

李嘉慧,王欣佩,冷静. TLR4/NF- κ B 参与动脉粥样硬化发生发展机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 137-142.

Li JH, Wang XP, Leng J. The mechanism of TLR4/NF- κ B in atherosclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 137-142.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 04. 020

TLR4/NF- κ B 参与动脉粥样硬化发生发展机制的研究进展

李嘉慧¹,王欣佩³,冷 静^{1,2*}

(1.广西医科大学基础医学院免疫学教研室,南宁 530021; 2.广西中医药大学,广西高发传染病中西医结合转化医学重点实验室,南宁 530200; 3.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京 100021)

【摘要】 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以脂质沉积血管为主的慢性疾病,越来越多研究认为免疫介导的炎症反应在 AS 的发病机制中有着重要的作用。Toll 样受体 4(toll-like receptor4, TLR4)作为天然免疫模式识别受体家族中的一员,参与 AS 的发病各个阶段,因此成为了治疗 AS 的一个重要靶点。本文就 TLR4 与 AS 相关研究进展作一综述。

【关键词】 Toll 样受体 4;NF- κ B;炎症反应

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 04-0137-06

The mechanism of TLR4/NF- κ B in atherosclerosis

LI Jiahui¹, WANG Xinpei³, LENG Jing^{1,2*}

(1. Department of Immunology, Basic Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China.
2. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Key Laboratory of Translational Medicine for Treating High-Incidence Infectious Diseases with Integrative Medicine, Nanning 530200. 3. Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing 100021)

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is a chronic disease characterized by lipid deposits in blood vessels. An increasing number of studies suggest that immune-mediated inflammatory responses play an important role in the pathogenesis of AS. Toll-like receptor 4 (TLR4) participates in various stages of AS as a member of the natural immune pattern recognition receptor family, and thus has become an important target for the treatment of AS. This article reviews the progress in research regarding TLR4 and AS.

【Keywords】 toll-like receptor4(TLR4); NF- κ B; inflammation

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是世界范围内死亡的主要原因。据世界卫生组织(world health organization, WHO)统计,每年约有 1790 万的

人死于 CVD,占全球死亡人数的 31%,超过 75%的 CVD 发生在中低收入水平国家。致 CVD 的病因有多种,大多数 CVD 的根本原因是动脉粥样硬化

【基金项目】 国家自然科学基金(31460243)。

【作者简介】 李嘉慧(1996—),女,硕士研究生,主要从事基础免疫学研究。E-mail: 961681540@qq.com

【通信作者】 冷静(1963—),女,博士,教授,博士生导师,主要从事天然免疫细胞和分子的研究。E-mail: lj986771558@163.com

(atherosclerosis, AS) 的发生^[1]。

AS 的发病机制尚不清楚,然而某些因素能够增加 AS 的发病概率,包括遗传、环境和个体习惯,如吸烟、肥胖、糖尿病、高血压等等^[2]。

血脂升高是 AS 发展的核心,近年来,越来越多的研究发现,慢性炎症在 AS 发病机制中起着重要的作用^[3-4]。这种炎症信号与天然免疫和适应性免疫均有联系^[5]。固有免疫作为机体抵抗外来病原菌的第一道防线,近年来较多的研究其在 AS 发病中的影响。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), TLR4 作为 TLR 家族中的一员,通过激活下游炎症因子的分泌参与 AS 从内膜脂质积聚到斑块破裂的各个阶段,因而被认为是影响 AS 发生发展的重要靶点之一。

1 TLR4 的概述

1.1 TLR4 分布及分子结构

TLR 是一种重要的模式识别受体,通过识别各种病原相关分子模式 (pathogen-associated molecule pattern, PAMP) 在天然免疫中发挥重要的作用^[6]。TLR4 是第一个发现的受体,分布于 B 细胞、单核/巨噬细胞、平滑肌细胞、树突状细胞等细胞表面,能够识别广泛的危险信号分子,包括微生物成分,如脂多糖 (LPS) 和经过内源性修饰的分子,如氧化低密度脂蛋白 (oxLDL)^[7]。

TLR4 是一型跨膜蛋白,由胞外域、胞浆区和跨膜区三部分组成。胞外域由亮氨酸富集的重序列组成,参与对 PAMP 的识别,通过跨膜区将信号转入细胞内。胞浆区因与 IL-1R 家族成员的胞浆区高度同源,因此称为 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 结构域,用于募集含有 TIR 结构域的衔接蛋白,进行下游的信号转导^[8]。Toll 样受体识别 PAMP 在固有免疫中发挥作用,激活树突状细胞表达共刺激分子,将主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 二类分子携带的抗原表达于树突状细胞表面, T 细胞识别发挥适应性免疫应答,因此 Toll 样受体在固有免疫和适应性免疫应答中发挥桥梁作用^[9-10]。

1.2 TLR4 的两条信号传导通路

TLR4 识别配体发生在细胞表面,受体内化进行信号的传导。TLR4 是唯一可以激活两条信号通路的 TLR 受体: MyD88 依赖性信号通路和 MyD88 非依赖性信号通路^[11]。分别由 MyD88 和 TRIF 两种

衔接蛋白与受体结合激活下游信号,分别产生促炎细胞因子和干扰素,进而激活 T、B 淋巴细胞介导的适应性免疫应答,进一步杀伤入侵的病原微生物^[12]。

1.2.1 MyD88 依赖性信号通路

MyD88 依赖型信号通路是在质膜上介导除 TLR3 以外所有 TLR 的共同信号转导通路^[13]。髓样分化蛋白 88 (myeloid differential protein-88, MyD88) 是一种衔接蛋白,有两个特殊的结构域 N 端和 C 端。C 端含有 TLR 结构域,其作用是募集受体激活信号通路。N 端又称为死亡结构域,其与 IL-1R 相关激酶 4 (IL-1R related kinases-4, IRAK-4) 相互作用, IRAK-4 磷酸化 IRAK-1, IRAK-1 进一步激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor-associated factor 6, TRAF6)^[14]。TRAF6 是一种 E3 泛素连接酶, TRAF-6 与转化生长因子 β 活化激酶-1 (TAK1) 相互作用, TAK1 与 TAK1 结合蛋白 1 和 2 (TAB1 和 TAB2) 结合后。活化的 TAK1 进一步激活 NF- κ B 抑制蛋白激酶复合物 (IKK α 、 β 、 ϵ) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 进而激活 NF- κ B 和 AP-1 蛋白, 激活后的转录因子进入细胞核, 产生各种细胞因子和趋化因子, 如白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等^[15-17]。

1.2.2 MyD88 非依赖性信号通路

MyD88 非依赖性信号通路是内体发生的另一条信号转导通路。TLR4 通过衔接蛋白 TRAM 与 TRIF 结合后, 激活 TRIF, TRIF 与 TRAF3、TRAF6 以及受体相互作用蛋白 1 和 3 (RIP1、RIP3) 结合后, TRAF3 和 TRAF6 活化, 分别行使不同的激活通路^[18-19]。TRAF3 与 IKK ϵ 结合, 活化干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor3, IRF3), 一型干扰素 (interferon, IFN) 产生^[20]; TRAF6 在 RIP1 的作用下与 TAK1 结合, 激活 NF- κ B 和 MAPK 诱导细胞因子的产生^[12]。

2 TLR4/NF- κ B 在动脉粥样硬化发展中的作用

TLR4 作为天然免疫 TLR 家族中一员, 它的上调及其下游通路的激活在 AS 的发生中有着一定的地位。TLR4 在人和小鼠的 AS 过程中均有过表达,

主要在病变的巨噬细胞和内皮细胞内,参与 AS 的各个阶段^[21]。有研究发现,与 C57BL/6 小鼠相比,C3H/HeJ 小鼠在高胆固醇和饮食中具有抗 AS 的能力。这是由于 C3H/HeJ 小鼠在 TLR4 细胞质区存在点突变,导致 TLR4 无功能,因此 TLR4 可能是小鼠体内发生 AS 的一种重要因素^[22]。Michelsen 等^[23]人通过抑制 TLR4 和 MyD88 基因表达,显著降低 Apo-e^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化病变面积、斑块脂质含量、巨噬细胞浸润、内皮细胞对白细胞的黏附及循环促炎细胞因子,如 MCP-1、IL-12 等的循环水平。Edfeldt 等^[24]研究发现,TLR4 在人 AS 的内皮细胞、动脉粥样斑块上表达高度上调,因此 TLR4 在人 AS 的形成过程中有着重要的作用。

2.1 TLR4 在脂肪条纹形成中的作用

AS 是由于脂肪、血栓等在血管内皮沉积的一种慢性血管疾病。血管内皮具有抗炎、抗凝血的功能,在维持血管完整性方面有着重要的作用。脂质代谢障碍是 AS 的病变基础,它触发了由慢性炎症介导的免疫反应,导致血管内皮功能异常^[25]。

血脂中的低密度脂蛋白与内皮细胞相互作用是 AS 发生的开始。美国心脏协会将血脂中的 LDL 增加到 1.81~4.89 mmol/L 定义为高脂血症^[26]。由于血脂负荷,血脂中 LDL 增加后,LDL 被摄入内膜修饰为 ox-LDL。oxLDL 可激活 T 细胞,分泌细胞因子和黏附分子,使得单核细胞阻滞,与内皮细胞接触后形成巨噬细胞^[27]。oxLDL 的激活可促进巨噬细胞表面的 TLR4 表达上调,促炎巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,泡沫细胞的积累形成了脂肪条纹,是 AS 的第一个标志。Howell 等^[28]人对 TLR4 活性和 TLR4 缺陷的 C3H/HeN 小鼠巨噬细胞体外进行 oxLDL 诱导后,TLR4 活性的小鼠巨噬细胞分化为泡沫细胞的比例出现上调,此外,研究者在给予 oxLDL 诱导前,用 TLR4 单克隆抗体预处理 C3H/HeN 小鼠巨噬细胞,巨噬细胞向泡沫细胞分化的比例从 29%降到 13%,因此他们认为 TLR4 是 oxLDL 诱导巨噬细胞向泡沫细胞分化所必须的。然而 oxLDL 激活巨噬细胞表面 TLR4 和引发的炎症反应的确切机制尚不清楚。最新的一项研究表明髓样分化蛋白-2 (myeloid differentiation protein 2, MD2),巨噬细胞表面的一种受体,在 oxLDL 激活 TLR4 中发挥着重要的作用,oxLDL 可直接与 MD2 结合,诱导巨噬细胞 MD2/TLR4 复合物的形成和 TLR4/MyD88/NF- κ B 促炎级联而引起 TLR4 激活触

发炎症反应,并发现 MD2 缺乏或抑制可以阻止 AS 的发生^[29]。因此 MD2 的作用为 oxLDL 诱导炎症反应提供了机制基础。

单核细胞衍生的巨噬细胞是脂质斑块形成的主要细胞。Xu 等^[30]研究表明 TLR4 在人类和小鼠富含脂质的 AS 病变中优先在巨噬细胞表达。Stoletor 等^[31]给予斑马鱼高胆固醇饮食诱导血管脂质积累形成中,研究发现巨噬细胞摄取 LDL 需要 TLR4 参与。平滑肌细胞在 AS 形成的每一个阶段也起着重要的作用。Kiyani 等^[32]研究发现 oxLDL 通过与 TLR4 结合诱导平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 释放粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 与粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),提示 SMC 参与巨噬细胞的主动调节。Aviram 等^[33]研究发现 SMC 通过摄取 oxLDL,使其表面的 TLR4 上调,激活下游 NF- κ B 通路,并释放 IL-1 β 、TNF- α 等炎性细胞因子,促炎的 SMC 转化为泡沫细胞,加速脂肪条纹的形成。

2.2 TLR4 在动脉斑块形成中的作用

随着病变的发展,SMC 由静息状态迁移至内膜活化参与动脉斑块的形成,血管内膜发生增厚,SMC 是内膜增厚的主要类型细胞^[34]。有研究发现在 AS 脂质核心区 SMC 的 TLR4 表达上调,因此 TLR4 在动脉粥样斑块形成中起着重要的作用^[35]。

Michelsen 等^[23]用 Apo-E^{-/-}小鼠模型研究表明,TLR4 及其 MyD88 的缺失使得主动脉斑块的面积显著减小,降低了 AS 的严重程度。Björkbacka 等^[36]用 MyD88 缺失小鼠证明,TLR4 缺乏与冠状动脉斑块组成的改变有关,这种改变降低了促炎因子和趋化因子的表达。

2.3 TLR4 在 AS 病变后期的作用

在 AS 的病变后期,炎性细胞分泌的蛋白酶降解弹性蛋白、纤维蛋白、基质蛋白,斑块不稳定甚至发生破裂。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在动脉粥样斑块不稳定和破裂过程中发挥重要的作用。oxLDL 通过 TLR4/NF- κ B 依赖途径促进巨噬细胞释放 IL-8、IL-1 β 、TNF- α ,上调 MMP-9,加速斑块的破裂^[3]。

临床研究表明,急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 患者的破裂和易损斑块的巨噬细胞和淋巴细胞比稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SA) 患者的细胞高,提示免疫反应的激活与斑块破

裂和易损斑块进展有关。组织学研究表明 TLR4 在尸检获得的巨噬细胞浸润的冠状动脉斑块中高表达,表明 TLR4 参与动脉斑块的破裂过程^[37]。Yu 等^[38]通过抽取 AMI 患者破裂斑块局部标本,分离单核细胞,患者斑块周围浸润单核细胞的 TLR4 高于全身水平。说明 TLR4 在冠状动脉浸润性巨噬细胞中的表达可能是冠状动脉斑块失稳和破裂的重要因素。Montecucco 等^[39]给予 ApoE^{-/-}小鼠抗-apoA-1 抗体,研究发现该抗体通过 TLR4 途径导致中性粒细胞和 MMP-9 含量增加,胶原含量降低,进而增加动脉斑块的易损性,致小鼠的死亡率增加 23%。纤维连接蛋白含有的额外结构域 A (FN-EDA) 作为 TLR4 的内源性配体,可激活 TLR4 通路。Doddapattar 等^[40]对 Apo^{-/-}小鼠的研究结果表明, FN-EDA 富集的微环境是通过 TLR4 途径诱导的动脉粥样斑块的不稳定。

2.4 NF- κ B 在 AS 发病过程中的作用

炎症最重要的调节因子之一是转录因子 NF- κ B。NF- κ B 被认为是一种促 AS 的因子,它参与了 AS 形成过程中的多个病理过程^[41]。

人和动物模型的研究均表明了 NF- κ B 参与了 AS 的病变过程。Methe 等^[42]发现急性冠脉综合征和不稳定型心绞痛患者的外周血单核细胞和巨噬细胞的 NF- κ B 被激活,提示 NF- κ B 的激活是免疫介导的 AS 进展的一种信号机制。Tang 等^[43]用 siRNA 敲低 Apo-E KO 小鼠的 TLR4 后,NF- κ B 表达随之被抑制,同时血浆中 IL-1 β 、TNF- α 和 MCP-1 水平也显著降低。Wolfrum 等^[44]用 NF- κ B 抑制剂后,降低了 Apo-E^{-/-}小鼠主动脉根部动脉粥样硬化病变面积。

在 AS 病变的初期,oxLDL 激活内皮细胞发生炎症反应,NF- κ B 参与激活内皮细胞粘附分子如 e-选择素、血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecules-1, VCAM - 1)、细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM - 1),内皮细胞粘附分子通过与单核细胞的粘附作用,促进了 AS 的发生^[45]。Plotkin 等^[46]人给 Apo-E^{-/-}小鼠应用 NF- κ B 抑制剂后,减少了泡沫细胞的形成。

炎症介导的 VSMC 功能障碍导致动脉内膜增生是 AS 发生的关键一步。血管内皮损伤后,VSMC 由静息状态变为活化的过程中,NF- κ B 家族成员 p50、p65、p52、c-rel 和 RelB 出现上调,抑制蛋白发生下调。并且在 VSMC 激活后,巨噬细胞浸润与 VCAM-1、MCP-1 表达平行,血管经过长时间的受损,腔面

SMC 继续高表达 VCAM-1 和 MCP-1,巨噬细胞持续增多,逐渐形成动脉斑块^[47]。在对颈动脉狭窄患者的动脉粥样斑块研究中,NF- κ B 过度激活,FasL 表达,NF- κ B 参与促凋亡蛋白 Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 的转录调控,因此 NF- κ B/FasL 参与斑块不稳定的机制^[48]。

3 TLR4 作为靶点治疗 AS

AS 是作为一种其他心血管疾病的主要诱因,预防和治疗 AS 成为我们重点关注的问题。TLR4 因在 AS 的发生过程中有重要的作用,因此 TLR4 及其下游通路可作为潜在的治疗靶点。Shen 等^[49]研究发现,给予高脂饮食诱导的 AS 模型兔子相比于阿托伐他汀治疗组的 TLR4/NF- κ B 表达明显升高,因此阿托伐他汀可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 途径治疗 AS。Boekholdt 等^[50]对有冠状动脉粥样硬化的病人研究发现 TLR4Asp299Gly 多态性与疾病的发生有关。在使用普伐他汀治疗后,病人动脉内膜中膜厚度变薄,斑块减小;并且研究发现携带 TLR4Asp299Gly 基因的心血管事件风险低于非携带者,使携带该变异等位基因从普伐他汀的获益更多。有研究表明,联合使用阿托伐他汀和普罗布考对高脂饮食喂养的 Apo-E^{-/-}缺乏的小鼠 AS 作用比单独使用阿托伐他汀对 AS 的作用强,通过增加抑制 NF- κ B 调节的 TLR4,对 AS 的恢复具有一定的意义^[51]。

4 讨论

TLR4/NF- κ B 是固有免疫的一条重要通路,其介导的炎症反应在 AS 的形成、发展等各个阶段发挥重要的作用。近年来,越来越多的研究通过基因诱导、敲除等方法,证实了 TLR4 及其下游信号通路与 AS 发病的相关性,并且作为治疗 AS 的一个重要靶点。但目前还存在一些问题需要更深入研究: oxLDL/TLR4 通过上调巨噬细胞表面的 CD36 引起巨噬细胞的泡沫化,进而引起细胞因子的释放诱导炎症反应,但是并未有研究证实 TLR4 与细胞因子释放的直接作用机制,也未有研究表明 TLR4 在巨噬细胞脂质代谢中胆固醇蓄积中的作用;其次 TLR4 基因多态性与 AS 等心血管事件风险的发生关系存在着争议。有研究表明携带 TLR4Asp299Gly 患者给予他汀类药物治疗获益更多,因此 TLR4Asp299Gly 基因多态性对 AS 的发生有保护作用。

用,而也有研究发现 Asp299Gly 携带者男性患者心肌梗死风险是增加的,而女性无关联。因此需要更多的临床样本进一步阐明 TLR4 基因多态性与 AS 发生的关系。因此我们期望在今后的研究中,通过新发现为防治 AS 及 AS 的发生机制提供新见解。

参考文献:

- [1] Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The global burden of disease study and the preventable burden of NCD [J]. *Glob Heart*, 2016, 11(4): 393-397.
- [2] Tang YP, Liu Y, Fan YJ, et al. To develop a novel animal model of myocardial infarction: A research imperative [J]. *Animal Model Exp Med*, 2018, 1(1): 36-39.
- [3] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12): 708-715.
- [4] Wu MY, Li CJ, Hou MF, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034.
- [5] Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(5): 4-12.
- [6] 张红利, 贾春新, 李海鹏, 等. 参芍口服液调控 TLR4/MyD88 通路改善糖尿病大鼠心肌炎症损伤 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(8): 28-33.
- [7] Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition [J]. *Int Immunol*, 2009, 21(4): 317-337.
- [8] Crowley T, Fitzpatrick JM, Kuijper T, et al. Modulation of TLR3/TLR4 inflammatory signaling by the GABAB receptor agonist baclofen in glia and immune cells: relevance to therapeutic effects in multiple sclerosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 284.
- [9] Michaeli A, Mezan S, Kühbacher A, et al. Computationally designed bispecific MD2/CD14 binding peptides show TLR4 agonist activity [J]. *J Immunol*, 2018, 201(11): 3383-3391.
- [10] Li H, Wang X, Xu A. Effect of paclitaxel+hirudin on the TLR4-MyD88 signaling pathway during inflammatory activation of human coronary artery smooth muscle cells and mechanistic analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4): 1301-1317.
- [11] Li X, Li H, Dong X, et al. Expression of NF- κ B and TLR-4 is associated with the occurrence, progression and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12): 5850-5859.
- [12] Płóciennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzęcka K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(3): 557-581.
- [13] Zhu M, Yu K, Wang L, et al. Contribution of drugs acting on the TLRs/MyD88 signaling pathway on colitis-associated cancer [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(7): 363-368.
- [14] Guven-Maiorov E, Keskin O, Gursoy A, et al. The architecture of the TIR domain Signalosome in the Toll-like receptor-4 signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13128.
- [15] Daniele SG, Béraud D, Davenport C, et al. Activation of MyD88-dependent TLR1/2 signaling by misfolded α -synuclein, a protein linked to neurodegenerative disorders [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(376): 45.
- [16] Campolo M, Paterniti I, Siracusa R, et al. TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammasome activation in Parkinson's diseases *in vivo* model [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 236-247.
- [17] Zhang H, Shan Y, Wu Y, et al. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF-kappaB signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 93-100.
- [18] Shim DW, Heo KH, Kim YK, et al. Anti-inflammatory action of an antimicrobial model peptide that suppresses the TRIF-dependent signaling pathway via inhibition of Toll-like receptor 4 endocytosis in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126871.
- [19] Ewald SE, Lee BL, Lau L, et al. The ectodomain of toll-like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor [J]. *Nature*, 2008, 456(7222): 658-662.
- [20] Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, et al. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis [J]. *Vaccines (Basel)*, 2017, 5(4): 34.
- [21] Yang L, Gao C. MiR-590 inhibits endothelial cell apoptosis by inactivating the TLR4/NF- κ B pathway in atherosclerosis [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(3): 298-307.
- [22] Poggi M, Bastelica D, Gual P, et al. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6): 1267-1276.
- [23] Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29): 10679-10684.
- [24] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation [J]. *Circulation*, 2002, 105(10): 1158-1161.
- [25] Kanai H, Tsuchida A, Yano S, et al. Intraplatelet and urinary serotonin concentrations in systemic lupus erythematosus with reference to its clinical manifestations [J]. *J Med*, 1989, 20(5-6): 371-390.
- [26] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25): 3024-3025.
- [27] 张良, 韩丹, 赵诗萌, 等. ox-LDL 与单核巨噬细胞相互作用

- 促进动脉粥样硬化形成 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23 (4): 31-36.
- [28] Howell KW, Meng XZ, Fullerton DA, et al. Toll-like receptor 4 mediates oxidized LDL-induced macrophage differentiation to foam cells [J]. J Surg Res, 2011, 171(1): e27-e31.
- [29] Chen T, Huang W, Qian J, et al. Macrophage-derived myeloid differentiation protein 2 plays an essential role in ox-LDL-induced inflammation and atherosclerosis [J]. EBioMedicine, 2020, 53: 102706.
- [30] Xu XH, Shah PK, Faure E, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL [J]. Circulation, 2001, 104(25): 3103-3108.
- [31] Stoletov K, Fang LH, Choi SH, et al. Vascular lipid accumulation, lipoprotein oxidation, and macrophage lipid uptake in hypercholesterolemic zebrafish [J]. Circ Res, 2009, 104(8): 952-960.
- [32] Kiyan Y, Tkachuk S, Hilfiker-Kleiner D, et al. oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 66: 72-82.
- [33] Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants [J]. Mol Cell Biochem, 1998, 188(1-2): 149-159.
- [34] Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118 (4): 620-636.
- [35] Rice JB, Stoll LL, Li WG, et al. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(9): 1576-1582.
- [36] Björkbacka 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.
- [37] Mauriello A, Sangiorgi G, Frati S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45 (10): 1585-1593.
- [38] Yu XH, Zheng XL, Tang CK. Nuclear factor-kappaB activation as a pathological mechanism of lipid metabolism and atherosclerosis [J]. Adv Clin Chem, 2015, 70: 1-30.
- [39] Montecucco F, Brauersreuther V, Burger F, et al. Anti-apoA-1 auto-antibodies increase mouse atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial necrosis and mortality triggering TLR2 and TLR4 [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(2): 410-422.
- [40] Doddapattar P, Jain M, Dhanesha N, et al. Fibronectin containing extra domain a induces plaque destabilization in the innominate artery of aged apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(3): 500-508.
- [41] Bowman JD, Surani S, Horseman MA. Endotoxin, Toll-like receptor-4, and atherosclerotic heart disease [J]. Curr Cardiol Rev, 2017, 13(2): 86-93.
- [42] Methe H, Kim JO, Kofler S, et al. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome [J]. Circulation, 2005, 111(20): 2654-2661.
- [43] Tang YL, Jiang JH, Wang S, et al. TLR4/NF- κ B signaling contributes to chronic unpredictable mild stress-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0123685.
- [44] Wolfrum S, Teupser D, Tan M, et al. The protective effect of A20 on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice is associated with reduced expression of NF- κ B target genes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(47): 18601-18606.
- [45] Dimitriadis GK, Kaur J, Adya R, et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor-kappa beta and monocyte-endothelial adhesion [J]. Oncotarget, 2018, 9(24): 16678-16690.
- [46] Plotkin JD, Elias MG, Dellinger AL, et al. NF- κ B inhibitors that prevent foam cell formation and atherosclerotic plaque accumulation [J]. Nanomedicine, 2017, 13(6): 2037-2048.
- [47] Landry DB, Couper LL, Bryant SR, et al. Activation of the NF-kappa B and I kappa B system in smooth muscle cells after rat arterial injury. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 [J]. Am J Pathol, 1997, 151(4): 1085-1095.
- [48] Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, et al. NF-kappaB activation and Fas ligand overexpression in blood and plaques of patients with carotid atherosclerosis: potential implication in plaque instability [J]. Stroke, 2004, 35(2): 458-463.
- [49] Shen DZ, Xin SL, Chen C, et al. Effect of atorvastatin on expression of TLR4 and NF- κ B p65 in atherosclerotic rabbits [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(6): 493-496.
- [50] Boekholdt SM, Agema W, Peters RJ, et al. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events [J]. Circulation, 2003, 107(19): 2416-2421.
- [51] Guo X, Wang L, Xia X, et al. Effects of atorvastatin and/or probucol on recovery of atherosclerosis in high-fat-diet-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109(26): 1445-1453.

[收稿日期]2020-11-09