

白细胞介素和基质金属蛋白酶对颈动脉粥样硬化斑块易损性及脑梗死的影响

黄燕 周广喜 李秀艳

【摘要】 目的 探讨炎细胞因子白细胞介素-17、-10(IL-17、IL-10)和基质金属蛋白酶-12(MMP-12)与颈动脉粥样硬化斑块易损性及脑梗死的关系。方法 根据临床卒中事件将 70 例患者分为无症状性颈动脉粥样硬化(ACAS)组和急性动脉粥样硬化性脑梗死(AACI)组,并根据颈部血管彩色超声结果分为易损性斑块组和非易损性斑块组,酶联免疫吸附试验测定各组受试者血清 IL-17、IL-10 和 MMP-12 水平。结果 各组患者血清 IL-17、IL-10 及 MMP-12 表达水平比较,差异均有统计学意义($P=0.000$)。其中 AACI 组患者血清 IL-17 及 MMP-12 分别高于 ACAS 组和正常对照组(均 $P=0.000$),而 AACI 组患者血清 IL-10 表达水平低于正常对照组和 ACAS 组(均 $P=0.000$),后两组之间差异无统计学意义($P=0.275$)。易损性斑块组患者血清 IL-17 和 MMP-12 表达水平高于非易损性斑块组($P=0.000, P=0.014$),而血清 IL-10 表达水平低于非易损性斑块组和正常对照组($P=0.000$),后两组之间差异无统计学意义($P=0.742$)。相关分析显示,血清 IL-17 表达水平与 MMP-12 呈正相关($r=0.640, P=0.000$)、与 IL-10 呈负相关($r=-0.430, P=0.000$),MMP-12 与 IL-10 之间呈负相关($r=-0.242, P=0.013$)。结论 IL-17、IL-10 及 MMP-12 均参与了动脉粥样硬化及其脑梗死的病理过程,IL-17、MMP-12 水平升高及 IL-10 水平下降与斑块易损性密切相关,其结果有助于临床早期发现动脉粥样硬化斑块的易损性及预测急性缺血性卒中事件的发生。

【关键词】 动脉粥样硬化; 颈动脉狭窄; 白细胞介素 10; 白细胞介素 17; 基质金属蛋白酶类; 脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.020

The effect of interleukin and matrix metalloproteinase on the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and cerebral infarction

HUANG Yan, ZHOU Guang-xi, LI Xiu-yan

Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: ZHOU Guang-xi (Email: zhougx8888@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of IL-17, IL-10 and MMP-12 with the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and cerebral infarction. **Methods** According to clinical stroke event 70 carotid atherosclerosis patients were divided into asymptomatic carotid atherosclerosis (ACAS) group ($n=35$) and acute atherosclerotic cerebral infarction (AACI) group ($n=35$). The patients were also divided into vulnerable plaque (VP) group ($n=38$) and invulnerable plaque (UVP) group ($n=32$) by color ultrasonic technique. Normal control group ($n=35$) was established. The plasma levels of cytokines were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the control group, the concentrations of IL-17, IL-10 and MMP-12 in ACAS group and AACI group were significantly elevated ($P=0.000; P=0.000$), moreover, the concentrations of IL-17 and MMP-12 in AACI group were higher than those in ACAS group ($P=0.000; P=0.002$, respectively). In AACI group, the level of IL-10 was lower than the ACAS group and control group ($P=0.000$, for all), whereas, no significant difference of IL-10 level was seen between ACAS group and control group ($P=0.275$). In VP group, the concentrations of IL-17 and MMP-12 were higher than those in UVP group ($P=0.000$ and 0.014 , respectively). In VP group, the level of IL-10 was lower than that in UVP group and control group ($P=0.000$, for all), but no significant difference of IL-10 level was seen between UVP group and control group ($P=0.742$). Correlation analysis showed, the level of IL-17 was positively correlated with the level of MMP-12

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科

通讯作者:周广喜(Email:zhougx8888@126.com)

($r = 0.640$, $P = 0.000$), and was negatively correlated with the level of IL-10 ($r = -0.430$, $P = 0.000$). The level of MMP-12 was weakly negatively correlated with the level of IL-10 ($r = -0.242$, $P = 0.013$).
Conclusion IL-17, IL-10 and MMP-12 all participate the pathological process of atherosclerosis and cerebral infarction. The elevated IL-17 and MMP-12 levels and decreased IL-10 level may be closely correlated with the plaque vulnerability. These results would be helpful to discover the vulnerability of plaque in the early stage and to predict the incidence of acute ischemic stroke.

【Key words】 Atherosclerosis; Carotid stenosis; Interleukin - 10; Interleukin - 17; Matrix metalloproteinases; Brain infarction

大量研究业已证实,动脉粥样硬化是一种多细胞及炎性细胞因子参与的慢性炎症性疾病^[1],而且炎症反应与动脉粥样硬化斑块的易损性密切相关,随着炎症病程的进展,易损性斑块发生破裂、出血、坏死、钙化,造成管腔狭窄或血栓形成等继发性改变,这也是动脉粥样硬化性脑梗死的主要发病机制^[2]。因此,进一步探究颈动脉粥样硬化形成的病理学机制、了解造成斑块易损性的相关危险因素,有利于缺血性卒中的预防及治疗,具有重要临床意义。近年来,白细胞介素-17(IL-17)在颈动脉粥样硬化形成及其斑块易损性中的作用已成为研究热点,其中大多数研究集中于基础实验,而对临床研究者甚少,而且IL-17在这方面的确切病理生理学机制仍不清楚。我们拟通过检测颈动脉粥样硬化患者血清IL-17、IL-10和基质金属蛋白酶-12(MMP-12)的变化,探讨炎性细胞因子参与颈动脉粥样硬化的形成过程,以及促使粥样硬化斑块向易损性转变的可能机制,以为早期预防和干预颈动脉粥样硬化及脑梗死提供一条新的途径。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)无症状性颈动脉粥样硬化(ACAS):颈部血管彩色超声检查证实存在颈动脉粥样硬化斑块,且尚未造成或已经造成明显血管管腔狭窄;无脑血管病临床症状与体征;既往无心脑血管疾病病史。(2)急性动脉粥样硬化性脑梗死(AACI):诊断标准参考TOAST分型中对大动脉粥样硬化性脑梗死的诊断标准^[3],即头部MRI或CT检查可见直径 >15 mm的梗死灶;颈部血管彩色超声、磁共振血管造影术(MRA)、CT血管造影(CTA)、数字减影血管造影术(DSA)等项检查中有一项或多项检查显示颅内外动脉系统粥样硬化性狭窄或闭塞的证据,且为病灶区的责任供血动脉;首次脑梗死

发病;首次发病且发病后 <72 h入院。

2. 排除标准 (1)出血性卒中。(2)心源性栓塞。(3)颅内穿支动脉闭塞。(4)其他原因所导致的脑梗死。(5)既往有糖尿病、血液病、恶性肿瘤、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病等病史。(6)近6个月内有创伤或手术史。(7)近3个月内有发热或感染性疾病病史、应用抗生素或免疫抑制药、或出现严重肝肾功能异常者。(8)近1个月内应用过抗血小板聚集或降血脂药物者。

二、研究方法

1. 彩色超声检查 采用荷兰Philip公司生产的HD11型彩色超声多普勒扫描仪,L12-3或C5-2型探头,由我院B超室专业技术人员对所有受试者进行颈部血管彩色超声检查^[4],以双盲原则进行统计观察并记录颈动脉内-中膜厚度(IMT),以及血管腔内有无斑块及斑块部位、数量、大小、回声强度和表面特征。颈动脉粥样硬化斑块诊断标准:纵断面测量 $IMT \leq 1.00$ mm为正常, $1.00 < IMT \leq 1.50$ mm为增厚;内膜局限性增厚 >1.50 mm视为粥样硬化斑块形成。按斑块回声强度及形态学特征,参考1994年欧洲颈动脉粥样斑块研究分类标准^[5]分为5型:(1)扁平斑,为内膜回声不均匀,局部隆起或呈偏心性增厚,厚度 <2.00 mm。(2)软斑块,斑块呈中至强或弱回声,厚度 >2.00 mm,内膜向管腔内凸出,形态不规则,或呈扁平或呈偏心半圆型。(3)硬斑块,斑块轮廓清晰,呈强回声或中等强度回声。形态可呈块或点状,大小不一,有的不规则,其后方伴声影。(4)混合斑块,由不均匀质软、硬斑混合组成,呈强、中、低回声或无回声混合存在。形态极不规则,范围较大,常造成血管腔高度狭窄或堵塞。(5)混合斑块伴出血性溃疡,斑块内可无回声。根据斑块易损程度,扁平斑和硬斑定义为非易损性斑块;软斑、混合斑及溃疡型斑块定义为易损性斑块。

2. 血清炎性细胞因子检测 (1)标本采集:所有

患者均于入院 < 24 h (即发病至血标本采集时间 < 72 h, 平均约 34 h) 空腹、平卧位采集肘静脉血 5 ml, 置含肝素锂抗凝管, 分离血清分装至 EP 管后保存于 -20 °C 冰箱, 用于检测炎性细胞因子。(2) 试剂: 血清 IL-17、IL-10 和 MMP-12 检测均采用美国 R&D 公司进口原装酶联免疫吸附试验 (ELISA) 96-T 试剂盒 (批号分别为: D1700、Q1000 和 MAB917), 最小测人灵敏度, IL-17、IL-10 和 MMP-12 分别为 0.20 ng/L、2.00 ng/ml 和 5.00 pg/ml, 板内、板间变异系数均 < 10%。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验分别检测血清 IL-17、IL-10 和 MMP-12 表达水平, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均数的比较采用单因素方差分析, 两两比较行 SNK-*q* 检验; 计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 判断不同变量经正态性检验后进行线性相关分析。统计推断的检验水平 $\alpha = 0.05, P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、社会人口学资料

选择天津医科大学神经内科 2011 年 5-9 月住院或门诊就诊且诊断明确的颈动脉粥样硬化患者共 70 例, 根据有无临床卒中事件的发生分为 ACAS 组和 AACI 组。(1) ACAS 组: 35 例患者, 男性 16 例, 女性 19 例; 年龄 45 ~ 78 岁, 平均 (62.14 ± 10.22) 岁。

(2) AACI 组: 35 例患者, 男性 18 例, 女性 17 例; 年龄 49 ~ 78 岁, 平均 (62.20 ± 9.46) 岁。(3) 正常对照组 (对照组): 选择性别、年龄和既往史与 ACAS 组和 AACI 组相匹配、无神经系统器质性病变, 颈部血管彩色超声检查显示无颈动脉狭窄或粥样硬化斑块存在的健康的体格检查受试者 35 例, 男性 17 例, 女性 18 例; 年龄 47 ~ 78 岁, 平均 (62.60 ± 8.47) 岁。

根据颈部血管彩色超声检查结果, 将所有颈动脉粥样硬化患者再分为易损性斑块组 (VP) 和非易损性斑块组 (UVP)。其中 ACAS 组彩色超声易损斑块阳性检出率为 42.86% (15/35), AACI 组易损斑块阳性检出率为 65.71% (23/35)。ACAS 组、AACI 组和正常对照组受试者的社会人口学资料比较, 年龄、性别和脑血管病危险因素等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1); VP 组、UVP 组与正常对照组受试者之间年龄、性别和脑血管病危险因素等差异亦无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

二、血清炎性细胞因子变化

1. 炎性细胞因子检测 各组受试者血清 IL-17、IL-10 和 MMP-12 水平比较, 差异具有统计学意义 (均 $P = 0.000$, 表 2), 其中 ACAS 组和 AACI 组患者血清 IL-17 和 MMP-12 水平高于正常对照组 (均 $P = 0.000$), AACI 组此两项指标均高于 ACAS 组 (均 $P = 0.000$)。AACI 组患者血清 IL-10 水平分别低于正常对照组和 ACAS 组 (均 $P = 0.000$), 而对照组和 ACAS 组之间差异无统计学意义 ($P = 0.275$)。VP 组患者血清 IL-17 和 MMP-12 水平高于 UVP 组 ($P = 0.000$ 、

表 1 各组受试者社会人口学资料的比较

Table 1. The demographic data in different groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 例 (%)	高血压 例 (%)	血清脂质 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)				吸烟史 例 (%)	饮酒史 例 (%)	脑血管病家族 史 例 (%)
					TC	TG	LDL-C	HDL-C			
对照组	35	62.60 ± 8.47	17(48.57)	21(60.00)	4.69 ± 0.87	1.32 ± 0.42	2.57 ± 0.63	1.36 ± 0.33	15(42.86)	17(48.57)	7(20.00)
ACAS 组	35	62.14 ± 10.22	16(45.71)	24(68.57)	4.79 ± 0.73	1.40 ± 0.55	2.77 ± 0.66	1.31 ± 0.40	17(48.57)	13(37.14)	9(25.71)
AACI 组	35	62.20 ± 9.46	18(51.43)	26(74.29)	4.85 ± 1.20	1.27 ± 0.52	2.84 ± 1.01	1.26 ± 0.35	19(54.29)	16(45.71)	11(31.43)
统计量值		0.025	0.229	1.653	0.254	0.627	1.151	0.658	0.915	1.006	1.197
P 值		0.976	0.892	0.438	0.776	0.536	0.324	0.523	0.633	0.605	0.550
对照组	35	62.60 ± 8.47	17(48.57)	21(60.00)	4.69 ± 0.87	1.32 ± 0.42	2.57 ± 0.63	1.36 ± 0.33	15(42.86)	17(48.57)	7(20.00)
UVP 组	32	60.34 ± 8.56	15(46.87)	19(59.37)	4.73 ± 0.98	1.24 ± 0.45	2.68 ± 0.86	1.47 ± 0.35	15(46.87)	11(34.37)	9(28.12)
VP 组	38	62.97 ± 10.08	19(50.00)	31(81.58)	4.90 ± 1.00	1.42 ± 0.60	2.92 ± 0.84	1.37 ± 0.33	21(55.26)	18(47.37)	11(28.95)
统计量值		0.823	0.068	5.303	0.524	1.080	1.883	1.049	1.712	1.224	0.904
P 值		0.443	0.967	0.071	0.596	0.344	0.157	0.354	0.425	0.542	0.636

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇。各组间性别及脑血管病危险因素的比较采用 χ^2 检验, 年龄及 4 项血清脂质指标的比较行单因素方差分析

表 2 各组受试者血清 IL-17、IL-10 和 MMP-12 水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 2. The comparison of IL-17, IL-10 and MMP-12 levels in different groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-17	IL-10	MMP-12	组别	例数	IL-17	IL-10	MMP-12
对照组	35	11.58 ± 3.39	53.77 ± 14.02 [△]	263.82 ± 76.08	对照组	35	11.58 ± 3.39	53.77 ± 14.02 [△]	263.82 ± 76.08
ACAS 组	35	22.86 ± 5.77*	50.23 ± 12.80*	349.50 ± 71.95*	UVP 组	32	23.20 ± 5.79**	52.74 ± 11.15**	355.11 ± 67.49*
AACI 组	35	35.78 ± 5.41*	37.62 ± 11.21*	404.26 ± 73.00*	VP 组	38	34.48 ± 6.96**	36.48 ± 10.72**	399.10 ± 77.05*
F 值		208.224	15.532	32.292	F 值		151.233	23.681	32.294
P 值		0.000	0.000	0.000	P 值		0.000	0.000	0.000

注 * 与对照组或 AACI 组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组或 UVP 组比较 $P < 0.05$; [△] 与 ACAS 组或 VP 组比较 $P > 0.05$

0.014), 但血清 IL-10 水平低于 UVP 组和正常对照组 ($P = 0.000$), 而对照组和 UVP 组血清 IL-10 水平差异无统计学意义 ($P = 0.742$)。

2. 相关分析 相关分析结果表明, 血清 IL-17 与 IL-10 水平呈负相关关系 ($r = -0.430, P = 0.000$), 与 MMP-12 水平呈正相关关系 ($r = 0.640, P = 0.000$); 血清 MMP-12 与 IL-10 呈负相关关系 ($r = -0.242, P = 0.013$)。三者间偏相关分析表明, 当以 MMP-12 作为控制变量时, 血清 IL-17 与 IL-10 水平呈负相关关系 ($r = -0.369, P = 0.000$); 而以 IL-10 为控制变量时, 则血清 IL-17 与 MMP-12 水平呈正相关关系 ($r = 0.611, P = 0.000$), 即当排除控制变量的作用时, 另外两项变量仍存在相关性。

讨 论

颈动脉粥样硬化是缺血性卒中的重要发病机制之一, 也是其独立危险因素。多项研究表明, 颈动脉粥样硬化与免疫相关慢性炎性反应性疾病有关, 多种免疫细胞尤其是 T 细胞介导的免疫反应在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用^[6]。IL-17 是 T 细胞来源的细胞因子家族成员, 该家族中共包括 6 个成员, 分别为 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (即 IL-25) 和 IL-17F, IL-17 通常指 IL-17A^[7]。特异性产生 IL-17 效应因子的细胞被称为辅助 T 细胞 17 (Th17), 后者为 IL-17 的主要来源, 亦是近年发现的一种新的 CD4⁺T 细胞亚群^[8]。最早的一些研究证实, IL-17 与许多自身免疫性疾病密切相关, 但其在动脉粥样硬化疾病中的作用仍有争议^[9-11]。Kostulas 等^[12]研究表明, 急性脑梗死患者血清 IL-17 水平显著升高, 且与斯堪的纳维亚卒中量表 (SSS) 评分存在相关性。de Boer 等^[13]对接受颈动脉内膜切除术的患者进行观察, 发现易损性斑块患者血清

IL-17 水平明显升高。IL-17 作为炎性因子, 可促进单核细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 β , 并与其发挥协同作用, 进一步加强炎性反应过程; 并通过诱导粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、IL-1 β 和 CXCL2 等分泌参与中性粒细胞的动员、募集及活化; 同时可作用于肠壁上皮肌纤维母细胞, 经核转录因子- κ B (NF- κ B) 和有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 途径刺激单核细胞趋化蛋白 (MCP-1)、IL-6 和基质金属蛋白酶表达。本研究结果显示, IL-17 与粥样斑块的易损性及颈动脉粥样硬化性脑梗死的发生呈显著正相关 ($P < 0.01$), 而 IL-10 与 IL-17 表达水平呈负相关。据此推测: IL-17 的促炎性反应作用是导致动脉粥样硬化及其斑块易损性的重要病理学机制之一; 其血清水平升高不仅可反映粥样斑块易损性, 同时亦提示动脉粥样硬化性脑梗死发生的高危险性。

IL-10 是目前公认的抗炎因子, 参与动脉粥样硬化及脑血管病的病理生理过程。可通过影响核转录因子- κ B 活性从而抑制许多前炎性因子的合成, 如抑制 Th1 型细胞因子的产生 (尤其是 INF- γ)、单核巨噬细胞释放 IL-1、IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和 TNF- α 等, 进而抑制中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等炎性细胞的游走、浸润、增殖及活化。本研究显示, VP 组患者血清 IL-10 水平低于 UVP 组和正常对照组 ($P < 0.01$), 表明高表达的 IL-10 能够增加粥样斑块的非易损性, 减少易损性斑块脱落形成栓子阻塞血管的发生。因此, IL-10 是抑制动脉粥样硬化斑块炎性反应, 预防脑卒中发生的强力抗炎因子。除了可预防脑卒中, IL-10 尚具有抑制脑梗死后炎症反应和免疫损伤的作用: 脑梗死后, IL-10 抑制单核巨噬细胞分泌 IL-6 和 TNF- α , 减少细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)

及基质金属蛋白酶的产生,发挥神经保护作用^[14]。本研究结果表明,急性脑梗死患者血清 IL-10 水平显著低于无症状性颈动脉粥样硬化和正常对照受试者,提示血清 IL-10 水平升高具有预防脑卒中作用。与正常对照组相比,AACI 组及 VP 组患者血清 IL-10 水平均明显降低,血清 IL-17 与 IL-10 水平呈显著负相关,表明 IL-17 具有致动脉粥样硬化作用,体内 IL-17 和(或)IL-10 炎性和(或)抗炎性因子水平失衡可能促进动脉粥样硬化病变进展。

IL-17 和 IL-10 均可通过作用于基质金属蛋白酶而影响粥样硬化斑块的易损性。基质金属蛋白酶对基质具有广泛降解作用,是调节细胞外基质动态平衡的重要酶系^[15],与动脉粥样硬化病理过程密切相关。已知 MMP-12 是由巨噬细胞分泌的弹性蛋白酶^[16-17],可降解多种基质蛋白如弹性蛋白、IV 型胶原蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白和玻连蛋白等。近年研究发现,MMP-12 在动脉粥样硬化的形成及进展过程中均起到重要作用,以高胆固醇喂养的兔的动脉粥样硬化病变区域其表达水平明显上调^[18],通过降解内膜基质和中膜弹力板而促进单核-巨噬细胞、平滑肌细胞迁移至内膜,加速脂纹形成并向纤维性斑块转变^[19]。对本组患者的观察发现,VP 组和 AACI 组患者血清 MMP-12 表达水平显著高于 UVP 组和正常对照组。说明 MMP-12 在动脉粥样硬化进展期(即继发脑梗死期)发挥重要作用,其高表达可增加斑块的易损性,诱发脑梗死。而且,血清 IL-17 表达水平与 MMP-12 呈明显正相关关系,提示:高表达的 IL-17、MMP-12 和低表达的 IL-10 是共同导致动脉粥样硬化及其斑块易损性的发病机制。

综上所述,IL-17 和 MMP-12 表达升高、IL-10 表达水平下降造成炎症和(或)抗炎作用失衡,是促进易损斑块脱落,继而造成脑卒中的危险因素。然而,IL-17 究竟通过何种机制导致斑块的易损性,以及能否将其作为动脉粥样硬化炎症反应治疗的靶点,尚需进行长期且大样本临床观察。

参 考 文 献

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420:868-874.
- [2] van Lammeren GW, Reichmann BL, Moll FL, et al. Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting. *Stroke*, 2011, 42:2550-2555.
- [3] Adams HP Jr, Bendixen BH, Jaap KL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *J Stroke*, 1993, 24:35-41.
- [4] Hua Y. Ultrasonography and its application in carotid atherosclerotic ischemic cerebrovascular disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:346-352. [华扬. 颈动脉粥样硬化性缺血性脑血管病的超声检测与应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:346-352.]
- [5] European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition-relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1995, 10:23-30.
- [6] Galkina E, Kadl A, Sanders J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med*, 2006, 203:1273-1282.
- [7] Kolls JK, Linde A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, 21:467-476.
- [8] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annual Rev Immunol*, 2007, 25:821-852.
- [9] Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med*, 2009, 206:2067-2077.
- [10] Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice. *J Immunol*, 2009, 183:8167-8175.
- [11] Patel DN, King CA, Bailey SR, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-kappaB and C/EBPbeta activation. *J Biol Chem*, 2007, 282:27229-27238.
- [12] Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, et al. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke*, 1999, 30:2174-2179.
- [13] de Boer OJ, van der Meer JJ, Teeling P, et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques. *J Pathol*, 2010, 220:499-508.
- [14] Zhou L, Tang ZY, Xia J, et al. Changes of interleukin-10 in patients with acute cerebral infarction of different volume. *Zhongguo Dong Mai Ying Hua Za Zhi*, 2007, 15:151-152. [周琳, 唐震宇, 夏健, 等. 不同体积脑梗死患者血清白细胞介素 10 含量动态观察. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15:151-152.]
- [15] Lim CS, Shalhoub J, Gohel MS, et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease: a potential therapeutic target? *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8:75-85.
- [16] Shapiro SD, Kobayashi DK, Ley TJ. Cloning and characterization of a unique elastolytic metalloproteinase produced by human alveolar macrophages. *J Biol Chem*, 1993, 268:23824-23829.
- [17] Matsumoto S, Kobayashi T, Katoh M, et al. Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in the aorta of cholesterol-fed rabbits. *Am J Pathol*, 1998, 153:109-119.
- [18] Liang J, Liu E, Yu Y, et al. Macrophage metalloelastase accelerates the progression of atherosclerosis in transgenic rabbits. *Circulation*, 2006, 113:1993-2001.
- [19] Yamada S, Wang KY, Tanimoto A, et al. Matrix metalloproteinase 12 accelerates the initiation of atherosclerosis and stimulates the progression of fatty streaks to fibrous plaques in transgenic rabbits. *Am J Pathol*, 2008, 172:1419-1429.

(收稿日期:2012-04-12)