

血清 IgE 升高病因不明青年脑卒中患者 脑动脉狭窄临床分析

孙军, 温昌明, 张保朝

(南阳市中心医院神经内科介入病区, 河南省南阳市 473003)

[关键词] 病因不明; 血清免疫球蛋白 E; 脑卒中; 病理学; 青年

[摘要] 目的 探讨血清免疫球蛋白 E (IgE) 升高病因不明青年缺血性脑卒中患者脑动脉狭窄的分布特点及组织病理学特征。方法 选择本院神经内科 2013 年 3 月至 2015 年 10 月收治的病因不明青年缺血性脑卒中患者 35 例为研究对象, 根据血清 IgE 水平分为 IgE 正常组 ($n=18$, IgE 0~100 kU/L) 和 IgE 异常组 ($n=17$, IgE >100 kU/L)。对两组患者的颞动脉标本进行组织病理学检查。结果 本次纳入的颞动脉活检患者中, DSA 证实狭窄率 $\geq 30\%$ 的病变处共 67 个, 其中 IgE 正常组 31 个, IgE 异常组 36 个。狭窄病变的分布结果显示, 两组狭窄病变集中在大脑中动脉和颈内动脉。IgE 正常组中有 3 例 (16.67%) 检出外膜炎症细胞浸润, IgE 异常组中有 11 例 (64.71%) 检出外膜炎症细胞浸润 ($P=0.004$)。IgE 异常组的基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 平均光密度值和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 平均光密度值均显著高于 IgE 正常组 ($P=0.034$, $P=0.02$)。结论 血清 IgE 升高病因不明青年脑卒中患者应重点考虑可能存在炎症血管病变。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Clinical analysis of elevated serum IgE of unknown etiology of cerebral artery stenosis in young stroke patients

SUN Jun, WEN Chang-Ming, ZHANG Bao-Chao

(Department of Neurology Interventional Ward, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473003, China)

[KEY WORDS] Unknown etiology; Serum immunoglobulin E; Stroke; Pathology; Young

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the distribution and histopathological features of cerebral artery stenosis in patients with abnormal serum immunoglobulin E (IgE) and unknown etiology. **Methods** From March 2013 to October 2015, 35 cases of serum-immunoglobulin E level in young ischemic stroke adults with unknown etiology of abnormal IgE in our hospital were prospectively collected. The patients were divided into IgE normal group (18 cases) and IgE abnormal group (17 cases) according to the level of IgE. It observed inflammatory cells infiltration and mast cells by HE staining and toluidine blue staining respectively and determined the expressions of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), monocyte chemotaxis protein-1 (MCP-1) and serum IgE by immunohistochemistry. **Results** The number of cerebral artery stenosis was 31 in the IgE normal group, and it was 36 in the IgE abnormal group. The distribution of stenosis showed that the narrow lesions of two groups was concentrated in the middle cerebral artery and internal carotid artery. There were 3 cases with outer membrane inflammatory cell infiltration (16.67%) in the IgE normal group, and it was 11 cases (64.71%) in the IgE abnormal group. There was significant difference between the two groups ($P=0.004$). Compared with IgE normal group, the mean optical density of MMP-9 and MCP-1 in IgE abnormal group were higher ($P=0.034$, 0.02).

Conclusion Abnormal serum-immunoglobulin E level in young ischemic stroke adults with unknown etiology should focus on the possible presence of inflammatory vascular disease.

[收稿日期] 2016-11-23

[修回日期] 2017-02-28

[作者简介] 孙军, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经内科脑血管病、脑血管病介入治疗、脑动脉取栓、脑动脉支架植入、脑动脉瘤介入栓塞, E-mail 为 uyege@163.com。通讯作者温昌明, 硕士, 主任医师, 研究方向为神经内科脑血管病、脑血管病介入治疗、脑动脉取栓、脑动脉支架植入、脑动脉瘤介入栓塞, E-mail 为 acl398@163.com。

脑卒中是一类具有高致残率的急性脑血管疾病,严重威胁人类的健康。目前,中国青年脑卒中的发病率呈增高趋势,国内流行病学调查结果显示青年脑卒中占全部脑卒中 10%~15%^[1-2]。与老年脑卒中相比,青年脑卒中的亚型更为纷繁多变,其脑动脉狭窄的分布特点及危险因素尚不明确,部分患者常不伴有高血压、高血脂等常规的脑卒中危险因素^[3-4]。近年来,研究发现血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin, IgE) 升高病因不明的青年缺血性脑卒中患者经糖皮质激素治疗预后良好,提示青年缺血性脑卒中患者脑动脉狭窄可能与 IgE 介导的炎症反应有关,但相关病理机制有待进一步研究^[5]。基于此,本研究对近 2 年多本院神经内科住院的青年缺血性脑卒中患者的颞动脉活检进行相关组织病理学研究,观察 IgE 对其介导的变态反应相关炎症因子——基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 表达的影响,探讨血清 IgE 增高患者的血管病变特点以及可能存在的脑动脉狭窄机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择本院神经内科 2013 年 3 月至 2015 年 10 月收治的青年缺血性脑卒中患者 35 例为研究对象,年龄 18~45 岁,平均 32.6±6.8 岁。所有患者经体格检查、DSA 血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 检查和影像学检查确诊,诊断标准符合第六届全国脑血管病会议制订的缺血性脑卒中相关标准。纳入标准:①年龄 18~45 岁;②发病时间≤2 周;③所有患者均完成脑血管检查;④DSA 证实脑动脉狭窄≥30%。排除标准:①明确的心源性栓塞;②伴有恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病等;③颅内占位导致的神经功能缺损。根据血清 IgE 水平分为 2 组,即 IgE 正常组 ($n=18$, IgE 0~100 kU/L) 和 IgE 异常组 ($n=17$, IgE>100 kU/L)。本研究已通过本院伦理委员会审核,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂

鼠抗人 IgE 单克隆抗体、鼠抗人 MMP-9 单克隆抗体和鼠抗人 MCP-1 单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司,辣根过氧化物酶标记二抗和浓缩型 DAB 试剂盒购自美国 Santa Cruz 公司。

1.3 一般资料调查

收集患者的临床资料,主要包括年龄、性别、过

敏源、体质指数 (BMI)、高血压、高脂血症、糖尿病、TIA/CI、脑动脉狭窄病变的分布。其中应用 Immuno CAP (瑞典法玛西亚诊断公司) 进行过敏原检测,包括吸入性 (如动物皮屑、植物花粉、螨类等) 和食物性 (如鸡蛋、牛奶、花生等) 过敏原。

1.4 免疫组化法

所有患者均于局部麻醉后行颞动脉活检,取得活检组织块,大小约 2 mm×(6~8) mm,经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋,按血管走行制成厚 4 μm 连续病理切片,行 HE 染色、免疫组织化学染色。免疫组化具体步骤为:石蜡切片用二甲苯常规脱蜡,乙醇梯度水化,蒸馏水冲洗 3 次,1×PBS 洗 2 次,3% 过氧化氢孵育 20 min, PBS 浸泡 5 min,置于湿盒中,正常山羊血清 37℃ 条件下封闭 45 min,1×PBS 洗 2 次,滴加 1:500 倍稀释的鼠抗人 IgE 单抗或 1:500 倍稀释的鼠抗人 MMP-9 单抗或 1:200 鼠抗人 MCP-1 单抗,于 37℃ 孵育 2 h,5×PBS 洗 2 次,滴加辣根过氧化物酶标记二抗,温箱中孵育 30 min,5×PBS 洗 2 次,应用 DAB 液显色,蒸馏水终止显色,复染,甲苯胺蓝复染 3 min,中性树脂封片。

1.5 免疫组化结果判定

测定时采用双盲法,由两名经验丰富的病理科医生在 400 倍光镜下随机选择 5 个视野,分析 HE 染色切片中血管的内中膜厚度、甲苯胺蓝染色切片中肥大细胞的部位和数量以及 MMP-9 和 MCP-1 的阳性细胞数量及表达部位等。根据阳性细胞百分率进行评分:0~25% 为 0 分 (阴性),26%~50% 为 1 分 (弱阳性),51%~75% 为 2 分 (中度阳性),>75% 为 3 分 (强阳性)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验;分类变量采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 -Fisher 精确概率法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

对 IgE 正常组和 IgE 异常组患者的基线资料进行比较,结果显示两组在年龄、性别、过敏源、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病、TIA/CI、狭窄病变的分布以及狭窄率方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本次纳入的颞动脉活检患者中,DSA 证实狭窄率≥30% 的病变处共 67 个,其中 IgE 正常组 31 个, IgE

异常组 36 个。狭窄病变的分布结果显示,两组狭窄病变集中在大脑中动脉和颈内动脉(图 1)。此外, IgE 异常组中发现 4 处颈总动脉狭窄,而 IgE 正常组无颈总动脉狭窄,但组间比较差异无显著性($P > 0.05$;表 1)。

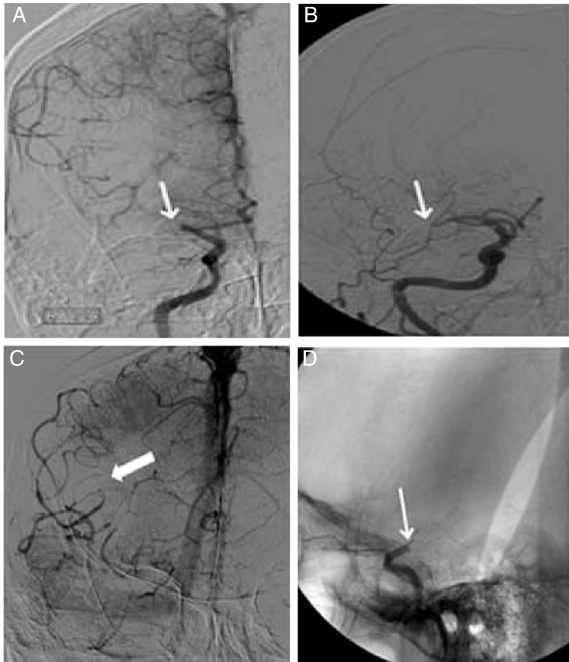


图 1. 缺血性脑卒中病因不明青年病变血管的 DSA 影像

A 为 30 岁女性患者,近端大脑中动脉闭塞;B 为 30 岁男性患者,近端大脑中动脉闭塞;C 为 26 岁男性患者,远端重度狭窄;D 为 38 岁男性患者,颈内动脉闭塞。

Figure 1. DSA images of pathological changes in young ischemic stroke patients with unknown etiology

2.2 HE 染色结果

IgE 正常组中血管壁细胞与完整的弹性纤维结构紧密连接,未见断裂,内、中、外膜分层清晰,细胞

排列整齐,未发现嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和巨细胞,未见明显炎性细胞浸润现象(图 2A)。IgE 异常组血管壁破损,平滑肌数量和内皮细胞数量减少,中膜纤维细胞排列紊乱伴空泡变性,血管壁全层可见不同程度炎症细胞浸润(图 2B、2C),并且内膜及中膜明显增生导致管腔呈不规则狭窄(图 2D)。

表 1. 两组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between two groups of patients

项目	IgE 正常组	IgE 异常组	P 值
<i>n</i>	18	17	
年龄(岁)	33.2±7.3	32.1±6.4	0.593
男性[例(%)]	12(66.67)	10(58.82)	0.631
过敏原[例(%)]	2(11.11)	5(29.41)	0.176
BMI	23.3±2.6	23.9±3.1	0.328
高血压[例(%)]	1(5.56)	1(5.88)	0.632
高脂血症[例(%)]	0(0)	1(5.88)	0.939
糖尿病[例(%)]	1(5.56)	0(0)	0.109
TIA/CI(例)	5/13	4/13	0.774
狭窄处(个)	31	36	
MCA[个(%)]	9(29.03)	15(41.67)	0.282
ACA[个(%)]	3(9.68)	1(2.78)	0.235
PCA[个(%)]	5(16.13)	3(8.33)	0.327
ICA[个(%)]	6(19.35)	6(16.66)	0.775
VA[个(%)]	5(16.13)	3(8.33)	0.327
BA[个(%)]	3(9.68)	2(5.56)	0.522
CCA[个(%)]	0(0)	4(11.11)	0.056
ECA[个(%)]	1(3.23)	2(2.56)	0.646
狭窄率(%)	65.8±20.7	68.4±22.5	0.653

MCA 为大脑中动脉,ACA 为大脑前动脉,PCA 为大脑后动脉,ICA 为颈内动脉,VA 为椎动脉,BA 为基底动脉,CCA 为颈总动脉,ECA 为颈外动脉。

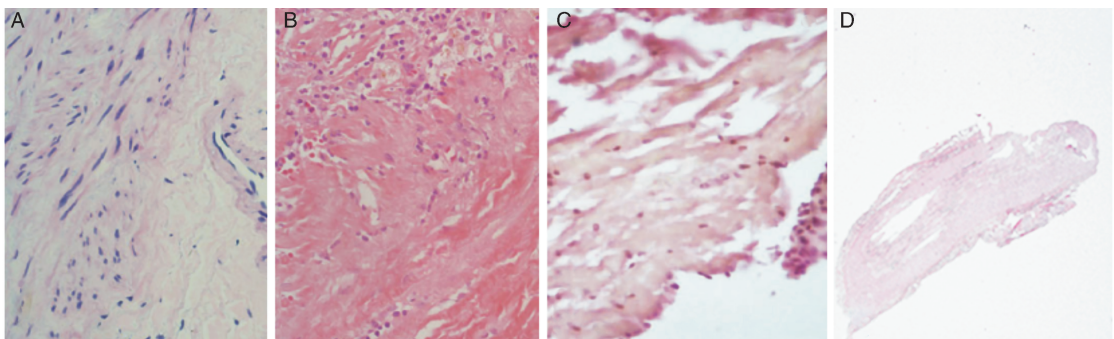


图 2. 颞动脉 HE 染色 A 为 IgE 正常组,内、中、外膜分层清晰,血管壁细胞与完整的弹性纤维结构紧密连接($\times 200$);B、C 为 IgE 异常组,血管壁破损,中膜纤维细胞排列紊乱伴空泡变性,血管壁全层可见不同程度的炎症细胞浸润,伴小灶坏死及出血($\times 200$ 、 $\times 400$);D 为 IgE 异常组,管腔呈不规则狭窄($\times 200$)。

Figure 2. Hematoxylin-eosin staining of temporal artery($\times 200$, $\times 400$)

2.3 免疫组化结果

颞动脉壁内 MMP-9 免疫组化阳性呈棕黄色颗粒,主要表达在外、中膜及炎细胞浸润区。IgE 正常组颞动脉壁内少量炎性细胞浸润, MMP-9 表达主要在血管中膜(图 3A)。IgE 异常组较 IgE 正常组炎性细胞明显增多, MMP-9 呈片状或连续分布,可见大量棕黄色物质沉积(图 3B)。MCP-1 免疫组化阳

性呈棕黄色颗粒, IgE 正常患者外膜 MCP-1 表达不明显(图 3C); IgE 异常组 MCP-1 主要表达在外膜,出现在排列紊乱的成纤维细胞处及淋巴细胞等炎性细胞聚集处(图 3D)。尽管两组最直接表现为血清 IgE 水平的差异,但是 IgE 异常组和 IgE 正常组血管壁全层均未发现 IgE 沉积(图 3E、图 3F)。

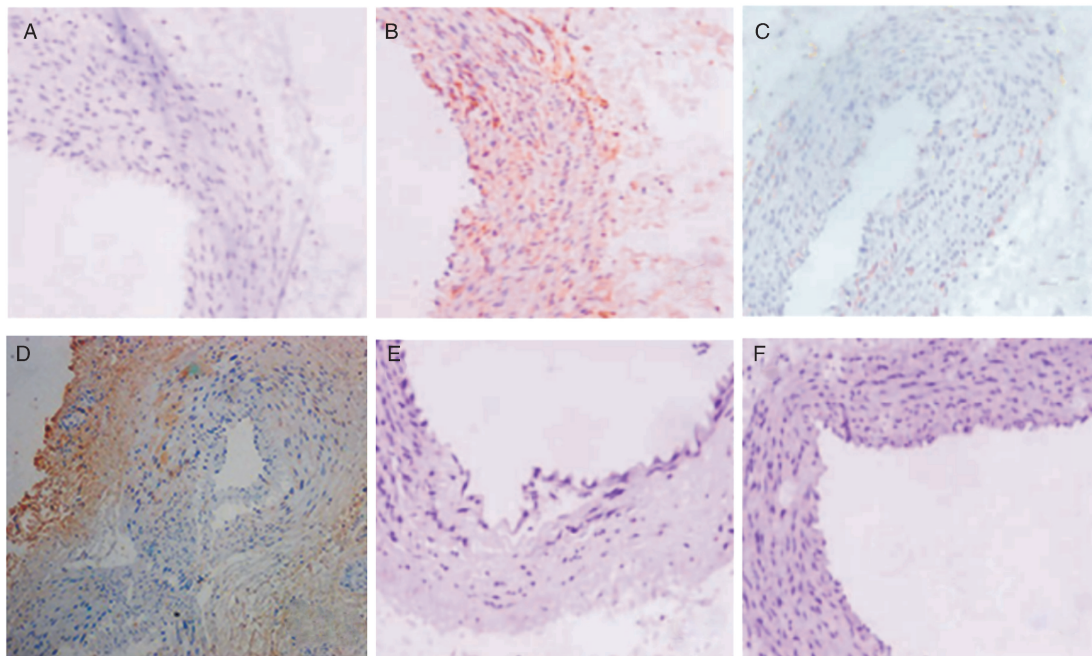


图 3. 颞动脉 MMP-9、MCP-1、IgE 免疫组织化学 A 为 IgE 正常组,颞动脉壁内少量 MMP-9 表达在血管中膜($\times 200$); B 为 IgE 异常组,颞动脉壁内 MMP-9 表达呈片状或连续分布($\times 200$); C 为 IgE 正常组, MCP-1 表达不明显($\times 100$); D 为 IgE 异常组, MCP-1 主要表达在外膜($\times 100$); E 为 IgE 正常组,颞动脉壁内未发现 IgE 沉积($\times 200$); F 为 IgE 异常组,颞动脉壁内未发现 IgE 沉积($\times 200$)。

Figure 3. Immunohistochemistry of MMP-9, MCP-1 and IgE in temporal artery

2.4 两组 HE 染色与免疫组化染色结果比较

根据血管炎命名原则^[6], IgE 正常组中有 3 例(16.67%)检出外膜炎细胞浸润, IgE 异常组中有 11 例(64.71%; $P = 0.004$)。肥大细胞仅见于颞动脉外膜,呈散在分布,没有局灶浸润的现象,两组的

肥大细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 IgE 正常组相比, IgE 异常组的 MMP-9 平均光密度值和 MCP-1 平均光密度值均显著高于 IgE 正常组($P = 0.034, 0.02$; 表 2)。

表 2. 两组 HE 染色与免疫组化染色结果比较

Table 2. Result comparison of various staining in the two group

分 组	<i>n</i>	血管壁炎症细胞浸润 [例(%)]	内中膜厚度 (mm)	肥大细胞数 (个)	MMP-9 光密度值	MCP-1 光密度值
IgE 正常组	18	3 (16.67)	0.23±0.06	2.9±1.6	18.23±9.64	4.26±2.55
IgE 异常组	17	11 (64.71)	0.23±0.07	3.7±2.2	27.58±15.16	9.31±4.68
<i>P</i> 值		0.004	0.248	0.275	0.034	0.002

3 讨论

既往研究表明,脑动脉狭窄在缺血性脑卒中患者中占有较大比例,然而国内关于青年脑动脉狭窄的发病率及发生机制的研究数据尚少。Telman 等^[7]对 1344 名中风数据登记的患者进行经颅多普勒超声检查,结果表明青年脑卒中的脑动脉狭窄发生率为 8.9%,并且发现糖尿病和血管疾病均是引起动脉狭窄的危险因素。Ojha 等^[8]等对 123 名年轻中国缺血性脑卒中患者的血管狭窄的危险因素和分布特点进行研究,发现高血压、吸烟、血脂异常和糖尿病是常见的危险因素,并且大脑中动脉狭窄占了较大比例。本研究对脑动脉狭窄在 IgE 异常原因不明青年脑卒中患者中的分布特点进行分析,DSA 证实存在一支或多支脑动脉节段性狭窄,以大脑中动脉受累为主,发现狭窄病变集中在大脑中动脉,与上述文献结论一致,提示大脑中动脉非常脆弱,最易发生颅内狭窄。

免疫球蛋白 IgE 是血清中含量最少的免疫球蛋白,可以引起 I 型超敏反应,先前的研究报道 IgE 作为心血管疾病的独立标志物,其介导的炎症事件可能导致血小板活化和动脉痉挛^[9-11]。此外,一些研究发现急性冠状动脉综合征的急性期 IgE 水平显著增加,随后逐渐减少,支持急性炎症反应和肥大细胞参与斑块破裂的作用。这些报道表明 IgE 可以作为缺血性疾病急性期发挥作用蛋白质。目前,IgE 介导的炎性血管病变在青年脑卒中中脑动脉狭窄中所起作用已得到部分学者证实,Guo 等^[12]采用血管炎的治疗策略,即使用皮质类固醇治疗血清 IgE 升高、病因不明脑动脉狭窄的青年缺血性脑卒中患者,结果显示患者的临床症状和动脉狭窄得到明显的改善,提示脑动脉狭窄可能是由一些特定类型的血管炎症引起的,然而此结论缺乏相关的组织病理学支持,IgE 介导的过敏反应在血管炎期间的作用仍需进一步研究。

组织病理学检查是炎性血管病变诊断的金标准,Grossman 等^[13]认为颞动脉活检可以作为疑似肥大细胞性动脉炎诊断的金标准;Shichinohe 等^[14]认为颞动脉活检可以有效诊断 ANCA 相关性小血管血管炎。本研究通过颞动脉活检进一步探讨血清 IgE 异常病因不明青年脑卒中患者脑动脉狭窄的组织病理学特征,HE 染色结果显示 IgE 正常组中血管壁细胞与完整的弹性纤维结构紧密连接,未见明显炎性细胞浸润现象;而 IgE 异常组血管壁破损,中膜纤维细胞排列紊乱伴空泡变性,血管壁全层可见不

同程度的炎症细胞浸润,其血管壁炎症细胞浸润总例数显著高于 IgE 正常组,结果提示 IgE 异常病因不明青年脑卒中患者存在血管炎性病变。然而进一步的免疫组化研究结果显示,两组血管壁全层均未发现 IgE 沉积,而 IgE 异常组中与 IgE 介导的变态反应相关的炎症因子 MMP-9 和 MCP-1 的表达均显著高于 IgE 正常组。研究发现,MMP-9 能增加血管通透性导致血管渗漏,并且对炎性渗出物的形成至关重要,导致动脉血管壁的炎性疾病发生^[15-16];MCP-1 可由外膜的成纤维细胞和肌成纤维细胞合成,诱导趋化单核细胞的聚集,加剧血管壁炎症反应^[17-18]。本研究结果提示 IgE 免疫复合物可能未直接参与血管壁的炎性损伤,而是通过介导 MCP-1 和 MMP-9 的增加诱发血管炎性病变。

由于多种因素的制约,获取血清 IgE 异常病因不明青年脑卒中患者病变部位的脑血管标本几无可能,鉴于免疫介导的血管炎性病理论涉及颅外动脉乃至全身血管均可受到影响^[19-20],因此,本研究选择颞动脉活检,结果显示血清 IgE 异常病因不明青年脑卒中患者脑动脉狭窄可能与炎性血管病的相关,这对于当前难以获得病变部位脑血管标本的情况下,无疑是个有益的探索。本研究也存在一定局限性,如仅选择颞动脉作为研究对象,缺乏正常对照组,因此更准确的研究结论尚需通过对患者的血管标本进行分子生物学试验来证实。

[参考文献]

- [1] 张鹏,毕齐. 青年卒中的危险因素及病因学调查分析[J]. 中国卒中杂志, 2012, 7(4): 264-270.
- [2] Saeed S, Waje-Andreassen U, Tone LM, et al. Covariates of non-dipping and elevated night-time blood pressure in ischemic stroke patients: the norwegian stroke in the young study[J]. Blood Press, 2016, 25(4): 1-7.
- [3] Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(3): 171-176.
- [4] Hung PH, Huang YT, Hsiao CY, et al. Young stroke patients are at high risk for subsequent end-stage renal disease: a population-based observational study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(4): 873-878.
- [5] Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, et al. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma[J]. Lung India, 2010, 27(2): 66-71.
- [6] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised inter-

- national chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1-11.
- [7] Telman G, Hurani H, Sprecher E, et al. Middle cerebral artery stenosis in patients with acute ischemic stroke and TIA in israel[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 36(1): 46-49.
- [8] Ojha R, Huang D, An H, et al. Distribution of ischemic infarction and stenosis of intra- and extracranial arteries in young chinese patients with ischemic stroke[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15(1): 1-9.
- [9] Lippi G, Cervellin G, Sanchisgomar F. Immunoglobulin E (IgE) and ischemic heart disease. which came first, the chicken or the egg [J]? *Ann Med*, 2014, 46 (7): 456-463.
- [10] Sinkiewicz W, Blazejewski J, Bujak R, et al. Immunoglobulin E in patients with ischemic heart disease [J]. *Cardiol J*, 2008, 15(2): 122-128.
- [11] Magen E, Mishal J, Vardy D. Selective IgE deficiency and cardiovascular diseases [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 36(3): 225-229.
- [12] Guo R, Liu H, Li M, et al. Cerebral arteriostenosis associated with elevated serum-immunoglobulin E level in young adults without risk factors for ischemic stroke: a possible manifestation of cerebral vasculitis [J]? *J Clin Neurosci*, 2014, 21(1): 95-99.
- [13] Grossman C, Barshack I, Bornstein G, et al. Is temporal artery biopsy essential in all cases of suspected giant cell arteritis [J]? *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(2): 84-89.
- [14] Shichinohe N, Shinmei Y, Nitta T, et al. Arteritic anterior ischemic optic neuropathy with positive myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2010, 54(4): 344-348.
- [15] 霍煜, 梁卓, 韩雅玲, 等. 冠心舒通胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块内 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(5): 463-466.
- [16] Borst O, Schaub M, Walker B, et al. Pivotal role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in vascular inflammation and atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 547-557.
- [17] Feinberg MW, Shimizu K, Lebedeva M, et al. Essential role for smad3 in regulating MCP-1 expression and vascular inflammation [J]. *Circ Res*, 2004, 94 (5): 601-608.
- [18] Tieu BC, Chang L, Sun H, et al. An adventitial IL-6/MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3 637-651.
- [19] Snider P, Olaopa M, Firulli AB, et al. Cardiovascular development and the colonizing cardiac neural crest lineage [J]. *Scientific World J*, 2007, 7(1): 1 090-113.
- [20] 孙龙飞, 安冬青. 炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 177-181.
- (此文编辑 朱雯霞)