

载脂蛋白 A1 诱导骨髓源性巨噬细胞向抗炎性 M2 型极化的作用

翟振丽¹, 马维红¹, 李全忠¹, 申 炜², 阳跃忠¹

(1. 桂林医学院附属医院心内科, 广西桂林市 541001; 2. 邯郸市中医院肛肠科, 河北省邯郸市 056001)

[关键词] 载脂蛋白 A1; 巨噬细胞极性; 抗炎

[摘要] **目的** 观察载脂蛋白 A1 对骨髓源性巨噬细胞极性的影响, 探讨高密度脂蛋白抗炎的细胞机制。**方法** 体外培养小鼠骨髓源性巨噬细胞, 分别用 5、10、15 mg/L 浓度的载脂蛋白 A1 孵育细胞 24 h 后, 应用流式细胞术检测膜分子 CD16/32、CD206 的表达; 用酶联免疫吸附法检测白细胞介素 10 和白细胞介素 12 的分泌; 用实时荧光定量聚合酶链反应检测 Toll 样受体 4、髓样分化因子 88、干扰素调节因子 5 mRNA 的表达。**结果** 经载脂蛋白 A1 干预后的巨噬细胞, CD16/32、白细胞介素 12 表达明显下降, CD206、白细胞介素 10 表达明显升高, 并伴有 Toll 样受体 4、髓样分化因子 88、干扰素调节因子 5 mRNA 表达的下降, 呈剂量依赖性。**结论** 载脂蛋白 A1 促进巨噬细胞向抗炎性 M2 型巨噬细胞极化, 此效应可能与高密度脂蛋白的抗炎作用有关。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Apolipoprotein A1 Polarizes Mice Marrow-derived Macrophage to Alternative M2 Macrophage with Anti-inflammatory Properties

ZHAI Zhen-Li¹, MA Wei-Hong¹, LI Quan-Zhong¹, SHEN Wei², and YANG Yue-Zhong¹

(1. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Department of Anorectal, The Chinese Traditional Medical Hospital of Handan, Handan, Hebei 056001, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein A1; Macrophage Polarity; Anti-inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the anti-inflammatory mechanisms of high density lipoprotein (HDL) by observing the effects of apolipoprotein A1 (ApoA1), a major protein component of HDL, on the mouse bone marrow macrophage polarity. **Methods** Apo A1 (5, 10, 15 mg/L) were added to the cultured mice marrow-derived macrophages for 24 h. The expression of membrane molecules CD16/32, CD206 were detected using fluorescence activated cell sorting (FACS); Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the secretion of interleukin-10 (IL-10) and IL-12; Real-time quantitative polymerase chain reaction were used to detect the expression of Toll like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88), interferon regulatory factor 5 (IRF5) mRNA. **Results** After incubation mice marrow-derived macrophage with ApoA1 (5, 10, 15 mg/L) for 24 h, the expression of CD16/32, IL-12 was decreased, expression of CD206, IL-10 expression was elevated, and the expression of TLR4, MyD88, IRF5 mRNA was decreased.

Conclusion ApoA1 promote macrophages towards an anti-inflammatory M2 phenotype, which may be responsible for the anti-inflammatory effects of HDL.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是血管内皮损伤导致的以脂质沉积和慢性炎症反应为特点的血管壁病变^[1], 其形成机制与炎症调节异常、有效抗炎作用减退、抗炎及促炎性因子分泌失衡密切相关。

巨噬细胞见于 As 进程的各个阶段^[2], 通过分泌大量的蛋白酶和组织因子, 导致炎症、脂质沉积和斑块破裂。巨噬细胞具有异质性, 按表型和功能的不同可分为经典激活型巨噬细胞 (classically acti-

[收稿日期] 2013-06-17

[基金项目] 国家自然科学基金 (81160028); 广西卫生厅重点课题 (重 2012006、重 200979); 2009 年广西教育厅科研资助项目 (2009111X293); 2009 年度留学回国人员科技活动资助项目 (200914)

[作者简介] 翟振丽, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年心血管病, E-mail 为 344944941@qq.com。通讯作者马维红, 硕士, 主任医师, 研究方向为老年心血管病, E-mail 为 gxgylqlq@163.com。李全忠, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病与动脉粥样硬化防治, E-mail 为 drquanzhongli@163.com。

vated macrophage, CAM; 即 M1 型) 和替代激活型巨噬细胞 (alternatively activated macrophage, AAM; 即 M2 型) 两类极化类型。巨噬细胞具有可塑性, 研究显示, 环磷酸腺苷可抑制巨噬细胞的促炎因子分泌, 升高抗炎因子, 形成 M1 到 M2 的表型转换^[3]。有专家提出, 通过改变巨噬细胞极性从而达到抗炎与促炎的平衡可能成为临床治疗动脉粥样硬化等炎症性疾病的新策略^[4]。

高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 作为 As 的主要保护因子, 能有效降低心脑血管疾病的风险, 传统观念认为 As 的形成主要与病变组织中炎症细胞数目及炎性细胞因子的表达水平有关, 但关于 HDL 能否通过改变巨噬细胞极性而发挥抗炎作用的机制目前尚无确切证据。本研究通过观察载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 干预后巨噬细胞的极性以及 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) mRNA 的表达, 在细胞水平探讨 HDL 的抗炎机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 C57BL/6 小鼠 (4~6 周, 雌性), 体重 16~20 g, SPF 级, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 合格证号: SCXK (湘) 2011-0003。

1.1.2 主要试剂、仪器 细胞培养基 DMEM、胎牛血清 (Hyclone 公司); 双抗生素 (氨苄青霉素钠、硫酸链霉素, 上海第四制药厂); 胰蛋白酶 (华美生物工程公司); 人 ApoA1 (Sigma 公司); 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记的大鼠抗小鼠 F4/80 抗体 (BioLegend 公司)、大鼠抗小鼠 CD16/32 抗体 (BioLegend 公司)、大鼠抗小鼠 CD206 抗体 (ABD 公司) 及 FITC 标记的同型抗体 (BioLegend 公司); 小鼠白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、IL-12 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (达科为生物技术有限公司)。FASC Aria III 型细胞仪 (BD 公司); 冰冻离心机 (Thermo 公司); 酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司); 7500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。

1.1.3 实时荧光定量 PCR 实验材料 RNA 提取试剂盒 (北京艾德莱试剂公司); M-MLV 逆转录试剂盒 (Invitrogen 公司); 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)

试剂盒 Maxima SYBR Green qPCR Master MIX (Thermo 公司)。TLR4、MyD88、IRF5 及内参基因 β -actin 引物序列设计及合成均由 Invitrogen 公司完成。引物见表 1。

表 1. 引物序列

基 因	引物序列	PCR 片段 (bp)	退火 温度
TLR4	F: AGACCTCAGCTTCAATGGTG	208	60℃
	R: GAGACTGGTCAAGCCAAGAA		
MyD88	F: TCCGGCAACTAGAACAGACAGACT	119	60℃
	R: GCGGCGACACCTTTTCTCAAT		
IRF5	F: AATACCCCACCACCTTTTGA	191	60℃
	R: TTGAGATCCGGGTTTGAGAT		
β -actin	F: TCCGTAAAGACCTCTATGCC	220	60℃
	R: TACTCCTGCTTGCTGATCC		

F: 正义链; R: 反义链。

1.2 骨髓源性巨噬细胞模型的建立

参考 Gupta 等^[5]报道的方法, 将 C57BL/6 小鼠脱臼处死, 取出股骨和胫骨, 截断两干骺段; 用 2.5 mL 注射器吸入培养基 (含 20% 胎牛血清、100 kU/L 青霉素、100 g/L 链霉素的 DMEM 培养液), 吹洗骨髓腔得到骨髓细胞, 用吸管反复吹打均匀, 2 000 r/min (离心半径 11 cm) 离心 5~10 min 后弃上清; 加入含 20% L929 成纤维细胞上清液培养基 (含 20% 胎牛血清、100 kU/L 青霉素、100 g/L 链霉素的 DMEM 培养液), 于 37℃、5% CO₂ 培养箱培养; 7 天后除去非贴壁细胞, 再用无 L929 成纤维细胞上清液的含 10% 血清的 DMEM 培养液培养 1 天, 所得细胞为骨髓来源的巨噬细胞 (即模型组细胞)。1 天后换为无血清培养基, 给予加药干预。

1.3 细胞分组及处理

模型组: 不给予任何药物处理; 加药组: 分别将 5、10、15 mg/L 浓度的 ApoA1 加入模型组巨噬细胞中孵育 24 h。

1.4 流式细胞术检测细胞膜蛋白表达

用 0.25% 胰蛋白酶消化细胞, 计数, 分管, 每管 5×10^5 个细胞, 2 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, PBS 洗 1 次, 再用 100 μ L PBS 重悬细胞, 分装至 1.5 mL EP 管中; 标记抗体, 分别加入 0.5 μ g FITC 标记的大鼠抗小鼠 F4/80 抗体, 1 μ g FITC 染色的 CD16/32 抗体, 1 μ g FITC 染色的 CD206 抗体及对应的同型抗体, 4℃避光孵育 30 min, 用 PBS 洗 2 次, 离心; 300 μ L

PBS 重悬后,用流式细胞术即荧光活化细胞分选术 (fluorescence activated cell sorting,FACS)检测。

1.5 ELISA 检测细胞因子分泌

分别收集各组巨噬细胞的培养上清液,检测 IL-10、IL-12 的分泌。按照试剂盒说明书操作,配好标准品,设置阴性对照,加生物素标记的抗体混匀,37℃ 温育 90 min,洗 4 次,加亲和素-辣根过氧化物酶标记物,37℃ 温育 30 min,洗 4 次,37℃ 显色 18 min,加终止液终止反应,10 min 内读板,450 nm 波长检测吸光度。

1.6 标本总 RNA 提取与 cDNA 的合成

提取总 RNA,按试剂盒说明书操作。总 RNA 样品经 1% 琼脂糖凝胶检测,然后按逆转录试剂盒说明书操作要求,逆转录成 cDNA,-20℃ 保存备用。

1.7 实时荧光定量 PCR 反应体系及反应条件优化

运用 Thermo Scientific 公司 SYBR Green qPCR Master Mix 试剂盒,用美国 ABI 公司的 7500 型荧光定量 PCR 仪检测。反应体系为 20 μL:SYBR Green 染料 10 μL,PCR 上游引物 (10 μmol/L) 0.8 μL,PCR 下游引物 (10 μmol/L) 0.8 μL,ROX 0.005 μL,待测样品 cDNA 1.6 μL,去离子水 6.75 μL。反应条件为:50℃ 预处理 2 min,95℃ 预变性 10 s,95℃ 变性 15 s,60℃ 退火 60 s,40 个循环;做扩增曲线及融解曲线;每个样本重复检测 3 次,反应以 β-actin 为内参对照;采用比较循环阈值法 (ΔΔCt) 分析样本中 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 的相对含量。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析,数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异比较采用 *t* 检验,多组间差异比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 原代骨髓来源巨噬细胞的诱导及鉴定

首先在体外将原代骨髓来源的细胞诱导分化

为成熟的巨噬细胞。采集骨髓细胞,通过 L929 成纤维细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子 (即加入含 L929 成纤维细胞上清液的培养基) 作用培养 7 天后,FACS 检测小鼠巨噬细胞特异性标记 F4/80,结果显示诱导分化的巨噬细胞纯度高达 $96.2\% \pm 0.2\%$ (图 1),可用于后续实验。

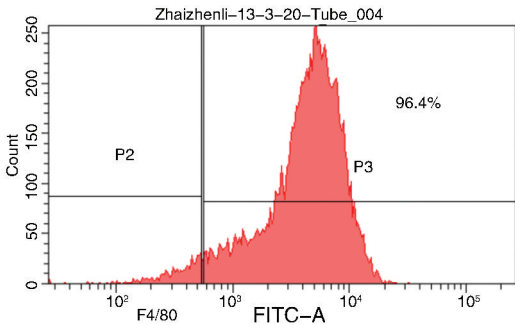


图 1. 巨噬细胞 F4/80 的表达
Figure 1. F4/80 expression in macrophage

2.2 FACS 检测 CD16/32 及 CD206 膜分子表达的变化

检测巨噬细胞膜蛋白表达是鉴别巨噬细胞表型的重要方法之一,因此,本实验对膜分子 CD16/32 和 CD206 进行了 FACS 检测 (图 2)。模型组 CD16/32 和 CD206 表达阳性率分别为 $66.2\% \pm 2.17\%$ 、 $0.73\% \pm 0.15\%$ 。经 5、10、15 mg/L 浓度的 ApoA1 干预后其 CD16/32 表达下降,CD206 表达上升,与浓度呈依赖关系,有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 IL-10 及 IL-12 分泌水平的检测

M1 型与 M2 型巨噬细胞中分泌的细胞因子侧重不同,不同的细胞因子发挥不同的调节作用。因此,我们通过检测 IL-10、IL-12 这两种细胞因子来说明不同因素干预后巨噬细胞的极性变化。结果显示,模型组 IL-10、IL-12 表达分别为 23.56 ± 4.30 、 220.87 ± 8.17 ng/L;不同浓度的 ApoA1 干预后 IL-10 表达逐渐上升,IL-12 表达呈递减状态,与模型组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 2. 各组 CD16/32 和 CD206 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2. Comparison of CD16/32 and CD206 in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

项 目	模型组	5 mg/L ApoA1 组	10 mg/L ApoA1 组	15 mg/L ApoA1 组
CD16/32	66.20% \pm 2.17%	42.50% \pm 0.62% ^a	24.17% \pm 1.46% ^a	12.10% \pm 1.67% ^a
CD206	0.73% \pm 0.15%	6.00% \pm 0.36% ^a	13.67% \pm 1.66% ^a	30.67% \pm 2.64% ^a

a 为 $P < 0.05$,与模型组比较。不同浓度加药组之间两两比较, $P < 0.05$ 。

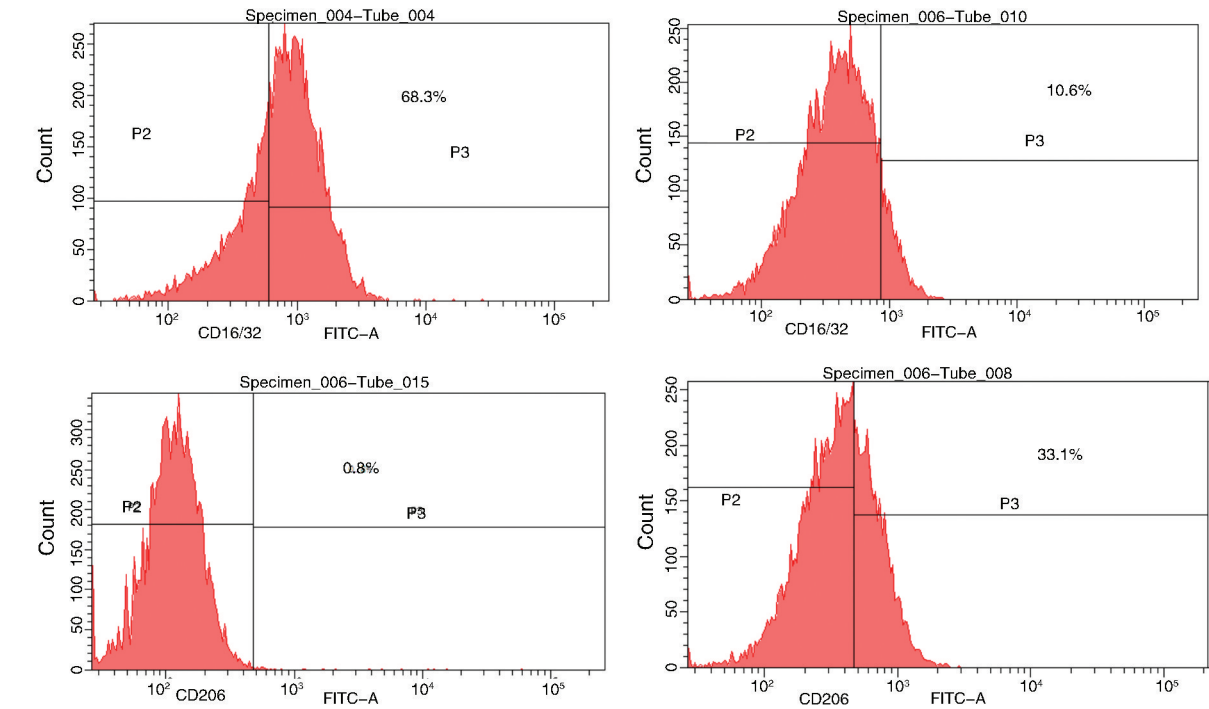


图 2. 模型组与加药组 CD16/32 和 CD206 的 FACS 检测
Figure 2. Effect of ApoA1 on CD16/32 and CD206 expression by FACS

表 3. 各组 IL-10 和 IL-12 表达比较($\bar{x} \pm s, n = 3; \text{ng/L}$)
Table 3. Comparision of IL-10 and IL-12 expression in different groups($\bar{x} \pm s, n = 3; \text{ng/L}$)

项目	模型组	5 mg/L ApoA1 组	10 mg/L ApoA1 组	15 mg/L ApoA1 组
IL-10	23.56 ± 4.30	45.17 ± 1.58 ^a	474.63 ± 7.03 ^a	674.50 ± 16.53 ^a
IL-12	220.87 ± 8.17	143.73 ± 4.75 ^a	53.57 ± 3.48 ^a	33.07 ± 1.76 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。不同浓度加药组之间两两比较, $P < 0.05$ 。

2.4 qRT-PCR 检测 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 基因表达

经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测, 可见 28 s、18 s、5.8 s rRNA 电泳条带。A_{260 nm}/A_{280 nm} 比值在 1.8 ~ 2.0 之间, 表明提取的 RNA 质量良好。用 qRT-PCR 检测 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 表达, 扩增曲线呈现典型的 S 型曲线(图 3); 融解曲线分析可见只有单峰值, 排除了非特异性扩增(图 4)。结果显示: 模型组 TL-

R4、MyD88、IRF5 mRNA 的表达分别为 77.8% ± 0.2%、144.9% ± 0.5%、58.9% ± 0.2%, 经 5、10、15 mg/L 浓度的 ApoA1 处理后 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 表达明显下降, 呈现剂量依赖性, 与模型组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 4)。

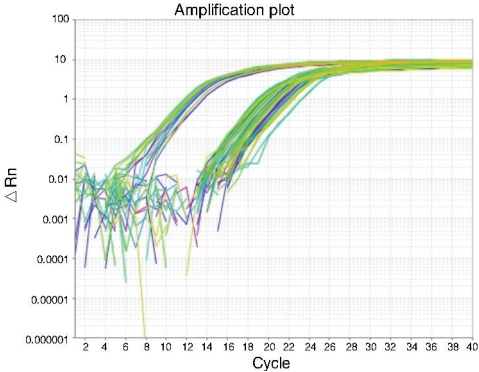


图 3. 各组 TLR4、MyD88 和 IRF5 基因扩增曲线
Figure 3. TLR4, MyD88 and IRF5 gene amplification curve in different groups

表 4. 各组 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 4. Comparision of TLR4, MyD88 and IRF5 mRNA expression in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

项 目	模型组	5 mg/L ApoA1 组	10 mg/L ApoA1 组	15 mg/L ApoA1 组
TLR4	77.8% ± 0.2%	60.5% ± 0.5% ^a	22.4% ± 0.4% ^a	10.5% ± 0.3% ^a
MyD88	144.9% ± 0.5%	130.6% ± 0.4% ^a	100.5% ± 0.5% ^a	95.3% ± 0.7% ^a
IRF5	58.9% ± 0.2%	41.6% ± 0.2% ^a	35.3% ± 0.4% ^a	34.3% ± 0.3% ^a

a 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。不同浓度加药组之间两两比较, $P < 0.05$ 。

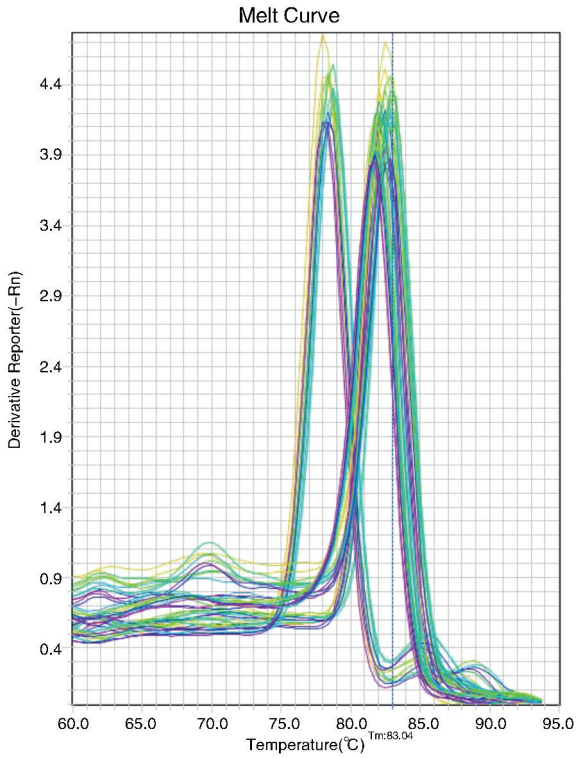


图 4. 各组 TLR4、MyD88 和 IRF5 基因融解曲线
Figure 4. TLR4, MyD88 and IRF5 gene melting curve in different groups

3 讨论

As 病变是对局部损伤的一种保护性炎症-纤维增殖性回应,在斑块形成过程中,伴随着脂质沉积,循环中的单核细胞激活并迁移到病变处,转变成活化的巨噬细胞^[6]。M1 和 M2 型巨噬细胞分别代表其功能的两个极端。M1 型巨噬细胞高表达 CD16/32,分泌白细胞介素 12 等炎症细胞因子,参与炎症反应及病菌清除;M2 型巨噬细胞高表达 CD206,分泌炎症抑制因子白细胞介素 10 抑制炎症反应,促进组织损伤修复^[7]。巨噬细胞可根据不同的微环境刺激信号向不同的方向分化,Liu 等^[8]实验证实法舒地尔可诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化发挥抗炎作用治疗脑脊髓炎。

血浆中 HDL 的含量与 As 的发病呈负相关^[9],有研究显示,ApoA1 作为 HDL 的主要蛋白成分,可抑制树突状细胞(由单核细胞分化产生)的分化和成熟,抑制脂多糖产生的炎症反应,在 As 中发挥抗炎作用^[10],且可在免疫反应中调控巨噬细胞的功能^[11]。因此,本研究从巨噬细胞极性的角度出发,提出了 HDL 通过改变巨噬细胞极性转化方向,发挥抗炎、抗 As 作用的新观点。实验结果显示,ApoA1

不仅可降低膜分子蛋白 CD16/32 的表达,抑制炎症细胞因子 IL-12 的分泌,同时还可升高 CD206 的表达及抗炎因子 IL-10 分泌,提示 ApoA1 可在细胞水平改变巨噬细胞极性,使其形成类 M2 表型,发挥抗炎、抗 As 的作用。

TLR4 在炎症初始阶段起着至关重要的作用,它的过度表达可导致血管内皮损伤^[12],诱发 As。TLR4 缺乏可导致脂肪组织中 M2 型巨噬细胞生成增多^[13]。MyD88 是 TLR4 的关键衔接蛋白,是启动下游信号转导的必经网络集合点^[14]。IRF5 在 M1 型巨噬细胞中高表达,能直接转录激活 IL-12,抑制 IL-10 基因的转录;IRF5 基因敲除后,出现类似 M2 型巨噬细胞的表型^[15]。已有研究显示脂多糖能与巨噬细胞 TLR4 结合后与 MyD88 偶联,激活 IRF5 基因的表达^[16]。因此,本实验从 TLR4-MyD88-IRF5 通路着手研究 ApoA1 的抗炎机制,结果显示,ApoA1 可抑制 TLR4、MyD88、IRF5 mRNA 的表达,提示 ApoA1 可抑制 TLR4 及其下游 MyD88 依赖性信号通路转导,进一步抑制 IRF5 的表达,使巨噬细胞向 M2 型极化,呈现类 M2 的表型,分泌抗炎因子,发挥抗炎的作用。同时,提示 TLR4-MyD88-IRF5 通路可能是巨噬细胞极化的影响通路。

总之,本研究在细胞水平,通过鉴定巨噬细胞的表型和比较 TLR4、MyD88、IRF5 的基因表达变化,发现 ApoA1 可能通过 TLR4-MyD88-IRF5 通路改变巨噬细胞极性,进而调节炎症反应,发挥抗 As 作用的新机制。本研究结果为 HDL 抗 As 的作用机制提供了新的依据,为 As 的防治提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] 李晶,裴毅钢,张蓉,等. 炎症因子在人动脉粥样硬化组织的表达[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 215-217.
- [2] Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(7): 1506-516.
- [3] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 750-761.
- [4] Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(10): 1419-423.
- [5] Gupta H, Dai L, Datta G, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by an apolipoprotein A1 mimetic peptide [J]. Circ Res, 2005, 97(3):

236-243.

[6] 郭俊林, 杨毅宁. 巨噬细胞移动抑制因子与急性冠脉综合征的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 170-172.

[7] Wilson HM. Macrophages heterogeneity in atherosclerosis-implications for therapy[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(8): 2 055-065.

[8] Liu C, Li Y, Yu J, et al. Targeting the shift from M1 to M2 macrophages in experimental autoimmune encephalomyelitis mice treated with fasudil[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54 841.

[9] Shil AB. Termination of atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low high-density lipoprotein cholesterol and high triglycerides: impact on global health study and decision to use extended-release niacin in elderly[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(12): 2 397-398.

[10] Kim KD, Lim HY, Lee HG, et al. Apolipoprotein A-I induces IL-10 and PGE2 production in human monocytes and inhibits dendritic cell differentiation and maturation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(2): 1 126-136.

[11] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polariza-

tion: in vivo veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.

[12] 李馨欣, 杨俊, 杨简, 等. 阿托伐他汀对 HMGB1 诱导血管内皮细胞激活的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(3): 193-197.

[13] Orr JS, Puglisi MJ, Ellacott KL, et al. Toll-like receptor 4 deficiency promotes the alternative activation of adipose tissue macrophages[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2 718-727.

[14] Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(29): 10 679-684.

[15] Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and T(H)1-T(H)17 responses[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 231-238.

[16] Takaoka A, Yanai H, Kondo S, et al. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors[J]. Nature, 2005, 434(7030): 243-249.

(此文编辑 曾学清)