

自噬相关蛋白 Beclin-1 表达与缺血性心肌病的相关性

陈雪影, 王 杰, 戴佳琳, 罗 亚, 万昌武, 汪元河, 夏 冰, 于燕妮, 汪家文, 黄 江

(贵州医科大学法医学院, 贵州省贵阳市 550004)

[关键词] 缺血性心肌病; Beclin-1; 自噬相关蛋白

[摘 要] 目的 探讨自噬相关蛋白 Beclin-1 表达与缺血性心脏病的相关性。方法 病例组选自贵州医科大学法医司法鉴定中心于 2013 年 7 月至 2016 年 12 月接收的尸检案例中被确诊为“缺血性心肌病”的 80 例死者, 对照组为同期接收的尸检案例中经病理组织学检查确认无心肌组织病变的 122 例死者。用免疫组织化学检测 Beclin-1 在病例组和对照组心肌细胞中的表达。通过建立广义线性模型, 调整多个混杂因素(包括性别、年龄、身高、体质指数、左心室壁厚度、右心室壁厚度、酗酒史、Gensini 评分、心肌梗死史、是否合并高血压、慢性肾病和慢性呼吸系统疾病), 评估 Beclin-1 和缺血性心肌病发病的相关性。结果 Beclin-1 在心肌细胞中的表达与缺血性心肌病呈正相关($OR=1.2$, 95%CI 为 $1.1\sim1.3$, $P<0.001$)。即在调整其他混杂因素后, Beclin-1 对缺血性心肌病的作用是: Beclin-1 的表达每增加 0.01 个单位, 缺血性心肌病风险增加 20%。结论 Beclin-1 可能是缺血性心肌病的独立危险因素。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

A study on the correlation between autophagy-related protein Beclin-1 expression and ischemic cardiomyopathy

CHEN Xueying, WANG Jie, DAI Jialin, LUO Ya, WAN Changwu, WANG Yuanhe, XIA Bing, YU Yanni, WANG Jia-wen, HUANG Jiang

(School of Forensic Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[KEY WORDS] ischemic cardiomyopathy; beclin-1; autophagy-related protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between the expression of Beclin-1 and ischemic cardiomyopathy.

Methods Participants in case group ($n=80$) were selected from autopsy cases accepted by Forensic Judicial Expertise Center of Guizhou Medical University from July 2013 to December 2016, pathologically confirmed to have suffered “ischemic cardiomyopathy”. And participants in control group ($n=122$), the ones without myocardial tissue lesions, were selected from autopsy cases accepted during the same period. Beclin-1 was detected in all samples by immunohistochemistry. And the effect of Beclin-1 expression on ischemic cardiomyopathy was evaluated by establishing multiple Generalized Additive Models (GAM), adjusting the confounding factors such as gender, age, height, body mass index (BMI), left ventricular wall thickness (LVWT), right ventricular wall thickness (RVWT), alcohol abuse, Gensini score, previous myocardial infarction history (MI), hypertension, chronic kidney disease (CKD), and chronic respiratory disease.

Results This research demonstrated that the expression of Beclin-1 in cardiomyocytes was positively correlated with ischemic cardiomyopathy ($OR=1.2$, 95%CI was $1.1\sim1.3$, $P<0.001$). After adjusting for other confounders, Beclin-1's effect on ischemic cardiomyopathy was that the expression of Beclin-1 increased by 0.01 units, and the risk of ischemic cardiomyopathy increased by 20%. **Conclusion** Beclin-1 is an independent risk factor for ischemic cardiomyopathy.

缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)是冠心病的末期阶段,是指由于心肌缺血而引发的以心力衰竭、心脏扩大为特征的临床症候群,其主

要病理特征为冬眠心肌、弥漫性心肌纤维化以及多灶性心肌梗死等^[1-2]。ICM 对人类健康和生命的威胁甚大,其发病率和致死率一直居高不下^[3]。传统

[收稿日期] 2018-03-22

[修回日期] 2018-04-19

[基金项目] 贵州省科技厅联合基金项目(黔科合 LG 字[2012]003 号和黔科合 LG 字[2012]030 号);贵州省科技合作计划项目(黔科合 LH 字[2015]7320);贵州省发改委现代法医司法鉴定工程研究中心项目(黔发改高技[2016]1345)

[作者简介] 陈雪影,硕士研究生,研究方向为法医学,E-mail 为 409113196@qq.com。通信作者黄江,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为法医学,E-mail 为 1186392@qq.com。

观点认为,冠状动脉狭窄所致的供养-需氧失衡是造成 ICM 的主要原因^[4]。但随着研究的深入,研究者们逐渐发现 ICM 的病因和发病机制相当复杂,有多种细胞因子可能参与其中,而自噬相关蛋白 Beclin-1 就是热门因子之一^[5]。

Beclin-1 是酵母自噬相关基因 ATG6/Vps30 的同源物,通过与Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶(VPS34)形成复合物在哺乳动物细胞的自噬启动阶段发挥重要作用。作为细胞降解自身物质的主要方式,自噬是细胞应对缺氧环境的重要机制。既往多项研究指出,Beclin-1 介导的自噬可能与 ICM 的发病有关^[6-10]。但上述研究结论绝大部分是基于动物实验或细胞实验,与人体自然病程可能存在差异。而且,Beclin-1 对 ICM 的作用到底是促进还是抑制,目前尚有争议。本研究旨在通过对人类心肌组织的横断面研究探讨 Beclin-1 和 ICM 之间的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

病例组选自贵州医科大学法医司法鉴定中心于 2013 年 7 月至 2016 年 12 月接收的尸检案例中被确诊为“ICM”的 80 例死者,男性 65 人,女性 15 人,年龄 48.3 ± 11.9 岁。纳入标准^[11]:①尸检发现心脏明显扩大,且冠状动脉(前降支、回旋支、右冠状动脉)一支或以上存在 $\geq 50\%$ 狭窄;②病理组织学检查见心肌组织弥漫性纤维化,和/或多灶性心肌梗死后瘢痕组织;③根据生前医疗记录,确诊为慢性心力衰竭、NYHY 心功能分级Ⅱ~Ⅳ级。排除标准:①从死亡到尸检的时间间隔超过 72 h;②合并其他类型心脏疾病;③生前存在吸毒行为。对照组为同中心同期接收的尸检案例中经病理组织学检查未见心肌组织病变的死者,男性 104 人,女性 18 人,年龄 51.6 ± 13.8 岁。所有研究对象的石蜡包埋心肌组织和临床资料被调取并分析。

1.2 试剂和仪器

单克隆 Beclin-1 抗体(Abcam);PV-6002 SP 二步法试剂盒、柠檬酸抗原修复缓冲液、10×PBS 缓冲液、DAB 显色试剂盒(北京中杉);山羊血清、苏木素染色液(索莱宝);二甲苯、无水酒精(川东化工);30% H_2O_2 (振兴化工);病理级载玻片(博士德);轮转切片机(德国徕卡)、恒温箱(泰斯特)。

1.3 免疫组织化学检测心肌细胞 Beclin-1 表达

采用免疫组织化学 SP 法检测心肌细胞 Beclin-1 表达。将心肌组织切割成 $4 \mu m$,并黏附于经多聚

赖氨酸处理的载玻片上。经 $60^\circ C$ 烤片、二甲苯脱蜡和梯度酒精水化后,置于柠檬酸修复液中微波修复 5 min。再孵以 3% 双氧水灭活 10 min 和 10% 山羊血清 30 min。PBS 冲洗 3 次,滴加一抗, $4^\circ C$ 过夜。次日,用 HRP 标记的二抗在 $37^\circ C$ 下孵育 20 min。滴加 DAB 显色 2 min。然后,苏木精复染,自来水冲洗 5 min。最后,梯度酒精脱水、二甲苯透明和中性树脂封片。空白对照选用 PBS 代替一抗。

1.4 结果判定

Beclin-1 的阳性表达为定位于心肌细胞质内的棕褐色沉淀。每张切片放在高倍镜($400\times$)下随机拍摄 5 个视野。利用软件 Image-Pro-Plus 6.0 分析每张图像的积分光密度(integral optical density, IOD)和面积(Sum)。通过公式 $MOD = IOD / Area (Sum)$ 计算出每张图像的平均光密度(mean optical density, MOD)。5 个随机视野图像的 MOD 的平均值,即为该切片的 MOD 值^[12]。

1.5 数据分析

采用统计学软件 R 及 EmpowerStats 统计软件(www.empowerstats.com; X&Y Solutions, Inc., Boston, MA, USA)作统计学分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ (正态分布)或中位数(偏态分布)表示;分类变量用例(%)表示。连续变量的组间比较采用独立样本 t 检验(正态分布)或曼惠特 U 检验(偏态分布);分类变量的组间比较用卡方检验。利用 Logistic 回归对各个单变量与 ICM 的关系进行单因素分析,并得出各个变量对 ICM 的效应值(OR)和 95% 可信区间(95%CI);考虑到协变量与结局变量之间可能存在的非线性关系,采用广义相加模型(generalized additive model, GAM)评估 Beclin-1 和 ICM 的相关性。对于缺失数据的处理,采用多重插补法进行插补^[13]。缺失数据分析程序使用随机缺失(missing at random, MAR)假设。利用软件 R 的 mice 软件包创建 5 组估算数据集,并通过敏感性分析评估插补后的完整数据集是否与原始数据有显著差异。若无明显差异($P \geq 0.05$),则通过罗宾法则将 5 组插补后的完整数据集的效应值(OR)进行合并,并用于后续的多重 GAM 数据分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 缺失数据的多重插补

在原始数据中,有年龄资料缺失 10 例,体质指数缺失 16 例,高血压病史缺失 24 例,酗酒史缺失

24 例,慢性呼吸系统疾病缺失 15 例。多重插补后,对插补前后的共 6 套数据(1 组原始数据和 5 组插补后的完整数据集)进行敏感性分析,结果表明插

补后的 5 组数据集与原始数据无明显统计学差异($P>0.05$;表 1)。因此,合并 5 组插补后完全数据集的 OR 值,用于后续的 GAM 数据分析。

表 1. 缺失数据多重插补前后的敏感性分析

Table 1. Sensitivity analysis for multiple interpolation of missing data

项目	原始数据 ($n=202$)	多重插补 数据集 1 ($n=202$)	多重插补 数据集 2 ($n=202$)	多重插补 数据集 3 ($n=202$)	多重插补 数据集 4 ($n=202$)	多重插补 数据集 5 ($n=202$)	P 值	P 值 *
年龄(岁)	50.4±13.2	50.6±13.1	50.5±13.0	50.2±13.3	50.1±13.5	50.4±13.3	0.999	0.999
体质指数[例(%)]							1.000	-
<18.5 kg/m ²	26(14.0)	28(13.9)	28(13.9)	31(15.3)	27(13.4)	30(14.9)		
18.5~24.9 kg/m ²	137(73.7)	147(72.8)	150(74.3)	146(72.3)	151(74.8)	146(72.3)		
≥25 kg/m ²	23(12.4)	27(13.4)	24(11.9)	25(12.4)	24(11.9)	26(12.9)		
高血压[例(%)]							1.000	-
否	103(57.9)	121(59.9)	121(59.9)	115(56.9)	119(58.9)	122(60.4)		
是	75(42.1)	81(40.1)	81(40.1)	87(43.1)	83(41.1)	80(39.6)		
酗酒史[例(%)]							0.982	-
否	141(79.2)	163(80.7)	165(81.7)	161(79.7)	161(79.7)	159(78.7)		
是	37(20.8)	39(19.3)	37(18.3)	41(20.3)	41(20.3)	43(21.3)		
慢性呼吸系统疾病[例(%)]							0.999	-
否	147(78.6)	158(78.2)	161(79.7)	159(78.7)	160(79.2)	159(78.7)		
是	40(21.4)	44(21.8)	41(20.3)	43(21.3)	42(20.8)	43(21.3)		

2.2 研究对象的基线特征

符合纳入和排除标准的研究对象一共有 202 名,年龄 50.4±13.2 岁,其中 16.33%为女性。其中病例组 80 名,对照组 122 名。两组的年龄、性别无统计学差异;与对照组相比,病例组左心室壁厚度和右心室壁厚度显著降低,而心肌梗死史和 Gensini 评分则显著升高(表 2)。

2.3 Beclin-1 在病例组和对照组的表达差异

在高倍镜下,Beclin-1 的免疫组织化学阳性区域呈棕褐色,表达部位主要在心肌细胞的细胞浆中,呈片状或单个细胞分布。与对照组相比,病例组心肌样本的阳性细胞更多,且染色更强(图 1)。

由于 Beclin-1 的 MOD 原始数值太小,不利于分析,因此,将原始数据乘以 100 后再用于数据统计,新变量命名为 Beclin-1(per 0.01 change)。病例组和对照组 Beclin-1(per 0.01 change)分别为 20.1(8.9,28.8)和 4.3(1.4,9.1),差异具有统计学意义($P<0.001$)。

2.4 单因素回归分析

在未调整其他变量的情况下,各个单变量与 ICM 发病关系的 Logistic 回归分析显示,正常 BMI (OR=0.4,95%CI 为 0.2~0.9, $P=0.028$)是 ICM 的保护因素,而 Gensini 评分(OR=1.1,95%CI 为 1.0~1.2, $P<0.001$)、心肌梗死史(OR=1.5,95%CI 为 1.2~1.8, $P<0.001$)是 ICM 的危险因素(表 3)。

表 2. 参与者的基线特征

Table 2. Baseline characteristics of participants

项目	对照组 ($n=122$)	病例组 ($n=80$)	P 值	P 值 *
年龄(岁)	51.6±13.8	48.3±11.9	0.094	0.072
身高(cm)	164.2±7.6	163.1±8.5	0.302	0.333
左心室壁厚度(cm)	1.5(1.3,1.5)	1.3(1.2,1.5)	0.016	0.002
右心室壁厚度(cm)	0.4±0.1	0.3±0.1	0.038	0.035
Gensini 评分	23.0 (10.2,48.0)	52.0 (34.0,82.0)	<0.001	<0.001
性别[例(%)]			0.560	0.287
男性	104(85.2)	65(81.2)		
女性	18(14.8)	15(18.8)		
体质指数[例(%)]			0.058	0.066
<18.5 kg/m ²	10(9.0)	16(21.3)		
18.5~24.9 kg/m ²	86(77.5)	51(68.0)		
≥25 kg/m ²	15(13.5)	8(10.7)		
酗酒史[例(%)]			0.706	0.410
否	89(80.2)	52(77.6)		
是	22(19.8)	15(22.4)		
高血压病[例(%)]			0.079	0.045
否	75(68.8)	38(55.1)		
是	34(31.2)	31(44.9)		
心肌梗死史[例(%)]			<0.001	<0.001
否	122(100.0)	53(58.7)		
是	0(0.0)	27(41.3)		
慢性呼吸疾病[例(%)]			0.591	0.353
否	88(80.0)	59(76.6)		
是	22(20.0)	18(23.4)		
慢性肾病[例(%)]			0.057	0.044
否	114(93.4)	68(85.0)		
是	8(6.6)	12(15.0)		

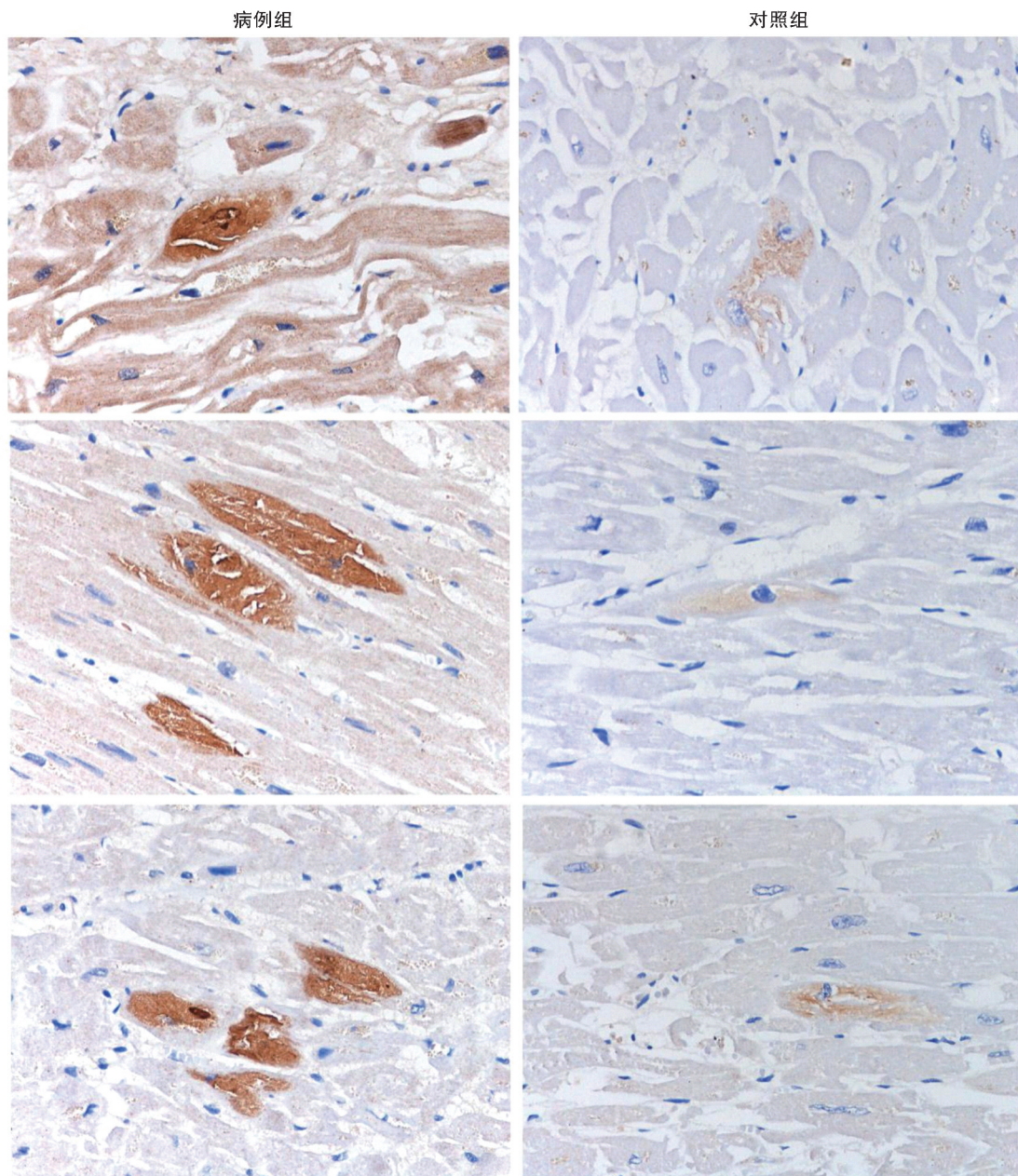


图 1. Beclin-1 在病例组和对照组中表达的免疫组织化学检测图片(400×)

Figure 1. Immunohistochemical images for expression of Beclin-1 in case group and control group(400×)

2.5 多元回归分析

利用 GAM 探讨 Beclin-1 对 ICM 的作用大小。在调整了性别、年龄、身高、体质指数、左心室壁厚度、右心室壁厚度、酗酒史、Gensini 评分、心肌梗死史、是否合并高血压、慢性肾病和慢性呼吸系统疾病等变量后, Beclin-1(per 0.01 change) 对 ICM 的发病表现出良好的正相关性($OR=1.2$, 95%CI 为 $1.1\sim1.3$, $P<0.001$), 且和调整前的趋势相似($OR=1.1$, 95%CI 为 $1.1\sim1.2$, $P<0.001$)。这表明 Beclin-1 表达和 ICM 发病密切相关, 且两者的关联性具有较强

的稳定性。

3 讨论

本研究结果发现, 在调整多个混杂因素后, Beclin-1 在心肌细胞的表达和 ICM 的发病呈正相关($OR=1.2$, 95%CI 为 $1.1\sim1.3$, $P<0.001$), 即 Beclin-1 对 ICM 的作用是: Beclin-1 的表达每增加 0.01 个单位, ICM 风险增加 20%。该结果与调整前的结果相近($OR=1.1$, 95%CI 为 $1.1\sim1.2$, $P<0.001$)。

表 3. 单因素回归分析结果

Table 3. Results of univariate analysis

变量	Statistics	OR 值 (95%CI)	P 值
Beclin-1(per 0.01 change)	11.7±12.0	1.1(1.1~1.2)	<0.001
性别[例(%)]			
男性	169(83.7)	ref	
女性	33(16.3)	1.3(0.6~2.8)	0.453
年龄(岁)	50.4±13.2	1.0(0.9~1.1)	0.096
身高(cm)	163.8±8.0	1.0(0.9~1.0)	0.301
体质指数[例(%)]			
<18.5 kg/m ²	26(14.0)	1.0	
18.5~24.9 kg/m ²	137(73.7)	0.4(0.2~0.9)	0.024
≥25 kg/m ²	23(12.4)	0.3(0.1~1.1)	0.065
左心室壁厚度(cm)	1.4±0.3	0.2(0.1~0.8)	0.058
右心室壁厚度(cm)	0.4±0.1	0.0(0.0~0.9)	0.041
Gensini 评分	45.0±36.1	1.1(1.0~1.2)	<0.001
酗酒史[例(%)]			
否	141(79.2)	1.0	
是	37(20.8)	1.2(0.6~2.4)	0.683
高血压[例(%)]			
否	113(63.5)	1.0	
是	65(36.5)	1.8(0.9~3.3)	0.011
心肌梗死史[例(%)]			
否	175(83.7)	1.0	
是	27(16.3)	1.5(1.2~1.8)	<0.001
慢性呼吸系统疾病[例(%)]			
否	147(78.6)	1.0	
是	40(21.4)	1.2(0.6~2.5)	0.580
慢性肾病[例(%)]			
否	182(90.1)	1.0	
是	20(9.9)	2.5(0.9~6.5)	0.057

自噬是细胞通过形成自噬体来回收和降解自身受损蛋白质和细胞器,以实现细胞对自身物质代谢和更新的生理过程。传统上,自噬因有助于清除细胞在急性缺氧状态下产生的促凋亡因子(如 ROS、细胞色素 C)和损伤线粒体而被认为是促进缺血心肌存活的保护性机制^[14]。然而,随着研究的深入,研究者发现自噬对缺血心肌细胞的作用较为复杂,由 Beclin-1 介导的自噬甚至可能参与诱导心力衰竭和心室重塑。

据报道,Beclin-1 是调节细胞自噬和凋亡平衡的关键因子,在决定缺氧细胞存活或凋亡中起着重要作用^[15]。但 Beclin-1 的表达对 ICM 发病的作用

到底是促进还是抑制,目前还存在争议。Yan 等^[16]通过动物模型发现在慢性缺血心肌区域中 Beclin-1 表达明显增加,且缺氧细胞的凋亡率随自噬活性增加而下降,提示 Beclin-1 可能有助于心肌细胞适应缺氧环境从而抑制 ICM 的发病。然而,另一方面,Matsui 等^[17]通过缺血/再灌注动物模型发现,与野生型小鼠相比,Beclin-1 杂合敲除(Beclin-1^{+/-})小鼠心肌梗死面积更小且心肌细胞凋亡率更低。Cao 等^[18]利用转基因小鼠实验也提出 Beclin-1 过表达与促进病理性心脏重塑和心功能障碍相关。因此,一定程度上,Beclin-1 也可能是 ICM 的一个危险因素。显然,本研究的结论更支持后一种假设。

既往研究对 Beclin-1 与缺血心肌病相关性的结论存在一定矛盾性,这可能与动物模型构建、实验条件、样本量等有关。从循证医学角度上看,动物和细胞实验的证据级别较低,且无法证实其实验数据趋势能否在人类身上得以复制。所以,本研究选用基于人体组织的研究以代替传统的动物和体外细胞研究方法,为相关研究提供了珍贵的人体数据资料。在统计方法上,本研究采用 GAM 代替单一的组间对比研究,排除了多个混杂因素对结果的潜在影响,最终得出 Beclin-1 对 ICM 的相关性。为降低偏倚,本研究采用盲法设计,在实验过程中对所有心肌切片进行匿名化处理,并由三名研究人员进行独立重复实验。

本研究存在一定的不足,首先,由于是回顾性研究,难以追溯某些缺失的协变量^[19](如某些血清学指标、糖尿病、吸烟史等),因此本研究无法评估这些因素与 ICM 发病之间的相关性程度;其次,本研究为单中心研究,样本量有限,可能存在选择偏倚。

[参考文献]

- [1] 王鸣和,王骏. 缺血性心肌病的研究近况[J]. 国际心血管病杂志, 2007, 34(1): 1-5.
- [2] 安雅芳,马娜. 缺血性心肌病的临床研究进展[J]. 中国处方药, 2017, 15(10): 16-17.
- [3] World Health Organization (WHO): Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet. 2017, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Updated May 2017.
- [4] 俞阅彦,汪世军,唐关敏. 不同性别冠心病三支病变患者的危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10): 1017-1020.
- [5] Zhu HX, He L. Beclin-1 biology and its role in heart disease[J]. Curr Cardiol Rev, 2015, 11: 229-237.
- [6] Doria A, Gatto M, Punzi L. Autophagy in human health

- and disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1845.
- [7] Sheng R, Qin ZH. The divergent roles of autophagy in ischemia and preconditioning [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36: 411-420.
- [8] Kirshenbaum LA. Regulation of autophagy in the heart in health and disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 109.
- [9] Aviv Y, Shaw J, Gang HY, et al. Regulation of autophagy in the heart: "you only live twice" [J]. *Antioxidants Redox Signal*, 2011, 14: 2245-2250.
- [10] 郝阳, 郭晓辰, 张军平. 氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4): 404-410.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [12] Brey EM, Lalani Z, Johnston C, et al. Automated selection of DAB-labeled tissue for immunohistochemical quantification [J]. *J Histochem Cytochem*, 2003, 51: 575-584.
- [13] 张彪, 韩伟, 庞海玉, 等. 完全随机缺失条件下连续型随机变量数据缺失插补方法的比较研究[J]. *中国卫生统计*, 2015, 32(4): 605-608, 612.
- [14] Zhang JL, Lu JK, Chen D, et al. Myocardial autophagy variation during acute myocardial infarction in rats: the effects of carvedilol [J]. *Chin Med J*, 2009, 122: 2372-2379.
- [15] Zhao M. The progress of autophagy involved in heart disease[J]. *Prog Physiol Sci*, 2011, 42: 81-85.
- [16] Yan L, Vatner DE, Kim SJ, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 13807-13812.
- [17] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin-1 in mediating autophagy[J]. *Circ Res*, 2007, 100: 914-922.
- [18] Cao DJ, Wang ZV, Battiprolu PK, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 4123-4128.
- [19] 韩全乐, 刘晓堃, 张琦, 等. 早发冠心病患者理想心血管健康行为和因素研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1268-1272.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 704 页)

- [13] 刘明玥, 王帅, 吴崇明, 等. 动脉粥样硬化药理模型概述[J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(1): 25-29.
- [14] 许可为, 吴虹. 红景天苷对内皮细胞动脉粥样硬化损伤的保护作用研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(7): 92-93.
- [15] 张安邦, 高杰, 李令根, 等. 相关炎症因子与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 42(5): 563-566.
- [16] 崔艳, 李艳. 白细胞介素 6 及其受体对动脉粥样硬化的作用[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(4): 66-70.
- [17] Akita K, Isoda K, Sato-Okabayashi Y, et al. An interleukin-6 receptor antibody suppresses atherosclerosis in atherogenic mice [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 22(4): 84-89.
- [18] Pfeiler S, Gerdes N. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins-focus on anti-inflammatory therapies [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(1): 53-55.
- [19] Lópezfranco O, Hernándezvargas P, Ortizmuñoz G, et al. Parthenolide modulates the NF- κ B-mediated inflammatory responses in experimental atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1864-1870.
- [20] Mitchell J P, Carmody R J. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation [J]. *Int Rev Cell Mol Bio*, 2018, 335, (12): 41-84.
- [21] Weij V V D, Toet K, Zadelaar S, et al. Anti-inflammatory salicylate beneficially modulates pre-existing atherosclerosis through quenching of NF- κ B activity and lowering of cholesterol[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 241-246.
- [22] Nowak W N, Deng J, Ruan X Z, et al. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 41-52.
- [23] 程初勇, 黄照河. JAK/STAT 信号通道与相关疾病的研究进展[J]. *湖北科技学报(医学版)*, 2016, 30(5): 448-451.
- [24] Laguna-Fernández A, Novella S, Bueno-Betí C, et al. Endothelial transcriptomic changes induced by oxidized low density lipoprotein disclose an up-regulation of Jak-Stat pathway [J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 73(5): 104
- [25] Wang R, Zhang Y, Xu L, et al. Protein inhibitor of activated STAT3 suppresses oxidized LDL-induced cell responses during atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36790.
- [26] Huang W B, Lü L, Zhang L. Effect of JAK/STAT pathway in atherosclerosis [J]. *J Shanghai Jiaotong University*, 2013, 33(4): 506-509.
- (此文编辑 许雪梅)