



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.018
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.018
China Journal of General Surgery, 2024, 33(12):2083-2090.

· 文献综述 ·

固有免疫细胞参与腹主动脉瘤免疫与炎症机制的研究进展

马宪鲁^{1,2}, 王天明¹, 张培喜¹, 赵勇杰³, 史会凤⁴

(山东省济宁市第一人民医院 1. 心脏大血管外科 4. 麻醉手术部, 山东 济宁 272011; 2. 福建医科大学省立临床医学院, 福建 福州 350001; 3. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272011)

摘要

腹主动脉瘤 (AAA) 是一种危及生命的大血管疾病, 免疫与炎症相关机制与 AAA 疾病发展过程密切相关。在 AAA 发展过程中, 固有免疫细胞在免疫介导的炎性浸润和主动脉壁破坏的发病机制中起重要作用, 包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞、固有淋巴样细胞及恒定自然杀伤 T 细胞等。虽然多种免疫细胞在 AAA 的研究过程中被逐步发现, 但它们的激活机制和功能仍需要进一步了解。本文通过总结固有免疫细胞在 AAA 疾病发展中的作用, 并讨论这些免疫细胞活化在该疾病中的调节机制, 为 AAA 的疾病进展的研究提供理论依据。

关键词

主动脉瘤, 腹; 炎症; 免疫; 细胞因子类; 综述

中图分类号: R543.1

Role of innate immune cells in the immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm: a research progress review

MA Xianlu^{1,2}, WANG Tianming¹, ZHANG Peixi¹, ZHAO Yongjie³, SHI Huifeng⁴

(1. Department of Cardiovascular Surgery 4. Department of Anesthesia Operation, Jining NO. 1 People's Hospital, Ji'ning, Shandong 272011, China; 2. Fujian Medical University Provincial Clinical Medical College, Fuzhou 350001, China; 3. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Ji'ning, Shandong 272011, China)

Abstract

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a life-threatening large-vessel disease closely associated with immune and inflammation-related mechanisms. During the development of AAA, innate immune cells play a pivotal role in the immune-mediated inflammatory infiltration and destruction of the aortic wall. These cells include neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, mast cells, natural killer cells, innate lymphoid cells, and invariant natural killer T cells. Although various immune cells have been progressively identified in the study of AAA, their activation mechanisms and functions remain to be further elucidated. This article summarizes the roles of innate immune cells in the progression of AAA and discusses the regulatory mechanisms of their activation in this disease, providing a theoretical basis

基金项目: 济宁市重点研发计划项目 (2023YXNS194)。

收稿日期: 2024-09-22; 修订日期: 2024-12-13。

作者简介: 马宪鲁, 山东省济宁市第一人民医院主治医师/福建医科大学省立临床医学院博士研究生, 主要从事心脏大血管外科诊疗方面的研究。

通信作者: 史会凤, Email: shihuifeng190602@gmail.com

for research on AAA progression.

Key words

Aortic Aneurysm, Abdominal; Immunity; Inflammation; Cytokines; Review

CLC number: R543.1

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 被定义为主动脉血管的永久性扩张或膨出, 是一种以腹主动脉管径扩张超过主动脉直径 50% 为特征的心血管疾病, 由多种免疫细胞介导的炎症浸润和血管壁弹性纤维内层降解引起, 最终导致主动脉破裂和出血, 疾病的发作往往是突然且致命的, 破裂后病死率可高达 60%~70%^[1]。高龄 (≥ 60 岁)、高血压、动脉粥样硬化和长期吸烟史导致慢性阻塞性肺疾病等是导致 AAA 形成的危险因素^[2]。目前的治疗仍然主要在于疾病晚期的腔内修复或开放手术根治^[3]。尽管 AAA 的病理生理研究取得了很大程度的进展, 但免疫和炎症机制的研究直到近几年才开始成为该病发病机制的主要研究方向^[4]。目前认为, 由固有免疫细胞浸润和激活引起的慢性炎症是 AAA 形成的重要驱动因素^[5]。然而, 在 AAA 疾病发展中调节固有免疫细胞的募集和激活因素仍然不完全清楚。

固有免疫细胞是免疫系统的重要组成部分, 包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞等, 在炎症、免疫和组织修复中发挥着多样且重要的作用, 也是最先接触各种致病因素的细胞。它们促进了 AAA 疾病发展期间的主动脉炎症形成和血管结构的破坏^[6]。早期固有免疫细胞浸润主动脉壁被认为是小鼠和人类 AAA 发展的标志^[7], 这表明这些细胞可能参与主动脉壁破坏的步骤^[8]。

1 中性粒细胞

中性粒细胞是人类免疫系统中最丰富的循环白细胞, 来源于骨髓细胞, 也是最先被招募到损伤、感染或炎症部位的免疫细胞。在动脉瘤相关的疾病里, 中性粒细胞群是最普遍的, 在早期病变组织中可以检测到^[9]。中性粒细胞能够释放多种不同类型的生物活性分子颗粒, 如髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE)、防御素、组织蛋白酶 G、内

毒素中和蛋白、NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP), 且 MMP 在人和小鼠的 AAA 组织中大量存在^[10]。中性粒细胞通过在动脉粥样硬化中炎症刺激触发活化的中性粒细胞, 产生胞外诱捕网 (extracellular traps, NETs) 形成网状防御结构。NETs 是一种由释放的中性粒细胞 DNA、组蛋白 3 (histones 3, H3) 和组蛋白 4 (histones 4, H4) 以及细胞质衍生的效应分子组成的长相交纤维, 用来捕获外来细胞、生长因子、细胞因子和蛋白酶, 并使它们暴露于效应蛋白中, 具有促进炎症发展, 促进巨噬细胞的活化, 调节 IL-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子的释放的作用^[9,11]。此外, NETs 诱导血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 凋亡, 导致纤维帽变薄并最终导致斑块破裂, 在晚期 AAA 患者的腔内血栓中可以检测到 NETs^[12]。

研究^[10,13]表明, AAA 患者的血浆和血管壁组织中中性粒细胞、中性粒细胞来源的 IL-8 和 NETs 等炎症因子升高, 表明中性粒细胞活化增强, 而循环中中性粒细胞的高含量预示着患者动脉瘤破裂后的不良预后和高病死率。降低中性粒细胞活性或敲除中性粒细胞的特异性基因如 MPO、MMP-9 能够减缓 AAA 的发展, 表明这些细胞因子在 AAA 中起着重要的致病作用^[14]。总之, 中性粒细胞是 AAA 免疫与炎症进展重要的炎症反应细胞, 参与了主动脉壁的破坏及预后。然而, 在 AAA 中, 中性粒细胞是否与其他免疫细胞相互作用或者作为促进血管损伤及血管修复的重要靶点, 目前仍有待进一步研究。

2 单核细胞

单核细胞是从骨髓的造血干细胞和祖细胞中分化而来, 在宿主的防御机制及各种慢性炎症性疾病的发生与发展中起着至关重要的作用^[15]。人类基于 CD14 和 CD16 的表型表达具有三种单核细胞群, 包括经典、非经典及中间型单核细胞群, 在小鼠中包括 Ly6C^{high} (经典) 和 Ly6C^{low} (非经典)

两种单核细胞群, Ly6C^{high}单核细胞相当于人类经典单核细胞,可以促进炎症反应并具有抗菌和吞噬功能; Ly6C^{low}单核细胞与人类非经典单核细胞相对应,参与血管免疫炎症反应和组织修复作用;中间型单核细胞群具有促炎及吞噬特性^[16-17]。循环单核细胞数量升高可参与VSMC的增殖与凋亡,这与动脉粥样硬化、心肌梗死和AAA相关^[7,18]。在小鼠实验研究^[19]显示,输注血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)可以升高血压并促进AAA的发展,从而增加循环Ly6C^{high}单核细胞的数量,而Ang II可以减少循环Ly6C^{high}单核细胞的数量并减弱AAA的发展。研究^[20]发现,CD11b是一种整合素亚基,不仅在单核细胞上表达,也在巨噬细胞上表达,并促进免疫细胞募集到炎症部位,在AAA患者中,与健康受试者相比,AAA患者循环单核细胞中的CD11b水平更高。然而,在敲除小鼠CD11b并没有显著影响AAA的发生率,但降低了腹主动脉直径的扩张、巨噬细胞浸润、MMP-9和IL-6的表达,以及弹性蛋白和胶原的降解^[21]。所以通过寻找单核细胞上的炎性介质并对其抑制可能是研究预防AAA疾病早期发展的一个重要方向。

脾脏是单核细胞的另一个来源,脾源性单核细胞可导致动脉粥样硬化、心肌梗死和AAA^[22]。最近的研究^[7]表明,在AAA的疾病发展过程中,骨髓细胞表达触发受体1(triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM-1)可以使单核细胞从脾脏向循环系统进行转运及分化,并由血管紧张素I型受体(angiotensin type I receptor, AT1R)驱动,从而促进单核细胞浸润到主动脉壁加速AAA的发展过程。在核受体亚家族4组A转录因子1(nuclear receptor subfamily 4 group a member 1, NR4A1)缺陷小鼠的研究^[7,23-24]中发现了非经典Ly6C^{low}单核细胞在AAA中的作用,这些小鼠中Ly6C^{low}单核细胞的减少与AAA疾病进展增强和弹性蛋白破坏升高有关,表明该单核细胞亚群具有潜在的保护作用。虽然这些研究表明循环单核细胞在AAA中发挥着重要作用,单核细胞亚群与中性粒细胞之间的关系以及控制单核细胞的输出对AAA的发展机制可以作为控制AAA疾病发展的研究方向。

3 巨噬细胞

募集到主动脉组织的单核细胞能够进一步分

化为巨噬细胞,单核细胞来源的巨噬细胞通常分为“促炎”和“组织修复”亚群,这两个亚群都与AAA的发展有关^[25]。通过主动脉单细胞RNA测序显示,在CaCl₂诱导的AAA模型中,促炎巨噬细胞含量早期扩增约5倍,而组织修复亚群无明显变化,提示炎性巨噬细胞占主导地位^[26]。

3.1 促炎巨噬细胞

促炎巨噬细胞在多种刺激影响下激活并获得其表型,其特征是促炎介质IL-1 β 、IL-6、TNF、IL-12、IL-23、MMP、NOS2以及趋化因子CCL2和CXCL1的表达升高,进而调节其他免疫细胞的募集和激活以及VSMC的凋亡,这些促炎因子在AAA晚期的表达尤为突出^[25]。此外,研究^[27-28]发现Ang II通过上调TLR4促进巨噬细胞活化,激活TLR4可以诱导VSMC和巨噬细胞中MMP-9的表达,而在TLR4^{-/-}小鼠中,这些AAA疾病进展标志物的表达降低。由MMP介导的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解是AAA疾病进展的一个标志,血清MMP-12升高是AAA疾病的预后标志物,主动脉壁外膜巨噬细胞浸润升高导致MMP-12分泌增加加重血管扩张及坏死程度,敲掉目的基因MMP-12可减缓AAA的发展^[29]。同时,巨噬细胞来源的细胞因子TNF亦与AAA疾病进展有关,其基因敲除或药理抑制TNF限制了AAA的发展^[30]。研究^[31]发现巨噬细胞中的netrin 1(Ntn1)作为层粘连蛋白家族的一种蛋白参与轴突引导和细胞迁移活动,Ntn1阳性的巨噬细胞能够表达大量的促炎和促血管生成标志物,而Ntn1水平缺乏可减缓AAA的形成。外泌体能够介导细胞间的信息通讯,由巨噬细胞和其他类型的细胞产生,外泌体的增加与心血管系统疾病包括AAA有关,其中外泌体主要在巨噬细胞聚集的外膜区域中检测到,能够介导VSMC迁移和代谢^[32]。在小鼠模型^[33]中,GW4869抑制外泌体形成可减少AAA进展,保持弹性蛋白完整性并降低MMP2表达。所以,可以通过抑制与巨噬细胞相关的促炎细胞因子这个研究方向来控制AAA疾病的发展。

各种促炎巨噬细胞来源的细胞因子和生物活性分子的作用已经在多个研究中使用药理学或遗传学方法进行了研究,然而许多报道了不同模型之间存在相互矛盾的情况。在CaCl₂模型中,药物阻断或敲除IL-1 β 可降低AAA的进展^[34]。然而,又有研究^[35]表明使用相同的AAA小鼠模型进

行研究得出了相反的结论，他们发现 IL-1 β ^{-/-}或 IL-1r^{-/-}小鼠并没有减缓 AAA 疾病的发展。AAA 患者血清 IL-1 β 水平升高，特别是与 NLRP3 公共等位基因 rs35829419 多态性有关，事实上，在 AAA 组织中检测到 NLRP3 炎性体的表达升高，NLRP3 或其他炎性体成分如 caspase-1、ASC 等的基因失活降低了注入 Ang II 的小鼠 AAA 发生率^[36]。在弹性蛋白酶灌注模型中发现 IL-12 和 IL-23 等细胞因子在 AAA 的作用，抗体介导的阻断 IL-12p40 表达在 AAA 早期能够降低主动脉直径扩张和限制巨噬细胞浸润^[26]。然而，敲除 IL-12p40 反而导致 Ang II 模型中 AAA 发展增强^[37]。

3.2 组织修复巨噬细胞

研究^[38]表明，在 AAA 疾病发展的晚期具有组织监测和组织修复功能的组织修复巨噬细胞会变得更加丰富，这可能是防止 AAA 进一步扩张或纠正组织损伤的一种代偿机制。研究^[39]证明，巨噬细胞产生的细胞因子 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 在 AAA 发展过程中发挥重要的保护作用。在兔和 ApoE^{-/-}小鼠注入 Ang II 的弹性蛋白酶模型中，IL-10 的表达水平升高与 AAA 直径减小相关，通过注入重组 IL-10 使得 IL-10 过表达促进主动脉平滑肌细胞增殖，增加主动脉组织中 FoxP3⁺、Tregs 的积累，减少 AAA 的炎症和直径。TGF- β 在 AAA 中具有保护作用，因为中和 TGF β 的抗体不仅增加了 AAA 的严重程度，并且使巨噬细胞在主动脉壁的积聚且增强了 ECM 降解^[40]。

在 AAA 疾病发展过程中，单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞之间的相互作用也可能与它们的相互激活有关。中性粒细胞释放的 MPO 产生的次氯酸能够氧化循环低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)，促进巨噬细胞的激活和泡沫细胞的形成^[41]。趋化因子如 CXCL1、CCL2、CCL5 和 CXCL8 等能够促进嗜中性粒细胞的募集，这些趋化因子主要由促炎巨噬细胞产生，在人和 AAA 小鼠的血清和主动脉中含量升高^[14]。早期单核细胞浸润主动脉壁，向促炎巨噬细胞亚群分化，随后产生 CXCL1，可能进一步促进中性粒细胞募集，导致主动脉壁破坏^[42]。这些研究表明三种免疫细胞之间关系密切，后期可在分化机制作为重点研究方向。

4 DC

DC 是介导固有免疫和获得性免疫反应的专业抗原呈递细胞，能够激活 T 细胞，并通过分泌 TNF、IL-12、IL-23 等促炎细胞因子以及趋化因子，促进固有免疫反应^[43]。DC 可分为常规 DC、浆细胞样 DC、淋巴样 DC 和炎性 DC 亚群，后者从炎症部位募集的单核细胞分化而来^[44]。在 AAA 组织样本中检测到 DC，使用 DTR 驱动方法耗尽 CD11c+DC 含量导致 Ang II 灌注模型中 AAA 内径减小^[45]。AAA 的浆细胞样 DC 激活与 NETs 的形成有关，因此，DC 可以促进淋巴细胞和中性粒细胞的浸润和活化，调节组织中基质的含量，目前研究显示，DC 的消耗降低了循环中具有 CD44^{high} CD62^{low} 效应的 CD4⁺ T 细胞、具有 CD44^{high} CD62^{low} 效应 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞的数量，限制中性粒细胞弹性酶活性来减弱 SRA 基质的降解，从而导致弹性蛋白降解受限，升高胶原含量^[46]。然而，DC 在 AAA 中可能呈现的自身抗原机制尚不清楚，因此 DC 在 AAA 中早期的积累和激活的机制仍有待阐明。

5 肥大细胞

在 AAA 病变的血管壁中膜和外膜中可见肥大细胞，其数量与 AAA 直径相关，肥大细胞能够产生胰蛋白酶和糜蛋白酶等，在动物模型中，研究抑制这些蛋白酶可以作为治疗 AAA 的一种方法^[8]。免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 是肥大细胞上激活的过敏反应的标志分子^[47]。ApoE^{-/-}IgE^{-/-}小鼠输注 Ang II 或 CaCl₂ 灌注可保护 AAA 进一步扩张，抗体中和 IgE 可减缓 AAA 的形成和主动脉炎症的进展，伴随着中性粒细胞的募集减少和 AAA 组织中 MIP-2a、CXCL5 表达的降低能够改善疾病的发展^[48]。其中一种可能的机制是金属内肽酶 mepri- α (Mep1A) 调节肥大细胞产生的 TNF，肥大细胞源性肿瘤坏死因子调节 AAA 中产生 MMP-2 和促进 VSMC 的凋亡，而 Mep1A 缺乏则改善了 AAA 疾病的进展^[49]。这些观察结果提供了过敏性炎症与 AAA 发展之间的重要联系，可以通过抑制肥大细胞相关的炎性因子来控制 AAA 的疾病进展作为未来研究的方向。

6 NK和固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILC)

NK和ILC都是专业的先天细胞毒性细胞,能够产生细胞因子如IFN γ 、细胞毒性分子如FasL(CD95L)、穿孔素和颗粒酶,它们的作用通常是消灭受感染的、衰老的或转化的细胞^[50]。炎症IFN γ 主要来源于NK细胞,其在动脉粥样硬化中的病理作用中具有重要作用,通过免疫组织化学和微阵列分析显示,AAA组织中NK细胞升高,颗粒酶B和其他细胞毒性标志物上调^[51]。CD95L是一种调节细胞死亡或促进存活途径的跨膜蛋白,可显著减少CaCl₂模型中AAA的形成,这与巨噬细胞的浸润降低以及MMP-2和MMP-9表达限制有关^[52]。

ILC是由三大类细胞群ILC1、ILC2和ILC3组成,它们产生的细胞因子谱具有不同的功能,通常见于黏膜表面、动脉外膜、心包、脂肪组织以及肝脏,尽管ILC1产生IFN γ ,但ILC2是细胞因子如IL-4、IL-5、IL-9和IL-13的重要来源^[53]。ILC2与代谢稳态、肥胖、蠕虫感染和过敏性肺部炎症的调节有关^[54]。在高脂饮食喂养的动脉粥样硬化模型小鼠中,在主动脉旁脂肪组织中发现了IL-4、IL-5和IL-13等具有炎症因子表达特征的ILC2细胞^[55]。ILC3是ROR γ t依赖性细胞,产生IL-17A和IL-22细胞因子,这些细胞在心血管系统疾病中的作用直到最近才引起人们的注意,并在其他地方进行了讨论,而它们在AAA中的作用尚未得到研究^[56]。

7 不变自然杀伤T细胞(invariant natural killer T, iNKT)

iNKT表达TCR β 和NK表面标志物^[57],在血管疾病中,iNKT细胞与动脉粥样硬化的进展有关。研究^[58]报道,在人AAA组织中,培养基中活化的V α 24J α 18⁺NKT亚群的比例增加。在注入Ang II的ApoE^{-/-}小鼠^[59]中,发现了AAA中iNKT细胞的含量升高,在用 α -半乳糖神经酰胺(α GC)合成糖脂喂养ApoE^{-/-}小鼠一段时间后,能够通过CD1d激活iNKT细胞,组织病理学、免疫荧光染色和RNAseq结果显示Ang II+ α GC组炎症细胞浸润更严重。但在另一项研究^[60]中发现了相反的结果, α GC激活iNKT细胞通过诱导抗炎巨噬细胞极化,减弱了肥

胖小鼠中Ang II介导的AAA进展。总的来说,这指出了iNKT在AAA疾病发展过程中的可能作用,但仍然需要实验进一步来验证。

近10年来,免疫细胞在AAA发病机制中的作用越来越明显,一些机制研究为免疫细胞在AAA发病机制中的作用提供了证据。然而,免疫细胞亚群的具体贡献仍然知之甚少,需要未来使用细胞类型特异性敲除和更多病理相关模型进行研究。特别是了解免疫细胞聚集的动态及其在疾病早期或晚期阶段的作用。例如,通过实验确定AAA发展的最初步骤是否是由募集的中性粒细胞和单核细胞介导的,或者它们只是对其他因素造成的主动脉损伤具有影响,这将是非常有意义的研究。更好地了解AAA中调节免疫细胞激活和积累的机制将为治疗干预该疾病提供重要的理论指导依据,并能够提供新的预防方法。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:马宪鲁、赵勇杰、王天明负责文献收集、文稿写作、校对及修改;张培喜、史会凤负责指导审阅文章。

参考文献

- [1] 吴明炜,熊江.“ENGAGE”治疗腹主动脉瘤8年随访数据解读及展望[J].中国普通外科杂志,2022,31(6):713-716. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.06.002.
Wu MW, Xiong J. “ENGAGE” for abdominal aortic aneurysm: interpretation of 8-year follow-up data and future prospects[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(6): 713-716. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.06.002.
- [2] Kooijman MA, van Leeuwen GL, Schuurmann RCL, et al. Shared decision making in patients with an abdominal aortic aneurysm or peripheral artery disease: a scoping review[J]. Ann Vasc Surg, 2024: S0890-S096(24)00829-X. doi: 10.1016/j. avsg. 2024.12.011. [Online ahead of print]
- [3] 史潇兮,辛世杰.腹主动脉瘤的开放手术[J].山东大学学报:医学版,2024,62(9):26-29. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.0341.
Shi XX, Xin SJ. Open aortic repair of abdominal aortic aneurysm[J]. Journal of Shandong University: Health Sciences, 2024, 62(9):26-29. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.0341.
- [4] Xiao X, Li C, Huang X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals that NRF2 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching in abdominal aortic aneurysm[J]. FASEB J, 2024, 38(13):

- e23707. doi:10.1096/fj.202400001RR.
- [5] Li D, Li J, Liu H, et al. Pathogenic Tconv promote inflammatory macrophage polarization through GM-CSF and exacerbate abdominal aortic aneurysm formation[J]. *FASEB J*, 2022, 36(3): e22172. doi:10.1096/fj.202101576R.
- [6] Teti G, Camiletti R, Gatta V, et al. Vascular mesenchymal stromal cells and cellular senescence: a two-case study investigating the correlation between an inflammatory microenvironment and abdominal aortic aneurysm development[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23):12495. doi:10.3390/ijms252312495.
- [7] Vandestienne M, Zhang YJ, Santos-Zas I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II -induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2):e142468. doi:10.1172/JCI142468.
- [8] Márquez-Sánchez AC, Koltsova EK. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysms[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:989933. doi:10.3389/fimmu.2022.989933.
- [9] 李仕毅, 王利新, 符伟国. 中性粒细胞炎性反应在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(12): 1944–1951. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2023.12.014.
- Li SY, Wang LX, Fu WG. Inflammatory response of neutrophils in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(12): 1944–1951. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2023.12.014.
- [10] Klopff J, Brostjan C, Neumayer C, et al. Neutrophils as regulators and biomarkers of cardiovascular inflammation in the context of abdominal aortic aneurysms[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9):1236. doi: 10.3390/biomedicines9091236.
- [11] Brandau A, Ibrahim N, Klopff J, et al. Association of lipoproteins with neutrophil extracellular traps in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 217. doi: 10.3390/biomedicines10020217.
- [12] Yuan Z, Lu Y, Wei J, et al. Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 609161. doi: 10.3389/fimmu.2020.609161.
- [13] King AH, Schmaier AH, Harth KC, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality following elective endovascular aneurysm repair[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(1):129–137. doi:10.1016/j.jvs.2019.10.058.
- [14] Dahdah A, Johnson J, Gopalkrishna S, et al. Neutrophil migratory patterns: implications for cardiovascular disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:795784. doi:10.3389/fcell.2022.795784.
- [15] Riksen NP, Bekkering S, Mulder WJM, et al. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(12):799–811. doi:10.1038/s41569-023-00894-y.
- [16] Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(8):457–471. doi:10.1038/nrcardio.2017.52.
- [17] Yuan Z, Shu L, Fu JT, et al. Single-cell RNA sequencing deconstructs the distribution of immune cells within abdominal aortic aneurysms in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(9):1986–2003. doi:10.1161/ATVBAHA.124.321129.
- [18] 肖远扬, 李良学. MiR-27b-3p对主动脉血管平滑肌细胞和单核细胞功能的影响及机制研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(12): 1644–1652. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2022.12.012.
- Xiao YY, Li LX. Effect of miR-27b-3p on the function of aortic vascular smooth muscle cells and monocytes and the mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(12): 1644–1652. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2022.12.012.
- [19] Knappich C, Spin JM, Eckstein HH, et al. Involvement of myeloid cells and noncoding RNA in abdominal aortic aneurysm disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(9): 602–620. doi: 10.1089/ars.2020.8035.
- [20] Xu B, Li G, Li Y, et al. Mechanisms and efficacy of metformin-mediated suppression of established experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *JVS Vasc Sci*, 2023, 4: 100102. doi: 10.1016/j.jvssci.2023.100102.
- [21] Zhou M, Wang X, Shi Y, et al. Deficiency of ITGAM attenuates experimental abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(7):e019900. doi:10.1161/JAHA.120.019900.
- [22] Backer RA, Probst HC, Clausen BE. Multiparameter flow cytometric analysis of the conventional and monocyte-derived DC compartment in the murine spleen[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(11):1294. doi:10.3390/vaccines12111294.
- [23] Solís-Barbosa MA, Santana E, Muñoz-Torres JR, et al. The nuclear receptor Nurr1 is preferentially expressed in human pro-inflammatory macrophages and limits their inflammatory profile[J]. *Int Immunol*, 2024, 36(3):111–128. doi:10.1093/intimm/dxad048.
- [24] Lith SC, de Vries CJM. Nuclear receptor Nur77: its role in chronic inflammatory diseases[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(6):927–939. doi:10.1042/EBC20210004.
- [25] Ahmed NT, Kumarapurugu AB, Zheng S, et al. Neutrophil elastase targets select proteins on human blood-monocyte-derived macrophage cell surfaces[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23):13038. doi: 10.3390/ijms252313038.
- [26] Zhu W, Sun L, Zhao P, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 61. doi:10.1186/s12951-021-00808-5.
- [27] Wu Z, Xu Z, Pu H, et al. NINJ1 facilitates abdominal aortic aneurysm formation via blocking TLR4-ANXA2 interaction and

- enhancing macrophage infiltration[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(31): e2306237. doi:10.1002/advs.202306237.
- [28] Li T, Li X, Liu X, et al. The elevated expression of TLR4 and MMP9 in human abdominal aortic aneurysm tissues and its implication[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 378. doi: 10.1186/s12872-021-02193-1.
- [29] Chen Y, Yang X, Kitajima S, et al. Macrophage elastase derived from adventitial macrophages modulates aortic remodeling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1097137. doi: 10.3389/fcell.2022.1097137.
- [30] Ma H, Dong XF, Cao XR, et al. Pro-renin receptor overexpression promotes angiotensin II -induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(11/12):639–650. doi:10.1089/hum.2019.124.
- [31] Ziegon L, Schlegel M. Netrin-1: a modulator of macrophage driven acute and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):275. doi:10.3390/ijms23010275.
- [32] Jadli AS, Parasar A, Gomes KP, et al. Exosomes in cardiovascular diseases: pathological potential of nano-messenger[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:767488. doi:10.3389/fcvm.2021.767488.
- [33] Dang G, Li T, Yang D, et al. T lymphocyte-derived extracellular vesicles aggravate abdominal aortic aneurysm by promoting macrophage lipid peroxidation and migration via pyruvate kinase muscle isozyme 2[J]. *Redox Biol*, 2022, 50:102257. doi:10.1016/j.redox.2022.102257.
- [34] Marrocco A, Ortiz LA. Role of metabolic reprogramming in pro-inflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:936167. doi: 10.3389/fimmu.2022.936167.
- [35] Batra R, Suh MK, Carson JS, et al. IL-1 β (interleukin-1 β) and TNF- α (tumor necrosis factor- α) impact abdominal aortic aneurysm formation by differential effects on macrophage polarization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2): 457–463. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310333.
- [36] Shi J, Guo J, Li Z, et al. Importance of NLRP3 inflammasome in abdominal aortic aneurysms[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(5): 454–466. doi:10.5551/jat.RV17048.
- [37] Sharma N, Hans CP. Interleukin 12p40 deficiency promotes abdominal aortic aneurysm by activating CCN2/MMP2 pathways[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(3):e017633. doi:10.1161/JAHA.120.017633.
- [38] Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, et al. The role of macrophages in the resolution of inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7):2619–2628. doi:10.1172/JCI124615.
- [39] Zhu H, Qu X, Zhang C, et al. Interleukin-10 promotes proliferation of vascular smooth muscle cells by inhibiting inflammation in rabbit abdominal aortic aneurysm[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(4):1260–1271.
- [40] Adam M, Kooreman NG, Jagger A, et al. Systemic upregulation of IL-10 (interleukin-10) using a nonimmunogenic vector reduces growth and rate of dissecting abdominal aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1796–1805. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310672.
- [41] Jeradeh E, Frangie C, Bazzi S, et al. The in vitro effect of myeloperoxidase oxidized LDL on THP-1 derived macrophages[J]. *Innate Immun*, 2024, 30(5): 82–89. doi: 10.1177/17534259241269687.
- [42] Lu MJ, Zhang JQ, Nie ZY, et al. Monocyte/macrophage-mediated venous thrombus resolution[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1429523. doi:10.3389/fimmu.2024.1429523.
- [43] Naseri B, Alipour S, Masoumi J, et al. RAD001-mediated mTOR targeting in human monocyte-derived dendritic cells shifts them toward an immunogenic phenotype[J]. *Immunol Res*, 2024, 73(1): 21. doi:10.1007/s12026-024-09572-8.
- [44] Wang F, Liu M, Ma D, et al. Dendritic cell-expressed IDO alleviates atherosclerosis by expanding CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Tregs through IDO-Kyn-AHR axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109758. doi:10.1016/j.intimp.2023.109758.
- [45] Krishna SM, Moran CS, Jose RJ, et al. Depletion of CD11c⁺ dendritic cells in apolipoprotein E-deficient mice limits angiotensin II -induced abdominal aortic aneurysm formation and growth[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(21): 2203–2215. doi: 10.1042/CS20190924.
- [46] Yan H, Zhou HF, Akk A, et al. Neutrophil proteases promote experimental abdominal aortic aneurysm via extracellular trap release and plasmacytoid dendritic cell activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1660–1669. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307786.
- [47] Loste A, Clément M, Delbosc S, et al. Involvement of an IgE/Mast cell/B cell amplification loop in abdominal aortic aneurysm progression[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295408. doi: 10.1371/journal.pone.0295408.
- [48] Li J, Deng ZY, Zhang X, et al. Deficiency of immunoglobulin E protects mice from experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):3091–3104. doi:10.1096/fj.201902095RR.
- [49] Gao R, Liu D, Guo W, et al. Mepri- α (Mep1A) enhances TNF- α secretion by mast cells and aggravates abdominal aortic aneurysms[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12): 2872–2885. doi: 10.1111/bph.15019.
- [50] Niu X, Wang B. A Network Medical Framework based on Inflammatory Genes to Identify Drug Candidates for Abdominal Aortic Aneurysms[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, 17(1):

- e170523216998. doi:10.2174/1874467217666230517104426.
- [51] Teng F, Tang YY, Lu ZY, et al. Adenosine 5'-monophosphate-to-threonine ratio promotes abdominal aortic aneurysms via up-regulation of HLA-DR on natural killer cells: a bidirectional Mendelian randomized analysis[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1179. doi:10.3390/biomedicines12061179.
- [52] Liu Z, Fitzgerald M, Meisinger T, et al. CD95-ligand contributes to abdominal aortic aneurysm progression by modulating inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 807–818. doi: 10.1093/cvr/cvy264.
- [53] Pertiwi KR, Teunissen MBM, Krebbers G, et al. Enrichment of type 1 innate lymphoid cells in the course of human atherosclerotic plaque development suggests contribution to atherogenesis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1354617. doi: 10.3389/fimmu.2024.1354617.
- [54] Królak-Nowak K, Wierzbńska M, Żal A, et al. Expression of epithelial alarmin receptor on innate lymphoid cells type 2 in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Adv Respir Med*, 2024, 92(5):429–443. doi:10.3390/arm92050039.
- [55] Nagashima H, Shayne J, Jiang K, et al. Remodeling of Il4-Il13-Il5 locus underlies selective gene expression[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(12):2220–2233. doi:10.1038/s41590-024-02007-4.
- [56] Momtazkari S, Dev Choudhury A, Yong ZWE, et al. Differential requirement for IL-2 and IL-23 in the differentiation and effector functions of Th17/ILC3-like cells in a human T cell line[J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 115(6): 1108–1117. doi:10.1093/jleuko/qiae034.
- [57] Wilkin C, Piette J, Legrand-Poels S. Unravelling metabolic factors impacting iNKT cell biology in obesity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228:116436. doi:10.1016/j.bcp.2024.116436.
- [58] Kritikou E, van Duijn J, Nahon JE, et al. Disruption of a CD1d-mediated interaction between mast cells and NKT cells aggravates atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 132–139. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.027.
- [59] Miao TY, Wang TH, Feng T, et al. Activated invariant natural killer T cells infiltrate aortic tissue as key participants in abdominal aortic aneurysm pathology[J]. *Immunology*, 2021, 164(4): 792–802. doi: 10.1111/imm.13401.
- [60] Saito A, Ishimori N, Tokuhara S, et al. Activation of invariant natural killer T cells by α -galactosylceramide attenuates the development of angiotensin II-mediated abdominal aortic aneurysm in obese ob/ob mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 659418. doi:10.3389/fcvm.2021.659418.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 马宪鲁, 王天明, 张培喜, 等. 固有免疫细胞参与腹主动脉瘤免疫与炎性机制的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(12):2083–2090. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.018

Cite this article as: Ma XL, Wang TM, Zhang PX, et al. Role of innate immune cells in the immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm: a research progress review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(12): 2083–2090. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.018