

动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路

彭毅¹, 邵紫韞² 综述, 丁世芳¹ 审校

(中国人民解放军广州军区武汉总医院 1. 心内科, 2. 科训科, 湖北省武汉市 430070)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 细胞因子; 信号转导通路

[摘要] 动脉粥样硬化是血管壁的慢性炎症性疾病, 炎症反应在动脉粥样硬化的不同阶段均具有重要地位。作为重要炎症介质的细胞因子在动脉粥样硬化中可由多种活化细胞分泌, 同时这些细胞因子又可激活不同类型细胞, 在动脉粥样硬化中发挥关键作用。细胞因子通过其相关信号通路实现生物学功能, 这些通路包括核因子 κ B 通路、c-Jun 氨基端激酶/活化子 1 通路、Janus 激酶/信号转导活化子和转导子通路、Sma 和 Mad 同源物通路和 Toll 样受体/髓性分化因子 88 通路。目前人们已经对动脉粥样硬化中的细胞因子及相关信号通路的作用进行了广泛研究, 并在筛选作为预测临床血管事件风险的可溶性细胞因子和探索靶向于细胞因子及其相关信号通路的新型治疗方法等方面取得了重大的进展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化是冠状动脉疾病、脑卒中和周围动脉疾病等血管性疾病的病理基础。目前认为, 动脉粥样硬化是由单核/淋巴细胞粘附并激活内皮细胞 (endothelial cell, EC) 而开启的一种慢性炎症性疾病^[1]。动脉粥样斑块的形成过程是低密度脂蛋白在血管内皮下聚集, 而后白细胞渗出、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖以及大量结缔组织形成的病理过程。Hansson 等首先发现动脉粥样斑块中有 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 的存在, 随后由于免疫组织化学、原位杂交和逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 等技术的应用, 动脉粥样斑块内大量的细胞因子被陆续发现。这些细胞因子包括: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL)、血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 等^[2]。本文总结了动脉粥样硬化中细胞因子及相关信号通路的作用, 并对其临床应用进行展望。

1 细胞因子与动脉粥样硬化

Stanley Cohen 于 1974 年第一次引入了“细胞因子”这个词。1989 年, Balkwill 和 Burke 将细胞因子定义为“一组可由体内多种细胞产生, 参与一系列疾病的病理生理过程, 具有作为治疗靶点潜力的细胞蛋白调节因子, 包括淋巴因子、单核因子、白细胞介素和干扰素等”。目前发现的细胞因子包括 50 多种参与细胞间信号传递的因子, 它们参与调节生长、泌乳、肥胖、造血等多种基本生物学过程。细胞因子具有一些共性: ①多效性: 一种细胞因子可以激活多种细胞反应, 其效应主要取决于所激活细胞的类型、时间和环境; ②协同性:

两种细胞因子联合作用可以明显增强二者活性; ③它们以自分泌、旁分泌方式发挥作用: 细胞因子通过其受体, 可以作用于分泌该细胞因子的自身细胞或邻近的细胞; ④细胞因子常共用同一受体亚单位: 如 IL-2 家族的成员, 包括 IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 共用 IL-2 受体 α 链, IL-6 家族细胞因子共用 gp130 亚单位, 而 IL-10 受体 2 亚单位为 IL-10 相关性细胞因子 IL-22 和 IL-26 所共用^[3]。

细胞因子可根据其促炎和抗炎性进行分类, 其中促炎细胞因子包括 TNF、IL-1、IL-12、IL-18、IFN- γ 等, 抗炎细胞因子包括 IL-4、IL-10、IL-13、生长转化因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等。目前的研究提示, 上述促炎细胞因子均具致动脉粥样硬化的作用。TNF- α 缺失的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的实验研究发现, 在这些小鼠的动脉管内, 动脉粥样斑块的大小比对照载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的斑块明显减小, 且其斑块内表达的细胞间粘附分子 1 (intracellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞间粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 均减少^[4]。在载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠腹腔内注射 IFN- β 可以促进动脉粥样硬化水平^[5]。值得注意的是, 尽管动脉粥样硬化是慢性炎症性疾病, 但并不是所有的抗炎细胞因子均具有抗动脉粥样硬化作用。研究表明, 抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-13 具有致动脉粥样硬化作用, 其致动脉粥样硬化的机制目前尚不清楚, 推测与其诱导血管内皮细胞粘附分子表达增加, 从而加重病变部位炎性细胞浸润有关。多项研究表明, TGF- γ 和 IL-10 具有明确的抗动脉粥样硬化作用。Grainger 等首先报道了在中晚期动脉粥样硬化患者循环内 TGF- β 水平明显下降, 且 TGF- β 1 缺陷小鼠喂养致动脉粥样硬化饮食后, 其动脉粥样硬化程度较对照组加重^[2]。在颈动脉粥样硬化的 LDLR^{-/-} 小鼠 (即敲除 LDL 受体的小鼠模型, 也是一种动脉粥样硬化动物模型) 中给予携带 IL-10 基因的腺病毒, 可以有效阻止动脉粥样硬化的发生发展, 而且在 LDLR^{-/-} 小鼠中活化 T 细胞过量表达 IL-10 可以减轻动脉粥

[收稿日期] 2007-07-04

[修回日期] 2007-12-02

[作者简介] 彭毅, 硕士研究生, 医师, E-mail 为 pengy1978@163.com。邵紫韞, 硕士研究生, 医师, 主要从事内科临床工作。通讯作者 丁世芳, 主任医师, 教授, 主要从事心血管内科临床与研究工作。

样硬化程度。最近的研究发现白细胞源性的 IL-10 在调节斑块细胞和胶原成分等方面也具有一定意义^[6]。

2 细胞因子相关信号通路及其在动脉粥样硬化中的作用

不同细胞因子发挥生物学功能均是通过与细胞膜表面受体相互作用,经过跨膜信号转导活化细胞内的相关信号通路,最终促进靶基因的表达。介导细胞因子生物学活性的信号通路在动脉粥样硬化的发生、发展中具有重要作用,并且通路中的某些信号转导蛋白分子是治疗动脉粥样硬化很有前景的靶点。

2.1 核因子 κ B 信号通路

核因子 κ B (nuclear factor- κ B) 信号通路是促炎细胞因子(包括 TNF- α 、IL-1 和 IL-18 等)激活细胞的主要信号通路之一。这条通路激活后可以调节编码促炎细胞因子、粘附分子、趋化因子、生长因子以及环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等基因的表达。核因子 κ B 是一种由 Rel 家族蛋白(包括 p50 和 p65)构成的同源或异源性二聚体转录因子。核因子 κ B 在没有被活化时是与存在于细胞质中的 κ B 抑制子 (inhibitor of κ B/ β , I κ B/ β) 结合的。促炎细胞因子通过不同的途径首先激活 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合体。IKK 包括两种激酶 IKK1/IKK α 、IKK2/IKK β 和一种叫做核因子 κ B 核心调节子 (NF- κ B essential modifier, NEMO) 的调节蛋白(也被叫做 IKK γ)。IKK 活化后可以磷酸化 I κ B/ β 氨基端的特异性丝氨酸残基,而后磷酸化的 I κ B 进而泛素化,并导致其被 26S 蛋白酶所降解。核因子 κ B 在这之后可以从核因子 κ B-I κ B 复合体中游离出来,并从细胞质中移位到细胞核,与特异基因的 κ B 增强子元件结合促进该基因转录。核因子 κ B 的靶基因包括编码 I κ B α 的基因,而 I κ B α 的表达则可以负反馈调节核因子 κ B 的活性^[7]。

研究发现,活化的核因子 κ B 存在于动脉粥样硬化病灶的平滑肌细胞、巨噬细胞、EC 等多种细胞中。给予 LDLR^{-/-} 小鼠高脂饮食后,研究者们早期即可在其主动脉根部发现内皮细胞内核因子 κ B 的活化,而该部位在接下来的观察中将发展成为动脉粥样斑块^[8]。尽管过去的研究表明抑制核因子 κ B 的活化可以抑制动脉粥样硬化的发生,但 Kanters 等人在 LDLR^{-/-} 小鼠中特异性敲除其巨噬细胞中的 IKK2,抑制核因子 κ B 的活化,却意外发现这加重了小鼠动脉粥样硬化程度。Kanters 等研究与上述发现相反,他们发现敲除巨噬细胞核因子 κ B 后并没有像巨噬细胞内 IKK2 缺失的小鼠那样促进斑块发展,而是减轻了斑块的损伤程度。这种矛盾关系可能与核因子 κ B 信号通路参与多种细胞因子的生成相关,包括致动脉粥样硬化细胞因子和抗动脉粥样硬化因子的生成。与 IKK2 缺失相比较,尽管在核因子 κ B 缺失的巨噬细胞内 T 核因子 α 的表达增加,但其它主要的致动脉粥样硬化因子如 MCP-1 的表达下调,同时主要的抗动脉粥样硬化因子如 IL-10 上调。MCP-1 的下调和 IL-10 的上调均可以限制斑块的扩展。另外,在体外实验中用脂多糖 (lipopolysaccharide,

LPS) 刺激核因子 κ B 缺失的巨噬细胞,其表面的 A 类清道夫受体 (scavenger receptor class A, SR-A) 表达明显减少,因而摄取氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 减少,这也可能是其抗动脉粥样硬化的机制之一^[9]。目前推测,核因子 κ B 活性受到抑制后表现出致动脉粥样硬化还是抗动脉粥样硬化的效应可能与其受抑制的程度相关。

2.2 κ Jun 氨基端激酶/活化子 1 信号通路

活化子蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 是由 Fos (κ Fos、FosB、Fra-1 和 Fra2)、Jun (κ Jun、JunB、JunD) 或激活转录因子 2 (activating transcription factor, ATF) 亚单位构成的同源或异源二聚体转录因子。AP-1 中的 κ Jun 蛋白可被 κ Jun 氨基端激酶 (κ Jun NH₂-terminal kinases, JNK) 磷酸化,从而使 AP-1 二聚体的转录活性明显增强。JNK 属于应激活蛋白激酶家族,由于其 mRNA 的剪接方式的不同,可以产生 10 种异构体,其中三种基因产物——JNK1、JNK2、JNK3 可以被表达。JNK1 和 JNK2 具有广泛的组织分布,而 JNK3 主要表达于神经元细胞、心肌细胞和睾丸内。靶向敲除编码 JNK1 或 JNK2 的基因会导致胸腺细胞选择的异常,并使 T 淋巴细胞不能分化以及发挥效应。JNK3 敲除的小鼠表现出对神经元细胞凋亡的抵抗,说明 JNK 参与部分特殊情况下的细胞程序性死亡。许多促炎基因包括编码 TNF- α 、IL-2、IL-6、E-选择素、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 和 COX-2 等的基因表达均受到 JNK 通路的调节。JNK 首先活化 AP-1,AP-1 再通过与其它结合在上述基因的顺式反应元件上的转录因子的相互作用加强基因的转录表达^[10]。

近来的研究表明,与载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠比较,JNK2 缺失的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化损害明显减少。介导这种现象的 JNK2 可能是白细胞源性的,而不是血管细胞源性的,因为将载脂蛋白 E^{-/-} JNK2^{-/-} 小鼠的骨髓移植到载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠体内时,该小鼠的动脉粥样硬化损伤将一定程度减轻,而将载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的骨髓移植到载脂蛋白 E^{-/-} JNK2^{-/-} 小鼠体内,后者动脉粥样硬化损伤的程度与载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠没有明显差别^[11]。

2.3 Janus 激酶/信号转导活化子和转导子信号通路

Janus 激酶 (Janus kinases, JAK) 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。活化的 JAK 可以磷酸化细胞因子受体的胞浆内段,从而使其为含有 SH2 结构域的信号蛋白提供坞位。JAK 的酪氨酸磷酸化底物是信号转导活化子和转导子 (signal transduction activator and transducers, STAT) 家族成员。在受体的参与以及酪氨酸磷酸化后,STAT 被激活,而后这些分子移位入核并开启基因的表达。这一信号通路最开始是在研究 IFN 活化的信号通路中发现的,但后来发现大量的细胞因子、生长因子和激素均能激活 JAK 和/或 STAT 蛋白。IL-6 可以结合 IL-6 受体的 α 链和 gp130,而后激活 JAK1 和 STAT3。IFN- α 激活 JAK1 和 JAK2 后通常再激活 STAT 蛋白。IL-10 可以通过其不同的受体 IL-10R1 和 IL-10R2 分别激活与它们相连的 JAK1 和 Tyk2^[12]。

就免疫调节而言,STAT4 和 STAT6 在 Th 细胞的分化中具有关键性的作用。IL-4 可以活化 STAT6 并促进 Th 细胞向

Th2 型分化。IL-12 活化 STAT4, 并促使 Th 细胞向 Th1 型分化。在动脉粥样硬化过程中, 参与炎症反应的 Th 细胞主要是 Th1, 其特点是产生丰富的致动脉硬化细胞因子 IFN- α 。另一方面, Th2 可能同样具有致动脉粥样硬化作用。因此, STAT4 和 STAT6 均可成为治疗动脉粥样硬化的靶点^[13]。研究发现, 他汀类药物对心血管疾病具有降脂作用以外的收益, 能够阻断 STAT4 的活化以及抑制 IFN- α 诱导的 II 型主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex II) 的表达, 从而抑制 Th1 介导的疾病。其它药品如雷帕霉素和利索茶碱均能阻断 STAT4 的活化。近来的研究表明, 己酮可可碱, 一种利索茶碱的甲基黄嘌呤衍生物 (methylxanthine derivative of lisofylline) 对载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化具有保护性作用, 这也与其减少 Th 细胞向 Th1 型分化有关^[12, 14]。

2.4 Sma 和 Mad 同源物信号通路

传递 TGF- α 信号的分子属于 Sma 和 Mad 同源物 (Sma and Mad homologue, Smad) 家族蛋白。Smad 是 TGF- α I 型和 II 型受体的底物, 这两种受体的胞浆内段均具有丝/苏氨酸激酶活性。I 型受体识别并磷酸化 Smad2 和 Smad3, 后两者可以结合 Smad4 从而构成一个复合体参与转录因子的募集和结合 DNA。Smad3 可能具有拮抗炎症的作用, 因为它可抑制 AP-1 的活性, 从而在 TGF- α 依赖性血管炎症的抑制作用中具有重要作用。细胞内还存在抑制性 Smads (inhibitory Smads, I-Smads) 如 Smad6 和 Smad7, 它们与活化的 TGF- α 受体结合后可以干扰 Smad2 和 Smad3 的结合。INF- α 可以诱导 Smad7 的表达从而负反馈调节 TGF- α /Smad 信号通路^[15]。近来有关动脉粥样硬化的研究提示 TGF- α 信号通路在防止斑块内过度的炎症、胶原内容物的丢失以及诱导调节免疫中均有重要作用。免疫组织化学和 RT-PCR 对人类粥样斑块的研究表明 Smad2、Smad3 和 Smad4 在纤维脂质损伤内的巨噬细胞和平滑肌细胞中均有表达。另有研究表明, 在载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的主动脉窦中检测到磷酸化的 Smad2, 这说明 TGF- α 在动脉粥样硬化中是被激活的^[16]。由此也可看出动脉粥样硬化中致病因子与抗病因子同时存在, 而致病因子占主导作用可能是最终发生动脉粥样硬化的原因。

2.5 Toll 样受体/髓性分化因子 88 信号通路

至少有 10 种 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) —— TLR1-10, 可以识别不同类型病原体上的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)。TLR4 可以识别革兰氏阴性菌的脂多糖, TLR2 可以识别革兰氏阳性菌的肽聚糖, TLR3 可以识别在病毒感染过程中产生的双链 RNA。TLR 具有两个特征性的结构, 一个是由 150 个氨基酸组成的胞浆内结构域, 叫做 TIR (Toll/IL-1R/R); 另一个结构域是其细胞外段的氨基末端富含亮氨酸的重复序列 (NH₂-terminal leucine-rich repeats, LRR)。TIR 结构域在传导 TLR 信号通路中具有重要作用。它使 TLRs 与胞浆内的接头蛋白 (adaptor protein) 髓性分化因子 88 (myeloid differentiation marker 88, MyD88) 结合, 并使其活化。MyD88 活化后它可以聚集在受体的胞浆内段, 与另一种丝/苏氨酸激酶 —— IL-1 受体相

关激酶 4 (IL-1R-associated kinase-4, IRAK-4) 结合。IRAK-4 结合 MyD88 后发生自身磷酸化, 然后从受体复合体上解离下来, 并与 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor-6, TRAF-6) 发生相互作用。TRAF-6 一旦被激活, 它就将进一步活化转化生长因子 β -激活激酶 (transforming growth factor- β activated kinase, TAK)。信号到达 TAK 后又形成了两条不同的信号传递通路: 一条最终导致 NF- κ B 活化, 另一条则活化丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)。当 TLR/MyD88 通路激活后可促进促炎细胞因子的表达^[17]。

近来在载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠和人类颈动脉及冠状动脉粥样硬化斑块中发现 TLR4 表达增加, 同时在人类颈动脉粥样硬化斑块中发现了 TLR1 和 TLR2 的表达。人类流行病学资料表明 TLR4 的 299 位天冬氨酸突变为甘氨酸 (Asp299Gly) 后可以减弱细胞因子信号传递, 并降低动脉粥样硬化和急性冠状动脉事件的风险。在小鼠动脉粥样硬化模型中, 功能性 TLR4 的表达与主动脉内膜增生是一致的, 而且脂多糖对 TLR4 的活化增强了动脉粥样硬化斑块的形成^[2, 18]。

3 展望

随着人们对动脉粥样硬化病理生理过程的认识逐渐加深, 细胞因子及其信号转导系统在动脉粥样硬化中的地位不断提高。细胞因子的作用贯穿整个动脉粥样斑块形成的过程中, 它们在早期脂质条纹的形成、典型粥样斑块的形成、斑块破裂以及血栓形成等过程中均具有主导作用。由于细胞因子及其信号通路之间存在着“交叉联系”, 各种细胞因子的生成、生物功能的实现都依赖于相关的细胞因子, 并受拮抗性细胞因子的限制, 所以我们不能简单地根据体外实验的结果认定在体内某一种细胞因子是致动脉粥样硬化还是抗动脉粥样硬化。随着研究的不断深入, 越来越多的细胞因子被发现参与了动脉粥样硬化的发生发展, 而人们对细胞因子及信号通路网络在该病的发生机制中的作用的认知也会越来越清晰。目前细胞因子在临床中的应用尚属起步阶段, 但其具有良好的前景。

人们正在通过对血浆中游离细胞因子的检测来预测动脉粥样硬化的发生、严重程度以及临床血管事件的发生, 以利于临床疾病的早诊断、早治疗以及对疾病预后的判断^[2, 19]。胆固醇和复发事件的二级预防 (cholesterol and recurrent events, CARE) 实验表明 TNF- α 与心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 复发率和首次 MI 后心血管死亡率的升高有关。另外, TNF- α 与踝臂指数有关, 该指数可用来预测外周动脉疾病的严重程度。一项早期的研究表明 IL-8 水平可以作为冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的预测因子。前瞻性的 EPIC-Norfolk 人群研究证实健康人中血浆 IL-8 水平提高可以增加这些人患 CAD 的风险, 这种关系独立于传统的心血管危险因素, 也独立于 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。

目前研究者们正致力于靶向于细胞因子及其相关信号通路的治疗方法的研究。现已鉴定出了几种内源性 IL-1、IL-

18 和 TNF- α 的拮抗剂, 包括 IL-1ra、可溶性 IL-1 受体、IL-18 结合蛋白 (IL-18 binding protein, IL-18BP) 和可溶性 TNF- α 受体。研究表明, 在动物模型中这些细胞因子的拮抗剂具有抗动脉粥样硬化作用。另外, 最近命名了一种选择性 JAK3 拮抗剂——CP-690550。这种药物选择性抑制 JAK3 活性, 具有抗动脉粥样硬化作用, 且不会产生过于严重的贫血、白细胞缺乏或血小板缺乏症等毒副作用。目前该药正逐步走近临床^[20]。尽管动脉粥样硬化是一种慢性疾病, 患者长期用药增加了包括抑制炎症反应在内的药物副作用的风险, 但靶向细胞因子及其相关信号通路的全新治疗方法仍将为目前发病率日益上升的动脉粥样硬化性疾病的治疗带来新的希望。

[参考文献]

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, **420** (6917): 868-874.
- [2] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways [J]. *Physiol Rev*, 2006, **86** (2): 515-581.
- [3] Cohen S. Cytokine: more than a new word, a new concept proposed by Stanley Cohen thirty years ago [J]. *Cytokine*, 2004, **28** (6): 242-247.
- [4] Ohta H, Wada H, Niva T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, et al. Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **180** (1): 11-17.
- [5] Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. Exogenous interferon- γ enhances atherosclerosis in apolipoprotein E^{-/-} mice [J]. *Am J Pathol*, 2000, **157** (6): 1 819-824.
- [6] Potteaux S, Esposito B, van Oostrom O, Brun V, Ardouin P, Groux H, et al. Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (8): 1 474-478.
- [7] De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid J A. The transcription factor NF- κ B and the regulation of vascular cell function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (11): E83-E88.
- [8] Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T, Cybulsky MI. The NF- κ B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (16): 9 052-057.
- [9] Kanters E, Gijbels MJ, van der Made I, Vergouwe MN, Heeringa P, Kraal G, et al. Hematopoietic NF- κ B1 deficiency results in small atherosclerotic lesions with an inflammatory phenotype [J]. *Blood*, 2004, **103** (3): 934-940.
- [10] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, **12** (1): 14-21.
- [11] Ricci R, Sumara G, Sumara I, Rozenberg I, Kurrer M, Akhmedov A, et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis [J]. *Science*, 2004, **306** (5701): 1 558-561.
- [12] O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS. A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3** (7): 555-564.
- [13] Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 1 876-890.
- [14] Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy [J]. *J Immunol*, 2004, **172** (2): 1 273-286.
- [15] Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF β /Smad signaling system [J]. *EMBO J*, 2000, **19** (8): 1 745-754.
- [16] Mallat Z, Gojova A, Marchioi-Fournigault C, Esposito B, Kamate C, Merval R, et al. Inhibition of transforming growth factor- β signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice [J]. *Circ Res*, 2001, **89** (10): 930-934.
- [17] Janssens S, Beyaert R. A universal role for MyD88 in TLR/IL-1R-mediated signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2002, **27** (9): 474-482.
- [18] Ameziane N, Beillat T, Verpillat P, Chollet-Martin S, Aumont MC, Seknadji P, et al. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (12): e61-e64.
- [19] Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, et al. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men [J]. *Eur Heart J*, 2002, **23** (5): 376-383.
- [20] Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor [J]. *Science*, 2003, **302** (5646): 875-878.

(此文编辑 陈临溪)