

炎症消散的缺失诱发 As 斑块形成的作用机制及 中药复方干预 As 炎症新思路的探索

郭琰, 刘栩岑, 杨庆, 翁小刚, 陈颖, 王娅杰, 蔡维艳, 李琦, 阚小溪, 陈熹, 黄鹤飞, 朱晓新, 李玉洁

(中国中医科学院中药研究所, 北京市 100700)

[关键词] 动脉粥样硬化; 炎症消散; 胞葬作用

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是心脑血管疾病发病和死亡的主要病理基础之一。抗炎是防治 As 的一条有效途径,一些新型的抗炎药物已经进入了临床研究阶段。近年来的研究发现,炎症消散的缺失也是 As 斑块形成和破裂的重要因素。本文基于抗炎治疗在 As 防治中的研究进展,从炎症消散的角度出发,系统总结了炎症消散各方面的缺失对 As 斑块形成的影响。并深入探讨了胞葬作用在 As 早期和 As 斑块成熟期的变化及其所呈现出不同结果的原因。此外,本文结合 As 炎症消散缺失的作用机制,思考并探讨中医药干预 As 炎症消散可能的作用靶点,为寻求针对抗炎和促炎症消散双方面调节的抗 As 药物提供科学依据和理论参考。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Mechanism of Defective Inflammation Resolution in Atherosclerosis and New Exploration of Traditional Chinese Medicine Intervention in Atherosclerosis Inflammation

GUO Yan, LIU Xu-Cen, YANG Qing, WENG Xiao-Gang, CHEN Ying, WANG Ya-Jie, CAI Wei-Yan, LI Qi, KAN Xiao-Xi, CHEN Xi, HUANG He-Fei, ZHU Xiao-Xin, and LI Yu-Jie

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Inflammation Resolution; Efferocytosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the primary cause of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Anti-inflammatory therapies hold great promise in cardiovascular prevention and several novel anti-inflammatory drugs have reached clinical development stage. In recent years, the study found that defective inflammation resolution is also important in deciphering the complex process of atherosclerosis progression. Here, this article summarizes the critical aspects of defective inflammation resolution and its influence on Atherosclerosis plaque formation, deeply discusses the efferocytosis of apoptotic macrophages and how it may go awry in advanced atheroma. In addition, this article combines with the mechanism of defective inflammation resolution, discusses the intervention of Traditional Chinese Medicine in inflammation resolution potential targets, in order to seek both anti-inflammatory and pro-inflammatory resolution atherosclerosis drugs and provide scientific and theoretical basis.

随着社会发展、生活水平不断提高,传统饮食习惯和生活方式都发生了巨大转变。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率和死亡率逐年上升。《中国心血管病报告 2013》指出,中国心血管病患者率处于持续上升阶段,全国约有心血管

管病患者 2.9 亿,即每 5 个成年人中有 1 人罹患心血管病,每年约 350 万人死于心血管病。因心血管病导致的死亡居城乡居民总死亡原因的首位,农村为 38.7%,城市为 41.1%^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是 CVD 发病和死亡的主要病理基

[收稿日期] 2014-12-04

[修回日期] 2015-05-28

[基金项目] 国家国际科技合作项目(S2011ZR0193);科技部第二十次中泰科技合作联委会长期合作项目(20-602J);国家自然科学基金面上项目(30973901)

[作者简介] 郭琰,博士研究生,研究方向为心血管药理,E-mail 为 yaoxueguoyan@163.com。通讯作者朱晓新,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向为心血管药理、药代动力学,E-mail 为 zhuxx59@163.com。通讯作者李玉洁,博士,副研究员,硕士研究生导师,研究方向为心血管药理,E-mail 为 liyuji000000@163.com。

础,其发病机制尚未明确,主要涉及脂质代谢紊乱、免疫应答失衡和动脉血管壁慢性炎症等^[2]。现较为公认的是炎症-损伤-反应学说,该学说与脂质代谢紊乱相辅相成,在一定程度上较为完整地解释了As的发生发展。

炎症是机体对外来入侵物的一种保护性反应,一个完整的炎症过程包括促炎期和炎症消散期^[3]。但当促炎介质分泌过多,导致机体长期处于炎症状态,炎症消散不足进而形成慢性炎症。研究认为,As实质上是血管受损后的一种慢性炎症性疾病^[4],炎症贯穿了As发生发展的整个过程。胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在血管壁沉积激活血管趋化因子和黏附因子,促进血管内的单核细胞迁移至血管内膜下,并分化成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞,活化的巨噬细胞和泡沫细胞分泌更多的细胞因子、炎症介质、趋化因子等,扩大炎症反应的级联^[5],形成恶性循环。泡沫细胞不断摄取脂质,最终死亡崩解,释放出脂质,并逐渐发展为成熟的粥样斑块。在As发展末期,激活的巨噬细胞和泡沫细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和蛋白分解酶,降解细胞外基质和斑块纤维组织的胶原蛋白,使纤维帽变薄,最终导致与血管壁连接处发生破裂而引发血栓等心血管事件。可以看出,在整个As炎症发展的进程中,不仅仅有炎症介质的持续释放,炎症消散的缺失也是导致As斑块形成和破裂的重要因素^[6]。

抗炎疗法已成为防治As的一条有效途径,取得了巨大的研究进展,一些针对As炎症靶点的新型抗炎药物已经进入了临床研究阶段。但对As炎症消散缺失的报道较少,尚未见针对炎症消散而研发的抗As药物。而我们认为抗炎和促炎症消散在抗As炎症的治疗中是同等重要的,二者缺一不可。本文基于抗炎治疗在As防治中的研究进展,从炎症消散的角度出发,系统总结了炎症消散各环节的缺失在As发生发展中的促进作用,并结合中药复方的作用特点,从抗炎和促炎症消散两方面探讨中医药干预As炎症反应的作用,将是具有一定理论和实践意义的有益尝试。

1 抗炎与As

炎症在As发生发展中具有重要作用,现在已知的与As相关的炎症标志物主要有C反应蛋白(C-

reactive protein, CRP)或高敏C反应蛋白(high sensitivity CRP, hs-CRP)^[7]和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)^[8]。CRP存在于早期的As斑块,而且它可以局部修饰和活化补体,可能是其促进As恶化的原因之一,MPO是白细胞分泌的一种酶类,其分泌与炎症和氧化应激有关。研究发现,高浓度的MPO可以增加心血管疾病的风险。

随着这些炎症标志物的发现,结合炎症在As中的发展过程,抗炎逐渐成为抗As药物研发的一个热点。用于As防治的一些新型抗炎药物已经进入了基础和临床研究阶段,主要有:①HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物),他汀类药物作为传统的抗As药,主要用于降脂,研究发现,他汀类药物可以降低CRP,具有抗炎和降脂的双重功效。②选择型磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)抑制剂,包括脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA2)抑制剂和分泌型磷脂酶A2(sPLA2)抑制剂。PLA2可以修饰磷脂类与LDL颗粒产生致As作用的促炎脂质,这些脂质可以吸引血管壁的炎症细胞。此外,Lp-PLA2和sPLA2相互作用促进ox-LDL和具有生物活性代谢产物的增加,这些产物可以活化炎症和促进As的发展。③基于白三烯途径,包括5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)抑制剂和5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)抑制剂。白三烯是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的代谢产物,FLAP和5-LO是合成白三烯的关键酶,二者的抑制剂可以降低白三烯的合成,降低白细胞在斑块内的活化,还可以降低MPO和CRP的活性。④基于CCL2-CCR2途径的CCR2受体抑制剂。CCL2是一种趋化因子,在As发展中可以趋化单核/巨噬细胞在斑块的聚集,CCR2是CCL2的受体。抑制CCR2可以降低单核/巨噬细胞向斑块的转移,还可以降低CRP的活性(表1)。

目前尚不清楚哪一种抗炎靶点在抑制As发展中的作用最大。但是可以肯定的是,抗炎已成为防治As的一条有效途径。

2 炎症消散与As

炎症本身是作为机体的一种保护性反应,在完成“杀死”入侵机体的损伤因子后,进入炎症消散阶段,炎症消散包括抑制炎性细胞的持续入侵炎症部位,有效地清除凋亡细胞,最后通过淋巴管排出炎症部位,恢复机体的稳态平衡。现代研究发现,As作为一种血管壁慢性炎症,不单单是炎症介质和炎

症细胞持续释放所致,炎症消散的各环节缺失也是导致 As 斑块形成、发展和破裂的重要因素。

表 1. 针对心血管疾病的新型抗炎药物研究进展

Table 1. Anti-inflammatory strategies for cardiovascular treatment

药物	抗炎靶点	临床阶段	来源文献
MLN1202	CCR2 单克隆抗体	2 期	[9]
伐瑞拉地	sPLA2 抑制剂	3 期	[10]
达拉地	Lp-PLA2 抑制剂	2 期	[11]
维夫拉朋	FLAP 抑制剂	2 期	[12]
阿曲留通	5-LO 抑制剂	2 期	[13]
卡那单抗	IL-1 单克隆抗体	2 期	[14]
甲氨蝶呤	抑制增殖	3 期	[15]
妥珠单抗	IL-6 抑制剂	-	[16]
阿达木单抗	TNF- α 抑制剂	-	[17]

2.1 大量炎性细胞在斑块内的聚集

脂质代谢异常是 As 炎症发展的始作俑者,斑块内活化的巨噬细胞和泡沫细胞更是扩大了 As 炎症反应的级联,导致更多的单核/巨噬细胞在斑块内的聚集。此外,T 细胞、肥大细胞和中性粒细胞等炎性细胞的参与也促进了 As 炎症的发展^[18]。

巨噬细胞是第一个被认为与 As 相关的炎性细胞,也是 As 斑块的主要成分。单核细胞可以分化成两种不同类型的巨噬细胞,M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。前者称为经典激活的巨噬细胞,可以促进炎症发生;后者称为替代激活的巨噬细胞,具有促进组织修复和抑制炎症的作用。在整个炎症过程中,M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的转化意味着炎症由促炎期向炎症消散期的转换^[19],而炎症消散更多的需要 M2 型巨噬细胞的参与。但是,研究发现,Ly6C^{high} 单核细胞(M1 型巨噬细胞的前体细胞)在高脂血症大鼠的动脉血管中大量增加,而 Ly6C^{low} 单核细胞(M2 型巨噬细胞的前体细胞)却相应减少^[20];另有研究发现,CRP 能够诱导人巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞并抑制其向 M2 型巨噬细胞转化^[21]。

这些研究说明了在 As 进程中存在大量 M1 型巨噬细胞,扩大了 As 的炎症反应,同时,M1/M2 型巨噬细胞的比例失衡也促进了炎症消散的缺失。

2.2 胞葬作用的缺失

胞葬作用起源于希腊语,意思是“将尸体搬运到坟墓中”,现主要指吞噬细胞有效地清除凋亡细胞^[22]。吞噬细胞主要包括巨噬细胞和树突状细胞,此外还有一些“非专业”的吞噬细胞,包括内皮细

胞、平滑肌细胞和成纤维细胞也具有吞噬凋亡细胞的能力^[23]。胞葬作用作为炎症消散的核心环节,受到许多分子的调控,包括凋亡细胞的配体、吞噬细胞的受体以及一些连接凋亡细胞和吞噬细胞的桥联蛋白分子等^[24]。在 As 早期,少量的凋亡细胞得到了有效地清除,限制了斑块的发展。然而,在 As 发展的中后期,随着炎性细胞的不断流入和泡沫细胞的不断形成,巨噬细胞的吞噬功能开始下降,斑块内的凋亡细胞不能得到及时清除,而发生继发性坏死,坏死细胞不断积累,形成坏死核,进而形成不稳定斑块。因此,胞葬作用的缺失是不稳定性斑块形成和发展的重要原因^[22]。见图 1。

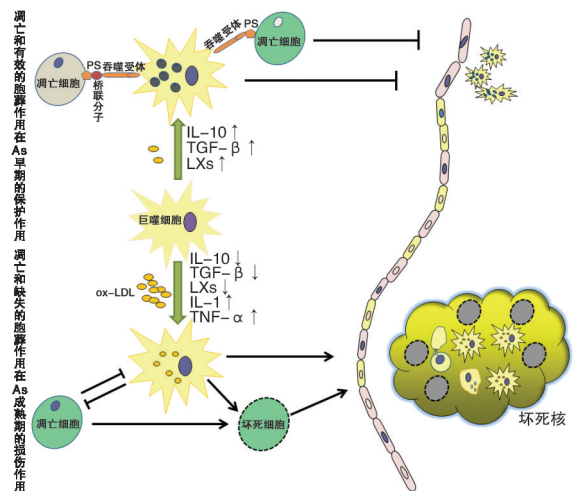


图 1. 胞葬作用在早期 As 和成熟期 As 中的作用

Figure 1. Effect of apoptosis and efferocytosis in early and advanced atherosclerosis

在急性炎症中,清除的凋亡细胞主要是凋亡的中性粒细胞,然而在 As 炎症中,斑块内的凋亡细胞主要是凋亡的巨噬细胞,此外还存在凋亡的内皮细胞、平滑肌细胞和 T 细胞等。斑块内诱导细胞凋亡因素很多,包括氧化应激、缺氧、 γ 干扰素、胆固醇超载、细胞毒和内质网应激等^[25],其中内质网应激报道最多^[26],内质网应激信号起源于过量的胆固醇在内质网膜的聚集,随后连接模式识别受体,从而促进凋亡进程和抑制代偿的细胞存活信号。内质网应激和其他凋亡诱导因子的加剧,最终导致 As 斑块内大量凋亡细胞的存在^[27]。

在 As 发展中后期,什么原因导致的胞葬作用缺失呢?文献报道,第一种可能是大量凋亡细胞的存在,远远超过了巨噬细胞的吞噬能力。第二种可能是巨噬细胞大量死亡而限制了胞葬作用。但事实上在成熟斑块中存在很多巨噬细胞,可能这些巨噬

细胞不断的摄取脂质,形成泡沫细胞,逐步丧失识别和吞噬凋亡细胞的能力^[28]。第三种可能是凋亡的巨噬细胞缺失吞噬细胞识别的底物。细胞凋亡后会分泌一些分子,如溶血磷脂胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)、鞘氨醇 1 磷酸(sphingosine 1-phosphate, S1P)、趋化因子 CX3(fractalkine, CX₃CL1)等,作为识别信号吸引吞噬细胞^[29],使吞噬细胞识别和结合凋亡细胞的同源受体磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)。凋亡诱导剂和成熟斑块的活化可能导致胞葬作用配体的失活,降低凋亡细胞识别信号和增加非识别信号的表达。第四种可能是斑块内与胞葬作用相关的桥联分子和吞噬受体被抑制或缺失。在凋亡细胞发出识别和吞噬信号后,吞噬细胞的 $\alpha v\beta 3$ 整合素和 merTK 受体分别通过桥联分子乳脂球表皮生长因子 8(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)和生长停滞特异性基因 6(growth arrest specific gene6, Gas6)与凋亡细胞结合而完成吞噬。研究发现,缺失或下调 merTK 受体和桥联分子 MFG-E8 可以引起巨噬细胞胞葬功能的缺失,其作用机制可能与肝 X 受体(LXR)和 TLR-4 信号通路有关^[30-31]。第五种可能是巨噬细胞在成熟斑块可以蓄积活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),而 ROS 可以干扰胞葬作用,其机制可能是活化了 12/15 脂氧合酶(12/15-lipoxygenase, 12/15-LO)^[32]。此外,成熟斑块内 M1/M2 型巨噬细胞的比例上调也可以导致胞葬作用的缺失^[33]。

2.3 炎性细胞的流出障碍

炎症消散中很重要的一步是炎症骨髓样细胞转化为迁移细胞,如树突状细胞(dendritic cell, DC),将单核细胞衍生的细胞由炎症部位转移至淋巴管中,恢复机体的内环境平衡^[34]。而在 As 发展的中后期,该过程也受损而导致炎性细胞的流出障碍。

DC 是该过程的核心细胞,许多生长因子和细胞因子,如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等都可以促进 DC 的分化和成熟^[35]。文献报道,在高胆固醇 As 模型中未观察到炎症细胞从斑块内流出,而在低水平的胆固醇状态下,可以观察到炎症细胞由动脉外膜迁移至淋巴管内^[36]。目前,有关炎性细胞流出障碍作用机制研究较少,尚且不清楚。除与斑块内胆固醇水平有关外,可能还

与细胞内脂质介质及炎症介质有关。

2.4 炎症消散的调控机制

具有抗炎作用的细胞因子和脂质介质在炎症消散中扮演了重要角色,主要包括白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、转运生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、脂氧素、消散素和保护素等。IL-10^[37]主要表达于巨噬细胞和 DC,可以抑制促炎介质 IL-1、IL-6、IL-12 和 TNF- α 的表达,抑制 NF- κ B 信号通路,研究发现,IL-10 在体内外均可以增强胞葬作用。TGF- β ^[38]除具有抗炎作用外,可以增强胞葬作用。此外,TGF- β 还可以刺激成纤维细胞产生胶原。研究发现,阻断 TGF- β 信号可以增强炎症反应,扩大坏死核,促进薄的纤维帽和不稳定性斑块的形成。由脂氧合酶介导的脂质介质脂氧素、消散素和保护素具有抗炎和促炎症消散双重作用^[39],研究发现,三者可以抑制 TNF- α 诱导的超氧阴离子的产生和 IL-1 β 的释放,抑制脂多糖诱导的 IL-8 的释放和 CD11/CD18 的表达,上调抗炎因子 IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β 等的表达,促进胞葬作用和炎性细胞的流出。脂氧素可以显著抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路,可以活化 cAMP-PKA 通路,PKA 的活化发生在脂氧素诱导的胞葬作用中,还可以上调 SOCS-2 的表达^[40]。

此外,文献还报道,LXR 具有抗炎的作用,还可以通过诱导 merTK 和 TGM2 吞噬受体的表达而增加胞葬作用^[41];PPAR γ 可以诱导 IL-4 的表达而促进 M2 型巨噬细胞的生成^[42]。

3 中药复方干预 As 炎症的新思路

近年来中医药干预 As 炎症的报道越来越多,包括丹参、黄芪、三七、穿心莲等单味药,丹参酮、三七总皂苷、氧化苦参碱、山楂总黄酮等单体成分及多种中药复方制剂均对 As 炎症反应有一定的影响,通过抑制促炎细胞因子、黏附因子、趋化因子等炎症介质,阻断 As 炎症信号转导分子等途径发挥抗 As 炎症作用^[43]。但是,这些研究主要是从抗炎的角度出发,尚未见从炎症消散的角度切入和研究 As 炎症变化的报道。

毋庸置疑,抗炎是防治 As 的一条有效途径,而炎症消散的缺失也是造成 As 斑块形成的主要因素,从炎症消散的角度出发,研究药物的抗 As 作用同样具有重要意义。但是参阅国内外的文献发现,对于炎症消散的研究尚属于基础研究阶段,尚未见针对炎症消散而研发的抗 As 药物。抗炎和促炎症消散

同属于抗 As 炎症的范畴,但二者又是由不同的分子和信号所介导,二者相互联系又相互制约。单靶点药物在 As 炎症的防治中可能无法找到二者的契合点,而中药复方药效的特点是具有多成分、多途径、多靶点的整合调节作用。中药复方是否可以通过抗炎和促炎症消散两方面调节而达到抗 As 作用呢?在这一点上,中医理论中的阴阳学说为我们的这个思路提供了理论依据,《黄帝内经》认为“阴平阳秘,精神乃治”,阴阳各司其职,相对平衡,机体的正常功能才能运行,阴阳失衡,则百病丛生。阴阳二者具有互根互用的属性,一方的存在是以另一方的存在为前提和条件的。当阴阳双方失去平衡,同时作用于阴阳双方,使之复归平衡要优于单一的针对其中的某一方。不仅祛除致病因素,还要增强机体的抗病能力,使机体功能状态在不断的运动中达到新的平衡。利用中药的整合调节作用,一方面通过纠正疾病的病理状态,使其复常;另一方面通过调动机体对损伤的自我修复能力,促进病理状态的康复。

因此,我们认为中药复方在防治 As 炎症的研究过程中,不应单单只从抗炎的角度切入,而应结合中药复方的作用特点,从抗炎和促炎症消散两方面同时入手,更全面、更深入地探讨。结合炎症消散在 As 炎症中的调控机制和作用特点,我们认为中药干预 As 炎症消散的途径可能有以下这些:①上调 As 炎症中内源性促消散介质,如 IL-10、TGF- β 和 LXs 等;②抗氧化,抑制氧化应激反应,从而减少斑块内泡沫细胞和凋亡细胞的产生;③上调吞噬细胞表面的吞噬受体,包括 MERTK 和 TGM2 等;④下调斑块内 M1/M2 型巨噬细胞的比例;⑤激活 PKA、LXR 和 PPAR γ 等促炎症消散信号通路,抑制 NF- κ B、MAPK、JAK-STAT 等促炎信号通路等。

4 小 结

As 作为一种血管壁慢性炎症性疾病,具有慢性炎症的“共同点”,即炎症介质的持续释放和炎症消散的缺失。促炎和炎症消散同属于 As 炎症的两个方面,对炎症消散的认识可以帮助我们更为全面地了解 As 的发生发展。本文较为完整的介绍了在 As 炎症过程中,炎症消散各环节的缺失促进了 As 斑块的形成。

而抗 As 药物研究方面,大多药物研究是从抗炎的角度出发,抑制炎症介质的表达而达到防治 As 的目的。相比之下,从促炎症消散的角度研究的药物却鲜有报道。中药复方在防治 As 方面具有其独特

的优势,但其在 As 炎症消散方面是否具有明确的药效尚不清楚。我们在文献综述的基础上提出了中药复方干预 As 炎症消散的可能途径,认为从抗炎和促炎症消散两方面调节的角度干预 As 炎症反应,研发防治 As 的中药新药更具有意义。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2013 概要[J]. 中国循环杂志, 2014, 29 (7): 487-491.
- [2] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17 (11): 1 410-422.
- [3] Michlewska S, Dransfield I, Megson IL, et al. Macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils is critically regulated by the opposing actions of pro-inflammatory and anti-inflammatory agents: key role for TNF-alpha[J]. FASEB J, 2009, 23 (3): 844-854.
- [4] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340 (2): 115-126.
- [5] 李玉洁,杨庆,翁小刚,等. 动脉粥样硬化炎症信号转导通路研究进展[J]. 中国药理学通报, 2009, 25 (7): 857-860.
- [6] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10 (1): 36-46.
- [7] Cohen B, Singh D. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (15): 1 603-605.
- [8] Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, et al. Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification [J]? Clin Chem, 2009, 55 (8): 1 462-470.
- [9] Gilbert J, Lekstrom-Himes J, Donaldson D, et al. Effect of CC chemokine receptor 2 CCR2 blockade on serum C-reactive protein in individuals at atherosclerotic risk and with a single nucleotide polymorphism of the monocyte chemoattractant protein-1 promoter region [J]. Am J Cardiol, 2011, 107 (6): 906-911.
- [10] Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, et al. A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsukurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Study[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23 (2): 245-253.
- [11] Corson MA. Phospholipase A2 inhibitors in atherosclerosis: the race is on[J]. Lancet, 2009, 373 (9664): 608-610.
- [12] Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadóttir A, et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial[J]. JAMA, 2005, 293 (18): 2 245-256.
- [13] Tardif JC, Lallier PL, Ibrahim R, et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3 (3): 298-307.
- [14] van der Harst P, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (7): 714-717.
- [15] Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study[J]. Lancet, 2002, 359 (9313): 1 173-177.
- [16] Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, et al. Interleukin-1 beta in cor-

- onary arteries of patients with ischemic heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16 (8): 1 000-006.
- [17] Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis; scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT)[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (Suppl 1): 332-339.
- [18] Lusis AJ. Atherosclerosis [J]. *Nature*, 2000, 407 (6801): 233-241.
- [19] Ortega-Gomez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5 (5): 661-674.
- [20] Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6^{Chi} monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1): 195-205.
- [21] Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (6): 1 397-402.
- [22] Van Vre EA, Ait-Oufella H, Tedgui A, et al. Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (4): 887-893.
- [23] Ravichandran KS, Lorenz U. Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7 (12): 964-974.
- [24] Thorp EB. Mechanisms of failed apoptotic cell clearance by phagocyte subsets in cardiovascular disease[J]. *Apoptosis*, 2010, 15 (9): 1 124-136.
- [25] Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130 (5): 947-962.
- [26] Zinszner H, Kuroda M, Wang X, et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum[J]. *Genes Dev*, 1998, 12 (7): 982-995.
- [27] Devries-Seimon T, Li Y, Yao PM, et al. Cholesterol-induced macrophage apoptosis requires ER stress pathways and engagement of the type A scavenger receptor[J]. *J Cell Biol*, 2005, 171 (1): 61-73.
- [28] Li Y, Gerbod-Giannone MC, Seitz H, et al. Cholesterol-induced apoptotic macrophages elicit an inflammatory response in phagocytes, which is partially attenuated by the Mer receptor[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (10): 6 707-717.
- [29] Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance[J]. *Nature*, 2009, 461 (7261): 282-286.
- [30] A-Gonzalez N, Bensinger SJ, Hong C, et al. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR [J]. *Immunity*, 2009, 31 (2): 245-258.
- [31] Komura H, Miksa M, Wu R, et al. Milk fat globule epidermal growth factor-factor VIII is down-regulated in sepsis via the lipopolysaccharide-CD14 pathway [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (1): 581-587.
- [32] Miller YI, Worrall DS, Funk CD, et al. Actin polymerization in macrophages in response to oxidized LDL and apoptotic cells; role of 12/15-lipoxygenase and phosphoinositide 3-kinase[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14 (10): 4 196-206.
- [33] Mukundan L, Odegaard JI, Morel CR, et al. PPAR-delta senses and orchestrates clearance of apoptotic cells to promote tolerance [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (11): 1 266-272.
- [34] Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19 (5): 462-468.
- [35] Quah BJ, O'Neill HC. Maturation of function in dendritic cells for tolerance and immunity[J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9 (3): 643-654.
- [36] Trogan E, Feig JE, Dogan S, et al. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (10): 3 781-786.
- [37] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10; new perspectives on an old cytokine[J]. *Immunol Rev*, 2008, 226: 205-218.
- [38] Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice[J]. *Circ Res*, 2001, 89(10): 930-934.
- [39] Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: leukotrienes, lipoxins and resolvins[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48 (8): 1 063-073.
- [40] Romano M, Recchia I, Recchiuti A. Lipoxin receptors[J]. *ScientificWorldJournal*, 2007, 7: 1 393-412.
- [41] Rebe C, Raveneau M, Chevriaux A, et al. Induction of transglutaminase 2 by a liver X receptor/retinoic acid receptor alpha pathway increases the clearance of apoptotic cells by human macrophages[J]. *Circ Res*, 2009, 105 (4): 393-401.
- [42] Huang JT, Welch JS, Ricote M, et al. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase[J]. *Nature*, 1999, 400 (6742): 378-382.
- [43] 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 活血、解毒——中药干预AS炎症反应的探索与尝试[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26 (5): 577-580.

(此文编辑 文玉珊)