

# Jurkat T 细胞基质金属蛋白酶 诱导因子的表达促进单核细胞趋化性

张田田, 魏冬, 王汉伟, 张俊峰

(上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科, 上海市 201900)

[关键词] 基质金属蛋白酶诱导因子; 亲环素 A; 小干扰 RNA; 细胞趋化性

[摘要] **目的** 通过调控 Jurkat T 细胞基质金属蛋白酶诱导因子(又称 CD147)的表达,观察其对单核细胞趋化性的影响。**方法** 用不同浓度亲环素 A(CypA)刺激 Jurkat T 细胞,采用 Western blot 检测其 CD147 蛋白的表达;用 CD147 特异的小干扰 RNA(siRNA)经 Lipofectamine<sup>TM</sup>2000 转染 Jurkat T 细胞 48 h 后,经半定量 RT-PCR 检测 CD147 mRNA 水平,Western blot 检测 CD147 蛋白水平;用 CypA 刺激的 Jurkat T 细胞及 CD147 基因沉默的 Jurkat T 细胞(siRNA-Jurkat T)与单核细胞共培养,在趋化实验中观察单核细胞趋化性的变化。**结果** 与对照组相比,0~400  $\mu\text{g/L}$  CypA 刺激 Jurkat T 细胞后 CD147 蛋白的表达上调,呈浓度依赖趋势( $P < 0.05$ );而与 400  $\mu\text{g/L}$  CypA 组相比,800  $\mu\text{g/L}$  CypA 组 CD147 表达基本无变化( $P > 0.05$ )。与阴性对照组相比,CD147 特异的 siRNA 转染 Jurkat T 细胞后,CD147 的 mRNA 和蛋白表达水平均下降( $P < 0.05$ ),抑制率分别达  $76.27\% \pm 2.00\%$  和  $71.67\% \pm 4.70\%$  ( $P < 0.05$ )。CypA 预处理的 Jurkat T 细胞与单核细胞的共培养体系中单核细胞趋化细胞数与空白对照组相比明显增多( $196.00 \pm 9.88$  个/视野比  $109.00 \pm 8.22$  个/视野; $P < 0.05$ ),siRNA-Jurkat T 细胞与单核细胞共培养体系中单核细胞趋化细胞数与空白对照组相比明显下降( $44.00 \pm 6.98$  个/视野比  $109.00 \pm 8.22$  个/视野; $P < 0.05$ )。**结论** Jurkat T 细胞表达的 CD147 能够促进共培养体系中单核细胞的趋化性。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

## Matrix Metalloproteinase Inducer Expressed by Jurkat T Cells Promotes the Chemotaxis of Monocytes

ZHANG Tian-Tian, WEI Dong, WANG Han-Wei, and ZHANG Jun-Feng

(Department of Cardiology, the Third People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China)

[KEY WORDS] Matrix Metalloproteinase Inducer; Cyclophilin A; Small Interfering RNA; Chemotaxis

[ABSTRACT] **Aim** To regulate the expression of matrix metalloproteinase inducer (CD147) from Jurkat T cells, and observe its influence on monocyte chemotaxis. **Methods** Jurkat T cells were stimulated with cyclophilin A (CypA) of different concentrations, and the expression of CD147 protein from Jurkat T cells was determined with Western blot. Jurkat T cells were transfected with CD147-targeting small interfering RNA (siRNA) through the carrier Lipofectamine<sup>TM</sup>2000 for 48 hours. The expression variation of CD147 mRNA and protein were determined by RT-PCR and Western blot respectively. The expression of CD147 from Jurkat T cells was up-regulated with CypA and down-regulated with CD147-targeting siRNA, then these Jurkat T cells and THP-1 monocytes were co-cultured in transwell assay to count the number of migrated THP-1 cells. **Results** Compared with blank control group, the expression of CD147 protein from Jurkat T cells increased along with the concentration gradient of CypA in the range of 0 to 400  $\mu\text{g/L}$  ( $P < 0.05$ ).

Compared with the 400  $\mu\text{g/L}$  CypA group, the expression of CD147 protein was not different with that of the 800  $\mu\text{g/L}$  Cy-

[收稿日期] 2012-06-13

[基金项目] 上海市教育委员会科研创新项目(09YZ80)

[作者简介] 张田田,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的综合防治,E-mail 为 zhangtiant0166@126.com。魏冬,硕士,住院医师,研究方向为动脉粥样硬化的综合防治。王汉伟,硕士,主治医师,研究方向为动脉粥样硬化的综合防治。通讯作者张俊峰,硕士,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化的综合防治,E-mail 为 zhangjfl222@yahoo.com.cn。

pA group ( $P > 0.05$ ). Compared with negative control siRNA, CD147 mRNA and protein levels decreased in Jurkat T cells transfected with CD147-targeting siRNA, and the inhibition ratios were  $76.27\% \pm 2.00\%$  and  $71.67\% \pm 4.70\%$  ( $P < 0.05$ ).

In the coculture system of Jurkat T cells pretreated with CypA and THP-1 cells, the number of migrated THP-1 cells ( $196.00 \pm 9.88$  Cells/Field) significantly increased, compared with blank control group ( $109.00 \pm 8.22$  Cells/Field;  $P < 0.05$ ); however, in the coculture system of Jurkat T cells pretreated with siRNA and THP-1 cells, the number of migrated monocytes ( $44.00 \pm 6.98$  Cells/Field) significantly decreased, compared with blank control group ( $109.00 \pm 8.22$  Cells/Field;  $P < 0.05$ ).

### Conclusions

CD147 expressed by Jurkat T cells was able to promote the chemotaxis of monocytes in coculture system.

动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症疾病,动脉粥样硬化相关细胞如 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞与其分泌的各种因子相互作用,促进动脉粥样硬化的发生发展<sup>[1-4]</sup>。动脉粥样硬化斑块中存在大量基质金属蛋白酶诱导因子(又称 CD147)<sup>[5-7]</sup>。CD147 可通过与其配体亲环素 A(cyclophilin A, CypA) 相互作用促进单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞等的趋化、黏附与增殖<sup>[8-10]</sup>。但 CypA 是否能够影响 T 淋巴细胞 CD147 的表达尚不清楚。目前国内外关于动脉粥样硬化研究较多,但大多数研究只涉及单种细胞的培养。本研究模拟体内复杂的病理生理环境,建立 Jurkat T 细胞与单核细胞的共培养体系,应用 CypA 和小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 预处理 Jurkat T 细胞,检测其 CD147 的表达变化,并观察 Jurkat T 细胞表达的 CD147 对共培养体系中单核细胞趋化性的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料和试剂

人 Jurkat T 细胞、THP-1 单核细胞株(中科院上海生化细胞所细胞库),胎牛血清(Hyclone 公司),RPMI1640 培养基(Gibco 公司),OPTI-MEM、Lipofectamine™2000、Trizol(Invitrogen 公司),PHA(Sigma 公司),PMA(Promega 公司),兔抗人 CD147 多克隆抗体(Zymed/Invitrogen 公司),GAPDH 单克隆抗体(上海康成生物工程公司),辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗 CD147(上海麦约尔生物公司),CypA 蛋白(Abcam 公司),单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)(Piprotech 公司),RT-PCR 试剂盒(TaKaRa 公司),CD147 和 GAPDH PCR 上下游引物由上海生工生物工程有限公司设计合成,针对 CD147 的 siRNA 和阴性对照 siRNA 由上海吉玛制药公司合成,其他试剂均为进口或国产分析纯。

### 1.2 细胞培养

Jurkat T 细胞和 THP-1 单核细胞采用 RPMI 1640 培养液(含 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素)

于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 恒温孵育箱孵育传代。

### 1.3 Western blot 检测 Jurkat T 细胞 CD147 的表达变化

收集 Jurkat T 细胞,经重悬、计数后均匀地接种于 6 孔板中,使细胞数达  $1 \times 10^9$  Cells/L,每孔终体积 2 mL。分别加入 CypA,使其终浓度依次为 0、100、200、400 及 800 μg/L。孵育箱内孵育 48 h 后收集各组细胞,提取细胞总蛋白,用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。蛋白经 12% SDS-PAGE 凝胶电泳,转移至 PVDF 膜,染色洗膜,5% 脱脂奶封闭后,结合兔抗人 CD147 一抗(1:1000),HRP 标记鼠抗 GAPDH 一抗(1:2000),4℃ 孵育过夜。TBST 洗膜后,加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG(1:2500),室温下孵育 1 h,再洗膜,用 ECL 化学发光显色,曝光显影,冲洗 X 光片,用 Quantity One 软件扫描得积分光密度值,CD147 目的条带与 GAPDH 内参做比较,分析蛋白表达水平的变化。实验重复 3 次。

### 1.4 CD147-siRNA 细胞转染及检测

1.4.1 CD147-siRNA 的设计合成 针对人 CD147 的 siRNA 序列,参照何清等<sup>[11,12]</sup> 筛选鉴定的特异性抑制 CD147 基因表达 siRNA,选择其中抑制效率较高的一组序列:正义链为 5'-GGU UCU UCG UGA GUU CCU CTT-3',反义链为 5'-GAG GAA CUC ACG AAG AAC CTG-3'。阴性对照(negative control, NC)序列:正义链为 5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACC UTT-3',反义链为 5'-ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT-3'。经 Blast 验证为任何物种的无关序列。以上序列均由上海吉玛制药公司采用化学合成法合成。

1.4.2 细胞转染 实验分三组:siRNA-CD147 干扰组(加 CD147-siRNA 和 Lipofectamine™2000)、阴性对照组(加 NC-siRNA 和 Lipofectamine™2000)及空白对照组。收集 3~5 代 Jurkat T 细胞,用 OPTI-MEM 重悬后,按照 Lipofectamine™2000 说明书,在 6 孔板内每孔接种细胞  $2 \times 10^6$  个,终体积为 1 mL。孵育箱内孵育 30 min 后,按照转染试剂盒说明书,每孔加入 PHA、PMA,使其终浓度分别为 1 mg/L、50 μg/L。使 siRNA 和 Lipofectamine™2000 形成复合

物并室温孵育 20 min 后均匀地接种至 6 孔板内。孵育 48 h 后检测评估转染效率。

#### 1.4.3 半定量 RT-PCR 检测 CD147 mRNA 表达

转染 48 h 后收集细胞,按 Trizol 说明书操作提取细胞总 RNA,紫外分光光度计定量后取 1  $\mu$ g RNA,按 RT-PCR 试剂盒说明书,逆转录反应合成 cDNA 第一条链,PCR 扩增 CD147。PCR 引物序列:CD147 上游引物 5'-TCC TGG GCA TCG TGG CT-3',下游引物 5'-CCT CTG GCG GAC GTT CTT G-3',产物片段长度为 164 bp;内参 GAPDH 上游引物 5'-TCC CAT CAC CAT CTT CCA G-3',下游引物 5'-ATG AGT CCT TCC ACG ATA CC-3',产物片段长度为 309 bp。经 PCR 产物电泳及凝胶成像系统成像分析 CD147 基因在各组的相对表达水平。实验重复 3 次。抑制率 = (阴性对照组积分光密度值 - siRNA-CD147 干扰组积分光密度值) / 阴性对照组积分光密度值。

#### 1.4.4 Western blot 检测 CD147 蛋白表达

转染 48 h 后收集细胞,按 1.3 中 Western blot 方法检测各组 CD147 蛋白水平。实验重复 3 次。抑制率 = (阴性对照组积分光密度值 - siRNA-CD147 干扰组积分光密度值) / 阴性对照组积分光密度值。

#### 1.5 趋化实验观察共培养体系中单核细胞趋化数的变化

取对数生长期的 Jurkat T 细胞进行预处理。预处理分为 4 组:空白对照组、CypA 预处理组、siRNA 干扰组、siRNA 抑制 CD147 后再加入 CypA 组。预处理 48 h 后用 PBS 洗一遍。取 THP-1 细胞  $1 \times 10^5$ ,各预处理组 Jurkat T 细胞  $1 \times 10^5$  个,用 100  $\mu$ L 无血清的 1640 培养基混悬后接种于趋化小室上室中。下室中每孔加 1 mL 无血清 1640 培养基和 100  $\mu$ g/L MCP-1。共培养 4 h 观察下室内各组中趋化至下室的细胞数,实验采取单人双盲操作,每组实验重复 3 次,取平均数作为趋化细胞数。

#### 1.6 统计学方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行 *t* 检验,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。分析前均进行方差齐性检验。

## 2 结果

#### 2.1 CypA 刺激 Jurkat T 细胞后 CD147 蛋白的表达

CypA 刺激浓度为 0 ~ 400  $\mu$ g/L 范围内,CD147 蛋白的表达随 CypA 浓度增加而上调,即呈浓度依赖趋势( $P < 0.05$ )。而与 400  $\mu$ g/L CypA 组相比,800  $\mu$ g/L CypA 组 CD147 蛋白的表达基本无变化

( $P > 0.05$ ;图 1)。

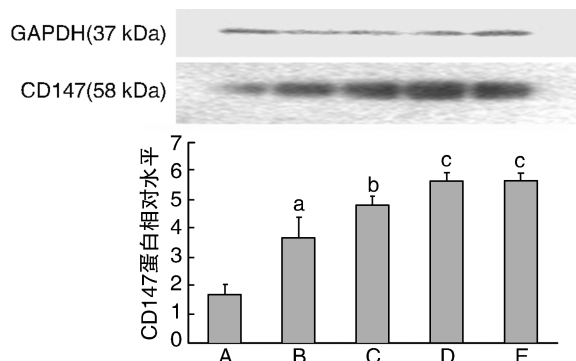


图 1. Western blot 检测不同浓度 CypA 刺激 Jurkat T 细胞后 CD147 蛋白的表达 A 为对照组,B 为 CypA 100  $\mu$ g/L 组,C 为 CypA 200  $\mu$ g/L 组,D 为 CypA 400  $\mu$ g/L 组,E 为 CypA 800  $\mu$ g/L 组。a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 CypA 100  $\mu$ g/L 组比较;c 为  $P < 0.05$ ,与 CypA 200  $\mu$ g/L 组比较。

Figure 1. The expression of CD147 protein from Jurkat T cells stimulated with CypA of different concentrations by Western blot

#### 2.2 CD147-siRNA 转染 Jurkat T 细胞后 CD147 mRNA 的表达

与阴性对照组相比,CD147-siRNA 转染 Jurkat T 细胞后,CD147 mRNA 表达水平降低,抑制率达 76.27%  $\pm$  2.00% (图 2)。

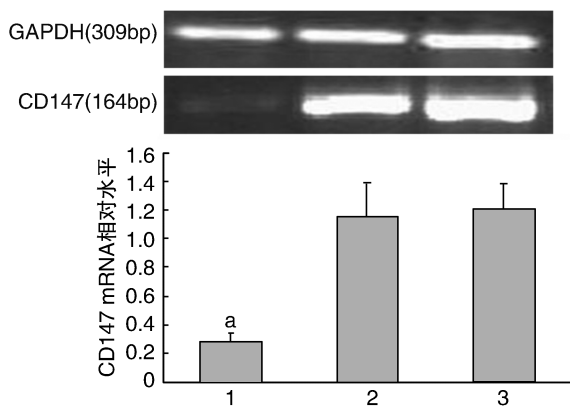


图 2. RT-PCR 检测 siRNA 转染 Jurkat T 细胞 CD147 mRNA 的表达 1 为 CD147-siRNA 干扰组,2 为阴性对照组,3 为空白对照组。a 为  $P < 0.05$ ,与阴性对照组比较。

Figure 2. Relative CD147 mRNA level of Jurkat T cells transfected with siRNA by RT-PCR

#### 2.3 CD147-siRNA 转染 Jurkat T 细胞后 CD147 蛋白的表达

与阴性对照组相比,CD147-siRNA 转染 Jurkat T 细胞后 CD147 蛋白的表达水平降低,抑制率达

71.67% ± 4.70% (图 3)。

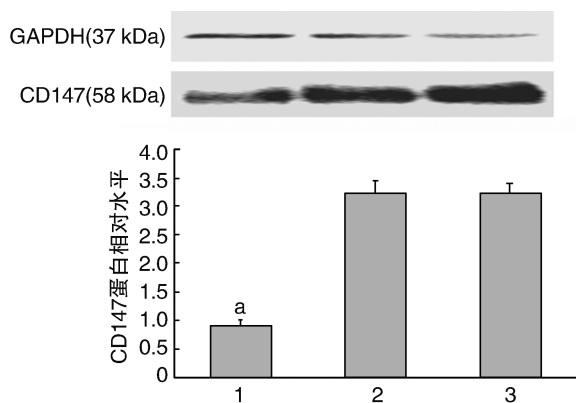


图 3. Western blot 检测 siRNA 转染后 Jurkat T 细胞 CD147 蛋白的表达 1 为 CD147-siRNA 干扰组,2 为阴性对照组,3 为空白对照组。a 为  $P < 0.05$ ,与阴性对照组比较。

Figure 3. Relative CD147 protein level of Jurkat T cells transfected with siRNA by Western blot

#### 2.4 Jurkat T 细胞与 THP-1 细胞共培养体系中 THP-1 细胞趋化性的变化

与空白对照组 ( $109.00 \pm 8.22$  个/视野) 相比, CypA 预处理组共培养体系中趋化细胞数 ( $196.00 \pm 9.88$  个/视野) 显著升高, siRNA 干扰组共培养体系中趋化细胞数 ( $44.00 \pm 6.98$  个/视野) 显著下降。而 siRNA 抑制 CD147 后加入 CypA 组共培养体系中趋化细胞数 ( $83.00 \pm 6.98$  个/视野) 与空白对照组相比无明显差异 ( $P > 0.05$ ; 图 4)。

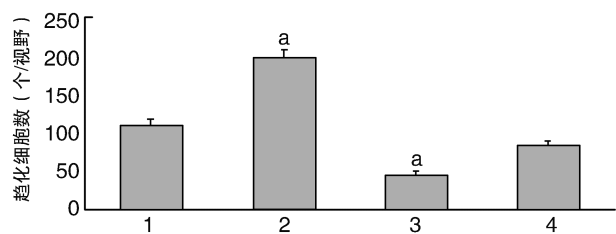


图 4. 四组共培养体系中 THP-1 单核细胞趋化细胞数 1 为空白对照组,2 为 CypA 预处理组,3 为 siRNA 干扰组,4 为 siRNA 抑制 CD147 后再加入 CypA 组。a 为  $P < 0.05$ ,与空白对照组比较。

Figure 4. The chemotaxis member of THP-1 cells from the coculture system in the four groups

### 3 讨论

动脉粥样硬化是一种动态发展的血管慢性炎症性疾病。在高血压、高血脂、氧化应激、血流动力学改变等情况下,动脉血管内皮细胞遭受损伤甚至凋亡,随之功能发生障碍,同时可伴有白细胞的活

化迁移,释放的各种黏附分子和血管炎症因子不断增多,加速了炎症反应过程<sup>[13,14]</sup>。增殖的单核/巨噬细胞、平滑肌细胞则可吞噬脂质形成脂质条纹和粥样斑块,造成血管壁增厚和重构<sup>[5]</sup>。各种炎症细胞及其分泌的炎症因子在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用<sup>[14]</sup>,T 淋巴细胞与单核细胞作为动脉粥样硬化进程中的两种关键细胞,其促动脉粥样硬化的各项机制值得深入探讨。

研究显示动脉粥样硬化斑块中有大量 CD147 及其配体 CypA 存在,表明 CD147 与 CypA 的相互作用与动脉粥样硬化的发生、发展有关<sup>[5,7,9-10]</sup>。它们的相互作用贯穿于动脉粥样硬化进展的全过程,不仅可以加速血管内皮损伤,促进白细胞趋化与活化,而且影响着泡沫细胞的形成。研究表明 CD147 与 CypA 相互作用可促进 Jurkat T 细胞的活化、趋化与增殖<sup>[10]</sup>,但相关机制仍不明了。我们试用不同浓度 CypA 刺激 Jurkat T 细胞,发现其 CD147 蛋白的表达量在一定范围内是增高的,即在 CypA 刺激浓度为  $0 \sim 400 \mu\text{g/L}$  范围内,CD147 表达依次升高,呈浓度依赖趋势;但当 CypA 的刺激浓度超过  $400 \mu\text{g/L}$  时,CD147 的表达量并无较大变化。这一结果表明 CypA 不仅可与 CD147 相互作用,而且能够在一定浓度范围内影响 Jurkat T 细胞 CD147 的表达。因此,我们推测 CypA 亦可通过增加 Jurkat T 细胞 CD147 的表达,从而促进其活化、趋化与增殖。

动脉粥样硬化是多种细胞相互作用产生的综合结果,它们通过各自分泌的细胞因子紧密联系。研究显示内皮细胞损伤时产生的血管内皮黏附因子有利于各种白细胞的趋化与黏附,同时白细胞产生的各种细胞因子如巨噬细胞集落刺激因子、CD147 和 CypA 等促进了泡沫细胞的形成等。白细胞作为血管内炎症反应的主要参与者,它们之间相互作用更为复杂。CD147 和 CypA 不仅直接促进了 T 淋巴细胞的趋化、活化与增殖,同时能够加强 T 淋巴细胞与单核细胞间的相互作用。本研究应用 CypA 和特异性的 siRNA 分别上调/下调 Jurkat T 细胞 CD147 的表达后,将其与单核细胞共培养,探测了共培养体系中单核细胞的趋化性变化。

siRNA 是一种有效的基因沉默技术,本研究应用 CD147 特异性 siRNA 干扰 Jurkat T 细胞,分别应用半定量 RT-PCR、Western blot 检测细胞 CD147 在基因水平、蛋白水平的表达变化。结果发现,与阴性对照组相比,CD147 特异的 siRNA 转染 Jurkat T 细胞后,CD147 在 mRNA 水平降低,抑制率达  $76.27\% \pm 2.00\%$ ;CD147 的表达在蛋白水平亦降



低,抑制率达  $71.67\% \pm 4.70\%$ ;以上结果说明 CD147 特异性 siRNA 能够有效地抑制 Jurkat T 细胞 CD147 的表达,这项技术为进一步研究 CD147 在 Jurkat T 细胞中的生物学效应以及在动脉粥样硬化发生发展中的作用奠定了技术基础。随着 siRNA 技术在体内外研究的逐渐成熟,它将会成为干预动脉粥样硬化形成的一项有效措施。

众多细胞及因子参与了动脉粥样硬化的发生发展<sup>[14]</sup>。目前相关动脉粥样硬化的一些研究大多采用体外单种细胞培养方式,并不足以反映体内复杂的内环境。我们模拟体内复杂内环境,建立动脉粥样硬化中两种关键细胞 T 淋巴细胞与单核细胞的共培养体系,探索其相关联系。通过以上两种方式分别上调和下调 Jurkat T 细胞 CD147 的表达,并将其与 THP-1 细胞共培养,检测共培养体系中 THP-1 细胞趋化性的变化。与空白对照组相比,CypA 预处理的 Jurkat T 细胞与 THP-1 细胞的共培养体系中 THP-1 细胞趋化细胞数明显提高;siRNA-Jurkat T 细胞与 THP-1 细胞共培养体系中,THP-1 细胞趋化细胞数明显下降。这一结果说明, Jurkat T 细胞表达的 CD147 能够提高单核细胞的趋化性。T 淋巴细胞 CD147 在促进自身趋化性的同时能够促进单核细胞的趋化性,形成了多种细胞间复杂相互作用的一部分,加速动脉粥样硬化的进展。白细胞的趋化和迁移为其向损伤血管内皮的黏附、定居奠定了基础,成为动脉粥样硬化的炎症的始动因素。而后,各种炎症细胞通过各自分泌的炎症因子相互作用形成复杂的炎症反应网,促进动脉粥样硬化形成。黏附至内皮的单核细胞不仅能够促进炎症状态形成,而且能够吞噬脂质形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化发展<sup>[15]</sup>。另外, T 淋巴细胞表达的 CD147 作为一种基质金属蛋白酶诱导因子,亦可能诱导单核/巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶(MMP),降解基质,造成斑块不稳定,引发各类急性心血管事件。阻断这一复杂的相互作用过程可在一定程度上阻止动脉粥样硬化进展,故 CD147 可能成为一有效的靶点为动脉粥样硬化防治提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C, Seo DM, et al. Atherosclerosis, inflammation, genetics, and stem cells: 2012 update[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14 (3): 201-210.
- [2] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Athero-

sclerosis: a classic inflammatory disease[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24 (4): 817-825.

- [3] Charakida M, O'Neil F, Masi S, et al. Inflammatory disorders and atherosclerosis: new therapeutic approaches[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (37): 4 111-120.
- [4] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 (3): 249-253.
- [5] Seizer P, Schonberger T, Schott M, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209 (1): 51-57.
- [6] Yang LX, Liu H, Guo RW, et al. Angiotensin II induces EMMPRIN expression in THP-1 macrophages via the NF-kappaB pathway[J]. *Regul Pept*, 2010, 163 (1-3): 88-95.
- [7] 梁星, 杨丽霞, 郭瑞威, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子和尿激酶型纤溶酶原激活物在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块中的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (8): 673-677.
- [8] Yuan W, Ge H, He B. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213 (2): 415-421.
- [9] Kim JY, Kim WJ, Kim H, et al. The Stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK and NF-kappaB in macrophages: Implication for atherosclerosis[J]. *Immune Netw*, 2009, 9 (3): 90-97.
- [10] Yurchenko V, Constant S, Eisenmesser E, et al. Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160 (3): 305-317.
- [11] 何清, 王长谦, 葛恒, 等. 特异性抑制单核细胞中 EMMPRIN 基因表达的 siRNA 筛选和鉴定[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27 (6): 681-684.
- [12] 何清, 王长谦, 葛恒, 等. EMMPRIN 基因沉默对巨噬/泡沫细胞中 MMP-9 表达及单核细胞迁移能力的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26 (3): 466-471.
- [13] Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2009, 73 (3): 411-418.
- [14] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 868-874.
- [15] McNeill E, Channon KM, Greaves DR. Inflammatory cell recruitment in cardiovascular disease: murine models and potential clinical applications[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 118 (11): 641-655.

(此文编辑 文玉珊)