

全身免疫炎症指数对冠心病发生发展的预测价值

李义超¹, 陈雪英², 甘立军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院心内科, 山东省医药卫生心血管病学重点学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年4月29日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘要

冠心病(Coronary Artery Disease, CAD)是全世界范围内发病率和死亡率均居首位的心血管疾病。近年来, 冠心病的疾病负担在全球范围内显著上升, 严重影响着人类的健康。冠心病其本质是一种炎症性疾病, 许多炎症标志物被报道与冠心病有关。据国内外相关研究, 免疫反应在冠心病的发生发展过程中也发挥着必不可少的作用。全身免疫炎症指数(Systemic Immune Inflammation Index, SII)能反映机体炎症及免疫状态的一个新型炎症指标, 多项研究表明其可能与冠心病的发生、发展及预后密切相关。本文旨在从SII在预测冠心病发生发展中的价值, 以及其在引发冠心病中的作用机制着手, 为SII在未来冠心病的预防和治疗中提供理论支持。

关键词

全身免疫炎症指数, 冠心病, 发病机制, 预测价值

The Predictive Value of Systemic Immune Inflammatory Index for the Occurrence and Development of Coronary Heart Disease

Yichao Li¹, Xueying Chen², Lijun Gan^{2*}

¹Clinical School, Jining Medical College, Jining Shandong

²Key Discipline of Cardiovascular Diseases in Shandong Province, Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Apr. 29th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李义超, 陈雪英, 甘立军. 全身免疫炎症指数对冠心病发生发展的预测价值[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 40-46. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43313

Abstract

Coronary Artery Disease (CAD) is the cardiovascular disease with the highest incidence rate and mortality in the world. In recent years, the disease burden of coronary heart disease has significantly increased globally, seriously affecting human health. Coronary heart disease is essentially an inflammatory disease, and many inflammatory markers have been reported to be associated with coronary heart disease. According to relevant research at home and abroad, immune response also plays an essential role in the occurrence and development of coronary heart disease. The Systemic Immune Inflammation Index (SII) is a novel inflammatory indicator that reflects the inflammatory and immune status of the body. Multiple studies have shown that it may be closely related to the occurrence, development, and prognosis of coronary heart disease. This article aims to provide theoretical support for the future prevention and treatment of coronary heart disease by starting from the value of SII in predicting the occurrence and development of coronary heart disease, as well as its mechanism of action in triggering coronary heart disease.

Keywords

Systemic Immune Inflammatory Index, Coronary Heart Disease, Pathogenesis, Predictive Value

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠心病是一种缺血性心血管疾病，是常见的慢性病之一，其发病率和死亡率均在众多疾病中位居前列[1]。该疾病通常是由冠状动脉发生粥样硬化或功能性改变，导致冠脉管腔狭窄甚至闭塞，引起心肌细胞缺血坏死。冠心病通常发生在老年人群中，但近年来，随着对冠心病研究的深入，发现其发病率逐年上升且有年轻化趋势，对人类健康构成严重威胁，并给全球带来沉重的经济负担。冠心病作为一种慢性炎症性疾病，炎症反应在冠状动脉粥样硬化的发生、发展中发挥着独特的作用，因此，以炎症反应为切入点开展冠心病的相关研究具有至关重要的意义。研究已证实，多种炎症反应物质及免疫状态与冠心病的严重程度和预后密切相关。因此，探索一个能够反映炎症和免疫状态的简易临床指标，对 CAD 的早期诊断和预后评估具有重要意义。Hu [2]等研究者在 2014 年首次提出系统免疫炎症指数 SII，这一新型炎症指标融合了淋巴细胞、中性粒细胞及血小板的计数，全面且有效地反映出机体的炎症状态及全身免疫状况。目前国内外就 SII 和冠心病的关系的相关研究较少，本文旨在综述 SII 在 CAD 的发生发展相关的临床研究以及其在冠心病发病机制中的作用，为 SII 在 CAD 诊治中的应用提供一定的理论依据。

2. SII 的发现及计算

临床上，目前用来检测冠状动脉病变程度的方法，主要为冠状动脉造影或冠脉 CT 血管成像。它们均具有一定侵入性及放射性，且不易操作。因此，寻找一种快速、无创性的方法评估冠心病患者疾病发生发展程度的方法，意义重大。炎症生物标志物一直是冠心病患者冠状动脉狭窄程度及不良心血管事件预后的深入研究的方向。据最新研究，秋水仙碱和卡那单抗能够降低心血管事件的发生率[3]，使炎症反应在心血管事件中的作用重新引起广泛关注。研究证实多种炎症反应物质和炎症细胞与 CAD 的严重程度和预后有着密切关系[4][5]。一些实验室参数，如血小板与淋巴细胞比率(NLR)，血小板与淋巴细胞比率

(PLR)和(单核细胞与淋巴细胞比率) (MLR), 已被证实可以作为识别早期 CAD 发生和预测不良心血管事件的有效工具[6]。然而, 这些指标未能充分考虑机体炎症反应和全身免疫状态, 存在一定局限性。因此, Hu 等人[2]将淋巴细胞、中性粒细胞和血小板三者联系起来, 提出 SII 的概念。SII 作为一种全新的炎症生物学指标, 能够综合考虑炎症和免疫水平, 为评估宿主的炎症状态与免疫状态之间的平衡提供了新的视角。其计算公式为: $SII = (P \times N)/L$, 其中 P 代表血小板计数、N 代表中性粒细胞计数、L 代表淋巴细胞计数。SII 最初在肿瘤学背景下讨论, 反映肝癌切除术后患者的预测价值[2]。近些年来, 在冠心病的临床研究领域也取得了显著进展。

3. SII 对冠心病的研究进展

CAD 是一种临床上常见的慢性炎症性疾病, 不同的 CAD 患者的冠状动脉狭窄程度各异[7]。因此, 对冠心病患者冠状动脉狭窄程度的有效评估是延缓冠心病进展和改善患者预后的关键策略。多项研究显示, SII 与冠心病患者冠状动脉病变程度存在一定相关性。国内闵轩等人进行了一项回顾性研究, 该研究纳入了 6046 例 CAD 患者。根据 Gensini 评分三分位数将患者分为: 低值组(<11 分, 2011 例)、中值组(11~38 分, 2018 例)高值组(>38 分, 2017 例), 研究结果显示 SII 与 Gensini 评分之间存在显著的独立正相关性, 表明 SII 可作为评估冠状动脉狭窄严重程度的一个独立危险因素[8]。在 Ye [9]等的研究中, 通过对 395 例接受冠脉造影的患者进行研究, 当 SII 的截断值设定为 $439.44 \times 109/L$ 时, 预测 CHD 严重程度的能力最强。此外, 研究者根据 Gensini 评分将 CHD 患者分为轻度和重度冠状动脉狭窄组, 并分析了非 CHD、轻度和重度动脉粥样硬化组患者的 SII 的水平。发现当 SII 的截断值为 $652.83 \times 109/L$ 时, 预测冠状动脉严重狭窄的能力最高。表明 SII 可以作为一种炎症生物标志物, 有效预测 CHD 的发生及其冠状动脉的严重程度。Candemir 等人[10]的一项研究共纳入了 669 例接受冠状动脉造影的患者, 根据 SYNTAX 评分结果将患者分为低危、中危、高危组, 研究发现高危组患者往往具有较高的 SII 水平。这一研究表明, SII 可能是一个用于评估冠心病患者的冠脉病变严重程度的有效临床指标。血流储备分数(FFR)可确定冠状动脉内病变的血流动力学严重程度。一项研究[11]共纳入了 207 例接受 FFR 测量的 CAD 患者, 分别计算 NLR、PLR 和 SII 水平。结果表明, 当 SII 的临界值为 $620 \times 109/L$ 时, 其能够预测血流动力学上的显著狭窄, 灵敏度和特异度分别为 78.4%和 64.0%。表明 SII 是可以独立预测通过 FFR 检测到的功能性冠状动脉狭窄, 且预测能力优于 NLR 和 PLR。随着研究的不断深入, 发现 SII 不仅与冠状动脉狭窄的严重程度紧密联系, 同时它也是一项用来预测 CAD 患者死亡率以及主要不良心血管事件(MACE)的关键指标[12]。一项回顾性研究, 通过对 5602 例接受经皮冠状动脉介入术(PCI)术后的 CAD 患者进行分析, 发现较高的 SII 也与主要不良心血管事件(MACE)密切相关。该研究证实, SII 是一个易于测量且实用的指标, 可用于识别 PCI 术后高危的 CAD 患者[13]。一项研究纳入了 711 例接受 PCI 的 CAD 患者[14], 随访 3 年全因死亡率和主要心脑血管不良事件(MACE), K-M 曲线分析显示 SII 评分较高的患者生存率较低, 这也预测了住院和长期(3 年)结局(死亡率高和 MACE 事件发生风险高)。此外, 在多变量分析中, SII 显示出对住院死亡率的独立预测能力, 表明其可能是预测接受 PCI 的 CAD 患者不良心血管事件的一个潜在指标。由此可见, 高 SII 水平与 CAD 的发生、冠状动脉重度狭窄及 PCI 术后患者不良预后相关。

4. SII 导致冠状动脉粥样硬化的机制

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的本质是由多种因素共同引起的动脉管壁的炎症反应, 是冠心病的主要病理基础[15], 易发于血流不稳定的动脉弯曲和分支开口处。大量证据表明, AS 一直伴随着炎症反应, 免疫机制与代谢因素相互作用, 从而启动和激活 AS 病变[16]。AS 的发生发展伴随着多种炎症细胞的聚集, 其中出现频率最高的是中性粒细胞、血小板和淋巴细胞[17]。中性粒细胞、淋巴细胞和血小板三

者共同组成了 SII, 通过探讨三种免疫细胞分别导致 AS 的机制, 间接阐明 SII 与 AS 密切相关的机制, 以下是中性粒细胞、淋巴细胞和血小板导致 AS 的可能机制。

4.1. 中性粒细胞导致 AS 的机制

中性粒细胞是最丰富的循环免疫细胞, 在人体遭受细菌入侵时发挥着至关重要的作用。在正常情况下, 中性粒细胞吞噬坏死细胞, 减少坏死细胞吸引更多的免疫细胞, 与此同时产生分解素和保护素, 促进坏死组织的分解和正常组织的修复[18]。随着不断的深入研究, 中性粒细胞贯穿 AS 病变的全过程, 包括 AS 斑块形成期、进展期、破裂期及破裂后血栓形成期[19]。活化的中性粒细胞向细胞外释放一种物质, 即中性粒细胞胞外陷阱网(neutrophil extracellular traps, NETs), 在 AS 斑块的全过程中发挥着奇特的作用[20]。NETs 中的抗菌肽 LL-37 通过诱导内皮细胞表达单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)和细胞间黏附分子 1 (ICAM-1), 吸引巨噬细胞聚集, 并促进巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)转化为泡沫细胞的形成, 加速 AS 的形成[21][22]。NETs 能够激活病变中的类浆树突状细胞(pDCs), 引发 I 型干扰素(IFN-I)大量合成和释放, IFN-I 可能通过以下机制促进动脉粥样硬化: ① 增强炎症反应: IFN-I 一方面激活 CD4+T 细胞产生干扰素- γ (IFN- γ), 通过 TNF 配体诱导的凋亡途径杀伤血管平滑肌细胞, 降低斑块稳定性[23]。② 促进细胞聚集: IFN-I 另一方面又可增强内皮细胞与巨噬细胞的粘附, 促进中性粒细胞和巨噬细胞向病变部位聚集, 加速 AS 斑块进展[24]。NETs 激活斑块内的 pDCs, 导致 IFN-I 的大量释放。IFN-I 通过多种途径加剧炎症反应, 增加斑块负荷, 同时减少胶原蛋白的沉积, 从而恶化斑块内环境, 导致动脉粥样硬化斑块的不稳定性, 最终导致斑块破裂[25]。动脉粥样硬化易损斑块破裂后, 会暴露内皮下成分, 引发血小板的活化和聚集。活化的血小板释放趋化因子异聚体, 进一步刺激中性粒细胞释放更多的 NETs [26]。这些 NETs 能够进一步活化血小板, 形成一个恶性循环, 导致血小板聚集加剧, 血栓形成。总之, 从早期内皮细胞功能障碍到 AS 的形成和斑块破裂, 中性粒细胞在整个过程中发挥着重要作用。

4.2. 淋巴细胞导致 AS 的机制

研究表明, AS 是一种与自身免疫因素相关的慢性炎症性疾病。淋巴细胞计数的增加或减少都与 AS 的发生发展相关联[27][28]。揭示免疫系统在 AS 中的发挥着关键作用[29]。淋巴细胞主要分为 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞, T 细胞在细胞免疫中起着独特作用, 其种类繁多, 主要包含 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、自然杀伤(NK) T 细胞和辅助 T 细胞等, 它们通过分泌促炎细胞因子或抗炎细胞因子, 调控 AS 的发生发展[30]。CD4+T 细胞作为人体免疫系统的关键组成部分, 通过接收共刺激信号和细胞因子分化为不同的 T 细胞亚群, 转化后形成的 T 细胞亚群再以分泌细胞因子和趋化因子激活和募集靶细胞的方式促炎或抗炎[31], 加速或抑制 AS 进展。在 AS 斑块中, Th1 细胞是最核心的 CD4+T 细胞亚群, 能够分泌干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等促炎细胞因子。IFN- γ 可通过以下机制促进 AS 进展: ① 促进 Th1 细胞汇聚: IFN- γ 可以上调趋化因子(CXC)表达, CXC 与 Th1 细胞表面受体(CXCR3)相结合, 从而促使 Th1 细胞向斑块部位募集并定位。促进 Th1 细胞募集和定位至斑块部位[32]。② 降低斑块稳定性: 抑制血管平滑肌细胞增殖, 降解细胞外基质, 并诱导巨噬细胞和血管细胞释放基质金属蛋白酶(MMP), 从而增加斑块破裂形成血栓的可能性, 使斑块破裂的风险大大提高[33]。③ 促进泡沫细胞形成: 上调乙酰辅酶 A 和乙酰转移酶 1 的表达, 同时下调 ATP 结合盒转运蛋白 A1 表达, 导致细胞内胆固醇堆积, 引发慢性炎症反应, 这一机制可能会导致斑块破裂和血栓形成, 进一步推动 AS 的进展[34][35]。CD8+T 细胞是先天免疫和适应性免疫防御体系的核心细胞, 发现其在动脉粥样硬化中一方面发挥促进作用, CD8+T 细胞释放穿孔素与颗粒酶, 诱导巨噬细胞、血管平滑肌及内皮细胞凋亡, 促使 AS 斑块坏死核心扩大、纤维帽受损, 加剧斑块不稳定性[36]。此外, CD8+T 细胞可以分泌细胞因子 TNF- α 和 IFN- γ , 加速炎症反应,

发挥促动脉粥样硬化作用[37]。另一方面发挥抗 AS 的作用, CD8⁺T 细胞可通过减少巨噬细胞和 Th1 细胞的含量, 使动脉粥样硬化斑块中活化树突状细胞数量下降, 抑制巨噬细胞的免疫活性, 并抑制 CD4⁺T 细胞转化为 Th17 细胞, 发挥抗动脉粥样硬化的作用[38]。各 B 细胞亚群对 AS 的发生发展作用不同。其中的 B1 细胞和边缘区 B 细胞具有减少动脉粥样硬化发生发展的风险, 然而, 滤泡 B 细胞可以加速动脉粥样硬化的形成[39]。

4.3. 血小板导致 AS 的机制

血小板参与血栓形成, 血液凝固, 维持血管完整性及血管内皮修复等生理及病理过程。血小板活化后可增加表面膜受体的表达, 通过脱颗粒, 将多种活性物质释放到血液中, 参与动脉粥样硬化斑块的形成和加快易损斑块的破裂[40] [41]。血小板活化后, 其膜表面表达 P-选择素及共刺激分子 CD40L 增加, 介导血小板、白细胞与内皮细胞之间的相互作用, 促进炎症反应, 加速 AS 的形成[42] [43]。血小板表面的 P-选择素与白细胞的 P 选择素糖蛋白配体 1 (PSGL-1) 结合后形成血小板-白细胞聚集体 (platelet-leukocyte aggregates, PLA)。新形成的 PLA 可增加白细胞和内皮细胞表面黏附分子的表达, 增强白细胞的迁移能力; 另外, 活化的血小板释放趋化因子和细胞因子, 诱导单核细胞趋化至血管壁炎症区域, 并分化为巨噬细胞, 加速 AS 的形成[44]。此外, 膜表面的 CD40L 诱导内皮细胞分泌白介素-8 (IL-8)、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1), 增加黏附分子的表达, 从而增强白细胞、血小板对内皮细胞的黏附。同时, CD40L 还促进 PLA 的形成, 加速白细胞活化并通过 MCP-1 募集至血管壁, 加速 AS 的进程[45]。进一步促进 AS 的发展。总之, 血小板在炎症、免疫和血栓形成之间起到了桥梁作用。

5. 结论与展望

目前, 对 SII 的研究已从最开始的肿瘤领域延伸到心血管领域, 并且在心血管领域彰显出了独特的价值。SII 可作为一项独立的生物标志物, 在冠心病及其严重冠状动脉狭窄检测及预后方面, SII 展现出更为出色的预测效能。然而, 现阶段关于 SII 与冠心病方面的研究数量有限。因此有必要在冠心病领域开展大规模、多中心研究, 对多种炎症标志物展开更为全面的比较, 并从多个途径进行评估。在现有基于危险因素评估冠心病的基础上, 进一步开展更多关于全身免疫炎症指数与冠心病关联性的研究, 探寻 SII 预测冠心病早期发病的依据, 拓展 SII 在冠心病治疗中的应用价值。与此同时, 还需关注 SII 在某一类心血管疾病中的动态变化情况, 实施动态监测或许能够更为全面地反映疾病状态。

基金项目

山东省自然科学基金(ZR2024MH098); 山东省中医药科技项目重点项目(Z-2022081)。

参考文献

- [1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, **392**, 1736-1788.
- [2] Hu, B., Yang, X., Xu, Y., Sun, Y., Sun, C., Guo, W., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0442>
- [3] Tardif, J., Kouz, S., Waters, D.D., Bertrand, O.F., Diaz, R., Maggioni, A.P., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2497-2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912388>
- [4] Montecucco, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Vecchiè, A., Dallegri, F. and Carbone, F. (2017) The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome. *Current Atherosclerosis Reports*, **19**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0646-1>

- [5] Libby, P., Ridker, P.M. and Hansson, G.K. (2009) Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
- [6] Li, Q., Ma, X., Shao, Q., Yang, Z., Wang, Y., Gao, F., *et al.* (2022) Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>
- [7] Goodman, S.G., Huang, W., Yan, A.T., Budaj, A., Kannelly, B.M., Gore, J.M., *et al.* (2009) The Expanded Global Registry of Acute Coronary Events: Baseline Characteristics, Management Practices, and Hospital Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. *American Heart Journal*, **158**, 193-201.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.003>
- [8] 闵轩, 王凯阳, 宁怡, 等. 系统免疫炎症指数与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 中国心血管杂志. 2023, 28(3): 228-233.
- [9] Liu, Y., Ye, T., Chen, L., Jin, T., Sheng, Y., Wu, G., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Severity of Coronary Stenosis in Patients with Coronary Heart Disease. *Coronary Artery Disease*, **32**, 715-720. <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000001037>
- [10] Candemir, M., Kiziltunç, E., Nurkoç, S. and Şahinarslan, A. (2021) Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*, **72**, 575-581. <https://doi.org/10.1177/0003319720987743>
- [11] Erdoğan, M., Erdöl, M.A., Öztürk, S. and Durmaz, T. (2020) Systemic Immune-Inflammation Index Is a Novel Marker to Predict Functionally Significant Coronary Artery Stenosis. *Biomarkers in Medicine*, **14**, 1553-1561. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0274>
- [12] Dzedzic, E.A., Gašior, J.S., Tuzimek, A., Paleczny, J., Junka, A., Dąbrowski, M., *et al.* (2022) Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9553. <https://doi.org/10.3390/ijms23179553>
- [13] Yang, Y., Wu, C., Hsu, P., Chen, S., Huang, S., Chan, W.L., *et al.* (2020) Systemic Immune-inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13230. <https://doi.org/10.1111/eci.13230>
- [14] Huang, J., Zhang, Q., Wang, R., Ji, H., Chen, Y., Quan, X., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Medical Science Monitor*, **25**, 9690-9701. <https://doi.org/10.12659/msm.919802>
- [15] Hansson, G.K. (2005) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, **352**, 1685-1695. <https://doi.org/10.1056/nejmra043430>
- [16] Tsiantoulas, D., Diehl, C.J., Witztum, J.L. and Binder, C.J. (2014) B Cells and Humoral Immunity in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **114**, 1743-1756. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301145>
- [17] 李丹丹, 梅俊, 周庆兵, 等. 固有免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 71-76.
- [18] Xiao, Y., Cheng, Y., Liu, W., Liu, K., Wang, Y., Xu, F., *et al.* (2023) Effects of Neutrophil Fate on Inflammation. *Inflammation Research*, **72**, 2237-2248. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01811-2>
- [19] Chistiakov, D.A., Bobryshev, Y.V. and Orekhov, A.N. (2015) Neutrophil's Weapons in Atherosclerosis. *Experimental and Molecular Pathology*, **99**, 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.11.011>
- [20] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., *et al.* (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- [21] Edfeldt, K., Agerberth, B., Rottenberg, M.E., Gudmundsson, G.H., Wang, X., Mandal, K., *et al.* (2006) Involvement of the Antimicrobial Peptide LL-37 in Human Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 1551-1557. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000223901.08459.57>
- [22] Döring, Y., Drechsler, M., Wantha, S., Kemmerich, K., Lievens, D., Vijayan, S., *et al.* (2012) Lack of Neutrophil-Derived CRAMP Reduces Atherosclerosis in Mice. *Circulation Research*, **110**, 1052-1056. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.265868>
- [23] Niessner, A., Sato, K., Chaikof, E.L., Colmegna, I., Goronzy, J.J. and Weyand, C.M. (2006) Pathogen-Sensing Plasmacytoid Dendritic Cells Stimulate Cytotoxic T-Cell Function in the Atherosclerotic Plaque through Interferon- α . *Circulation*, **114**, 2482-2489. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.642801>
- [24] Goossens, P., Gijbels, M.J.J., Zernecke, A., Eijgelaar, W., Vergouwe, M.N., van der Made, I., *et al.* (2010) Myeloid Type I Interferon Signaling Promotes Atherosclerosis by Stimulating Macrophage Recruitment to Lesions. *Cell Metabolism*, **12**, 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.06.008>
- [25] Döring, Y., Manthey, H.D., Drechsler, M., Lievens, D., Megens, R.T.A., Soehnlein, O., *et al.* (2012) Auto-Antigenic

- Protein-DNA Complexes Stimulate Plasmacytoid Dendritic Cells to Promote Atherosclerosis. *Circulation*, **125**, 1673-1683. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.046755>
- [26] Sørensen, O.E. and Borregaard, N. (2016) Neutrophil Extracellular Traps—The Dark Side of Neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1612-1620. <https://doi.org/10.1172/jci84538>
- [27] 范斐, 陶蓉, 张瑞岩, 等. 炎症反应在易损斑块中的作用及其机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 301-306.
- [28] Dworacka, M., Winiarska, H., Borowska, M., Abramczyk, M., Bobkiewicz-Kozłowska, T. and Dworacki, G. (2007) Pro-atherogenic Alterations in T-Lymphocyte Subpopulations Related to Acute Hyperglycaemia in Type 2 Diabetic Patients. *Circulation Journal*, **71**, 962-967. <https://doi.org/10.1253/circj.71.962>
- [29] Tyrrell, D.J. and Goldstein, D.R. (2020) Ageing and Atherosclerosis: Vascular Intrinsic and Extrinsic Factors and Potential Role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 58-68. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>
- [30] Fang, P., Li, X., Dai, J., Cole, L., Camacho, J.A., Zhang, Y., *et al.* (2018) Immune Cell Subset Differentiation and Tissue Inflammation. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0637-x>
- [31] Kobiyama, K., Saigusa, R. and Ley, K. (2019) Vaccination against Atherosclerosis. *Current Opinion in Immunology*, **59**, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.008>
- [32] 许薇, 王亮, 莫安薇, 等. 肿瘤浸润性自然杀伤细胞在免疫治疗中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(3): 344-347.
- [33] Chen, J., Xiang, X., Nie, L., Guo, X., Zhang, F., Wen, C., *et al.* (2023) The Emerging Role of Th1 Cells in Atherosclerosis and Its Implications for Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1079668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1079668>
- [34] Moss, J.W. (2015) Interferon- γ : Promising Therapeutic Target in Atherosclerosis. *World Journal of Experimental Medicine*, **5**, 154-159. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i3.154>
- [35] Dimitroglou, Y., Aggeli, C., Theofilis, P., Tsioufis, P., Oikonomou, E., Chasikidis, C., *et al.* (2023) Novel Anti-Inflammatory Therapies in Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *Life*, **13**, Article 1669. <https://doi.org/10.3390/life13081669>
- [36] Leistner, D.M., Kränkel, N., Meteva, D., Abdelwahed, Y.S., Seppelt, C., Stähli, B.E., *et al.* (2020) Differential Immunological Signature at the Culprit Site Distinguishes Acute Coronary Syndrome with Intact from Acute Coronary Syndrome with Ruptured Fibrous Cap: Results from the Prospective Translational OPTICO-ACS Study. *European Heart Journal*, **41**, 3549-3560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa703>
- [37] Chowdhury, R.R., D'Addabbo, J., Huang, X., Veizades, S., Sasagawa, K., Louis, D.M., *et al.* (2022) Human Coronary Plaque T Cells Are Clonal and Cross-React to Virus and Self. *Circulation Research*, **130**, 1510-1530. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.320090>
- [38] Saigusa, R., Winkels, H. and Ley, K. (2020) T Cell Subsets and Functions in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 387-401. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>
- [39] Ma, S.D., Mussbacher, M. and Galkina, E.V. (2021) Functional Role of B Cells in Atherosclerosis. *Cells*, **10**, Article 270. <https://doi.org/10.3390/cells10020270>
- [40] Libby, P. (2012) Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179705>
- [41] Morrell, C.N., Pariser, D.N., Hilt, Z.T. and Vega Ocasio, D. (2019) The Platelet Napoleon Complex—Small Cells, but Big Immune Regulatory Functions. *Annual Review of Immunology*, **37**, 125-144. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041607>
- [42] Hundelshausen, P.v. and Lievens, D. (2011) Platelets in Atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **106**, 827-838. <https://doi.org/10.1160/th11-08-0592>
- [43] Gawaz, M. (2005) Platelets in Inflammation and Atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 3378-3384. <https://doi.org/10.1172/jci27196>
- [44] Linden, M.D. and Jackson, D.E. (2010) Platelets: Pleiotropic Roles in Atherogenesis and Atherothrombosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **42**, 1762-1766. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.07.012>
- [45] Lievens, D., Zernecke, A., Seijkens, T., Soehnlein, O., Beckers, L., Munnix, I.C.A., *et al.* (2010) Platelet CD40L Mediates Thrombotic and Inflammatory Processes in Atherosclerosis. *Blood*, **116**, 4317-4327. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261206>