

MicroRNA、Apelin、Galectin-3 和 Endocan 等血清学指标与动脉粥样硬化斑块稳定性关系的研究进展

柳书可^{1,2}, 徐 维^{2,3}, 刘美英^{1,2} 综述, 廖清池² 审校

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁省大连市 116000; 2. 江苏省苏北人民医院心内科, 江苏省扬州市 225001;

3. 扬州大学临床医学院心内科, 江苏省扬州市 225001)

[关键词] MicroRNA; Apelin; Galectin-3; Endocan; 动脉粥样硬化; 斑块稳定性

[摘要] 动脉粥样硬化斑块的形成是冠心病发病的主要机制, 斑块的不稳定性与急性冠状动脉综合征的发生有明显的相关性。目前检测斑块的不稳定性主要通过血管内超声、光学相干断层成像等侵入性操作。而 MicroRNA、Apelin、Galectin-3、Endocan 等血清学检查指标与斑块的稳定性有直接相关性, 可以作为生物学指标预测斑块的稳定性。文章对 MicroRNA、Apelin、Galectin-3、Endocan 等血清学指标与动脉粥样硬化斑块稳定性关系的研究进展作一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between microRNA, apelin, galectin-3, endocan and atherosclerotic plaque stability

LIU Shuke^{1,2}, XU Wei^{2,3}, LIU Meiyang^{1,2}, LIAO Qingchi²

(1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 3. Department of Cardiology, Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[KEY WORDS] microRNA; apelin; galectin-3; endocan; atherosclerosis; plaque stability

[ABSTRACT] The formation of atherosclerotic plaque is the main mechanism of coronary heart disease. The instability of plaque is significantly related to the occurrence of acute coronary syndrome. At present, the detection of plaque instability is mainly through intravascular ultrasound, optical coherence tomography and other invasive operations. The microRNA, apelin, galectin-3, endocan and other serological indicators are directly related to the stability of plaques, which can be used as biological indicators to predict the stability of plaques. This article reviews the research progress on the relationship between microRNA, apelin, galectin-3, endocan and atherosclerotic plaque stability.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一种常见的心血管疾病,它主要是冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂或侵袭作用,导致血栓形成,冠状动脉管腔发生完全或不完全阻塞^[1],临床上表现为急性胸痛、胸闷,甚至引起急性心力衰竭、猝死。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的不稳定性是引起 ACS 主要罪魁祸首;易损斑块的病理特征主要有薄纤维帽、大脂质核心、炎性细胞浸润、血小板聚集、钙化结节、血管正性重构等^[2]。目前临床上治疗冠心病主要有降脂、抗血小板聚集等治疗手段,主要目的是稳定斑块、防止斑块破裂及血

栓形成等。通过血管内超声、光学相干断层成像等血管内检查手段^[3-4],可以有效识别冠状动脉内不稳定性斑块。但是,上述检查为侵入性操作,不能成为早期识别不稳定斑块常规检查。然而, MicroRNA、Apelin、Galectin-3、Endocan 等血清学指标与斑块的稳定性有直接相关性,可以作为生物学指标预测斑块的稳定性。

1 MicroRNA 与动脉粥样硬化斑块的稳定性

MicroRNA 是一类长约 20 个核苷酸的非编码

[收稿日期] 2018-07-25

[修回日期] 2018-10-18

[作者简介] 柳书可,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 1184952440@qq.com。通信作者廖清池,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 lqchyl@163.com。

RNA, 其能在转录后水平调节基因的内源表达。MicroRNA 的异常表达涉及 As 进展的病理生理过程, 包括胆固醇代谢, 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖和迁移, 巨噬细胞功能和泡沫细胞形成的变化以及血管内钙化形成等^[5-6]。MicroRNA 在动脉斑块稳定性方面起到重要的调节作用。

1.1 MicroRNA 调节胆固醇代谢

脂质代谢紊乱与 As 形成密切相关, 动脉壁中泡沫细胞的形成是早期 As 病变的主要特征。有研究发现, 高胆固醇血症及 As 小鼠肝脏内 MicroRNA-223 水平升高^[7]。MicroRNA-302a 能调节巨噬细胞内低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的代谢, 影响体内胆固醇平衡, 且通过拮抗 MicroRNA-302a 处理过的小鼠还表现出更小的斑块体积及更稳定的斑块形态^[8]。

Wezel 等^[9]在人类 As 斑块病变中检测到了 MicroRNA-494 的大量表达, 通过进一步小鼠实验也证实, 抑制 MicroRNA-494 可以降低胆固醇 (主要为 LDLC) 水平, 减少斑块坏死核的大小, 抑制胶原纤维的降解, 从而增加纤维帽的厚度, 增加斑块的稳定性。MicroRNA 是胆固醇稳态的关键调节因子, 基于 MicroRNA 预防 As 形成的新靶向治疗可以降低 LDLC 水平^[10], 进一步影响动脉斑块的稳定性。

1.2 MicroRNA 参与血管平滑肌细胞增殖和迁移

活化的 VSMC 是不稳定斑块的特征表现^[11]。MicroRNA-21 在动脉粥样斑块的形成、稳定性以及 VSMC 增殖和迁移方面有着重要的调控作用。Rai-toharju 等^[12]研究表明, MicroRNA-21 在 As 斑块中的表达升高 4 倍以上 ($P < 0.001$)。Jin 等^[13]研究显示, 在人的颈动脉 VSMC 中, MicroRNA-21 的抑制促使磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 和程序性细胞死亡 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 上调, 导致 VSMC 增殖, 抑制细胞凋亡。研究人员在高胆固醇饮食的载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠模型体内发现 MicroRNA-21 缺陷的 ApoE^{-/-} 小鼠的颈动脉斑块稳定性更差, 斑块破裂率更高 ($P < 0.05$)。可以认为, MicroRNA-21 的缺乏增加了 VSMC 的活性, 抑制了颈动脉新生内膜的形成及斑块纤维帽的稳定性, 其表达下降与动脉粥样斑块纤维帽的不稳定性和破裂密切相关。

1.3 MicroRNA 对巨噬细胞的极化作用

有研究发现易损斑块含有大量巨噬细胞, 活化巨噬细胞的产生使斑块容易破裂。MicroRNA-24 的抑制可调节巨噬细胞内基质金属蛋白酶 14 (matrix metalloproteinase-14, MMP-14) 的表达, 降低 As 斑块

的稳定性^[14]。As 斑块的不稳定性与 M1 对 M2 巨噬细胞表型的优势相关, 巨噬细胞向 M2 表型极化对 As 起保护作用^[15]。MicroRNA-33 通过促进 M2 型巨噬细胞极化作用, 减少斑块的炎性作用, 拮抗 As 斑块的发展^[16]。

在对人类与小鼠进行的研究^[17]显示, 对 21 例有动脉粥样斑块且发生急性卒中患者, 进行血清中 MicroRNA-181b 的表达水平测定, 发现 MicroRNA-181b 的表达水平显著下降 ($P < 0.05$); 随后进行的小鼠实验结果发现, 通过对小鼠注射 MicroRNA-181b 激动剂使其体内的 MicroRNA-181b 水平上调, 该组小鼠主动脉窦处的斑块面积明显减少 ($P < 0.05$), 而且 As 斑块中的 M2 型巨噬细胞比例升高。MicroRNA-181b 表达上调可以导致斑块面积及坏死面积减少, 同时通过调节巨噬细胞的极化趋势作用来增加斑块的稳定性。

1.4 MicroRNA 促进血管钙化形成

血管内钙化是 As 的形成原因, 也是 As 的必然结果, 并影响斑块的稳定性, 钙化严重的动脉斑块, 其稳定性明显增高^[18]。Cui 等^[19]通过实验获取小鼠的 VSMC, 发现 MicroRNA-204 在 β -甘油磷酸盐诱导的 VSMC 钙化过程中显著下降, MicroRNA-204 参与 VSMC 成骨性转化, 认为 MicroRNA-204 与钙化发生相关。MicroRNA-204 的表达下调与斑块稳定性有一定的相关性。Goettsch 等^[20]的研究表明 MicroRNA-125b 被证实与血管钙化有关。MicroRNA-125b 可以通过调节 VSMC 向成骨样细胞分化, 并且随着人主动脉 VSMC 钙化程度的增加而明显下降; 此外, 抑制内源性 MicroRNA-125b 的表达时, 可增加碱性磷酸酶和基质矿化及骨形成相关转录因子 Cbfa1 (core-binding factor $\alpha 1$) 的表达, 使钙盐在血管内壁沉积, 使得动脉斑块的稳定性显著增加。

上述研究显示, MicroRNA 参与动脉粥样斑块形成, 且与动脉斑块稳定性之间存在明显相关性。由于循环 MicroRNA 可以在外周血、唾液和尿液中检测到, 从亚临床冠状动脉粥样硬化性疾病到 ACS, 不同的 MicroRNA 异常表达可能是冠状动脉疾病发展到不同阶段的先兆, 单一或者多种 MicroRNA 表达水平的高低可以作为心血管疾病的潜在诊断或预后指标, 甚至对疾病治疗提供新的方案。

2 Apelin 与动脉粥样硬化斑块的稳定性

Apelin 是一种调节心血管功能的内源性多肽, 其主要通过激活 G 蛋白偶联受体——血管紧张素受体 AT1 相关的受体蛋白 (putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ) 来发挥

作用,主要包括血管舒张,一氧化氮的释放,调节液体稳态。Apelin 可以被具有生物活性的肽酶切割成 Apelin-12、Apelin-13、Apelin-17 等,其中 Apelin-13 对 APJ 具有更高的亲和力,在心血管中具有更强的活性^[21]。

一项探讨 Apelin 与冠状动脉狭窄和 As 斑块稳定性关系的研究^[22]发现,ACS 组患者的 Apelin 血浆水平与 Gensini 评分呈负相关($r = -0.382$, $P = 0.009$)。血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)发现 ACS 组斑块破裂患者的 Apelin 血浆浓度明显低于斑块稳定的 ACS 患者($P = 0.042$)。血浆 Apelin 水平与冠状动脉狭窄程度呈负相关,与 ACS 患者 As 斑块的稳定性呈正相关。Kadoglou 等^[23]实验研究也表明,Apelin 直接参与了颈动脉斑块破裂引起缺血性脑卒中事件,Apelin 在斑块稳定性方面具有保护作用。有报道显示^[24],Apelin 通过限制巨噬细胞浸润,抑制炎症细胞因子和趋化因子活化,阻止了小鼠主动脉瘤的形成。斑块稳定性的易损倾向已被证明与斑块内炎症细胞的增加,特别是与巨噬细胞过度聚集有关。

在高脂饮食的小鼠动物模型中,Apelin-13 通过增加斑块内胶原含量和减少 MMP-9 表达,减少了炎症细胞(中性粒细胞和巨噬细胞)的浸润和斑块内活性氧的含量^[25],极大改善了血管内斑块的稳定性。研究显示 Apelin-13 可以促进胆固醇外流,并通过增加 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)水平降低巨噬细胞的泡沫细胞的形成,表明 Apelin-13 存在潜在的抗 As 斑块的作用^[25-26],而脂质的代谢与斑块的形成及稳定性密切相关。

As 斑块形成是血管壁内复杂的病变过程,Apelin 参与了斑块形成中炎症反应、脂质代谢等多个阶段,在 As 斑块发展中起到关键作用。Apelin 可以作为患者动脉斑块破裂的预测指标,血清 Apelin 的水平能有效评价 As 斑块稳定性,具有一定参考价值。

3 Galectin-3 与动脉粥样硬化斑块的稳定性

Galectin-3 是一种与 As 斑块形成有关的生物学半乳糖凝集素,其参与 As 形成所有阶段的炎症反应,包括修饰脂蛋白、氧化低密度脂蛋白、巨噬细胞趋化性、诱导 VSMC 成骨分化等^[27-28]。然而,关于 Galectin-3 在 As 中的作用是有争议的^[29-32]。

3.1 Galectin-3 水平与 As 斑块稳定性的关系

Iacobini 等^[29]实验结果认为,Galectin-3 缺陷型

小鼠在高胆固醇饮食喂养后,体内有更为广泛的 As 病变和胶原沉积,血管内粥样斑块的病灶面积和病变长度更显著。且在主动脉窦水平,Galectin-3 缺陷型小鼠发现了更复杂的炎症性改变。而且与正常饮食的小鼠相比,Galectin-3 在高胆固醇饮食小鼠体内高度表达。缺少 Galectin-3 可导致或加速 As 形成,这与 Galectin-3 在摄取或去除修饰的脂蛋白以及调节炎症反应过程中所具有的独特作用有关。

Kadoglou 等^[30]也证实,对于入选的 78 名颈动脉高度狭窄的患者(有症状者,颈动脉狭窄程度 > 50%,无症状者,狭窄程度 > 70%)进行颈动脉内膜切除术,症状组患者具有更低的术前血管超声斑块内灰阶中位数(gray-scale median, GSM)积分以及更小的颈部动脉斑块内的 Galectin-3 染色面积($P < 0.001$);患者进行长期(超过 1 月)他汀类药物治疗后,斑块内 Galectin-3 的含量升高,而斑块内巨噬细胞的含量减少;该研究还支持颈动脉斑块内低浓度的 Galectin-3 可能导致抗炎机制被抑制,随后可引起斑块的不稳定性。

在一项观察使用 Galectin-3 抑制剂的 ApoE^{-/-}小鼠实验中^[31],所有 8 只小鼠经过高胆固醇西方饮食喂养,在 12 周时发现使用 Galectin-3 抑制剂的 ApoE^{-/-}/Galectin-3^{-/-}小鼠,胸主动脉的斑块体积减少了 57%,主动脉弓斑块体积减少了 50%。另外,在西方饮食 6 周时,ApoE^{-/-}小鼠的头臂动脉就已观察到脂质条纹,到 12 周和 20 周时其 As 斑块体积更大且更复杂,相比之下,ApoE^{-/-}/Galectin-3^{-/-}小鼠在 12 周、20 周时的头臂动脉斑块体积均显著较小($P < 0.05$);该实验还发现,在持续高胆固醇摄入过程中,ApoE^{-/-}/Galectin-3^{-/-}小鼠的主动脉斑块具有更少的斑块胶原蛋白和较小的脂质核心,因此该研究认为通过抑制 Galectin-3 可以影响动脉斑块的稳定性。

Winter 等^[32]研究发现,Galectin-3 在人类 As 体内高度表达,升高的 Galectin-3 与早期急性心肌梗死发生密切相关,其为血脂异常、炎症反应引起斑块形成主要驱动力,是急性心肌梗死斑块破裂预测因子。Falcone 等^[33]研究结果显示,血清 Galectin-3 水平在不稳定型心绞痛组患者中明显高于稳定型心绞痛组。而 Ozturk 等^[34]也得出相似的结果,同时还发现 Galectin-3 与心脏血管病变数量、斑块数量和钙化斑块类型呈正相关性。此外,Szadkowska 等^[35]发现 Galectin-3 是心肌梗死患者介入手术后 6 个月内发生再梗死的独立预测因子。Galectin-3 是一种新颖的生物标志物,其血清水平与 As 斑块的稳定性呈负相关性,可以帮助预测心血管不良事件。

3.2 Galectin-3 参与 As 斑块形成的病理生理机制

Galectin-3 可以通过百日咳毒素 (pertussis toxin, PTX) 敏感途径来诱导单核细胞和巨噬细胞的迁移^[36], 是单核细胞和巨噬细胞一种新的趋化因子。Galectin-3 通过炎症反应诱导巨噬细胞修饰低密度脂蛋白摄取, 影响斑块的形成、进展, 甚至导致斑块破裂和斑块内出血, 此外, Galectin-3 也可能参与 VSMC 的成骨分化^[28]。炎症反应也可以触发血管钙化机制, 包括减少钙化的抑制作用, 诱导 VSMC 成骨分化等, 呈片状或者均质钙化增加斑块的稳定性。但是, 炎症反应的延长可能会引起额外的血管钙化点或颗粒状钙化沉积物形成, 炎症与钙化双重作用的不确定影响斑块的稳定性。

总之, Galectin-3 作为一种生物标记物在 As 的发病机制及影响斑块稳定性作用中起到一定作用^[37], 虽然目前关于 Galectin-3 与斑块稳定性相关性之间存在争议, 但是多数的基础实验及临床研究显示, Galectin-3 与冠状动脉斑块的稳定性呈负相关性。对于 ACS 患者, 血管内炎症反应更强烈, 斑块的稳定性更差, 而越差的斑块稳定性, 更容易发生斑块破裂、血栓形成, 因此, 高血清 Galectin-3 水平可以成为斑块稳定性的预测指标。当然, 还需要更多实验研究来进一步阐明其作用机制及明确与动脉斑块稳定性的关系。

4 Endocan 与动脉粥样硬化斑块的稳定性

Endocan [以前称为内皮细胞特异性分子 1 (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)] 是一种可能与心血管疾病相关的潜在免疫炎症性标志物。炎症反应在血管 As 中起着重要作用, 血管炎症的反应主要通过黏附分子如血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intracellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的上调, 引起血液中白细胞向内皮细胞的受损处积聚黏连, 导致早期 As 发生以及 As 斑块的不稳定性^[38]; 血管炎症反应对内皮功能产生负面影响。

有研究表明, Endocan 在静息内皮中的表达较低, 但在活化的内皮细胞和 As 斑块中表达上调^[39]。血管内皮细胞可以分泌血管活性因子, 在控制血管张力和维持血管稳态方面发挥着重要作用。Endocan 在调节细胞黏附中可能发挥重要作用, 其血浆水平的升高可反映内皮功能障碍, Endocan 可以通过内皮细胞增强促炎细胞因子的产生, 增加微血管通透性, 刺激 VSMC 的增殖和迁移, 从而导致新生内膜形成^[40]。

Endocan 由血管内皮细胞释放, 而且主要来自炎症性内皮细胞^[41]。有研究^[42]报道, 在 ACS 的患者中, 血清 Endocan 水平明显高于对照组。Endocan 具有促炎作用, 可以引起内皮细胞功能障碍, 在 As 过程中发挥作用, 而且影响斑块的稳定性。

5 展望

综上所述, 多种血清学指标与 As 斑块稳定性相关, 但其特异性仍需要更多的临床及基础实验研究来证实。目前冠心病的发病率呈逐年上升趋势, 尤其是患病年龄趋向年轻化。对于 ACS 发生的病理生理, As 中斑块的破裂和血栓的形成是重要的原因。在 ACS 发病前期很多患者不适合做冠状动脉造影及血管内影像等有创检查, 但是, 通过检测 MicroRNA、Apelin、Galectin-3、Endocan 等血清指标, 未来或许可以用来预测斑块的稳定性, 从而进一步有效预测患者 ACS 的发生同时进行早期干预治疗, 以降低患者的发病率并且提高生存率。

[参考文献]

- [1] Ako J, Hibi K, Kozuma K, et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndromes and hypercholesterolemia not adequately controlled with statins: ODYSSEY J-IVUS rationale and design[J]. J Cardiol, 2018, 71(6): 583-589.
- [2] TenHaaf ME, Rijndertse M, Cheng JM, et al. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease[J]. EuroIntervention, 2017, 13(3): 320-328.
- [3] Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Nonculprit plaque characteristics in patients with acute coronary syndrome caused by plaque erosion vs plaque rupture: A 3-vessel optical coherence tomography study[J]. JAMA cardiol, 2018, 3(3): 207-214.
- [4] Yonetsu T, Jang IK. Advances in intravascular imaging: New insights into the vulnerable plaque from imaging studies[J]. Korean Circ J, 2018, 48(1): 1-15.
- [5] Hagiwara S, Kantharidis P, Cooper ME. MicroRNA as biomarkers and regulator of cardiovascular development and disease[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(14): 2347-2370.
- [6] Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(2): 624-633.
- [7] Vickers K, Landstreet S, Levin M, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(40): 14518-14523.
- [8] Meiler S, Baumer Y, Toulmin E, et al. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 323-331.
- [9] Wezel A, Welten SM, Razawy W, et al. Inhibition of microRNA-494 reduces carotid artery atherosclerotic lesion development and increases plaque stability[J]. Ann Surg, 2015, 262(5): 841-847.
- [10] Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a de-

- creases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 595-604.
- [11] Bentzon J, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- [12] Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 211-217.
- [13] Jin H, Li DY, Chernogubova E, et al. Local delivery of miR-21 stabilizes fibrous caps in vulnerable atherosclerotic lesions[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4): 1040-1055.
- [14] DiGregoli K, Jenkins N, Salter R, et al. MicroRNA-24 regulates macrophage behavior and retards atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1990-2000.
- [15] Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8852.
- [16] Ouimet M, Ediriweera H, Gundra U, et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4334-4348.
- [17] An TH, He QW, Xia YP, et al. MiR-181b antagonizes atherosclerotic plaque vulnerability through modulating macrophage polarization by directly targeting Notch 1[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6329-6341.
- [18] Nakano-Kurimoto R, Ikeda K, Uraoka M, et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1673-H1684.
- [19] Cui RR, Li SJ, Liu LJ, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2): 320-329.
- [20] Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1594-1600.
- [21] Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 428: 1-8.
- [22] Zhou Y, Wang Y, Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(3): 204-212.
- [23] Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzoglou A, et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(12): 1278-1286.
- [24] Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(5): H1329-H1335.
- [25] Fraga-Silva RA, Seeman H, Montecucco F, et al. Apelin-13 treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(3). doi: 10.1111/eci.12891.
- [26] Liu XY, Lu Q, Ouyang XP, et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C alpha signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(2): 398-407.
- [27] Nachtigal M, Chaffar A, Mayer EP. Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in ApoE-deficient mice[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1): 247-255.
- [28] Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(3): 472-480.
- [29] Iacobini C, Menini S, Ricci C, et al. Accelerated lipid-induced atherogenesis in galectin-3-deficient mice: role of lipoxidation via receptor-mediated mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6): 831-836.
- [30] Kadoglou NP, Sfyroeras GS, Spathis A, et al. Galectin-3, carotid plaque vulnerability, and potential effects of statin therapy[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49(1): 4-9.
- [31] MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, et al. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Glycobiology*, 2013, 23(6): 654-663.
- [32] Winter MP, Wiesbauer F, Alimohammadi A, et al. Soluble galectin-3 is associated with premature myocardial infarction[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(5): 386-391.
- [33] Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4): 905-913.
- [34] Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(5): 396-401.
- [35] Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, et al. The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively[J]. *Biomarkers*, 2013, 18(8): 655-659.
- [36] Sano H, Hsu DK, Yu L, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages[J]. *J Immunol*, 2000, 165(4): 2156-2164.
- [37] Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000785.
- [38] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 678-689.
- [39] Menon P, Kocher ON, Aird WC. Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Circulation*, 2011, 124(21): A15455.
- [40] Lee W, Ku SK, Kim SW, et al. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(5): 620-630.
- [41] Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765(1): 25-37.
- [42] Kose M, Emet S, Akpınar TS, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery Disease: A pilot study[J]. *Angiology*, 2015, 66(8): 727-731.