

16 Hu MT, White SJ, Herlhy AH, *et al.* A comparison of (18) F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2001; 56(9): 1195-200.

17 Hu MT, Scherfler C, Khan NL, *et al.* Nigral degeneration and striatal dopaminergic dysfunction in idiopathic and Parkinson-linked Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2006; 21(3): 299-305.

18 Antonini A, Leenders KL, Meier D, *et al.* T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1993; 43(4): 697-700.

19 Gorell J, Ordridge RJ, Brown GG, *et al.* Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease [J]. *Neurology* 1995; 45(6): 1138-43.

20 Rywlin P, Broussolle E, Piollet H, *et al.* Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamen iron content in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Arch Neurol* 1995; 52(6): 583-8.

21 Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, *et al.* Brain Magnetic Resonance Imaging in Multiple-System Atrophy and Parkinson Disease [J]. *Arch Neurol* 2002; 59(5): 835-42.

22 O'Neill J, Schuff N, Marks W J Jr, *et al.* Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2002; 17(5): 917-27.

23 Krabbe K, Karlsborg M, Hansen A, *et al.* Increased intracranial volume in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci* 2005; 239(1): 45-52.

24 Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, *et al.* Longitudinal evaluation of

cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia [J]. *J Neurol* 2005; 252(11): 1345-52.

25 Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, *et al.* Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations [J]. *Eur J Neurol* 2007; 14(7): 750-6.

26 Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, *et al.* Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease dementia with Lewy bodies and controls [J]. *Brain* 2004; 127(Pt 4): 791-800.

27 Mallo R, Barros-Loscertales A, Lopez M, *et al.* Compensatory cortical mechanisms in Parkinson's disease evidenced with MRI during the performance of pre-learned sequential movements [J]. *Brain Res* 2007; 1147: 265-71.

28 Yu H, Stenard D, Corcos DM, *et al.* Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease [J]. *Neuroimage* 2007; 35(1): 222-33.

29 Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease [J]. *Brain* 2005; 128(Pt 10): 2250-9.

[2009-11-10收稿 2010-01-20修回]

(编辑 胡国义)

动脉粥样硬化与炎症反应关系的研究进展

任涛 李枚娟 王焱¹ (厦门大学医学院,福建 厦门 361000)

[关键词] 动脉粥样硬化;炎症;冠状动脉疾病

[中图分类号] R543.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2010)10-1464-04

关于动脉粥样硬化(AS)的发病机制曾有以下四种学说:脂质浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说、单克隆平滑肌细胞增生学说及免疫学说和损伤-反应学说,其中损伤-反应学说和由此发展而来的炎症理论,较为全面地解释了AS的形成发展过程。目前认为,AS从发生发展到转归的全过程就是一个慢性的炎症过程,众多炎症细胞和炎症介质参与其中^[1],但炎症参与AS过程的作用机制至今尚未完全阐明,目前研究主要集中于各种炎症细胞、炎症介质的作用及相互关系方面。

1 各类细胞在AS中的作用

AS病灶内存在内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞和肥大细胞等主要细胞,目前研究较多且与AS发生和发展

关系较为密切的炎症细胞是单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞。

1.1 血管内皮细胞 血管内皮细胞受损和功能减退是AS发生的启动环节,其功能减退主要表现在正常的抗凝、抗氧化和抗细胞黏附作用减弱。氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是造成内皮细胞损伤,诱导内皮细胞促炎症细胞因子和促炎症分子表达的主要原因,其氧化修饰过程可能发生在细胞溶酶体内^[2]。鉴于ox-LDL对AS形成有着重要作用,清除ox-LDL可能是治疗AS有前途的策略^[3]。这些高表达的促炎症介质其主要作用是诱导包括单核细胞和淋巴细胞等在内的白细胞向血管炎症部位游走、黏附、聚集并穿越血管壁,促进AS形成和发展^[4]。此外,血管内皮细胞对血流切应力的改变较敏感,后者可改变内皮细胞结构并触发其胞内信号转导和相关基因表达^[5]。

1.2 单核细胞/巨噬细胞 巨噬细胞在AS发病中起着关键作用。AS病灶内的巨噬细胞来源于循环中的单核细胞,单核细胞进入血管壁被视为AS发生的关键步骤。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是诱导单核细胞迁移最重要和最强的诱导剂,而巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)是诱导单核细胞分化为巨噬细胞最主要刺激因子。巨噬细胞可表达多种清道夫受体(SR)

1 厦门大学附属中山医院厦门心脏中心

通讯作者:王焱(1967-),男,博士,副教授,主任医师,硕士生导师,主要从事动脉粥样硬化形成及其影响因素的研究和介入心脏病学。

第一作者:任涛(1979-),男,硕士,主要从事动脉粥样硬化形成及其影响因素的研究。

包括清道夫受体-A (SR-A)、清道夫受体-BI (SR-BI)、CD36、CD68及磷脂酰丝氨酸等。活化的巨噬细胞一方面借助于细胞膜上的 SRs大量摄取 ox-LDL,造成细胞内脂质聚集,胆固醇分布及代谢障碍;另一方面 ox-LDL可以造成巨噬细胞内胆固醇外流途径受阻。这两方面的因素可促使胆固醇在巨噬细胞内蓄积,最终使巨噬细胞转变为泡沫细胞,泡沫细胞的出现是斑块病变早期的细胞学特征。此外,ox-LDL还可诱导巨噬细胞产生 M-CSF,维持巨噬细胞在局部的存活,并促进巨噬细胞表达 SRs如 CD36。最近 Park等^[6]报道,在 ox-LDL作用下,CD36可改变细胞骨架动力,加速巨噬细胞播散并抑制其迁移,使动脉内膜捕获巨噬细胞从而促进 AS的发生,但在 CD36缺乏的小鼠此现象不发生。同时该研究发现抗氧化剂及 NADPH 氧化酶抑制剂通过抑制巨噬细胞生成活性氧(ROS),可以恢复 ox-LDL作用下的巨噬细胞迁移,从而减少巨噬细胞源性泡沫细胞的黏附及在内膜中的播散,这种对巨噬细胞不可迁移特性的逆转,有望使泡沫细胞具有迁移能力,而该能力是细胞移出和病损消退所必需的,从而使逆转 AS成为可能^[7]。另有研究表明,阿托伐他汀可使 ox-LDL所诱导的巨噬细胞中 CD36 mRNA 与其蛋白质的表达下调,并可使脂质蓄积减少^[8]。

巨噬细胞可分泌基质金属蛋白酶(MMPs)。MMPs属于依赖锌的内生酶超家族,在斑块破裂过程中起着重要作用,其主要包括间质胶原酶、基质蛋白酶、明胶酶和膜型 MMPs。其中最主要的是基质金属蛋白酶-9(MMP-9),其可降解多种胶原和明胶,能够特异地降解细胞外基质,削弱纤维维结构,促进斑块破裂。新近临床研究显示,经过罗格列酮干预,可上调巨噬细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)的表达,下调MMP-9的表达,在急性冠脉综合征(ACS)患者中尤其明显,并可能存在稳定 AS斑块的作用^[9]。巨噬细胞凋亡在 AS形成中同样起重要作用,巨噬细胞凋亡造成的 AS斑块形态学改变(尤其是帽核比值的变小),会影响斑块易损性,从而造成斑块的不稳定。引起巨噬细胞凋亡的机制与 Fas/Fas配体、一氧化氮、p53、CD14及细胞因子如干扰素- γ (IFN- γ)等介导的各种不同的途径有关。B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)是一种关键性的细胞生存分子,已证实敲除巨噬细胞中 Bcl-2的载脂蛋白 E基因敲除(ApoE^{-/-})的小鼠比未敲除巨噬细胞中 Bcl-2的 ApoE^{-/-}小鼠斑块内细胞凋亡数目增加 40%~45%,表明巨噬细胞中的 Bcl-2在减少巨噬细胞凋亡中起保护作用^[10]。

1.3 淋巴细胞 近年发现,T淋巴细胞(以下简称 T细胞)介导的免疫反应在 AS的形成、发展中具有重要的作用^[11]。晚期 AS斑块中存在的 T细胞大部分为 CD4⁺ T细胞,其中又以辅助性 T细胞 1型(Th1)细胞居多。Th1细胞主要分泌 IFN- γ 、白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 TNF- β 等与细胞免疫功能相关的细胞因子。辅助性 T细胞 2型(Th2)细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-10及 IL-13,促进过敏反应和辅助 B细胞产生抗体与体液免疫功能相关。研究表明,Th1细胞具有致 AS的作用;而 Th2细胞既具有致 AS的作用,又具有抗 AS的作用^[12]。这两类 T细胞亚群具有相互调节的作用,它们可通过其分泌的细胞因子相互抑制。Th1/Th2细胞的功能失衡与自身免疫性疾病的发生有密切关系,已有研究证实,ACS的发生与 Th1/

Th2细胞的失衡密切相关^[13]。近年研究发现,机体存在一种新型的不同于 Th1和 Th2细胞的 CD4⁺效应 T细胞,该细胞特异性的产生 IL-17称为 Th17细胞或者 Th₁₇细胞。Th17细胞在自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、多发性硬化症等)和炎症性疾病中发挥重要调节作用。临床研究发现,ACS患者外周血中 Th17细胞的比例显著高于稳定性心绞痛(SAP)组和胸痛综合征(CPS)组患者,且 ACS患者血浆 IL-17的水平也明显高于 SAP组和 CPS组^[14]。调节性 T细胞(Treg)是一组具有免疫抑制效应的 T细胞亚群,该类细胞的不同亚型有不同的表面标志,免疫调节作用的特点也不尽相同。这群细胞可抑制自身反应性 T细胞的激活,对维持免疫耐受、预防自身免疫反应和维持机体免疫平衡起重要作用。临床实验研究表明,ACS患者外周血中 Treg细胞的数量百分比水平显著低于 SAP组和对照组,且 ACS患者中的 Treg细胞抑制 CD4⁺ CD25⁺效应性 T细胞增殖的能力明显低于 SAP组和对照组^[15]。

1.4 血管平滑肌细胞 血管平滑肌细胞对 AS的发生具有重要作用。平滑肌细胞是血管壁中产生细胞外基质的主要细胞,在致 AS刺激因子的作用下,它可以改变基质蛋白的类型,而基质蛋白又会影响到进展中斑块的脂质量和黏附其上的细胞增殖指数。平滑肌细胞可以表达各种有利脂类吸收的受体并形成泡沫状细胞,参与脂斑的早期富集。斑块中的平滑肌细胞会产生细胞因子,如血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、IFN- γ 和 MCP-1,这些细胞因子有助于引发和加重脂类的炎症反应^[16]。最近研究表明血管平滑肌细胞凋亡可促进 AS进展、斑块钙化、动脉中层变性以及动脉管腔狭窄^[17]。

2 补体系统在 AS中的作用

在 AS发病过程中,补体系统的参与也促进了炎症反应。现已在 AS病灶中发现了 C1~9等补体固有成分以及多种补体活化片段,尤其是补体活化终末攻膜复合物 C5b-9(MAC)存在于所有增厚的动脉内膜及纤维斑块中。CD59是一种以糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚着于细胞膜表面的补体调节蛋白,其在调节 MAC装组中发挥着关键作用。最近研究表明^[18],较对照组相比 CD59与 ApoE基因共敲除小鼠(mCd59ab^{-/-}/ApoE^{-/-})发生 AS的进程加速,而此效应在内皮细胞过度表达 CD59时被削弱,研究者证实 MAC有促 AS作用,而 CD59则抑制 AS,提示抑制 MAC形成可能是一种抗 AS疗法。

3 炎症介质在 AS中的作用

随着研究的深入,已发现越来越多的炎症介质参与了 AS的发生与发展。各种炎症细胞通过相关的细胞因子、黏附分子等炎症介质相互关联、相互作用,从而构成了复杂的网络,它们级联放大了炎症反应,共同促进了 AS的进展。

3.1 C反应蛋白(CRP) CRP是目前研究最多、也是至今与 AS关系最密切的炎症标志物。CRP是 AS疾病重要的独立危险因素和最有力的预测因子之一。其不仅对于筛查冠心病高危人群未来心血管病的危险有很好的预测作用,而且对于 SAP和 ACS等心血管事件的患者,CRP还与病变严重程度和预后直接相关^[19,20]。近年来随着 CRP参与 AS的证据不断增加,已

证明 CRP 本身还可能在促进 AS 发生发展中起作用。有研究表明, 心血管疾病患者粥样斑块或外周循环中的 CRP, 可活化单核细胞源性树突细胞并诱导其介导的 T 细胞活化^[21]。另有研究证实, CRP 可增强血管平滑肌细胞组织因子 (TF) 的表达, 并能抑制 TF 途径抑制物 (TFPI) 表达, 此为 CRP 可能促进动脉血栓形成提供了重要证据^[22]。

最近完成的 JUPITER 研究 (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) 是第一个基于“健康人”群进行的他汀一级预防大型临床试验^[23]。2009年, 美国心脏病学会 (ACC) 年会上更新的该实验研究亚组分析的结果显示, 与安慰剂组比较, 瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 治疗组低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的水平降低达 70 mg/dl 以下且高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的水平 < 2 mg/L 的患者中, 心脑血管事件的发生率降低 65%; 若继续降低 hs-CRP (即 LDL-C < 70 mg/dl hs-CRP < 1 mg/L) 则该患者心脑血管事件的发生率降低 80%, 表明对 LDL-C 正常或低于正常而 hs-CRP 升高的患者, 应用他汀类药物可显著降低心血管事件的发生率。目前已有多个冠心病的一级和二级预防研究证实, 他汀类药物的临床获益程度部分与 hs-CRP 水平的降幅相关。他汀降脂以外的作用越来越受到关注^[24], 其改善心血管病预后的作用相当程度上源于其抑制 AS 的炎症病变, 因此, 他汀类药物的抗炎作用将会是今后研究的一个热点。JUPITER 研究表明, 早期干预 hs-CRP 为代表的炎症因素可取得一级预防的显著临床获益, 并再次验证了慢性炎症对 AS 性心血管病变的重要意义。但 hs-CRP 是独立于血脂, 还是与其相关, 是 AS 的标志物还是其治疗靶点, 是 AS 的结果还是原因^[25] 均有待进行更多的相关研究以及循证医学的资料来验证。

3.2 黏附分子 目前研究较多的与 AS 发病密切相关的黏附分子有: 免疫球蛋白超家族的细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1), 选择素家族的 P-选择素 (P-selectin)、E-选择素 (E-selectin) 用 L-选择素 (L-selectin), 整合素家族的淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1, CD11a/CD18) 和极迟抗原-4 (VLA-4, CD49d/CD29)。黏附分子能够介导单核细胞和淋巴细胞与内皮细胞的黏附, 并介导它们穿过内皮细胞进入血管壁, 同时通过这些黏附分子可使这些细胞免于凋亡, 造成早期血管内皮细胞的损伤。ICAM-1 和 VCAM-1 在内皮损伤或 IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 等炎症因子的刺激下由内皮细胞表达, 黏附分子的表达与 AS 的好发部位 (如主动脉的分叉处、颈动脉等) 的分布基本一致。发生心血管事件患者的可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 和可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 的水平明显增高。目前研究认为, sICAM-1 和 sVCAM-1 水平可以反映冠状动脉粥样硬化病变的严重程度, 前者升高能反映冠状动脉粥样斑块的不稳定状态^[26, 27]。最近实验表明, IL-8 可通过下调内皮细胞和血管平滑肌细胞中 VCAM-1 的表达而抑制炎症反应^[28]。选择素是介导炎症细胞在内皮表面滚动的重要黏附分子。研究表明, 内皮细胞可表达功能性 P-选择素糖蛋白配体-1 (PSGL-1), 其可介导单核细胞和血小板牵拉并牢固地黏附于炎性内皮细胞^[29]。P-selectin

的表达先于炎症细胞的积聚, 应用抗 P-selectin 抗体可减少单核细胞的附壁滚动, 而敲除 P-selectin 和 E-selectin 的 ApoE^{-/-} 小鼠脂质条纹产生明显减少。另一项研究则表明, 可溶性 P-选择素 (sP-selectin) 水平的增高, 不仅可作为一种血管疾病的生物标志物, 还可以直接促进 AS 及脑血管并发症的发生^[30]。

3.3 MCP-1 MCP-1 是具有趋化作用的分泌型细胞因子, 其一方面介导单核细胞的趋化, 另一方面使滚动的单核细胞牢固黏附于活化的内皮细胞, 这两种机制在单核/巨噬细胞的聚集集中起重要作用。在对 MCP-1 或其受体 CC 型趋化因子受体 2 (CCR2) 基因缺陷的 AS 小鼠模型研究中, 证实 MCP-1 或 CCR2 表达的缺失, 可减少动脉脂质的沉积和单核细胞浸润, 从而减轻疾病的严重程度和发病风险。此外, 研究还发现, MCP-1 对 ACS 的急性及慢性时相均有独立的预后意义, 并值得进一步研究评估其作为一种预后标志和治疗靶标潜能的意义^[31]。

3.4 IL-6 IL-6 是一种由多种细胞自发地或在各种刺激下产生的多功效细胞因子, 可增加肝中 CRP 基因的表达, 促进细胞增殖和淋巴细胞分化, 并能影响淋巴细胞的功能, 调节炎症的过程。IL-6 相关研究的荟萃分析结果显示, 长期 IL-6 水平的增高对冠心病的风险同目前已经确定的风险因素 (如血压和血胆固醇水平) 相当。IL-6 介导途径与冠心病具有潜在的关联性, 但目前它们之间的因果关系尚不能确定^[32]。

3.5 TNF- α TNF- α 是一种促炎细胞因子, 主要由活化的单核/巨噬细胞产生, 是一种具有多重效应的细胞因子。TNF- α 参与促进黏附分子的表达, 炎症细胞的募集和激活, 并可通过影响脂质代谢而促进 AS 长期由 TNF- α 介导的血脂异常可增加心血管疾病的发病率和死亡率^[33]。此外, TNF- α 还可促进 MMPs 表达, 导致纤维帽变薄, 斑块的不稳定性增加。

3.6 salusins salusins 是由 28 个和 20 个氨基酸残基组成的生物活性多肽, 分别称之为 salusin- α 和 - β 。研究表明, salusins 在人 AS 斑块中有高水平的表达, 大量的 salusins 由局部的平滑肌细胞和成纤维细胞产生, 其参与巨噬泡沫细胞形成的调节。在单核细胞分化为巨噬细胞的过程中, salusin- α 和 - β 具有相反的作用。salusin- α 通过抑制酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶-1 (ACAT-1) 的表达而抑制巨噬泡沫细胞的形成, 可能阻止 AS 的进展; 相反, salusin- β 则通过促进 ACAT-1 的表达而促进巨噬泡沫细胞的形成, 可能加速 AS 的进展^[34]。

除上述炎症介质以外, 目前已经发现与 AS 关系较密切炎症介质还有 IL-2、IL-4、IL-10、IL-18、IFN- γ 、TGF- β 等等, 在此不详细叙述。

综上所述, AS 从起始发病到出现临床心血管事件的整个过程中, 炎症反应都发挥着重要的作用, 然而目前人们对于这个复杂网络的众多环节所起的具体作用及其机制还知之甚少。此外, 虽然在一些 AS 动物模型中, 针对炎症多个环节的抗炎治疗都取得一定的疗效, 但临床上尚缺乏系统的大规模的实验研究。因此, 抗炎治疗是否能作为 AS 疾病治疗的新策略? 尚有待进一步研究。可以预见, 随着对炎症反应在 AS 发病机制中的作用的深入认识, 必将为 AS 的防治开辟新的天地。

4 参考文献

- 1 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
- 2 Wen Y, Leake DS. Low density lipoprotein undergoes oxidation with in lysosomes in cells [J]. *Circ Res* 2007; 100(9): 1337-43.
- 3 Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, *et al*. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis [J]. *Circulation* 2008; 118(1): 75-83.
- 4 Mastas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18(6): 228-32.
- 5 Chiu JJ, Usami S, Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: pathologic implications for atherosclerosis [J]. *Ann Med* 2009; 41(1): 19-28.
- 6 Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima [J]. *J Clin Invest* 2009; 119(1): 136-45.
- 7 Curtiss LK. Reversing atherosclerosis [J]. *N Engl J Med* 2009; 360(11): 1144-6.
- 8 曾 颖, 谭玉林, 易光辉, 等. 阿托伐他汀对 THP1 巨噬细胞脂质蓄积及 CD36 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007; 15(7): 567.
- 9 罗玉梅, 万新红, 姜德谦, 等. 罗格列酮对急性冠状动脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞表达基质金属蛋白酶 9 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009; 17(2): 132-6.
- 10 Thorp E, Li Y, Bao L, *et al*. Brief report: increased apoptosis in advanced atherosclerotic lesions of ApoE^{-/-} mice lacking macrophage Bcl-2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(2): 169-72.
- 11 Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol* 2009; 27(1): 165-97.
- 12 Aukrust P, Oterdal K, Yndestad A, *et al*. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10(3): 236-43.
- 13 Mele H, Brunner SW, Egand D, *et al*. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12): 1939-45.
- 14 余 娴, 程 翔, 廖玉华, 等. 急性冠状动脉综合征患者 Th17 细胞检测及意义 [J]. *临床心血管病杂志*, 2008; 24(2): 145-8.
- 15 胡英锋. 急性冠脉综合征患者外周血中 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的检测及意义 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- 16 Doran AC, Moller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(5): 812-9.
- 17 Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, *et al*. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration [J]. *Circ Res* 2008; 102(12): 1529-38.
- 18 Wu G, Hu W, Shahsafaei A, *et al*. Complement regulator CD59 protects against atherosclerosis by restricting the formation of complement membrane attack complex [J]. *Circ Res* 2009; 104(4): 550-8.
- 19 Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation [J]. *Circulation* 2006; 113(7): e152-5.
- 20 Wikson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen [J]. *Int J Cardiol* 2006; 106(3): 291-7.
- 21 Van Vre EA, Bult H, Hoymans VY, *et al*. Human C-reactive protein activates monocyte-derived dendritic cells and induces dendritic cell-mediated T-cell activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 511-8.
- 22 Wu J, Stevenson MJ, Brown JM, *et al*. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and in vivo significance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 698-704.
- 23 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al*. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-207.
- 24 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, *et al*. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) [J]. *Am J Cardiol* 2005; 96(5A): 39F-44F.
- 25 Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis: chicken or egg [J]. *N Engl J Med* 2008; 359(18): 1953-5.
- 26 申文祥, 党瑜华, 陈 魁, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆可溶性细胞间黏附分子-1 和可溶性血管细胞黏附分子-1 水平检测 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2007; 42(3): 546-8.
- 27 Luc G, Avezier D, Evans A, *et al*. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study [J]. *Atherosclerosis* 2003; 170(1): 169-76.
- 28 Hastings NE, Feaver RE, Lee MY, *et al*. Human IL-8 regulates smooth muscle cell VCAM-1 expression in response to endothelial cells exposed to atheroprone flow [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(5): 725-31.
- 29 da CMP, Garcia-Vallejo JJ, van Tjv, *et al*. P-selectin glycoprotein ligand-1 is expressed on endothelial cells and mediates monocyte adhesion to activated endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(5): 1023-9.
- 30 Kisucka J, Chauhan AK, Zhao BQ, *et al*. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood brain barrier function, exacerbate stroke and promote atherosclerosis [J]. *Blood* 2009; 113(23): 6015-22.
- 31 de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, *et al*. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2117-24.
- 32 Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, *et al*. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review [J]. *J Lipid Res* 2008; 49(4): e781.
- 33 Popa C, Netea MG, van RPL, *et al*. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk [J]. *J Lipid Res* 2007; 48(4): 751-621.
- 34 Watanabe T, Nishio K, Kanome T, *et al*. Impact of salivary alpha and beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis [J]. *Circulation* 2008; 117(5): 638-48.

12009-03-15 收稿 2009-11-30 修回 2

(编辑 李相军 张 慧)