

- 5 Cilla M, Peña E, Martínez MA, *et al.* Comparison of the vulnerability risk for positive versus negative atheroma plaque morphology[J]. J Biomech, 2013, 46(7): 1248 – 1254
- 6 Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability [J]. Circulation, 2002, 105(8): 939 – 943
- 7 Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque (impact on stability or instability) [J]. Coronary Artery Disease, 2004, 15(1): 13 – 20
- 8 Humphrey J. Vascular mechanics, mechanobiology, and remodeling [J]. Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 2009, 9(2): 243 – 257
- 9 Ohayon J, Finet G, Gharib AM, *et al.* Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index (emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture) [J]. American Journal of Physiology: Heart, 2008, 295(2): 717 – 727
- 10 Pant R, Marok R, Klein LW. Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease [J]. Cardiol Rev, 2014, 22(1): 13 – 16
- 11 Spinetti G, Kraenkel N, Emanuelli C, *et al.* Diabetes and vessel wall remodelling: from mechanistic insights to regenerative therapies [J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(2): 265 – 273
- 12 Wilkinson FL, Liu Y, Rucka AK, *et al.* Contribution of VCAF – positive cells to neovascularization and calcification in atherosclerotic plaque development [J]. J Pathol, 2007, 211(3): 362 – 369
- 13 Olesen P, Nguyen K, Wogensén L, *et al.* Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high – dose insulin [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(2): 1058 – 1064
- 14 Gao L, Kang L, Chen Q, *et al.* Advanced glycation end products inhibit production and activity of matrix metalloproteinase – 2 in human umbilical vein endothelial cells [J]. J Int Med Res, 2007, 35(5): 709 – 715
- 15 Ceravolo GS, Montezano AC, Jordão MT, *et al.* An interaction of renin – angiotensin and Kallikrein – Kinin systems contributes to? vascular hypertrophy in angiotensin II – induced? Hypertension: in vivo and in vitro studies [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111117
- 16 Duchene J, Cayla C, Vessillier S, *et al.* Laminar shear stress regulates endothelial kinin B1 receptor expression and function: potential implication in atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(11): 1757 – 1763
- 17 Candemir B, Ertas FS, Ozdol C, *et al.* Effect of hypertension on coronary remodeling patterns in angiographically normal or minimally atherosclerotic coronary arteries: an intravascular ultrasound study [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(6): 432 – 438
- 18 Eshtehardi P, McDaniel MC, Dhawan SS, *et al.* Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function [J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(10): 522 – 529
- 19 Voros S, Joshi P, Qian Z, *et al.* Apoprotein B, small – dense LDL and impaired HDL remodeling is associated with larger plaque burden and more noncalcified plaque as assessed by coronary CT angiography and intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter: results from the ATLANTA I study [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(6): e000344
- 20 Sansone R, Stegmann E, Ozaslan G, *et al.* Early and late response – to – injury in patients undergoing transradial coronary angiography: arterial remodeling in smokers [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2014, 4(2): 47 – 57

(收稿日期: 2014 – 12 – 11)

(修回日期: 2014 – 12 – 24)

冠状动脉疾病的生物学标志物

闫 微 王 妹 李竹琴

摘 要 冠状动脉疾病是动脉粥样硬化最常见表现之一, 炎症在冠状动脉粥样硬化的发生和发展, 尤其在冠状动脉斑块形成的起始、不稳定的进展直至最后破裂的过程中, 起着主要的推动作用。冠状动脉粥样硬化斑块不稳定相关的生物学标志物, 如 C 反应蛋白、髓过氧化物酶、脂蛋白相关磷脂酶 A2、基质金属蛋白酶、妊娠相关蛋白 A、Salusin、生长分化因子 – 15 等是心血管疾病风险预测的重要指标。

关键词 冠状动脉疾病 生物学标志物 炎症 心血管疾病风险 急性冠状动脉综合征

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.005

动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎性疾病, 涉

及多细胞和化学介质之间相互作用的动态病理过程。多种生物学标志物在动脉粥样硬化炎症反应的不同时期进行表达, 本文旨在探讨冠状动脉疾病生物学标志物的最新进展, 为心血管疾病提供更多的治疗机会。

基金项目: 黑龙江省卫生厅基金资助项目 (2005 – 138); 黑龙江省卫生厅科研项目 (2007 – 161)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者: 李竹琴, 电子信箱: 1980365636@qq.com

一、超敏 C 反应蛋白

C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP) 是一种由肝脏合成的急性期全身性炎症反应的非特异性标志物,超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C - reactive protein, Hs - CRP) 和 CRP 从敏感度来区分, Hs - CRP 的最低检测限达 0.1mg/L。Silva 等^[1]进行了大量的实验数据分析,得出了检测 Hs - CRP 浓度对心血管疾病的诊断、危险分层、干预及预后具有重要作用,是诱发心血管疾病的独立危险因素^[1]。

Hs - CRP 直接影响炎症反应过程的每个阶段,如补体激活,细胞表面受体,细胞凋亡,血栓形成,细胞募集和活化等。同时 Hs - CRP 具有血管生成的作用,可以促进不稳定斑块内膜新血管形成,增加斑块破裂的可能性^[2]。研究证明急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者冠状动脉的重塑、纤维帽的厚度与 Hs - CRP 水平密切相关^[3]。Hs - CRP 可诱导基质金属蛋白酶 - 9 在人类平滑肌细胞活化及表达,而基质金属蛋白酶 - 9 促进胶原蛋白的分解,导致斑块不稳定甚至破裂^[4]。陈建军等^[5]通过临床研究也得出,随着冠心病患者血浆 CRP 水平的逐级升高,冠状动脉病变的严重程度也逐渐上升。

二、髓过氧化物酶

髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是存在于巨噬细胞和中性粒细胞的一种促进炎症的酶,可产生活性氧,其生物学功能是在炎症反应中催化氯化物和过氧化物。MPO 因其氧化作用对各种重要分子产生负面影响:(1) 加剧低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 在动脉管壁的氧化,降低抗炎性蛋白 - 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的浓度,使 HDL 丧失清除细胞内沉积脂质的功能,导致动脉粥样硬化的进展。(2) 活化金属基质蛋白酶 - 27,抑制金属基质蛋白酶抑制因子 - 21 的活性,降解细胞外基质,损伤血管内皮细胞功能,血管扩张,增加局部炎症反应,加速动脉粥样硬化进展^[6]。(3) 消耗一氧化氮,抑制血管舒张和抗炎性作用,引起冠状动脉痉挛。

MPO 参与了 ACS 患者炎症和血栓形成过程中的细胞凋亡通路,在动脉粥样硬化斑块内表达,导致斑块出现裂纹、表面糜烂和血栓形成^[7]。动脉硬化斑块处大量多形核中性粒细胞聚集、浸润、活化,脱颗粒释放 MPO,使动脉硬化斑块处和循环中 MPO 浓度增加,诱导粥样硬化斑块由稳定向不稳定转变,导致 ACS。实验表明,MPO 浓度的高低与动脉粥样硬

化的严重程度和范围呈正相关,即随着冠状动脉病变的支数和冠状动脉狭窄程度的增加而增高^[8]。研究表明,应用酶联免疫吸附法可测定 MPO 的浓度,乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 可抑制白细胞释放 MPO,因此可用来延缓冠状动脉粥样硬化的进展速度^[9]。因此,监测 MPO 浓度可预测心血管疾病风险的发生率。

三、脂蛋白相关磷脂酶 A2

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein - associated phospholipase A2, Lp - PLA2) 是来源于骨髓的各种炎症细胞所产生的酶,是一种脂质相关的炎症生物学标志物。Lp - PLA2 在血液中绑定到低密度脂蛋白 (LDL),当 LDL 进入动脉粥样硬化斑块,Lp - PLA2 随即进入。冠状动脉粥样硬化斑块内低密度脂蛋白被氧化成氧化低密度脂蛋白,Lp - PLA2 可水解氧化低密度脂蛋白,产生溶血磷脂酸、溶血磷脂酰胆碱和促炎性细胞因子,进而推动动脉粥样硬化进展。在动脉粥样硬化的薄纤维帽及破裂斑块中,利用免疫组化方法可检测出高浓度的 Lp - PLA2。

在动脉粥样硬化的社区风险研究中,总数 12762 例健康的中年受试者,结果表明在冠状动脉疾病的危险分层中,Lp - PLA2 具有超过传统冠心病危险因素的优势性^[10]。在随后的研究,如 Rotterdam 研究、Bruneck 研究以及 Rancho Bernardo 研究等证实了高浓度的 Lp - PLA2 可预测无冠心病症状的成年人心血管事件发生率^[11]。对 6500 名缺血性疾病患者进行长期普伐他汀的研究,表明降低 Lp - PLA2 水平可显著减少冠状动脉疾病事件的发生率。这是一项研究证明他汀类药物可通过降低 Lp - PLA2 浓度来降低心血管疾病的风险^[12]。

现有研究表明,与 C 反应蛋白相比,Lp - PLA2 可能是更具有心血管特异性的标志物。已有研究证明,Lp - PLA2 可能是降脂药他汀和靶向斑块形成的新药的靶点,但目前还没有适合该蛋白可用的临床检测方法,尤其在血浆浓度较低时的检测,需要开展更为精密的大型随机化临床研究,以进一步探讨和评价 Lp - PLA2 相关的动脉粥样硬化机制,并深入研究 Lp - PLA2 未来作为心血管药物治疗靶点的应用前景^[13]。

四、基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是在炎症细胞和平滑肌细胞中表达,分解细胞外基质组分的一类蛋白酶,调节血管重塑过程,包

括血流动力学变化、损伤、氧化应激及炎症反应,在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用。MMPs 的过度表达可促进动脉粥样硬化斑块的形成、破裂,导致心肌梗死的发生。一些 MMPs 水平的增加被视为动脉粥样硬化和心血管疾病风险的潜在生物学标志物。

MMPs 是个大家族,包括 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12、MMP-13、MMP-14、MMP-15、MMP-17、MMP-21、MMP-27 等。所有基质金属蛋白酶均受到金属蛋白酶组织抑制剂的抑制,二者的比例失衡以致细胞外基质过度降解,使动脉粥样硬化斑块不稳定和破裂。有实验表明 MMP-3 和 MMP-9 的抑制剂对再狭窄的预防有潜在的治疗作用,但可能影响斑块的稳定性,MMP-12 的抑制剂可抑制斑块的不稳定^[14]。

MMPs 通过破坏和重塑细胞外基质而解除屏障,炎症细胞、脂蛋白类随之通过血管壁,单核细胞穿过内膜变为巨噬细胞,摄取氧化低密度脂蛋白成为泡沫细胞。而泡沫细胞释放 MMPs,尤其是 MMP-2 和 MMP-9,促进平滑肌细胞增殖产生胶原蛋白单体,促进动脉粥样硬化进展^[15]。近期研究表明,当泡沫细胞中 MMP-14 高表达和 MMP-3 抑制剂的过低表达时,会增加动脉粥样硬化斑块破裂的风险,因此降低 MMP-14 活性,增加 MMP-3 抑制剂是降低斑块破裂和心肌梗死的有效方法^[16]。

近期的文献报道了一种新的转录因子——人类小亮氨酸拉链蛋白(small leucine zipper protein, sLZIP),sLZIP 可诱导 MMP-9 表达增加,使血管平滑肌细胞通过降解细胞外基质作用,从血管中膜迁移至内膜,导致纤维帽的形成、斑块的不稳定及再狭窄^[17]。因此,sLZIP 可能是一个新的治疗动脉粥样硬化等心血管疾病的分子靶点。大型前瞻性观察研究和高选择性的 MMPs 抑制剂或受体阻滞剂的发展,可能改变 MMPs 的合成及活性,是未来治疗冠状动脉粥样硬化的药理学靶点。

五、妊娠相关蛋白 A

妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) 是一种高分子糖蛋白,在怀孕期间,由蜕膜大量产生并释放到母体的血循环中。其后研究发现,PAPP-A 可由不同细胞分泌,且组织分布非常广泛。PAPP-A 可在炎症细胞中大量表达,侵蚀细胞外基质致动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂^[18]。

研究表明,PAPP-A 与不稳定型心绞痛、动脉粥

样硬化斑块坏死核心、PCI 术后无复流现象密切相关。PAPP-A 与炎症紧密相连,并且可以在心肌钙蛋白 T 增高前检测出其高表达^[19]。在肝素影响 PAPP-A 血浆浓度的研究中,在非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者(non ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)中,应用肝素组 PAPP-A 浓度较未应用肝素处理组高;对 ST 段抬高型心肌梗死患者应用肝素后 PAPP-A 浓度较应用前显著增高。近来实验表明肝素影响 PAPP-A 的分子质量及持续时间,低分子肝素皮下注射给药可增加 PAPP-A 浓度。随着肝素的中断,PAPP-A 浓度也快速降至正常,但如果在体外在血液中添加肝素并无 PAPP-A 浓度升高^[20]。与健康人相比,首次心肌梗死患者的 PAPP-A 浓度显著升高,与短期内或长期的心肌梗死血运重建的病死率密切相关,是评估心肌梗死预后的独立的生物学标志物^[21]。

就目前而言,不同的实验研究中 PAPP-A 的血浆浓度很难进行比较。主要问题是使用不同的测定方法,PAPP-A 的形式也随之改变。未来的研究必须着眼于一个新的针对 PAPP-A 测定标准的介质,使其在不同测定方法之间可以相互比较。

六、Salusin

Salusin 是一种活性多肽,成熟的 Salusins 包括 Salusin- α 和 Salusin- β 两个单体。与 Salusin- α 相比,在大鼠静脉注射 Salusin- β 后可导致低血压和心动过缓。Salusin- β 对血管平滑肌细胞和成纤维细胞有丝裂原样效应,促进单核细胞在血管内皮黏附,加剧人类血管内皮的炎症反应。Salusin- β 刺激泡沫细胞的形成,而 Salusin- α 抑制其形成。对载脂蛋白 E 缺陷的小鼠进行长期注射 Salusin- β ,可促进动脉粥样硬化病变的形成,而注射 Salusin- α 可缩小病变区域。Salusin- β 在猪冠状动脉支架后的增生的新生内膜区域表达增加。Salusin- α 和 Salusin- β 的免疫反应性在人类冠状动脉粥样硬化的斑块中被检测出。Salusin- β 在泡沫细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞中起着重要作用。

在血清和尿液中可应用放射免疫法检测出 Salusin- α , 而因 Salusin- β 的独立理化特性而较难检测。Salusin- β 极易附着于聚丙烯、聚苯乙烯和玻璃,这些容器均是实验室处理肽类必不可少的。最近的研究表明,应用小剂量的有机溶剂通过酶联免疫吸附法可成功检测 Salusin- β 的浓度。体内 Salusin- β 水平的提高和 Salusin- α 水平的降低将导致冠状

动脉粥样硬化的发生。因此, Salusin 可在临床上对冠状动脉疾病进行早期检测, 同时以 Salusin 为基础的治疗是一个有前景的对抗动脉粥样硬化及其相关疾病的生物学标志物。

七、生长分化因子 - 15

生长分化因子 - 15 (growth differentiation factor - 15, GDF - 15) 是转化生长因子 - β (transforming growth factor - β , TGF - β) 超家族成员的一个远支, 是一个多生物学活性的细胞因子, 参与氧化应激、炎症反应、动脉粥样硬化、血管损伤和修复、肺栓塞等病理过程, 是一代新型的生物学标志物。

实验研究表明, GDF - 15 诱导细胞凋亡, 调节白介素 - 6 依赖的炎症反应, 导致冠脉血管损伤, 加快动脉粥样硬化的进展。另一项对心肌梗死后小鼠模型研究表明, GDF - 15 具有抗炎作用, 与动脉粥样硬化病变区域面积的大小密切相关, GDF - 15 高浓度表达组心肌梗死面积较 GDF - 15 低浓度组小。在不同的情况下, GDF - 15 对动脉粥样硬化的发展可具有保护性或破坏性的作用, 因此, 它的作用仍需要进一步研究。

通过对稳定型心绞痛患者进行 12 个心血管事件相关的生物学标志物的监测, 结果表明, GDF - 15 是除 N 末端前脑钠肽 (N - terminal pro - brain natriuretic peptide, NT - proBNP) 外最具预测心血管并发症的标志物。从心肌损伤、炎症反应、冠脉斑块破裂、神经激素激活等方面, 对 ACS 患者进行 14 个生物学标志物的分析比较, 经过长期的跟踪随访, 表明 GDF - 15 与心肌梗死、猝死的发生紧密相关, 可预测 NSTEMI - ACS 患者半年内心脏事件的发生率。依据 GDF - 15 对 NSTEMI - ACS 进行危险分层, 将对进一步治疗方案的制定及心血管风险评估等方面有重要指导意义。

然而, 在 GDF - 15 作为常规临床标志物之前, 应明确以下几点: 首先, GDF - 15 的临床效用是否是年龄依赖性。其次, GDF - 15 是一个心血管事件风险标志物还是是一种诱发恶性事件因子。最后, GDF - 15 的生物学活性有助于寻找理想的生物学标志物指导临床。

冠状动脉粥样硬化斑块破裂的危险性取决于斑块的内在特性, 通过检测相关的生物学标志物可预测冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性, 对病情判断的准确性、危险分层及预后有重要的临床指导意义。随着更广泛、更深入的研究, 可以为冠状动脉疾病的诊断及治疗提供广阔的前景。

参考文献

- Silva D, Pais de Lacerda A. High - sensitivity C - reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease [J]. Rev Port Cardiol, 2012, 31 (11): 733 - 745
- Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb. 2010, 17 (1): 1 - 11
- Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high - sensitivity C - reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome [J]. Circ J, 2009, 73 (7): 1291 - 1295
- Cimmino G, Ragni M, Cirillo P, et al. C - reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase - 9: A possible link between inflammation and plaque rupture [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (2): 981 - 986
- 陈建军, 董苏, 朱棋. 脑钠肽及 CRP 水平与冠心病患者冠脉病变程度的关系 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41 (2): 155 - 157
- Mayyas FA, Al - Jarrah MI, Ibrahim KS, et al. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease [J]. Exp Ther Med, 2014, 8 (6): 1951 - 1957
- Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study [J]. Circulation, 2010, 122 (24): 2505 - 2513
- Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JR, et al. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease [J]. Clin Biochem, 2010, 43 (1/2): 57 - 62
- Sawicki M, Sypniewska G, Kozinski M, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes [J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41 (6): 667 - 671
- White H, Held C, Stewart R, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (Stabilization of Atherosclerotic plaque by Initiation of darapladib Therapy) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease [J]. Am Heart J, 2010, 160 (4): 655 - 661
- Jenny NS, Solomon C, Cushman M, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A (2) (Lp - PLA (2)) and risk of cardiovascular disease in older adults: results from the Cardiovascular Health Study [J]. Atherosclerosis, 2010, 209 (2): 528 - 532
- White HD, Simes J, Stewart RA, et al. Changes in lipoprotein - associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the long - term intervention with pravastatin in ischemic disease study [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2 (5): e000360
- Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein - associated phospholipase A in inflammation and atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 764 - 772
- Johnson JL, Dwivedi A, Somerville M, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) - 3 activates MMP - 9 mediated vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31 (9): e35 - 44

(下转第 25 页)

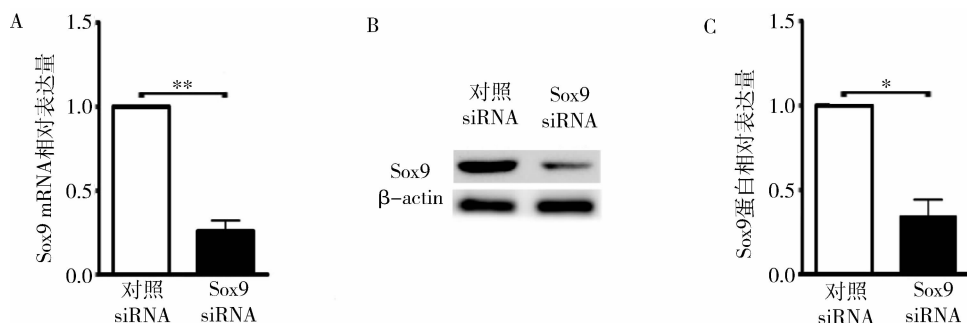


图 2 原代软骨细胞转染 Sox9 siRNA 48h 后 Sox9 mRNA 和蛋白表达下调

A. 条图显示 Sox9 mRNA 的相对表达量;B. Sox9 蛋白的 Western blot 法图片;C. Sox9 蛋白的相对表达量;
两组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, $n = 3$

游离的软骨细胞进一步消化,并通过间断吹打促使其细胞外基质的酶解。链球菌蛋白酶是从链球菌(*Streptomyces griseus*)中分离到的含有多肽链内切酶(丝氨酸蛋白酶和金属蛋白酶)和外肽酶的混合物,因此能将很多种蛋白水解成单个氨基酸(<https://lifescience.roche.com/>)。将该酶的浓度和消化时间控制在适当范围内,可以用于消化细胞外基质。事实上该酶也被应用于人软骨细胞的核电转前处理^[5]。

其次,笔者选用了商品化的高效电转缓冲液,虽然不知道该缓冲液的具体成分,但该种缓冲液能提高一些普遍被认为难以电转的细胞的存活率与转染效率(<http://www.btxonline.com/>)。笔者的实验表明该缓冲液适用于原代软骨细胞。虽然在目前的参数条件下,质粒的转染率只有 $37.3\% \pm 5.2\%$,但 siRNA 只有 20 对左右核苷酸,比质粒小得多^[8]。因此应用目前的电穿孔参数既能保证较高的细胞存活率又能达到满意的 RNAi 效果。

当然,笔者实验的成功还与选择高效的 Sox9 siRNA 有关。该产品含有 3 种不同的针对靶分子的 siRNAs,保证了基因沉默的效果。

参考文献

- Fellmann C S W, Lowe. Stable RNA interference rules for silencing[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1):10-18
- Nayak TR, Krasteva LK, Cai W. Multimodality imaging of RNA interference[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(29):3664-3675
- Dy P, Wang W, Bhattaram P, et al. Sox9 directs hypertrophic maturation and blocks osteoblast differentiation of growth plate chondrocytes[J]. *Dev Cell*, 2012, 22(3):597-609
- Gosset M, Berenbaum T, Thirion S, et al. Primary culture and phenotyping of murine chondrocytes[J]. *Nat Protoc*, 2008, 3(8):1253-1260
- Haag J, Voigt R, Soeder S, et al. Efficient non-viral transfection of primary human adult chondrocytes in a high-throughput format[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(6):813-817
- Mirando AJ, Dong Y, Kim J, et al. Isolation and culture of murine primary chondrocytes[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1130:267-277
- Wilusz RE, J Sanchez-Adams, F Guilak. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2014, 39C:25-32
- Juffermans LJ, Meijering DB, van Wamel A, et al. Ultrasound and microbubble-targeted delivery of small interfering RNA into primary endothelial cells is more effective than delivery of plasmid DNA[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 40(3):532-540
(收稿日期:2014-11-29)
(修回日期:2014-12-12)
- Zhao XY, Wang XF, Li L, et al. Plaque characteristics and serum pregnancy-associated plasma protein A levels predict the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(2):307-316
- Wang G, Zhang A, Han X, et al. Effect of routine heparins treatment in acute coronary syndrome on serum pregnancy-associated plasma protein a concentration[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2013, 43(3):274-277
- Wlazeł RN, Rysz J, Paradowski M. Examination of serum pregnancy-associated plasma protein A clinical value in acute coronary syndrome prediction and monitoring[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(1):14-20
(收稿日期:2014-11-30)
(修回日期:2014-12-18)
- Busti C, Falcinelli E, Momi S, et al. Matrix metalloproteinases and peripheral arterial disease[J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5(1):13-25
- Johnson JL, Jenkins NP, Huang WC, et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:276457
- Kim J, Ko J. Human sLZIP promotes atherosclerosis via MMP-9 transcription and vascular smooth muscle cell migration[J]. *FASEB J*, 2014, 28(11):5010-5021
- B Jespersen CH, Vestergaard KR, Schou M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque[J]. *Biomark Med*, 2014, 8(8):1033-1047

(上接第 16 页)