

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1400-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240525

外周血淋巴细胞亚群与颈动脉粥样硬化发生的关联性分析

于佳园, 赵 娣, 姜 新, 徐 静, 姜丽丽, 姜宏宇
(吉林大学第一医院体检中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的:** 分析外周血淋巴细胞亚群与颈动脉粥样硬化 (CAS) 发生的关联性, 探讨 CAS 发生的危险因素, 为 CAS 的风险预测和早期干预提供依据。**方法:** 按照纳入和排除标准选取 419 名体检者作为研究对象, 行颈动脉超声检查和 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及自然杀伤 (NK) 细胞亚群检测, 根据颈动脉内中膜厚度 (IMT) 将研究对象分为颈动脉正常组 ($n=166$) 和 CAS 组 ($n=253$), 收集 2 组研究对象的基本资料和实验室检查指标, 包括年龄、性别、血压、既往病史、吸烟史、用药史、血脂及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞亚群百分率等, 采用 Logistic 回归分析研究对象 CAS 发生的危险因素。**结果:** 单因素分析, 与颈动脉正常组比较, CAS 组患者年龄、高血压患病率、糖尿病患病率和吸烟率均升高 ($P<0.05$), 外周血中 CD4+T 淋巴细胞百分率、CD4+T 淋巴细胞计数、CD4+/CD8+ 比值、CD16+CD56+NK 细胞计数及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c) 水平升高 ($P<0.05$), CD8+T 淋巴细胞百分率降低 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析, 年龄 (OR=1.112, 95%CI: 1.083~1.142, $P<0.001$)、吸烟 (OR=1.997, 95%CI: 1.192~3.346, $P=0.009$)、LDL-c (OR=1.427, 95%CI: 1.017~2.001, $P=0.039$) 和 CD4+T 淋巴细胞百分率 (OR=1.044, 95%CI: 1.002~1.087, $P=0.039$) 是 CAS 发生的独立危险因素。**结论:** CD4+T 淋巴细胞百分率与 CAS 发生有关联, 是 CAS 的危险预测因素。

[关键词] 动脉粥样硬化; 颈动脉粥样硬化; 危险因素; 自然杀伤细胞; 低密度脂蛋白胆固醇

[中图分类号] R543.4 **[文献标志码]** A

Association analysis on peripheral blood lymphocyte subsets and occurrence of carotid atherosclerosis

YU Jiayuan, ZHAO Di, JIANG Xin, XU Jing, JIANG Lili, JIANG Hongyu

(Physical Examination Center, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the association between the peripheral blood lymphocyte subsets and the occurrence of carotid atherosclerosis (CAS) and discuss the risk factors of CAS, and to provide the basis for risk prediction and early intervention of CAS. **Methods:** A total of 419 subjects were selected according to the inclusion and exclusion criteria. All the subjects underwent carotid ultrasonography, and the detection of T lymphocyte, B lymphocyte, and natural killer (NK) cell subsets were performed. According to the carotid artery intima-media thickness (IMT), the subjects were divided into normal carotid artery group ($n=166$) and CAS group ($n=253$). The basic data and laboratory inspection indexes of the subjects

[收稿日期] 2023-10-09

[基金项目] 吉林省科技厅智慧健康管理科技创新项目 (YDZJ202202CXJD041); 吉林省财政厅医疗卫生人才专项项目 (JLSWSRXZX2023-48)

[作者简介] 于佳园 (1993—), 女, 吉林省敦化市人, 在读硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化的早期预防和诊治方面的研究。

[通信作者] 姜宏宇, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: jiang_hy@jlu.edu.cn)

in two groups were collected, including age, gender, blood pressure, medical history, smoking history, medication history, blood lipids, and percentages of T lymphocyte, B lymphocyte, and NK cell subsets. The risk factors for the occurrence of CAS of the subjects were analyzed using Logistic regression analysis. **Results:** The univariate analysis results showed that compared with normal carotid artery group, the age, morbidity rate of hypertension, morbidity rate of diabetes, and smoking rate of the subjects in CAS group were increased ($P < 0.05$), and the percentages of CD4+ T lymphocytes, CD4+ T lymphocyte count, CD4+/CD8+ ratio, CD16+CD56+NK cell count, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) level in peripheral blood were increased ($P < 0.05$), while the percentage of CD8+T lymphocyte was decreased ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis results showed that age (OR=1.112, 95%CI:1.083–1.142, $P < 0.001$), smoking (OR=1.997, 95%CI:1.192–3.346, $P = 0.009$), LDL-c (OR=1.427, 95%CI:1.017–2.001, $P = 0.039$), and percentage of CD4+T lymphocyte (OR=1.044, 95%CI:1.002–1.087, $P = 0.039$) were the independent risk factors for the occurrence of CAS. **Conclusion:** The percentage of CD4+ T lymphocyte is associated with the occurrence of CAS and it is a predictive risk factor for CAS.

KEYWORDS Atherosclerosis; Carotid atherosclerosis; Risk factor; Natural killer cell; Low density lipoprotein cholesterol

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管疾病的主要原因和病理基础, 其特点是脂质、血管壁细胞、免疫细胞和细胞外基质在动脉壁上积聚, 逐渐发展形成 AS 斑块, 是一种具有自身免疫成分的慢性炎症性疾病^[1]。颈动脉是 AS 最常累及的部位, 可采用超声检查进行无创评估, 通过判定颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 的严重程度间接反映冠状动脉和脑血管病变的程度, 进而从无症状人群中筛选出 CAS 高危人群, 及早进行干预和管理, 这是防控心脑血管疾病的重要手段^[2]。研究^[3-6]显示: 循环免疫细胞变化会影响 AS 的临床进程, 同时免疫细胞和非免疫细胞之间的相互作用也可以促进 AS 发展。其中, 以 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞为主的淋巴细胞在 AS 的发生发展中起重要作用。但目前关于淋巴细胞在 AS 中作用的研究多源于实验模型, 且主要基于感染人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 或患系统性红斑狼疮等免疫状态异常的患者, 观察指标多为单一的 T 淋巴细胞, 有关健康人群免疫状态与 AS 关联性的报道较少。本研究分析 CAS 患者与颈动脉正常人群之间 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞亚群的差异, 探讨 CAS 发生的危险因素, 为临床上 CAS 的风险预测和早期干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 从 2020 年 9 月—2022 年 12 月于本院体检中心接受体检的人群中选择研究对象。纳入

标准: 同时行颈动脉超声检查和 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞亚群检测的体检者。排除标准: ①体检前 3 个月内发生过急性冠脉综合征、脑出血和脑梗死等严重心脑血管事件的患者; ②各种急慢性感染、恶性肿瘤、血液病和自身免疫性疾病患者; ③近半年有手术、输血、服用激素或免疫抑制剂病史的患者; ④严重心、肝、肾功能障碍或精神疾病患者; ⑤长期服用降脂药物的患者。最终入选研究对象 419 名, 其中男性 244 名, 女性 175 名, 年龄 24~81 岁, 平均年龄为 (54.41±11.13) 岁。

1.2 临床资料收集 通过调查问卷和电话随访等方式收集入选研究对象的基本资料, 包括年龄、性别、血压、既往病史、吸烟史和用药史等, 并于本院体检中心的信息系统中调取相关实验室检查资料。所有研究对象均于体检当日使用含有乙二胺四乙酸二钠抗凝剂的真空采血管, 在空腹至少 8 h 后留取外周静脉血 5 mL, 采用全自动生化分析仪检测外周血中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-c) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-c) 水平, 采用流式细胞术分析研究对象外周血中 CD3+T 淋巴细胞、CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞、CD19+B 淋巴细胞和 CD16+CD56+NK 细胞计数和百分率, 并计算 CD4+/CD8+ 比值。

1.3 颈动脉超声检查 所有研究对象均于检查当

日由本院体检中心超声科医生行颈动脉超声检查,嘱患者平静呼吸,仰卧于检查床上,选用横断切面与纵断切面联合扫查模式,测量双侧颈总动脉、颈动脉分叉、颈内动脉颅外段及颈外动脉的内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)。参照2020年《头颈部血管超声若干问题的专家共识》^[7],颈动脉正常:血管内膜面光滑,IMT<1.0 mm;血管内中膜增厚:1.0 mm≤IMT<1.5 mm;颈动脉斑块:局限性内中膜突出于表面或IMT厚度≥1.5 mm。本研究将颈动脉超声提示颈动脉IMT增厚或有斑块形成者纳入CAS组(253例),将颈动脉IMT正常且无斑块形成者纳入颈动脉正常组(166名)。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计学分析。研究对象的年龄、TC水平、CD4+T淋巴细胞百分率符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验;研究对象的TG水平、LDL-c水平、HDL-c水平、CD3+T淋巴细胞百分率、CD3+T淋巴细胞计

数、CD4+T淋巴细胞计数、CD8+T淋巴细胞百分率、CD8+T淋巴细胞计数、CD19+B淋巴细胞百分率、CD19+B淋巴细胞计数和CD16+CD56+NK细胞百分率及CD16+CD56+NK细胞计数不符合正态分布,以中位数和四分位数间距 $[M(P25, P75)]$ 表示,组间比较采用两独立样本秩和检验(Mann-Whitney U 检验);各组研究对象性别、吸烟情况、高血压和糖尿病患病情况以频数(构成比) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;CAS发生与危险因素的关系分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉正常组和CAS组研究对象的基本资料 与颈动脉正常组比较,CAS组患者的年龄、高血压患病率、糖尿病患病率和吸烟率均升高($P<0.05$);2组研究对象性别构成比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 颈动脉正常组和CAS组研究对象基本资料

Tab. 1 Basic data of subjects in normal carotid artery group and CAS group

Group	<i>n</i>	Male[<i>n</i> (η /%)]	Age(year)	Hypertension[<i>n</i> (η /%)]	Diabetes[<i>n</i> (η /%)]	Smoking[<i>n</i> (η /%)]
Normal carotid artery	166	92(55.4)	47.84±10.08	49(29.5)	25(15.1)	41(24.7)
CAS	253	152(60.1)	58.72±9.57	109(43.1)	75(29.6)	103(40.7)
χ^2/t		0.894	-11.139	7.852	11.733	11.394
<i>P</i>		0.344	<0.001	0.005	0.001	0.001

2.2 颈动脉正常组和CAS组研究对象实验室检查指标 与颈动脉正常组比较,CAS组患者血清中CD4+T淋巴细胞百分率、CD4+T淋巴细胞计数、CD4+/CD8+比值、CD16+CD56+NK细胞计数和LDL-c水平升高($P<0.05$),CD8+T淋巴细胞百分率降低($P<0.05$)。见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析CAS发生的危险因素 以是否发生CAS为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的变量(年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟率、LDL-c水平、CD4+T淋巴细胞百分率、CD8+T淋巴细胞百分率及CD16+CD56+NK细胞计数)作为自变量一起纳入多因素Logistic回归模型分析,自变量和因变量的赋值情况见表3。多因素Logistic回归分析结果显示:年龄(OR=1.112, $P<0.001$)、吸烟(OR=1.997, $P=0.009$)、LDL-c(OR=1.427,

$P=0.039$)和CD4+T淋巴细胞百分率(OR=1.044, $P=0.039$)是CAS发生的独立危险因素。见表4。

3 讨论

AS作为一种慢性炎症性血管疾病,其危险因素主要分为可干预和不可干预2种。其中,吸烟、高血压、糖尿病和高脂血症均为可控因素,通过改善生活方式,如戒烟、积极控制血压、血糖和血脂,可以预防或延缓AS的进展。相反,年龄和性别是不可控因素^[8]。本研究结果显示:CAS组患者的年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟率和LDL-c水平均高于颈动脉正常组,与既往研究^[9]结果一致。CAS是一个活跃的炎症过程,外周血淋巴细胞亚群的分析结果可反映颈动脉血管腔内适应性免疫反应的活性。既往研究^[10]结果显示:人

表2 颈动脉正常组和CAS组研究对象实验室检查指标

Tab. 2 Laboratory inspection indexes of subjects in normal carotid artery group and CAS group

Group	<i>n</i>	TC [$c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$]	TG [$c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$]	HDL-c [$c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$]	LDL-c [$c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$]
Normal carotid artery	166	5.25±0.95	1.45(1.04, 2.27)	1.22(1.07, 1.48)	3.20(2.76, 3.54)
CAS	253	5.45±1.15	1.67(1.14, 2.43)	1.24(1.09, 1.44)	3.25(2.82, 3.89)
<i>Z/t</i>		-1.893	-1.858	-0.012	-2.726
<i>P</i>		0.059	0.063	0.990	0.006
Group	<i>n</i>	CD3+T lymphocyte percentage($\eta/\%$)	CD3+T cell count ($\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	CD4+T lymphocyte percentage($\eta/\%$)	CD4+T cell count ($\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)
Normal carotid artery	166	69.15(63.95, 75.10)	1 178.00(1 012.75, 1 542.00)	37.26±7.44	631.50(510.25, 805.75)
CAS	253	67.80(61.50, 73.65)	1 235.00(977.50, 1 560.50)	39.11±7.68	738.00(546.50, 924.00)
<i>Z/t</i>		-1.542	-0.602	-2.446	-2.281
<i>P</i>		0.123	0.547	0.015	0.023
Group	<i>n</i>	CD8+T lymphocyte percentage($\eta/\%$)	CD8+T cell count ($\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	CD4+/CD8+ratio	CD19+B lymphocyte percentage($\eta/\%$)
Normal carotid artery	166	25.10(20.75, 31.10)	450.00(339.00, 575.50)	1.43(1.15, 1.90)	11.75(9.48, 15.00)
CAS	253	23.60(18.55, 28.85)	429.00(314.50, 555.50)	1.67(1.27, 2.33)	12.00(9.05, 15.20)
<i>Z/t</i>		-2.786	-1.066	-3.430	-0.127
<i>P</i>		0.005	0.286	0.001	0.899
Group	<i>n</i>	CD19+B cell count ($\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	CD16+CD56+NK cell percentage($\eta/\%$)	CD16+CD56+NK cell count ($\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	
Normal carotid artery	166	210.50(152.75, 285.50)	16.20(12.00, 21.65)	273.00(195.75, 406.00)	
CAS	253	211.00(161.00, 304.50)	17.40(12.40, 23.15)	314.00(220.00, 451.50)	
<i>Z/t</i>		-0.576	-1.229	-2.002	
<i>P</i>		0.565	0.219	0.045	

表3 因变量和自变量的赋值表

Tab. 3 Assignments of dependent and independent variables

Variable	Assignment
Dependent variable	0 = Normal carotid artery group 1 = CAS group
Independent variable	
Hypertension	0 = No; 1 = Yes
Diabetes	0 = No; 1 = Yes
Smoking	0 = No; 1 = Yes
Age	Continuous variable
LDL-c	Continuous variable
CD4+T lymphocyte percentage	Continuous variable
CD8+T lymphocyte percentage	Continuous variable
CD16+CD56+NK cell count	Continuous variable

类和小鼠的AS斑块中有大量T淋巴细胞浸润, 且主要为CD4+T淋巴细胞。CD4+T淋巴细胞在接受抗原刺激后可定向分化为1型辅助性T淋巴细胞(T helper lymphocyte 1, Th1)、2型辅助性T淋巴细胞(T helper lymphocyte 2, Th2)、17型辅助性

T淋巴细胞(T helper lymphocyte 17, Th17)和调节性T淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)等多种T淋巴细胞亚群。本研究结果显示: CAS组患者CD4+T淋巴细胞百分率高于颈动脉正常组, 在校正混杂因素后结果显示CD4+T淋巴细胞百分率是CAS的独立影响因素, 且为CAS的危险因素, 与既往研究^[11]结果相符。其原因可能有以下方面: ①CD4+T淋巴细胞子群中的促炎性Th1和Th17细胞扩增。其中, Th1细胞通过分泌肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-2、干扰素(interferon, IFN)- γ 等促炎因子来激活机体发生病理性免疫应答, 加剧炎症反应, 进而损伤血管内皮加速CAS发生发展。Th17细胞则通过分泌IL-17和IL-22等炎症因子介导多种炎症反应, 促进脂质积累, 推动斑块形成, 其中, IL-17还可以激活核转录因子 κ B和细胞外调节蛋白激酶1/2等信号通路, 诱导与CAS形成相关的促炎介质。②Treg细胞表达明显降低, 抑炎细

表4 多因素 Logistic 回归分析 CAS 的危险因素
Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis on risk factors for CAS

Risk factor	B	SE	χ^2	OR	95%CI		P
					Lower limit	Upper limit	
Age	0.106	0.014	61.433	1.112	1.083	1.142	<0.001
LDL-c	0.355	0.173	4.240	1.427	1.017	2.001	0.039
Hypertension	0.073	0.257	0.081	1.076	0.650	1.782	0.775
Diabetes	0.313	0.297	1.107	1.367	0.763	2.449	0.293
Smoking	0.692	0.263	6.907	1.997	1.192	3.346	0.009
CD4+T lymphocyte percentage	0.043	0.021	4.274	1.044	1.002	1.087	0.039
CD8+T lymphocyte percentage	0.002	0.018	0.008	1.002	0.966	1.039	0.929
CD16+CD56+NK cell count	0.001	0.001	2.873	1.001	1.000	1.003	0.090

胞因子 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 分泌减少, 机体免疫平衡被破坏, 刺激 CAS 活化和发展。③ CD4+T 淋巴细胞可以激活巨噬细胞, 促使其分泌炎症因子, 并通过加速泡沫细胞聚集来推动炎症反应并放大炎症效应。④ 氧化修饰的 LDL-c 可以被 CD4+T 淋巴细胞特异性识别并结合, 随后 T 淋巴细胞增殖并产生各种细胞因子和生物活性分子, 从而调节炎症反应, 参与 AS 发展^[12-17]。然而, CD8+T 淋巴细胞依附于不同亚群在 AS 的形成中表现出不同效应。其中, 具有免疫抑制功能的调节性 CD8+T 淋巴细胞可通过减少巨噬细胞积累, 抑制 CD4+T 淋巴细胞增殖, 从而对 AS 起保护作用。另外, CD8+T 淋巴细胞还可以通过释放细胞毒性物质, 如颗粒酶或穿孔素, 或介导 Fas 受体与 Fas 配体结合以激活半胱天冬酶信号级联的下游, 来诱导致 AS 的细胞裂解或凋亡^[18-19]。正常情况下, 机体中各 T 淋巴细胞亚群保持动态平衡, 但当患者免疫功能紊乱时, T 淋巴细胞亚群百分率出现异常, 可通过 CD4+/CD8+ 比值反映免疫系统状态。VAN DIJK 等^[20] 发现随着 AS 进一步发展, CD4+/CD8+ 比值增加, 提示机体免疫反应增强。本研究结果显示: CAS 组患者 CD4+/CD8+ 比值高于颈动脉正常组, CD8+T 淋巴细胞百分率低于颈动脉正常组, 这与既往一项关于冠状动脉疾病的横断面研究^[21] 结果一致。目前关于 B 淋巴细胞对 AS 的作用尚存在争议, 全基因组关联和转录组数据明确指出 B 淋巴细胞的活化及增殖是 AS 发生的关键因素。已有研究^[22-23] 证实: B1 淋巴细胞可针对氧化修饰的 LDL 的抗原表位产生特异性 IgM 抗体来预防 AS 发生, 而 B2 淋巴细胞则通过产生特异

性 IgG 和激活 Th1 细胞发挥促 AS 作用。本研究结果显示: 2 组研究对象的 B 淋巴细胞百分率组间比较差异无统计学意义, B 淋巴细胞在 AS 中作用复杂, 其调控机制还有待进一步探讨。NK 细胞作为先天免疫系统的效应细胞, 在免疫调节中发挥重要作用。既往研究^[24] 显示: NK 细胞通过生成穿孔素和颗粒酶 B 助长 AS 形成及斑块坏死核心伸展, NK 细胞升高可被视为持续性全身炎症的标志。本研究结果显示: CAS 组患者 CD16+CD56+NK 细胞计数高于颈动脉正常组, 与相关研究^[25] 结果一致。

本研究具有一定的局限性: 研究样本量有限, 有不可控混杂因素的影响, 且研究对象均来自本院, 存在选择性偏倚; 本研究对象为体检人群, 收集数据后发现单纯颈动脉 IMT 增厚及颈动脉狭窄的人数较少, 故未对 CAS 严重程度做进一步分析, 因此基于大规模、多中心的前瞻性研究仍十分必要。

AS 在疾病发生和进展时期隐蔽性较大, 进入终末期后致死率和致残率显著升高。因此, AS 的早期发现和因素干预至关重要。T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞亚群作为常见的免疫功能检测指标, 通过评估机体免疫状态, 可以对患者进行免疫调控指导, 在 AS 的预防和控制方面有重要的临床意义及广泛的应用前景。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

于佳园和赵娣参与文献检索与研究设计, 于佳园、姜新和徐静参与数据收集、分析和论文撰写, 于佳园、姜丽和姜宏宇参与论文的结果分析和讨论。

[参考文献]

- [1] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [2] FORGO B, MEDDA E, HERNYES A, et al. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2018, 21(5): 333-346.
- [3] THEODOROU E, NEZOS A, ANTYP A, et al. B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 87-92.
- [4] ROHM I, ATISKOVA Y, DROBNIK S, et al. Decreased regulatory T cells in vulnerable atherosclerotic lesions: imbalance between pro- and anti-inflammatory cells in atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 364710.
- [5] YANG W L, LIN J B, ZHOU J, et al. Innate lymphoid cells and myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 758272.
- [6] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [7] 国家卫生健康委员会卒中防治专家委员会血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会. 头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(6): 346-352.
- [8] GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK CONSORTIUM, MAGNUSSEN C, OJEDA F M, et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(14): 1273-1285.
- [9] SONG P G, FANG Z, WANG H Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729.
- [10] KOTFISK, BIERNAWSKA J, ZEGAN-BARAŃSKAM, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺ T cells, NK cells) in patients with cardiovascular and neurological complications after carotid endarterectomy[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 10077-10094.
- [11] LEE S, BARTLETT B, DWIVEDI G. Adaptive immune responses in human atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9322.
- [12] WANG X T, ZHOU H, LIU Q, et al. Targeting regulatory T cells for cardiovascular diseases [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1126761.
- [13] SCHWARTZ D M, BURMA A M, KITAKULE M M, et al. T cells in autoimmunity-associated cardiovascular diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 588776.
- [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] LIN Z W, QIAN S, GONG Y, et al. Deep sequencing of the T cell receptor β repertoire reveals signature patterns and clonal drift in atherosclerotic plaques and patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99312-99322.
- [16] LEY K. Role of the adaptive immune system in atherosclerosis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(5): 2273-2281.
- [17] HE X, LIANG B, GU N. Th17/treg imbalance and atherosclerosis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8821029.
- [18] SCHÄFER S, ZERNECKE A. CD8⁺ T cells in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2020, 10(1): 37.
- [19] VAN DUIJN J, KRITIKOU E, BENNE N, et al. CD8⁺ T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4⁺ T-cell responses [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 729-738.
- [20] VAN DIJK R A, DUINISVELD A J, SCHAAPHERDER A F, et al. A change in inflammatory footprint precedes plaque instability: a systematic evaluation of cellular aspects of the adaptive immune response in human atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001403.
- [21] GAO P, RONG H H, LU T, et al. The CD4/CD8 ratio is associated with coronary artery disease (CAD) in elderly Chinese patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 39-43.
- [22] WANG L, GAO B B, WU M Y, et al. Profiles of immune cell infiltration in carotid artery atherosclerosis based on gene expression data [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 599512.
- [23] MA S D, MUSSBACHER M, GALKINA E V. Functional role of B cells in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 270.
- [24] KYAW T, TIPPING P, TOH B H, et al. Killer cells in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 67-75.
- [25] DUNI A, VARTHOLOMATOS G, BALAFA O, et al. The association of circulating CD14⁺CD16⁺ monocytes, natural killer cells and regulatory T cells subpopulations with phenotypes of cardiovascular disease in a cohort of peritoneal dialysis patients [J]. *Front Med*, 2021, 8: 724316.