

动脉粥样硬化炎症机制的再认识

范 乐 明

(南京医科大学动脉粥样硬化研究中心, 江苏省南京市 210029)

[作者简介] 范乐明, 南京医科大学动脉粥样硬化研究中心主任、病理生理学教授、博士研究生导师。兼任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员、江苏省病理生理学会常务理事和《中国动脉硬化杂志》常务编委。1964 年毕业于南京医学院, 先后从事内科学临床和病理生理学的教学和科学研究等工作, 主要专业领域为脂蛋白代谢和动脉粥样硬化。1986 年曾于美国 Louisville 大学进修, 回国后从事脂蛋白受体研究工作, 先后承担国家“七五”和“八五”科技攻关任务。1995 年和 1997 年作为高级访问学者和王宽诚奖学金客座研究员, 赴英国伦敦大学进一步进修分子生物学实验技术。已在国内外杂志发表学术论文 60 余篇, 研究成果分别获得江苏省政府科技进步三等奖 2 项(1989 和 1992 年)、二等奖 2 项(1985 和 1996 年)、卫生部和国家教委科技进步二等奖各一项(1992 和 1997 年), 于 1993 年获准享受政府特殊津贴, 1995 年被江苏省政府授予“中青年有突出贡献专家”称号, 2003 年被评为第六届江苏省优秀科技工作者。



[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 分子标志; 修饰脂蛋白; 基因多态性

[摘要] 虽然 1856 年就已提出动脉粥样硬化是动脉内膜炎症的观点长期未被普遍接受, 炎症反应在许多疾病特别是慢性疾病过程中存在已是不争的事实。炎症反应在动脉粥样硬化从起始发病到出现临床事件都发挥重要作用的认识也已获得广泛认同, 因而对动脉粥样硬化炎症机制进行重新审视, 特别是对近年来有关研究成果加以梳理, 无疑有益于我们对动脉粥样硬化发病机理的更深理解和防治措施的合理制订。本文概要介绍动脉粥样硬化炎症机制的近代观点以及脂蛋白、分子标志和遗传等几个方面在炎症机制中的可能作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

人类对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的研究已逾百年, 众多发病假说先后被提出, 但其确切病因和发病机制迄今尚未完全阐明。早在 1856 年德国病理学家 Virchow 就提出 As 是动脉内膜炎症的观点, 但一直未被普遍接受。随着研究不断深入, 逐渐发现 As 的病理变化存在变质、渗出和增生等炎症的基本特征; 病变发生发展过程中, 从脂质条纹到纤维斑块和粥样斑块, 乃至不稳定斑块的生成、破裂和血栓形成, 始终都有各种炎症细胞和大量炎症介质参与。As 的各种改变可认为是慢性炎症的不同阶段, 各种细胞反应本质上与炎症过程相似, 属于机体对损伤的一种反应^[1,2]。近年来对 As 炎症机制的深入研究和再认识已取得长足进展, 不仅对进一步阐明发病机理大有裨益, 对 As 性疾病的临床实践也具有指导意义。本文谨就 As 炎症机制的近代观点以及其中有关脂蛋白、分子标志和遗传等几个方面作一概要介绍。

1 动脉粥样硬化炎症机制近代观点概要

动脉粥样硬化(As)斑块具有许多炎症反应激活的特征, 包括单核细胞进入血管壁并被激活, 内皮细胞激活, 细胞因

子和趋化因子等促炎介质上调。其中单核细胞进入血管壁已被视为 As 发生的关键步骤, 激活的单核细胞在 NADPH 氧化酶作用下可产生大量超氧阴离子。后者在单核细胞介导的 LDL 氧化中是必需的, 并可改变细胞功能, 出现黏附、增殖等炎症反应的基本特征, 最终导致病灶形成^[3]。激发炎症反应的氧化脂质可以是氧化型 LDL 的组分; 也可为花生四烯酸或亚油酸经脂氧酶和环氧合酶(cyclooxygenase)途径的代谢产物。这些氧化脂质对血管平滑肌细胞、内皮细胞和单核细胞均有激活、促进生长、趋化等促炎作用。已证实人冠状 As 斑块内含大量巨噬细胞和激活的 T 淋巴细胞, 尤其是在不稳定心绞痛的斑块内, 此类细胞更多于慢性稳定性心绞痛的斑块^[5]。由巨噬细胞表达的组织因子和基质金属蛋白酶, 可致纤维帽消化和斑块破裂。更有证据表明在急性冠状动脉综合征, 炎症反应不仅局限于病灶部位, 还越过血管床扩散^[6], 伴有 CRP、IL-6 等炎症标志物水平的增高和全身循环中白细胞激活。进一步研究证实, 黏附分子、趋化因子和促炎因子、抗炎因子在病灶发展的调节中起关键作用^[7]。

炎症反应的潜在原因尚未确定, 目前主要有三种假说: 其一是修饰脂蛋白的多种组分, 其中 LDL 氧化产物如氧化磷脂、溶血磷脂酰胆碱和醛类均有促炎作用, 包括白细胞聚集、细胞因子上调、诱导组织因子和基质金属蛋白酶表达等^[8]。在 As 患者和动物模型均已证实氧化的 LDL 可诱发体液和细

胞免疫,抗氧化型 LDL 抗体的滴度与颈 As 的进展相关^[9]。其次是多种感染因子包括肺炎衣原体、巨细胞病毒和幽门螺旋杆菌。无论是对病灶内病原菌的检测还是流行病学研究均已证实这些病原菌与 As 发生发展相关^[10]。但与急性冠状动脉综合症之间的关系尚未确定,2 项大规模抗生素临床试验也未能获得确切的防治效果^[11]。新近资料显示急性冠状动脉综合症患者的抗肺炎衣原体 HSP60 抗体滴度明显高于慢性稳定型心绞痛患者,为感染因子的参与又提供了新的证据^[12]。第三,有认为 As 的炎症反应源于自身免疫,其抗原可能包括氧化型 LDL^[13] 以及肺炎衣原体的或内源性 HSPs^[14]。基于人类与肺炎衣原体 HSP 的同源性和由此所致的分子模拟,已出现将感染和自身免疫联系起来的假说^[15]。

大量证据已显示炎症可能在 As 斑块形成过程的多个环节和血栓形成中起作用。然而尚不清楚炎症过程是继发于其他原发因素(如高胆固醇血症)还是自身作为原始病因。阐明炎症激发因素的本质对于确定治疗方案十分重要,弄清 As 特异的炎症性信号通路对于寻找治疗的分子靶标也有裨益。新近报告显示阻断炎症性信号通路中的关键分子核因子 κ B 能显著抑制细胞因子、组织因子和基质金属蛋白酶的产生^[16],提示控制炎症反应可能有助于斑块稳定。

2 血浆脂蛋白在动脉粥样硬化炎症机制中的作用

血浆脂蛋白浓度与 As 易感性及发生发展之间的因果关系早被确认。其中低密度脂蛋白(LDL)和富含甘油三酯脂蛋白残粒具有致 As 作用,而高密度脂蛋白(HDL)则具有保护作用。不同脂蛋白之所以具有相反作用的确切机制尚未完全阐明。虽然普遍认为转运胆固醇功能的不同(转入或运出)决定了其在 As 中作用的各异,但越来越多的证据表明胆固醇转运以外的因素也参与其中。炎症就是重要因素之一,已证实 LDL 和富含甘油三酯脂蛋白残粒为促炎性因子,而 HDL 则具有抗炎特性。

1.1 低密度脂蛋白启动致动脉粥样硬化的炎症反应

大量证据表明 As 本质上是一种炎症性疾病,血浆 LDL 和富含甘油三酯脂蛋白残粒浓度的增高为其主要启动因子之一^[17]。LDL 及其他具有致 As 作用的脂蛋白均能从血浆进入动脉壁,又能重新返回血浆。但当其血浆浓度超过一定阈值(如 LDL-C 达到 1.5 mmol/L 或 60 mg/dL),进入量即高于流出量,使之在动脉壁内积聚。积聚的 LDL 随即被氧化或其他化学修饰^[18],其中的脂质氧化产物特别是氧化的磷脂启动炎症反应,在动脉壁内引发一系列事件,最终导致 As 的发生和发展^[19]。

修饰的 LDL 刺激内皮细胞表达单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1),使血循环中的单核细胞进入动脉壁。这些单核细胞在修饰 LDL 的促进下进一步分化为巨噬细胞,表达清道夫受体,结合和摄取修饰的 LDL,从而转化成为特征性的充满胆固醇的泡沫细胞^[20]。巨噬细胞还能分泌多种细胞因子,其中 TNF- α 和 IL-1 可刺激内皮细胞表达黏附蛋白,主要有血管细胞黏附分子 1(VCAM-1),细胞间黏附分子 1(ICAM-1) 和 E 选择素(E-selectin)。这些黏附蛋白能将血流中的单核细胞

结合至内皮细胞,再在 MCP-1 的作用下使之进入动脉壁,如此反复循环,使泡沫细胞的形成越来越多。巨噬细胞和泡沫细胞也分泌生长因子和基质金属蛋白酶^[21],促进细胞增殖和基质降解,导致不稳定斑块形成,最终可演变为急性冠状动脉综合症、急性心肌梗死或猝死。大量临床试验已表明有效降低血浆 LDL 浓度可减慢甚至逆转 As 的进程^[22]。

1.2 高密度脂蛋白抑制致动脉粥样硬化的炎症反应

高密度脂蛋白(HDL)可能在多个环节阻断由 LDL 和富含甘油三酯脂蛋白残粒所启动的炎症性病理循环。最确切的保护功能是 HDL 能促进动脉壁细胞内的胆固醇外流,从而防止泡沫细胞的形成。此外,抗氧化以及抗炎特性也是使 HDL 对 As 的发生具有保护功能的重要因素。

高密度脂蛋白(HDL)对 LDL 氧化修饰的抑制能力主要来自两种抗氧化剂:由 HDL 运载的对氧磷酶(paraoxonase)^[23] 以及作为 HDL 颗粒主要结构组分的载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 AII,两者均具有内在的抗氧化特性^[24]。

高密度脂蛋白(HDL)的抗炎特性近年来也逐渐被认识。无论天然的 HDL 抑或由载脂蛋白 AI 和磷脂人工组成的 HDL 颗粒,在体外实验中均能抑制内皮细胞由于被 TNF- α 或 IL-1 激活而表达 VCAM-1、ICAM-1 和 E 选择素^[25]。其内在机制可能与抑制内皮细胞的鞘氨醇激酶(sphingosinekinase)有关^[26]。HDL 也能抑制内皮细胞因 C 反应蛋白(CRP)激活所致的黏附分子表达^[27]。新近报告显示输注 HDL 能减轻实验性卒中或内毒素性休克所致的组织损伤。这些进一步的保护作用可能与 HDL 的抗血栓形成和抑制凋亡等特性有关^[28]。

3 炎症反应分子标志及其在动脉粥样硬化危险性预测和干预中的应用

炎症反应在 As 病变的启动进展以及临床事件的发生中均起重要作用。随着对此类炎症反应分子机理的逐步阐明,已确定多种参与炎症反应的分子可作为 As 性病变的标志,因而可用于不同阶段的危险性评估,诊断指针乃至新的治疗靶标。择要介绍于下:

3.1 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是对各种急性损伤、感染或其他炎症刺激的急性期反应产物,其本质是一种由肝脏合成的 γ 球蛋白。正常人血清中含量极微,在急性炎症反应阶段可迅速增加 1 000 多倍,因此血清 CRP 水平与炎症反应的程度密切相关。有报告肝脏并非合成 CRP 的唯一场所,在人 As 活动进展期斑块内也能产生 CRP,且这些局部产生的 CRP 是 As 时血清 CRP 水平升高的重要来源^[29]。

大量前瞻性和病例对照研究显示 CRP 可作为潜在全身性炎症的一个可靠指标以及可能发展为心血管事件的强烈预兆,从而引起了人们对以此作为临床评估心血管疾病危险性可能性的兴趣。Ridker 等首先证明 CRP 可用于预测外观健康者发生心血管事件的危险性,且独立于传统的脂质或非脂质因素^[30]。另有报告 CRP 被用于具有高度危险性的患者中预测死亡,在稳定心绞痛患者中预测缺血并发症,以及在已知冠心病患者(心肌梗死或心绞痛)中预测冠心事件的再

发^[31]。综合众多研究表明,CRP 作为危险因子评估出的病人可能与以 LDL 等传统危险因子评估的结果不尽相同。提示在心血管疾病综合危险性预报时,特别是对中度危险性者,CRP 可能具有额外意义。因而同时检测 CRP 和 LDL 可能比单项检测提供更有价值的危险信息^[32]。此外,有研究表明 CRP 还与代谢综合征相关^[33]。需要指出的是 CRP 反应毕竟是非特异的,可由急性感染等与血管疾病无关的状态所激发,在判断时应综合考虑,注意排除其他激发因素。

新近资料显示 CRP 不仅可作为心血管疾病的一种标志,其本身还可作为介质在促进疾病的发生发展中起作用。有证据表明 CRP 可诱发内皮细胞功能障碍,损害其主要扩血管介质一氧化氮^[34]和前列环素^[35]的生成,从而促进 As 发生。CRP 促进 As 发生发展的机制可能还包括: ①诱导内皮细胞粘附分子表达,从而启动或加速 As 的发展; ②通过调节动脉壁中的脂质而参与泡沫细胞的形成; ③由蛋白分解作用产生的多肽可促进局部免疫反应,导致病变进展及斑块破裂; ④补体激活作用; ⑤诱导单核细胞合成组织因子或通过激活补体,促进血栓形成^[36]。

一级和二级预防研究显示他汀类药物对多种病人人群都能降低 CRP 水平,提示除降脂作用外,他汀类药物对心血管临床事件的治疗作用还可能得益于其抗炎作用,因而对于 LDL 水平并不升高的病人也可能有效。在一级预防中判别对低 LDL 水平的高危病人是否需要使用他汀类药物,检测 CRP 水平可能有一定帮助^[37]。

3.2 Adiponectin

Adiponectin 是脂肪细胞分泌的由 244 个氨基酸组成的蛋白质,在葡萄糖—胰岛素—脂肪酸代谢以及炎症反应中起重要作用。新近研究和临床资料显示 adiponectin 可作为代谢综合征和 2 型糖尿病独特的预测指标。adiponectin 水平降低与肥胖、代谢综合征和 2 型糖尿病有关,而水平增高则意味着发生糖尿病的危险性减小^[38]。有研究表明 adiponectin 的保护作用不仅仅在于胰岛素和糖代谢,还具有抗炎、抗 As 作用,低水平 adiponectin 已显示出独立于传统危险因子的与心血管疾病的相关性^[39]。一项包括原无心血管疾病的 18 225 名男性的追踪研究显示,高 adiponectin 水平者心肌梗死的相对危险性明显低于 adiponectin 水平较低者。即使对心肌梗死家族史、BMI、酒精消耗量、体力活动情况及其本人的糖尿病和高血压病史等因素校正后,两者的差异仍很明显;经 LDL-C 和 HDL-C 校正后,差异虽有所减弱,但仍具有显著性^[40]。

已报告的有关 Adiponectin 抗炎、抗 As 作用主要有: ①对 TNF- α 诱发的单核细胞黏附于内皮细胞具有剂量依赖性抑制作用,其机理是抑制内皮细胞表达 E-selectin, VCAM-1 和 ICAM-1 等黏附分子^[41]。②抑制 TNF- α 依赖性 I κ B 的磷酸化和降解,此作用为 I κ B-NF- κ B 通路特异性,因为尚未观察到 Adiponectin 对 TNF- α 诱导的其他蛋白质磷酸化有任何影响^[42]。③抑制巨噬细胞 SR-AI 的表达,明显减少其胆固醇酯含量,从而抑制巨噬细胞转化成泡沫细胞^[43]。④抑制外周单核细胞增殖及其吞噬活性,抑制其由 LPS 诱发的 TNF- α 的表达。

他汀类药物对 adiponectin 的影响研究较少。对糖尿病或具有高度危险性的糖尿病患者的一个为期 12 周的观察表明,阿托伐他汀(atorvastatin)对 adiponectin 没有明显影响^[44]。

3.3 单核细胞趋化蛋白 1

单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 是由内皮细胞和平滑肌细胞合成的一种趋化蛋白,可介导单核细胞在病变部位聚集和进入血管壁。已证实 MCP-1 在人病变颈动脉的表达远高于正常颈动脉。在小鼠 As 模型也发现 MCP-1 高表达,而遗传性 MCP-1 缺乏的小鼠则主 As 病变明显减轻。临床研究显示血浆 MCP-1 水平与高脂血症等心血管疾病的危险因子相关联^[45]。有报告不稳定性心绞痛患者的血浆 MCP-1 水平高于稳定性心绞痛患者,稳定性心绞痛患者又高于经血管造影证明冠状动脉正常者^[46]。美国达拉斯心脏研究(Dallas Heart Study)表明亚临床冠状 As (仅检测到钙化灶)的 MCP-1 水平也增高,即使对传统危险因子和 CRP 进行校正后,仍具有统计学显著性^[47]。他汀类药物可降低 MCP-1 水平且与其降脂作用无关,提示针对 MCP-1 的干预措施有可能减低心血管疾病的危险性^[48]。

3.4 CD40 配基

CD40 配基(CD40 ligand, CD40L)是一种与 TNF α 相关的跨膜蛋白。不少参与 As 发生发展的细胞如内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞和血小板等均表达 CD40L,故被认为在斑块的进展和不稳定化可能起重要作用^[49]。已发现高水平的 CD40L 与人类心血管事件有关。在一个对原无心血管疾病或肿瘤病史妇女追踪 4 年的前瞻性研究中,检测了可溶性 CD40L(sCD40L)水平。结果发现 130 名后来出现心肌梗死、卒中或死于其他心血管疾病者,其 sCD40L 的原基础水平均明显高于年龄和吸烟匹配的、研究结束时仍未发生心血管疾病的另外 130 名妇女。统计处理表明,sCD40L 浓度高于 95th 百分位数(> 3.71 μ g/L)者,经校正传统危险因子后,其发生心血管疾病的相对危险性仍增加^[50]。另一个对 2 908 名急性冠状动脉综合征的研究显示,sCD40L 超过 90th 百分位数者,在 16 周观察期间再发的危险性增加,而在较低百分位者再发危险性并不增加,表明 sCD40L 对 CHD 危险性的作用存在阈值下限^[51]。体外研究证明他汀类药物能抑制 CD40L 介导的信号转导,临床观察显示他汀类药物能减低冠 I 早期用高剂量 atorvastatin (80 mg/d) 治疗 16 周,虽未能显著改变 CD40L 水平,但心血管事件再发率减低了 48%^[52]。提示强化他汀类药物对急性冠状动脉综合征的效果可能不一定通过减少 CD40L 的表达。

3.5 脂蛋白结合型磷脂酶 A2

脂蛋白结合型磷脂酶 A2 (lipoprotein associated-phospholipase A2, Lp-PLA2) 是与分泌型磷脂酶 A2 不同的一种水解酶,由单核-巨噬细胞、T-淋巴细胞和肥大细胞合成,主要由 LDL 转运。Lp-PLA2 能水解氧化的磷脂产生溶血磷脂酰胆碱,上调黏附分子表达。临床研究显示升高的 Lp-PLA2 与冠心病和卒中的危险性增高相关^[53]。

新近资料显示 Lp-PLA2 和 CRP 在增加心血管疾病危险性方面具有叠加作用。对原先无冠心病的 12 819 名研究对象观察近 6 年,结果表明在校准年龄、性别和种族后,Lp-

PLA2 和 CRP 仍均与冠心病危险性增高相关^[54]。一项社区 As 危险因子研究 (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) 显示高水平的 Lp-PLA2 和 CRP 与卒中的危险性增高明显相关; 两者均为最高水平者, 其卒中的危险性均处于最低水平者高 8 倍^[55]。荷兰鹿特丹的调查也显示, 经年龄、性别和其他心血管疾病危险因子校正后, Lp-PLA2 水平与冠心病和卒中仍明显相关^[56]。这些结果提示 Lp-PLA2 可用于冠心病和卒中危险性的预测, 包括对 LDL-C 水平属于正常范围 (< 130 mg/dL) 者。

他汀类药物可降低总血浆 Lp-PLA2 活性。如 atorvastatin 治疗高脂血症可减低 Lp-PLA2 活性达 29% ~ 43%^[57]。Fluvastatin 也有报告显示类似结果^[58]。这些结果对于他汀类药物能减少卒中危险性是一种很好的解释, 因为流行病学研究显示 LDL-C 水平与卒中并不相关, 他汀类对卒中的作用是独立于血浆脂蛋白的, 表明 Lp-PLA2 可作为另一类治疗靶标。

4 遗传因素在炎症机制中的可能作用

越来越多的研究资料已显示, 一些与炎症相关基因的多态性在炎症性疾病 (如类风湿性关节炎) 的发生中起一定作用。由于 As 性心血管疾病中存在明显的炎症机制, 因而已有研究 As 性心血管疾病特别是缺血性心脏病与某些基因多态性的联系, 主要涉及组织相容性复合物 (MHC) 相关基因、TNF α 、TNF β 、TGF-1、TGF-2、P 选择素、E 选择素、血小板黏附分子 1、人白细胞抗原 DR、HSP70-1、补体 C4 等的基因以及血色沉着病相关基因^[59]。目前各家的结果很不一致, 尚无肯定的确切结论。仅在一组无血缘关系的日本人中进行的全基因组扫描连锁分析, 显示出 TNF β (又称为 lymphotoxin α) 多态性 G252A 与心肌梗死相关联^[60]。即便如此, 这些初步结果仍然令人鼓舞。今后研究至少有几个方面可资改进: 首先要严格研究病例的表型选择, 应集中于明确具有炎症反应特性者。如不稳定性心绞痛或全身性炎症反应分子标记阳性的患者, 因为这些病人更能反映遗传因素与炎症反应的相关性。其次是采用更特异的方法如单倍体型 (haplotype) 分析评估基因多态性及其临床影响, 以提高结果的正确性和可重复性。最后, 无血缘关系人群易受不同环境因素以及可能存在的多层影响。选择包含较多受累者的大家系进行基因组扫描和连锁筛查可能获得更理想的结果^[61]。

5 结束语

动脉粥样硬化 (As) 的炎症机制已为大多数学者认同。导致炎症反应的潜在原因, 炎症反应在 As 病变启动、进展和转归过程中所诱发的不少病理过程及其机制已被初步认识; 脂蛋白、多种生物活性分子以及遗传多态性在其中的作用也获得部分阐明。这些研究进展对于正确评估个体或群体危险性、选择合理治疗方案乃至在分子水平寻找治疗靶标均具有指导意义。然而, As 毕竟是一种十分复杂的多因素疾病, 在确认其炎症机制的同时, 不应轻易放弃其他非炎症因素。多层次、多方位的深入研究仍然是全面阐明 As 发病机理的必经途径。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis— an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [2] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 93-95
- [3] Cathcart MK. Regulation of superoxide anion production by NADPH oxidase in monocytes/macrophages: contributions to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (1): 23-28
- [4] Rama Natarajan, Nadler JL. Lipid Inflammatory Mediators in Diabetic Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 1542-1548
- [5] Hosono M, de Boer OJ, van der Wal AC, van der Loos CM, Teeling P, Piek JJ, et al. Increased expression of T cell activation markers (CD25, CD26, CD40L and CD69) in atherectomy specimens of patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2003, **168**: 73-80
- [6] Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*, 2002, **347** (1): 5-12
- [7] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**: 868-874
- [8] Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14**: 437-445
- [9] Maggi E, Perani G, Falaschi F, Frattoni A, Martignoni A, Finardi G, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with coronary disease. *Presse Med*, 1994, **23**: 1158-1162
- [10] Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 1217-1225
- [11] Wald NJ, Law MR, Morris JK, Zhou X, Wong Y, Ward ME. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. *Br Med J*, 2000, **321**: 204-207
- [12] Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucci A, Piro M, Angiolillo DJ, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, **107**: 3015-3017
- [13] Monaco C, Crea F, Niccoli G, Summaria F, Cianflone D, Bordone R, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease: pathophysiological implications. *Eur Heart J*, 2001, **22**: 1572-1577
- [14] Mayr M, Kiehl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and Cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **102**: 833-839
- [15] Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**: 361-403
- [16] Monaco C, Andreaskos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, et al. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 5634-5639
- [17] Gianturco SH, Bradley WA. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: cellular aspects. *Clin Cardiol*, 1999, **22** (Suppl 6): I17-14
- [18] Oorni K, Pentikainen MO, Alar-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res*, 2000, **41**: 1703-1714
- [19] Alexander Fumkranz, Andreas Schober, Valery N. Bochkov, Pavel Bashtrykov, Gerhard Kronke. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 633-638
- [20] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 49982-49988
- [21] Yang PY, Rui YC. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor expression kinetics in macrophage-derived foam cells. *Life Sci*, 2003, **74**: 471-480
- [22] The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in per

- tients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, **339**: 1 349-357
- [23] Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 1991, **286**: 152-154
- [24] Garner B, Waldeck AR, Witting PK, Rye KA, Stocker R. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 6 088-095
- [25] Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 987-994
- [26] Xia P, Vadas MA, Rye KA, Barter PJ, Gamble JR. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 33 143-147
- [27] Wadham C, Albanese N, Roberts J, Wang L, Bagley CJ, Gamble JR, et al. High density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation*, 2004, **109**: 2 116-122
- [28] Paterno R, Ruocco A, Postiglione A, Hubsch A, Andresen I, Lang MG. Reconstituted high-density lipoprotein exhibits neuroprotection in two rat models of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2004, **17**: 204-211
- [29] Jabs WJ, Theising E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*, 2003, **108**: 1 428-431
- [30] Ridker PM, Rifai N, Rose MA, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2002, **347**: 1 557-565
- [31] Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. *Circulation*, 2003, **108**: 161-165
- [32] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**: 1 387-397
- [33] Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino Sr RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 2004, **110**: 380-385
- [34] Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation*, 2003, **108**: 1 676-678
- [35] Ikedk U, Takahashi M, Shimada K. C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, **42**: 607-611
- [36] 杨向红. 动脉粥样硬化与炎症反应. 见: 杨永宗, 等. 动脉粥样硬化性心血管疾病. 基础与临床. 北京: 科学出版社, 2004; 90-107
- [37] Wolfgang Koenig. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Intern J Cardiol*, 2005, **98**: 199-206
- [38] Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**: 2 697-703
- [39] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 2004, **53**: 2 473-478
- [40] Pischon T, Gimani CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004, **291**: 1 730-737
- [41] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, **100**: 2 473
- [42] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000, **102**: 1 296
- [43] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation*, 2001, **103**: 1 057
- [44] Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diab Care*, 2004, **27**: 2 450-457
- [45] Kowalski J, Okopien B, Madej A, Makowiecka K, Zielinski M, Kalina Z, et al. Levels of sICAM-1, sVCAM-1 and MCP-1 in patients with hyperlipoproteinemia IIa and IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2001, **39**: 48-52
- [46] Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, Bossi I, Ottini E, Vezzoli M, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart*, 2001, **85**: 571-575
- [47] Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein 1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**: 1 812-818
- [48] Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, et al. Vascular effects of simvastatin combined with ramipril in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease, compared with simvastatin alone: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Atherosclerosis*, 2004, **177**: 147-153
- [49] Schönebeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*, 2001, **58**: 4-43
- [50] Schönebeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*, 2001, **104**: 2 266-268
- [51] Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*, 2004, **110**: 386-391
- [52] Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Simde T, Waehre T, Tripp MD, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 275-279
- [53] Macphree CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, **1**: 121-125
- [54] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 2004, **109**: 837-842
- [55] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: E127-128
- [56] Hofman A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with risk of coronary heart disease and stroke. The Rotterdam study. Presented at the European Society of Cardiology Congress 2004. Munich, Germany, 30 August 2004
- [57] Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, Bairaktari E, Goudevenos JA, Chapman MJ, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 306-311
- [58] Tambaki AP, Rizos E, Tsimihodimos V, Tselepis AD, Elisaf M. Effects of antihypertensive and hypolipidemic drugs on plasma and high-density lipoprotein-associated platelet activating factor acetylhydrolase activity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, **9**: 91-95
- [59] Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischemic heart disease: review of population association studies. *Heart*, 2002, **87**: 107-112
- [60] Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, et al. Functional SNPs in the lymphotxin alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*, 2002, **32**: 650-654
- [61] Italo Porto, Antonio Maria Leone, Filippo Crea, Felicita Andreotti. Inflammation, genetics, and ischemic heart disease: focus on the major histocompatibility complex (MHC) genes. *Cytokine*, 2005, **29**: 187-196