

免疫检查点抑制剂相关动脉粥样硬化性心血管疾病研究进展

陆睿¹ 廖祎¹ 王敏¹ 林心情² 鲁明军¹

(1. 广州医科大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510120; 2. 广州医科大学附属第一医院呼吸内科, 广东 广州 510120)

【摘要】近年来,免疫检查点抑制剂的出现改变了多种恶性肿瘤的治疗方式,但其常造成包括心血管系统在内的免疫相关不良事件。诸多对免疫检查点抑制剂治疗相关心血管不良事件的研究主要局限在心肌炎,而最近一些临床研究表明,免疫检查点抑制剂与动脉粥样硬化的发展和恶化可能相关。现就免疫检查点抑制剂相关动脉粥样硬化性心血管疾病可能的病理机制及临床意义进行综述,以期提高临床医生对动脉粥样硬化性心血管疾病的意识并警惕其发生。

【关键词】免疫检查点抑制剂;动脉粥样硬化性心血管疾病;免疫相关不良事件;机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.010

Immune Checkpoint Inhibitor Related Atherosclerotic Cardiovascular Disease

LU Rui¹, LIAO Yi¹, WANG Min¹, LIN Xinqing², LU Mingjun¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliate Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China; 2. Department of Respiratory, The First Affiliate Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China)

【Abstract】 While immune checkpoint inhibitors have transformed how some malignant tumors are treated in recent years, it has also resulted in the occurrence of unique immune-related adverse events, including the cardiovascular system. Some recent clinical research suggests that immune checkpoint inhibitors may be connected to the onset and progression of atherosclerosis, however many investigations on cardiovascular adverse events due to treatment with immune checkpoint inhibitors are primarily limited to myocarditis. This article reviews the possible pathological mechanism and clinical significance of immune checkpoint inhibitors related atherosclerotic cardiovascular disease, in order to improve clinicians' awareness of atherosclerosis cardiovascular disease and guard against its occurrence.

【Keywords】 Immune checkpoint inhibitor; Atherosclerotic cardiovascular disease; Immune-related adverse event; Mechanism

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是一类针对抑制 T 细胞活化的调节性免疫检查点分子的单克隆抗体。ICI 通过阻断共抑制信号通路,增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫,从而促进免疫介导的肿瘤细胞清除。目前,主要的免疫检查点分子包括程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1), 其配体程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)。多种针对这些分子的单克隆抗体已被批准,在临床上应用于各种恶性肿瘤^[1]。然而,ICI 给肿瘤的治疗带来革命性变化的同时也带来了广泛的免疫相关不良事件。最近,有报道称 ICI 可能导致心肌炎以外的心血管相关不良反应。如 Drobni 等^[2]发现,接受 ICI 治疗的患者动脉

粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险增加,ICI 与 ASCVD 风险增加可能存在联系。现就 ICI 相关 ASCVD 机制和临床意义研究进展做一综述,旨在探讨 T 细胞介导的免疫在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生中的作用,以及已批准和实验性 ICI 对 AS 的分子效应。笔者还强调了 ICI 相关 ASCVD 危险因素的研究现状及有前景的治疗策略。

1 免疫检查点作用机制

免疫检查点是在免疫细胞上表达,能调节免疫激活程度的一系列分子。免疫检查点降低自身免疫的概率,在免疫激活过程中保护正常组织免受损伤。其中,存在几种机制来防止免疫过度激活和促进自身耐受。T 细胞的激活需共刺激信号的存在,共刺激信号

包括 T 细胞表面的 CD28 与抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 上的 B7-1 (CD80) 或 B7-2 (CD86) 的结合。另一种机制是免疫检查点分子诱导共抑制信号, 包括 CTLA-4 和 PD-1 受体。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞通过分泌转化生长因子- β 和白细胞介素 (interleukin, IL)-10 促进 PD-1 在 T 细胞上的表达^[3]。此外, 肿瘤免疫中 T 细胞上的 PD-1、CTLA-4 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 表达维持在高水平状态, 其抑制 T 细胞活化和增殖, 从而导致 T 细胞耗竭^[4]。在过去的十余年里, 以 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 为作用靶点的 ICI 可调节机体自身的免疫反应且发挥抗肿瘤作用^[5]。

2 ICI 治疗与 AS 事件相关

2.1 AS 机制

众所周知坏死核心的形成是 AS 中慢性炎症的标志, 由泡沫细胞、细胞外脂质颗粒和细胞碎片组成。在 AS 形成的早期阶段是由保留在大动脉和中动脉壁中的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 触发的, 当其被修饰形成氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 时, 触发内皮细胞表达细胞间黏附分子、巨噬细胞趋化因子, 使单核细胞穿过血管内膜募集到被修饰的 LDL, 分化为巨噬细胞^[6]。巨噬细胞根据其微环境分化为不同亚型, 当受到游离脂肪酸、氧化脂质和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等细胞因子刺激分化为经典激活的促炎表型, 而受到 IL-4、IL-13 和 IL-10 等细胞因子刺激则分化为替代激活的抗炎表型^[7]。其中促炎的巨噬细胞在早期 AS 斑块中占主导地位, 负责吞噬 ox-LDL 并产生炎症细胞因子, 导致泡沫细胞和坏死核心的形成。

近年来有研究^[8]揭示 AS 中存在广泛的 T 细胞免疫耐受失调, 并以 AS 斑块最为明显, CD8⁺ T 细胞、辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 都已在 AS 斑块中被鉴定。斑块内 T 细胞免疫检查点受损的现象为: (1) 幼稚 T 细胞迁移到内皮下并被 APC 激活。(2) CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 Treg 克隆扩增。(3) Th1 通过分泌促炎细胞因子 (IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α 、IL-2、IL-3) 和淋巴毒素来诱导 AS 病变中的慢性炎症并促进泡沫细胞的形成, 从而促进 AS 的发展^[9]。其中 IFN- γ 通过影响巨噬细胞极化和损害内皮细胞促进 AS^[10], 而肿瘤坏死因子- α 可通过促进促炎细胞因子的分泌, 以及上调内皮细胞表面表达的黏附分子来触发和维持局部炎症反应^[11]。(4) Th17/Treg 失衡参与 AS 病变的发生、发展^[12]。Treg 通过分泌 IL-10 和转化生长因子- β 以及抑制促炎效应 T 细胞的增殖来发挥其 AS 保护

特性^[13]。研究^[14]表明, 免疫诱导的 Treg 的产生可减轻小鼠的 AS。Th17 在不同的环境下可表达促进 (如 IL-6、粒细胞集落刺激因子、趋化因子) 或抑制 (如 IL-17、IL-10) AS 的炎症分子^[15]。(5) 最近有研究^[16]表明, CD8⁺ T 细胞是 AS 的关键细胞群, 与 CD4⁺ T 细胞相比, CD8⁺ T 细胞在人类 AS 斑块中比率更高。CD8⁺ T 细胞具有促 AS 和 AS 保护双重作用^[15]。在 AS 中, CD8⁺ T 细胞被募集到炎症部位^[17]。关于 CD8⁺ T 细胞如何迁移到病变部位, 目前还知之甚少, 但有研究^[18]发现表达在内皮细胞上的趋化因子受体 CX3CR1 可将 CD8⁺ T 细胞募集到炎症部位。

2.2 ICI 治疗与 AS 事件有关

目前相关的动物及细胞研究^[19]一致表明, 免疫检查点 (PD-1、PD-L1 及 CTLA-4) 是 AS 过程中重要的负向调控因子。采用¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层成像检测 ICI 治疗的小鼠血管炎症变化, 结果显示斑块中主要由 T 细胞驱动的炎症反应, 促进 AS 向临床不利的晚期病变发展^[20]。相应地, 临床研究提供了大量证据来支持实验研究中的发现。在一项针对 22 项临床试验的涉及单药 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的临床试验的荟萃分析^[21]中, 有 1% 可能出现心肌梗死或缺血性卒中。在一项配对队列研究^[2]中, 接受 ICI 治疗的患者发生 ASCVD 的风险是对照组的 3 倍 ($HR = 3.3, 95\% CI 2.0 \sim 5.5, P < 0.001$), 此现象可能与 ICI 所致的 AS 进程加速有关。

3 ICI 相关性 AS 病理机制

许多临床前研究已探索了 ICI 治疗通过共抑制信号阻断或共刺激信号激动作用调节 T 细胞活化, 并促进 AS。其中 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的基因敲除模型和药理调节已被用于阐明这些共抑制蛋白在动物模型 AS 发生中的作用。同时针对新型共刺激和共抑制免疫检查点与 AS 相关的分子途径正在研究中。

3.1 B7-1/B7-2 和 CD28/CTLA-4 通路

B7-1/B7-2 和 CD28/CTLA-4 通路是免疫检查点最经典通路之一。在小鼠模型中, 由于 B7-1 和 B7-2 的缺乏, T 细胞共刺激信号减少导致病变向更复杂的纤维化表型进化的延迟^[22]。而在 ApoE^{-/-}小鼠中过度表达共抑制性 CTLA-4 可抑制效应 T 细胞介导的免疫反应和 AS 的发展, 并导致 Treg 显著减少^[19]。最近的一项生物信息学研究^[23]确定, CD86 基因在调节免疫活性细胞如 CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞中发挥作用, 且与 AS 的进展有关。阿巴西普是美国食品药品监督管理局批准的首个阻断 CD80/CD86 介导的共刺激的药物, 是一种 IgG1-CTLA-4 融合蛋白。阿巴西普对 CD28-CD80/86 共刺激性 T 细胞活化的抑制可显著防止高

胆固醇血症模型小鼠 AS 的加速发展,同时减少 IFN- γ 血浆浓度^[24]。反之,用 CTLA-4 抑制剂治疗癌症患者可能会加重 ASCVD 的风险^[25]。

3.2 PD-1/PD-L1 通路

PD-1/PD-L1 通路通过抑制 T 细胞活化和其效应细胞功能,在血管炎性疾病的发病中发挥重要作用^[26]。当 PD-1/PD-L1 通路被阻断时,CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞将被激活且分泌促 AS 细胞因子,如 IFN- γ 和 IL-2。随后,上述细胞因子刺激巨噬细胞和树突状细胞数量增加,进一步分泌促炎细胞因子以加速斑块炎症,导致斑块进展和破裂^[27]。一项动物实验研究^[20]表明,与对照组相比,使用 PD-1 抑制剂的 Ldlr^{-/-} 小鼠动脉斑块内 CD8⁺ T 细胞数量和坏死核心大小增加,并观察到内皮细胞活化增加,血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 的表达分别增加 2.2 倍和 1.6 倍。相反地,用 PD-1 激动剂治疗小鼠动脉斑块中 B 淋巴细胞、B1 淋巴细胞数量增加和 AS 保护循环的 ox-LDL 特异性 IgM 水平增加,而分泌促 AS 的 IFN- γ 的 CD4⁺ T 细胞数量减少,从而减缓 AS 发展^[28]。Li 等^[29]收集 59 例冠心病患者和 11 例健康志愿者的外周血,结果提示外周血 Treg 上共抑制分子 PD-L1 的表达与冠心病的严重程度呈负相关,可作为预测急性冠脉综合征的新指标。此外,一项基于人群的研究^[30]证实,与 PD-1 抑制剂使用者相比,PD-L1 抑制剂使用者发生新发复合心血管事件风险显著降低,原因可能是 PD-L1 抑制剂与 PD-1 抑制剂相比具有较弱的免疫介导作用,从而导致免疫介导的心脏毒性较少,但具体机制不详,尚需进一步研究证实。

3.3 CD40/CD40L 通路

CD40/CD40L 通路是肿瘤坏死因子-肿瘤坏死因子受体家族中一种非常重要的共刺激免疫检查点,激活后可增强抗肿瘤免疫反应并促进肿瘤细胞凋亡。目前,抗 CD40 激动剂抗体(如塞鲁单抗和达西组单抗)对各种血液和恶性实体肿瘤的作用正在进行临床试验^[31]。一些研究^[32]表明,CD40/CD40L 通路对 AS 形成的作用机制可从三阶段予以阐述,即斑块的形成、进展和斑块的不稳定破裂。在实验室动物模型中,阻断 CD40/CD40L 相互作用可减少 AS 并将脆弱的斑块转化为稳定的斑块^[33]。Lacy 等^[34]的最新数据表明,CD40L 缺失在 AS 中的不同作用取决于细胞来源的不同,缺乏 CD40L 的 CD4⁺ T 细胞向 Th1 极化受阻,导致 IFN- γ 分泌减少,而缺乏 CD40L 的血小板可导致 AS 血栓形成减少。总之,阻断 CD40/CD40L 的相互作用有望成为治疗 AS 的潜在靶点。相反,随着 CD40/CD40L 激动剂在肿瘤免疫治疗临床试验中的研

究,必须考虑其对心血管疾病的影响。

3.4 GITR-GITRL 通路

糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR) 是 T 细胞和自然杀伤细胞表面的共刺激受体,与在 APC 和内皮细胞上表达的 GITR 配体 (GITR ligand, GITRL) 结合^[35]。GITR-GITRL 信号传导导致 T 细胞激活、增殖、存活,并抑制 Treg 的活性。然而,在人类临床试验中 GITR 激动剂抗体治疗效果有限,但与抗 PD-1 抗体联合可提高抗肿瘤疗效^[36]。在心血管疾病患者中,AS 斑块的免疫组织化学分析显示, GITR 存在于斑块巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞和 T 细胞中^[37]。与健康对照组相比,心血管疾病患者的血浆中可溶性 GITR 水平升高。此外, GITR 可驱动 AS,并与人颈动脉不稳定斑块表型和不良脑血管事件有关^[37]。因此, GITR 激动剂抗体与其他 ICI (如 PD-1) 联合应用在癌症免疫治疗中可能有益,但可能加重 AS。

4 ICI 相关 ASCVD 的流行病学、危险因素及治疗

近年来,一些临床研究表明 ICI 给药后 ASCVD 的发病率增加,如缺血性卒中和冠状动脉疾病等发生率显著增加。一项大型单中心回顾性研究^[3]表明,接受 ICI 治疗的患者 2 年后发生 ASCVD 的风险增加 >4 倍 ($HR = 4.8, 95\% CI 3.5 \sim 6.5, P < 0.001$), 其中心肌梗死风险增加 >4 倍 ($HR = 4.8, 95\% CI 2.8 \sim 8.1, P < 0.001$), 冠状动脉血运重建增加 >3 倍 ($HR = 3.2, 95\% CI 1.5 \sim 6.1, P < 0.001$) 和缺血性卒中风险增加 3 倍 ($HR = 3.0, 95\% CI 1.4 \sim 5.5, P < 0.001$)。提高对 ICI 相关心血管疾病和危险因素的认识是预防这些不良事件重要的第一步。然而,传统的心血管疾病危险因素对 ICI 相关 ASCVD 的影响尚不清楚。一项研究^[38]表明,高血压、血脂异常、既往心血管疾病或亚临床 AS 患者发生 ASCVD 的风险更高。但其他研究^[2]发现,ICI 相关心血管事件与年龄、性别、糖尿病、既往心血管疾病、高脂血症或吸烟等因素之间无显著相关性。

目前建议对于 ICI 治疗的患者应接受全面的心血管风险评估和预防 AS 的药物治疗。近期发表的一项针对 3 项随机临床研究的分析^[39]表明,联合强化降脂和抗炎治疗可能会成为未来 ASCVD 的标准治疗。同样的,同时使用他汀类药物或皮质类固醇的 ICI 治疗的癌症患者与不使用的患者相比,AS 斑块进展减少约 50%^[2]。但无疑需大规模的前瞻性临床研究来进一步评估他汀类药物在这种情况下有效性和安全性。由于皮质类固醇的不良反应以及对 ICI 疗效的潜在负

面影响限制其临床适用性。此外,美国食品药品监督管理局批准抗炎药秋水仙碱用于已有 AS 性疾病的患者或有多个心血管疾病危险因素成年人。多项临床试验^[40]证实了使用秋水仙碱抗炎治疗可减少主要不良心血管事件的发生。但秋水仙碱能否减少 ICI 相关的 AS 性疾病的发生目前尚不清楚,需进一步临床试验证实。

5 结论

综上所述,T 细胞在 AS 斑块形成和维持的过程中起关键调节作用,许多研究已证明各种免疫检查点通路通过调控 T 细胞的免疫反应,在 AS 的发展中发挥潜在作用。临床前研究还未明确免疫检查点的改变将如何影响 AS 的每个阶段,未来还需进一步研究。目前临床研究已注意到 ICI 的使用与加速 AS 和 ASCVD 之间存在关联,因此临床工作中必须仔细考虑接受 ICI 治疗的患者发生主要不良心血管事件的风险。随着 ICI 给药后 ASCVD 的发病率增加,未来值得研究危险因素及潜在的药物治疗选择。他汀类药物和抗炎药治疗的作用应在动物模型中进行探索并需进行随机对照试验来证明其有效性和安全性。

参考文献

- [1] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16):1535-1546.
- [2] Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2020, 142(24):2299-2311.
- [3] Sun Z, Fourcade J, Pagliano O, et al. IL10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific CD8⁺ T cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8):1635-1644.
- [4] Chow A, Perica K, Klebanoff CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(12):775-790.
- [5] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. *Immunity*, 2018, 48(3):434-452.
- [6] Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6):1120-1126.
- [7] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):20-33.
- [8] Wang Z, Zhang X, Lu S, et al. Pairing of single-cell RNA analysis and T cell antigen receptor profiling indicates breakdown of T cell tolerance checkpoints in atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(3):290-306.
- [9] Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, et al. Dynamic T cell—APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9):3114-3126.
- [10] Lee LY, Oldham WM, He H, et al. Interferon- γ impairs human coronary artery endothelial glucose metabolism by tryptophan catabolism and activates fatty acid oxidation[J]. *Circulation*, 2021, 144(20):1612-1628.
- [11] Kim CW, Oh ET, Park HJ. A strategy to prevent atherosclerosis via TNF receptor regulation[J]. *FASEB J*, 2021, 35(3):e21391.
- [12] Wang Q, Wang Y, Xu D. Research progress on Th17 and T regulatory cells and their cytokines in regulating atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:929078.
- [13] Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2):280-287.
- [14] Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4⁺ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B [J]. *Circulation*, 2018, 138(11):1130-1143.
- [15] Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7):387-401.
- [16] Vallejo J, Cochain C, Zerneck A, et al. Heterogeneity of immune cells in human atherosclerosis revealed by scRNA-Seq [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13):2537-2543.
- [17] Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzis P, et al. Single-cell RNA-Seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2018, 122(12):1661-1674.
- [18] Kolbus D, Ramos OH, Berg KE, et al. CD8⁺ T cell activation predominate early immune responses to hypercholesterolemia in Apoe^{-/-} mice [J]. *BMC Immunol*, 2010, 11:58.
- [19] Matsumoto T, Sasaki N, Yamashita T, et al. Overexpression of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 prevents atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6):1141-1151.
- [20] Poels K, van Leent MMT, Boutos C, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy aggravates T cell-driven plaque inflammation in atherosclerosis [J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(4):599-610.
- [21] Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(suppl 1):S8-S20.
- [22] Buono C, Pang H, Uchida Y, et al. B7-1/B7-2 costimulation regulates plaque antigen-specific T-cell responses and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(16):2009-2015.
- [23] Zhao B, Wang D, Liu Y, et al. Six-gene signature associated with immune cells in the progression of atherosclerosis discovered by comprehensive bioinformatics analyses [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020:1230513.
- [24] Ewing MM, Karper JC, Abdul S, et al. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strongly influence accelerated atherosclerosis development [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):1965-1974.
- [25] Johnson DB, Nebhan CA, Moselehi JJ, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4):254-267.
- [26] Veluswamy P, Wacker M, Scherner M, et al. Delicate role of PD-L1/PD-1 axis in blood vessel inflammatory diseases: current insight and future significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8159.
- [27] Ali AJ, Makings J, Ley K. Regulatory T cell stability and plasticity in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2020, 9(12):2665.
- [28] Grievink HW, Smit V, Verwilligen RAF, et al. Stimulation of the PD-1 pathway decreases atherosclerotic lesion development in Ldlr deficient mice [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:740531.
- [29] Li SH, Chen WJ, Yan M, et al. Expression of coinhibitory PD-L1 on CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells is elevated in patients with acute coronary syndrome [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(7):598-603.
- [30] Zhou J, Lee S, Lakhani I, et al. Adverse cardiovascular complications following prescription of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors: a propensity-score matched cohort study with competing risk analysis [J]. *CardioOncology*, 2022, 8(1):5.
- [31] Richards DM, Sefrin JP, Gieffers C, et al. Concepts for agonistic targeting of CD40 in immuno-oncology [J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2020, 16(2):377-387.

- increasing TMAO production via manipulating gut microbiota and flavin monooxygenase 3 [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2077602.
- [20] 陈曼, 刘洪涛, 林相豪, 等. 基于肠道菌群及胆汁酸代谢探讨动脉粥样硬化的发病机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(5):709-713.
- [21] Sieckmann T, Kirschner KM. Polyamines, metabolites and metabolomics [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(3):e13480.
- [22] Lin Y, Wu SH, Wang XH, et al. Associations of imbalance of intestinal flora with severity of disease, inflammatory factors, adiponectin, and vascular endothelial function of hypertension patients [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(2):165-173.
- [23] Tsutsumi R, Yamasaki Y, Takeo J, et al. Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora [J]. *Transl Res*, 2021, 237:16-30.
- [24] Wang Z, Hazen J, Jia X, et al. The nutritional supplement *L*-alpha glycerylphosphorylcholine promotes atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13477.
- [25] Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1407-1421.
- [26] Zhang XN, Yu ZL, Chen JY, et al. The crosstalk between NLRP3 inflammasome and gut microbiome in atherosclerosis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 181:106289.
- [27] 陈雯雯, 拜年, 管娜, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄连治疗高血脂血症的作用机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(9):1020-1028.
- [28] 徐卓, 项想, 尚尔鑫, 等. 丹参总酚酸对 2 型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用[J]. *药学学报*, 2021, 56(4):1035-1048.
- [29] 黄敏, 杨燕. 丹参酮 II A 联合 CASC2 对甲状腺瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(5):947-955.
- [30] 吴睿婷, 付王威, 万敏, 等. 黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖血脂调节及肠道菌群的影响[J]. *食品科学*, 2022, 43(5):91-102.
- [31] Zhang Y, Gu Y, Chen Y, et al. Dingxin Recipe IV attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism through LXR- α /SREBP1 pathway and modulating the gut microbiota in ApoE^{-/-} mice fed with HFD [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266:113436.
- [32] Li X, Liu Y, Guo X, et al. Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75(8):1227-1236.
- [33] Yadav R, Khan SH, Mada SB, et al. Consumption of probiotic *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898-fermented milk attenuates dyslipidemia, oxidative stress, and inflammation in male rats fed on cholesterol-enriched diet [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2):509-518.
- [34] Xu D, Feng M, Chu Y, et al. The prebiotic effects of oats on blood lipids, gut microbiota, and short-chain fatty acids in mildly hypercholesterolemic subjects compared with rice: a randomized, controlled trial [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:787797.
- [35] Pathak P, Helsley RN, Brown AL, et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(6):H1474-H1486.
- [36] Lei L, Zhao N, Zhang L, et al. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:950826.
- [37] Huang WC, Tung CL, Yang YSH, et al. Endurance exercise ameliorates Western diet-induced atherosclerosis through modulation of microbiota and its metabolites [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3612.
- [38] Luissint AC, Williams HC, Kim W, et al. Macrophage-dependent neutrophil recruitment is impaired under conditions of increased intestinal permeability in JAM-A-deficient mice [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(3):668-678.
- [39] Terzo S, Mulè F, Caldara GF, et al. Pistachio consumption alleviates inflammation and improves gut microbiota composition in mice fed a high-fat diet [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1):365.
- [40] Zeng S, Yi R, Tan F, Sun P, et al. *Lactobacillus plantarum* HFY05 attenuates carrageenan-induced thrombosis in mice by regulating NF- κ B pathway-associated inflammatory responses [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:813899.
- [41] 雍晨, 黄国顺, 葛宏伟, 等. 中医药调节肠道菌群代谢产物氧化三甲胺干预慢性肾脏病及其并发症的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2):321-328.
- [42] Reiner MF, Müller D, Gobatto S, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2019, 174:40-47.
- [43] Vadaq N, Schirmer M, Tunjungputri RN, et al. Untargeted plasma metabolomics and gut microbiome profiling provide novel insights into the regulation of platelet reactivity in healthy individuals [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(4):529-539.

收稿日期:2023-08-03

(上接第 144 页)

- [32] Yuan M, Fu H, Ren L, et al. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis [J]. *Cardiology*, 2015, 131(1):1-12.
- [33] Lutgens E, Lievens D, Beckers L, et al. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2):391-404.
- [34] Lacy M, Bürger C, Shami A, et al. Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3754.
- [35] Shevach EM, Stephens GL. The GITR-GITRL interaction: co-stimulation or contrasuppression of regulatory activity? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(8):613-618.
- [36] Zappasodi R, Sirard C, Li Y, et al. Rational design of anti-GITR-based combination immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(5):759-766.
- [37] Shami A, Atzler D, Bosmans LA, et al. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related protein (GITR) drives atherosclerosis in mice and is associated with an unstable plaque phenotype and cerebrovascular events in humans [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(31):2938-2948.
- [38] Bar J, Markel G, Gottfried T, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 120:122-131.
- [39] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials [J]. *Lancet*, 2023, 401(10384):1293-1301.
- [40] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.

收稿日期:2023-07-27