

apoE^{-/-}小鼠颈总动脉斑块 Fractalkine 与 TLR4 的表达

许增祥¹, 谢闵², 黄小梅¹, 卢林明^{1*}

(1. 皖南医学院病理学教研室, 安徽 芜湖 241002; 2. 芜湖市第二人民医院病理科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】 目的 探讨 apoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块不规则趋化因子 fractalkine 与 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达及其关系。方法 24 只 apoE^{-/-}小鼠平均分为三组:普通饮食组、高脂饮食组、阿伐他汀干预组。12 周后实验结束,检测动物血脂、颈总动脉斑块面积和血管狭窄率,评价 AS 病变严重程度。最后,应用免疫组织化学方法检测斑块内 fractalkine 和 TLR4 的表达情况。**结果** 高脂饮食组颈总动脉 AS 斑块面积和血管狭窄率分别是普通饮食组的近 4 倍和 3 倍多;而药物干预组二者均降低,但只有血管狭窄率减少有统计学差异[(35.27 ± 3.84) vs. (27.02 ± 2.69), $P < 0.05$];斑块处 fractalkine、TLR4 的表达在高脂饮食组升高[(3.24 ± 0.96) vs. (10.69 ± 2.11)、(1.29 ± 0.57) vs. (9.32 ± 1.02)],经阿伐他汀干预后表达均下降[(10.69 ± 2.11) vs. (5.73 ± 1.30)、(9.32 ± 1.02) vs. (3.32 ± 0.51)],($P < 0.05$) **结论** 在 apoE^{-/-}小鼠 AS 斑块内,fractalkine 和 TLR4 呈协同性表达,两者之间可能存在某种分子机制,并在 AS 的发病过程中发挥重要作用。

【关键词】 不规则趋化因子;Toll 样受体 4;动脉粥样硬化

【中图分类号】 Q95-33, R 363.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 01-0075-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.01.014

Expressions of fractalkine and TLR4 in atherosclerotic plaques in the common carotid artery of apoE^{-/-} mice

XU Zeng-xiang¹, XIE Min², HUANG Xiao-mei¹, LU Lin-ming¹

(1. Department of Pathology, Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241002, China;

2. Department of Pathology, the Second People's Hospital, Wuhu, Anhui 241001)

【Abstract】 Objective To explore the expression and correlation of fractalkine and TLR4 in atherosclerotic plaques in the common carotid artery of apoE^{-/-} mice. **Methods** Twenty-four ApoE^{-/-} mice were divided into three groups, fed with standard chow diet (SD), high-fat diet (HF) or HF and atorvastatin (HF + A). 12 weeks later, the blood lipids were checked. The plaque area and vascular stenosis rate of the common carotid artery were measured. All the data were used to evaluate the severity of atherosclerotic lesions of the animals. Moreover, immunohistochemical staining was used to examine the levels of fractalkine and TLR4 expressions. **Results** The plaque area and vascular stenosis rate of the common carotid artery in the HF group were larger than those in the SD group (about 5-fold and 3-fold), but only vascular stenosis rate of the HF + A group was significantly reduced, compared with the HF group (35.27 ± 3.84 vs. 27.02 ± 2.69, $P < 0.05$). The expressions of fractalkine and TLR4 were significantly increased in the HF group (3.24 ± 0.96 vs. 10.69 ± 2.11, 1.29 ± 0.57 vs. 9.32 ± 1.02), and decreased in the HF + A group (10.69 ± 2.11 vs. 5.73 ± 1.30, 9.32 ± 1.02 vs. 3.32 ± 0.51) ($P < 0.05$). **Conclusions** The expressions of fractalkine and TLR4 are changed synchronously in apoE^{-/-} mouse atherosclerotic plaques. These results suggest that fractalkine and TLR4 may have some inherent relationship, which may play an important role in the development of atherosclerosis.

【Key words】 Fractalkine; Toll like receptor 4; Atherosclerosis; Common carotid artery; apoE^{-/-} mice

[基金项目]安徽省教育厅优秀青年人才基金项目(编号:2010SQRL180)。

[作者简介]许增祥(1980.11-),男,讲师,硕士,主要研究方向:动脉粥样硬化发病机制研究。

[通讯作者]卢林明(1972-),男,副教授,硕士,电话:0553-5739474;Email:wnyxy066@126.com

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是严重影响中老年人身体健康的一些心血管疾病的发病基础,例如心绞痛、心肌梗死等。高脂血症是其重要的病因,而多种免疫炎症性细胞和因子都参与其发病过程,其中内皮细胞(endothelial cells, ECs)和单核巨噬细胞等免疫炎症细胞之间的相互作用可能在 AS 发病机制中起到重要作用。不规则趋化因子 fractalkine(FKN)是新近发现的一种趋化因子,主要分布于血管 ECs 和一些炎细胞膜上,或者以可溶型形式存在。已有研究提示,在 AS 的发病过程中,FKN 能够趋化免疫炎症细胞进入血管内膜,并参与局部免疫炎症反应等作用。而 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)是巨噬细胞识别相关抗原物质的模式识别受体,是 AS 免疫反应中最重要的分子之一。本研究以高脂饲养的 apoE^{-/-}小鼠为动物模型,并分别与普通饮食和阿伐他汀治疗后作比较,观察颈总动脉 AS 斑块中 FKN 和 TLR4 的表达情况,进一步探讨 FKN 和 TLR4 之间可能的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

清洁级 apoE^{-/-}雄性小鼠 24 只,6~8 周龄,体重 22~26 g,购自北京大学医学部[SCXK(京)2011-0039];无菌操作在南华大学实验动物部[SYXK(湘)2010-0006]。按照完全随机法平均分为普通饮食组(standard chow diet, SD)、高脂饮食组(high-fat diet, HF)和阿伐他汀药物干预组(HF + atorvastatin, HF + A),高脂组和药物组均饲以高脂饲料(含 5% 的猪油、1% 胆固醇),阿伐他汀(购自上海荣盛公司)按 2 mg/(kg·d)口饲灌胃给药,给药时间为第 10~12 周,普通饮食组饲以普通饲料。每只小鼠每天按 5 g 饲料喂养,剩余饲料将被清除,饮用水为 pH 值 2.8~3.0 的消毒水。免疫组织化学试剂盒(SP 法)购自武汉博士德生物工程有限公司;多克隆兔抗小鼠 FKN 抗体购自上海沪尚生物科技有限公司;TLR4 一抗采用兔抗小鼠多克隆抗体,购自深圳达科为生物技术有限公司。

1.2 apoE^{-/-}小鼠血清脂质浓度测定

12 周饲养结束后,腹腔注射 3% 戊巴比妥钠全麻小鼠,摘除眼球收集血液,离心制备血清。在全自动生化分析仪上严格按照操作规程检测小鼠血脂浓度(TG、TC、LDL-C 和 HDL-C)。

1.3 颈总动脉斑块苏丹 IV 染色

每组随机选取 4 只小鼠,脱颈处死,解剖分离小鼠左侧颈总动脉,剪取其开始段血管条,长度约 1.0 cm;在 PBS 缓冲液中剥除外膜脂肪,以细铁丝慢慢穿过血管腔,将血管壁沿细铁丝剪开。苏丹 IV 染色按以下步骤操作:将分离干净的血管条浸入 70% 乙醇水溶液 2 min 后,放入已准备好的苏丹 IV 染液中进行染色,40 min 后移出,用 80% 乙醇水溶液清洗 20 min,以去除附色,最后以自来水漂洗约 40 min。将染好的血管条平铺到载玻片上,滤纸轻轻洗掉周围多余水份后拍照。

1.4 动脉粥样硬化血管 HE 染色

将每组剩余实验动物进行麻醉处死,剪开胸腔,暴露心脏,于心尖部插入注射针管,以 4% 中性甲醛溶液滴注,原位固定全身组织。待实验动物变硬后,剪取同侧颈总动脉开始段血管约 1 cm。进行脱水、透明、包埋等一系列步骤。最后以 5 μm 厚度进行连续切片,每隔 50 张蜡片取 1 张行 HE 染色,镜下观察选取有斑块的切片,相对应后面的蜡片贴于防脱玻片备用。在 HE 染色图像下,应用 Image J 图像处理软件进行相应测量,分别按公式计算:AS 斑块堵塞血管的狭窄率 = 斑块面积/原血管腔面积 × 100%,每条血管观察 10 个横断面,取平均值。

1.5 免疫组织化学染色

每条颈总动脉分别选取不同部位的斑块,SP 法进行斑块处 FKN 和 TLR4 免疫组化染色,抗体滴度分别选用 1:150 和 1:100。操作严格按试剂盒提供的步骤进行,最后以 DAB 显色,苏木素衬染,封片。显微镜下观察,分别就着色强度和阳性细胞数进行打分。(1)评判着色强度计分规则:着色与背景着色相比较,相似者计 0 分,略深者计 1 分,明显深于背景者计 2 分,颜色极深者计 3 分;(2)计数阳性细胞:阳性细胞率 < 5% 者计 0 分,≤ 5% 至 < 25% 者计 1 分,≤ 25% 至 < 50% 者计 2 分,≤ 50% 至 < 75% 者计 3 分,≥ 75% 者计 4 分。每张切片均随机选取 10 个高倍镜视野进行计数,取计数结果平均值作为最后计分结果。采用双人双盲法分别进行结果判读,以着色强度和阳性细胞率两项计分的乘积来计量蛋白表达情况。

1.6 数据统计处理

应用 SPSS 18.0 统计学软件,组间比较均采用两样本 *t* 检验统计学方法,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 作为差异具有显著性。

2 结果

2.1 实验动物血脂浓度结果

各组 apoE^{-/-} 小鼠血清中主要脂质成份浓度见表 1, 结果如预期, 与普通饮食组相比, 高脂饮食组动物血清中脂质浓度均有不同程度升高, 其中三酰

表 1 apoE^{-/-} 小鼠血清主要脂质浓度 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Tab. 1 The major components of serum lipids in the apoE^{-/-} mice

实验分组 Groups	三酰甘油 TG	总胆固醇 TC	高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C	低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C
普通饮食组 Standard chow diet (SD)	0.44 ± 0.52	10.02 ± 0.91	0.49 ± 0.15	7.76 ± 0.92
高脂饮食组 High-fat diet (HF)	0.91 ± 0.25*	19.12 ± 2.32*	0.53 ± 0.32	17.89 ± 3.48*
高脂饮食 + 阿伐他汀干预组 HF + atorvastatin (HF + A)	0.57 ± 0.23#	11.28 ± 2.10#	0.52 ± 0.13	10.39 ± 1.54#

注: 与 SD 组比较: * $P < 0.05$; 与 HF 组比较: # $P < 0.05$ 。

Note. * $P < 0.05$ compared with the SD group; # $P < 0.05$ compared with the HF group

2.2 AS 斑块面积和动脉管腔狭窄率

2.2.1 AS 斑块面积

apoE^{-/-} 小鼠颈总动脉斑块经苏丹 IV 染色后显示为橘红色, 拍照后, 应用图像处理软件 Image J 测量斑块面积。结果发现, 高脂饮食组小鼠斑块面积百分数 (12.85 ± 1.75)% 是对照组 (3.94 ± 0.97)% 的近 4 倍, 而阿伐他汀干预组斑块面积无明显减少 (12.04 ± 1.84)%。 ($P > 0.05$, $n = 4$) (图 1a ~ c)。

2.2.2 动脉管腔狭窄率

每条血管自发现斑块开始, 每隔约 200 μm , 共测量 10 个动脉横断面, 分别计算动脉管腔狭窄率, 并取平均值。高脂饮食组动脉管腔狭窄率为 (35.27 ± 3.84)% , 是普通饮食组 (11.18 ± 2.90)% 的 3 倍多, 而阿伐他汀干预后动脉狭窄率明显下降 (27.02 ± 2.69)%。 ($P < 0.05$, $n = 4$) (图 1d ~ f)。

2.3 斑块处 Fractalkine 和 TLR4 的分子表达

经免疫组织化学染色及结果判读, 并进行计量统计分析, 结果显示高脂饮食组 Fractalkine 和 TLR4 表达均比普通饮食组明显升高 [(10.69 ± 2.11) vs. (3.24 ± 0.96)、(9.32 ± 1.02) vs. (1.29 ± 0.57)]; 而与高脂饮食组比较, 阿伐他汀干预组二者表达均明显下降 [(5.73 ± 1.30) vs. (10.69 ± 2.11)、(3.32 ± 0.51) vs. (9.32 ± 1.02)]。 ($P < 0.05$, $n = 4$) (图 2)。

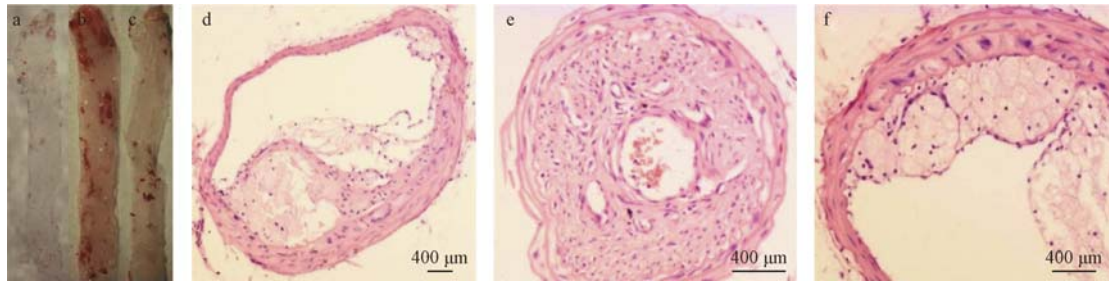
3 讨论

不规则趋化因子 fractalkine (FKN 或 CX3CL1)

甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的浓度升高, 差异有显著性 ($P < 0.05$, $n = 8$)。而经阿伐他汀干预后, 与高脂饮食组比较, 各项血脂浓度均有下降, 其中 TG、TC、LDL-C 三者浓度降低具有统计学差异 ($P < 0.05$, $n = 8$)。

是新发现的趋化因子 CX3C 家族唯一成员, 它以膜型和可溶型两种形式存在。在心血管系统, Fractalkine 主要表达在功能受损的内皮细胞^[1-2]、平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMCs)^[3]、树突状细胞^[4] 和巨噬细胞^[5] 等, 这已在我们的实验结果中得到验证, apoE^{-/-} 小鼠颈总动脉斑块处高表达 FKN。高表达 FKN 则可能会作用于其受体表达细胞发生粘附、迁移, 如 T 细胞、NK 细胞^[6-7] 以及单核细胞^[8] 等。因为 Fractalkine 具有趋化兼粘附功能, 可溶型 FKN 可引起单核细胞、细胞毒性 T 细胞等迁移, 而膜型 FKN 可在粘附、捕获和提高后续的迁移等过程中起作用。越来越多的证据表明 FKN 参与了动脉粥样硬化的发病过程; 冠心病患者 CX3CR1⁺ 细胞出现率比健康人更高^[9]; 在损伤的内皮细胞、巨噬细胞源性泡沫细胞和 AS 斑块中都发现 FKN/CX3CR1 的过度表达, 这种表达且与斑块严重程度正相关^[10]。病灶处受损的 ECs 表达 FKN 诱导白细胞发生粘附, SMCs 表达可溶型 FKN 促进 T 细胞、巨噬细胞迁移进入病灶^[11-12]。另外, 单核细胞和 SMCs 间还存在某种联系, 可上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 (如 IL-1 β 、IL-6)、FKN 受体和基质金属蛋白酶 (MMPs) 等的表达; 这种上调表达依赖于 fractalkine/CX3CR1 这对细胞因子及其受体之间的作用^[13]。另外, FKN 还都够延长 AS 斑块内单核巨噬细胞、SMCs 的生存寿命^[14], 这使得 AS 斑块炎症反应可能更强烈。

Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 是与 AS 关系最为密切的一种模式识别受体, 它可通过识

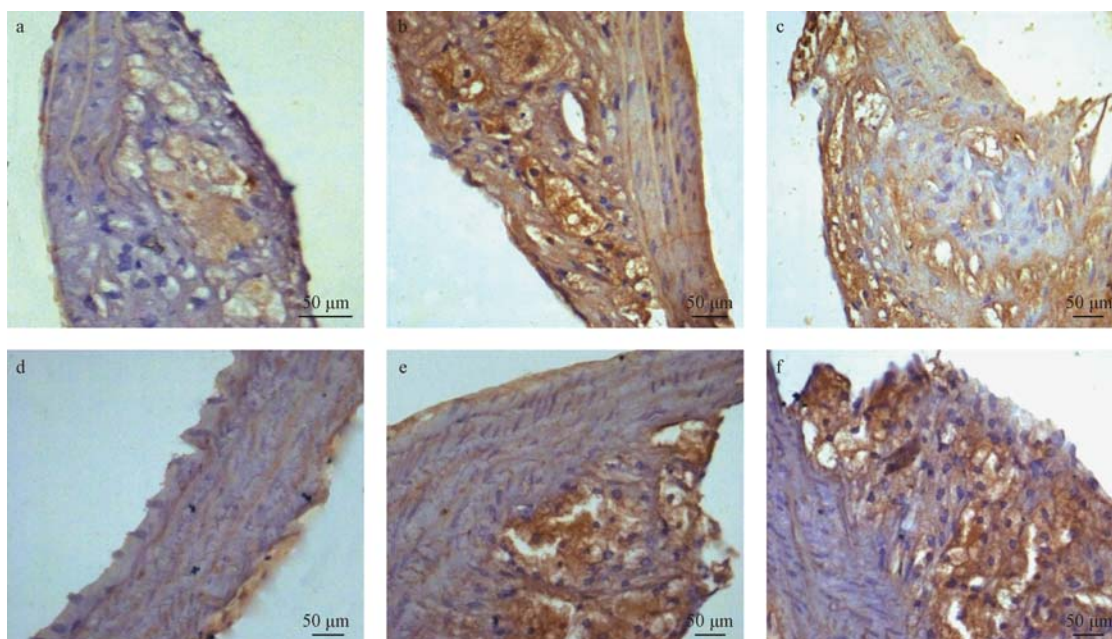


注:①苏丹 IV 染色:a. SD 组,b. HF 组,c. HF + A 组;②HE 染色:d. SD 组,e. HF 组,f. HF + A 组。

图 1 apoE^{-/-} 小鼠颈总动脉 AS 组织学(×100)

Note. ① Gross appearance of the arterial wall. (a) SD group, (b) HF group, (c) HF + A group. Sudan IV staining. ② Histological changes of the arteries. (d) SD group, (e) HF group, (f) HF + A group. HE staining.

Fig. 1 Morphological changes in atherosclerotic common carotid artery of the apoE^{-/-} mice



注:①FKN:a. SD 组,b. HF 组,c. HF + A 组;②TLR4:d. SD 组,e. HF 组,f. HF + A 组。

图 2 apoE^{-/-} 小鼠颈总动脉 AS 斑块免疫组织化学染色(×400)

Note. ① FKN expression: (a) SD group, (b) HF group, (c) HF + A group. ② TLR4 expression: (d) SD group, (e) HF group, (f) HF + A group.

Fig. 2 Atherosclerotic lesions of common carotid artery in the apoE^{-/-} mice. Immunohistochemical staining of FKN and TLR4

别某种相关分子模式,进而导致细胞内信号转导通路激活,并通过天然免疫级联反应而释放一些 AS 相关炎症因子^[15]。已有数据表明 TLR4 参与了 AS 的各个过程。在人和小鼠 AS 模型标本中,均发现 TLR4 在脂质丰富和巨噬细胞聚集的部位高表达^[16];而且利用基因敲除技术,将 MyD88 (TLR4 的下游配体)基因敲除可导致 AS 斑块的面积降低、脂类成份改变、巨噬细胞浸润减少和某些炎症因子分泌减少。^[17]巨噬细胞通过 TLR4 识别 oxLDL 等相关分子模式,激活后演变为泡沫细胞,致使斑块内脂质

成份增加^[18]和一些粘附分子分泌、炎细胞聚集^[19],影响 AS 的发生、进展和不稳定性。另外,oxLDL 诱导小鼠 SMCs 高表达 TLR4 和细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、MMP-2,而将 TLR4 基因敲除或应用 TLR4 特异性抗体阻断后,这些细胞因子均表达下降^[20];这些结果提示 TLR4 激活可能通过 SMCs 释放这些炎症因子参与斑块的生成和进展。

Pirvulescu 等^[21]最近报道,紧张素(resistin)可通过 TLR4-Gi/0 信号通路激活 SMCs 迁移,并导致

细胞因子 FKN、MCP-1 分泌增加,而后两者均是促进巨噬细胞迁移的重要细胞因子;提示激活 TLR4 可能对 SMCs 细胞因子 FKN、MCP-1 分泌有促进作用,TLR4 活化可能间接引起 SMCs 或单核细胞发生迁移。而 Gan 等^[22]也证实 resistin 通过激活 SMCs 表面 TLR4 信号通路,升高 FKN 及其受体的表达,提升局部炎症反应。本实验在 apoE^{-/-}小鼠斑块内发现 TLR4 和 FKN 表达均升高,而且经阿伐他汀短时间的干预治疗后,虽然斑块面积和血管管腔狭窄程度无明显改变,但 TLR4、FKN 均表达降低。另外,我们将同一只小鼠 TLR4 和 FKN 表达数据分别相乘比较,同样也发现存在类似的趋势,即高脂饮食组表达升高、阿伐他汀干预组表达下降。所以,我们有理由相信,TLR4 激活可促进 FKN 表达,这在动物体内实验也是存在的。另外我们提出假设,FKN 表达升高会对 TLR4 表达有影响;而进一步补充标记 TLR4 下游蛋白 MyD88 的表达,结果证实 MyD88 与 TLR4 的表达趋势也具有一致性【(2.50 ± 0.37) vs. (8.63 ± 1.14) vs. (6.38 ± 1.71), n = 4)。

Fractalkine/CX3CR1 的相互作用诱导 AS 相关细胞进入内膜,而模式识别受体 TLR4 帮助识别 AS 相关抗原,如果二者存在相互联系,可能对 AS 的发病机制研究和治疗策略改变有重要意义。例如,现在主要应用于实验研究的 CX3CR1 拮抗剂(如药物 AZ12201182)或 TLR4 拮抗剂 Eritoran (E5564),或许在不久的将来应用于 AS 的治疗,减少心血管病临床事件的发生。

参 考 文 献

- [1] Schulz C, Schäfer A, Stolla M, et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood; a critical role for P-selectin expressed on activated platelets [J]. *Circulation*. 2007, 116(7):764-773.
- [2] Umehara H, Bloom E, Okazaki T, et al. Fractalkine and vascular injury [J]. *Trends Immunol*. 2001, 22(11): 602-607.
- [3] Ludwig A, Berkhout T, Moores K, et al. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-gamma and TNFalpha and is modulated by metalloproteinase activity [J]. *J Immunol*, 2002, 168(12): 604-612.
- [4] Papadopoulos EJ, Sasseti C, Saeki H, et al. Fractalkine, a CX3C chemokine, is expressed by dendritic cells and is up-regulated upon dendritic cell maturation [J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(8): 2551-2559.
- [5] Greaves DR, Hakkinen T, Lucas AD, et al. Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage derived chemokine, fractalkine, and thymus- and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(6): 923-929.
- [6] Imai T, Hieshima K, Haskell C, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion [J]. *Cell*, 1997, 91(4): 521-530.
- [7] Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, et al. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004, 24(1): 34-40.
- [8] Jung S, Aliberti J, Graemmel P, et al. Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(11): 4106-4114.
- [9] Apostolakis S, Krambovitis E, Vlata Z, et al. CX3CR1 receptor is up-regulated in monocytes of coronary artery disease patients: impact of pre-inflammatory stimuli and renin-angiotensin system modulators [J]. *Thromb Res*, 2007, 121(3): 387-395.
- [10] van Loosdregt J, van Oosthout MF, Bruggink AH, et al. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response [J]. *Circulation*. 2006, 114(15): 1599-1607.
- [11] Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(8): 1413-1419.
- [12] Zernecke A, Weber KS, Erwig LP, et al. Combinatorial model of chemokine involvement in glomerular monocyte recruitment: role of CXC chemokine receptor in infiltration during nephrotoxic nephritis [J]. *J Immunol*, 2001, 166(9): 5755-5762.
- [13] Butoi ED, Gan AM, Manduteanu I, et al. Cross talk between smooth muscle cells and monocytes/activated monocytes via CX3CL1/CX3CR1 axis augments expression of pro-atherogenic molecules [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(12): 2026-2035.
- [14] Landsman L, Bar-On L, Zernecke A, et al. CX3CR1 is required for monocyte homeostasis and atherogenesis by promoting cell survival [J]. *Blood*, 2009, 113(4): 963-972.
- [15] Seneviratne AN, Sivaqurunathan B, Monaco C. Toll-like receptors and macrophage activation in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1-2): 3-14.
- [16] Xu XH, Shah PK, Faure E. Toll-like receptor4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL [J]. *Circulation*, 2001, 104(10): 3103-3108.
- [17] Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways [J]. *Nat Med*, 2004, 10(4): 416-421.
- [18] Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to oxLDL in humans [J]. *Hum Immunol*. 2014, 75(4): 322-329.

- [19] Li M, Wang X, Fu W, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells protect endothelial function impaired by oxidized low density lipoprotein via the KLF-2 transcription factor [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(4): 639–648.
- [20] Yang K, Zhang XJ, Cao LJ, et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory cytokine secretion in smooth muscle cells induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e95935. doi: 10.1371/journal.pone.0095935. PMID: 24755612.
- [21] Pirvulescu MM, Gan AM, Stan D, et al. Subendothelial resistin enhances monocyte transmigration in a co-culture of human endothelial and smooth muscle cells by mechanisms involving fractalkine, MCP-1 and activation of TLR4 and Gi/o proteins signaling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014, 50: 29–37.
- [22] Gan AM, Butoi ED, Manea A, et al. Inflammatory effects of resistin on human smooth muscle cells; up-regulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1 expression by TLR4 and Gi-protein pathways [J]. *Cell Tissue Res*. 2013, 351(1): 161–174.

[收稿日期] 2014-09-25

征订启事

《中国医药导报》杂志

欢迎订阅 欢迎投稿

《中国医药导报》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的医药卫生期刊,现为旬刊,国内统一刊号:CN11—5539/R,国际标准刊号 ISSN1673—7210,邮发代号:80—372,本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、美国化学文摘(CA)收录期刊、解放军医学图书馆中文生物医学期刊文献数据库收录期刊,所刊登的文章被万方数据、中国知网、中文科技期刊数据库全文收录。每期定价 20 元,全年 36 期优惠价 540 元。

本刊设论著、综述、基础医学、药物研究、医药教育、临床医学(单设肿瘤、骨科、心血管疾病、泌尿系统疾病、神经系统疾病、血液病、内分泌、五官科专栏)妇幼医学、临床研究、临床检验、影像与介入、麻醉与疼痛、药物与临床、药品检验、中医中药、中西医结合医学、护理研究、调查研究、预防医学、卫生研究、科研管理、医院管理、药事管理、器械设备、病例报告、工作探讨、封面报道、业界关注等栏目 30 多个栏目,栏目几乎涵盖了医药科学门类的二级学科和部分三级学科。是广大医药卫生科研、教育、医护、药事、经营管理等人员了解医药研究进展、发展动态,展示医药科研成果,学习先进经验,探讨工作难题,交流和提高业务学术水平的得力助手,也是发表医药学术论文的阵地。在本刊发表的论文可获得继续教育学分。本刊订户凭订阅单复印件投稿优先发表。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601 邮编:100025

投稿热线:010-59679061 59679063 发行热线:010-59679533

传真:010-59679056 投稿邮箱:yydb@vip.163.com

网址:www.yiyaodaobao.com.cn