

- 16 陈丽霞, 杨柳明, 黄晓利, 等. 卵巢功能围早衰患者彩色多普勒血流指标变化的临床研究[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(19): 2891 - 2892
- 17 Beke A, Piko H, Haltrich I *et al.* Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure[J]. Mol Cytogenet, 2013, 20;6(1):62
- 18 Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20 - year - old woman with premature ovarian failure? [J]. Clinical Endocrinology, 2012, 77(2): 182 - 186
- 19 Wang J, Zhang W, Jiang H, *et al.* Primary Ovarian Insufficiency Collaboration. Mutations in HFM1 in recessive primary ovarian insufficiency[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(10): 972 - 974
- 20 甄秀梅, 孙义民, 乔杰, 等. 中国卵巢早衰妇女全基因组染色体拷贝数变异分析[J]. 北京大学学报: 医学版, 2013, 45: 841 - 847
- 21 马丽丽, 刘春莲, 徐仙. 骨形态发生蛋白 - 15 基因与卵巢早衰关系的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(5): 344 - 346
- 22 Persani L, Rossetti R, Cacciatori C. Genes involved in human premature ovarian failure [J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2010, 45(5): 257 - 279
- 23 Philibert P, Paris F, Lakhal B, *et al.* NR5A1 (SF - 1) gene variants in a group of 26 young women with XX primary ovarian insufficiency [J]. Fertility and Sterility, 2013, 99(2): 484 - 489
- 24 Norling A, Hirschberg AL, Rodriguez - Wallberg KA, *et al.* Identification of a duplication within the GDF9 gene and novel candidate genes for primary ovarian insufficiency (POI) by a customized high - resolution array comparative genomic hybridization platform[J]. Human Reproduction, 2014, 29(8): 1818 - 1827
- 25 锁培苏. CXCL12、AMH 基因与中国汉族人群特发性卵巢早衰的分子遗传学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012
- 26 Bonomi M, Somigliana E, Cacciatori C, *et al.* Blood cell mitochondrial DNA content and premature ovarian aging [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42423

(收稿日期: 2014 - 07 - 09)

(修回日期: 2014 - 07 - 29)

骨桥蛋白在 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化中作用的研究进展

吴雪桐 刘晓民

摘 要 绝大多数 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者死于心血管和脑血管并发症或其终点事件, 其共同的病理基础为明显加速的动脉粥样硬化 (AS)。近年来, 随着骨代谢和糖代谢相互关系研究的进展, 骨性调节因子在 T2DM 状态下 AS 发生、发展过程中的作用屡有报道。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 作为一种体内分布广泛的多功能糖蛋白正日益受到关注。

关键词 骨桥蛋白 2 型糖尿病 动脉粥样硬化

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.048

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 最早是由骨基质中分离出的一种磷酸糖蛋白黏附分子, 是小型 N 端连接整合糖蛋白 (SIBLING) 家族成员, 因其能在骨组织细胞与骨基质间形成一种桥连而得名^[1,2]。研究发现, OPN 作为一种新型细胞因子广泛分布于多种组织, 且在血管平滑肌细胞 (VSMC)、内皮细胞和单核 - 吞噬细胞的增殖、黏附和迁移过程中起着重要作用^[3]。OPN 在各种急慢性炎症反应 (如伤口愈合、自身免疫疾病、AS) 中表达上调, 在心血管重构过程中也起着调节作用^[3-5]。目前约有 80% 以上的 T2DM 患者死于 AS 所致的冠心病、脑卒中等大血管并发

症, 因此探讨 OPN 等骨性调节因子在糖尿病 AS 中的作用对于深入了解 AS 的发病机制并寻找新的干预靶点具有重要的意义。

一、OPN 的结构和表达分布

1. OPN 的结构特点: OPN 是一种分泌型的磷酸化糖蛋白, 其相对分子质量约为 44 ~ 75 kDa, 含有 264 ~ 314 个氨基酸残基, 其中丝氨酸占 24%, 天门冬氨酸占 19%, 谷氨酸占 17%。OPN 的二级结构有 8 个 α 螺旋和 6 个 β 折叠结构, 1 个特异的 RGD (Arg - Gly - Asp) 细胞黏附位点, 1 个钙结合位点, 2 个肝素结合位点, 3 个凝血酶裂解位点。RGD 细胞黏附位点位于 159 ~ 161 氨基酸残基之间, 与 OPN 发挥黏附功能相关。RGD 序列具有高度的保守性, 一旦变异或缺失将丧失其促进黏附的功能^[6,7]。OPN 主要通过

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者: 刘晓民, 主任医师, 电子信箱: wx0522@126.com

两种方式介导细胞增殖、黏附和迁移过程:(1)与细胞表面整合素(integrin)家族配体如 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 等通过其 N 端特异的 RGD 细胞黏附位点结合。(2)通过钙结合位点和肝素结合位点与细胞表面黏附性糖蛋白 CD44 结合^[7,8]。人 OPN 基因位于 4q21 ~ q25,全长 11kb,含有 7 个外显子^[7],经选择性剪接后依据其 N 端是否发生剪接,可分为 3 种亚型,即 OPN-a、OPN-b 和 OPN-c;其中 OPN-a 是未发生选择性剪接产生的全长 OPN,OPN-b 缺少外显子 5,OPN-c 缺少外显子 4^[9]。目前有关 OPN 的 3 种亚型在 T2DM 及 AS 发生、发展过程中的作用尚不十分清楚,有待进一步的研究。

2. OPN 在动脉中的表达:OPN 作为一种可引起单核细胞趋化及 AS 发生的促炎性因子,可介导细胞与细胞及细胞与基质之间的相互作用^[2,4]。OPN 在体内分布广泛,并参与机体内多种病理、生理过程,巨噬细胞、心肌细胞、血管内皮细胞、VSMC 等均可合成并分泌^[2]。在正常的动脉壁 OPN 表达甚微或不表达,但是在 AS 斑块坏死区和钙化区内的内皮细胞、巨噬细胞、VSMC 等中其 mRNA 及蛋白呈高表达^[2]。研究表明,多种细胞因子如血小板源性生长因子(PDGF)、白介素-1 α (IL-1 α)、成纤维生长因子(FGF)等均能诱导 OPN 的表达。OPN 是 VSMC 由收缩型向合成型转化的重要标志,它可促进巨噬细胞趋化、VSMC 黏附和迁移,进而促进动脉 AS 的发生和发展。

二、OPN 与 T2DM 的关系

1. OPN 与 T2DM 危险因素:高脂血症、高血压、肥胖、高龄等都是 T2DM 的危险因素,他们均可损伤动脉内皮细胞,进而始动 AS 性病变。研究表明,PPAR α 配体苯扎贝特能降低 T2DM 患者 OPN 在巨噬细胞的表达及其血浆浓度,并降低巨噬细胞的炎症反应和大血管病变中早期促炎性标志物的水平。Miller 等^[10]发现在相同条件下饲养 6 和 12 个月后的高胆固醇血症小鼠的血浆 OPN 浓度均比对照组明显增高,且 OPN 浓度在降脂治疗 6 个月后明显下降。相关研究发现,与野生型小鼠相比 OPN 基因敲除型小鼠的基础血压明显降低。杨松等^[11]研究发现高血压组 SD 大鼠主动脉内 OPN 及 OPN mRNA 表达较对照组明显上调,且高血压组大鼠的胸主动脉中膜明显增厚,VSMC 增生、排列紊乱,动脉血管重构明显。以上研究提示 OPN 不仅具有升高血压的作用还可能进一步引起心血管重构。Zeyda 等^[8]发现肥胖者和肥胖

动物的 OPN 在脂肪组织中表达增加且与巨噬细胞的聚集浸润相平行,这表明肥胖患者的 OPN 能增加巨噬细胞在脂肪组织中的浸润和聚集参与炎症反应。

2. OPN 在 T2DM 中的作用:2 型糖尿病的基本发病机制是胰岛素分泌相对不足伴胰岛素抵抗(IR),大多数患者有不同程度的血脂紊乱和肥胖,已有研究表明胰岛素抵抗与慢性低度炎症有关^[12]。相关研究发现高脂喂养可以导致小鼠血浆 OPN 水平增高和脂肪组织中巨噬细胞的聚集,而 OPN 基因敲除的肥胖小鼠胰岛素敏感度增加且脂肪组织中巨噬细胞浸润减少,提示 OPN 在肥胖发展为胰岛素抵抗的进程中有着重要作用,可能是通过促进脂肪组织中炎症反应和巨噬细胞聚集来参与的^[8]。Katakam 等发现链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的血浆及胰腺内 OPN 表达急剧增加,并且通过大鼠胰腺切片染色的方法,他们还发现所有的胰岛均表达 OPN。Nilsson 等^[13]发现经高浓度的葡萄糖(25mmol/L)处理的大鼠 VSMC 后 OPN 表达上调,而含 20mmol/L 甘露醇的正常血糖(5mmol/L)组 OPN 表达并没上调,排除了渗透压对 OPN 的作用,表明葡萄糖可促进 OPN 的合成而且其对 OPN 表达上调具有特异性。Zuo 等^[14]的研究还发现葡萄糖促进 OPN 表达呈剂量依赖性。此外 Berezin 等^[15]发现,T2DM 患者血浆中 OPN 的水平明显高于正常人(52.63 vs 36.54ng/ml)。这些研究表明,高浓度的葡萄糖可使 OPN 过度表达,进而影响 VSMC 增殖等过程从而促进 AS 病变。综上所述,这些因素之间相互作用并形成恶性循环,最终加速 AS 的发生和发展。

三、OPN 与糖尿病大血管病变的关系

1. OPN 促进 AS 的发生机制:T2DM 的大血管并发症主要累及主动脉、冠状动脉等大血管,其共同的病理基础为 AS。与非 T2DM 人群相比,T2DM 患者合并 AS 的发生率较高,且发病年龄较轻、病情进展较快,AS 的发生、发展是多种因素共同作用导致血管内皮功能受损、内膜灶状纤维化、粥样斑块形成,最终致使管腔狭窄引起相应器官缺血性病变。T2DM 状态下的慢性高血糖、血脂异常、低度炎症和氧化应激等所导致的血管内皮功能受损是 AS 的始动环节,其机制主要是血管内皮损伤所致的血管壁非感染性炎症反应。其中黏附趋化因子介导的巨噬细胞聚集,在 AS 发生、发展中起了极其重要的作用,是 AS 的早期特征和关键环节^[16]。

(1) OPN 与 VSMC 的相互作用:VSMC 是一种多

潜能的细胞,是 AS 病变中最重要的组成成分。各种刺激因素均可引起内皮细胞结构和功能损伤,受损的内皮细胞能分泌各种细胞因子,从而促进动脉中膜的 VSMC 迁入内膜,并发生增殖、转化,促进纤维帽的形成和发展,加固已形成的斑块使管腔进一步狭窄。VSMC 增殖的必要条件是从分化状态的收缩型转变成去分化状态的合成型,在这一过程中 VSMC 还合成了大量的细胞外基质。OPN 是细胞外基质的一种功能性蛋白,可促进内皮细胞和 VSMC 增殖和迁移并且成剂量依赖性,OPN 是 VSMC 由收缩型向合成型转化的标志基因。此外,OPN 与 VSMC 结合后还可以促进金属蛋白酶(MMP)表达上调,这些因素的反复恶性循环引发并加速了 AS 的形成。

(2)OPN 与血管外膜成纤维细胞的相互作用:血管外膜成纤维细胞(adventitial fibroblasts, AFs)在各种刺激因素作用下可发生表型转化,形成肌成纤维细胞向管腔内膜迁移,参与新生内膜形成,促进内皮细胞和 VSMC 的增殖^[17]。研究发现,基础状态下的大鼠 AFs 存在一定水平的 OPN mRNA 表达,在转移生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)诱导下,其 OPN mRNA 表达有大幅度增高。另外,用 OPN 反义核酸转染 AFs 能显著抑制 AFs 的迁移数目,该研究表明 OPN 对 AFs 的迁移有趋化作用,而血管外膜是产生 OPN 的潜在源泉。

(3)OPN 与巨噬细胞的相互作用:AS 早期病变主要是脂质条纹,主要由吞噬大量脂质的巨噬细胞源性泡沫细胞构成。OPN 是巨噬细胞黏附趋化因子,经凝血酶酶切后,其 N-末端片段含有 RGD 细胞黏附位点可以与巨噬细胞表面的 CD44 受体结合,较完整的 OPN 其促进巨噬细胞趋化的功能反而更强,激活的巨噬细胞能产生更多的 OPN,这种因果循环效应可促进单核细胞迁移并转化成巨噬细胞,加重内皮损伤并导致 AS 形成。而 OPN 的 C-末端片段与细胞表面整合素受体 $\alpha v \beta 1$ 相互作用,进一步促进巨噬细胞增殖、黏附和迁移进而促进 AS 的进程。

(4)OPN 与血管内皮生长因子的相互作用:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知最强的新生血管形成因子,VEGF 不仅可以特异的作用于血管内皮细胞,促进内皮细胞增殖迁移,诱导新生血管形成,还能改变血管内皮通透性及其表面黏附分子的表达、诱导 VSMC 增殖和迁移、促进巨噬细胞趋化浸润,VEGF 与斑块的不稳定性及 AS 的发生、发展密切相关。Li 等^[17] 研究发现

球囊损伤后的颈动脉内 OPN 和 VEGF 表达均增高,他们还发现给予 OPN 抗体可以明显削弱 VEGF 诱导巨噬细胞趋化的作用,而 VEGF 可以通过 VEGF/Flt-1 系统促进 OPN 的表达,以上研究表明 OPN 和 VEGF 在 AS 发生、发展过程中存在相互促进作用,他们协同刺激炎性浸润和血管重塑过程。总之,OPN 作为一种新的细胞因子,其在复杂的 AS 发生、发展机制中起着重要的作用。

2. OPN 与延缓 AS 进展的关系:OPN 参与 AS 的发生、发展已经得到很多实验的证实,抑制 OPN 的生成能否延缓 T2DM 患者 AS 的发展值得深入研究。研究发现在相同条件下喂养 4 周的 ApoE^{-/-}-OPN^{+/+}小鼠和 ApoE^{-/-}-OPN^{+/-}、ApoE^{-/-}-OPN^{-/-}小鼠,前者的 AS 病变明显严重于另外两组小鼠。Isoda 等发现 OPN 转基因小鼠的主动脉中膜明显增厚,OPN 缺陷小鼠的病变较轻,以上研究均提示 OPN 可以促进 AS 斑块的形成。Hirota 等采用原位杂交和 RNA 印迹法,发现 OPN 在 AS 中的表达程度随着粥样硬化程度的增加而增加。张永红等发现与对照组相比,给予抗 OPN 抗体 2 周后大鼠的动脉壁中的 OPN 降低,而且该组大鼠的 α -SM-actin(收缩型 VSMC 的标志蛋白)表达量较高,表明给予 OPN 抗体后,不仅可以减少动脉壁中 OPN 的表达量,还可以减少合成型 VSMC 的比例,有助于减缓 AS 的发展。这些研究不仅表明了 OPN 在 AS 发生、发展过程中的作用,还为防治 AS 提供了新的思路,但是其具体的作用机制还有待于进一步研究。

综上所述,OPN 在 AS 的发生、发展中具有重要的作用,针对影响 OPN 表达质和量的研究有理由成为 T2DM 大血管并发症防治研究的一个重要靶点。

参考文献

- 1 Liersch R, Gress J, Schliemann C, *et al.* Osteopontin is a prognostic factor for survival of acute myeloid leukemia patients [J]. *Blood*, 2012, 119 (22): 5215-5220
- 2 Bishop E, Theophilus EH, Fearon IM. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smoke-exposed endothelial cells and cigarettes smokers [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12: 75
- 3 Kurata M, Okura T, Irita J, *et al.* Angiotensin II receptor blockade with valsartan decreases plasma osteopontin levels in patients with essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25 (5): 334-339
- 4 Tilli TM, Mello KD, Ferreira LB, *et al.* Both osteopontin - c and osteopontin - b splicing isoforms exert pro-tumorigenic roles in prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2012, 72 (15): 1688-1699

(下转第 20 页)

- 9 Yoo SY, Chang KH, Song IN, *et al.* Apparent diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers[J]. ANJR, 2002, 23(5): 809 – 812
- 10 Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, *et al.* Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 17: 29 – 36
- 11 Sundgren PC, Dong Q, Gomez – Hassan D, *et al.* Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications[J]. Neuroradiology, 2004, 46(5): 339 – 350
- 12 Lansberg MG, Thijs VN, Ali JO, *et al.* Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion weighted, and T2 weighted signal intensity of acute stroke[J]. AJNR, 2001, 22(4): 637 – 644
- 13 Salmenpera TM, Simister RJ, Bartlett P, *et al.* High – resolution diffusion tensor imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Research, 2006, 71: 102 – 106
- 14 Yu AH, Li KC, Yu CS, *et al.* Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy[J]. Chinese Medical Journal, 2006, 119(15): 1237 – 1241
- 15 Briellmann RS, Mitchell LA, Waites AB, *et al.* Correlation between language organization and diffusion tensor abnormalities in refractory partial epilepsy[J]. Epilepsia, 2003, 44(12): 1541 – 1545
- 16 Pai D, Soltanian – Zadeh H, Hua J. Evaluation of fiber bundles across subjects through brain mapping and registration of diffusion tensor data[J]. Neuroimage, 2011, 54 Suppl 1: S165 – 175
- 17 Kuznieck RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy[J]. Semin Neurol, 2002, 22(3): 279 – 288
- 18 Irwan R, Sijens PE, Potze JH, *et al.* Correlation of proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2005, 23(8): 851 – 858
- 19 Grob TJ, Novak U, Maisse C, *et al.* Human delta NP73 regulates a dominant negative feedback loop for TAP73 and p53[J]. Cell Death

- Differ, 2001, 8(12): 1213 – 1223
- 20 Kuznieck RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy[J]. Semi Neurol, 2002, 22(3): 279 – 288
- 21 夏清艳, 刘鹏飞, 王巍. 磁共振单体系波谱在颞叶癫痫诊断中的应用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(6): 625 – 628
- 22 Araujo D, Santos AC, Velasco TR, *et al.* Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2006, 47(8): 1354 – 1359
- 23 王志群, 李坤成, 王亮等. 颞叶癫痫定位诊断的磁共振波谱研究[J]. 放射学实践, 2007, 22(4): 371 – 375
- 24 Buxton RB. Quantifying CBF with arterial spin labeling[J]. JMIR, 2005, 6: 723 – 726
- 25 Li X, Sarkar SN, Purdy DE, *et al.* Anteroposterior perfusion heterogeneity in human hippocampus measured by arterial spin labeling MRI[J]. NMR Biomed, 2013, 26(6): 613 – 621
- 26 Wolf RL, Alsop DC, Levy – Reis I, *et al.* Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging[J]. Annals of Neurology, 2001, 1999: 1334 – 1341
- 27 郭超, 郑罡, 陈春晓, 等. 基于动脉自旋标记技术的内侧颞叶癫痫病人脑血流灌注成像研究[J]. 生物物理学报, 2011, 27(11): 975 – 983
- 28 曾自三. 静息态脑功能磁共振成像的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(5): 811 – 813
- 29 Zhang ZQ, Lu GM, Zhong Y, *et al.* Altered spontaneous neuronal activity of the default – mode network in mesial temporal lobe epilepsy[J]. Brain Res, 2010, 1323: 152 – 160
- 30 龙森森, 倪红艳. 静息态脑功能成像临床应用研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2013, 36(3): 217 – 221, 231

(收稿日期: 2014 – 07 – 28)

(修回日期: 2014 – 08 – 19)

(上接第 171 页)

- 5 陈健, 陈昱, 唐勇, 等. 骨桥蛋白及肾功能与冠状动脉病变程度的研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(5): 430 – 433
- 6 Rosenberg M, Meyer FJ, Gruening E, *et al.* Osteopontin predicts adverse right ventricular remodeling and dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(9): 933 – 942
- 7 Cao DX, Li ZJ, Jiang XO, *et al.* Osteopontin as potential biomarker and therapeutic target in gastric and liver cancers[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(30): 3923 – 3930
- 8 Zeyda M, Gollinger K, Todoric J, *et al.* Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function[J]. Endocrinology, 2011, 152(6): 2219 – 2227
- 9 Gimba ER, Tilli TM. Human osteopontin splicing isoforms: known roles, potential clinical applications and activated signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2013, 331(1): 11 – 17
- 10 Miller JD, Chu Y, Castaneda LE, *et al.* Vascular function during prolonged progression and regression of atherosclerosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3): 459 – 465
- 11 杨松, 周建中, 陈永宏. 阿托伐他汀钙对肾性高血压大鼠骨桥蛋白的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(2): 147 – 150
- 12 Daniele G, Guardado MR, Winnier D, *et al.* The inflammatory status score including IL – 6, TNF – α , osteopontin, fractalkine, MCP – 1

and adiponectin underlies whole – body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(1): 123 – 131

- 13 Nilsson – Berglund LM, Zetterqvist AV, Nilsson – Ohman J, *et al.* Nuclear factor of activated T cells regulates osteopontin expression in arterial smooth muscle in response to diabetes – induced hyperglycemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(2): 218 – 224
- 14 Zuo L, Du Y, Gao JL, *et al.* Atorvastatin inhibits hyperglycemia – induced expression of osteopontin in the diabetic rat kidney via the p38 MAPK pathway[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(4): 2551 – 2558
- 15 Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2013, 229(2): 475 – 481
- 16 Orlandi A, Bennett M. Progenitor cell – derived smooth muscle cells in vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(12): 1706 – 1713
- 17 Li XD, Chen J, Ruan CC, *et al.* Vascular endothelial growth factor – induced osteopontin expression mediates vascular inflammation and neointima formation via Flt – 1 in adventitial fibroblasts[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2250 – 2258

(收稿日期: 2014 – 06 – 20)

(修回日期: 2014 – 07 – 28)