

免疫炎症在冠心病中的作用及中医药研究进展*

何浩强¹, 戴泽琦², 高嘉良¹, 崔景润¹, 曹琳琳¹, 张振鹏¹,
李 军¹, 王 阶^{1**}

(1. 中国中医科学院广安门医院 北京 100053; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

摘 要:免疫炎症是贯穿冠心病发生发展的关键病理环节之一,其中固有免疫相关细胞(单核细胞等)和适应性免疫相关细胞(T细胞等)在冠状动脉粥样硬化的发生过程中扮演重要角色。研究发现,通过调节免疫炎症可以发挥抗动脉粥样硬化的作用,免疫炎症成为临床治疗的新靶点,部分疫苗与抗体已陆续开展临床试验,并显示出一定的临床疗效。探索中医药在冠心病免疫炎症的作用机制,或能为中药新药研发提供新的思路。

关键词:冠心病 动脉粥样硬化 免疫 炎症 中医药

doi: 10.11842/wst.20230217009 中图分类号: R541.4 文献标识码: A

冠心病是全球发病率和死亡率最高的疾病之一,对于其发生机制的研究受到全世界科研工作者关注。不仅影响人们对冠心病发生和发展的系统认识,还影响临床诊断和特效药物的研发。冠状动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是冠心病的病理基础,传统认为AS是由于脂蛋白在血管壁积聚引起的胆固醇贮积性疾病,其特点是脂蛋白在动脉壁积聚和氧化修饰,诱导炎性细胞浸润和粥样斑块形成,最终导致动脉管腔狭窄、心脏缺血和临床不良事件的发生^[1]。对于AS发病机制的认识包括内皮损伤、脂质聚集、炎性浸润、血栓形成、血小板活化等,最新研究表明,自身免疫显著影响动脉粥样硬化的进展和心血管疾病的发病率,免疫细胞存在于冠心病发生和发展的始终,通过调节免疫,可以预防AS的发生^[2-3]。在治疗方面,也从改善冠脉供血、降脂、稳定斑块延伸到对免疫损伤及炎症的预防和控制^[4-5]。开展冠心病免疫学机制的深入研究,将进一步提高人类对“头号杀手”的认知和管理能力。

1 免疫炎症是冠心病发生发展的重要环节

冠状动脉粥样硬化发病机制虽未被完全阐明,目

前最为公认的观点是“损伤反应假说”^[6],炎症反应被认为是这一假说的重要环节。现代研究表明免疫炎症反应促进冠状动脉粥样硬化的发生和发展。其实,早在1959年,有学者提出了利用固有或适应性免疫调节动脉粥样硬化和减轻心血管疾病发病率的想法^[7]。1992年提出“动脉粥样硬化自身免疫”假说^[8],该假说认为在AS发生的起始阶段出现热休克蛋白60(Heat shock protein, HSP60)诱导的炎症反应,此时活化的T细胞率先侵入血管内皮,随后发生泡沫细胞形成等一系列AS病理反应。部分学者认为,AS的免疫过程包括:低密度脂蛋白触发的炎症反应,由此激活了单核细胞和巨噬细胞控制的固有免疫反应,固有免疫反应的启动进一步促进动脉粥样硬化斑块的形成^[9-10]。

AS涉及的免疫反应包括固有免疫和适应性免疫^[11]。其中固有免疫以免疫炎症细胞为代表,主要是单核细胞和巨噬细胞等,对脂蛋白的过度摄取作出反应;而适应性免疫以抗原特异性T细胞亚群为主要代表,其通过分泌不同的细胞因子或抗体发挥促炎或抗炎作用^[12]。免疫炎症促进AS的主要过程如下:低密度脂蛋白等致病因素导致血管内皮损伤,诱发局部炎症

收稿日期:2023-02-17

修回日期:2023-08-20

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81974556):冠心病稳定型心绞痛瘀瘀互结证多组学网络模块整合研究,负责人:王阶。

** 通讯作者:王阶,本刊编委,主任医师,主要研究方向:中医药防治心血管病研究。

反应,内皮细胞分泌血管细胞黏附分子和单核细胞趋化因子(Monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1),诱导单核细胞黏附^[13]。单核细胞迁移至血管内膜下腔后分化成巨噬细胞,吞噬氧化型低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)转化成泡沫细胞,形成脂质。泡沫细胞分泌趋化因子募集更多的巨噬细胞、肥大细胞、T细胞和B细胞向内膜迁移^[14],分泌大量炎症因子、肿瘤坏死因子和MCP-1等趋化因子,促进持续的炎症反应以及粥样斑块的形成^[15]。在免疫细胞、炎症因子和细胞因子共同作用下,基质金属蛋白酶产生和激活,刺激纤维帽重吸收,导致粥样斑块破裂,引起凝血因子和血小板的聚集,形成动脉血栓,导致心肌梗塞等^[6]。

2 免疫细胞在冠心病发生发展中的作用

既往研究认为在AS发生过程中只有巨噬细胞参与其中,随着研究的不断深入,其它细胞如肥大细胞、髓样细胞、CD4⁺淋巴和调节性T淋巴细胞也被相继发现^[16]。参与AS的免疫细胞大致可分为两类:①固有免疫相关细胞,如单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等;②适应性免疫相关细胞,包括辅助性T1细胞(Th1)、辅助性T2细胞(Th2)、辅助性T17细胞(Th17)、CD8⁺T细胞、自然杀伤性T细胞(Natural killer, NK)、调节性T细胞(Treg)^[17]等,这些细胞同时也负责调控促炎和抗炎的平衡。免疫细胞参与的主要信号通路包括:Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)通路、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinases, MAPKs)通路、核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)通路、CD40-CD40L通路、炎症小体(Inflammasomes/caspases)通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators activated receptors, PPARs)信号通路等^[18]。

2.1 固有免疫细胞

单核细胞/巨噬细胞是AS发生和进展中最主要的免疫炎症细胞。单核细胞和巨噬细胞大部分来源于骨髓,存在于血液与组织之间,病理状态下单核细胞可分化为巨噬细胞产生吞噬作用^[4]。人类血液中的单核细胞可以分为炎症性单核细胞,进入AS病变部位后分化成巨噬细胞,如CD16⁺单核细胞,定居性单核细胞,当免疫系统被过度激活时,可以抑制这一活动,防止AS的加剧,如CD16⁺单核细胞^[19]。单核细胞的迁移

依赖于趋化因子信号CCR2-CCL2, CCR5-CCL5等,动物实验显示,清除这些趋化因子信号能够消除AS^[20]。出现在AS病变部位的巨噬细胞来源主要为两种,一种是本身就存在于血管原位的巨噬细胞,另一种是由循环单核细胞分化而成的巨噬细胞^[21]。AS病变部位的微环境和细胞因子的信号传导会影响巨噬细胞的激活表型,粥样斑块中以M1、M2型巨噬细胞为主。M1型巨噬细胞又称经典激活巨噬细胞,由脂多糖和 γ 干扰素激活,释放促炎因子IL-6、IL-12和TNF- α 。巨噬细胞膜表面表达多种模式识别受体,通过识别ox-LDL等物质,诱导促炎因子的产生,激活炎症反应^[22]。M2型巨噬细胞又称替代激活巨噬细胞,主要产生抗炎因子IL-10和TGF- β ,参与免疫调节^[23]。

越来越多的证据表明中性粒细胞与AS形成以及斑块不稳定性相关^[24]。另有研究还阐释了中性粒细胞计数与冠状动脉疾病患者冠状动脉损伤的严重程度之间的直接相关性^[25]。中性粒细胞是组织损伤或感染后的第一反应者,通过释放促炎介质来减轻炎症。在持续炎症触发的情况下,中性粒细胞持续积聚并分泌充满促炎蛋白的中性粒细胞颗粒,如髓过氧化物酶(MPO)、乳铁蛋白(Lactoferrin)、蛋白酶-3(Proteinase-3)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP-9)、防御素(Defensin)、富含半胱氨酸的分泌蛋白3(Cysteine-rich secretory protein 3, CRISP3),造成组织损伤和慢性炎症^[26]。MPO硝化低密度脂蛋白及过氧化脂质,促进巨噬细胞吞噬ox-LDL,形成泡沫细胞。中性粒细胞蛋白酶相关脂质转运蛋白与MMP-9形成异源二聚体,抑制MMP-9失活,增强其降解基质的能力。中性粒细胞与内皮细胞相结合分泌组织因子和趋化因子招募中性粒细胞至斑块处,增加损伤反应^[27]。

自然杀伤细胞属于淋巴细胞,可以表达感受病理变化或细胞应激功能的受体,通过释放穿孔素、颗粒酶和/或细胞因子如IFN- γ ,表现出强大的细胞介导的细胞毒性^[28]。AS病变部位的MCP-1、Fractalkine和细胞因子如IL-15、IL-12、IL-18和IFN- γ 触发NK细胞迁移、活化和细胞毒性,同时也使其释放促AS细胞因子IFN- γ ^[29]。

2.2 适应性免疫细胞

适应性免疫是利用抗原特异性产生有效防御,并对抗原产生长期记忆。AS以单核细胞和巨噬细胞活化为特点的固有免疫发生之后,由T细胞和B细胞触

发和介导的抗原特异性适应性免疫反应相继发生,进一步参与促AS和抗AS的全过程。

活化的T细胞是AS中一个重要的细胞群,是最早被募集进入斑块的细胞之一,具有抗原特异性和记忆性。一项研究显示,在T细胞和B细胞缺陷的ApoE^{-/-}小鼠中,AS病变程度降低,通过将LDL特异性CD4⁺T细胞转移至免疫缺陷的ApoE^{-/-}小鼠中,则会加重AS病变程度^[30]。T细胞的5个主要亚群包括Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞和Treg细胞,这些T细胞亚群分泌不同的细胞因子,产生不同的生物学效应,最终形成斑块发生和发展的复杂调控机制^[22]。

Th1细胞受到ox-LDL和LDL等抗原刺激产生活化,分泌IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子,可促进AS和炎症。IFN- γ 是AS形成的主要促炎因子,通过损伤内皮功能促进单核细胞浸润、巨噬细胞活化、泡沫细胞形成^[31]。Th2细胞可分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13和IL-25等抑炎因子,能有效抑制Th1细胞和IFN- γ 分泌,发挥动脉粥样硬化保护作用^[32]。Th2细胞在人AS斑块中数量较少,其在动脉粥样硬化中的作用尚不明确。Th17细胞在AS中的作用仍有争议。一方面,Th17细胞促进AS,通过分泌IL-17诱导促炎细胞因子(如IL-6、GM-CSF)或趋化因子(如CCL2、CXCL1、CXCL8和CXC10)产生,另一方面,Th17细胞稳定斑块,IL-17抑制IFN- γ 的产生和粘附分子的表达或通过血管平滑肌细胞诱导I型胶原,从而促进斑块的稳定性^[33]。Treg细胞是众所周知的具有抗AS作用的免疫调节细胞。Treg细胞分泌IL-10可抑制炎症过程和维持免疫耐受,若分泌减少会加重局部炎症和AS^[34]。一项国内研究显示,冠心病患者外周血单核细胞CD36比例明显增加,CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例明显减低,炎症因子水平升高^[35]。

B细胞通过分泌细胞因子和抗体在固有免疫和适应性免疫中都起着重要的作用。其中B1细胞分泌IgM抗体,识别凋亡细胞和ox-LDL的表面抗原决定簇,抑制泡沫细胞的形成^[36],具有抗AS作用。B细胞通过介导对ox-LDL的抗体反应及激活T细胞来发挥促进病变进展的作用^[37]。

3 应用免疫疗法治疗冠状动脉粥样硬化

研究表明免疫系统对AS有促进和延缓双向调节作用,通过免疫调节可以改变AS的病程进展。越来

越多的临床试验将抑制AS免疫环节作为临床治疗的新靶点,主要包括疫苗如ApoB-100相关肽中的p210疫苗、CETP疫苗等,抗体如PCSK9,以及其他可以影响免疫反应的疗法,包括常规的冠心病防治药物他汀等^[38]。疫苗主要为两大类,一类是通过B细胞介导的免疫应答或激活Treg细胞抑制动脉内膜的炎症,如ApoB-100^[39]、HSP60^[40]等相关的疫苗;另一类是通过产生抗体降低血液LDL的浓度,如胆固醇酯转移蛋白^[41](Cholesteryl ester transfer protein, CETP)等相关的疫苗。抗体方面,目前已投入使用的单克隆抗体,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂,可通过抑制PCSK9与肝细胞表面低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,提高肝细胞清除LDL的能力,降低血液中LDL的水平,从而减轻LDL引起的炎症反应,延缓AS的发生和发展^[42-43]。近年来,研究发现治疗冠心病的常规药物如他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂及钙通道阻滞剂等也具有免疫调节作用^[44]。此外,干细胞移植^[45]、靶向疗法^[46]等新疗法或能通过免疫炎症调节治疗冠心病。

4 冠心病免疫炎症与中医药

现代研究发现,冠心病中医证候表现为特定的免疫学分布。中医认为人体存在抵御外邪的正气,正气不足以与邪气抗争则发为病,正如《素问·刺法论》记载“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”。抵抗外邪是“正气”的功能之一,而免疫是机体识别和清除抗原性异物的一种生理功能,两者在功能上有着相通之处^[47]。另外,中医药干预冠心病的基础与临床研究也显示,免疫调节可能是中医药的潜在作用机制。

4.1 冠心病核心病机与免疫炎症

冠心病属中医学“胸痹”“心痹”“真心痛”等范畴,传统观念认为“阳微阴弦”是其核心病机,现代学者基于数万例人群的横断面研究提出了冠心病“痰瘀滞虚”核心病机理论^[48],其中“痰”多因饮食不节,嗜食肥甘厚味引起,现代研究发现因饮食运动失调引起的代谢功能障碍导致的高血压、高脂血症、糖尿病等危险因素,均可造成血管损伤,引起血管炎症反应;“瘀”多因血流不畅、运行受阻所致,目前将全身或局部组织器官的缺血、缺氧、血液循环障碍以及血液流变性和黏滞性异常导致的炎症渗出、血栓形成、各组织器官水肿等病理变化归为血瘀的病理表现^[49];“滞”多因情

志所致,现代生活压力剧增,精神心理因素导致慢性应激诱导CRP和IL-6、血管紧张素Ⅱ(AngiotensionⅡ,AngⅡ)等炎症因子的表达,其中C反应蛋白能通过促使单核细胞聚集、激活补体等多种途径引发免疫炎症反应形成AS,AngⅡ也能够通过其致炎作用损伤血管内皮引发AS^[50]。

4.2 冠心病中医证候存在特定的免疫学分布

一项探讨冠心病血瘀证T细胞亚群与血脂、血液流变学关系的研究发现^[51],冠心病血瘀证患者CD4⁺水平降低,而CD8⁺较正常人增高,表明患者细胞免疫功能低下或紊乱。一项观察冠心病慢性心力衰竭心肾阳虚证患者免疫功能的研究显示^[52],心肾阳虚证患者外周血CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺Treg细胞比例低于非心肾阳虚证患者,提示可能存在较强的免疫激活。另一项观察冠心病血瘀证患者外周血B淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平的研究发现^[53],患者外周血B淋巴细胞水平升高,B10、B1a细胞水平降低,血清IgA、IgG、IgM水平升高。另一项分析冠心病气虚证细胞免疫表型的研究发现^[54],患者存在Th1促炎因子水平升高,Th2抗炎因子水平下降,以及Th1/Th2比值升高的免疫失衡状态。

4.3 中医药抑制炎症因子的表达

炎症因子是导致血管炎症反应长期存在的主要原因,不仅诱导单核细胞形成巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞,还进一步诱发炎症级联反应。中医药可以抑制炎症因子的表达,发挥抗动脉粥样硬化的作用。hs-CRP促进炎症反应,也可介导和刺激相关炎症因子的释放与表达。中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)指出,用于治疗不稳定性心绞痛的通心络胶囊、丹菱片、复方丹参滴丸等中成药可以降低hs-CRP^[55]。MCP-1激活启动炎症反应,被认为是诱导斑块损伤、破裂和继发血栓的关键因子。研究显示,养心氏片联合西药可以降低不稳定性心绞痛患者血清MCP-1,对于抑制炎症因子释放,阻止内皮受损有积极的作用^[56]。TNF- α 促进炎症细胞的聚集,对内皮细胞具有直接毒性损伤血管内皮,脑心通胶囊可以降低冠心病患者血清TNF- α 含量^[57]。IL-6是前炎症细胞因子,参与机体炎症反应、促进动脉粥样硬化发生发展,而IL-8存在于冠状动脉粥样硬化血管损伤处表达^[58-59]。稳心汤联合西医常规治疗可以降低血清IL-6、IL-8的含量,可抑制炎症反应、预防血栓形成^[60]。

4.4 中医药调节促炎与抗炎平衡

促炎与抗炎平衡是冠心病发生发展过程中的关键环节,调控促炎与抗炎平衡对于防治冠心病具有重要意义。巨噬细胞是非特异性免疫和适应性免疫的桥梁,在不同微环境和刺激下可分化为促炎反应的M1型巨噬细胞和抗炎反应的M2型巨噬细胞^[61]。研究显示,中医药具有调控巨噬细胞极化的作用。参红通络方可通过减少M1型巨噬细胞,增加M2型巨噬细胞,改善巨噬细胞极化比例,增加斑块稳定性,发挥抗AS的作用^[62]。现有研究表明,Th1细胞通过产生炎症因子TNF- α 等发挥促炎作用,而Th2通过产生抗炎因子IL-4等发挥抗炎作用,Th2还可以减少单核细胞募集并增强M2巨噬细胞极化。Th1与Th2细胞引起的免疫反应平衡可能影响As的发展^[63]。清热活血养阴方可调节Th1和Th2亚群分化失衡,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[64]。Th17细胞分泌IL-17诱导促炎细胞因子产生,Treg细胞分泌IL-10抑制炎症反应。As的发生发展与Th17和Treg细胞间的不平衡关系密切。养阴活血方可以调节高脂饮食诱导的ApoE^{-/-}小鼠Treg/Th17比例失衡,减弱脂多糖对CD4⁺T细胞的炎性刺激影响,从而改善AS^[65]。

4.5 中医药调控免疫细胞重编程

研究显示,单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和天然淋巴细胞可以通过代谢和表观遗传学的适应性重编程,对免疫原的再次刺激产生级联放大的免疫应答反应^[66]。在AS的发生过程中,也发现免疫细胞存在代谢与表观遗传重编程现象,干预免疫细胞代谢重编程有望成为AS治疗的新策略^[67]。目前在巨噬细胞糖代谢重编程方向的研究较为深入,中医药相关研究也在调节巨噬细胞重编程方面显现出一定的作用。研究发现,动脉粥样硬化“脾虚痰瘀”存在肠道菌群稳态失衡,失衡将导致脂多糖等毒性物质释放,驱动巨噬细胞糖代谢重编程,进而引发炎症反应继而导致AS发生^[68]。桂枝汤干预可以改善高脂饮食饲喂ApoE^{-/-}小鼠的单核细胞免疫异常以及肠道菌群失衡,抑制AS斑块形成^[69]。另一项研究也显示,养心舒脉颗粒可以降低高脂喂养ApoE^{-/-}小鼠血脂水平,改善动脉粥样硬化斑块大小及炎症浸润,其作用机制可能是通过抑制TLR9/MyD88/NF- κ B通路重编程巨噬细胞M1/M2极化状态,进而减轻动脉炎症,从而达到改善动脉粥样硬化斑块^[70]。

冠心病的发生和发展与免疫炎症反应存在千丝万缕的复杂联系,免疫炎症反应的初衷可能是为动脉血管清除内源性和外源性的抗原,然而免疫失调反而导致了动脉粥样硬化斑块的形成、损伤和破裂等进展。免疫系统内部存在促进和抑制的自我调节,通过干预这种自我调节能力可能为冠心病的治

疗提供新的策略。研究者们已经开启了免疫疗法治疗冠心病的探索之路,中医药在冠心病的临床治疗上积累了一定的经验,探索其在冠心病炎症因子的表达、促炎与抗炎平衡、免疫细胞重编程等方面的免疫炎症调节作用机制,可能为中药新药研发提供新的支持。

参考文献

- Upadhye A, Sturek J M, McNamara C A. 2019 Russell ross memorial lecture in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 309-322.
- Grundtman C, Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(5):327-334.
- Teague H, Mehta N N. The link between inflammatory disorders and coronary heart disease: A look at recent studies and novel drugs in development. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(1):1-5.
- 王晨阳,周福良,刘伟,等. 动脉粥样硬化的免疫机制研究进展. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(11):1431-1433.
- Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- Ross R, Glomset J A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science*, 1973, 180(4093):1332-1339.
- Gero S, Gergely J, Jakab L, et al. Inhibition of cholesterol atherosclerosis by immunisation with beta-lipoprotein. *Lancet*, 1959, 274(7088):6-7.
- Wick G, Kleindienst R, Dietrich H, et al. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *Trends Food Sci Technol*, 1992, 3:114-119.
- Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, et al. Immunology of atherosclerosis. *Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing $\alpha\beta$ or $\gamma\delta$ receptor in human atherosclerotic lesions*. *Am J Pathol*, 1993, 142(6):1927-1937.
- Millonig G, Malcom G T, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis*, 2002, 160(2):441-448.
- Nus M, Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(11): 1217-1237.
- 穆怀玉,郭晓辰,陈馨浓,等. 动脉粥样硬化中适应性免疫应答的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(5):407-417.
- 梅琼,李全胜,张静,等. 当归川芎组合对血脂及冠状动脉组织结构影响的实验研究. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5):47-49.
- 张娟娟,孙萍. 白芷川芎抗心脑血管疾病研究进展. 亚太传统医药, 2014, 10(12):46-49.
- 王萍,汪镇朝,刘英孟,等. 丁香挥发油的化学成分与药理作用研究进展. 中成药, 2022, 44(3):871-878.
- Hansson G K, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(11): 1714-1717.
- Packard R R S, Lichtman A H, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(1):5-22.
- 汤紫薇,谷依檬,薛梅. 基于免疫炎症学说中医药防治动脉粥样硬化研究. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(7):1192-1198.
- Robbins C S, Chudnovskiy A, Rauch P J, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C(high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2012, 125(2):364-374.
- Abu-Saleh N, Aviram M, Hayek T. Aqueous or lipid components of atherosclerotic lesion increase macrophage oxidation and lipid accumulation. *Life Sci*, 2016, 154:1-14.
- Tabas I, Lichtman A H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, 2017, 47(4):621-634.
- 董正,吴润达,姚康,等. 免疫细胞在动脉粥样硬化炎症进展中的双刃剑作用. 心血管病学进展, 2021, 42(1):26-29.
- Willemsen L, de Winther M P. Macrophage subsets in atherosclerosis as defined by single-cell technologies. *J Pathol*, 2020, 250(5): 705-714.
- Della Bona R, Cardillo M T, Leo M, et al. Polymorphonuclear neutrophils and instability of the atherosclerotic plaque: A causative role? *Inflamm Res*, 2013, 62(6):537-550.
- Chen J, Chen M H, Li S, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: A gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(12):1271-1282.
- Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3):159-175.
- 王怡茹,张一凡,刘萍. 免疫细胞参与动脉粥样硬化炎症反应的研究进展. 中国医药导报, 2020, 17(35):46-48.
- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*, 2008, 9(5):503-510.
- Bonaccorsi I, De Pasquale C, Campana S, et al. Natural killer cells in the innate immunity network of atherosclerosis. *Immunol Lett*, 2015, 168(1):51-57.
- Zhou X H, Robertson A K L, Hjerpe C, et al. Adoptive transfer of CD4⁺T cells reactive to modified low-density lipoprotein aggravates atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4):864-870.
- Buono C, Come C E, Stavrakis G, et al. Influence of interferon- γ on the

- extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3):454-460.
- 32 Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, *et al.* T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3):637-644.
 - 33 Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: Subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 258-264.
 - 34 Huo Y Z, Chu Y, Guo L X, *et al.* Cortisol is associated with low frequency of interleukin 10-producing B cells in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(3):178-183.
 - 35 高荣华, 张韶辉. 冠心病患者冠状动脉病变与免疫细胞的相关研究. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(6):727-729.
 - 36 Tsiantoulas D, Diehl C J, Witztum J L, *et al.* B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*, 2014, 114(11):1743-1756.
 - 37 Ketelhuth Daniel F J, Hansson Göran K. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, 118(4):668-78.
 - 38 尤纱纱, 曹惠敏, 薛晓梅, 等. 动脉粥样硬化免疫治疗的临床研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(6):836-841.
 - 39 Menini S, Iacobini C, Ricci C, *et al.* Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by d-carnosine-octylester: Effects of early vs late inhibition of advanced glycation end-products in *Apoe*-null mice. *Diabetologia*, 2015, 58(4):845-853.
 - 40 Klingenberg R, Ketelhuth D F J, Strothoff D, *et al.* Subcutaneous immunization with heat shock protein-65 reduces atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice. *Immunobiology*, 2012, 217(5):540-547.
 - 41 Rittershaus C W, Miller D P, Thomas L J, *et al.* Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity *in vivo* and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(9):2106-2112.
 - 42 Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, *et al.* Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2012, 125(7):894-901.
 - 43 Robinson J G, Farnier M, Krempf M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1489-1499.
 - 44 杨维华, 周敬群, 朱平. 冠心病现行治疗药物的免疫调节作用. *心脑血管病杂志*, 2005, 24(1):55-57.
 - 45 Vagnozzi R J, Maillet M, Sargent M A, *et al.* An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. *Nature*, 2020, 577(7790):405-409.
 - 46 许莉莉, 朱宝玲, 杨向东. 组胺与固有免疫细胞分化在冠心病研究中的新认识. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5):369-373.
 - 47 李立平, 赵亚刚. 中医正气与免疫、微生态平衡的研究现状. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(31):3524-3526.
 - 48 王阶, 邢雁伟, 姚魁武, 等. 冠心病“痰瘀滞虚”理论内涵与外延. *中医杂志*, 2019, 60(4):280-284.
 - 49 江泽友, 徐灿, 葛一漫. 不同血瘀证辨证分型实验室指标分析. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10):2516-2519.
 - 50 李娜, ZHAO Xing-Rong, 龚雪梅, 等. 慢性应激对大鼠冠状动脉粥样硬化病变及相关因素的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(6): 449-452.
 - 51 刘剑刚, 许勇钢, 苏庆民. 冠心病血瘀证的T细胞亚群、血脂和血液流变性改变及其相互关系. *中国微循环*, 1999, 4:254.
 - 52 王欢, 耿彦婷, 胡元会, 等. 冠心病慢性心力衰竭肾阳虚证患者免疫功能及血浆细胞因子水平的研究. *北京中医药*, 2014, 33(8):581-584.
 - 53 石晶晶. 冠心病血瘀证患者外周血B淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平的研究. 北京: 中国中医科学院硕士学位论文, 2018.
 - 54 李秋忆. 冠心病气虚证细胞免疫表型分析及补气方干预靶点的网络药理学研究. 北京: 中国中医科学院硕士学位论文, 2020.
 - 55 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年). *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(4): 391-417.
 - 56 宫丽鸿, 钟孝正, 郭彩杰, 等. 养心氏片治疗不稳定型心绞痛患者的临床疗效及对血清ET-1、MCP-1和NO的影响. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(8):1002-1005.
 - 57 王阶, 赵涛, 李军, 等. 脑心通胶囊治疗冠心病的临床疗效与作用机制概述. *中医杂志*, 2020, 61(9):814-817.
 - 58 陶敏, 郑康超, 肖森森, 等. IL-6与冠心病相关性的研究进展. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(5):585-587.
 - 59 王靖怡, 李军, 陈恒文, 等. 冠心病血瘀证免疫炎症机制研究摘要. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(11):3803-3809.
 - 60 李军, 程广清, 李长生. 稳心汤对不稳定型心绞痛患者血浆Fib、IL-6、IL-8的影响. *山东中医杂志*, 2005, 24(11):650-652.
 - 61 方莉娜. 促炎-抗炎平衡在冠心病中作用研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(4):394-396.
 - 62 石妍玉. 参红通络方调控巨噬细胞极化抗ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的机制研究. 长春: 长春中医药大学硕士学位论文, 2022.
 - 63 李兆钰, 马度芳, 王永成, 等. 免疫细胞亚群平衡在动脉粥样硬化中的机制与中医药调节作用的研究进展. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9):737-741.
 - 64 何静静, 马元婧, 邱润泽, 等. 清热活血养阴方对大鼠动脉粥样硬化模型血脂、动脉斑块及Th1/Th2失衡的影响. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6):623-626.
 - 65 周李煜, 马元婧, 孙玉婷, 等. 养阴活血方对高脂饮食诱导的ApoE^{-/-}小鼠Treg/Th17失衡及动脉粥样硬化的影响. *中国药科大学学报*, 2020, 51(1):60-67.
 - 66 姜珊, 王彤, 许元富. 训练免疫: 现代免疫治疗及疫苗研发的新策略. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(11):2191-2199.
 - 67 徐芳芷, 窦琳, 沈涛, 等. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的代谢重编程现象. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3):218-224.
 - 68 贾连群, 隋国媛, 宋因, 等. 肠道菌群驱动巨噬细胞糖代谢重编程与动脉粥样硬化“脾虚痰瘀”. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):1-3.
 - 69 袁晓雯, 姜楠, 柏冬, 等. 桂枝汤调控免疫和肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4):24-29.
 - 70 黄宏. 养心舒脉颗粒调控TLR9/MyD88/NF-κB通路介导巨噬细胞极化改善动脉粥样硬化的机制研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2022.

**Advances in Immune-inflammatory Mechanisms of Coronary Heart Disease and
Traditional Chinese Medicine Research**

HE Haoqiang¹, DAI Zeqi², GAO Jialiang¹, CUI Jingrun¹, CAO Linlin¹,
ZHANG Zhenpeng¹, LI Jun¹, WANG Jie¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Institute of
Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Immune inflammation is one of the critical pathological processes linking to the development of coronary heart disease, in which innate immune-related cells (monocytes, etc.) and adaptive immune-related cells (T cells, etc.) play an important role in this process. Numerous studies have found that regulating immune inflammation can inhibit atherosclerosis. Immune inflammation has become a new therapeutic target, while some vaccines and antibodies have been carried out clinical trials, and show certain clinical efficacy. Exploring the mechanism of traditional Chinese medicine on immune inflammation of coronary heart disease may provide new ideas for the research and development of new traditional Chinese medicine.

Keywords: Coronary heart disease, Atherosclerosis, Immune, Inflammation, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 刘玥辰)