

# 动脉粥样硬化易损斑块血清标志物研究进展

秦雅红 张振刚 何维 刘海威 李晨 焦云根

**【摘要】** 动脉粥样硬化斑块的破裂或腐蚀继发血栓形成是急性心脑血管事件发生的病理基础。根据不稳定斑块的形成机制,血清标志物可分为两大类。酶解作用标志物通过降解细胞外基质引起纤维帽变薄,促进不稳定斑块形成;促炎性细胞因子标志物则通过扩大炎症级联反应,参与动脉粥样硬化的发生发展。该文主要介绍两类标志物与斑块稳定性的关系。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;易损斑块;血清标志物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.04.002

动脉粥样硬化斑块形成是动脉硬化的标志性病变。动脉粥样硬化斑块分为稳定斑块和不稳定斑块,不稳定斑块又称易损斑块,易出现纤维帽溃疡、斑块破裂、斑块内出血,是心绞痛、心肌梗死、脑卒中的发生基础。在动脉管腔狭窄或斑块侵蚀、破裂引发急性事件之前,动脉粥样硬化通常保持“临床沉默”<sup>[1-2]</sup>。对易损斑块的早期准确评估及有效干预具有重要意义。

目前,临床上用于早期识别易损斑块的常见方法有血管造影、放射性核素显像、多层螺旋 CT、核磁共振、彩色多普勒超声、光学相干断层扫描技术(OCT)等<sup>[3]</sup>,但各有利弊,且部分项目难以普及。因此,临床迫切需要新的非侵入性检测手段来辅助识别不稳定斑块高危人群。血液循环中斑块易损性相关标志物检测比其他检测方法敏感性高,操作性强,在预测斑块稳定性中具有重要意义。经典的反映斑块稳定性的血清标志物有 C 反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶(MMP)、白细胞介素-6(IL-6)、纤维蛋白原(Fib)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)。近年来还发现其他斑块稳定性标志物,如 CD40 配体(CD40L)、妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)、血清凝集素样氧化型低密度脂蛋白-1(LOX-1)、骨桥蛋白(OPN)、人软骨糖蛋白-39

(YKL-40)、组织蛋白酶(Cat)S 等。

## 1 酶解作用标志物

### 1.1 MMP

MMP 是一组锌依赖性蛋白酶,广泛表达于单核巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和肿瘤细胞,特别是在富含巨噬细胞的粥样斑块区域高表达,其主要功能是介导细胞外基质(ECM)的降解和重构,降解血管成分<sup>[4]</sup>。

动脉粥样硬化斑块由纤维帽和脂质核心组成,纤维帽主要由含有大量胶原纤维的细胞外基质、平滑肌细胞和少量巨噬细胞组成;脂质核心由巨噬细胞、平滑肌细胞和 ECM 组成。对尸检的 295 个冠状动脉硬化斑块进行研究,结果显示 95% 的斑块破裂发生在斑块帽厚度  $< 65 \mu\text{m}$  的病变中,薄的纤维帽容易导致斑块破裂、血小板活化和随后的血栓形成。Hu 等<sup>[4]</sup>分析了 200 例患者颈动脉斑块性质与血清 MMP-1、MMP-3、MMP-12 水平的关系,发现易损斑块组的 MMP-1、MMP-3、MMP-12 水平明显高于无斑块组和稳定斑块组,提示其可能促进斑块从稳定状态向易损状态转化,增加斑块的不稳定性。除此之外, MMP 家族其他成员如胶原酶(MMP-8 和 MMP-13)、明胶酶(MMP-2 和 MMP-9)、基质蛋白酶(MMP-7)以及 I、II、III 型金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3)等也被证明与斑块稳定性相关,其中 MMP-2、-3、-9、-12、-13、-14 以及 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 在不稳定斑块中发挥作用,通过降解各种 ECM 成分,削弱纤维帽结缔组织,从而导致斑块的不稳定<sup>[5]</sup>。MMP 在促进不稳定斑块形成中的作用是肯定的,

基金项目:国家自然科学基金(81770262);扬州市“十三五”科教强卫专项经费资助(重点人才 ZDRC201817)

作者单位:225000 扬州大学附属医院内科(秦雅红,刘海威,李晨,焦云根);225000 扬州大学医学院(张振刚,何维)

通信作者:焦云根, E-mail: ygjiao7906@163.com

但需要进一步研究其在风险评估中的临床意义。

## 1.2 PAPP-A

PAPP-A 是一种高分子量的锌结合金属蛋白酶,是心脑血管疾病和易损斑块的候选标志物。PAPP-A 最早发现于妊娠妇女的血浆中,后来证实除生殖组织(卵巢、子宫内膜、胎盘组织、睾丸)以外,肾脏、结肠、骨髓等组织也可表达;PAPP-A 既可由胎盘滋养层细胞分泌,也可由骨髓细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞、成骨细胞、脂肪组织等分泌<sup>[6-7]</sup>。

PAPP-A 作为不稳定动脉粥样硬化斑块的生物标志物,最初是由 Bayes-Genis 等<sup>[8]</sup>提出的。作为 MMP 家族的一员,PAPP-A 具有该类蛋白酶的共同特点,即通过降解细胞外基质、削弱纤维帽而破坏斑块稳定性<sup>[9]</sup>。近期研究指出,PAPP-A 通过释放胰岛素样生长因子(IGF)-1,促进不稳定斑块形成<sup>[6]</sup>。IGF 轴包括 IGF、IGF 结合蛋白(IGFBP)、IGFBP 水解酶,PAPP-A 发挥 IGFBP 水解酶作用,可水解 IGFBP-2、-4、-5 等蛋白,但其功能与 IGFBP-4 密切相关。IGFBP-4 是 PAPP-A 在易损斑块中水解的主要底物,介导局部 IGF 释放,IGF-1 诱导巨噬细胞活化、趋化,促进巨噬细胞吸收低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),形成泡沫细胞,泡沫细胞释放促炎性细胞因子,从而加速纤维帽的破裂和脂质核心的扩大;此外,IGF-1 也参与血管平滑肌细胞的增殖和迁移,引起血管损伤,加重管腔狭窄<sup>[10]</sup>。Lodh 等<sup>[10]</sup>证实 PAPP-A 水平与高敏 C 反应蛋白(hsCRP)显著相关,PAPP-A 对预测易损斑块的存在不但有较高特异性和敏感性,而且 PAPP-A 水平不受感染或任何潜在炎症的影响,其血清水平是预测斑块易损性的良好指标,也是临床上可有效预测急性冠状动脉综合征(ACS)的生物标志物。值得注意的是,ACS 患者在静脉注射肝素时会出现血清 PAPP-A 水平迅速而短暂地升高<sup>[11]</sup>。因此,在研究血清 PAPP-A 水平时需排除人为因素。

## 1.3 Cat S

Cat 也称为溶酶体半胱氨酸蛋白酶,最初发现于细胞溶酶体中,内吞降解胞内“无功能”的蛋白质<sup>[12]</sup>。目前,已鉴定出 11 种人 Cat,Cat S 是在人动脉粥样硬化病变中最早发现的 Cat 之一,其在动脉粥样硬化病变中的作用机制也已明确。

正常人动脉很少表达或不表达 Cat S,但在早期和晚期动脉粥样硬化斑块中均有 Cat S 表达,位于

血管内膜、平滑肌细胞、巨噬细胞、纤维帽以及弹性蛋白等<sup>[13]</sup>。在致动脉粥样硬化性低密度脂蛋白受体缺陷(LDLR<sup>-/-</sup>)小鼠中,Cat S 缺乏(Cat S<sup>-/-</sup>)小鼠的动脉粥样硬化斑块面积显著减少,弹性蛋白酶活性和弹性蛋白断裂数量显著降低,且斑块中巨噬细胞、平滑肌细胞、CD4<sup>+</sup> 细胞和胶原蛋白水平也显著降低<sup>[13]</sup>。将正常人的内皮细胞、巨噬细胞与促炎性细胞因子共培养,可见内皮细胞、巨噬细胞 Cat S 水平明显增加,说明炎症环境能诱导内皮细胞、巨噬细胞 Cat S 表达增加,Cat S 通过降解细胞外弹性蛋白和胶原蛋白引起斑块不稳定<sup>[14]</sup>。曾庆淦等<sup>[15]</sup>研究缺血性脑卒中患者 Cat S 与斑块性质的关系时发现,血清 Cat S 水平在健康组、稳定斑块组、不稳定斑块组中依次升高,提示 Cat S 能预测斑块不稳定和破裂,在一定程度上可作为评估缺血性疾病的血清标志物。Gu 等<sup>[16]</sup>也得出相似结论,在不稳定性心绞痛患者中,较高血浆 Cat S 水平表明存在易损斑块。因此,Cat S 加速了稳定斑块向不稳定斑块的转变,未来可能作为一种预测性指标用于临床。

## 2 促炎性细胞因子标志物

### 2.1 MCP-1

MCP-1 也称为趋化因子配体 2 (CCL2),是调节炎性细胞浸润和迁移的关键分子。MCP-1 由心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞以及单核细胞等产生,此外,各种细胞因子、代谢因子、高脂血症和氧化应激等也可促使 MCP-1 产生,研究发现 MCP-1 参与动脉粥样硬化的发病<sup>[17]</sup>。

MCP-1 与其受体 CCR2 结合,会将单核细胞募集到动脉粥样硬化的炎性部位,促进单核-巨噬细胞在血管内皮细胞的积聚和浸润,诱导巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白(oxLDL)形成泡沫细胞,并导致脂质沉积,从而加速动脉硬化斑块的形成和性质变化<sup>[18]</sup>。

在动脉粥样硬化易感的 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠中,MCP-1 基因缺失可显著减少饮食诱导的动脉粥样斑块形成,在 CCR2 缺陷小鼠中也得到了类似结果,载脂蛋白 E(ApoE)<sup>-/-</sup> 小鼠中 CCR2 基因的靶向破坏导致动脉巨噬细胞积聚和动脉粥样斑块的显著减少<sup>[17]</sup>。刁艳兵等<sup>[19]</sup>发现血 MCP-1 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关,且随着斑块临床分级的升高,血 MCP-1 水平逐渐升高,提示 MCP-1 反映斑块易损性。朱玉洁等<sup>[20]</sup>对 38 例颈动脉狭窄且伴有斑块的患者行颈动脉内膜剥脱术,取动脉组织并对斑

块行 HE 染色,通过免疫组织化学方法定性、定位检测 MCP-1 表达,同时检测患者血清 MCP-1 水平,结果显示 MCP-1 在不稳定斑块组织中表达上调,且有不稳定斑块的患者血清 MCP-1 水平更高,这提示 MCP-1 可能成为反映斑块稳定性的指标之一。

## 2.2 LOX-1

LOX-1 属于 E 类清道夫受体,是由 273 个氨基酸残基组成的 II 型膜表面糖蛋白。Sawamura 等<sup>[21]</sup>最早将 LOX-1 定义为内皮细胞 oxLDL 的主要受体,随后发现 LOX-1 也在心肌细胞、巨噬细胞、血小板、平滑肌细胞和动脉粥样硬化斑块中表达。

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动因素,内皮细胞受损可增强黏附分子表达,促进单核细胞与内皮细胞的黏附,随后单核细胞转化为巨噬细胞,吞噬 oxLDL 形成泡沫细胞,这一环节主要由 LOX-1 介导<sup>[22]</sup>。其次,LOX-1 可通过诱导 MMP 的表达而加重 ECM 的降解和重构,基质降解增加可削弱管壁的机械抵抗力,使其在血流动力学发生变化时更易破裂<sup>[23]</sup>。Ishino 等<sup>[23]</sup>分析了家兔动脉粥样硬化斑块稳定性与 LOX-1 表达的关系,结果发现 LOX-1 在纤维肌帽较薄( $<100\ \mu\text{m}$ )的粥样硬化斑块中表达增加,在巨噬细胞丰富的脂质核心区表达更为明显。

在动脉粥样硬化斑块形成早期,人类内皮细胞中即可检测到 LOX-1,而在无粥样斑块的动脉中,LOX-1 表达极低;与斑块稳定的患者相比,不稳定斑块患者的 LOX-1 的表达明显上调<sup>[24]</sup>。在动物模型中,LOX-1 在 C57BL/6 小鼠的健康内皮细胞中表达较低,而在喂食高脂肪饲料的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中表达上调;LOX-1 基因缺失导致 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠的动脉粥样斑块显著减少,而在内皮细胞中过表达 LOX-1 可促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化进展<sup>[25]</sup>。这些研究提示 LOX-1 是动脉粥样硬化不稳定斑块进展的关键因素,可作为动脉斑块易损性的重要标志物。

## 2.3 CD40L

CD40L 是由 261 个氨基酸残基组成的 II 型跨膜蛋白,是肿瘤坏死因子(TNF)超家族中的一个共刺激分子,也称为 CD154,可表达于各种造血细胞(包括巨噬细胞、自然杀伤细胞、血小板等)和非造血细胞(包括内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞等),但目前认为 CD40L 主要是 CD4<sup>+</sup> 细胞和血小板的功能标志物<sup>[26-27]</sup>。储存在血小板中的 CD40L 在血小板表面表达后立即活化,在几个小时内,其细胞

外成分被酶解并从细胞膜分离入血,产生可溶性 CD40L(sCD40L),sCD40L 是一种促炎性细胞因子,参与全身炎症反应<sup>[26]</sup>。

Matthies 等<sup>[28]</sup>发现,动脉粥样硬化、高胆固醇血症和不稳定心绞痛患者的血清 CD40L 水平较高。有研究指出,动脉粥样硬化病变部位表达有丰富的 CD40 和 CD40L,CD40L 可刺激内皮细胞黏附分子表达,促进 oxLDL 的吸收及泡沫细胞形成,参与动脉粥样硬化的发生发展;此外,CD40 还可通过诱导 MMP 的表达促使动脉粥样硬化斑块破裂<sup>[29]</sup>。Han 等<sup>[26]</sup>对 65 例颈动脉斑块患者行高分辨率磁共振成像研究,结果显示血清 sCD40L 水平与斑块中脂质成分有明显关联,而与狭窄程度无关,其水平升高可提示斑块受损或破裂。Henn 等<sup>[30]</sup>也证明血清 sCD40L 水平升高能加重动脉粥样硬化斑块内炎症反应,降低斑块稳定性。朱汉华等<sup>[31]</sup>对 304 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)检查,发现有易损斑块的患者血清 sCD40L 水平显著高于稳定斑块组和对照组,sCD40 可作为易损斑块的血清炎症标志物。

## 2.4 OPN

OPN 也称为早期 T 淋巴细胞激活因子-1,属于磷酸化糖蛋白,最早发现 OPN 基因主要在骨细胞中表达上调,随后证实其在免疫细胞等中也有表达,巨噬细胞和平滑肌细胞中表达的 OPN 被认为是动脉硬化斑块中 OPN 的主要来源<sup>[32]</sup>。研究表明,OPN 能通过其促炎性细胞因子作用参与不稳定斑块形成,OPN 不但可介导 Th1 免疫,触发血管平滑肌细胞增殖迁移、单核-巨噬细胞活化,还可诱导 MMP 的释放和动脉硬化斑块内的血管生成,导致纤维帽降解和出血,加速动脉粥样硬化进展,促使不稳定斑块的形成<sup>[33]</sup>。

在高脂喂养的 C57BL/6 小鼠中,过表达 OPN 可加快动脉粥样硬化病变形成,而同时降低 ApoE 和 OPN 的表达能抑制雌性小鼠的动脉粥样硬化进展<sup>[33]</sup>。Carbone 等<sup>[32]</sup>在研究 OPN 与颈动脉斑块易损性的关系时发现,在有症状和无症状的患者中,OPN 水平与斑块内炎症细胞数量和 MMP-9 水平呈正相关,且共定位于炎症部位,有症状患者血清 OPN 水平较无症状的患者增加 4 倍,OPN 高水平患者的斑块更不稳定,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平更低。血管内超声显示稳定型心绞痛患者斑块钙化程度比 ACS 患者更广泛。Carbone

等<sup>[32]</sup>还证实低回声易破裂斑块钙化程度较高回声斑块更低,提示动脉斑块中的钙沉积可增强斑块稳定性,OPN 作为钙化抑制因子,通过下调斑块钙化水平促使斑块不稳定。然而,OPN 在动脉粥样硬化中的作用仍有争议。冠状动脉钙化是动脉粥样硬化的特征,电子束计算机断层扫描对冠状动脉钙化斑块的定量评估可强烈预测 ACS 风险<sup>[34]</sup>。

## 2.5 YKL-40

急性期蛋白 YKL-40 又称几丁质酶-3 样蛋白 1,是一种无几丁质酶活性的炎性糖蛋白,由巨噬细胞在分化晚期表达,其他来源包括血管平滑肌细胞、中性粒细胞、内皮细胞和软骨细胞等<sup>[35]</sup>。

YKL-40 与动脉粥样硬化形成、斑块不稳定的关系已被证实,YKL-40 通过促使损伤内皮细胞趋化、黏附和迁移,参与早期动脉粥样硬化形成<sup>[35]</sup>。Baran 等<sup>[35]</sup>证实早期动脉粥样硬化斑块巨噬细胞中 YKL-40 水平升高,高表达 YKL-40 的巨噬细胞能加快动脉粥样硬化进展;其次,在内皮功能损伤时,YKL-40 参与血管生成、细胞迁移和组织重构,使斑块更易出现腐蚀出血;此外,YKL-40 还通过影响透明质酸的合成以及 MMP-9 的表达促进不稳定斑块形成。Wu 等<sup>[36]</sup>研究表明,YKL-40 过表达可预测 CagA<sup>+</sup> 幽门螺杆菌感染者的颈动脉粥样硬化斑块易损性,与 CRP 相比,YKL-40 能更准确地反映斑块稳定性,预测冠状动脉事件的发生及预后。雷莉等<sup>[18]</sup>在研究 H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者血清炎性标志物与斑块性质的关系时发现,YKL-40 水平与斑块分级呈正相关,随着斑块不稳定性增加,血清 YKL-40 水平呈上升趋势,其通过损伤内皮细胞、降低斑块稳定性、促进局部血栓形成等参与临床事件发生。

## 3 小结

近年来,对缺血性疾病的认识已逐渐从管腔狭窄程度转向斑块生物学特点。血清斑块稳定性标志物检测是一种无创、易操作的手段,可识别高危斑块(高危人群)以指导临床早期预防性治疗。无创性血清标志物检测联合影像学检查早期共同评估斑块稳定性,将为动脉粥样硬化性心脑血管疾病的预防性治疗提供新的思路。

## 参 考 文 献

[1] Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3):1-18.  
[2] Silva Marques J, Pinto FJ. The vulnerable plaque: current

concepts and future perspectives on coronary morphology, composition and wall stress imaging[J]. Rev Port Cardiol, 2014, 33(2):101-110.

[3] Bom MJ, Van Der Heijden DJ, Kedhi E, et al. Early detection and treatment of the vulnerable coronary plaque: can we prevent acute coronary syndromes? [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(5):1-20.  
[4] Hu W, Wei R, Wang LY, et al. Correlations of MMP-1, MMP-3, and MMP-12 with the degree of atherosclerosis, plaque stability and cardiovascular and cerebrovascular events [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2):1994-1998.  
[5] Brown BA, Williams H, George SJ. Evidence for the involvement of matrix-degrading metalloproteinases (MMPs) in atherosclerosis[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147: 197-237.  
[6] Cediel G, Rueda F, Claus O, et al. Prognostic value of the Stanniocalcin-2/PAPP-A/IGFBP-4 axis in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):63-72.  
[7] Jepsen MR, Kløverpris S, Bøtkjær JA, et al. The proteolytic activity of pregnancy-associated plasma protein-A is potentially regulated by stanniocalcin-1 and -2 during human ovarian follicle development[J]. Hum Reprod, 2016, 31(4): 866-874.  
[8] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1022-1029.  
[9] Tallant C, García-Castellanos R, Seco J, et al. Molecular analysis of ulilysin, the structural prototype of a new family of metzincin metalloproteases[J]. J Biol Chem, 2006, 281 (26):17920-17928.  
[10] Lodh M, Goswami B, Parida A, et al. Assessment of serum leptin, pregnancy-associated plasma protein A and CRP levels as indicators of plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome [J]. Cardiovasc J Afr, 2012, 23 (6): 330-335.  
[11] Hjortebjerg R. IGFBP-4 and PAPP-A in normal physiology and disease[J]. Growth Horm IGF Res, 2018, 41:7-22.  
[12] Weiss-Sadan T, Gotsman I, Blum G. Cysteine proteases in atherosclerosis[J]. FEBS J, 2017, 284(10):1455-1472.  
[13] Wu H, Du Q, Dai Q, et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(2):111-123.  
[14] Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells[J]. J Clin Invest, 1998, 102(3):576-583.  
[15] 曾庆淦, 曾彦, 姜涛. 血清组织蛋白酶 S、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与缺血性卒中患者动脉粥样硬化及神经功能缺损的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 413-416.

- [16] Gu FF, Lü SZ, Chen YD, et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound[J]. Chin Med J, 2009, 122(23):2820-2826.
- [17] Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(28):4580-4588.
- [18] 雷莉, 杨小芳, 血清炎症反应细胞因子与 H 型高血压合并动脉硬化患者斑块性质变化的关系[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13):1776-1779.
- [19] 习艳兵, 急性脑梗塞患者血清 MCP-1、VE-cadherin 的水平与神经功能、颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9):1272-1275.
- [20] 朱玉洁, 仲琳, 杨军. 半乳糖凝集素-3、白介素-6、单核细胞趋化蛋白-1 与动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(12):39-41.
- [21] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein[J]. Nature, 1997, 386:73-77.
- [22] Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22):2759-2768.
- [23] Ishino S, Mukai T, Kume N, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 ( LOX-1 ) expression is associated with atherosclerotic plaque instability—analysis in hypercholesterolemic rabbits[J]. Atherosclerosis, 2007, 195(1):48-56.
- [24] Saito A, Fujimura M, Inoue T, et al. Relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 expression and preoperative echogenic findings of vulnerable carotid plaque[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(4):589-595.
- [25] White SJ, Sala-Newby GB, Newby AC. Overexpression of scavenger receptor LOX-1 in endothelial cells promotes atherogenesis in the ApoE<sup>-/-</sup> mouse model[J]. Cardiovasc Pathol, 2011, 20(6):369-373.
- [26] Han Y, Mao X, Wang L, et al. Increased levels of soluble cluster of differentiation 40 ligand, matrix metalloproteinase 9, and matrix metalloproteinase 2 are associated with carotid plaque vulnerability in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. World Neurosurg, 2017, 105:709-713.
- [27] Kotlyar D, Leonardi A. Anti-CD40/Anti-CD40L [M]. Springer New York, 2017.
- [28] Matthies KG, Newman JL, Hodzic A, et al. Differential regulation of soluble and membrane CD40L proteins in T cells[J]. Cell Immunol, 2006, 241(1):47-58.
- [29] Yuan M, Fu H, Ren L, et al. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis[J]. Cardiology, 2015, 131(1):1-12.
- [30] Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells[J]. Nature, 1998, 391(6667):591-594.
- [31] 朱汉华, 阳维德, 郑萍冠, 等. 冠心病患者血清 PAPP-A 和 sCD40L 水平在诊断冠状动脉粥样硬化易损斑块中的价值分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(10):1428-1432.
- [32] Carbone F, Rigamonti F, Burger F, et al. Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis[J]. Int J Cardiol, 2018, 255:195-199.
- [33] Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, et al. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(1):55-62.
- [34] Philip G, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(4):434-447.
- [35] Baran A, Mysliwiec H, Sztetling-Jaworowska M, et al. Serum YKL-40 as a potential biomarker of inflammation in psoriasis[J]. J Dermatolog Treat, 2018, 29(1):19-23.
- [36] Wu Y, Tao Z, Song C, et al. Overexpression of YKL-40 predicts plaque instability in carotid atherosclerosis with CagA-positive Helicobacter pylori infection[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e59996.

(收稿:2019-10-31 修回:2020-03-22)

(本文编辑:胡晓静)