

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.019

# 心肌梗死介入治疗后 sTRAIL-R2 表达与颈动脉斑块 细胞凋亡及炎症反应的相关性

陈 芬, 李艳萍

陕西省商洛市中心医院心血管内科, 陕西商洛 726000

**摘要:**目的 探究心肌梗死患者介入治疗后可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2(sTRAIL-R2) 表达与颈动脉斑块细胞凋亡及炎症反应的相关性。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月该院收治的心肌梗死行介入治疗后患者 102 例作为研究对象, 对其行颈动脉内膜切除术获取颈动脉斑块片段, 根据 sTRAIL-R2 表达水平分为 sTRAIL-R2 高表达组和 sTRAIL-R2 低表达组。检测患者斑块组织 Bax、半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-8、Caspase-3 活性, CD45、CD68 表达水平及白细胞介素(IL)-6、IL-10、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平, 检测患者斑块组织细胞凋亡相关蛋白表达并分析 sTRAIL-R2 表达水平与患者斑块组织细胞凋亡、炎症反应的相关性。结果 sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性, Bax、Caspase-3 蛋白表达水平, CD45、CD68 阳性细胞检出数, IL-6、IL-10、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均高于 sTRAIL-R2 低表达组, B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)蛋白表达水平低于 sTRAIL-R2 低表达组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。sTRAIL-R2 表达水平与 Caspase-8、Caspase-3 活性, CD45、CD68、IL-6、IL-10、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平与 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平均呈正相关, 与 Bcl-2 蛋白表达水平呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 sTRAIL-R2 高表达可引起颈动脉粥样硬化斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性升高, 细胞凋亡相关蛋白表达水平上调, 并引起斑块炎症反应加剧, 可能导致易损斑块出现。

**关键词:** 心肌梗死; 介入治疗; 可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2; 颈动脉斑块; 细胞凋亡; 炎症反应

中图分类号: R542.2+2; R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)11-1583-05

## Correlation between sTRAIL-R2 expression and carotid plaque apoptosis and inflammatory response in patients with myocardial infarction after interventional therapy

CHEN Fen, LI Yanping

Department of Cardiovascular Medicine, Shangluo Central Hospital, Shangluo, Shaanxi 726000, China

**Abstract: Objective** To explore the correlation between expression of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2 (sTRAIL-R2) and apoptosis of carotid plaque cells and inflammatory response in patients with myocardial infarction after interventional therapy. **Methods** A total of 102 patients with myocardial infarction admitted to this hospital from January 2021 to May 2022 after interventional therapy were selected as research objects, and carotid plaque fragments were obtained by carotid endarterectomy. According to the expression level of sTRAIL-R2, sTRAIL-R2 high expression group and sTRAIL-R2 low expression group were divided. The activities of Bax, Caspase-8 and Caspase-3, the expression levels of CD45 and CD68, and the levels of interleukin (IL) -6, IL-10, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in plaque tissue of patients were detected. The expression of apoptosis-related proteins in plaque tissue was detected and the correlation between the expression level of sTRAIL-R2 and apoptosis and inflammatory response in plaque tissue was analyzed. **Results** Caspase-8 and Caspase-3 activities, Bax and Caspase-3 protein expression levels, CD45 and CD68 positive cells and the levels of IL-6, IL-10, CRP, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in plaque tissue of patients with sTRAIL-R2 high expression were higher than those of sTRAIL-R2 low expression group, and the expression of Bcl-2 protein was lower than that of sTRAIL-R2 low expression group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression level of sTRAIL-R2 was positively correlated with the activities of Caspase-8 and Caspase-3, the levels of CD45, CD68, IL-6, IL-10, CRP, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , and the protein expression levels of Bax and Caspase-3. The expression of Bcl-2 protein was negatively correlated with the expression of Bcl-2 protein ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high expression of sTRAIL-R2 can

increase the activities of Caspase-8 Caspase-3 and the expression of apoptosis related proteins, and could aggravate the inflammatory response of carotid plaque atherosclerotic, which may lead to the appearance of vulnerable plaque.

**Key words:** myocardial infarction; interventional therapy; soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2; carotid plaque; apoptosis; inflammatory response

心血管疾病是世界范围内导致死亡的主要原因,通常由动脉粥样硬化所致,是发生心肌梗死等心脏事件的基础<sup>[1-2]</sup>。颈动脉易损斑块的破裂和血栓形成是引起心肌梗死、脑梗死等重大心脑血管疾病的主要原因之一<sup>[3]</sup>。影响斑块易损性的因素主要包括免疫炎症反应、细胞外基质降解、脂质代谢异常、氧化应激、细胞凋亡及血管新生等。细胞凋亡可以通过内在的线粒体途径和外在的死亡受体相关途径两种不同的途径启动。死亡受体配体——肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 可通过可溶形式的可溶性 TRAIL (sTRAIL) 释放,与 sTRAIL 受体 2 (sTRAIL-R2) 融合,诱导细胞凋亡,并且已有研究表明, sTRAIL-R2 是主要的细胞凋亡诱导受体之一<sup>[4-5]</sup>。有研究表明, TRAIL-R2 的激活在体外可诱导巨噬细胞、人主动脉血管平滑肌细胞和内皮细胞凋亡,从而可能有助于易损斑块表型形成,且 sTRAIL-R2 水平可预测普通人群的心血管事件发生风险<sup>[6]</sup>。但关于此类研究,国内相关文献报道较少见。因此,本研究采用颈动脉内膜切除术标本探究斑块微血管中 sTRAIL-R2 的表达水平,并分析其与患者机体炎症反应和斑块细胞相关性,旨在为此类患者预后评估提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 样本来源** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月本院收治的介入治疗后行颈动脉内膜切除术心肌梗死患者 102 例作为研究对象,其中男 53 例、女 49 例,年龄 41~72 岁,平均 (53.27±5.35) 岁。所有患者均了解本研究并签订知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 仪器与试剂

**1.2.1 主要试剂** 苏木精-伊红染色试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, DAPI 染色试剂盒购自南京凯根生物科技有限公司, 免疫组织化学试剂盒购自默克生物公司, 酶联免疫吸附试验试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 半胱天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 比色测定试剂盒购自上海博尔森生物科技有限公司, 山羊抗小鼠  $\beta$ -actin、Bax、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、Caspase-3 一抗均购自北京百奥莱博科技有限公司。

**1.2.2 主要仪器** 包括细胞计数器 (上海上碧实验

仪器有限公司)、Covter 型高速冷冻离心机 (美国 Beckman 公司)、DM 750 型光学显微镜 (日本 Olympus 公司)、Spectra Max M5 型多功能酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司)、XDS-3 型倒置显微镜 (青岛爱普科生物工程有限公司)、流式细胞仪 (德国 Partec 公司)、滑动式切片机 (北京盛科信德科技有限公司) 等。

### 1.3 方法

**1.3.1 标本获取及 sTRAIL-R2 检测** 行颈动脉内膜切除术后颈动脉斑块立即在实验室进行处理。将获取样本切分为长 5 mm 的片段,对斑块负荷最大的片段进行标准化组织学检查。使用酶联免疫吸附试验检测每个片段 sTRAIL-R2 表达水平,分为 sTRAIL-R2 高表达 (>15 pg/mL) 组和 sTRAIL-R2 低表达 ( $\leq$ 15 pg/mL) 组。

**1.3.2 免疫组织化学** 获取的斑块组织用 10% 福尔马林固定,二甲苯脱蜡 2 次,梯度乙醇脱水,蒸馏水和磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗。然后将组织与 1 滴过氧化氢孵育 10 min,并用 PBS 洗涤 9 min。加入 0.01 mol/L 柠檬酸盐 (pH 6.0) 后进行微波抗原修复 20 min。用 PBS 洗涤 9 min 后切片与正常山羊血清孵育 5 min。去除血清后 4℃ 用兔抗 CD45、CD68 单克隆抗体孵育过夜,然后用 PBS 洗涤,接着加入山羊抗兔免疫球蛋白 G (IgG) 二抗,37℃ 孵育 30 min, PBS 洗涤 3 次,每次 3 min。然后将组织用新制备的二氨基联苯胺显色 1~2 min,浸入 PBS 3 次,每次 2 min。随后将切片用苏木精复染 1 min。显微镜下观察,计算阳性细胞数及阳性细胞所占比例。

**1.3.3 酶联免疫吸附试验** 将获取的斑块组织用 1 mL 组织裂解缓冲液裂解,冰浴且在玻璃研磨机中研磨成匀浆,4℃ 裂解 30 min,然后 4℃、300×g 离心 20 min 取上清液,使用酶联免疫吸附试验检测白介素 (IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、C 反应蛋白 (CRP) 表达水平。

**1.3.4 Caspase-3、Caspase-8 活性检测** 将获取的斑块组织用 1 mL 组织裂解缓冲液裂解,冰浴且在玻璃研磨机中研磨成匀浆,4℃ 裂解 30 min。将细胞裂解液 300×g 离心 15 min,上清液保存在冰上进行即时测定。然后将 5 mL 裂解物加入 96 孔板中,将 Caspase-3、Caspase-8 显色底物 5  $\mu$ L 加入每个孔中,

并在 37 °C 下孵育 1 h。通过 Caspase 比色测定试剂盒进行检测,在微量滴定板读数器上 405 nm 处记录吸光度值。通过比较处理过的细胞与对照组的的结果确定 Caspase-3、Caspase-8 活性增加的百分比。

**1.3.5 蛋白质印迹检测** 从斑块组织中提取总蛋白质样品。斑块组织用预冷的组织裂解液匀浆,4 °C、12 000 r/min 离心 15 min 取上清液。使用 BCA 蛋白质测定试剂盒测定蛋白质水平。将等水平的蛋白质裂解物加载到 10% 十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺凝胶电泳上,电泳 80 V、30 min 和 120 V、60 min,然后电转移到聚偏二氟乙烯膜。用 5% 脱脂奶粉室温封闭膜 1 h。将膜与 Bax、Caspase-3、Bcl-2、β-actin 抗体 4 °C 过夜,然后清洗膜并与适当的辣根过氧化物酶偶联的二抗在室温下孵育 1 h。最后使用增强型化学发光检测系统(Clinx Science Instruments, U. S. A.)观察蛋白质条带。测量 β-actin 表达水平作为内源参考并用于标准化。根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算相对表达水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者斑块组织 sTRAIL-R2 表达水平比较** 共获取 297 个颈动脉内膜片段。sTRAIL-R2 高表达组 150 个片段,sTRAIL-R2 低表达组 147 个片段。sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 sTRAIL-R2 水平  $[(19.01 \pm 3.24) \text{ pg/mL}]$  高于 sTRAIL-R2 低表达组  $[(10.81 \pm 4.12) \text{ pg/mL}]$ ,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.2 两组患者斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性比较** sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性均高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	<i>n</i>	Caspase-8	Caspase-3
sTRAIL-R2 低表达组	147	4.14 ± 0.58	4.09 ± 0.59
sTRAIL-R2 高表达组	150	5.34 ± 0.69	4.98 ± 0.71
<i>t</i>		16.236	11.759
<i>P</i>		<0.001	<0.001

**2.3 两组患者斑块组织 Bax、Caspase-3、Bcl-2 蛋白表达水平比较** sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平均高于 sTRAIL-R2 低表达组,Bcl-2 蛋白表达水平低于 sTRAIL-R2 低表达

组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 两组患者斑块组织 Bax、Caspase-3、Bcl-2 蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Bax	Caspase-3	Bcl-2
sTRAIL-R2 低表达组	147	0.98 ± 0.18	0.51 ± 0.13	1.04 ± 0.21
sTRAIL-R2 高表达组	150	1.50 ± 0.28	0.90 ± 0.18	0.54 ± 0.10
<i>t</i>		19.076	21.437	26.112
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

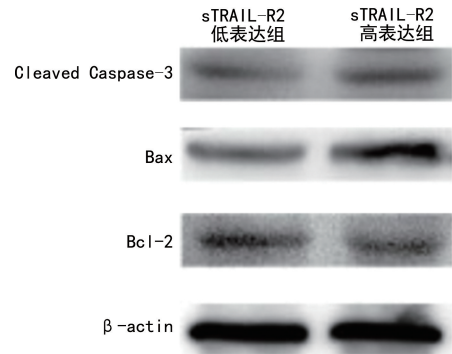


图 1 两组患者斑块组织蛋白质免疫印迹检测结果

**2.4 两组患者斑块组织 CD45、CD68 阳性细胞检出数比较** sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 CD45、CD68 阳性细胞检出数均高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者斑块组织 CD45、CD68 阳性细胞检出数比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{个}/\text{mm}^2$ )

组别	<i>n</i>	CD45	CD68
sTRAIL-R2 低表达组	147	103.26 ± 21.03	103.39 ± 20.03
sTRAIL-R2 高表达组	150	151.75 ± 21.09	148.08 ± 22.11
<i>t</i>		19.839	18.630
<i>P</i>		<0.001	<0.001

**2.5 两组患者斑块组织 IL-6、IL-10、CRP、TNF-α、IL-1β 水平比较** sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 IL-6、IL-10、CRP、TNF-α、IL-1β 水平均高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.6 sTRAIL-R2 表达水平与细胞凋亡及炎症反应指标水平的相关性** sTRAIL-R2 表达水平与 Caspase-8、Caspase-3 活性,CD45、CD68、IL-6、IL-10、CRP、TNF-α、IL-1β 水平及 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平均呈正相关 ( $r = 0.486, 0.401, 0.511, 0.476, 0.510, 0.485, 0.445, 0.518, 0.394, 0.548, 0.559, P < 0.05$ ),与 Bcl-2 蛋白表达水平呈负相关 ( $r = -0.681, P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 两组患者斑块组织 IL-6、IL-10、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)
sTRAIL-R2 低表达组	147	17.55 $\pm$ 5.63	10.15 $\pm$ 2.97	4.36 $\pm$ 1.14	23.33 $\pm$ 5.27	22.50 $\pm$ 5.09
sTRAIL-R2 高表达组	150	26.77 $\pm$ 5.94	14.21 $\pm$ 3.19	6.91 $\pm$ 1.55	31.96 $\pm$ 7.01	29.73 $\pm$ 6.03
<i>t</i>		13.731	11.355	16.174	12.008	11.174
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 sTRAIL-R2 表达水平与细胞凋亡及炎症反应指标水平的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
caspase-8 活性	0.486	<0.001
caspase-3 活性	0.401	0.003
CD45	0.551	<0.001
CD68	0.476	<0.001
IL-6	0.510	<0.001
IL-10	0.485	<0.001
CRP	0.445	<0.001
TNF- $\alpha$	0.518	<0.001
TNF- $\alpha$	0.394	0.004
Bax	0.548	<0.001
Caspase-3	0.559	<0.001
Bcl-2	-0.681	<0.001

### 3 讨 论

TRAIL-R2 和 TRAIL 影响动脉粥样硬化斑块的发展,但关于其可溶性形式及与人类动脉粥样硬化斑块生物学的实际关联知之甚少。已有体外实验表明,TRAIL-R2 的激活可诱导细胞凋亡<sup>[7]</sup>,其中 Caspase 激活是细胞凋亡诱导相关的关键途径之一。Caspase-3(一种效应子或执行型 Caspase)识别并分离各种靶蛋白中的短氨基酸序列,导致细胞死亡,其作为代表性的执行者在细胞凋亡中起着举足轻重的作用<sup>[8]</sup>。Caspase-8 可通过分离 Bid 蛋白从而进一步与 Bax 结合,导致细胞色素 C 释放,引起细胞凋亡<sup>[9]</sup>。此外,Caspase-8 还以 Caspase 前体酶原的形式存在大多数动物的细胞中,其可在凋亡信号的作用下首先激活启动型 Caspase 引发级联反应,通过活化的执行型 Caspase 裂解特异性底物导致细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。Bcl-2 家族由抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 组成。Bcl-2 是具有代表性的凋亡抑制因子,而 Bax 可以与 Bcl-2 结合形成异源二聚体,拮抗 Bcl-2 对细胞凋亡的抑制作用,促进细胞凋亡<sup>[12]</sup>;另一方面 Bax 还激活 Caspase-3,促进钙离子释放,进而导致细胞凋亡<sup>[13]</sup>。因此,Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 被认为是评价细胞凋亡的指标。本研究结果显示,sTRAIL-R2 高表达组患

者斑块组织 Caspase-8、Caspase-3 活性均高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),证实 sTRAIL-R2 水平变化可能引起斑块细胞凋亡(活性 Caspase-3)和外死亡受体相关的细胞凋亡途径(活性 Caspase-8)表达水平变化,而相关性分析进一步证实,其水平与 Caspase-8、Caspase-3 活性呈正相关( $P < 0.05$ ),证实 sTRAIL-R2 表达可通过影响患者斑块细胞内在及外在凋亡途径影响其细胞凋亡。此外,本研究 sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平均高于 sTRAIL-R2 低表达组,Bcl-2 蛋白表达水平低于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关性分析也显示,sTRAIL-R2 表达水平与 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与 Bcl-2 蛋白表达水平呈负相关( $P < 0.05$ )。证实 sTRAIL-R2 高表达还会进一步调控患者动脉斑块细胞凋亡相关蛋白表达,从而介导患者斑块细胞凋亡增加,影响患者病情进展。

炎症反应是斑块发展和易损性的另一个关键因素<sup>[14]</sup>。有研究表明,sTRAIL-R2 可通过影响免疫细胞微血管屏障外渗,对炎症细胞浸润发挥作用。因此,sTRAIL-R2 高表达可能导致免疫细胞浸润增加<sup>[15]</sup>。而本研究发现,sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 CD45、CD68 阳性细胞检出数高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且与 CD45、CD68 水平均呈正相关( $P < 0.05$ ),进一步证实 sTRAIL-R2 高表达会引起白细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,加重患者病灶部位炎症反应,进而引起病情进展。同时本研究还对患者病灶部位炎性细胞因子表达进行了检测,结果显示,sTRAIL-R2 高表达组患者斑块组织 IL-6、IL-10、CRP 水平均高于 sTRAIL-R2 低表达组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且与 IL-6、IL-10、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均呈正相关( $P < 0.05$ ),进一步证实了 sTRAIL-R2 高表达加重患者病灶炎症反应的猜想。进一步分析 sTRAIL-R2 高表达可能引起免疫细胞浸润增加,导致患者斑块易损,诱发严重心脑血管疾病。由于免疫细胞浸润和血管内侧平滑肌细胞增殖,细胞数量的增加产生了对氧



气和营养物质的需求,再加上远离外膜层供应滋养管的生长,引起斑块变得缺氧,刺激微血管从外膜生长到含有粥样斑块的内膜,同时吸引免疫细胞,进一步加剧炎症反应和疾病进展<sup>[16]</sup>。新形成的血管通常不成熟且具有渗漏性,易出现出血等不良事件,导致病变内的间质压力增加及被巨噬细胞吸收的游离胆固醇积累,这些过程增加了斑块的不稳定性并增加了破裂的风险<sup>[17]</sup>。

本研究不足:(1)本研究作为一个横断面研究,无法进一步证实患者 sTRAIL-R2 表达与其斑块炎症反应、细胞凋亡相关因子表达的因果关系,这也是未来研究工作的重点之一;(2)本研究未进行细胞层次实验或动物实验进一步观察 sTRAIL-R2 表达对心肌梗死患者介入治疗后细胞凋亡分子层面作用机制,仅能通过患者最终表达进行分析,深入研究也是下一步工作重点,进一步研究可通过外在手段对斑块细胞进行培养并干预其 sTRAIL-R2 表达,观察其与斑块细胞变化的因果关系;(3)本研究纳入样本较少,且全为本院患者,可能缺乏普遍性,下一步需扩大纳入样本进行更深层次分析。虽然本研究具有以上不足,但本研究结果依然具有一定参考价值,希望在下一步工作中进一步完善,为国内相关研究及发展提供帮助。

综上所述,sTRAIL-R2 高表达可引起颈动脉斑块细胞 Caspase-8、Caspase-3 活性升高,细胞凋亡相关蛋白表达水平上调并引起患者斑块炎症反应加剧,可能导致患者易损斑块出现,对其进行靶向干预可能可稳定患者病情。

## 参考文献

[1] 赵水平. 严格管理好血脂,从源头防治动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(6):545-547.

[2] 张杰,王晓娜,范文倩,等. 高龄男性动脉粥样硬化性心血管疾病患者[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(1):4-7.

[3] 郑艳贺,孙丕云,任艳丁,等. 老年急性脑梗死患者外周血 EMMPRIN 表达与颈动脉易损斑块的相关性[J]. 现代生物医学进展,2020,20(15):2996-3000.

[4] GRANDOCH M, FELDMANN K, GÖTHERT J R, et al. Deficiency in lymphotoxin  $\beta$  receptor protects from atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Circ Res, 2015, 116(8):e57-e68.

[5] LIN S, LI X, ZHANG J, et al. Omentin-1: Protective impact on ischemic stroke via ameliorating atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2021, 517:31-40.

[6] MATTISSON I Y, BJÖRKBÄCKA H, WIGREN M, et al. Elevated markers of death receptor-activated apoptosis are associated with increased risk for development of diabetes and cardiovascular disease[J]. EBioMedicine, 2017, 26:187-197.

[7] 施萌婧,臧运华,刘永吉,等. 淫羊藿苷对 TRAIL 诱导胶质母细胞瘤细胞凋亡的影响及其分子机制[J]. 山东医药,2020,60(29):28-31.

[8] 裴岩岩,李雅,闫春生,等. 黄芪甲苷通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(9):1077-1082.

[9] 鲁斌,程敏,周凡. Bad 联合 Caspase-8 促凋亡基因共表达对 SK-HEP-1 肝癌细胞体外增殖,凋亡,迁移和体内成瘤影响的实验研究[J]. 实用医学杂志,2020,36(8):1030-1034.

[10] 俊江,胡泳涛,李艳,等. 高血糖对大鼠局灶性脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及 GRP 78 表达的影响[J]. 贵州医药,2021,45(3):342-345.

[11] SAFARI F, FARAJNIA S, BEHZAD BEHBAHANI A, et al. Caspase-7 deficiency in Chinese hamster ovary cells reduces cell proliferation and viability[J]. Biol Res, 2020, 53(1):52.

[12] 孙彬栩,李小江,蔡启亮,等. 新加生脉饮对阿霉素所致心肌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 中草药,2020,51(5):433-438.

[13] 潘飞豹,柯莉,蒋丝丽,等. 姜黄素通过调节 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路活性保护脑出血大鼠神经细胞的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(22):3897-3902.

[14] 赵晨,贾海波,李丽丽. 炎症反应对于冠状动脉斑块易损性的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志,2020,28(3):163-166.

[15] WANG S C, CHANG Y C, WU M Y, et al. Intravesical instillation of azacitidine suppresses tumor formation through TNF-R1 and TRAIL-R2 signaling in genotoxic carcinogen-induced bladder cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16):3933.

[16] JAIPERSAD A S, LIP G Y, SILVERMAN S, et al. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(1):1-11.

[17] GRONER J, GOEPFERICH A, BREUNIG M. Atherosclerosis: Conventional intake of cardiovascular drugs versus delivery using nanotechnology-A new chance for causative therapy? [J]. J Control Release, 2021, 333:536-559.