

固有淋巴细胞与动脉粥样硬化

刘成兴, 林吉斌, 李大主

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 心内科, 武汉 430000)

摘要: ILC 是新近被发现的一类在自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病中起调控作用的免疫细胞。最近有研究发现, 其参与了动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的疾病调控过程。文章就不同 ILC 亚群在 AS 及胰岛素抵抗、高血压等 AS 相关危险因素中的作用进行综述。

关键词: 固有淋巴细胞; 动脉粥样硬化; 炎症

中图分类号: R392.9

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2021)01-0079-05

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种脂蛋白尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在动脉管壁沉积引发的慢性炎症性疾病, 动脉壁沉积的脂质的氧化过程导致了包括巨噬细胞、T 细胞和中性粒细胞在内的炎症细胞的激活。伴随着氧化型 LDL(oxidized-LDL, ox-LDL)的沉积, 组织驻留的免疫细胞、内皮细胞和平滑肌细胞产生了大量的促炎介质。其中, 适应性免疫中的 Th1 被认为是产生促炎介质的主要来源, 它分泌的促炎介质包括 IFN- γ 、IL-12 和 TNF- α , 而 AS 斑块内 Th1 型促炎反应相对 Th2 型反应占据绝对优势, 这导致了 AS 病变的进展。

除了适应性免疫细胞, 巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等固有免疫细胞也参与了 AS 的炎症反应过程。作为一种新发现的固有免疫细胞, ILC 参与了许多慢性炎症的发展过程。新近研究发现, ILC 可选择性调控肠道淋巴组织定居的共生菌, 进而实现对包括 CD 在内的慢性疾病和系统性炎症的调控^[1]。IL-23 反应性的 III 型 ILC(ILC3)调控了肠道免疫病理反应过程^[2]。一项 RA 相关研究显示, IL-9 可依赖 II 型 ILC(ILC2)激活 Treg, 实现炎症的消除, 在 RA 疾病缓解的患者血液中也检测到高水平 IL-9⁺ ILC2^[3]。近年来的研究发现, ILC 在 AS 的发生、发展过程中也起着重要的作用, 本文

就此进行综述。

1 ILC 概述

ILC 是近年来发现的一种新的淋巴细胞, 其主要定位在外周组织尤其是黏膜屏障的表面。ILC 表面不表达抗原特异性受体, 也不存在基因组受体重排和克隆选择过程, 其应对组织功能受损的反应不依赖抗原刺激, 不同 ILC 的分化依赖发育过程中特定的转录因子。虽然 ILC 有别于 T、B 细胞, 但其功能上的多样性与 T 细胞类似。ILC 的 3 种主要类型是 ILC1、ILC2、ILC3, 分别在功能上对应了 Th1、Th2 和 Th17。ILC1 可分泌 IFN- γ 。ILC2 是可分泌 Th2 型细胞因子 IL-5、IL-13 的亚群, ILC2 的分化和功能的发挥依赖转录因子 GATA 结合蛋白 3(GATA-binding protein 3, GATA3)和维甲酸相关孤儿受体 α (retinoid-related orphan receptor α , ROR α)。ILC3 包括所有可以产生 IL-17 和/或 IL-22 并且其分化和功能的发挥依赖转录因子维甲酸相关孤儿核受体 γ t(retinoid-related orphan receptor γ t, ROR γ t)的 ILC。NK 细胞属于 ILC1, 它可在 IL-12、IL-18 的刺激下分泌 IFN- γ 。此外, 最近有学者在肠道内发现了一种新的 ILC 并命名为 ILCreg^[4], 在炎症刺激时这种 ILCreg 可通过分泌 IL-10 抑制 ILC1 和 ILC3 的激活并减轻肠道炎症反应, 它还可以通过自分泌 TGF- β 1 维持自身的分泌水平并促进自身扩增。

大部分 ILC 是组织定居细胞, 它处于“待激活”的状态并在激活后的数小时内分泌细胞因子以应对组织损伤, 处于组织损伤防御的“第一线”^[5-7]。例如, IL-12、IL-15 和 IL-18 可激活 NK 细胞和

收稿日期: 2019-12-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81670404);国家自然科学基金青年基金(81700390)

作者简介: 刘成兴(1995-),男,硕士生,主要从事冠心病发病机制及其诊断与治疗相关研究

通信作者: 李大主(E-mail: lidazhuhp@sohu.com)

ILC1, IL-2、IL-4、IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)可激活 ILC2, IL-1 β 、IL-23 可刺激 ILC3 增殖。

2 ILC 与 AS 相关危险因素

目前已知的 AS 危险因素包括家族史、高血压、高胆固醇、吸烟、肥胖和胰岛素抵抗等, 以上危险因素的早期干预对延缓 AS 的发展非常重要。许多研究发现, ILC 参与了肥胖和胰岛素抵抗等 AS 危险因素的发生、发展过程, 了解这些过程对理解 AS 的病理生理机制十分重要。

2.1 ILC 与肥胖和胰岛素抵抗 肥胖状态下机体处在一种慢性的低水平炎症状态, 这种炎症可导致骨骼肌、脂肪组织和肝脏的一系列代谢改变, 并最终导致系统性炎症和胰岛素抵抗等代谢综合征。因此, 肥胖和胰岛素抵抗是密切相关的 2 种病理状态, 它们都是 AS 的主要危险因素。

研究人员在肥胖人群和小鼠的白色脂肪组织中观察到 ILC2 水平下降而 ILC1 水平升高, 这种升高的 ILC1 可在 IL-12 刺激下产生 IFN- γ 导致炎症和胰岛素抵抗^[8]。此外, ILC2 可以通过促进棕色脂肪细胞的增殖调节内脏代谢稳态^[9-11], 从而实现促进脂肪组织能量消耗的目的^[12], 这一作用可通过 IL-13、嗜酸性粒细胞分泌的 IL-4 和 M2 型巨噬细胞(alternatively activated macrophage, AAM)分泌的儿茶酚胺 3 种途径实现^[10, 13-15]。不仅如此, IL-33 反应性的 ILC2 还可通过产生蛋氨酸-脑啡肽(MetEnk)直接刺激棕色脂肪 UCP1 的表达(UCP1 是白色脂肪棕色化的分子标志之一), 诱导白色脂肪的棕色化^[10], 从而增强其产热性能, 减少白色脂肪中存储的脂质并增加能量消耗, 实现对肥胖及其相关代谢综合征的调控。

这些证据表明, ILC2 在内脏脂肪组织代谢稳态的调控中发挥了至关重要的作用。因此, 重建肥胖人群内脏脂肪的 ILC2 稳态可能是干预肥胖及其引起的胰岛素抵抗的重要途径。

2.2 ILC 与高血压 高血压的发生、发展伴随着肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)异常、交感神经的过度活化和压力钠尿系统的异常。近年研究发现, 炎症性免疫系统激活是疾病进展和终末器官损害的重要机制。作为固有免疫系统的一部分, ILC 也可通过其分泌的炎性介质参与高血压的发展过程。

在血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的高血压模型中, NK 细胞可以迁移到主动脉壁并分泌促炎因子 IFN- γ , 敲除 NK 细胞后 Ang II 诱导的血管功能障碍则得到了缓解^[16]。临床上, 肺动脉高压患者也存在 NK 细胞的功能缺陷。有研究证实, NK 细胞可以调节肺动脉和全身血管功能, 而其对全身血压的调节是依赖 Ang II 的^[17]。因此, NK 细胞可调控 Ang II 诱导的血管功能障碍和高血压, 其他亚群的 ILC 是否参与高血压的发生、发展过程还有待进一步研究。

2.3 ILC 与吸烟 吸烟可导致血管内皮功能紊乱、氧化应激反应和血栓形成, 它是导致 AS 的主要危险因素之一。吸烟也会导致 ILC 功能的变化。

吸烟会上调上皮来源的 IL-33 并减少其受体 ST2 在 ILC2 表面的表达, 同时巨噬细胞和 NK 细胞上 ST2 表达增多, 这种由吸烟导致的局部 IL-33 反应性变化使得机体在应对感染或慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等炎症刺激时 I 型促炎反应过度激活, 最终导致肺部疾病的加重^[18]。这提示吸烟可改变 ILC2 通路的反应水平并在病理状态下导致肺内炎症反应的过度激活, 但吸烟是否通过影响 ILC 调控 AS 仍然有待进一步研究。

3 ILC 与 AS

AS 作为一种慢性炎症性疾病^[19], 炎症反应贯穿了其发展的始终。ILC 的不同亚群也参与了这一过程, 它们通过分泌不同的细胞因子参与 AS 的炎症免疫反应过程。

不同亚群 ILC 在 AS 疾病过程中发挥的作用不尽相同。总的来说, NK 细胞和 ILC1 可以促进 AS 的发展, ILC2 则可通过多种途径减缓 AS 病损, 由于 ILC3 可分泌多种细胞因子, 不同细胞因子对 AS 的作用也存在差异, ILC3 在 AS 中的作用还需要进一步研究。最新发现的 ILCreg 与 Treg 的作用较为相似, 但仍需要更多的研究明确其是否参与了 AS 的发展过程。

3.1 ILC1 与 AS 有证据表明, 几乎所有参与 Th1 型反应的分子均可促进 AS 的发生^[20], 如 T-bet^[21]、IFN- γ ^[22] 和 IL-12^[23] 缺陷的小鼠都显示出 AS 病损的改善。ILC1 的发育过程也依赖转录因子 T-bet, 且也可分泌 IFN- γ , 因此 ILC1 在 AS 发展中的作用成为了研究者密切关注的话题。Wu

等^[24]在 $ApoE^{-/-} Rag1^{-/-}$ 小鼠(去除了 T、B 细胞)体内敲低 ILC1 后观察到 AS 病损的减轻,而且这种作用在过继转输 $ApoE^{-/-} TLR4^{+/+}$ 小鼠的 ILC1 后逆转,而过继转输 $ApoE^{-/-} TLR4^{-/-}$ 小鼠的 ILC1 后不能改善,这表明 ILC1 依赖 TLR4 促进了 AS 的进展。也有研究者在 $ApoE^{-/-} Rag2^{-/-} IL-2RG^{-/-}$ 小鼠(缺乏 T、B 细胞和所有 ILC)体内过继转输 NK 细胞后加速了 AS 斑块形成。以上研究表明, NK 细胞和非细胞毒性 ILC1 均可促进 AS 的发生^[25],但其促进 AS 发生、发展的机制还有待进一步研究。

3.2 ILC2 与 AS 研究发现,高脂诱导后 STAT6 敲除小鼠与 WT 小鼠相比 AS 斑块面积显著增加^[26]。STAT6 是影响 Th2 分化的关键转录因子,这项研究提示, Th2 型反应参与了 AS 的发展。作为适应性免疫反应的“镜像细胞”,越来越多的研究关注到 ILC2 在 AS 中的作用。在 $ROR\alpha$ (ILC2 发育的关键调控因子)敲除小鼠中发现高脂诱导后其主动脉根部的脂纹面积相比对照组小鼠明显增大^[27]。也有学者关注到 IL-33^[28]、IL-25^[29] 和 TSLP^[30] 这些可促进 ILC2 分泌细胞因子的抗 AS 作用。此外,有证据显示 IL-5 和 IL-13 均可抑制 AS 的进展^[31-32]。这些研究提示, ILC2 抑制 AS 进展的可能性。从机制上看,将 IL-5 敲除小鼠的骨髓移植到 $Ldlr^{-/-}$ 小鼠体内,可以观察到与对照组相比斑块面积明显增大,而这种作用与 B1 细胞产生的自身抗体 IgM 减少有关^[31]。Perry 等^[33]在主动脉外膜周围组织中发现了 ILC2(原文为自然辅助细胞)的存在,并证实 ILC2 可分泌 IL-5 促进 B1 细胞产生 AS 保护性自身抗体 IgM。这些研究提示, ILC2-IL-5-B1-IgM 轴在 AS 中或许起到调控作用。由于 Th2 也可分泌 IL-5,了解 IL-5 的来源有助于全面认识 ILC2 在 AS 中的作用。Perry 等^[33]的研究关注了这一问题,他们发现可促进 B1a 细胞增殖并产生自身抗体的 IL-5 并不来自 Th2 型反应或肥大细胞,因为这些细胞中只有不到 2% 是可产生 IL-5 的,而 ILC2 有 50% 是 IL-5 阳性的。因此,有理由推测 ILC2 抗 AS 的一个重要机制是通过 IL-5 产生的自身抗体发挥作用,抑制 AS 进展的 IL-5 也主要来自 ILC2。但关于 ILC2 和 Th 的“对话”在 AS 启动和发展中的作用还有待进一步研究。

ILC2 分泌的另一个重要的细胞因子是 IL-13。研究证实, IL-13 可促进巨噬细胞“M2”转变并抑制

AS^[32]。Newland 等^[34]首次在没有 Treg 和 Th2 免疫影响的条件下研究了 ILC2 在 AS 中的作用,他们发现高脂饮食可改变 ILC2 的数量和其分泌的 II 型细胞因子,将 ILC2 敲除小鼠的骨髓移植到 $Ldlr^{-/-}$ 小鼠体内后,与对照组相比, AS 显著加重;用 IL-2/Jes6-1 复合物扩增 $ApoE^{-/-} Rag2^{-/-}$ 小鼠体内的 ILC2 后主动脉窦处的斑块面积减小。进一步研究显示, ILC2 抑制 AS 的作用依赖其分泌的 IL-13 和 IL-5,尤其是 IL-13,机制与 IL-13 介导的巨噬细胞“M2”型极化有关。这提示, IL-13 也参与了 ILC2 抗 AS 的作用过程。

Engelbertsen 等^[35]对 $CD25^{+}$ ILC 的研究表明,用 IL-2/抗 IL-2 复合物扩增 $Rag1^{-/-} Ldlr^{-/-}$ 小鼠 $CD25^{+}$ ILC2 可观察到极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)水平的减低和 AS 的改善,而 Newland 等^[34]扩增 ILC2 后观察到了 AS 的改善但并没有检测到血脂水平的变化,原因可能是 IL-2/抗 IL-2 复合物同时扩增了 $CD25^{+}$ ILC1 和 $CD25^{+}$ ILC3。有趣的是,在 $Rag1^{-/-}$ 小鼠体内敲减 ILC2 后导致了小鼠脂肪组织沉积和体质量增加,嗜酸性粒细胞和内脏脂肪组织的 AAM 水平也明显下降,而过继转输 ILC2 到肥胖小鼠体内后逆转了这一效应^[9]。现有证据表明, ILC2 可调节内脏脂肪代谢稳态并改善肥胖,但并没有证据表明其通过调节脂质代谢影响 AS 的进展。AS 和肥胖尽管是 2 种不同的病理状态,但它们具有相同的病理生理学特征,脂质在 AS 和肥胖的发展中都起到了至关重要的作用, ox-LDL 和游离脂肪酸分别启动了 2 种疾病的炎症反应过程。很显然,炎症反应是 AS 和肥胖的共同机制。脂肪组织释放的脂肪因子可诱导胰岛素抵抗,导致内皮功能紊乱和血液高凝状态并引发系统性炎症,这些因素都促进了 AS 的发生^[36]。因此, ILC 是否可以通过调控脂质代谢影响 AS 是一个值得关注的课题。

总而言之,活化的 ILC2 可以改善 AS 而在缺乏 ILC2 的情况下 AS 则显著加重。ILC2 改善 AS 的机制主要包括:(1) ILC2-IL-5-B1a-IgM 自身抗体;(2) ILC2-IL-13-AAM。

3.3 ILC3 与 AS ILC3 可分泌 IL-17、IL-22 和 GM-CSF,其中 IL-17 也可由 $\gamma\delta$ T 细胞、NKT 分泌。目前关于 IL-17 及 IL-22 在 AS 中的作用结论并不一致^[37],而且 ILC3 主要分布在黏膜组织中,

目前还未在 AS 斑块中检测到 ILC3 的存在, 因此 ILC3 在 AS 中的作用还有待进一步研究。

3.4 ILCreg 与 AS ILCreg 显然在功能上与 Treg 有相似之处。现有研究表明, Treg 可通过细胞接触和可溶性炎性介质(IL-10、TGF- β 、腺苷、穿孔素/颗粒酶途径)依赖的方式调控多种 AS 相关的适应性免疫效应细胞(如 Th、B 细胞)及固有免疫细胞(如 NK 细胞、巨噬细胞、DC)等的异质性分化和促炎/抑炎功能的转化。目前, 并没有研究关注 ILCreg 在 AS 中的作用, 但有理由推测, ILCreg 或许可以通过其分泌的 IL-10 和 TGF- β 抑制 AS 的进展。

4 结语

ILC 作为一类新发现的免疫细胞, 研究发现在自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病等的发生、发展中起到重要作用。深入研究 ILC 在 AS 炎症反应调节过程中的作用有望进一步阐明, 完善 AS 的发病机制。另外, ILC 的临床价值有望进一步被发现, 如其有可能成为临床判断 AS 斑块不稳定的指标之一^[38]; 调控机体不同 ILC 亚群的百分比有望成为干预 AS 的手段之一。

参考文献

- [1] Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, *et al.* Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1321-1325.
- [2] Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, *et al.* Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1371-1375.
- [3] Rauber S, Lubert M, Weber S, *et al.* Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells[J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 938-944.
- [4] Wang S, Xia P, Chen Y, *et al.* Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation[J]. *Cell*, 2017, 171(1): 201-206.
- [5] Spits H, Artis D, Colonna M, *et al.* Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 145-149.
- [6] Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(1): 21-27.
- [7] Eberl G. Development and evolution of ROR γ t⁺ cells in a microbe's world[J]. *Immunol Rev*, 2012, 245(1): 177-188.
- [8] O'sullivan TE, Rapp MY, Fan XY, *et al.* Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance[J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 428-441.
- [9] Hams E, Locksley RM, McKenzie ANJ, *et al.* Cutting edge: IL-25 elicits innate lymphoid type 2 and type II NKT cells that regulate obesity in mice[J]. *J Immunol*, 2013, 191(11): 5349-5353.
- [10] Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, *et al.* Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis[J]. *Cell*, 2015, 160(1-2): 74-87.
- [11] Hashiguchi M, Kashiwakura Y, Kojima H, *et al.* IL-33 activates eosinophils of visceral adipose tissue both directly and via innate lymphoid cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(3): 876-885.
- [12] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
- [13] Moro K, Yamada T, Tanabe M, *et al.* Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 540-544.
- [14] Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, *et al.* Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1292-1308.
- [15] Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, *et al.* Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis[J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 104-108.
- [16] Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, *et al.* Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1313-1319.
- [17] Rätsep MT, Moore SD, Jafri S, *et al.* Spontaneous pulmonary hypertension in genetic mouse models of natural killer cell deficiency[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6): L977-L990.
- [18] Kearley J, Silver JS, Sanden C, *et al.* Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection[J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 566-579.
- [19] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [20] Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, *et al.* The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: S364-S369.
- [21] Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, *et al.* T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(5): 1596-1601.
- [22] Buono C, Carolyn EC, Stavrakis G, *et al.* Influence of interferon- γ on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3): 454-460.

- [23] Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3): 1117-1125.
- [24] Wu C, He S, Liu J, *et al.* Type 1 innate lymphoid cell aggravation of atherosclerosis is mediated through TLR4[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(5): e12661.
- [25] Selathurai A, Deswaerte V, Kanellakis P, *et al.* Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1): 128-137.
- [26] Huber SA, Sakkinen P, David C, *et al.* T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia[J]. *Circulation*, 2001, 103(21): 2610-2616.
- [27] Mamontova A, Séguret-Macé S, Esposito B, *et al.* Severe atherosclerosis and hypoalphalipoproteinemia in the staggerer mouse, a mutant of the nuclear receptor RORalpha[J]. *Circulation*, 1998, 98(24): 2738-2743.
- [28] Miller AM, Xu D, Asquith DL, *et al.* IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 339-346.
- [29] Mantani PT, Dunér P, Bengtsson E, *et al.* IL-25 inhibits atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117255.
- [30] Yu K, Zhu P, Dong Q, *et al.* Thymic stromal lymphopoietin attenuates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5): e000391.
- [31] Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, *et al.* IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(3): 427-437.
- [32] Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, *et al.* Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(10): 1072-1086.
- [33] Perry HM, Oldham SN, Fahl SP, *et al.* Helix-loop-helix factor inhibitor of differentiation 3 regulates interleukin-5 expression and B-1a B cell proliferation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2771-2779.
- [34] Newland SA, Mohanta S, Clément M, *et al.* Type-2 innate lymphoid cells control the development of atherosclerosis in mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15781.
- [35] Engelbertsen D, Foks AC, Alberts-Grill N, *et al.* Expansion of CD25⁺ innate lymphoid cells reduces atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2526-2535.
- [36] Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(6): 399-409.
- [37] Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1412-1418.
- [38] Li Q, Liu M, Fu R, *et al.* Alteration of circulating innate lymphoid cells in patients with atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4322-4330.