

- ventricular tropomyosin and Tn-I in the developing and adult bovine and human hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*,1984,16(7):643-657.
- [16] Anderson PAW, Malouf NN, Oakeley AE, et al. Troponin T isoform expression in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle[J]. *Circ Res*,1991,69(5):1226-1233.
- [17] Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,1997,34(1):1-66.
- [18] Hood D, van Lente F, Estes M. Serum enzyme alterations in chronic muscle disease. A biopsy-based diagnostic assessment[J]. *Am J Clin Pathol*,1991,95(3):402-407.
- [19] Aggarwal R, Lebiecz-Odrobina D, Sinha A, et al. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies[J]. *J Rheumatol*, 2009,36(12):2711-2714.
- [20] Pdw K, Bruekner FE, Nisbet JA, et al. Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease; relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin[J]. *Ann Rheum Dis*,2000,59(9):750-751.
- [21] Rasmussen LH, Madsen HN, Ladefoged SD. Creatine phosphokinase MB and lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in polymyositis[J]. *Stand J Rheumatol*, 1985,14(4):427-430.
- [22] Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury[J]. *CMAJ*,2005,173(10):1191-1202.
- [23] Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis[J]. *Clin Chim Acta*,2001,306:27-33.
- [24] Cox FM, Delgado V, Verschuuren JJ, et al. The heart in sporadic inclusion body myositis: a study in 51 patients[J]. *J Neurol*,2010,257(3):447-451.
- [25] Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease[J]. *Cardiovasc Res*,2017,113(14):1708-1718.
- [26] Fisher C, Agrawal S, Wong WM, et al. Clinical observations on the significance of raised cardiac troponin-T in patients with myositis of varying etiologies seen in rheumatology practice[J]. *Clin Rheumatol*,2010,29(10):1107-1111.
- [27] Wens SC, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in pompe disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*,2016,9(1):6-13.
- [28] Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2018,57(6):1041-1046.
- [29] Schwarzmeier JD, Hamwi A, Preisel M, et al. Positive troponin T without cardiac involvement in inclusion body myositis[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(8):917-921.
- [30] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*,2012,33(20):2551-2567.
- [31] Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review)[J]. *Int J Mol Med*,2018,41(2):599-614.
- [32] Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome[J]. *Clin Biochem*,2017,50(13-14):797-803.
- [33] López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin[J]. *Eur J Heart Fail*,2015,17(4):385-392.
- [34] Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, et al. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years[J]. *Heart Fail Clin*,2018,14(1):75-92.
- [35] Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,60(14):1249-1256.
- [36] de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population[J]. *J Intern Med*, 2012, 272(1):55-64.
- [37] Lim Y, Lee DY, Lee S, et al. Identification of autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2002,295(1):119-124.
- [38] Dhir T, Jiang N. Misleading elevation of troponin T caused by polymyositis[J]. *Int J Biomed Sci*,2013,9(2):107-111.
- [39] Michael H, James BL, Ariane LH, et al. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity[J]. *Ann Rheum Dis*,2015,74(5):795-798.
- [40] Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic approach to cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies. A strategy combining cardiac troponin I but not T assay with other methods[J]. *Int Heart J*,2018,59(2):256-262.

收稿日期:2019-07-06

## 斑块侵蚀发病机制的最新研究进展

吕颖 胡思宁 于波 贾海波

(哈尔滨医科大学附属第二医院内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 斑块侵蚀是导致急性冠脉综合征的另一重要原因,目前针对斑块侵蚀病变的发生和发展过程尚不清楚。血流紊乱会激活内皮细胞 Toll 样受体 2,介导内皮细胞凋亡、剥脱,作为斑块侵蚀病变发生的启动因素。透明质酸和多功能蛋白聚糖代谢障碍、细胞外基质发生重构,在斑块侵蚀病变进程中发挥核心作用。中性粒细胞形成胞外诱捕网,释放细胞活性成分,进一步损伤内皮细胞,促进血栓形成。现主要从以上三方面对斑块侵蚀病变形成的可能机制及假说进行综述。

**【关键词】** 急性冠脉综合征;斑块侵蚀;血流紊乱;透明质酸;中性粒细胞胞外诱捕网

基金项目:国家重点研发计划资助(2016YFC1301100);国家自然科学基金(81671763)

通讯作者:贾海波, E-mail: jhb101180@163.com

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.020

## Pathogenic Mechanisms of Plaque Erosion

LÜ Ying, HU Sining, YU Bo, JIA Haibo

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Plaque erosion is currently thought to be another important cause of acute coronary syndrome, yet we lack understanding of its mechanisms. The flow perturbation activates the Toll-like receptor 2 of endothelial cells and mediates the apoptosis and exfoliation of endothelial cells as the starting factors for the occurrence of plaque erosion lesions. Hyaluronic acid and multifunctional proteoglycan metabolic disorders, and reconstruction of extracellular matrix played the key roles in lesion process. Neutrophil extracellular traps formation appeared to contribute more prominently to release cellular active ingredients and further impaired endothelial cells. Thus, in this article, we reviewed the current mechanisms and hypotheses of plaque erosion mainly from the above three aspects.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Plaque erosion; Flow perturbation; Hyaluronic acid; Neutrophil extracellular traps

作为冠心病中最严重的类型,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是引起心脏性死亡、猝死发生的主要原因。长期以来,斑块破裂(plaque rupture, PR)被认为是导致 ACS 的主要病理机制。但尸检研究表明,并非所有的心脏性猝死和心肌梗死都是由 PR 导致的,由斑块侵蚀(plaque erosion, PE)继发血栓形成导致 ACS 事件发生也绝非少数<sup>[1]</sup>。

近年来,众多关于“易损斑块”的研究表明其病变特征为薄纤维帽破裂伴大量巨噬细胞浸润,富含脂质坏死核心,平滑肌细胞较少且凋亡严重,透明质酸含量极少,主要形成红色血栓<sup>[1-2]</sup>。此外,“易损斑块”的炎症反应重,胶原合成减少,胶原蛋白酶生成增加,影响斑块纤维帽的生物力学完整性。易损斑块发生破裂后,促炎细胞因子大量释放,组织因子的表达明显上调,诱发血栓形成。在“易损斑块”的治疗方面,众多动物实验和临床研究表明,降脂治疗可抑制炎症进展,减少脂质沉积,强化斑块纤维帽,防止 PR 的发生<sup>[2]</sup>。

随着降脂策略的广泛应用,PE 致心血管事件的严重性逐渐被凸显。尸检研究表明 PE 的病变特征与 PR 截然不同,PE 的纤维帽完整,富含平滑肌细胞和细胞外基质,伴有内皮细胞的凋亡和缺失,巨噬细胞浸润少见,脂质坏死核心极少见,主要形成白色血栓<sup>[1-2]</sup>。此外,近年来,光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT)以其高分辨率的优势使得在体识别 PE 成为可能。针对 126 例 ACS 患者的 OCT 在体影像学研究表明,约 1/3 的 ACS 患者斑块表面纤维帽完整,未发现破裂口,因此造成事件发生的罪犯斑块为 PE。与 PR 相比,PE 病变的罪犯血管狭窄程度轻,管壁结构完整,且患者年龄相对年轻化,女性和吸烟患者较多<sup>[3]</sup>。基于 PE 与 PR 病变形态及临床特征

的差异性,传统治疗策略并不能明显降低 PE 的发生率。因此,明确 PE 病变的病理机制对于 PE 的精准诊疗至关重要。然而,目前 PE 病变的具体机制尚存争议,有待进一步研究和探讨,现就目前已有的研究结果和机制假说进行初步汇总和整理。

### 1 血流紊乱与内皮细胞激活

最新研究表明血流紊乱与内皮细胞 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 的激活是导致 PE 病变发生的重要因素<sup>[4-5]</sup>。人冠状动脉血管在体研究表明,在血管狭窄病变远端存在血流异常,而此处凋亡的内皮细胞数量明显增多<sup>[6]</sup>,更易发生侵蚀病变。体外细胞实验和动脉粥样硬化小鼠在体实验研究均表明血流紊乱区域的内皮细胞高表达 TLR2<sup>[7]</sup>。有学者认为侵蚀病变的可能机制是血流紊乱激活内皮细胞 TLR2,介导内皮细胞受损、凋亡和剥脱,最终导致血栓形成。

TLR2 作为 Toll 样受体家族中的一员,众多研究表明 TLR2 参与动脉粥样硬化进程并在其中发挥重要作用。许多内源性和外源性配体均可导致 TLR2 的激活,如 TLR2 可通过清道夫受体 CD36 结合氧化的低密度脂蛋白,导致泡沫细胞生成和炎症反应<sup>[8-9]</sup>; TLR2 激动剂脂磷壁酸或 Pam3CSK4 可活化内皮细胞,导致内皮细胞功能紊乱,同时伴有 E-选择素和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达的上调、内质网应激、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生,最终导致细胞凋亡<sup>[5]</sup>。外源性给予 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠 TLR2 激动剂 Pam3CSK4 后,小鼠血管动脉粥样硬化程度明显增加<sup>[7]</sup>。在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化相关研究中发现,激活 TLR2 可导致 ROS 的大量生成,促进白介素-6 依赖的平滑肌细胞迁移,显著增加斑块面积,促进新生内膜生成<sup>[10-11]</sup>。

Libby 教授团队通过袖套加压处理小鼠颈总动脉

的方法创建血流紊乱动物模型,研究发现在动脉袖套加压处理血管下游存在血流紊乱环境,血管内皮细胞 TLR2 表达明显上调,E-选择素、VCAM-1 表达升高,内皮细胞之间的连续性明显受损,存在大量内皮细胞凋亡和剥脱。此外,黏附分子和白介素-8 等化学诱导信号表达升高,可能与后续平滑肌细胞和中性粒细胞的募集和活化有关<sup>[4]</sup>。基于上述研究结果,Libby 教授团队认为血流紊乱可导致内皮细胞 TLR2 的激活,作为 PE 病变发生的启动因素,具有重要的作用。

## 2 透明质酸代谢异常与细胞外基质重构

在正常生理情况下,平滑肌细胞位于血管中膜层。当动脉粥样硬化发生时,平滑肌细胞可迁移到内膜层,分泌大量的细胞外基质。细胞外基质作为细胞赖以生存的微环境,在维持细胞正常结构和功能方面具有重要作用。尸检研究发现,与破裂斑块相比,侵蚀斑块中存在平滑肌细胞的过度增殖迁移,细胞外基质结构和组分发生改变,主要表现为透明质酸和多功能蛋白聚糖的大量聚集<sup>[2]</sup>。透明质酸和多功能蛋白聚糖作为细胞外基质的重要组成成分,在众多血管性疾病中发挥作用<sup>[12-13]</sup>。目前针对多功能蛋白聚糖研究较少,研究热点主要聚焦于透明质酸。

透明质酸作为一种细胞外基质糖胺聚糖,由不同类型的细胞合成,如平滑肌细胞、内皮细胞、白细胞和血小板等<sup>[14]</sup>。正常生理情况下,透明质酸作为一种完整大分子糖胺聚糖,发挥抗炎和抑制氧化损伤的作用。当机体发生病变时,透明质酸被分解为小分子片段,通过与透明质酸受体结合,发挥促炎和诱导细胞死亡的作用。透明质酸的分解主要依赖透明质酸酶,其中包括透明质酸酶 1 和透明质酸酶 2。目前存在一系列透明质酸相关受体蛋白,其中 CD44 作为一种最主要的透明质酸结合蛋白,在透明质酸介导的细胞功能改变方面发挥重要作用<sup>[15]</sup>。此外,透明质酸可与纤维蛋白、纤维蛋白原和纤维粘连蛋白等相互作用,构建临时微环境,诱导血栓形成<sup>[14]</sup>。

目前国际上尚无统一的 PE 动物模型,人们在构建 PE 动物模型的探索研究中发现,增生内膜中透明质酸大量聚集,中性粒细胞募集,内皮细胞损伤凋亡,血栓形成是 PE 动物模型构建成功的必备条件<sup>[4]</sup>。最新研究表明,与正常人、稳定型心绞痛患者相比,ACS 患者存在透明质酸代谢异常,其中 PE 患者外周血白细胞中透明质酸酶 2 和 CD44 异构体 6 表达水平显著升高,这种升高现象在吸烟患者中更加明显。该研究从 PE 病变大量聚集透明质酸这一病理现象入手,深入探究,结合临床,目标定位到调控透明质酸代谢的具体细胞类型及具体靶向基因的改变,具有重要的意义。此外,进一步研究表明 PE 患者外周血白细胞结合血小板的能力更强,表明高表达透明质酸酶 2 与透

明质酸的酶解密切相关<sup>[16]</sup>。上述最新研究结果表明在 PE 病变中透明质酸代谢异常具有核心作用。因此,深入阐明透明质酸的作用及调控透明质酸代谢的关键分子将为治疗或延迟 PE 病变血栓发生提供新思路。

## 3 中性粒细胞胞外诱捕网与血栓形成

巨噬细胞一直被认为在动脉粥样硬化斑块形成、进展和破裂过程中发挥重要作用。但除巨噬细胞外,一些其他免疫细胞如肥大细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞等同样参与动脉粥样硬化进程,并在其中扮演着重要角色<sup>[17]</sup>。最新研究表明,中性粒细胞的募集活化与 PE 病变血栓事件的发生关系密切。

中性粒细胞是机体抵抗病原微生物入侵的第一道防线,可通过合成多种胞质颗粒蛋白、蛋白水解酶以及 ROS 攻击病原微生物,激活免疫应答,维持机体稳态。中性粒细胞激活后可释放出细胞内颗粒蛋白和染色质,形成一种特殊的胞外网状结构,称为中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。这一过程不同于细胞凋亡和坏死,是一种新的细胞死亡程序,称为 NETosis<sup>[18]</sup>。正常情况下 NETosis 作为重要的先天免疫应答机制捕获病原体,杀灭细菌<sup>[19]</sup>。

此外,中性粒细胞还参与癌症、自身免疫性疾病和慢性炎症疾病进程,并在动脉粥样硬化病变过程中也具有重要作用<sup>[20]</sup>。通过对 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠注射 NETs 抑制剂 CL-肽,可显著抑制体内 NETs 的形成,减少中性粒细胞和巨噬细胞的募集,抑制  $\alpha$  干扰素的表达,减少动脉粥样硬化病变范围,降低动脉粥样硬化病变负荷,抑制血栓形成<sup>[21]</sup>。

研究表明中性粒细胞参与 PE 病变形成并发挥重要作用。与稳定纤维斑块和易损斑块相比,有侵蚀倾向的纤维斑块和侵蚀斑块血管管腔表面的中性粒细胞含量较高,在侵蚀斑块的附壁血栓中也存在大量的中性粒细胞<sup>[4]</sup>。人体血样研究结果显示,与 PR 患者相比,PE 患者外周血髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)表达水平显著升高。MPO 是一种血红素氧化酶,主要表达于中性粒细胞嗜天青颗粒中。通过对人 PE 病变染色分析发现,凋亡的内皮细胞高表达 TLR2,周围存在大量中性粒细胞和 NETs,高表达 MPO<sup>[4]</sup>。体外研究显示 MPO 可产生 ROS 诱导内皮细胞凋亡<sup>[22]</sup>。通过中性粒细胞与内皮细胞体外共培养发现,高表达 MPO 的中性粒细胞可诱导氧化剂次氯酸的大量生成,对内皮细胞造成损伤<sup>[23]</sup>。此外,活化的内皮细胞可释放相关细胞因子如白介素-8 等,促进中性粒细胞的募集和黏附,导致 NETs 生成增加,进一步加剧内皮细胞损伤<sup>[23]</sup>。

NETs 可通过多种机制促进血栓生成。细胞外核

酸可结合血小板、凝血因子和血管性血友病因子,构建凝血微环境,并为后续血栓形成提供骨架<sup>[24]</sup>。中性粒细胞蛋白酶和细胞外组蛋白可激活血小板,加速血栓形成<sup>[25]</sup>。组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶和 MPO 均可诱导内皮细胞产生组织因子,启动凝血过程<sup>[26]</sup>。临床研究也表明 NETs 在冠心病患者血栓形成、静脉血栓性疾病和其他血栓性疾病中发挥重要作用<sup>[27-28]</sup>。分析 ACS 患者罪犯病变部位血栓组织,发现中性粒细胞弹性蛋白酶、MPO、组蛋白和游离 DNA 等 NETs 相关标志物的表达水平明显升高。与非罪犯血管相比,ACS 罪犯血管管腔血中 NETs 相关标志物的表达水平明显升高,分离获取的 NETs 中存在组织因子<sup>[29]</sup>。基于 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床研究表明,血栓组织中 NETs 表达水平较高的患者,心肌梗死面积更大,ST 段回落更迟<sup>[30]</sup>。

#### 4 总结

PR 和 PE 是导致 ACS 的两种主要病理机制,目前关于 PR 的机制研究和临床治疗策略均已取得显著进展,然而针对 PE 的相关研究仍有待进一步探索和明确。基于 PE 与 PR 截然不同的病理特征,明确 PE 的具体发生和发展机制,寻找敏感而特异的生物标志物及特征性靶向治疗药物,建立完备的 PE 诊断和治疗策略,对实现 ACS 精确医学诊疗的目标具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Jia H, Kubo T, Akasaka T, et al. Optical coherence tomography guidance in management of acute coronary syndrome caused by plaque erosion[J]. Circ J, 2018, 82(2):302-308.
- [2] Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes[J]. Circ Res, 2019, 124(1):150-160.
- [3] Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(19):1748-1758.
- [4] Franck G, Mawson T, Sausen G, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice; implications for superficial erosion[J]. Circ Res, 2017, 121(1):31-42.
- [5] Quillard T, Araujo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment; implications for superficial erosion[J]. Eur Heart J, 2015, 36(22):1394-1404.
- [6] Giannopoulos AA, Antoniadis AP, Croce K, et al. Erosion of thin-cap fibroatheroma in an area of low endothelial shear stress; anatomy and local hemodynamic environment dictate outcomes[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9:e77-e78.
- [7] Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2[J]. J Clin Invest, 2005, 115(11):3149-3156.
- [8] Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to ox-LDL in humans[J]. Hum Immunol, 2014, 75(4):322-329.
- [9] Huang B, Park DW, Baek SH. TRIF is a regulator of TLR2-induced foam cell formation[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4):3329-3335.
- [10] Lee GL, Chang YW, Wu JY, et al. TLR2 induces vascular smooth muscle cell migration through cAMP response element-binding protein-mediated interleukin-6 production[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(11):2751-2760.
- [11] Liu X, Ukai T, Yumoto H, et al. Toll-like receptor 2 plays a critical role in the progression of atherosclerosis that is independent of dietary lipids[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1):146-154.
- [12] Wight TN. A role for proteoglycans in vascular disease[J]. Matrix Biol, 2018, 71-72:396-420.
- [13] Grandoch M, Bollyky PL, Fischer JW. Hyaluronan: a master switch between vascular homeostasis and inflammation[J]. Circ Res, 2018, 122(10):1341-1343.
- [14] Wight TN. Provisional matrix: a role for versican and hyaluronan[J]. Matrix Biol, 2017, 60-61:38-56.
- [15] Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases[J]. Physiol Rev, 2011, 91(1):221-264.
- [16] Pedicino D, Vinci R, Giglio AF, et al. Alterations of hyaluronan metabolism in acute coronary syndrome; implications for plaque erosion[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(13):1490-1503.
- [17] Döring Y, Drechsler M, Soehnlein O, et al. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2):288-295.
- [18] Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. J Cell Biol, 2010, 191(3):677-691.
- [19] Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. Circ Res, 2017, 120(4):736-743.
- [20] Yipp BG, Petri B, Salina D, et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo[J]. Nat Med, 2012, 18(9):1386-1393.
- [21] Knight JS, Luo W, O'Dell AA, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2014, 114(6):947-956.
- [22] Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression; involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7):1309-1314.
- [23] Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death[J]. FEBS Lett, 2010, 584(14):3193-3197.
- [24] McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice[J]. Blood, 2017, 129(10):1357-1367.
- [25] Gould TJ, Vu TT, Swystun LL, et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9):1977-1984.
- [26] Yang X, Li L, Liu J, et al. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF-κB and AP-1[J]. Thromb Res, 2016, 137:211-218.
- [27] Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in nets[J]. Blood, 2014, 123(18):2768-2776.
- [28] Borissoff JJ, Joosen IA, Versteilen MO, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(8):2032-2040.
- [29] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2015, 36(22):1405-1414.
- [30] Mangold A, Alias S, Scherz T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. Circ Res, 2015, 116(7):1182-1192.

收稿日期:2019-07-02