

细胞间黏附分子-1 基因在冠心病中的生物学功能以及冠心病初级调控网络建立：一项基于文献的二次分析

苏蕊雅

南阳医学高等专科学校第一附属医院心内科, 河南南阳 473000

通信作者: 苏蕊雅, Email: ssrlyaa@outlook.com

【摘要】目的 探讨细胞间黏附分子-1(ICAM-1)基因在冠心病(CHD)中的生物学功能及 CHD 初级调控网络建立。**方法** 检索万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、Google 学术、PubMed 数据库等, 2006年1月1日至2018年12月31日公开发表的关于 CHD 基因 ICAM-1 临床研究的中英文文献, 试验组为 CHD 患者, 对照组为健康人群, 采用 Meta 分析探讨 ICAM-1 与 CHD 的关系。随后利用基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路数据库分别对 ICAM-1 基因进行功能注释及通路分析。**结果** 检索数据库共纳入 8 篇文献, Meta 分析结果显示, 试验组 ICAM-1 水平显著高于对照组[均数差(MD)=15.29, 95% 可信区间(95%CI)=10.95~19.62, $P<0.00001$], 表明 ICAM-1 与 CHD 显著相关。GO 分析结果显示, ICAM-1 分子功能主要涉及病毒受体活性、受体活性、跨膜信号受体活性、蛋白结合等; 细胞组分主要涉及质膜积分成分、免疫突触、质膜等; 生物过程主要涉及细胞黏附、白细胞黏附、白细胞迁移、白细胞黏附的正向调节等。此外, 结合 KEGG 通路数据库成功绘制出 ICAM-1 介导的 CHD 初级调控网络图, 可知, ICAM-1 主要在内皮细胞中表达, 进而通过促进白细胞的增殖, 调节 CHD 的发生发展。**结论** ICAM-1 可能通过调节白细胞的相关生物过程进而调节 CHD 的发生发展。成功建立 ICAM-1 介导的 CHD 调控网络, 可为进一步探讨 ICAM-1 及其他相关基因在 CHD 发生中的具体调控作用奠定理论基础。

【关键词】 冠心病; 细胞间黏附分子-1; Meta 分析; GO 分析; 网络通路

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.012

Biological function of intercellular adhesion molecule-1 gene in coronary heart disease and its mediated primary regulatory network: a literature based secondary analysis

Su Ruiya

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan, China

Corresponding author: Su Ruiya, Email: ssrlyaa@outlook.com

【Abstract】Objective To explore the biological function of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene in coronary heart disease (CHD) and to establish a primary regulatory network mediated by ICAM-1 gene. **Methods** The databases were searched from January 1st 2006 to December 31st 2018, including Wanfang, CNKI, VIP, Google scholar and PubMed databases for published researches on clinical study of CHD gene ICAM-1. The experimental group was CHD patients, and the control group was healthy people. Meta-analysis was employed to analyze the relationship between ICAM-1 gene and CHD. Gene Ontology (GO) and KEGG Pathway database were employed to conduct function annotation and pathway analysis. **Results** A total of 8 papers were enrolled into this analysis, Meta-analysis showed that the level of ICAM-1 in the experimental group was significantly higher than that in the control group [mean difference (MD) = 15.29, 95% confidence interval (95%CI) = 10.95-19.62, $P < 0.00001$], surface ICAM-1 was significantly related with CHD. The GO analysis results showed that ICAM-1 molecular function mainly involved virus receptor activity, receptor activity, transmembrane signal receptor activity, protein binding, etc.; cell components mainly involve plasma membrane integral components, immune synapses, plasma membrane, etc.; biological processes mainly involve the positive regulation of cell adhesion, leukocyte adhesion, leukocyte migration and leukocyte adhesion, etc. A primary CHD regulatory network mediated by ICAM-1 gene was established based on KEGG Pathway database, and ICAM-1 was mainly expressed in endothelial cells, and further regulated the occurrence and development of CHD by promoting the proliferation of leukocytes. **Conclusions** ICAM-1 may regulate the occurrence and development of CHD by regulating the related biological processes of leukocytes. The successful establishment of the ICAM-1 mediated CHD regulatory network can lay a theoretical foundation for further exploring the specific regulatory role of ICAM-1 and other related genes in CHD occurrence.

【Key words】 Coronary heart disease; Intercellular adhesion molecule-1; Meta-analysis; Gene Ontology analysis; Network pathway

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.012

冠心病(CHD)主要是指人体脂质在代谢过程中发生异常,导致血液中脂质沉积在光滑的动脉内膜上,并在内膜上形成一些与粥样物质相像的脂类物质,这些物质不断积累和沉积,逐渐形成白色的脂类斑块,进而发生动脉粥样硬化(AS)。AS是CHD的病理基础,炎症反应贯穿了AS的整个过程。炎症反应的激活可能是导致斑块不稳定而引起急性冠脉综合征(ACS)的主要因素。CHD患者缺血事件的发生常与炎症标志物变化一致^[1],揭示炎症标志物与CHD的关系有很重要的临床意义。

细胞间黏附分子-1(ICAM-1)属于炎性细胞因子,是黏附分子免疫球蛋白超家族中的一员,它在炎症和免疫反应中也发挥着重要的作用^[2]。有研究表明,在CHD的发生过程中ICAM-1发挥着重要的调控作用^[3]。单核细胞间相互黏附,再移动至血管内皮下,引起血管平滑肌增生,并促进泡沫细胞的形成,该过程是ICAM-1参与粥样斑块形成中的重要步骤。ICAM-1以淋巴细胞为介导,聚集在损伤部位进一步加剧AS慢性炎症的发生。此外,更直观的研究提示,血清ICAM-1水平增高与CHD的进展有很大的联系,以此可作为CHD严重性的标志^[4]。

本研究首先运用Meta分析探讨ICAM-1与CHD的关系,随后运用生物信息学方法,系统、全面地分析ICAM-1在CHD发生过程中的相关调控网络,为进一步明确CHD的发生发展机制提供研究方向和重要的理论基础。

1 资料和方法

1.1 资料来源:检索万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、Google学术、PubMed等数据库,2006年1月1日至2018年12月31日国内外公开发表的关于CHD基因ICAM-1的临床研究文献;中文检索词为冠心病、ICAM-1,英文检索

词为 coronary heart disease、ICAM-1;文献语种为中文或英文。

1.1.1 纳入标准:试验设计为病例对照研究,其中试验组为确诊的CHD患者,对照组为健康人群;研究指标涉及ICAM-1基因表达情况。若同一单位或个人针对同一对象所做的研究发表在不同期刊上,选择最近发表和内容最完整的文献。

1.1.2 排除标准:重复发表的论文;综述性文献、评论或讲座;不能提取统计学内容;资料分析方法有误或未提供。

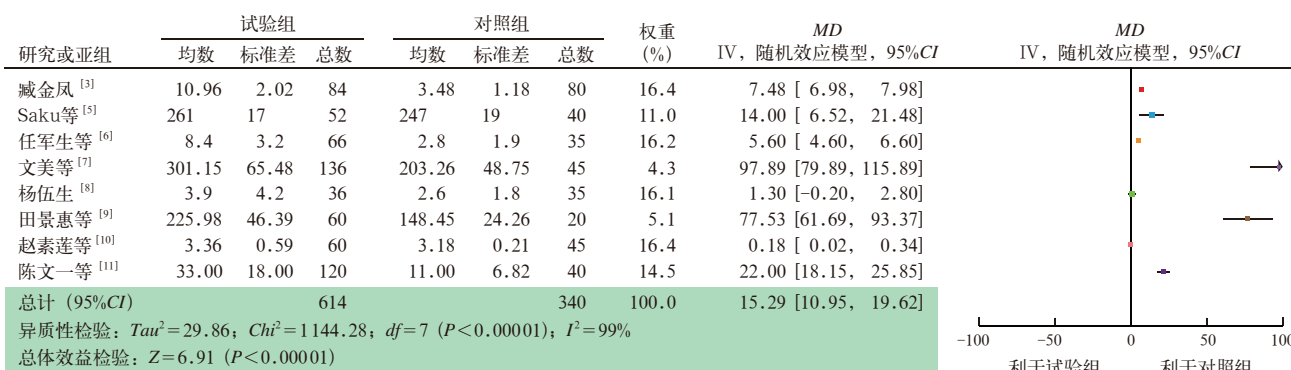
1.2 统计学分析:采用RevMan 5.1软件对纳入文献进行Meta分析。文献异质性采用Q统计量的I²检验分析,如果双侧P>0.05为各研究间不存在明显异质性,采用固定效应模型合并数据;如果各研究间存在明显异质性(P≤0.05),则采用随机效应模型合并数据。效应指标以均数差(MD)及其95%可信区间(95%CI)表示,并对合并统计量进行Z检验,P<0.05表明差异有统计学意义。

1.3 基因本体论(GO)分析:运用Gene Ontology Consortium网站(<http://geneontology.org/>)对ICAM-1基因进行GO分析。筛选条件依次为ICAM-1、Homo sapiens,对相关基因ICAM-1进行GO功能注释初步分析。

1.4 京都基因与基因组百科全书(KEGG)网络分析:运用KEGG通路数据库网站(<http://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>)对CHD的ICAM-1基因相关网络通路进行分析。筛选条件“organism”为hsa,“key words”为ICAM-1,查询该基因在CHD中的调控网络。

2 结果

2.1 Meta分析ICAM-1基因表达与CHD的关系(图1):共纳入8篇文献^[3,5-11],各研究间存在异质性(P<0.05),采用随机效应模型进行Meta分析,结果



注:ICAM-1为细胞间黏附分子-1,MD为均数差,95%CI为95%可信区间

图1 冠心病患者(试验组)与健康对照者(对照组)ICAM-1基因表达比较的Meta分析

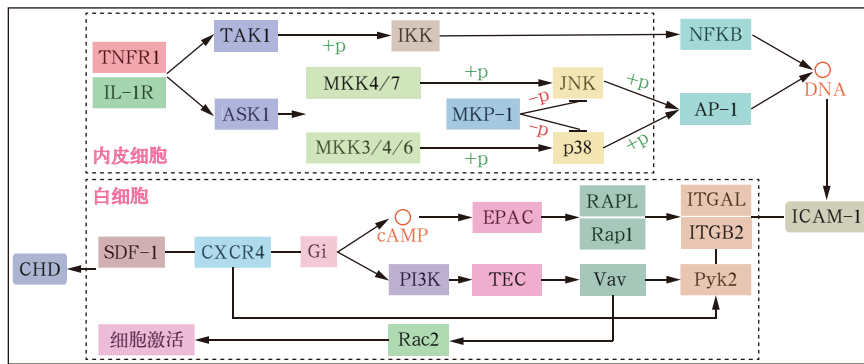
显示,试验组 ICAM-1 基因表达量显著高于对照组 ($MD=15.29, 95\%CI=10.95 \sim 19.62, P<0.00001$), 表明 ICAM-1 与 CHD 具有相关性。

2.2 ICAM-1 基因 GO 分析(表 1):ICAM-1 分子功能主要涉及病毒受体活性、受体活性、跨膜信号受体活性、蛋白结合等;细胞组分主要涉及质膜积分成分、免疫突触、质膜等;生物过程主要涉及细胞黏附、白细胞黏附、白细胞迁移、白细胞黏附的正向调节等。

功能类别	功能名称	检索号
分子功能	病毒受体活性	0001618
	受体活性	0004872
	跨膜信号受体活性	0004888
	整合素结合	0005178
	蛋白结合	0005515
细胞组分	膜的组成成分	0005887
	免疫突触	0001772
	质膜	0005886
生物过程	细胞黏附	0007155
	调节白细胞介导的细胞毒性	0001910
	对抗原刺激的急性炎症反应	0002438
	白细胞黏附	0007159
	受体介导的病毒粒子与宿主细胞的附着	0046813
	白细胞迁移	0050900
	细胞对白细胞介素-1 的应答	0071347
	白细胞黏附的正向调节	1904996

注: ICAM-1 为细胞间黏附分子-1, GO 为基因本体论

2.3 ICAM-1 基因 KEGG 分析结果:运用 KEGG 信号通路数据库对 ICAM-1 基因进行 KEGG 分析显示,并成功建立 ICAM-1 参与的 CHD 初级调控网络(图 2), 可知 ICAM-1 主要在内皮细胞中表达,进而通过促进白细胞的增殖,调节 CHD 的发生发展。



注: TNFR 为肿瘤坏死因子受体, IL-1R 为白细胞介素-1 受体, TAK1 为蛋白激酶 1, IKK 为抑制性核因子激酶, +P 为磷酸化, NFkB 为核因子, ASK1 为凋亡信号调节激酶, MKK 为促分裂素活化蛋白激酶, MKP-1 为丝裂素活化蛋白激酶磷酸酶, JNK 为应激活化蛋白, p38 为蛋白激酶, -P 为去磷酸化, AP-1 为核转录因子激活蛋白-1, DNA 为脱氧核糖核酸, SDF-1 为基质细胞衍生因子-1, CXCR4 为基质细胞衍生因子受体, Gi 为抑制性鸟苷酸结合调节蛋白, cAMP 为环磷酸腺苷, EPAC 为 cAMP 直接激活交换蛋白, RAPL 为 Ras 家族成员, Rap1 为 Ras 家族成员, ITGAL 为整合素亚单位 α , ITGB2 为整合素亚单位 β , PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶, TEC 为一种酪氨酸激酶, Vav 为鸟嘌呤核苷酸交换因子 1, Pyk2 为富脯氨酸蛋白酪氨酸激酶, Rac2 为一种 G 蛋白

图 2 细胞间黏附分子-1(ICAM-1)介导的冠心病(CHD)初级调控网络通路

3 讨论

研究表明,炎症在 CHD 的发生发展及预后过程中起着重要的作用^[1]。ICAM-1 不仅参与多种白细胞的黏附与聚集,还参与脂类代谢,对胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白等水平产生影响。并且 ICAM-1 在炎症反应、AS 及血栓形成的过程中发挥着重要的作用^[12]。Poston 等^[13]和 Printseva 等^[14]研究发现,人体内 AS 发生过程中, ICAM-1 主要在内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的表面高表达,其中 ICAM-1 在发生脂质条纹病变的细胞中表达量最高,而在正常动脉内皮和斑块以外的内膜平滑肌细胞中不表达或轻微表达。Haim 等^[15]研究表明, ICAM-1 介导的白细胞黏附也是心血管 AS 发病机制中的一个因素。在单核细胞黏附并移行至血管内皮下的过程中, ICAM-1 发挥着比较重要的作用,这一过程又会使血管平滑肌细胞增生、泡沫细胞形成,最终导致粥样斑块的形成。另外,在 ICAM-1 的作用下,单核/巨噬细胞又会黏附浸润在粥样斑块的局部,进而使斑块破裂^[16]。Jiang 等^[17]研究发现, ICAM-1 基因外显子 6, 469 编码处碱基 C 突变为 T, 引起氨基酸发生变化,即谷氨酸突变为赖氨酸,是导致 CHD 和心肌梗死的危险因素。Wenzel 等^[18]发现, ICAM-1、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素、P-选择素、L-选择素的基因多态性会引起氨基酸的改变,其改变也是早期发生严重 AS 的高危因素。

本研究通过 GO 分析发现, ICAM-1 在人类体内发挥跨膜信号受体活性、蛋白结合分子功能;同时 ICAM-1 也参与白细胞黏附、白细胞黏附的正向调节等生物过程,与前期研究结果一致,并且更加直观地说明 ICAM-1 参与了白细胞黏附、白细胞迁移等生物过程。ICAM-1 以白细胞黏附作为介导,引起各种组织发生变化并产生炎症反应,从而导致 AS 及 CHD 的发生。

本研究通过 KEGG 信号通路数据库,对 CHD 发生发展过程中 ICAM-1 参与调控的网络通路进行分析。结果显示,除 ICAM-1 参与外, CHD 发生发展过程还涉及其他相关因子,如基质细胞衍

生因子-1(SDF-1)、基质细胞衍生因子受体(CXCR4)、蛋白激酶(p38)、整合素亚单位 α (ITGAL)、整合素亚单位 β (ITGB2)等。CXCR4是介导SDF-1行使功能的唯一跨膜体;CXCR4⁺干细胞能感知SDF-1的浓度梯度,逆浓度作用于受损组织,这一趋化过程称为SDF-1/CXCR4通路^[19]。AS的始动环节是单核细胞在血管壁上黏附、聚集,单核细胞移行至内皮损伤部位,并进入内膜下形成巨噬细胞,氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)被巨噬细胞摄取,形成泡沫细胞,在AS的病变过程中发挥着重要的作用^[20]。有研究显示,SDF-1依赖自身的浓度可以诱导单核细胞向AS处移动^[21]。CXCR4被激活后,使炎症细胞积聚在AS斑块处,加剧AS病变恶化;CXCR4被抑制后可明显减轻AS的病变^[22]。因此,在AS和CHD的发生发展中,SDF-1/CXCR4信号通路发挥着重要作用。另外,p38在早期AS和CHD的发生发展中也具有重要的作用。p38属于丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路^[23],其中,p38MAPK在多种生理病理过程中发挥着重要的作用,如炎症、应激、凋亡、细胞周期和生长等^[24]。p38MAPK信号通路的上游激酶促分裂素活化蛋白激酶(MKK3/MKK6)^[25],对酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基直接磷酸化来激活p38的活性,而后p38再作用于下游的靶基因^[26],该通路与本研究构建的网络是一致的。AS病变最重要的特征是血管平滑肌细胞的增殖和凋亡,也是动脉粥样斑块形成的重要机制之一。Wu等^[27]研究发现,血管平滑肌细胞的增殖和迁移受到抑制时,p38蛋白表达水平会随之下降,说明p38蛋白表达水平与血管平滑肌细胞的增殖有一定的相关性。本研究构建的CHD初级调控通路中,ICAM-1与下游ITGAL、ITGB2(表达蛋白为LFA-1)相互结合发挥作用。LFA-1属于 β_2 家族整合蛋白,包含 α 和 β 两个亚单位(分别由ITGAL、ITGB2基因编码翻译),由非共价键连接成异源二聚体。LFA-1与ICAM-1的相互作用可以介导一系列的炎症反应^[28],如CHD、风湿性关节炎等疾病。在单核细胞与内皮细胞黏附过程中,分别位于单核细胞和内皮细胞上的LFA-1、ICAM-1具有协同信号的作用,并且可以激活多种促炎信号级联反应^[29]。而单核细胞在激活的状态下使两者的亲和力增加,间接推进了单核细胞的黏附性,聚集的单核细胞移行至血管内皮下,导致血管平滑肌增生、促进泡沫细胞形成,最终形成粥样斑块^[30]。国外有学者尝试将LFA-1作为冠状动

脉狭窄的预测指数,但目前研究结果不尽相同^[31-32]。

综上所述,本研究通过Meta分析显示ICAM-1在CHD患者中确实存在高表达;进一步对ICAM-1的基因功能及ICAM-1基因在CHD发生发展中的相关调控网络进行分析,均提示ICAM-1可能通过白细胞调节CHD的发生发展。此外,该调控网络也提出了其他与CHD相关的潜在因子,不但有助于深入了解CHD发生发展规律,也为今后CHD的研究奠定了理论基础、提供了研究方向,同时也为CHD的预防、诊断和治疗提供了必要的依据及新的靶点。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾兴旺,田亚平,郭广宏.血清12项细胞因子在冠心病诊断中的应用价值[J].中华检验医学杂志,2006,29(9):830-833. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2006.09.019.
- [2] Jia XW, Tian YP, Guo GH. Studies on twelve cytokines in serum of coronary heart disease patients [J]. Chin J Lab Med, 2006, 29 (9): 830-833. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2006.09.019.
- [3] Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model [J]. In Vivo, 2012, 26 (2): 243-250.
- [4] 臧金凤. CRP、ICAM-1与冠心病心功能的关系研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32 (17): 136-136, 138. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.17.86.
- [5] Zang JF. Relationship between CRP, ICAM-1 and cardiac function in patients with coronary heart disease [J]. Chin Community Doctor, 2016, 32 (17): 136-136, 138. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.17.86.
- [6] 荆全民,杨明,王军,等.急性冠状动脉事件患者ICAM-1的变化及其临床意义分析[J].中国实用内科杂志,2011,31(2):133-134.
- [7] Jing QM, Yang M, Wang J, et al. Circulating ICAM-1 in patients with acute coronary disease can help to predict cerebral vascular events [J]. Chin J Pract Intern Med, 2011, 31 (2): 133-134.
- [8] Saku K, Zhang B, Ohta T, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with angiographically defined coronary atherosclerosis [J]. Jpn Circ J, 1999, 63 (1): 19-24. DOI: 10.1253/jcj.63.19.
- [9] 任军生,姚加平. CHD患者血清PAPP-A、ICAM-1和hs-CRP检测的临床价值[J].放射免疫学杂志,2013,26(4):467-469. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.044.
- [10] Ren JS, Yao JP. The clinical values of serum PAPP-A, ICAM-1 and hs-CRP levels in patients with coronary heart diseases [J]. J Radioimmunol, 2013, 26 (4): 467-469. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.044.
- [11] 文美,杨建昌,熊宗华.超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、可溶性细胞间黏附分子与老年冠心病的相关性研究[J].中国医刊,2014,49(9):71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.09.024.
- [12] Wen M, Yang JC, Xiong ZH. Correlation between ultrasensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , soluble intercellular adhesion molecules and coronary heart disease in the elderly [J]. Chin J Med, 2014, 49 (9): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.09.024.
- [13] 杨伍生. CHD患者血浆ET-1和血清ICAM-1、NO检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2011,24(3):271. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2011.03.019.
- [14] Yang WS. Clinical significance of plasma ET-1 and serum ICAM-1 and NO detection in patients with CHD [J]. J Radioimmunol, 2011, 24 (3): 271. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2011.03.019.
- [15] 田惠惠,刘成玉,李冬,等.冠心病病人血浆细胞间黏附分子-1水平的变化[J].齐鲁医学杂志,2006,21(6):479-480,484. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0341.2006.06.004.
- [16] Tian JH, Liu CY, Li D, et al. Changes of Intercellular adhesion molecule-1 in patients with coronary heart disease [J]. Med J Qilu, 2006, 21 (6): 479-480, 484. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0341.2006.06.004.

- [10] 赵素莲,郝素珍,马爱英,等.冠心病患者血清 ICAM-1、GMP-140 和 TNF 水平的研究[J].现代康复,2000,4(2):319. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2000.02.097.
- [11] 陈文一,王红巧,张丰雪.冠心病病人血清 IMA 与 sICAM-1 变化及意义[J].青岛大学医学院学报,2009,45(6):517-518,521. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4488.2009.06.006.
- [12] Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, et al. Levels of cholesterol in small LDL particles predict atherosclerosis progression and incident CHD in the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56782. DOI: 10.1371/journal.pone.0056782.
- [13] Poston RN, Haskard DO, Couchner JR, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques [J]. Am J Pathol, 1992, 140(3): 665-673.
- [14] Printseva OYu, Pecko MM, Gown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. Further immunocytochemical and immunochemical studies employing monoclonal antibody 10F3 [J]. Am J Pathol, 1992, 140(4): 889-896.
- [15] Haim M, Tanne D, Boyko V, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Data from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(7): 1133-1138.
- [16] Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 187(2): 584-589.
- [17] Jiang H, Klein RM, Niederacher D, et al. C/T polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene (exon 6, codon 469). A risk factor for coronary heart disease and myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2002, 84(2-3): 171-177. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00138-9.
- [18] Wenzel K, Ernst M, Rohde K, et al. DNA polymorphisms in adhesion molecule genes: a new risk factor for early atherosclerosis [J]. Hum Genet, 1996, 97(1): 15-20.
- [19] Zhou H, Yang J, Xin T, et al. Exendin-4 enhances the migration of adipose-derived stem cells to neonatal rat ventricular cardiomyocyte-derived conditioned medium via the phosphoinositide 3-kinase/Akt-stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 chemokine receptor 4 pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6): 4063-4072. DOI: 10.3892/mmr.2015.3243.
- [20] Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development [J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 339-350. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006.
- [21] Li LX, Zhang XF, Bai X, et al. SDF-1 promotes ox-LDL induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Cell Biol Int, 2013, 37(9): 988-994. DOI: 10.1002/cbin.10126.
- [22] Bot I, Daissormont IT, Zerneck A, et al. CXCR4 blockade induces atherosclerosis by affecting neutrophil function [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 74: 44-52. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.04.021.
- [23] Zhang LB, Man ZT, Li W, et al. Calcitonin protects chondrocytes from lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammatory response through MAPK/Wnt/NF- κ B pathways [J]. Mol Immunol, 2017, 87: 249-257. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.05.002.
- [24] Niaudet C, Bonnaud S, Guillonnet M, et al. Plasma membrane reorganization links acid sphingomyelinase/ceramide to p38 MAPK pathways in endothelial cells apoptosis [J]. Cell Signal, 2017, 33: 10-21. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.02.001.
- [25] Huth HW, Albaraz JD, Torres AA, et al. MEK2 controls the activation of MKK3/MKK6-p38 axis involved in the MDA-MB-231 breast cancer cell survival: correlation with cyclin D1 expression [J]. Cell Signal, 2016, 28(9): 1283-1291. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.05.009.
- [26] de Nadal E, Posas F. Multilayered control of gene expression by stress-activated protein kinases [J]. EMBO J, 2010, 29(1): 4-13. DOI: 10.1038/emboj.2009.346.
- [27] Wu H, Cheng XW, Hu L, et al. Cathepsin S activity controls injury-related vascular repair in mice via the TLR2-mediated p38MAPK and PI3K-Akt/p-HDAC6 signaling pathway [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8): 1549-1557. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.307110.
- [28] Jiang L, Hu J, Feng J, et al. Substrate stiffness of endothelial cells directs LFA-1/ICAM-1 interaction: a physical trigger of immune-related diseases? [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2016, 61(4): 633-643. DOI: 10.3233/CH-151951.
- [29] Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells [J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(1): 22-32.
- [30] Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(21): 3123-3126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.21.031.
- [31] Chakraborty S, Núñez D, Hu SY, et al. FRET based quantification and screening technology platform for the interactions of leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102572. DOI: 10.1371/journal.pone.0102572.
- [32] Rahimi K, Maerz HK, Zolt RJ, et al. Pre-procedural expression of Mac-1 and LFA-1 on leukocytes for prediction of late restenosis and their possible correlation with advanced coronary artery disease [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2003, 53(1): 63-69. DOI: 10.1002/cyto.b.10036.

(收稿日期: 2019-01-18)

• 科研新闻速递 •

氟西汀治疗并不能改善脑卒中患者的神经功能预后: FOCUS 试验

小型试验结果表明,氟西汀可能改善脑卒中患者的神经功能预后。为此,有学者进行了一项多中心随机对照试验,旨在评估氟西汀对脑卒中患者预后的影响。该研究为多中心、平行组、双盲、随机、安慰剂对照试验,由 103 家医院共同参与完成。研究纳入年龄 ≥ 18 岁、临床诊断为卒中、发病 2~15 d 内且存在局灶性神经功能缺损的患者,并随机分为氟西汀治疗组(20 mg,每日 1 次,共 6 个月)和安慰剂组。主要评价指标为患者 6 个月时的神经功能情况(改良 Rankin 评分量表, mRS)。结果显示:2012 年 9 月 10 日至 2017 年 3 月 31 日共招募了 3 127 例患者。1 564 例患者被分配至氟西汀治疗组,1 563 例患者被分配至安慰剂组。每组均有 1 553 例患者可获得 6 个月的 mRS 数据。两组患者 6 个月时的 mRS 评分相似[优势比(OR)=0.951,95%可信区间(95%CI)=0.839~1.079, $P=0.439$]。氟西汀治疗组患者在 6 个月内新发抑郁症的可能性较安慰剂组更小(13.43%比 17.21%;差异为 3.78%,95%CI=1.26~6.30, $P=0.0033$),但骨折发生率更高(2.88%比 1.47%;差异为 1.41%,95%CI=0.38~2.43, $P=0.0070$)。研究人员据此得出结论:每日服用 20 mg 氟西汀治疗 6 个月并不能改善患者急性脑卒中患者的神经功能预后;尽管氟西汀治疗可减少患者抑郁症的发生,但增加了骨折的发生率。该结果不支持氟西汀在脑卒中患者中常规使用。

罗红敏,编译自《Lancet》,2019,393(10168):265-274