

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.02.004

## Th17 细胞及其效应分子 IL-17 与动脉粥样硬化

王 博 司传平

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)



王博,男,汉族,1980年生人。2014年毕业于山东大学医学院免疫学专业,获医学博士学位。从事心血管免疫方向研究,主要关注促炎因子 IL-17 以及抑炎因子 IL-35 与动脉粥样硬化疾病发生发展的关系。在读期间参与“Th17 对动脉粥样硬化斑块不稳定性的影响及其分子机制”、“TIPE2 诱导自噬的信号通路及其对巨噬细胞功能的调控”等多项自然科学基金项目。在“PLoS One”杂志发表 SCI 文章 1 篇。现在济宁医学院基础学院免疫学教研室工作。

**摘 要** 动脉粥样硬化是一种慢性的自身免疫性血管炎症疾病,不同的 T 细胞亚群在其发生发展中发挥着不同的作用。Th17 细胞亚群及其效应分子 IL-17 主要发挥黏膜免疫防御和促进炎症作用,在多种慢性炎症疾病和自身免疫疾病中发挥重要作用。然而 Th17/IL-17 在动脉粥样硬化中的作用尚无定论,各家研究结果存在明显的冲突。本文全面综述前人的研究成果,分析导致差异的原因。以期能为深入研究 Th17/IL-17 在动脉粥样硬化中的作用提供有力参考。

**关键词** 动脉粥样硬化;Th17 细胞;白介素-17

**中图分类号:**R392.11,R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2015)04-092-05

### The influence of Th17 cells and interleukin-17 on atherosclerosis

WANG Bo, SI Chuanping

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272027, China)

**Abstract:** Atherosclerosis is a chronic autoimmune and inflammatory arterial disease. Different subsets of T cells play distinct and opposing roles. Th17 cells and the prototype cytokine interleukin-17 have been characterized and shown to be critical in mucosal host defense and several autoimmune and inflammatory diseases. However, studies in atherosclerosis led to conflicting results on the roles of interleukin-17 and T helper-17 cells. The present review provides a summary of the available evidences and the reasons for the conflicting results to provide a valuable reference for the further research.

**Keywords:** Atherosclerosis; Th17 cells; IL-17

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)及其引发的心脑血管疾病是严重危害人类健康的重大疾病,相关研究也一直是科研领域的热点。大量研究证明 AS 是一种自身免疫性疾病,免疫反应在其发生发展过程中发挥着极为重要的作用。已有的实验结果证实 AS 斑块中浸润有大量的 CD4<sup>+</sup> 辅助 T 淋巴细胞(Th 细胞),而且不同的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群发挥不同的作用:例如 Th1 细胞通过分泌  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ ),发挥促进炎症和 AS 发生发展的

作用;Th2 细胞的作用则根据其分泌细胞因子的不同有所差别:分泌 IL-5 和 IL-13 的 Th2 细胞具有保护作用而分泌 IL-4 具有促进血管炎症、加速 AS 发生的作用;发挥免疫调节作用的调节性 T 细胞亚群(regulatory T cells, Treg)可以阻断 Th1 和 Th2 反应,主要发挥抑制 AS 发生发展的作用<sup>[1-2]</sup>。然而作为较新发现的一群重要的 Th 细胞, Th17 细胞及其主要效应分子 IL-17 在 AS 中的作用却

并不明确,成为近年人们关注的热点。

## 1 Th17 细胞及其主要效应分子 IL-17

### 1.1 Th17 细胞及其诱导分化

Th17 细胞是一群以分泌白介素 17(IL-17)为特征的辅助性 T 细胞亚群。除 IL-17 外, Th17 细胞还可以分泌 IL-21、IL-6、IL-26、IL-22 等多种细胞因子。Th17 细胞的分化需要转录因子类视素相关孤儿受体- $\gamma$ t (retinoid-related orphan receptor- $\gamma$ t, ROR- $\gamma$ t) 的参与,而碱性亮氨酸拉链转录因子可以通过调控 ROR- $\gamma$ t 进而调控 Th17 的分化<sup>[3]</sup>。Th17 细胞的诱导分化依赖于微环境中的不同细胞因子。转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和 IL-6、IL-21、IL-1 $\beta$ 、IL-23 等细胞因子在 Th17 细胞,特别是致病性 Th17 细胞的生成和维持中发挥极为重要作用。一般认为 TGF- $\beta$  和 IL-6 共刺激可以诱导 Th17 细胞的分化产生。值得指出的是, TGF- $\beta$  也可以由 Th17 细胞自身分泌产生,并且根据不同的亚型发挥不同的作用。比如 Th17 细胞在 IL-23 辅助下可以产生 TGF- $\beta$ 3,后者可以在体内诱导一种致病性的 IFN- $\gamma$ 、IL-17 双阳性的 Th17 细胞<sup>[4]</sup>。而 TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 则可诱导产生一种非致病性的调节性 Th17 细胞,后者通过分泌 IL-10 发挥抑制炎症和免疫调节的作用<sup>[5]</sup>。除此之外, IL-1 $\beta$  通过抑制 IL-10 可以诱导致病性 Th17 细胞产生<sup>[6]</sup>。而且其他类型的 T 细胞也可能转化为致病性的 Th17 细胞,比如调节性 T 细胞在丢失特异性转录因子 FOXP3 后可以向 Th17 方向转化<sup>[7]</sup>。影响 AS 斑块形成的许多重要因子均可以调节 Th17 细胞的分化。例如一氧化氮可以导致转录因子 ROR- $\gamma$ t 酪氨酸残基的氯化,从而抑制 ROR- $\gamma$ t 和 IL-17 产生<sup>[8]</sup>。而氯化钠可以促进致病性 Th17 分化<sup>[9]</sup>。

### 1.2 IL-17 分子及其功能

IL-17 家族主要包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F 6 种同源分子,通常所说的 IL-17 是指 IL-17A 分子。IL-17 通过与 IL-17RA 和 IL-17RC 组成的异二聚体受体结合可以活化包括 NF- $\kappa$ B、MAPK 等多种转录因子,诱导 CXCL1、CXCL2 等趋化因子的表达。

IL-17 及 Th17 细胞在体内主要发挥黏膜免疫防御功能,促进炎症反应的发生,抵御微生物和真菌病原菌的入侵。许多研究证明 Th17 细胞及 IL-17 在慢性炎症反应和器官特异性自身免疫疾病

中,比如类风湿性关节炎、多发性硬化、牛皮癣、炎症性肠道疾病等,发挥重要作用<sup>[10]</sup>。值得指出的是,由于  $\gamma\delta$ T 细胞、骨髓细胞和固有淋巴样细胞等均能产生 IL-17,所以 IL-17 产生的病理作用并非完全与 Th17 细胞有关<sup>[11]</sup>。相比之下,研究细胞因子 IL-17 对疾病的影响意义更大。

## 2 Th17 细胞及其主要效应分子 IL-17 在 AS 中的作用

### 2.1 IL-17 对 AS 相关细胞的影响

在 Th17 细胞发现以后,众多研究者均关注到其在 AS 疾病中的潜在作用。在常用的 Ldlr<sup>-/-</sup> 或 Apoe<sup>-/-</sup> 小鼠 AS 模型的血管内外膜、外周淋巴器官中均能够检测到较高水平的 IL-17。某些具有促 AS 作用的抗原如氧化低密度脂蛋白 (oxidized LDL)、V 型胶原纤维等也被证实能够促进 Th17 细胞分化和 IL-17 表达<sup>[12]</sup>。虽然 Th17/IL-17 在 AS 斑块局部存在已经得到公认,但其在 AS 疾病中的作用尚不清楚,相关研究结果也存在明显的冲突。

许多研究者发现 IL-17 能够对多种 AS 相关细胞,如单核巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等产生影响,进而促进动脉粥样硬化的发生。但也有研究者提出不同的意见。Von Vietinghoff S 等<sup>[13]</sup> 的研究表明 IL-17 可以促进 CD11b(+) CD11c(+) 巨噬细胞在 AS 斑块局部的聚集。Erbel 等<sup>[14]</sup> 报道 IL-17 可以促进巨噬细胞释放细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 、IL6 以及黏附分子 VCAM1、ICAM1、MCP1、CCL5 等,从而加剧血管局部的炎症反应、促进斑块形成。对于内皮细胞,有研究报道 IL-17 可以活化血管内皮细胞<sup>[15]</sup>,甚至导致其凋亡<sup>[16]</sup>,引起 AS 斑块生成。对于血管平滑肌细胞,有研究者发现 IL-17 可以促进血管平滑肌细胞分泌趋化因子,募集炎症细胞至病损局部<sup>[17]</sup>。除此之外,IL-17 还能够导致血管平滑肌细胞发生凋亡,降低斑块稳定性<sup>[18]</sup>。但是也有人提出与上述研究者不同的观点。有报道显示 IL-17 可以抑制平滑肌细胞分泌血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1),从而减少炎症细胞在血管壁的黏附,减少 AS 斑块的发生<sup>[19]</sup>。Gistera 等<sup>[20]</sup> 提出 IL-17 可以促进血管平滑肌细胞合成胶原纤维,有利于斑块稳定。Taleb 等<sup>[21]</sup> 研究发现小鼠 SOCS-3 基因缺失可以导致 IL-17A 水平的升高,进而诱导产生一种抗炎的巨噬细胞表型,起到缓解血管炎症和降低 AS 病损发生的作用。

总之,上述研究结果表明 IL-17 可能同时具有促进和抑制 AS 斑块发生发展的作用。因为各家研究的侧重点不同,所以导致对结果的判断有比较大的差异。比如对血管平滑肌的影响,IL-17 可能同时具有降低 VCAM-1 和增加平滑肌凋亡的作用,而要判断其对 AS 斑块的影响则需要综合考量各种影响的结果,而不能根据单一指标作出判断。

## 2.2 干扰 IL-17 或 Th17 细胞对 AS 产生的影响

抗体治疗或用基因工程的方法干扰 IL-17 信号传导或者 Th17 细胞的分化成为研究 IL-17 在体内作用的一种常用方法。但是这些以 IL-17 或 Th17 细胞为靶点的干预治疗结果也呈现出明显的分歧。Smith<sup>[22]</sup>等用可溶性 IL-17 受体干扰 IL-17 信号传导,发现可以有效地减小小鼠 AS 斑块体积。但是这种可溶性蛋白降解迅速,作用不稳定,而且用这种方法还可能致 IL-17 和 Th17 细胞的反馈性增加。另一种干预方法是应用单克隆抗体中和小鼠体内的 IL-17,但相关实验结果根据抗体的来源不同而不同。大鼠来源的抗小鼠 IL-17 抗体可以有效抑制 AS 斑块发生<sup>[23]</sup>,而小鼠来源的抗体,虽然同样能够阻断 IL-17 信号,却不能影响 AS 斑块的发生发展<sup>[24]</sup>。究其原因可能是因为大鼠来源的抗体在影响 IL-17 的同时还可以导致 IFN- $\gamma$  的减少和 IL-4 水平的增高,所以表现出抑制 AS 的效果。

基因工程干扰 IL-17 的方法同样呈现出不同的结果。Ge 等<sup>[25]</sup>的研究发现干扰骨髓来源细胞 IL-17 的表达并不能影响 AS。但是如果将 IL-17<sup>-/-</sup>小鼠骨髓移植到 Ldlr<sup>-/-</sup>模型中可以导致斑块减小。这提示 IL-17 对 AS 的影响可能因为血管局部微环境的不同而有所差异。Usui 等<sup>[26]</sup>观察到 IL-17 基因敲除后可以减少巨噬细胞的浸润和斑块局部炎症因子的分泌,从而减少 AS 的发生。更加细致的研究表明 Apoe<sup>-/-</sup> IL-17<sup>-/-</sup>和 Apoe<sup>-/-</sup> IL-17R<sup>-/-</sup>小鼠仅在主动脉弓和主动脉根部出现斑块缩小的表现,而胸腹主动脉的斑块没有明显变化<sup>[27]</sup>。这表明 IL-17 的作用可能因为解剖部位的不同而有所差异。与 Usui 的研究结果截然相反,Danzaki 等<sup>[28]</sup>的研究发现 Apoe<sup>-/-</sup> IL-17<sup>-/-</sup>小鼠高脂喂养 8 周后 AS 发生更快,斑块也变得更加不稳定,并且伴有 IFN- $\gamma$  的增加和 IL-5 水平降低。而人为给 Apoe<sup>-/-</sup>或 Apoe<sup>-/-</sup> IL-17<sup>-/-</sup>小鼠以 IL-17 刺激可以降低斑块面积。但也有研究者的观点与此不同,比如 Gao 等<sup>[23]</sup>的研究

表明重组 IL-17 体内应用可以促进 Apoe<sup>-/-</sup>小鼠斑块的形成。值得注意的是,当应用 IL-17 表现出保护作用时,往往伴随有 IFN- $\gamma$  的阻抑和具有抗 AS 作用细胞因子 IL-5、IL-10 的升高<sup>[21,28]</sup>。这可能是由于 IL-17 和 IFN- $\gamma$  两种细胞因子之间存在相互抑制作用,IL-17 的应用导致 IFN- $\gamma$  水平受到抑制,从而使 IL-17 表现出一定的调节作用。

总之,体内干扰 IL-17 或者增加 IL-17 可能直接、间接地影响到多种 Th 细胞和细胞因子,从而产生不同的实验结果。除此之外,不同研究者所选取的血管解剖部位的不同也可能造成结果不一致。另外,由于目前对小鼠 AS 模型斑块稳定性缺乏统一的判定标准,也是导致各家研究结果相互矛盾的一个重要原因。

## 2.3 IL-17 在人心血管疾病中的作用

除少数报道以外<sup>[29]</sup>,大多数研究者均发现在 AS 斑块局部存在 IL-17 和能够分泌 IL-17 的各种细胞。但是对于 IL-17 的作用尚缺乏认识。Eid 等<sup>[30]</sup>的研究表明人冠状动脉 AS 斑块存在 IL-17/IFN- $\gamma$  双阳性 T 细胞,提示 IL-17 可能和 IFN- $\gamma$  存在协同作用。Simon T 等<sup>[31]</sup>发现 IL-17 可以阻断人单核细胞与脐静脉内皮的黏附,进而阻断 AS 疾病的发生。Erbel C<sup>[32]</sup>对动脉内膜切除术后病人的观察发现易损斑块及斑块发生破裂的病人中 IL-17 水平明显升高。除了 AS 斑块局部,许多研究者还发现外周循环血液中的 IL-17 与 AS 疾病相关<sup>[32-34]</sup>。上述研究者的数据表明 IL-17 与 AS 疾病的严重程度呈现正相关。但也有人有不同的观点。比如 Simon 等<sup>[30]</sup>的研究发现高死亡风险病例的外周血中 IL-17 水平反而比较低。出现这种差异的一个原因可能是因为对病例分层所采用的指标不同。临床研究表明容易产生严重后果的易损斑块(也称为不稳定斑块)一般都伴有 IL-17 水平的升高。这提示与影响斑块的发生相比,IL-17 对斑块稳定性的影响可能更大。

## 3 结语

总之,Th17 细胞及其效应分子 IL-17 在 AS 疾病中的作用非常复杂。虽然部分研究显示 Th17/IL-17 可能存在减少斑块生成和稳定斑块的保护作用,但这种保护作用可能是因为 Th17/IL-17 抑制 Th1 细胞分化和 IFN- $\gamma$  的产生而导致的。究其本身的作用,Th17/IL-17 促进 AS 发生发展的作用更大。对人类的研究表明 IL-17 对于斑块

稳定性和斑块破裂的影响可能更大,但是由于目前缺少公认的斑块破裂动物模型,因此限制了相关研究的开展。另一方面,上述研究也表明 Th17/IL-17 究竟发挥何种作用与其所处的微环境有很大关系,所以在以 IL-17 为靶点进行干预治疗时要充分考虑到其对体内其他 T 细胞亚群,比如 Th1、Th2 的影响。希望在不久的将来会有更大规模的、持续时间更久、检测更加严密的临床研究为人们提供更加全面的数据,使 Th17/IL-17 真正成为治疗动脉粥样硬化疾病的一个有效靶点。

参考文献:

[1] Ponnuswamy P, Van Vré EA, Mallat Z, et al. Humoral and cellular immune responses in atherosclerosis: spotlight on B- and T-cells[J]. *Vasc Pharmacol*, 2012, 56(5-6):193-203.

[2] Klingenberg R, Gerdes N, Badeau R M, et al. Depletion of foxp3<sup>+</sup> regulatory t cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1323-1334.

[3] Ise W, Kohyama M, Schraml B U, et al. The transcription factor BATF controls the global regulators of class-switch recombination in both B cells and T cells[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6):536-543.

[4] Hirota K, Duarte J H, Veldhoen M, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3):255-263.

[5] Gutcher I, Donkor M K, Ma Q, et al. Autocrine transforming growth factor-β1 promotes in vivo Th17 cell differentiation [J]. *Immunity*, 2011, 34(3):396-408.

[6] Zielinski C E, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-γ or IL-10 and are regulated by IL-1β[J]. *Nature*, 2012, 484(7395):514-518.

[7] Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al H. Pathogenic conversion of Foxp3<sup>+</sup> T cells into Th17 cells in autoimmune arthritis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(1):62-68.

[8] Jianjun Y, Zhang R, Lu G, et al. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off th17 cell differentiation[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(7):1447-1462.

[9] Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells[J]. *Nature*, 2013, 496(7446):518-522.

[10] Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2):258-264.

[11] Buonocore S, Ahern P P, Uhlig H H, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology[J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1371-1375.

[12] Lim H, Kim Y U, Sun H, et al. Proatherogenic conditions promote autoimmune T helper 17 cell responses in vivo[J]. *Immunity*, 2014, 40(1):153-165.

[13] Von Vietinghoff S, Koltsova E K, Mestas J, et al. Mycophenolate mofetil decreases atherosclerotic lesion size by depres-

sion of aortic T-lymphocyte and interleukin-17-mediated macrophage accumulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(21):2194-2204.

[14] Erbel C, Dengler T J, Wangler S, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(1):125-134.

[15] Chen S, Shimada K, Zhang W, et al. IL-17A is proatherogenic in high-fat diet-induced and Chlamydia pneumoniae infection-accelerated atherosclerosis in mice[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9):5619-5627.

[16] Zhu F, Wang Q, Guo C, et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2011, 141(2):152-160.

[17] Eweline Pietrowski, Bianca Bender, Julia Huppert, et al. Pro-Inflammatory Effects of Interleukin-17A on Vascular Smooth Muscle Cells Involve NAD(P)H-Oxidase Derived Reactive Oxygen Species[J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(1):52-58.

[18] Ma T, Gao Q, Zhu F, et al. Th17 cells and IL-17 are involved in the disruption of vulnerable plaques triggered by short-term combination stimulation in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(4):338-348.

[19] Madhur M S, Funt S A, Li L, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7):1565-1572.

[20] Gisterà A, Robertson A K, Andersson J, et al. Transforming growth factor-β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(196):196ra100.

[21] Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10):2067-2077.

[22] Smith E, Prasad K M, Butcher M, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2010, 121(15):1746-1755.

[23] Qi Gao, Yang Jiang, Tian Ma, et al. A Critical Function of Th17 Proinflammatory Cells in the Development of Atherosclerotic Plaque in Mice[J]. *J. Immunol*, 2010, 185(10):5820-5827.

[24] Cheng X, Taleb S, Wang J, et al. Inhibition of il-17a in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2):471-474.

[25] Ge S, Hertel B, Koltsova E K, et al. Increased atherosclerotic lesion formation and vascular leukocyte accumulation in renal impairment are mediated by interleukin-17A [J]. *Circ Res*. 2013, 113(8):965-974.

[26] Usui F, Kimura H, Ohshiro T, et al. Interleukin-17 deficiency reduced vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-induced apoE-deficient mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(1):72-77.

### 3 讨论

#### 3.1 提取条件的选择

本实验考察了加热回流和超声提取 2 种方法,结果表明超声提取率高,杂质少,故选取超声提取法;提取溶剂的选择我们比较了甲醇和不同浓度乙醇的提取效率,结果表明用 90%乙醇提取效果最好;同时比较了超声提取时间及提取次数的提取率,结果表明超声提取 2 次,每次 30 min 提取率最高,根据实验结果最终确定样品提取方法为采用 90%乙醇为提取溶剂,超声提取 2 次,每次 30 min。

#### 3.2 测定波长的选择

对混合对照品和样品溶液在 200~600 nm 进行紫外扫描,结果表明,两者均在 356 nm 波长处有最大吸收,且干扰比较小,故选择 356 nm 作为检测波长。

#### 3.3 流动相的选择

本实验对甲醇-冰醋酸水溶液系统、甲醇-水系统、甲醇-0.5%磷酸水溶液系统进行了考察,结果显示,甲醇-0.5%磷酸水溶液系统(47:53)分离度好、峰形较好,满足分离要求。

#### 3.4 小结

本文采用反相高效液相色谱法测定了枸骨不同部位:嫩叶、老叶、枝、青果、红果及不同采收期枸骨叶中芦丁和槲皮素含量,测定结果表明,枸骨中芦丁和槲皮素含量与药用部位有关,叶中的含

量明显高于其他部位,与传统入药部位为叶相吻合,不同部位的芦丁和槲皮素含量顺序均为:叶>枝>果实,且同一部位中芦丁含量均高于槲皮素;不同采收期枸骨叶中黄酮类化合物含量有显著差异,其中 3 月份含量最高。另外,2010 年版中国药典一部收录的枸骨叶,质量标准没有含量测定项,本文为枸骨叶质量标准的完善提供了科学依据。

#### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:233.
- [2] 邱丰艳,王小精. 冬青属苦丁茶的药理研究进展[J]. 安徽农业科学,2007,35(32):10350-10352.
- [3] 李维林,吴菊兰,任冰如,等. 枸骨的化学成分[J]. 植物资源与环境学报,2003,12(2):1-5.
- [4] 左文健,梅文莉,曾艳波,等. 枸骨的化学成分和药理活性研究进展[J]. 安徽农业科学,2011,39(27):16560-16562.
- [5] 洪艳平,上官新晨,刘楠,等. 枸骨叶总黄酮提取与测定[J]. 江西农业大学学报,2008,30(3):529-533.
- [6] 崔涛,夏伟军,彭玲芳. 七叶莲提取物中总黄酮和槲皮素的含量测定[J]. 药物分析杂志,2011,31(11):2054-2057.
- [7] 茅向军,许乾丽,鲍家科,等. HPLC 法测定一枝黄花中芦丁的含量[J]. 药物分析杂志,2010,30(9):1785-1787.
- [8] 徐力. HPLC 法测定飞燕草中芦丁的含量[J]. 中国当代医药,2011,18(33):49-50.
- [9] 王金梅,高健,邴妙利,等. HPLC 法测定连翘中叶、茎、果实等不同部位芦丁的含量[J]. 河南大学学报,2007,26(4):23-25.

(收稿日期 2015-03-10)

(上接第 95 页)

- [27] Butcher M J, Gjurich B N, Phillips T, et al. The IL-17A/IL-17RA axis plays a proatherogenic role via the regulation of aortic myeloid cell recruitment[J]. Circ Res, 2012, 110(5): 675-687.
- [28] Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, et al. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2):273-280.
- [29] De Boer O J, van der Meer J J, Teeling P, et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques[J]. J Pathol, 2010, 220(4):499-508.
- [30] Eid R E, Rao D A, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells[J]. Circulation, 2009, 119(10):1424-1432.

- [31] Simon T, Taleb S, Danchin N, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2013, 34(8):570-577.
- [32] Erbel C, Dengler T J, Wangler S, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability[J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(1):125-134.
- [33] Liu Z, Lu F, Pan H, et al. Correlation of peripheral Th17 cells and Th17-associated cytokines to the severity of carotid artery plaque and its clinical implication[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(1):232-241.
- [34] Zheng Y, Wang Z, Deng L, et al. Osteopontin promotes inflammation in patients with acute coronary syndrome through its activity on IL-17 producing cells[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(10):2803-2814.

(收稿日期 2015-04-12)