

脂多糖对动脉粥样硬化血管内皮细胞及其信号转导通路的影响

陈 鹏 综述, 戴 敏 审校

(安徽中医学院药学院, 安徽省现代中药重点实验室, 安徽省合肥市 230038)

[关键词] 病理学与病理生理学; 脂多糖; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 信号转导

[摘 要] 细菌脂多糖通过激活血管内皮细胞, 引起相关细胞因子的合成和释放, 导致动脉粥样硬化的发生。而脂多糖在血管内皮细胞的跨膜信号转导是引起细胞效应的关键。本文着重综述脂多糖对血管内皮细胞的影响、脂多糖与动脉粥样硬化的关系、脂多糖介导的信号转导机制及其与动脉粥样硬化的关系。为进一步明确动脉粥样硬化炎症发病的分子机制, 并为开发具有明确治疗动脉粥样硬化的药物提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性进行性疾病。Ross^[1]于1999年在他的损伤反应学说的基础上明确提出“As是一种炎症性疾病”, 指出As是具有慢性炎症反应特征的病理过程, 其发展始终伴随炎症反应。脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁中对热抵抗、并且只有当细菌崩解后才释放出来的非蛋白质成分, 是血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的强烈激活剂。做为炎性刺激因子, 脂多糖通过激活单核细胞、T淋巴细胞等, 使其释放白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子间接激活血管内皮细胞, 诱导细胞粘附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)及内皮细胞选择素E在血管内皮细胞表面的表达增强, 促使单核细胞、中性粒细胞及T淋巴细胞等与血管内皮细胞相结合, 通过释放蛋白酶及氧自由基直接损伤血管内皮细胞^[2], 亦可通过体液免疫反应间接损伤血管内皮细胞, 加速了As的发生与发展^[3]。因此, 探讨As炎症过程的分子机制, 研究脂多糖对As血管内皮细胞信号转导通路的影响, 可能是抗As治疗的新靶点, 也可开发干预内皮细胞炎症反应的抗As新药提供一条新思路。

1 脂多糖对动脉粥样硬化血管内皮细胞的形态和功能的影响

血管内皮细胞位于血液和组织的分界面, 正常的VEC可通过合成、分泌血管活性物质而调节血管内环境稳态, 如保持血管收缩及舒张平衡、抑制血管平滑肌增生和迁移、保持血栓形成和纤溶蛋白溶解平衡^[4]。

血管内皮细胞的损伤及功能障碍被认为是As形成的开始。脂多糖通常通过直接或间接两条途径作用于血管内皮, 造成细胞的过强反应, 细胞出现形态和功能改变。直接损伤是脂多糖直接作用在血管内皮细胞上而产生的损伤效应。脂多糖可使细胞浆内钙离子水平上升从而引发细胞损伤。钙超载可引起线粒体功能障碍及酶的激活, 促进膜磷脂酶分解, 产生脂肪酸、前列腺素、白三烯、溶血磷脂等, 对细胞产生毒害作用。 Ca^{2+} 还可激活钙依赖蛋白酶, 促使胞内许多重要酶降解, 同时也促进细胞骨架成分的降解, 胞内无害的黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶, 后者参与氧自由基的合成。 Ca^{2+} 激活钙依赖性核酸内切酶, 引起DNA水解, 阻断了胞内依靠转录而进行的潜在修复过程^[5]。

脂多糖的间接损伤是指脂多糖通过与细胞膜上的受体结合, 诱导免疫细胞释放多种细胞因子和炎性介质, 最后再影响微血管内皮细胞的通路。脂多糖与内皮细胞作用后可激活核因子 κB 产生白细胞介素、生长因子, 表达粘附因子。在用脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞时^[6], ICAM-1表达增高, 从而使白细胞黏附聚集后, 迁移至血管壁或血管外间隙中去, 同时可被活化, 释放蛋白酶类和氧自由基, 致使组织损伤。同时观察到, 与主动脉内皮细胞发生粘附的细胞中单核细胞约占80%, 二者之间的粘附被认为是As发生的必经之路。在动脉硬化期, ICAM-1与VCAM-1在激活的内皮表达, 介导炎性细胞在局部黏附; 已形成的As斑块处的内皮, ICAM-1仍有较强表达^[7], 而VCAM-1表达的区域转移到斑块内富含新生微血管丛的内皮细胞及平滑肌细胞, 在微血管的内皮这样一个更大的表面区域, 介导白细胞持续迁移到进展期斑块内, 促进As的发展。内皮细胞的激活或损伤除了表现为各种粘附因子和细胞因子的合成和释放外, 其屏障功能及通透性的变化也有重要意义。内皮细胞的形态学变化和细胞间缝隙的形成决定了内皮细胞的屏障功能和血管的通透性。在脂多糖作用下, 内皮细胞的一氧化氮合成酶活性出现一过性增高, 形态上出现梭形改变, 长宽比明显增加, 变为成纤维细胞状; 细胞与细胞、细胞与胞外基底膜间的粘附状

[收稿日期] 2008-01-08 [修回日期] 2008-06-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(30772748)

[作者简介] 陈鹏, 硕士研究生, 研究方向为中药抗动脉粥样硬化分子学机制, E-mail为 abcde1234cp@yahoo.com.cn。通讯作者戴敏, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为中药抗动脉粥样硬化作用及其分子学机制, E-mail为 daiminliao@163.com。

态和内皮细胞的收缩力这两种力量在内皮细胞通透性的调节中相互制约,处于动态平衡,共同维持内皮屏障功能。脂多糖通过与内皮细胞跨膜受体的结合,激活酪氨酸激酶和 G 蛋白激酶传导通路,引起细胞内靶蛋白的磷酸化,促使细胞骨架蛋白的解聚和重组,细胞与细胞间和细胞与基底膜间的粘附连接松解,细胞间缝隙形成,最后导致微血管通透性升高。亦有研究表明,酪氨酸激酶激活后通过调节一氧化氮合酶的活性,增加微血管通透性,促进血小板与血管壁的粘附反应,导致 As 的发生发展。

2 脂多糖对动脉粥样硬化内皮损伤机制的影响

2.1 脂多糖对脂质代谢紊乱致内皮损伤的影响

脂质代谢异常,在 As 发生发展中是损伤内皮的主要因素。脂多糖(1 mg/L)孵育 24 h 上调人脐静脉内皮细胞(human umbilical vascular endothelial cell, hUVEC) Toll 样受体 4 (TLR4)、LOX-1 mRNA 和蛋白的表达,增加单核细胞与 hUVECs 粘附率,抗 LOX-1 抗体部分抑制脂多糖介导的单核细胞与 hUVEC 粘附^[8],说明 TLR4 激动上调 LOX-1 表达及增加内皮细胞粘附功能,LOX-1 在脂多糖介导的单核内皮细胞粘附功能中起部分作用,而 LOX-1 是氧化型低密度脂蛋白(α -LDL)的受体。由于 α -LDL 对单核细胞具有趋化性,能上调内皮细胞产生单核细胞刺激因子和单核细胞趋化因子 1,使单核巨噬细胞募集增殖,并使巨噬细胞分化成泡沫细胞,因而参与 As 的形成和发展^[9]。在对脂多糖刺激的反应过程中,内皮细胞表达受脂多糖和过氧化脂质调节的蛋白酶,蛋白酶的激活可能切断内皮细胞与其血管内膜基质间的联系,促使内皮细胞从血管内膜剥离,引起血管内膜损伤。

损伤部位可诱导低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的氧化修饰,而修饰的 LDLC 可进一步导致动脉内膜的炎症过程,可见炎症可加速脂蛋白促 As 形成作用^[10]。在这一过程中,内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞始终是构成 As 的三要素。三者通过化学因子、细胞因子和生长因子相互促进、相互作用,促使 As 发生发展。

2.2 脂多糖对血管平滑肌细胞向内膜下迁移与增殖的影响

内皮损伤后大量炎症因子和细胞浸润,尤其是巨噬细胞在内皮下聚集,吞噬大量脂质形成泡沫细胞,进而粥样斑块形成。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的迁移、增殖和基质合成对动脉粥样硬化形成也有重要影响^[11]。受到脂多糖刺激,巨噬细胞一方面释放细胞因子和粘附因子,这些因子可单独或联合促进纤维增殖反应,促进巨噬细胞与内皮细胞间的粘附,导致它向内膜下移动,而且还可以激活③级递质共同发挥作用,在 As 斑块形成的过程中起作用^[11,12]。另一方面生产大量的水解酶,尤其是金属蛋白酶,通过降解斑块的纤维帽使稳定斑块变成不稳定斑块。不稳定斑块在内、外因的作用下,最终可发生破裂从而引发急性冠状动脉综合征。其中巨噬细胞、淋巴细胞是破裂斑块的主要成分。As 的早期病理损害,所形成的脂质条纹主要成分也是由巨噬细胞和 T 淋巴细胞组成,是一种典型的炎症病变激活的巨噬细胞和泡沫细胞能够合成可以降解基质的

中性消化蛋白,且激活的巨噬细胞可大量表达过氧化物,引起过氧化反应,进一步加剧局部的炎症反应,形成 As^[13]。脂多糖激活平滑肌细胞分泌细胞因子和粘附因子,引起它的迁移、增殖,导致动脉粥样硬化。在内毒素刺激兔的血管平滑肌细胞产生细胞因子的过程中^[14],脂多糖作用后 30 min,核因子 κ B 活性达到峰值,随后下降,同时可发现白细胞介素 6 mRNA 的增加,60 min 可发现 TNF- α mRNA 的增加,白细胞介素 1 mRNA 在 120 min 时升高;阿司匹林可以减少 TNF- α mRNA 和白细胞介素 6 mRNA 的水平。微量内毒素促平滑肌增值的作用具有剂量依赖性,且这一作用与细胞内外钙离子的跨膜转运有关。内毒素、TNF- α 可刺激血管内皮细胞、单核细胞产生血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),白细胞介素 1 可诱导平滑肌细胞产生 PDGF,而 PDGF 可刺激平滑肌细胞移位和增殖,促进 As 的形成。

2.3 脂多糖对血栓致内皮损伤的影响

在脂多糖的作用下,炎症细胞,特别是巨噬细胞分泌组织因子(一种凝血蛋白前体,TF),TF 是膜蛋白,可与因子 II/a 结合促进血液凝固的级联反应,它表达在携带脂质的单核细胞、巨噬细胞和人动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的表面上,它可引发外源性凝血途径。当炎症反应使凝血所形成的不稳定斑块破裂导致斑块内的致血栓形成物质暴露于血管腔,引起血小板的黏附和聚集,血栓素的产生以及血浆纤维蛋白原含量的增加,最终导致血栓的形成。在这过程中,激活斑块中的细胞分泌产生粘附分子,血液的湍流及管壁的剪切力作用导致血流冲击和损伤血管壁,可使这些内皮粘附因子产生并增多,并进一步促使白细胞聚集并附着血管壁,进一步加剧病变部位的炎症反应,形成内皮的损伤^[15]。另外,在斑块表面,有内皮细胞的微灶性剥蚀和血小板附壁血栓。在载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠上发现血小板黏附于单核细胞后,才发生单核细胞附壁,这些黏附的血小板则可向血管细胞释放血小板因子 4(PF4),PF4 是一种促动脉粥样硬化的血小板分子。它可以趋化单核细胞并促进其分化为巨噬细胞,并减少 LDL 降解,并增强巨噬细胞对 α -LDL 的吞噬和酯化作用^[16]。虽然这些病变不出现临床症状,但这些微小血栓可以通过局部凝血酶和 PDGF 刺激平滑肌细胞和基质形成,从而促进斑块的生长和延伸,最终加快 As 的发展。

3 脂多糖与内皮细胞受体

脂多糖在诱导内皮细胞反应中具有重要作用,而脂多糖的识别和信号转导是宿主对 G⁻ 菌发生防御反应的关键。在内毒素性感染时,脂多糖通过与脂多糖结合蛋白(LBP)结合被转运到细胞膜上,与膜 CD14 结合,从而介导细胞反应^[17]。但由于 CD14 与多种传递信号的跨膜信号受体不同,没有跨膜区和胞浆内段,因此 CD14 不能直接和细胞内进行信号交流。与之相反,作为脂多糖的低亲和力受体的 Toll 样受体 4 (Toll like receptor, TLR4) 却可以转导刺激信号。二者结合即可形成具备高亲和力结合和信号转导功能的受体复合体,将信号转导到细胞内^[18]。

脂多糖进入机体后与血浆中游离的 LBP 结合成复合物,

在 CD14、MD2 的协助下,复合物与细胞膜上的跨膜受体 TLR4 结合,触发细胞内的信号传递,合成并释放一系列的细胞因子和炎性介质抵抗感染,并进一步诱发机体的特异性免疫反应,使机体发挥更强的保护作用。但是,过度的炎症反应会损害靶细胞,甚至导致全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭,诱发 As^[19]。

4 脂多糖介导的内皮细胞内信号转导机制

由于 TLRs 胞内区域与白细胞介素 1R 的胞内区域同源性较高,并有特征性的 TIR 区域,所以它们的信号传递链基本相同,但对不同的信号的刺激还是有所区别。现在已经明确参与此信号途径的分子有:髓性分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)^[20]、白细胞介素 1R 相关的激酶(IL-1R-Associated kinase, IRAK)^[21]、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNFR-Associated factor 6, TRAF6)等。

4.1 髓性分化因子 88, 白细胞介素 1R 相关的激酶, 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 在脂多糖介导的细胞内信号转导中的作用

在白细胞介素 1R 信号转导中, MyD88 可与白细胞介素 1R 相关蛋白(IL-1R-associated protein, IL-1RAP)和 IRAK 三者形成复合物。这种结合作用是信号依赖性的,即只有当配体和受体结合时才能使 MyD88 和复合物相结合。MyD88 在脂多糖刺激下通过与机体的 TIR 区域(人的 477-527 氨基酸,鼠的 364-474 氨基酸是 TIR 区域)相互作用连接 TLRs 的胞质蛋白,直接召集 IRAK-1、IRAK-4 和 TRAF6 到受体上, IRAK1 与 Toll 相互作用蛋白(Toll-interacting protein, Tollip)形成复合物后靠近受体通过死亡区域与 MyD88 相连接。IRAK-4 在丝氨酸 209 和 387 使 IRAK-1 和 IL-1RI 被超磷酸化,再自动磷酸化,之后 IRAK-1 从 IL-1R 复合体中释放出来,或者被泛化和被蛋白酶降解,或者被转运到细胞核内,完成信号转导,激活核因子 κ B,产生大量的生物效应分子进而引发一系列炎症反应^[22]。

在 MyD88 基因敲除小鼠中^[23], MAPKs 的表达虽然较未敲除的小鼠要晚,但仍然存在 MAPKs 在脂多糖诱导时反应性增高,这说明 MyD88 是脂多糖信号转导通路中的重要分子,但并不是唯一分子,在脂多糖信号转导通路中还有其他的分子参与。还存在 MyD88 非依赖性信号转导途径。在脂多糖信号转导通路中有 Mal/Tirap 的参与^[24],同时利用基因敲除技术将 Tirap 基因从小鼠中敲除后^[25],小鼠中 MAPKs 对脂多糖的反应出现类似 MyD88 敲除后的表达延迟,说明在体内同时存在有 MyD88 与 Mal/Tirap 相对独立的信号转导通路。

4.2 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 以后的信号转导

在 TLR/IL-1R 信号转导链上, TRAF6 可激活核因子 κ B 诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK),同时, TRAF6 可激活 Toll 信号进化保守中介分子(evolutionarily conserved signaling intermediated in toll pathways, ECSIT)激活 MEK1。因此,参与脂多糖所介导的信号转导下游通路主要有核因子 κ B 信号转导通路和丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein ki-

nase, MAPKs) 信号转导通路。核因子 κ B 信号转导通路。核因子 κ B 信号转导通路是脂多糖所介导的信号转导通路中最重要的下游通路^[26], TRAF6 可激活 NIK,活化的 NIK 可进一步激活核因子 κ B 抑制物的激酶(inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs),活化的 IKK 复合体(IKK α 及 IKK β)使得核因子 κ B 复合物中的抑制成分 I κ B 磷酸化而脱颗粒。I κ B 是核因子 κ B 特异性抑制因子,在静息状态下与核因子 B 结合使核因子 κ B 处于非活化状态,磷酸化的 I κ B 即与核因子 κ B 分离,导致核因子 κ B 的持续活化,活化的核因子 κ B 迁移至核内,在核内核因子 κ B 核转录因子可诱导众多炎症相关的特异基因如 TNF, 白细胞介素 6, 白细胞介素 8 等的表达。细胞活化后产生的各种趋化因子、生长因子,通过刺激局部巨噬细胞增殖和新的单核细胞在损伤局部的积聚而扩大炎症反应。另外,损伤局部的炎性细胞因子能促进 LDL 与血管内皮细胞和平滑肌细胞的结合,并增加细胞表面 LDL 受体的表达,进一步加重炎症反应,导致血管内皮细胞的炎症及损伤。而血管内皮细胞的激活与功能异常是 As 启动的早期关键步骤。脂多糖可促进 I κ B α 亚型的降解并活化核因子 κ B 的 DNA 结合能力, LPS 不仅可调节细胞因子的基因表达,同时可通过调节 iNOS 启动子的活性而调节 iNOS 等重要基因的表达^[27]。④ MAPK 信号转导通路。在脂多糖刺激细胞的胞内信号传导途径中, TRAF6 所激活的另一条信号转导通路也是研究最多的就是丝裂原激活的蛋白激酶,它在脂多糖引起的细胞反应中起着重要作用。在 TRAF6 激活 IKKs 的过程中,转化生长因子 β 激活激酶(TGF- β activated kinase 1, TAK1)被活化,从而磷酸化激活 MKK6 (MAP kinase kinase 6), MKK6 磷酸化激活 MAPK 家族,最终诱导转录激活因子蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 活化,调节细胞增殖、转化和死亡^[28]。在哺乳动物细胞中至少已克隆了 ERK1/2、JNK、p38 和 NEK5 四个 MAPK 亚族。这些不同的亚族激酶被不同的上游激酶调节,并介导不同的细胞反应。

与脂多糖活化核因子 κ B 一样, ERK 的活化与核移位经常被看作是细胞对脂多糖的刺激有反应的标志, MAPK 信号转导通路参与多种细胞功能的调控,尤其是在细胞增殖、分化与凋亡中起着关键作用^[29],是受外界刺激时决定细胞命运的关键性因素。ERK1/2 的活化是将信号从表面受体转导至核的关键步骤,此过程包括 GTPase、丝/苏氨酸激酶、MEK 双特异性激酶作为上游元素。双位点特异性激酶 MEK/MKK (MAP kinase kinase) 被激活后,使 MAPK 临近的苏氨酸和酪氨酸磷酸化激活。脂多糖诱导 ERK 的活化可导致细胞分泌大量的 TNF- α , 白细胞介素 6,同时使诱导性一氧化氮合酶和一氧化氮表达增加。

应用 Northern blot 分析发现^[30],对细胞用嘧啶咪唑衍生物 SB203580 进行预处理,可降低细胞中白细胞介素 1R mRNA 水平的表达,而且这种抑制作用显著减少单核细胞的 TNF- α 产量。这充分说明 p38 在脂多糖诱导 TNF 生成中的重要性。p38 SAPK 家族包含有 p38 α , p38 β , p38 γ 和 p38 δ 四种亚型。只有 p38 α 和 p38 β 能被嘧啶咪唑衍生物 SB203580 所抑制,除了 p38 β 是受 MKK3 的磷酸化外, p38 的活化均受到

MKK6 磷酸化 VIII 亚结构域的 TGY 保守基序所调节。

JNK 信号转导通路是脂多糖信号转导通路中的另一条重要的通路, JNK 介导了许多细胞功能, 如 JNK 的活化能诱导细胞凋亡, 在 TNF- α 与白细胞介素 1 β 刺激所介导的炎症因子活化中, JNK 起到了重要的转录调节功能。JNK 的活化受到了诸如应激反应、辐射、生长因子、热休克等的调节。其中脂多糖的诱导是 JNK 活化的重要因素。脂多糖激活 JNK 需要 PI3K 与 Syk 的表达, 其激活是 PI3K 与 Syk 共依赖或各自依赖的, 此外, 脂多糖可活化 PI3K 与 Syk, 而 PI3K 在 Syk 的活化过程中亦发挥了一定的作用。应用 JNK 的抑制剂可导致中性粒细胞中脂多糖诱导的 MCP-1 的表达降低。这些研究为脂多糖诱导细胞反应的分子机制提供了新视点^[31]。

5 结语

脂多糖通过 LPS-LBP-sCD14 三联复合物作用于 TLR 并激活 MyD88, 活化的 MyD88 可结合 IRAK 和 IRAK2, 然后作用于肿瘤坏死因子受体相关因子, 进一步激活 MAPK 和核因子 κ B 信号转导通路, 刺激内皮细胞过度表达粘附分子、炎症递质等, 炎症递质可进一步促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖, 促进 As 斑块的发展, 最终形成 As。鉴于脂多糖在 As 病变中的关键作用, 而对 As 治疗至今尚无特效的药物, 那么通过对脂多糖所介导的信号转导通路的研究, 将拟为临床上治疗脂多糖引起的 As 等相关疾病提供了新的治疗途径。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-119.
- [2] Wei Jian Zhang, Hao Wei, Tory Hagen, et al. α -Lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway [J/OL]. *PNAS*, 2007, **3** (10): 4 077-082.
- [3] 何玉辉, 刘惠亮. 粘附分子与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2006, **5** (2): 155-157.
- [4] Paul E, Sznitko, Chao Hung Wang, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation [J]. *Circulation*, 2003, **108** (3): 1 917-923.
- [5] 张旭, 许冬青, 朱平, 等. LPS 诱导 HUVEC 凋亡的分子机制 [J]. 中医药学刊, 2006, **24** (12): 2 211-212.
- [6] 张旭, 龚婕宁, 卞慧敏, 等. 麦冬药物血清抗血管内皮细胞凋亡的分子机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, **17** (5): 289-290.
- [7] Lawson C, Holder A, Rose M. Effect of ICAM-1 polymorphism on endothelial cells in vitro [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2004, **13** (3): 112-118.
- [8] 王虹艳, 曲鹏, 姜华. TLR4 激动对内皮细胞粘附功能的影响及阿托伐他汀的干预研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, **22** (8): 1 514-518.
- [9] Leimoen M, Soiklu P. Infection and atherosclerosis [J]. *Scand Cardioasc J*, 2002, **34**: 12-20.
- [10] Ooni K, Alar-korpel M. Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima [J]. *J Inter Med*, 2000, **247**: 359-370.
- [11] 周晓峰, 王佐. 内皮祖细胞在动脉粥样硬化进程中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, **15** (12): 940-942.
- [12] 张红霞, 刘剑刚. 动脉粥样硬化发病机制和炎症反应关系研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2005, **10** (5): 385-387.
- [13] Kiehl S, Egger G, May M, et al. Chronic infections and risk of carotid atherosclerosis prospective results from a large population study [J]. *Circulation*, 2003, **103**: 1 064-070.
- [14] Detmer K, Wang Z, Wargacka D, et al. Endotoxin stimulated cytokine production in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **281** (2): 611-668.
- [15] Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, et al. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 1 917-923.
- [16] 金海燕, 彭茜, 顾洪丰, 等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块中血小板因子 4 和 Toll 样受体 2 的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, **15** (6): 423-426.
- [17] David M BrAss, John W Hollingsworth. CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease [J]. *Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, **293**: 77-83.
- [18] 杨一新, 李桂源. LPS 所介导的信号转导通路研究进展 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2006, **31** (1): 141-145.
- [19] Kristen R, Taylor, Kenshi YamAsaki, et al. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD14, and MD2 [J]. *Biol Chem*, 2007, **282**: 18 265-275.
- [20] Youn HS, Lee JY, Fitzgerald KA, et al. Specific Inhibition of MyD88-Independent Signaling Pathways of TLR3 and TLR4 by Resveratrol: Molecular Targets Are TBK1 and RIP1 in TRIF Complex [J]. *J Immunol*, 2005, **175** (5): 3 339-346.
- [21] Rao N, Nguyen S, Ngo K, et al. A novel splice variant of interleukin 1 receptor (IL-1R) - Associated kinase 1 plays a negative regulatory role in toll/IL-1R-induced inflammatory signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, **25** (15): 6 521-532.
- [22] Li X, Qin J. Modulation Of Toll-Interleukin 1 Receptor Mediated Signaling [J]. *J Mol Med*, 2005, **83** (4): 258-266.
- [23] Kawai T, Adachi O, Ogawa T, et al. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin [J]. *Immunity*, 1999, **11** (1): 115-122.
- [24] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction [J]. *Nature*, 2001, **413** (6 851): 78-83.
- [25] Hornig T, Barton GM, Medzhitov R. TIRAP: an adaptor molecule in the Toll signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2001, **2** (9): 835-841.
- [26] Shishodia S, Koul D, Aggarwal BB. Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor celecoxib abrogates TNF-induced NF- κ B activation through inhibition of activation of I κ B kinase and Akt in human non-small cell lung carcinoma: correlation with suppression of COX-2 synthesis [J]. *J Immunol*, 2004, **173** (3): 2 011-022.
- [27] Sacre. Selective Use of TRAM in LPS and LTA Induced NF- κ B Activation and Cytokine Production in Primary Human Cells: TRAM Is an Adaptor for LPS and LTA Signaling [J]. *Immunol*, 2007, **178**: 2 148-154.
- [28] 杨玉荣, 余锐萍, 梁宏德. Toll-NF- κ B 信号途径及其介导的功能 [J]. 细胞生物学杂志, 2007, **29** (3): 483-486.
- [29] Dunn KL, Espino PS, Drohic B, et al. The Ras-MAPK signal transduction pathway, cancer and chromatin remodeling [J]. *Biochem Cell Biol*, 2005, **83** (1): 1-14.
- [30] Carl WS, Brown Steinke K, Nicklin MJ, et al. Toll-like receptor 2 and 4 (TLR2 and TLR4) agonists differentially regulate secretory interleukin-1 receptor antagonist gene expression in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (20): 17 448-456.
- [31] Arndt PG, Suzuki N, Avdi NJ, et al. Lipopolysaccharide-induced c-Jun/NH2-terminal kinase activation in human neutrophils: role of phosphatidylinositol 3-Kinase and Syk-mediated pathways [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (12): 10 883-891.

(此文编辑 李小玲)