

细颗粒物对痴呆的影响

成斯琪 裴晗蕾 段雅鑫 赵岩 吕佩源

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)01-0123-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.029

空气污染及痴呆均是十分严峻的社会和公共卫生问题,近年来研究表明空气污染与痴呆的发病的关系十分密切,其中以细颗粒物的影响较为显著。细颗粒物 PM_{2.5} 作为 1 个可控的危险因素,可能通过 A β 沉积、Tau 蛋白磷酸化、氧化应激、神经炎症反应以及神经血管损伤等机制导致痴呆的发生发展。对二者间关联的研究有助于防治痴呆。

痴呆是一种以认知功能缺损为核心症状的获得性智能损害综合征,严重影响患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社交能力,是老年人致残的首要原因,继而产生严重的社会、心理和经济负担。流行病学数据显示,2019 年全球约有痴呆患者超过 5000 万,每 3 s 则会有 1 人被诊断为痴呆,预计到 2050 年全球痴呆患者数量将超过 1.52 亿^[1]。现如今,痴呆无有效的治疗方案,对于危险因素的干预则成为防治痴呆的重点,因此发现痴呆的一种可控性危险因素意义重大。

随着国民经济快速发展、城市化进程加速,我国空气污染问题日益严重。越来越多的证据表明,空气污染与痴呆有密切的关系,被认为是痴呆的 1 个危险因素,其中细颗粒物的危害较大。本研究主要就细颗粒物与痴呆的相关性及其发病机制综述如下,旨在为降低老年人痴呆的发病率提供新思路。

1 细颗粒物的概述

颗粒物(Particulate matters, PM)是一些固体颗粒和液滴组成的混合物,其来源包括两方面:1)室外污染。来自于机动车尾气、扬尘和工农业生产过程中产生的废气;2)室内污染。来自于燃料燃烧(如木柴、作物废料、木炭、煤炭和动物粪便、煤油)、烹调食物、吸烟等。在通风不良的住所室内烟雾中烟尘颗粒浓度比人体可接受水平高出 100 倍左右^[2-3]。我国民众对室外空气污染、雾霾已有防控意识,而对于室内空气污染的认识不足。

PM 产生的生物学效应主要和粒径大小有关,依据空气动力学直径分为粗颗粒物(PM₁₀)、细颗粒物(PM_{2.5})、超

细颗粒物(UFPM),对中枢神经系统(Central nervous system, CNS)损害较大的是 PM_{2.5}, UFPM, 其中 PM_{2.5} 研究较为清楚。

PM_{2.5} 直径小、活性大、穿透力强,易附带有毒、有害物质(重金属、微生物),其进入中枢神经系统的途径包括 1) 可经吸入沉积于气道或肺泡表面,进入体循环,介导全身炎症反应而间接损害脑组织^[4],或被巨噬细胞和树突状细胞吞噬,这些细胞可以将颗粒污染物逐步、直接运送到 CNS^[5]; 2) 还可以被鼻腔嗅上皮直接运输,经鼻黏膜、嗅神经进入嗅球,进一步在 CNS 中分布于海马等部位^[6]; 3) 还可以损害血脑屏障(Blood brain barrier, BBB),受损的 BBB 更易使 PM_{2.5}、炎症因子及免疫细胞进入 CNS^[7]; 4) 还可以通过改变胃肠道菌群、炎症、微生态使 PM_{2.5} 及炎症因子进入体循环,进而进入 CNS 而产生致病作用^[7-8]。

2 细颗粒物与痴呆的相关性

2.1 PM_{2.5} 是痴呆的危险因素

美国一项涉及 50 个城市老年人的队列研究发现,PM_{2.5} 与痴呆、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及帕金森病性痴呆的首次住院诊断率呈正相关,风险比(hazard ratio, HR)依次为 1.07、1.15、1.08^[9]。Granda 等对瑞典老年人长期 PM_{2.5} 暴露与痴呆发病率的关系进行探讨的前瞻性队列研究结果显示,在基线 2927 名参与者中 364 例在随访期间诊断为痴呆,其中 139 例诊断为 AD, 43 例诊断为血管性痴呆,风险比评估显示 PM_{2.5} 与全因痴呆、血管性痴呆的发病率显著相关^[10]。Oudin 等将 PM_{2.5} 暴露水平按照四分位间距分为 4 个水平进行比较,结果显示仅位于第 3 位交通相关 PM_{2.5} 暴露人群与痴呆发病率的关系具有统计学意义,而室内 PM_{2.5} 暴露与痴呆发生率呈正线性关系^[11]。另有基于大样本的队列研究发现,PM_{2.5} 水平与痴呆的风险比呈先降低后升高的趋势。由于目前研究数量较少,PM_{2.5} 水平与痴呆风险的剂量-反应关系尚不明确^[12]。目前研究证据较一致地表明 PM_{2.5} 与痴呆具有相关性,并且 2 项关于二者关系的 Meta 分析表明,长期暴露于 PM_{2.5} 污染能增加痴呆发病的风险,其中以 AD 尤为突显^[13-14]。综上所述,空气污染与痴呆密切相关,与 AD 的关联更为显著,而与血管性痴呆及帕金森病性痴呆等其他痴呆亚型的相关性、二者间剂量反应关系尚不确定,需要进一步探索。

2.2 PM_{2.5} 对痴呆相关认知域的影响

痴呆是一种以认知功能缺损为核心症状的获得性智能损害综合征,认知损害可涉及记忆、学习、定向、理解、判断、

基金项目:2015 年河北省政府资助临床医学优秀人才和基础课题研究项目(编号为 2015-361003-8)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院[成斯琪(河北省人民医院神经内科) 裴晗蕾(河北省人民医院神经内科) 赵岩(河北省人民医院神经内科)];华北理工大学研究生学院[段雅鑫(河北省人民医院神经内科)];河北省人民医院神经内科[吕佩源(通信作者)]

计算、语言、视空间功能、分析及解决问题等能力。2项针对老年人的队列研究表明 PM 2.5 与认知功能呈负相关,在整体认知、注意力、记忆力、执行力、计算力、推理能力、视空间功能等方面均有影响^[15-16]。另有研究表明,长期暴露于 PM 2.5 导致早期情景记忆减退,包括即刻自由回忆以及学习能力的下降,提示 PM 2.5 所致认知域损害与 AD 表现相似^[17]。

2.3 PM2.5 与痴呆关系可能的影响因素

PM2.5 对痴呆的影响在性别、年龄、载脂蛋白 E (APOE) 基因等方面存在差异,女性、婴幼儿、APOE4 基因携带者可能受 PM 2.5 的不利影响更大。

Kim 等以韩国老年人作为研究对象,调查了认知功能与空气污染物暴露之间的性别差异的影响,发现女性暴露于 PM 2.5 对认知功能的不利影响要高于男性。可能的原因在于女性较男性在大脑结构上灰质体积小、白质体积大或 APOE ϵ 4 风险高,从而产生空气污染对于认知功能或痴呆影响的差异^[18]。

Garcidueñas 等总结了 134 名受空气污染的年轻墨西哥居民的尸检报告,发现了 AD 的病理标志,例如 Tau 蛋白高度磷酸化、 β 淀粉样蛋白(Beta-amyloid peptides, A β) 沉积、神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTS)等;在 11 个月婴儿的病理切片中已出现脑干高度磷酸化 Tau 蛋白及神经原纤维前缠结阶段,并随着每 10 年长大而进一步恶化^[19]。甚至有实验表明妊娠期颗粒物的暴露会产生后代小鼠前额叶皮层神经炎症反应、氧化损伤及细胞凋亡增加,继而导致神经行为缺陷及空间记忆障碍^[20]。这些结果说明产前及生命早期空气污染的暴露使脑组织更快地出现神经变性病理损害。

APOE ϵ 4 等位基因是 AD 的最常见的遗传风险因素。美国一项全美老年妇女的队列研究发现,居住在 PM2.5 超过 EPA 标准的地方,整体认知能力下降和痴呆发病的风险分别增加了 81% 和 92%,其以 APOE 基因型亚组分析表明 APOE ϵ 4/4 携带者的风险最高,随后依次是 ϵ 3/4, ϵ 3/3^[21]。之前提到的 Garcidueñas 等尸检研究发现其中 APOE4 病例更高比例地显示了 NFT 的晚期(III-IV 和 V)和 A β 3 期^[19]。这可能与 APOE ϵ 4 等位基因患者对 PM 2.5 暴露后痴呆相关脑损害的易感性增加有关。

这些研究结果增加了 PM2.5 对痴呆的不利影响的证据,并为可能影响个体易感性的人群特征、遗传因素提供了新的见解,但关于易感因素的流行病学、生物学机制的研究为数不多,需要研究进一步阐明。

3 细颗粒物影响痴呆的机制

3.1 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化

AD 的主要病理特征是在脑中出现异常蛋白质沉积,其中一种是关键性标志物 A β ,另一种是由异常过度磷酸化的微管相关蛋白 Tau 蛋白组成的 NFTs。Bhatt 等给予小鼠长期吸入高水平 PM 2.5 后发现,小鼠脑内淀粉蛋白前 β 位分解酶 1、淀粉样前体蛋白及 A β 1-40 的水平增加^[22]。另有研究表明雌性小鼠暴露于低水平柴油机排气(主要成分为

PM)3 周后其大脑皮层 A β 斑块负荷及全脑匀浆 A β 42 水平明显高于清洁空气的对照组小鼠^[23]。由此可见,PM 2.5 暴露可产生过多的 A β 及其相关蛋白,A β 沉积具有神经毒性,能够介导氧化应激、引起炎症反应、损伤突触功能、引起神经细胞凋亡,最终引起广泛神经元丢失,导致痴呆。另外,一项研究小鼠持续暴露于 PM 2.5 4 周后发现小鼠皮层中 Tau 蛋白增加及其高度磷酸化^[24]。Tau 蛋白的过度磷酸化不但具有神经细胞毒性,同时促进 NFTs 的形成,加速痴呆病程的发展。

3.2 氧化应激

氧化应激是指机体受到刺激时细胞内活性氧类(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮类产物产生过多,机体的氧化和抗氧化状态失衡。氧化应激被认为是痴呆及各种神经变性疾病中的重要发展因素^[25]。有学者发现,经 PM 2.5 染毒的人体细胞 ROS、Ca²⁺ 水平的增加、锰超氧化物歧化酶活性抑制,同时线粒体肿胀、膜蛋白受损等,证实了氧化应激和线粒体功能障碍是 PM 2.5 诱导神经损伤的机制^[26]。另有研究表明,PM 2.5 能够显著增加细胞内 ROS 水平、DNA 氧化标志物(8-OHdG)及 DNA 羟甲基化,从而介导神经元凋亡,并且当添加抗氧化剂后 PM 2.5 所致 DNA 羟甲基化氧化可以被逆转,提示了 PM 2.5 致氧化应激阻碍神经轴突生长和突触形成^[27]。Chen 等对小鼠持续 28 d PM 2.5 暴露后发现 PM 2.5 及其中金属成分能诱发嗅球内 ROS、羟基壬烯酸(4-HNE)的产生,同时出现小胶质细胞活化和过量谷氨酸生成,表明了 PM 2.5 诱导氧化应激及其损伤在神经毒性潜在机制中有重要作用^[28]。

3.3 炎症反应

炎症是机体对各种有害刺激所产生的一种以防御为主的反应,当局部聚集过多致炎因子、炎症反应产物可致机体功能障碍。神经炎症反应在痴呆的发病过程中发挥重要的作用,而且可能是痴呆的核心发病机制。Liu 等研究 PM 2.5 暴露 6 个月对成年大鼠的影响发现,在血液中 PM 2.5 导致 CD4 T 细胞及总 T 细胞百分比降低、促炎细胞因子(IL-6/1 β , TNF- α)增加及抗炎细胞因子(IL-4, IL-10)降低;在脑组织中促炎因子 mRNA 表达增加而抗炎因子 mRNA 表达减少^[29]。这些数据提示 PM 2.5 可间接通过全身炎症反应或直接通过神经炎症反应介导痴呆的发生与发展。另有研究发现,妊娠期暴露于 PM 2.5 小鼠的后代 NLRP3 炎性小体激活的第一/二信使水平均增高例如 NF- κ B, IL-1 β 及 NLRP3 mRNA 等,同时观察到 PM 2.5 小鼠脑中小胶质细胞和星形胶质细胞被激活^[20]。小胶质细胞是大脑固有的免疫细胞,是神经免疫炎症反应的主要调节因子,参与产生神经毒性以及神经元损伤^[30]。

3.4 神经血管损伤

BBB 是一种重要的生理屏障系统,可以限制血液成分、病原体、免疫细胞进入中枢神经系统,发挥神经保护作用。Oppenheim 等评估交通性空气污染对血脑屏障的影响发现,暴露于汽车废气成年小鼠脑血管紧密连接蛋白 TJ 降解及 occludin 和 claudin-5 水平降低,而 ROS、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 IL-1 β 表达水平增高^[31]。另有研究在产前及生

命早期暴露于超细颗粒物的雄性大鼠发现小胶质细胞被激活及紧密连接蛋白 ZO-1 减少了 75%，导致铁沉积物增加了 2 倍及海马齿状回的新生成神经元减少了 70%。这 2 项动物实验证实了吸入颗粒物可能通过破坏 BBB 使其通透性增加，继而促进 PM_{2.5}、有害物质、炎症因子及免疫细胞进入血管壁及周围脑实质，造成血管壁损伤及脑实质神经细胞毒害作用。有研究报道在认知正常的个体中 PM_{2.5} 年平均暴露量升高与脑脊液血管损伤标志物包括血管细胞粘附分子-1 和电子选择素水平升高有关，提示了 PM_{2.5} 可致血管/内皮功能损伤及潜在的神经血管炎症，通过脑血管疾病介导痴呆^[32]。此外，有专家认为空气污染物可通过上述氧化应激反应导致血管壁的 ROS 产生增多，通过改变一氧化氮血管舒张作用或其信号转导通路等方式导致血管舒张功能障碍，使认知相应区域脑灌注减少，进而影响认知功能^[33]。

4 总结与展望

综上所述，细颗粒物 PM_{2.5} 作为 1 个可控的危险因素，与痴呆密切相关，其发病机制可能与 A β 沉积、Tau 蛋白磷酸化、氧化应激、神经炎症反应及神经血管损伤等有关。积极防控空气污染，尤其 PM_{2.5}，从而减少痴呆的发生，对减轻老龄化社会的疾病负担具有重要意义。然而，现有研究主要基于欧洲、北美洲人群，未来还需要国内学者进行动物实验、大样本多中心纵向队列研究来探索基于亚洲人群的 PM_{2.5} 对痴呆的影响及其相关发病机制。

参 考 文 献

- [1] International A D. Attitudes to dementia [EB/OL]. World Alzheimer Report 2019, 2020, <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019>.
- [2] Organization WH. Exposure to household air pollution for 2016 [EB/OL] [2020-08-14]. <http://www.who.int/gho/phe/indoor-air-pollution/exposure/en>.
- [3] Organization WH. Burning opportunity: clean household energy for health, sustainable development, and wellbeing of women and children [EB/OL] [2020-08-14]. <http://www.who.int/airpollution/publications/burning-opportunities/en>.
- [4] Calderón-Garcidueñas L, Maronpot RR, Torres-Jardón R, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration[J]. Toxicol Pathol, 2003, 31(5): 524-538.
- [5] Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update[J]. Part Fibre Toxicol, 2006, 3(1): 13.
- [6] Kanninen KM, Lampinen R, Rantanen LM, et al. Olfactory cell cultures to investigate health effects of air pollution exposure: Implications for neurodegeneration[J]. Neurochem Int, 2020, 136(5): 104729.
- [7] Shou Y, Huang YL, Zhu XZ, et al. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 174(8): 344-352.

- [8] Fu P, Bai L, Cai Z, et al. Fine particulate matter aggravates intestinal and brain injury and affects bacterial community structure of intestine and feces in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 192(6): 110325.
- [9] Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, et al. Long-term PM_{2.5} Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(1): 23-29.
- [10] Grande G, Ljungman P, Eneroth K, et al. Association between cardiovascular disease and long-term exposure to air pollution with the risk of dementia[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(7): 801-809.
- [11] Oudin A, Segersson D, Adolfsson R, et al. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198283.
- [12] Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, et al. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England[J]. BMJ Open, 2018, 8(9): e022404.
- [13] Tsai TL, Lin YT, Hwang BF, et al. Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease: A systemic review and meta-analysis [J]. Environ Res, 2019, 177(10): 108638.
- [14] Fu P, Guo X, Cheung FM, et al. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. Sci Total Environ, 2019, 655(10): 1240-1248.
- [15] Shin J, Han SH, Choi J. Exposure to ambient air pollution and cognitive impairment in Community-Dwelling older adults: the Korean frailty and aging cohort study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(19): 3767.
- [16] Cullen B, Newby D, Lee D, et al. Cross-sectional and longitudinal analyses of outdoor air pollution exposure and cognitive function in UK Biobank[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12089.
- [17] Younan D, Petkus AJ, Widaman KF, et al. Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2020, 143(1): 289-302.
- [18] Kim H, Noh J, Noh Y, et al. Gender difference in the effects of outdoor air pollution on cognitive function among elderly in Korea[J]. Front Public Health, 2019, 7: 375.
- [19] Calderón-Garcidueñas L, Torres-Jardón R, Kulesza RJ, et al. Alzheimer disease starts in childhood in polluted Metropolitan Mexico City. A major health crisis in progress[J]. Environ Res, 2020, 183(3): 109137.
- [20] Wang X, Wang T, Sun LJ, et al. B-vitamin supplementation ameliorates anxiety- and depression-like behavior induced by gestational urban PM_{2.5} exposure through suppressing neuroinflammation in mice offspring[J]. Environ Pollut, 2020, 266(Pt 2): 115146.
- [21] Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(1): e1022.
- [22] Bhatt DP, Puig KL, Gorr MW, et al. A pilot study to assess effects of long-term inhalation of airborne particulate matter on

early Alzheimer-like changes in the mouse brain[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127102.

- [23] Hullmann M, Albrecht C, Van Berlo D, et al. Diesel engine exhaust accelerates plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2017, 14(1): 35.
- [24] Gao R, Ku TT, Ji XT, et al. Abnormal energy metabolism and tau phosphorylation in the brains of middle-aged mice in response to atmospheric PM(2.5) exposure[J]. *J Environ Sci (China)*, 2017, 62(12): 145-153.
- [25] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1105-1121.
- [26] Wang Y, Zhang M, Li Z, et al. Fine particulate matter induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human SH-SY5Y cells[J]. *Chemosphere*, 2019, 218(5): 577-588.
- [27] Wei HY, Feng Y, Liang F, et al. Role of oxidative stress and DNA hydroxymethylation in the neurotoxicity of fine particulate matter[J]. *Toxicology*, 2017, 380(6): 94-103.
- [28] Chen X, Guo J, Huang Y, et al. Urban airborne PM(2.5)-activated microglia mediate neurotoxicity through glutaminase-

containing extracellular vesicles in olfactory bulb[J]. *Environ Pollut*, 2020, 264(9): 114716.

- [29] Liu C, Yang J, Guan LF, et al. Filtered air intervention reduces inflammation and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation in adult male and female rats after PM 2.5 exposure[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(28): 35341-35348.
- [30] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 76(2): 77-98.
- [31] Oppenheim HA, Lucero J, Guyot AC, et al. Exposure to vehicle emissions results in altered blood brain barrier permeability and expression of matrix metalloproteinases and tight junction proteins in mice[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10(1): 62.
- [32] Shaffer RM, Sheppard L, Peskind E, et al. Fine particulate matter exposure and cerebrospinal fluid markers of vascular injury[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(3): 1015-1025.
- [33] 李婧婧, 张巍. 空气污染与认知障碍的关系及其机制的研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(2): 151-154.

(2020-07-21 收稿)

(上接第 118 页)

- [14] O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Chambers SE, et al. Endothelial cell-derived pentraxin 3 limits the vasoreparative therapeutic potential of circulating angiogenic cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(3): 677-688.
- [15] Rodriguez-Grande B, Swana M, Nguyen LA, et al. The acute-phase protein PTX3 is an essential mediator of glial scar formation and resolution of brain edema after ischemic injury[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2014, 34(3): 480-488.
- [16] Fornai F, Carrizzo A, Ferrucci M, et al. Brain diseases and tumorigenesis: The good and bad cops of pentraxin3[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 69(12): 70-74.
- [17] Herseth JI, Volden V, Bolling AK. Particulate matter-mediated release of long pentraxin 3 (PTX3) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in vitro: Limited importance of endotoxin and organic content[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2017, 80(2): 105-119.
- [18] Margheri F, Serrati S, Lapucci A, et al. Modulation of the angiogenic phenotype of normal and systemic sclerosis endothelial cells by gain-loss of function of pentraxin 3 and matrix metalloproteinase 12[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2488-2498.
- [19] Szalay G, Martinez B, Lénárt N, et al. Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates

neuronal network activity after stroke[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(5): 11499.

- [20] Lu J, Mold C, Du Clos TW, et al. Pentraxins and Fc Receptor-Mediated immune responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(11): 2607.
- [21] Soeki T, Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(2): 134-139.
- [22] Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, et al. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel Link between vascular inflammation and clotting activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(5): 782-787.
- [23] Qin LZ, Li W, Huang Y, et al. PTX3 expression in the plasma of elderly ACI patients and its relationship with severity and prognosis of the disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4112-4118.
- [24] Leira Y, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(5): 465-474.
- [25] Norata GD, Marchesi P, Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(8): 699-U110.

(2020-05-01 收稿)