

白细胞介素 10 与动脉粥样硬化、脑血管病的关系

王 栋¹综述, 李晓红²审校

(山东大学 1. 医学院, 2 附属济南市中心医院神经内科, 山东省济南市 250013)

[关键词] 白细胞介素 10 动脉粥样硬化; 脑血管病

[摘要] 白细胞介素 10 是由多种细胞分泌的多功能细胞因子, 能抑制 T 细胞、巨噬细胞的激活和多种炎症因子、生长因子的合成, 是一种理想的抗炎物质。动脉粥样硬化和脑血管病是严重危害人类健康的多发病, 且都与慢性炎症密切相关, 血管介入术是目前治疗动脉粥样硬化最有效的方法, 据研究表明各种介入术后再狭窄率可达 25% ~ 50%。文章就白细胞介素 10 与动脉粥样硬化、介入后再狭窄及脑血管病的关系做一综述。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

在动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 发病机制中, 炎症反应发挥着关键的作用, 这一学说起初是由 Ross 等^[1]提出的。越来越多的研究提示, As 过程是一个血管受损后的慢性炎症反应过程。经腔内血管成形术是目前 As 最有效的治疗手段, 但介入后再狭窄问题也日益突出。炎症反应在急性脑血管病的发生和发展过程中发挥着举足轻重的作用。研究发现, 脑组织缺血早期即有嗜中性粒细胞浸润, 随后是单核细胞浸润, 这些炎症细胞可产生多种细胞因子如趋化因子、黏附因子等, 导致脑细胞损伤。1989 年, Fiorentino 等发现辅助性 T 细胞 2 可分泌一种能抑制辅助性 T 细胞 1 功能的因子, 并称之为细胞因子合成抑制因子, 后改称为白细胞介素 10 (interleukin-10 IL-10)。任大宾等^[2]的研究表明 IL-10 具有较强的抗炎作用。本研究旨在探讨 IL-10 与 As 血管介入术后再狭窄及急性脑血管病的关系, 从而揭示 IL-10 作为一种抗炎因子能否在减轻 As 预防介入术后再狭窄及延缓脑血管病的发生发展并改善其预后等方面提供一定的理论依据。

1 白细胞介素 10 的抗炎物质基础

1.1 白细胞介素 10 的来源及生物学功能

IL-10 是一种多细胞源性的细胞因子, 生理状态下, 人体分泌 IL-10 的细胞主要有单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞、嗜酸细胞和角质层细胞等。正常人体内的 IL-10 水平极低, 当人体处于某些特殊状态 (如妊娠、紫外线照射、各种应激状态等) 及患有某些疾病 (如微生物感染、自身免疫性疾病等) 时, 上述细胞分泌 IL-10 的能力明显增强。IL-10 主要表达于白细胞和角质形成细胞 (keratinocyte KC), 可以被 IL-12 和脂多糖 (lipopolysaccharide LPS) 诱导。

IL-10 的生物学功能主要包括以下四方面。(1) 抗炎作用: IL-10 抑制活化的单核巨噬细胞产生 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-18、白血病抑制因子和血小板活化因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor GM-CSF) 等, 从而抑制炎症细胞如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的游走、浸润、增殖及活化。另外 IL-10 还可抑制某些炎症介质如一氧化氮、过氧化氢的产生。(2) 免疫刺激作用: IL-10 是 B 淋巴细胞强有力的免疫刺激剂, 它促进 B 细胞激活增殖及分泌抗体; ④刺激肥大细胞及其祖细胞的增殖, 增强肥大细胞的活力; ④促进非单核细胞依赖性 T 淋巴细胞的增殖和成熟。(3) 免疫抑制作用: 抑制 Th1 细胞产生的细胞因子 (尤其是抑制 γ 干扰素的产生), 对 IL-2 和 IL-3 的产生亦有不同程度的抑制作用; ④参与 T 淋巴细胞免疫反应的调节, 抑制 T 细胞的激活, 诱导 T 细胞的免疫耐受; ④抑制巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor TNF- α)。(4) 负反馈调节作用: 脂多糖刺激的单核细胞中, IL-10 基因表达晚于其它细胞因子, 如 TNF- α 和 IL-1 等。而且, 在 IL-10 mRNA 出现后, TNF- α 和 IL-1 基因表达下调。与此相似, 在激活的 T 细胞中, 相对其它细胞因子如 IL-2 和 IL-4 的基因而言, IL-10 基因表达滞后。IL-10 在单核细胞与 T 细胞中表达滞后提示它具有反馈抑制细胞因子持续产生的功能。

1.2 白细胞介素 10 受体

同源二聚体 IL-10 结合于单一类型的细胞表面受体, IL-10 受体主要由造血细胞如 B 细胞、T 细胞、自然杀伤 (nature killer cell NK) 细胞、单核细胞和巨噬细胞表达。IL-10 受体至少由 γ 干扰素受体 (interferon receptor IFNR) 家族成员的两个亚单位组成。IL-10 受体 1 (IL-10 受体 α) 是配体结合亚单位, 由大多数造血细胞表达, 不表达于非造血细胞如成纤维细胞或内皮细胞, 每个来源细胞上约有几百个分子, 通常诱导产生, 而非原生性表达。IL-10 受体 2 (IL-10 受体 β) 是 IL-10 受体用于信号转导的辅助亚单位, 与 IL-10 的结合亲和性无关, 是 IFNR 孤儿受体家族的成员, 其主要功能是募集 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 进入信号转导复合物中。IL-10 受体 2 原生性表达于大多数细胞和组织^[3]。IL-10 与 IL-

[收稿日期] 2008-11-03 [修回日期] 2009-03-04

[作者简介] 王栋, 硕士研究生, E-mail 为 feixiang2006@163.com。通讯作者李晓红, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病、痴呆, E-mail 为 xiaohong-l@sdu.edu.cn。

10受体 1/IL-10受体 2结合形成异二聚体,通过 JAK1酪氨酸激酶 (tyrosine kinase Tyk2)激活转录因子信号转导及转录激活因子 (signal transducers and activator of transcription STAT) 3和 STAT1启动基因转录,作用于白细胞^[4]。

2 白细胞介素 10与动脉粥样硬化

As的形成是一个复杂的过程,有多种类型的细胞及多种细胞因子、生长因子参与了这一过程。其中单核巨噬细胞作用显著。As早期,单核细胞聚集在血管内膜病变处,随后进入内膜下,并活化激活、分化而形成巨噬细胞,在吞噬大量脂质后形成泡沫细胞,成为脂质条纹的基础。活化的巨噬细胞产生大量细胞因子、生长因子、某些蛋白酶以及活性氧或自由基,后者能进一步氧化低密度脂蛋白 (low density lipoprotein LDL)分子形成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein ox-LDL)而损伤血管内皮。可以看出慢性炎症出现于As的各个不同时期,斑块的形成和进展涉及多种病理生理学机制。尽管很多研究已证实促炎症因子在As过程中的破坏作用,但人们对该反应过程中的抗炎作用却知之甚少,对其加强研究可能为临床治疗As开辟一条新的途径。

包括巨噬细胞在内的多种炎症细胞均可产生 IL-10。IL-10是重要的抗炎细胞因子,通过对促炎因子转录和转录后调控而发挥下调炎症活性作用。除此之外,IL-10尚可调节B细胞、NK细胞、细胞毒T细胞和辅助T细胞、肥大细胞、中性粒细胞、树突状细胞、角化细胞和内皮细胞的生长和分化^[5]。它对巨噬细胞的作用不仅仅下调细胞因子,而且抑制黏附因子产生、组织相容性抗原 2表达、抗原递呈及淋巴细胞活化。

由于单一因子 IL-10能抑制多数促炎因子,所以在血管As研究中受到广泛关注。动物实验显示 IL-10有惊人的抗As作用,低密度脂蛋白受体敲除小鼠快速的As可被机体免疫系统或内皮过度产生的 IL-10完全阻断^[6]。此外,IL-10基因敲除小鼠在相同炎症条件下其As损害程度增加^[7]。2003年,Caligiuri等^[8]研究发现,载脂蛋白 E基因缺乏大鼠在 IL-10缺乏时,其血清低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol LDLC)增高,Th1免疫应答增强,As斑块面积明显增加,且As斑块处的蛋白水解及促凝血活性也明显增加。Waeber等^[9]证实,IL-10可明显抑制As患者外周血单核细胞基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinases MMP-9)的转录和活性,并显著提高其抑制因子组织型金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase TMP-1)的活性及mRNA表达,有效抑制胶原分解。单核细胞对内皮细胞的黏附是侵入血管壁的第一步,有研究表明 IL-10在As斑块中出现丰富表达,通过下调CD18、淋巴细胞L选择素(CD62-L)在激活免疫细胞上的表达抑制单核细胞对内皮细胞的黏附^[10],降低炎症反应,抑制血管平滑肌细胞增殖,从而缩小高脂饮食导致的As斑块^[11]。此外,洪梅等^[12]报道 IL-10还可抑制外周血单核细胞组织因子的表达及活性,从而限制促凝活性及As斑块中血栓复合物的形成。

另一方面,临床实验也日益证明了 IL-10在As中的稳定斑块作用。谢高强等^[13]对 IL-10基因 -592A/C多态性与颈As的关系进行研究,在北京社区整群随机抽样人群中进行流行病学调查,通过询问病史并检测颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉斑块、IL-10基因启动子区域 -592A/C位点基因型及相关生物化学指标,结果发现 IL-10基因启动子区域 -592C/C基因型对As起显著保护作用。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome ACS)的起始原因就是冠状动脉内As斑块破裂,随之激活血小板进而形成血栓。Heinisch等^[14]选择20例ACS患者和20例稳定型心绞痛患者作为实验组,20例非冠心病健康志愿者作为对照组,检测血浆中C反应蛋白(C-reactive protein CRP)、TNF及IL-10等细胞因子水平,结果发现ACS患者血浆中CRP、TNF明显高于稳定型心绞痛组和健康对照组,但却检测不到IL-10的存在,认为IL-10对于As斑块稳定性起保护作用。另有研究证实,血清IL-10水平降低不仅标志着As斑块不稳定,而且若发生急性缺血性事件预示着预后不良^[15]。由此,一些学者提出,通过提高血清IL-10水平也许是稳定As斑块的一项新的治疗手段^[16-18]。

3 白细胞介素 10与血管介入后再狭窄

缺血性脑血管病在脑血管病中占有很大比例。在我国每年新发生的250万脑血管病患者中,大约有75%以上为缺血性脑血管病。脑血管动脉支架置入术作为预防和治疗脑血管病的一个重要方法,已经在临床广泛开展。症状性颅内动脉狭窄患者血管内支架成形术,虽然支架技术的成功率可以达到98%左右,但是部分随访结果显示再狭窄率达到20%左右^[19]。颅外动脉以颈动脉狭窄的发病率较高,颈动脉狭窄的介入疗法因创伤小、并发症发生率低和疗效确切而逐步受到重视。但据研究表明,各种经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty PTA)后远期的血管再狭窄率为25%~50%,严重影响了治疗效果。再狭窄的形成是由多种细胞因子及生长因子介导的新生内膜增厚(包括血管平滑肌细胞激活、增殖迁移及细胞外基质产生)和动脉血管重塑造成的。内皮细胞损伤、基底膜裸露致血小板聚集并与损伤的内皮细胞共同分泌血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子和转型生长因子等,在这些因子的作用下,血管平滑肌细胞开始穿过内弹力膜而移行至内膜,移行的血管平滑肌细胞由收缩型转化为分泌型,合成代谢旺盛,血管平滑肌细胞开始分裂并产生细胞外基质,引起血管平滑肌过度增生,导致血管内膜增生。同时,血小板在损伤局部黏附、凝血机制被激活造成局部血栓形成以及血栓机化亦是造成再狭窄的原因之一。内膜增厚晚期损伤的血管重塑,内膜增生与血管重塑之间的平衡决定了再狭窄的程度。另外血管再狭窄处和内皮细胞的损伤区都富含白细胞和血小板,白细胞和血小板以及它们之间的相互作用引起的局部炎症反应在血管再狭窄过程中也起着重要作用^[20]。已如前述,IL-10是有效的抗炎因子。有文献报道,对高脂饮食家兔行颈动脉球囊成形术后,给予50μg重组IL-10治疗,结果发现67%的

家兔血管内巨噬细胞浸润减少, 81%的家兔血管中膜平滑肌细胞增殖降低^[21]。可见 IL-10对血管介入术后再狭窄有很好的预防作用。

4 白细胞介素 10与急性脑血管病

4.1 白细胞介素 10与脑缺血

随着人们对脑血管病发病机制中免疫反应及炎症因素作用的不断认识, IL-10在急性脑血管病发生、发展中的作用越来越受到重视。Sánchez-Moreno等^[22]发现, 脑卒中患者血浆中存在高浓度炎性物质如 CRP、细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、膜辅助因子蛋白 1 (membrane cofactor protein-1, MCP-1)和氧自由基标志物, 及低浓度的前列环素 (prostacyclin, PGI₂)和前列腺素 E₂ (PGE₂), 表明炎症反应与脑卒中相关。脑缺血再灌注损伤后, 局部炎症反应越强, 炎症因子产生越多, 神经功能缺损程度越重。在短暂性大脑中动脉闭塞动物模型中, 应用髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白经鼻免疫调节 CD4⁺ T细胞, 使针对脑组织特异抗原的调节性 T细胞分泌 IL-10在脑缺血损伤减轻的同时伴 IL-10水平增高, 干扰素及巨噬细胞和中性粒细胞减少。经鼻免疫接种髓磷脂少突胶质细胞对于 IL-10基因敲除小鼠无效, 而野生型小鼠免疫接种后梗死体积缩小。因此, CD4⁺ 调节型 T细胞分泌的 IL-10可减轻缺血性卒中后的神经功能损伤^[23]。李璐等^[24]研究天然碱性 (stearylamine SA)脂质体介导 IL-10基因转染对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响中发现, 人 IL-10基因治疗可减少脑梗死体积和降低行为功能评分, 明显改善大鼠的神经行为功能, 表明 SA脂质体介导 IL-10基因转染可减轻神经元损伤程度, 对脑缺血再灌注损伤有保护作用。

临床研究证实急性脑梗死患者血清 IL-10水平存在动态变化, 且与脑梗死体积相关。周琳等^[25]采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测急性脑梗死患者发病 1、3、7及 14天的血清 IL-10水平, 并按病灶大小分为大、中、小脑梗死组, 并进行组间比较, 结果发现脑梗死后第 1天, 血清 IL-10水平与对照组相比差异无显著性, 3天后开始上升, 7天时达高峰; 血清 IL-10水平以大梗死组最明显, 中、小梗死组次之; 14天时恢复至基础水平。由此得出急性脑梗死患者梗死后 3~7天血清 IL-10水平显著增高。赵玉玲等^[26]进一步研究发现 IL-10不仅存在动态变化, 且其变化与脑缺血的面积相关, 大面积脑梗死者 IL-10水平显著高于小面积脑梗死者, 且其水平与梗死面积呈正相关, 表明梗死面积越大缺血、缺氧的程度越大, 受损伤的组织、细胞越多, 受缺血缺氧影响的巨噬细胞、神经元和星形胶质细胞越多, 其表达的致炎因子水平就越高, 反馈性引起抗炎因子 IL-10的表达增高。提示脑梗死急性期患者血清 IL-10水平可预示梗死范围的大小, IL-10是一种与脑缺血损伤和损伤修复过程相关的重要抗炎细胞因子, 具有神经保护和神经营养作用。

有关 IL-10对脑缺血的保护作用机制也渐有研究。刘楠等^[27]在对大鼠缺血性脑梗死研究中发现, 脑缺血诱导神经细胞凋亡显著增多, 凋亡基因 Fas、Fas配体和 Caspase-3

表达显著上调; IL-10干预可显著减少脑缺血神经细胞凋亡, 并抑制 Fas配体和 Caspase-3的表达。由此得出 IL-10可抑制大鼠脑缺血梗死灶周围神经细胞凋亡, 其机制可能与抑制促凋亡基因 Fas配体和 Caspase-3的表达有关。董博等^[28]观察人 IL-10基因转染对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中一氧化氮 (nitric oxide, NO)、超氧化物歧化酶 (super-oxide dismutase, SOD)、丙二醛、谷胱甘肽过氧化物的影响, 结果发现人 IL-10基因转染能降低大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤脑组织中丙二醛和 NO的含量, 同时能升高 SOD和谷胱甘肽过氧化物的含量, 说明 IL-10能缓解脑缺血再灌注损伤后自由基产生与清除系统的失衡, 发挥缺血脑保护作用。另外有三份研究证实 IL-10能够显著抑制缺血区中性粒细胞浸润从而拮抗局部脑组织免疫炎症反应, 明显缩小梗死灶面积, 抑制自由基毒性, 从而发挥对脑缺血的保护作用^[29-31]。以上研究提示 IL-10有望成为治疗脑缺血极有前景的保护剂。

4.2 白细胞介素 10与脑出血

左红霞等^[32]采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定 35例急性脑出血患者及 28例健康对照者血浆 IL-10含量变化, 并动态观察急性脑出血患者血浆 IL-10含量变化, 结果发现急性脑出血患者发病 1周内及超过 3周者, 血浆 IL-10含量均明显高于对照组, 且超过 3周者显著高于 1周者, 表明 IL-10参与了脑出血的病理生理过程。血浆 IL-10水平升高可能与脑出血后炎性细胞因子产生过多有关。脑出血后血管痉挛、水肿压迫及白细胞在脑组织中的聚集并释放活性物质等, 均可导致出血周围组织类似脑梗死病理变化并继发缺血和炎症反应, 炎性细胞因子的产生将导致炎症级联反应, 加重脑水肿及神经元损伤, 与此同时机体代偿性释放内源性抗炎介质 IL-10对抗它们的作用, IL-10水平因此相应增高。周小峰等^[33]研究发现, 无论侧脑室还是尾静脉注入 IL-10均可显著缩小急性出血性大鼠脑出血面积、减轻脑水肿并能减轻血肿周围炎症反应, 增加周围神经细胞数, 提示 IL-10对大鼠脑出血有明显的神经保护作用。

一项新的研究说明了血浆低水平 IL-10与患卒中危险度的关系^[34]。如果这一联系被证实, 那些具有遗传易感性的个体可能通过给予外源性 IL-10来预防卒中发生以及在急性卒中时防止临床症状的加重。脑卒中发生后, 机体免疫反应参与并加重局部脑损伤, 随后又引起机体免疫功能的紊乱。各种细胞因子间相互联系、相互依赖、相互拮抗, 形成复杂的细胞因子网络, 调节细胞的功能状态和炎症反应。

以上研究表明 IL-10是一种多效性细胞因子, 具有抗炎作用, 可通过多种途径预防、延缓甚至逆转 AS 的发生, 在脑卒中中具有较确切的神经保护作用, 有望成为治疗脑血管病的理想药物。卒中后细胞免疫功能低下, 增强机体的免疫功能, 有可能提高治疗的成功率。IL-10作为一种多功能的抗炎因子, 进一步研究将有重大的临床意义, 它可能是继肾上腺皮质激素之后的另外一种重要的抗炎药, 但过高的 IL-10是否会激发感染的产生, 也是值得关注的问题, 有待于进一

步的研究和探索。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126
- [2] 任大宾, 孙仁宇. 白介素-10的抗炎功能及其分子机制 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, **25** (3): 175-178
- [3] Crepaldi L, Gasperini S, Lapinet JA, et al. Up-regulation of IL-10R1 expression is required to render human neutrophils fully responsive to IL-10 [J]. *J Immunol*, 2001, **167** (4): 2312-2322
- [4] Fickenscher H, H L S K pers H, et al. The interleukin-10 family of cytokines [J]. *Trends Immunol*, 2002, **23** (3): 89-96
- [5] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, **19** (2): 683-765
- [6] Von Der Thesen JH, Kuiper J, Fekkes ML, et al. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr^{-/-} mice [J]. *FASEB J*, 2001, **15** (14): 2730-2732
- [7] Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 1999, **85** (8): e17-e24
- [8] Caligiuri G, Rudling M, Olivier V, et al. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Mol Med*, 2003, **9** (1-2): 10-17
- [9] Waehre T, Halvorsen R, Damas JK, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF-alpha in unstable angina: potential plaque stabilizing effects of IL-10 [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32** (11): 803-810
- [10] Mostafa ME, Chollet Martin S, Oudghiri M, et al. Effects of interleukin-10 on monocyte/endothelial cell adhesion and MMP-9/TMP-1 secretion [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, **49** (4): 882-890
- [11] Yang Z, Zingarelli R, Szabo C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2000, **101** (9): 1019-1026
- [12] 洪梅, 魏文宇, 杨锐, 等. IL-10对IL-6诱导外周血单个核细胞组织因子表达的调节作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2005, **13** (3): 479-482
- [13] 谢高强, 赵连成, 李莹, 等. 白介素 10 基因 -592A/C 多态性与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2008, **8** (5): 305-309
- [14] Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, et al. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2005, **1** (3): 245-250
- [15] 孙芳毅, 王书彩, 郭丽敏. 白介素-10与心血管疾病的联系 [J]. 新医学, 2007, **38** (8): 557-558
- [16] Pasqui AI, Di Renzo M, Bova G, et al. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes [J]. *Clin Exp Med*, 2006, **6** (1): 38-44
- [17] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, **107** (16): 2109-2114
- [18] 陈燕, 常志文. 冠心病患者血中白介素-6和白介素-10浓度的变化: 附46例检测报告 [J]. 新医学, 2004, **35** (7): 413-414
- [19] 缪中荣, 凌锋. 缺血性脑血管病血管内治疗的现状和问题 [J]. 中华医学杂志, 2006, **186** (3): 145-146
- [20] Bonvin R, Baumgartner I, Do DD. Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachytherapy and stenting of femoropopliteal arteries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (3): 409-412
- [21] Fekkan LJ, Aguirre L, Ziol M, et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemia rabbits [J]. *Circulation*, 2000, **101** (8): 908-916
- [22] Sanchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, et al. Decreased levels of plasma vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke [J]. *Stroke*, 2004, **35** (1): 163-168
- [23] Frenkel D, Huang Z, Maron R, et al. Neuroprotection by IL-10-producing M0G CD4⁺ T cells following ischemic stroke [J]. *J Neurosci*, 2005, **23** (1-2): 125-132
- [24] 李璐, 张一, 王强. SA 脂质体介导人白介素-10基因转染对大鼠局灶性缺血再灌注损伤的影响 [J]. 山东医药, 2007, **47** (35): 32-34
- [25] 周琳, 唐震宇, 夏健, 等. 不同体积脑梗死患者血清白介素 10 含量动态观察 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, **15** (2): 151-152
- [26] 赵玉玲, 鲍立春. IL-10对急性脑梗塞患者治疗及预后的影响 [J]. 现代预防医学, 2007, **34** (11): 2189-190
- [27] 刘楠, 杜厚伟, 陈荣华, 等. 白介素-10对缺血性大鼠神经细胞凋亡的作用研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, **23** (6): 498-500
- [28] 董博, 张一, 王强, 等. 人白介素-10基因转染对缺血性大鼠再灌注损伤大鼠脑组织中 NO、SOD、MDA、GSH-Px 的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, **25** (5): 544-548
- [29] 刘楠, 陈荣华, 郑安, 等. 白介素-10对大鼠缺血性损伤保护作用的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, **40** (13): 988-990
- [30] 刘楠, 陈荣华, 郑安, 等. 白介素-10对大鼠缺血性损伤保护作用的研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2004, **1** (4): 178-181
- [31] Ooboshi H, Ibayashi S, Shichita T, et al. Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia [J]. *Circulation*, 2005, **111** (7): 913-919
- [32] 左红霞, 干超士, 闻树群. 急性脑出血患者血浆 IL-10 含量变化及临床意义 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, **3** (5): 379-380
- [33] 周小峰, 张国忠, 江震钦. 白介素 10 对大鼠出血性神经保护的实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2007, **17** (7): 817-820
- [34] Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, et al. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study [J]. *Stroke*, 2002, **33** (4): 1135-1138

(此文编辑 许雪梅)