

# 他汀类药物对动脉粥样硬化抗炎作用机制的新进展

黎东华 综述, 李 浪 审校

(广西医科大学第一附属医院心内科, 广西省南宁市 530021)

[关键词] 他汀类药物; 动脉粥样硬化; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 他汀类药物的多效作用包括抗炎作用, 其对动脉粥样硬化的抗炎作用机制包括减少和抑制黏附分子及其功能、阻断 CD40-CD40L 相互之间的作用及新近发现的抑制 Toll 样受体的形成、下调转录因子的信号传导等多种机制。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

炎症介导了动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 起始、进展以及最终的血栓并发症的全过程。甚至有学者提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”<sup>[1]</sup>。他汀类调脂药物是目前临床上应用最广泛的调脂药物, 它不仅减缓动脉粥样硬化斑块的形成, 稳定斑块, 还能减小斑块大小, 阻止动脉粥样硬化斑块的进一步发展。近年来他汀类药物对动脉粥样硬化的抗炎作用研究主要包括黏附分子、CD40-CD40L 及新近发现的 Toll 样受体以及转录因子, 阐明他汀类药物对 As 的抗炎作用对动脉粥样硬化的防治具有一定价值。

## 1 黏附分子与他汀的抗炎作用

As 发生的初始阶段是循环血中的单核细胞黏附至血管内皮细胞, 介导此过程的是各种黏附分子, 主要包括血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 E 选择素等。研究表明他汀类的抗炎作用很大部分是通过抑制单核细胞与内皮的黏附而实现的。

Weitz-Schmidt 等<sup>[2]</sup>研究表明黏附分子白细胞相关抗原 (leukocyte adhesion molecule-associated antigen, LFA-1) CD18/CD11a 具有一个“I”型结合区域, 这个区域是洛伐他汀的结合位点, 他汀类药物抑制 LFA-1 与其配体 ICAM-1 的相互作用正是竞争结合了 LFA-1 的变构位点, 从而降低白细胞与内皮细胞的黏附。Rezaie-Majd 等<sup>[3]</sup>运用辛伐他汀治疗降低高胆固醇血症患者循环单核细胞 LFA-1 与 ICAM-1 mRNA 的表达。体外研究显示, 他汀类药物减少 TNF- $\alpha$  诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells HUVEC) 和外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells PBMC) ICAM-1 mRNA 表达。但是经流式细胞术检测, 他汀类并不影响未激活 PBMC 和 HUVEC 表面的黏附

分子数量。这些结果提示他汀类阻断 LFA-1 的活性不仅仅是竞争“I”型结构域, 同时也降低 LFA-1 和其配体 ICAM-1 的转录。

但 Bemot 等<sup>[4]</sup>研究表明, 阿托伐他汀上调 TNF- $\alpha$  诱导的 HUVEC 表面表达 VCAM-1, ICAM-1 和 E 选择素并且轻微上调 fractalkine, 这与 Schmidt<sup>[5]</sup>的研究结果一致。细胞表面黏附分子高表达, 可能与细胞内大量合成有关, 因为他汀类显著上调细胞内 ICAM-1 抗原以及 mRNA 水平。如果排除药物的特异性, 他汀类药物影响黏附分子表达的偏差目前仍不能解释。那么存在着这样一个矛盾: 他汀类药物既然增加 HUVEC 表面 ICAM-1、VCAM-1 和 E 选择素的表达, 它又是如何减少单核细胞与 HUVEC 的黏附呢? 原因可能是: (1) 内皮细胞表面的黏附分子数量达到一定水平后, 它就不再是决定细胞黏附的因素。例如 TNF- $\alpha$  刺激后 6 h 单核细胞与内皮细胞黏附的百分数与刺激后 24 h 非常相似, 尽管 6 h 时黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的数量低于 24 h。(2) 最关键的一点是黏附分子结合的细胞表面是一个立体结构, 这样确保其适量识别单核细胞的反配体, 这个过程受 Rho 蛋白调控。例如在 HUVEC 主导抑制型 Rho 突变体或 C3 转移酶胞外酶使 RhoA 失活, 从而抑制 ICAM-1、VCAM-1 和 E 选择素聚积成簇, 最终减弱单核细胞的黏附<sup>[6]</sup>。确实共聚焦显微镜观察发现, 他汀类改变细胞表面黏附分子的分布, 与未用药物处理的细胞相比, 他汀处理过的细胞特征是荧光弥散。

在 Bemot 研究中, TNF- $\alpha$  刺激的 HUVEC 阿托伐他汀不能降低蓄积于培养基的可溶性 ICAM-1, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase MMP) 抑制剂亦不能增加培养基 ICAM-1 或 VCAM-1<sup>[4]</sup>。这表明抑制细胞表面分子脱落不能使培养基黏附分子蓄积增加。阿托伐他汀单独诱导不能显著增加 HUVEC 表面的黏附分子, 这表明他汀类诱导细胞表面黏附分子的表达限于经促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 刺激后的细胞。

研究表明, 甲羟戊酸逆转阿托伐他汀对黏附分子表达的增强作用, 显然, 胆固醇合成途径的代谢产物参与其中。锚定于膜上的小 G 蛋白如 Rho 或异源三聚体 G 蛋白 G $\gamma$  亚基受焦磷酸=牛儿基=牛儿酯 (geranylgeranylpypophosphate

[收稿日期] 2008-10-06 [修回日期] 2009-04-20

[基金项目] 广西医疗卫生重点课题 (重 200826)

[作者简介] 黎东华, 硕士研究生, 研究方向为冠心病介入治疗及其防治的研究, E-mail 为 lidonghua@tm.com。李浪, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗及其防治的研究, E-mail 为 drilang@163.com。

GGPP)异戊烯化调节,这就解释了他汀类抑制 HMG-CoA 还原酶后下调了它们的活性<sup>[4]</sup>。与这一解释一致的是参与调节的甲羟戊酸下游代谢产物是 GGPP 而不是焦磷酸法尼酯 (farnesyl pyrophosphate, FPP), 理由为: (1) FPP 不能逆转他汀的作用; (2) = 牛儿基 = 牛儿醇转移酶抑制剂可以诱导与阿托伐他汀一样的上调作用<sup>[7]</sup>。

## 2 CD40-CD40L与他汀的抗炎作用

CD40L 和 CD40 分别是肿瘤坏死因子和肿瘤坏死因子受体家族的成员。CD40L 包括血浆游离形式和膜结合形式, 超过 90% 的可溶性 sCD40L 由血小板分泌, 剩下的由 T 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞分泌, CD40 是 CD40L 的受体, 主要表达于血小板、巨噬细胞、T 淋巴细胞、平滑肌细胞和内皮细胞<sup>[8]</sup>。高胆固醇血症增加血小板和单核细胞巨噬细胞表达 CD40 和 CD40L<sup>[9]</sup>, 血浆可溶性 sCD40L 的水平也增加<sup>[10]</sup>。新近的研究表明活化的血管细胞如巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞通过 CD40 信号通路诱导表达黏附分子, 促炎细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶和组织因子引起炎症反应<sup>[11]</sup>, 而这些分子正是参与 As 发病的主要分子。研究表明应用 CD40L 抗体或基因敲除阻断 CD40-CD40L 的相互作用可防止小鼠 As 的发生, 或减轻已形成斑块的病变程度<sup>[12]</sup>。

Wagner 等<sup>[13]</sup>研究表明, 他汀类药物减少内皮细胞和单核细胞表达 CD40 达 50%, 从而减少单核细胞与内皮细胞的黏附。并且他汀类药物也降低高胆固醇血症患者血浆升高的可溶性 CD40L 水平<sup>[10]</sup>。他汀类降低细胞表面和血浆的 CD40/CD40L 似乎遵循一个时间过程。在体外数小时内即降低细胞表面 CD40 的表达, 而体内则需治疗 12 周后才见效。但是, 减少血浆 sCD40L 则需 6 个月或更长时间的他汀治疗。总胆固醇和 LDLC 血浆水平与可溶性 CD40L 相关, 但与单核细胞表面表达 CD40 无关<sup>[14]</sup>。这表明他汀类阻断 CD40-CD40L 信号的方式包括: (1) 抑制 sCD40L 的释放 (主要是血小板 sCD40L 的释放); (2) 调节膜相关形式受体/配体二联体的重新合成。

Mulhaupt 等<sup>[15]</sup>排除了他汀类药物阻断 CD40/CD40L 信号是通过一氧化氮合酶以及过氧化体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 途径达到的, 但迄今为止他汀类抑制 CD40-CD40L 信号通路的机制仍未明了。部分研究表明, 甲羟戊酸明显逆转他汀降低 CD40 表达, 认为 HMG-CoA 还原酶介导他汀对血管细胞 CD40 的表达<sup>[16-17]</sup>。但是 Wagner 等<sup>[13]</sup>认为阿托伐他汀对 CD40 表达的抑制作用并不被外源性甲羟戊酸、FPP 或 GGPP 所逆转, 这种抑制作用也不能被法尼酯转移酶 (farnesyltransferase, FTase) 抑制剂或 = 牛儿基 = 牛儿醇转移酶 (geranylgeranyltransferase, GGTase) 抑制剂所模拟。两者的矛盾可能的原因是他汀类通过二元方式影响 CD40/CD40L 的表达, 一种刺激物诱导的 CD40 和/或 CD40L 在降脂和氧化脂蛋白的同时减少 CD40 和/或 CD40L 表达, 另一种是细胞因子诱导的, 他汀类减少 CD40/CD40L 表达独立于降脂/胆固醇, 这种方式

可能是经核转录因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路介导的<sup>[13]</sup>。

## 3 Toll样受体与他汀类的抗炎作用

越来越多的证据表明, 感染因素参与 As 的发生发展, 而 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 是连接感染与 As 的桥梁。革兰氏阴性菌感染时脂多糖诱导心肌细胞、巨噬细胞、气管上皮细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞表达 TLR4。此外 TLR4 的外源性和内源性配体还包括呼吸道合胞病毒、热休克蛋白、纤维结合蛋白、纤维蛋白原、透明质酸酶和氧化型低密度脂蛋白<sup>[18]</sup>。TLR 与相应配体结合后通过 IL-1 受体介导的 TLR 信号途径以及转录重要的天然免疫反应基因如促炎细胞因子、趋化因子和获得性免疫共刺激分子, 最终激活 NF- $\kappa$ B 和细胞丝裂原活化蛋白激酶, 引起多种生物学效应。

TLR4 主要是脂多糖的受体, 研究发现编码 TLR4 的基因存在两种相对常见的变异体, 即在 299 位点包含门冬氨酸 (D) 或甘氨酸 (G) 以及在 399 位点包含苏氨酸 (T) 或异亮氨酸 (I)。Boekholdt 等<sup>[19]</sup>研究表明普伐他汀治疗携带 299D 等位基因纯合子患者, 仅轻微降低心血管事件, 从 18% 降低到 11.5%。但是对于携带 299G 的患者, 普伐他汀则显著降低心血管事件, 从 30% 降低到 2%。Holloway 等<sup>[20]</sup>同样发现, 与携带 299D 等位基因的患者相比, 299G 携带者接受他汀类药物治疗后发生心肌梗死的风险显著降低。299D 纯合子主要表达野生形式的 TLR4 即 299D-399T。在 Hodgkinson 等<sup>[21]</sup>研究中大多数 299G 携带者是杂合子, 因此 TLR4 是多种混合形式, 一半受试者包含的残基是 299D-399T, 另一半则包含的是 299G-399I 或 299G-399T。

Hodgkinson 等<sup>[21]</sup>发现表达 TLR4 包含有 299D 和 399T 残基的细胞, 脂多糖刺激可以显著增加 NF- $\kappa$ B 的活性以及增加细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达, 而后的表达已被证实由 NF- $\kappa$ B 所调节。在这些细胞中, 普伐他汀和辛伐他汀降低而不是消除由脂多糖刺激的 NF- $\kappa$ B 活性, 以及减少 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的合成, 这就解释了 Boekholdt 等<sup>[19]</sup>的研究, 对于 299D 纯合子携带者, 他汀治疗仅轻微减低心血管事件的风险。

同时 Hodgkinson 等研究发现他汀治疗表达 TLR4 的细胞, 若 299 位点包含的是 G 残基, 399 位点不管是 I 或 T 残基, 均能有效抑制脂多糖刺激的 NF- $\kappa$ B 活性和 IL-6 和 TNF- $\alpha$  合成。这也解释了 Boekholdt 等<sup>[19]</sup>的研究, 与携带 299D 等位基因纯合子的受试者相比他汀治疗 299G 携带者获得更大的心血管保护作用。

研究表明在没有他汀治疗的情况下, 脂多糖也能够刺激表达 TLR4 299G-399T 或 299D-399I 变异体的细胞产生 IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 尽管 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平低于表达野生型 TLR4 (299D-399T) 的细胞, 这就解释了 Boekholdt 等和 Holloway 等的研究, 在没有他汀治疗的情况下, 299D 等位基因纯合子携带者与 299G 等位基因携带者发生心肌梗死的风险差异没有显著性<sup>[21]</sup>。

Mehe 等<sup>[22]</sup>研究发现 GGPP 逆转阿托伐他汀对 TLR4

的抑制作用, GGTase和 FTase特异性抑制剂诱导下调单核细胞 TLR4的表达,表明抑制蛋白质= 牛儿= 牛儿基化和法尼基化可诱导下调 TLR4的表达。研究表明他汀类药物可激活蛋白激酶 Akt 后者是小 GTP酶 Rac下游效应器,他汀类药物对 Akt的激活需要磷酸肌醇 3激酶 (PI3激酶),抑制 PI3激酶途径可阻断他汀对 TLR4的作用。但是 RhoA 激酶特异性抑制剂对单核细胞 TLR4的表达无影响。这些结果表明 Ras家族和 PI3激酶/蛋白激酶 Akt途径在调节 TLR4表达起着主要的作用,因为这些分子在 TLR 调节下游信号传导中起着基本的作用,同时也是细菌逃脱免疫应答的靶目标<sup>[23]</sup>,因此可以说他汀是通过反馈机制调节 TLR 表达的。

#### 4 转录因子与他汀的抗炎作用

NF- $\kappa$ B被认为是影响 As病变发展的主要转录因子,在人和动物模型的动脉粥样硬化斑块处可见到活化的 NF- $\kappa$ B,但非粥样硬化病变的血管少见<sup>[24-25]</sup>。NF- $\kappa$ B对动脉粥样硬化斑块的调节包括以下机制: (1)粥样硬化早期激活内皮以及募集单核细胞; (2)活化 T细胞启动免疫反应; (3)刺激单核/巨噬细胞参与主要炎症反应过程; (4)促进平滑肌细胞增生及迁移; (5)调节血栓形成,促进斑块破裂,引起急性冠状动脉综合征。

Dichtl等<sup>[26]</sup>首次使用瞬时转染技术评价他汀类药物对 NF- $\kappa$ B信号的转录活性,结果辛伐他汀、阿托伐他汀和洛伐他汀均抑制人内皮细胞和血管平滑肌细胞 NF- $\kappa$ B信号传导。他汀类可能通过抑制 NF- $\kappa$ B活性,减少基质金属蛋白酶表达,延缓 As的形成<sup>[27,28]</sup>。在兔动脉粥样硬化模型中,应用非诺贝特和辛伐他汀治疗持续 4周,非诺贝特治疗显著降低血脂水平,而辛伐他汀未能显著降低血脂。即便如此,与安慰剂和非诺贝特组相比辛伐他汀组显著降低外周单核细胞 NF- $\kappa$ B的结合活性,同时粥样斑块病变处 NF- $\kappa$ B的活性也显著降低,但非诺贝特降低 NF- $\kappa$ B的活性没有显著性<sup>[25]</sup>。这表明抑制 NF- $\kappa$ B活性的机制是独立于降脂作用之外的。

在临床研究中阿托伐他汀也显著降低外周血单核细胞以及粥样斑块 NF- $\kappa$ B的活性,并且强化剂量治疗比适当剂量治疗更快达到抗炎作用<sup>[24,29]</sup>。

H Lischmann等<sup>[30]</sup>研究表明他汀类药物降低 TNF- $\alpha$ 刺激的 NF- $\kappa$ B结合活性,减少 P65亚基的核转运以及抑制 NF- $\kappa$ B对凝血激酶基因转录的调控。并且他汀类使 I $\kappa$ B $\alpha$ 发生磷酸化降解,后者是 NF- $\kappa$ B的抑制蛋白,通常与 NF- $\kappa$ B形成复合物,当 I $\kappa$ B $\alpha$ 被磷酸化降解后, NF- $\kappa$ B的两个亚基 P50和 P65形成的二聚体转位到细胞核行使转录调控作用。因此,他汀类药物虽然促使 NF- $\kappa$ B复合物的抑制蛋白降解,但其减少 P65亚基的核转运,最终的效应是 NF- $\kappa$ B结合活性降低。研究表明 TNF- $\alpha$ 激活 PI3激酶,后者的激活从 Akt发生磷酸化反映。内皮细胞经他汀处理后阻断 TNF- $\alpha$ 诱导的 Akt磷酸化以及 P65亚基的核转运。此外,使用 Ly294002抑制 PI3激酶的活性也能阻断 TNF- $\alpha$ 诱导的 P65亚基的核转运,但 Ly294002未能使 I $\kappa$ B $\alpha$ 发生磷酸化和降解。这些结果

表明他汀类药物阻断 NF- $\kappa$ B的活性是通过抑制 PI3激酶/Akt信号通路,但独立于经典的 I $\kappa$ B途径。

参与 As进展的另一个转录因子是活化蛋白 1(activated protein 1, AP-1)。AP-1是由两个亚基组成的蛋白质复合体,包括 Jun、Fos或 ATF。AP-1调节的基因包括基质金属蛋白酶、细胞因子、趋化因子、黏附因子、诱生型一氧化氮合酶、细胞周期蛋白和 Fas Ligand。Dichtl等<sup>[26]</sup>研究表明他汀类显著降低基线状态下血管 AP-1活性,并抑制基线下 C-Jun mRNA的表达,后者是所有 AP-1复合物的主要组分,它的表达通过 AP-1结合到启动子 TPA 效应元件,经正反馈机制调节。他汀类对 AP-1 DNA 结合的影响是在小 GTP蛋白水平上通过抑制 Ras法尼基化或 Rho= 牛儿基化所介导。Ras激活 Raf 后者是细胞分裂素活化蛋白激酶级联的初期激酶, Raf活化后通过磷酸化细胞外信号调节激酶激活 AP-1。

综上所述,炎症参与 As的发生发展过程,抗炎有望成为治疗 As的有效治疗策略。而他汀类药物除了传统的降脂作用外还具有“多效作用”,表现出强有效的抗炎作用。其影响 As的早期形成、病变发展以及疾病结局,该效益归因于其减少黏附分子的产生,阻断 CD40-CD40L 信号,抑制 Toll样受体的形成以及下调转录因子的信号传导等多元机制。他汀类药物对 As的抗炎作用机制可能远不止目前研究所明确的,所以深入研究他汀类药物对 As的抗炎作用机制对冠心病的一级和二级预防均有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126
- [2] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site [J]. *Nat Med*, 2001, **7** (6): 687-692
- [3] Rezaie-Majl A, Prager GW, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (3): 397-403
- [4] Bemot D, Benoliel AM, Peiretti F, et al. Effect of atorvastatin on adhesive phenotype of human endothelial cells activated by tumor necrosis factor alpha [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, **41** (2): 316-324
- [5] Schmidt A, Goepfert C, Feilmann K, et al. Lovastatin-stimulated superinduction of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in TNF- $\alpha$  activated human vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (1): 57-64
- [6] Cemuda-Morillon E, Ridley AJ. Rho GTPases and leukocyte adhesion receptor expression and function in endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2006, **98** (6): 757-767
- [7] Maher BM, Dhonnchu TN, Burke JP, et al. Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity — a potential mechanism for statin-mediated pleiotropic effects [J]? *J Leukoc Biol*, 2009, **85** (1): 186-193
- [8] Turk U, Alioglu E, Tengiz I, et al. Statin use is associated with decreased CD-40 ligand expression on T lymphocytes of coronary atheroma plaque in patients with stable coronary artery disease [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2008, **8** (2): 99-103
- [9] Han SH, Koh KK, Quon MJ, et al. The effects of simvastatin, losartan, and combined therapy on soluble CD40 ligand in hypercholesterolemic, hypertensive patients [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **190** (1): 205-211
- [10] Santini E, Madec S, Corretti V, et al. Effect of statins on soluble CD40 ligand in hypercholesterolemic Type 2 diabetic patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, **31** (7): 660-665
- [11] Zirk K, Maier C, Gerdes N, et al. CD40 ligand mediates inflammation

- independently of CD40 by interaction with mac-1 [ J]. *Circulation*, 2007 **115** ( 12): 1 571-580
- [ 12] LiGH, Sanders JM, Bevard MH, et al CD40 ligand promotes mac-1 expression leukocyte recruitment and neointima formation after vascular injury [ J]. *Am J Pathol* 2008 **172** ( 4): 1 141-152
- [ 13] Wagner AH, Gebauer M, G•klenzoph B, et al 3-Hydroxy-3-M ethylglutaryl coenzyme a reductase - independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells [ J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 **22** ( 11): 1 784-789
- [ 14] Garlachs CD, John S, Schmeisser A, et al Upregulation of CD40 and CD40 ligand ( CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia [ J]. *Circulation*, 2001 **104** ( 20): 2 395-400
- [ 15] Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, et al Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells [ J]. *Cardiovasc Res* 2003 **59** ( 3): 755-766
- [ 16] Lee SJ, Q in HW, Etty N. Benveniste simvastatin inhibits IFN- $\gamma$  ( gamma)-induced CD40 gene expression by suppressing STAT-1 ( alpha) [ J]. *Leukoc Biol* 2007 **82** ( 2): 436-447
- [ 17] Takahashi HK, Mori S, Iwagaki H, et al Simvastatin induces interleukin-18 production in human peripheral blood mononuclear cells [ J]. *Clin Immunol* 2005 **116** ( 3): 211-216
- [ 18] Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis [ J]. *N Engl J Med*, 2002 **347** ( 3): 185-192
- [ 19] Boekholdt SM, Agema WRP, Peters RJG, 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): 2 416-421
- [ 20] Holloway JW, Yang W, Ye S Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction [ J]. *Pharmacogenet Genomics* 2005 **15** ( 1): 15 - 21
- [ 21] Hodgkinson CP and Ye S Statins inhibit toll-like receptor 4-mediated lipopolysaccharide signaling and cytokine expression [ J]. *Pharmacogenet Genomics* 2008 **18** ( 9): 803-813
- [ 22] Meeths H, Kim J, Kofler S, et al Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14<sup>+</sup> monocytes [ J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 **25** ( 7): 1 439-445
- [ 23] Fukao T, Koyasu S PI3K and negative regulation of TLR signaling [ J]. *Trend Immunol* 2003 **24** ( 7): 358 -363
- [ 24] Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, et al Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month [ J]. *Stroke* 2005 **36** ( 8): 1 796-800
- [ 25] Hernández-Presa MA, Ortego M, Tun˘ón J, et al Simvastatin reduces NF- $\kappa$ B activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet [ J]. *Cardiovasc Res* 2003 **57** ( 1): 168-177
- [ 26] Dietl W, Dulak J, Frick M, et al HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells [ J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 **23** ( 1): 58-63
- [ 27] 许文平, 邱健, 李志梁, 等. 阿托伐他汀抑制腹主动脉瘤基质金属酶9及核因子  $\kappa$ B 表达的实验研究 [ J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16** ( 8): 600-602
- [ 28] 杨晓云, 王琳, 曾和松, 等. 辛伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块中核因子  $\kappa$ B-DNA 结合活性和基质金属蛋白酶 1 及 3 表达的影响 [ J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006 **14** ( 4): 277-280
- [ 29] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis a randomized controlled trial [ J]. *JAMA*, 2004 **291** ( 9): 1 071-080
- [ 30] H•lschermann H, Schuster D, Parviz B, et al Statins prevent NF- $\kappa$ B transactivation independently of the IKK-pathway in human endothelial cells [ J]. *Atherosclerosis* 2006 **185** ( 2): 240-245

(此文编辑 李玲玲)