

## 炎症、免疫与脑血管病的研究进展

陆正齐

(中山大学附属第三医院神经内科, 广东 广州 510630)



**作者简介:**中山大学附属第三医院神经内科主任,精神与神经疾病研究中心常务副主任,主任医师,教授,博士生导师及博士后导师。省委保健专家、美国匹茨堡大学高级访问学者。广东省医学会神经病学分会候任主任委员;中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会副主任委员;国家卫生计生委脑卒中防治工程专家委员会脑小血管病专业委员会副主任委员;广东省医疗行业学会神经内科分会主任委员;中华医学会神经病学分会全国委员;中国医师协会神经病学分会全国委员;中华医学会神经病学分会脑血管组委员;中国卒中学会循环与代谢分会常委;中国卒中学会脑血管病高危人群管理分会常委,《中华神经科杂志》《中华神经医学杂志》《中山大学学报(医学科学版)》编委。主持科研项目10项,其中国家自然科学基金3项,省部级重大科技项目3项;近五年以通信作者在包括 **Theranostics**、**Transl Stroke Res**、**FASEB J** 及 **Neurology** 等杂志上发表SCI收录论文60余篇;作为第二完成人,获教育部科技进步成果二等奖1项、广东省科技进步成果二等奖1项;以副主编身份出版《多发性硬化》和《神经免疫性疾病新进展》;以主编身份出版《老年痴呆看名医》及《高血压脑卒中家庭健康管理手册》。目前研究方向主要为急性缺血性卒中及脑小血管病的发病及保护机制的研究。E-mail: lzq1828@163.com。

**摘要:**炎症和免疫是脑血管病病理生理的重要部分,其动态变化影响着脑血管病的进程和预后。缺血性卒中急性期的炎症激活造成大脑病灶的炎症损伤,还参与衰老相关的脑小血管病的脑损害,引起血管性痴呆等认知功能障碍。本文就炎症和免疫与脑血管病相互作用机制的研究进展进行综述,以更好地了解 and 探索免疫调节在治疗中的潜力。

**关键词:**炎症;免疫;缺血性卒中;脑小血管病

中图分类号:R741

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)01-0011-06

### Research Progress of Inflammation, Immunity and Cerebrovascular Disease

LU Zheng-qi

(Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: LU Zheng-qi; E-mail: lzq1828@163.com

**Abstract:** Inflammation and immunity are important parts of the pathophysiology of cerebrovascular diseases, as their dynamic changes affect the development and prognosis of cerebrovascular diseases. Inflammatory response causes brain lesions in the acute phase of ischemic stroke, and is also involved in brain damage in aging-related cerebral small vessel disease, resulting in cognitive dysfunction such as vascular dementia. This article reviews the research progress of the interaction mechanism between inflammation, immunity and cerebrovascular disease, in order to better understand and explore the potential of immune regulation in treatment.

**Key words:** inflammation; immunity; ischemic stroke; cerebral small vessel disease

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2021, 42(1):11-16]

炎症是机体对刺激因素的防御反应,是免疫系统执行功能、维持机体稳态的重要环节。免疫系统是人体一个庞大而复杂的系统,由免疫器官、免疫细胞和多种免疫活性物质组成,具有免疫监视、防御和调节功能。免疫系统和炎症调节依赖于免疫细胞、炎症因子等介质,这些介质受到包括免疫系统在内的各个个体系统的影响。因此,当人体出现疾病时,免疫系统也会发生相应变化,这些改变可影响到疾病的发生进展过程。随着人类平均寿命延长,脑血管病是成为世界面临的重要健康威胁之一<sup>[1]</sup>。脑血管病可以引起大脑的缺血性或出血性改变,造成缺血性卒中、出血性卒中和认知受损在内的多种形式的神经功能受损<sup>[2]</sup>。通过研究脑血管病的危险因素、病理机制,找出预防手段和治疗方法,才能减轻社会经济和医疗资源的负担<sup>[1]</sup>。炎症免疫是影响脑血管病发生和发展的重要因素,在脑血管病的发生发展过程中,炎症免疫与脑血管病的相互作用造成了神经系统和人体免疫的复杂改变。一方面,在各种危险因素的作用下,以血管内皮细胞为核心的血脑屏障(blood brain barrier, BBB)结构和功能发生改变<sup>[3]</sup>。以急性脑梗死为例的急性缺血缺氧引起的组织的氧化应激以及有害因素通过BBB进入脑实质造成局部炎症,从而造成神经系统损害。急性卒中的发生伴随着免疫系统的改变,引起系统性免疫失调。另一方面,年龄和脑血管危险因素造成的慢性血管内皮损伤为主的脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)既可以直接造成脑血管的损伤,又引起继发的神经变性病的发展<sup>[4]</sup>。本文就炎症免疫和脑血管病的研究进展进行阐述。

## 1 急性缺血性卒中的炎症免疫改变

急性缺血性卒中后的炎症免疫变化是重要的病理变化和影响预后的主要因素。缺血后的炎症级联反应也在血管闭塞后立即发生,这种免疫系统的响应会持续数天到数周之久。缺血发生时,血流动力学的改变导致黏附分子在内皮细胞和血小板表面表达增多<sup>[5]</sup>。此外,激活的补体级联反应通过C3a和受体的相互作用促进内皮细胞粘附分子表达增加致使白细胞在缺血区域的血管内聚集,进一步加重了血管内缺血和炎症的情况<sup>[6]</sup>。促炎症因子和炎症细胞持续激活内皮细胞的Rho激酶/MLC

通路导致内皮细胞骨架紊乱,破坏了内皮紧密连接的完整性。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、囊泡运输、炎症介质等通路的相互作用也造成了BBB的损害<sup>[7-8]</sup>。炎症介质和炎症细胞通过受损的BBB进入脑实质,加重CNS损害。

由于缺血区域能量不足引起的离子失衡、线粒体衰竭,缺血区域的核心细胞会在缺血发生数分钟至数小时内急性死亡。此时缺血区域的小胶质细胞被激活,对坏死的细胞碎片进行吞噬清除,从而减少局部炎症反应<sup>[9]</sup>。但随着炎症物质通过BBB进入脑实质,聚集在受损的血管附近的小胶质细胞被过度激活,吞噬受损的血管内皮细胞从而进一步破坏BBB<sup>[9]</sup>。小胶质细胞释放的炎症介质,如白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ , IL-6, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 等会进一步加重局部的氧化应激<sup>[10]</sup>。

星形胶质细胞与神经细胞和血管之间相互联系,是神经血管单元的重要组成部分<sup>[11]</sup>。星形胶质细胞以电信号或者化学信号的方式与血管内皮细胞、平滑肌细胞和周细胞相互作用,实现血管张力和脑血流调节<sup>[11]</sup>。此外,星形胶质细胞的转运功能是神经元养分的重要来源<sup>[11]</sup>。BBB损害发生时,活化的星形胶质细胞对BBB的损害具有破坏和保护的双向作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)、MMPs、IL-1、IL-6等星形胶质细胞因子诱导内皮细胞凋亡并降低紧密连接蛋白的表达,加剧BBB的破坏<sup>[12]</sup>。而另一方面,血管生成素-1、胶质神经营养因子等因子对BBB起到保护作用<sup>[12]</sup>。

周细胞位于内皮细胞、星形胶质细胞和神经元之间,对维持BBB稳定性具有重要作用。缺血性卒中急性期,周细胞与微血管的分离增加BBB的通透性和脑水肿损害<sup>[13]</sup>。此外,周细胞内大量的炎症因子、趋化因子、细胞粘附分子的表达增加,以及周细胞的表型转化也加重对内皮细胞损害<sup>[14]</sup>。而我们的研究发现,周细胞可以保护缺氧的内皮细胞和稳定紧密连接从而起到稳定BBB的作用<sup>[15]</sup>。卒中发生后,梗死组织周围的周细胞可分泌VEGF-A、血小板源性生长因子B(platelet derived growth factor, PDGF-B)等促进血管生成和神经修复<sup>[15]</sup>。

中性粒细胞与缺血性卒中及其炎症反应关系密切,外周血中性粒细胞数量与卒中预后密切相关。通过对颅内动脉狭窄(intracranial arterial ste-

nosis, ICAS)患者的观察,我们发现,外周中性粒细胞计数升高与ICAS的数量、位置和严重程度相关,这说明外周高中性粒细胞可能是缺血性卒中的危险因素<sup>[16]</sup>。在MCAO模型中,梗死病灶的中性粒趋化因子(包括CXCL-1、-2、-3以及CCL-5)的表达水平迅速增加,并在12 h内到达高峰<sup>[17]</sup>。中性粒细胞通过血管聚集于梗死区域的血管内,与通过内皮细胞表达的粘附分子与内皮相互作用,最终穿过BBB进入脑实质<sup>[18]</sup>。聚集于血管周围的中性粒细胞释放ROS、MMPs等炎症物质造成内皮细胞和基底膜损伤,加剧BBB破坏和神经元损伤<sup>[19-20]</sup>。也有研究发现,N2表型的中性粒细胞可以促进巨噬细胞对卒中病灶的炎症细胞的清除,从而起到减少炎症反应和保护神经元的作用<sup>[17]</sup>。

T淋巴细胞在缺血性卒中发挥着重要作用。研究表明,缺血性卒中发生后,小胶质细胞的激活、上调的组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)和分泌的细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1等,将T淋巴细胞募集到缺血灶<sup>[21]</sup>。在卒中急性期或亚急性期时缺血灶中便出现T细胞浸润,并且缺血灶的大小与T细胞种类密切相关。有研究发现,Th1细胞可加重神经元的死亡,而Th2细胞对神经元有保护作用,这与两种细胞分泌的炎症因子和抗炎因子种类有关。Th1细胞分泌IL-2、干扰素 $\gamma$ 等加重炎症反应,而Th2分泌的IL-4、IL-5具有抗炎作用<sup>[22]</sup>。而Treg细胞通过IL-10和转化生长因子等物质对病灶的炎症细胞、星形胶质细胞等细胞进行调节,从而抑制炎症损伤和增强神经功能恢复。

## 2 衰老、免疫炎症与脑小血管病

免疫衰老(immunosenescence)的指的是整个免疫系统的成分功能随着年龄的增长出现的一种功能低下的情况。这种改变通常伴随着衰老个体中的促炎症因子的水平升高引起的机体的低度炎症状态,这一改变被称为炎症性衰老(inflammaging)<sup>[23]</sup>。随着研究的深入,免疫衰老被越来越多地认为是痴呆、卒中和CSVD的危险因素<sup>[24]</sup>。免疫衰老既可以通过加剧血管危险因素的进展(如肥胖、糖尿病等),也可以通过直接对CNS造成损害(如加剧BBB渗漏引发的炎症)而促进疾病的发生和发展<sup>[24]</sup>。

### 2.1 免疫衰老与炎症性衰老

免疫衰老的过程涉及众多相互作用的细胞和分子机制。

衰老的内皮细胞、脂肪细胞等组织会表现出衰老相关分泌表型(SASP),这些细胞通过分泌促炎症因子、趋化因子等,对组织微环境产生影响<sup>[25]</sup>。线粒体代谢障碍和细胞自噬障碍促使异常的线粒体在衰老细胞中积聚,通过呼吸链产生大量的活性氧(ROS)而加剧局部的氧化应激反应,激活细胞的炎症通路,表达出IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等促炎症介质,进而通过NF- $\kappa$ B、STAT等信号通路激活固有免疫成分<sup>[23]</sup>。

固有免疫和适应性免疫的障碍是免疫衰老的重要部分。正常情况下,这些衰老细胞可以很快被免疫系统清除,而免疫衰老的情况下,单核/巨噬细胞、小胶质细胞和中性粒细胞的趋化和吞噬功能受损、对于炎症因子的反应下降,导致SASP的持续存在而引发慢性炎症<sup>[26-27]</sup>。此外,衰老导致单核细胞和小胶质细胞向着炎症表型转化,炎症介质产生和分泌增加,造成更严重的炎症损害<sup>[28]</sup>。适应性免疫衰老表现为幼稚的CD4+和CD8+ T细胞的减少以及TCR库的多样性减少,造成免疫系统的免疫清除和防御功能障碍<sup>[29]</sup>。此外,胸腺功能下降和调节性T细胞功能障碍导致免疫调节障碍,也加重了炎症性衰老对机体的损害<sup>[30]</sup>。

近来,与年龄相关的代谢性炎症和肠道菌群失调也被认为是炎症性衰老的重要部分。随着年龄增长,肠道菌群的核心种群多样性和丰度降低,具有炎症调节作用的产丁酸菌的数量减少导致Treg细胞减少和炎症抑制功能下降,蛋白质代谢的菌种增多加剧了促炎症因子的产生<sup>[31]</sup>。

多种机制的作用造成慢性低度的炎症状态,对机体造成持续性损伤。

### 2.2 免疫衰老与CSVD

CSVD是一系列累及脑小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉的脑血管病,可由动脉硬化、遗传、感染、免疫介导、特发性或其他继发性病因引起。增龄相关性脑小血管病(age-related cerebral small vessel disease, ArCSVD)在老年人群中发生率较高,是导致缺血性卒中和痴呆的主要原因,包括深穿支动脉病(deep perforated arteriopathy, DPA)和脑血管淀粉样变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)两种类型<sup>[32]</sup>。高龄和高血压被认为是ArCS-

VD重要的流行病学危险因素和致病因素,也有研究认为免疫炎症是ArCSVD的重要候选机制<sup>[33]</sup>。

DPA主要累及100~400 μm的小动静脉和毛细血管,这些血管主要起源于大脑底部的深部的穿支动脉或浅表的皮质或髓质穿支动脉。由于解剖学原因,这些区域的血管更容易因动脉粥样硬化而变窄,在高血压和糖尿病患者中尤为明显。DPA在影像学上主要表现为脑室周围的白质高信号(white matter hyperintensity, WMH),基底神经节的深层大脑微出血(cerebral microbleeding, CMB)和增大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVS)等<sup>[34]</sup>。

内皮功能障碍和BBB渗漏在DPA中起重要作用,而炎症情况下,促炎症因子和炎症细胞可以直接损伤血管内皮和BBB,并诱导粘附分子和趋化因子的表达,从而使白细胞募集到病变部位。巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞和NK细胞浸润血管周围,产生的氧化应激产物和炎症因子造成了内皮功能障碍:NO产生减少、粘附分子表达、MMP激活等,造成血管调控障碍和血管重塑<sup>[35]</sup>。炎症小体也在这一过程中起重要作用,动脉粥样硬化斑块产生的损伤相关分子模式激活巨噬细胞中的NLRP3炎症小体,产生IL-1β、IL-18等炎症因子,所形成的炎性环境促使不稳定斑块的形成,增加卒中发生的风险<sup>[36]</sup>。

散发性CAA以Aβ40(少量为Aβ42)蛋白的沉积为特征,可累及毛细血管及非毛细血管。Aβ沉积于基底膜平滑肌细胞的管腔面,导致中膜和全小血管壁破坏。影像学上,CAA主要表现为皮质或皮质下的CMB、非外伤性脑凸面蛛网膜下腔出血(cortical subarachnoid hemorrhage, cSAH)和大脑后部和深部的斑点状WMH以及半卵圆中心的

EPVS<sup>[34]</sup>。

CAA的发生源于Aβ样蛋白的生成和清除失衡,而免疫细胞对Aβ的清除过程起着重要的作用,尤其是巨噬细胞和小胶质细胞<sup>[37]</sup>。而在衰老和炎症条件下,小胶质细胞被长期激活造成其吞噬能力降低,并导致ROS、IL-1β、IL-6等炎症因子的水平升高,加重局部血管炎症<sup>[37]</sup>。在高脂血症等血管危险因素情况下,NLRP3炎症小体活化对血管内皮和BBB造成损伤,损害了Aβ清除并促进CAA的发展<sup>[38]</sup>。除固有免疫外,获得性免疫也对CAA进展起作用。有研究表明,脑淀粉样变性促使T细胞浸润,但局部T细胞的抗原呈递和活化被干扰,在T细胞信号被抑制的情况下,巨噬细胞和小胶质细胞清除Aβ的能力可能会降低<sup>[39]</sup>。此外,肠道微生物产生的淀粉样蛋白和LPS可被机体免疫系统识别,并增强淀粉样蛋白在大脑中的积累和增强炎症反应,最终造成神经退行性改变<sup>[40]</sup>。

DPA和CAA是脑小血管病谱系中两不同结果,而其机制都涉及内皮功能障碍和BBB损害,炎症衰老在此过程中起着直接或间接的作用。因此对于炎症免疫与脑小血管病的进一步研究有助于我们提出针对性的CSVD预防和治疗方案。

### 3 总 结

炎症免疫是脑血管病发生发展机制中的重要组成部分,与急性卒中、痴呆的治疗和预后息息相关。虽然目前炎症免疫和脑血管病的研究仍在不断更新,但要通过调节炎症免疫以达到预防和治疗脑血管病的效果,需要更进一步探讨明确的机制。

#### 参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139–e596.
- [2] Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: Role of cerebral vessels in ischaemic injury of the

brain [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1):40–55.

- [3] Kim KA, Shin D, Kim JH, et al. Role of autophagy in endothelial damage and Blood-Brain barrier disruption in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(6):1571–1579.
- [4] Wilhelm I, Nyul-Toth A, Kozma M, et al. Role of pattern recognition receptors of the neurovascular

- unit in inflamm-aging [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(5):H1000-H1012.
- [5] De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, et al. Thromboinflammation in stroke brain damage [J]. *Stroke*, 2016, 47(4):1165-1172.
- [6] Wu F, Zou Q, Ding X, et al. Complement component C3a plays a critical role in endothelial activation and leukocyte recruitment into the brain [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13:23.
- [7] Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Blood-Brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke [J]. *AAPS J*, 2017, 19(4):957-972.
- [8] Aslam M, Schluter KD, Rohrbach S, et al. Hypoxia-reoxygenation-induced endothelial barrier failure: Role of RhoA, Rac1 and myosin light chain kinase [J]. *J Physiol*, 2013, 591(2):461-473.
- [9] Wang J, Xing H, Wan L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:518-525.
- [10] Da FA, Matias D, Garcia C, et al. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:362.
- [11] Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6):724-738.
- [12] Michinaga S, Koyama Y. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):571.
- [13] Gonul E, Duz B, Kahraman S, et al. Early pericyte response to brain hypoxia in cats: An ultrastructural study [J]. *Microvasc Res*, 2002, 64(1):116-119.
- [14] Jansson D, Rustenhoven J, Feng S, et al. A role for human brain pericytes in neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:104.
- [15] Cai W, Liu H, Zhao J, et al. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2):107-121.
- [16] Zhang X, Hou XH, Ma YH, et al. Association of peripheral neutrophil count with intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):65.
- [17] Cai W, Liu S, Hu M, et al. Functional dynamics of neutrophils after ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(1):108-121.
- [18] Perez-De-Puig I, Miro-Mur F, Ferrer-Ferrer M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2):239-257.
- [19] Walz W, Cayabyab FS. Neutrophil infiltration and matrix metalloproteinase-9 in lacunar infarction [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(9):2560-2565.
- [20] Pun PB, Lu J, Moochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(4):348-364.
- [21] Kuric E, Ruscher K. Dynamics of major histocompatibility complex class II-positive cells in the postischemic brain--influence of levodopa treatment [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:145.
- [22] Gu L, Xiong X, Zhang H, et al. Distinctive effects of T cell subsets in neuronal injury induced by cocultured splenocytes in vitro and by in vivo stroke in mice [J]. *Stroke*, 2012, 43(7):1941-1946.
- [23] Pangrazzi L, Meryk A, Naismith E, et al. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3):481-492.
- [24] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53:100916.
- [25] Denking MD, Leins H, Schirmbeck R, et al. HSC aging and senescent immune remodeling [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(12):815-824.
- [26] Jacinto TA, Meireles GS, Dias AT, et al. Increased ROS production and DNA damage in monocytes are biomarkers of aging and atherosclerosis [J]. *Biol Res*, 2018, 51(1):33.
- [27] Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: Toward targeted treatments

- for immunosenescence [J]. *Blood*, 2014, 123 (2) : 239–248.
- [28] Harry GJ. Microglia during development and aging [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(3):313–326.
- [29] Pinti M, Appay V, Campisi J, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(10):2286–2301.
- [30] Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging[J]. *Immun Ageing*, 2020, 17:2.
- [31] Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-Associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23 (4):570.
- [32] Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90:164–173.
- [33] Fu Y, Yan Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:67.
- [34] Schreiber S, Wilisch-Neumann A, Schreiber F, et al. Invited Review: The spectrum of age-related small vessel diseases: Potential overlap and interactions of amyloid and nonamyloid vasculopathies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46 (3) : 219–239.
- [35] Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: A review[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10): 1273–1281.
- [36] Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, et al. Pathophysiological relevance of macrophage subsets in atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (1) : 7–18.
- [37] Yang CN, Shiao YJ, Shie FS, et al. Mechanism mediating oligomeric Aβ clearance by naive primary microglia [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42 (3) : 221–230.
- [38] Paneni F, Diaz CC, Libby P, et al. The aging cardiovascular system: Understanding it at the cellular and clinical levels [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (15):1952–1967.
- [39] Ferretti MT, Merlini M, Spani C, et al. T-cell brain infiltration and immature antigen-presenting cells in transgenic models of Alzheimer's disease-like cerebral amyloidosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 54: 211–225.
- [40] Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD)[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:9.

(编辑 孙慧兰)