

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.006

# 树突状细胞与调节性 T 细胞在大鼠动脉粥样硬化中的作用及氟伐他汀的干预效应研究\*

牛川<sup>1</sup>, 王清<sup>2△</sup>

(1. 潍坊医学院心血管内科, 山东潍坊 261053; 2. 山东省千佛山医院心内一科, 济南 250014)

**[摘要]** **目的** 探讨树突状细胞(DCs)与调节性 T 细胞(Treg)在动脉粥样硬化过程中的作用机制及 DCs 与 Treg 之间的相关性, 观察氟伐他汀对大鼠主动脉粥样硬化的干预效应。**方法** 30 只雄性 Wistar 大鼠, 分为 3 组。其中, 对照组 10 只, 喂养普通饲料; 高脂组 10 只, 喂养普通 AS 饲料; 氟伐他汀组 10 只, 喂养 AS 饲料+氟伐他汀  $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。喂养 20 周, 取胸主动脉, 采用流式细胞仪检测各组 DCs 的免疫表型 CD11c, HLA-DR 及 Treg 免疫分子 CD4、CD25、FoxP3 的表达, 分析 DCs、Treg 在各组主动脉壁中的数量分布变化及 DCs 与 Treg 相关性。**结果** (1) 流式细胞术检测,  $\text{CD11c}^+$  及  $\text{CD11c}^+$  HLA-DR+ 双阳性分子表达, 高脂组及氟伐他汀组与对照组比较明显上调, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 氟伐他汀组与高脂组比较明显下调, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); (2)  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  及  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ Treg 淋巴细胞表达, 氟伐他汀组与高脂组比较, Treg 淋巴细胞表达明显增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 对照组血管壁内未见 Treg 表达; (3) 相关性分析, 动脉粥样硬化病变组织中  $\text{CD11c}^+$  HLA-DR+DCs 与  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ Treg 相关性分析显示, 在高脂组与氟伐他汀组中均呈明显负相关。**结论** 免疫细胞 DCs 与 Treg 均参与了 AS 大鼠主动脉粥样硬化病变的发生与发展过程, 且氟伐他汀可通过降低粥样斑块内 DCs 的数量、增加  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ Treg 的表达来实现抗 AS 病变的目的。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 树突状细胞; 调节性 T 细胞; 氟伐他汀; 免疫调节**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)35-4913-04

## The effects of fluvastatin on dendritic cells and regulatory T cells in experimental atherosclerosis rat model\*

Niu Chuan<sup>1</sup>, Wang Qing<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiology, Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Cardiology, Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong 250014, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish experimental atherosclerosis (AS) rat model, and to investigate the effects of fluvastatin on dendritic cells(DCs) and regulatory T cells in the model. **Methods** Thirty male Wistar rats were divided into 3 groups: control group (fed with normal diet), high-fat diet group (fed with AS feed), fluvastatin group (fed AS diet plus fluvastatin  $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ). For all the 3 groups, the samples of aorta were obtained after 20 weeks. The flow cytometry was used to detect the immunophenotypic expression of DCs (CD11c, HLA-DR) and  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ regulatory T cells. **Results** (1) The numbers of  $\text{CD11c}^+$  and  $\text{CD11c}^+$  HLA-DR+ double positive cells were significantly increased in the high-fat and fluvastatin group compared with the control group ( $P < 0.01$ ), while fluvastatin treatment reduced the  $\text{CD11c}^+$  and  $\text{CD11c}^+$  HLA-DR+ expression of DCs significantly ( $P < 0.01$ ). (2) the numbers of  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  and  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ regulatory T cells were higher significantly in fluvastatin group than the high-fat group ( $P < 0.01$ ). No  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  and  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ regulatory T cells was detected in control group. (3) Correlation analysis between  $\text{CD11c}^+$  HLA-DR+DCs and  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ Treg showed that, there was a negative correlation in high-fat diet group and fluvastatin group. **Conclusion** Fluvastatin could regulate immune-phenotypic expression of DCs (CD11c, HLA-DR) and numbers of  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  FoxP3+ regulatory T cells, which shows a new immune regulating mechanism of statins for its anti-atherosclerotic effect.

**[Key words]** atherosclerosis; dendritic cells; regulatory T cell; fluvastatin; immunoregulation

动脉粥样硬化是一种免疫炎症性疾病, 是通过一系列免疫反应来实现的, 在经历脂质条纹、脂质斑块到纤维斑块和粥样硬化斑块的过程中, 始终都有各种炎性细胞和大量炎症介质参与。目前, 很多研究发现, 在动脉粥样硬化斑块中存在大量的树突状细胞(DCs)和 T 淋巴细胞的浸润, DCs 作为体内最强有力的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 在长期高血脂环境下, 一旦被充分激活会将自身抗原提呈给 T 淋巴细胞

而直接在血管壁发生炎症反应。调节性 T 细胞(Treg)是一组建立和维持外周免疫耐受的成熟  $\text{CD4}^+$   $\text{CD25}^+$  T 淋巴细胞亚群, 而其中 FoxP3 是检测 Treg 的特征性标志, 现已证实动脉粥样硬化病变外周血中的 Treg 数量会减少并成为动脉粥样硬化发生、发展的重要因素<sup>[1]</sup>。他汀类药物对心血管疾病有着多方面的作用, 包括抑制血管内炎症、增强内皮细胞功能、增加循环血内皮祖细胞及增强其功能、减少血管平滑肌细胞的扩增及

\* 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(2007ZR14126)。

作者简介: 牛川(1982-), 医师, 硕士, 主要从事临床心血管内科研究。

△ 通讯作者, Tel: 13791120930; E-mail: nrz20110530@163.com。

迁移、稳定动脉粥样硬化斑块及抑制血小板聚集等。目前,对粥样硬化斑块组织内 DCs 及 Treg 细胞表型的分布、两者之间的关系及药物的干预性研究较少。本实验通过对大鼠动脉粥样硬化病变组织中 DCs 及 Treg 表型的分布及数量变化,进一步研究 DCs 及 Treg 与动脉粥样硬化形成过程的关系,并探讨在动脉粥样硬化过程中氟伐他汀对 DCs 及 Treg 的免疫调控作用,为他汀类药物抗动脉粥样硬化寻找新的理论依据及机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物与试剂** 健康雄性 Wistar 大鼠 30 只,鼠龄 2~3 个月,体质量 200~220 g,购自山东大学实验动物中心。流式试剂: Anti-ratHLA-DR-FITC、Anti-ratCD11c-PE、anti-ratCD4<sup>+</sup>PC5、anti-ratCD25-PE、anti-ratFoxP3-PE、固定破膜液均购自 eBioscience 公司,兔抗大鼠 IgG-PC5、IgG-PE、IgG-FITC 购自 BD 公司。

**1.2 实验动物模型的建立** 30 只雄性大鼠在比较理想的实验室条件下进行喂养[室内相关湿度为(80±2)%,温度为(24±1)℃]。先将大鼠适应性喂养 7 d 后,分为 3 组。(1)对照组(10 只):给予普通饲料饮食;(2)高脂组(10 只):给予普通 AS 饲料(5.0%胆固醇、0.7%胆酸钠、0.5%丙基硫氧嘧啶、6.0%白糖、10.0%猪油、77.8%基础饲料);(3)氟伐他汀组(10 只):在给予 AS 饲料基础上,加用氟伐他汀 0.1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。每天对大鼠的摄入量及体质量进行测定,以评估各种变化,20 周后进行实验。喂养过程中对照组死亡 2 只,高脂组死亡 3 只,氟伐他汀组死亡 5 只。

**1.3 标本采集** 所有大鼠用戊巴比妥钠进行深度麻醉(120 mg/kg,腹腔内注射)后固定在手术台上,无菌操作下开胸,钝性分离胸主动脉并进行肝素盐水灌洗,剪下胸主动脉段组织 1~2 cm 置于 75%乙醇中备用。

**1.4 组织单细胞悬液的制备** 将主动脉剪碎至小块放入离心管中,加入 2~3 mL 胶原酶及胰蛋白酶恒温 37℃ 消化 30 min,期间进行间接振荡,加入少量 RPMI1640 后以 200 目尼龙网过滤除去大块并低速离心除去细胞碎片,弃上清液后用 PBS 漂洗沉淀细胞 3 次,离心后再次弃上清液得到细胞悬液。

**1.5 DCs 与 Treg 的流式细胞术检测** 取各组主动脉单细胞悬液并调整细胞密度为 1×10<sup>6</sup>/mL,每组取细胞悬液各 100 μL 分别加入 4 个离心管中,对 DCs 及 Treg 分别进行检测。对 DCs 的检测标记为实验管和同型对照管,其中实验管加 FITC anti-ratHLA-DR 抗体、PE anti-ratCD11c 抗体各 10 μL,同型对照管加兔抗大鼠 IgG-FITC、IgG-PE 各 10 μL,在室温避光反应 30 min,用含 0.5% 的胎牛血清洗涤 2 遍,再加入 300 μL PBS 重悬成单细胞悬液后上机检测。对 Treg 的检测标记为实验管和同型对照管,其中,实验管加 anti-ratCD4<sup>+</sup>PC5 抗体、anti-ratCD25-PE 抗体,对照管加兔抗大鼠 IgG-PC5、IgG-PE 各 10 μL,避光孵育 20 min,PBS 液洗涤后重悬,加入 1 mL 固定、破膜工作液混匀,4℃ 避光 60 min 后加入 2 mL PBS 液离心洗涤 2 次,在实验管加入 anti-ratFoxP3-PE 抗体 10 μL,对照管加入 IgG-PE 10 μL,4℃ 避光后孵育 40 min,用 500 μL PBS 重悬细胞后上机检测。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理,所有数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两组间资料的多重比较采用 LSD-*t* 检验,相关性分析应用

Pearson 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组大鼠体质量变化比较** 3 组大鼠在喂养结束后体质量均出现不同程度增加,对照组、高脂组及氟伐他汀组大鼠的体质量分别为(30.52±1.58)g、(31.85±2.14)g、(28.63±1.75)g,3 组大鼠间体质量比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组大鼠体质量情况比较( $\bar{x} \pm s$ ,g)

组别	n	体质量
对照组	8	30.52±1.58
高脂组	7	31.85±2.14
氟伐他汀组	5	28.63±1.75

**2.2 3 组大鼠主动脉壁内 DCs 水平变化比较** 细胞流式结果分析,高脂组、氟伐他汀组的 CD11c 分子、CD11c<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> 双阳性分子表达较对照组明显上调,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。氟伐他汀组的 CD11c 分子、CD11c<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> 双阳性分子表达较高脂组明显下调,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2、图 1。

表 2 3 组大鼠 DCs 细胞表型的流式细胞分析比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD11c	CD11c <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup>
对照组	8	1.27±0.39	0.64±0.28
高脂组	7	4.62±0.79*	2.92±0.72*
氟伐他汀组	5	2.35±0.28*△	1.15±0.29*△

\*:  $P < 0.01$ ,与对照组比较;△:  $P < 0.01$ ,与高脂组比较。

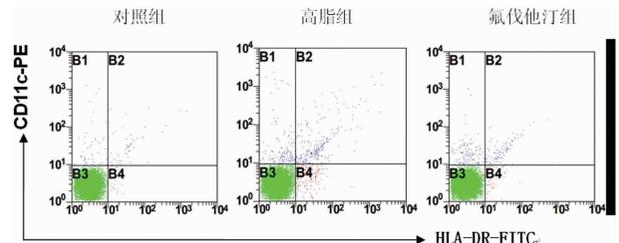


图 1 流式细胞术检测各组 CD11c<sup>+</sup> DCs 和 CD11c<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> DCs 的比例

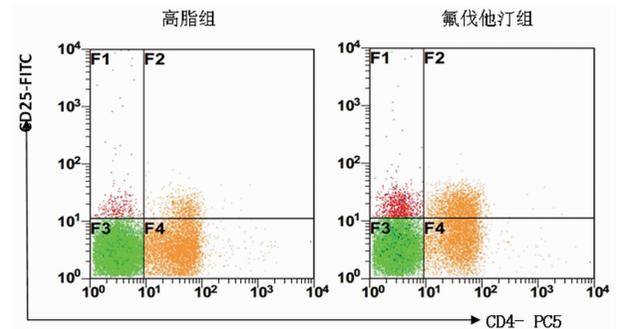


图 2 流式细胞术检测高脂组与氟伐他汀组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例

**2.3 高脂组与氟伐他汀组大鼠主动脉壁病变组织 Treg 水平变化比较** 流式细胞术检测结果分析,对照组血管壁内未见 Treg 细胞表达,高脂组与氟伐他汀组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 与 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Treg 分别占 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例的比较中显

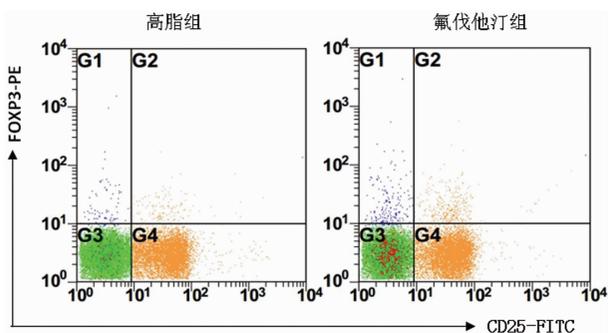
示,氟伐他汀组中二者的表达较高脂组均明显上调,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 3、图 2。

**2.4 高脂组与氟伐他汀组大鼠主动脉壁病变组织中 DC 与 Treg 的相关性** 分析显示高脂组与氟伐他汀组  $CD11c^+ HLA-DR^+$  DC 细胞与  $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+ Treg$  细胞在数量上呈明显负相关。见表 4、图 3。

**表 3 高脂组与氟伐他汀组 Treg 细胞表型的流式细胞术分析( $\bar{x} \pm s, \%$ )**

组别	n	$CD4^+ CD25^+ / CD4^+$	$CD4^+ CD25^+ FoxP3^+ / CD4^+$
高脂组	7	$13.49 \pm 3.26$	$0.86 \pm 0.23$
氟伐他汀组	5	$37.70 \pm 1.67^*$	$2.35 \pm 0.84^*$

\*:  $P < 0.01$ , 与高脂组比较。



**图 3 流式细胞术检测高脂组与氟伐他汀组  $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+ Treg$  占  $CD4^+$  T 细胞的比例**

**表 4 DC 细胞与 Treg 细胞水平对比及相关性分析( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	$CD11c^+ HLA-DR^+$ DC	$CD4^+ CD25^+ FoxP3^+ Treg$	r	P
高脂组	7	$2.92 \pm 0.72$	$0.86 \pm 0.23$	-0.915	0.004
氟伐他汀组	5	$1.15 \pm 0.29$	$2.35 \pm 0.84$	-0.953	0.012

### 3 讨论

动脉粥样硬化目前被认为是一种慢性免疫炎症性疾病,在病变过程中发现有 T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞参与其中。研究发现在正常动脉管壁内膜下及外膜处定居着一定数量的树突状细胞,这部分细胞被称为血管树突状细胞(VDCs),现有研究表明广泛分布在动脉血管内膜并表达 HLA-DR 的 VDCs 有可能在维持血管内环境的平衡中起着重要作用<sup>[2-3]</sup>。在高血脂、高血压等危险因素条件下,血管内皮细胞因血流条件的改变而发生功能变化,从而促使了正常内皮组织发生炎症反应,使得这些损伤的内皮组织区域优先获得大量的树突状细胞和巨噬细胞的定居。大鼠 DCs 细胞膜表面特异性地表达 CD11c 分子,而研究发现在动脉粥样硬化形成的起始阶段  $CD11c^+$  DCs 则起着重要的积极作用<sup>[4]</sup>,HLA-DR 是 MHC II 类分子的一种,一般在树突状细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞中表达,在成熟树突状细胞表面 HLA-DR 能明显上调。动脉粥样硬化是由脂质类物质调控的疾病,正常情况下 DCs 首先摄取内膜和循环血中的脂质,通过迁移机制输送至外周淋巴结,经过对抗原的加工后提呈给 T 淋巴细胞发生特异性免疫反应,而在长期的高血脂环境作用下,血管内皮损

伤后脂质不断在血管壁滞留,特别是氧化的低密度脂蛋白(ox-LDL)能影响树突状细胞迁移至外周淋巴结<sup>[5]</sup>,并逐渐打破血管内环境的稳态,促进动脉粥样硬化形成。本实验通过流式细胞术检测了 AS 大鼠主动脉壁粥样斑块病变内 DCs 表面分子 CD11c、HLA-DR 数量的变化,研究结果显示动脉粥样斑块内  $CD11c^+$  及  $CD11c^+ HLA-DR^+$  双阳性分子数量较正常动脉血管壁明显增加,提示 DCs 向炎症斑块内迁移并且在斑块病变中大量聚集和定居并诱导成熟,使 DCs 摄取相关免疫抗原并激活、扩增 T 淋巴细胞而发生免疫应答。

调节性 T 细胞在动脉粥样硬化的进展中同样发挥着重要作用,Veillard 等<sup>[6]</sup>将  $ApoE^- / CXCR3^-$  小鼠与 ApoE 小鼠模型进行比较,发现动脉粥样斑块形成减少但病变组织内 Treg 的数量却明显增加,提示 Treg 在动脉粥样硬化早期发挥着重要作用。Maganto-Garcia 等<sup>[7]</sup>研究也发现在动脉粥样硬化形成早期斑块内 Treg 数量是增加的,Treg 会逐渐向斑块病变组织内迁移,但在长期高血脂环境下 Treg 迁移至动脉粥样病变部位的能力会大大下降,动脉粥样硬化进展的后期粥样斑块内 Treg 的数量也会明显减少。本实验研究发现  $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+ Treg$  在高脂组及氟伐他汀组均有不同程度表达,并发挥了积极的免疫调节作用。Liu 等<sup>[8]</sup>研究发现淋巴器官 Treg 数量的减少可以促使 DCs 的分化与扩增,而机制是通过依赖增强的 Flt3 受体信号转导完成的。本研究在对 DCs 与 Treg 的相关性分析中,高脂组动脉粥样斑块中 DCs 细胞的数量与 Treg 细胞呈明显负相关,Treg 含量表达越少而 DCs 的表达越多,提示在高血脂环境下,病变组织中 Treg 数量的减少可能弱化了 DCs 的抑制作用从而增加了 DCs 的数量,从另一个角度说明 Treg 在参与动脉粥样硬化形成的过程中很可能通过抑制了 DCs 的成熟分化来发挥免疫调节功能。

他汀类药物目前已成为治疗心血管疾病的基石,也是构成动脉粥样硬化二级预防的基础之一<sup>[9]</sup>。研究证实,他汀类药物能抑制血管内炎症及稳定动脉粥样硬化斑块等功能<sup>[10-11]</sup>。Maganto-Garcia 等<sup>[7]</sup>对 Treg 相关研究中认为逆转高脂血症能增加 Treg 对病变组织的迁移,并能大大增加斑块内 Treg 的数量。而本研究发现大鼠病变组织中经过氟伐他汀的药物干预后 Treg 数量较高脂组明显增加,而 DCs 的数量较高脂组却明显减少了。提示氟伐他汀的稳定斑块、抗炎机制是通过多种途径来实现的,其中包括增加 Treg 细胞数量、促进 Treg 的免疫抑制功能,以及减少 DCs 的数量、抑制其分化成熟来达到抗动脉粥样硬化的目的。另外,在对 DCs 与 Treg 的相关性分析中发现氟伐他汀组中 DCs 细胞的数量与 Treg 细胞也呈明显负相关,也提示氟伐他汀很可能增强了 Treg 的免疫调节功能来抑制 DCs 的成熟与分化,但具体机制仍需进一步研究。

动脉粥样硬化的发展始终伴随着 DCs、Treg 及效应 T 淋巴细胞三者之间免疫平衡的破坏过程。在长期高血脂环境下,大量的 ox-LDL 作为抗原被 DC 摄取并由 DC 模式识别受体 (PRR) 通过细胞信号转导触发炎症反应<sup>[12-13]</sup>,促使树突状细胞的成熟和细胞因子的合成,包括上调细胞表面 MHC-II 复合分子以及共同刺激分子 CD40、CD80、CD86 的表达,从而激活 Th1、Th2、Th17 淋巴细胞,同时 Treg 通过分泌 TGF- $\beta$ 、IL-10 等细胞因子来抑制效应 T 淋巴细胞的免疫反应<sup>[14]</sup>。随着动脉管壁内环境的不断紊乱,最终打破了效应 T 淋巴细胞与 Treg

之间的免疫平衡,促进效应 T 淋巴细胞的扩增而导致了动脉粥样硬化的发生<sup>[15]</sup>。他汀类药物能够纠正粥样斑块组织内免疫平衡紊乱,逆转 Treg 与 DCs、效应 T 淋巴细胞间的比例失衡,从而达到抑制斑块内免疫反应、稳定斑块的目的。关于 DCs、Treg 在动脉粥样硬化过程中的作用及与效应 T 淋巴细胞之间的关系还有许多问题需要深入研究,并为临床中他汀类药物的作用靶点提供新的思路。

#### 参考文献

- [1] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice [J]. *Nat Med*, 2006, 12(2): 178-180.
- [2] Bobryshev YV, Moisenovich MM, Pustovalova OL, et al. Widespread distribution of HLA-DR-expressing cells in macroscopically undiseased intima of the human aorta: a possible role in surveillance and maintenance of vascular homeostasis [J]. *Immunobiology*, 2012, 217(5): 558-568.
- [3] Wick G, Knoflach M, Xu QB. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22(19): 361-403.
- [4] Jongstra-Bilen J, Haidari M, Zhu SN, et al. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(9): 2073-2083.
- [5] Llodra J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(32): 11779-11784.
- [6] Veillard NR, Steffens S, Pelli G, et al. Differential influence of chemokine receptors CCR2 and CXCR3 in development of atherosclerosis in vivo [J]. *Circulation*, 2005, 112(6): 870-878.

- [7] Maganto-Garcia E, Tarrío ML, Grabié N, et al. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 185-195.
- [8] Liu K, Victora GD, Schwickert TA, et al. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis [J]. *Science*, 2009, 324(5925): 392-397.
- [9] Maria B, Piotr K, Mike S, et al. Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis—guidelines vs. Reality [J]. *Pharmacological Reports*, 2012, 64(12): 377-385.
- [10] Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(5): 358-370.
- [11] Rasmussen LM, Hansen PR, Nabipour MT, et al. Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells [J]. *Biochem J*, 2001, 360(Pt 2): 363-370.
- [12] Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1832-1844.
- [13] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 204-212.
- [14] Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 191-197.
- [15] Mallat Z, Tedgui A. Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cells [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(9): 1387-1393.

(收稿日期: 2015-05-08 修回日期: 2015-07-23)

(上接第 4912 页)

- [5] Vert JP, Foveau N, Lajaunie C, et al. An accurate and interpretable model for siRNA efficacy prediction [J]. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7: 520.
- [6] Boku N. HER2-positive gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 1-12.
- [7] Singh S, Narang AS, Mahato RI. Subcellular fate and off-target effects of siRNA, shRNA, and miRNA [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(12): 2996-3015.
- [8] Felipe AV, Oliveira J, Chang PY, et al. RNA interference: a promising therapy for gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5509-5515.
- [9] 施小宇, 陶思丰, 陈力, 等. 小干扰 RNA 抑制 CD97 的表达及其对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(7): 1285-1289.
- [10] 李增军, 宋宝, 刘杰, 等. 沉默高迁移族蛋白 B1 基因抑制胃癌 MGC-803 细胞的侵袭转移 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(4): 244-248.

- [11] Liu Q, Chen Q, You Q, et al. The siRNA cocktail targeting VEGF and HER2 inhibition on the proliferation and induced apoptosis of gastric cancer cell [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 386(1/2): 117-124.
- [12] Lei T, Han S, Guo XY, et al. The potential role of Id1 in COX-2 mediated angiogenesis in gastric cancer [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(22): 1570-1575.
- [13] 郭梅梅, 王永, 韩方海. siRNA 干扰胃癌细胞内源性 VEGF-C 的基因和蛋白表达的实验研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2013, 44(5): 740-743.
- [14] 陈枚, 卢先州, 张树友. RNA 干扰 DNA 修复提高肿瘤细胞的放疗敏感性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(2): 227-230.
- [15] 廉超, 杨杰, 王晓通, 等. E2F-1 基因沉默对人胃癌耐药细胞株 SGC-7901/顺铂多药耐药性的逆转 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(3): 171-176.

(收稿日期: 2015-05-14 修回日期: 2015-07-04)