

补体系统在动脉粥样硬化中的作用研究进展

刘艾婷, 彭 旷, 欧蕾宇, 吴 洁

(南华大学附属第一医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 补体系统; 补体成分; 补体受体; 补体复合物; 动脉粥样硬化

[摘 要] 炎症学说认为动脉粥样硬化(As)是由修饰的脂质颗粒与单核细胞、巨噬细胞共同参与的免疫炎症反应。补体系统作为先天性免疫的一部分,是 As 发生发展的重要参与者。部分补体成分在 As 发生发展过程中的作用有新的进展,例如,补体蛋白 C1q 在 As 中具有双重作用,即致 As 作用和抗 As 作用;补体成分 C3 通过与其受体结合或形成非蛋白水解中间体,参与 As 及晚期血栓形成;补体成分 C3a 与 C3a 受体、C5a 与 C5a 受体 1 或 C5a 受体 2 结合后,通过不同途径促进核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域亚家族成员 3 炎症小体活化、白细胞介素 1 β 分泌,促进 As 发生;C5b-9 补体复合物通过致动脉内皮功能障碍,从而发挥致 As 作用,且补体应答基因 32 是其关键效应因子。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

A review about the role of complement system in atherosclerosis

LIU Aiting, PENG Kuang, OU Leiyu, WU Jie

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] complement system; complement component; complement receptor; complement complex; atherosclerosis

[ABSTRACT] According to the theory of inflammation, atherosclerosis (As) is an immune inflammatory reaction involving modified lipid particles, monocytes and macrophages. As a part of innate immunity, complement system is an important player in the occurrence and development of As. There are new progress about the role of some complement components in the occurrence and development of As. Complement protein C1q plays a dual role in As, that is, inducing atherogenic and antiatherogenic effects. Complement component C3 is involved in the formation of As and late thrombosis by binding to its receptor or forming non-proteolytic intermediates. Complement component C3a binds to C3a receptor, and C5a binds to C5a receptor 1 or C5a receptor 2, which promote the activation of nucleotide-binding oligomerization domain-like-receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome and the secretion of interleukin-1 β through different ways, and then promote the occurrence of As. C5b-9 complement complex can induce As by causing endothelial dysfunction, and response gene to complement-32 is the key effect factor.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)不仅与动脉壁的脂质积聚相关,而且与血管损伤反应的慢性炎症性反应相关。自 Rudolf Virchow 在 19 世纪 50 年代发现以来,大量研究表明免疫介导的炎症反应是 As 发生及进展中的重要参与者^[1],近期进行的临床试验进一步肯定了 As 的炎症机制^[2]。酶促或氧化

修饰的低密度脂蛋白和胆固醇结晶(cholesterol crystal, CC),与单核细胞、巨噬细胞表面的各种模式识别受体(清道夫受体、Toll 样受体、NOD 样受体等)结合后,通过先天性和适应性免疫应答参与 As 发生及进展。而补体系统作为先天性免疫应答的一部分,也参与了 As 的发生与进展。Geertinger

[收稿日期] 2020-04-12

[修回日期] 2020-06-26

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3269)

[作者简介] 刘艾婷,硕士研究生,研究方向为血脂代谢及动脉粥样硬化相关疾病的基础及临床,E-mail 为 liuaiting1116@163.com。通信作者吴洁,博士,主任医师,研究方向为血脂代谢、动脉粥样硬化相关疾病及高血压等的基础及临床,E-mail 为 wujie1766@163.com。

等^[3]通过在大剂量维生素 D 诱导的 As 大鼠模型中,外源性补充酵母多糖抑制补体系统活性,喂养相同时间后观察主动脉、冠状动脉及肾动脉的 As 病变面积,发现外源性补充酵母多糖的大鼠与对照组相比,血管病变面积较小,从而第一次提出补体系统在 As 中发挥作用。近几十年来,大量研究证实了补体系统在 As 发生及进展中的重要性。本文就近年来 As 中补体系统的激活途径及补体系统中的部分成分 C1q、C5a、C3、C5b-9 补体复合物在 As 中作用的新研究进展进行综述。

1 补体系统、补体系统激活参与动脉粥样硬化

补体系统是先天性免疫应答的组成部分,由血浆补体成分、可溶性和膜型补体调节蛋白、补体受体等 30 余种糖蛋白组成,在机体抵御外源物、细胞裂解、炎症反应、免疫复合物的溶解、清除凋亡细胞以及增强体液免疫反应等活动中起着重要的作用^[4]。补体系统功能紊乱与多种疾病密切相关^[5],如感染(感染风险增加、全身炎症反应综合征)、自身免疫系统疾病(系统性红斑狼疮、脉管炎)、肾脏疾病(非典型性溶血性尿毒症、肾小球肾炎)、肿瘤(肺癌、结肠癌、淋巴瘤)等。补体系统也参与了 As 的发生发展^[6],包括促进内皮细胞活化、刺激平滑肌细胞释放细胞因子、促进斑块破裂、抑制巨噬细胞凋亡。

已知补体系统激活有 3 条途径:经典途径、替代途径及凝集素途径,均可激活补体系统后参与 As 的发生及发展。除了以上 3 条补体激活途径外,凝血系统可作为补体系统激活的第 4 条途径,参与 As^[7]。上述 4 条补体激活途径相互作用,相互影响(图 1)。通过在 C3 缺陷与野生型肺损伤小鼠模型检测 C5a 在基因表达水平及支气管肺泡灌洗液含量,发现 C3 缺陷的肺损伤小鼠模型中 C5 仍能被激活,产生 C5a。然后通过使用抗凝血酶Ⅲ,发现使用抗凝血酶Ⅲ后 C3 缺陷的肺损伤小鼠模型与对照组相比,C5a 水平明显降低。从而提出凝血酶可直接激活 C5,其激活后产物 C5a 可通过 C5a-C5a 受体轴促进 As 斑块形成,导致斑块破裂。进一步发现凝血及纤维蛋白溶解系统中的凝血酶、凝血因子可直接激活 C3,参与补体系统激活,促进 As 斑块的形成及病变进展^[7-10]。

同时发现血小板与补体系统相互作用,不仅参与补体系统的激活,而且在 As 的发生及进展中发挥

重要作用。既往已经在血小板分离物中发现各种补体因子和受体,将冠心病患者及正常人进行对比,发现冠心病患者血小板上的补体受体(C3a 受体和 C5a 受体)与血小板活化标志物[P-选择素、基质细胞衍生因子 1(stroma cell-derived factor-1, SDF-1)]表达升高,而 P-选择素通过与补体成分 C3b 结合,介导 C3a 的产生及 C5b-9 补体复合物的形成,在 As 发生及 As 晚期血栓形成中发挥作用^[11]。SDF-1 作为促炎介质,可通过与单核细胞表面的趋化因子受体 4 和趋化因子受体 7 结合,促进单核细胞分化为泡沫细胞,参与 As 的形成^[12]。并且 SDF-1 是 C5b-9 补体复合物激活细胞的必需效应因子,通过导致内皮功能障碍,促进 As 发生。但是,通过将冠心病患者与正常健康人的血小板与单核细胞共同培养,采用流式细胞术及油红 O 染色检测 SDF-1 对单核细胞分化的影响,发现 SDF-1 可促进单核细胞向抗炎 M2 型巨噬细胞分化,发挥抗 As 作用,其具体机制还有待进一步探索^[12]。

早期研究认为低密度脂蛋白并不具有补体激活能力^[13],但已有研究证实酶促修饰后的低密度脂蛋白,包括氧化及酰化低密度脂蛋白均可以激活补体,参与 As^[14]。CC 亦可通过激活补体系统,参与 As。补体成分 C1q 通过免疫球蛋白 M 与 CC 结合,然后通过经典途径激活补体系统,并介导 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、C5b-9 补体复合物与 CC 结合,通过促进促炎介质及核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域亚家族成员 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like-receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体的激活,促进 As 形成^[15]。Pilely 等^[16]通过免疫组织化学染色和免疫荧光技术在人颈动脉 As 斑块中发现了纤维胶凝蛋白 2 和甘露糖结合凝集素(mannose binding lectin, MBL)的沉积,并进一步证明纤维胶凝蛋白 2 在 CC 上通过与甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2(mannose binding lectin-associated serine protease-2, MASP-2)形成复合物后,激活凝集素途径,促进 As 的病变形成及维持斑块的稳定性^[17]。

2 补体成分在动脉粥样硬化病变发展中的作用

人类 As 斑块中存在各种补体成分、补体受体和补体调节因子,它们在 As 发生及进展中的作用各不相同。近年来发现补体蛋白 C1q 既可以通过经典途径激活补体系统后促进 As 发展,又可通过减少巨

噬细胞荷脂及凋亡,发挥抗 As 作用;补体成分 C3 通过与其受体结合或形成非蛋白水解中间体,参与 As 及晚期血栓形成;补体成分 C3a 与 C3a 受体、C5a 与 C5a 受体 1 或 C5a 受体 2 结合后,通过不同途径促进 NLRP3 炎症小体活化、白细胞介素 1 β (inter-

leukin-1 β , IL-1 β) 分泌,进而促进 As 发生;C5b-9 补体复合物导致动脉内皮功能障碍,发挥致 As 作用,且补体应答基因 32 (response gene to complement-32, RGC-32) 是其关键效应因子。

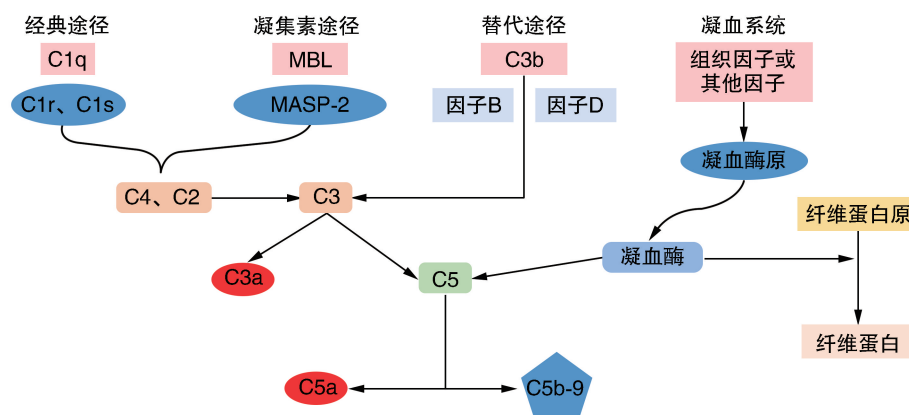


图 1. 动脉粥样硬化中的补体激活途径

Figure 1. Complement activation pathway in atherosclerosis

2.1 补体蛋白 C1q 减少巨噬细胞荷脂及凋亡

Samstad 等^[15]通过在 C1q 耗竭的人血清中补充或不补充外源性 C1q,加入 CC 孵育 30 min 后,检测人血清中末端补体复合物的含量,发现 CC 不能激活未补充外源性 C1q 的血清中的补体系统,从而证实补体蛋白 C1q 是 As 中经典途径激活补体系统的必需成分。在 As 斑块中,C1q 可通过识别氧化型低密度脂蛋白自身抗体,或直接结合修饰的脂蛋白和 CC 激活经典补体途径^[15,18]。学者们发现 C1q 通过经典途径激活补体系统后,产生的活性产物如 C3a^[19]、C5a^[15]以及 C5b-9 补体复合物^[20]可促进 As 的进展。

但是,在 C1q 基因缺陷的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 敲除的 LDLR^{-/-}小鼠、LDLR^{-/-}小鼠 As 模型中,通过油红 O 染色及免疫荧光染色技术,发现实验组小鼠的主动脉根部具有更多的凋亡细胞,As 斑块病变面积也比对照组更大,从而提出 C1q 可抑制 As 病变形成。

对于 C1q 抗 As 的机制,已知 C1q 与凋亡细胞或受损脂蛋白等结合后,与巨噬细胞相互作用,调节巨噬细胞的吞噬作用和凋亡^[18]。观察添加与 C1q 结合的修饰脂蛋白对巨噬细胞的存活和功能的影响,发现 C1q 可增加人单核细胞分化的巨噬细胞内胆固醇流出并减少泡沫细胞的形成^[18],并且 C1q 通过抑制 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子信

号通路活化,上调过氧化物酶体增殖物激活受体转录,促进摄取了修饰脂蛋白的巨噬细胞向抗炎 M2 型巨噬细胞分化^[21],并抑制 Toll 样受体信号传导,从而使促炎细胞因子信号传导减少^[21],导致促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 分泌减少,抗炎细胞因子 IL-10 分泌增多,最终发挥抗 As 作用。C1q 还能通过抑制核因子 κ B 和 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子信号通路活化,以及过氧化物酶体增殖物激活受体活性,下调巨噬细胞中某些凋亡基因 (CASP8、BCL2L11、TNFSF10) 水平,减少内质网应激引起的巨噬细胞凋亡,增强巨噬细胞存活能力,从而维持 As 斑块的稳定性^[18]。

C1q 在 As 中具有双重作用:一方面通过经典途径激活补体系统后促进 As 发展,另一方面通过抑制核因子 κ B 和 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子信号通路活化等,发挥抗 As 作用^[22]。因此,可将抑制 C1q 介导的经典途径激活或促进 C1q 表达和活性作为抗 As 新的靶点,减少 As 的发生发展。

2.2 补体 C3 参与动脉粥样硬化病变形成

既往认为补体 C3 主要通过其激活后产物 C3a 发挥作用,但通过检测 278 名冠心病患者血液中 C3 及 CRP 的水平,发现冠心病患者血液中 C3 及 CRP 水平均较正常人升高,然后将 C3 与冠心病的其他危险因素,如高血压、吸烟、糖尿病等进行线性回归分析,发现 C3 与冠心病独立相关,从而提出 C3 是

As 的新兴生物标志物^[23],并且认为 C3 是比高灵敏度的 CRP 更强的心血管事件预测因子。

C3 主要由脂肪细胞生成并释放,脂肪组织的量越多,血浆中 C3 水平越高^[24]。有学者提出,补体系统促进了肥胖相关的低度炎症反应,从而促进 As 斑块形成^[25]。C3 主要通过 C5a 受体 1 和 C3a 受体促进局部炎症反应。在高血压的小鼠模型中,发现 C3 通过促进巨噬细胞向促炎 M1 型分化导致血管炎症和内皮功能障碍^[26],并促进成纤维细胞迁移到血管外膜并进一步增殖分化,最终导致 As 形成。

在一项横断面研究中,选取 545 名 As 患者,检测血浆中 C3 水平与颈动脉内膜中膜厚度、踝臂指数和 As 的相关性。发现血清中 C3 水平与颈动脉内膜中膜厚度无关,即与 As 严重程度无关^[27],认为 C3 主要与 As 晚期血栓形成相关。进一步发现 C3 形成的非蛋白水解中间体直接与血小板结合,在备解素、补体因子 B 和 D 的作用下,形成 C3 转化酶,从而通过替代途径激活补体系统,促进 As 进展。血小板与补体系统相互作用后活化,活化后的血小板通过其表面的 P-选择素和 SDF-1 在 As 发生及 As 晚期血栓形成中发挥作用^[28]。

C3a 作为 C3 激活后产物,是一种促炎介质,与免疫细胞、内皮细胞和平滑肌细胞上存在的 C3a 受体结合后,可促进促炎细胞因子释放,肥大细胞脱颗粒,血管通透性增加,平滑肌细胞收缩和免疫细胞趋化。C3a-C3a 受体轴通过依赖于细胞外信号调节激酶 1 和信号调节激酶 2 的 ATP 释放通道,调节细胞内 ATP 外流和 Toll 样受体,参与 NLRP3 炎症小体的组装与激活,促进 IL-1 β 分泌,发挥致 As 作用^[19]。可将阻断 C3 与受体结合、抑制非蛋白水解中间体形成及 C3a 的活化作为抗 As 新的靶点,减少 As 的发生发展。

2.3 补体 C5a 与斑块稳定性

补体 C5a 在人类 As 斑块中高表达,并且 C5a 的水平与 As 斑块稳定性相关^[29]。C5a 主要通过 C5a-C5a 受体轴在 As 中发挥作用,C5a 受体拮抗剂可通过减少纤溶酶原激活物抑制剂 1 产生和增加平滑肌细胞迁移,减少斑块形成和促进斑块稳定性^[30]。在雄性载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型中移植静脉加速 As,当出现晚期 As 斑块时,通过功能性水凝胶局部使用 C5a,发现 C5a 主要通过诱导内皮细胞和平滑肌细胞凋亡,导致晚期 As 斑块破裂^[29]。那么将补体因子 C5a 作为靶标,是否可预防急性心血管事件,有待进一步研究。

C5a 主要通过 C5a-C5a 受体 1 轴上调单核细胞

的吞噬受体活性促进吞噬作用,促进促炎细胞因子和趋化因子释放,导致 NLRP3 炎症小体活化,促进 IL-1 β 分泌,发挥致 As 作用^[15]。但是, Vijayan 等^[31]发现 C5a 亦可以与 C5a 受体 2 结合后在 As 斑块形成及斑块稳定性中发挥作用。通过构建 C5a 受体 2 缺乏的载脂蛋白 E 缺陷小鼠 As 模型,与对照组相比,实验组小鼠颈动脉内膜 As 斑块面积较小,且具有稳定的斑块表型^[32]。然后发现 C5a 受体 2 主要通过促进 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α 及血管细胞黏附分子 1 释放,上调巨噬细胞及颈动脉内皮细胞表面 C5a 受体 1 表达,发挥致 As 作用^[31-32]。Arbore 等^[33]通过在人 CD4⁺T 细胞中使用 C5a 受体 2 的拮抗剂或激动剂,发现 C5a-C5a 受体 2 轴可以通过负性调节 C5a 受体 1 介导的 NLRP3 活化,减少 IL-1 β 分泌。但是 C5a-C5a 受体 2 轴是否可以在 As 病变的巨噬细胞中通过上述负性调节作用,从而发挥抗 As 作用,还需进一步研究。

2.4 C5b-9 补体复合物参与动脉内皮功能障碍

补体系统激活的 3 条途径在 C3 水平上联合后逐步激活 C5,裂解生成的 C5b 与 C6、C7、C8、C9 结合为 C5b-9 补体复合物,C5b-9 补体复合物可插入细胞膜,通过破坏局部磷脂双层,或形成亲水性通道,容许水、离子及可溶性小分子等自由流动,最终引起细胞破裂。已证明 C5b-9 补体复合物在 As 壁中的沉积,并且在动脉内膜增厚处和纤维斑块中的水平高于正常。通过酶联免疫吸附实验测定 As 患者与正常人血清中 C5b-9 补体复合物水平,发现 As 患者血清中 C5b-9 补体复合物水平更高,并与 As 严重程度呈正相关,然后进行线性回归分析,发现 C5b-9 补体复合物与 As 斑块稳定性独立相关。内皮功能障碍是 As 发生的重要病理基础^[34],C5b-9 补体复合物通过插入内皮细胞,破坏局部磷脂双层或形成亲水性通道,导致内皮功能障碍,并促进促炎细胞因子释放,从而发挥致 As 作用^[20]。可将抑制 C5b-9 补体复合物的形成作为抗 As 的新靶点,减少 As 的发生发展。

C5b-9 补体复合物促进内皮细胞增殖和迁移,导致内皮功能障碍的关键效应因子除了 SDF-1 外, Vlaicu 等^[35]通过免疫组织化学染色首次发现 RGC-32 在人主动脉粥样硬化壁的表达,并发现 RGC-32 的表达随着 As 的进展而增加。通过沉默 RGC-32 表达后检测 C5b-9 补体复合物诱导的内皮细胞周期激活的能力,发现 RGC-32 是 C5b-9 补体复合物促进人主动脉内皮细胞增殖和迁移的必需效应因子,主要通过调节 Ras 同源基因家族成员 A 和 Ras 同源

基因家族蛋白 1 的表达,参与肌动蛋白骨架组成。

3 前景和展望

各种临床研究和实验结果都表明补体系统和 As 之间关系密切,补体系统的激活在大多数情况下会促进 As 的发生发展,通过抑制补体系统在 As 中的激活、阻断补体成分与补体受体的结合及后续的级联反应,有望成为抗 As 新的靶点。同时也要注意部分补体成分的抗 As 作用,研究各种激活剂上调补体成分表达和活性,亦可成为抗 As 新的靶点。补体系统之间错综复杂,激活途径不仅能够相互调节,而且补体成分在 As 的不同发展阶段可能发挥不同的作用,这给研究补体系统相关抑制剂或激活剂带来一定的困难。补体系统作为先天性免疫的一部分,抑制补体系统后是否会增加相关免疫系统疾病或其他并发症,都需要接下来开展更多的结合临床和动物或细胞实验的研究和探索。随着研究的进一步深入,对补体系统的干预会成为预防心血管疾病发生发展的有效方法。

[参考文献]

- [1] Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 22-27.
- [2] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [3] Geertinger P, Sorensen H. Complement as a factor in arteriosclerosis[J]. *Nord Med*, 1970, 83(19): 588-590.
- [4] Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, et al. Complement, infection, and autoimmunity[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5): 532-541.
- [5] Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(7): 383-401.
- [6] Vlaicu SI, Tatomir A, Rus V, et al. The role of complement activation in atherogenesis: the first 40 years [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(1): 1-13.
- [7] Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway[J]. *Nat Med*, 2006, 12(6): 682-687.
- [8] Clark A, Weymann A, Hartman E, et al. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(11): 3125-3132.
- [9] Krisinger MJ, Goebeler V, Lu Z, et al. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway [J]. *Blood*, 2012, 120(8): 1717-1725.
- [10] Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5628-5636.
- [11] Patzelt J, Mueller KA, Breuning S, et al. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 289-295.
- [12] Mehrpouri M, Bashash D, Mohammadi MH, et al. Co-culture of platelets with monocytes induced M2 macrophage polarization and formation of foam cells: shedding light on the crucial role of platelets in monocyte differentiation [J]. *Turk J Haematol*, 2019, 36(2): 97-105.
- [13] Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, et al. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence [J]. *Circulation*, 2004, 109(15): 1870-1876.
- [14] Torzewski M, Bhakdi S. Complement and atherosclerosis-united to the point of no return[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(1-2): 20-25.
- [15] Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, et al. Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release[J]. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2837-2845.
- [16] Pilely K, Rosbjerg A, Genster N, et al. Cholesterol crystals activate the lectin complement pathway via ficolin-2 and mannose-binding lectin: implications for the progression of atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2016, 196(12): 5064-5074.
- [17] Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, et al. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1959-1967.
- [18] Pulanco MC, Cosman J, Ho MM, et al. Complement protein C1q enhances macrophage foam cell survival and efferocytosis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(1): 472-480.
- [19] Asgari E, Le Friec G, Yamamoto H, et al. C3a modulates IL-1 beta secretion in human monocytes by regulating ATP efflux and subsequent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Blood*, 2013, 122(20): 3473-3481.
- [20] Si W, He P, Wang Y, et al. Complement complex C5b-9 levels are associated with the clinical outcomes of acute ischemic stroke and carotid plaque stability [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(3): 279-286.
- [21] Spivia W, Magno PS, Le P, et al. Complement protein C1q promotes macrophage anti-inflammatory M2-like polarization during the clearance of atherogenic lipoproteins

- [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(10): 885-893.
- [22] Hertle E, Arts I, van der Kallen C, et al. Classical pathway of complement activation: longitudinal associations of C1q and C1-INH with cardiovascular outcomes: the CODAM study (cohort on diabetes and atherosclerosis Maastricht)-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 1242-1244.
- [23] Ursini F, Abenavoli L. The emerging role of complement C3 as a biomarker of insulin resistance and cardiometabolic diseases: preclinical and clinical evidence [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2018, 13(1): 61-68.
- [24] Nilsson B, Hamad OA, Ahlstrom H, et al. C3 and C4 are strongly related to adipose tissue variables and cardiovascular risk factors [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(6): 587-596.
- [25] Qi X, Qu S, Xiong W, et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 134.
- [26] Sereflican B, Bugdayci G. Components of the alternative complement pathway in patients with psoriasis [J]. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2017, 26(2): 37-40.
- [27] Hertle E, van Greevenbroek MM, Arts IC, et al. Distinct associations of complement C3a and its precursor C3 with atherosclerosis and cardiovascular disease: the CODAM study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(6): 1102-1111.
- [28] Stellos K, Gawaz M. Platelets and stromal cell-derived factor-1 in progenitor cell recruitment [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33(2): 159-164.
- [29] Wezel A, de Vries MR, Lagrèau HM, et al. Complement factor C5a induces atherosclerotic plaque disruptions [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(10): 2020-2030.
- [30] Lu X, Xia M, Endresz V, et al. Immunization with a combination of 2 peptides derived from the C5a receptor significantly reduces early atherosclerotic lesion in Ldlr (tm1Her) Apob (tm2Sgy) J mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(10): 2358-2371.
- [31] Vijayan S, Asare Y, Grommes J, et al. High expression of C5L2 correlates with high proinflammatory cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(7): 2123-2133.
- [32] Selle J, Asare Y, Kohnke J, et al. Atheroprotective role of C5ar2 deficiency in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4): 848-858.
- [33] Arbore G, West EE, Spolski R, et al. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4⁺ T cells [J]. *Science*, 2016, 352(6292): aad1210.
- [34] Gimbrone MJ, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [35] Vlaicu SI, Tatomir A, Boodhoo D, et al. RGC-32 is expressed in the human atherosclerotic arterial wall: role in C5b-9-induced cell proliferation and migration [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(2): 221-230.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 362 页)

- [41] Van Den Oord SC, Akkus Z, Renaud G, et al. Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic patients with diabetes mellitus [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(11): 1213-1218.
- [42] Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin [J]. *Circ Res*, 2004, 95(12): 1225-1233.
- [43] Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Torii R, et al. Vulnerable plaque detection: an unrealistic quest or a feasible objective with a clinical value [J]. *Heart*, 2016, 102(8): 581-589.
- [44] Bourantas CV, Jaffer FA, Gijzen FJ, et al. Hybrid intravascular imaging: recent advances, technical considerations, and current applications in the study of plaque pathophysiology [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(6): 400-412.
- [45] Liu HY, Zhou J, Tong H, et al. Quantitative evaluation of atherosclerotic plaques and intraplaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound after treatment with atorvastatin in rabbits [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 277-284.
- [46] Kurdi A, Roth L, van der Veken B, et al. Everolimus depletes plaque macrophages, abolishes intraplaque neovascularization and improves survival in mice with advanced atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113: 70-76.
- (此文编辑 秦旭平)