

轻度氧化修饰低密度脂蛋白/Toll 样受体 4 通路与动脉粥样硬化

陈蕊¹, 高颖¹, 顾宁²

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市 210046; 2. 南京中医药大学第三附属医院, 江苏省南京市 210001)

[关键词] 轻度氧化修饰低密度脂蛋白; Toll 样受体 4; 脾酪氨酸激酶; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 轻度氧化修饰低密度脂蛋白(mmLDL)激活巨噬细胞上 Toll 样受体 4(TLR4)、信号转接分子脾酪氨酸激酶(Syk)及其下游信号通路,导致细胞骨架重构、液相摄取增强、活性氧簇产生、炎症因子分泌等,对动脉粥样硬化的发生发展起到了重要的促进作用。故而,该通路中涉及的信号分子或将成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Research Progress of Minimally Oxidized Low Density Lipoprotein/Toll-like Receptor-4 Pathway Leading to Atherosclerosis

CHEN Rui¹, GAO Ying¹, and GU Ning²

(1. The First Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210046, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

[KEY WORDS] Minimally Oxidized Low Density Lipoprotein; Toll-like Receptor-4; Spleen Tyrosine Kinase; Macrophage; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Minimally oxidized low density lipoprotein activates Toll-like receptor-4 on the cytomembrane of macrophage, signal adapter molecule: spleen tyrosine kinase, and the downstream signal pathway, leading to cytoskeleton rearrangement, fluid phase uptake, reactive oxygen species generation, and proinflammatory cytokine secretion, which promotes the occurrence and development of atherosclerosis. Therefore, signal molecules in this pathway may become new targets in the treatment of atherosclerosis.

过多的脂质被巨噬细胞(macrophage, MΦ)摄取而形成泡沫细胞是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生发展的重要环节,可导致血管炎症反应及脂质斑块的产生^[1]。近来的研究发现了巨噬细胞内脂质积聚的新机制^[2]:轻度氧化修饰低密度脂蛋白(minimally oxidized low density lipoprotein, mmLDL)激活巨噬细胞上 Toll 样受体 4(Toll-like receptor-4, TLR4)及其信号转接分子脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk),并最终导致巨噬细胞液相摄取增强、细胞骨架重排、炎性因子分泌增多等。这一机制为研究动脉粥样硬化提供了新的切入点,也为动脉粥样硬化的诊治提供了新思路。现就 mmLDL/TLR4 通路致动脉

粥样硬化的研究进展作一综述。

1 mmLDL/TLR4 通路

1.1 mmLDL 概述及其主要生物活性成分

mmLDL 是由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化形成的。LDL 中磷脂(phospholipid, PL)、游离胆固醇(free cholesterol, FC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇酯(cholesterol ester, CE)的多不饱和酰基链以及 ApoB100 的多种氨基酸极易被氧化。因此, LDL 的氧化修饰是体内常见的一种修饰方式,其氧化修饰的产物具有多种生物学活

[收稿日期] 2014-09-09 [修回日期] 2014-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81173399)

[作者简介] 陈蕊, 博士研究生, 主要从事中西医结合心脑血管疾病研究。高颖, 博士后, 主要从事中西医结合心脑血管疾病研究。通讯作者顾宁, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事中西医结合心脑血管疾病的基础与临床研究, E-mail 为 guning@medmail.com.cn。

性^[3]。氧化修饰的 LDL 是动脉粥样硬化发生发展的重要因素^[4-5]。不仅 LDL 经充分氧化形成的产物氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 具有促动脉粥样硬化作用^[6-7], LDL 发生弱氧化修饰后的产物 mmLDL 同样具有显著的致病作用^[8]; 两者均可作为内源性病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 被模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别。mmLDL 在促进内皮细胞与单核细胞黏附、内皮细胞趋化因子表达、内皮细胞凋亡、泡沫细胞生成、血管平滑肌细胞迁移和增殖、血小板聚集和分泌等众多环节中发挥重要作用。

Harkewicz 等^[9]通过液相色谱联合质谱证实, mmLDL 中存在多种多氧 CE, 这些提取物可激活巨噬细胞, 产生与 mmLDL 相似的生物学效应。此外, 从高脂饲养的 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化病变处可以提取出氧化的 CE (oxidized CE, ox-CE), 提供了 ox-CE 在体内存在的依据^[10]。氢过氧化物酶抑制剂 Ebselen 预处理的 ox-CE 失去其大多数生物活性, 进一步证实 ox-CE 为氢过氧化物:

此后, mmLDL 的生物活性成分被进一步细化。研究发现一种含有双环内过氧化物及氢过氧化物基团的胆甾醇基花生四烯酸 (花生四烯酸和亚油酸是 LDL 中两种最常见的 CE), 即 BEP-CE, 具有与 mmLDL 极为相似的生物学活性。该实验在人血浆及动脉粥样硬化病变处都发现了 BEP-CE 的存在证据, 并试图将 BEP-CE 作为一种生物标记, 应用于动脉粥样硬化的临床诊断和监测中^[11]。

1.2 mmLDL/TLR4 通路中重要的信号分子

1.2.1 TLR4

TLR4 于 1979 年首次被发现。它是一种 PRR, 能够识别多种 PAMP, 在固有免疫系统中发挥重要作用。TLR 为 I 型跨膜蛋白, 胞外区富含亮氨酸的重复序列, 胞内区具有与 Toll 和白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 受体同源的结构域 (Toll/IL-1 receptor homologous region, TIR)。TLR4 不仅可以识别外源性配体如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等, 还可以识别内源性配体, 其中包括 mmLDL。TLR4 的配体都是经过修饰的、非天然的, 且常常与组织损伤及病理过程有关, 主要包括脂多糖、热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)、纤连蛋白 EDA、透明质酸、纤维蛋白原、紫杉醇等, 其中纤连蛋白 EDA、HSP、mmLDL 与动脉粥样硬化的发生有密切的关系^[12]。

TLR4 信号通路分为髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖型和非依赖型

两类; 而 mmLDL 介导的、TLR4 相关的信号通路是 MyD88 非依赖型^[2]。

TLR4 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。Michelsen 等^[13]首次证明了 TLR4 与动脉粥样硬化的形成有直接关系: TLR4^{-/-} ApoE^{-/-} 小鼠较 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化发生率显著降低。Higashimori 等^[14]发现, TLR4^{-/-} ApoE^{-/-} 小鼠较 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化早期病变中脂质积聚和泡沫细胞形成减少了 70% ~ 80%。此外, TLR4 可降低动脉粥样硬化斑块的稳定性。Hollestelle 等^[15]发现 TLR4 在血管外向性重构中起代偿机制, 可激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 降解细胞外基质, 导致血管外向性重构, 进而削弱斑块稳定性; 而在 TLR4 缺乏的小鼠模型则没有。同样有临床研究证据支持 TLR4 与动脉粥样硬化相关: TLR4 (包括 mRNA 和蛋白) 在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 和稳定型心绞痛 (stable angina, SA) 患者的动脉粥样硬化斑块及外周单核细胞中高表达^[16-17]。

1.2.2 Syk

Syk 是一种非受体型酪氨酸激酶, 广泛存在于内皮细胞、成纤维细胞、血液细胞等多种类型的细胞中。它由两个 SH2 结构域和一个羧基端酪氨酸激酶结构 (SH1) 域组成^[18]。经典的 Syk 激活过程是 Syk 通过 SH2 区域与依赖酪氨酸的免疫受体活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 结合而活化。激活后的 Syk 可直接与 Vav、PLC、PI3K 及 SLP76/SLP65 结合, 进一步活化 MAP 激酶、Rho 家族 GTP 酶、NLRP3 炎症体和转录因子等, 并最终产生细胞骨架重排、活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生、细胞增殖分化等效应^[19-20]。

研究者用免疫共沉淀法证明了 TLR4-Syk 形成受体复合物存在于中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中; 并且这种复合物在没有脂多糖或其它刺激物的时候也存在^[21-23]。采用酵母双杂交法, Choi 等^[24]发现 Syk 的氨基端 SH2 结构域与 TLR4 的 TIR 结构域存在物理性相互作用, 这种相互作用与 TLR4 酪氨酸磷酸化无关。由于 Syk 可直接与 TLR4 胞内羧基端直接结合, 结合后可激活下游多种信号分子, 故其作为 TLR4 的信号转接分子在本信号通路中发挥重要作用。

2 mmLDL/TLR4 通路促动脉粥样硬化效应

在 TLR4 信号通路中, TLR4 并非独立存在, MD-

2 作为其辅助蛋白,与其组成 TLR4/MD-2 复合物共同存在。MD-2 敲除的小鼠细胞膜上不表达 TLR4^[25]。TLR4/MD-2 复合物在内质网中被组装,MD-2 需要 TLR4 将其运至包膜上^[26]。

在通路信号转导过程中,首先,mmLDL 与锚定在细胞膜上的 CD14 分子特异性结合。CD14 是一种糖蛋白协同受体,但是,它与 MD-2 一样,缺少胞

内信号转导结构域,故 CD14 必须与 TLR4 结合,启动信号通路。Chávez-Sánchez 等^[27]采用激光共聚焦方法证实了经 mmLDL 诱导后 CD14 与 TLR4 重新分布于细胞膜上的同一位置。TLR4 受体激活后, Syk 募集至 TLR4,与 TLR4 的胞内 TIR 结构域结合并磷酸化,进一步激活其余下游信号分子,产生炎症反应。信号转导通路如图 1 所示。

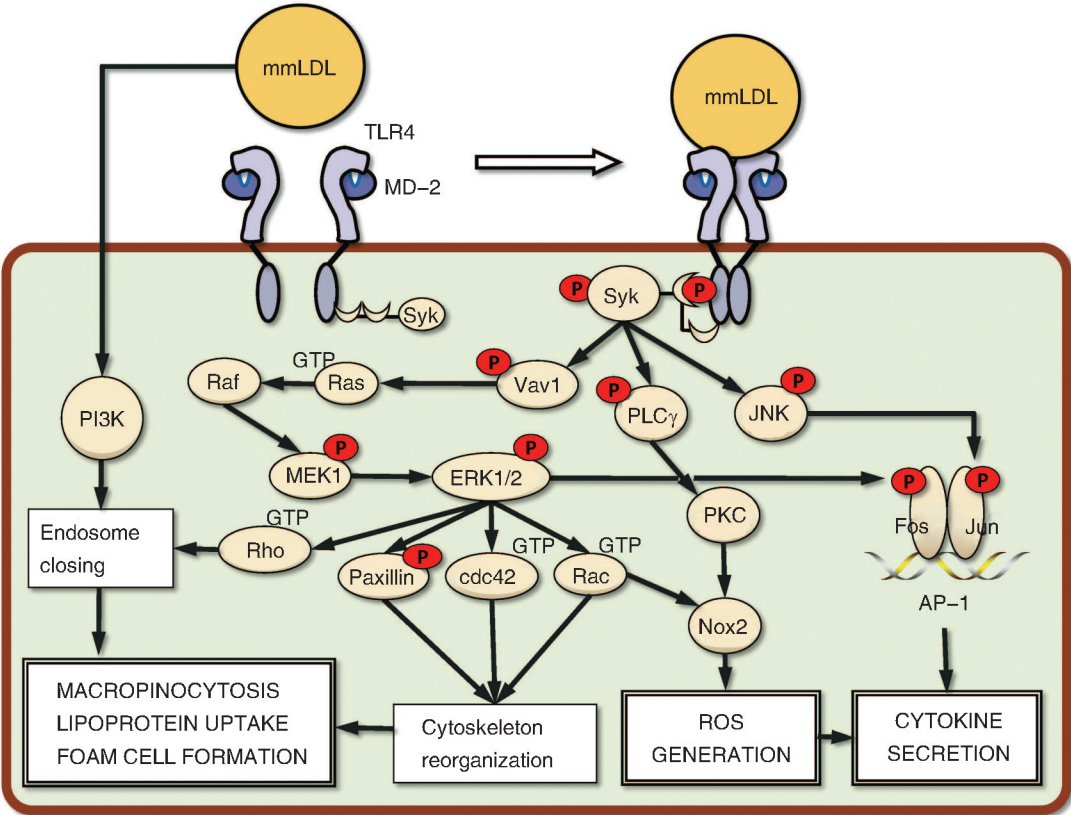


图 1. mmLDL-TLR4-巨噬细胞信号转导通路图
Figure 1. mmLDL-TLR4-macrophage signaling pathway

2.1 巨噬细胞骨架重构与吞噬作用

TLR4 与 Syk 结合并磷酸化后,激活鸟嘌呤核苷酸转化因子 Vav-1,并继续活化下游的小 GTP 酶、Raf 激酶、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK1/2),导致桩蛋白 Paxillin 磷酸化及下游 Rac、Cdc42、Rho 激活,最终引起肌动蛋白(主要是 F-actin)聚合,细胞骨架重排^[24,28]。

一方面,细胞骨架重排可使巨噬细胞对右旋糖酐、LDL、ox-LDL 等小分子的吞噬作用增强,使脂质在细胞内聚集增多,最终导致泡沫细胞形成^[24]。另一方面,由于肌动蛋白动员受限,其对凋亡细胞的吞噬作用减弱了 35% ~ 60%。由于巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬可以有效地阻止细胞毒性物质的释放及随之而来的炎症反应;吞噬作用减弱可导致动

脉粥样硬化斑块中炎性坏死物累积,加重斑块不稳定性及血栓形成。mmLDL 不仅可抑制巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬,其对巨噬细胞的凋亡也有抑制作用,这一作用是通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 抗凋亡通路实现的,存活的巨噬细胞也有促进脉粥样硬化作用^[29],由于不通过 TLR4,本文在此不再展开。

2.2 NADPH 氧化酶 2 的活化与 ROS 的产生

Syk 磷酸化激活后,可使 PLCγ1 的 Y783 位点磷酸化,活化的 PLCγ 催化 PIP2 水解为 IP3 和 DAG,后者是 PKC 特异性激动剂,可诱导 PKC 转移至细胞膜,激活 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, Nox2),产生 ROS,最终导致氧化反应相关的炎症因

子分泌,包括 IL-1 β 、IL-6 和 活化 T 细胞表达和分泌的调节因子(regulated on activation normal T cell expressed and secreted,RANTES)^[23]。

Nox2 主要在血液细胞中表达,是巨噬细胞中最主要的 NADPH 氧化酶,也是 NADPH 氧化酶复合物中的催化蛋白。NADPH 氧化酶复合物可催化生成 ROS,是巨噬细胞中 ROS 的主要来源^[30]。ROS 主要包括过氧化氢和超氧阴离子,有细胞毒作用^[31]。该实验中,ROS 的产生最终导致了炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 RANTES 的分泌。IL-6 与动脉粥样硬化相关,且可增加 AMI 发生几率^[32];IL-1 β 可使动脉粥样硬化斑块扩大^[33];而 RANTES 可刺激鼠动脉平滑肌细胞迁移,促进动脉粥样硬化发展^[23]。

2.3 激活蛋白 1 相关的炎症因子释放

Syk 活化后可分别使 ERK1/2、JNK 磷酸化而激活,前者继续激活 c-Fos,后者则激活 c-Jun,磷酸化的 c-Fos、c-Jun 组成激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1)复合物结合于相应 DNA 位点,并最终导致炎症因子 CXCL2 和 IL-6 的表达^[34]。有研究运用骨髓细胞系特异性 Syk 敲除小鼠模型及从该模型中分离的骨髓源性巨噬细胞证实了上述通路的活化过程,并且发现炎症因子 CXCL2 的分泌是完全 Syk 依赖性的,而 IL-6 则是 Syk 部分依赖性的。

3 结 语

随着对动脉粥样硬化研究的不断深入,“mmLDL-TLR4-巨噬细胞”途径逐渐引起了学者的重视。与经典的、脂多糖引起的、急剧而强烈的炎症反应不同,mmLDL 相关的 TLR4 通路不激活 MyD88,即不会最终引起炎症因子 NK- κ B 的释放;mmLDL 与完全氧化的 ox-LDL 也不同,它不能激活清道夫受体及其下游信号通路;但是,mmLDL 在单核细胞、巨噬细胞及动脉粥样硬化斑块中均存在,且可以通过细胞骨架重排、ROS 产生、炎症因子释放,而引起血管壁上长久的、无症状的炎症反应,在动脉粥样硬化发生发展过程中起到关键作用。

基础研究的目的是探求疾病的本质,最终服务于临床。在比较系统地了解了“mmLDL-TLR4-巨噬细胞”途径的基础上,科研人员也在不断探索,试图找出研究及防治动脉粥样硬化的新方法。例如,临床观察发现,高脂饮食可使血浆内毒素水平一过性升高,而一些感染性疾病如牙周炎、衣原体感染等或可促进动脉粥样硬化的发展。故研究人员采用低剂量脂多糖与 mmLDL 协同刺激巨噬细胞来模拟

上述情况,以求更深入研究动脉粥样硬化的发展规律^[35]。此外,Syk 在上述通路中发挥重要作用,它也有望成为治疗动脉粥样硬化的新靶点。Hilgen-dorf 等^[36]作为首个口服的 Syk 抑制剂,旨在开发用于类风湿性关节炎的治疗,尽管Ⅲ期临床效果不佳并且存在一定毒副作用,但是,它是否可以用于动脉粥样硬化的治疗呢?随着研究的不断深入,相信会有越来越多治疗新靶点被发现,越来越多的新方法被应用于临床,为动脉粥样硬化的防治提供更优化的方案。

[参考文献]

- [1] 何小丽,顾宁. DAMP-PRR-巨噬细胞途径与动脉粥样硬化斑块的易损性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (7): 741-746.
- [2] Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. The SYK side of TLR4: Signaling mechanisms in response to LPS and minimally oxidized LDL [J]. Br J Pharmacol, 2012, 167 (5): 990-999.
- [3] Miller YI, Choi SH, Fang LH, et al. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages [J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19 (7): 227-232.
- [4] Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 2 311-316.
- [5] Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts [J]. Mediators of Inflammation Volume, 2013, Article ID 714653, dx. doi.org/10.1155/2013/714653.
- [6] Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a predictor of outcome in patients with unstable coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2006, 113 (2): 167-173.
- [7] Lee YK, Lee HD, Kim JK, et al. Lysophosphatidylcholine, oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular disease in Korean hemodialysis patients: analysis at 5 years of follow-up [J]. J Korean Med Sci, 2013, 28: 268-273.
- [8] Liao F, Berliner JA, Mehrabian M, et al. Minimally modified low-density lipoprotein is biologically active in vivo in mice [J]. J Clin Invest, 1991; 87 (6): 2 253-257.
- [9] Harkewicz R, Hartvigsen K, Almazan F, et al. Cholesteryl ester hydroperoxides are biologically active components of minimally oxidized low density lipoprotein [J]. Biol Chem, 2008, 283: 10 241-251.
- [10] Huo Y, Zhao L, Hyman MC, et al. Critical role of macrophage 12/15-lipoxygenase for atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice [J]. Circulation, 2004, 110: 2 024-031.
- [11] Choi SH, Yin H, Ravandi A, et al. Polyoxygenated cholesterol ester hydroperoxide activates TLR4 and Syk dependent signaling in macrophages [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e83145.
- [12] den Dekker WK, Cheng C, Pasterkamp G, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization [J]. Atherosclerosis, 2010, 209: 314-320.
- [13] 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.
- [14] Higashimori M, Tatro JB, Moore KJ, et al. Role of Toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 50-57.
- [15] Hollestelle SC, de Vries MR, van Keulen JK, et al. Toll-like receptor 4 is involved in outward arterial remodeling[J]. *Circulation*, 2004, 109 (3): 393-398.
- [16] Ishikawa Y, Satoh M, Itoh T, et al. Local expression of Toll-like receptor 4 at the site of ruptured plaques in patients with acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 115 (4): 133-140.
- [17] 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.
- [18] Zarbock A, Ley K. Protein tyrosine kinases in neutrophil activation and recruitment [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 510: 112-119.
- [19] Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VJ. The SYK tyrosine kinase; a crucial player in diverse biological functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 387-402.
- [20] Lowell CA. Src-family and Syk kinases in activating and inhibitory pathways in innate immune cells; signaling cross talk [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3 (3): a002352.
- [21] Arndt PG, Suzuki N, Avdi NJ, et al. Lipopolysaccharide-induced c-Jun NH2-terminal kinase activation in human neutrophils; role of phosphatidylinositol 3-kinase and Syk-mediated pathways[J]. *Biol Chem*, 2004, 279: 10 883-891.
- [22] Chaudhary A, Fresquez TM, Naranjo MJ. Tyrosine kinase Syk associates with Toll-like receptor 4 and regulates signaling in human monocytic cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85: 249-256.
- [23] Bae YS, Lee JH, Choi SH, et al. Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein; Toll-like receptor 4 and spleen tyrosine kinase-dependent activation of nadph oxidase 2 [J]. *Circ Res*, 2009, 104: 210-218.
- [24] Choi SH, Harkewicz R, Lee JH, et al. Lipoprotein accumulation in macrophages via Toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake[J]. *Circ Re*, 2009, 104: 1 355-363.
- [25] Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M, et al. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3: 667-672.
- [26] Shibata T, Motoi Y, Tanimura N, et al. Intracellular TLR4/MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes[J]. *Int Immunol*, 2011, 23: 503-510.
- [27] Chávez-Sánchez L, Madrid-Miller A, Chávez-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: 737-744.
- [28] Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, et al. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells [J]. *Biol Chem*, 2003, 278: 1 561-568.
- [29] Boullier A, Li YK, Quehenberger O, et al. Minimally oxidized LDL offsets the apoptotic effects of extensively oxidized LDL and free cholesterol in macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1 169-176.
- [30] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases; physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87: 245-313.
- [31] Rhee SG. Cell signaling. H_2O_2 , a necessary evil for cell signaling [J]. *Science*, 2006, 312: 1 882-883.
- [32] Candore G, Aquino A, Balistreri CR, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases; role of polymorphisms of TLR4 [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1067: 282-287.
- [33] Duma L, Haussinger D, Rogowski M, et al. Recognition of RANTES by extracellular parts of the CCR5 receptor [J]. *J Mol Biol*, 2007, 365: 1 063-075.
- [34] Choi SH, Wiesner P, Almazan F, et al. Spleen tyrosine kinase regulates AP-1 dependent transcriptional response to minimally oxidized LDL [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): e32378.
- [35] Wiesner P, Choi SH, Almazan F, et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor κ B and activator protein-1 [J]. *Circ Res*, 2010, 107: 56-65.
- [36] Hilgendorf I, Eisele S, Remer I, et al. The oral spleen tyrosine kinase inhibitor fostamatinib attenuates inflammation and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 1 991-999.

(此文编辑 文玉珊)