

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.039

NG2 胶质细胞的起源、分布和异质性*

刘 远^{1,2} 叶 云³ 李明超² 张 祚¹ 周吉银^{1Δ}

(1 陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构 重庆 400037;

2 西南医科大学药学院 四川 泸州 646000; 3 西南医科大学附属医院药剂科 四川 泸州 646000)

摘要: NG2 胶质细胞是哺乳动物中枢神经系统中不同于星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞的一类新型胶质细胞。除分化为少突胶质细胞外, NG2 胶质细胞还能分化成星形胶质细胞和神经细胞。NG2 胶质细胞能对多种损伤和疾病作出反应, 分化为少突胶质细胞, 在脱髓鞘后髓鞘修复中起到重要作用。NG2 胶质细胞具有异质性, 阐明不同发育阶段和区域的差异有助于探寻 NG2 胶质细胞增殖和分化机制, 为预防脱髓鞘和促进髓鞘再生奠定理论基础。本文主要概述 NG2 胶质细胞的结构、起源和分布, 着重讨论 NG2 胶质细胞不同发育阶段和区域的异质性以及在髓鞘再生疾病中的地位。

关键词: NG2 胶质细胞; 起源; 分布; 异质性; 进展

中图分类号: R329.2; Q593.2; R318 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)10-1983-04

The Origin, Distribution and Heterogeneity of NG2-glia*

LIU Yuan^{1,2}, YE Yun³, LI Ming-chao², ZHANG Zuo¹, ZHOU Ji-yin^{1Δ}

(1 National Drug Clinical Trial Institute, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing, 400037, China;

2 School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China;

3 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT: In the mammalian central nervous system, NG2-glia represent a new glial cell population that is distinct from astrocytes, microglia and oligodendrocytes. Besides differentiate into oligodendrocytes, NG2-glia can also generate astrocytes and neural cells. NG2-glia can respond to a variety of injuries and diseases, differentiate into oligodendrocytes, and play an important role in myelin repair after demyelination. NG2-glia have heterogeneity, and the elucidation of differences in developmental stages and regions can help to explore the mechanism of proliferation and differentiation of NG2-glia, and lay a theoretical foundation for preventing demyelination and promoting regeneration of myelin sheath. This article mainly summarizes the structure, origin and distribution of NG2-glia, and focuses on the heterogeneity of NG2-glia in different developmental stages and regions as well as their role in myelin regenerative disease.

Key words: NG2-glia; Origin; Distribution; Heterogeneity; Progress

Chinese Library Classification(CLC): R329.2; Q593.2; R318 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1983-04

前言

在哺乳动物中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 中广泛分布的胶质细胞主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞, 而以前被称为少突胶质前体细胞, 现已归为一类新型胶质细胞, 即 NG2 胶质细胞 (NG2-glia)^[1]。NG2 胶质细胞广泛分布于发育及成熟 CNS 的灰质和白质, 占胶质细胞的 5~8%。一些研究显示 NG2 胶质细胞除了分化为少突胶质细胞, 也能分化为星形胶质细胞和神经细胞, 这一特性使其与神经干细胞相似^[2]。除了作为前体细胞, NG2 胶质细胞因其通过突触与神经细胞的特殊的联系发挥更多的功能。然而目前仍不清楚是全部还是部分 NG2 胶质细胞有这些特性^[3]。NG2 胶质

细胞可通过改变细胞形态和增殖分化率而对多种类型的损伤或病理条件作出反应, 包括创伤性损伤 (刀刺伤、缺血和脊髓损伤)、神经退行性变 (阿尔茨海默病与肌萎缩侧索硬化症) 和脱髓鞘疾病。了解不同发育阶段和区域之间的差异可能有助于制定新的策略来提高成年 NG2 胶质细胞的可塑性, 这对于损伤、神经退行性变及脱髓鞘疾病的修复非常重要。

1 NG2 蛋白的结构和其伴侣分子

NG2 蛋白最初在具有神经细胞与胶质细胞特性的大鼠细胞株表面发现。随后发现 NG2 蛋白也在哺乳动物神经系统内外多种类型细胞表面表达^[4], 包括少突胶质前体细胞、血管周围细胞、人类黑色素瘤细胞及成人急性白血病细胞等。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81770806, 81471040); 重庆市基础与前沿研究计划重点项目 (cstc2015jcyjBX0138)

作者简介: 刘远 (1994-), 硕士研究生, 电话: 18308310363, E-mail: 306179365@qq.com

Δ 通讯作者: 周吉银 (1979-), 博士, 副研究员, 主要研究方向: 糖尿病神经病变的发病机制及防治研究,

电话: 13983798171, E-mail: zhoujiyin@gmail.com

(收稿日期: 2018-07-06 接受日期: 2018-07-30)

NG2 蛋白是一种高分子量的 1 型跨膜蛋白多糖, 由 2327 个氨基酸构成, 分为胞内、跨膜和胞外区^[4]。胞内区(C 端)结构域包括多 PDZ 结构域蛋白 1 的结合位点以及胞外信号调节激酶和(ERK)1/2 和蛋白激酶 C- α (PKC- α)受体位点, 其磷酸化状态促进蛋白相互作用激活了涉及细胞迁移、细胞存活和血管生成的关键信号通路^[5]。NG2 胶质细胞中 NG2 蛋白的 C 末端可与谷氨酸受体相互作用蛋白结合, 而 AMPA 受体再与谷氨酸受体相互作用蛋白结合形成的复合物可能在 NG2 胶质细胞和神经细胞的相互作用中起识别和信号转导作用。NG2 蛋白的跨膜螺旋区域包含 25 个氨基酸。胞外区(N 端)较长, 含有两个 LNS 结构域, LNS 结构域是典型的粘附结构域, 细胞粘附分子表明了其神经细胞的突触特异性, 展现出很大程度的选择性接合形式, 但迄今未发现 LNS 结构域的受体。还含有几个硫酸软骨素胺聚糖侧链结合的潜在位点, 硫酸软骨素胺聚糖侧链的数量由核心蛋白随着细胞类型和发育阶段而改变。虽然 NG2 蛋白含有多个结合的潜在位点, 但其蛋白主链的 999 位丝氨酸是唯一的硫酸软骨素胺聚糖侧链结合位点^[6]。

有多个 NG2 蛋白的伴侣分子被鉴定出来。包括血小板衍生生长因子 AA, 成纤维细胞生长因子 2, V 和 VI 型胶原, 膜 3 型基质金属蛋白酶, 纤溶酶原, 组织型纤溶酶原激活物和半乳凝素 3, 这些都直接结合在 NG2 的胞外域。与 C 末端 I 型 PDZ 域结合基序结合的配体包括 PDZ 域蛋白 1, 谷氨酸受体相互作用蛋白和 Syntenin-1。尤其是后两者与 NG2 胶质细胞在突触以及髓鞘形成早期阶段轴突包裹中的功能有关^[7]。谷氨酸受体相互作用蛋白可与 AMPA 受体的 GluR2/3 亚基结合, 在神经细胞-NG2 胶质细胞突触中, NG2 胶质细胞上的谷氨酸受体被神经细胞释放的谷氨酸激活, 也会影响 NG2 胶质细胞分化为少突胶质细胞。Syntenin 提供与细胞骨架的连接, 与 NG2 胶质细胞在髓鞘形成前迁移到轴突以及 NG2 胶质细胞突触的轴突运动有关^[8]。

2 NG2 胶质细胞的起源和分布

神经细胞起源于胚胎时期的脑室层, 而胶质细胞则来自于胚胎发育后期的侧脑室室管膜下区。在大脑发育过程中, NG2 胶质细胞在不同的时间和区域出现。在体命运图谱分析使用 Nkx2.1-Cre 转基因小鼠序列标记基底前脑的神经祖细胞显示, NG2 胶质细胞首先出现在大约胚胎第 16 天的大脑皮质, 并从内侧神经节隆起腹侧迁移, 并在胚胎第 18 天分布整个皮质, 随后是第二波 NG2 胶质细胞在 Gsh2-Cre 小鼠序列观察到出现在侧面和 / 或尾部神经节隆起。最后, 第三波来自出生后皮质的 Emx1 阳性细胞^[9]。因此, 在胚胎第 18 天, 所有少突胶质细胞起源于端脑腹侧, 而在胚胎第 18 天之后腹侧细胞的贡献减少并逐渐消失, NG2 胶质细胞几乎完全由皮质本身产生。同样, 在出生后大脑侧脑室室管膜下区注射逆转录病毒实验表明, 少突胶质细胞由位于该神经区域中的祖细胞产生。研究表明, 侧脑室室管膜下区是来源于胚胎外侧隆起和外侧皮质的区域, 是出生后大脑中 NG2 胶质细胞和少突胶质细胞的主要来源^[10]。与这些发现相反, 最近使用活体成像和单细胞追踪的研究表明 NG2 胶质细胞和神经细胞是由不同的干细胞产生的, 并且 NG2 胶质细胞主要由脑室背侧而不是外侧产生^[11]。独立于起

源, NG2 胶质细胞从侧脑室室管膜下区迁移到白质区域, 在它们经历广泛增殖后最终分化成髓鞘少突胶质细胞。

NG2 胶质细胞分布在大脑和小脑的灰质和白质, 同时也存在于侧脑室室管膜下区和海马齿状回^[12]。在出生后和成年脑中, NG2 胶质细胞是内源性前体细胞的最大群体, 能够对多种损伤做出快速的反应并且在病变部位有很强的再生潜能^[13, 14]。另外, 在外周神经系统的未成熟 Schwann 细胞, 成纤维样细胞以及大鼠的坐骨神经中也有 NG2 蛋白的存在, 还有许多的间充质细胞也表达 NG2 蛋白。

3 NG2 胶质细胞的异质性

NG2 胶质细胞的异质性表现在其多重的分化潜能以及显示出不同的电生理特性。NG2 胶质细胞由于自我更新的能力而与干细胞相关^[15], 其细胞周期长并能分化为不止一类细胞(如星形胶质细胞和神经细胞), 到目前为止, 它们的细胞多样性或异质性还未像胚胎神经细胞和成体干细胞一样深入讨论过^[16]。而其他神经胶质细胞, 特别是星形胶质细胞因其不同的形态(纤维性或原浆性)和干细胞样潜能被描述为异质群体^[17, 18]。相反, 大脑所有 NG2 胶质细胞具有共同的星状形态可能导致低估其不同细胞功能的可能性, 但因这些细胞显示的不同电生理特性而怀疑其是否为异质群体^[19]。在过去的几年中, NG2 胶质细胞已经被认为是成熟和髓鞘化少突胶质细胞(也可能是星形胶质细胞和神经细胞, 比如重新编程后)良好的内源性来源^[20, 21]。NG2 胶质细胞自发或强制分化为不同细胞类型的特性对于脱髓鞘疾病, 甚至 CNS 损伤和各种疾病的修复具有相当重要的意义。那么是否所有 NG2 胶质细胞在发育和成年大脑中具有相同的作用和分化潜力, 或是不同的亚群有不同功能除了产生少突胶质细胞。在这里, 旨在讨论 NG2 胶质细胞从发育到成年以及在不同区域的异质性, 了解调控 NG2 胶质细胞在健康和疾病中行为的机制。

3.1 NG2 胶质细胞发育阶段中的异质性

在相同小鼠序列, 出生后 NG2 胶质细胞可塑性比成年更高, 在生理条件下能产生完全成熟的少突胶质细胞对神经细胞只有依靠强制编程。成年 NG2 胶质细胞也可以增殖, 只是相对于出生后来说有着更长的细胞周期^[22]。同一研究也显示, 出生后和成年 NG2 胶质细胞不止经历一个细胞周期^[23]; 仍不清楚是所有或仅 NG2 胶质细胞的一个亚群有这个能力。真的可能是 NG2 胶质细胞有一特别部分具有更多干细胞样特性来负责维持从发育到成年 NG2 胶质细胞的稳态, 而其他部分有其他的功能, 其中最主要的是产生成熟的少突胶质细胞^[24]。伴随增殖时间的差异, 在不同年龄分化为熟的髓鞘化的少突胶质细胞也有差异, 出生后 NG2 胶质细胞比成年更快的成熟^[25]。这种差异可以解释为与成年相比, 出生后小鼠皮层所具有的特定的细胞外环境。例如, 出生后第一天 NG2 胶质细胞暴露于脑实质广泛的血管生成环境中, 导致高水平的氧和代谢产物供给, 相应的支持了高水平的髓鞘生成^[26]。因此细胞外环境的作用影响出生后和成年位于相同皮质区域的 NG2 胶质细胞间的差异。然而, 不能排除内在差异也起作用, 因为 NG2 胶质细胞的特定亚群在其发育过程中可能显示不同的增殖和分化潜能。总的来说, NG2 胶质细胞网络不随年龄增长而改变, 一直保持稳态即

使自我更新、增殖和分化因年龄增长而延迟^[22]。所有这些过程在损伤或疾病后都会加速,其中成年 NG2 胶质细胞可以恢复一定程度的可塑性^[27,28]。确实,在严重的皮层损伤后,成年 NG2 胶质细胞在增殖、分化、肥大和迁移方面展示出快速和异质性的反应。目前还不清楚这些不同的表现是由于 NG2 胶质细胞间的内在差异还是由于特定的局部环境导致 NG2 胶质细胞暴露于不同的信号,从而影响其不同的行为。发育和成年期的 NG2 胶质细胞有许多共同特征,出生后的 NG2 胶质细胞比成年期更具可塑性^[29]。了解不同发育阶段之间的差异可能有助于制定新的策略来提高成年 NG2 胶质细胞的可塑性,这对于损伤或疾病后的修复非常重要。

3.2 NG2 胶质细胞在灰质和白质的异质性

NG2 胶质细胞均匀地分布在大脑的所有区域,构成一个紧密的稳态网络,其中每个细胞维持其空间域,用自身的方式和丝状伪足感知其微环境和其他 NG2 胶质细胞的存在^[30]。尽管在宏观水平上,位于大脑不同区域的 NG2 胶质细胞在其形态或细胞标记物如 NG2 和 PDGFR α 的表达方面没有明显差异,但更接近细胞特性的分析揭示确实存在一些异质性。在成年大脑皮质的灰质和白质中,NG2 胶质细胞普遍表达 NG2 和 PDGFR α 。然而,它们在增殖和分化方面显示出许多差异。灰质 NG2 胶质细胞周期长,增殖速度慢,分化能力低;而在白质中 NG2 胶质细胞增殖旺盛,细胞周期较短,分化较快,生成更多成熟的少突胶质细胞^[24]。使用 NG2 胶质细胞重组的不同小鼠系(例如 Olig2-CreERTM, PDGFR α -CreERT2, NG2-CreERT2)的命运图谱分析揭示了位于成年小鼠的大脑和小脑皮层的白质或灰质中 NG2 胶质细胞的不同分化程度和成熟特性,发现白质比灰质的分化更为广泛。为了揭示这些不同的区域分化特性是由于细胞间的内在差异还是环境的影响,在成年大脑皮层中进行了同位和异位移植。这些实验表明,与灰质 NG2 胶质细胞相比,白质 NG2 胶质细胞的分化更多的由内在因素决定^[31]。发育起源或是长期暴露于白质环境起到多大决定仍待解决。

4 NG2 胶质细胞与疾病治疗

在人类中最常见的脱髓鞘疾病是多发性硬化症,一种由于少突胶质细胞死亡和髓鞘分解导致中枢神经系统的形成斑块的炎症性疾病。内源性 NG2 胶质细胞能对此种病理性的损伤作出反应,分化为少突胶质细胞和部分髓鞘裸露轴突。因此,了解调控 NG2 胶质细胞增殖和分化的机制,有利于提高内源性 NG2 胶质细胞的髓鞘再生能力从而促进髓鞘再生和功能恢复。

内源性 NG2 胶质细胞作为治疗靶点,有以下几个治疗途径^[15]。其一是可调控 NG2 胶质细胞的增殖、分化和迁移的生长因子和信号通路,生长因子包括:血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子 1、成纤维细胞生长因子 2、表皮生长因子、脑源性神经营养因子和睫状神经营养因子;信号通路有 Wnt、PI3K/Akt/mTOR、MAPK/ERK1/2 和 Notch。其二是 NG2 胶质细胞的异质性,需要鉴定出不同亚型 NG2 胶质细胞的基因表达模式和主要的信号通路差异,还需阐明稳态自我更新机制,最终支配他们的行为。其三诱导 NG2 胶质细胞重新编程为神经细胞,有几种病毒诱导表达的转录因子可用于 NG2 胶质细胞重新编程为功能性的神经细胞。在阿尔茨海默病小鼠模型中,

病毒诱导表达的 NeuroD1,诱导 NG2 胶质细胞分化为功能性谷氨酸能和 GABA 能神经细胞^[30]。同样,刀刺伤模型中病毒诱导 Sox2 和 / 或 Ascl1 的表达后,观察到 NG2 胶质细胞来源的成熟神经细胞^[21]。

5 小结与展望

近几十年来,人们对于 NG2 胶质细胞的认识在不断进步,NG2 胶质细胞作为广泛分布于哺乳动物 CNS 的一类新型胶质细胞已被普遍接受。有关 NG2 胶质细胞异质性的原因以其对 CNS 损伤或神经退行性变(阿尔茨海默病与肌萎缩侧索硬化症)和脱髓鞘疾病的修复作用和机制等问题有待深入研究。仍有待探索以下问题:不同区域 NG2 胶质细胞基因表达模式和主要信号通路的差异;NG2 胶质细胞重新编程为神经细胞的机制和神经细胞的功能性。这些问题的解决将有助于了解调控 NG2 胶质细胞在健康和疾病中的作用机制,从而进一步阐明 NG2 胶质细胞在 CNS 中的地位。

参考文献(References)

- [1] Nishiyama A, Boshans L, Goncalves CM, et al. Lineage, fate, and fate potential of NG2-glia[J]. Brain Res, 2016, 1638(Pt B): 116-128
- [2] Wang A, He BP. Characteristics and functions of NG2 cells in normal brain and neuropathology[J]. Neurol Res, 2009, 31(2): 144-150
- [3] Sun W, Matthews EA, Nicolas V, et al. NG2 glial cells integrate synaptic input in global and dendritic calcium signals [J]. Elife, 2016, 5
- [4] Ilieva KM, Cheung A, Mele S, et al. Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4 and Its Potential As an Antibody Immunotherapy Target across Different Tumor Types[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1911
- [5] Ampofo E, Schmitt BM, Menger MD, et al. The regulatory mechanisms of NG2/CSPG4 expression[J]. Cell Mol Biol Lett, 2017, 22: 4
- [6] Stallcup WB, Dahlin-Huppe K. Chondroitin sulfate and cytoplasmic domain-dependent membrane targeting of the NG2 proteoglycan promotes retraction fiber formation and cell polarization [J]. J Cell Sci, 2001, 114(Pt 12): 2315-2325
- [7] Rolih V, Barutello G, Iussich S, et al. CSPG4: a prototype oncoantigen for translational immunotherapy studies [J]. J Transl Med, 2017, 15 (1): 151
- [8] Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, et al. Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity [J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(1): 9-22
- [9] Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, et al. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage[J]. Nat Neurosci, 2006, 9(2): 173-179
- [10] Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yaschine C, et al. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain [J]. J Neurosci, 2006, 26(30): 7907-7918
- [11] Ortega F, Gascon S, Masserdotti G, et al. Oligodendroglial and neurogenic adult subependymal zone neural stem cells constitute distinct lineages and exhibit differential responsiveness to Wnt signalling[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(6): 602-613
- [12] Passlick S, Grauer M, Schafer C, et al. Expression of the gamma2-subunit distinguishes synaptic and extrasynaptic GABA(A)

- receptors in NG2 cells of the hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (29): 12030-12040
- [13] Filous AR, Tran A, Howell CJ, et al. Entrapment via synaptic-like connections between NG2 proteoglycan+ cells and dystrophic axons in the lesion plays a role in regeneration failure after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16369-16384
- [14] Scafidi J, Hammond TR, Scafidi S, et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury [J]. *Nature*, 2014, 506 (7487): 230-234
- [15] Valny M, Honsa P, Kriska J, et al. Multipotency and therapeutic potential of NG2 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141: 42-55
- [16] Tomassy GS, Fossati V. How big is the myelinating orchestra? Cellular diversity within the oligodendrocyte lineage: facts and hypotheses[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 201
- [17] Bayraktar OA, Fuentealba LC, Alvarez-Buylla A, et al. Astrocyte development and heterogeneity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 7(1): a020362
- [18] Dimou L, Gotz M. Glial cells as progenitors and stem cells: new roles in the healthy and diseased brain [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (3): 709-737
- [19] Mangin JM, Gallo V. The curious case of NG2 cells: transient trend or game changer?[J]. *ASN Neuro*, 2011, 3(1): e00052
- [20] Guo Z, Zhang L, Wu Z, et al. In vivo direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(2): 188-202
- [21] Heinrich C, Bergami M, Gascon S, et al. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3(6): 1000-1014
- [22] Young KM, Psachoulia K, Tripathi RB, et al. Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: evidence for myelin remodeling [J]. *Neuron*, 2013, 77(5): 873-885
- [23] Simon C, Gotz M, Dimou L. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury[J]. *Glia*, 2011, 59(6): 869-881
- [24] Vigano F, Dimou L. The heterogeneous nature of NG2-glia [J]. *Brain Res*, 2016, 1638(Pt B): 129-137
- [25] Kang SH, Fukaya M, Yang JK, et al. NG2+ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2010, 68(4): 668-681
- [26] Yuen TJ, Silbereis JC, Griveau A, et al. Oligodendrocyte-encoded HIF function couples postnatal myelination and white matter angiogenesis[J]. *Cell*, 2014, 158(2): 383-396
- [27] Franklin RJ, Gallo V. The translational biology of remyelination: past, present, and future[J]. *Glia*, 2014, 62(11): 1905-1915
- [28] Dimou L, Gallo V. NG2-glia and their functions in the central nervous system[J]. *Glia*, 2015, 63(8): 1429-1451
- [29] Clarke LE, Young KM, Hamilton NB, et al. Properties and fate of oligodendrocyte progenitor cells in the corpus callosum, motor cortex, and piriform cortex of the mouse[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(24): 8173-8185
- [30] Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, et al. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(6): 668-676
- [31] Vigano F, Mobius W, Gotz M, et al. Transplantation reveals regional differences in oligodendrocyte differentiation in the adult brain [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(10): 1370-1372

(上接第 1936 页)

- [24] Favarato D, Aiello VD. Case 4 - A 59-Year-Old Woman with Rheumatic Mitral Valve Disease (Severe Stenosis and Regurgitation), Severe Dyspnea, Shock and Pulmonary Condensation [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(2): 215-222
- [25] Bhavanadhar P, Reddy YVS, Otkunta AN, et al. Evaluation of relationship between common carotid artery intima-media thickness and coronary in-stent restenosis: A case-control study [J]. *Interv Med Appl Sci*, 2018, 10(1): 38-44
- [26] Brovin DL, Belyaeva OD, Pchelina SN, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness, Levels of Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Women With Abdominal Obesity [J]. *Kardiologija*, 2018, 58(6): 29-36
- [27] Mitra R, O'Neil GL, Harding IC, et al. Glycocalyx in Atherosclerosis-Relevant Endothelium Function and as a Therapeutic Target[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(12): 63
- [28] Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6): 1211-1221
- [29] Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, et al. Nutrition and Atherosclerosis[J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(5): 408-426
- [30] Scaglione J, Diaz SF, Bonagura JD, et al. Ischemic necrosis of the digits and hyperlipidemia associated with atherosclerosis in a Miniature American Shepherd [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2018, 253 (2): 209-214