

# 模式识别受体在动脉粥样硬化中的作用及相互关系

王莉莉, 王虹艳 综述, 曲鹏 审校

(大连医科大学附属第二医院心内科, 辽宁省大连市 116027)

[关键词] 模式识别受体; 动脉粥样硬化; Toll 样受体 4; Toll 样受体 2; 核苷酸结合寡聚结构域样受体 P3

[摘要] 细胞膜上 Toll 样受体和胞浆内核苷酸结合寡聚结构域样受体是两类主要的先天免疫模式识别受体, 它们通过诱发非感染性炎症反应并相互协同参与动脉粥样硬化的发生和发展, 是介导先天免疫反应与动脉粥样硬化发生的桥梁。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Role and Relationships of Pattern-recognition Receptors in Atherosclerosis

WANG Li-Li, WANG Hong-Yan, and QU Peng

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China)

[KEY WORDS] Pattern-recognition Receptors; Atherosclerosis; Toll-like Receptor 4; Toll-like Receptor 2; Nucleotide-binding Oligomerization Domain (NOD)-like Receptor P3

[ABSTRACT] Toll-like receptors (TLRs) and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs) are two major pattern-recognition receptors (PRRs) in the early host defence against pathogen invasion, TLRs are expressed on plasma membranes, whereas NLRs are in the cytosol. They through the cause of sterile inflammation and synergy participate in the occurrence and development of atherosclerosis, bridge the innate immunity and arteriosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症反应过程。研究表明一些外源性病原微生物感染和机体某些内源性危险因子通过触发机体的固有免疫系统(innate immune system)激发和维持的非感染性炎症反应(sterile inflammation),在动脉粥样硬化形成和发展中发挥作用。先天免疫模式识别受体介导的炎症反应在动脉粥样硬化发生中的作用日益受到关注。近年的研究表明,在动脉粥样硬化的发生发展过程中,先天固有免疫识别受体信号通路是介导先天性免疫系统和动脉粥样硬化的桥梁。本文就先天免疫模式识别受体在动脉粥样硬化形成中的作用及相互关系作一综述。

模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)通过感知病原体关联的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)识别入侵的病原体。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和核苷酸结合寡聚结构域样受体[nucleotide-binding oli-

gomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs]是其中两个主要成员<sup>[1]</sup>,也是近年来研究最为广泛的参与动脉粥样硬化形成的模式识别受体。

### 1 Toll 样受体在动脉粥样硬化中的作用

Toll 样受体家族是位于细胞膜上的模式识别受体,负责识别来自细胞外的病原微生物及类脂 A、热休克蛋白 60、纤维连接蛋白、氧化修饰的低密度脂蛋白以及坏死的细胞成分等内源性配体<sup>[2]</sup>。很多研究提示 TLRs 参与了动脉粥样硬化的发生发展,主要有 TLR2、TLR4、TLR6,其中 TLR4 在动脉粥样硬化中的作用更为突出。

#### 1.1 Toll 样受体 4 与动脉粥样硬化的关系

Toll 样受体 4 介导的信号通过激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 和 MAPKs/API 途径,诱导炎症细胞因子及增殖基因的表达从而在动

[收稿日期] 2011-10-24

[作者简介] 王莉莉,博士研究生,研究方向为冠心病及动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 wll0723@gmail.com。曲鹏,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病及动脉粥样硬化的发病机制及治疗,E-mail 为 qupeng777@yahoo.com.cn。王虹艳,博士,教授,研究方向为冠心病及动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 wanghongyan1967@yahoo.com.cn。

脉粥样硬化的形成与发展中起重要作用。当细胞外的炎症刺激因子与 TLR4 结合后将信号转导到胞内, TLR4 的胞内区与髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 结合, 同时 MyD88 与白细胞介素 1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 结合, 激活 IRAK 自身的磷酸化, 获得游离的 IRAK1、IRAK2 和 IRAK4 继而激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 [tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor-6, TRAF-6], TRAF-6 又进一步激活 NF- $\kappa$ B 抑制物的激酶 (IKKs) 复合物使 I $\kappa$ B 磷酸化, 磷酸化的 I $\kappa$ B 发生泛素化而降解, 最终导致 NF- $\kappa$ B 的活化。NF- $\kappa$ B 是重要的炎症调节因子, 能够启动细胞内炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-12 等的级联样式放, 参与动脉粥样硬化形成的炎症反应。

Michelsen 等<sup>[3]</sup>较早报道了 TLR4 与动脉粥样硬化形成的直接关系, 研究中发现 TLR4/ApoE 及 MyD88/ApoE 双基因缺陷鼠与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 缺陷鼠相比动脉硬化程度有明显减轻, 提示 TLR4 信号通路参与了动脉粥样硬化的形成; 同时他的研究中还发现 TLR4/ApoE 和 MyD88/ApoE 双基因缺陷鼠动脉粥样硬化斑块组织处的巨噬细胞聚集及脂质沉积均较 ApoE 缺陷鼠要轻, 进一步提示 TLR4 可能参与了动脉硬化的斑块进展阶段。

Methe 等<sup>[4]</sup>发现急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者与健康对照者相比外周血单核细胞 TLR4 的 mRNA 及蛋白表达水平有明显升高, 并且急性心肌梗死患者斑块破裂处局部的 TLR4 水平较外周血单核细胞更高, 提示 TLR4 与动脉粥样硬化的发生及斑块易损破裂都有关系。

人单核巨噬细胞受到氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 刺激后分泌 TNF- $\alpha$ , 是研究动脉粥样硬化的一个重要模型, Sánchez 等<sup>[5]</sup>阻断 TLR4 使 ox-LDL 诱导的 TNF- $\alpha$  分泌减少 60%, 同时发现给予 ox-LDL 刺激能够上调 TLR4 的表达及其在细胞表面的再分布。Grenier 等<sup>[6]</sup>用 TLR4 的特异性配体脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激体外培养的人巨噬细胞, 发现基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 及基质金属蛋白酶 9 前体 (prosome MMP-9, pro-MMP-9) 的分泌显著增加, 而 MMP-9 正是参与动脉粥样硬化斑块破裂的主要因素, 为 TLR4 参与动脉粥样硬化的发展提供了更有利的证据。

Toll 样受体 4 在参与动脉硬化病理过程的不同

细胞类型中广泛表达, 并且能够识别促动脉硬化发生的多种配体<sup>[7]</sup>。我们课题组既往也对 TLR4 参与动脉粥样硬化形成的机制进行了深入研究, 发现急性冠脉综合征患者血中单核细胞 TLR4 表达增多<sup>[8]</sup>; TLR4 及 NF- $\kappa$ B 在大鼠颈动脉内膜损伤模型新生的内膜和增生的平滑肌细胞中表达增加<sup>[9]</sup>; TLR4/NF- $\kappa$ B 信号激活并上调内皮细胞氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 表达, LOX-1 作为黏附分子参与了单核内皮细胞黏附, 提示 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号参与了血管炎症反应<sup>[10,11]</sup>。从而提出了 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号是动脉硬化发生的一个主要机制。

## 1.2 Toll 样受体 2 与动脉粥样硬化的关系

Toll 样受体 2 与 TLR4 的信号传导通路基本相似, 但 TLR2 能够与 TLR1、TLR6 形成异二聚体, 对不同的配体产生反应, 因而具有相对较广的配体特异性, 包括细菌来源的外源性配体和宿主来源的内源性配体: 比如革兰氏阳性菌脂膜酸、细菌脂蛋白、酵母、多糖和肽聚糖等<sup>[12]</sup>。因而近年来对 TLR2 在动脉粥样硬化形成中的作用也逐渐受到关注。

Edfeldt 等<sup>[13]</sup>用免疫组化方法观察正常动脉壁 TLR2 蛋白着色很浅并且在动脉壁的深层没有表达, 而 TLR2 在动脉硬化的斑块部位则呈高密度表达, 尤其是在炎细胞浸润部位和正常状态下不表达 TLR2 的内皮层表达量显著增加; 半定量逆转录聚合酶链反应提示正常血管壁 TLR2 的表达水平非常低, 而在动脉粥样硬化斑块处 TLR2 的表达增加 3 倍, 升高的 TLR2 导致接头蛋白 MyD88 的募集, 从而激活经典的 NF- $\kappa$ B/p65 途径, 引起细胞因子、趋化蛋白以及其他促炎因子的大量释放, 参与动脉粥样硬化炎症反应的发生, 并且这种效应与 TLR4 在动脉硬化部位的表达一致。

Mullick 等<sup>[14]</sup>将 TLR2 基因缺陷鼠 (Tlr2<sup>-/-</sup> 鼠) 与具有 As 倾向的低密度脂蛋白受体缺陷鼠 (Ldlr<sup>-/-</sup> 鼠) 进行杂交, 形成 Ldlr<sup>-/-</sup> Tlr2<sup>-/-</sup> 双基因缺陷鼠, 高脂饮食喂养 10 ~ 14 周后, 发现 Ldlr<sup>-/-</sup> Tlr2<sup>-/-</sup> 双基因缺陷鼠的粥样斑块中总胆固醇水平较 Ldlr<sup>-/-</sup> 鼠低, 处死后观察鼠的主动脉病理学改变, 发现 Ldlr<sup>-/-</sup> Tlr2<sup>-/-</sup> 双基因缺陷鼠的动脉硬化程度以及动脉瓣的损伤面积明显减少, 与 Ldlr<sup>-/-</sup> 鼠相比主动脉粥样硬化程度大约减少了 50%, 病变面积也减小了 30% 左右。

Chie Hayashi 等<sup>[15]</sup>通过给 ApoE 缺陷鼠口服牙龈卟啉菌 (*P. gingivalis*) 构建病原体介导的动脉粥样硬化炎症反应模型, 结果发现病原体介导的动脉

粥样硬化炎症反应部分依赖 TLR2 的参与。研究中发现 TLR2 介导了 *P. gingivalis* 感染后动脉粥样硬化形成的促炎反应,包括巨噬细胞的聚集以及 CD40、干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放; TLR2 基因缺陷可以使 *P. gingivalis* 诱发的动脉损伤反应减轻, TLR2/ApoE 双基因缺陷鼠在 *P. gingivalis* 感染后较对照组动脉硬化程度有明显减轻,同时血清中的炎症因子水平也有明显降低。Sánchez 等<sup>[5]</sup> 的研究也提示,阻断 TLR2 能使 ox-LDL 诱导的单核细胞和巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  降低 70% 左右。尽管目前对 TLR2 的认识还不够全面深入,但现有的证据都支持 TLR2 参与动脉粥样硬化的形成过程。

### 1.3 Toll 样受体 6 与动脉粥样硬化的关系

目前对 TLR6 参与动脉硬化形成的报道很少,2010 年 Stewart 等<sup>[16]</sup> 报道 TLR6 能够与 TLR4 形成异源二聚体,参与 ox-LDL 诱导的炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生,并且这一效应受到清道夫受体 CD36 的调控。TLR6 的具体作用机制仍有待进一步的研究。

## 2 核苷酸结合寡聚结构域样受体在动脉粥样硬化中的作用

核苷酸结合寡聚结构域样受体家族是一种功能和结构上与 TLRs 相似的细胞浆内模式识别受体,新近对其认识逐渐深入。人类 NLRs 家族大概有 23 个成员,都具有 3 个特征性结构,分别是 C 末端的富含亮氨酸的重复结构域 (leucine-rich repeat domain, LRR),位于中心的 NACHT 结构域 (central nucleotide binding and oligomerisation domain, NACHT),和 N 末端的 CARD 或 PYD 结构域,其中 LRR 负责感受识别细胞内的病原体相关分子模式及其他配体,而 CARD 或 PYD 结构域则是连接下游的衔接蛋白或效应分子<sup>[17]</sup>。依据 NACHT 的序列和功能,NLR 家族又分为多个亚家族 NLRP、核苷酸结合寡聚结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)、C II TA、IPAF 和 NAIP。NLRs 通过识别那些突破细胞膜表面进入细胞内的外源性病原体成分以及内源性激活物 (包括死亡细胞成分、小分子免疫激活物和某些晶体或聚集物等),启动细胞内炎症介质的释放和反应。虽然每种受体有各自相对严格的配体,但目前对这些受体的确切配体和其相互作用的机制仍有很多争议。目前关于 NLRs 在动脉粥样硬化形成中作用的研究正成为热点,其中 NOD1、NOD2 与 NLRP3 是目前研究较为深

人的 NLR 家族成员<sup>[2]</sup>。

### 2.1 核苷酸结合寡聚结构域 1、核苷酸结合寡聚结构域 2 与动脉粥样硬化的关系

核苷酸结合寡聚结构域 1、NOD2 目前尚未发现其内源性配体,NOD1 识别来自 G<sup>-</sup> 菌细胞壁成分粘肽即肽聚糖 (peptidoglycan, PGN) 降解产物二氨基庚二酸 (diaminopimelic acid, DAP),而 NOD2 识别来自 G<sup>-</sup> 菌和 G<sup>+</sup> 菌 PGN 降解产物胞壁酰二肽 (muramyl dipeptid, MDP),在 Rip2 的作用下,激活 NF- $\kappa$ B,产生促炎因子,其中包括 IL-1 和 IL-18 的前体。目前的研究推测 NOD1、NOD2 可能参与动脉粥样硬化,但是是直接作用还是间接作用尚不清楚。NOD1、NOD2 在动脉粥样硬化斑块中发现有表达,同时伴随其特异性配体——细菌的 PGN 的表达。我们课题组既往应用 NOD1 的直接配体 DAP、NOD2 的直接配体 MDP 进行刺激,对 NOD1、NOD2 在血管炎症中的作用进行了初步研究,结果显示 NOD1、NOD2 介导的先天免疫信号传导通路的激活能导致血管平滑肌细胞增殖活性增加,诱导其分泌促炎症细胞因子,提示 NOD1、NOD2 可能参与动脉粥样硬化的发生发展<sup>[18]</sup>。

### 2.2 核苷酸结合寡聚结构域样受体 P3 与动脉粥样硬化的关系

核苷酸结合寡聚结构域样受体 P3 是新近引起关注的一种 NLR,与 NOD1、NOD2 不同,NLRP3 的配体更多的是内源性的,如细胞坏死成分、细胞外基质成分、二聚糖、透明质酸、胆固醇结晶、尿酸盐结晶等,这些都可以激活 NLRP3 炎症小体,在非感染情况下引发和维持慢性炎症反应,近期研究提示胆固醇结晶及氧化型低密度脂蛋白也能激活 NLRP3 炎症小体。当应激细胞激活或释放的因子与其 LRR 结构域结合后 NLRP3 被活化,并依次使得蛋白质结构打开,PYD 暴露,再通过 PYD-PYD 相互作用与其接头蛋白 ASC 结合,由 ASC 的 CARD 结构域招募 Pro-caspase-1,形成炎症小体,并对 caspase-1 进行自身激活,活化后的 caspase-1 对 Pro-IL-1 等底物进行切割,促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟及分泌<sup>[19]</sup>。

目前 NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用刚刚引起关注,Duewell 等<sup>[20]</sup> 最近在 NATURE 杂志上刚刚发表的一篇文章发现胆固醇结晶可以通过激活巨噬细胞内的 NLRP3 炎症小体,在胆固醇代谢异常所致炎症反应及动脉粥样硬化中发挥作用,向小鼠腹膜内注射胆固醇结晶诱发急性炎症反应,这一反应在 NLRP3 炎症小体成分缺陷的小鼠体内被削弱;当 LDL 受体缺陷的小鼠移植入 NLRP3、

ASC 或者 IL-1 基因敲除小鼠的骨髓后再喂以高脂饮食,其动脉硬化程度及炎症反应有明显减轻。研究证实 NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化的斑块中表达,能够上调并活化中性粒细胞的募集<sup>[21]</sup>,并且 NLRP3 炎症小体的激活受到巨噬细胞内 ox-LDL 的调控。上述结果提示 NLRP3 炎症小体可能参与了动脉粥样硬化炎症反应的发生。

### 3 Toll 样受体与核苷酸结合寡聚结构域样受体间的相互作用及调控关系

研究表明机体具备完善的防御调控机制,取决于细胞膜上及细胞内模式识别受体所识别的病原体成分以及启动的下游信号传导通路不同,以及它们之间的相互作用和调控。目前对 TLR 与 NLR 之间关系的认识尚存在争议。

Tsai 等<sup>[22]</sup>认为细胞内 NLR 的激活是继膜上 TLR 激活后引起 NF- $\kappa$ B 活化的下游反应,他对 NOD2 与 TLR4 的关系进行了研究,发现 LPS 刺激上调了细胞内 NOD2 的 mRNA 水平;给予 MDP 能够增强 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 活化及下游炎症因子表达,但单独给予 MDP 刺激则没有变化,说明 NOD2 的表达需要膜上受体 TLR4 的参与;而 NOD2 在没有配体参与的情况下对 TLR4 是起抑制作用的,沉默 NOD2 表达后,给予 LPS 刺激引起 NF- $\kappa$ B 活化及下游炎症因子表达增加;更有趣的是 Tsai 认为 NOD2 在 TLR4 激动所致的炎症反应中具有双向调节作用,对单核细胞给予 LPS 预处理 24 h 造成 TLR4 的作用疲惫后再次给予 LPS 刺激,炎症因子的释放较未处理组明显降低,但此时给予 MDP 刺激,则增加了炎症因子的表达,说明在 TLR4 作用的疲惫期 NOD2 参与机体的防御,对 TLR4 起协同作用。我们前期的研究也提示 TLR4、TLR2 受体与 NOD2 受体激动对介导平滑肌细胞炎症因子分泌具有协同作用<sup>[23]</sup>。

Babelova 等<sup>[24]</sup>报道二聚糖通过 TLR2、TLR4 刺激 NLRP3 和 pro-IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达。Bauernfeind 等<sup>[25]</sup>研究显示 TLR4、TLR2、TLR3、TLR7 激活能启动巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体活化,激活 caspase-1,而 TLRs 敲除的巨噬细胞给予三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)刺激则不能诱导 caspase-1 的活化,提示了 NLRP3 炎症小体的活化依赖于 TLRs 的激活;同时发现 LPS 能够通过激活 NF- $\kappa$ B 上调 NLRP3 表达,当给予 NF- $\kappa$ B 抑制剂后 NLRP3 表达下降,提示 NF- $\kappa$ B 可能参与了 NLRP3 炎症小体的调控。

McNeela<sup>[26]</sup>的研究认为肺炎球菌感染引起 NL-

RP3 激活及炎症因子释放不依赖于 TLR4 的作用。Tomac 等<sup>[27]</sup>报道霍乱弧菌在激活 NLRP3 炎症小体时同样不依赖于 TLR4 的作用,但是嗜盐弧菌介导的 NLRP3 炎症小体激活依赖于 TLR4 受体,并且两者均需要 NF- $\kappa$ B 的活化。

近期的一些研究提示了 NF- $\kappa$ B 能够上调 NLRP3 的基因表达,进一步促进 NLRP3 炎症小体活化,为揭示 TLRs 与 NLRP3 间的关系提供了新的线索。NLRP3 炎症小体的激活需要两步:一是通过 NF- $\kappa$ B 依赖的 Pro-IL-1、Pro-IL-18 的合成;二是炎症小体的激活并裂解 Pro-IL-1、Pro-IL-18,产生 IL-1、IL-18<sup>[28]</sup>。新近的研究表明,在巨噬细胞中 NLRP3 的激活或引发,需要依赖通过 TLRs、NOD2 或 TNF- $\alpha$  的刺激所产生的 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[25]</sup>。因此,通过 PRRs 或细胞因子激活 NF- $\kappa$ B 对 NLRP3 炎症小体的活化是至关重要的。

由此可见,细胞外的模式识别受体与细胞内的模式识别受体在机体的先天防御反应中具有密切关系,可能有上下游、相互协同、相互制约的关系。目前对于 TLR 与 NLR 间相互作用的关系并没有清楚完整的认识,仍然需要进一步的研究。

## 4 展 望

动脉粥样硬化的形成是一个复杂的病理过程,对模式识别受体的深入研究开启了我们认识先天免疫反应与动脉硬化之间关系的新时代,为完整认识动脉粥样硬化发生发展的机制提供了新思路。然而目前对模式识别受体在动脉粥样硬化形成中作用的认识仍是冰山一角,动物模型和人大动脉粥样硬化形成过程中模式识别受体的表达和作用到底如何?细胞膜上和细胞浆内的模式识别受体是如何调控及相互作用的?这些问题都有待于清楚深入的研究。

完善模式识别受体尤其是 TLR 及 NLR 在动脉粥样硬化炎症反应中的作用及相互关系,将为模式识别受体在介导先天固有免疫系统与动脉粥样硬化的桥梁作用提供新的理论依据,也为防治动脉粥样硬化提供新的治疗靶点。

### [参考文献]

- [1] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4): 783-801.
- [2] Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis[J]. Immunol Rev, 2007, 219

- (10): 187-203.
- [3] Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, et al. Role of Toll-like receptors in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2004, 95(12): 96-97.
- [4] Methe H, Kim JO, Kofler S, et al. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2 654-661.
- [5] Chavez-Sanchez L, Madrid-Miller A, Chavez-Rueda K, et al. Activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified low-density lipoprotein in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(8): 737-744.
- [6] Grenier D, Grignon L. Response of human macrophage-like cells to stimulation by *Fusobacterium nucleatum* ssp. *nucleatum* lipopolysaccharide[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2006, 21(3): 190-196.
- [7] den Dekker WK, Cheng C, Pasterkamp G, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 314-320.
- [8] 牛楠, 曲鹏, 徐丹, 等. 阿托伐他汀降低急性冠脉综合征患者外周血 CD14 + 单核细胞表面 TLR4 的表达[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(5): 422-426.
- [9] 马林, 丁彦春, 崔晓琼, 等. Toll 样受体 4-核因子  $\kappa$ B 信号通路在血管成形术后再次狭窄过程中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(7): 596-600.
- [10] 王虹艳, 曲鹏, 富晶, 等. TLR4 激动上调内皮细胞氧化低密度脂蛋白受体 LOX-1 表达[J]. *高血压杂志*, 2005, 13(7): 422-426.
- [11] 王虹艳, 曲鹏, 吕申, 等. Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ 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.
- [12] Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T, et al. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins[J]. *J Immunol*, 2002, 169(1): 10-14.
- [13] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of Toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation [J]. *Circulation*, 2002, 105(10): 1 158-161.
- [14] Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3 149-156.
- [15] Hayashi C, Madrigal AG, Liu X, et al. Pathogen-mediated inflammatory atherosclerosis is mediated in part via Toll-like receptor 2-induced inflammatory responses[J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(4): 334-343.
- [16] Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 155-161.
- [17] Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(9): 455-464.
- [18] 丁彦春, 曲鹏. 核苷酸结合寡聚结构域受体 1 作为先天免疫识别受体在血管平滑肌细胞激活中的作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(11): 2 021-024.
- [19] Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals[J]. *Semin Immunol*, 2009, 21(4): 194-198.
- [20] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1 357-361.
- [21] Connat JL. Inflammasome and cardiovascular diseases[J]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2011, 60(1): 48-54.
- [22] Tsai WH, Huang DY, Yu YH, et al. Dual roles of NOD2 in TLR4-mediated signal transduction and -induced inflammatory gene expression in macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2011, 13(5): 717-730.
- [23] 丁彦春, 曲鹏. 核苷酸结合的寡聚结构域 2 激动剂与 Toll 样受体激动剂协同诱导血管平滑肌细胞合成促炎症细胞因子[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(12): 1 017-021.
- [24] Babelova A, Moreth K, Tsalastra-Greul W, et al. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(36): 24 035-048.
- [25] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappa B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787-791.
- [26] McNeela EA, Burke A, Neill DR, et al. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4 [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(11): e1001191.
- [27] Toma C, Higa N, Koizumi Y, et al. Pathogenic vibrio activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF-kappa B signaling [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5 287-297.
- [28] Coll RC, O'Neill LA. New insights into the regulation of signalling by toll-like receptors and nod-like receptors [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(5): 406-421.
- (此文编辑 曾学清)