

• 临床研究 •

血小板内皮细胞黏附分子-1 基因多态性及血浆水平
与严重冠脉粥样硬化病变的相关性

亢爱春 敖彩卉 郭宏怡 齐丽彤 霍勇

【摘要】 目的 研究血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)基因第3外显子C+373G单核苷酸多态性及血浆可溶性PECAM-1(sPECAM-1)水平与严重冠状动脉粥样硬化的相关性。方法 入选经冠状动脉造影诊断为三支病变的冠心病患者97例和冠脉狭窄<50%的同期非冠心病患者89例。采用Pyrosequencing基因测序法检测PECAM-1第三外显子C+373G单核苷酸多态性;采用酶联免疫吸附试验方法测定血浆中的sPECAM-1浓度。结果 (1)冠心病组(CAD组)中GG型的比例显著高于对照组(26.3%:14.6%, $P=0.047$)。(2)CAD组sPECAM-1显著低于对照组[(61.14±34.57)μg/L vs (33.62±38.58)μg/L, $P<0.001$]。(3)在所有研究对象中,血浆sPECAM-1水平在各基因型中的分布具有一定的趋势(CC: (41.68±33.60)μg/L; CG: (47.17±38.15)μg/L; GG: (53.18±46.51)μg/L, $P=0.433$)。冠心病亚组中,sPECAM-1水平在基因型中的分布达到统计学上的差异[(CC: (23.64±16.90)μg/L; CG: (27.68±30.16)μg/L; GG: (53.97±54.90)μg/L; $P=0.012$]。结论 PECAM-1 C+373G位点的突变是严重冠脉粥样硬化的一个遗传易患因子。sPECAM-1同冠心病具有一定的相关性。

【关键词】 冠状动脉疾病;血小板内皮细胞黏附分子-1;基因多态性

Association of platelet endothelial cellular adhesion molecule-1
gene polymorphisms and its plasma level
with severe coronary atherosclerosis

KANG Aichun, AO Caihui, GUO Hongyi, et al

Department of Cardiology, First Hospital, Peking University, Beijing, 100034, China

【Abstract】 Objective To explore the association of platelet endothelial adhesion molecule-1 (PECAM-1) C+373G polymorphism and plasma soluble PECAM-1 (sPECAM-1) with severe coronary atherosclerosis. Methods The study group consisted of 97 coronary artery disease (CAD) patients with three diseased main coronary arteries, and the control group included 89 patients with coronary artery stenosis<50% diagnosed by coronary angiography during the same time. One single nucleotide polymorphisms (SNPs) of PECAM-1 gene C+373G at exon 3 was analyzed by pyrosequencing method. Level of plasma sPECAM-1 was measured by ELISA. Results The percentage of GG genotype of C+373G polymorphisms in CAD group was significantly higher than that in control group (26.3%:14.6%, $P=0.047$). The level of sPECAM-1 was found to be decreased in CAD patients compared with control ones [(61.14±34.57) vs (33.62±38.58)μg/L, $P<0.001$]. Moreover, subjects with the homozygous GG genotype of C+373G polymorphisms had higher sPECAM-1 levels, followed by GC and CC genotypes in all subjects [CC: (41.68±33.60)μg/L; GC: (47.17±38.15)μg/L; GG: (53.18±46.51)μg/L; $P=0.433$]. However, in CAD subgroup, the levels of sPECAM-1 in GG genotype are significantly higher than those in GC and CC genotypes [CC: (23.64±16.90)μg/L; CG: (27.68±30.16)μg/L; GG: (53.97±54.90)μg/L; $P=0.012$]. Conclusion The mutation of PECAM-1 C+373G at exon 3 may be a genetic risk factor for severe coronary artery disease in Chinese population. The mean level of sPECAM-1 is associated with CAD. The study suggests that PECAM-1 play an important

收稿日期:2007-12-25

基金项目:国家自然科学基金(30470347)

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院内科

作者简介:亢爱春,女,1983年3月生,山西省原平市人,在读硕士研究生,住院医师

通讯作者:霍勇, Tel: 010-66551122-2283, E-mail: huoyong@263.net.cn

role in the development of atherosclerosis.

【Key words】 coronary artery disease; platelet endothelial adhesion molecule-1; gene polymorphism

炎症反应是动脉粥样硬化性疾病发生发展的关键环节,循环中的炎症细胞在内皮细胞上的黏附及向血管外迁移是炎症反应的起始环节。P, E 选择素介导白细胞在内皮上的滚动;细胞间黏附分子-1, 血管细胞黏附分子-1 促进白细胞在内皮上的牢固结合,血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)则是黏附在内皮上的白细胞进行跨膜转运,向血管外游走的必要条件^[1,2]。

PECAM-1 是分子量为 130ku 的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族^[3]。它主要表达于血小板、单核细胞、中性粒细胞、部分 T 淋巴细胞和内皮细胞表面且富集于细胞连接处^[4,5]。PECAM-1 是一个多功能分子,除参与白细胞的跨内皮转运外,还是一个双向信号分子,参与免疫调节, T 细胞的活化^[6],血管的生成^[7]等。

血管内皮细胞和循环中的白细胞主要通过膜表面的 PECAM-1 形成同源二聚体参与细胞与细胞间的相互作用,促进白细胞在血管内皮上的黏附以及向血管外的游走^[7~9]。由 PECAM-1 第三外显子编码的胞外第一个免疫球蛋白样功能域是 PECAM-1 形成同源二聚体的关键位点^[7,8]。PECAM-1 第三外显子上 C+373G 碱基的突变使第 125 位 Leu 突变为 val,影响 PECAM-1 形成同源二聚体的能力,参与炎症反应。

已有研究表明,PECAM-1 C+373G 基因多态性在高加索人、日本人、新加坡人、意大利人中与急性冠脉综合征或急性心肌梗死的发生存在着很强的相关性^[10~12]。但 PECAM-1 C+373G 同冠脉病变严重程度的研究报道尚少。

循环中可溶性黏附分子,作为膜黏附分子的剪切体,与其膜上的表达量平行,可以间接反应炎症反应的程度。已有研究表明,可溶性黏附分子是冠心病的危险因子^[13]。Listi, Soeki, Kharea 等观察到可溶性 PECAM-1(soluble PECAM-1, sPECAM-1)在急性冠脉综合征、急性心肌梗死患者中显著升高^[12,14,15]。Wei 等^[11]在新加坡人群中观察到 sPECAM-1 随着冠脉粥样硬化病变程度的增加而增加。但在中国人群尚无相关的报道。基于炎症反应在冠心病中的重要性以及 PECAM-1 在炎症反应中的关键作用,本研究拟从基因和蛋白水平探讨 PE-

CAM-1 与严重冠脉病变的相关性。

1 材料及方法

1.1 研究对象 选择 2004 年 11 月到 2006 年 6 月在北京大学第一医院行择期冠状动脉造影的住院患者,病例组为冠脉造影诊断三支病变(诊断标准为左冠状动脉的前降支、回旋支和右冠状动脉的主干和重要分支的管腔狭窄>50%)的患者 97 例,对照组为冠脉造影阴性或血管腔狭窄<50%的患者 89 例,均签有知情同意书。排除有急性炎症,慢性阻塞性肺部疾病,肝、肾功能异常,自身免疫性疾病,恶性肿瘤,恶液质以及急性冠脉综合征 1 周内的患者。

1.2 血样的收集和处理 收集研究对象空腹外周静脉血 5ml(EDTA 抗凝),3000rpm 离心 10min 分离血浆和白细胞,-80℃ 保存,用于测定血浆 sPECAM-1,血脂系列和基因组 DNA 的提取。

1.3 基因组 DNA 的提取 采用北京赛百盛硅胶膜型基因组 DNA 提取试剂盒提取外周静脉血白细胞的基因组 DNA。

1.4 Pyrosequencing 基因测序 PCR 扩增引物按 Pyrosequencing Assay Design Software 1.0 (Biotage 公司)设计并由上海生物工程技术服务有限公司合成。上、下游及测序引物序列分别为 Forward: 5' AGAGAAAACCACTGCAGAGTACCA 3', Reverse-Biotin: 5'-Biotin AGCTGTTATTCACGCCACTGT 3'; Sequence primer: 5' AACCACTGCAGAGTACC 3'; PCR 扩增体系: 1×PCR 缓冲液(QIAGEN 公司)内含 2.5 mmol/L MgCl₂, 125 μmol/L dNTP, 0.2 μmol/L 上、下游 PCR 引物, 20ng 模板 DNA, 1U QIAGEN Hot start Taq 酶。扩增条件:预变性 95℃, 15min;变性 95℃, 20s, 退火 60℃, 30s, 延伸 72℃, 20s, 50 次循环;再延伸 72℃, 10min。扩增后,PCR 产物经 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分析鉴定。然后采用 Pyrosequencing 测序法对单核苷酸多态性位点进行测序分析。

1.5 血浆 sPECAM-1, 血脂系列的测定 采用 RapidBio Lab sPECAM-1 ELISA 试剂盒(1R444)测定血浆 sPECAM-1 的浓度。

脂蛋白(α) [lipoprotein a, Lp(α)] 采用 TPI Inc 的 Lp(α) ELISA 试剂盒测定,血浆甘油三酯(triglyceride, TG), 总胆固醇(total cholesterol,

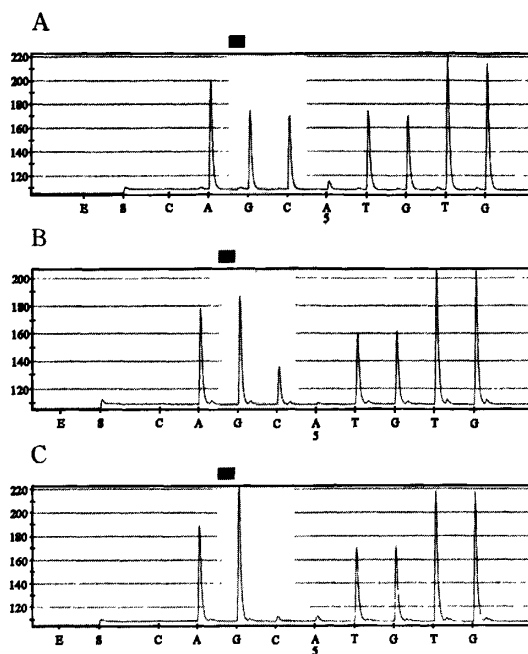
TC), 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是由北京大学第一医院检验科全自动生化分析仪测定。

1.6 统计学分析 基因型频率 Hardy-Weinberg 平衡采用 χ^2 检验, 连续型变量采用 $\bar{x} \pm s$, 两组间的比较根据分布类型的不同分别采用 t 检验或 U 检验; 多组间的比较采用 ANOVA 分析, 组间比较采用 LSD 分析; 分类变量采用 χ^2 检验。线性相关采用 Pearson 相关分析, 等级相关采用 Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 作为显著性检验的标准。数据处理采用 SPSS11.5 统计学软件包。

2 结果

2.1 研究对象的基本资料分析 两组研究对象在年龄、性别比例、吸烟与否以及是否合并有糖尿病方面存在着显著性差异; 冠心病 (coronary artery disease, CAD) 组年龄偏大 ($P < 0.001$) 且男性患者偏多 ($P < 0.001$), 有吸烟史的比例高 ($P = 0.025$), 合并糖尿病的比例高 ($P = 0.035$), 即 CAD 组的患者危险因素较多。用药情况, CAD 组服用 ACEI 和他汀类药物显著多于对照组 ($P = 0.005, P < 0.001$), 且 CAD 组联合用药的比例显著高于对照组 ($P = 0.005$; 表 1)

2.2 PECAM-1C+373G 等位基因及基因型的分布频率 在对照组和 CAD 组中, 经 χ^2 检验证实了 PECAM-1 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。图 1 显示的是 PECAM-1C+373G 基因型的 Pyrosequencing 代表图。



A: 野生型纯合子 (CC); B: 突变后的杂合子 (GC);
C: 突变后纯合子 (GG)

图 1 PECAM-1C+373G 基因型 Pyrosequencing 测序图

CAD 组和对照组中 PECAM-1C+373G 基因型及等位基因的分布频率见表 2。CAD 组与对照组的 G/C 等位基因分布频率差异具有统计学意义 ($P = 0.021$)。CAD 组与对照组各基因型分布也具有统计学差异 ($P = 0.047$)。CAD 组较对照组 GG 型比例明显增加 (26.3% : 14.6%), CC 型则降低 (16.8% : 29.2%), GC 型差别甚微。

表 1 病例组和对照组的基本资料

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	糖尿病(P/N)	高血压(P/N)	高血脂(P/N)	CCB(P/N)	ARB(P/N)
对照组 (n=89)	60.3±9.9	39/50	27/62	63/26	39/50	34/55	9/80
CAD 组 (n=97)	65.2±9.9*	75/22*	44/53*	73/24	46/51	32/65	11/86
组别	体重指数 (kg/m ²)	吸烟 (P/N)	ACEI (P/N)	他汀类 (P/N)	贝特类 (P/N)	β-R B (P/N)	联合用药 (P/N)
对照组 (n=89)	25.75±2.95	17/72	26/63	31/58	2/87	54/35	53/36
CAD 组 (n=97)	25.78±3.00	32/65*	48/49*	60/37*	1/96	66/29	76/21*

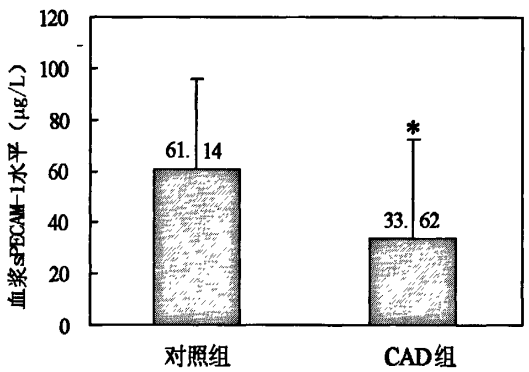
CCB: calcium channel blocker, 钙离子通道阻滞剂; ARB: angiotensin receptor blocker, 血管紧张素受体阻滞剂; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, 血管紧张素转换酶抑制剂; β-R B: β-receptor blocker, β受体阻滞剂; P: positive, 是; N: negative, 否; 与对照组比较, * $P < 0.05$

表 2 对照组和 CAD 组等位基因和各基因型的频率分布

分组	基因型			等位基因	
	GG	GC	CC	G	C
对照组	13(14.6%)	50(56.2%)	26(29.2%)	76(54.7%)	102(45.3%)
CAD 组	25(26.3%)	54(56.8%)	16(16.8%)	104(43.3%)	86(56.7%)
P 值	0.047			0.021	

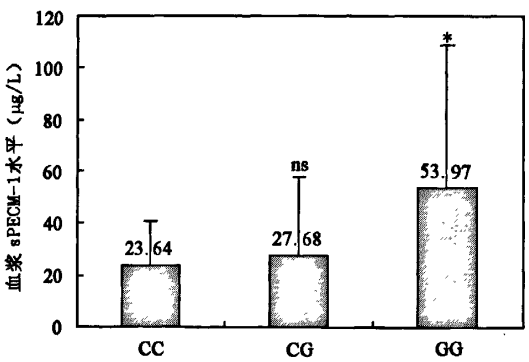
2.3 sPECAM-1 同冠状动脉粥样硬化程度以及 PECAM-1C+373G 基因多态性的关系 血浆 sPECAM-1 水平在对照组与 CAD 组有统计学差异 [(61.14±34.57) μg/L vs (33.62±38.58) μg/L, $P<0.001$, 图 2A]。

将所有研究对象根据基因型对 sPECAM-1 进行方差分析, sPECAM-1 在不同的基因型中分布具有一定的趋势但没有统计学意义 [CC: (41.68±33.60) μg/L; CG: (47.17±38.15) μg/L; GG: (53.18±46.51) μg/L, $P=0.433$]。排除冠心病的混杂后, 对照组中各基因型之间 sPECAM-1 水平分布无规律。但 CAD 组中各基因型 sPECAM-1 水平有统计学差异 [CC: (23.64±16.90) μg/L; GC: (27.68±30.16) μg/L; GG: (53.97±54.90) μg/L, $\chi^2=8.901$, $P=0.012$, 图 2B]。



与对照组比较, * $P<0.05$

图 2A 对照组与 CAD 组血浆 sPECAM-1 水平



与 CC 型比, * $P<0.05$; ns: 同 CC 型比, $P>0.05$

图 2B CAD 组 PECAM-1C+373G 各基因型与血浆 sPECAM-1 水平

2.4 sPECAM-1 同血浆脂蛋白的相关性 sPECAM-1 浓度同血浆 Lp(α) 水平呈显著正相关

($r=0.222$, $P=0.041$), 而同血浆 HDL 水平呈负相关趋势($r=-0.216$, $P=0.051$), 而在本研究中未观察到 sPECAM-1 同 LDL、TG、TC 具有相关性(表 3)。

表 3 sPECAM-1 同血浆脂质水平的相关性

	Lp(a)	TG	TC	HDL	LDL
r 值	0.222	-0.016	-0.047	-0.216	0.019
sPECAM-1 P 值	0.041 *	0.886	0.672	0.051	0.868

注: * $P<0.05$

3 讨论

3.1 PECAM-1 基因多态性同冠心病的相关性 C+373G 是 PECAM-1 编码序列中同冠心病相关性较强的多态性位点。C+373G 定位在 PECAM-1 第一个免疫球蛋白样的胞外段, 其突变可以导致第三外显子 125 位的亮氨酸变为缬氨酸, 影响同源二聚体的形成和功能的改变。Behar 等^[16]首次报道了在急性移植抗宿主反应疾病中存在 C+373G 多态性。随后, Sasaoka, Listi, Behar 等^[10,12,16]在不同的人群中证实了 PECAM-1C+373G 同急性冠脉综合征, 尤其同急性心肌梗死的发生具有显著相关性。此外, Sasaoka 等^[10,11,17,18]多位作者也发现 PECAM-1C+373G 同冠脉病变程度相关, 是独立于吸烟、高血压、高血脂、糖尿病等的危险因子。

在本研究中, 笔者观察到 PECAM-1C+373G 与严重冠状动脉粥样硬化具有显著相关性。与 Sasaoka 等作者的结果相一致。分析其可能的机制有: (1) 内皮 PECAM-1 通过同源和异源二聚体的方式促进白细胞穿越内皮细胞间连接和血管外基质, 同时还可以上调白细胞膜上整合素的亲和力, 促进白细胞与相应的受体作用, 参与炎症反应。而胞外第一个免疫球蛋白样功能区域是 PECAM-1 进行同源和异源聚合的关键分子。C+373G 基因的突变使该功能区域上第 125 位的亮氨酸错译为缬氨酸 (Leu125Val), 从而改变该蛋白的生物学功能和免疫原性使其黏附功能改变, 参与动脉粥样硬化病变的早期改变^[7-9], 但具体的机制尚不清楚。(2) PECAM-1 可以抑制血小板和纤维蛋白原之间的相互作用, 抑制血小板的活化, 阻止血栓的形成。Leu125Val 突变使 PECAM-1 的抗血栓形成的保护性作用消失, 促进粥样斑块内或表面血栓的形成, 加重冠心病的发生发展^[19]。

3.2 sPECAM-1 同冠心病的相关性 可溶性黏附分子是冠心病的危险因子^[13]。所以许多研究都在

探讨可溶性的黏附分子同动脉粥样硬化性疾病的关系。Kharea 等^[15,20]报道了在急性冠脉综合征患者中 sPECAM-1 具有升高趋势。Soeki 等^[14]则观察到在急性冠脉综合征早期 sPECAM-1 较健康对照组和稳定患者都有显著升高。Wei 等^[11]则观察到血管狭窄程度 >70% 的冠心病患者同对照组相比 sPECAM-1 的水平显著升高,且血浆 sPECAM-1 水平可能随着冠脉血管累及支数的增加而增加,但急性冠脉综合征与稳定患者之间却没有统计学差异。宋福春等^[21]也观察到 CAD 组 sPECAM-1 水平较对照组有统计学意义的升高。

本研究采用严格入选标准,却发现对照组中 sPECAM-1 水平显著高于 CAD 组,这与宋福春等的实验结果不相符。可能的原因一方面在于入选的标准不同,Wei,宋等 CAD 组入选者没有严格区分病变是稳定还是不稳定性病变,而血浆 sPECAM-1 的水平会受到急性炎症反应如急性冠脉综合症的明显影响;本研究选择的都是稳定期患者,可以更科学地分析稳定冠心病患者与对照组之间的差异。另一方面在于本组研究对象服用了影响炎症反应的药物所致。有文献支持他汀类,贝特类,ACEI,ARB 都具有抑制炎症反应的作用,可以降低内皮细胞黏附分子的表达,而他汀类药物甚至可以降低基础表达量^[22]。而在本研究中,CAD 组服用他汀类以及 ACEI 类药物较对照组升高且具有统计学意义。此外,联合用药的综合效应,服药的时间和剂量等可能也是导致本研究结果的原因。

3.3 sPECAM-1 同 PECAM-1C+373G 基因多态性之间的关系 在本研究中,虽在 CAD 组观察到了 sPECAM-1 水平在各基因型中分布具有统计学意义,但在整体样本以及对照组中只观察到有一定的趋势,尚不能得出 PECAM-1C+373G 基因型同血浆水平具有相关性。与宋等的结果不相符,分析其可能的原因有:(1)本研究采用 Pyrosequence 法基因测序分析基因位点的突变情况,准确率达到 100%;而 PCR-RFLP 法测定的基因多态性因为受到多个环节的影响准确性欠佳(本研究比较了二者的准确性,后者的准确性只达到 72.6%)。所以基因型的准确性直接影响到 sPECAM-1 水平在基因型中的分布情况。(2)药物的干预可能也会掩盖一些信息(见上述)。(3)本研究的样本量较小,可能没有达到具有统计学差异的水平。

3.4 血脂水平对 sPECAM-1 浓度的影响 以往研究表明高血脂可以增加血浆黏附分子的表达,促进

炎症细胞在血管内皮上的黏附而损害内皮功能,参与冠心病的发生发展^[28,29]。本研究观察到,sPECAM-1 浓度同血浆 Lp(α) 水平具有显著相关性($r=0.222, P=0.041$),提示 Lp(α) 可以促进 PECAM-1 的表达。此外,HDL 水平与 sPECAM-1 似有一定的相关性,有待进一步研究($r=-0.216, P=0.051$)。传统的冠心病危险因素 HDL、TC 以及最近被重新定位的 TG 在许多研究中已经表明能够增加血浆黏附分子的表达^[23,24],但在本研究中却没有观察到类似的现象,可能的原因在于本研究的研究对象都有相关药物的干扰(表 1)。如他汀类可以显著降低 LDL 和 TC;贝特类可以显著降低 TG;ACEI,ARB 都具有抗炎作用,可以影响在炎症反应中具有重要作用的黏附分子的表达与分泌。而血浆 Lp(α),作为冠心病的一个独立危险因素,其水平主要受遗传因素的控制^[25],常用降脂药对其影响不大。此外,已经有研究支持 Lp(α) 可以影响黏附分子的表达^[26]。

所以,PECAM-1C+373G 基因多态性是中国人群严重冠状动脉粥样硬化的遗传易患因素之一。sPECAM-1 同冠心病具有一定的相关性。Lp(α) 对 sPECAM-1 表达有影响。PECAM-1 在动脉粥样硬化心脏病的发生发展中具有很重要的作用。

参考文献

- [1] Vaporciyan A, DeLisser M, Yan H, et al. Involvement of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in neutrophil recruitment *in vivo*. *Science*, 1993, 262: 1580-1582.
- [2] Liao F, Huynh K, Eiroa A, et al. Migration of monocytes across endothelium and passage through extracellular matrix involve separate molecular domains of PECAM-1. *J Exp Med*, 1995, 182: 1337-1343.
- [3] Newman J, Berndt MC, Gorski J, et al. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science*, 1990, 247: 1219-1222.
- [4] Stockinger H, Gadd J, Eher R, et al. Molecular characterization and functional analysis of the leukocyte surface protein CD31. *J Immunol*, 1990, 145: 3889-3897.
- [5] Stockinger H, Schreiber W, Majdic O, et al. Phenotype of human T cells expressing CD31, a molecule of the immunoglobulin supergene family. *Immunology*, 1992, 75: 53-58.
- [6] Ehnder L, Shatsky M, Leung K. Involvement of

- CD31 in lymphocyte-mediated immune responses; importance of the membrane-proximal immunoglobulin domain and identification of an inhibiting CD31 peptide. *Blood*, 1995, 85: 1282-1288.
- [7] Sun H, Delisser M, Zukowski M, et al. Individually distinct Ig homology domains in PECAM-1 regulate homophilic binding and modulate receptor affinity. *J Biol Chem*, 1996, 271: 11095-11098.
- [8] Sun J, Williams J, Yan HC, et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) homophilic adhesion is mediated by immunoglobulin-like domains 1 and 2 and depends on the cytoplasmic domain and the level of surface expression. *J Biol Chem*, 1996, 271: 18561-18570.
- [9] Newton P, Buckley D, Jones Y, et al. Residues on both faces of the first immunoglobulin fold contribute to homophilic binding sites of PECAM-1/CD31. *J Biol Chem*, 1997, 272: 20555-20563.
- [10] Sasaoka T, Kimura A, Hohta SA, et al. Polymorphisms in the platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) gene, Asn563Ser and Gly670Arg, associated with myocardial infarction in the Japanese. *Ann NY Acad Sci*, 2001, 947: 259-269.
- [11] Wei H, Fanga L, Sanual H, et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 gene polymorphism and its soluble level are associated with severe coronary artery stenosis in Chinese Singaporean. *Clin Biochem*, 2004, 37: 1091-1097.
- [12] Listi F, Candore G, Lio D, et al. Association between platelet endothelial cellular adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31) polymorphisms and acute myocardial infarction: a study in patients from Sicily. *Eur J Immunogenet*, 2004, 31: 175-178.
- [13] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, 104: 1336-1342.
- [14] Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, et al. Increased soluble platelet / endothelial cell adhesion molecule-1 in the early stage of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2003, 90: 261-268.
- [15] Kharea A, Shetty S, Ghosha K, et al. Valuation of markers of endothelial damage in cases of young myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2005, 180: 375-380.
- [16] Behar E, Chao N, Hiraki D, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *Engl J Med*, 1996, 334: 286-291.
- [17] 潘闻, 文平, 刘志华, 等. PECAM-1 单核苷酸多态性与中国人群冠心病的相关性. *江苏医药*, 2006, 32: 366-367.
- [18] 宋福春, 陈爱华, 唐晓明, 等. 血小板内皮细胞粘附因子基因多态性与冠心病的关系. *中华临床医药杂志*, 2004, 6: 9-12.
- [19] Falati S, Patil S, Gross PL, et al. Platelet PECAM-1 inhibits thrombus formation *in vivo*. *Blood*, 2006, 107: 535-541.
- [20] Victor S, Paul G. Effect of thrombolytic therapy on platelet expression and plasma concentration of PECAM-1 (CD31) in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 153-158.
- [21] 宋福春, 沈丹彤. 血小板内皮细胞粘附因子-1 的基因多态性及其抗原表达与冠心病的临床研究. *中华临床医药*, 2004, 6: 9-13.
- [22] Eleftherios X, Scott S, Michael F. Nitric oxide mediates the effect of fluvastatin on intercellular adhesion molecule-1 and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19: 386-392.
- [23] Berg A, Schmidt A, Baumstark W, et al. Lipoprotein phenotype and adhesion molecules correlate with diurnal triglyceride profiles in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004, 14: 20-25.
- [24] Marz W, Scharnagl H, Winkler K, et al. Low density lipoprotein, triglycerides associated with low grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease; the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2004, 110: 3068-3074.
- [25] Boerwinkle E, Leffert C, Lin J, et al. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. *J Clin Invest*, 1992, 90: 52-60.
- [26] Takami S, Yamashita S, Kihara S, et al. Lipoprotein (a) enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Circulation*, 1998, 97: 721-728.