

内皮细胞炎症反应在动脉粥样硬化研究中的作用

李后开, 戴敏

(安徽中医学院药学院药理学教研室, 安徽省合肥市 230038)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化发病机制; 综述; 内皮细胞; 炎症反应; 药物作用

[摘要] 本文以动脉粥样硬化是一种炎症性疾病为依据,着重分析了微生物感染、氧化低密度脂蛋白、细胞因子等因素在动脉粥样硬化发生发展过程中的地位;从核因子 κ B、过氧化体增殖物激活型受体等基因调控的角度揭示动脉粥样硬化炎症反应的分子机制;综述了免疫抑制剂和免疫调节剂、核因子 κ B抑制剂、过氧化体增殖物激活型受体激动剂、环氧化酶2抑制剂、抗生素等药物在抗动脉粥样硬化药物研究中的应用;指出内皮细胞炎症反应的干预将可能成为抗动脉粥样硬化药物作用的新靶点。

[中图分类号] R363

[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之一,对于As发病机制的研究一直是心血管疾病研究的热点。虽然人们先后提出脂质浸润学说、中膜平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖学说、血栓源学说等,但都不能对As的发生机制提供满意的解释。1999年Ross^[1]提出“As是一种炎症性疾病”的概念,指出As是具有慢性炎症反应特征的病理过程,其发展始终伴随炎症反应,是对各种不同损害的过度的炎症—纤维增生反应的结果。因此,探讨As炎症过程的分子机制,研究药物对内皮细胞(endothelial cell, EC)炎症反应的影响,可能是抗As治疗的新靶点,也可作为开发干预EC炎症反应的抗As新药提供一条新思路。

1 动脉粥样硬化是一种炎症性疾病

1.1 微生物感染可能是炎症反应的始发因素

目前,已知As形成中的微生物感染包括肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, Cpn)、幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, Hp)、巨细胞病毒(*Cytomegalovirus*, CMV)以及HIV、EB病毒和疱疹病毒等。

应用PCR、原位杂交、免疫组织化学、肺炎衣原体的细胞培养、荧光免疫法等方法自As斑块中检出了肺炎衣原体;用PCR法在As的斑块中扩增出Hp的基因片段。用ELISA法检测76例冠心病患者血清中Hp的IgG抗体阳性率81.5%。研究证明Hp在胃内的慢性活动性感染使血中脂质过氧化物升高,且引起肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)6升高,促进As。

巨细胞病毒(CMV)主要存在于血管EC内和中膜SMC,且多聚在细胞核中,而在外膜组织及细胞外间质少见,说明

CMV在细胞核中增殖、复制而后释放,自内膜逐步向中膜肌层扩散,导致血管组织增生及炎症反应。研究发现,血管EC上存在CMV受体,可能在感染细胞中形成CMV转化基因,促使动脉细胞的形态学改变。此外,感染细胞的胆固醇代谢紊乱并在局部沉积,吸附中性粒细胞而诱发炎症反应。

用免疫组织化学法及荧光抗体法显示As斑块中的微生物抗原,用PCR法从As斑块中扩增出微生物的核酸和血清中抗体滴度的升高,进一步表明感染可能在As的形成过程中是作为一种始发因素,在感染基础上的炎症促进了As的形成^[2,3]。

1.2 氧化型低密度脂蛋白是炎症过程潜在的诱导剂

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在As发生发展中起重要作用,特别是经氧化修饰的氧化型LDL(α -LDL)。体外试验表明, α -LDL可直接损伤EC表面层糖萼,从而导致EC粘附能力增强,使血液中的单核细胞(monocyte, MC)易于粘附于EC表面^[4]。 α -LDL也可诱导血管EC及单核-巨噬细胞表达粘附分子、趋化性细胞因子、促炎因子及其它炎症反应的中介物。细胞模型证明 α -LDL可导致P选择素表达上调,当P选择素与白细胞表面的配体结合后,即开始介导白细胞的滚动作用,并将其锚定于EC上,利用抗P选择素的抗体则可减少这种白细胞与血管内皮的起始粘附^[5]。

除 α -LDL致As外,LDL由于一系列蛋白酶与胆固醇酯酶所介导的酶促反应和非氧化性降解,而滞留于内膜连结基处,由酶促反应而转化为E-LDL^[6]。研究发现,E-LDL可被人类血管SMC所摄取,并通过诱导血小板释放生长因子,激活IL-6和sIL-6R信号通路激活这类细胞,使其形成具有促炎症反应的表型。E-LDL也可结合C反应蛋白,激活补体,导致局部免疫反应的发生;上调EC表达粘附分子,同时释放MC趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、IL-6等促炎因子,选择性的使单核-巨噬细胞迁移至损伤处,吞噬脂质形成泡沫细胞,最终导致As。

1.3 细胞因子是重要的炎症介质

在血循环中的各种刺激物质的作用下,人血管EC能够

[收稿日期] 2003-12-16 [修回日期] 2004-08-24

[基金项目] 安徽省优秀青年科技基金(4043047);安徽省自然科学基金(03043002)和安徽省教育厅自然科学基金(2002kj184)资助。

[作者简介] 李后开,硕士研究生,研究方向为中药防治动脉粥样硬化的机制研究。戴敏,博士,教授,硕士研究生导师,现任药理学教研室主任,主要从事中药及其有效成分防治动脉粥样硬化及机制研究,联系电话0551-5169222, E-mail为lihoukai88@yahoo.com.cn。

表达多种促炎分子,如 IL-6、MCP-1 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β) 和 TNF- α 。这些因子在 As 发生过程中发挥重要作用。巨噬细胞源性泡沫细胞是活性炎症分子的另一重要来源。而巨噬细胞转化成泡沫细胞后又可以刺激 EC 表达生长调节分子如 PDGF、TGF β 和 TNF- α ^[7]。TNF- α 在 As 斑块中表达增加,并使血管 SMC 中胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 表达下降,而增加 EC 前炎症反应事件,加速 As 斑块形成^[8,9]。T 淋巴细胞受刺激产生 INF- γ 和 TNF- β 等细胞因子,这些细胞因子能促进巨噬细胞形成、血管 EC 和血管 SMC 增殖;INF- γ 能阻断 SMC 刺激胶原纤维产生,使纤维帽变薄,不利于斑块稳定^[10];INF- γ 还能够诱导分泌型磷脂酶 A2 的表达,后者能够引起炎症脂质介质如花生四烯酸、溶血卵磷脂和血小板活化因子的产生。随着炎症过程进展,激活的白细胞和血管 EC 释放一系列肽生长因子,促进 SMC 和细胞外基质增生,加重 As 病变^[1]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAA)参与了 As 的病理过程。1997 年国外学者首次发现血管紧张素 ① (angiotensin ① , Ang ①) 有致炎症作用,引起 EC 产生粘附分子升高^[11],1999 年 Kränzhöfer 等^[12] 发现 Ang ① 能刺激 SMC 产生 IL-6。随着近年来研究的深入,提出了 Ang ① 致炎症作用参与 As 发病机制的新观点。Ang ① 可通过刺激 EC 表达粘附分子及增加 EC 对 MC 的粘附作用而加速 As 的发展^[13]。MCP-1 在 As 的发病中起重要作用。研究发现不同浓度的 Ang ① 可诱导人类 MC 株 THP-1 细胞蛋白的表达;并通过 THP-1 细胞刺激 MCP-1 的产生,表明 Ang ① 具有强烈的致炎症作用。

血管紧张素 ① (Ang ①) 的生物学作用是通过位于组织细胞膜上的特异性受体介导的。Ang ① 受体有二种,分别为 Ang ① 受体(AT1)及 Ang ② 受体(AT2),Ang ① 的大多数生物学作用是通过 AT1 受体来实现的。Ang ① 与 AT1 受体结合后,通过核因子 κB 而激活炎症介质。核因子 κB 是一种能够调节多种炎症和免疫基因表达的重要转录因子。

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症的敏感性指标之一,CRP 的升高与 As 的发生发展以及预后有着密切的关系。CRP 对血管 EC 有直接的致炎症效应。体外试验表明 CRP 可使细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达增加 10 倍,血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及 E 选择素表达也明显增加。进一步的研究也证实 CRP 可使 EC 分泌的 MCP-1 增加 7 倍,并诱导人 MC 的呼吸爆发,刺激 MC 合成 IL-1 和 IL-6 等细胞因子、上调 ICAM-1 等粘附分子的表达^[14]。

C 反应蛋白(CRP)参与 As 形成可能的机制还有: 介导巨噬细胞对天然 LDL 的摄取,促进泡沫细胞的形成^[15]。④免疫调节活性: CRP 的蛋白分解作用产生的多肽具有强的免疫调节活性,这些多肽可能促进局部免疫调节障碍,导致粥样瘤进展及斑块破裂;⑤激活补体: 粘附在 E-LDL 上的 CRP 能够明显增强补体活化^[16]。

另外,肥胖不仅易患胰岛素抵抗和糖尿病,而且有利于

形成致 As 的异常脂蛋白血症。脂肪组织可合成 IL-6 和 TNF α 等细胞因子。有研究发现肥胖者体内 CRP 浓度增高,减肥可降低 CRP^[17]。此外,大量调查研究显示吸烟可引起 CRP、IL-6 与 E 选择素血浆浓度增高,导致血管炎症反应,大大增加患 As 的可能性^[18]。

2 动脉粥样硬化炎症反应的基因调控

2.1 核因子 κB

核因子 κB 是调节细胞基因转录的关键因子之一。它参与许多基因,特别是机体防御功能及炎症反应有关的即早基因(immediate early gene)的表达调控。核因子 κB 存在于淋巴细胞、MC、EC 以及 SMC 中,可以在转录水平上激活 IL、TNF、细胞粘附分子、IFN,从而可对 As 斑块的形成与发展起调控作用。

到目前为止已在哺乳动物细胞中发现 Rel/核因子 κB 家族的 5 个成员: P65 (RelA)、RelB、C-Rel、P50 (核因子 κB1) 和 P52 (核因子 κB2)。通常所指核因子 κB 为 P50/P65 异源二聚体。在静息状态下,核因子 κB 二聚体与抑制性蛋白 I κB 结合而存在于胞质中,在各种外源性刺激信号如 TNF α 、细菌脂多糖(LPS)、LDL 作用下,通过信号转导使 I κB 的丝氨酸残基 32 和 36 迅速发生磷酸化作用, I κB 从核因子 κB 上脱落使核因子 κB 的核定位信号暴露,从而调控一系列介导炎症反应的基因表达。如在 T 淋巴细胞、MC、巨噬细胞、EC 及 SMC 中,在刺激因子作用下,核因子 κB 在转录水平上激活 IL-1、IL-6、IFN、TNF- α 、ICAM-1 和 VCAM-1 等^[19]。

2.2 过氧化体增殖物激活型受体

过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPAR)是甾体激素受体超家族的新成员,能被脂肪酸以及外源性过氧化体增殖物激活,在转录水平上调节脂质代谢、脂肪细胞分化和细胞因子的产生,在 As 中发挥作用^[20]。近年来发现 PPAR 可以非 DNA 结合方式干扰核因子 κB 、信息转导和转录活化因子、以及 AP-1 信息转导途径而抑制基因转录。在离体试验中,活化的 PPAR α 能分别抑制 EC 和 MC 在细胞因子的诱导下分泌 VCAM-1 和组织因子,并且显示 PPAR α 是在转录水平通过下调基因的表达而发挥作用。此外,PPAR α 激活剂还抑制 SMC 表达环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 和 IL-6, MC 分泌 TNF- α 和 IL-2,以及活化的巨噬细胞分泌一氧化氮合酶(NOS)和 SR-A^[21]。PPAR α 拮抗炎症反应的作用机制在于抑制核因子 κB 信号转导途径。事实上,PPAR α 与核因子 κB 之间存在双向拮抗性^[22]。通过对启动子区的分析发现,PPAR α 激活剂不仅干扰核因子 κB 活性,而且还影响 AP-1 活性,从而控制 IL-6 转录活性,抑制炎症反应。进一步的研究显示,PPAR α 激活剂通过生理性干扰 c-Jun 氨基末端区域降低 AP-1 与 DNA 的结合活性。由于大多数致炎症基因的转录活性受核因子 κB 和 AP-1 信息转导途径的控制,PPAR α 激活剂可能参与对涉及炎症疾病的多种基因的调控。

过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 激活剂可抑制 MC 表达 IL-6 和 IL-8 β ,并可抑制巨噬细胞表达 iNOS、基质金

属蛋白酶 9 (MMP-9) 和 SR-A^[23]。PPAR γ 激活剂还可在 EC 中抑制干扰素诱导的 T 细胞 α 化学趋化因子和内皮素 1 的表达^[24]。在内皮素启动子区有一个 AP-1 结合区, PPAR γ 激活剂通过抑制 AP-1 与这一 DNA 结合区的结合活性干扰 AP-1 对内皮素启动子区转录活性的影响^[25]。

3 干预动脉粥样硬化炎症反应的药物研究

3.1 免疫抑制剂和免疫调节剂

在小鼠模型中, 免疫缺陷的小鼠与免疫正常的小鼠相比, As 的严重程度减轻了 70%^[26], 而血清胆固醇水平没有改变, 说明抑制 As 的发展是通过抑制免疫反应而不是通过影响全身脂质代谢完成的。具有免疫调节功能的细胞表面分子也对 As 发展具有影响。CD40 和 CD40L 的结合能诱导抗体的应答, 而 EC、SMC 和 MC 在细胞因子的刺激下表达 CD40 和 CD40L。在高脂血症的小鼠中, 阻断 CD40 信号通路能抑制粥样斑块的形成和发展, 并能增强斑块的稳定性^[27]。因此, 研究能够抑制 CD40 通路的药物, 可能是预防和治疗 As 的有效途径之一。

3.2 免疫疫苗

已经知道免疫反应是 As 形成过程中的标志。用疫苗来防治 As 是一条新途径, 在这方面已取得了令人鼓舞的进展。 α -LDL 作为自身抗原促进了 As 的形成。采用 α -LDL 进行免疫接种在几种动物模型中均能够减轻 As, 其保护作用与依赖 T 细胞而产生的 IgG 抗体滴度呈正相关^[28]。美国 Cedars Sinai 医学中心和瑞典 Lund 大学的研究者发明了一种用来减少 As 的形成, 针对 As 的独立危险因子载脂蛋白 B100 的肽类疫苗。实验结果发现能减少 50% 的 As, 目前尚不能预料该疫苗用在人体是否会产生副作用^[29]。另一个是美国 Avant Immunotherapeutics 公司研究发明的 CETP-1 疫苗能刺激人体产生胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抗体, 还能增加血浆 HDLC 浓度 35%~42%^[30]。

3.3 核因子 κ B 抑制剂

3.3.1 血管紧张素转化酶抑制剂 近年来发现血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 有抗 As 作用, 其抗 As 作用是通过抑制核因子 κ B 来实现的。研究发现用新西兰兔通过高脂饮食造成 As 模型, 一组用奎拉普利, 另一组不用, 结果发现用药组 As 内膜 MCP-1 蛋白表达明显低于对照组, 巨噬细胞炎症浸润亦明显减轻, 表明奎拉普利具有抗 As 作用^[31]。

3.3.2 血管紧张素受体拮抗剂 研究发现血管紧张素受体拮抗剂氯沙坦能够抑制球囊成形术后的兔血管内膜增生, 并能够显著减少血管壁核因子 κ B 及其靶基因产物 ICAM-1 的表达, 表明氯沙坦可能是通过抑制核因子 κ B 的激活, 从而抑制其它炎症细胞因子的表达而发挥抗 As 作用^[32]。

3.3.3 他汀类药物 他汀类药物广泛应用于冠心病治疗中, 目前已发现其有重要的非降脂功能, 包括改善 EC 功能、抗炎功能、抑制 SMC 的增殖、维持斑块稳定性。研究发现, 阿托伐他汀可抑制培养的兔血管 SMC 和 U937 单核细胞中核因子 κ B 激活及 MCP-1 表达, 他汀类药物可在基因水平上调 As 的进程^[33]。

3.4 过氧化物酶体增殖物激活型受体激动剂

用 PPAR 激活剂非诺贝特治疗冠心病伴高脂血症患者, 12 周后能显著降低血液循环中炎症细胞因子 CRP、IL-6 和纤维蛋白原水平; 治疗 $\text{C}\alpha$ 型高脂蛋白血症患者 1 个月, 血浆 IFN- γ 和 IFN- α 水平明显降低^[21]。PPAR γ 激活剂可在 EC 中抑制干扰素诱导的 T 细胞 α 化学趋化因子和内皮素 1 的表达、IL-8 在大肠上皮细胞的表达和 IL-2 在 T 淋巴细胞中的表达^[24]。在 As 小鼠模型中, 格列酮类药物减少主动脉根部 TNF- α 和明胶酶 B 的表达^[34]。

3.5 环氧化酶 2 抑制剂

在对人体 As 斑块的检测中发现了大量的环氧化酶 2 (COX-2) mRNA 表达, 并且与 MMP 和 iNOS 含量相关^[35]。特异性 COX-2 抑制剂 (NS-398) 可完全阻止胆固醇诱发的大鼠血管收缩, 并明显减少由高胆固醇引起的 PGE2 和 PGF2 α 的生成。但有研究发现应用 COX-2 抑制剂并未影响 COX-2 在粥样斑块中的表达, 其作用可使前列腺素类物质产生减少, 炎症因子 TNF- α 产生也减少, 从而可能干预了由 COX-2 参与 As 病变的炎症过程^[36]。因此, 特异性 COX-2 抑制剂在 As 防治中的作用机制还有待于进一步的研究。

3.6 单克隆抗体

用放射性同位素标记的抗 E 选择蛋白单克隆抗体和表达 FLAG 肽的腺病毒结合, 对培养的 EC 进行转导, 使基因的转导与对照相比增加 20 倍。在离体培养的猪主动脉内膜中, 转导了约 33.3% EC, 而对照组只有 0.1%。电镜显示腺病毒颗粒已进入与细胞因子培养的细胞内。此方法可开发并应用于针对发生炎症的 EC, 以减少血管内膜的炎症反应^[37]。

3.7 抗生素

在 As 的形成和发展过程中, 微生物感染可能作为一种协同的诱发因素受到了越来越多研究者的重视。尤其是针对 Cpn 而采用的抗生素治疗为 As 的治疗开辟了一条新的途径。在英国的一项临床研究中, 对 220 名急性心肌梗死超过 6 个月, 抗 Cpn 的 IgGAb 抗体浓度持续升高超过 3 个月的患者采用大环内酯类药物—阿奇红霉素或安慰剂治疗, 结果发现抗生素治疗组较安慰剂组 IgGAb 浓度显著下降^[38]。阿奇红霉素能够明显降低血清抗 Cpn 的 IgGAb 阳性冠心病患者的 CRP、IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症标志物水平^[39]。在动物实验中, 被 Cpn 感染的兔子接受 7 周阿奇红霉素治疗, 感染后 3 个月其主动脉内膜最大厚度和斑块面积指数与未感染组无差异, 而感染后未治疗组两项指标较未感染组提高 3 倍^[40]。

目前应用抗生素治疗 As 的一些大型试验正在进行。一个名为 WIZARD (Weekly Intervention with Zithromaxin Atherosclerotic-Related Disorders) 的多中心试验选择 3500 名心肌梗死超过 6 周且血清 CpnAb 阳性患者进行阿奇红霉素或安慰剂治疗, 以确定在 2.5 年随访期内, 阿奇红霉素是否会降低总的心血管事件发生率。在乌克兰一个名为 MARBLE (Might Azithromycin Reduce Bypass-List Events) 的研究在严重冠心病准备行冠状动脉旁路移植术患者等待手术的 10~12 个月期间给予阿奇霉素, 观察抗生素治疗是否会降低术前心血管事件

发生率,而通常这期间有大约 25%~30% 的患者出现心血管事件。

动脉粥样硬化(As)发病机制一直是心血管疾病研究的热点之一,提出的各种学说都在一定程度上推动了 As 的机制研究,特别是炎症学说的建立为 As 研究指明了新的方向。相信在今后的一段时间内,建立在该学说基础上的抗 As 药物研究必将会取得新的成果,为广大的 As 患者提供更多更好的治疗选择。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115
- [2] Taylor Robinson D, Thomas BJ. Chlamydia pneumonia in arteries: the facts, the interpretation, and future studies. *J Clin Pathol*, 1998, **5** (11): 793-797
- [3] 王金良. 微生物感染与动脉粥样硬化. 当代医学, 2001, **7** (10): 22-26
- [4] Vink H, Constantinescu AA, Spaan Jos AE. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*, 2000, **101** (13): 1 500-502
- [5] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 2001, **103** (4): 491-495
- [6] Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, Bhakdi S. Enzymatically degrade, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. *Circulation*, 2000, **101** (15): 1 799-805
- [7] 刘颖琳, 刘耕陶. 血管内皮细胞炎症反应与动脉粥样硬化的关系对药物研究的启示. 中国药理学通报, 2001, **17** (4): 361-364
- [8] Anwar A, Zahid AA. Tumor necrosis factor- α regulates insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2002, **105** (10): 1 220
- [9] 周秀霞, 温进坤, 韩梅. 白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 对血管平滑肌细胞及基质金属蛋白酶 2 肾桥蛋白基因表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 1999, **7** (4): 292-295
- [10] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, **104** (3): 365
- [11] Grafe M, Auer-Schwelk W, Zakrzewicz A, Regitz-Zagrosek V, Bartsch P, Graf K, et al. Angiotensin II-induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells is mediated by E-selectin. *Circ Res*, 1997, **81** (5): 804-811
- [12] Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeffer CAH, Hagl S, Libby P, Kibler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (7): 1 623-629
- [13] 董波, 黄定九, 李惠丽, 向祖琼. 血管紧张素 II 对单核细胞趋化因子及粘附分子表达的影响. 上海免疫学杂志, 2002, **22** (4): 104-106
- [14] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, **102** (18): 2 165-168
- [15] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, **103** (9): 1 194-197
- [16] Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (10): 2 348-354
- [17] Andre Jchern of PhD, Amy Nolan RD. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese post menopausal women. *Circulation*, 2002, **105** (5): 564
- [18] Bemudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (9): 1 117-119
- [19] Barnes PJ, Karin M. Mechanism of disease: nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1997, **336** (15): 1 041-045
- [20] Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*, 2000, **50** (8): 1 245-250
- [21] Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cell is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature*, 1998, **393** (6687): 790-793
- [22] Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of I κ B expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of PPAR α activators. *J Biol Chem*, 2000, **275** (47): 36 703-707
- [23] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, **391** (6662): 82
- [24] Marx N, Mach F, Sauty A, Leung JH, Sarafi MN, Ransohoff RM, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma activators inhibit IFN- γ induced expression of the T-cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and RANTES in the human endothelial cells. *J Immunol*, 2000, **164** (12): 6 503-508
- [25] Chung SW, Kang BY, Kim SH, Pak YK, Cho D, Trinchieri G, et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between PPAR γ and NF- κ B. *J Biol Chem*, 2000, **275** (42): 32 681-687
- [26] Zhou XH, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4 $^{+}$ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apoE knockout mice. *Circulation*, 2000, **102** (24): 2 919-922
- [27] Schonbeck U, Sukhova GK, Shinizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (13): 7 458-463
- [28] Zhou XH, Caligiuri G, Hamsten A, Lefvert AK, Hansson GK. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (1): 108-114
- [29] Brown M. A vaccine against atherosclerosis. *DDT*, 2002, **7** (11): 588
- [30] Fricker J. A vaccine approach to healthy lipoprotein levels. *Mol Med Today*, 1999, **5** (7): 28
- [31] Li J, Hirose N, Kawamura M, Arai Y. Antiatherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor antagonist in the cholesterol fed rabbits. *Atherosclerosis*, 1999, **143** (2): 315-326
- [32] 李颖, 李建军, 李庚山, 张玉平, 王晶, 夏冷, 等. 氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生及核因子 κ B 活性的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (2): 131-134
- [33] Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, et al. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*, 1999, **147** (2): 253-261
- [34] Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinske W, Glass CK. Peroxisome proliferator activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *J Clin Invest*, 2000, **106** (4): 523-531
- [35] Nusing RM, Klein T, Pfeilschifter J, Ullrich V. Effect of cyclic AMP and PGE $_2$ on the induction of nitric oxide and prostanoic-forming pathways in cultured rat mesangial cells. *Biochem J*, 1996, **313** (Pt2): 617-623
- [36] 沈洪, 尹明, 黎檀实, 刘刚, 王艳辉, 冯丽洁, 等. 环氧化酶 2 在动脉粥样硬化中的表达及血清炎症细胞因子的变化. 中国危重病急救医学, 2002, **14** (4): 226-229
- [37] Harari OA, Wickham TJ, Stocker CJ, Kovessdi I, Segal DM, Huehns TY, et al. Targeting an adenoviral gene vector to cytokine-activated vascular endothelium via E-selectin. *Gene Ther*, 1999, **6** (5): 801-807
- [38] Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*, 1997, **96** (2): 404-407
- [39] Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation*, 1999, **99** (12): 1 540-547
- [40] Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao LP, Trehan S, Schwabe EP, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation*, 1998, **97** (7): 633-636

(此文编辑 胡必利)