

· 基础研究 ·

## Tenascin-X 蛋白及 CD34 在动脉粥样斑块形成过程中的表达及相关的实验研究

周 明, 黄君文, 陈 婷, 宋佳成, 马占龙\*

南京医科大学第一附属医院影像科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:检测肌腱糖蛋白(X(Tenascin-X, TNX)与血管内皮细胞标志物 CD34 在 ApoE 基因敲除小鼠 (apolipoprotein E gene knock out mice, ApoE<sup>-/-</sup> mice) 动脉粥样硬化斑块形成过程中的动态表达及探讨两者的相关性。方法:高脂饲养 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠建立动脉粥样硬化动物模型为实验组, 普通饲料喂养的 C57BL/6 小鼠为对照组。分别于喂养第 8、12、20、28、36 周时测量血脂水平, 采集主动脉血管标本, 油红 O 染色和 HE 染色观察主动脉的病理学改变并进行计量组织学及免疫组化分析。结果:实验组低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平在各期中均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。随着造模时间的延长, 实验组斑块面积及斑块面积/管腔面积比值不断增加 (斑块面积:  $F=31.473, P < 0.001$ ; 斑块面积/管腔面积:  $F=178.422, P < 0.001$ )。斑块内 TNX 与 CD34 的表达量随着饲养时间的增加而增多, 两者均在 36 周时表达最多, 并且 TNX 与 CD34 阳性微血管均在纤维帽及脂质核心周围高表达且呈正相关 ( $r=0.87, P < 0.001$ )。而对照组中未见明显斑块形成。结论: Tenascin-X 和 CD34 的表达量随着斑块进展而增多, 且两者在斑块中的表达区域相似。TNX 可能与斑块稳定性密切相关。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; ApoE 基因敲除小鼠; Tenascin-X; 血管形成

**[中图分类号]** R363

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)02-181-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190204

## Expression and correlation of tenascin-X and CD34 in atherosclerotic plaque formation

Zhou Ming, Huang Junwen, Chen Ting, Song Jiacheng, MA Zhanlong\*

Department of radiology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To detect dynamic expression of Tenascin-X (TNX) and CD34 (marker of vascular endothelial cell) and explore the correlation of both in formation of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E gene knockout mice (ApoE<sup>-/-</sup> mice). **Methods:** The experimental group of atherosclerotic model was established in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed with a high-fat diet, and the normal C57BL/6 mice fed with normal diet served as the control group. Blood lipid levels were measured and blood samples of aorta were collected at 8 th, 12 th, 20 th, 28 th, and 36 th week after feeding respectively. Oil red O staining and HE staining were used to observe the pathological changes of the aorta, and the quantitative histological and immunohistochemical were analysed meanwhile. **Results:** The experimental group of low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC) levels in each period were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). With the extension of modeling time, the plaque area and plaque area/lumen area ratio were continually increased in experimental group (plaque area:  $F=31.473, P < 0.001$ ; plaque area/lumen area:  $F=178.422, P < 0.001$ ). The expression quantities of TNX and CD34 increased along with feeding time extendings, and both of them were most expressed at 36 weeks. The TNX and CD34 positive microvessels were highly expressed around the fibrous cap and lipid core, and both were positively correlated ( $r=0.87, P < 0.001$ ). However, there were no significant formation of plaques seen in the control group. **Conclusion:** The expression of Tenascin-X and CD34 increased with the progress of plaque, and the expression sites of Tenascin-X and CD34 in plaque were similar. TNX may be closely related to plaque stability.

**[Key words]** atherosclerosis; ApoE gene knocked out mice; Tenascin-X; angiogenesis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02): 181-186]

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81471723)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: mazhanlong@126.com

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是血管内皮细胞激活和氧化低密度脂蛋白沉积引起动脉壁的慢性、进展性疾病。斑块的不稳定性引发糜烂、破裂和血栓形成是心脑血管疾病的主要危险因素<sup>[1]</sup>。近年来研究表明斑块内新生血管增多也是斑块不稳定性的因素之一,斑块内新生血管密度较大的区域发生斑块内出血的风险也相应增加<sup>[2-3]</sup>,因此斑块中的新生血管形成及影响因素对斑块稳定性的影响具有重要意义。肌腱蛋白X(Tenascin-X, TNX)是一个多功能的细胞外基质糖蛋白,早期研究发现TNX可通过结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)从而促进血管形成<sup>[4]</sup>。在外周神经及角膜血管的形成中, TNX扮演重要角色,均促进其血管形成<sup>[5-6]</sup>。目前, TNX在埃莱尔-当洛综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、肝脏代谢及部分肿瘤中研究较多<sup>[7-9]</sup>。本研究首次探讨TNX与CD34在AS斑块中的动态表达及两者相关性。为TNX与血管形成之间关系的研究提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

6周龄体重18~21 g之间的雄性SPF级ApoE<sup>-/-</sup>小鼠为实验组(北京维通利华实验动物技术有限公司),同周龄及体重范围的雄性SPF级野生型C57BL/6小鼠为对照组(南京医科大学动物中心),因考虑到老鼠饲养过程中容易死亡,故两组小鼠总量均超过所需要研究的小鼠数量,本实验中两组小鼠均为35只(共70只,14笼,5只/笼,所需研究数量为50只)。实验组给予高脂饲料喂养(基础饲料+0.25%胆固醇+15%脂肪,南京协同医药生物公司),对照组给予普通饲料喂养。两组饲养环境温度为22~25℃,相对湿度60%,光照12 h/d。定期每月测量实验组小鼠体重,分别于喂养的第8、12、20、28、36周测量各时期血脂水平并提取主动脉血管标本,显微镜下测量斑块面积、斑块面积与管腔面积比值和观察斑块病理学改变,以对照组血脂水平为标准来检测实验组AS模型建立情况。

TNX抗体、CD34抗体(Novus公司,美国),石蜡切片机(M2243)、冰冻切片机(CM1950)(Lecia公司,德国),显微镜(BX43, Olympus公司,日本)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 体重测量

每月按时记录实验组小鼠体重,取其平均值作为该月小鼠的生长体重。

#### 1.2.2 血脂测量

两组小鼠分别于饲养8、12、20、28、36周时处死,每组各5只,采血前禁食12 h。10%水合氯醛为麻醉剂(计量:0.3 mL/100 g),使用摘眼球取血法。分离血清,通过全自动生化分析仪检测血清低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平。

#### 1.2.3 病理学检测

采血后过量麻醉小鼠,心脏充分灌流后取出主动脉弓部血管,10%甲醛浸润24 h,二甲苯透明,石蜡包埋,制作各时期的标本切片,厚度为3 μm。①HE染色:按照具体操作流程进行二甲苯脱蜡切片,酒精脱水,使用苏木素水溶液和酒精伊红液染色,光镜下观察斑块的病理学改变。并使用Image Pro Plus 6.0软件测量主动脉管腔面积(lumen area, LA)、斑块面积(plaque area, PA)及斑块面积/管腔面积比(plaque area/lumen area, PA/LA),具体方法为每只老鼠测量5张切片,取其平均值。②免疫组化分析:一抗为大鼠抗小鼠的TNX抗体和兔抗小鼠的CD34抗体,二抗为羊抗大鼠IgG和羊抗兔IgG,抗体采用磷酸盐缓冲液(PBS)稀释, TNX抗体稀释比例为1:100, CD34抗体稀释比例为1:200。两者阳性表达均呈棕黄色,并用Image Pro Plus软件进行半定量分析<sup>[10]</sup>。每个时期选取4张切片计算阳性面积比(阳性反应面积/总测量面积),取其平均值,比值越大,表明斑块中的TNX与CD34相对含量越高。③对油红O染色:取新鲜组织标本制作冷冻切片,60%的异丙醇浸洗10 min,油红O染液染色10 min, Mayer苏木精复染1 min,水洗,甘油明胶封片,观察斑块中脂质的分布情况。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS18.0软件进行数据处理,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,多组中的两两比较采用最小显著性法(LSD),利用Pearson做相关分析,  $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验组小鼠不同时期体重变化

总体而言,小鼠体重在饲养前4个月中为体重增长期,在饲养6个月时稍降低,在饲养4个月后平均体重维持在(30.92 ± 0.55)g(1~9月测量数量分别为:35、35、30、25、25、19、18、12、10 g),测量数量根据实验所用剩余数量和小鼠自然死亡数量决定(图1)。

### 2.2 两组小鼠不同时期血脂比较

实验组小鼠TC、LDL水平较同周龄对照组小鼠均升高( $P < 0.05$ ),而TG和HDL水平仅在第28周和第36周较对照组升高( $P < 0.05$ ),其余时期TG及HDL水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.3 实验组小鼠主动脉血管HE染色和油红O染色的病理学表现

总体来说,从饲养8~36周间,实验组斑块体积不断增大、坏死物质增多、纤维帽变薄、管腔狭窄度增加。而对照组主动脉内膜细胞排列整齐,无斑块形成。油红O染色显示斑块中脂质成分被染成红色,饲养36周的斑块脂质成分较28周的脂质成分

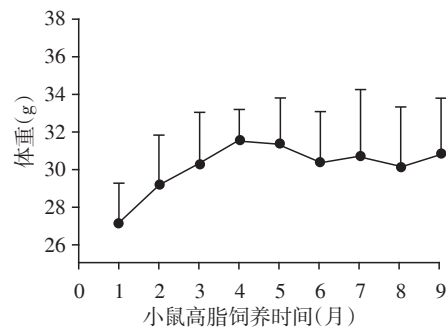


图1 ApoE基因敲除小鼠体重变化

Figure 1 The weight change in ApoE gene knocked out mice

表1 不同饲养时间两组小鼠血脂水平

Table 1 Blood lipid levels in two groups of mice at different feeding times (n=5, mmol/L)

组别	TC	TG	HDL	LDL
对照组				
8周	2.51 ± 0.15	0.54 ± 0.09	1.44 ± 0.14	0.74 ± 0.08
12周	2.92 ± 0.56	0.63 ± 0.17	1.50 ± 0.17	0.83 ± 0.12
20周	3.57 ± 0.19	0.67 ± 0.11	1.77 ± 0.20	1.13 ± 0.09
28周	3.70 ± 0.11	0.79 ± 0.15	1.98 ± 0.12	1.35 ± 0.15
36周	4.03 ± 0.10	0.82 ± 0.18	2.14 ± 0.09	1.58 ± 0.18
实验组				
8周	13.99 ± 0.85**	0.63 ± 0.15	1.43 ± 0.19	8.50 ± 1.04**
12周	17.46 ± 1.79**	0.75 ± 0.14	1.54 ± 0.11	10.65 ± 0.66**
20周	22.39 ± 1.61**	0.81 ± 0.10	2.01 ± 0.15	11.37 ± 0.27**
28周	26.82 ± 1.74**	1.37 ± 0.12*	2.49 ± 0.17*	12.91 ± 0.55**
36周	29.05 ± 2.11**	1.95 ± 0.10**	2.85 ± 0.12**	13.83 ± 0.61**

与同周龄对照组小鼠比较,\*\* $P < 0.01$ ,\* $P < 0.05$ 。

增多(图2)。

### 2.4 实验组小鼠各时期AS斑块面积

实验组自喂养8周起开始有斑块形成,随着饲养时间延长,LA差异未见明显变化( $F=0.033$ ,  $P=0.998$ ),而PA和PA/LA比值不断增加(PA:  $F=31.473$ ,  $P < 0.001$ ; PA/LA:  $F=178.422$ ,  $P < 0.001$ ),PA组间比较,除了8周和12周比较未达到统计学意义( $P > 0.05$ ),其余各时期比较,以及PA/LA任意两时期比较均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),而对照组各时期主动脉未见明显斑块形成(表2)。

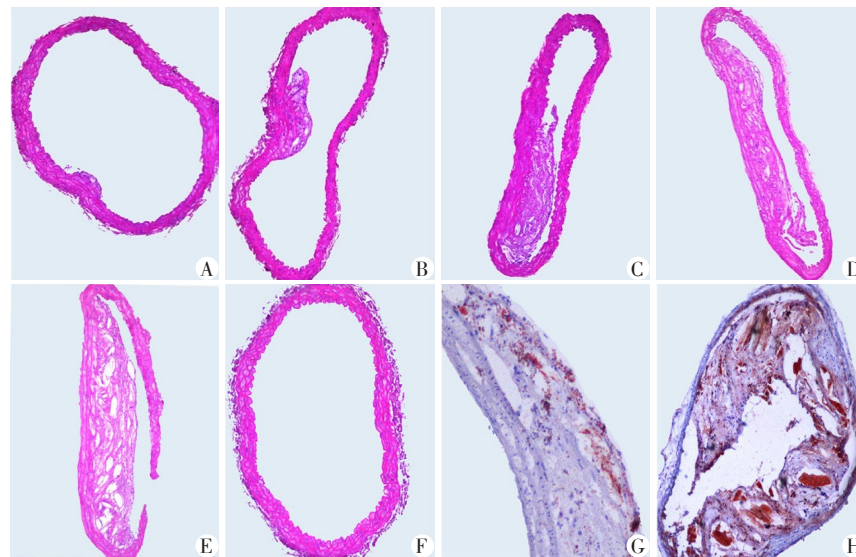
### 2.5 实验组小鼠斑块内TNX与CD34免疫组化阳性面积比比较及各时期的免疫组化染色

光镜下实验组各周小鼠主动脉均有TNX和CD34表达(图3),Pearson相关分析显示TNX与CD34在各个时期中的炎性表达率呈正相关( $r=0.87$ ,  $P < 0.001$ ),且两者的表达区域相似,均在纤维帽及脂质核心周围表达显著。随着AS斑块的进展,

TNX和CD34表达均明显增多(TNX:  $F=125.567$ ,  $P < 0.001$ , CD34:  $F=61.967$ ,  $P < 0.001$ ,图4),其中TNX在任意两时期的表达均有统计学差异(高脂饲养8~12周TNX对应的阳性面积比:  $0.054 \pm 0.006$  vs.  $0.146 \pm 0.024$  vs.  $0.213 \pm 0.011$  vs.  $0.322 \pm 0.029$  vs.  $0.541 \pm 0.074$ ),而CD34表达明显升高,8周与12周、20周与28周之间且具有统计学差异(高脂饲养8~12周CD34对应阳性面积比:  $0.150 \pm 0.033$  vs.  $0.198 \pm 0.013$  vs.  $0.220 \pm 0.013$  vs.  $0.387 \pm 0.055$  vs.  $0.411 \pm 0.032$ )。

## 3 讨论

不稳定斑块的主要特征包含斑块增长速度加快伴随着周围血管重塑、炎性细胞增加、以及低氧核心和滋养血管的快速生长。但是新生血管往往不成熟、通透性大,有利于炎性细胞及红细胞渗入斑块中和诱发斑块内出血及破裂,导致管腔进一



A~F: 实验组饲养8周内膜局部脂质沉积增厚;12周时斑块内胶原纤维增生,出现少许脂质核心;20周时纤维帽局部变薄,连续性中断;28周时斑块局部断裂,局部可见胆固醇结晶堆积;36周时斑块体积明显变大,坏死核心增大,管腔明显狭窄,甚至闭塞;对照组血管内膜细胞排列整齐,无斑块形成( $\times 100$ );G、H:28周和36周的油红O染色( $\times 200$ ):斑块中红色成表脂质成分,36周时斑块中脂质成分较28周增多。

图2 ApoE基因敲除小鼠主动脉HE染色和油红O染色

Figure 2 Observation of aorta by HE staining and oil red O staining in ApoE gene knocked out mice

表2 实验组小鼠各时期斑块测量比较

Table 2 Comparison of plaque measurement in the experimental group of mice ( $n=25, \text{mm}^2$ )

饲养周期	PA	LA	PA/LA
8周	$0.03 \pm 0.01$	$0.79 \pm 0.15$	$0.04 \pm 0.01^*$
12周	$0.10 \pm 0.03^*$	$0.80 \pm 0.23$	$0.12 \pm 0.01^*$
20周	$0.25 \pm 0.08^*$	$0.83 \pm 0.21$	$0.28 \pm 0.25^*$
28周	$0.48 \pm 0.11^*$	$0.81 \pm 0.20$	$0.52 \pm 0.08^*$
36周	$0.67 \pm 0.12^*$	$0.78 \pm 0.22$	$0.87 \pm 0.07^*$

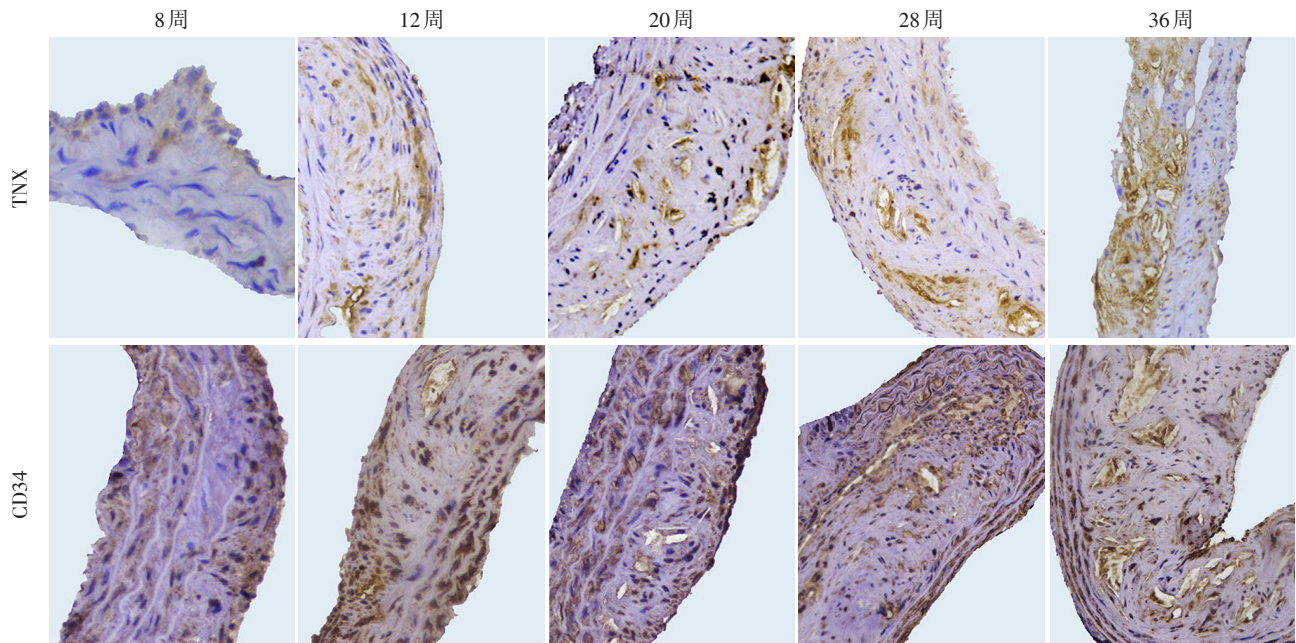
\*:LSD分析任意两时期比较, $P < 0.05$ 。

步狭窄或栓塞事件的发生<sup>[11]</sup>。本研究首次证实了TNX在AS斑块中的表达,在8~20周以纤维为主的稳定斑块中,TNX和CD34两者的表达量相对较少,而在28周和36周进展期斑块中,两者表达量却显著增加。本研究中CD34的总体表达也与冠状动脉粥样硬化不同时期斑块中的表达趋势相似<sup>[12]</sup>,这表明TNX同CD34均与斑块的不稳定性密切相关。腱糖蛋白家族(tenascins, TNS)是细胞外基质蛋白中的重要组成部分,目前其成员包括TNS-X、TNS-C、TNS-R、TNS-Y和TNS-W。TNX是其TNS中结构上最大的成员,主要表达在心肌、骨骼肌中。参与细胞的繁殖、迁移、分化、凋亡和调节细胞外基质中胶原蛋白及弹性纤维的结构和稳定性<sup>[9,13]</sup>,TNX基因的突变会导致埃莱尔-当洛综合征,TNX也可刺激TGF $\beta$ 1促进上皮到间质的转变<sup>[7]</sup>。

既往研究显示AS斑块新生血管主要由低氧和炎症等因素诱导形成<sup>[2]</sup>。Ikuta等<sup>[4]</sup>研究证明体内的TNX均可与VEGF-B、VEGF-A结合,并且通过VEGF-1/Flt-1受体与VEGF-B结合可刺激血管内皮细胞的合成,TNX片段在体内也同样促进内皮细胞生成与血管形成<sup>[14]</sup>。在老鼠胚胎心脏发展中,TNX作为血管发展的起点<sup>[4]</sup>。Sakai等<sup>[5]</sup>在外周神经中研究表明TNX主要由施万细胞和成纤维细胞产生,并且涉及血管形成。在角膜血管形成中,TNX同样也是通过与VEGF-A结合促进角膜新生血管形成<sup>[6]</sup>。

VEGF是胚胎形成阶段血管形成及内皮细胞分化的关键调节因子,也参与多种疾病病理状态下的血管新生<sup>[15]</sup>。在AS斑块中,VEGF高表达,且与斑块新生血管分布高度一致且呈正相关,其作用是增加斑块毛细血管密度并促进新生血管向内膜衍生<sup>[1,16]</sup>。其受体VEGF-1和VEGF-2也均存在于斑块中<sup>[16-17]</sup>。VEGF可以激活细胞内多个信号传导机制来诱导血管的形成。如VEGF可以通过诱导磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶(PFKFB3)和MYC-介导刺激己糖激酶-2(HK2)来促进糖酵解,为刺激内皮细胞转化为新生血管提供能量<sup>[18]</sup>,达到促进血管形成的目的。

本研究发现TNX与CD34在斑块的进展中表达区域相似且呈正相关,即在纤维帽与脂质核心周围表达较多,这同巨噬细胞的分布也存在部分相似性<sup>[19]</sup>。其可能的原因是在外周血管基质中,TNX



免疫组织显示TNX和CD34主要表达于纤维帽与斑块脂核周围,随着AS斑块的进展而表达增多(棕黄色为阳性表达)。

图3 免疫组化染色分析实验组各期斑块内TNX和CD34的表达(×200)

Figure 3 The expression of TNX and CD34 in different stage plaques detected by immunohistochemical staining of experimental group(×200)

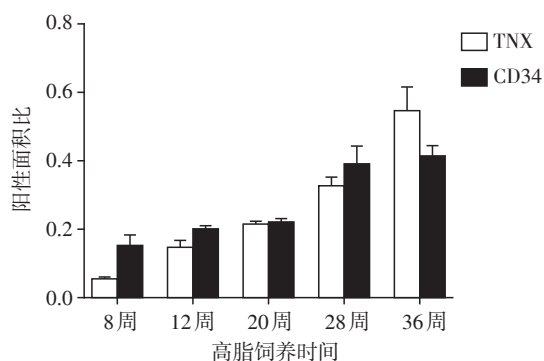


图4 ApoE基因敲除小鼠TNX和CD34免疫组化染色阳性面积比

Figure 4 The positive area ratio of immunohistochemical staining of TNX and CD34 in ApoE gene knocked out mice

与VEGF-B有着相似的表达模式且两者在转录水平上存在高度一致的同源性序列(50%同一性)<sup>[4]</sup>。而VEGF主要有巨噬细胞分泌产生,Sumioka等<sup>[14]</sup>的实验也证实TNX蛋白与巨噬细胞的数量密切相关,TNX基因的敲除,巨噬细胞的数量及VEGF的水平明显减低,而中心粒细胞却不受影响。因此推测在AS斑块进展中,TNX可能通过调节斑块中巨噬细胞分泌VEGF的变化来调节斑块中新生血管的生成,增加斑块的不稳定性,这也为两者的表达量呈正相关再次提供了解释。

此外,VEGF在促进内皮细胞增殖与存活中还需要表面黏附蛋白的参加。 $\alpha v \beta 3$ 整合素表达于新生血管表面。Ishitsuka等<sup>[20]</sup>研究证明TNX通过 $\alpha v \beta 3$ 整合素和 $\beta 1$ 整合素亚基参与细胞的黏附过程,而在AS过程中多种细胞黏附到受损血管内皮细胞是其发展的起始,其中炎性细胞分泌的各种生长因子及细胞因子(包括VEGF各亚型)是诱发斑块内血管形成的重要原因之一。这似乎也暗示着TNX可能通过这两个整合素涉及炎性细胞黏附入斑块促进新生血管形成,从而促进斑块的不稳定。

本研究通过ApoE<sup>-/-</sup>小鼠成功建立动脉粥样硬化模型,并通过测量血脂水平及病理结果验证AS模型的建立,证实了斑块中TNX与CD34的表达量随着斑块的进展不断增加且两者呈明显的正相关性,为TNX与血管关系的研究进一步奠定了实验基础,具体调控机制仍需要进一步研究。因此早期通过TNX表达来识别斑块中新生血管表达量来预测斑块易损性,为动脉粥样硬化的治疗提供新靶点。

#### [参考文献]

- [1] Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis [J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0181389

- [2] 陈润泰,傅玉才,王伟. 血管新生对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016,24(3):311-315
- [3] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability [J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2015,213(3):539-553
- [4] Ikuta T, Ariga H, Matsumoto K. Extracellular matrix tenascin-X in combination with vascular endothelial growth factor B enhances endothelial cell proliferation [J]. *Genes Cells*, 2000,5(11):913-927
- [5] Sakai H, Yokota S, Kajitani N, et al. A potential contribution of tenascin-X to blood vessel formation in peripheral nerves [J]. *Neurosci Res*, 2017,124:1-7
- [6] Sumioka T, Iwanishi H, Okada Y, et al. Loss of tenascin X gene function impairs injury-induced stromal angiogenesis in mouse corneas [J]. *J Cell Mol Med*, 2017,21(1):1-9
- [7] Demirdas S, Dulfer E, Robert L, et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients [J]. *Clin Genet*, 2017,91(3):411-425
- [8] Yamaguchi S, Kawakami K, Satoh K, et al. Suppression of hepatic dysfunction in tenascinX deficient mice fed a highfat diet [J]. *Mol Med Rep*, 2017,16(4):4061-4067
- [9] Kramer M, Pierredon S, Ribaux P, et al. Secretome identifies Tenascin-X as a potent marker of ovarian cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2015:208017
- [10] 张金添,黄汉兴,吴永廉. Fascin蛋白在食管癌中的表达及临床意义 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012,32(7):1000-1003
- [11] Camare C, Pucelle M, Negre-Salvayre A, et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque [J]. *Redox Biol*, 2017,12(1):18-34
- [12] 宋京郁,狄纯婵,李慧,等. CD34在人冠状动脉粥样硬化病变中的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010,18(9):705-708
- [13] Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, et al. Tenascin-X: beyond the architectural function [J]. *Cell Adh Migr*, 2015;9(1-2):154-165
- [14] Demidova-Rice TN, Geevarghese A, Herman IM. Bioactive peptides derived from vascular endothelial cell extracellular matrices promote microvascular morphogenesis and wound healing *in vitro* [J]. *Wound Repair Regener*, 2011,19(1):59-70
- [15] Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, et al. Macrophages: An inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Microcirculation*, 2016,23(2):95-121
- [16] 张伟丽,惠汝太. VEGF及其受体在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005,5(3):568-573
- [17] Tekabe Y, Kollaros M, Zerihoun A, et al. Imaging VEGF receptor expression to identify accelerated atherosclerosis [J]. *EJNMMI Res*, 2014,4(1):41-47
- [18] Rohlenova K, Veys K, Miranda-Santos I, et al. Endothelial cell metabolism in health and disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2017,S0962-8924(17):30201-30205
- [19] Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis [J]. *Immunity*, 2017,47(4):621-634
- [20] Ishitsuka T, Ikuta T, Ariga H, et al. Serum tenascin-X strongly binds to vascular endothelial growth factor [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009,32(6):1004-1011

[收稿日期] 2018-05-30