

CD40 信号与动脉粥样硬化

彭道泉 综述, 赵水平 审校

(湖南医科大学附属第二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[主题词] CD40, 配体; 信号传递; 动脉粥样硬化

[摘要] 越来越多的证据表明动脉粥样硬化是一种炎症反应。在炎症免疫调节中, CD40 与 CD40 配体的相互作用是炎症信号传递的重要途径, 它参与抗原呈递及淋巴细胞和巨噬细胞激活。近年研究发现, CD40- CD40L 相互作用不只局限于炎症细胞之间信号传递, 还参与动脉粥样硬化斑块内主要细胞成分如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞等的炎症反应调节。本文将重点介绍 CD40 信号与动脉粥样硬化发生发展的关系及其可能的干预途径。

[中图分类号] R318.04

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是危害人类健康的主要疾病, 对于动脉粥样硬化机制的研究一直是心血管疾病研究领域的热点。尽管有大量研究证实高胆固醇血症特别是高低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)血症是动脉粥样硬化的主要危险因素, 并认为动脉粥样硬化的病理过程主要与动脉壁脂质沉着有关。但越来越多的证据表明, 动脉粥样硬化是脂质代谢异常、血液凝集因子、细胞因子、血流动力学负荷、遗传、行为性危险因素以及可能的感染等多种因素相互作用的结果。其基本病理损害表现为一系列高度特异性的细胞及分子反应, 符合慢性炎症疾病的特点^[1,2]。动脉粥样硬化的早期病理损害, 即所谓的“脂质条纹”, 主要由单核细胞源性巨噬细胞和 T 淋巴细胞组成, 是一种典型的炎症病变^[3], 这一病理改变可在婴儿及儿童时期出现, 以后在多种因素的作用下, 病变部位的免疫反应细胞(巨噬细胞及 T 淋巴细胞)进一步增加和激活, 并伴有脂质聚集、血管内膜细胞增生及细胞外基质的沉着。

关于动脉粥样硬化的发生已提出两种主要解释, 即 LDL 修饰和血管壁对各种刺激损伤的不适当免疫反应。在动脉粥样硬化斑块内存在大量氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)及巨噬细胞, 它们不但刺激 T 淋巴细胞迁移, 还能激活免疫反应并产生抗体。较早的研究观察到, 在炎症性粥样斑块内存在大量激活的 CD4⁺ T 淋巴细胞和巨噬细胞。最近的研究进一步提示(自身)免疫起至关重要的作用, 且动脉粥样硬化病变与多种自身免疫性疾病如类风湿关节炎^[4]及系统性硬化^[5]有诸多相似之处。另一方面的研究也表明, 动脉粥样硬化的某些危险因素如 ox-LDL^[6]、微生物抗原^[7]及热休克蛋白^[8]可诱发血管壁的免疫反应。

在免疫反应调节中, CD40 与 CD40 配体的相互作用非常重要, 它参与抗原呈递和自身免疫反应, 与 T 细胞和巨噬细

胞激活有关。CD40 是一种分子量为 49 kDa 的磷酸化糖蛋白, 它可在一系列细胞表面表达, 包括 B 淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞、表皮细胞及内皮细胞^[8-10], 它与肿瘤坏死因子 α 受体的序列很相似, 被列为神经生长因子受体家族的一员。CD40L 也称为 gp39, 最近被定义为 CD154, 最初认为它是一种分子量为 30~33 kDa 的细胞表面糖蛋白, 只存在于激活的 CD4⁺ T 淋巴细胞表面。近年的研究发现, CD40 与 CD40L 相互作用不只局限于炎症细胞之间信号传递, 还参与动脉粥样斑块内主要细胞成分(包括血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等)的炎症反应调节^[11]。本文将重点介绍 CD40 信号与动脉粥样硬化发生发展的关系及其可能的干预途径。

1 动脉粥样硬化斑块内 CD40 和 CD40L 的原位表达及体外表达

最早的病理研究提示 CD40 可能参与动脉粥样硬化过程。Gerritse 等^[12]通过免疫化学研究发现, 在因颈动脉粥样斑块堵塞而行外科手术切除的粥样斑块中, CD40 化学染色显示 CD40 在不同形态的细胞上存在表达, 通过 CD40 及酸性磷酸酶双重染色(为分化巨噬细胞特征性溶酶体酶)后证实, 巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块中表达 CD40 的主要细胞成分。随后, 又有研究者发现人体动脉粥样斑块中同时存在 CD40 及 CD40L 的表达, 进一步提示 CD40-CD40L 相互作用与动脉粥样硬化病变有关^[11]。他们观察到, CD40 及 CD40L 主要分布在斑块的“肩部”及斑块与正常组织的交界区。高倍放大后观察到 CD40 及 CD40L 定位于内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞上。同时还发现斑块内的 CD4⁺ T 淋巴细胞也表达 CD40L^[13], 提示病变内 T 淋巴细胞多被激活。正常动脉组织及内皮细胞没有 CD40 及 CD40L 的表达。

此外, 体外实验从蛋白及 mRNA 水平证实, 人体血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞也表达 CD40 和 CD40L。在静态(无血清)培养的条件下, 血管平滑肌细胞能在一个较低

[作者简介] 彭道泉, 男, 1965 年出生, 湖南澧县人, 副教授, 心血管内科专业。赵水平, 男, 1954 年出生, 湖南湘潭人, 教授, 博士研究生导师, 心血管内科专业。

的水平表达 CD40 及 CD40L,但在各种细胞因子,如白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及干扰素 γ (IFN- γ) 的作用下,培养的血管平滑肌细胞、血管内皮细胞及巨噬细胞 CD40L 的表达明显增加,而且,体外表达的 CD40L 具有生物学活性,它能刺激 B 淋巴细胞表达 B7-2。同样,这些血管细胞表面能表达 CD40L 受体 (CD40),外源性 CD40L 通过 CD40 信号刺激他们产生促炎症因子,进一步证实 CD40 信号参与血管细胞的炎症调节^[11]。CD40L 不仅在上述动脉粥样斑块相关细胞中表达,还能在激活的血小板中表达。Henn 等^[14]作者通过流式细胞仪分析血小板表面 CD40L 表达发现,未刺激的血小板表面没有 CD40L 存在,但在凝血酶激动剂作用下,它能立即表达 CD40L,并在数秒内达到高峰,随后逐渐下降。同时,在胶原或 ADP 与肾上腺素作为激动剂时血小板也能释放 CD40L。该研究证实血小板表面的 CD40L 通常储存在血小板内,在受到刺激时血小板反应性释放。由血小板释放或位于其表面的 CD40L 通过与血管内皮细胞 CD40 结合而进一步促进其炎症反应。

2 CD40-CD40L 相互作用的生物效应

CD40-CD40L 相互作用是淋巴细胞之间传递炎症和免疫信号的重要途径。最近的研究显示,CD40 信号不仅参与感染性疾病的免疫调节,还参与一系列非感染性系统疾病,如动脉粥样硬化^[15]、多发性硬化^[5]及神经系统疾病^[16]的信号传递。体内及体外的研究证实,不论是自身、局部或外源性的 CD40L,均可刺激粥样斑块相关细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞)表达和产生一系列与斑块发生、斑块破裂和血栓形成有关的活性物质。

2.1 淋巴细胞激活

CD40L 与 CD40 结合是淋巴细胞激活的重要条件,它能显著促进 Th1 细胞因子 (IL-2、IFN- γ) 和 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5 和 IL-10) 的产生,它表明 CD40-CD40L 相互作用影响抗原呈递细胞 (APC) 和 T 细胞的激活状态^[17,18]。因此,在动脉粥样硬化斑块内,CD40L 可刺激 T 细胞迁移和细胞因子的产生,而且,激活 T 细胞表面的 CD40L 可通过与血管内皮细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞及血管平滑肌细胞接触,而进一步刺激它们表达和产生与动脉粥样硬化有关的生物活性因子。

2.2 粘附分子的产生

CD40L 与巨噬细胞表面 CD40 受体结合后,增加巨噬细胞细胞间粘附分子-1 (VCAM-1, CD54)、B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86) 和 II 类主要组织相容性复合物 (MHC) 及 CD40 本身的表达^[19]。而血管内皮细胞的 CD40 信号激活可诱导 E 选择素 (CD62)、血管粘附分子-1 (VCAM-1, CD106) 和 ICAM-1 的产生,但不能增加 CD80、CD86 或 II 类 MHC 的产生^[20,21]。在血管平滑肌细胞表面,CD40 信号不能诱导 II 类 MHC,对于其它粘附分子的影响尚无报道。此外,CD40 信号还可促进成纤维细胞表达 CD54 和 CD106^[10]。

2.3 细胞因子

CD40 信号的另一重要效应在于能促进血管细胞及巨噬

细胞表达大量的细胞因子。它能促进内皮细胞和平滑肌细胞释放 IL-6 和 IL-8,同时,通过刺激白细胞介素- 1β (IL- 1β) 转换酶及 IL- 1β 的前体加工,使 IL- 1β 活性表达增加^[11,22]。但 CD40 信号激活不能诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞 TNF- α 的表达。在巨噬细胞上,CD40L 可诱导细胞因子 IL- 1β 、IL-6、IL-8 和 p40、IL-12 及 TNF α 的产生^[11,19,23],同时,CD40L 可刺激成纤维细胞表达 IL-6 产生。此外,CD40 还能诱导小鼠巨噬细胞一氧化氮 (NO) 的产生^[24]。

2.4 金属蛋白酶

近来研究提示 CD40L 可通过调节粥样斑块的金属蛋白酶表达,从而影响斑块的稳定性。体外研究已证实 CD40L 可刺激血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞表达和释放间质胶原酶 (MMP-1)、间质溶解酶-1 (MMP-3) 和明胶酶 B (MMP-9) 等一系列金属蛋白溶解酶^[25-27]。而且,在 CD40L 作用下,部分由血管内皮细胞及平滑肌细胞产生的非激活明胶酶 A (MMP-2) 以激活形式释放^[27]。尽管 TNF- α 或 IL- 1β 是刺激血管内皮细胞及平滑肌细胞表达金属蛋白酶的标准激动剂,但它们的作用不及 CD40L 强。最新的体内研究也发现动脉粥样硬化斑块内 CD40 及金属蛋白酶同时表达^[28],进一步证实 CD40 信号参与粥样斑块内金属蛋白酶的调节。CD40 信号是否能调节组织型金属蛋白酶抑制物 (TIMP) 的产生及其活性还有待进一步研究。

2.5 促凝血物质

急性冠状动脉综合症中的重要病理生理改变之一为破裂斑块表面血栓形成,组织因子在这一过程中起重要作用。有研究表明,CD40L 不仅诱导巨噬细胞表达与斑块破裂有关的金属蛋白酶,还增加其具有促凝活性的组织因子产生^[26]。最新的人体病理研究发现粥样斑块内血管平滑肌细胞同时有 CD40 及组织因子表达,并体外证实来自激活淋巴细胞或人工合成的 CD40L 可诱导平滑肌细胞的组织因子表达,由此产生的组织因子有促凝活性^[29]。CD40 信号是否参与其它与血栓形成有关因子如纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的调节尚未见报道。

3 阻断 CD40 信号对动脉粥样硬化形成的影响

尽管大量证据表明 CD40 信号在动脉粥样硬化发生发展中起重要作用,且通过抗 CD40L 抗体阻断 CD40-CD40L 相互作用,能限制某些实验性自身免疫性疾病(如胶原诱导的关节炎、狼疮性肾炎和多发性硬化等)的发展,但阻断 CD40 信号是否能防止或减轻动脉粥样硬化发展尚无定论。Mach 等^[30]以 LDL 受体缺乏的高胆固醇小鼠为研究对象,将其分为 3 组,第 1 组接受抗 CD40L 抗体每周两次,第 2 组给予免疫球蛋白 G 作为对照,第 3 组不给任何治疗。12 周后,接受 CD40L 抗体的小鼠动脉粥样硬化病变较其它两组明显减轻,其中主动脉粥样斑块面积减少 59%,其脂质含量减少 79%,同时 CD40L 抗体干预组的病变内巨噬细胞及 T 淋巴细胞分别减少 64% 和 70%,且伴随有血管细胞粘附分子表达减少。这一结果提示,阻断 CD40-CD40L 相互作用能减轻早期动

脉粥样硬化病变的发生。但最近一项研究却发现, 阻断 CD40 信号主要作用环节在减少动脉粥样硬化病变后期的发展。该研究以载脂蛋白 E 缺失 (apoE-/-) 小鼠为对象, 观察 CD40L 基因敲除对动脉粥样硬化病变的影响, 结果发现, 早期病变无明显影响, 而后期病变的面积减少 55%, 且病变内脂质池、T 淋巴细胞及巨噬细胞减少, 胶原成分增多, 呈现为稳定斑块的特征^[31]。

4 展望

在对动脉粥样硬化炎症本质认识逐渐加深的今天, CD40 作为一种炎症调节信号, 已引起多数研究者的关注。虽然对 CD40 信号激活的生物学效应有了相当深入的研究, 但仍然有许多问题尚待解决。

首先, 尽管已知粥样斑块相关细胞均能表达 CD40 及 CD40L, 但 CD40 及 CD40L 的上级调节机制不清, 它们与动脉粥样硬化危险因素如 ox-LDL 和感染的关系如何尚无报道。PPAR 是最近发现的一种细胞核受体, 参与多种物质的转录调节, 可能与炎症反应的调节有关^[32, 33], 它是否调节 CD40 及 CD40L 的表达是值得探讨的问题。

其次, CD40L 能激活多种细胞的 CD40 信号而产生相应的生物学效应, 它是体内炎症免疫反应的标志, 而急性冠状动脉综合症可能是粥样斑块炎症活动的结果, 最新的人体研究发现, 与稳定性心绞痛病人相比, 不稳定型心绞痛病人外周血可溶性 CD40L 及细胞表面结合的 CD40L 水平明显增高^[34, 35]。因此, 我们推测外周血 CD40L 水平可作为判断斑块稳定性及预测急性冠状动脉综合症的指标, 但是否可靠还有待于大规模前瞻性研究证实。

最后, 虽然动物试验证实 CD40L 抗体可延缓动脉粥样硬化的发生发展, 特别是它可能对粥样斑块有稳定作用, 但在人体上应用的效果还有待进一步研究。而目前应用的抗动脉粥样硬化治疗中较为肯定的是降脂治疗, 特别是他汀类降脂药物治疗, 已有研究提示它们对动脉粥样硬化治疗可能有非降脂机制的参与。最近的一项体内研究发现, 饮食降脂治疗能降低粥样斑块内巨噬细胞组织因子的表达及活性, 同时伴有 CD40 及 CD40L 表达的抑制, 提示降脂治疗与抑制 CD40 信号有关^[36]。观察他汀类药物对粥样斑块相关细胞 CD40 及 CD40L 表达的直接作用, 可进一步加深对这类药物作用机制的认识。

参考文献

- [1] Idem. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s [J]. *Nature*, 1993, **62**: 801- 809
- [2] Ross R. Atherosclerosis- an inflammation disease [J]. *N Engl Med*, 1999, **340**: 115- 126
- [3] Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of Council on Atherosclerosis, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1994, **89**: 2 462- 478
- [4] Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 1999, **100**: 2 124- 126
- [5] Laman JD, De Boer M, 't Hart BA. CD40 in clinical inflammation: from multiple sclerosis to atherosclerosis [J]. *Dev Immunol*, 1998, **6**(3- 4): 215- 222
- [6] Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognized low density lipoprotein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 3 893- 897
- [7] Bachmaier K, Neu N, Maza LM, et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry [J]. *Science*, 1999, **283**: 1 335- 339
- [8] Hollenbaugh D, Mischel- Petty, Edwards CP, et al. Expression of functional CD40 by vascular endothelial cells [J]. *J Exp Med*, 1995, **182**: 33- 40
- [9] Alderson MR, Ammitage RJ, Tough TW, et al. CD40 expression by human monocytes: Regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand for CD40 [J]. *J Exp Med*, 1993, **178**: 669- 674
- [10] Yellin MJ, Winikoff S, Fortune SM, et al. Ligation of CD40 on fibroblasts induces CD54(ICAM- 1) and CD106 (VCAM- 1) upregulation, IL- 6 production and proliferation [J]. *J Leukocyte Biol*, 1995, **58**: 209- 216
- [11] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implication for CD40- CD40 ligand signaling in atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 1 931- 936
- [12] Gerritse K, Laman JD, Noelle RJ, et al. CD40- CD40 ligand interactions in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(6): 2 499- 504
- [13] Yellin MJ, Szablocs M, Han A, et al. CD40L⁺ CD4⁺ T- cells and CD40⁺ target cells are present in atherosclerosis and transplant coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 4(abstract)
- [14] Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells [J]. *Nature*, 1998, **391**: 591- 594
- [15] Laman JD, de Smet BJ, Schoneveld A, et al. CD40- CD40L interactions in atherosclerosis [J]. *Immunol Today*, 1997, **18**(6): 272- 277
- [16] Town TJ, Paris D. Microglial activation resulting from CD40- CD40L interaction after β - amyloid stimulation [J]. *Science*, 1999, **286**: 2 352- 355
- [17] Grewal IS, Flvell RA. A central role of CD40 ligand in the regulation of CD4⁺ T- cell responses [J]. *Immunol Today*, 1996, **16**: 59- 108
- [18] Peng X, Kasaran A, Wamsterdam PAM, et al. Accessory signaling by CD40 for T cell activation: induction of Th1 and Th2 cytokines and synergy with interleukin- 12 for interferon- gamma production [J]. *Eur J Immunol*, 1996, **26**: 1 621- 627
- [19] Kiener PA, Moran DP, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes [J]. *J Immunol*, 1995, **155**: 4 917- 925
- [20] Kamann K, Hughes CCW, Brown KW, et al. CD40 on human endothelial cells: Inducibility by cytokines and functional regulation of

- adhesion molecule expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 4 342- 346
- [21] Yellin MJ, Brett J, Baum D, et al. Functional interaction of T- cell with endothelial cells: the role of CD40L- CD40- mediated signals [J]. *J Exp Med*, 1995, **182**: 1 857- 864
- [22] Schonbeck U, Mach F, Bonnefoy, et al. Ligation of CD40 activates interleukin 1 β - converting enzymes activity in vascular smooth muscle and endothelial cells and promotes elaboration of active interleukin 1 β [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 19 569- 574
- [23] Kato T, Hakamada R, Yamane H, et al. Induction of IL- 12 p40 messenger RNA expression and IL- 12 production of macrophages via CD40- CD40 ligand interaction [J]. *J Immunol*, 1996, **156**: 3 923- 928
- [24] Tian L, Noelle RJ, Lawrence DA. Activated T- cells enhance nitric oxide production by murine splenic macrophages through gp39 and LFA- 1 [J]. *Eur J Immunol*, 1995, **25**: 306- 309
- [25] Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res*, 1997, **81**(3): 448- 454
- [26] Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor [J]. *Circulation*, 1997, **96**(2): 396- 399
- [27] Mach F, Schonbeck U, Fabunmi RP, et al. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a CD40L- dependent mechanism: implications for tubule formation [J]. *Am J Pathol*, 1999, **154**(1): 229- 238
- [28] Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Expression of stromelysin- 3 in atherosclerotic lesions: regulation via CD40- CD40 ligand signaling in vitro and in vivo [J]. *J Exp Med*, 1999, **189**(5): 843- 853
- [29] Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Pathol*, 2000, **156**(1): 7- 14
- [30] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling [J]. *Nature*, 1998, **394**: 200- 203
- [31] Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 1999, **5**(11): 1 313- 316
- [32] Ricote M, Li AC, Willson T, et al. The peroxisome proliferator- activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation [J]. *Nature*, 1998, **391**: 7 982
- [33] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator- activated receptor- gamma activators [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 235- 238
- [34] Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane- bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 1999, **100**(6): 614- 620
- [35] Lee Y, Lee WH, Lee SC, et al. CD40L activation in circulating platelets in patients with acute coronary syndrome [J]. *Cardiology*, 1999, **92**: 11- 16
- [36] Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S, et al. Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma [J]. *Circulation*, 1999, **100**(11): 1 215- 222
- (此文 2000- 05- 16 收到, 2001- 01- 10 修回)
- (此文编辑 朱雯霞)

• 消 息 •

《中国动脉硬化杂志》改双月刊!

《中国动脉硬化杂志》自 1993 年创刊以来, 一直是全国很有影响的医学专业杂志, 深受各界作者和读者的欢迎。应广大作者和读者的要求, 经上级管理部门批准, 本刊自 2001 年下半年起改为双月刊, 逢单月出版, 页码不变, 定价调整为每期 10.00 元, 全年 60.00 元(2001 年全年 50 元)。欢迎广大读者到各地邮局订阅本刊, 如错过预定时间, 可与编辑部联系购买。本刊尚有少量 1993 年~ 2000 年杂志, 凡现在订阅 2001 年全年刊者, 可来函索取。地址: 湖南省衡阳市·南华大学·中国动脉硬化杂志编辑部, 邮编: 421001。

由于改双月刊原因, 原定于 2001 年 6 月出版的第 9 卷第 2 期杂志提前至 2001 年 5 月出版。

《中国动脉硬化杂志》编辑部
2001 年 3 月