

[文章编号] 1007-3949(2009)17-12-997-05

• 实验研究 •

TLR4/MAPK 信号途径 在氧化型低密度脂蛋白诱导血管平滑肌 细胞表达白细胞介素 6 中的作用

许旭光, 张延斌, 徐斌, 王大杰, 徐通达, 李东野

(徐州医学院附属医院心内科, 江苏省徐州市 221002)

[关键词] 氧化型低密度脂蛋白; Toll样受体 4 丝裂原活化蛋白激酶; 血管平滑肌细胞; 白细胞介素 6

[摘要] 目的 观察氧化型低密度脂蛋白对大鼠血管平滑肌细胞表达白细胞介素 6 的影响, 探讨 Toll样受体 4/丝裂原活化蛋白激酶信号途径在这一过程中的作用。方法 氧化型低密度脂蛋白干预血管平滑肌细胞, 然后分别经 P38 抑制剂 SB203580、ERK1/2 抑制剂 PD98059、JNK 抑制剂 SP600125、Toll样受体 4 阻断剂抗 Toll样受体 4 抗体预处理。采用逆转录聚合酶链反应检测 Toll样受体 4 和白细胞介素 6 的 mRNA 表达, 用酶联免疫吸附法检测细胞培养上清液中白细胞介素 6 的分泌水平, 免疫蛋白印迹法检测 ERK1/2、P38 和 JNK 的蛋白表达。结果 不同浓度的氧化型低密度脂蛋白干预血管平滑肌细胞后, Toll样受体 4 mRNA 及白细胞介素 6 的表达水平随氧化型低密度脂蛋白的浓度升高而升高 ($P < 0.05$)。抗 Toll样受体 4 抗体可以显著抑制氧化型低密度脂蛋白对 ERK1/2、P38、JNK 磷酸化水平的上调 ($P < 0.01$); 预先经阻断剂 SB203580、PD98059、抗 Toll样受体 4 抗体处理后, 白细胞介素 6 的表达水平明显下降, 与未阻断剂组相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 SP600125 对其表达没有影响。结论 氧化型低密度脂蛋白能够上调血管平滑肌细胞中白细胞介素 6 的表达水平, 并可以通过启动 Toll样受体 4 信号通路激活下游的 ERK1/2、P38 部分调节白细胞介素 6 的表达。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Role of Toll Like Receptor 4/Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Expression of Interleukin-6 Induced by Oxidized Low Density Lipoprotein in Vascular Smooth Muscle Cells

XU Xu-Guang, ZHANG Yan-Bin, XU Bin, WANG Da-Jie, XU Tong-Da, and LI Dong-Ye

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

[KEY WORDS] Oxidized Low Density Lipoprotein; Toll Like Receptor 4; Mitogen-Activated Protein Kinase; Vascular Smooth Muscle Cells; Interleukin-6

[ABSTRACT] **Aim** To observe the impact of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) on the expression of interleukin-6 (IL-6) in rat vascular smooth muscle cells (VSMC) and investigate the role of toll like receptor 4 (TLR4)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in this process. **Methods** VSMC were incubated with different concentrations of ox-LDL, the expressions of TLR4 mRNA and IL-6 mRNA were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The level of IL-6 in supernatant medium was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Involvement of TLR4 for the phosphorylations of ERK1/2, P38 and JNK was shown using specific blocking anti-TLR4 antibody and the protein expressions were determined by Western blot. To confirm the involvement of TLR4/MAPK signaling pathway in the expression of IL-6 induced by ox-LDL, VSMC were pretreated with PD98059, SB203580, SP600125 and anti-TLR4 antibody respectively. **Results** After incubated with different concentrations of ox-LDL, the expressions of TLR4 mRNA and IL-6 of VSMC were significantly up-regulated in a concentration-dependent manner ($P < 0.05$). The phosphorylations of ERK1/2, P38 and JNK induced by ox-LDL were dramatically suppressed in the presence of anti-TLR4 antibody ($P < 0.01$). The expression of IL-6 was attenuated by pretreated with PD98059, SB203580 and anti-TLR4 antibody prior to ox-LDL exposure ($P < 0.01$), while SP600125 did not have the effect. **Conclusion** Our results demonstrate that ox-LDL can up-regulate the expression of IL-6 and the activation of TLR4 signaling in VSMC induced by ox-LDL may partly mediate the up-regulation of IL-6 via activation of ERK1/2 and P38.

[收稿日期] 2009-10-19

[修回日期] 2009-12-02

[作者简介] 许旭光, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail为 guang216@yahoo.com.cn; 徐斌, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail为 xubindocto@yahoo.com.cn; 通讯作者张延斌, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的基础与临床, E-mail为 zhangyanbin99@sina.com.

氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 导致的一系列复杂的细胞免疫炎症反应是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的主要环节^[1]。Toll样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) 是介导先天免疫和炎症反应的主要受体之一, 最近研究表明 ox-LDL 可以通过启动内皮细胞表面的 TLR4 信号通路, 参与炎症因子的表达^[2]。本研究通过观察 ox-LDL 对大鼠血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 分泌白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的影响, 探讨 Toll 样受体 4/丝裂原活化蛋白激酶 (toll like receptor 4/mitogen-activated protein kinase, TLR4/MAPK) 信号途径在这一过程中的作用, 为 As 的早期防治提供一个新的目标。

1 材料和方法

1.1 动物与试剂

SD 大鼠, 雄性, 体重 150~200 g 由徐州医学院实验动物中心提供, 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒 (Promega 公司)、Trizol (Invitrogen 公司); PCR 引物 (上海生工生物工程公司); ox-LDL (协和医科大学生化教研室, 以 DMEM 培养基配成 500 mg/L 母液); 抗 TLR4 抗体 HTA125 (英国 Abcam 公司); IL-6 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司); P-ERK1/2 和 ERK1/2 抗体 (Cell Signaling 公司), P-P38, P38, P-JNK 抗体 (北京中杉金桥生物技术有限公司); JNK 抗体和 JNK 特异性抑制剂 SP600125 (碧云天生物技术研究), ERK1/2 特异性抑制剂 PD98059 (Cayman Chemical 公司), P38 特异性抑制剂 SB203580 (Alexis 公司)。

1.2 血管平滑肌细胞原代培养与处理

腹腔麻醉大鼠, 在无菌操作下迅速取出主动脉, 去除外膜及内膜, 采用组织贴块法, 以含有 20% 胎牛血清的 DMEM 培养液于 37°C 的 CO₂ 孵育箱内培养。VSMC 鉴定采用相差显微镜和 α -actin 相关抗原免疫组织化学法。取 3~5 代细胞用于实验。

VSMC 分别接种至 6 孔培养板或 25 cm² 培养瓶中, 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液培养至接近融合时, 换用无血清培养基继续培养 24 h, 然后进行分组干预。第一组实验用不同浓度的 ox-LDL (25, 50 mg/L 和 100 mg/L) 作用 VSMC, 于 4 h 后用 RT-PCR 检测 TLR4 mRNA 的表达, 作用 6 h 后检测 IL-6 mRNA 的表达, 于 12 h 后收集细胞培养上清液用

ELISA 检测 IL-6 分泌水平的表达。第二组实验在培养基中提前 30 min 加入 TLR4 阻断剂抗 TLR4 抗体 (5 mg/L)^[3], 然后用 50 mg/L 的 ox-LDL 干预 15 min, 收集细胞用 Western blot 分别检测 P-ERK1/2, T-ERK1/2, P-P38, T-P38, P-JNK, T-JNK 的蛋白表达水平。第三组实验在 P38, ERK1/2, JNK 抑制剂组培养基中分别提前 1 h 加入 SB203580 (10 μ mol/L), PD98059 (20 μ mol/L), SP600125 (20 μ mol/L), TLR4 阻断剂组提前 30 min 加入抗 TLR4 抗体 (5 mg/L)^[3], 然后分别用 50 mg/L 的 ox-LDL 干预 6 h 后, 用 RT-PCR 检测 IL-6 mRNA 的表达, 干预 12 h 后收集细胞培养上清液用 ELISA 检测 IL-6 分泌水平的表达。以正常生长的 VSMC 作为空白对照。

1.3 总 RNA 提取与逆转录聚合酶链反应

将干预后的 VSMC, 按 Trizol 试剂盒说明书的步骤依次加入 Trizol 氯仿、异丙醇, 提取总 RNA。每组取 4 μ g 总 RNA 采用 Promega 公司一步法 Access RT-PCR 系统进行反应。TLR4 引物序列: 正义为 5'-GCC GGA AAG TTA TTG TGG TGG T-3'; 反义为 5'-ATG GGT TTT AGG CGC AGA GTT T-3'; 预计扩增长度为 356 bp。内参 GAPDH 引物序列: 正义为 5'-TCC GC C CCT TCC GCT GAT G -3'; 反义为 5'-CAC GGA AGG CCA TGC CAG TGA -3'; 预计扩增长度为 340 bp。TLR4 与 GAPDH 的反应条件如下: 逆转录条件: 48°C 反转录反应 45 min, 94°C 预变性 2 min。扩增条件: 95°C 变性 45 s, 54°C 退火 45 s, 72°C 延伸 1 min, 循环 35 周期, 然后 72°C 延伸 2 min。IL-6 引物序列: 正义为 5'-ATG AAG TTC CTC TCT GCA AGA GAC T-3'; 反义为 5'-CAC TAG GTT TGC TGC CGA GTA GAT CTC-3', 预计扩增长度为 638 bp。IL-6 反应条件如下: 逆转录条件: 48°C 反转录反应 45 min, 94°C 预变性 1 min 30 s, 扩增条件: 94°C 变性 1 min, 62°C 退火 1 min, 72°C 延伸 1 min, 循环 35 周期, 然后 72°C 延伸 3 min。取 2 μ L 产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中, 90V 电泳 30 min, 最后用凝胶成像系统记录, Image J 软件分析灰度值。

1.4 酶联免疫吸附法

按分组要求干预细胞至指定时间后, 收集细胞培养上清液, 参照 ELISA 检测试剂盒说明进行操作。准备好抗 IL-6 抗体包被的酶标板, 将各浓度的标准品 100 μ L 依次加入一排 7 个孔内, 同时一孔只加样品稀释液作为调零孔。每孔先加入样品稀释液 50 μ L, 再加入待检样品 50 μ L, 酶标板加上盖, 于 37°C 反应 2 h。反应后将酶标板内液体甩去, 对着吸水纸拍几下。然后将生物素抗大鼠 IL-6 抗体工作

液按每孔 100 μ L 依次加入,于 37 $^{\circ}$ C 反应 2 h。洗涤 3 次后将准备好的 ABC 工作液按每孔 100 μ L 依次加入,于 37 $^{\circ}$ C 反应 1 h。最后洗涤 3 次,每孔加 TMB 显色液 100 μ L,37 $^{\circ}$ C 避光反应 20 min,每孔依次加入 TMB 终止液终止反应。以波长 450 nm 处测定吸光度 (A) 值,求出标准曲线,计算出样品含量。

1.5 免疫蛋白印迹

收集细胞,用 4 $^{\circ}$ C 预冷的细胞裂解液将细胞裂解后,按 BCA 试剂盒测定蛋白浓度,取等量蛋白样品用 10% SDS-PAGE 凝胶进行电泳。电泳完毕后以湿转法转至 PVDF 膜上,加入 5% 脱脂奶粉配制的 TBST 封闭液,室温封闭 1 h 封闭后,加入用抗体稀释液稀释的一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 充分洗涤后加入用相应的碱性磷酸酶标记的稀释二抗室温轻摇 1 h, TBST 再次充分洗涤。洗膜后以 NBT/BCIP 显色试剂盒显色,显色反应达到要求后,水洗终止反应;所得显色条带经图像处理仪进行扫描,用 Image J 软件分析灰度值。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对实验结果进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析及 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞 Toll 样受体 4 mRNA 表达的影响

各剂量组的 ox-LDL 均可以使 TLR4 mRNA 的表达升高,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 图 1 和表 1)。其中 25 mg/L 与 50 mg/L ox-LDL 组比较,差异有显著性 ($P < 0.01$); 50 mg/L 与 100 mg/L ox-LDL 组比较差异有显著性 ($P < 0.05$),提示随着 ox-LDL 浓度升高,TLR4 mRNA 的表达也随着升高。

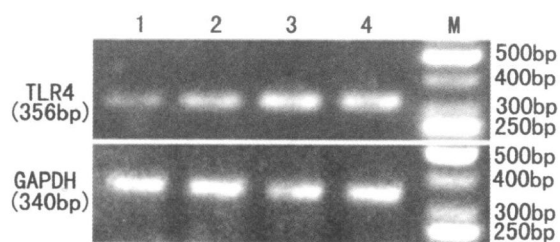


图 1 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞表达 Toll 样受体 4 mRNA 的影响 1 为空白对照组,2,3,4 分别为 25、50 mg/L 和 100 mg/L ox-LDL 组。

表 1 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞表达 Toll 样受体 4 mRNA 相对值的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	Toll 样受体 4 mRNA
空白对照组	0.344 \pm 0.040
25 mg/L ox-LDL 组	0.633 \pm 0.043 ^a
50 mg/L ox-LDL 组	0.833 \pm 0.052 ^{ab}
100 mg/L ox-LDL 组	0.913 \pm 0.029 ^{ac}

a 为 $P < 0.01$ 与空白对照组比较; b 为 $P < 0.01$ 与 25 mg/L ox-LDL 组比较; c 为 $P < 0.05$ 与 50 mg/L ox-LDL 组比较。

2.2 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞表达白细胞介素 6 的影响

各剂量组的 ox-LDL 均可以使 IL-6 mRNA 的表达及其分泌水平升高,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 图 2 和表 2)。其中 25 mg/L 与 50 mg/L ox-LDL 组比较差异有显著性 ($P < 0.01$); 50 mg/L 与 100 mg/L ox-LDL 组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

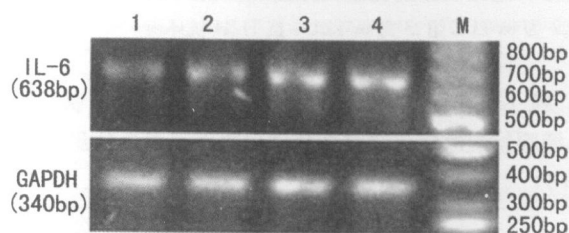


图 2 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞表达白细胞介素 6 mRNA 的影响 1 为空白对照组,2,3,4 分别为 25、50 mg/L 和 100 mg/L ox-LDL 组。

表 2 不同浓度氧化型低密度脂蛋白对平滑肌细胞表达白细胞介素 6 mRNA 相对值及白细胞介素 6 分泌水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	白细胞介素 6 mRNA	白细胞介素 6 (ng/L)
空白对照组	0.195 \pm 0.005	102.5 \pm 17.1
25 mg/L ox-LDL 组	0.270 \pm 0.011 ^a	238.2 \pm 26.5 ^b
50 mg/L ox-LDL 组	0.747 \pm 0.052 ^{bc}	831.8 \pm 127.6 ^{bc}
100 mg/L ox-LDL 组	0.894 \pm 0.051 ^{bd}	1021.6 \pm 144.7 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$ 与空白对照组比较; c 为 $P < 0.01$ 与 25 mg/L ox-LDL 组比较; d 为 $P < 0.01$ 与 50 mg/L ox-LDL 组比较。

2.3 氧化型低密度脂蛋白通过 Toll 样受体 4 调节丝裂原活化蛋白激酶蛋白的表达

与单独 ox-LDL (50 mg/L) 处理组比较,抗 TLR4 抗体可以显著抑制 P-ERK1/2、P-P38、P-JNK 蛋白的

表达 ($P < 0.01$, 图 3 和表 3), 这就说明了 ox-LDL 是 TLR4 的内源性配体, 可以通过 TLR4 调节下游的 MAPK 信号通路。ox-LDL + 抗 TLR4 抗体组与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示 ox-LDL 可以通过 TLR4 部分调节 MAPK 的表达。

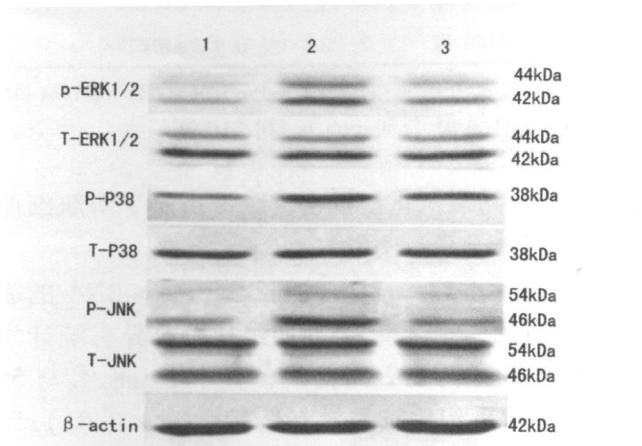


图 3 抗 Toll 样受体 4 抗体对氧化型低密度脂蛋白诱导平滑肌细胞表达丝裂原活化蛋白激酶蛋白的影响 1 为空白对照组, 2 为 ox-LDL 组, 3 为 ox-LDL + 抗 TLR4 抗体组。

表 3 抗 Toll 样受体 4 抗体对氧化型低密度脂蛋白诱导的平滑肌细胞丝裂原活化蛋白激酶磷酸化水平表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分 组	(P-ERK1/2) / (T-ERK1/2)	P-P38/T-P38	P-JNK/T-JNK
空白对照组	0.303 ± 0.031	0.266 ± 0.039	0.225 ± 0.025
ox-LDL 组	1.136 ± 0.116 ^a	0.835 ± 0.113 ^a	0.845 ± 0.046 ^a
ox-LDL + 抗 TLR4 抗体组	0.479 ± 0.031 ^{bc}	0.556 ± 0.127 ^{bc}	0.304 ± 0.041 ^{bc}

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$ 与空白对照组比较; c 为 $P < 0.01$ 与 ox-LDL 组比较。

2.4 Toll 样受体 4 丝裂原活化蛋白激酶信号途径在氧化型低密度脂蛋白诱导平滑肌细胞表达白细胞介素 6 中的作用

IL-6 mRNA 及 IL-6 分泌水平的表达在 ERK1/2、P38 抑制剂组, TLR4 阻断剂组与 ox-LDL 组之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 4 和表 4), 而 JNK 抑制剂组与 ox-LDL 组之间比较差异没有统计学意义。ERK1/2、P38 抑制剂组, TLR4 阻断剂组与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 这说明了 ERK1/2、P38 抑制剂, TLR4 阻断剂部分抑制了 ox-LDL 对 VSMC 表达 IL-6 的影响。

3 讨论

目前认为 As 是一种慢性炎症反应过程, 由多种

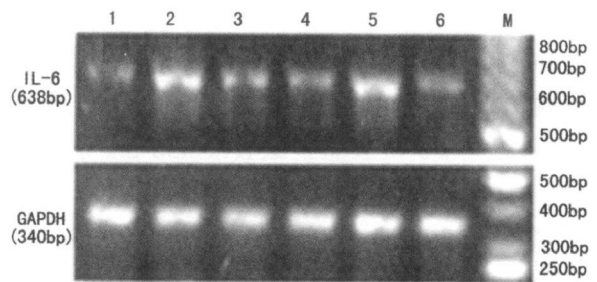


图 4 SB203580、PD98059、SP600125 和抗 Toll 样受体 4 抗体对氧化型低密度脂蛋白诱导平滑肌细胞表达白细胞介素 6 mRNA 的影响 1 为空白对照组, 2 为 ox-LDL 组, 3 为 ox-LDL + SB203580 组, 4 为 ox-LDL + PD98059 组, 5 为 ox-LDL + SP600125 组, 6 为 ox-LDL + 抗 TLR4 抗体组。

表 4 SB203580、PD98059、SP600125 和抗 Toll 样受体 4 抗体对平滑肌细胞表达白细胞介素 6 mRNA 相对值及白细胞介素 6 分泌水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分 组	白细胞介素 6 mRNA	白细胞介素 6 (ng/L)
空白对照组	0.198 ± 0.009	102.5 ± 17.1
ox-LDL 组	0.741 ± 0.033 ^b	831.8 ± 127.6 ^b
ox-LDL + SB203580 组	0.482 ± 0.010 ^{ab}	400.1 ± 68.4 ^{ab}
ox-LDL + PD98059 组	0.375 ± 0.019 ^{ab}	373.6 ± 104.5 ^{ab}
ox-LDL + SP600125 组	0.726 ± 0.029	772.2 ± 147.0
ox-LDL + 抗 TLR4 抗体组	0.471 ± 0.030 ^{ab}	381.8 ± 97.0 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$ 与 ox-LDL 组比较; b 为 $P < 0.01$ 与空白对照组比较。

细胞及多种炎症介质参与, 其中血管平滑肌细胞的表型变化和多种细胞因子及炎症因子的产生在 As 斑块的进展中起着关键作用^[4], IL-6 作为一种多功能的促炎细胞因子在这一过程中发挥着积极的作用。在斑块的炎症反应中, IL-6 诱导急性期反应, 刺激淋巴细胞增殖和 B 细胞的分化, 同时也可以诱导非淋巴细胞的增殖与分化, 特别是血管平滑肌细胞和血管内皮细胞^[5]。临床研究表明 IL-6 是 As 和再狭窄发展的一个危险因素, 不稳定型心绞痛和再狭窄患者的外周血 IL-6 水平不依赖于其他的危险因素而升高^[6]。ox-LDL 及其主要成分可以诱导 VSMC 表达 IL-6^[7], 从而促进 As 的发生和发展, 但是其相关机制还需要进一步的研究。

ox-LDL 主要是通过受体识别模式在 As 的发生和发展中发挥着重要的作用, 其中包括清道夫受体 A、清道夫受体 B、CD36、CD68、血凝素样氧化型低密度脂蛋白受 1 (lectin-like ox-LDL receptor-1, LOX-1) 等^[8]。TLR4 是免疫细胞表面识别病原相关分子

模式的一个重要识别受体,其在As免疫反应和慢性炎症的相互作用方面起着重要的桥梁作用,逐渐成为研究As发病机制的热点领域^[9]。TLR-4通过配体识别后介导的信号途径包括髓样分化蛋白88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性和非依赖性2个途径,MyD88依赖性途径中以MAPK和核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的活化特征,主要介导炎症细胞因子的产生。MAPK是细胞内的一类丝氨酸和(或)苏氨酸蛋白激酶,主要包括ERK1/2、P38、JNK。激活后的MAPK可以磷酸化激活下游分子,包括核转录因子和胞浆蛋白,从而调节细胞的基因转录和炎症反应等^[10]。目前对于TLR4信号途径的研究主要集中在炎症细胞,而在非炎症细胞如VSMC中对TLR4活化的反应方式如何还知之甚少。本实验证实了VSMC可以表达TLR4 mRNA,在ox-LDL诱导后,其表达明显升高。同时为了证明ox-LDL可以通过与VSMC表面的TLR4结合而启动信号转导途径,我们使用TLR4中和抗体对TLR4进行阻断来观察下游信号通路的变化,结果显示下游的MAPK家族的P-ERK1/2、P-P38、P-JNK的活性被明显抑制了,这就表明了ox-LDL是TLR4的内源性配体,可以通过TLR4调节MAPK蛋白的表达,从而引起一系列的调节反应。

研究发现IL-6的调节机制包括LOX-1途径^[11],MAPK、NF- κ B^[12]等,但是对于ox-LDL能否通过TLR4信号途径诱导IL-6的表达以及下游机制如何研究较少。我们实验中使用抗TLR4抗体来阻断TLR4介导的信号通路,以及利用ERK1/2、P38、JNK特异性抑制剂来观察下游MAPK蛋白激酶通路在IL-6表达中的作用,结果提示ox-LDL可能通过启动TLR4信号通路而激活下游的ERK1/2、P38发挥调节IL-6表达的作用,而不依赖于JNK的激活起作用。有研究表明LOX-1在ox-LDL诱导VSMC表达IL-6这一炎症过程中起到了重要的作用^[13],而TLR4的激活可以上调LOX-1的表达^[14],这提示TLR4/MAPK信号途径与LOX-1可能在ox-LDL诱导VSMC表达IL-6这一过程中存在着交叉作用。

实验证实了ox-LDL可以调节VSMC中TLR4的表达,通过激活下游的MAPK信号通路在诱导IL-6表达的过程中起到了重要的作用。但是TLR4下游的其它信号通路的作用如何,以及与LOX-1的具体联系如何,还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 田庆印,潘其兴. 氧化修饰脂蛋白与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 1996, 4(2): 149-153
- [2] Yang OW, Mou L, Lv FL, et al. Role of Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in monocyte-endothelial adhesion induced by low shear stress and ox-LDL [J]. *Biotheology*, 2005, 42(3): 225-236
- [3] Lagouintzis G, Xaplanteri P, Diniropoulos G, et al. TNF-alpha Induction by pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide or slim glycolipoprotein in human monocytes is regulated at the level of mitogen-activated protein kinase activity: A distinct role of toll-like receptor 2 and 4 [J]. *Scand Immunol* 2008, 67(2): 193-203
- [4] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143
- [5] Roth M, Nauck M, Tamm M, et al. Intracellular interleukin 6 mediates platelet-derived growth factor-induced proliferation of nontransformed cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(5): 1312-1316
- [6] Lee WY, Allison MA, Kim DJ, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein with subclinical carotid atherosclerosis (the rancho bernardo study) [J]. *Am J Cardiol* 2007, 99(1): 99-102
- [7] Aiyar N, Dasa J, Aoz, et al. Lysophosphatidylcholine induces inflammatory activation of human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 295(1-2): 113-120
- [8] Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors [J]. *Curr Opin Lipidol* 2003, 14(5): 437-445
- [9] Pasterkamp G, Van Keulen JK, De Kleijn DP. Role of Toll-like receptor 4 in the initiation and progression of atherosclerotic disease [J]. *Eur J Clin Invest* 2004, 34(5): 328-334
- [10] Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117(5): 979-987
- [11] Lubrano V, DelTurco S, Nicolini G, et al. Circulating levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 are associated with inflammatory markers [J]. *Lipids* 2008, 43(10): 945-950
- [12] Son YH, Jeong YT, Lee KA, et al. Roles of MAPK and NF-kB in interleukin-6 induction by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008, 51(1): 71-77
- [13] 魏钧伯,魏盟,蔡绳,等. 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体1介导氧化型低密度脂蛋白促进血管平滑肌细胞表达白细胞介素6[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(2): 165-168
- [14] 王虹艳,曲鹏,吕申,等. Toll样受体4/核因子 κ B和氧化低密度脂蛋白受体LOX-1对单核内皮细胞黏附的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(9): 827-831

(此文编辑 李小玲)