

# 组织蛋白酶与动脉粥样硬化斑块稳定性

秦彦文, 王绿娅

(首都医科大学附属北京安贞医院动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

[关键词] 内科学; 动脉粥样硬化; 组织蛋白酶

[摘要] 动脉粥样硬化斑块的形成受多重因素的影响,有多种细胞外蛋白酶参与,新近发现组织蛋白酶参与动脉粥样硬化的发展,对斑块稳定性起重要作用。研究组织蛋白酶在人类的生理作用意义重大,可能有助于揭示动脉粥样硬化斑块稳定性的机制,并可为防治急性冠状动脉综合症提供新的方案。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征和心脏缺血性猝死是严重影响人类健康的重大疾病,冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块破裂和继发血栓形成则是急性冠状动脉综合征的直接原因,其病理基础以破裂斑块最为常见,因此对斑块稳定性的研究尤为重要。细胞外蛋白酶可以降解细胞外基质,参与斑块稳定性的调节。除基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和丝氨酸蛋白酶外,最近来自患者和动物实验的研究结果提示组织蛋白酶(cathepsin)参与As的发展,对斑块稳定性起重要作用<sup>[1,2]</sup>。本文对组织蛋白酶与As斑块的关系作一综述,为深入理解斑块稳定性提供一个全新的视角,以期为临床上急性冠状动脉综合症的治疗提供新的靶点。

## 1 动脉粥样硬化斑块的特点

动脉粥样硬化(As)斑块解剖结构的变化决定了斑块稳定性的变化。依据As斑块的解剖学特点可以将其分为稳定性及不稳定性斑块<sup>[3]</sup>。在纤维帽形成的早期阶段,血管平滑肌细胞十分丰富,胶原成分增多,纤维帽逐渐变厚,为稳定性斑块;相反,随着病灶的发展,平滑肌细胞数目明显减少,胶原结构薄,纤维帽薄弱,为不稳定性斑块。离体斑块研究证实,在不稳定性斑块中胶原、平滑肌细胞明显减少;脂核增大、巨噬细胞数目明显增多。此外,多种刺激因素均可引起内皮功能障碍而诱发斑块破裂或(和)血栓形成,影响斑块稳定性<sup>[4]</sup>。斑块纤维帽的主要成分是细胞外基质,包括胶原纤维和弹性蛋白。细胞外基质降解增加和(或)血管平滑肌细胞合成减少是斑块破裂的主要内在原因。巨噬细胞和平滑肌细胞来源的泡沫细胞可分泌蛋白水解酶降解细胞外基质,使纤维帽变薄弱而成为不稳定性斑块。

## 2 组织蛋白酶的生物学特性

细胞外蛋白酶系复杂,是多源性酶的超家族,包括MMP族<sup>[5]</sup>、半胱氨酸蛋白酶族(主要组织蛋白酶)、丝氨酸蛋白酶族类(如组织型纤溶酶原激活物)和天冬氨酸蛋白酶等。最近研究提示组织蛋白酶参与As的发展,并起重要作用<sup>[1,2]</sup>。

组织蛋白酶是指一类在酸性环境中被活化的溶酶体蛋白酶,属木瓜蛋白酶。人组织蛋白酶分为B、C、D、F、H、K、L、O、S、V、W和X等十二种亚型,大部分是半胱氨酸蛋白酶,其余是天冬氨酸或丝氨酸蛋白酶。组织蛋白酶定位于溶酶体和包涵体,功能为降解不需要的细胞内基质或内吞蛋白。组织蛋白酶的表达和活性受多种水平调节,从基因转录到蛋白加工、自我催化或对其他蛋白酶加工,从而使酶成熟活化。目前认为溶酶体组织蛋白酶可以在溶酶体和包涵体外起作用,降解细胞外基质。组织蛋白酶S、K是骨骼系统疾病如骨质疏松、关节炎等药物治疗靶点之一<sup>[6]</sup>。人工合成的半胱氨酸蛋白酶抑制剂E-64多用于肿瘤<sup>[7]</sup>和骨关节疾病<sup>[8]</sup>的干预研究。研究发现在血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞的培养基中检测到有活性的半胱氨酸蛋白酶,明显扩大了对组织蛋白酶在动脉病理生理潜在作用的认识,提示组织蛋白酶在血管重塑和As形成中起重要作用<sup>[9]</sup>。

## 3 组织蛋白酶与动脉粥样硬化

### 3.1 组织蛋白酶与人动脉粥样硬化

Sukhova等<sup>[10]</sup>研究提示组织蛋白酶S在As斑块形成中起着重要作用。研究发现<sup>[11,12]</sup>,在人As病变中组织蛋白酶S、K的蛋白及基因表达水平增高;组织蛋白酶S主要在内膜平滑肌细胞和巨噬细胞以及中膜平滑肌细胞,而非As病变则未见组织蛋白酶S表达。Satu等<sup>[13]</sup>研究发现,主动脉瓣狭窄患者组织蛋白酶S、K和V表达增加。Liu等<sup>[14]</sup>报道,腹主动脉瘤患者血管壁组织蛋白酶L表达增加。Oorni等<sup>[15]</sup>发现组织蛋白酶F主要在人冠状动脉硬化病变富含巨噬细胞区域表达,与组织蛋白酶S、K相似,培养的单核细胞来源的巨噬细胞可分泌组织蛋白酶F。Liu等<sup>[16]</sup>在对冠状动脉造影时发现冠状动脉狭窄病人血清组织蛋白酶L水平较高,提示血

[收稿日期] 2007-07-29 [修回日期] 2007-12-02

[基金项目] 北京市自然科学基金(7082020);北京市科委重大项目(D090600640191);北京市优秀人才培养基金(20071D0300600084)

[作者简介] 秦彦文,助理研究员,研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail为 qinyanwen2000@yahoo.com.cn。通讯作者王绿娅,研究员,研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail为 wangluya@126.com。

清组织蛋白酶 L 水平与冠心病相关。Jaffer 等<sup>[17]</sup>对颈动脉内膜剥脱术病人动脉粥样硬化斑块切片后, 荧光显微镜检查组织蛋白酶 K 活性增强, 提示组织蛋白酶 K 与血管重塑和斑块稳定性有关。另有研究发现 As 和糖尿病患者血清组织蛋白酶 S 增加, 提示组织蛋白酶 S 有可能成为 As 和糖尿病的生物标记物。

### 3.2 组织蛋白酶与鼠动脉粥样硬化

载脂蛋白 E 基因敲除小鼠<sup>[18]</sup>的 As 病变与人相似, 组织蛋白酶 S、L、B 表达增加, 而非 As 部位则未见组织蛋白酶 S 的表达, 并且组织蛋白酶 S 同样主要在内膜平滑肌细胞和巨噬细胞以及中膜平滑肌细胞。Rodgers 等<sup>[11]</sup>发现组织蛋白酶 S/载脂蛋白 E 基因双敲除鼠头臂动脉斑块大小和破裂发生明显减少, 提示组织蛋白酶 S 促进斑块组织破坏, 参与 As 斑块破裂。Sukhova 等<sup>[19]</sup>进一步研究组织蛋白酶 S<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> 鼠发现, 组织蛋白酶 S 参与早期白细胞游走、中弹性层黏蛋白降解、内皮细胞迁移等过程, 与单纯 LDL+ R 敲除鼠相比, As 病变减轻, 主动脉弓处病变进展延缓, 病变处平滑肌细胞和胶原含量增多, 斑块稳定。例如予 As 饮食喂饲组织蛋白酶 S<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> 鼠 12 周, 病变程度等于喂饲单纯 LDLR<sup>-/-</sup> 鼠 8 周; 予 As 饮食喂饲组织蛋白酶 S<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> 双敲除鼠 26 周, 病变程度等于喂饲单纯 LDLR<sup>-/-</sup> 鼠 12 周。Cheng XW<sup>[20]</sup>研究球囊损伤大鼠颈动脉发现组织蛋白酶 S 和 L 表达增加, 参与新生内膜形成。Burns-Kurtis CL<sup>[21]</sup>研究球囊损伤高胆固醇喂养兔发现动脉血管组织蛋白酶 S 表达增加。Shi 等<sup>[22]</sup>研究组织蛋白酶 S<sup>-/-</sup> 鼠发现缺乏组织蛋白酶 S 后, 微血管生长受损, 提示组织蛋白酶 S 在细胞外基质降解中的作用。Lutgens 等<sup>[23]</sup>观察组织蛋白酶 K<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> 鼠, 发现缺乏组织蛋白酶 K 能引起斑块纤维化, 减轻 As 斑块的进展, 但是加重巨噬泡沫细胞的形成。Kitamoto<sup>[24]</sup>观察组织蛋白酶 L<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> 鼠, 发现缺乏组织蛋白酶 L 能减轻饮食诱导的 As。另有研究表明组织蛋白酶 S、K 这两种蛋白酶均可以降解弹性蛋白和胶原, 提示组织蛋白酶 S、K 参与血管壁的弹力板降解, 可促进平滑肌细胞移行而致 As 斑块不稳定。因此, 组织蛋白酶 S 在 As 斑块稳定性中起着重要作用。

### 3.3 组织蛋白酶的体外研究

组织蛋白酶表达于大部分人 As 病变的动脉壁巨噬细胞、平滑肌细胞及内皮细胞。在泡沫细胞形成过程中, 氧化低密度脂蛋白可促使巨噬细胞表达组织蛋白酶 S 增加; 暴露于炎性细胞因子可能增加平滑肌细胞、巨噬细胞组织蛋白酶 S 的释放和表达<sup>[25]</sup>。因此, As 核心的炎症过程是与组织蛋白酶 S 引起的蛋白水解过程紧密相连的。正常血管壁的中膜平滑肌细胞在基础培养时不表达组织蛋白酶 S 和 K<sup>[18]</sup>, 但是与炎症因子 IL-1 (10 μg/L), 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF-α) (10 μg/L), 干扰素 γ (400 kU/L) 共孵育 24 h, 明显增加组织蛋白酶 S 和 K 的 mRNA 和蛋白水平表达<sup>[11]</sup>。炎性细胞因子刺激培养的单核细胞来源的巨噬细胞、内皮细胞, 组织蛋白酶 S 表达和分泌活性增加, 细胞外弹力蛋白和胶原降解。组织蛋白酶 S 缺陷细胞或以组织蛋白酶抑制剂 E64d 干预的细胞促弹性组织溶解和溶胶原活性明显受损, 组织蛋

白酶 S 缺陷的单核细胞不能迁移通过包含有平滑肌细胞、胶原和单层内皮的人工膜<sup>[19]</sup>。组织蛋白酶 S 可能是 As 和血管成形术后再狭窄的分子治疗靶点<sup>[26]</sup>。

## 4 组织蛋白酶的内源性抑制剂 Cystatin C 与动脉粥样硬化

Cystatin C 存在于所有的有核细胞的细胞外, 是组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶的抑制剂, 参与细胞内外蛋白水解的调控, 保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解, 对溶酶体组织蛋白酶 B、S、K 等具有更强的抑制作用。以往的研究已经发现 Cystatin C 参与机体许多生理与病理过程, 如肿瘤的浸润性生长及转移、炎症的发生与发展以及脑血管疾病等。而新近的研究发现, Cystatin C 能促进细胞增生、参与炎症反应过程, 发病机制涉及细胞外基质降解、血管壁重构等<sup>[27]</sup>。此外, Cystatin C 还与心血管疾病的发生与发展有关。

### 4.1 Cystatin C 与人动脉粥样硬化

Shi 等<sup>[27]</sup>应用免疫组织化学法与 Western 印迹法发现人 As 斑块中 Cystatin C 含量较正常血管减少, 而组织蛋白酶 S 及 K 却过度表达; 而正常动脉中膜平滑肌细胞和内皮细胞表达丰富的 cystatin C。较正常组织相比, 人体 As 组织提取物有较大的弹性溶解作用, 组织蛋白酶抑制剂 E64d 可以限制此弹性蛋白溶解作用, 表明在 As 斑块形成中, 组织蛋白酶对弹性蛋白溶解的重要作用。体外细胞因子刺激的血管平滑肌细胞分泌组织蛋白酶 B、K、S, 它们的促弹性溶解活性可以被炎症因子刺激分泌的 Cystatin C 所阻断。上述研究表明了组织蛋白酶及其内源性抑制剂之间的平衡关系在血管重塑中起主要作用。更为重要的是, 他们还发现 As 斑块中的 Cystatin C 水平与疾病进程呈负相关关系。文献[10]报道, Cystatin C 的缺失以及蛋白水解酶与其抑制剂的失衡促进了动脉细胞外基质降解, 可能是 As 的发病机制之一。

### 4.2 Cystatin C 与鼠动脉粥样硬化

与野生型小鼠动脉相比, 载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 鼠的主动脉病变 cystatin C 的免疫反应较弱。Bengtsson 等<sup>[28,29]</sup>研究发现, Cystatin C 和载脂蛋白 E 双基因敲除鼠比单纯载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 鼠的 As 斑块加重, 瓣膜下斑块区域增加; 并且双基因敲除鼠病变的巨噬细胞含量增加, 易发展为不稳定性斑块。提示 Cystatin C 参与斑块消退, 抑制组织蛋白酶可能有助于稳定斑块。缺乏 Cystatin C 导致 As 晚期病变加大。该作用不依赖于造血细胞中的 Cystatin C, 因为 Cystatin C 基因缺陷的骨髓细胞移植后对病变大小和斑块组成没有作用, 所以 Cystatin C 的保护作用可能与主动脉病变其他类型细胞有关, 如平滑肌细胞、内皮细胞都可产生 Cystatin C。但也有研究在载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 鼠 As 病变处和非病变处 Cystatin C 的 mRNA 水平没有区别, 但是病变处组织蛋白酶 S 的 mRNA 水平增加。Sukhova 等<sup>[30]</sup>将 Cystatin C 和载脂蛋白 E 双基因敲除鼠饲以致 As 饲料 12 周, 发现敲除 Cystatin C 后弹力板碎片明显增多、降解增加; 与单纯载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 鼠相比, 胸主动脉和腹主动脉扩张, 提示组织蛋白酶及其内源性抑制剂 Cystatin C 的平衡

在实验性 As 发生中的重要作用。

## 5 展望

由于组织蛋白酶参与基质降解, 基质降解促进了巨噬细胞浸润; 另外平滑肌细胞从中膜到内膜迁移需要基质蛋白降解。因此, 组织蛋白酶可能起两方面的作用, 一方面中膜平滑肌细胞释放组织蛋白酶, 通过弹性膜, 聚集在新生内膜, 产生胶原, 加强纤维帽; 另一方面纤维帽平滑肌细胞也产生组织蛋白酶, 溶解胶原。这些组织蛋白酶可能引起纤维帽降解, 斑块破裂, 但是该设想需要进一步验证。As 和糖尿病患者血清组织蛋白酶 S 增加<sup>[31]</sup>, 提示组织蛋白酶 S 有可能成为 As 和糖尿病的生物标记物。组织蛋白酶 S 及其内源性抑制剂 Cystatin C 在斑块的失平衡<sup>[10]</sup> 可能是 As 斑块破裂的发病机制之一。

综上所述, As 斑块稳定性受多重因素的影响<sup>[32]</sup>, 有多种细胞外蛋白酶参与, 其中组织蛋白酶起非常重要的作用。无论在 As 斑块稳定性诊断还是治疗的研究中都可能对临床诊治提供一定的理论依据, 为深入理解 As 斑块稳定性提供一个全新视角, 为临床治疗不稳定斑块寻找新的靶点。

## [参考文献]

- [1] Rodgers KJ, Watkins DJ, Miller AL, Chan PY, Sharada K, Brissette WH, et al. Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (4): 851-856.
- [2] Papaspyridonos M, Smith A, Bumand KG, Peter T, Soundrie P, Suckling KE, et al. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 1 837.
- [3] 郭爱桃, 石怀银, 韦立新, 孙璐. 人冠状动脉粥样硬化斑块内细胞成分与斑块稳定性的关系[J]. *第四军医大学学报*, 2005, **26**: 2 093-096.
- [4] Sofia J, Wuttge DM, Allan S, Carl Whatling, Anders Hamsten, Sten Stemme, et al. Differential expression of cysteine and aspartic proteases during progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2002, **161**: 939-945.
- [5] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. *Physiol Rev*, 2005, **85**: 1-31.
- [6] 吴艳, 王毅, 杨刚毅. 组织蛋白酶K与骨质疏松的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2006, **12**: 522-524.
- [7] Chang IWSW, Wu HR, Yeh CT, Wu CW, Chang JY. Lysosomal cysteine protease cathepsin S as a potential target for anti-cancer therapy [J]. *J Cancer Mol*, 2007, **3** (1): 5-14.
- [8] Yoshifuji H, Umehara H, Maruyama H, Itoh M, Tanaka M, Kawabata D, et al. Amelioration of experimental arthritis by a calpain inhibitor compound: regulation of cytokine production by E-64-d in vivo and in vitro [J]. *Int Immunol*, 2005, **17** (10): 1 327-336.
- [9] Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 1 359-366.
- [10] Sukhova GK, Shi GP. Do cathepsins play a role in abdominal aortic aneurysm pathogenesis [J]? *Ann NY Acad Sci*, 2006, **1 085**: 161-169.
- [11] Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. 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**: 576-583.
- [12] Li Z, Yasuda Y, Li W, Bogoy M, Katz N, Gordon RE, et al. Regulation of collagenase activities of human cathepsins by glycosaminoglycans [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 5 470-479.
- [13] Satu H, Suvi S, Lindstedt KA, Jani L, Katariina O, Mayranpaa MI, et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 1 791-798.
- [14] Liu J, Sukhova GK, Yang JT, Sun J, Ma L, Ren A, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **184**: 302-311.
- [15] Oorni K, Sneek M, Bromme D, Pentikainen MO, Lindstedt KA, Mayranpaa M, et al. Cysteine protease cathepsin F is expressed in human atherosclerotic lesions, is secreted by cultured macrophages, and modifies low density lipoprotein particles in vitro [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 34 776-784.
- [16] Liu J, Sukhova GK, Yang JT, Sun J, Ma L, Ren A, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **184**: 302-311.
- [17] Jaffer FA, Kim DE, Quinti L, Tung CH, Aikawa E, Pande AN, et al. Optical visualization of cathepsin K activity in atherosclerosis with a novel, protease-activatable fluorescence sensor [J]. *Circulation*, 2007, **115**: 2 292-298.
- [18] Jomsjo S, Wuttge DM, Sirsjo A, Whatling C, Hamsten A, Stemme S, et al. Differential expression of cysteine and aspartic proteases during progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2002, **161**: 939-945.
- [19] Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, Wada Y, Yamamoto T, Naito M, et al. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, **111**: 897-906.
- [20] Cheng XW, Kuzuya M, Sasaki T, Arakawa K, Kanda S, Sumi D, et al. Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries [J]. *Am J Pathol*, 2004, **164**: 243-251.
- [21] Burns-Kurtis CL, Olzinski AR, Needle S, Fox JH, Capper EA, Kelly FM, et al. Cathepsin S expression is up-regulated following balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, **62**: 610-620.
- [22] Shi GP, Sukhova GK, Kuzuya M, Ye Q, Du J, Zhang Y, et al. Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth [J]. *Circ Res*, 2003, **92**: 493-500.
- [23] Lutgens E, Lutgens SP, Faber BC, Heeneman S, Gijbels MM, de Winther MP, et al. Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation [J]. *Circulation*, 2006, **113**: 98-107.
- [24] Kitamoto S, Sukhova GK, Sun J, Yang M, Libby P, Love V, et al. Cathepsin L deficiency reduces diet-induced atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice [J]. *Circulation*, 2007, **115**: 2 065-075.
- [25] Reddy VY, Zhang QY, Weiss SJ. Pericellular mobilization of the tissue-destructive cysteine proteases, cathepsin B, L, and S, by human monocyte-derived macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 3 849-853.
- [26] Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Di Q, Liu Z, Sasaki T, et al. Localization of cysteine protease, cathepsin S, to the surface of vascular smooth muscle cells by association with integrin alpha<sub>5</sub>beta<sub>3</sub> [J]. *Am J Pathol*, 2006, **168**: 685-694.
- [27] Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhoads LH, Lee RT, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 1999, **104**: 1 191-197.
- [28] Bengtsson E, Hakansson TF, Grubb A, Branen L, Nilsson J, Jovinge S. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 2 151-156.
- [29] Bengtsson E, Fang To, Grubb A, et al. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **180**: 45-53.
- [30] Sukhova GK, Wang B, Libby P, Pan JH, Zhang Y, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice [J]. *Circ Res*, 2005, **96**: 368-375.
- [31] Liu J, Ma L, Yang J, Ren A, Sun Z, Yan G, et al. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **186**: 411-419.
- [32] Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijns AP, et al. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 2 123-130.

(此文编辑 胡必利)