

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.048

巨噬细胞在动脉粥样硬化形成中的作用*

郑鹏飞^{1,4} 唐和蔚² 李红艳³ 王恩存¹ 申长清¹ 谢忠琳⁴ 冯旭阳^{4Δ}

(1 解放军第十六医院内科 新疆 阿勒泰 831200; 2 兰州军区临潼疗养院第二疗养区药械科 陕西 西安 710600;

3 新疆医科大学研究生院 新疆 乌鲁木齐 830002; 4 第四军医大学第一附属医院 陕西 西安 710032)

摘要:巨噬细胞是机体免疫系统的重要一员,具有趋化、吞噬、免疫及分泌等功能。在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成过程中,巨噬细胞受低密度脂蛋白氧化修饰过程中的炎性因子趋化,大量吞噬氧化低密度脂蛋白,变为"泡沫细胞",进而导致动脉粥样硬化病变,并通过免疫及分泌功能生成肿瘤坏死因子 α 等物质加速病变的进展,其功能变化与动脉粥样硬化形成和发展息息相关。ADRP 作为 PAT 家族蛋白中的一员,因在脂滴形成中的重要作用而受到广泛关注。ADRP 是动脉粥样硬化过程中的一个关键分子,不仅在病变中起着提高炎症反应与调节脂质代谢的双重作用,而且通过限制泡沫细胞的形成,而影响了动脉粥样硬化的走向。

关键词:巨噬细胞;泡沫细胞;动脉粥样硬化;脂肪分化相关蛋白

中图分类号:R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)04-784-03

The Role of Macrophages in the Formation of Atherosclerosis*

ZHENG Peng-fei^{1,4}, TANG He-wei², LI Hong-yan³, WANG En-cun¹, SHEN Chang-qing¹, XIE Zhong-lin⁴, FENG Xu-yang^{4Δ}

(1 Department of Cardiology, Sixteenth Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Aletai, Xinjiang, 831200, China;

2 The second wellness of Lanzhou Military Area Lintong Sanatorium, Equipments Division, Xi'an, Shaanxi, 710600, China;

3 Xinjiang Medical University Graduated College, Urumqi, Xinjiang, 830002, China;

4 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Macrophages are important cells of the immune system, which have the chemotaxis, phagocytosis, immune, secretion and other functions. In the process of atherosclerosis, macrophages phagocytose the ox-LDL, which the process of inflammatory cytokines chemotaxis, phagocytosis lot of oxidized LDL and become "foam cells", which leads to atherosclerotic lesions and generate substances such as tumor necrosis factor- α secreted by immune function and accelerate the progress of disease, a member with chemotaxis, phagocytosis, and secretion of immune function, inflammatory cytokines by oxidative modification of LDL occurs during chemotaxis, phagocytosis lot of oxidized low-density lipoprotein, become "foam cells", which led to atherosclerotic lesions, and generate substances such as tumor necrosis factor- α accelerates the progress of disease through immunization and secretory functions which change and atherosclerosis formation and development are closely related. ADRP as the PAT protein, a member of the family, because of the important role in the formation of lipid droplets and attracted widespread attention. ADRP is atherosclerosis, a key molecule in the process, not only in improving inflammatory lesions plays a dual role and regulation of lipid metabolism, but also by limiting the formation of foam cells, which will affect the trend of atherosclerosis.

Key words: Macrophage; Foam cell; Atherosclerosis; ADRP

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-784-03

前言

巨噬细胞(macrophage, M ϕ)是一类广泛分布于机体中并具有多种生物学功能的细胞,一般呈圆形或椭圆形,功能活跃时可出现伪足,细胞核圆形或椭圆形,染色较深,细胞质较丰富。巨噬细胞同时也是单核-吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system)中分化、成熟程度较高的一种细胞类型,当机体受到炎症等刺激后,单核细胞(monocytes)激活,进入组织和器官,逐步分化成为巨噬细胞,也是机体内吞噬能力最强的细

胞。巨噬细胞与一些疾病的发生密切相关,如在艾滋病(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)中,巨噬细胞为艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的重要贮存;而吞噬氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的巨噬细胞为 AS 发病的一个病理学标志物。

1 巨噬细胞源性泡沫细胞的形成过程

目前认为 AS 初期起病的关键为含 ApoB 原脂蛋白(apolipoprotein B-containing lipoproteins, apoB-LP)在血管内皮

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31171132)

作者简介:郑鹏飞(1982-),硕士研究生,研究方向:冠心病的诊断与治疗,电话:13325628978, E-mail: anqzpf@163.com

Δ 通讯作者:冯旭阳,副教授,博士, E-mail: fengxuyang@sohu.com

(收稿日期:2016-04-07 接受日期:2016-04-30)

下堆积, apoB-LP 一般是由肝脏或肠道细胞产生, 其为一单层磷脂和蛋白质构成的膜, 包绕着胆固醇酯(cholesterol ester, CE)和甘油三酯(triglyceride, TG)组成的中性脂质核心构成, 肝脏中的 apoB-LPs 以极低密度脂蛋白的形式分泌, 最后极低密度脂蛋白大部分又经代谢后, 中性脂质逐步减少变成低密度脂蛋白; 而肠道 apoB-LP 以乳糜微粒的形式分泌^[1]。巨噬细胞可通过细胞表面低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体摄取机体中的 LDL, 但此过程同时受到细胞内胆固醇(cholesterol, TC)含量的负反馈调节, 因此细胞外 LDL 浓度升高, 并不能直接导致细胞内 TC 浓度的增加^[2]。血液中的 LDL 可被活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基氧化后形成 ox-LDL。通过自身溶血卵磷脂部分, ox-LDL 对单核细胞具有强大的趋化作用, 能吸引、滞留并激活单核细胞, 并被分化成为巨噬细胞, 更重要的是由于 ox-LDL 受体识别位点发生了改变, 故 ox-LDL 被巨噬细胞摄取后, 将不再接受细胞内胆固醇浓度的负反馈调节, 从而在细胞内过量堆积最终变成 " 泡沫细胞 ", 形成脂纹^[3], 为 AS 最早期的病理变化。光镜下可见泡沫细胞呈圆形、椭圆形或不规则状细胞体, 大小不一, 直径约 20~90 μm ; 核小, 多为单核, 胞核位于细胞一侧; 位相显微镜下见胞质内满布泡沫状或桑椹状的双折光性脂肪小滴(lipid droplet, LD), 脂滴大小一致, 有时这种小滴失去光泽呈现磨砂玻璃外观^[4]; 透射电镜观察发现此类细胞异染质较多, 核仁明显, 空泡周边为单层膜结构。

2 巨噬细胞形成泡沫细胞后的功能变化与 AS 的关系

泡沫细胞形成后, 作为变异的巨噬细胞, 其内组份与结构已与巨噬细胞发生了很大变化, 细胞功能在巨噬细胞原有功能基础上也发生了巨大变化, 这种功能的变化影响着 AS 的发生与发展。

2.1 吞噬功能的变化

巨噬细胞能吞噬和杀灭胞内寄生虫、细菌、自身衰老和死亡的细胞以及肿瘤细胞等。然而, 巨噬细胞在形成泡沫细胞过程中, 由于其细胞骨架受损, 吞噬能力明显降低, 清除坏死组织和凋亡细胞的能力下降, 并易引发坏死和炎症的发生, 从而促进粥样斑块的产生^[5]。

2.2 免疫功能的变化

一方面, 巨噬细胞具有捕捉、加工处理以及提呈抗原的特性。巨噬细胞捕获抗原并处理后, 使其与机体中主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的 II 类分子结合, 以抗原-MHC II 类分子复合物形式贮存在巨噬细胞表面, 并被提呈给淋巴细胞(lymphocyte), 启动淋巴细胞产生免疫应答。另一方面, 作为一种免疫效应细胞, 巨噬细胞活化后能够杀伤病原体(pathogens)和肿瘤细胞; 并在特异性免疫应答过程中, 生成多种细胞因子, 如干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等, 参与免疫调节。

当泡沫细胞形成后, 泡沫细胞有助于连接 AS 中的先天性免疫与适应性免疫反应^[6], 研究表明脂质成分无论经过氧化修饰与否, 均可刺激泡沫细胞增加 TNF- α 的分泌^[5]。奇怪的是, 在早期, 不但存在如 IL-1 β 、IL-12 及 IL-18 等促炎性细胞因子的

mRNA 表达增加, 同时抗炎性细胞因子如 IL-10 mRNA 的表达量也有一定程度的升高^[7]。另外, 泡沫细胞还通过分泌促炎症细胞因子, 放大了炎症反应, 然后导致炎症病变的进展, 细胞外基质的降解, 致使斑块不稳定和破裂^[8]。

2.3 趋化功能的变化

在某些化学物质的浓度梯度的影响下, 巨噬细胞可进行定向移动, 到达生成及释放这些化学物质的病变部位。在泡沫细胞形成过程中, LDL 氧化修饰过程中会生成大量 ROS, 产生氧化应激, 激活核因子 κB (Activation of nuclear factor kappa B predominate, NF- κB), 从而产生促炎作用, 生成大量的炎症因子, 促进炎症细胞的趋化^[9], 此外, 单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1、MIP-5 及 IL-8 等趋化因子在泡沫细胞内的表达较巨噬细胞内强^[10]。同时, 也有研究发现 ox-LDL 及氧化极低密度脂蛋白(Oxidized very low density lipoprotein, ox-VLDL) 均能明显促进人外周血单核细胞巨噬细胞 MCP-1 mRNA 和蛋白质的表达^[11], 而用洛伐他汀类降脂药后, MCP-1 水平显著降低^[12], 认为是泡沫细胞形成过程中脂类物质对细胞的脂毒性损伤, 引起细胞内趋化因子水平的改变。

2.4 分泌功能的变化

巨噬细胞有较强的分泌功能, 除能分泌和合成上述生物活性物质外, 还能分泌多种激活和调节细胞功能活动的物质, 如血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、血小板活化因子等。在泡沫细胞形成后, VEGF 的表达量明显升高^[13], 但其他分泌物质未见有关报道。

巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞后, 吞噬能力下降, 清除 ox-LDL 能力下降, 出现脂质紊乱, 导致脂毒性损伤; 由于大量细胞因子的生成, 导致炎症反应发生, 引起血管内皮损伤; 同时, 此反应可导致平滑肌的迁移与增殖, 加速动脉粥样硬化斑块形成。

3 脂肪分化相关蛋白与巨噬细胞及 AS 形成的关系

AS 是一种以过多脂质沉积于动脉血管壁上为特征的复杂病理生理过程, 主要表现为动脉管壁上过多脂质蓄积形成斑块。蓄积脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)是早期动脉粥样硬化斑块的主要标志^[14], 蓄积的脂质主要以 LD 的形式储存于胞质中, 在显微镜下呈现为泡沫状, 故称之为 " 泡沫细胞 "。泡沫细胞中蓄积的大量脂质在巨噬细胞的清道夫受体作用下, 沉积于血管内皮下。由于细胞内脂质特别是游离胆固醇(free cholesterol, FC)能产生脂毒性损伤, 释放细胞因子引起泡沫细胞死亡, 死去的泡沫细胞内容物又会引起巨噬细胞趋化到内膜下, 形成恶性循环, 最终形成由脂质、胆固醇结晶和细胞碎片构成的动脉粥样硬化核心 - 粥样斑块的形成^[15]。

3.1 脂滴与脂滴表面蛋白

LD 是一个复杂、活动旺盛、动态变化的多功能细胞器, 是细胞内储存脂类的重要部位, 由单层磷脂分子及各种蛋白包裹的一个中性脂肪核心构成^[14], 表面有多种脂滴蛋白(lipid droplet proteins), 其不同细胞、不同代谢条件下, 甚至同一细胞不同脂滴上均差异很大。研究报道这些分子均参与 LD 的代谢和细

胞内转运等一系列过程, PAT 家族是其中一组最重要的脂滴表面分子^[1]。

PAT 家族蛋白是主要由脂滴包被蛋白(Perilipin, Peri、PLIN)、脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADPH, ADFP, ADRP)、TIP47 蛋白(tail interacting protein of 47 kDa, TIP47)、S3-12 和脂肪储存小滴蛋白 5 (Lipid Storage Droplet Protein 5, LSDP5、OXPAT、MLDP、PAT-1)构成, 其中作为 PAT 家族中的第 2 个成员, ADRP 在人和小鼠的巨噬细胞源性的泡沫细胞中含量最多^[17], 人类的 ADRP 基因定位在 9p2211~p2113, 其基因片段总长度为 5 003 bp, 其等电点为 6.72, 是由 437 个氨基酸组成的蛋白质^[18]。

3.2 ADRP 与巨噬细胞源性泡沫细胞产生

作为 AS 过程中的关键分子, ADRP 在泡沫细胞形成中扮演了一个关键角色^[18], 在动脉内膜切除术标本中, 病变部位富含脂质的巨噬细胞中 ADRP mRNA 表达水平是正常动脉的 3.5 倍。研究证明 ADRP 基因失活明显降低泡沫细胞中脂滴数量, 而过表达的 ADRP 由于降低了 THP-1 巨噬细胞内胆固醇流出导致了脂滴的堆积。实验发现 ADRP 可以刺激巨噬细胞产生脂质蓄积, 其缺失严重制约了巨噬细胞向泡沫细胞的演变, 在具有动脉粥样硬化倾向的 ApoE^{-/-}小鼠中, ADRP 基因的表达极大限制了泡沫细胞的形成^[1]。

3.3 ADRP 与 AS

AS 是一种炎症性疾病^[19], 过表达 ADRP 通过促进脂酰辅酶 A (acyl coenzyme, acyl CoA) 进入甘油三酯(triglyceride, TG) 并抑制脂肪酸氧化, 从而增加 THP-1 巨噬细胞的 TG 含量。此外, ADRP 可以增强 TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 对用 ac-LDL 孵育的巨噬细胞的诱导作用。可见, 提高炎症反应是 ADRP 在 AS 中的重要作用之一^[15]。

AS 也是一种代谢紊乱性疾病, ADRP 是动脉粥样硬化脂质蓄积的一种标志物, 在用 RT-PCR 原位杂交技术检测时, 在受到重度阻塞的颈动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞中发现 ADRP 高度表达, 而在正常组织中未检测到^[20]; 另外, ADRP 可促进细胞内脂质的蓄积, 抑制 LD 水解及胆固醇的外流, 相反细胞内源性 ADRP 表达受到抑制后, 巨噬细胞内脂质含量明显下降^[18]。

4 展望

AS 是目前威胁人类生命健康的主要疾病之一, 在 AS 斑块的形成和发展过程中, 巨噬细胞起到了承前启后的作用, 特别是在被 ox-LDL 诱导为泡沫细胞对 AS 的产生意义重大。随着人们对巨噬细胞功能及其与 AS 和 ADRP 关系研究的进一步深入, 可能为 AS 及相关疾病的早期预防与治疗找到一些新的靶点。

参考文献(References)

- [1] Moore KJ, Tabas I. The cellular biology of macrophages in atherosclerosis[J]. Cell, 2011, 145(3): 341-355
- [2] Feldmann R, Geikowski A, Weidner C, et al. Foam cell specific LXR α ligand[J/OA]. PLoS One, 2013, 8(2): e57311
- [3] Angran Fan, Xiaofeng Wu, Huijuan Wu, et al. Atheroprotective Effect of Oleoylethanolamide (OEA) Targeting Oxidized LDL [J]. PLOS ONE, 2014, 9(1): e85337
- [4] 周云, 沃兴. 巨噬源性泡沫细胞形成过程中的机理研究及其进展[J]. 生命科学, 2010, 22(6): 579-582
Zhou Yun, Wo Xing. Mechanism and progress of the formation of macrophage derived foam cells. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2010, 22(6): 579-582
- [5] John Karavitis, Elizabeth J. Kovacs. Macrophage phagocytosis: effects of environmental pollutants, alcohol, cigarette smoke, and other external factors[J]. J Leukoc Biol, 2011, 90(6): 1065-1078
- [6] James E, McLaren, Daryn R, et al. Michael, Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy[J]. Progress in Lipid Research, 2011, 50: 331-347
- [7] 李厚轩, 雷浪, 闫福华. 氧化低密度脂蛋白诱导泡沫细胞形成过程中细胞因子水平的变化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(8): 742-745
Li Hou-xuan, Lei Lang, Yan Fu-hua. Changes of cytokines in the formation of foam cells induced by oxidized low density lipoprotein [J]. Cellular and Molecular Immunology, 2010, 26(8): 742-745
- [8] Benat Mallavia, Ainhua Oguiza, Oscar Lopez-Franco, et al. Gene Deficiency in Activating Fc γ Receptors Influences the Macrophage Phenotypic Balance and Reduces Atherosclerosis in Mice [J]. Macrophage Fc γ Receptors in Atherosclerosis, 2013, 8(6): e66754
- [9] Amin majdalawieh, Hyo-Sung Ro. Regulation of I κ B α Function and NF- κ B Signaling: AEBP1 Is a Novel Proinflammatory Mediator in Macrophages[J]. Mediators Inflamm, 2010: 823821
- [10] Charikleia Papadopoulou, Valerie Corrigan, Peter R Taylor, et al. The role of the chemokines MCP-1, GRO- α , IL-8 and their receptors in the adhesion of monocytic cells to human atherosclerotic plaques [J]. Cytokine, 2008, 43(2): 181-186
- [11] Fenxi Zhang, Congrui Wang, Huaibin Wang, et al. Ox-LDL Promotes Migration and Adhesion of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells via Regulation of MCP-1 Expression [J]. Mediators of Inflammation, 1997, 77(3): 212-233
- [12] Tiffany Frey, Antonio De Maio. Increased Expression of CD14 in Macrophages after Inhibition of the Cholesterol Biosynthetic Pathway by Lovastatin[J]. Mol Med, 2007, 13(11-12): 592-604
- [13] Klaus Ley, Yury I Miller, Catherine C Hedrick, et al. Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(7): 1506-1516
- [14] Antoni Paul, Benny Hung-Junn Chang, Lan Li, et al. Deficiency of Adipose Differentiation-Related Protein Impairs Foam Cell Formation and Protects Against Atherosclerosis [J]. Circ Res, 2008, 102(12): 1492-1501
- [15] Yuan Yuan, Peng Li, Jing Ye. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis [J]. Protein Cell, 2012, 3(3): 173-181
- [16] Toyoshi Fujimoto, Robert G Parton. Not Just Fat: The Structure and Function of the Lipid Droplet [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3: e01607

(下转第 741 页)

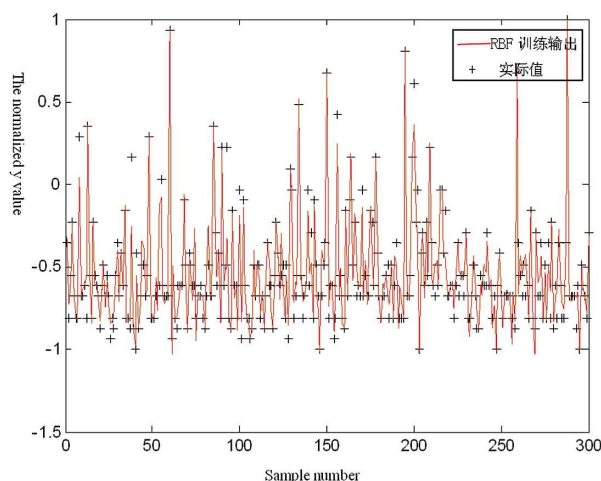


图5 网络训练拟合对比

Fig.5 Comparison of RBF neural network training fitting

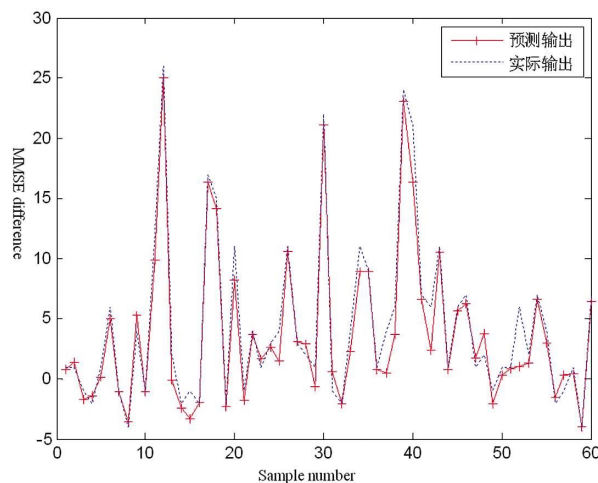


图6 预测值与实际值

Fig.6 The predicted outputs and actual outputs

- [4] Tandon R, Adak S, Kaye JA. Neural networks for longitudinal studies in Alzheimer's disease [J]. Artificial Intelligence in Medicine, 2006, 36(3): 245-255
- [5] Jia JP. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Disorder in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010
- [6] Tanmay KM, Asim KP. Subject Specific Treatment to Neural Networks for Repeated Measures Analysis [J]. Lecture Notes in Engineering and Computer Science, 2013, 2202(1): 60-65
- [7] Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM, et al. Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin-dependent diabetes[J]. Diabetes technology & therapeutics, 2011, 13(2):135-141
- [8] Qian Lu-lu, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades [J]. Nature, 2011, 475 (7356): 368-372
- [9] 汪琦, 胡志, 张冬梅, 等. 中国五省(市)老年痴呆症未诊断水平及影响因素[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(05): 657-659
- Wang Qi, Hu Zhi, Zhang Dong-mei, et al. Level and determinants of undetected dementia in five provinces of China[J]. Chinese Journal of Public Health, 2013, 29(05): 657-659
- [10] 郭宗君, 于焕清, 邢昂, 等. 老年痴呆患者生活高危因素探讨[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(17): 3228-3230
- Guo Zong-jun, Yu Huan-qing, Xing Ang, et al. Exploration of High Risk Factors in Lifestyle for Alzheimer's disease patients [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(17): 3228-3230
- [11] 李修英, 潘雨利, 邵立平, 等. 离退休老干部老年痴呆患病情况及相关影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3413-3416
- Li Xiu-ying, Pan Yu-li, Shao Li-ping, et al. The prevalence of Alzheimer's disease and related influence factors in retired veteran cadres[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(12): 3413-3416
- [12] Da Silva Lopes HF, Abe JM, Anghinah R. Application of Paraconsistent Artificial Neural Networks as a Method of Aid in the Diagnosis of Alzheimer Disease [J]. Journal of Medical Systems, 2010, 34(6): 1073-1081
- [13] 张磊, 孔桂兰, 马谢民, 人工神经网络在糖尿病住院费用研究中的应用[J]. 中国医院管理, 2015, 35(1): 61-64
- Zhang Lei, Kong Gui-lan, Ma Xie-min. Application of Artificial Neural Network in the Study of Factors Affecting Hospitalization Expenses on Diabetes[J]. Chinese Hospital Management, 2015, 35(1): 61-64
- [14] Bishop C M. Pattern recognition and machine learning [M]. New York: Springer, 2006
- [15] 李国勇. 智能控制及其 MATLAB 实现[M]. 北京: 电子工业出版社, 2005
- Li Guo-yong. Intelligent Control and MATLAB Implement [M]. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2005
- [16] Ali BJ, Abid S, Jerviset BW, et al. Identification of early-stage Alzheimer's disease using SFAM neural network[J]. Neurocomputing, 2014, 143: 170-181
- [17] 张立明. 人工神经网络的模型及其应用 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 1993
- Zhang Li-ming. Models and applications of artificial neural networks [M]. Shanghai: Fudan University Press, 1993

(上接第 786 页)

- [17] Perry E Bickel, John T Tansey, Michael A Welte. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2009, 1791 (6): 419-440
- [18] Fang Liu, Chao Wang, Lujun Zhang, et al. Metformin prevents hepatic steatosis by regulating the expression of adipose differentiation-related protein [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 33(1): 51-58
- [19] Amar S, Engelke M. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis [J]. Mol Oral Microbiol, 2015, 30(3): 171-185
- [20] George S Karagiannis, Jochen Weile, Gary D Bader, et al. Integrative pathway dissection of molecular mechanisms of moxLDL-induced vascular smooth muscle phenotype transformation [J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2013, 13(4): 1471-2261