

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-10-0978-05

三七总皂苷对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脾脏单个核细胞白细胞介素 17A、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 表达的影响

刘桂林¹, 窦迎春², 郭雪峰¹, 李 亨³

(1. 山东中医药大学第二附属医院心内科, 山东省济南市 250001; 2. 山东中医药大学基础医学院, 山东省济南市 250355; 3. 山东大学附属山东省千佛山医院, 山东省济南市 250012)

[关键词] 三七总皂苷; 动脉粥样硬化; 白细胞介素 17A; 白细胞介素 10; 肿瘤坏死因子 α

[摘要] 目的 研究三七总皂苷(TPNS)对动脉粥样硬化(As)小鼠脾脏单个核细胞白细胞介素 17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 10(IL-10)表达的影响。方法 载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠高脂饮食喂养,小鼠 20 周龄时分为模型组及 TPNS 大、小剂量组。用药组分别给予 TPNS 40 mg/kg、120 mg/kg 灌胃 8 周。采用全自动生化分析仪检测各组小鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度;HE 染色观察斑块形态并计算斑块面积/管腔面积;ELISA 法检测小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A、IL-10 和 TNF- α 表达。结果 TPNS 可以降低 ApoE^{-/-}小鼠的血清 TC、TG、LDL-C 浓度,大剂量组 TC、TG、LDL-C 浓度分别为 16.4 \pm 2.2 mmol/L、1.36 \pm 0.23 mmol/L 和 5.9 \pm 1.2 mmol/L,模型组 TC、TG、LDL-C 浓度分别为 28.2 \pm 4.0 mmol/L、2.08 \pm 0.17 mmol/L 和 10.0 \pm 1.9 mmol/L,差异有显著性(P 均 <0.001)。TPNS 有延缓 As 斑块形成的作用(模型组及大、小剂量 TPNS 组的斑块面积/管腔面积分别为 31.3% \pm 5.1%、14.1% \pm 5.0%和 24.2% \pm 4.9%, P 均 <0.05)。大剂量 TPNS 可以提高小鼠脾脏单个核细胞的 IL-10 表达,与模型组相比差异有显著性(40.9 \pm 2.2 比 36.3 \pm 2.8, $P<0.05$),小剂量 TPNS 组略有升高趋势,但差异无统计学意义。TPNS 可以降低小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A 和 TNF- α 的表达,以大剂量组效果显著,差异有统计学意义(IL-17A 18.1 \pm 1.5 比 22.8 \pm 3.1, $P<0.05$;TNF- α 18.3 \pm 1.2 比 22.9 \pm 0.7, $P<0.001$)。结论 TPNS 可以降低 ApoE^{-/-}小鼠血清 TC、TG、LDL-C 的水平,升高脾脏单个核细胞 IL-10 的表达,同时降低 IL-17A 和 TNF- α 的表达,这可能是其抗 As 的重要机制之一。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

Effect of Total Panax Notoginsenosides on Expression of Interleukin-17A, Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α in Spleen Mononuclear cells of Apolipoprotein E-Knockout Mice

LIU Gui-Lin¹, DOU Ying-Chun², GUO Xue-Feng¹, and LI Heng³

(1. Second Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250001; 2. College of Basic Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355; 3. Qian Foshan Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[KEY WORDS] Total Panax Notoginsenosides; Atherosclerosis; Interleukin-17A; Interleukin-10; Tumor Necrosis Factor- α

[ABSTRACT] **Aim** To estimate the effect of total panax notoginsenosides (TPNS) on expression of interleukin-17A (IL-17A), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in apolipoprotein E-knockout (ApoE^{-/-}) mice.

Methods ApoE^{-/-} mice were fed with a high fat, high cholesterol diet containing 15% fat and 0.25% cholesterol. At 20 weeks of age, ApoE^{-/-} mice were randomized into three groups, the model group, the TPNS low dose group and the TPNS high dose group. Mice in TPNS low dose group were given oral doses of TPNS at 40 mg/kg, once a day for 8 weeks.

Mice in TPNS high dose group were given oral doses of TPNS at 120 mg/kg, once a day for 8 weeks. Mice in model group

[收稿日期] 2015-11-10

[修回日期] 2016-01-31

[基金项目] 山东省中医药管理局、山东中医药科技发展计划项目(2011-112)

[作者简介] 刘桂林,博士,主治医师,讲师,研究方向为中西医结合心血管疾病的防治,E-mail 为 guilin827@163.com。窦迎春,博士,副教授,研究方向为中西医结合心脑血管疾病的防治。郭雪峰,硕士,医师,研究方向为中西医结合心血管疾病的防治。

were given an equal volume of distilled water orally. After 8 weeks, blood and aortas were obtained. Serum levels of lipid were analyzed, ratio of plaque area to vessel area and the expression of IL-17A, IL-10 and TNF- α were examined by histological staining and ELISA respectively. **Results** It was observed in our study that serum levels of lipid, ratio of plaque area to vessel area, and expressions of IL-17A and TNF- α were lower in mice which were given TPNS. Serum total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol in model group was 28.2 ± 4.0 mmol/L, 2.08 ± 0.17 mmol/L and 10.0 ± 1.9 mmol/L respectively, which were 16.4 ± 2.2 mmol/L, 1.36 ± 0.23 mmol/L and 5.9 ± 1.2 mmol/L in TPNS high dose group ($P < 0.001$) and 20.4 ± 1.1 mmol/L ($P < 0.05$), 1.91 ± 0.25 mmol/L ($P > 0.05$) and 8.0 ± 0.8 mmol/L ($P < 0.05$) in TPNS low dose group. The ratio of plaque area to vessel area was $31.3\% \pm 5.1\%$ in model group, $14.1\% \pm 5.0\%$ in TPNS high dose group and $24.2\% \pm 4.9\%$ in TPNS low dose group ($P < 0.05$). High dose of TPNS could down-regulate the expressions of IL-17A and TNF- α in spleen mononuclearcell (IL-17A 18.1 ± 1.5 vs 22.8 ± 3.1 , $P < 0.05$; TNF- α 18.3 ± 1.2 vs 22.9 ± 0.7 , $P < 0.001$). On the other hand, high dose of TPNS could up-regulate the expression of IL-10 in spleen mononuclearcell (40.9 ± 2.2 vs 36.3 ± 2.8 , $P < 0.05$). **Conclusion** These results suggest that TPNS could prevent atherosclerosis by lowering serum lipid levels and regulating spleen mononuclearcell IL-17A, IL-10 and TNF- α expression. TPNS may have implications for clinical treatment of atherosclerosis vascular disease.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是严重危害人类健康的常见病, As 的发病机制主要涉及脂质浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说和损伤反应学说。1999 年, Ross^[1] 在损伤反应学说的基础上, 明确指出 As 不仅是脂质沉积性疾病, 还是一种炎症性疾病。炎症和免疫反应在 As 的形成和发展过程中起着重要的作用, 是导致斑块不稳定及急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发生的主要原因^[2]。中药三七为五加科人参属植物, 是我国特有的传统名贵中药材, 具有止血生肌、活血化瘀、舒筋活络、消炎镇痛、滋补强壮等功能。三七总皂苷 (total panax notoginsenosides, TPNS) 是中药三七的主要活性成分。在临床上, TPNS 及其制剂主要用于心脑血管疾病的治疗, 具有保护心脏、抗 As、改善脑缺血再灌注损伤等作用^[3]。在我们前期的研究中, TPNS 可以下调小鼠主动脉 As 斑块中白细胞分化抗原 40 (cell differentiation antigen 40, CD40)、基质金属蛋白酶 9 的表达, 并可抑制氧化型低密度脂蛋白 (oxygenized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的人脐静脉内皮细胞 CD40、血管细胞黏附分子 1 的表达^[4-5]。本研究旨在探讨 TPNS 对实验性 As 小鼠脾脏单个核细胞表达白细胞介素 17A (interleukin-17A, IL-17A)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 的影响, 进一步探讨 TPNS 防治 As 的免疫机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及药物

8 周龄雄性载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein

E-knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠 24 只, SPF 级, 品系背景 C57BL/6J, 购自北京大学医学部实验动物中心, 动物质量合格证 SCXK (京) 2011-0012。TPNS (含 40% 人参皂苷 Rg1, 32% 人参皂苷 Rb1, 7% 三七参苷 R1) 购自山东省药品检验所。

1.2 主要仪器与试剂

RPMI1640 细胞培养液购自赛默飞世尔生物化学制品有限公司。胎牛血清 (FCS) 系美国 Gibco 公司产品。mouse IL-10 (批号 DKW12-2100)、mouse IL-17A (批号 DKW12-2170) 和 mouse TNF- α (批号 DKW12-2720) ELISA 检测试剂盒均购自深圳达科为生物技术有限公司。OCT 冰冻切片包埋剂为美国 SAKURA 公司产品。Biofuge primo 台式离心机 (德国 Heraeus 公司), 血球计数板 (新亚诊断器械厂), 酶标仪 (美国 Thermo 公司), CO₂ 培养箱 (美国 Thermo 公司), S648 电热恒温水浴箱 (上海医疗器械厂), ELX50 自动洗板机 (美国 BioTek 公司), 细胞滤网 (美国 BD 公司), Hitachi 917 Roche Diagnostics 全自动生化分析仪 (德国 Hitachi 公司产品)。Image-Pro Plus 5.0 形态学分析软件系美国 Media Cybernetics 公司产品。BX-41 型光学显微镜和 IXI-SL 型倒置相差显微镜为日本 Olympus 公司生产。细胞培养箱, 德国 Heraeus 公司生产。LEICA CM 1900 冰冻切片机, 德国 Leica 公司产品。

1.3 动物分组与给药方法

ApoE^{-/-} 小鼠随机分为 3 组, 模型组、TPNS 小剂量组和 TPNS 大剂量组, 每组 6 只。均给予高脂饮食喂养 (15.00% 脂肪, 0.25% 胆固醇, 84.75% 基础饲料, 饲料经 60 灭菌处理), 小鼠 20 周龄时, TPNS 小剂量组给予 TPNS 40 mg/kg 灌胃, 每日 1 次, 大剂

量组给予 TPNS 120 mg/kg 灌胃,每日 1 次,模型组给予 0.2 mL 的生理盐水灌胃,每日 1 次。小鼠灌胃时间为 8 周。

1.4 标本制备及小鼠脾脏单个核细胞的制备

(1)标本制备:小鼠处死前禁食 12 h,不禁水,10%水合氯醛 0.04 mL/10 g 体质量腹腔注射麻醉,摘眼球取血 1 mL,1500 r/min 离心 10 min,取血清,-70℃保存,备用。75%酒精消毒小鼠后置于超净工作台上,无菌取脾,将脾脏置于盛有 2 mL RPMI1640 培养液的离心管中。用 0.9%生理盐水从左心室逆行灌注主动脉后,自主动脉根部至升主动脉离断主动脉,以 4%多聚甲醛固定,备用。(2)小鼠脾脏单个核细胞的制备:在无菌 200 目滤网上研磨脾脏,用含 5% FCS 的 RPMI1640 培养液制成细胞悬液。1200 r/min 室温离心 5 min 后弃上清。加入 2 mL 无菌蒸馏水破红细胞膜,1 min 后加入 1 mL 2.7% NaCl 并充分混匀,再加入 1 mL RPMI1640 培养液混匀。1200 r/min 离心 5 min 后弃上清;用 2 mL 含 10%FCS 的 RPMI1640 培养液重悬细胞获得小鼠脾脏单个核细胞悬液,苔盼蓝染色观察细胞活性在 90%以上,通过倒置相差显微镜计数细胞,将脾细胞终浓度调至 1×10¹⁰/L。将细胞转移至 96 孔培养板中,500 μL/孔,每只小鼠设 6 孔,将细胞置于 37℃、5%CO₂ 培养箱中培养 48 h 后,收集上清,-70℃保存,待测细胞因子。

1.5 血清学检测血脂浓度

利用德国 Hitachi 917 Roche Diagnostics 全自动生化分析仪测定小鼠血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC),TC、TG 采用终点法,LDLC 采用直接法。

1.6 HE 染色观察主动脉病理形态

将多聚甲醛固定的主动脉用 OCT 包埋,制备冰冻切片,自主动脉根部每隔 100 μm 连续横切冰冻切片 9 张,每张切片上 3 个组织面,每间隔 3 张取 1 张,行 HE 染色观察并计算斑块面积/管腔面积。

1.7 ELISA 检测小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A、IL-10 和 TNF-α 表达

操作按试剂盒说明书进行。将标准品倍比稀释,依次加入标准品孔,每孔 100 μL,待测样品(脾细胞培养液上清)加至样品孔,每孔 100 μL,设置空白孔,空白孔及标准品孔均做复孔。分别加入稀释后的生物素标记的抗 IL-17A、抗 IL-10、抗 TNF-α 检

测抗体 50 μL,盖上封板膜,37℃恒温水浴箱温育 90 min,自动洗板机洗板 4 次,加入稀释的辣根过氧化物酶 (HRP),100 μL/孔,37℃温育 30 min。洗板 4 次,加入 TMB 显色液,100 μL/孔,37℃避光温育 15 min,加入终止液终止反应,酶标仪 450 nm 波长处读取光密度值 (optical density, OD)。

1.8 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 one-way ANOVA 分析和 *q* 检验。所有数据资料均使用 SPSS 11.5 软件处理,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TPNS 对小鼠血清 TC、TG 及 LDLC 浓度的影响

实验表明 ApoE^{-/-}小鼠的血清 TC、TG 及 LDLC 均明显升高,给予 TPNS 后,小鼠血脂有不同程度的降低,与模型组相比,TPNS 大剂量组差异均有显著性 (*P*<0.001),TPNS 小剂量组除 TG 差异无统计学意义外 (*P*>0.05),TC、LDLC 均有统计学差异 (*P*<0.05)。且大剂量的 TPNS 降脂效果优于小剂量的 TPNS (*P* 均<0.05;表 1)。

表 1. TPNS 对小鼠血清 TC、TG 及 LDLC 浓度的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1. Effect of TPNS on serum levels of TC, TG and LDLC in apolipoprotein E-knockout mice ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	<i>n</i>	TC	TG	LDLC
模型组	6	28.2±4.0	2.08±0.17	10.0±1.9
TPNS 小剂量组	6	20.4±1.1 ^a	1.91±0.25	8.0±0.8 ^a
TPNS 大剂量组	6	16.4±2.2 ^{bc}	1.36±0.23 ^{bc}	5.9±1.2 ^{bc}

a 为 *P*<0.05, b 为 *P*<0.01, 与模型组比较; c 为 *P*<0.05, 与 TPNS 小剂量组比较。

2.2 TPNS 对主动脉斑块面积的影响

实验显示高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠在 28 周龄时主动脉根部及升主动脉均出现了内膜增厚,管腔变窄及 As 斑块的形成;TPNS 组斑块体积较小,或局限于动脉分叉处,表明 TPNS 有延缓 As 斑块形成的作用(图 1)。模型组、TPNS 大剂量组和 TPNS 小剂量组小鼠主动脉斑块面积/管腔面积分别为:31.3%±5.1%、14.1%±5.0% 和 24.2%±4.9%,三组间比较,差异均有显著性 (*P* 均<0.05)。

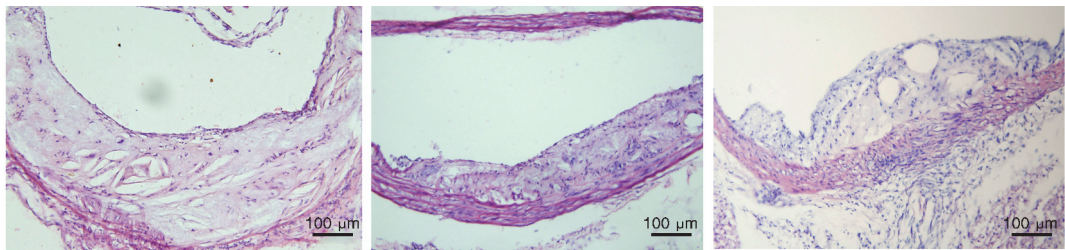


图 1. 小鼠主动脉斑块 HE 染色
从左右依次为模型组、TPNS 大剂量组和 TPNS 小剂量组。

Figure 1. Mice aorta plaques stained with hematoxylin and eosin

2.3 TPNS 对小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A、IL-10、TNF-α 表达的影响

研究表明,大剂量 TPNS 可以提高小鼠脾脏单个核细胞的 IL-10 表达,与模型组相比差异有显著性($P<0.05$),小剂量组略有升高趋势,但差异无统计学意义。大剂量 TPNS 可以降低小鼠脾细胞 IL-17A 和 TNF-α 的表达,与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且大剂量 TPNS 效果优于小剂量 TPNS($P<0.05$;表 2)。

表 2. TPNS 对小鼠脾脏单个核细胞 IL-10、IL-17A、TNF-α 表达的影响($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Table 2. Effect of TPNS on expression of IL-10, IL-17A, TNF-α in spleen mononuclearcells of apolipoprotein E-knockout mice ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

分 组	<i>n</i>	IL-10	IL-17A	TNF-α
模型组	6	36.3±2.8	22.8±3.1	22.9±0.7
TPNS 小剂量组	6	36.9±1.0	20.1±0.5	20.2±1.3 ^a
TPNS 大剂量组	6	40.9±2.2 ^{ac}	18.1±1.5 ^{ac}	18.3±1.2 ^{bc}

a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 TPNS 小剂量组比较。

3 讨 论

我们的实验结果表明,高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠在 28 周龄时均有 As 斑块的形成。TPNS 可以降低 ApoE^{-/-}小鼠的血清 TC、TG、LDLC 水平,延缓 As 斑块的形成,并且 TPNS 可以升高小鼠脾脏单个核细胞 IL-10 的表达,降低小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A、TNF-α 的表达。

1992 年,Piedrahita 等^[6]应用基因打靶技术成功复制出 ApoE^{-/-}小鼠,目前该动物模型早已成为 As 研究领域应用中最为广泛的基因敲除动物模型。5~6 周龄 ApoE^{-/-}小鼠即可见单核细胞在血管内皮上黏附并穿越内皮细胞向内皮下迁移,10 周后可见脂质条纹,20 周后即可见类似人类 As 的纤维斑块。

其 As 病变范围广泛,全身大中动脉如主动脉根部、胸主动脉、腹主动脉、肾动脉、冠状动脉等均可发生。高脂饮食可使血胆固醇水平升高和 As 病变形形成更快更严重^[7]。在本研究中,我们的结果也表明,28 周龄的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉根部及升主动脉均有 As 斑块形成,这与以往的研究相符。

高脂血症特别是高 LDLC 水平是 As 发生、发展的重要因素。过多的 LDLC 可通过细胞间隙沉积到内皮下基质中,沉积的 LDLC 被氧化修饰成 ox-LDL,ox-LDL 可以被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,加速 As 的进程^[8]。国内外多项研究表明调脂治疗能够延缓 As 的进程,增加斑块的稳定性^[9-10]。我们的结果表明,经 TPNS 治疗后,小鼠血清的 TC、TG 及 LDLC 水平较模型组有不同程度的降低,这与以往的研究相符^[4,11]。同时,我们观察到给予 TPNS 治疗的小鼠 As 斑块面积/管腔面积有不同程度的降低,且随着 TPNS 剂量的增大,As 进展的更为缓慢,这表明 TPNS 有延缓 As 进程的作用,推测该作用与其调脂作用密切相关。

IL-10 是一种单链糖蛋白,在 As 病变中,IL-10 可由 CD4⁺CD25⁺免疫调节 T 细胞(regulatory cell, Treg)分泌。IL-10 能够抑制初始 T 细胞的增殖,降低 Th1 和 Th2 反应,可通过抑制促炎细胞因子 TNF-α、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化因子 1、白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)等的合成下调单核细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞等靶细胞的炎性激活,从而发挥抗 As 作用^[12]。临床研究表明,与正常人群及稳定型心绞痛患者相比,ACS 患者血中 IL-10 的含量减少^[13],而血浆抗炎细胞因子 IL-10 与促炎细胞因子 TNF-α、IL-18 等的适当平衡有助于 As 斑块的稳定^[14]。我们的结果表明,TPNS 可以升高 ApoE^{-/-}小鼠的脾脏单个核细胞 IL-10 的表达,表明其可能通过抑制 Th1 和 Th2 反应,延缓 As 的进程。

IL-17A 是一种含有 155 个氨基酸的糖蛋白,主

要由新型的辅助性 T 淋巴细胞、Th17 细胞分泌, IL-17 通过与其受体 IL-17R 结合, 可诱导 C 反应蛋白表达, 使促炎因子 IL-6、TNF- α 等表达增加, 促进 As 的进程^[15]。临床研究表明, ACS 患者血中 IL-17、IL-23、IL-6、TNF- α 明显增高, 且与血小板的聚集呈正相关^[16-17]。基础研究表明在 ApoE^{-/-}小鼠中存在 IL-17 的高表达, 而抑制 IL-17 的作用可使 As 病变减轻^[18-20]。我们运用 ELISA 技术检测到 TPNS 可以降低 ApoE^{-/-}小鼠脾脏单个核细胞 IL-17A 及 TNF- α 的表达, 推测 TPNS 抗 As 作用与其抑制 IL-17 介导的炎症反应有关。

综上所述, TPNS 可以降低 ApoE^{-/-}小鼠血清 TC、TG、LDLC 的水平, 升高 ApoE^{-/-}小鼠脾脏单个核细胞 IL-10 的表达, 同时降低 IL-17A、TNF- α 的表达, 这可能是其抗 As 的重要机制之一。

(致谢: 本课题得到山东大学千佛山医院医学研究中心的大力协助, 在此深表感谢。)

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *N Eng J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 204-212.
- [3] 朱会超, 国晶晶, 任煜. 三七总皂苷药理作用研究进展 [J]. *河南中医*, 2014, 34(3): 537-540.
- [4] Liu G, Wang B, Zhang J, et al. Total panax notoginsenosides prevent atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: role of downregulation of CD40 and MMP-9 expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126: 350-354.
- [5] 刘桂林, 窦迎春, 刘粉叶, 等. 三七总皂苷对 oxLDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 CD40, VCAM-1 表达的影响 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(10): 14-19.
- [6] Piedrahita JA, Zhang SH, Hagan JR, et al. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 4 471-475.
- [7] Meir KS, Leitersdorf E. Atherosclerosis in the apolipoprotein-E-deficient mouse: a decade of progress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 1 006-014.
- [8] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes [J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(8): 927-946.
- [9] Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): 2 207-217.
- [10] Wang P, Liu Y, Wang Z, et al. Effects of rosuvastatin on arterial stiffness in hyperlipidemia patients [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(31): 2 452-454.
- [11] Ji W, Gong BQ. Hypolipidemic effects and mechanisms of Panax notoginseng on lipid profile in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 113: 318-324.
- [12] 王栋, 李晓红. 白细胞介素 10 与动脉粥样硬化、脑血管病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(3): 249-252.
- [13] Cheng X, Yu X, Ding YJ. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(3): 447.
- [14] Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin-18: interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(1): 135-143.
- [15] Psrel DN, King CA, Bailev SR, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-kappaB and C/EBP beta activation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37): 27 229-238.
- [16] Zhang S, Yuan J, Yu M, et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome [J]. *PLOS One*, 2012, 7: 1-8.
- [17] Butcher M, Galkina E. Current views on the functions of interleukin-17A-producing Cell in atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 787-795.
- [18] Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, et al. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 273-280.
- [19] Un Sil Jeon, Jun-Pyo Choi, You-Sun Kim, et al. The enhanced expression of IL-17-secreting T cells during the early progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed on a western-type diet [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e163.
- [20] Smith E, Prasad KM, Butcher M, et al. Blockade of IL-17A results in reduced atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *Circulation*, 2010, 121: 1 746-755.

(此文编辑 许雪梅)