

· 综述 ·

心肌缺血相关炎症因子的研究进展

汪 军¹, 孙莉莉², 李 斌^{3*}

(¹阆中市人民医院骨科, 阆中 637400; ²第四军医大学附属西京医院神经内科, 西安 710032; ³松滋市人民医院心内科, 松滋 434200)

【摘要】炎症在冠状动脉粥样硬化(CAS)引起心肌缺血的过程中起着关键作用,与缺血性心脏病的发生、发展、诊断、治疗和预后密切相关的炎症标志物有C反应蛋白、细胞因子、细胞黏附分子、趋化因子等。心肌缺血病理生理的基础是冠状动脉粥样斑块不稳定,发生破裂继之血栓形成,部分或完全堵塞病变的血管,从而导致不同程度的心肌缺血损伤,引发一系列病理症状。本文就C反应蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 在CAS性心肌缺血的促发、介导以及维持等方面的研究进展和临床意义作一综述。

【关键词】冠状动脉疾病; 心肌缺血; C反应蛋白; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β

【中图分类号】 R542.2 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00055

Inflammatory factors related to myocardial ischemia: research progress

WANG Jun¹, SUN Li-Li², LI Bin^{3*}

(¹Department of Orthopedics, Langzhong People's Hospital, Langzhong 637400, China; ²Department of Neurology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; ³Department of Cardiology, Songzi People's Hospital, Songzi 434200, China)

【Abstract】 Inflammation plays a key role in the process of myocardial ischemia caused by coronary atherosclerosis (CAS). The occurrence, development, patho-physiological changes, diagnosis, treatment and prognosis of ischemic heart disease are closely related to the inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), cytokines, cell adhesion molecules, chemokines, and so on. The patho-physiological basis of myocardial ischemia is due to instability of coronary atherosclerotic plaque, rupture followed by thrombosis, and partial or completed occlusion of the injured vessels. Then with various extensions, it will cause myocardial ischemic injury and lead to a series of pathological symptoms. In this article, we reviewed 4 inflammatory markers: CRP, interleukins (IL), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β (TGF- β), and elucidated their research progress and clinical significances in the induction, mediation and maintenance of coronary atherosclerotic myocardial ischemia.

【Key words】 coronary artery disease; myocardial ischemia; C-reactive protein; interleukin; tumor necrosis factor- α ; transforming growth factor- β

This work was supported by the Tackling Project of Social Development of Shaanxi Province (2012K18-01-08).

Corresponding author: LI Bin, E-mail: wangwen@fmmu.edu.cn

心肌缺血是指心脏的血液灌注减少,导致心脏的供氧减少,心肌能量代谢不正常,不能支持心脏正常工作的一种病理状态。心肌缺血最主要、最常见的病因是冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CAS),CAS的形成是一个复杂的慢性炎症过程,有多种类型的细胞及多种细胞因子、生长因子参与了这一过程。在动脉粥样硬化(atherosclerosis, ATS)的早期,单核细胞聚集在血管内膜病变处,随后进入内膜下,并激活、分化

形成巨噬细胞,在其吞噬大量脂质后形成泡沫细胞,成为脂质条纹的基础。活化的巨噬细胞产生大量细胞因子、生长因子、某些蛋白酶以及活性氧或自由基^[1],后者能进一步氧化低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)分子形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)而损伤血管内皮^[2,3]。慢性炎症出现于ATS的各个不同时期,粥样硬化斑块的形成和进展涉及多种病理生理学机制,是由于机体产生的大量细胞因子级联反应所诱

收稿日期: 2013-09-22; 修回日期: 2013-12-09

基金项目: 陕西省社发攻关课题省级基金(2012K18-01-08)

通信作者: 李 斌, E-mail: wangwen@fmmu.edu.cn

发的炎症级联反应所导致的。本文主要介绍与CAS的形成密切相关的细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),以及它们导致心肌缺血形成的机制。

1 CAS与心肌缺血

1.1 CAS的形成机制

CAS的形成是一个慢性炎症过程,LDL经过被动扩散转运进入血管壁,被内皮下组织捕获,然后被巨噬细胞等产生的活性氧化成为轻度修饰LDL(minimally modified LDL, mm-LDL)和ox-LDL。mm-LDL刺激内皮细胞表达细胞炎症因子和细胞黏附分子,吸引单核细胞至损伤部位并促进单核细胞黏附到内皮细胞。黏附后,单核细胞进入内皮下空隙,并在细胞因子的影响下分化成巨噬细胞。巨噬细胞表面的清道夫受体过量摄取ox-LDL形成泡沫细胞。泡沫细胞表达的细胞因子、酶、生长因子和活化T细胞释放的生长因子一起,进一步促进炎症进程,并促进平滑肌细胞、内皮细胞增殖及迁移进入内膜。进入内膜的平滑肌细胞也摄取脂质形成泡沫细胞。内膜泡沫细胞增多,逐渐形成肉眼可见的脂质条纹,其产生的细胞外基质沉积于局部,进一步形成动脉粥样斑块。同时,当血管壁内的小血小板活化因子增多,使血小板黏附和聚集在内膜上,释放出血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子和纤溶酶原激活剂抑制物等,促使内皮细胞损伤和增生、LDL侵入、单核细胞聚集、平滑肌细胞增生和游离,逐渐聚集形成粥样斑块^[1]。由此可见,CAS的形成是由机体产生的大量细胞因子级联反应所诱发的炎症级联反应过程,其中,涉及到多种细胞因子和细胞黏附分子共同的复杂作用。

1.2 CAS导致的心肌缺血

导致心肌缺血的原因是多方面的,包括:血压降低、主动脉供血减少、冠状动脉阻塞,直接导致的心脏供血减少;心瓣膜病、血黏度变化、心肌本身病变等引起的心脏供血减少;心脏供血没有减少,但心脏氧需求量增加,出现心肌相对缺血。而CAS是导致心肌缺血产生的最主要原因,当CAS时,血管壁上形成斑块,而血流动力学,生物力学因素(包括血压、脉压、心脏收缩、冠状动脉血管痉挛、斑

块内毛细血管出血、管壁应力)及介入手术机械外力直接或间接引起稳定斑块的破裂,破裂的斑块随血流在动脉中重新分布,并在血小板活化因子的作用下逐渐聚集形成血栓,血栓进一步增大能使动脉壁狭窄乃至血管闭塞,造成冠状动脉供血不足,心肌缺血、缺氧,表现出一系列的受损症状^[4],如胸闷、憋气、心绞痛、心肌梗死甚至猝死等,其中最常见的临床表现为心绞痛。

2 与心肌缺血相关的炎症因子

如上所述,炎症反应贯穿于CAS的发生、发展及引发心肌缺血的全过程。由CAS进一步恶化引发的心肌缺血,是一个慢性炎症反应过程。在炎症级联反应过程中涉及到多种炎症因子和免疫细胞,而细胞因子在这一过程中起着不可忽视的作用,各种细胞因子之间的相互作用,是导致此类疾病发生的基础。另外,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等蛋白质也发挥着重要的作用。

细胞因子是一种低相对分子质量的多肽类物质,主要包括IL、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、TNF、TGF等,机体内各类组织细胞可产生多种细胞因子,这些细胞因子作为免疫反应中的基本介质,在心肌缺血后炎症损伤过程中具有广泛的作用,可以直接或间接参与炎症细胞的活化和浸润,在CAS引发的心肌缺血损伤过程中起重要作用^[5]。其可以根据在炎症反应中的作用分为促炎因子和抗炎因子。IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、干扰素(interferon, IFN)等可促进炎症细胞的聚集、活化和炎症介质的释放,抗炎因子主要有IL-4、IL-10、IL-13、TGF- γ 等。炎症反应一旦被触发,细胞因子便立即参与到ATS的发生、发展过程中来。IL-1和TNF- α 能够促进内皮细胞表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1、ICAM-2、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1、选择素P和选择素E^[2,6]。

2.1 IL

IL是由多种细胞(主要是淋巴细胞和单核-巨噬细胞)产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,其主要作用于T细胞、B细胞及自然杀伤细胞等多种靶细胞,通过靶细胞上的受体来传递免疫信息,激活、调控细胞的生长、分化和增殖成熟,参与机体的免疫应答、介导炎症反应、参与某些疾病的病理过程。IL的种类很多,包括:IL-1(引起发热,促进淋巴细胞增殖分化);IL-2(又称T细胞生长因

子); IL-3 (刺激骨髓多能干细胞增殖分化); IL-4 (过敏介质, 与变态反应关系密切); IL-5 (刺激B细胞、T细胞增殖分化, 诱导B细胞发生Ig类别转换, 产生IgA类抗体); IL-6, IL-7 (诱导胸腺细胞分化), IL-8 (趋化因子), IL-10, IL-12, IL-13 (抑制单核巨噬细胞合成分泌炎症细胞因子) 和IL-18等, 本文主要介绍IL-1、IL-6、IL-10、IL-18在CAS形成中的作用。

2.1.1 IL-1 IL-1又称淋巴细胞刺激因子, IL-1家族由3种同源性蛋白质组成, 即IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1 γ , 是一类前炎症细胞因子^[7]。IL-1 α 和IL-1 β 都是促炎反应的主要诱导剂, 可改变内皮的许多功能, 如抑制内皮细胞增殖, 诱导内皮细胞表达黏附分子, 进而引起单核细胞和淋巴细胞的聚集、浸润并牢固黏附于内皮, 同时也刺激内皮产生促凝活性物质以促进血栓形成, 在动脉粥样硬化形成过程中起着重要作用。IL-1可以刺激B细胞增殖、分化, 促进T细胞增殖; 下调抗血栓蛋白C/蛋白S; 引起内皮细胞合成IL-6、IL-8^[8]。

2.1.2 IL-6 IL-6是由184个氨基酸残基组成的糖蛋白, 人的IL-6基因位于第6号染色体。IL-6的主要生物学作用包括^[9]: (1) 趋化、活化中性粒细胞和单核细胞; (2) 促进血管内皮细胞表达黏附分子和其他炎症递质, 增强局部的炎症反应; (3) 促进血管内皮细胞释放凝血因子, 启动凝血过程; (4) 诱导肝细胞合成纤维蛋白原、CRP等急性期蛋白, 是肝释放急性期蛋白的最强刺激因子; (5) 干扰脂质代谢和介导细胞凋亡; (6) 直接促进骨髓造血, 增加血小板数目和活性; (7) 可刺激基质降解酶的合成, 侵蚀斑块内的基质, 从而导致不稳定斑块破裂。IL-6在炎症反应、ATS和高血压的发生、发展及血栓形成中起着重要作用, 参与多种疾病的病理过程^[10,11], 如血管内皮炎症反应可诱导成纤维细胞、单核细胞产生IL-6, 而IL-6又可使血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和成纤维细胞增殖, 最终造成周围血管阻力增高, 引起高血压。IL-6作为一种多功能因子, 在炎症反应和ATS之间起着必不可少的桥梁作用, 在粥样硬化的动脉内, IL-6的mRNA含量是非粥样硬化动脉内的10~40倍^[12,13]。

2.1.3 IL-10 IL-10是一种多细胞源性细胞因子。正常生理状态下人体内IL-10的浓度极低, 当受到某些外界因素 (如妊娠、紫外线照射等) 作用时, IL-10的分泌增加。IL-10是重要的炎症调控因子, 具有抗炎和免疫调节作用。IL-10抗炎作用的主要机制是:

(1) 抑制某些炎症因子 (如IL-2、IL-1B、TNF-A、IFN-C等) 的合成和活性; (2) 抑制单核细胞贴壁; (3) 抑制某些黏附分子和趋化因子的产生及功能发挥, 如巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞分泌的IL-1、巨噬细胞炎症蛋白-5 (macrophage inflammatory protein-5, MIP-5) 等; (4) 抑制炎症过程中内皮细胞凋亡。IL-10不仅能抑制由ox-LDL导致的核转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的活化还能部分阻断脂多糖对NF- κ B的协同作用^[14], IL-10通过阻碍基因转录抑制IL-1、TNF-A和IL-6等促炎症细胞因子的合成及活性, 下调ICAM-1和MMP, 阻止炎症级联反应^[15]。因此, IL-10是抑制ATS斑块中的炎症反应和脑卒中后的炎症反应的一个有力的抗炎因子, 它能促进ATS斑块的愈合、增加斑块的稳定性。

2.1.4 IL-18 IL-18作为细胞因子网络中最重要的促炎症因子, 参与了动脉粥样硬化斑块发生、发展及破裂的整个过程^[16]。IL-18可诱导血管内皮产生TNF- α 、IL-1 β 、Fas配体及黏附分子等生物活性物质。IL-18还能直接控制斑块内单核细胞沉积及细胞死亡, 而这两者是斑块破裂和血栓形成的重要的决定因素。IL-18可促进ATS斑块增大及炎症细胞含量的增加, 加快ATS狭窄程度。而IL-18自然拮抗剂IL-18结合蛋白, 则可明显抑制炎症细胞沉积并增加斑块的稳定性^[17]。

2.2 TNF- α

TNF- α 通过活化NF- κ B能够刺激心肌组织MMP, 后者通过降解增厚纤维帽的细胞外基质, 使纤维帽更易破裂形成血栓。TNF- α 是由单核巨噬细胞、星形细胞、小胶质细胞和神经元等产生的具有多效性作用的促炎因子^[18]。TNF- α 促进ATS形成的机制主要经过3个方面的作用来完成: (1) 作用于血管内皮细胞后影响血管的通透性; (2) 刺激ICAM-1表达增高, 经ICAM-1调节引起血管的炎症反应, 导致白细胞滚动、贴壁, 诱使炎性细胞在细胞外基质内沉积; (3) 影响血管舒缩活性物质的表达, 使前列环素 (prostacyclin, PGI₂)、血栓素B₂ (thromboxane B₂, TXB₂)、内皮素 (endothelin, ET) 的产生增加, 血管舒缩因子下降, 引发血管收缩, 减少冠状动脉对心脏的供血、供氧量。此外, 在机体CAS时, TNF- α 能刺激急性期反应蛋白合成增多, 引起黏附分子表达, 诱导白细胞的黏附和浸润, 进一步加重CAS^[18,19]。

2.3 TGF- β

TGF- β 是调节和刺激细胞增殖分化的细胞因子,在组织修复中占重要地位。TGF- β 诱导蛋白(TGF- β induced protein, TGF- β Ip)在CAS血栓形成中起着如下作用:(1)促进血小板结合于细胞外基质;(2)血管受损部位产生的血小板激动剂能诱导活化血小板释放TGF- β Ip到血浆中或出现在血小板膜表面,释放的TGF- β Ip反过来再以自分泌、旁分泌的方式促进血小板进一步活化,并招募其他血小板至损伤部位;(3)促进血栓形成^[20]。TGF- β 还具有稳定粥样斑块的作用^[21],同时能够调节凋亡蛋白(Bad)和抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-x1)的表达平衡;抑制巨噬细胞自由基的产生和释放,降低中性粒细胞、白细胞黏附等。总之,TGF- β 作为一种抗炎症因子在CAS进程中发挥着重要的保护作用。

2.4 CRP和hs-CRP

CRP是一种急性反应蛋白,当机体存在急性损伤、炎症或感染时升高,它可以结合肺炎链球菌荚膜C-多糖,在钙离子存在的条件下可结合膜上的磷酸胆碱,同时可结合染色质,刺激淋巴细胞或单核/巨噬细胞活化时起调理素作用,能激活补体、促进白细胞吞噬、刺激单核细胞表面的组织因子表达的生成,CRP水平与炎症反应关系密切^[22]。hs-CRP检测是临床实验室采用的超敏感检测技术,能准确地检测低浓度CRP,提高了试验的灵敏度和准确度,是区分低水平炎症状态的灵敏指标,血清hs-CRP水平与动脉粥样硬化及急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的发生、严重程度及预后密切相关。动脉粥样硬化斑块的炎症反应是斑块破裂和不稳定的重要原因,在ATS斑块的形成过程中,CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内,CRP可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定斑块脱落,加重ATS所致的管腔狭窄以及ACI的发生。有文献报道,在高胆固醇血症患者,不仅是LDL,hs-CRP水平也是颈动脉早期ATS改变重要的因素^[23,24]。

3 结语与展望

炎症因子在心肌缺血发生、发展过程中的作用,是心肌缺血研究中的一个新领域,其已引起了有关研究者的极大关注。炎症反应在CAS形成、斑块不稳定破裂及最终促使缺血性心脏疾病发生的各个环节中,起着不可忽视的作用。许多炎症介质具有重

叠的功能,如IL-6和TNF- α 都具有较强的血小板活化因子特性,可通过激活血小板促进血小板聚集,或活化内皮细胞的促凝血因子发挥作用。同时,也存在着炎症介质的拮抗作用,例如IL-10作为一种重要的抗炎症因子,起着抑制炎症和免疫调节的作用;一方面抑制炎性细胞(如单核细胞、淋巴细胞等)的黏附、浸润;另一方面,抑制各种促炎性细胞因子的合成和分泌,能有效抑制动脉粥样硬化斑块中的炎症反应以及脑卒中后的炎症反应,它跟TGF- β 协同,共同发挥促进ATS斑块的愈合、增加斑块稳定性的作用。致炎因子占主导地位时可加重心肌缺血损伤,抗炎因子占主导地位时对心肌产生保护作用。而目前在什么阶段增强抗炎细胞因子表达、阻断致炎细胞因子表达,增强、阻断细胞因子在什么水平最合适,如何在基因水平开辟新的治疗途径,尚无明确的研究成果。因此,需进一步深入研究炎症细胞因子在CAS所致心肌缺血中的作用机制,探索如何抑制致炎因子并增强抗炎因子的作用。我们深信,随着研究的深入开展,针对炎症过程的抗炎药物及基因靶向治疗,能为CAS和心肌缺血的预防和治疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] Gu HF, Tang CK, Yang YZ. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(1): 69-77.
- [2] McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, *et al.* Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(4): 331-347.
- [3] Little PJ, Chait A, Bobik A. Cellular and cytokine-based inflammatory processes as novel therapeutic targets for the prevention and treatment of atherosclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(3): 255-268.
- [4] Lai CL, Ji YR, Liu XH, *et al.* Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124(16): 2452-2456.
- [5] Gokkusu C, Tulubas F, Unlucerci Y, *et al.* Homocysteine and pro-inflammatory cytokine concentrations in acute heart disease[J]. *Cytokine*, 2010, 50(1): 15-18.
- [6] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6): 539-552.
- [7] Fragoso JM, Delgado H, Llorente L, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms are associated with the risk of developing acute coronary syndrome in Mexicans[J]. *Immunol Lett*, 2010, 133(2): 106-111.

- [8] Rios DL, Cerqueira CC, Bonfim-Silva R, *et al.* Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians[J]. *Cytokine*, 2010, 50(3): 292-296.
- [9] Fraser A, May M, Lowe G, *et al.* Interleukin-6 and incident coronary heart disease: results from the British Women's Heart and Health Study[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 567-572.
- [10] Chen Y, Huang H, Liu S, *et al.* IL-16 rs11556218 gene polymorphism is associated with coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(13): 1041-1044.
- [11] Herder C, Schöttker B, Rothenbacher D, *et al.* Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: results from the ESTHER study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 216(1): 244-247.
- [12] Niu W, Liu Y, Qi Y, Wu Z, *et al.* Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(2): 243-252.
- [13] Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, *et al.* Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1205-1213.
- [14] Yang H, Chen SC. The effect of interleukin-10 on apoptosis in macrophages stimulated by ox-LDL[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 657(1-3): 126-130.
- [15] Zhu HJ, Lu S, Su W, *et al.* Effects of liandou qingmai recipe on endothelin-1, nitric oxide, interleukin-6 and interleukin-10 levels in patients with coronary heart disease[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(3): 173-177.
- [16] Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, *et al.* Circulating interleukin-18: a specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 83: 11-18.
- [17] Jefferis BJ, Papacosta O, Owen CG, *et al.* Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 227-233.
- [18] Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF- α in atherosclerosis, myocardial ischemia, reperfusion and heart failure[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(3): 295-314.
- [19] Um JY, Kim HM. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism is associated with cerebral infarction[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2009, 122(1): 99-102.
- [20] Runager K, Enghild JJ, Klintworth GK. Focus on molecules: transforming growth factor beta induced protein (TGF- β 1p)[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(4): 298-299.
- [21] Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, *et al.* The roles of transforming growth factor- β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(1): 68-73.
- [22] Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, *et al.* Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies[J]. *Circulation*, 2002, 105(17): 2019-2023.
- [23] Joshi MS, Tong L, Cook AC, *et al.* Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on micro-vessel density and endothelial cell survival[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(5): 428-435.
- [24] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9705): 132-140.

(编辑:张青山)