

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2019)27-02-0114-07

冠状动脉粥样斑块内 CD45 表达水平与病灶结构变化的关系

王 玉, 孙晓宇, 罗 亚, 乐翠云, 汪家文, 黄 江, 王 杰, 夏 冰, 汪元河, 李明杰, 万昌武

(贵州医科大学法医学院, 贵州省贵阳市 550004)

[关键词] CD45; 冠状动脉粥样硬化; 病灶结构; 斑块稳定性

[摘要] **目的** 通过检测冠状动脉粥样硬化病灶内 CD45 蛋白表达水平, 分析其与病灶结构变化的关系, 探讨 CD45 在人冠状动脉粥样硬化病灶发生发展中的作用。**方法** 收集贵州医科大学法医司法鉴定中心司法鉴定中尸体检验及组织学检查确认有冠状动脉粥样硬化病例的冠状动脉组织, 根据冠状动脉病变情况将其分为对照组、单纯动脉粥样硬化组(单纯 As 组)和动脉粥样硬化并继发病变组(As 并继发病变组), 常规石蜡切片 HE 染色观察各组冠状动脉的组织结构, 免疫组织化学染色法、蛋白免疫印迹法及实时荧光定量 PCR 检测 CD45 蛋白的表达分布及水平, 分析 CD45 表达水平与粥样硬化病灶结构变化的关系。**结果** 与对照组比较, 有动脉粥样硬化及继发继发病变的冠状动脉斑块内纤维帽厚度变薄, 病灶厚度、坏死灶厚度及血管腔面积增加(P 均 <0.05)。与对照组比较, 有动脉粥样硬化及继发继发病变的血管组织 CD45 蛋白表达显著升高($P<0.05$), 且 As 并继发病变组显著高于单纯 As 组($P<0.05$)。与对照组比较, 有动脉粥样硬化及发生继发病变的冠状动脉病灶内 CD45 的表达显著升高($P<0.05$), 且 As 并继发病变组显著高于单纯 As 组($P<0.05$), CD45 阳性蛋白表达主要分布于斑块肩部和底部的白细胞(棕黄色着色)。与对照组比较, 有动脉粥样硬化及继发继发病变的血管组织 CD45 mRNA 表达显著升高($P<0.05$), 且 As 并继发病变组显著高于单纯 As 组($P<0.05$)。病灶内 CD45 表达水平与病灶结构变化具有相关性。**结论** 人冠状动脉粥样斑块内 CD45 分子作为炎症反应的标志物, 其表达水平反映病灶内的炎症反应程度, 而病灶内炎症反应程度能影响病灶结构, 从而导致斑块稳定性改变。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

CD45 expression level in coronary atherosclerotic plaques and its relationship to lesion structure changes

WANG Yu, SUN Xiaoyu, LUO Ya, LE Cuiyun, WANG Jiawen, HUANG Jiang, WANG Jie, XIA Bing, WANG Yuanhe, LI Mingjie, WAN Changwu

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

[KEY WORDS] CD45; coronary atherosclerosis; lesion structure; plaque stability

[ABSTRACT] **Aim** By examining the level of CD45 protein expression in coronary atherosclerotic lesions, and to analyze the relationship between CD45 and lesions structure changes and explore the role of CD45 in the development of coronary atherosclerotic lesions in humans. **Methods** Specimens of coronary arteries were obtained from Forensic Judicial Expertise Center, Guizhou Medical University with coronary atherosclerosis. The coronary arteries were classified into three groups according to the lesions: control, atherosclerosis, atherosclerosis and secondary lesion. Routine HE staining of paraffin sections was performed to observe the histological structure of coronary artery in the three groups. The expression level of CD45 protein was detected by immunohistochemical staining, Western blot and Real-time PCR. The relationship between the expression of CD45 and the structural changes of atherosclerotic lesions were analyzed. **Results** (1) Compared with the control group, the thickness of the fibrous cap in the coronary arterial plaque with atherosclerosis and secondary lesions became thinner, and the thickness of the lesion, the thickness of the necrosis lesion, and the lumen area of the vessel increased ($P<0.05$). (2) There was a statistically significant difference in the expression of CD45 protein

[收稿日期] 2018-06-28

[修回日期] 2018-09-18

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

[作者简介] 王玉, 硕士研究生, 研究方向为法医病理学, E-mail 为 1514972498qq.com。通信作者万昌武, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为法医病理学, E-mail 为 2668503694qq.com。

between vascular tissues. (3) There was a statistically significant difference in the expression of CD45 between the control group, the atherosclerosis group and the secondary lesions, and it was mainly expressed in the all leukocytes of the plaques shoulder and bottom. (4) There was a statistically significant difference in the expression of CD45 mRNA between three groups. (5) CD45 expression was related to lesion structure changes. **Conclusion** The level of CD45 expression reflects the extent of inflammation in human coronary atherosclerotic plaque, and the extent of inflammation within the lesion can affect the structure of the lesion.

冠心病是对人类生命健康危害最常见的疾病之一,也是心源性猝死最常见的疾病。冠心病的基本病变是冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病灶形成,使冠状动脉管壁增厚,管腔不同程度狭窄,心肌供血不足,从而导致冠心病发作甚至导致猝死。然而研究显示冠状动脉血管内斑块的稳定性是影响冠心病发生和发展的关键性因素^[1-2]。但导致斑块稳定性变化的原因和机制尚不明确。有研究指出,炎症反应是影响斑块稳定性的重要因素^[3-4]。白细胞共同抗原(leukocyte common antigen, LCA),亦称 CD45,其分子量较大,分布在所有的白细胞膜上。CD45 分子是细胞膜上信号传导的关键分子,对以淋巴细胞为主的白细胞生长发育及信号转导、功能调节等方面发挥重要作用^[5]。有研究表明,CD45 分子表达水平及构成异常改变,可导致血液恶性肿瘤、动脉粥样硬化及风湿性关节炎等疾病发生^[6-7]。本研究旨在通过收集法医鉴定中冠心病病例,检测冠状动脉粥样斑块内 CD45 表达水平,分析其与粥样斑块结构的关系,探讨 CD45 表达水平与粥样斑块结构变化的关系,为冠心病的早期预防和治疗提供更为充分的实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验材料收集

根据卫生部颁布的《解剖尸体规则》并获得贵州医科大学伦理委员会认可(批件号:2018 伦审 01 号),所提取的人体冠状动脉血管组织均来自于贵州医科大学法医司法鉴定中心 2014 年 1 月至 2017 年 12 月的尸检案例。经尸体解剖检验及组织学检查确认冠状动脉组织存在 As 病变者列为病变组,并根据血管有无继发病变将其分为两组,即单纯 As 组、As 伴有血栓形成、斑块破裂、斑块内出血任一种继发病变者。病变组病例纳入标准:(1)经解剖的尸体为常温保存 2 天或冰冻保存 5 天以内;(2)冠状动脉粥样硬化伴有或不伴有心肌缺血性改变;(3)冠心病伴有或无心脏肥大。病例排除标准:(1)组织自溶、结构不清的病例;(2)尸体检验及组织学

检查证实有风湿性心脏病、心肌病、心肌炎等病变;(3)具有恶病质或多器官功能障碍及全身感染性炎症的病例。以同期尸体解剖及组织学检验证实无冠状动脉粥样硬化者为对照,对照组纳入标准:(1)经解剖的尸体为常温保存 2 天或冰冻保存 5 天以内;(2)死亡原因明确为高空坠落或机械性窒息死亡且无冠状动脉病变。排除标准同病变组。

按上述标准选取案例,取肉眼观下冠状动脉血管狭窄最重的部位纳为病变组,冠状动脉血管开口正常、管壁光滑的前降支纳为对照组。所取组织以 4% 中性甲醛液固定,供 HE 染色和免疫组织化学(immunohistochemical staining, IHC)染色;部分病例同时取血管组织于 -80 ℃ 冰箱冻存,供蛋白免疫印迹(Western blot)及实时荧光定量 PCR(Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR)检测。

1.2 主要仪器与试剂

光学显微镜(日本 Olympus 公司);ND2000 超微量紫外分光光度计、ABI Fast7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 Thermo 公司);BIO-RAD Power-pac 3000 电泳仪(美国伯乐公司)。鼠抗人 CD45 单克隆抗体(英国 Abcam 公司);鼠抗人 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(美国 Abbkine 公司);PV-9000 兔/鼠超敏二步法免疫组织化学检测试剂(中国中杉金桥公司);羊抗小鼠 IgG(H+L)二抗(中国索莱宝公司)。

1.3 冠状动脉血管组织 HE 染色及形态观察分析

经 4% 中性甲醛液固定的血管组织,石蜡包埋 4 μ m 切片,HE 染色后于光镜下观察冠状动脉血管病灶的结构变化,并采集整个血管的横断面图像,利用 IPP 6.0 图像分析软件检测照片内冠状动脉下列形态学指标:(1)内膜厚度:量取血管内膜(含病灶)中从近腔缘至近外侧缘的最大垂直距离;(2)纤维帽厚度:测量病灶表层纤维帽最薄处的垂直距离;(3)坏死灶厚度:量取冠状动脉粥样硬化病灶中从近腔面缘至近外侧缘的最大垂直距离,无坏死灶者计 0;(4)血管腔面积分数:测得的血管横断面上血管腔面积与整个血管面积的比值,即(血管腔面积/血管面积) $\times 100$,其代表血管腔的狭窄程度。

1.4 冠状动脉血管组织 CD45 蛋白表达量测定

用 Western blot 法检测冠状动脉组织 CD45 蛋白表达。取冰冻保存的冠状动脉血管 70~90 mg 匀浆, 4℃ 12 000 r/min 离心提取蛋白上清。用紫外分光光度计测量其浓度, 以 β -actin 为内参, 10% SDS 胶浓度电泳, 每孔上样量 10 μ L。聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜转膜, 5% 脱脂牛奶封闭后孵育一抗: β -actin (1:2 000) 和 CD45 抗体 (1:1 000)。4℃ 孵育过夜, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠 IgG (1:8 000) 二抗, 经过底物显色后进行图像采集, 采用 Image J 分析软件 (美国国立卫生研究院) 测量目的及内参条带灰度值并分析。

1.5 冠状动脉病灶内 CD45 蛋白表达与分布

采用免疫组织化学染色方法检测病灶内 CD45 蛋白的表达及分布。甲醛固定的冠状动脉血管组织, 石蜡包埋切片, 于 60℃ 烤箱中脱蜡, 梯度乙醇水化后滴加 3% H_2O_2 室温孵育, 高压热修复抗原, 以 CD45 抗体 (1:400) 为一抗, 以 PBS 缓冲液为阴性对照, 4℃ 孵育过夜。以辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠/兔 IgG 为二抗, 室温孵育后 DAB 显色, 苏木精复染于光镜下观察 CD45 阳性表达细胞的位置及强度, 在 400 倍镜下选取病灶两侧肩部、基底部、纤维帽区域及坏死灶周边区域, 测量其平均光密度值 (MOD), 即 $MOD = \text{阳性表达光密度值} / \text{测量总面积}$ 。

1.6 冠状动脉血管组织 CD45 mRNA 表达量测定

根据制造商的说明采用 Trizol 试剂提取冰冻保存的冠状动脉血管组织 (质量 70~90 mg) 的总 RNA。采用紫外分光光度计对 RNA 进行定量, 并用 RNA 反转录试剂盒进行反转录。以得到的 cDNA 为模板进行实时荧光定量, 收集荧光信息并分析, 得到 $\Delta\Delta Ct$ 值 (荧光信号达到阈值经历的循环数) 及 RQ 值 (比较的 Ct 值), 计算 CD45 的 mRNA 水平, 即 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。引物序列如下: CD45 上游 5'-AGCACCTACCCTGCTCAGAA-3', 下游 5'-TTCAGCCTGTTCTTTGCTT-3'; β -actin 上游 5'-CATCATGAACTGTGACGTGG-3', 下游 5'-TCGTCATACTCCTGCTTGCT-3'。

1.7 统计学分析

所得数据行正态分布及方差齐性检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析; 指标间相关性分析, 采用 Pearson 积矩相关系数检验。数据均为三次独立试验结果, 使用 SPSS 22.0 统计学软件分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本情况

按纳入及排除标准收集到病变组冠状动脉血管组织 73 例, 男性 48 例, 女性 25 例, 年龄 33~83 岁, 平均年龄 (56.44 ± 12.95) 岁, 发病高峰年龄 35~60 岁。单纯 As 组 35 例, As 并继发病变组 38 例, 其中单一或合并伴发血栓形成者 20 例, 发生斑块破裂者 17 例, 斑块内出血者 14 例, 有动脉瘤形成者 5 例。所有病变组血管均进行形态学分析及免疫组织化学染色, 其中 32 例血管组织进行蛋白定量及 mRNA 检测。收集到对照组共计 28 例, 其中男性 17 例, 女性 11 例, 年龄 27~49 岁, 平均年龄 (38.11 ± 6.99) 岁。28 例全部进行 HE 切片的组织学观察和免疫组化检查, 其中 8 例进行蛋白定量及 mRNA 检测。

2.2 冠状动脉血管结构病理变化

HE 切片光镜下观察见对照组血管壁薄而厚度均匀, 内膜平滑完整, 内膜、中膜、外膜各层结构厚度均匀一致。单纯 As 组见血管壁增厚, 管腔轻度狭窄, 部分病例可见典型纤维帽, 其下见粥样坏死物质, 于坏死灶底部及周边见泡沫细胞、淋巴细胞浸润及肉芽组织增生, 中膜轻度受压萎缩、外膜变化不明显。As 并继发病变组可见管壁显著偏心性增厚, 血管腔严重狭窄, 出现典型粥样坏死灶, 即大量无定型坏死物质, 坏死灶周边残留数量不等的泡沫细胞、炎症细胞, 病灶表面纤维帽厚薄不一。病灶内还可见斑块内出血、钙化等继发病变, 血管中膜弹性纤维断裂、平滑肌细胞受压萎缩变薄, 外膜可见结缔组织增生及淋巴细胞浸润 (图 1)。

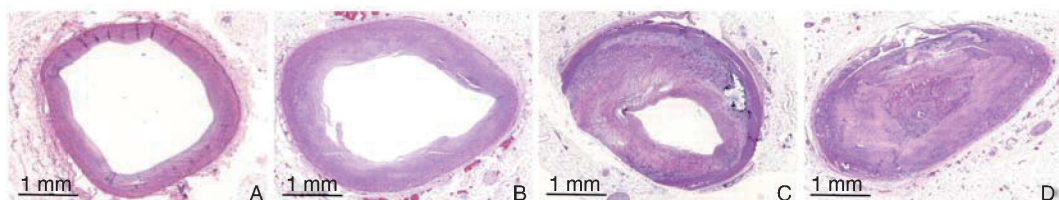


图 1. 冠状动脉血管结构的镜下变化 (HE 染色) A 为对照组, B 为单纯 As 组, C、D 为 As 并继发病变组 (继发钙化及血栓形成)。

Figure 1. Microscopic changes in the vascular structure of coronary artery (HE staining)

2.3 冠状动脉病灶结构的形态学分析

检测的形态学指标结果显示,单纯 As 组、As 并继发病变组中冠状动脉血管内膜厚度、纤维帽厚度、坏死灶厚度及血管腔面积分数与对照组比较均

显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两病变组间的上述指标两两比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. 各组冠状动脉病灶形态学指标比较

Table 1. Comparison of morphological index of coronary artery lesions in different groups

分 组	对照组 ($n=28$)	单纯 As 组 ($n=35$)	As 并继发病变组 ($n=38$)	F 值	P
内膜厚度 (mm)	1.58 ± 0.74	6.03 ± 1.16^a	10.00 ± 2.40^{ab}	64.89	<0.05
坏死灶厚度 (mm)	0.00 ± 0.00	1.23 ± 1.03^a	4.04 ± 1.38^{ab}	41.38	<0.05
纤维帽厚度 (mm)	0.00 ± 0.00	3.07 ± 0.79^a	0.82 ± 0.28^{ab}	191.65	<0.05
血管腔面积分数 (%)	13.49 ± 0.06	51.32 ± 0.13^a	80.95 ± 0.10^{ab}	86.05	<0.05

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与单纯 As 组比较。

2.4 冠状动脉组织 CD45 蛋白的表达水平

Western blot 结果显示,与对照组 (1.00 ± 0.03) 相比,单纯 As 组 (1.89 ± 0.07)、As 并继发病变组 (2.61 ± 0.15) 中冠状动脉血管组织中 CD45 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);病变组间 CD45 蛋白水平比较,As 并继发病变组高于单纯 As 组,差异具有统计学意义($P<0.05$;图 2)。

2.5 冠状动脉粥样硬化病灶内 CD45 蛋白表达

对照组血管壁均未见 CD45 蛋白表达;单纯 As

组及 As 并继发病变组中可见 CD45 蛋白阳性表达在病灶肩部及底部的炎症细胞胞膜上,呈棕黄色着色(图 3)。用 IPP 6.0 软件分析检测病灶内 CD45 蛋白表达的平均光密度值,发现与对照组 ($0.000\ 3\pm0.000\ 2$) 相比较,病变各组 CD45 阳性表达水平明显增高,且 As 并继发病变组 ($0.058\ 7\pm0.007\ 7$) 中蛋白阳性表达显著高于单纯 As 组 ($0.012\ 0\pm0.005\ 4$),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

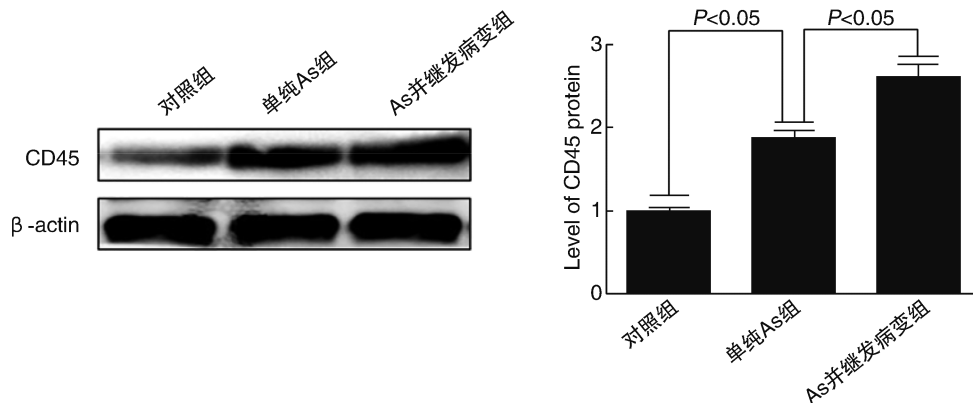


图 2. 冠状动脉血管组织内 CD45 表达量

Figure 2. CD45 expression in the vascular tissue of coronary artery

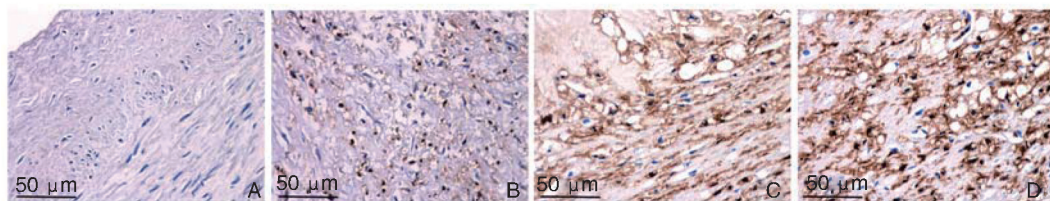


图 3. 冠状动脉粥样硬化病灶内 CD45 蛋白表达(免疫组织化学染色) A 为对照组,B 为单纯 As 组,C、D 为 As 并继发病变组。

Figure 3. Expression of CD45 protein in coronary atherosclerotic lesions (IHC)

2.6 冠状动脉组织 CD45 mRNA 表达水平

单纯 As 组 (2.45 ± 0.12) 和 As 并继发病变组 (4.81 ± 0.21) 中 CD45 mRNA 的表达水平与对照组 (1.00 ± 0.01) 比较显著升高 ($P < 0.05$); 两病变组之间比较, As 并继发病变组 CD45 mRNA 表达水平比单纯 As 组显著升高 ($P < 0.05$; 图 4)。

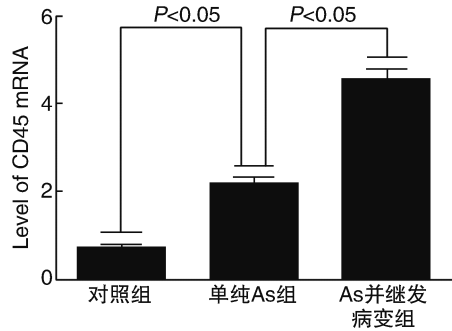


图 4. 冠状动脉组织 CD45 mRNA 表达量
Figure 4. Expression of CD45 mRNA in coronary atherosclerotic atherosclerosis

2.7 病灶内 CD45 表达水平与病灶结构的关系

将冠状动脉粥样硬化病灶内 CD45 表达水平与各结构参数行相关性分析, 结果发现 CD45 表达水平与内膜厚度、坏死灶厚度呈显著正相关 ($P < 0.05$), 与纤维帽厚度呈显著负相关 ($P < 0.05$; 表 2 和图 5)。

表 2. CD45 表达水平与病灶结构参数的相关性分析
Table 2. Correlative analysis of CD45 expression level and lesion structure parameters

参 数	CD45	
	<i>r</i>	<i>P</i>
内膜厚度	0.836	0.000
坏死灶厚度	0.750	0.000
纤维帽厚度	-0.861	0.000
血管腔面积分数	-	0.147

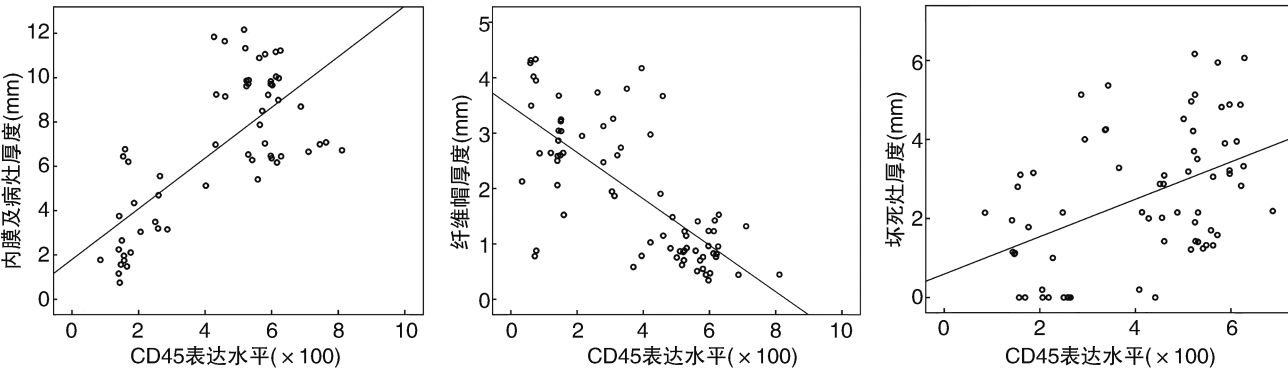


图 5. 病灶内 CD45 表达水平与病灶结构关系的线性图
Figure 5. Line diagram of the relationship between CD45 expression and lesion structure

3 讨 论

研究证实活化白细胞能在血管内皮黏附、聚集, 并不断释放多种酶、细胞因子和生长因子等, 导致血管持续性损害, 提示白细胞参与的血管壁炎症反应在血管疾病的发生和发展中至关重要^[8-10]。As 作为一种发生在动脉管壁的慢性炎症性疾病^[11], 在冠状动脉粥样硬化患者外周循环血中可见单核细胞、淋巴细胞等炎性细胞水平较对照组增高^[12], 有动物实验研究直接观察到中性粒细胞向动脉粥样硬化斑块中迁移, 并与血小板聚合, 引起血管栓塞、心肌缺血改变^[13-14]。这些研究提示炎症反应不仅在 As 发生及早期发挥作用, 在病变后期尤其在病灶处血栓形成、斑块破裂等继发病的发生中也发挥着

作用。
CD45 分子是所有白细胞均有表达的特异抗原分子, 故又称白细胞共同抗原, 其在组织中的表达说明该部位发生了白细胞浸润, 即炎症反应。同时大量研究表明, CD45 参与炎症反应和多种免疫功能, 其分子结构及表达量的改变会导致多种疾病的发生^[6-7, 15-16]。在因感染诱发的银屑病患者外周血中 CD45 表达量显著升高, 出现大量的中性粒细胞、淋巴细胞等白细胞亚型高表达, 并以活化的 T 淋巴细胞为主^[17]。呼吸道合胞病毒感染的患儿外周血中也检测到单核细胞、淋巴细胞数量较对照组明显升高, 提示增高的白细胞计数成为炎症损伤的因素之一^[18]。在发生人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染后, 淋巴细胞、单核细

胞、中性粒细胞等白细胞类别表达量均明显升高^[19]。以上研究表明 CD45 不仅是炎症反应的标志物之一,同时其参与炎症反应,是影响炎症发生发展的重要分子。

动物实验及人血清研究均显示 CD45 表达水平与 As 的发生、发展存在密切关系,在脑动脉粥样硬化患者的血清中,检测到发生颅内动脉狭窄的病例 CD45 表达显著高于对照组^[20]。发生急性冠状动脉综合征的患者血清中也检测到 CD45 高表达^[21]。基因组学研究显示在 As、HIV 及多发性硬化等疾病中,活化的 T 细胞异常高表达 CD45,引起 CD45 mRNA 发生异常剪切,从而增加对疾病的易感性^[16,22]。南方医科大学建立的家兔冠状动脉模型也检测到 As 易损斑块中 CD45 表达量较对照组显著增高^[23]。本实验直接检测人体冠状血管 As 病灶及组织内 CD45 表达情况,结果显示冠状动脉粥样硬化血管组织尤其是 As 病灶内 CD45 蛋白表达量均显著增加,与上述研究结果相一致。As 病灶内 CD45 表达增强提示病灶内炎细胞增多,炎症反应程度增强,炎症反应在 As 病灶发生发展中发挥作用。

本研究测量 As 病灶厚度、纤维帽厚度、坏死灶厚度等病灶结构指标,分析 CD45 表达水平与这些指标间的关系,发现病灶内 CD45 表达与病灶厚度、坏死灶厚度正相关,而与纤维帽厚度负相关,提示 CD45 表达增加可导致病灶内坏死灶增大,而病灶表面纤维组织减少。研究也证实在 As 病灶中,由于白细胞不断的产生炎性介质,使得细胞外基质分解加强,发生凋亡和坏死的平滑肌细胞数量增多,纤维组织减少,致使病灶的纤维帽变薄^[24-25]。

有研究表明,病灶内易于发生破裂、出血等病变的斑块为不稳定性斑块,其内炎症反应强,导致斑块内纤维成分破坏、脂质坏死核心面积增加^[26]。本研究观察发现在 As 病灶内 CD45 阳性表达主要出现在 As 病灶肩部及底部,且有血栓形成、斑块破裂、斑块内出血等任一种继发病变者,其病灶内 CD45 水平明显高于无继发病变组,提示 CD45 表达增加及其相应的炎症反应增强所致的病灶结构变化对病灶稳定性产生了影响,其可能的机制正是上述炎症反应引起的纤维组织溶解、坏死灶的扩大。

综上所述,人冠状动脉粥样斑块内 CD45 表达水平反映病灶内的炎症反应程度,而病灶内炎症反应程度能影响病灶结构,即病灶内 CD45 表达量增高,炎症反应加强时导致病灶内坏死增加,坏死灶扩大,同时炎症反应导致细胞外基质降解,使纤维

帽变薄,而正是这些变化使冠状动脉粥样斑块的稳定性降低,导致 As 病灶发生继发病变,进而引起冠心病急性事件的发生。

[参考文献]

- [1] 邢聪慧,管军,王旭,等. 心绞痛患者冠脉内斑块组织虚拟性血管内超声影像学特征及与炎症因子的关系[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(10): 912-914.
- [2] Davies M J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995[J]. Circulation, 1996, 94(8): 2013-2020.
- [3] 耿俊梅,万昌武,乐翠云,等. 人冠状动脉粥样硬化病灶内 CD40L 水平与病灶结构变化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 355-359.
- [4] 廖思聪,于杨,王大新,等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞介导胞葬作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(2): 201-206.
- [5] Penninger J M, Irie-Sasaki J, Sasaki T, et al. CD45: new jobs for an old acquaintance[J]. Nat Immunol, 2001, 2(5): 389-396.
- [6] Dawes R, Petrova S, Liu Z, et al. Combinations of CD45 isoforms are crucial for immune function and disease[J]. J Immunol, 2006, 176(6): 3417.
- [7] Jury E C, Kabouridis P S, Floresborja F, et al. Altered lipid raft-associated signaling and ganglioside expression in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest, 2004, 113(8): 1176-1187.
- [8] Raffel O C, Tearney G J, Gauthier D D, et al. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(8): 1820.
- [9] Hansson G K, Robertson A K, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis[J]. Annu Rev Pathol, 2006, 31(4): 297-329.
- [10] 陈文强,张运. 动脉粥样硬化易损斑块的动物模型和检测技术[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(7): 649-656.
- [11] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. J Assoc Physicians India, 2002, 48(2): 265-266.
- [12] Vitiello L, Spoletini I, Gorini S, et al. Microvascular inflammation in atherosclerosis[J]. J Metabolic Endocrine, 2014, 3(C): 1-7.
- [13] Eriksson E E, Xie X, Werr J, et al. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins[J]. FASEB J, 2001, 15(7): 1149-1157.

(下转第 140 页)

- [9] 洪流, 林伟华, 陈华英, 等. 纤溶系统标志物的变化在不同临床类型冠心病诊疗中的应用[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(5): 428-430.
- [10] Breitenstein A, Tanner FC, Lüscher TF, et al. Tissue factor and cardiovascular disease: quo vadis [J]. Circ J, 2010, 74(1): 3-12.
- [11] 蒋凌, 沈雪彬, 叶桂云, 等. 维生素 D 缺乏与冠心病和炎症标志物相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(8): 937-940.
- [12] Yun BH, Chon SJ, Choi YS, et al. The effect of prolonged breastfeeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(9): 2745-2753.
- [13] Zhong X, Du Y, Lei Y, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients[J]. Gene, 2015, 566(2): 212-216.
- [14] Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence[J]. Am Heart J, 2014, 167(3): 283-291.
- [15] Hirata M, Serizawa K, Aizawa K, et al. 22-Oxalcalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(5): 1166-1174.
- [16] Vosbergen S, Janzen J, Stappers PJ, et al. A qualitative participatory study to identify experiences of coronary heart disease patients to support the development of online self-management services [J]. Int J Med Inform, 2013, 82(12): 1183-1194.
- [17] Joergensen C, Reinhard H, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate[J]. Diabetes Care, 2012, 35(1): 168-172.
- [18] 张晓蕾, 赵永峰, 任岩春, 等. 冠心病患者焦虑抑郁与炎症反应、血管内皮功能的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(2): 199-202.
- [19] Kelly D, Khan SQ, Dhillon O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. Biomarkers, 2010, 15(4): 325-331.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 119 页)

- [14] 左海奇, 李碧澄. 中性粒细胞胞外陷阱网在动脉粥样硬化进展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(6): 635-639.
- [15] Flores-Borja F, Kabouridis P S, Jury E C, et al. Altered lipid raft-associated proximal signaling and translocation of CD45 tyrosine phosphatase in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 56(1): 291-302.
- [16] Hennig B J, Fry A E, Hirai K, et al. PTPRC (CD45) variation and disease association studied using single nucleotide polymorphism tagging [J]. Tissue Antigens, 2008, 71(5): 458-463.
- [17] Leciewicz-toruń B, Pietrzak A, Roliński J, et al. The peripheral blood lymphocyte pattern in psoriasis preceded by an infection[J]. Med Sci Monit, 2001, 7(5): 889.
- [18] 张艳敏, 雷春莲, 成革胜, 等. RSV 感染患儿外周血 CD4 CD45RO+ CD45RA+表达变化的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(3): 260-261.
- [19] Robichaud G A, Barbeau B, Fortin J F, et al. Nuclear factor of activated T cells is a driving force for preferential productive HIV-1 infection of CD45RO-expressing CD4+ T cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277(26): 23733-23741.
- [20] 杨银洁. 内皮祖细胞亚群与颅内脑动脉粥样硬化症严重程度的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(5): 388-389.
- [21] 臧璇. 亲环素 A 在动脉粥样硬化斑块中表达的临床研究[D]. 江苏大学, 2013.
- [22] 李克雷, 薛婧, 魏强. CD45 分子在 HIV-1 病毒感染中的作用研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(6): 82-85.
- [23] 方顺森. 动脉粥样硬化破裂斑块模型的创建及骨髓干细胞动员与移植对破裂斑块修复的研究[D]. 南方医科大学, 2009.
- [24] 韦立新, 唐庆贺, 孙璐, 等. 人体冠状动脉粥样硬化斑块中氧化低密度脂蛋白和新生血管与斑块稳定性的关系[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(3): 138-141.
- [25] 肖学慧, 刘艳阳, 张越. 血清炎症细胞及炎症因子与冠心病斑块稳定性相关性研究现状[J]. 医学综述, 2015(12): 2115-2117.
- [26] 石怀银, 韦立新, 余铭鹏, 等. 冠状动脉斑块中炎症细胞和平滑肌细胞的定量及其与斑块稳定性的关系[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(4): 256-259.
- (此文编辑 许雪梅)