

可溶性 CD40 配体与心血管事件

潘伟 江春苗综述 刘世明审核

【摘要】 可溶性 CD40 配体(sCD40L)是肿瘤坏死因子超家族中的一种跨膜糖蛋白。sCD40L 能促进平滑肌细胞扩增与迁移和冠状动脉粥样硬化的发生、发展;sCD40L 在易损斑块形成、急性冠脉综合征发生的机制中具有重要的作用;sCD40L 能预测非瓣膜心房颤动患者心血管疾病发生风险;sCD40L 与心血管事件的危险因素相关。与上述相反,有研究显示,sCD40L 与动脉粥样硬化风险不相关;不能作为急性心脑血管事件诊断的标志物。sCD40L 的临床意义有待进一步研究。

【关键词】 可溶性 CD40 配体; 动脉粥样硬化; 不稳定性斑块; 心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.009

近年研究发现可溶性 CD40 配体(sCD40L)可通过多种生物学作用导致动脉粥样硬化斑块不稳定,炎症反应加剧,促使冠状动脉粥样硬化、急性冠脉综合征等的发生、发展。sCD40L 与心血管事件之间的关系是目前研究的热点。研究表明,sCD40L 与心血管事件的发生风险相关,是住院患者不良事件的独立预测因子^[1,2]。

1 sCD40L 的生物学特性

CD40L 亦即 CD154,由 3 个相同亚基组成,是肿瘤坏死因子超家族中的一种跨膜糖蛋白。CD40L 主要表达于 CD⁺ T 细胞,也可以表达于与动脉粥样硬化有关的细胞,如血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞及血小板等。与 CD40 相反,在非疾病状态下,CD40L 并不表达。

CD40L 分为 sCD40L 及膜结合型 2 型,两者具有相同的生物学功能。sCD40L 由膜结合型 CD40L 水解而成,在免疫细胞、血管壁及血小板中表达^[3]。95% 以上的 sCD40L 来源于血小板^[4,5],其质量浓度可以反映体内 CD40L 水平。存在于未被激活的血小板内部 CD40L 在血小板激活后迅速表达于血小板表面,随后在几分钟或几小时内被水解成可溶解片段脱落进入血循环。血栓素 A₂ 可促进血小板 sCD40L 的释放^[6]。sCD40L 参与血栓前和炎症前状态^[3]。sCD40L 在出生时最高,并保持较高水平,成年后含量下降^[7]。

2 sCD40L 与心血管事件

2.1 sCD40L 在动脉粥样硬化中的作用

Antoniades 等^[3]研究证实动脉粥样硬化是多种免疫因素参与的慢性炎症疾病。免疫因素和炎症反应在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着重要的作用。近年来,大量研究表明动脉粥样硬化不只是脂质沉积在中动脉和大动脉,更重要的是它的炎症反应。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症标志物之一^[8]。现阶段研究已证实 hs-CRP 不仅在动脉粥样硬化中的存在,而且其参与动脉粥样硬化的致炎过程。同样,对于 sCD40L-CD40/CD40L 系统作为免疫和炎症反应的枢纽,发现其广泛表达于参与动脉粥样硬化各个阶段的所有细胞上,包括血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、活化的 T 淋巴细胞及血小板中。在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要的作用。

在正常人群循环中仅检测到少量 sCD40L,当机体出现免疫系统参与的慢性炎症反应后,循环中 sCD40L 明显增加。在一项入选 909 例冠状动脉造影患者的临床研究中,结果显示,非急性冠脉综合征患者的 sCD40L 水平与冠心病风险相关^[9]。Tousoulis 等^[10]研究亦表明,稳定型冠心病患者 sCD40L 升高。Balla 等^[11]发现,颈动脉狭窄患者 sCD40L 升高。Davi 等^[1]指出,sCD40L 参与了动脉粥样硬化性脑血管疾病的进展。

Chai 等^[12]发现,sCD40L 能促进平滑肌细胞扩增与迁移。sCD40L 通过基质金属蛋白酶-9(MMP-9)通道促进血管平滑肌细胞扩增与迁移可能是 sCD40L 促进内膜增生和动脉粥样硬化的机制。

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(200808158)

作者单位:510182 广州医学院(潘伟,刘世明);510000 广州,广东药学院(江春苗)

与上述相反, Vivona 等^[13] 和 Ercin 等^[14] 研究表明, sCD40L 与动脉粥样硬化风险不相关。sCD40L 能否成为抗动脉粥样硬化的新靶点尚不清楚^[3]。

2.2 sCD40L 与急性冠脉综合征

CD40 和 CD40L 在动脉粥样硬化斑块的肩部、斑块与正常动脉交界处最多。CD40/CD40L 与动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关。Leroyer 等^[15] 从抗体阻断或在动脉内膜切除术的患者身上取得动脉内膜标本并分离出斑块微粒, 发现斑块微粒能促进内皮细胞的增殖和野生型 BALBc/Nude 小鼠 (BALBc 裸鼠) 体内血管形成, 被 CD40L 中和抗体阻断或在 CD40 缺陷的小鼠中不起作用, 提示从粥样斑块病变分离的斑块微粒表达 CD40L, 是斑块内新生血管形成和斑块不稳定的重要决定因素。

冠心病患者易损斑块较稳定斑块炎症反应活跃, 多种炎症因子表达增加。sCD40L 可促进白细胞分泌参与炎症反应的白细胞介素 (IL), 促进细胞黏附分子的表达, 在 IL、细胞黏附分子和 CD40L 的共同作用下, 白细胞更加自由地进入斑块, 与受损的内皮细胞直接作用, 使斑块不稳定。Tousoulis 等^[10] 测定了 201 例稳定型冠脉综合征、106 例心肌梗死患者和 286 名正常人血清 sCD40L 和白细胞介素-6 (IL-6), 发现心肌梗死患者血清 sCD40L 和 IL-6 比其他两组高, 而稳定型冠脉综合征患者血清 sCD40L 和 IL-6 不比正常人高。提示急性冠脉综合征患者 CD40 系统复合表达, 尤其 CD40L, 创造促进炎症反应和促血栓形成的环境, 加剧了动脉粥样硬化和不稳定斑块的形成。

Lim 等^[16] 研究发现, 急性冠脉综合征患者中血清 CD40L 和 MMP-9 的水平均明显高于正常对照组, 并且随冠脉狭窄的程度进一步升高, 血清 CD40L 与 MMP-9 的水平呈正相关。提示 CD40L、MMP-9 参与了冠心病的发生、发展, 提示 sCD40L 在易损斑块形成、急性冠脉综合征发生的机制中具有重要作用。CD40L 和 CD40 信号途径介导的一系列生物学效应, 如 MMPs 和组织因子等可能参与急性冠脉综合征的发生、发展。CD40L 可能主要通过调节粥样硬化斑块内 MMPs 的表达, 降解血管壁上粥样斑块纤维细胞外的基质, 减低粥样斑块的稳定性, 而使纤维帽变薄, 斑块易破裂, 从而发生血栓形成使动脉管腔阻塞。动脉粥样硬化斑块内 MMP-1 值表达与胶原/脂质比则均与斑块 CD40/CD40L 呈

负相关效应, 提示动脉粥样硬化斑块结构逐渐向失稳定发展的病理过程与 CD40/CD40L 逐步增高过程相吻合。Chai 等^[12] 同样发现通过 MMP-9 的途径, sCD40L 诱导动脉粥样硬化, 进一步证明 sCD40L 可能通过促进 MMP-9 的表达而促发急性冠脉综合征, 提示 sCD40L 以及 MMP-9 可作不稳定斑块的标志物。

San 等^[17] 研究表明, 高水平的 sCD40L 与高危的心血管事件直接相关。Tousoulis 等^[18] 研究显示, 死亡、心肌梗死或心力衰竭的不稳定型心绞痛 (UA) 患者, 其 sCD40L 水平要比对照组高, sCD40L 可以独立于肌钙蛋白、CPR 等因子对这些心脏事件提供预测。血清 sCD40L 与 hs-CRP 两者联合可能预测急性冠脉综合征及斑块稳定与否。Malarstig 等^[19] 一项含有 2539 例非 ST 段抬高的急性冠脉综合征病例研究表明, 患者的 sCD40L 高于平均水平其发生心肌梗死的危险增加了 2.5 倍; 只有在 sCD40L 水平增高的患者中, 肝素抗凝治疗才能降低心肌梗死的危险性。提示高 sCD40L 水平可能反映了血栓前状态, 这种状态可以通过强力抗栓治疗得到控制。研究表明, 抗血小板治疗 (阿司匹林、阿昔单抗、西洛他唑) 能显著减少 sCD40L 水平^[3, 20-22]。他汀类^[3, 23] 与血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)^[3] 亦能减少 sCD40L 水平。药物涂层支架 (DES) 患者应用氯吡格雷 1 年后停药, 停药后第 4 周 sCD40L 表达从停药前的 224 pg/ml 升至 324.5 pg/ml^[24]。经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后患者 sCD40L 升高^[25]。

与上述相反, Plaikner 等^[26] 研究显示, sCD40L 不能作为急性心脑血管事件诊断的标志物。不能预测 ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI), 不能评估预后^[27]。

2.3 sCD40L 与心房颤动

炎症与心血管疾病之间存在联系^[28]。心房颤动患者 hsCRP 升高, 机制可能为心房肌发生炎症反应时产生 CRP, CRP 与补体结合后激活补体系统, 损伤心房肌细胞, 从而引起心律失常, 提示炎症参与心房颤动的发生^[29]。Blann 等^[30] 的研究表明, 心房颤动者较非心房颤动者 sCD40L 升高 (0.82 ng/ml 对 0.21 ng/ml)。另外, Antoniadis 等^[31] 研究显示, 术前 sCD40L 能预测不停跳冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后患者发生心房颤动的风

险。在非瓣膜心房颤动患者, sCD40L 同样可预测心血管疾病发生风险^[32]。

2.4 sCD40L 与心血管事件危险因素

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组多种心血管危险因素聚集的临床综合征^[33]。表现有: 高血压、肥胖、血脂异常、高血糖及胰岛素抵抗等。近年来, 亦将高尿酸血症、高纤维蛋白原血症、纤溶/凝血异常列入 MS 范围。MS 包括心血管事件的多重风险, 使高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性冠脉综合征、心律失常、心功能不全等心血管事件的发生率明显提高。MS 不仅同时并存了多种心血管危险因素, 而且各因素相互转化, 危害极大。近年研究表明, MS 患者 sCD40L 升高。sCD40L 与体重指数 (BMI) 相关^[4]。严重肥胖患者 sCD40L 升高^[8]。在高血压患者中, sCD40L 水平与胰岛素敏感性负相关^[34]。在高血压患者中, sCD40L 升高^[35], 非杓型高血压患者血浆 sCD40L 升高^[36]。sCD40L 有助于判断 1 型糖尿病患者发生微量蛋白尿的风险^[37]。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 由各种原因造成上呼吸道狭窄和内分泌疾病所引起, 是高血压、冠心病的独立危险因素^[38]。OSAS 促进急性冠脉综合征及冠状动脉病变的机制推测为 OSAS 引起多重代谢紊乱。Barceló 等^[39]的研究表明, OSAS 患者 sCD40L 水平升高。

另外, Plaikner 等^[26]的研究显示, sCD40L 与吸烟相关。运动能降低运动员 sCD40L 水平。

2.5 sCD40L 试验结论矛盾的解释

Weber 等^[40]认为, 测量 sCD40L 应该检测血浆而不是血清。急性冠脉综合征患者血浆 sCD40L 升高而血清中 sCD40L 不升高。sCD40L 反映冠状动脉原位炎症: 主动脉根部冠状窦处取血测 sCD40L, UA 组高于稳定型心绞痛组; 主动脉根部冠状窦 sCD40L 高于股静脉 sCD40L; 主动脉根部冠状窦血 sCD40L 在冠状动脉复杂病变者中升高^[41]。另外, 试验结论矛盾与样本量小、sCD40L 试剂盒的不统一及 sCD40L 参考值标准不一致有关。

3 展望

通过以上 sCD40L 与心血管事件及相关炎症因子的研究, 拓宽了对免疫应答反应的认识。血清 sCD40L 水平可能是冠状动脉病变的活动性标志物, 有望成为预测急性冠脉综合征及判断斑块稳定

性的敏感血清学指标和治疗靶点, 但其敏感性和特异性还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Davi G, Tuttolomondo A, Santilli F, et al. CD40 ligand and MCP-1 as predictors of cardiovascular events in diabetic patients with stroke [J]. J Atheroscler Thromb, 2009, 16(6):707-713.
- [2] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Soluble CD40 ligand; interleukin-10 ratio predicts in-hospital adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Thromb Res, 2007, 121(3):293-299.
- [3] Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(8):669-677.
- [4] Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, et al. Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome [J]. Metabolism, 2010, 59(3):305-313.
- [5] Reinboldt S, Wenzel F, Rauch BH, et al. Preliminary evidence for a matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)-dependent shedding of soluble CD40 ligand (sCD40L) from activated platelets [J]. Platelets, 2009, 20(6):441-444.
- [6] Enomoto Y, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Thromboxane A(2) promotes soluble CD40 ligand release from human platelets [J]. Atherosclerosis, 2010, 209(2):415-421.
- [7] Cholette JM, Blumberg N, Phipps RP, et al. Developmental changes in soluble CD40 ligand [J]. J Pediatr, 2008, 152(1):50-54.
- [8] Guldiken S, Demir M, Arian E, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: Soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein [J]. Thromb Res, 2007, 119(1):79-84.
- [9] Rondina MT, Lappé JM, Carlquist JF, et al. Soluble CD40 ligand as a predictor of coronary artery disease and long-term clinical outcomes in stable patients undergoing coronary angiography [J]. Cardiology, 2008, 109(3):196-201.
- [10] Tousoulis D, Antoniadou C, Nikolopoulou A, et al. Interaction between cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes [J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(8):623-628.
- [11] Balla J, Magyar MT, Bereczki D, et al. Serum levels of platelet released CD40 ligand are increased in early onset occlusive carotid artery disease [J]. Dis Markers, 2006, 22(3):133-140.
- [12] Chai H, Aghaie K, Zhou W. Soluble CD40 ligand induces

- human coronary artery smooth muscle cells proliferation and migration[J]. *Surgery*, 2009,146(1):5-11.
- [13] Vivona N, Bivona G, Noto D, et al. C-reactive protein but not soluble CD40 ligand and homocysteine is associated to common atherosclerotic risk factors in a cohort of coronary artery disease patients[J]. *Clin Biochem*, 2009,42(16-17):1713-1718.
- [14] Ercin CN, Dogru T, Tapan S, et al. Levels of soluble CD40 ligand and P-Selectin in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2010,55(4):1128-1134.
- [15] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al. CD40 ligand + microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,52(16):1302-1311.
- [16] Lim HS, Tayebjee MH, Tan KT, et al. Is soluble CD40 ligand a mediator of angiogenesis in patients with coronary artery disease? [J]. *Thromb Res*, 2008,122(3):307-313.
- [17] San Miguel Hernandez A, Inglada-Galiana L, Garcia Iglesias R, et al. Soluble CD40 ligand: a potential marker of cardiovascular risk[J]. *Rev Clin Esp*, 2007,207(8):418-421.
- [18] Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. *Curr Med Chem*, 2008,15(13):1288-1296.
- [19] Malarstig A, Lindahl B, Wallentin L, et al. Soluble CD40L levels are regulated by the -3459 A>G polymorphism and predict myocardial infarction and the efficacy of antithrombotic treatment in non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(7):1667-1673.
- [20] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, et al. Intracoronary versus intravenous abiximab administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention--effects on soluble CD40 ligand concentrations [J]. *Atherosclerosis*, 2009,206(2):523-527.
- [21] Hsieh CJ, Wang PW. Effect of cilostazol treatment on adiponectin and soluble CD40 ligand levels in diabetic patients with peripheral arterial occlusion disease[J]. *Circ J*, 2009,73(5):948-954.
- [22] Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, et al. Atorvastatin decreases elevated soluble CD40L in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers study: a substudy of ACTFAST [J]. *Kidney Int Suppl*, 2008,111:S60-S63.
- [23] Baldassarre D, Porta B, Camera M, et al. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009,19(7):481-490.
- [24] Wykrzykowska JJ, Warnholtz A, de Jaeger P, et al. Effect of clopidogrel discontinuation at 1 year after drug eluting stent placement on soluble CD40L, P-selectin and C-reactive protein levels: DECADES (Discontinuation Effect of Clopidogrel After Drug Eluting Stent): a multicenter, open-label study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009,28(4):410-417.
- [25] Obradovic SD, Antovic JP, Antonijevic NM, et al. Elevations in soluble CD40 ligand in patients with high platelet aggregability undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009,20(4):283-289.
- [26] Plaikner M, Peer A, Falkensammer G, et al. Lack of association of soluble CD40 ligand with the presence of acute myocardial infarction or ischemic stroke in the emergency department[J]. *Clin Chem*, 2009,55(1):175-178.
- [27] Tan J, Hua Q, Gao J, et al. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol*, 2008,31(9):413-418.
- [28] 潘伟,方长庚,张小勇,等.右室室尖部和流出道起搏患者白介素-6的变化[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2008,22(5):464.
- [29] 潘伟,方长庚,张小勇,等.高敏C反应蛋白与心房顿抑关系的临床研究[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2008,6(8):589-591.
- [30] Blann AD, Choudhury A, Freestone B, et al. Soluble CD40 ligand and atrial fibrillation: relationship to platelet activation, and endothelial damage/dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2008,127(1):135-137.
- [31] Antoniadou C, Van-Assche T, Shirodaria C, et al. Preoperative sCD40L levels predict risk of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *Circulation*, 2009,120(11 Suppl):S170-S176.
- [32] Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,27(12):2763-2768.
- [33] 潘伟,光雪峰.代谢综合征病急性冠脉综合征与冠状动脉病变关系的临床研究[J]. *昆明医学院学报*, 2008,29(3):197.
- [34] Penno G, Pucci L, Dell'Omo G, et al. Soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive men: evidence of a possible role of insulin resistance[J]. *Am J Hypertens*, 2009,22(9):1007-1013.
- [35] Ferroni P, Guadagni F. Soluble CD40L and its role in essential hypertension: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008,8(3):194-202.
- [17] Bashyam MD, Savithri GR, Gopikrishna M, et al. A p. R870H mutation in the beta-cardiac myosin heavy chain 7 gene causes familial hypertrophic cardiomyopathy in several members of an Indian family [J]. *Can J Cardiol*, 2007,23(10):788-790.

(下转第 360 页)

Inflammation by fenofibrate via the TRIF-dependent TLR4 signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(6): 631-640.

- [21] Calkin AC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, et al. Gemfibrozil decreases atherosclerosis in experimental diabetes in association with a reduction in oxidative stress and inflammation[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(4): 766-774.
- [22] Chou TC, Lin YF, Wu WC, et al. Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the anti-platelet activity

of simvastatin [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6): 1281-1287.

- [23] Ferroni P, Basili S, Santilli F, et al. Low-density lipoprotein-lowering medication and platelet function[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(3-4): 346-354.

(收稿:2010-07-19 修回:2010-09-21)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 348 页)

- [18] Bobkowski W, Sobieszczńska M, Turska-Kmieć A, et al. Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. *J Appl Genet*, 2007, 48(2): 185-188.
- [19] Lowey S, Lesko LM, Rovner AS, et al. Functional effects of the hypertrophic cardiomyopathy R403Q mutation are different in an alpha- or beta-myosin heavy chain backbone [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20579-20589.
- [20] Meurs KM, Norgard MM, Kuan M, et al. Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Vet Intern Med*, 2009, 23(4): 840-843.
- [21] Mettikolla P, Luchowski R, Gryczynski I, et al. Fluorescence lifetime of actin in the familial hypertrophic cardiomyopathy transgenic heart [J]. *Biochemistry*, 2009,

48(6):1264-1271.

- [22] Luckey SW, Walker LA, Smyth T, et al. The role of Akt/GSK-3beta signaling in familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(5): 739-747.
- [23] Friedrich FW, Bausero P, Sun Y, et al. A new polymorphism in human calmodulin III gene promoter is a potential modifier gene for familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13): 1648-1655.
- [24] Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(4): 463-469.
- [25] Wang J, Xu SJ, Zhou H, et al. A novel mutation of the beta myosin heavy chain gene responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(9): E16-E21.

(收稿:2010-05-06 修回:2010-09-25)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 352 页)

- [36] Desideri G, Cipollone F, Valeri L, et al. Enhanced plasma soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive patients with blunted nocturnal blood pressure decrease [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(1): 70-76.
- [37] Chiarelli F, Giannini C, Verrotti A, et al. Increased concentrations of soluble CD40 ligand may help to identify type 1 diabetic adolescents and young adults at risk for developing persistent microalbuminuria [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(7): 570-576.
- [38] 潘 伟, 方长庚, 刘志平, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与急性冠状动脉综合征及冠状动脉病变关系的初步探讨 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2007, 15(1): 25.

- [39] Barceló A, de la Peña M, Ayllón O, et al. Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand in patients with sleep apnea [J]. *Respiration*, 2009, 77(1): 85-90.
- [40] Weber M, Rabenau B, Stanisch M, et al. Influence of sample type on soluble CD40 ligand assessment in patients with acute coronary syndromes [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(6): 811-814.
- [41] Wang Y, Li L, Tan HW, et al. Transcoronary concentration gradient of sCD40L and hsCRP in patients with coronary heart disease [J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(2): 86-91.

(收稿:2010-05-05 修回:2010-08-25)

(本文编辑:朱 映)