基础研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.006

探讨白介素 18 结合蛋白对球囊损伤后内膜增殖的影响及其机制

郭蓓蓓，黄 晶，朱 恚，杨 刚，李 波，邓昌明
（重庆医科大学附属第二医院心血管内科，重庆 400010）

【摘 要】目的：观察白介素 18 结合蛋白（Interleukin 18 binding protein，IL-18BP）对高脂饮食兔髂总动脉球囊损伤后动脉内膜增殖的影响，并探讨可能的机制。方法：将 48 只雄性新西兰大白兔随机分为 4 组：对照组、模型组、低剂量治疗组和高剂量治疗组，高脂饮食 3 周后行球囊损伤术。术时低剂量及高剂量组在夹闭近端髂总动脉之前分别给予 5、10 μg IL-18BP 快速耳缘静脉注射，对照组与模型组给予等体积的生理盐水静脉注射。术后继续高脂饮食，分别在球囊损伤后 2 周和 4 周将兔处死，最终共有 43 只雄性新西兰大白兔纳入实验。取髂总动脉，行 HE 染色，观察髂总动脉病理变化及内膜增殖情况，免疫组织化学染色检测核因子 κB（Nuclear factor kappa B，NF-κB）在血管内膜中的表达，Western blot 检测 NF-κB 蛋白的半定量表达。结果：模型组动脉血管内膜明显增生，内膜下和中膜可见大量泡沫细胞堆积，有明显的粥样硬化斑块形成；与模型组相比，治疗组均有内膜增厚明显减轻，内膜下有少量泡沫细胞形成（$P<0.05$）；免疫组化和 Western blot 结果显示治疗组 NF-κB 阳性表达率均明显低于模型组（$P<0.01$）。结论：IL-18BP 可明显抑制血管内膜过度增生，其机制可能与其抑制血管内膜 NF-κB 表达，从而减轻炎症反应有关。

【关键词】白介素 18 结合蛋白；球囊损伤；内膜增殖；核转录因子
【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-07-04

Effect of interleukin18 binding protein on neointimal proliferation after balloon injury and its possible mechanism

GUO Bei-bei, HUANG Jing, ZHU Que, YANG Gang, LI Bo, DENG Chang-ming
(*Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect and mechanism of interleukin 18 binding protein (IL-18BP) on neointimal proliferation of rabbit common iliac artery after balloon injury. *Methods*: New Zealand white male rabbits (n=48) were randomly divided into four groups: the control group, model group, low-dose treatment group and high-dose treatment group. All the rabbits were fed with hypercholesterol diet for 3 weeks, then IL-18BP was given to the rabbits in low-dose treatment group (5 μg) and high-dose treatment group (10 μg) by intravenous bolus injection during surgery, while the other two groups were treated with saline at the same volume. The rabbits were killed at 2 weeks and 4 weeks after balloon-injury. A total of 43 rabbits were used for this study. The common iliac artery was assayed by hematoxylin and eosin (HE) staining to investigate artery morphology and the thickness of arterial intima and media; the location and quantity of nuclear factor kappa B (NF-κB) were detected by immunohistochemistry and Western blot. *Results*: Compared with the control group, foam cells and intimal thickness in the model group were significantly increased; and those in low-dose treatment group and high-dose treatment group were decreased compared with the model group ($P<0.05$); compared with model group, the expression of NF-κB in low-dose and high-dose group was reduced significantly ($P<0.01$). *Conclusion*: IL-18BP can significantly decrease arterial neointimal hyperplasia after balloon-injury and the mechanism may be related to its inhibition of the expression of NF-κB.

【Key words】interleukin 18 binding protein (IL-18 BP); balloon injury; neointimal proliferation; nuclear factor kappa B (NF-κB)

动脉粥样硬化（Atherosclerosis，AS）已成为当今严重危害健康的常见病和多发病，是致死率高的冠心病病理学基础。炎症反应学说是最主要的 AS 学说之一，该学说与脂质浸润学说相辅相成。近年来大量的研究证实炎症反应在 AS 的发生和发展起决定性作用[1]，炎性细胞的浸润和炎症因子的表达贯穿于 AS 的每个阶段。这一过程中有众多炎症因子的参与，其中白介素 18（Interleukin 18，IL-18）是近年来发现的一

作者介绍：郭蓓蓓（1983-），女，硕士，研究方向：冠心病诊断与治疗。
通信作者：邓昌明，男，教授，Email：dy070308@126.com。

个重要的多效能细胞因子。研究发现 IL-18 可以加快和增强 AS 的进展[2,3]，而拮抗 IL-18 能防止内膜增殖及 AS 的发生与发展。

IL-18 结合蛋白(Interleukin 18 binding protein，IL-18 BP)是一种新发现的糖蛋白，可以与 IL-18 高亲和力特异性结合，从而抑制 IL-18 的生物学活性，IL-18BP 具有类似于细胞因子受体胞外的免疫球蛋白样结构[4]。国外有文献报道一定浓度 IL-18BP 有抑制球囊损伤后血管内膜增殖的作用[5]，但对于其内膜增殖与核因子 κB(Nuclear factor kappa B，NF-κB)的关系国内外尚未见相关报道。本实验通过研究 IL-18 BP 对新西兰大白兔髂总动脉球囊损伤后内膜增殖及其对 NF-κB 表达的影响，以进一步探讨其抑制血管内膜增殖的机制，为其临床防治 AS 提供新的思路与途径。

1 材料与方法

1.1 材料

3.0 Fogarty 球囊导管(美国 Edwards Life sciences 公司)，胆固醇(北京鼎国公司)，IL-18BP(美国 R&D 公司)，NF-κB p65 抗体(Abcam 公司)，即用型 SABC 试剂盒和 DAB 显色试剂盒(武汉博士德生物技术有限公司)，蛋白质提取 Western 及 IP 细胞裂解液(碧云天试剂公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 采用健康雄性新西兰大白兔 48 只，体重 2.0~2.5 kg，购自重庆医科大学实验动物中心，单笼饲养。分为对照组 10 只，模型组 10 只，低剂量治疗组(5 μg)14 只，高剂量治疗组(10 μg)14 只。所有兔给予高脂饮食(6%猪油、1%胆固醇、93%的普通饲料)3 周，自由饮水。

1.2.2 动物模型建立 高脂饮食 3 周后治疗组和模型组行髂总动脉球囊损伤术，使用 3%戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉麻醉，仰卧位固定动物于手术台上，一侧腹股沟区剃毛，碘伏消毒，铺无菌孔巾，沿腹股沟区搏动最明显处与动脉走向一致切开长约 4.0~5.0 cm 的皮肤切口，钝性分离皮下组织及肌肉，充分暴露股动脉。近端用动脉夹阻断血流后，将球囊导管送至髂总动脉处，球囊送入约 8~10 cm 后注入肝素生理盐水 0.15~0.18 ml 充盈球囊，至回拉时有轻度阻力感并回拉，重复扩张 3 次，每次约 30 s，间歇为 60 s，抽空球囊后退出股动脉，结扎股动脉。逐层缝合皮下组织及皮肤。低剂量组手术时在夹闭近端血管前给予 5 μg IL-18BP 快速耳缘静脉注射，高剂量组手术时夹闭近端血管前给予 10 μg IL-18BP 快速耳缘静脉注射。对照组行假手术，只分离股动脉不行球囊损伤，而模型组和对照组在夹闭近端股动脉前均给予同体积的生理盐水快速耳缘静脉注射。动物均于穿刺成功后给予肝素 150 U/kg 抗凝，术后每日肌肉注射青霉素 80 万 U，连续 3 d，预防术后感染。

1.2.3 动物处死及标本采集 术后继续高脂饮食，于球囊损伤后第 2 周和第 4 周分别处死动物。处死前 12 h 禁食，静脉注射戊巴比妥钠 50 mg/kg，暴露心脏后以 0.1 mol/L PBS 盐水，经左室灌注，剪开右心房放血，逐层分离髂总动脉以 0.1 mol/L PBS 盐水冲洗，取血管约 4 cm 分成 2 段，一段血管组织立即放于液氮中冷冻用于 Western blot 检测，另一段以 4%的多聚甲醛固定后予以石蜡包埋。

1.2.4 病理形态学检查 将石腊包埋的血管切成 4 μm 厚的切片，常规烤片脱腊、水化后进行 HE 染色。光镜下观察血管壁形态学变化，应用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析系统进行图像分析，计算血管腔内膜的厚度、中膜的厚度及内膜/中膜厚度比值。

1.2.5 免疫组织化学检测 采用 SABC 法，切片二甲苯脱腊和梯度酒精脱水，经热抗原修复；3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶，室温 10 min，PBS 冲洗 3×5 min；滴加 5%的 BSA 封闭液，室温 20 min，甩去多余液体；然后加 NF-κB P65 一抗(1:300)4℃冰箱孵育过夜，滴加适量生物素标记山羊抗兔 IgG，37℃孵育 20 min，PBS 冲洗 3×5 min，滴加辣根过氧化物酶标记链酶卵白素，37℃孵育 20 min，PBS 冲洗 3×5 min，DAB 显色，自来水充分冲洗，苏木素复染，脱水，透明，封片。在阴性对照切片中，滴加 PBS 替代 NF-κB P65 一抗，其余步骤不变。血管 NF-κB P65 表达鉴定：光学显微镜下观察细胞核或胞浆呈棕黄色染色者为阳性细胞，以每一玻片高倍视野(×400)下取 5 个视野，计算细胞染色阳性百分率。

1.2.6 Western blot 检测 使用 Western blot 及 IP 细胞裂解液提取蛋白，蛋白定量试剂盒定量蛋白浓度。按照 80 μg 蛋白/泳道上样，10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白，0.1 mA 恒流半干转 23 min 至 PVDF 膜。5%脱脂奶粉封闭过夜。NF-κB P65(Abcam 公司)一抗(1:1 000)4℃孵育 24 h。用 TBST 漂洗 3 次，每次 10 min。辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(北京中杉)(1:2 500)室温孵育 1.5 h 后，用 TBST 漂洗 3 次，每次 10 min，化学发光法显色后用 CCD 成像系统成像及 Quantity One 软件分析成像条带灰度值，计算条带与相应内参(β-actin)条带的灰度比值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS16.0 软件对数据进行分析，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *LSD-t* 检验。结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 新西兰大白兔的存活情况

对照组及模型组动物新西兰大白兔均存活。低剂量组因麻醉过深死亡 1 只，术后大出血死亡 1 只，低剂量组共计死亡 2 只。高剂量组因术后感染死亡 1 只，术后大出血死亡 1 只，腹泻死亡 1 只，高剂量组共计死亡 3 只。最终共有 43 只新西兰大白兔纳入实验。

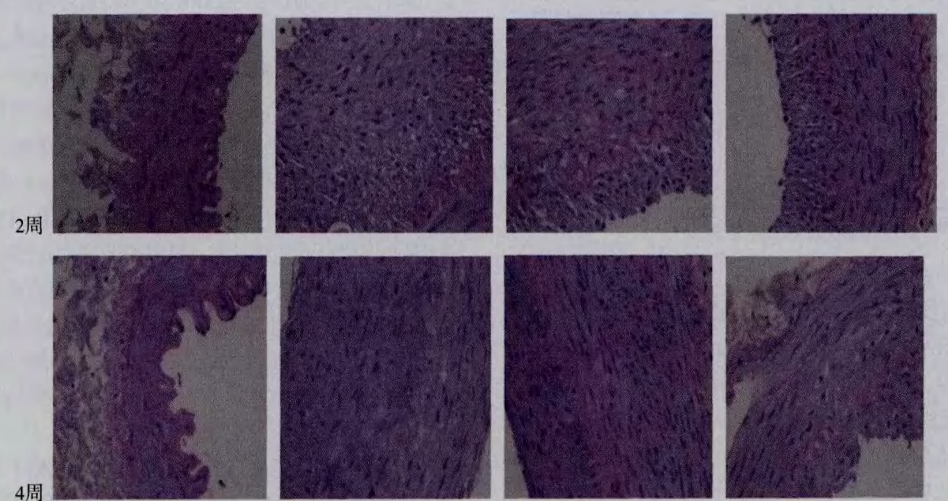
2.2 病理形态学观察

肉眼观察对照组髂总动脉呈粉红色，有弹性，而模型组呈灰白色，弹性较差。HE 染色光镜下观察对照组内膜光滑，内弹力板完整，无增殖，中膜平滑肌排列整齐；模型组内膜增

殖明显，内膜下有大量的泡沫细胞堆积，血管腔狭窄，内弹力板有断裂，中膜平滑肌排列紊乱，向内膜迁移；低剂量和高剂量治疗组内膜轻度增殖，内膜下有少量的泡沫细胞，血管狭窄程度减轻（见图 1 和表 1）。

2.3 免疫组织化学检测结果

IL18-BP 对 NF-κB p65 表达的影响，免疫组化结果发现对照组内膜和中膜仅有少量表达，并且主要在细胞胞浆中表达，胞核中表达甚少；模型组主要在损伤的动脉中膜及内膜表达，与对照组相比其在细胞胞浆和胞核中表达明显增加（$P<0.01$），且主要集中在胞核中表达；干预组 NF-κB p65 在细胞



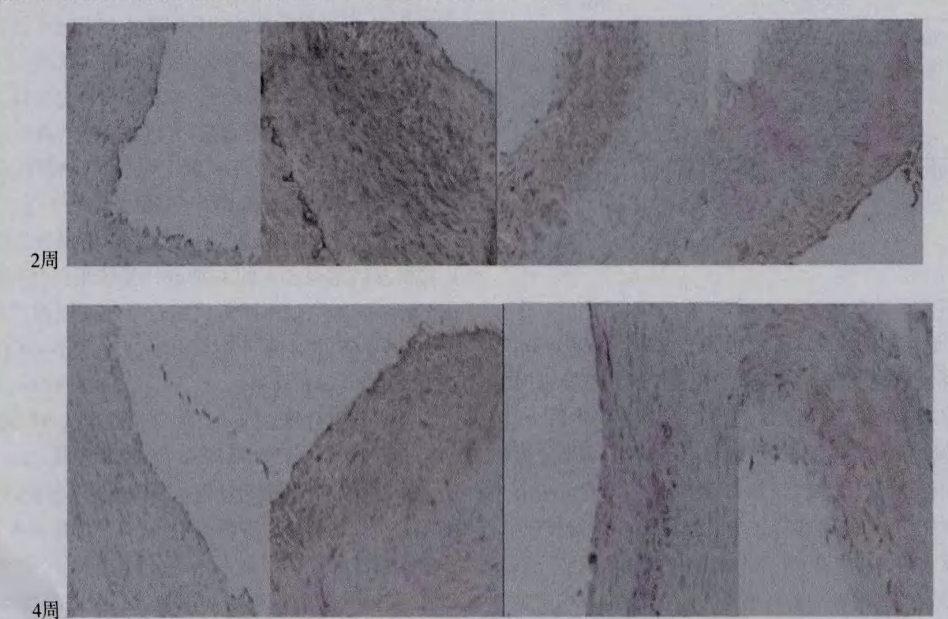
A. 对照组　B. 模型组　C. 低剂量组　D. 高剂量组

图 1　兔髂总动脉 HE 染色（×400）

表 1　IL-18BP 对血管内膜增殖的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	2周（n=23）				4周（n=20）			
	n	IT（mm）	MT（mm）	I/M	n	IT（mm）	MT（mm）	I/M
对照组	5	-	0.084 0 ± 0.000 2	-	5	-	0.091 0 ± 0.000 1	-
模型组	5	0.268 0 ± 0.004 8	0.118 0 ± 0.001 1	2.406 0 ± 0.232 0	5	0.267 0 ± 0.004 6	0.118 0 ± 0.000 3	2.357 0 ± 0.272 6
低剂量组	7	0.101 0 ± 0.000 6[a]	0.096 0 ± 0.000 1	1.025 0 ± 0.021 0[a]	5	0.093 0 ± 0.000 2[a]	0.096 0 ± 0.000 2	0.944 0 ± 0.012 9[a]
高剂量组	6	0.060 0 ± 0.000 2[a]	0.092 0 ± 0.000 2	0.643 0 ± 0.009 2[a]	5	0.059 0 ± 0.000 2[a]	0.087 0 ± 0.000 1	0.602 0 ± 0.014 2[a]

a：$P<0.05$ 与模型组相比；IT：内膜厚度；MT：中膜厚度；I/M：内膜中膜厚度比值



A. 对照组　B. 模型组　C. 低剂量组　D. 高剂量组

图 2　兔髂总动脉 NF-κB P65 免疫组化染色（×400）

胞浆和胞核中表达均减少，小剂量组和大剂量组与模型组相比均差异有统计学意义（$P<0.01$），但大剂量组和小剂量组之间无明显差异（见图 2 和表 2）。

表 2 IL-18BP 对各组兔髂动脉中 NF-κB p65 表达的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	2 周（n=23）		4周（n=20）	
	n	NF-κB P65 阳性率(%)	n	NF-κB P65 阳性率(%)
对照组	5	4.22 ± 3.69	5	3.86 ± 2.44
模型组	5	41.48 ± 19.12[a]	5	39.20 ± 8.85[a]
低剂量组	7	21.64 ± 5.18[b]	5	21.76 ± 5.82[b]
高剂量组	6	18.36 ± 7.26[b]	5	19.32 ± 3.50[b]

a：$P<0.01$ 与对照组相比；b：$P<0.01$ 与模型组相比

2.4 Western blot 检测结果

对照组有少量的 NF-κB p65 表达，模型组在球囊损伤后 2 周和 4 周 NF-κB p65 增加，2 周的表达量最高，4 周时仍有较高的表达量，与对照组相比均有统计学意义（$P<0.01$）；小剂量和大剂量组在 2 周和 4 周 NF-κB p65 表达均减少，与模型组相比差异有统计学意义（$P<0.01$）；但大剂量组和小剂量组之间无明显差异（见图 3 和表 3）。

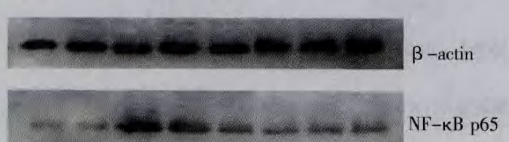


图 3 Western blot 电泳结果

表 3 通过 Western blot 对 NF-κB p65 表达进行半定量分析（$\bar{x}\pm s$）

组别	2周（n=23）		4周（n=20）	
	n	NF-κB p65 半定量	n	NF-κB p65 半定量
对照组	5	0.120 ± 0.002	5	0.133 ± 0.002
模型组	5	0.677 ± 0.012[a]	5	0.659 ± 0.170[a]
低剂量组	7	0.322 ± 0.003[b]	5	0.361 ± 0.005[b]
高剂量组	6	0.390 ± 0.002[b]	5	0.387 ± 0.003[b]

a：$P<0.01$ 与对照组相比；b：$P<0.01$ 与模型组相比

3 讨 论

IL-18 是近年新发现的一种细胞因子，1995 年 Okamura 等从热灭活痊疮丙酸杆菌和脂多糖共处理过的小鼠肝脏提取物中纯化出来的物质，起初被命名为 Y-干扰素诱生因子，在 1996 年克隆出人的以后，被命名为 IL-18[6]。折叠识别分析试验表明 IL-18 的蛋白质结构与 IL-1 家族相似，二者可能来源于相同的祖先。IL-18 通过与 IL-18 受体（IL-18R）相结合而发挥生物学效应。IL-18R 复合物由 α、β 两亚基组成，IL-18Rα 亚基为结合部，与 IL-18 有较弱的亲和力；IL-18Rβ 亚基为信号转导部，它不直接结合 IL-18，但是与 IL-18Rα 形成复合物后，该复合物与 IL-18 有较强的亲和力，具有信号传递作用。近年来研究表明 IL-18 在 AS 的炎症反应过程中发挥着重要的作用。Chandrasekar 等[7]实验研究表明 IL-18 能诱导基质金属蛋白酶 9 的转录及 mRNA 的表达，从而引起平滑肌细胞迁移及内膜增厚，这一过程是由 NF-κB 和激活蛋白-1（Activator protein-1，AP-1）介导的。Sahar 等[8]研究发现在 AS 中 IL-18 通过 p38MAPK 和 JNK 信号通路可诱导 AP-1、NF-κB 及其他转录基因的表达，进一步促进炎症因子 IL-6、IL-8 及化学活性物质单核趋化蛋白-1（Monocyte chemotactic protein-1，MCP-1）表达增强。同时 IL-18 也可直接激活巨噬细胞并促进其表达基质金属蛋白酶，刺激单核细胞和间质细胞产生集落细胞刺激因子（Granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF），肿瘤坏死因子；IL-18 作用于内皮细胞对粘附分子的表达，及巨噬细胞和内皮细胞对主要组织相容性复合物Ⅱ的表达，抑制平滑肌细胞合成胶原，影响斑块的稳定性。临床试验研究表明颈动脉超声测定的内膜-中膜厚度（Imtima-media thickness，IMT）的增厚与血清 IL-18 含量呈明显正相关，IL-18 可能参与了 AS 过程中内膜中膜的增厚[9]。

IL-18BP 是新近发现的一种循环可溶性蛋白，与 IL-18有高度的亲和力，可以抑制 IL-18 的生物学活性，IL-18BP 具有类似于细胞因子受体胞外的免疫球蛋白样结构，这种结构是 IL-18BP 与 IL-18 相结合的分子基础，IL-18BP 被认为是 IL-18 的天然拮抗剂[10]。IL-18BP 可以与 IL-18 和 IL-18Rβ 链形成无效物，从而阻断 IL-18Rβ 链参与细胞活化[4]。Mallat 等人研究发现在小鼠中 IL-18BP 可以通过减少诱导干扰素-γ（Interferon-γ，IFN-γ）而降低内源性 IL-18 的活性[11]。

本实验通过建立球囊损伤后 AS 动物模型，快速静脉给予特异性拮抗剂 IL-18BP 来结合 IL-18，从而阻断IL-18 的炎症通路，观察阻断后对于球囊损伤后动脉内膜增殖的影响，同时探索 NF-κB 在血管中的表达情况，实验结果发现，与模型组相比，低剂量治疗组和高剂量治疗组均可显著减轻内膜的增殖，同时降低 NF-κB 在血管内膜和中膜的表达，尤其是在细胞核中的表达明显降低。本实验结果表明 IL-18BP 可以抑制球囊损伤后内膜的增殖，其机制可能与降低血管中 NF-κB 的表达进而进一步阻断下游炎症因子的级联激活反应有关。NF-κB 是调控细胞基因转录的关键因子之一，参与调控一系列炎症介质的基因表达[12]。NF-κB 是结合在免疫球蛋白 K 轻链基因增强子上的 B 细胞特异核蛋白，它是由 p50 和 p65 两个亚单位以不同形式组合形成的同源二聚体（p50-p50，p65-p65）和异源二聚体（p50-p65）。NF-κB 在细胞质内通常是与 NF-κB 抑制蛋白（Ⅰkappa B proteins，Ⅰκ B）结合成无活性的复合物，Ⅰκ B 可通过磷酸化从 NF-κB 上脱落，NF-κB 得以活化，活化后即可易位到细胞核，结合到 NF-κB 结合增强子元件，从而启动靶基因转录促进生长因子、促炎症细胞因子和粘附分子等的产生，从而发挥重要生物学功能。实验结果显示治疗组 NF-κB 表达下降，从而下游的炎症级联炎症反应被抑制，这可能与球囊损伤后内膜增殖的减轻有关。

本实验研究表明治疗组与模型组相比，内膜增殖明显减

技术与方法 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.007

终点平衡尿酸酶法与动力学尿酸酶法联用测定尿酸

龙高波[1],杨宪峰[1],刘红博[1],蒲 军[2],杨晓兰[1],廖 飞[1]
（1. 重庆医科大学检验医学院、临床检验诊断学教育部重点实验室;2. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016）

【摘 要】目的:考察终点平衡尿酸酶法和动力学尿酸酶法联用测定尿酸的可行性和线性范围。方法:在25℃下 1.2 ml 硼酸钠缓冲液(0.20 mol/L,pH 9.2)中用 293 nm 吸收跟踪尿酸酶反应;测定加入 5 μl 尿酸酶液前反应体系吸收,加入 5 μl 苛求芽孢杆菌尿酸酶液后记录 5.0 min 内吸收变化。终点平衡法以尿酸酶反应前吸收为起点而尿酸完全氧化后吸收为本底,二者之差为尿酸净吸收且同尿酸浓度成正比;动力学法分析尿酸酶反应过程预测本底。分析模拟尿酸酶反应曲线,探索从终点平衡法转换为动力学法的尿酸浓度界限值;实验测定联用法的可行性和线性范围。结果:分析 40 U/L 苛求芽孢杆菌尿酸酶模拟反应曲线,发现两种方法转换的尿酸浓度界限值可为 5.0 μmol/L;分析实验反应曲线证实此界限值可行。在 40 U/L 尿酸酶时终点平衡法测量范围 1.0~6.0 μmol/L;联用法测量范围 1.5~60 μmol/L 且对 30 μmol/L 黄嘌呤有抗性;在 5.0 μmol/L 以下变异系数小于 10%而 5.0 μmol/L 以上可小于 5%。结论:这种联用法测定尿酸成本更低、线性范围更宽且效率高。

【关键词】尿酸;动力学尿酸酶法;终点平衡尿酸酶法;线性范围;联用法
【中国图书分类法分类号】Q55 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-09-14

作者介绍:龙高波(1985-),男,硕士,
研究方向:体外诊断与药物筛选生物技术。
通信作者:廖 飞,男,教授,Email:liaofeish@sina.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30672009);重庆市科委重点资助项目(编号:CSTC2011BA5039)。

轻,而 NF-κB 的表达显著降低,这可能是 IL-18BP 能抑制内膜增殖的机制。当然 AS 中内膜的增殖是一个复杂的炎症反应过程,抑制内膜的增殖,其具体作用机理往往是多靶点、多环节,还需更深层次的研究为其临床防治 AS 提供有力的依据。

参 考 文 献

[1] Libby P,Ridker P M,Hansson G K,et al.Inflammation in atherosclerosis:from pathophysiology to practice[J].J Am Coll Cardiol,2009,54(23):2129-2138.

[2] Tenger C,Sundborger A,Jawien J,et al.IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25(4):791-796.

[3] Whitman S C,Ravisankar P,Daugherty A.Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma[J].Circ Res,2002,90(2):E34-38.

[4] Novick D,Kim S H,Fantuzzi G,et al.Interleukin-18 binding protein:a novel modulator of the Th1 cytokine response[J].Immunity,1999,10(1):127-136.

[5] Li J M,Eslami M H,Rohrer M J,et al.Interleukin 18 binding protein(IL18-BP)inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model[J].J Vasc Surg,2008,47(5):1048-1057.

[6] Ushio S,Namba M,Okura T,et al.Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor,expression in Escherichia coli,and studies on the biologic activities of the protein[J].J Immunol,1996,156(11):4274-4279.

[7] Chandrasekar B,Mummidi S,Mahimainathan L,et al.Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappa B-and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin[J].J Biol Chem,2006,281(22):15099-15109.

[8] Sahar S,Dwarakanath R S,Reddy M A,et al.Angiotensin Ⅱ enhances IL-18 mediated inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells:a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J].Circ Res,2005,96(10):1064-1071.

[9] 吕 翠,高 波,谭 兰,等.颈动脉内中膜厚度与血清白介素-18 关系的初步研究[J].脑与神经疾病杂志,2009,17(4):277-279.

[10] Novick D,Kim S H,Fantuzzi G,et al.Interleukin-18 binding protein:a novel modulator of the Th1 cytokine response[J].Immunity,1999,10(1):127-136.

[11] Mallat Z,Corbaz A,Scoazec A,et al.Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability[J].Circ Res,2001,89(7):E41-E45.

[12] Bacuerle P A,Baltimore D.NF-κB:ten years after[J].Cell,1996,87:13-20.

（责任编辑:冉明会）