

## •文献综述•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-08-0648-05

## 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与动脉粥样硬化

任满意 综述, 隋树建 审校

(山东大学第二医院心内科, 山东省济南市 250033)

[关键词] 内科学; 肿瘤坏死因子; 凋亡诱导配体; 动脉粥样硬化

[摘要] 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体是肿瘤坏死因子家族新成员, 它能和五种受体包括两种死亡受体和三种诱骗受体结合, 分别能促进和抑制细胞凋亡。肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体可表达于参与动脉粥样硬化的各种细胞如内皮细胞、平滑肌细胞及各种炎症细胞, 发挥着促凋亡和抗凋亡的双重调节作用, 直接或间接地参与了动脉粥样硬化的发生和发展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关的凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL), 是由 Wiley 等于 1995 年首先发现并克隆成功的 TNF 家族新成员。TNF 家族另两位是 TNF- $\alpha$  和 FasL, 它们均可诱导细胞凋亡。以前对 TRAIL 的研究多集中在其通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥强大的抗肿瘤作用, 近年来, 越来越多的研究表明 TRAIL 及其受体也参与了动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生、发展。现就其作用综述如下。

## 1 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体

人的 TRAIL 基因定位于 3q26.1-26.2, 是编码含 281 个氨基酸的蛋白质, 属一类 II 型跨膜糖蛋白。TRAIL 广泛的表达于心脏、肝、脾、肺、肾、脑、结肠、前列腺、卵巢、睾丸、胎盘、骨骼肌和外周血淋巴细胞等多种正常组织细胞中。TRAIL 可与靶细胞表面的特异性受体结合, 从而选择性诱导转化细胞、肿瘤细胞和病毒细胞发生凋亡, 而对正常细胞没有明显的杀伤作用<sup>[1]</sup>。

## 2 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的受体

肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)受体共有 5 种: TRAIL-R1 即 DR4(death receptor 4)、TRAIL-R2 即 DR5(death receptor 5)、TRAIL-R3 即 DcR1(decy receptor 1)、TRAIL-R4 即 DcR2(decy receptor 2)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)。前两种属死亡受体; 后三种属诱骗受体。死亡受体的胞外域包含两个富含半胱氨酸的区域, 能特异性地结合 TRAIL。胞内域包含一个死亡域(death domain, DD), 过度表达 DR4、DR5 将会使细胞膜渗出、细胞核固缩、DNA 碎裂, 最后导致细胞凋亡。在人类多种组织都有死亡受体的表达, 包括肝、脾、肾、

心脏、胸腺、前列腺、睾丸、卵巢、子宫、胃肠道及外周血淋巴细胞<sup>[2]</sup>。DcR1 和 DcR2 各有一个带有 2 个富含半胱氨酸的结构域, 并藉此与 TRAIL 结合; 另外还有一个跨膜结构域, 但重要的是无胞内信号结构域, 因此他们对 TRAIL 的识别将阻止 TRAIL 与死亡受体结合, 故能阻断死亡信号的转导, 保护细胞免受 TRAIL 诱导的凋亡。他们在人类的许多组织尤其是非激活外周血白细胞、脾、胎肝和成人睾丸中均有表达, 但在大多数癌细胞株中不表达<sup>[3]</sup>。OPG 是一种糖蛋白的单聚体, 它的分泌型是一个由双硫键相连的分子量约为 110 kDa 的二聚体组成。OPG mRNA 在鼠肝、肺、心脏和肾脏, 在胃、小肠、皮肤和颅盖骨组织中表达水平较高; 在人类, 高水平 OPG mRNA 表达于肺、心脏、肾脏和胎盘。它具有抑制破骨细胞, 增加骨密度的作用, 在转基因小鼠中表达能使其脾肿大。OPG 属 TRAIL 可溶性的诱骗受体, 能通过抑制 TRAIL 和死亡受体结合来抑制 TRAIL 诱导的细胞凋亡作用<sup>[4]</sup>。

## 3 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体对参与动脉粥样硬化各细胞组分的影响

在 As 发生的过程中, 许多细胞如血管内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞及肥大细胞等都参与了其中, 发挥了重要作用。TRAIL 及其受体与它们有着错综复杂的关系, 直接或间接地参与了 As 的发生、发展。

### 3.1 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与内皮细胞

血管生成和动脉粥样斑块的形成过程中, 血管内皮细胞凋亡起着关键作用。在生理情况下, 内皮层是一个限制血栓形成、炎症细胞渗出及脂质进入血管壁的静止屏障, 内皮细胞的丢失将增加血管壁对脂质及炎症细胞的通透性, 诱导血管平滑肌增生, 促进血栓形成, 因此也促进动脉粥样斑块形成。研究证实, 内皮细胞不表达 TRAIL<sup>[5]</sup>。在离体实验中, mRNA 及蛋白表达分析表明, 人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, hUVEC)及人皮肤微血管内皮细胞(human dermal microvascular endothelial cell, hDMEC)表面均表达 DR4、DR5, 前者还表达 DcR2, 后者不表达, 前者 DR5 的表

[收稿日期] 2007-02-08 [修回日期] 2007-07-10

[作者简介] 任满意, 硕士研究生, 医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, 联系电话为 0531-85875465, E-mail 为 renmy@163.com。隋树建, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床和心脏彩色 B 超。联系电话为 0531-85875465, E-mail 为 suisj@163.com。

达程度比后者强。在用 20  $\mu\text{g/L}$  TRAIL 分别处理 hUVEC 和 hDMEC 后约 30% 发生凋亡, 而对照组仅为 7.8%。进一步研究表明, TRAIL 是通过 Fas 死亡结构域相关蛋白(fas associated death domain, FADD) 一半胱天冬酶 8 途径诱导正常人内皮细胞凋亡的。TRAIL 还可降解 I $\kappa$ B $\alpha$  激活核因子  $\kappa\text{B}$ (nuclear factor, NF- $\kappa\text{B}$ ), 从而促进炎症因子如 E 选择素、细胞间粘附分子 1 和白细胞介素 8(interleukin, IL-8) 的 mRNA 在内皮细胞表达。在体实验表明, 将 TRAIL 注射到联合免疫缺陷小鼠稳定的人皮肤移植体中, 病理学分析证实 TRAIL 能损伤移植物的上皮及血管。血管损害的原因是伴有中性粒细胞和单个核细胞局部浸润的内皮细胞的丢失或微血栓的形成。这具有重要的生物学意义, 因为在体内这种作用能通过继发的血栓形成和组织缺血而被放大<sup>[6]</sup>。

与之相反, Secchiero 等<sup>[7]</sup>通过流式细胞仪检测到人 hUVEC 及主动脉内皮细胞表面 DR4、DR5、DcR1、DcR2 均有表达。在血管内皮细胞 TRAIL 及其受体之间通过 PI3K 和 ERK1/2 途径相互作用。用 Akt 途径抑制剂 LY294002 和细胞因子处理的 hUVEC 中, 凋亡率明显上升, 达到 40% 以上, 同时检测半胱天冬酶 8 和半胱天冬酶 3 活性明显升高。这说明阻断 Akt 途径后内皮细胞对 TRAIL 介导的凋亡变得敏感。进一步分析表明 TRAIL 通过 ERK 途径诱导内皮细胞增生。LY294002 不能抑制 ERK 的激活, 表明 TRAIL 并不通过 PI3K/Akt 途径激活 ERK。不像 TNF, TRAIL 不能激活内皮细胞的核因子  $\kappa\text{B}$  途径。因此, 内皮细胞表达细胞间粘附分子 1、E 选择素和血管细胞粘附分子 1 不受 TRAIL 的影响。TRAIL 促进内皮细胞增生和存活的能力表明它及其受体在内皮细胞的生理过程中起着十分重要的作用。

在 Secchiero 之后, Alladina 等<sup>[8]</sup>进行了更深入的研究, 发现 TRAIL 的 4 种受体在 hUVEC 上均有表达, 但 DR5 和 DcR1 的表达更强一些。将 hUVEC 用不同浓度(3、30、100、300  $\mu\text{g/L}$ ) 的 TRAIL 处理后在含 1% FBS 的培养基中孵育 24 h, 结果和对照组相比, hUVEC 数量明显减少, 这说明 PI3K 抑制剂能使 hUVEC 对 TRAIL 诱导的凋亡变得更敏感。进一步研究发现, 抑制 PI3K 能减少 p-Akt 生成, 同时减少能抑制半胱天冬酶 8 生成的  $\epsilon$ -FLIP(flice-like inhibitory protein) 和抗凋亡因子 Bcl-2 的生成, 从而得出 TRAIL 是通过内在和外在途径诱导 hUVEC 凋亡的结论。如果不用磷酸酯酶 C 去破坏糖基化的磷酸酯酰肌醇连接的 TRAIL-R3, hMEC 和 hUVEC 均会耐受 TRAIL 诱导的凋亡<sup>[9]</sup>。

已有研究表明内皮细胞表达的 OPG 能通过与 TRAIL 结合阻止其与死亡受体结合, 从而抑制内皮细胞凋亡<sup>[10]</sup>。这对于保护血管内皮的完整性具有重要的意义。

### 3.2 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与平滑肌细胞

Boyle 等<sup>[11]</sup>研究了人的主动脉及冠状动脉中膜和颈 As 斑块中血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC), 发现其凋亡可能促进斑块破裂。在斑块中遭受凋亡的 VSMC 和血小板一样能产生凝血酶<sup>[12]</sup>, 这可进一步促进血栓的形成, 导致冠状动脉事件的发生。

实验表明, 小鼠肺动脉和主动脉中层 VSMC 能表达 TRAIL mRNA, 而其内层并不表达。培养来源于人肺动脉和主动脉中层的 VSMC, 检测发现有丰富的 TRAIL mRNA 及蛋白表达, 同时也可检测到死亡受体的表达。将重组人 TRAIL 加入到 <sup>51</sup>Cr 标记的人 VSMC 培养基中, 经过一夜孵育, 大约 10%~20% 的 VSMC 发生凋亡, 若将其与可溶的 DR5 受体蛋白共孵育, 则 TRAIL 介导的细胞毒作用将被抑制<sup>[5]</sup>。

Sato 等<sup>[13]</sup>检测人颈动脉斑块中 VSMC, 证实其表达 DR4、DR5、Fas 受体, 其中 DR5、Fas 的表达非常丰富, 而 DR4 却很微弱, 将重组人 TRAIL 与 VSMC 共孵育, 12 h 后可见大于 50% 的 VSMC 凋亡。免疫组织化学显示位于斑块纤维帽区域的 VSMC 表达 DR5, 而正常颈动脉壁不表达。将抗 TRAIL 抗体和抗 DR5 抗体分别加入到 T 细胞-VSMC 培养基中, 发现 VSMC 凋亡明显被抑制。研究结果提示, 抑制 TRAIL 或产生 TRAIL 的 CD4T 细胞, 恢复激活 DR5 的耐受性, 可能对不稳定型心绞痛和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 急性期治疗具有潜在的应用前景。

### 3.3 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与 T 淋巴细胞

研究人员分离颈动脉斑块中的 CD4T 细胞和 VSMC 并联合培养, 4 h 后发现 60%~70% 的 VSMC 死亡, 而对照组死亡的 VSMC 却很少。为了验证斑块来源的 T 细胞是否有能力诱导 VSMC 凋亡, 分离来源于急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 患者外周血中的 CD4T 细胞, 将其加入到 VSMC 中, 发现有 40%~50% 的 VSMC 凋亡, 进一步研究证实 VSMC 易遭受 T 细胞介导的凋亡, 并且来源于 ACS 患者的 CD4T 细胞有更高的细胞毒性, 阻断半胱天冬酶 8 或粒酶 B 能显著抑制 VSMC 凋亡。将 CD4T 细胞与转染了 DN(dominant negative)-FADD-GFP 或 GFP 质粒的 VSMC 分别孵育, 发现阻断 FADD 使 VSMC 凋亡率明显下降, 这些说明 CD4T 细胞通过死亡受体途径诱导 VSMC 凋亡。来源于 ACS 患者激活的 CD4T 细胞 TRAIL 的表达明显增高。在体实验表明, 炎症斑块能促进 CD4T 细胞的招募和滞留, 并且它的浸润与 TRAIL 的表达增强有关, 进一步研究发现 CD4T 细胞通过 TRAIL 途径使大量的 VSMC 凋亡<sup>[13]</sup>。

与上述结论不同, L·nemann 等<sup>[14]</sup>研究表明 TRAIL 能通过阻断钙离子内流直接抑制人类 T 细胞的激活。研究者分别用 30、100、300  $\mu\text{g/L}$  的人重组可溶性 TRAIL 与抗原特异性 T 细胞株共孵育, 24 h 后, 未检测到碎裂的 DNA 片段, 说明未发生凋亡。而人外周血单个核细胞中分离出来的未经干预的 CD3<sup>+</sup> T 细胞也能完全耐受 TRAIL 诱导的凋亡, 这表明在体外具有生物学活性的 TRAIL 不能杀死转化的人类 T 细胞。深入研究发现 TRAIL 通过和其受体相互作用阻断钙内流抑制 T 细胞增生, 减少 T 细胞激活。此外 TRAIL 还能抑制干扰素  $\gamma$  和白细胞介素 4 的产生。上述结果表明 TRAIL 在 As 的发生过程中可能起着一定的保护作用。

### 3.4 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与中性粒细胞

核酸酶保护分析法已经证明人外周血中性粒细胞表达

TRAIL、DR5、DcR1、mRNA,不表达 DR4、DcR2,其细胞表面表达 DR5、DcR1 蛋白<sup>[15]</sup>;但用逆转录聚合酶链反应却可检测出 DR4、DcR2 mRNA 表达<sup>[16]</sup>。当暴露于亮氨酸拉链标记的 TRAIL 后,中性粒细胞凋亡特异性地加速。TNF- $\alpha$  能使大约 30% 的中性粒细胞快速地失去 DcR1 的高水平表达,而干扰素  $\gamma$  却相反<sup>[17]</sup>。用核因子  $\kappa$ B 抑制剂支霉粘毒素处理中性粒细胞后,并未增强亮氨酸拉链标记的 TRAIL 的促凋亡效应,说明在人中性粒细胞 TRAIL 并不激活核因子  $\kappa$ B 途径。经过 TRAIL 处理的人中性粒细胞也不诱导化学趋化应答。上述情况表明 TRAIL 介导的中性粒细胞的凋亡在炎症调节方面起了一定的作用,并且阐明了一种将其从炎症区域清除的机制<sup>[15]</sup>。这可能对减轻斑块中的炎症并增强其稳定性有一定作用。

### 3.5 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与单核巨噬细胞

迄今为止,关于 TRAIL 及其受体是否在 As 斑块巨噬细胞中表达及其对 VSMC 凋亡和斑块破裂的作用,国内外均未见报道。巨噬细胞能诱导培养的人和鼠的 VSMC 凋亡<sup>[18]</sup>,因为人平滑肌细胞能表达 Fas,而巨噬细胞可表达 FasL<sup>[19]</sup>。研究表明,和颈动脉稳定斑块相比,不稳定斑块 TRAIL 表达显著增高。免疫组织化学定位于脂质核心与中膜的交界处、斑块肩部,且周围有大量炎症细胞浸润<sup>[20]</sup>。据此可推测 TRAIL 作为 TNF 家族成员之一,在 VSMC 及巨噬细胞也存在着类似于 Fas/FasL 的表达,很可能通过巨噬细胞表达 TRAIL,诱导表达 TRAIL 死亡受体的 VSMC 凋亡从而促进斑块破裂。

### 3.6 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体与肥大细胞

肥大细胞(mast cell, MC)是血管形成所涉及的炎症细胞的一种类型<sup>[21]</sup>。在人冠状动脉粥样病变中,MC 出现在新生血管的内膜附近<sup>[22]</sup>。也可见于滋养血管的外膜附近<sup>[23]</sup>。这表明它们促进新生血管的生成。而斑块内的新生血管形成和出血将促进斑块进展<sup>[24,25]</sup>。研究表明肥大细胞通过释放碱性纤维母细胞生长因子在血管生成及冠状动脉粥样硬化斑块的进展中起着重要作用<sup>[26]</sup>。在破裂的斑块及稳定的 As 斑块肩部均可发现 MC,而且不稳定冠状动脉综合征与罪犯病变部位 MC 数量增长有关。激活的 MC 能分泌中性蛋白酶和 TNF- $\alpha$ ,前者能降解细胞外基质,后者能刺激巨噬细胞合成基质金属蛋白酶 9,进而促进基质降解,最终促进斑块破裂,冠状动脉综合征进展<sup>[27,28]</sup>。因此抑制 MC 脱颗粒可能阻止冠状动脉事件的发生。

流式细胞仪检测表明人类 MC 表达 TRAIL 受体,其中主要表达 TRAIL-R2, TRAIL-R1 表达量少,TRAIL-R3 的表达量随 MC 的来源不同而改变,TRAIL-R4 无表达。但是这四种受体的 mRNA 均有表达。将脐血 MC 或人 MC-1 分别和 500、250  $\mu$ g/L 的可溶性 TRAIL 共孵育 48 h,通过 PI 染色测 MC 活性。结果脐血 MC 从 75.8%  $\pm$  2.8% 下降到 56.7%  $\pm$  6.0% ( $P < 0.05$ ),人 MC-1 从 83.0%  $\pm$  3.4% 下降到 46.9%  $\pm$  12.8% ( $P < 0.05$ ),在 24 h 后人 MC-1 活性明显地从 89.6%  $\pm$  2.0% 降到 67.6%  $\pm$  6.5%,表明人 MC-1 对 TRAIL 比脐血 MC 更敏

感。研究发现活性下降的原因是 TRAIL 能够诱导人类 MC 凋亡,同时无活性的半胱天冬酶原 3 数量明显下降,激活的半胱天冬酶 3 水平上升,这表明半胱天冬酶 3 的激活参与了 TRAIL 诱导凋亡机制的发生<sup>[29]</sup>。

## 4 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其受体对动脉粥样硬化性疾病的影响

### 4.1 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其死亡受体与动脉粥样硬化性疾病

Hernandez 等<sup>[30]</sup>研究了颈动脉斑块中 TRAIL 及其死亡受体之间的关系。经检测有 10%~25% 的内皮细胞、VSMC、巨噬细胞及 T 细胞发生凋亡,TRAIL 及半胱天冬酶 3 及半胱天冬酶 8 在颈动脉斑块复合物中均有表达。各正常颈动脉内膜相比,斑块周边增厚的内膜表达 TRAIL 及半胱天冬酶 8 明显升高,这表明 TRAIL 及半胱天冬酶在颈 As 斑块形成中起着重要作用,抑制其表达将能减轻斑块的不稳定性。

晚近,Nakajima 等<sup>[31]</sup>研究了 TRAIL 在 AMI 病人外周血单个核细胞的表达情况,发现与正常对照组及心肌梗死 7 天后相比,TRAIL 在 AMI 急性期的蛋白表达明显上升,而且 mRNA 表达在急性期明显高于对照组,TRAIL 蛋白在 AMI 病人 CD4<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> 细胞上表达显著高于正常组,免疫组织化学证实 TRAIL-R1 及 R2 在人心肌细胞上表达,这表明表达在 CD4<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> 细胞上的 TRAIL 可能诱导了 AMI 后心肌细胞的凋亡。最近,Michowitz 等<sup>[32]</sup>将研究对象分成 3 组,其中 ACS 组 40 人,稳定型心绞痛组 28 人,正常对照组 20 人,研究这 3 组血清可溶性 TRAIL 的表达及其与 C 反应蛋白的关系,结果发现 ACS 组可溶性 TRAIL 表达水平明显低于其他两组,与 C 反应蛋白成负相关关系。这说明低水平表达的 TRAIL 对 ACS 患者斑块的稳定性可能起着一定的保护作用。

文献[32]报道了 TRAIL 及 DR5 在实验性兔 As 病变中的表达,发现 As 组血清中可溶性 DR5 浓度水平明显高于正常组及实验前水平,可溶性 TRAIL 浓度无明显改变。免疫组织化学结果显示:As 组兔腹主动脉 TRAIL、DR5 蛋白表达强度和范围较正常组明显增加,主要群集于中膜、脂质沉积处、斑块纤维帽处。从而部分证实了 TRAIL 和 DR5 可能是 As 的重要因子,TRAIL 和 DR5 在 As 的发生和发展中起一定促进作用,TRAIL 可能通过死亡受体途径诱导细胞凋亡参与了 As 的发病过程。

### 4.2 骨保护素与动脉粥样硬化性疾病

Jono 等<sup>[33]</sup>研究了 201 例稳定型心绞痛病人血清 OPG 水平,发现其与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的出现和严重程度有关,受累冠状动脉越多,OPG 血清水平越高,表明 OPG 参与 CAD 的进展。这一结论被 Rhee 等<sup>[34]</sup>进一步证实。与稳定型 CAD 相比,AMI 病人血清 OPG 水平更高<sup>[35]</sup>。Schoppet 等<sup>[36]</sup>对 398 例经冠状动脉造影证实为 CAD 的高加索男人进行了研究,不仅得出了与上述一致的结论,而且还发现,OPG 水平在老龄及糖尿病病人明显升高。一项大样本(915 人)长时间(10 年)随访的研究表明,OPG 和大量的血管危险因素呈强相关关系包括年龄、糖尿病、炎症标志物、慢性

感染和吸烟,它也和颈动脉粥样硬化严重程度以及十年的进展显著相关。血清高水平的 OPG 是 As 进展以及心血管疾病开始的独立危险因素<sup>[37]</sup>。

另一项对 OPG 基因 T950C 的多态性研究,进一步证实了 OPG 与 CAD 的相关性<sup>[38]</sup>。这项针对日本男性 CAD 及 ACS 患者的研究表明,这两类人群 C/C 基因型出现频率高,是 ACS 独立危险因素。因此,OPG 基因多态性在 CAD 尤其是 ACS 的发病中起着重要作用。

骨保护素(OPG)除了与 CAD 密切相关外,还与外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)有关。对照组相比,血浆 OPG 浓度在发生缺血性溃疡的 PAD 病人明显高于对照组,且和 PAD 病变的严重程度呈正相关<sup>[39]</sup>。

最近,Guldiken 等<sup>[40]</sup>研究了 51 例急性缺血性脑卒中患者血清 OPG 水平,发现其升高与大血管病变这一亚型相关,表明 OPG 可能在动脉血栓形成性脑卒中中起着重要作用,但其确切机制还不十分明了。

## 5 结语

综上所述,作为 TNF 家族新成员,TRAIL 能和 5 种受体包括两种死亡受体和 3 种诱骗受体结合,分别发挥促细胞凋亡及抗细胞凋亡作用。它们之间的相互作用是错综复杂的,死亡受体与诱骗受体相互拮抗,在体内形成动态平衡,可能是正常组织比肿瘤组织不易遭受 TRAIL 诱导的凋亡的原因。TRAIL 及其受体在 As 中的作用是复杂的,具有两面性,其直接和间接作用均已在基础和临床实验中得到证实,但是这些研究只是局限于 TRAIL 的某些受体,譬如,基础研究更多的侧重 TRAIL 及其死亡受体的研究,而对诱骗受体研究较少;临床研究更多的侧重 TRAIL 及 OPG 的研究,对于死亡受体及 DcR1、DcR2 研究较少。因此,进行多角度全方位的机制研究对于充分理解 TRAIL 及其受体在 As 中作用是十分必要的;在研究手段上,在与 As 有关的药物如他汀类的干预研究方面,国内外均未见报道。总之,对 TRAIL 及其受体在 As 领域的进行充分研究将为其未来与 As 有关疾病的诊断和治疗指明新的方向。

## [参考文献]

[1] Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, Donahue CJ, Moore A, Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271** (22): 12 687-690.

[2] Walczak H, Degli-Esposti MA, Johnson RS, Smolak PJ, Waugh JY, Boiani N, et al. TRAIL-R2: a novel apoptosis-mediating receptor for TRAIL [J]. *Embo J*, 1997, **16** (17): 5 386-397.

[3] Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, Huang A, Skubatch M, Baldwin D, et al. A novel receptor for Apo2/TRAIL contains a truncated death domain [J]. *Curr Biol*, 1997, **7** (12): 1 003-006.

[4] Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273** (23): 14 363-367.

[5] Gochuico BR, Zhang J, Ma BY, Marshak-Rothstein A, Fine A. TRAIL expression in vascular smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, **278** (5): L1 045-050.

[6] Li JH, Kirkiles-Smith NC, McNiff JM, Pober JS. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2003, **171** (3): 1 526-533.

[7] Secchiero P, Gonelli A, Carnevale E, Milani D, Pandolfi A, Zella D, et al. TRAIL promotes the survival and proliferation of primary human vascular endothelial cells by activating the Akt and ERK pathways [J]. *Circulation*, 2003, **107** (17): 2 250-256.

[8] Alladina SJ, Song JH, Davidge ST, Hao C, Easton AS. TRAIL-induced apoptosis in human vascular endothelium is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt through the short form of cellular FLIP and Bcl-2 [J]. *J Vasc Res*, 2005, **42** (4): 337-347.

[9] Pan G, Ni J, Wei YF, Yu G, Gentz R, Dixit VM. An antagonist decoy receptor and a death domain-containing receptor for TRAIL [J]. *Science*, 1997, **277** (5 327): 815-818.

[10] Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, La Malfa T, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels [J]. *Osteoporos Int*, 2004, **15** (5): 389-395.

[11] Boyle JJ, Bowyer DE, Weissberg PL, Bennett MR. Human blood-derived macrophages induce apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (9): 1 402-407.

[12] Flynn PD, Byrne CD, Baglin TP, Weissberg PL, Bennett MR. Thrombin generation by apoptotic vascular smooth muscle cells [J]. *Blood*, 1997, **89** (12): 4 378-384.

[13] Sato K, Niessner A, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, Weyand CM. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque [J]. *J Exp Med*, 2006, **203** (1): 239-250.

[14] Lunemann JD, Waiczies S, Ehrlich S, Wendling U, Seeger B, Kamradt T, et al. Death ligand TRAIL induces no apoptosis but inhibits activation of human (auto) antigen-specific T cells [J]. *J Immunol*, 2002, **168** (10): 4 881-888.

[15] Renshaw SA, Pamar JS, Singleton V, Rowe SJ, Dockrell DH, Dower SK, et al. Acceleration of human neutrophil apoptosis by TRAIL [J]. *J Immunol*, 2003, **170** (2): 1 027-033.

[16] Daigle I, Simon HU. Alternative functions for TRAIL receptors in eosinophils and neutrophils [J]. *Swiss Med Wkly*, 2001, **131** (17-18): 231-237.

[17] Kamohara H, Matsuyama W, Shimozato O, Abe K, Galligan C, Hashimoto S, et al. Regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptor expression in human neutrophils [J]. *Immunology*, 2004, **111** (2): 186-194.

[18] Wu GS, Burns TF, McDonald ER 3rd, Jiang W, Meng R, Krantz ID, et al. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene [J]. *Nat Genet*, 1997, **17** (2): 141-143.

[19] Hodis HN, Mack WJ, Barth J. Carotid intima-media thickness as a surrogate end point for coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1996, **94** (9): 2 311-312.

[20] Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, Afek A, Abashidze A, Ben Gal Y, et al. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45** (7): 1 018-024.

[21] Norby K. Mast cells and angiogenesis [J]. *Apmis*, 2002, **110** (5): 355-371.

[22] Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Mast cells accompany microvessels in human coronary atheromas: implications for intimal neovascularization and hemorrhage [J]. *Atherosclerosis*, 1996, **123** (1-2): 123-131.

[23] Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery [J]. *Circulation*, 1999, **99** (3): 361-369.

[24] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349** (24): 2 316-325.

[25] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, **108** (14): 1 664-672.

[26] Lappalainen H, Laine P, Pentikainen MO, Sajantila A, Kovanen PT. Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (10): 1 880-885.

(上接第 651 页)

- [27] Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, Piek JJ, Koch KT, Becker AE, et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32** (3): 606-612.
- [28] 江一峰, 殷莲华, 金惠铭. 肥大细胞和类胰蛋白酶与心血管疾病 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (1): 80-82.
- [29] Berent-Maoz B, Piliponsky AM, Daigle I, Simon HU, Levi-Schaffer F. Human mast cells undergo TRAIL-induced apoptosis [J]. *J Immunol*, 2006, **176** (4): 2 272-278.
- [30] Hernandez A, Xue XY, Westerband A, Killewich LA, Hunter GC. TRAIL mediated apoptosis increases carotid plaque vulnerability [J]. *Stroke*, 2000, **32**: 360.
- [31] Nakajima H, Yanase N, Oshima K, Sasame A, Hara T, Fukazawa S, et al. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction [J]. *Jpn Heart J*, 2003, **44** (6): 833-844.
- [32] 费玲, 隋树建, 任满意, 许复郁, 刘伟华, 杜贻萌. 实验性兔动脉粥样硬化病变中 TRAIL、DR5 的表达及意义 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2007, **45** (2): 135-138.
- [33] Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2002, **106** (10): 1 192-194.
- [34] Rhee EJ, Lee WY, Kim SY, Kim BJ, Sung KC, Kim BS, et al. Relationship of serum osteoprotegerin levels with coronary artery disease severity, left ventricular hypertrophy and C-reactive protein [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, **108** (3): 237-243.
- [35] Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, Saporito F, Sardella A, Passaniti M, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, **109** (4): 389-395.
- [36] Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88** (3): 1 024-028.
- [37] Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2004, **109** (18): 2 175-180.
- [38] Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Tanaka N, Kato R, Nakamura H, et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and coronary artery disease in Japanese men [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **187** (1): 215-217.
- [39] Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **182** (1): 175-180.

(此文编辑 李小玲)