

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.044

血管新生的形成及其与疾病的相关性研究进展*

曲艺南¹ 房绍红² 李呼伦¹ 万聪² 王希¹ 孙博^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学神经生物学教研室 黑龙江 哈尔滨 150081;

2 哈尔滨医科大学附属二院心肌缺血教育部重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:血管新生是一种由体内产生的某些生物分子严格控制的,以原有血管系统为基础,从血管外膜再发展出新的毛细血管网,从而形成一个完整血流供应系统的正常和复杂的生理过程。血液构成胚胎发育的第一个器官,供应着组织机体内所需的各种营养物质。因此一个成熟,完整,复杂而有序的血管脉络系统是生命机体平衡的前提与基础。生理性血管新生,是由体内多种细胞,激活因子和抑制因子共同参与的一个高度动态平衡的过程,其在胚胎发育,伤口愈合和侧支循环形成改善器官灌注中起着至关重要的作用。然而,近年来国内外的研究比较关注,异常加速或病理性的血管新生。科学研究表明,这种失常,不受控制的血管新生不仅可以促使机体炎症反应的发生,同时也参与体内多种恶性疾病和心血管疾病的发生,包括实体肿瘤,动脉粥样硬化,以及致盲性视网膜病变等疾病。因此,本篇综述主要阐述了血管新生的基本形成过程,及其与主要相关疾病的关联,并结合目前国内外的研究报导,对其治疗前景作出展望。

关键词:血管新生;癌症;缺血性心脏病;动脉粥样硬化

中图分类号:R541;R543 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)23-4593-04

Progress in the Study of the Formation of Angiogenesis and Its Correlation with Diseases*

QU Yi-nan¹, FANG Shao-hong², LI Hu-lun¹, WAN Cong², WANG Xi¹, SUN Bo^{1Δ}

(1 Department of Neurobiology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China;

2 Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Angiogenesis is a kind of normal and complex physiological process that forms a blood supply system based on the original vascular system and develops a new capillary network from the vascular adventitia. Blood constitutes the first organ in the development of the embryo, supplying the various nutrients needed in the body of the organism. Therefore, a mature, complete, complex and orderly system of vascular veins is the premise and basis of life balance. Physiological angiogenesis, a process that is involved in a variety of cells, activators and inhibitors in the body, is a highly dynamic equilibrium process that plays a crucial role in embryonic development, wound healing, and collateral circulation to improve organ perfusion. However, in recent years, more and more attention has been paid to domestic and international researches, and abnormally accelerated or pathological angiogenesis. Scientific studies show that this abnormal and uncontrolled angiogenesis can not only promote the body's inflammatory response, but also participate in various malignant diseases in the body and cardiovascular disease, such as solid tumors, atherosclerosis, blinding retinopathy and other diseases. Therefore, this review focuses on the basic process of angiogenesis and its association with the major related diseases. Combined with the current research reports both at home and abroad, the prospect of the treatment is forecasted.

Key words: Angiogenesis; Cancer; Ischemic heart disease; Atherosclerosis

Chinese Library Classification (CLC): R541; R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4593-04

心血管系统是脊椎动物胚胎发育的第一个功能器官系统。一个完整,成熟的血管网络建立是体内组织平衡的基础。因此,血管生长过程的任一环节出现问题,都会引起血管功能的障碍从而导致人类多种疾病的发生。早在公元一世纪,古罗马学者凯尔苏斯就已提出炎症的四个基本特征:红、肿、热、痛,从而为

多种炎症性疾病的特征与微血管扩张和高渗透性相关这一观点,提供有效的证据^[1]。近年来,除了血管功能的失调,越来越多的研究者们开始关注不受控制的,非生理性的血管生长。目前人们普遍认为,血管的生长包括血管发生和血管新生(血管生成)。血管发生通常发生在初次血液系统被创建或改变时,而血

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701599);心肌缺血教育部重点实验室开放课题资助项目(KF201714)

作者简介:曲艺南(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:心血管病理学,E-mail: QuYinanHaerbin@163.com

Δ 通讯作者:孙博(1979-),女,心血管内科学博士后,硕士生导师,教授,主要研究方向:神经免疫,心血管病学,

E-mail: sunbo@hrbmu.edu.cn,电话:13804509179

(收稿日期:2018-02-05 接受日期:2018-02-28)

管生成是与损伤或较小血管最相关的生长^[2]。

虽然新生血管的形成有利于组织的生长与再生,但同样可以引起一些炎症和恶性疾病。实体癌症是与病理性血管新生相关疾病状态的典型例子^[3],其它常见重要的疾病,如动脉粥样硬化以及更罕见的疾病包括良性肿瘤和老人退化性黄斑病变^[4]。新生血管的形成过程受机械因素和多种生物活性分子的平衡调控,目前已鉴定出十几种不同的蛋白质作为血管生成激活剂和抑制剂。这些生物学上的成功发现,不但推动了人们对于血管新生机制探索的进步,而且为临床治疗癌症及缺血性疾病提供新的思路与方向。本篇综述主要回顾了血管生成的基础和临床观点,突出了病理性血管新生在相关疾病中的重要性,以及进一步探讨其作为临床治疗靶点的前景。

1 血管新生

1.1 血管新生的形成

基因控制着生物体血管的形成,告诉细胞何时将化学物质与蛋白质结合,或何时产生特异的细胞。有时,这些专门的细胞被引导以形成血管壁,最终形成完整的血管网络,供给机体骨髓细胞所产生的血液细胞。血管生成的过程包括血管发生和血管新生,但是这两个过程的特征在于哪些化学作用被使用以及在身体发育中何时发生^[5]。

血管新生是一个高度动态的,由多种细胞和因子精心控制的复杂生理过程。其基本形成过程是由作用于血管内皮细胞的促血管生成因子和抗血管生成因子驱动的,并通过几个确定的阶段进行^[6,7]。

当机体受到长期缺氧刺激时,处于静止期的血管内皮细胞被激活,刺激细胞内生长因子受体的表达,以及释放破坏血管基底膜的蛋白水解酶^[8]。从而促使血管内皮细胞大量增殖,同时以“发芽”的方式从血管外膜逐渐向内膜方向迁移,扩增出新的毛细血管腔,并互相融合成完整的管状结构,最终形成一个成熟的血管结构^[9]。然而,病理性血管新生最终呈现出曲折,球状或分支不良的形态,从而影响新生血管的通透性,促使多种疾病的发生与发展^[10]。

1.2 血管新生的调控

血管外细胞群释放的不同化学信号共同启动和调控着血管新生。目前人类已检测出十几种不同的蛋白质调控着新生血管的形成,其中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF),碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibroblast growth factor, bFGF),血管生成素(Angiogenin, Ang),转化生长因子- α , β (Transforming growth factor- α , β ,TGF- α , β),肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF),粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF),胎盘生长因子(Placental growth factor, PGF),白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8),肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)和内皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)被称作血管新生素(或血管增生因子),刺激修复受损血管的同时,激活新生血管的生成^[11-13]。血管生成因子活性的上调本身不足以引发新生血管的生长,可能同时需要下调负调节因子或血管生长抑制剂的功能。研究表明,自然界中存在多种抑制血管生成的天然蛋白质,例如血管抑制素,内皮抑制素,干扰素(Interferon, IFN),白细胞介

素-1,12(IL-1,12)等^[12,14,15]。

2 血管新生与主要相关疾病的关联

血管新生本质上就像一把双刃剑,在一定血管床数量下,它是一种生理过程,有助于适应应激和损伤。而在其它情况下,如癌症,类风湿性关节炎,心血管疾病,眼部疾病和其他疾病中,它具有危害作用。

2.1 血管新生与癌症

1971年,福克曼在“新英格兰医学杂志”上提出了一种思考癌症的全新方式。通过应用有效的策略来抑制驱动肿瘤血管生成的关键参与者,从而使肿瘤“饿死”^[16]。此后,Gullino在1976年证明,癌前组织中的细胞在其发生癌变的过程中获得血管新生的能力,并提出抗血管生成作为预防癌症的策略,其作为一种治疗癌症的革命性方法,成为当今最令人激动的科学探究领域之一^[17]。

在癌组织中,异常血管新生在维持恶性表型的肿瘤持续生长和促进其转移中发挥着十分重要的作用,因为癌细胞的增殖以及转移扩散取决于足够氧气和营养物质的供应以及废物的去除,并且肿瘤细胞迁移到远端部位器官并形成集落归因于肿瘤微血管系统的渗漏^[18]。因此临床上应用血管生成抑制剂的目的就是阻断血液的供应来阻止肿瘤的增长与转移,并且可以通过检测血管生成因子的表达水平,从而反映肿瘤细胞的侵袭性。

2.2 血管新生与心血管疾病

心血管疾病仍然是21世纪困扰人类的重大科学难题,其中直接导致死亡的急性缺血性心肌梗死,特征性在于心肌细胞由于长期缺血,缺氧,导致心肌灌注降低,从而引起心肌损伤,心功能不全,心力衰竭,最终酿成悲剧的发生。近年来,科学家们一直关注血管新生在心血管疾病和动脉粥样硬化中所扮演的不同角色。研究表明,促血管生成因子被广泛认为是治疗缺血性心脏病及增强动脉内皮保护功能的强有力药物^[19]。相反,新生血管的形成促进了动脉粥样硬化斑块的病变,并且是导致斑块破裂不稳定性的重要因素^[20]。

2.2.1 血管新生与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化的危害性在于其不稳定斑块突发性破裂所导致的致命性病变。Paterson是第一个提出血管滋养管作为斑块内出血的主要来源,Barger等人发现在动脉粥样硬化病人冠状动脉中存在大量斑块微血管,并且提示斑块新生血管形成在动脉粥样硬化的发病机理中起重要作用^[21]。

研究表明内膜新生血管形成和出血是与易损斑块密切相关的组织病理学特征。不稳定斑块中新生血管的形成增加^[22,23]。这些新生血管具有较弱的完整性从而易发生泄漏,引起复发性出血事件,在此过程中红细胞被输送到斑块坏死核心,进而引起炎症和氧化应激反应。单核细胞,巨噬细胞,嗜中性粒细胞和肥大细胞等促炎症细胞从新生血管中渗出并穿过血管外膜,促进慢性炎症的发生^[24-26]。因此人们认为新生血管形成和出血与之前心血管事件的发生相关,并且对未来心血管事件的发生具有预测价值。

2.2.2 血管新生与心肌缺血性心脏病 缺血性心脏病仍位于全球死亡原因首位。自2000年美国心血管病年会提出“治疗性血管新生疗法”以来,促血管新生治疗药物一直是生物医学上的研究热点。科学研究表明,经促血管新生治疗后,心脏缺血

区域新生血管的数量有所增加,血流量增加,梗死区域面积缩小,心肌细胞重新获得氧气及营养物质,局部代谢水平明显改善^[27,28]。同时心肌细胞凋亡和坏死的程度明显降低,心脏射血分数增加,心功得以恢复^[29]。因此该治疗方法被人们称之为“药物性心脏自身搭桥”。

多项研究表明当机体处于急性应激状态时,血管内皮生长因子(VEGF)与碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)共同促进着血管内皮细胞的增殖分化^[30,31],激活缺血区域新生血管的形成,从而迅速且有效地促进着心肌缺血区域侧支循环的重新建立,改善机体的急性缺血,缺氧状态^[29,32]。迄今为止,促新生血管治疗的尝试已产生较好的临床益处。

2.3 血管新生与致盲性视网膜病变

病理性血管生成参与并促进青年人(视网膜病变 ROP),中年人(糖尿病性视网膜病变 DR)以及老年人(老年黄斑变性 AMD)的视网膜病变过程^[33-35]。研究表明,每年约有 90% 的 AMD 导致视力严重下降的病例,1400 万人失明或几乎失明^[36]。并且随着人均寿命的延长,其患病率正呈现逐年上升趋势。

3 基于血管新生的治疗

对血管新生的分子认识,一直是近期人类常见疾病治疗创新的来源。被人们誉为“血管新生之父”的福克曼历经 30 余年证实,抑制血管的新生就可以抑制癌症细胞的生长,相反促进血管的新生则有利于心肌缺血性心脏病,外周动脉疾病等其它缺血性疾病的的治疗。自 2004 年批准的第一种抗血管生成剂(贝伐珠单抗,靶向血管内皮生长因子的人源化抗体)成功应用于转移性结肠直肠癌患者之后^[37],使得抗血管新生的治疗方案在临床阶段得以实现并为癌症患者带来新的希望^[38]。

而血管生长因子、基因、蛋白以及细胞等血管新生疗法,可促进心肌缺血区域侧支循环的建立,恢复易感心肌细胞的血流,并且对于心肌细胞再生治疗策略是不可或缺的。迄今为止,治疗性促进新血管形成的尝试产生了良好的临床益处,为人类缺血性心血管病的治疗提供一种切实可行、行之有效的新方法^[39]。同时在过去十几年中,几种针对 VEGF 的新药已经可商业用于眼科使用。这些药物彻底改变了年龄相关性黄斑病变患者的命运^[40],并且对其它致盲性视网膜疾病如糖尿病性视网膜病变和新生血管性青光眼具有巨大的治疗潜力^[41]。

虽然基于血管新生的治疗策略,得到了人们的支持,但目前仍存在一些重要的临床问题亟待解决。血管新生在机体内是一个相对复杂的生理过程,通常需要多种生长因子和调节蛋白的参与。同时随着癌症治疗的进展和长期幸存者数量的增加,越来越多的癌症患者应用抗血管生成药物(VEGFI)进行治疗,其所诱导的高血压,心律失常,左室功能障碍等其它心血管疾病的临床问题规模正在逐年增长。尽管该领域的进展已阐明 VEGFI 会引起血管收缩和舒张功能受损,肾功能障碍和内皮素-1(ET-1)过度活化的潜在危害,然而其确切原因仍待于研究^[42,43]。因此目前迫切需要一种特定的靶向治疗方案,不但能够预防药物产生的不良影响,同时也有益于 VEGFI 的临床治疗效果。从而达到真正的治疗目的,减轻患者的痛苦。

4 小结与展望

新生血管的形成也称为血管发生,是一种新的毛细血管形成的生物学过程,其特征性在于发生在体内预先存在的血管网

络系统。这种生理过程的平衡归因于机体内存在的多种细胞和因子的共同调控。生理性血管新生发生在有机生命体的任何时间,其通过维持细胞,组织所需的氧气及各种营养物质,保证机体内的正常代谢水平,从而有利于组织的修复,伤口的愈合。然而这个过程的任何环节发生破坏都会导致各种慢性疾病的发生与发展,包括癌症,动脉粥样硬化及视网膜病变。研究表明,病理性血管新生在维持恶性肿瘤的生长,促进癌细胞转移,以及动脉粥样硬化不稳定斑块的破裂,致盲性视网膜病变中起着至关重要的作用。目前,基于血管生成过程的治疗药物包括抑制血管生成治疗以抵抗恶性肿瘤,和应用于受损组织血供的修复,以及改善缺血性心脏病的促血管新生疗法。通过对血管新生生物学过程的进一步探索,人们可以更加深入地了解其复杂的分子学机制,从而为未来临床药物的开发以及优化提供强有力的保证。

参考文献(References)

- [1] Rocha e Silva M. A brief survey of the history of inflammation 1978 [J]. Agents Actions, 1994, 43(3-4): 86-90
- [2] Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The development of the vascular system: a historical overview[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1214: 1-14
- [3] Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2)
- [4] Pralhad T, Madhusudan S, Rajendrakumar K. Concept, mechanisms and therapeutics of angiogenesis in cancer and other diseases [J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(8): 1045-1053
- [5] Bentley K, Chakravartula S. The temporal basis of angiogenesis[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1720)
- [6] Zhang M, Malik AB, Rehman J. Endothelial progenitor cells and vascular repair[J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(3): 224-228
- [7] Rocca A, Tafuri D, Paccone M, et al. Cell based therapeutic approach in vascular surgery: application and review[J]. Open Medicine, 2017, 12(1)
- [8] Shi X, Zhang W, Yin L, et al. Vascular precursor cells in tissue injury repair[J]. Transl Res, 2017, 184: 77-100
- [9] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis[J]. Cell, 2011, 146(6): 873-887
- [10] Yang WH, Xu J, Mu JB et al. Revision of the concept of anti-angiogenesis and its applications in tumor treatment[J]. Chronic Dis Transl Med, 2017, 3(1): 33-40
- [11] Rofstad EK, Halsør EF. Vascular Endothelial Growth Factor, Interleukin 8, Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor Promote Angiogenesis and Metastasis in Human Melanoma Xenografts [J]. Cancer Research, 2000, 60(17): 4932-4938
- [12] Kurzyk A. Angiogenesis - possibilities, problems and perspectives[J]. Postepy Biochem, 2015, 61(1): 25-34
- [13] Mohan N, Monickaraj F, Balasubramanyam M et al. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and post-mortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(5): 435-441
- [14] Ma J, Sun X, Guo T, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits angiogenesis via blockage IL-1alpha/PI3K/NF-kappabeta pathway in human colon cancer cell[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 481-493

- [15] Luckoff A, Caramoy A, Scholz R, et al. Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6): 670-678
- [16] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186
- [17] Fan F, Schimming A, Jaeger D, et al. Targeting the tumor microenvironment: focus on angiogenesis[J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 281261
- [18] Shahneh FZ, Baradaran B, Zamani F et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapies[J]. *Hum Antibodies*, 2013, 22(1-2): 15-19
- [19] Kobayashi K, Maeda K, Takefuji M, et al. Dynamics of angiogenesis in ischemic areas of the infarcted heart[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7156
- [20] Koole D, Heyligers J, Moll FL, et al. Intraplaque neovascularization and hemorrhage: markers for cardiovascular risk stratification and therapeutic monitoring[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(10): 635-639
- [21] Xiao W, Jia Z, Zhang Q, et al. Inflammation and oxidative stress, rather than hypoxia, are predominant factors promoting angiogenesis in the initial phases of atherosclerosis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3315-3322
- [22] Kodama T, Narula N, Agozzino M, et al. Pathology of plaque haemorrhage and neovascularization of coronary artery[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(10): 620-627
- [23] Michel JB, Martin-Ventura JL, Nicoletti A, et al. Pathology of human plaque vulnerability: mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 311-319
- [24] Batty JA, Subba S, Luke P et al. Intracoronary Imaging in the Detection of Vulnerable Plaques[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(3): 28
- [25] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(3): 539-553
- [26] Corliss BA, Azimi MS, Munson J, et al. Macrophages: An Inflammatory Link between Angiogenesis and Lymphangiogenesis [J]. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*, 2016, 23(2): 95-121
- [27] Foster WS, Suen CM, Stewart DJ. Regenerative cell and tissue-based therapies for pulmonary arterial hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11): 1350-1360
- [28] Peplow PV. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(15): 1425-1429
- [29] Nabeebaccus A, Zheng S, Shah AM. Heart failure-potential new targets for therapy[J]. *Br Med Bull*, 2016, 119(1): 99-110
- [30] Mahecha AM, Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 4617-4624
- [31] Schmidt DE, Manca M, Hoefer IE. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(7): 578-587
- [32] Itoh N, Ohta H, Nakayama Y, et al. Roles of FGF Signals in Heart Development, Health, and Disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 110
- [33] Wang X, Ma W, Han S, et al. TGF-beta participates choroid neovascularization through Smad2/3-VEGF/TNF-alpha signaling in mice with Laser-induced wet age-related macular degeneration[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9672
- [34] Marsiglia M, Boddu S, Chen CY, et al. Correlation between neovascular lesion type and clinical characteristics of nonneovascular fellow eyes in patients with unilateral, neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2015, 35(5): 966-974
- [35] Barquet LA. Role of VEGF in diseases of the retina[J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2015, 90 Suppl 1(3-5)
- [36] Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1728-1738
- [37] Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204
- [38] Tarallo V, De Falco S. The vascular endothelial growth factors and receptors family: Up to now the only target for anti-angiogenesis therapy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64: 185-189
- [39] Potz BA, Parulkar AB, Abid RM, et al. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(7): 605-613
- [40] Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2311-2320
- [41] Paulus YM, Sodhi A. Anti-angiogenic Therapy for Retinal Disease [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 242: 271-307
- [42] Ribatti D. Tumor refractoriness to anti-VEGF therapy [J]. *Cotarget*, 2016, 7(29): 46668-46677
- [43] Maj E, Papiernik D, Wietrzyk J. Antiangiogenic cancer treatment: The great discovery and greater complexity (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 1773-1784

(上接第 4538 页)

- [16] Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YN, et al. Long-term results of different approaches to revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multiple coronary atherosclerosis[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(4): 29-34
- [17] Wu X, Zhang Y, Wu Z, et al. Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Level Is an Independent Predictor of High Thrombus Burden in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(6): 689-696
- [18] Haraguchi Y, Toh R, Hasokawa M, et al. Serum myeloperoxidase/paraoxonase 1 ratio as potential indicator of dysfunctional high-density lipoprotein and risk stratification in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 288-294
- [19] Meng S, Wang LS, Huang ZQ, et al. Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5): 406-411
- [20] Balta S, Celik T, Ozturk C, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(8): 1542-1547