

· 前沿进展 ·

可溶性 CD40 配体与心脑血管疾病关系的研究进展

邹美娜, 毕国荣

【摘要】 可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 是一种跨膜糖蛋白, 属肿瘤坏死因子家族, 其是由 mCD40L 在蛋白水解酶的作用下裂解而成, 并以三聚体的形式存在。有研究发现, sCD40L 可增加动脉粥样硬化发生风险, 且与心脑血管疾病的发生发展密切相关。本文综述了 sCD40L 与动脉粥样硬化、心血管疾病及脑血管疾病关系的研究进展, 旨在为心脑血管疾病的防治提供新的思路。

【关键词】 可溶性 CD40 配体; 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 脑血管障碍

【中图分类号】 R 54 R 743 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.04.002

邹美娜, 毕国荣. 可溶性 CD40 配体与心脑血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (4): 5-8. [www.syxnf.net]

Zou MN, Bi GR. Progress on relationship between sCD40L and cardiac - cerebral vascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (4): 5-8.

Progress on Relationship Between sCD40L and Cardiac - cerebral Vascular Disease ZOU Mei-na, BI Guo-rong. The Fourth Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 sCD40L is one kind of transmembrane glycoproteins, belongs to tumor necrosis factor family, comes from proteolytic enzyme - induced cracking of mCD40L, mainly performs as tripolymer. Recent research found that, sCD40L can increase the risk of atherosclerosis, is closely correlated with cardiac - cerebral vascular disease. This paper reviewed the correlations of sCD40L with atherosclerosis, cardiovascular disease and cerebrovascular disease, in order to provide new clew for the prevention and treatment of cardiac - cerebral vascular disease.

【Key words】 Soluble CD40 ligand; Atherosclerosis; Cardiovascular disease; Cerebrovascular disorders

心脑血管疾病是威胁人类健康的主要疾病之一, 其主要病理学改变是动脉粥样硬化。临床研究表明, 高血压、糖尿病、高脂血症是动脉粥样硬化的常见危险因素; 除此之外, 有研究发现可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 可增加动脉粥样硬化发生风险, 且与心脑血管疾病的发生发展密切相关。本文通过检索、阅读相关文献, 主要综述了 sCD40L 与动脉粥样硬化、心血管疾病及脑血管疾病关系的研究进展。

1 CD40、CD40 配体 (CD40L) 及 sCD40L 的简介

CD40 是肿瘤坏死因子家族中的一员, 属于 I 型跨膜糖蛋白, 亦属于与 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能相关的一种表面抗原^[1], 其基因位于 20 号染色体 (q12 - q13.2)^[2], 且以三聚体复合物形式存在于细胞表面^[3]。CD40 主要表达于 B 细胞, 在免疫细胞、上皮细胞、成纤维细胞、血管壁细胞 (如内皮细胞和平滑肌细胞) 也有表达, 此外其还存在于血小板^[4]。

CD40L 基因位于 X 染色体 (q26.3 - q27.1)^[5], 其可表达

于各种类型的细胞, 包括免疫细胞 (如淋巴细胞、树突状细胞、中性粒细胞和巨噬细胞) 和非免疫细胞 (如上皮细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞)^[6]。有研究显示, 血小板受广泛血小板激活因子刺激后可表达 CD40L, 如凝血酶、凝血酶受体激动剂等^[7]; 亦有研究显示, CD40L 在血小板表面的表达取决于细胞内 Ca^{2+} 浓度及蛋白激酶活化^[7]。Schafer 等^[8]进行的临床研究和动物实验结果显示, 一氧化氮合酶抑制剂可以促使血小板血管扩张并刺激磷蛋白的磷酸化减少, 从而导致血小板活化和 CD40 的过度表达。André 等^[9]研究显示, CD40L 包含的 KGD 序列与 $\alpha II b\beta 3$ 结合称为糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a), 通过这种结合 CD40L 即成为一种可以影响动脉血栓稳定性的血小板激动剂。

CD40L 通常以膜结合型 CD40 配体 (mCD40L) 和 sCD40L 两种形式存在。sCD40L 具有与 CD40 结合的生物活性^[10], 且其是由 mCD40L 在蛋白水解酶作用下裂解而成, 均以三聚体形式存在。sCD40L 可通过与血管细胞 (如内皮细胞) 表面的 CD40 结合而导致黏附分子的表达及炎性细胞因子、促血栓递质/组织因子的释放, 如白介素 6 (IL-6)^[11]。临床研究显示, 与血小板相关的 CD40L 储存于未受刺激的血小板 α 颗粒中, 只有当血小板被激活后其才会转移到细胞表面, 之后 sCD40L 从活化的血小板中释放入血液^[12]。

作者单位: 110004 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院第四神经内科

通信作者: 毕国荣, 110004 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院第四神经内科; E-mail: bigr@sj-hospital.org

2 sCD40L 与动脉粥样硬化的关系

近年来有研究表明, 循环血液中 sCD40L 水平是评估动脉粥样硬化的重要指标^[13-14]。1998 年初, 有研究发现抗 CD40L 抗体能有效改善患者动脉粥样硬化程度、降低脂质含量^[15]。之后有研究表明, 敲除载脂蛋白 E (ApoE) 基因小鼠的动脉粥样硬化斑块中 CD40L 水平明显下降^[16]。CD40L 可以刺激血管内皮细胞表达黏附分子, 促进巨噬细胞与内皮细胞黏附, 进而引发炎症和动脉粥样硬化^[17-19]; 此外, CD40L 可以诱导金属蛋白酶的表达, 造成动脉粥样硬化斑块破裂^[20]。

动脉粥样硬化是一个复杂的炎症反应, 其病理特征是脂质在动脉沉积^[21]; 其发展过程中的初始事件是单核细胞/巨噬细胞迁移到内膜并吞噬掉已被修饰的低密度脂蛋白 (LDL), 如氧化低密度脂蛋白或乙酰化低密度脂蛋白, 之后形成泡沫细胞^[22-24]; 其主要标志是积累过量脂质的巨噬泡沫细胞沉积于动脉管壁, 且该过程对动脉粥样硬化斑块的发展具有重要的影响^[25]。有研究发现, 动脉粥样硬化病变血管中含有大量的 CD40 和 CD40L, 而 sCD40L 可以刺激泡沫细胞的形成^[26-28], 进而参与动脉粥样硬化的形成。

3 sCD40L 与心血管疾病的联系

3.1 sCD40L 与冠心病的关系

稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛^[29]、急性心肌梗死^[30]及经冠状动脉造影证实为冠心病的患者^[31]sCD40L 水平明显升高, 且 sCD40L 水平升高是健康女性发生心血管事件的危险因素^[32]。Heeschen 等^[30]通过检测胸痛患者 sCD40L 水平进一步证实, sCD40L 对冠心病具有一定的预测价值; Varo 等^[33]研究显示, 最终发生终点事件 (死亡/急性心肌梗死/充血性心力衰竭) 的急性冠脉综合征患者 sCD40L 水平明显高于未发生终点事件的急性冠脉综合征患者, 且调整肌钙蛋白 I 和 C 反应蛋白 (CRP) 对结果的影响后发现 sCD40L 是预测急性冠脉综合征患者 10 个月后发生心肌梗死或死亡的独立预测指标。Cipollone 等^[34]的研究及后续研究均发现, 术前 sCD40L 水平对经皮冠状动脉腔内血管成形术 (PTCA) 后炎症反应强度及再狭窄的发生具有预测价值^[35]。CD40L 可通过增加活性氧含量而抑制内皮细胞的迁移, sCD40L 可通过促进血栓形成而引发术后血管再狭窄^[36]。

3.2 sCD40L 与高血压的关系

sCD40L 可参与血管损伤, 是一个与炎症反应、血栓形成和血管生成相关的分子。最近有研究表明, 在人类血管细胞中, CD40/CD40L 系统通过诱导血管活性肽及血管紧张素 II 的生成而促进炎症的激活^[37], 因此高血压患者 sCD40L 水平明显升高^[38-39]。此外, 高血压患者血管易损伤的原因也与 sCD40L 释放增多有关^[40-42]。

3.3 sCD40L 与心力衰竭的关系

Stumpf 等^[43]研究发现, CD40L 在慢性心力衰竭患者血小板表面的表达增加。Ueland 等^[44]研究结果显示, 急性心力衰竭患者 sCD40L 水平升高, 尤其是严重心力衰竭患者, 对患者进行跟踪随访发现, 采用卡托普利或缬沙坦治疗无效的患者 sCD40L 水平持续升高, 采用华法林治疗的患者 sCD40L 水平未见明显升高, 且慢性心力衰竭患者 sCD40L 水平升高与病情严重程度、神经内分泌失调及左心室功能障碍有关。sCD40L 与左心室功能障碍的相关性研究表明, 心力衰竭患者 sCD40L 水平升高可能不仅反映了血小板活化, 同时也反映了心力衰竭的其他致病机制, 如基质金属蛋

白酶活化、炎症因子及趋化因子的激活等, 但无论什么机制, 心肌细胞表达的 CD40 可直接与 CD40L 相互作用, 在 T 细胞和血小板表面以 sCD40L 形式存在或表达, 进而导致组织持续发生炎症反应及心肌重塑。

4 sCD40L 与脑血管疾病的关系

4.1 sCD40L 与阿尔茨海默病 (AD) 的关系

流行病学资料显示, 大多数痴呆属于 AD, 其神经病理学特征为老年斑的逐渐沉积及神经原纤维缠结^[45]。越来越多的研究证实, 炎症在 AD 的发病机制中具有重要作用^[46]。AD 患者尸检结果显示, CD40 在血管壁的表达上调^[47], 此外 CD40、CD40L 在老年斑中的表达也上调^[47-48], 提示 CD40 在 AD 的发病机制中具有重要作用。体内和体外研究均表明, β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 42 诱导的小胶质细胞活化和 Tau 蛋白磷酸化均是由 CD40/CD40L 相互作用所介导的^[49]。在 AD 的转基因动物模型中, 抑制 CD40L 表达可减少淀粉样蛋白的产生和小胶质细胞的活化^[50]。

临床研究已证实, AD 患者 sCD40 和 sCD40L 水平均升高^[51-52], 且 sCD40 水平在 AD 患者发病早期即已升高, 此外 sCD40 与 sAPP α 和 sAPP β 有关^[53], 提示 CD40 与 APP α 裂解及 APP β 分泌酶有关, 但尚未发现其与 β 分泌酶 1 (BACE1) 活性的相关性。Buchhave 等^[53]研究结果亦支持先前的研究, 即 CD40/CD40L 在小胶质细胞中的相互作用可以使假定的分泌酶活性上调 (ADAM10 和 TACE), 而不会使 BACE1 上调^[54]。Desideri 等^[51]学者发现, AD 患者 sCD40L 水平明显升高, 且其水平在 AD 早期升高不明显, 而在疾病进展过程中升高明显, 提示 sCD40L 水平明显升高发生在 AD 进展过程中。但目前需要对 AD 早期患者进行进一步研究, 并区分痴呆的不同阶段, 从而明确 CD40/CD40L 的作用及其与 $A\beta$ 代谢的相关性。

4.2 sCD40L 与缺血性脑卒中的关系

Blake 等^[55]通过高分辨率 MRI 检查发现, 有动脉粥样硬化斑块脂质沉积的患者 sCD40L 水平升高。Lutgens 等^[56]研究显示, CD40 的配体和受体在动脉粥样硬化斑块中均过度表达, 尤其是在趋于破裂及已破裂的斑块中。CD40L 水平升高可能预示动脉粥样硬化斑块从稳定型向不稳定型或趋于破裂型转变^[57], 最终导致急性脑缺血或脑缺血复发, 但抑制 CD40/CD40L 能否使其类型向反方向转变仍有待进一步研究证实。Cha 等^[58]研究显示, 缺血性卒中患者血小板表面 CD40L 水平高于无症状颈动脉狭窄患者及健康人群; Garlich 等^[59]研究发现, CD40/CD40L 在急性脑缺血患者中的表达上调, 且急性脑缺血患者血小板和 T 细胞中 CD40L 水平及单核细胞中 CD40 水平明显高于对照组; 此外, 从首次发病起 CD40L 水平升高持续 3 个月。一项关于 CD40/CD40L 对局灶性缺血再灌注后小鼠脑微循环影响的研究发现, 缺乏 CD40 及 CD40L 的小鼠血细胞通透性增加受阻, 且缺乏 CD40L 的小鼠梗死面积小于野生小鼠^[60]。有研究发现, sCD40L 是缺血性卒中的独立预测指标, 但由于该研究样本量小、事件发生例数有限, 因此仍需大样本量研究进一步证实。

CHANCE 试验的一项附属研究结果表明, sCD40L 可以预测卒中中的复发, 提示 sCD40L 可能会代替传统的危险因素而形成一种对卒中复发风险进行分层的新方法; 此外, 该研究还发现, 即使一些患者坚持标准化的二级预防治疗, 但仍有缺血性事件的发生, 因此提示临床医生还应该采取其他的治疗措施。

5 展望

CD40/CD40L 具有广泛的生物学效应,其在动脉粥样硬化、炎症和免疫排斥反应中具有重要作用,因此针对 CD40/CD40L 的药物可能会成为治疗心脑血管疾病的重要方法,而 sCD40L 可能成为一个重要靶点。目前已有大量体内、体外试验对他汀类药物、抗血小板药物、抗肿瘤药物及免疫抑制剂的临床疗效进行研究,结果发现以上药物均与 CD40/CD40L 有关;此外,最新研制的 CD40/CD40L 靶向治疗药物(如抗 CD40 单克隆抗体和抗 CD40L 单克隆抗体)已在临床中使用并获益。sCD40L 具有不同的生理学作用,其应用在临床进行靶向治疗时除了预期的治疗效果外,还需要明确药物不良反应,且药物剂量、患者的生理状态和疾病阶段均可能影响 sCD40L 的治疗效果。目前,仍需大规模临床试验和详细的临床数据证实 sCD40L 的靶向治疗效果。

参考文献

- [1] Noelle RJ, Ledbetter JA, Aruffo A. CD40 and its ligand, an essential ligand receptor pair for thymus - dependent B cell activation [J]. *Immunol Today*, 1992, 13 (11): 431 - 433.
- [2] Anand SX, Viles - Gonzalez JF, Badimon JJ, et al. Membrane - associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90 (3): 377 - 384.
- [3] Chan FK, Chun HJ, Zheng L, et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand - independent receptor assembly and signaling [J]. *Science*, 2000, 288 (5475): 2351 - 2354.
- [4] Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58 (1): 4 - 43.
- [5] Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low - density lipoprotein augments and 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl coenzyme A cations noted. reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells [J]. *Circulation*, 2002, 106 (28): 88 - 93.
- [6] Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (12): 1092 - 1103.
- [7] Hermann A, Rauch BH, Braun M, et al. Platelet CD40 ligand (CD40L) subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel [J]. *Platelets*, 2001, 12 (2): 74 - 82.
- [8] Schafer A, Alp NJ, Cai S, et al. Reduced vascular NO bioavailability in diabetes increases platelet activation in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (9): 1720 - 1726.
- [9] André P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a b3 integrin - dependent mechanism [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (3): 247 - 252.
- [10] Ludewig B, Henn V, Schroder JM, et al. Induction, regulation, and function of soluble TRAP (CD40 ligand) during interaction of primary CD4⁺ CD45RA⁺ T cells with dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26 (12): 3137 - 3143.
- [12] Andre P, Nannizzi - Alaimo L, Prasad SK, et al. Platelet - derived CD40L: the switch - hitting player of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2002, 106 (8): 896 - 899.
- [13] Rizvi M, Pathak D, Freedman JE, et al. CD40 - CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease [J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14 (12): 530 - 538.
- [14] Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, et al. Short - term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients [J]. *Circulation*, 2005, 111 (4): 412 - 419.
- [15] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling [J]. *Nature*, 1998, 394 (6689): 200 - 203.
- [16] Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 1999, 5 (11): 1313 - 1316.
- [17] Chakrabarti S, Rizvi M, Pathak D, et al. Hypoxia influences CD40 - CD40L mediated inflammation in endothelial and monocytic cells [J]. *Immunol Lett*, 2009, 122 (2): 170 - 184.
- [18] Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, et al. CD137 (4 - 1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *Circulation*, 2010, 121 (9): 1124 - 1133.
- [19] Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Effects of pitavastatin on monocyte chemoattractant protein - 1 in hyperlipidemic patients [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009, 20 (6): 440 - 447.
- [20] Oviedo - Orta E, Bermudez - Fajardo A, Karanam S, et al. Comparison of MMP - 2 and MMP - 9 secretion from T helper0, 1 and 2 lymphocytes alone and in coculture with macrophages [J]. *Immunology*, 2008, 124 (1): 42 - 50.
- [21] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 868 - 874.
- [22] Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y, et al. Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observations of cholesterol - induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody [J]. *Lab Invest*, 1985, 53 (1): 80 - 90.
- [23] Ito T, Yamada S, Shiomi M. Progression of coronary atherosclerosis relates to the onset of myocardial infarction in an animal model of spontaneous myocardial infarction (WHHLMI rabbits) [J]. *Exp Anim*, 2004, 53 (4): 339 - 346.
- [24] Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, et al. Impact of plasma oxidized low - density lipoprotein removal on atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2008, 118 (1): 75 - 83.
- [25] Ghosh S, Zhao B, Bie J, et al. Macrophage cholesteryl ester mobilization and atherosclerosis [J]. *Vasc Pharmacol*, 2010, 52 (1/2): 1 - 10.
- [26] Hakkinen T, Karkola K, Yla - Herttuala S. Macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells, and T - cells express CD40 and CD40L in fatty streaks and more advanced human atherosclerotic lesions. Colocalization with epitopes of oxidized low - density lipoprotein, scavenger receptor, and CD16 (Fc gammaR III) [J]. *Virchows Arch*, 2000, 437 (4): 396 - 405.
- [27] Yuan M, Fu H, Ren L, et al. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis [J]. *Cardiology*, 2015, 131 (1): 1 - 12.
- [28] Lusis AJ. Atherosclerosis [J]. *Nature*, 2000, 407: 233 - 241.
- [29] Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane - bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*,

- 1999, 100 (10): 614–620.
- [30] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. CD40 ligand in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (12): 1104–1111.
- [31] Marx N, Imhof A, Froelich J, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2003, 107 (15): 1954–1957.
- [32] Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58 (1): 4–43.
- [33] Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 108 (9): 1149–1152.
- [34] Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 2003, 108 (22): 2776–2782.
- [35] Turker S, Guneri S, Akdeniz B, et al. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (2): 198–202.
- [36] Urbich C, Dernbach E, Aicher A, et al. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species [J]. *Circulation*, 2002, 106 (8): 981–986.
- [37] Ferroni P, Guadagni F. Soluble CD40L and its Role in Essential Hypertension; Diagnostic and Therapeutic Implications [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8 (3): 194–202.
- [38] Patel JV, Lim HS, Nadar S, et al. Abnormal soluble CD40 ligand and C-reactive protein concentrations in hypertension: relationship to indices of angiogenesis [J]. *J Hypertens*, 2006, 24 (1): 117–121.
- [39] Yan JC, Ma GS, Wu ZG, et al. Increased levels of CD40–CD40 ligand system in patients with essential hypertension [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 355 (1/2): 191–196.
- [40] Ecker BF, Heindl B, Kupatt C, et al. Endothelial function and hemostasis [J]. *Z Kardiol*, 2000, 89 (3): 160–167.
- [41] Duygu H. Endothelial functions and hypertension [J]. *J Card Res*, 2007, 5: 73–81.
- [42] Henn V, Slupsky JR, Grafe M. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells [J]. *Nature*, 1998, 391 (6667): 591–594.
- [43] Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, et al. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5 (5): 629–637.
- [44] Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, et al. Soluble CD40L and in acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (11): 1101–1107.
- [45] Blennow K, deLeon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9533): 387–403.
- [46] Wyss – Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (9): 1005–1015.
- [47] Togo T, Akiyama H, Kondo H, et al. Expression of CD40 in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases [J]. *Brain Res*, 2000, 885 (1): 117–121.
- [48] Calingasan NY, Erdely HA, Altar CA. Identification of CD40 ligand in Alzheimer's disease and in animal models of Alzheimer's disease and brain injury [J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23 (1): 31–39.
- [49] Tan J, Town T, Paris D, et al. Microglial activation resulting from CD40–CD40L interaction after beta-amyloid stimulation [J]. *Science*, 1999, 286 (5448): 2352–2355.
- [50] Tan J, Town T, Crawford F, et al. Role of CD40 ligand in amyloidosis in transgenic Alzheimer's mice [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5 (12): 1288–1293.
- [51] Desideri G, Cipollone F, Necozone S, et al. Enhanced soluble CD40 ligand and Alzheimer's disease: evidence of a possible pathogenetic role [J]. *Neurobiol*, 2008, 29 (3): 348–356.
- [52] Mocali A, Cedrola S, Della Malva N, et al. Increased plasma levels of soluble CD40, together with the decrease of TGFbeta1, as possible differential markers of Alzheimer disease [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39 (10): 1555–1561.
- [53] Buchhave P, Janciauskiene S, Zetterberg H, et al. Elevated plasma levels of soluble CD40 in incipient Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience Letters*, 2009, 450 (1): 56–59.
- [54] Ait – Ghezala G, Mathura VS, Laporte V, et al. Genomic regulation after CD40 stimulation in microglia; relevance to Alzheimer's disease, *Brain Res* [J]. *Mol Brain Res*, 2005, 140 (1/2): 73–85.
- [55] Blake GJ, Ostfeld RJ, Yucel EK, et al. Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma: an in vivo study with high resolution MRI [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1): e11–e14.
- [56] Lutgens E, Daemen MJ. CD40–CD40L interactions in atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12 (1): 27–32.
- [57] Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97 (13): 7464–7469.
- [58] Cha JK, Jeong MH, Jang J, et al. Serial measurement of surface expressions of CD63, P-selectin and CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. A possible role of CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16 (4): 376–382.
- [59] Garlich CD, Kozina S, Fateh – Moghadam S, et al. Upregulation of CD40–CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2003, 34 (6): 1412–1418.
- [60] Ishikawa M, Vowinkel T, Stokes KY, et al. CD40/CD40 ligand signaling in mouse cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion [J]. *Circulation*, 2005, 111 (13): 1690–1696.

(收稿日期: 2016-01-24; 修回日期: 2016-04-14)

(本文编辑: 谢武英)