

抗动脉粥样硬化的新靶点——CD47

孙敬辉, 白瑞娜, 王承龙

(中国中医科学院西苑医院心血管中心, 北京市 100091)

[关键词] 动脉粥样硬化; CD47; 胞葬; 内皮细胞; 一氧化氮; 细胞黏附因子

[摘要] 动脉粥样硬化是一种发生于大中型动脉内膜的进行性病变,是导致心脑血管疾病的主要病理基础。目前对于动脉粥样硬化的治疗尚不能令人满意,寻找新的更为有效的治疗靶点是当今医学的一大热点。CD47作为一种广泛表达的蛋白,通过与其配体信号调节蛋白 α 或血小板反应蛋白1结合,可从多种途径促进动脉粥样硬化的发生发展,如:阻断凋亡细胞的胞葬过程,促进内皮细胞的凋亡,抑制一氧化氮的生理功能,增加细胞黏附因子的产生等。通过抑制CD47表达可以阻断这些途径,延缓甚至逆转动脉粥样硬化,因此CD47可能成为未来抗动脉粥样硬化研究中的重要靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

A new target of anti-atherosclerosis: CD47

SUN Jinghui, BAI Ruina, WANG Chenglong

(Cardiovascular Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; CD47; efferocytosis; endothelial cells; nitric oxide; cell adhesion molecule

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a progressive lesion of the intima of large and medium-sized arteries, which is the main cause of cardiovascular and cerebrovascular diseases. At present, the treatment of atherosclerosis is not satisfactory. Finding a new and more effective therapeutic target is a hot topic in current medicine. CD47, as a widely expressed protein, can promote the occurrence and development of atherosclerosis in many ways by binding to a ligand signaling regulatory protein α or platelet reactive protein-1, for example, blocking the efferocytosis of apoptotic cells, promoting the apoptosis of endothelial cells, inhibiting the physiological function of nitric oxide, and increasing the production of cell adhesion factors. Inhibition of CD47 expression can block these pathways and delay or even reverse atherosclerosis, so CD47 may become an important target for future anti-atherosclerosis studies.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是引起缺血性心脏病和中风这两大全球杀手的主要病理基础^[1],严重威胁着人们的生命健康。对于As的发病机制,目前存在多种理论学说,其中较为公认的有内皮损伤反应学说^[2]、脂质浸润学说^[3]、血栓形成学说^[4]、炎症学说^[4]及氧化应激^[5]等,其治疗方法包括调脂疗法、抗血小板疗法和血运重建等。然而多数患者虽然进行了上述方法治疗,但仍残存着较高的心血管不良事件风险^[6],此外,肌痛^[7]、出血^[8]、支架内再狭窄^[9]等不良反应的发生,也成为目前治疗中不可忽视的关键问题。因此,寻找As新的治疗靶点,进一步降低心血管事件发生率是需要

关注的重要问题。近年来研究显示,CD47过度表达可抑制巨噬细胞对癌细胞的吞噬,加剧疾病进程^[10-11]。而As斑块的形成与凋亡细胞的清除障碍同样存在着密切的联系,这是否也与CD47的表达上调有关,降低CD47的表达是否可以逆转As,或许可成为As研究的一个新方向。

1 CD47

CD47(cluster of differentiation-47)又称整合素相关蛋白(integrin-related proteins, IAP),是一种广泛表达的分子量为50 kDa的跨膜糖蛋白,由一个免

[收稿日期] 2019-02-27

[修回日期] 2019-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874410;81603489)

[作者简介] 孙敬辉,博士研究生,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail为1336397860@qq.com。通信作者王承龙,博士,主任医师,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail为wcl796@163.com。

疫球蛋白 G 样结构域、一个疏水的跨膜区、5 个跨膜的片段和一个短的疏水胞质尾区共同构成^[12]。CD47 与多种病理生理过程密切相关, 如与血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 结合可抑制一氧化氮 (nitrous oxide, NO) 的功能、促进破骨细胞的形成^[13] 以及诱发微血管功能障碍^[14]; 肺动脉高压形成中肺循环阻力和血管紧张度的增加也与 CD47—TSP-1 信号通路表达密切相关^[15]。CD47 作为细胞表面具有抗吞噬功能的标记物, 与信号调节蛋白 α (signal regulatory protein- α , SIRP- α) 结合可抑制吞噬作用, 诱发多种恶性肿瘤^[16-17]。而通过调控 CD47 的表达, 同样可治疗多种临床疾病。如增强 CD47 信号转导可促进异体移植后人胚胎干细胞衍生物的存活和功能^[18]; 阻断 CD47—SIRP- α 信号系统可激活机体免疫系统对肿瘤细胞的吞噬作用^[19], 抗 CD47 抗体已被证实为一种具有潜力且安全性良好的免疫治疗用药^[20]; 缺血心肌再灌注时阻断 CD47 可增强吞噬细胞对坏死心肌细胞的清除, 减少梗死面积及炎症反应, 降低血清心肌酶水平和氧化应激反应, 增加内皮型一氧化氮合酶活性和一氧化氮水平, 维持心肌收缩功能^[21-22]。此外, CD47 对疾病的预后具有预测作用, 如 CD47 高度表达常常提示癌症预后不良^[23-24]。

2 CD47 促 As 作用

CD47 通过与 SIRP- α 或 TSP-1 结合, 可阻断凋亡细胞的胞葬过程, 促进内皮细胞的凋亡, 抑制 NO 的生理功能, 增加细胞黏附因子的产生等, 这些过程与 As 的发生发展均密切相关。

2.1 CD47 与胞葬

检测和清除衰老及功能缺陷的细胞是维持身体组织平衡的重要生理机能。人体内每秒大约有 100 万个细胞在经历着程序性细胞死亡或凋亡的过程, 死亡细胞会被专业的清除细胞迅速吞噬^[25]。及时有效地清除这些凋亡细胞对于维持细胞结构的完整性, 防止细胞内容物的泄漏、细胞凋亡碎片累积产生的炎症反应至关重要, 这一过程与抗炎机制不同, 是一种免疫沉默的吞噬形式, 被称为程序性细胞移除或胞葬作用^[26-28]。

整个胞葬过程大致分为 4 步: ①通过“Find-Me”信号检测凋亡细胞; ②通过“Eat-Me”信号识别凋亡细胞; ③吞噬过程; ④消化和后加工^[29]。只有 4 个步骤完美衔接, 才能从健康的细胞间发现并清除凋亡细胞, 一旦有一个步骤受损, 则会导致凋亡细胞

在体内的堆积。虽然“Find-Me”信号可使吞噬细胞接近凋亡细胞, 但在邻近的健康细胞之间特异性识别凋亡细胞, 仍要依赖于凋亡细胞自身暴露的“Eat-Me”信号, 才能通过吞噬作用选择性清除凋亡细胞^[30]。可以说, “Eat-Me”信号是胞葬过程中最重要的信号分子, 损害这一信号将使胞葬过程严重受损, 导致凋亡细胞大量累积, 促进 As 进展^[28]。正常细胞则可通过表达“Don't Eat-Me”抗吞噬信号抵消“Eat-Me”信号的作用, 如 CD47 作为一个“Don't Eat-Me”信号分子通过结合 SIRP- α , 促进含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (SH2-containing protein tyrosine phosphatase, SHP-1) 磷酸化, 抑制巨噬细胞的吞噬作用^[31], 因此, CD47 与“Eat-Me”信号分子共同决定着细胞的命运。但如果 CD47 过度表达则会导致胞葬过程受损, 凋亡细胞不能被清除而大量累积。既往研究已经证实, 心血管疾病中凋亡细胞的累积与坏死和凋亡细胞的胞葬过程受损有关^[32-33]。

在正常的细胞凋亡过程中, 细胞应激使 CD47 迅速下降, 导致凋亡细胞在正常组织中被移除, 吞噬细胞在吞噬凋亡细胞时释放抗炎细胞因子, 如 TGF- β 和 IL-10, 发挥抗 As 的作用。然而在 As 斑块中凋亡细胞表面的 CD47 并未减少, 导致凋亡细胞难以被清除继而在斑块内累积坏死, 加剧 As 进展^[34-36]。近期斯坦福大学围绕 CD47 进行了一系列研究, 结果显示与非 As 血管组织相比, CD47 在 As 斑块中显著升高, 且 CD47 在 As 发生发展过程中逐渐上调, 并多集中于坏死核心^[37]。CD47 的病理性上调或许解释了在 As 斑块中大量凋亡细胞聚集的原因。

既然 CD47 病理性上调会损害胞葬过程, 那么降低 CD47 的表达, 修复胞葬过程, 是否能够逆转 As 呢? Kojima 等^[37]在 ApoE^{-/-}小鼠体内植入血管紧张素 II 微型灌注泵 (具有促进 As 形成^[38-39]的作用), 分别予以抗 CD47 抗体和 IgG 进行治疗, 结果显示抗 CD47 抗体可显著减轻 As, 使斑块内与巨噬细胞不相关的“游离”凋亡小体数量 (提示胞葬过程受损程度) 及坏死核心明显减小。进一步研究显示抗 CD47 抗体可通过广泛抑制斑块内 SHP1 磷酸化, 阻断 CD47 信号轴 SIRP- α 下游, 发挥抗 As 的作用, 而这似乎是在不改变程序性细胞死亡的情况下, 重新激活病灶内的胞葬过程实现的^[37]。此外, TNF- α 可通过上调 CD47 的表达抑制胞葬过程, 而胞葬受损则加剧凋亡细胞堆积坏死又进一步促进 TNF- α 的分泌, 因此 TNF- α 、CD47 与 As 斑块中未清除的病理

细胞和凋亡小体可能形成恶性循环,不断促进 As 进展^[28,37]。

2.2 CD47 与内皮细胞

内皮细胞(endothelial cells, EC)功能损伤是 As 进展的始动因素^[40]。不规则的血流状态常会导致 EC 机械敏感性凋亡,进而诱发 As。在动脉分叉处和血管形态学异常的部位长期存在不规则的血流情况,而这些部位恰恰是 As 好发的部位^[41]。通过相关机制的探讨,发现不规则血流可刺激 EC 不断分泌 TSP-1,其与受体 $\alpha v\beta 3$ 整合素/CD47 复合物相结合,可诱发 EC 凋亡^[41-42]。但具体如何诱导 EC 凋亡仍有待进一步研究。

为了了解这个过程中 TSP-1、 $\alpha v\beta 3$ 整合素、CD47 三者谁起到了关键性的作用,研究人员对不同血流情况下它们的表达情况进行了检测,结果发现:阻断血流或不规则的血流可刺激 EC 分泌大量的 TSP-1,而在稳定的血流中几乎不分泌;CD47 与之相似,只能在阻断血流或血流不规则的情况下被检测到;而 $\alpha v\beta 3$ 整合素在稳定和 irregular 的血流中均存在。这表明 TSP-1 和 CD47 是 TSP-1- $\alpha v\beta 3$ 整合素/CD47 复合物通路中重要的开关因子^[41-42]。

血流紊乱作为诱发因素,若只是短暂性的,分泌的少量 TSP-1 会被及时冲走,阻断 CD47 的表达,除了最初少数累积了较高浓度 TSP-1 的 EC 会凋亡外,大部分细胞不会受到影响,且这种损失易被邻近细胞的增殖所弥补。然而,如果血流持续紊乱或以更高的频率发生,则会导致 TSP-1 不断分泌,CD47 高度表达,与 $\alpha v\beta 3$ 整合素结合后,引起 EC 大量凋亡,进而影响其生理功能^[42],诱发 As。同时实验发现,抗 CD47 抗体与抗 TSP-1 抗体均有抑制不规则血流诱发 EC 凋亡的作用^[41-42]。

2.3 CD47 与细胞黏附因子

动脉内皮细胞具有抗白细胞黏附的作用,但当它们表达出细胞黏附因子 (cellular adhesion molecule, CAM) 时,就会介导单核细胞和白细胞的黏附并向内皮下迁移^[43]。这一过程对于泡沫细胞的形成和 As 病变的发生至关重要。有实验证明,在缺乏细胞间黏附因子 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、P 选择素和 E 选择素的 Apoe^{-/-} 小鼠体内 As 的进展受到了限制^[44]。因此,CAM 的分泌上调在 As 发生发展过程中发挥了重要作用。

文献^[45]通过实验证明,TSP-1 与 CD47 结合能够刺激 ICAM-1、血管细胞黏附因子 1 (vascular cell adhesion molecules, VCAM-1)、E-选择素的表达,从而使单核细胞黏附于内皮细胞。通过抗体阻断

CD47-TSP-1 或使用 siRNA 下调 CD47,可阻断 TSP-1 刺激 CAM 的分泌。同时发现在 siRNA 抑制 CD47 时,TNF- α 刺激 CAM 的分泌作用也受到了显著抑制,这说明 TNF- α 刺激 CAM 分泌的过程也与 CD47 和 TSP-1 通路有关。由于 CD47 的表达也受 TNF- α 的影响,因此认为 TNF- α 可激活 CD47-TSP-1 信号通路,进而刺激 CAM 的分泌,从而促进单核细胞向内皮的黏附和迁移,诱发 As。

2.4 CD47 与一氧化氮

NO 与其受体可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)结合,能够催化三磷酸鸟苷产生第二信使分子环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)^[46-47]。NO-sGC-cGMP 信号途径具有多种抗 As 的作用,如诱导血管平滑肌松弛,抑制血小板聚集和黏附,抑制 LDL 氧化,防止白细胞黏附于血管内皮,防止白细胞向血管壁迁移,抑制血管平滑肌细胞增殖等^[48-49]。实验表明,CD47/TSP-1 能有效地抑制多种 sGC 的主要激活因子,使 sGC 活性降低,从而阻断 NO-sGC-cGMP 信号途径,而通过 TSP-1 或 CD47 抗体能够恢复 sGC 对 NO 的敏感性^[46]。因此,CD47/TSP-1 过度表达会抑制 sGC 信号的传导,从而阻断 NO 的抗 As 作用。

3 抗 CD47 抗体的研究现状与潜在风险

综上所述,CD47 可通过多种途径促进 As 的发生发展,因此可以作为防治 As 的新靶点,但临床中抑制 CD47 表达的药物尚未上市。目前抗 CD47 抗体被广泛应用于动物实验,显示其较好的修复胞葬、抗 As 及稳定斑块的作用,这为抗 As 新药的研发提供了新思路。但抗 CD47 抗体是否对 TSP-1 信号产生影响,仍未达成一致^[37,41]。

CD47 作为一个自我识别的标志,广泛表达于各种正常细胞表面,尤其是在红细胞上,使得靶向治疗面临着安全风险问题,但抗 CD47 抗体对正常细胞似乎并无明显的毒副作用。一项在猕猴上进行的针对人抗 CD47 抗体——AMMS4-G4 治疗肿瘤的安全性研究显示,AMMS4-G4 除出现了可逆性贫血外,未见其他严重不良反应^[20]。另一项关于抗 CD47 抗体防治 As 的研究也显示,虽然足量的抗 CD47 抗体可促进脾噬红细胞作用和代偿性网状细胞增多症,但这种作用是自限的且长期应用并未出现贫血,并且对血液中白细胞、脂质、胰岛素水平及与血管疾病相关的其他代谢参数没有明显影响^[37]。但抗 CD47 抗体与其他心血管二级预防药物联用的

安全性尚有待进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] Kosta T, Boon RA. Endothelial cell metabolism in atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 82.
- [3] 刘皓, 刘秉文. 动脉壁脂蛋白受体与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(2): 171-174.
- [4] Zarifis JH. Atherosclerosis, thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and the laboratory to real life[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(4): 317-318.
- [5] 李震霄, 邹洪梅, 孟晓萍. 氧化应激促进动脉粥样硬化机制研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(8): 702-705.
- [6] Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 245: 161-170.
- [7] Keen HI, Krishnarajah J, Bates TR, et al. Statin myopathy: the fly in the ointment for the prevention of cardiovascular disease in the 21st century? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(9): 1227-1239.
- [8] Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, et al. Aspirin and risk of subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1210-1217.
- [9] Sethi A, Singh S, Malhotra G, et al. Efficacy of various percutaneous interventions for in-stent restenosis: comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): e002778.
- [10] Chao MP, Majeti R, Weissman IL. Programmed cell removal: a new obstacle in the road to developing cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 58-67.
- [11] Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(17): 6662-6667.
- [12] Azcutia V, Routledge M, Williams MR, et al. CD47 plays a critical role in T-cell recruitment by regulation of LFA-1 and VLA-4 integrin adhesive functions [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(21): 3358-3368.
- [13] Koduru SV, Ben-Hua S, Walker JM, et al. The contribution of cross-talk between the cell-surface proteins CD36 and CD47-TSP-1 in osteoclast formation and function[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(39): 15055-15069.
- [14] Mandler WK, Nurkiewicz TR, Porter DW, et al. Microvascular dysfunction following multi-walled carbon nanotube exposure is mediated by thrombospondin-1 receptor CD47 [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 165(1): 90-99.
- [15] Rogers NM, Sharifi-Sanjani M, Yao MD, et al. TSP1-CD47 signaling is upregulated in clinical pulmonary hypertension and contributes to pulmonary arterial vasculopathy and dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(1): 15-29.
- [16] Russ A, Hua AB, Montfort WR, et al. Blocking “don't eat me” signal of CD47-SIRPα in hematological malignancies, an in-depth review[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(6): 480-489.
- [17] Betancur PA, Abraham BJ, Yiu YY, et al. A CD47-associated super-enhancer links pro-inflammatory signalling to CD47 upregulation in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14802.
- [18] Leung CS, Jiatao L, Feng X, et al. Ectopic expression of recipient CD47 inhibits mouse macrophage-mediated immune rejection against human stem cell transplants [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 484-493.
- [19] Yoji M, Yasuyuki S, Takenori K, et al. CD47-signal regulatory protein α signaling system and its application to cancer immunotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2349-2357.
- [20] Yu XY, Qiu WY, Long F, et al. A novel fully human anti-CD47 antibody as a potential therapy for human neoplasms with good safety [J]. *Biochimie*, 2018, 151: 54-66.
- [21] Zhang S, Yeap XY, Deberge M, et al. Acute CD47 blockade during ischemic myocardial reperfusion enhances phagocytosis-associated cardiac repair [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(4): 386-397.
- [22] Wang HB, Yang J, Ding JW, et al. RNAi-mediated down-regulation of CD47 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial damage via activation of eNOS in a rat model [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 1163-1174.
- [23] Fu W, Li J, Zhang W, et al. High expression of CD47 predicts adverse prognosis in Chinese patients and suppresses immune response in melanoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1190-1196.
- [24] Li Y, Lu S, Xu Y, et al. Overexpression of CD47 predicts poor prognosis and promotes cancer cell invasion in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2901-2910.
- [25] Gregory C. Cell biology: Sent by the scent of death [J]. *Nature*, 2009, 461(7261): 181-182.
- [26] Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, et al. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(4): 890-898.

- [27] Ravichandran KS, Lorenz U. Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(12): 964-974.
- [28] Tajbakhsh A, Rezaee M, Kovanen PT, et al. Efferocytosis in atherosclerotic lesions: malfunctioning regulatory pathways and control mechanisms [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 188: 12-25.
- [29] Hochreiter-Hufford A, Ravichandran KS. Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(1): a008748.
- [30] Gardai SJ, Bratton DL, Ogden CA, et al. Recognition ligands on apoptotic cells: a perspective [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(5): 896-903.
- [31] Barclay AN, Van den Berg TK. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRP α) and CD47: structure, function, and therapeutic target [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 25-50.
- [32] Schrijvers DM, De Meyer GR, Kockx MM, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1256-1261.
- [33] Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(11): 2255-2264.
- [34] Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC, et al. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte [J]. *Cell*, 2005, 123(2): 321-334.
- [35] Nanda V, Downing KP, Ye J, et al. CDKN2B regulates TGF β signaling and smooth muscle cell investment of hypoxic neovessels [J]. *Circ Res*, 2016, 118(2): 230-240.
- [36] Van Vré EA, Ait-Oufella H, Tedgui A, et al. Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 887-893.
- [37] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [38] Ni W, Kitamoto S, Ishibashi M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is an essential inflammatory mediator in angiotensin II-induced progression of established atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 534-539.
- [39] Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *Circulation*, 2001, 103(3): 448-454.
- [40] Onat D, Brillon D, Colombo PC, et al. Human vascular endothelial cells: a model system for studying vascular inflammation in diabetes and atherosclerosis [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(3): 193-202.
- [41] Freyberg MA, Kaiser D, Graf R, et al. Proatherogenic flow conditions initiate endothelial apoptosis via thrombospondin-1 and the integrin-associated protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286(1): 141-149.
- [42] Freyberg MA, Kaiser D, Graf R, et al. Integrin-associated protein and thrombospondin-1 as endothelial mechanosensitive death mediators [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271(3): 584-588.
- [43] Krieglstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease [J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(6): S44-S54.
- [44] Collins RG, Velji R, Guevara NV, et al. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 2000, 191(1): 189-194.
- [45] Narzhneva NV, Razorenova OV, Podrez EA, et al. Thrombospondin-1 up-regulates expression of cell adhesion molecules and promotes monocyte binding to endothelium [J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1158-1160.
- [46] Miller TW, Isenberg JS, Roberts DD. Thrombospondin-1 is an inhibitor of pharmacological activation of soluble guanylate cyclase [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(7): 1542-1547.
- [47] Isenberg JS, Hyodo F, Pappan LK, et al. Blocking thrombospondin-1/CD47 signaling alleviates deleterious effects of aging on tissue responses to ischemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2582-2588.
- [48] Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease [J]. *J Pathol*, 2000, 190(3): 244-254.
- [49] Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(7): 829-837.

(此文编辑 朱雯霞)