

DOI: 10.13376/j.cblls/2016064

文章编号: 1004-0374(2016)04-0498-06

# 调节性T细胞亚群与动脉粥样硬化关系的研究进展

杨飞飞<sup>1</sup>, 王嘉军<sup>2\*</sup>

(1 三峡大学医学院, 宜昌 443002; 2 湖北民族学院医学院, 恩施 445000)

**摘要:** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是目前威胁人类健康的主要病变之一。AS 作为一种脂质代谢异常诱导的大、中动脉血管壁慢性炎症性疾病, 其主要表现为大量脂质沉积到血管壁, 并伴随多种免疫细胞浸润及平滑肌细胞增生。AS 的发病机制尚未明确。目前认为, 炎症在动脉粥样硬化的发生发展过程中发挥了重要的作用。特异和非特异性免疫反应均参与了此疾病的发展过程。近几年研究发现, 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 介导的免疫抑制效应在 AS 的发生发展中发挥重要作用。Treg 细胞是一类具有独特免疫调节功能的 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群, 包括 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞、1 型调节性 T 细胞 (type 1 regulatory T cells, Tr1)、3 型辅助性 T 细胞 (type 3 helper T cell, Th3) 和 CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> Treg 细胞等。现就这 4 种主要的 Treg 细胞亚群的特点、与动脉粥样硬化发生发展的关系及可能的作用机制作一综述。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 调节性 T 细胞; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞; Tr1 细胞; Th3 细胞; CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> Treg 细胞  
**中图分类号:** R318.11; R543.5      **文献标志码:** A

## The role of regulatory T cell subsets in atherosclerosis

YANG Fei-Fei<sup>1</sup>, WANG Jia-Jun<sup>2\*</sup>

(1 Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China;  
2 Medical College of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, China)

**Abstract:** Atherosclerosis (AS) is one of the major diseases that endanger human health at present. As a kind of chronic inflammatory disease of large- and medium-sized arteries induced by abnormal lipid metabolism, the main embodiment of AS is the deposition of a large amount of lipid in the vessel and accompanying infiltration of many immune cells and proliferation of smooth muscle cells. The exact mechanism about the pathogenesis of AS is still unclear. At present, inflammation is considered to be the main factor for the development of atherosclerosis. Both specific and nonspecific immunity are involved in the development of this disease. More and more evidence shows that immunosuppressed effect mediated by regulatory T cells (Treg) plays an important role in the occurrence and development of AS. Treg cells as a unique T cell subset, could be divided into different subgroups, including CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg, type 1 regulatory T cells (Tr1), type 3 helper T cell (Th3), CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> Treg cells and so on. Researches about relationship between Treg cell subsets and AS are increasing in recent years. In this paper, we give a review about characteristics of different Treg cell subgroups and the association between Treg cells and AS as well as the possible pathogenic mechanism.

**Key words:** atherosclerosis; Treg cells; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg cells; Tr1 cells; Th3 cells; CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> Treg cells

随着我国生活水平的日益提高及步入老龄化社会, 心脑血管疾病的发生率逐步上升。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种多因素引起的慢性炎性血管性疾病, 也是导致冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、脑出血等心脑血管疾病的主要病理生理基础<sup>[1]</sup>。传统观点认为, AS 是由血管壁脂质沉积引起的。随

着研究的深入, 越来越多的证据表明, AS 是动脉壁对各种炎性损伤的炎性增殖反应, 炎症在 AS 的

收稿日期: 2015-09-21; 修回日期: 2015-10-29

基金项目: 湖北省卫生计生生西医类一般项目(WJ2015-MB172)

\*通信作者: E-mail: wangjiajunzhch@126.com

发生发展过程中发挥了重要的作用, 其中  $CD4^+$  T 淋巴细胞尤为重要<sup>[2]</sup>。在人体和动物模型的粥样硬化斑块中, 大多数的 T 细胞是  $CD4^+$  T 细胞。Treg 细胞是近年来发现的一种具有免疫抑制功能的  $CD4^+$  T 淋巴细胞, 在免疫炎症、移植耐受、过敏反应、肿瘤及微生物感染等方面均发挥重要的调节作用。已知 Treg 细胞比例降低或功能丧失都将导致机体免疫平衡受到破坏, 从而出现免疫反应<sup>[3]</sup>。作为特殊类型的  $CD4^+$  T 细胞亚群, Treg 细胞在 AS 中的作用已经引起了广泛重视。大量研究表明, Treg 细胞在 AS 炎症反应的调控中起重要作用, 因此, 调节 Treg 细胞的动态平衡是当今治疗动脉粥样硬化的重要手段<sup>[4]</sup>。目前, 对很多 Treg 细胞亚型还缺乏系统性的研究, Treg 细胞在 AS 发病中的作用以及具体分子机制还没有完全明确, 现就 Treg 细胞亚群的特点及其影响 AS 的可能机制作一综述。

## 1 Treg细胞亚群的组成及功能

### 1.1 Treg细胞的分类

Treg 细胞的种类较多, 根据其来源、抗原特异性和效应机制分为两类, 即固有性 Treg 细胞和诱导性 Treg 细胞。在胸腺中经过  $CD4^+$  T 细胞成熟的正常程序产生的固有的 Treg 细胞, 称为固有性 Treg 细胞或天然调节性 T 细胞 (natural T regulatory cells, nTreg), 可以释放到外周血, 从而发挥调节作用, 数量约占外周血  $CD4^+$  T 细胞总数的 5%~10%, 主要为  $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞。另一类称之为诱导性 Treg 细胞 (adaptive regulatory T cells, aTreg 或 induced T regulatory cells, iTreg), 是由胸腺来源的外周初始  $CD4^+$  T 淋巴细胞暴露于抗原、细胞因子及其他诱因分化而来, 包括 1 型调节性 T 细胞 (type 1 regulatory T cells, Tr1)、3 型辅助性 T 细胞 (type 3 helper T cell, Th3)、 $CD4^+LAP^+$  Treg、 $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞等<sup>[5]</sup>。此外还有  $CD8^+$  Treg、 $\gamma\delta$ Treg 及 NKT 细胞等调节性细胞<sup>[6]</sup>。

### 1.2 Treg细胞亚群的表型

已有研究表明, 用携带 Foxp3 的载体向 naive  $CD4^+$  T 细胞导入 Foxp3 可实现后者向  $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞转化, 且 Foxp3 的 mRNA 仅特异性表达于  $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞。因此, Foxp3 是目前公认的  $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞的特异性标志<sup>[7]</sup>。CD127 是 IL-7 受体的  $\alpha$  链, 在 T 细胞前体、成熟 T 细胞中高表达, 而在 Treg 细胞中低表达, 联合应用 CD25 高表达和 CD127 低表达, 可用于分选 Treg 细胞, 开

展细胞功能试验<sup>[8]</sup>。此外,  $CD4^+CD25^+$  Treg 细胞还表达多种非特异性标志, 如抑制性共刺激分子 T 淋巴细胞毒性相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、肿瘤坏死因子受体超家族成员糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)、CD134(OX-40)、趋化因子受体 CCR4、Toll 样受体 TLR4、淋巴细胞抗原复合体 6 (Ly6) 及归巢受体 CD103 等<sup>[9-10]</sup>。

迄今为止, 尚未发现用以区别于其他  $CD4^+$  T 细胞亚型的 Tr1 细胞的特异性表面标志。Jin 等<sup>[11]</sup>发现, 通过 Tr1 细胞产生的独特细胞因子格局, 即高水平的 IL-10, 因实验系统不同而不等量的 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-5, 以及极低水平的 IL-2 和 IL-4, 可将其与辅助性 T 细胞亚群 Th1 和 Th2 细胞区别开来。另外, Tr1 细胞不组成性表达转录因子 Foxp3, 只是在激活后表达上调, 这点与  $CD4^+CD25^-$  T 细胞相似<sup>[12]</sup>。激活后的  $CD4^+LAP^+$  Treg 细胞表面表达潜态相关性肽链 (latency-associated peptide, LAP) 和 TGF- $\beta$ , 呈现  $CD25^+LAP^+$  的细胞表型; 而 Oida 等<sup>[13]</sup>在  $CD4^+CD45RB^{high}$  诱导的大鼠结肠炎模型中, 用羊抗 LAP 多克隆抗体发现了 Treg 细胞的另一细胞表型—— $CD25^-LAP^+$ , 即无论是否表达 CD25 分子, 这些  $CD4^+$  T 细胞的细胞表面都表达 LAP。后来, Gandhi 等<sup>[14]</sup>第一次在健康人的外周血中分离出  $CD4^+LAP^+$  Treg 细胞, 通过测定该细胞中 Foxp3 的表达, 发现 Foxp3 在  $CD4^+LAP^+$  Treg 细胞各亚群均无表达或少量表达。Th3 细胞是由抗原诱导的小鼠肠系膜淋巴结中分离的一类能产生以 TGF- $\beta$ 1 为主的  $CD4^+$  调节性 T 细胞亚群<sup>[15]</sup>, 关于 Th3 细胞表面标志的介绍尚未见相关文献报道。

### 1.3 Treg细胞亚群的功能

$CD4^+CD25^+$  Treg 细胞的主要功能是抑制  $CD4^+$  T 和  $CD8^+$  T 淋巴细胞、NKT 细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞以及单核细胞/巨噬细胞的分化和功能<sup>[16]</sup>; 此外, Treg 细胞对 NK 细胞也有抑制效应<sup>[17]</sup>, 表明 Treg 细胞可参与固有性免疫和获得性免疫这两方面的免疫调节。

在诱导性 Treg 细胞中, Tr1 细胞是由 IL-10 诱导产生的, 以高分分泌 IL-10 为主要特征, 具有低增殖性, 主要通过其分泌的 IL-10 抑制初始和记忆性 Th1 和 Th2 细胞的反应<sup>[11]</sup>。Th3 细胞则是一类能产生以 TGF- $\beta$ 1 为主的  $CD4^+$  Treg 细胞亚群, 主要依赖其分泌的 TGF- $\beta$ 1 发挥抑制 Th1 细胞介导的免疫

应答和炎症反应<sup>[15]</sup>。Gandhi等<sup>[14]</sup>证实, CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> Treg细胞亚群可以在IL-8的诱导下进行增殖, 活化后能分泌IL-8、IL-9、IL-10、IFN- $\gamma$ 和TGF- $\beta$ , 不仅可通过细胞因子(TGF- $\beta$ 、IL-10), 还通过细胞接触作用于靶细胞。

## 2 Treg细胞亚群与AS发生发展的关系

### 2.1 Treg细胞亚群与AS相关性的动物实验证据

大量动物实验表明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞对AS有保护作用。将从C57小鼠脾细胞分选的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞经静脉注入载脂蛋白E基因敲除的(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠体内发现, 注射Treg细胞的ApoE<sup>-/-</sup>小鼠与对照组相比, 斑块内促炎性细胞(如T细胞和巨噬细胞等)的浸润明显减轻, 主动脉根部AS病变的面积明显减少, 说明Treg细胞可以在早期抑制AS的形成<sup>[18]</sup>。Ait-Oufella等<sup>[19]</sup>将CD25特异性抗体经腹膜注入ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体内以选择性去除CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞, 发现巨噬细胞和T细胞的数量及斑块面积与对照组相比均明显增加, 表明斑块炎症增加和血管修复减少, 进一步说明了CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞在AS发展中的作用。此外, 还有研究证实, 在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型中, 外源性输入CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可稳定AS“易损斑块”, 即Treg细胞可改善以巨噬细胞浸润、脂质增加及平滑肌细胞和胶原含量减少为特点的易损斑块的成分, 促进其向稳定表型的转变<sup>[20]</sup>。Mallat等<sup>[21]</sup>将体外扩增的Tr1细胞转移到ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体内, 结果发现动脉粥样硬化斑块体积明显缩小, 并伴有IFN- $\gamma$ 的降低和IL-10的升高, 因此, 他们提出Tr1细胞可能是通过抑制Th1细胞而发挥保护作用的。Klingenberg等<sup>[22]</sup>运用载脂蛋白B肽段与霍乱肠毒素B亚单位制成融合蛋白用以连续刺激ApoE<sup>-/-</sup>小鼠鼻黏膜, 与对照组相比, 12周后主动脉损伤明显减轻, 并证实这种AS保护效应是通过诱导Tr1细胞及其分泌的IL-10导致其对效应T细胞的抑制作用增强而产生的。Gandhi等<sup>[14]</sup>给予模型小鼠抗-CD3单克隆抗体口服5天, 16周后评估动脉斑块的形成, 发现斑块进展减缓, 斑块处CD4<sup>+</sup>Treg细胞中LAP<sup>+</sup>细胞和CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞显著增加。通过ELISA方法在小鼠肠系膜淋巴结里检测到抗炎因子TGF- $\beta$ , 实验组小鼠中一些促炎因子, 如IFN- $\gamma$ 和IL-6, 以及黏附分子, 如ICAM-1和VCAM-1巨噬细胞表面标记CD68、IL-10、IL-4等细胞因子均较对照组小鼠显著减少, 并伴随着Th1、Th2的反应受抑制。分别给予氧化修饰的低密度脂蛋白

(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)和Hsp60治疗后, ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体内CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup>Treg细胞数量明显增加, AS的进程减缓, 进一步验证了CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup>Treg细胞对AS小鼠模型的保护作用<sup>[23]</sup>。另有研究发现, 胆固醇水平升高, TGF- $\beta$ 1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Th3细胞和TGF- $\beta$ 1水平也随之上升, 且伴随Th3细胞依赖的抗oxLDL抗体IgG2b增多, 据此可以得出, Th3细胞可能通过抑制效应T细胞和巨噬细胞活性从而减缓AS的损伤和促进斑块稳定<sup>[24]</sup>。

### 2.2 Treg细胞亚群与AS相关性的临床研究进展

在临床研究中, Hasib等<sup>[25]</sup>通过对57例急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者及对照组47例健康受试者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞水平的检测发现, ACS组外周血中具有免疫负调节作用的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞的水平显著降低。类似地, Dong等<sup>[26]</sup>研究显示, 在心肌梗死患者外周血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞的百分率明显低于正常人, 提示心肌梗死患者体内维持自身免疫耐受稳态的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞明显减少。另外, 还有试验表明, ACS患者中Th1细胞显著激活而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞数目明显减少, 因而对Th1细胞的抑制功能减弱, Th1/Th2细胞之间的平衡被打破, 导致了冠脉粥样硬化斑块的不稳定性增加, 并且产生了大量的IL-2, 促进Th1细胞和细胞毒性T细胞的增殖, 放大了免疫效应, 进而导致心肌梗死的发生<sup>[27]</sup>。Liu等<sup>[28]</sup>的研究结果显示, 颈动脉粥样硬化患者的Th17细胞比例明显高于对照组, 而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞比例较对照组降低, 提示存在Th17/Treg细胞比例失衡现象, 且呈Th17细胞优势状态, Th17/Treg细胞比例失衡可能是颈动脉粥样硬化发病的重要免疫机制。为了验证Th3细胞是否能在AS损伤患者中发挥抑制效应, Ji等<sup>[29]</sup>将90位受试者分为ACS组及对照组, 检测其Th1、Th2和Th3细胞水平及相关细胞因子IFN- $\gamma$ 、IL-4和TGF- $\beta$ 1的浓度发现, ACS组患者体内Th3细胞水平和TGF- $\beta$ 1浓度与对照组相比显著下降, 据此可推测, AS的发生发展可能与Th3细胞的下调有关。综上, AS患者体内Treg细胞比例发生变化或功能减弱或丧失都将导致其自身免疫平衡受到破坏, 随之促炎性细胞活性增强且Th1/Th2淋巴细胞比例发生变化, 最终促进AS进一步发展。

## 3 Treg细胞影响动脉粥样硬化的作用机制

### 3.1 细胞因子的作用

Treg细胞在AS过程中起保护作用的重要途径,

包括 Treg 细胞分泌的细胞因子 IL-10、TGF- $\beta$  可以诱导有效的抗 AS 效应; 通过中和抗体阻断或灭活 IL-10、TGF- $\beta$ , 可以加重小鼠的 AS 进程<sup>[30]</sup>。另一细胞因子 IL-2 也是 Treg 细胞激活、存活所必需的。Littwitz-Salomon 等<sup>[31]</sup> 研究表明, 致病的非 Treg 细胞 (如 Th1、Th2 细胞) 产生的 IL-2 可以激活 Treg 细胞, 活化的 Treg 可以反过来抑制 Th1 细胞介导的免疫反应, 从而产生一种在致病细胞和 Treg 细胞之间的反馈机制, 最终影响 AS 等炎症性疾病的发生发展过程。

### 3.2 细胞间接触的作用

2014 年, Kita 等<sup>[32]</sup> 研究显示, Treg 细胞可通过细胞接触依赖方式抑制人脐静脉内皮细胞活化及巨噬细胞形成泡沫细胞, 并使巨噬细胞的分化朝 M2 表型 (抗炎表型) 进行, 其分泌的保护性细胞因子 IL-10 可阻止脂质条纹及粥样斑块的形成, 促进 AS 损伤的逆转。还有证据证实, Treg 细胞表面的 CTLA-4 与 DC 表面的 CD80/CD86 结合, 通过逆向转导信号导致 DCs 内的免疫抑制调节酶——吲哚胺 2,3 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 高表达, IDO 是色氨酸代谢所必需的酶, 由于色氨酸耗竭及毒性代谢产物形成从而导致 T 细胞的活化程度降低, 是 Treg 细胞发挥 AS 保护作用的机制之一<sup>[33]</sup>。此外, Treg 细胞还可以直接接触效应 T 细胞, 促进 CD4<sup>+</sup> 效应 T 细胞表面的 CD80、CD86 与 Treg 细胞表面的 CTLA-4 相结合, 阻断 CD28 与 CD80、CD86 的信号转导通路, 抑制 T 细胞识别抗原过程中第二信号的产生, 导致 T 细胞的免疫失能, 诱导对特异性抗原的免疫耐受, 从而发挥免疫抑制效应<sup>[34]</sup>。

### 3.3 抑制靶细胞代谢或直接杀伤靶细胞的作用

Treg 细胞相关的 CD39、CD73 分子可以产生胞外腺苷, 这种腺苷一方面可以通过活化腺苷受体 A2A 来抑制效应性 T 细胞; 另一方面, 通过抑制 IL-6 的表达来增强调节性 T 细胞的活化<sup>[35]</sup>。活化后的 Treg 细胞表达颗粒酶 A 及少量的颗粒酶 B, 可以通过穿孔素依赖的细胞毒作用杀伤多种自体靶细胞, 包括 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD14<sup>+</sup> 单核细胞、未成熟及成熟的 DC 细胞<sup>[36]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞还可以在 CD3、CD46 抗体的协同作用下表达颗粒酶 A, 杀伤活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[37]</sup>。

### 3.4 旁观者抑制作用

将体外制造的卵清蛋白特异性诱导的 Tr1 细胞输入 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠体内, 发现输入 Tr1 细胞克隆可显著抑制 Th1 和 Th2 介导的免疫反应, 减少相关的

炎症性巨噬细胞、T 淋巴细胞聚集, 同时, 伴有动脉粥样硬化斑块局部炎症因子的减少和斑块的减小。这种免疫调节效应可能是通过旁观者免疫抑制机制实现的, 即外周免疫的调节可以通过被动转移对 AS 抗原无特异性的 Treg 细胞而获得, 具体机制有待进一步探讨<sup>[38]</sup> (图 1)。

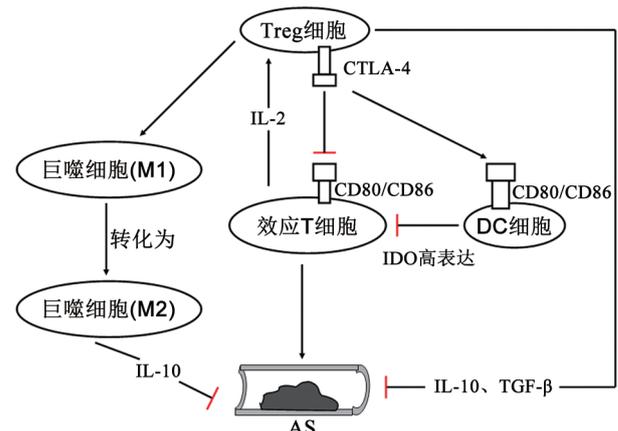


图1 Treg细胞调控AS的潜在机制

## 4 结语

综合国内外相关的研究进展, 本文对主要的几种 Treg 细胞的特点、可能作用机制以及在 AS 中的作用进行了较深入和全面的分析和讨论。尽管大量动物实验证实了 Treg 细胞通过抑制免疫炎症反应来减缓 AS 损伤的发生发展, 但是其在人类中的研究仍十分有限, 且具体机制尚未完全明确。随着对 Treg 细胞研究的不断深入, 将来可能为 AS、自身免疫性疾病等的预防和治疗提供新的靶点。今后应该更多关注不同亚型 Treg 细胞在 AS 发病中的作用以及具体分子机制的研究, 并明确不同 Treg 细胞亚群的作用特点, 以用于研制具有 AS 抗原特异性的 iTreg 细胞, 发挥特异性的局部免疫抑制效应, 从而避免系统免疫抑制引发的疾病。相信免疫治疗与现有的临床技术相结合, 将在限制粥样硬化病变进展、增强斑块的稳定性以及改善临床治疗效果和预后方面发挥重要的作用。

### [参 考 文 献]

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2095-128

- [2] Nailin L. CD4<sup>+</sup> T cells in atherosclerosis: regulation by platelets. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 980-90
- [3] van Es T, van Puijvelde GH, Foks AC, et al. Vaccination against Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells aggravates atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 74-80
- [4] Zheng Z, Li W, Sun D, et al. Toll-like receptor 4 signaling in dysfunction of cardiac microvascular endothelial cells under hypoxia/reoxygenation. *Inflamm Res*, 2011, 60: 37-45
- [5] Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 73-102
- [6] Cowan JE, Jenkinson WE, Anderson G, et al. The thymus medulla fosters generation of natural Treg cells, invariant  $\gamma\delta$ T cells and invariant NKT cells: what we learn from intrathymic migration. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 652-60
- [7] Xiaolong Z, Xian CL, Xiang X, et al. CD4<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> central memory T cells can be converted to Foxp3<sup>+</sup> T cells. *PLoS One*, 2013, 8: e77322
- [8] Mohammadnia-Afrouzi M, Zavaran Hosseini A, Khalili A, et al. Decrease of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127 low FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells with impaired suppressive function in untreated ulcerative colitis patients. *Autoimmunity*, 2015, 3: 1-6
- [9] Ephrem A, Epstein AL, Stephens GL, et al. Modulation of Treg cells/T effector function by GITR signaling is context-dependent. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 2421-9
- [10] Lastovicka J. The phenotypic markers of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory lymphocytes. *Res Immunol*, 2013, 2013: 1-14
- [11] Jin JO, Han X, Yu Q. Interleukin-6 induces the generation of IL-10-producing Tr1 cells and suppresses autoimmune tissue inflammation. *J Autoimmun*, 2013, 40: 28-44
- [12] 姚焯, 郝思国. I型调节性T细胞(Tr1)的研究进展及其应用前景. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28: 442-4
- [13] Oida T, Zhang X, Goto M, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells that express latency-associated peptide on the surface suppress CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>-induced colitis by a TGF $\beta$ -dependent mechanism. *J Immunol*, 2003, 170: 2516-22
- [14] Gandhi R, Farez MF, Wang Y, et al. Cutting edge: human latency-associated Peptide<sup>+</sup> T cells: a novel regulatory T cell subset. *J Immunol*, 2010, 184: 4620-4
- [15] Quatromoni JG, Suzuki E, Okusanya O, et al. The timing of TGF- $\beta$  inhibition affects the generation of antigen-specific CD8<sup>+</sup> T Cells. *BMC Immunol*, 2013, 14: 1-16
- [16] Romagnani C, Della Chiesa M, Kohler S, et al. Activation of human NK cells by plasmacytoid dendritic cells and its modulation by CD4<sup>+</sup> T helper cells and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> T regulatory cells. *Eur J Immunol*, 2005, 35: 2452-8
- [17] Ralainirina N, Poli A, Michel T, et al. Control of NK cell functions by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Leukoc Biol*, 2007, 81: 144-53
- [18] Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 977-87
- [19] Ait-Oufella H, Wang Y, Herbin O, et al. Natural regulatory T cells limit angiotensin II-induced aneurysm formation and rupture in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 2374-9
- [20] Meng X, Zhang K, Li J, et al. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque. *Mol Med*, 2012, 18: 598-605
- [21] Mallat Z, Ait H. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17: 113-8
- [22] Klingenberg R, Lebens M, Hermansson A, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 946-52
- [23] Zhong Y, Wang X, Ji Q, et al. CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> regulatory T cells induced by nasal oxidized low-density lipoprotein suppress effector T cells response and attenuate atherosclerosis in ApoE61/61 mice. *J Clin Immunol*, 2012, 32: 1104-17
- [24] Zhou X, Johnston TD. Hypercholesterolemia leads to elevated TGF- $\beta$ 1 activity and T helper 3-dependent autoimmune responses in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 381-7
- [25] Hasib L, Lundberg AK, Zachrisson H, et al. Functional and homeostatic defects of regulatory T cells in patients with coronary artery disease. *J Intern Med*, 2016, 279: 63-77
- [26] Dong Z, Gong K, Huang D, et al. Myocardial infarction accelerates glomerular injury and microalbuminuria in diabetic rats via local hemodynamics and immunity. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 397-408
- [27] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1939-45
- [28] Liu Z, Zhao Y, Wei F, et al. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2014, 233: 291-9
- [29] Ji QW, Guo M, Zheng JS, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*, 2009, 40: 285-93
- [30] Zhang L, Wang T, Wang XQ, et al. Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*, 2013, 8: e71466
- [31] Littwitz-Salomon E, Akhmetzyanova I, Vallet C, et al. Activated regulatory T cells suppress effector NK cell responses by an IL-2-mediated mechanism during an acute retroviral infection. *Retrovirology*, 2015, 12: 66
- [32] Kita T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Regression of atherosclerosis with anti-CD3 antibody via augmenting a regulatory T cell response in mice. *Cardiovasc Res*, 2014, 102: 107-17
- [33] Kasahara K, Sasaki N, Yamashita T, et al. CD3 antibody and IL-2 complex combination therapy inhibits atherosclerosis by augmenting a regulatory immune response. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e000719-e000719
- [34] Kalia V, Penny LA, Yuzefpolskiy Y, et al. Quiescence of memory CD8<sup>+</sup> T cells is mediated by regulatory T cells

- through inhibitory receptor CTLA-4. *Immunity*, 2015, 42: 1116-29
- [35] Kanthi YM, Sutton NR, Pinsky DJ, et al. CD39: interface between vascular thrombosis and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16: 425
- [36] Peterson RA. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol*, 2012, 40: 186-204
- [37] Tsai YG, Niu DM, Yang KD, et al. Functional defects of CD46-induced regulatory T cells to suppress airway inflammation in mite allergic asthma. *Lab Invest*, 2012, 92: 1260-9
- [38] Wu HY, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Res*, 2011, 241: 265-84