

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240108.0943.008\(2024-01-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240108.0943.008(2024-01-08))

免疫炎症与降低血压的相关研究进展*

蒙 妮¹,李文俊²,姬燕梅¹,郭 妮¹,金醒昉^{1△}
(昆明市延安医院:1. 心内科;2. 心外科,昆明 650051)

[摘要] 免疫炎症与血压的调控相关,众多临床研究发现通过免疫抑制、抗炎疗法可以降低血压,但通过免疫炎症降压的具体途径尚不清楚。该文归纳了非药物抗炎,以及干预不同免疫细胞、炎症小体和炎症基因对血压的影响,总结了不同途径降压的效果及其对靶器官的影响。对于传统方式降压无法达到满意效果的高血压,也许可以通过免疫抑制、抗炎治疗控制血压,减轻靶器官的损伤,为降低血压提供新的研究思路。

[关键词] 高血压;免疫细胞;炎症小体;炎症基因;抗炎;综述

[中图分类号] R544 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)07-1089-06

Research progress on correlation between immune inflammation and blood pressure reduction*

MENG Ni¹,LI Wenju²,JI Yanmei¹,GUO Ni¹,JIN Xingfang^{1△}

(1. Department of Cardiology;2. Department of Cardiac Surgery, Kunming Municipal Yan'an Hospital, Kunming, Yunnan 650051, China)

[Abstract] Immune inflammation is correlated to the regulation of blood pressure, and many clinical studies have found that the immunosuppression and anti-inflammatory therapy can decrease blood pressure, but the specific way to lower blood pressure through immune inflammation is still unclear. This article summarizes the effects of non-drug anti-inflammatory, intervention of different immune cells, inflammasomes and inflammatory genes on blood pressure, and summarizes the effects of different pathways on lowering blood pressure. For hypertension that cannot achieve satisfactory results by traditional antihypertensive treatment, immunosuppression and anti-inflammatory therapy may be used to control blood pressure and reduce the damage of target organs, so as to provide the new research ideas for lowering blood pressure.

[Key words] hypertension; immune cells; inflammasomes; inflammatory genes; anti-inflammatory; review

高血压是指非同日 3 次测量血压均 $\geq 140/90$ mmHg,长期的血压升高会导致心、脑、肾等靶器官损伤,具有较高的患病率和致死率。流行病学调查显示,截至 2015 年,我国约有 2.45 亿高血压患者^[1]。高血压也是全球致死性疾病之一,2019 年全球约 19.2%的可归因死亡来源于高血压^[2]。因此,高血压患者的血压控制是全世界的重点关注课题之一。

目前,高血压的主要降压方式包括改善生活方式、合理膳食、控制体重、戒烟限酒、增加运动、减轻精神压力及药物治疗,常用的降压药物有钙通道阻滞剂(calcium channel blockers,CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors,ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor

blockers,ARB)等^[3]。但是,通过传统降压方式降压的高血压患者中,仍有 40%无法获得满意的降压效果^[4],即使血压控制良好,高血压患者的心血管并发症也并没有达到相同血压水平正常人群的预期流行病学水平,说明心血管并发症风险并没有因血压降低、控制良好而减少。这种不可逆的风险在心脑血管事件中占 50%,比较之下,CCB 的冠状动脉事件残余风险更大,ACEI 的卒中风险更大^[5]。现使用的降压药物都有不同的残余风险,学者们也在不断研究新的降压靶点用于降低血压。

机体免疫反应是人体抵御外来入侵的一道防线,构成免疫系统这一部分的细胞通常会吞噬并直接杀死病原体,或消化病原体并将病原体特异性抗原呈递

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81460209);云南省科技厅中央引导地方发展资金项目(202307AB110005);云南省肿瘤免疫防治重点实验室项目(2017DG004-01)。△ 通信作者,E-mail:jinxfl77@126.com。

给适应性免疫系统的细胞,激活适应性免疫系统,产生有抗原经验的或有效的 T、B 细胞,从而产生强大、高度特异性的免疫反应来消灭病原体^[6]。近年来,研究发现高血压患者中活化的促炎单核细胞和淋巴细胞的比例更高,这些激活的免疫炎症细胞会渗入靶器官,导致脉管系统和肾功能紊乱,最终影响血压^[7]。虽然在风湿性、自身免疫性和移植患者中的试验表明,由临床前研究确定的各途径特定抗炎药物可能具有降压作用,但除了说服力较强的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 阻滞剂,其他药物如羟氯喹、霉酚酸酯等都有自相矛盾的研究结果^[7]。了解不同抗炎途径降压有助于更好地研究免疫炎症与降压。

1 高血压对机体免疫炎症状态的影响

高血压是由脉管系统、肾脏及交感神经系统共同调节的复杂多因素疾病。机体血压的稳定取决于血管收缩剂和舒张剂之间的动态平衡。血管收缩剂释放过多会引起血管内皮损伤及其功能障碍^[8],而内皮损伤的重要机制是氧化应激和炎症。高血压的发生也是机体氧化应激的增加和总抗氧化能力的改变^[9],氧化应激是高血压病理过程的核心,既可以引发机体炎症发生,也可以是炎症反应的结果。

高血压的经典途径之一是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,增加的肾素可以通过异左旋前列腺素激活先天性免疫系统,由花生四烯酸的脂质通过异前列腺素途径被自由基氧化,经过一系列反应产生 γ -酮醛,可激活 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞^[7]。在动物模型中,血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 增多可增加血管周围脂肪组织中的 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞^[10]。在其他的高血压动物模型中,单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数量与血压升高呈正比^[11]。除此之外,在临床研究中,分析对比高血压患者和血压正常人群的免疫细胞亚群,发现高血压患者体内的免疫衰老细胞、促炎症细胞、细胞毒细胞及非经典单核细胞数量均增加^[4]。在各种高血压和高血压儿童的模型中,发现 T 调节细胞数量减少^[12],T 调节细胞减少在高血压左心室肥厚患者中也会明显减少,且老年女性比男性更低^[13]。

这些活化的免疫细胞在靶器官(血管、大脑、心脏和肾脏)中长期堆积,造成机体的慢性低度炎症,破坏这些器官的血压调节能力,进一步升高血压,加重靶器官损伤^[7]。血压升高改变了机体的免疫炎症状态,改变的免疫炎症状态又反作用于血压及其靶器官,故阻断机体免疫激活、采用抗炎治疗可能是降压的新途径。

2 非药物途径抗炎对血压的影响

VAMVAKIS 等^[14]研究督促 76 例高血压患者强化生活方式,包括增加水果和蔬菜摄入量、减少盐的

摄入量、减轻体重及定期进行体育锻炼,在 6 个月后对患者血管内皮功能、泌尿电解质分析和血压变化等进行分析,结果显示,强化生活组的尿钠排泄量、收缩压、舒张压均降低。另一项随机对照研究发现,连续 12 周进行有氧运动和抗阻训练的高血压患者日间血压和 24 h 平均血压均下降,并且,有氧训练组的炎症标志物(C 反应蛋白、单核细胞螯合蛋白-1、血管细胞黏附分子-1 和凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1)和内皮素-1 水平也出现了下降^[15]。

以植物为基础的膳食蛋白质可能会丰富与抗炎作用有关的细菌种类,肉类消费增加了心血管疾病和炎性肠病的风险^[16]。低盐饮食可以减少促炎症白细胞和 T 淋巴细胞在高血压靶器官组织中的浸润,减轻微血管的损伤^[7],证明控制饮食中盐的摄入可改善机体的炎症状态,影响血压,促进机体健康。但也有研究呈相反的观点:食盐摄入量与预期寿命呈正相关,与全因致死率呈反相关^[17]。以上研究都阐述了运动和控制饮食等健康生活方式可以影响机体电解质的排出,降低血压,减少机体炎症物质的产生,抗炎的生活方式作为降低血压的重要途径不可忽视。

3 免疫细胞对血压的影响

3.1 T 细胞

一般认为,Ang II 诱导所致高血压与血管周围组织的 T 细胞浸润、氧化应激、细胞间黏附分子-1、肿瘤坏死因子的表达及内皮依赖性血管舒张的损伤有关^[18]。有研究发现,在人源化小鼠模型中,长期输注 Ang II 导致人类 $CD4^+$ T 细胞在淋巴结、肾脏和主动脉中积聚增加, $CD4^+$ T 细胞产生的白细胞介素(interleukin, IL)-17A 也在人的循环中明显增加^[19]。而 IL-17A 被多种 T 细胞亚型产生,可以通过诱导内皮细胞一氧化氮合酶在苏氨酸 495 上的磷酸化,导致内皮细胞依赖的血管扩张受损^[20],最终导致血压升高。ABAIS-BATTAD 等^[21]使用敲除了重组激活基因 1 (recombination-activating gene 1, RAG1) 的盐敏感高血压模型小鼠,以高盐饮食喂养 3 周后,通过仪器监测血压并使用外科手术明确肾脏损伤程度,发现 RAG1 敲除小鼠的血压升高程度和肾脏损伤程度均较对照组低,证明 T 细胞在 Ang II 诱发的高血压中发挥了一定的作用。

研究显示^[22],表达盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的 T 细胞在系统性高血压中发挥重要作用。MR 拮抗剂在临床上被用于降压治疗,但是 T 细胞在 MR 中调节血压的具体机制仍不清楚。MR 是一种核蛋白,与活化 T 细胞核因子 1 和活化蛋白 1 复合,以促进 $CD8^+$ T 细胞产生干扰素- γ ,如果特异性删除 T 细胞中的 MR 受体,可以使因血压升高和 Ang II 引起的肾脏和血管损伤急剧下降。小鼠模型实验结果显示,MR 敲除减少了 Ang II 诱导产生干扰素-

γ 的 T 细胞数量,特别是 CD8⁺ T 细胞群体在肾脏和主动脉中的积累。相反,如果 T 细胞中的 MR 过度表达会加重高血压,T 细胞 MR 过表达小鼠在 Ang II 输注后的血压升高幅度远高于对照小鼠,而使用干扰素- γ 中和抗体可以消除这种差异^[22]。

另外,有试验证明血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1,SGK1) 依赖性在自身免疫过程中是调节前体和抗炎 T 细胞发育平衡的关键节点,SGK1 在体外和体内抑制 Treg 的扩展和功能方面发挥了关键作用^[23]。NORLANDER 等^[24] 使用 T 细胞特异性缺失 SGK1 的小鼠和野生型小鼠,以 Ang II 诱导其产生高血压,4 周后对比试验组和对照组的血压和肾脏白细胞、T 细胞数量,发现实验组平均血压较对照组低 25 mmHg,肾脏浸润的白细胞和 T 细胞数量(包括 CD4⁺、CD8⁺ 细胞等亚型)远低于对照组,证明 SGK1 缺失可以减弱 Ang II 引起的高血压,减轻肾脏因高血压产生的炎症浸润^[24]。

药物研究方面,学者在盐敏感高血压大鼠模型中发现,辅助性 CD4 和细胞毒性 CD8 T 淋巴细胞以相同数量浸润受损的肾小球和血管周围区域,使用菌霉素或他克莫司,可以使肾小管间质免疫细胞浸润减少了 50%~60%,改善高血压和蛋白尿情况^[25-26]。另外,有研究显示,霉酚酸酯治疗不仅降低了实验组小鼠的平均动脉压,甚至抑制了因肾内血管紧张素原引起的巨噬细胞和 IL-6 水平升高,最终减轻了 Ang II 引起的蛋白尿、肾小管间质扩张和肾小管间质纤维化^[27]。

上述研究证明了通过免疫细胞靶点降低血压是可行的。T 细胞中含有众多与血压相关的靶点,可分泌与许多血压相关的细胞因子,随着实验技术的拓展和药理研究的进步,针对 T 细胞降压、缓解靶器官损伤进行研究很有前景。

3.2 B 细胞

B 细胞在哺乳动物的适应性免疫中发挥了重要作用,其能检测和处理抗原,分化为浆细胞并产生抗体。对于 B 细胞产生的抗体,不同学者发现,原发性高血压患者血清中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G,IgG)、IgA 或 IgM 抗体水平均有增加^[4],认为高血压的发生与抗体水平升高相关。另有研究表明,血清总 IgG 水平的升高可以作为避免高血压患者发生不良心血管事件的独立预测因素,IgG 对于心血管系统起到了一定的保护作用^[28]。实验证明,B 细胞衍生的抗 β -糖蛋白 1 抗体 IgG 的产生和沉积在高同型半胱氨酸血症 (hyper homocysteinemia,HHcy) 高血压肾损伤小鼠的肾小球内皮细胞上,引发了铁蛋白沉着和肾小球硬化,使用抗 CD20 单克隆抗体和铁蛋白酶抑制剂 Fer-1 可以有效地改善 HHcy 加重的高血压肾

脏损伤^[29]。

DINGWELL 等^[30] 认为,原癌基因 c-myb 不仅可以调节血管平滑肌细胞的增殖和分化,还可以对血压产生影响。c-myb^{h/h} 小鼠为缺乏 T 细胞和 B 细胞的小鼠,与野生型小鼠比较,c-myb^{h/h} 小鼠基础收缩压和心室峰值收缩压有所降低,其中收缩压约降低 20 mmHg,心室峰值收缩压约降低 10 mmHg。但是,c-myb^{h/h} 小鼠在心脏的结构和功能上与野生型小鼠并没有差别。由于外周血和肾脏免疫细胞群在 c-myb^{h/h} 小鼠中受到多种免疫细胞缺乏的干扰,该实验还检查了骨髓来源的细胞群是否介导 c-myb^{h/h} 小鼠的血压降低表型,发现全身性(可能为肾脏)B 细胞缺乏症通过肾脏机制降低血压。该学者进一步使用仅有 B 细胞缺失的 JHT 小鼠接受血压的侵入性血流动力学评估,发现 B 细胞缺乏小鼠血压依旧低于野生型小鼠,进一步证明了 B 细胞缺乏可以降低血压。

以上不同靶点均表明,B 细胞对高血压及目标靶器官有一定的影响,但是,B 细胞靶点及衍生抗体众多,B 细胞在血压中的研究尚未完全深入,有待完善与加深。

3.3 树突状细胞

树突状细胞是专业的抗原呈递细胞,能诱导/激活幼稚的 T 淋巴细胞,从而引发适应性免疫力^[31]。fms 相关受体酪氨酸激酶 3 配体 (fms related receptor tyrosine kinase 3 ligand,FLT3L)^{-/-} 小鼠是一种常用的、具有较少数量经典树突状细胞模型,其平均动脉压和记忆 T 细胞数量与野生型基线相似。在经过 4 周的 Ang II 输注后,与野生型比较,FLT3L^{-/-} 小鼠队列的血压升高幅度较小,且从输注 Ang II 的第 13~21 天,血压明显降低,FLT3L^{-/-} 小鼠第 21 天血压为(166±2)mmHg,而野生型则为(178±4)mmHg ($P<0.05$)。与血压反应一致的是,FLT3L^{-/-} 小鼠在 4 周高血压后,心脏重量也较对照组减轻。该实验亦证明了经典的树突状细胞会增加了高血压者的水钠潴留^[32]。另一项研究发现,限时摄入食物可以通过降低肾脏部分的先天性免疫细胞数量来降低血压。实验组的树突状细胞 CD45^bF4/80-CD11c^b 明显降低,对应其有更低的血压水平,也证明了树突状细胞对血压的影响^[33]。

以上研究模型大多为动物模型,具有局限性,是否能拓展运用到人体仍有较大的疑问。但是,以上研究仍表明通过干预免疫细胞可以影响血压并减轻高血压带来的靶器官损伤。

4 炎症对血压的影响

4.1 炎症小体

炎症小体是先天免疫反应的一个重要组成部分,被证明是高血压炎症的驱动因素^[34]。炎症小体是病原体相关分子模式和内源性宿主衍生的损伤相关分

子模式的细胞内传感器。在多种炎症小体中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3,NLRP3)在高血压中研究较多。

NLRP3 一方面通过激活半胱天冬酶-1 分泌 IL-1 β 和 IL-18^[35],另一方面激活细胞焦亡^[36],进一步诱导释放更多的 IL-1 β 、IL-18 和其他促炎症的细胞因子,加重炎症反应。临床中发现,IL-1 β 、IL-18 在高血压患者的血液浓度较高。动物实验中,诱发 NLRP3 基因缺失小鼠动脉压力升高,不会产生 IL-1 β ,也不会出现心脏肥大现象;使用亲脂性 β 受体阻滞剂或消融心脏传入神经可以降低心脏细胞外腺嘌呤核苷三磷酸水平,抑制 NLRP3 炎症体的激活,也同样抑制了 IL-1 β 的产生,避免压力过高时的心脏适应性肥大^[37]。有研究认为,NLRP3 可能是唯一对盐性炎症反应的炎症小体^[38],盐敏性高血压的动物模型中发现有 NLRP3 亚基的 mRNA 表达增加,同时肾脏中活性半胱天冬酶-1 和成熟 IL-1 β 的蛋白水平增加^[39]。NLRP3 的激活还与肾脏损伤有关,采用 NLRP3 活性抑制剂 MCC950 抑制 NLRP3 炎症体的活性,可改善醋酸脱氧皮质酮盐小鼠模型的高血压、肾脏炎症和纤维化现象^[40]。

4.2 炎症基因

基因已经是现代医学研究疾病病因不可或缺的内容,在高血压全基因组关联分析(genome wide association study,GWAS)中,发现 97 个包含与高血压相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNPs)基因,其中有 81 个在炎症和免疫方面有直接或间接的作用^[41]。SH2B3/LNK 基因被认为是高血压发生的关键性驱动性因素之一。若 SH2B3 编码错义,则改变了 262 号氨基酸编码,使其从主要等位基因的精氨酸变成了次要等位基因的色氨酸^[42]。有实验诱导此项错义^[43],发现与精氨酸/精氨酸对照组小鼠比较,色氨酸/色氨酸小鼠在输注 Ang II 期间的收缩压高出 10 mmHg,其肾脏损伤和血管周围纤维化的情况更加严重,会产生更多的 IL-12。证明淋巴细胞中 SH2B3 表达增加的多 SNPs 模型与人类高血压和高血压慢性肾脏病呈负相关,rs3184504 的色氨酸编码等位基因与血压升高和肾功能不全具有因果关系。阻止此蛋白的编码错译可以降低血压,减轻血压升高带来的肾脏和脉管系统损伤,减少炎症细胞因子的产生。

微核糖核酸(microRNA,miR)是一类内源性非编码小 RNA 分子,在减少炎症降压方面,miR-214 研究较多。在 Ang II 注射后的小鼠体内,miR-214 在周围血管脂肪组织中的表达升高了 8 倍,连续向 miR-214 敲除小鼠注射 Ang II 两周后,没有监测到血压的改变,且主动脉周围胶原积累/纤维化明显减少,动脉硬化程度明显下降^[44]。

5 小结与展望

虽然实验、遗传和临床证据支持免疫炎症在降低血压、减轻肾脏炎症细胞浸润、改善肾功能损伤、减轻高血压心肌肥厚等方面发挥作用,但大多研究成果均来自动物研究,且受限于实验方法和技术,结果具有局限性。除此之外,通过抗炎机制的降压药物,对比与传统降压药物,在顽固性高血压中降压效果不明显。这种全身性的抗炎治疗是以增加致命性感染性并发症的灵敏度为代价^[45-46],所以该方法并没有成为主流,免疫调节方法并不被视为降低血压和减少心血管疾病的治疗选择。除此之外,由于人体免疫炎症系统的庞大与复杂,涉及高血压的不仅有免疫细胞、炎症小体和炎症基因,还包括氧化应激、血管重塑、内皮功能、内分泌调节等复杂关系网^[7]。因此,今后还需更多的动物实验与临床研究探究其两者关系,发现新的有效的降压靶点,缓解高血压治疗的压力。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治,2022,22(4):20-36.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*,2019,18(5):459-480.
- [3] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [4] DRUMMOND G R, VINH A, GUZIK T J, et al. Immune mechanisms of hypertension [J]. *Nat Rev Immunol*,2019,19(8):517-532.
- [5] MARUHASHI T, HIGASHI Y. Cardiovascular risk in patients receiving antihypertensive drug treatment from the perspective of endothelial function[J]. *Hypertension Res*,2022,45(8):1322-1333.
- [6] VINH A, DRUMMOND G R, SOBEY C G. Immunity and hypertension: new targets to lighten the pressure [J]. *Br J Pharmacol*,2019,176(12):1813-1817.
- [7] MURRAY E C, NOSALSKI R, MACRITCHIE N, et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective [J]. *Cardiovasc Res*,2021,117(13):2589-2609.
- [8] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Adv Exp Med*

- Biol, 2017, 956: 511-540.
- [9] FRANCO C, SCIATTI E, FAVERO G, et al. Essential hypertension and oxidative stress: novel future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14489.
- [10] MIKOLAJCZYK T P, NOSALSKI R, SZCZEPANIAK P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension[J]. *FASEB J*, 2016, 30(5): 1987-1999.
- [11] SIEDLINSKI M, JOZEF CZUK E, XU X, et al. White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study[J]. *Circulation*, 2020, 141(16): 1307-1317.
- [12] MIKOLAJCZYK T P, GUZIK T J. Inflammatory signature of human hypertension: from regulatory to exhausted T cells[J]. *JACC*, 2023, 8(3): 337-339.
- [13] TANG Y, SHEN L, BAO J H, et al. Deficiency of Tregs in hypertension-associated left ventricular hypertrophy [J]. *J Clin Hypertens*, 2023, 25(6): 562-572.
- [14] VAMVAKIS A, GKALIAGKOUSI E, LAZARIDIS A, et al. Impact of intensive lifestyle treatment (diet plus exercise) on endothelial and vascular function, arterial stiffness and blood pressure in stage 1 hypertension: results of the HINTreat randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1326.
- [15] BOENO F P, RAMIS T R, MUNHOZ S V, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(12): 2501-2509.
- [16] FILIPPIS F, PELLEGRINI N, VANNINI L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1812-1821.
- [17] MESSERLI F H, HOFSTETTER L, SYROGIANNIOULI L, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(21): 2103-2112.
- [18] TOMASZ J G, DOMINIK S S, RHIAN M T, et al. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1009-1023.
- [19] ITANI H A, MCMASTER W G, SALEH M A, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans [J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 123-132.
- [20] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: the Yin and the Yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322.
- [21] ABAIS-BATTAD J M, LUND H, FEHRENBACH D J, et al. Rag1-null Dahl SS rats reveal that adaptive immune mechanisms exacerbate high protein-induced hypertension and renal injury [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 315(1): 28-35.
- [22] SUN X N, LI C, LIU Y, et al. T-cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating interferon-gamma [J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1584-1597.
- [23] WU C, CHEN Z, XIAO S, et al. SGK1 governs the reciprocal development of Th17 and regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 653-665.
- [24] NORLANDER A E, SALEH M A, PANDEY A K, et al. A salt-sensing kinase in T lymphocytes, SGK1, drives hypertension and hypertensive end-organ damage[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(13): e92801.
- [25] TAKESUE K, KISHI T, HIROOKA Y, et al. Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 84-88.
- [26] WADE B, PETROVA G, MATTSON D L. Role of immune factors in angiotensin II-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3): 323-333.
- [27] SATOU R, FRANCO M, DUGAS C M, et al. Immunosuppression by mycophenolate mofetil mitigates intrarenal angiotensinogen augmentation in angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7680.
- [28] KHAMIS R Y, HUGHES A D, CAGA-ANAN M, et al. High serum immunoglobulin G and M levels predict freedom from adverse cardiovascular events in hypertension: a nested case-control substudy of the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial[J]. *EBioMedicine*, 2016, 9: 372-380.

- [29] DU X, MA X, TAN Y, et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein I antibody mediates hyperhomocysteinemia-aggravated hypertensive glomerular lesions by triggering ferroptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 103.
- [30] DINGWELL L S, SHIKATANI E A, BESLA R, et al. B-cell deficiency lowers blood pressure in mice [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (3): 561-570.
- [31] HEVIA D, ARAOS P, PRADO C, et al. Myeloid CD11c⁺ antigen-presenting cells ablation prevents hypertension in response to angiotensin II plus high-salt diet [J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 709-718.
- [32] LU X, RUDEMILLER N P, PRIVRATSKY J R, et al. Classical dendritic cells mediate hypertension by promoting renal oxidative stress and fluid retention [J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 131-138.
- [33] SIMS B M, GOODLETT B L, ALLBEE M L, et al. Time restricted feeding decreases renal innate immune cells and blood pressure in hypertensive mice [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(10): 1960-1968.
- [34] MIGUEL C, PELEGRIN P, BAROJA-MAZO A, et al. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1064.
- [35] ERTUGLU L A, MUTCHLER A P, YU J, et al. Inflammation and oxidative stress in salt sensitive hypertension; the role of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1096296.
- [36] WANG S, YUAN Y H, CHEN N H, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464.
- [37] HIGASHIKUNI Y, LIU W, NUMATA G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload [J]. *Circulation*, 2023, 147(4): 338-355.
- [38] PITZER A, ELIJOVICH F, LAFFER C L, et al. DC ENaC-dependent inflammasome activation contributes to salt-sensitive hypertension [J]. *Circ Res*, 2022, 131(4): 328-344.
- [39] KRISHNAN S M, DOWLING J K, LING Y H, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 752-765.
- [40] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 776-787.
- [41] RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON R J. Genetic polymorphisms in hypertension: are we missing the immune connection? [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(2): 113-122.
- [42] DALE B L, MADHUR M S. Linking inflammation and hypertension via LNK/SH2B3 [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(2): 87-93.
- [43] ALEXANDER M R, HANK S, DALE B L, et al. A single nucleotide polymorphism in SH2B3/LNK promotes hypertension development and renal damage [J]. *Circ Res*, 2022, 131(9): 731-747.
- [44] NOSALSKI R, SIEDLINSKI M, DENBY L, et al. T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension [J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 988-1003.
- [45] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [46] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-12-13)

(编辑: 张芑捷)