

JAK /STAT信号通路及其负调控因子 SOCS与动脉粥样硬化

黄良珠 综述, 田英, 龙石银 审校

(南华大学生物化学与分子生物学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; JAK /STAT信号通路; SOCS

[摘要] 动脉粥样硬化是多因素疾病,也是心脑血管疾病的重要病理基础。JAK /STAT信号通路与动脉粥样硬化的发生、发展以及防治密切相关,本文就该通路及其负调控因子 SOCS与动脉粥样硬化的关系作一概述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Relationship of JAK /STAT Signaling Pathway and Its Negative Regulators SOCS and Atherosclerosis

HUANG Liang-Zhu, TIAN Ying and LONG Shi-Yin

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South China, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; JAK /STAT Signaling Pathway; Suppressor of Cytokine Signaling

[ABSTRACT] Atherosclerosis is multifactor disease, which is also the pathology basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. JAK /STAT signal pathway is strongly related to the occurrence, development, prevention and cure of atherosclerosis. The relationship between this signal pathway and its negative regulators SOCS and atherosclerosis is reviewed.

酪氨酸蛋白激酶 /信号转导子和转录激活子 (Janus protein tyrosine kinase /signal transducer and activator of transcription, JAK /STAT)途径是细胞因子信号转导的重要途径之一,不仅参与炎症反应,同时也与氧化应激、细胞损伤、凋亡等密切相关^[1-3]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)是严重危害人类健康的多因素疾病,研究表明 JAK /STAT信号通路及其负调控因子细胞因子信号转导抑制子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS)与 As的发生发展有密切的关系。本文就 JAK /STAT信号通路及负调控因子 SOCS与 As发生、发展及防治作一个综述。

1 JAK /STAT信号通路及其负调控因子细胞因子信号转导抑制子

1.1 JAK /STAT信号途径

JAK /STAT信号转导通路是近来发现的一条应激反应通路,广泛参与细胞增殖、分化、成熟、凋亡以及免疫调节等过程,是众多细胞因子信号转导的重要途径之一^[4-5]。JAK包括四个家族, JAK1、JAK2、JAK3和 TYR2。STAT家族包括

七个成员, STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和 STAT6。JAK /STAT信号转导过程是细胞膜上的细胞因子受体与相应的配体结合,形成同源或异源二聚体,胞质中的 JAK位于适当胞质的空间位置而相互磷酸化,激酶活化后使受体链酪氨酸残基磷酸化, STAT通过 SH2结构域结合到受体复合物酪氨酸磷酸化的特异位点上,此时 JAK接近 STAT并使 STAT的一个羟基酪氨酸磷酸化而激活 STAT, STAT活化后与受体分离,形成同源或异源二聚体,转位至胞核,与其他转录调节剂相互作用,调控基因表达,通过胞核内的酪氨酸磷酸酶和(或)通过蛋白降解, STAT脱磷酸化,从而终止信号的传导。

除细胞因子外,切应力、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、活性氧族 (ROS)等也能激活 JAK /STAT途径而调控基因表达,其调控的基因包括多个方面:凋亡相关基因如 Fas、Fas-L、Bcl-2、Bax,炎症相关基因 COX-2、NOS、IL-8、IL-6及其他如内皮素 1(ET-1)^[6]、NADPH氧化酶^[7]等。

1.2 细胞因子信号转导抑制子

SOCS不仅是 JAK /STAT信号通路的靶基因,也是该通路的负调控因子,包括 CIS、SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOCS4、SOCS5、SOCS6和 SOCS7等成员,它们具有相似的蛋白质结构特征,都含有氨基端 N区、中间的 SH区和羧基端的 SOCS盒 3个部分。SOCS蛋白主要通过三条途径抑制细胞因子信号通路: (1)利用和 STAT相似的 SH2结构域,竞争结合细胞因子受体胞质区的磷酸化 Tyr位点,阻止转录因子 STAT的活化而阻止 STAT募集到细胞因子受体; (2)可利用 SH2结构域直接结合到 JAKs抑制激酶活性; (3)通过 C端的 SOCS

[收稿日期] 2010-05-28 [修回日期] 2010-08-02

[基金项目] 国家自然科学基金 (30800474); 湖南省教育厅项目 (08B065, 09C832); 湖南省科技厅项目 (湘科条字 [2009] 130)

[作者简介] 黄良珠, 硕士研究生, E-mail为 huangliangzhu99@yahoo.com.cn; 田英, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail为 usety@163.com; 通讯作者龙石银, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail为 longshiyin@126.com。

盒与 elongin BC 复合物和 cullin 2 相互作用, 将 SOCS 的信号蛋白如 JAK 和 STAT 等通过泛素蛋白酶体途径降解, 从而阻断细胞因子的信号传递^[8]。

2 JAK/STAT 信号通路及细胞因子信号转导抑制子与动脉粥样硬化发生发展

2.1 JAK/STAT 信号通路与动脉粥样硬化发生发展

上调 IL-6、STAT1、IFN 敏感转录因子亚基和 IL10 受体基因能够激活冠状和颈动脉斑块中的 JAK/STAT 通路^[9]。血管紧张素 II 诱导 LDLR^{-/-}小鼠主动脉外膜 IL-6 表达最多, 且 JAK/STAT3 的激活也依赖于 IL-6^[10]。Gharavi 等^[11]发现磷酸化的 STAT3 (P-STAT3) 主要是在动脉粥样硬化斑块炎症区的内皮细胞核内, 其它炎性细胞中比较少, 而非炎症区几乎无 P-STAT3。比较 STAT3^{-/-}小鼠 (内皮细胞敲除 STAT3 的小鼠) 和 eSTAT3^{+/+}小鼠 (野生型的小鼠), STAT3^{-/-}小鼠的斑块大小、巨噬细胞及 P-STAT3 的含量都明显比 STAT3^{+/+}小鼠的少, 以上实验提示 JAK/STAT 信号通路在 As 的发生发展中可能发挥重要作用。

血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核粒细胞等的损伤或异常与 As 的发生发展密切相关, 那么这些细胞损伤或异常是否与 JAK/STAT 信号通路有着密切的关系呢。

炎性因子、氧化应激、剪切力、高糖等是细胞损伤和功能障碍或凋亡的重要因素。细胞中的 STAT1 和 STAT3 在细胞因子、LDL、免疫分子的刺激下迅速磷酸化^[12]。Neria 等^[13]用非接触性 or 无血清培养的方法诱导牛主动脉内皮细胞和人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 凋亡, 加入 JAK2 激酶的特异性抑制剂 AG490 能够减少细胞死亡, 其机制是 JAK2 的活化能够诱导细胞凋亡, 抑制 JAK2 激酶明显减少细胞凋亡和抑制 DNA 凋亡片段的形成。将缺失 JAK2 或空载体的质粒转染到牛主动脉内皮细胞中, 缺失 JAK2 激酶明显地抑制内皮细胞凋亡。Gharavi 等^[11]用氧化的磷酸胆碱 (oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine, ox-PAPC) 或其磷脂成分 (1-palmitoyl-2-epoxyisoprostan-3-phosphorylcholine, PEIPC) 能快速持久地激活人主动脉内皮细胞的 JAK2 磷酸化, 抑制 JAK2 活性后能抑制 STAT3 磷酸化, 从而抑制 IL-8 的合成。ET-1 参与了心血管疾病相关的糖尿病的病理过程, 高糖能够激活脐静脉内皮细胞的 JAK/STAT, 增加 ET-1 的表达, 抑制 JAK/STAT 能减少高糖诱导内皮细胞表达 ET-1^[6]。

NADPH 氧化酶 1 (NADPH oxidase 1, Nox1) 和 Nox4 的启动子区含有 STAT1 和 STAT3 的结合位点, JAK/STAT 的抑制剂能抑制 NF- γ 诱导人血管平滑肌细胞 Nox 的活性^[7]。抑制 Nox 的活性能减少氧自由基的产生, 减少细胞的氧化损伤。Sandberg 等^[14]用不同浓度的 H₂O₂ 使鼠主动脉平滑肌 (RASM) 细胞的 JAK2 快速磷酸化, 而在 JAK2 显性负性突变的鼠主动脉平滑肌 (RASM-DN) 细胞中 JAK2 没有磷酸化。同时 1 mmol/L H₂O₂ 不能诱导 RASM-DN 细胞形成 DNA 凋亡片段, 而 RASM 细胞能形成 DNA 凋亡片段, AG490 能抑制 RASM 细胞凋亡。以上研究结果表明氧化应激能激活 JAK2

激酶, 通过信号通路诱导凋亡相关基因的表达, 引起细胞凋亡^[15], caspase-9 是凋亡起始蛋白, 能启动细胞凋亡途径, 从而引起细胞凋亡, 而 RASM-DN 细胞能显著地抑制 Bax 的表达和 caspase-9 成熟及活化。Watanabe 等^[16]用 IL-6 诱导小鼠平滑肌细胞 STAT3 磷酸化与上述 H₂O₂ 诱导 JAK2 激酶的趋势相一致, 并且 STAT3 磷酸化与 IL-6 呈剂量依赖性。AG490 能部分地抑制 STAT3 活化和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的产生及完全抑制 DNA 的合成。Fortin 等^[17]发现粒细胞-巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 能激活早期中性粒细胞 JAK/STAT 途径而延长其存活时间。Harvey 等^[18]加入 JAK1 或 JAK2 或 STAT1 抑制剂能够抑制 NF- γ 诱导巨噬细胞表达 MCP-1 和 SCOS1。单核细胞在趋化蛋白的作用下进入内膜、平滑肌细胞迁移到内膜过度增殖、巨噬细胞和平滑肌细胞过度凋亡等是 As 斑块发展的重要阶段^[19]。以上实验推测氧化应激、细胞因子等能够激活 JAK/STAT, 上调凋亡相关基因和炎性因子的表达, 一方面抑制平滑肌细胞和单核细胞增殖, 另一方面促进平滑肌细胞和单核细胞凋亡。

综上所述, 炎性因子、高糖、氧化应激、氧化物等是 As 形成过程中的重要因素, 这些因素能够激活血管内皮细胞、单核细胞、平滑肌细胞等的 JAK 激酶、STAT 磷酸化, 表达炎性因子和凋亡基因等, 产生级联反应, 引起细胞损伤、凋亡或增殖, 细胞损伤和功能障碍等导致血管重塑, 引起血管狭窄, 影响 As 斑块的形成发展和稳定。

2.2 细胞因子信号转导抑制子与动脉粥样硬化的发生发展

SOCS 家族中主要 SOCS1 和 SOCS3 是与动脉粥样硬化斑块密切相关。Tang 等^[20]发现在 ApoE^{-/-}/PDGF-B^{-/-} 和 ApoE^{-/-}/PDGF-B^{+/+} 嵌合体小鼠的斑块中有较多 SOCS1 和 SOCS3 存在, 并且与巨噬细胞共区域化, 同时斑块发展的每一个阶段都有 SOCS1 表达, 而 SOCS3 是在斑块发展后期出现。在人动脉粥样硬化斑块中也发现炎症区 SOCS1、SOCS3 的表达比纤维区高, 且 SOCS1、SOCS3 主要是 VSMCs 和巨噬细胞中表达。SOCS1、SOCS3 的 mRNA 和蛋白质在 ApoE^{-/-}小鼠斑块内膜和中膜中均增多。敲除 SOCS 后, SOCS3 表达下调增加了 STAT1 的活性和细胞因子对平滑肌细胞、单核粒细胞的促分裂作用。SOCS3^{-/-}/apoE^{-/-}小鼠的主动脉区 SOCS3 表达显著减少, P-STAT1 和 P-STAT3 和斑块的大小和区域均明显增加。各细胞中 SOCS3 的表达也明显减少, 细胞因子表达显著增加^[12]。SOCS 的缺失或减少能增加 STAT 活性和细胞因子的表达促进 As 斑块形成和发展, 但也有发现缺失 SOCS 的 T 细胞能减轻 As 斑块的发展。Taleb 等^[21]发现 SOCS3^{-/-}CKO 老鼠 (T 细胞缺失 SOCS3) 的 STAT3 快速磷酸化, 斑块面积比 SOCS3-WT 减少 50%。SOCS-Tg (T 细胞过表达 SOCS3 的鼠) 的 P-STAT3 明显减少, 斑块面积却是对照组的 4 倍。可能机制是 SOCS3^{-/-}T 细胞增加 IL-17、IL-10 分泌, 形成不同抗炎型的巨噬细胞, 减少斑块的坏死面积。SOCS3^{-/-}T 细胞有利于保护 As 的作用, 减少血管炎症。控制 IL-17 能减少细胞间黏附分子 1 (VCAM-1) 表达和 T 细胞浸润, 并限制动脉粥样硬化斑块的发展。或许 SOCS^{-/-}T 细胞在 As 斑块中的功能与 SOCS 蛋白调控 T 细胞分化、成

熟和功能相关^[22]。

SOCS蛋白在动脉粥样硬化斑块的表达是血管细胞反应的关键调控者。细胞因子、LDL、免疫分子能诱导平滑肌细胞、内皮细胞、单核细胞等表达 SOCS1/SOCS3 并且 SOCS3 先于 SOCS1 表达^[12], 与前述 SOCS1/SOCS3 在斑块中出现的顺序不相一致, 或许体外细胞实验模拟动物体内状态有一定差别, 这有待进一步实验证明。将 SOCS 转染到鼠 VSMC、THP-1 单核粒细胞中, SOCS 的过表达能阻止细胞因子诱导 STAT 磷酸化和受体活性, 同时也能抑制 IL-6、LDL 促进 VSMC 和 THP-1 单核粒细胞的分裂作用及 MCP-1、ICAM-1 的表达, 表明细胞因子激活 JAK/STAT 途径后, 促进 SOCS 的表达, SOCS 蛋白反过来抑制 JAK/STAT 途径, 减少细胞因子的表达和细胞增殖。SOCS1 蛋白能抑制细胞凋亡, Oh 等^[23]用 TNF- α 、TNF- γ 、H₂O₂ 能诱导 Jurkat T 细胞和小鼠脾细胞表达 SOCS1, 激活 JAKs。SOCS1 过表达的细胞能降低氧自由基诱导氧自由基的产生和细胞凋亡率, 而 SOCS1-/T 细胞增加氧自由基的产生和细胞凋亡, 其机制是 SOCS1 通过增加硫氧还蛋白水平和降低氧自由基诱导的氧自由基产生和抑制 JAKs 及维持酪氨酸蛋白磷酸酶的活性而起抗凋亡作用。上述实验表明 SOCS 蛋白能够抑制 JAK、STAT 的活性, 抑制细胞因子过度表达及其对平滑肌细胞、单核粒细胞的分裂作用、趋化作用及抑制细胞凋亡, 维持细胞正常生理功能。SOCS 蛋白有可能在斑块的稳定中发挥重要作用。

细胞过度凋亡和增殖是斑块形成发展和不稳定的重要因素。综上所述, 斑块中 JAK 激酶被激活、STAT 磷酸化和 SOCS 蛋白的表达明显增加, 预示着 JAK/STAT 信号通路及其负调控因子 SOCS 在斑块的发生发展中起着重要作用。细胞损伤和功能障碍能导致血管重塑, 血管狭窄。氧化应激、炎症因子等多种因素能激活血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核粒细胞、巨噬细胞等的 JAK/STAT 信号通路, 磷酸化的 STAT 形成二聚体转位入核, 与特定的靶基因序列结合调控基因的表达, 表达炎症因子, 促进细胞增殖或凋亡。SOCS 途径是一条内源性的抗炎、抗凋亡途径, SOCS 蛋白能通过抑制 JAK/STAT 信号通路, 减少炎症因子和凋亡基因等的表达, 抑制细胞增殖或凋亡, 使细胞的凋亡或增殖处于一个正常的动态平衡, 维持细胞的正常功能或活性, SOCS 蛋白有可能在维持斑块稳定方面发挥重要作用。JAK、STAT 和 SOCS 在动脉粥样硬化斑块的激活或表达可能调控斑块的发生发展, 抑制 JAK/STAT 信号途径, 激活 SOCS 这条内源性的抗炎、抗凋亡途径有可能治疗 As。但这条信号通路如何精细的调控细胞的生存, 影响 As 的发生发展还需要进一步研究。

2.3 JAK/STAT 信号通路及细胞因子信号转导抑制子在动脉粥样硬化防治中的应用

辛伐他汀、普伐他汀等他汀类作为治疗心血管疾病的药物, 具有抗炎抗氧化作用, 以前发现其通过抑制 HMG-CoA 还原酶而降低胆固醇水平。Jougasaki 等^[24]用他汀类药物如氟伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀能抑制 IL-6/sIL-6R 诱导人主动脉内皮细胞 JAK1、JAK2、TYK2、STAT1、STAT3 快速磷酸化和 STAT 转位、MCP-1 分泌及单核细胞的趋化。

Zhou 等^[25]发现 ApoE-/小鼠的斑块面积比正常组大, 用普伐他汀作用后明显降低斑块面积和血清及主动脉中 IL-6 的浓度。进一步分析发现普伐他汀能降低 ApoE-/小鼠的主动脉中 P-STAT3 增加 SOCS3 表达。提示他汀类抗 As 作用与干预 JAK/STAT 信号通路有关, 其具体作用靶点还有待于进一步研究。

血管内皮细胞损伤是 As 的始动环节。研究表明, 表没食子儿茶素鞣酸酯 (EGCG) 和陈皮素能够抑制 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡^[26], 其抗氧化、保护内皮细胞功效与防治 As 密切相关。进一步分析发现 EGCG 和陈皮素不仅能抑制 JNK 磷酸化、P53 的转位及 p38MAPK 等, 同时也能抑制 JAK2 的活化和 STAT3 的激活。槲皮素呈剂量依赖性地减少 JAK2 磷酸化, 芦丁抑制 JAK2 信号和核内 STAT3 激活及增加 SOCS3 的表达, 从而抑制 HUVEC 凋亡^[27]。提示以上提取物抑制内皮细胞凋亡与 JAK/STAT 信号通路有关, JAK/STAT 信号通路可作为防治 As 药物开发的靶点。

3 总结与展望

JAK/STAT 是一条与细胞增殖、凋亡、分化等密切相关的应激反应信号通路, 能通过调控血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等分化、增殖、凋亡而参与动脉粥样硬化斑块形成过程。SOCS 途径是一条内源性的抗炎、抗凋亡途径, SOCS 蛋白能通过抑制 JAK/STAT 信号通路, 减少炎症因子和凋亡基因等的表达, 抑制细胞增殖或凋亡, 使细胞的凋亡或增殖处于一个正常的动态平衡, 维持细胞的正常功能或活性。研究 JAK/STAT 信号通路将有望成为治疗 As 的一个途径。该通路的信号分子可以作为药物作用的不同靶点, 靶点一是直接作用 JAK 激酶, 进而调节 STAT 磷酸化; 靶点二是调控 SOCS 的表达而抑制细胞因子信号通路; 靶点三是调控 P-STAT 二聚体入核, 调节其与相应的基因结合, 进而调控基因表达。但毕竟 JAK/STAT 信号通路及其负调控因子 SOCS 在 As 发展过程中的作用机制还不完全清楚, 需要进一步探究该信号通路及其负调控因子与 As 的关系及作用。

[参考文献]

- [1] Adhikari N, Charles N, Lehmann U, et al. Transcription Factor and Kinase mediated Signaling in Atherosclerosis and Vascular Injury [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, 8 (3): 252-260
- [2] Winciewicz A, Sulowska M, Rutkowski R, et al. STAT1 and STAT3 as intracellular regulators of vascular remodeling [J]. *Eur J Intern Med*, 2007, 18 (4): 267-271
- [3] Grote K, Luchtefeld M, Schieffler B. JANUS under stress--role of JAK/STAT signaling pathway in vascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 43 (5): 357-363
- [4] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78 (6): 539-552
- [5] Murray PJ. The JAK-STAT Signaling Pathway: Input and Output Integration [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (5): 2 623-629
- [6] Manea SA, Manea A, Heltianu C. Inhibition of JAK/STAT signaling pathway prevents high-glucose-induced increase in endothelin-1 synthesis in human endothelial cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 340 (1): 71-79
- [7] Manea A, Tanase L, Raicu M, et al. JAK/STAT Signaling Pathway Regulates Nox1 and Nox4-Based NADPH Oxidase in Human Aortic Smooth Muscle Cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (1): 105-

- 112
- [8] Yoshimura A. Regulation of Cytokine Signaling by the SOCS and Spread Family Proteins [J]. *Keio J Med*, 2009 **58** (2): 73-83
- [9] Cagnin S, Bisciola M, Patuzzo C, et al. lafrancesco M, Mazzucco A, Pignatti PF, Lanfranchi G. Reconstruction and functional analysis of altered molecular pathways in human atherosclerotic arteries [J]. *BMC Genomics* 2009 **10** 13
- [10] Recinos A, LeJeune WS, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice [J]. *Atherosclerosis* 2007 **194** (1): 125-133
- [11] Gharavi NM, Aka JA, Mouillesseaux KP, et al. Role of the JAK/STAT Pathway in the Regulation of Interleukin-8 Transcription by Oxidized Phospholipids in Vitro and in Atherosclerosis in Vivo [J]. *J Biol Chem*, 2007 **282** (43): 31 460-468
- [12] Ortiz-Munoz G, Martin-Ventura JL, Hernandez-Vargas P, et al. Suppressors of Cytokine Signaling Modulate JAK/STAT-Mediated Cell Responses During Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 **29** (4): 525-531
- [13] Neria F, Caramelo C, Peinado H, et al. Mechanisms of endothelial cell protection by blockade of the JAK2 pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007 **292** (3): C1 123-131
- [14] Sandberg EM, Sayeski PP. Jak2 Tyrosine Kinase Mediates Oxidative Stress-induced Apoptosis in Vascular Smooth Muscle Cells [J]. *J Biol Chem*, 2004 **279** (33): 34 547-552
- [15] Johansson AC, Appelqvist H, Nilsson C, et al. Regulation of apoptosis-associated lysosomal membrane permeabilization [J]. *Apoptosis* 2010 **15** (5): 527-540
- [16] Watanabe S, Mu W, Kahn A, et al. Role of JAK/STAT Pathway in IL-6-Induced Activation of Vascular Smooth Muscle Cells [J]. *Am J Nephrol* 2004 **24** (4): 387-392
- [17] Fortin CF, Labi A, Dupuis G, et al. GM-CSF activates the Jak/STAT pathway to rescue polymorphonuclear neutrophils from spontaneous apoptosis in young but not elderly individuals [J]. *Biogerontology*, 2007 **8** (2): 173-187
- [18] Harvey EJ, Li N, Ranjith P. Critical role for casein kinase 2 and phosphoinositide-3-kinase in the interferon-gamma-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other key genes implicated in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 **27** (4): 806-812
- [19] 张艳, 林玉壁, 孙雷. 巨噬细胞凋亡与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (5): 406-408
- [20] Tang J, Kozaki K, Farr AG, et al. The absence of platelet-derived growth factor-B in circulating cells promotes immune and inflammatory responses in atherosclerosis-prone ApoE^{-/-} mice [J]. *Am J Pathol* 2005 **167** (3): 901-912
- [21] Taleb S, Roman M, Rankhelavon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2009 **206** (10): 2 067-077
- [22] Palmer DC, Restifo NP. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in T cell differentiation, maturation, and function [J]. *Trends Immunol* 2009 **30** (12): 592-602
- [23] Oh J, Hur MW, Lee CE. SOCS1 protects protein tyrosine phosphatases by thioredoxin upregulation and attenuates Jaks to suppress ROS-mediated apoptosis [J]. *Oncogene* 2009 **28** (35): 3 145-156
- [24] Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, et al. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol* 2010 **159** (6): 1 294-303
- [25] Zhou X, Li D, Yan W, et al. Pravastatin Prevents Aortic Atherosclerosis via Modulation of Signal Transduction and Activation of Transcription 3 (STAT3) to Attenuate Interleukin-6 (IL-6) Action in ApoE Knockout Mice [J]. *Int J Mol Sci* 2008 **9** (11): 2 253-264
- [26] Choi JS, Choi YJ, Shin SY, et al. Dietary Flavonoids Differentially Reduce Oxidized LDL-Induced Apoptosis in Human Endothelial Cells Role of MAPK- and JAK/STAT-Signaling [J]. *J Nutr* 2008 **138** (6): 983-990
- [27] Choi JS, Kang SW, Li J, et al. Blockade of Oxidized LDL-Triggered Endothelial Apoptosis by Quercetin and Rutin through Differential Signaling Pathways Involving JAK2 [J]. *J Agric Food Chem*, 2009 **57** 2 079-086
- (此文编辑 李小玲)