

综述



付毅, 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系研究员, 北京大学博雅青年学者。2009年获北京大学医学部生理学博士学位。2009–2012年在澳大利亚Baker IDI Heart and Diabetes Institute从事博士后研究工作。主要研究方向为血管炎症与动脉粥样硬化。目前在*Circulation*、*Cell Res*、*Circ Res*、*Blood*、*J Am Soc Nephrol*等杂志发表论文40余篇, 并获国家自然科学基金优秀青年基金项目资助和教育部自然科学一等奖等奖励。现任中国生理学会基础生物学专业委员会委员和青年工作委员会委员以及北京市生理科学会理事等。

免疫微环境与高血压

沈一聪, 付毅*

(北京大学医学部, 生理学与病理生理学系, 血管稳态与重构全国重点实验室, 北京 100191)

摘要: 心血管疾病是我国居民的首位死因, 而高血压是我国发病人数最多的心血管疾病。免疫系统参与维持各种生理活动, 且与血管稳态及心血管疾病密切相关。由免疫细胞和组织局部产生的细胞因子构成免疫微环境调控血管、心脏、肾脏和大脑中枢等器官的功能, 参与高血压的发生发展。迄今为止, 众多的研究表明, 针对免疫微环境中的免疫细胞或细胞因子可以降低血压, 具有潜在干预高血压的治疗效应, 进而降低心血管疾病风险。本文将对这些研究进行综述, 总结免疫微环境如何参与高血压发生发展, 并为治疗高血压提供新的临床思路、研发新的治疗策略。

关键词: 免疫微环境; 免疫细胞; 细胞因子; 高血压

Immune microenvironment and hypertension

SHEN Yicong, FU Yi*

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Cardiovascular disease is the first cause of death among Chinese residents, and hypertension is the most common cardiovascular disease in China. The immune system is involved in maintaining various physiological activities and is closely related to vascular homeostasis and cardiovascular disease. The immune microenvironment composed of immune cells and cytokines produced by local tissues regulates the function of blood vessels, heart, kidney and central system, and participates in the occurrence and development of hypertension. To date, numerous studies have shown that targeting immune cells or cytokines in the immune microenvironment can reduce blood pressure and have potential therapeutic effects on hypertension, thereby

收稿日期: 2023-06-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170499); 北京大学医学部人才专项经费(BMU2022RCZX011)

第一作者: E-mail: 1041277024@qq.com

*通信作者: E-mail: yi.fu@bjmu.edu.cn

reducing the risk of cardiovascular disease. This paper will review these studies and summarize how the immune microenvironment is involved in the development of hypertension and provide new clinical ideas and new treatment strategies for the treatment of hypertension.

Key Words: immune microenvironment; immune cell; cytokine; hypertension

高血压是全因患病率和死亡率的独立危险因素, 它所导致的相关靶器官(心、脑、肾)损伤可显著增加包括冠心病、心衰和周围血管病等在内的心血管疾病的风险^[1]。据全球统计数据, 约1/4的人口患高血压。收缩压每增加20 mmHg或舒张压每增加10 mmHg, 脑卒中和心梗的风险则增加超过一倍; 相反, 收缩压每下降5 mmHg可使卒中死亡率下降14%。可见, 针对高血压的降压治疗对于缓解心血管疾病进展、降低相关死亡风险尤为重要。目前, 单独或联合使用降压药(血管紧张素转化酶抑制剂ACEI、血管紧张素受体阻断剂ARB、 β 肾上腺素受体阻断剂、钙离子拮抗剂、利尿剂以及近年来广泛用于临床的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂ARNI等)可以一定程度和范围地降低血压和改善高血压相关靶器官损伤, 但仍有10%~15%的患者血压不能很好地得到控制以降低急性心血管事件风险^[2,3], 说明对于高血压的发病机制仍有待进一步的深入探索, 亟需发现新的潜在干预靶点和策略。

目前, 关于高血压的生理机制主要涉及血管阻力、心输出量和循环血量增加以及交感神经系统兴奋性增强等。因此, 高血压与血管、心脏、肾脏和神经中枢等器官系统病变相关。慢性炎症反应在高血压的发生发展中扮演了重要角色。免疫细胞包括单核巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和树突状细胞等。在固有免疫中, 血管和肾脏等器官中的单核细胞、中性粒细胞、树突状细胞促进血压升高^[4,5]; 在适应性免疫中, B淋巴细胞和T淋巴细胞的活化均参与高血压形成^[6,7]。细胞因子是由多种细胞(免疫细胞或非免疫细胞)分泌的具有广泛生物学活性的小分子蛋白质, 主要通过自分泌、旁分泌或内分泌途径发挥作用, 调控细胞间的互作及组织局部炎症反应。在高血压患者和高血压动物模型中, 可在循环系统、血管、心脏、肾脏以及交感神经中枢等组织和器官检测

到免疫细胞浸润增多和炎症反应, 并且以慢性且持续的状态存在^[8], 提示组织局部由免疫细胞和细胞因子组成的免疫微环境参与了高血压相关脏器损伤, 参与了高血压的发生发展。本文将阐述免疫系统、炎症以及免疫微环境如何参与高血压进程, 为高血压提供新的临床治疗思路、研发新的治疗策略。

1 免疫细胞

1.1 固有免疫细胞与高血压

单核巨噬细胞是固有免疫中的关键角色, 可以识别和吞噬内源性细菌和宿主源性分子, 产生炎症细胞因子, 并促进免疫细胞募集。单核细胞包括经典型单核细胞, 发挥巡回监管的功能, 而非经典型单核细胞则有促进炎症的作用。随着人体中高血压水平的升高, 经典型单核细胞呈进行性减少, 中间型和非经典型单核细胞的百分比随之增加^[9]。此外, 多种高血压动物模型, 包括血管紧张素 II (Ang II) 诱导高血压模型、醋酸脱氧皮质酮-盐(deoxycorticosterone acetate-salt, Doca-salt)诱导高血压模型、自发性高血压大鼠模型等, 均发现单核细胞参与血压升高和靶器官损害^[10]。LysM (+)单核细胞促进Ang II 诱导的高血压、氧化应激和血管损伤^[4]。巨噬细胞的敲除可以抑制DOCA盐诱导的高血压和血管氧化应激^[11]。这些结果表明, 单核巨噬细胞参与高血压的形成且与氧化应激关系密切。但也有报道称, 皮肤真皮层中巨噬细胞可分泌血管内皮生长因子, 刺激淋巴管生成, 进而促进钠的清除和抑制血压^[10]。这些报道提示, 不同亚型、不同组织分布的单核巨噬细胞在高血压中的作用可能不一致, 有待进一步研究。中性粒细胞是固有免疫的重要组成部分, 受刺激可以产生大量的细胞因子和超氧阴离子, 进而发挥功能。中性粒细胞在高血压中的作用尚未明确, 但在人群研究中, 循环血中性粒细胞的数

量与高血压患病风险呈正相关^[12,13]。中性粒细胞产生的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)可能参与了高血压的发生发展。MPO生成的次氯酸抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的亚细胞定位, 次氯酸还可以与L-精氨酸反应抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成, 或通过降低eNOS辅因子NADPH的活性抑制eNOS活性。对于中性粒细胞在高血压中的作用研究有待进一步验证。

1.2 适应性免疫细胞与高血压

T和B淋巴细胞是适应性免疫的关键组成部分, 调节固有免疫并受固有免疫的影响。T细胞在胸腺中成熟后转移至淋巴器官(如脾脏和淋巴结), 被抗原呈递细胞激活后发挥作用。B淋巴细胞可以检测和处理抗原以及产生抗体。淋巴细胞参与高血压的发生与细胞因子的释放, 与血管和肾脏等靶器官浸润有关。在高血压患者中, IgG、IgM和IgA抗体水平增高^[7]。B细胞活化因子受体的敲除可以减轻Ang II诱导的高血压。早期研究表明, 在DOCA盐高血压模型中, 与遗传性胸腺发育不全的裸鼠相比, 正常胸腺功能的小鼠血压显著增高, 且出现明显的炎症细胞浸润等病理改变^[14]。将肾梗死大鼠的淋巴结细胞转移至正常大鼠中可以引起高血压^[15]。敲除*RAG-1*基因表现为B淋巴细胞和T淋巴细胞缺乏, 而*RAG-1*敲除可以抑制Ang II或DOCA盐诱导的小鼠高血压和Dahl盐敏感大鼠高血压和肾损害, 这一作用与T细胞有关而非B细胞^[6]。Treg细胞可以抑制效应T细胞的作用, 有报道明确, Treg细胞的输注减轻了Ang II诱导的高血压和血管损伤^[16,17]。B细胞和T细胞之间可能存在相互作用来参与高血压的发生发展。

2 细胞因子

2.1 白介素-17(interleukin-17, IL-17)与高血压

IL-17主要是由一类独特的CD4⁺ T细胞即Th17细胞产生的。除Th17细胞外, γ/δ T细胞、B细胞以及其他各种细胞也可产生IL-17^[18]。IL-17有6种亚型, 包括A-F亚型。其中, IL-17A和IL-17F在结构、功能和表达方面最为密切相关^[19]。IL-17A和IL-17F作为同源或异源二聚体结合到IL-17受体复合物上。IL-17A与多种自身免疫性疾病相关^[19],

包括银屑病、哮喘、克罗恩病和类风湿性关节炎等^[18,20,21]。IL-17A的单抗及其受体IL-17RA的抗体已经进入临床试验研究阶段^[22,23]。越来越多的研究证明, IL-17A在高血压中发挥至关重要的作用。在Ang II诱导高血压小鼠模型中, 小鼠T细胞中IL-17A表达上调, 且高血压患者血浆中IL-17A水平增加。与对照组小鼠相比, *IL-17A*敲除小鼠降低Ang II诱导的高血压, 且改善了内皮功能障碍^[24]。同时, 在*IL-17A*缺失小鼠中, Ang II诱导的ROS生成增加显著减轻, 血管炎症细胞浸润显著减少^[24]。体外细胞实验也证实, IL-17A刺激可以上调平滑肌细胞的多种细胞因子和趋化因子的表达, 包括CSF3、CCL7、CCL8、CXCL2^[24]。在高血压小鼠肾脏和主动脉中, IL-17A的主要T细胞来源是Th17细胞和 $\gamma\delta$ T细胞, 其他T细胞亚群对IL-17A的贡献较小^[25]。随后, 有研究证实了IL-17A在高血压中的作用机制, IL-17A通过Rhok依赖途径上调eNOS Thr495位点磷酸化, 该位点的磷酸化导致eNOS与钙调蛋白的结合受到抑制, 进而引起NO产生减少^[26,27]。小鼠在体输注IL-17A蛋白可引起血压的升高^[28]。最近, 有研究证实了IL-17A对阻力血管的影响, IL-17A输注使血压升高, 诱导肠系膜动脉向内肥厚性重塑和僵硬。然而在使用肼丙酮和氢氯噻嗪治疗高血压时, 发现IL-17A对血管重塑和硬度的影响仍然存在, 提示IL-17A的这些影响是直接的且不依赖于血压的升高^[29], 并且IL-17A的中和抗体可以减轻Ang II诱导的高血压模型的肠系膜动脉重塑。在血管紧张素II诱导的高血压模型中, 也发现IL-17A可以引起神经血管内皮细胞的损伤, 且与ROS有关^[30]。有研究表明, 在使用T细胞特异性IL-17A过表达的小鼠模型中, 小鼠主动脉内皮依赖性舒张功能受损, 主动脉呈现轻微纤维化病变, 但血压并不升高且无显著性血管壁炎症细胞浸润^[31]。这些研究均表明, IL-17A参与了高血压的形成及血管病变, 且与调控eNOS活性、炎症细胞浸润、ROS生成等相关。

与其他组织相比, 肾脏几乎没有再生能力, 一旦受损, 就无法生成新的肾单位。而肾损害也是高血压的重要并发症。IL-17A在高血压肾损害中起重要作用。在Ang II诱导高血压模型中发现, *IL-17A*缺乏小鼠可减轻高血压诱导的蛋白尿, 表明

肾小球滤过屏障的受损受到了保护作用^[32]。在输注Ang II 4周模型中,于最后2周注射IL-17A、IL-17F或IL-17RA的中和抗体,发现IL-17A或IL-17RA的中和抗体而不是IL-17F的中和抗体可以减少肾脏和血管的淋巴细胞浸润,降低肾脏纤维化标志物TGF β 的表达,降低血压进而阻止蛋白尿的进展^[25]。IL-17A在钙调神经磷酸酶抑制剂诱导的高血压模型中也发挥重要作用。钙调磷酸酶抑制剂包括环孢素A和他克莫司,是器官移植后常用的免疫抑制剂;其主要不良反应是肾毒性和高血压。免疫系统的激活可促进高血压和肾损害,那么免疫抑制剂导致高血压和肾损害的这一结果显然是矛盾的。而这悖论可以解释为:虽然使用钙调磷酸酶抑制剂后T细胞的总数减少,但产生IL-17A的Th17细胞却增加了,并且抗炎调节性T细胞减少了。在钙调神经磷酸酶抑制剂模型中也证实了IL-17A的中和抗体可预防高血压、内皮功能障碍和肾小球损伤^[33]。这些都提示我们,IL-17A可能是治疗高血压的重要靶点。然而也存在一些相反的结论。有研究显示,IL-17A中和抗体对血压或蛋白尿没有影响^[34],IL-17A缺乏却加重了肾脏损伤^[35]。这些研究结果的不一致性可能与所采用的模型和中和抗体剂量不同等原因有关。绝大多数研究和证据支持IL-17A在促进肾损伤方面的关键作用,并表明针对IL-17A的治疗可能对原发性钙调磷酸酶抑制剂诱导的高血压有益。

在人群研究中,高血压患者的血浆IL-17A^[24]水平显著升高,血液中产生IL-17A的T辅助细胞增加^[36]。在高血压前期人群中,循环血中IL-17A水平与收缩压相关^[37]。在HIV患者中,高血压患者的血浆IL-17A和IL-6水平高于正常血压患者^[38]。这些均说明IL-17A与高血压密切相关。此外,有报道研究了血液透析终末期肾病患者IL-17A与血压的关系,发现与易控制的高血压患者相比,顽固性高血压患者的循环IL-17A显著性升高。最值得注意的是,循环中IL-17A与平均动脉压之间存在线性关系^[39]。在高血压肾病患者的肾活检中存在表达IL-17A的T辅助细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的增加,这与小鼠高血压模型中的发现一致^[25,40]。大多数关于IL-17A在人类高血压中的研究只是具有相关性,但一项随机、双盲、安慰剂对照试验研究表明,抗IL-

17A苏金单抗治疗可改善中重度斑块性银屑病患者内皮功能^[41]。当然,还需要进行大规模的临床研究,以确定IL-17A是否可以作为降压和防治肾损害的治疗靶点。

2.2 白介素-6(interleukin-6, IL-6)与高血压

IL-6由多种细胞产生,包括DCs、巨噬细胞、单核细胞和血管组织细胞等^[42]。IL-6作用于受体IL-6R,IL-6R与跨膜蛋白gp130形成二聚体,gp130广泛表达,可激活JAK和下游信号转导以及转录激活因子STAT3。此外,IL-6可以与可溶性IL-6R结合,随后IL-6R与不表达IL-6R细胞的gp130结合,通过上述信号通路发挥作用。IL-6具有多种功能,包括刺激骨吸收、促进中性粒细胞趋化和诱导辅助T细胞极化等。IL-6可在多种炎症条件下表达上调,包括恶性肿瘤、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化和高血压等。IL-6R抗体托珠单抗已被证明对类风湿关节炎和幼年关节炎有效^[43]。

有证据表明,IL-6能促进高血压的发生发展。高血压患者中IL-6水平与血压存在相关性,血管紧张素受体拮抗剂可降低血浆中的IL-6水平^[44],螺内酯对难治性高血压的降压作用与其对IL-6和IFN- γ 的抑制有关^[45]。与此相一致的是,输注Ang II会增加IL-6的水平,而此效应被螺内酯阻断,提示是由于盐皮质激素受体的激活导致的^[46]。有报道,与野生型小鼠相比,IL-6敲除小鼠抑制高盐和Ang II诱导的高血压,并抑制蛋白尿的产生^[47]。在培养的皮质集合管细胞中,IL-6增加上皮钠通道^[48]的蛋白质表达水平和活性,后者具有增强钠水吸收的能力。此外,IL-6对高血压心肌重构、纤维化和心功能障碍有促进作用^[49]。以上研究提示,IL-6在高血压发生发展中发挥着重要作用。

2.3 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与高血压

IL-1 β 属于IL-1家族,表达于多种免疫细胞,如树突状细胞、单核细胞、中性粒细胞、B细胞和T细胞等,是参与炎症和疾病进展的重要循环细胞因子^[48,50-52]。NLRP3炎症小体将IL-1 β 切割成其活性形式IL-1 β 作用于IL-1受体,驱动Myd88和IL-1受体相关激酶的招募,促进NF- κ B的p65核转位,调控炎症蛋白(如TNF- α)^[53]的转录。

高血压患者血浆中IL-1 β 含量增高^[54]。肾炎合并高血压患者的血浆中IL-1 β 和IL-18水平升高^[55]。

不过也有报道称,与健康人群相比,原发性高血压患者外周血中IL-1RA水平增高,但TNF、IL-1和IL-6含量无差异^[56];然而原发性高血压患者外周血在脂多糖刺激下产生IL-1和IL-6的能力增强,而TNF的产生能力降低。这些研究结果提示,IL-1 β 具有促高血压作用。

IL-1 β 通过介导炎症信号和调节VSMC功能及ECM重构参与高血压的发生发展^[57]。IL-1在血压调节中的作用可能是通过NLRP3炎症小体加剧多种刺激引起的高血压反应。在高血压模型中,野生型小鼠肾脏炎症小体亚单位NLRP3、ASC和前caspase-1 mRNA表达水平增高,细胞因子pro-IL-1 β 、活性caspase-1和成熟IL-1 β 蛋白质表达水平升高,而炎症小体缺失则抑制这些基因和蛋白质的表达。同时,与野生型小鼠相比,炎症小体缺失小鼠抑制肾脏中IL-6、IL-17A、CCL2、ICAM-1和VCAM-1表达的增加,抑制巨噬细胞浸润和胶原蛋白沉积。给予炎症小体抑制剂MCC950可以逆转DOCA盐诱导的高血压^[55]。利用妊娠小鼠建立的Ang II诱导高血压模型中,NLRP3缺陷可以抑制Ang II诱导的高血压、蛋白尿和宫内生长受限,而炎症小体亚单位Asc缺失则没有类似效应^[58]。在高血压大鼠中,IL-1 β 与大鼠血压及心肌纤维化也密切相关^[59]。这些结果提示,炎症小体/IL-1 β 通路是高血压的潜在治疗靶点。

研究表明,颅内和静脉注射IL-1 β 可引起血压升高和心率增加,同时伴随着腹部交感神经兴奋^[60]。肾小管上皮细胞来源的IL-1 β 通过肾脏积累IL-6促进巨噬细胞向炎症表型极化,从而促进盐敏感性。抑制肾小管IL-1 β 合成可抑制巨噬细胞极化以及降低高血压^[61]。静脉注射IL-1抑制集合管钠重吸收,增加肾脏钠排泄^[62]。IL-1R1缺失或阻断IL-1R1可通过抑制肾单位的NKCC2共转运体减轻钠重吸收,从而抑制Ang II诱导的高血压^[63]。一项对肥胖患者的研究进一步证实,高血压的进展可能受到IL-1 β 通路的调控^[64]。该研究证实了IL-1R1受体抑制剂Anakinra在肥胖患者中具有调节血压的能力。在该研究中,短期或长期使用Anakinra可降低肥胖患者外周血管阻力,显著升高血管舒张剂血管紧张素1-7的水平。这表明Anakinra参与了肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节,通过血管紧张素

1-7诱导血管舒张来调节血压^[64]。与此相矛盾的研究结果是,IL-1 β 抑制剂canakinumab对血压无显著性影响。但canakinumab可降低心血管不良事件的发生率,表明canakinumab的心血管事件保护作用与血压变化无关^[65]。虽然在血压调控上存在互相矛盾的研究,但目前大多数研究认为,抑制IL-1 β 对心血管疾病具有保护作用。

2.4 白介素-10(interleukin-10, IL-10)与高血压

IL-10是II型细胞因子家族成员,具有抗炎活性。它由单核细胞、Th2淋巴细胞、肥大细胞、B细胞亚群、Treg细胞、树突状细胞和内皮细胞产生。IL-10有两个受体:CD210(IL-10R α)和IL-10R β 。IL-10最初被发现可以抑制IL-2和IFN- γ 的表达^[66]。IL-10具有抑制T细胞和单核/巨噬细胞分泌细胞因子,并抑制树突状细胞成熟,减少抗原呈递等功能^[67]。

IL-10参与高血压的发生发展。IL-10启动子的多态性与俄罗斯人原发性高血压发病率的降低相关^[68]。一项研究提出,Ang II诱导的高血压中血管平滑肌CCL5表达下降^[69]。而IL-10显著增加了自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞中CCL5的表达,减弱了Ang II对CCL5表达的抑制作用。IL-10通过AT2R激活介导CCL5表达增加。此外,IL-10激活AMPK活性和抑制NF- κ B,进一步介导IL-10对CCL5表达的上调作用。Ang II诱导血管平滑肌的脂氧合酶和内皮素表达增高,而IL-10部分介导了CCL5对此的抑制作用。此项研究为IL-10上调血管平滑肌CCL5表达,参与抗高血压活性提供了一定证据^[69]。

IL-10在高血压中具有一定的保护作用。有研究表明,在高血压中,IL-10对内皮功能调节起关键作用^[70]。在IL-10缺失的血管中,ROS增加与血管功能障碍有关。通过对野生型小鼠和IL-10敲除小鼠的颈动脉给予体外孵育Ang II过夜,检测血管舒张功能发现:在野生型小鼠动脉中,Ang II不损害内皮依赖性舒张功能;与此相反,Ang II引起IL-10敲除小鼠颈动脉的舒张功能损伤,而超氧化物清除剂可阻断这一作用。在Ang II诱导高血压模型中,与野生型小鼠相比,IL-10敲除小鼠动脉中IL-6显著增高,TNF- α 轻度增高,但有趣的是两种基因型小鼠血压无显著差异,此项研究表明,IL-10对血管壁有一定的保护作用^[70]。类似的报道称,

IL-10不影响Ang II诱导的血压升高,但对血管纤维化和炎症细胞浸润具有抑制作用^[71]。但有不一致的报道表明,IL-10敲除可以加重Ang II诱导的高血压和血管收缩功能,而输注IL-10可以抵消Ang II的升压作用和高血压相关的血管功能障碍,机制上通过调节RhoA-Rho激酶通路调节血管收缩功能^[72]。IL-10是Treg细胞表达的关键因子,而Tregs细胞的适应性调动已被证明可以降低Ang II和醛固酮诱导的高血压、心脏纤维化和冠状动脉炎症^[16,73-75]。研究表明,IL-10缺失加重了Ang II诱导的高血压、内皮功能障碍和NO活性的增加;进一步骨髓移植实验表明,Treg细胞释放的IL-10减弱了NO活性^[76]。这些结果均提示,IL-10在高血压发生发展中具有一定的保护作用,可能成为高血压的治疗靶点。

有证据表明,IL-10可以改善妊娠相关的高血压。与正常妊娠妇女相比,子痫前期妇女容貌外滋养细胞IL-10表达和血清中IL-10水平降低^[77]。在一项研究中,妊娠大鼠第14天给予腹腔IL-10埋泵输注,并进行降低子宫灌注手术,结果发现,IL-10降低了平均动脉压,减少了CD4⁺ T细胞数量,增加了Treg细胞数量,同时降低了IL-6和TNF- α 表达^[78]。另一项报道表明,给予妊娠大鼠DOCA盐诱导妊娠期高血压模型,妊娠13天时妊娠大鼠出现收缩压增高、主动脉内皮功能障碍和尿蛋白增加^[79]。但于妊娠13天时开始每日注射重组IL-10蛋白,发现IL-10可以减轻妊娠大鼠的血压并保护主动脉内皮功能,且IL-10处理显著增加了子代的出生数量。IL-10的这些保护作用可能与血浆中内皮素-1水平降低、血浆和胎盘IFN- γ 水平减少以及主动脉和胎盘PECAM表达下降有关。外源性IL-10可以使妊娠期高血压大鼠的血压和内皮功能恢复正常^[79]。Toll样受体3激动剂poly I:C可引起怀孕小鼠发生高血压、内皮功能障碍和蛋白尿。给予怀孕小鼠poly I:C处理后,与野生型妊娠小鼠相比,IL-10敲除加重了怀孕小鼠的收缩压和内皮功能障碍,显著增加了血清促炎性细胞因子以及主动脉和胎盘血小板内皮细胞黏附分子表达,且血管功能实验表明,IL-10能改善内皮舒张功能^[80]。有报道表明,野生型妊娠小鼠在低氧环境下可导致高血压、蛋白尿、胎儿体重降低和肾脏损伤,然而

IL-10缺失则进一步加重缺氧所致的疾病进展,IL-10缺失的作用与抗血管生成作用和凋亡通路的过度激活有关^[81]。重组IL-10治疗可纠正IL-10缺乏加重的高血压、蛋白尿和胎儿体重降低^[81]。这些研究表明,IL-10可能对妊娠期高血压疾病妇女有益。

2.5 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与高血压

TNF- α 属于可溶性和细胞结合细胞因子家族,具有广泛的功能,如炎症、淋巴样发育和凋亡^[82-84]。TNF- α 是由多种细胞产生的,包括T细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和神经元细胞。在正常情况下,TNF- α 在循环中含量较低,但在炎症环境下,其产生和分泌增加。TNF- α 作用于两种受体TNFR1和TNFR2,这两种受体在TNF- α 结合时普遍表达并形成同源三聚体,可以激活多种信号,包括死亡和生存途径、NADPH氧化酶的激活、JNK和NF- κ B信号通路等^[85]。TNF- α 对NF- κ B和NADPH氧化酶的激活参与多种心血管和肾脏疾病,包括促进趋化因子和黏附分子的表达,血管重塑和肾钠水潴留等^[86]。TNF- α 通过对远端肾小管上皮钠转运的直接抑制作用发挥利尿和利钠作用^[82]。TNF- α 在高血压发生发展中也具有重要作用。在Ang II诱导的高血压模型中,TNF- α 的产生增加,促进血管平滑肌细胞的生长和肾脏T细胞的增殖与浸润^[87]。TNF- α 在许多高血压实验模型中均增加,如Dahl盐敏感性大鼠^[88]、DOCA盐敏感性高血压模型^[89]、Ang II诱导高血压模型^[90]以及L-NAME诱导的NO缺失高血压模型^[91]。在肥胖的猪中,肾周脂肪TNF- α 促进肾动脉内皮功能障碍、氧化应激和炎症,进而加重高血压和肾脏损伤^[92]。高血压中血浆和肾组织TNF- α 增加大多伴随氧化应激的发生,特别是在NO缺乏的情况下^[91]。TNF- α 通过促进NO与氧的相互作用,增加活性氧的产生,从而降低了NO的生物利用度,参与了调节肾血管收缩作用^[91,93]。此外,TNF- α 对内皮细胞NO的产生具有抑制作用,进而导致高血压。TNF- α 抑制eNOS启动子,导致eNOS mRNA不稳定,进而降低eNOS蛋白水平和内皮细胞NO产生的能力^[94,95]。类似的报道包括TNF- α 上调miR-155,降低eNOS mRNA的稳定性,损伤内皮依赖性的血管舒张功能^[96]。因此,与IL-17A类似,TNF- α 损害内皮细胞产生NO的能

力, 参与高血压发生发展。

有研究证实, 与野生型小鼠相比, *TNF- α* 敲除可以显著抑制Ang II 诱导的高血压和左心室肥厚^[97]。Ang II 诱导T细胞产生*TNF- α* , 而*TNF- α* 拮抗剂依那西普可以降低Ang II 诱导的血管ROS的生成^[87]。在各种高血压模型中, 包括子痫前期、红斑狼疮模型和Ang II 诱导高血压等模型, *TNF- α* 阻断剂有效降低了血压和抑制肾脏损伤^[89,98-101]。尽管*TNF- α* 抑制剂已被广泛用于治疗人类各种自身免疫性疾病, 但目前在人群中, 仍没有证据表明其具有降血压作用。*TNF- α* 抑制剂可以减少类风湿性关节炎患者的主动脉僵硬度和炎症^[102]。而另一报道提出, *TNF- α* 抑制剂治疗强直性脊柱炎6个月和12个月后, 主动脉僵硬无显著性变化^[103]。*TNF- α* 抑制剂在高血压中的临床应用有待进一步研究。

2.6 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)与高血压

IFN- γ 是Th1细胞的标志细胞因子, 但CD8⁺ T细胞和自然杀伤T细胞也大量表达, 驱动T细胞向促炎性Th1细胞亚型分化, 并刺激巨噬细胞和B细胞活化。

IFN- γ 在高血压中的具体作用有待明确。*IFN- γ* 缺失可减弱Ang II 诱导的高血压^[104]。有研究表明, 皮下注射IFN- γ 减轻了Dahl盐敏感大鼠的高血压、血管损伤、血管内膜增生、炎症细胞浸润和肾小球硬化, 但对自发性高血压大鼠血压和肾脏功能无显著性影响^[105]。在慢性醛固酮输注联合单肾切除和高盐饮食盐饲养诱导高血压模型中, 与野生型动物相比, *IFN- γ* 敲除小鼠减弱了高血压反应; 然而, *IFN- γ* 敲除小鼠表现出左心室肥大、左室腔缩小、左心室舒张功能障碍等病理特征^[106]。一项研究表明, *IFN- γ* 或*IL-17A*缺失均可减轻Ang II 诱导的高血压。在Ang II 诱导高血压期间, IFN- γ 和*IL-17A*通过近端肾小管中的NHE3转运体和远端肾单位中的NKCC2和NCC干扰了钠转运, 进而减少尿钠, 而IFN- γ 的产生是激活远端钠再吸收所必需的^[107]。有报道称^[34], 在高剂量Ang II 输注的高血压模型中, IFN- γ 受体1缺失抑制心肌肥厚、减少心肌巨噬细胞和T细胞浸润、降低肾脏纤维化和肾小球滤过率受损, 抑制心脏纤维化和心律失常, 但对血压无影响。此外, IFN- γ 受体敲除也可减轻肾脏炎症和肾小管间质损伤, 并改善肾小球

滤过率^[34]。近端小管细胞产生血管紧张素原, 随后在小管或上皮细胞内转化为Ang I 和Ang II。IFN- γ 可能通过诱导肝细胞和肾近端小管细胞血管紧张素原的表达促进高血压进程^[108,109]。这种局部形成的Ang II 促进近端和远端肾小管的重吸收, 而收集管细胞产生的肾素作用于近端小管产生的血管紧张素原, 进一步增加小管内Ang II 的含量, 加重高血压。有报道称, CD8⁺ T细胞通过IFN- γ 诱导远曲小管细胞中氯化钠协同转运蛋白的上调来引起过量的钠水潴留和血压升高^[110]。因此, IFN- γ 不仅影响肾素-血管紧张素系统, 还参与肾脏功能调控。

2.7 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)与高血压

TGF- β 主要由Treg细胞和巨噬细胞产生, 其受体包括三个亚型(TGF- β R1、TGF- β R2和TGF- β R3), 可以刺激成纤维细胞产生胶原蛋白, 抑制T细胞、B细胞和巨噬细胞的增殖和激活。

Ang II 诱导的高血压小鼠的血浆TGF- β 水平升高^[111]。NO是TGF- β 的负性调节因子, 在盐摄入量增加时, 内皮功能障碍, NO生成降低, 导致高血压血管中TGF- β 升高, 从而导致血管顺应性降低、外周动脉收缩增强和高血压。持续的血管功能改变促进心血管事件的增加和肾功能的降低, 从而降低寿命^[112]。TGF- β 抗体可以降低Dahl盐敏感大鼠的血压、减少蛋白尿, 增加肾脏的髓质血流量但不影响皮质血流量和肌酐清除率。TGF- β 抗体可降低肾脏TGF- β 1和TGF- β 2、 α -肌动蛋白、II型胶原蛋白和纤维连接蛋白表达, 但不影响肾小球硬化和肾脏肥大的程度^[113]。另一项研究表明, TGF- β 抗体可减轻Dahl盐敏感大鼠肾脏和心脏纤维化, 并与各种抗高血压药物联合使用加强肾脏保护作用^[114]。小鼠体内给予重组TGF- β 1或TGF- β 2可显著升高肾脏中的内皮素1和Ang II, 导致血管重塑、肾纤维化、蛋白尿和血压升高^[115]。这些研究表明, TGF- β 参与血压和靶器官病理与功能的调控。

2.8 趋化因子与高血压

趋化因子是一类具有趋化作用的细胞因子, 可以通过趋化因子受体发挥趋化单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等免疫细胞的功能。因此, 趋化因子主要通过调节损伤组织局部的免疫细胞浸

润来调控高血压的发生与发展,它们参与高血压的作用更多体现在其所趋化的免疫细胞的功能(参见本综述“免疫细胞”部分)。而靶向这些趋化因子可以改善免疫微环境,发挥降压的作用。予以小鼠CXCL1中和抗体可以降低Ang II诱导的高血压、抑制心肌肥厚、减轻心肌纤维化和心脏巨噬细胞浸润^[116]。此外,CXCL1及其受体CXCR2的作用促进了高血压视网膜病变的发生,阻断CXCL1显著降低了Ang II诱导小动脉重塑、超氧化物生成、炎症细胞浸润及视网膜功能^[117]。但目前的研究更倾向于认为,多数趋化因子和趋化因子受体(如CCL2、CCL5、CXCL16、CXCL1、CCR2、CXCR2、CXCR3等)与血压调节关系不大,这也许与趋化因子和趋化因子受体之间存在代偿作用有关^[118]。此外,趋化因子除了趋化作用,还可能具备细胞因子调控靶细胞其他功能的效应。我们前期基于趋化功能筛选发现了一种新型趋化因子FAM3D,其主要高表达于胃肠道上皮细胞,而在炎症病理刺激作用下,可在血管内皮细胞表达上调,直接作用于中性粒细胞和单核细胞上的甲酰胺受体FPR1和FPR2,诱导中性粒细胞和单核细胞向血管壁的募集,参与腹主动脉瘤的发生与发展^[119]。高血压作为腹主动脉瘤的独立危险因素,我们最新的研究工作发现,高血压病变中FAM3D表达上调,通过自分泌方式作用于内皮细胞的FPR1和FPR2,可诱导血管内皮细胞eNOS解偶联,损伤内皮依赖的舒张功能,介导高血压的发生与发展。我们制备FAM3D的单克隆抗体发现,可显著抑制Ang II和DOCA盐诱导的高血压,提示靶向FAM3D可能是降压的潜在有效策略^[120]。

3 总结与展望

综上所述,由各种免疫细胞及细胞因子组成的免疫微环境调控血管、心脏、肾脏和中枢系统的稳态,引起相关脏器的损伤,介导高血压的发生发展。靶向这些免疫微环境中的关键细胞成分或调控分子,从抗炎的角度降压,可能成为现有降压治疗策略的有效补充,尤其对于目前临床上难治性高血压患者可能是新的干预策略和防治思路。靶向免疫微环境较为可行的策略还是针对细胞因子的单抗治疗,已有针对自身免疫疾病的诸

多成功案例^[121,122]。尽管心血管疾病已有临床试验证据证实其可行性,但全身系统感染等不良反应问题限制了其继续向前推进^[123]。因此,更为精准地分析免疫微环境,成为高血压研究领域亟需突破的研究热点。近年来,随着单细胞组学技术的发展,可以在病变组织中系统全面地分析细胞类型、亚群以及细胞互作网络,从中找到与疾病相关的关键细胞类型、亚群或节点分子,而目前对于高血压病变相关的研究还很有限^[124]。未来通过单细胞组学以及空间转录组学针对高血压相关的血管、心脏、肾脏及中枢组织的分析,有助于我们更好地理解相关组织免疫微环境的调控网络,更为精准地靶向关键调控节点分子,明确新的干预靶点,研发新的防治策略。

参考文献

- [1] Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*, 2015, 386(9995): 801-812
- [2] Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*, 2015, 116(6): 1074-1095
- [3] Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(3): 160-164
- [4] Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, et al. Lysozyme m-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*, 2011, 124(12): 1370-1381
- [5] Kirabo A, Fontana V, de Faria APC, et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4642-4656
- [6] Mattson DL, Lund H, Guo C, et al. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(6): R407-R414
- [7] Hilme E, Herlitz H, Soderstrom T, et al. Increased secretion of immunoglobulins in malignant hypertension. *J Hypertens*, 1989, 7: 91-95
- [8] Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 21-33
- [9] Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1547-1563

- [10] De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, et al. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2106-2113
- [11] Thang LV, Demel SL, Crawford R, et al. Macrophage depletion lowers blood pressure and restores sympathetic nerve α_2 -adrenergic receptor function in mesenteric arteries of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2015, 309(7): H1186-H1197
- [12] Liu X, Zhang Q, Wu H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *AJHYPE*, 2015, 28(11): 1339-1346
- [13] Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, et al. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. *Hypertens Res*, 2008, 31(7): 1391-1397
- [14] Svendsen UG. Evidence for an initial, thymus independent and a chronic, thymus dependent phase of DOCA and salt hypertension in mice. *Acta Pathologica Microbiologica Scand Sect Pathol*, 2009, 84A(6): 523-528
- [15] Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med*, 1967, 25: 257-264
- [16] Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*, 2011, 57(3): 469-476
- [17] Mian MOR, Barhoumi T, Briet M, et al. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 97-108
- [18] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 2013, 64(2): 477-485
- [19] Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, et al. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev*, 2012, 248(1): 188-204
- [20] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 2011, 34(2): 149-162
- [21] Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, et al. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*, 2008, 223(1): 87-113
- [22] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 2014, 371(4): 326-338
- [23] Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an Anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*, 2014, 370(24): 2295-2306
- [24] Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, 2010, 55(2): 500-507
- [25] Saleh MA, Norlander AE, Madhur MS. Inhibition of interleukin-17A, but not interleukin-17F, signaling lowers blood pressure, and reduces end-organ inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7): 606-616
- [26] Piazza M, Taiakina V, Guillemette SR, et al. Solution structure of calmodulin bound to the target peptide of endothelial nitric oxide synthase phosphorylated at Thr495. *Biochemistry*, 2014, 53(8): 1241-1249
- [27] Fleming I, Fisslthaler B, Dimmeler S, et al. Phosphorylation of Thr⁴⁹⁵ regulates Ca^{2+} /calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. *Circ Res*, 2001, 88(11): E68-75
- [28] Wu J, Thabet SR, Kirabo A, et al. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ Res*, 2014, 114(4): 616-625
- [29] Orejudo M, García-Redondo AB, Rodríguez-Díez RR, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci*, 2020, 134(5): 513-527
- [30] Youwakim J, Vallerand D, Girouard H. Neurovascular coupling in hypertension is impaired by IL-17A through oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3959
- [31] Schuler R, Efentakis P, Wild J, et al. T cell-derived IL-17a induces vascular dysfunction via perivascular fibrosis formation and dysregulation of NO/CGMP signaling. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6721531
- [32] Ali H, Alterki A, Sindhu S, et al. Robust antibody levels in both diabetic and non-diabetic individuals after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Front Immunol*, 2021, 12: 752233
- [33] Chiasson VL, Pakanati AR, Hernandez M, et al. Regulatory t-cell augmentation or interleukin-17 inhibition prevents calcineurin inhibitor-induced hypertension in mice. *Hypertension*, 2017, 70(1): 183-191
- [34] Markó L, Kvakan H, Park JK, et al. Interferon- γ signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1430-1436
- [35] Krebs CF, Lange S, Niemann G, et al. Deficiency of the interleukin 17/23 axis accelerates renal injury in mice with deoxycorticosterone acetate+ angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*, 2014, 63(3): 565-571
- [36] Itani HA, McMaster Jr WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension. *Hypertension*, 2016, 68(1): 123-132
- [37] Yao W, Sun Y, Wang X, et al. Elevated serum level of

- interleukin 17 in a population with prehypertension. *J Clin Hypertens*, 2015, 17(10): 770-774
- [38] Masenga SK, Elijovich F, Hamooya BM, et al. Elevated eosinophils as a feature of inflammation associated with hypertension in virally suppressed people living with HIV. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e011450
- [39] Wang Z, Shi W, Liang X, et al. Association of interleukin 17/angiotensin II with refractory hypertension risk in hemodialysis patients. *Afr H Sci*, 2016, 16(3): 766-771
- [40] Orejudo M, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, et al. Interleukin 17A participates in renal inflammation associated to experimental and human hypertension. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1015
- [41] von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(5): 1054-1062
- [42] Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2012, 33(11): 571-577
- [43] Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012: 1-14
- [44] Vázquez-Oliva G, Fernández-Real JM, Zamora A, et al. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(6): 457-462
- [45] Thangaraj SS, Oxlund CS, Fonseca MPD, et al. The mineralocorticoid receptor blocker spironolactone lowers plasma interferon- γ and interleukin-6 in patients with type 2 diabetes and treatment-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2022, 40(1): 153-162
- [46] Luther JM, Gainer JV, Murphey LJ, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2006, 48(6): 1050-1057
- [47] Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2006, 290(3): H935-H940
- [48] Li K, Guo D, Zhu H, et al. Interleukin-6 stimulates epithelial sodium channels in mouse cortical collecting duct cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(2): R590-R595
- [49] Zhang Z, Tang J, Song J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling. *Free Radical Biol Med*, 2022, 181: 130-142
- [50] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 2009, 15(5): 545-552
- [51] Rudemiller NP, Patel MB, Zhang J, et al. C-C motif chemokine 5 attenuates angiotensin II-dependent kidney injury by limiting renal macrophage infiltration. *Am J Pathol*, 2016, 186(11): 2846-2856
- [52] Elmarakby AA, Quigley JE, Olearczyk JJ, et al. Chemokine receptor 2b inhibition provides renal protection in angiotensin II-salt hypertension. *Hypertension*, 2007, 50(6): 1069-1076
- [53] Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 89-102
- [54] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med*, 1997, 129(3): 300-308
- [55] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammatory activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 752-765
- [56] Peeters ACTM, Netea MG, Janssen MCH, et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(1): 31-36
- [57] Melton E, Qiu H. Interleukin-1 β in multifactorial hypertension: inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8639
- [58] Shirasuna K, Karasawa T, Usui F, et al. NLRP3 deficiency improves angiotensin II-induced hypertension but not fetal growth restriction during pregnancy. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4281-4292
- [59] Xin J, Gao J, Liu Q, et al. Involvement of interleukin-1 β /Insulin-like growth factor 1 in ameliorating effects of electroacupuncture on myocardial fibrosis induced by essential hypertension. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(2): 162-169
- [60] Takahashi H, Nishimura M, Sakamoto M, et al. Effects of interleukin-1 on blood pressure, sympathetic nerve activity, and pituitary endocrine functions in anesthetized rats. *Am J Hypertens*, 1992, 5(4 Pt 1): 224-229
- [61] Veiras LC, Bernstein EA, Cao DY, et al. Tubular IL-1 β induces salt sensitivity in diabetes by activating renal macrophages. *Circ Res*, 2022, 131(1): 59-73
- [62] Kohan DE, Merli CA, Simon EE. Micropuncture localization of the natriuretic effect of interleukin 1.

- Am J Physiol Renal Physiol*, 1989, 256(5): F810-F813
- [63] Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 360-368
- [64] Urwyler SA, Ebrahimi F, Burkard T, et al. IL (interleukin)-1 receptor antagonist increases ang (angiotensin [1-7]) and decreases blood pressure in obese individuals. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1455-1463
- [65] Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk. *Hypertension*, 2020, 75(2): 477-482
- [66] Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*, 1989, 170(6): 2081-2095
- [67] Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(5): 331-344
- [68] Timasheva YR, Nasibullin TR, Zakirova AN, et al. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem Genet*, 2008, 46(1-2): 64-74
- [69] Kim HY, Kim HS. IL-10 up-regulates CCL5 expression in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Cytokine*, 2014, 68(1): 40-49
- [70] Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, et al. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. *Hypertension*, 2009, 54(3): 619-624
- [71] Qiu M, Shu H, Li L, et al. Interleukin 10 attenuates angiotensin II-induced aortic remodelling by inhibiting oxidative stress-induced activation of the vascular p38 and nf-kappab pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8244497
- [72] Lima VV, Zemse SM, Chiao CW, et al. Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life Sci*, 2016, 145: 137-143
- [73] Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension*, 2012, 59(2): 324-330
- [74] Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory t cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation*, 2009, 119(22): 2904-2912
- [75] Matrougui K, Zakaria AE, Kassan M, et al. Natural regulatory T cells control coronary arteriolar endothelial dysfunction in hypertensive mice. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 434-441
- [76] Kassan M, Galan M, Partyka M, et al. Interleukin-10 released by CD4⁺ CD25⁺ natural regulatory t cells improves microvascular endothelial function through inhibition of NADPH oxidase activity in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2534-2542
- [77] Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, et al. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol*, 1999, 163(6): 3491-3495
- [78] Harmon A, Cornelius D, Amaral L, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2015, 34(3): 291-306
- [79] Tinsley JH, South S, Chiasson VL, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3): R713-R719
- [80] Chatterjee P, Chiasson VL, Kopriva SE, et al. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. *Hypertension*, 2011, 58(3): 489-496
- [81] Lai Z, Kalkunte S, Sharma S. A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension*, 2011, 57(3): 505-514
- [82] Majid DS. Tumor necrosis factor-alpha and kidney function: experimental findings in mice. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 691: 471-480
- [83] Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*, 2017, 97(3): 1127-1164
- [84] Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens*, 2014, 27(11): 1327-1337
- [85] Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(3): 295-314
- [86] Landry DB, Couper LL, Bryant SR, et al. Activation of the NF-kappa b and I kappa b system in smooth muscle cells after rat arterial injury. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Pathol*, 1997, 151: 1085-1095
- [87] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2449-2460
- [88] Huang B, Cheng Y, Usa K, et al. Renal tumor necrosis

- factor α contributes to hypertension in dahl salt-sensitive rats. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 21960
- [89] Elmarakby AA, Quigley JE, Imig JD, et al. TNF- α inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(1): R76-R83
- [90] Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB, et al. Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am J Epidemiol*, 1999, 150(12): 1275-1281
- [91] Shahid M, Francis J, Matrougui K, et al. Involvement of tumor necrosis factor- α in natriuretic response to systemic infusion of nitric oxide synthase inhibitor in anesthetized mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(1): F217-F224
- [92] Ma S, Zhu XY, Eirin A, et al. Perirenal fat promotes renal arterial endothelial dysfunction in obese swine through tumor necrosis factor- α . *J Urol*, 2016, 195(4 Part 1): 1152-1159
- [93] Shahid M, Francis J, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α induces renal vasoconstriction as well as natriuresis in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(6): F1836-F1844
- [94] Alonso J, Sánchez de Miguel L, Montón M, et al. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3' untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(10): 5719-5726
- [95] Neumann P, Gertzberg N, Johnson A. TNF- α induces a decrease in eNOS promoter activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(2): L452-L459
- [96] Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of MicroRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1407-1414
- [97] Sriramula S, Haque M, Majid DSA, et al. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1345-1351
- [98] Tran LT, MacLeod KM, McNeill JH. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats. *Mol Cell Biochem*, 2009, 330(1-2): 219-228
- [99] Venegas-Pont M, Manigrasso MB, Grifoni SC, et al. Tumor necrosis factor- α antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension*, 2010, 56(4): 643-649
- [100] Irani RA, Zhang Y, Zhou CC, et al. Autoantibody-mediated angiotensin receptor activation contributes to preeclampsia through tumor necrosis factor- α signaling. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1246-1253
- [101] Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin ii-induced renal damage. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1679-1693
- [102] Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2012, 126(21): 2473-2480
- [103] Mathieu S, Pereira B, Couderc M, et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology*, 2013, 52(1): 204-209
- [104] Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1189-1202
- [105] Ishimitsu T, Uehara Y, Numabe A, et al. Interferon gamma attenuates hypertensive renal injury in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension*, 1992, 19(6 pt 2): 804-808
- [106] Garcia AG, Wilson RM, Heo J, et al. Interferon- γ ablation exacerbates myocardial hypertrophy in diastolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2012, 303(5): H587-H596
- [107] Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, et al. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- γ ' and interleukin-17A' mice. *Hypertension*, 2015, 65(3): 569-576
- [108] Jain S, Shah M, Li Y, et al. Upregulation of human angiotensinogen (AGT) gene transcription by interferon- γ : Involvement of the STAT1-binding motif in the AGT promoter. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1759(7): 340-347
- [109] Satou R, Miyata K, Gonzalez-Villalobos RA, et al. Interferon- γ biphasically regulates angiotensinogen expression via a JAK-STAT pathway and suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) in renal proximal tubular cells. *FASEB J*, 2012, 26(5): 1821-1830
- [110] Benson LN, Liu Y, Wang X, et al. The IFN γ -PDL1 pathway enhances CD8T-DCT interaction to promote hypertension. *Circ Res*, 2022, 130(10): 1550-1564
- [111] Noble NA, Border WA. Angiotensin ii in renal fibrosis: should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol*, 1997, 17: 455-466
- [112] Sanders PW. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(2): F237-F243
- [113] Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, et al. Antihyper-

- tensive effects of chronic anti-TGF- β antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(3): R757-R767
- [114] Murphy SR, Dahly-Vernon AJ, Dunn KMJ, et al. Renoprotective effects of anti-TGF- β antibody and antihypertensive therapies in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303(1): R57-R69
- [115] Ledbetter S, Kurtzberg L, Doyle S, et al. Renal fibrosis in mice treated with human recombinant transforming growth factor- β 2. *Kidney Int*, 2000, 58(6): 2367-2376
- [116] Wang L, Zhang YL, Lin QY, et al. CXCL1-CXCR2 axis mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodelling through regulation of monocyte infiltration. *Eur Heart J*, 2018, 39(20): 1818-1831
- [117] Wang S, Bai J, Zhang YL, et al. CXCL1-CXCR2 signalling mediates hypertensive retinopathy by inducing macrophage infiltration. *Redox Biol*, 2022, 56: 102438
- [118] Pioli MR, de Faria AP. Pro-inflammatory cytokines and resistant hypertension: potential for novel treatments? *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(12): 95
- [119] He L, Fu Y, Deng J, et al. Deficiency of FAM3D (family with sequence similarity 3, member d), a novel chemokine, attenuates neutrophil recruitment and ameliorates abdominal aortic aneurysm development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): 1616-1631
- [120] Shen Y, Dong Z, Fan F, et al. Targeting cytokine-like protein FAM3D lowers blood pressure in hypertension. *Cell Rep Med*, 2023, 4(6): 101072
- [121] Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 179-199
- [122] Yasunaga M. Antibody therapeutics and immunoregulation in cancer and autoimmune disease. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 1-12
- [123] Lutgens E, Atzler D, Döring Y, et al. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2019, 40(48): 3937-3946
- [124] Abplanalp WT, Tucker N, Dimmeler S. Single-cell technologies to decipher cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2022, 43(43): 4536-4547