

# 血清淀粉样 P 物质对细胞炎症反应以及氧化应激的影响及机制

刘季晨, 习丹, 赵金珍, 胡晶, 赖文岩, 郭志刚

(南方医科大学南方医院惠侨医疗中心心血管病区, 广东省广州市 510515)

[关键词] 血清淀粉样 P 物质; 巨噬细胞; 炎症免疫反应; 氧化应激

[摘要] **目的** 观察不同浓度的血清淀粉样 P 物质(SAP)对炎症免疫及氧化应激的影响,并探讨其可能的机制。**方法** 将 RAW264.7 细胞分成对照组、SAP(1.25 mg/L、2.5 mg/L、5 mg/L)组,不同浓度刺激 24 h 后,流式细胞术测细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、Fc $\gamma$  受体表达量,RT-PCR 或 ELISA 检测炎症因子白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO)及 ICAM-1 的表达。Western blot 检测炎症相关脾酪氨酸蛋白激酶(Syk)、细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK1/2)的表达。**结果** SAP 与 RAW264.7 细胞共同孵育 24 h 后,SAP 作用无论在基因表达水平还是在蛋白表达水平,均可促进炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和活性氮 NO 的分泌( $P<0.05$ ),且随浓度的增加而增加;机制研究发现 SAP 对细胞 Fc $\gamma$  受体、pERK1/2 的表达无明显影响,但 SAP 可剂量依赖增加 Fc $\gamma$  受体下游通路蛋白 Syk 的表达量( $P<0.001$ )。**结论** SAP 与 Fc $\gamma$  受体结合后,可增加 Syk 的表达,增加炎症免疫和氧化应激反应。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Effect of Serum Amyloid P Component on Inflammation and Oxidative Stress and Its Mechanism

LIU Ji-Chen, XI Dan, ZHAO Jin-Zhen, HU Jing, LAI Wen-Yan, and GUO Zhi-Gang

(Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Serum Amyloid P Component; Macrophage; Inflammatory and Immune Responses; Oxidative Stress

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of different concentration of serum amyloid P component (SAP) on inflammation and oxidative stress and its probable mechanism. **Methods** RAW264.7 cells were divided into control and SAP group (1.25 mg/L, 2.5 mg/L, 5 mg/L) with different concentrations of SAP co-culturing for 24 hours. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and Fc gamma receptor (Fc $\gamma$ R) were measured by flow cytometry. ELISA and RT-PCR were used to measure inflammatory factors, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and reactive nitric species, nitric oxide (NO). Expression of protein (Spleen tyrosine kinase, Syk, extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2 and pERK1/2) related to information was detected by Western blot. **Results** RAW 264.7 cells were co-cultured with different concentrations of SAP for 24 hours. Secretions of inflammatory factors, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  ( $P<0.05$ ), ICAM-1 and NO were significantly increased in SAP groups. However, expressions of Fc $\gamma$ R and pERK1/2 were not affected by the treatment of SAP. For the key protein in downstream pathways of Fc $\gamma$ R, Syk was dose-dependent increased and downstream pathways was activated. **Conclusion** SAP increased expression of Syk, promoted secretion of inflammatory factors and oxidative stress after combined with Fc $\gamma$  receptors.

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是当今世界发病率乃至死亡率最高的疾病之一,而在疾病初始的粥样

斑块的形成过程中,炎症反应贯彻了动脉粥样硬化 (As) 的始终,参与了 As 形成与发展,减少炎症反应也成了防止 As 的关键之一<sup>[1]</sup>。血清淀粉样 P

[收稿日期] 2015-10-14

[修回日期] 2016-01-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81370380);广东省自然科学基金(s2013010014739)

[作者简介] 刘季晨,硕士研究生,研究方向为冠心病及血脂代谢,E-mail 为 liu\_yu\_san\_@126.com。通讯作者郭志刚,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病及血脂代谢,E-mail 为 guozhigang126@126.com。

(serum amyloid P, SAP)物质与C反应蛋白(C reactive protein, CRP)和正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)同属正五聚体家族,最初SAP是作为一种淀粉样沉积蛋白为人们所认识,认为其在系统性淀粉样变性疾病的发生发展中有重要作用<sup>[2]</sup>。流行病学研究发现,SAP在冠心病患者中浓度明显升高,但与心血管疾病的关系尚无定论。本研究通过不同浓度SAP作用于巨噬细胞,观察其对炎症因子分泌以及氧化应激等的影响,并探讨其作用的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

小鼠巨噬细胞RAW264.7细胞购自中国典型培养物保藏中心;DMEM培养液、胎牛血清(FBS)、胰酶为美国Gibco公司产品;PBS购自美国Thermo Scientific公司;牛血清白蛋白(BSA)购自美国Sigma公司;二甲亚砜(DMSO)为美国Biosharp公司进口分装;SAP购自美国EMD Chemicals公司;PE标记的抗小鼠细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)及FITC标记的抗小鼠Fcγ受体抗体购自美国BD公司;脾酪氨酸蛋白激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)、磷酸化ERK1/2(pERK1/2)的小鼠一抗为美国Cell Signaling Technology公司产品;白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、ICAM-1的ELISA试剂盒购自中国博士德生物公司;一氧化氮(nitric oxide, NO)一步法试剂盒购自南京建成生物公司;反转录试剂盒及荧光染料SYBR@qPCR Mix均购自日本TaKaRa公司;引物均由上海生工公司合成。

### 1.2 细胞培养与实验分组

细胞接种于含10%胎牛血清、100 kU/L青霉素、100 kU/L链霉素的DMEM完全培养基,并置于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度的培养箱中培养,在每次实验前将巨噬细胞密度调整为1×10<sup>6</sup>个/孔,加入6孔板中。实验分为4组,即对照组及1.25 mg/L、2.5 mg/L、5 mg/L SAP组,无血清培养基饥饿24 h后,对照组不予以处理,SAP组加入不同浓度SAP刺激24 h后,收取样本检测。

### 1.3 ELISA测定IL-1β、TNF-α、ICAM-1和NO分泌

实验处理后,取上清,1000 g 4℃离心10 min取上清,立即测量或-20℃、-80℃保存后,按试剂盒说

明书检测IL-1β、TNF-α、ICAM-1和NO分泌。

### 1.4 流式细胞术检测ICAM-1和Fcγ受体表达量

收集细胞于离心管内,调整细胞浓度为1×10<sup>9</sup>个/L,4℃1000 r/min离心5 min去上清,加入预冷PBS离心洗涤3次,留100 μL上清液重悬细胞,移入流式管内,加入FITC标记的抗小鼠Fcγ受体及PE标记的ICAM-1抗体(1:100),避光4℃孵育30 min,离心去上清,再用PBS离心洗涤3遍,留400 μL上清重悬细胞,于流式细胞仪检测。

### 1.5 反转录聚合酶链反应分析细胞中IL-1β、TNF-α、ICAM-1的mRNA表达

按试剂盒说明,Trizol法提取Jurkat细胞的总RNA,分光光度计测定RNA含量和纯度,将RNA反转录为cDNA。用SYBR@qPCR Mix嵌合荧光法在LIGHT CYCLER 480上进行PCR扩增。引物设计如下:IL-1β为5'-CAC ACT AGC AGG TCG TCA TCA TC-3'(正义链)和5'-ATG AGA GCA TCC AGC TTC AAA TC-3'(反义链);TNF-α为5'-GCA ACC CTT ATT CTC GCT CA-3'(正义链)和5'-TCT GTC CCC TCC ACA CTC TC-3'(反义链);ICAM-1为5'-AGG GCT GGC ATT GTT CTC TA-3'(正义链)和5'-AGG GCT GGC ATT GTT CTC TA-3'(反义链)。选用β-actin作为内参基因,以上基因相对表达倍数按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。 $\Delta Ct = Ct_{\text{目的}} - Ct_{\text{内参}}$ ;  $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{加药}} - \Delta Ct_{\text{对照}}$ 。

### 1.6 Western blot检测Syk、ERK1/2和pERK1/2表达

处理细胞后,裂解液冰上裂解30 min,细胞刮刮去细胞于EP管中,在4℃下,12000 r/min离心15 min,取上清,用10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离,转聚偏二氟乙烯膜。5%脱脂奶粉常温封闭1 h,加一抗(Syk、ERK1/2、pERK1/2 1:1000),4℃孵育过夜,TBST洗3次,加辣根过氧化物酶标记二抗(1:10000),室温孵育1 h,TBST洗3次,用凝胶成像分析系统显色并曝光显影。

### 1.7 统计学分析

所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计分析采用组间比较的方差分析及t检验,由SPSS20.0统计软件完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度的SAP对细胞上清中IL-1β、TNF-α、ICAM-1及NO分泌的影响

结果显示,SAP可促进炎症因子IL-1β、TNF-α、ICAM-1以及活性氮NO的分泌,且这种作用有一定

的浓度依赖性。与对照组相比,SAP 三组中 IL-1 $\beta$  的表达量均明显升高,而 2.5 mg/L SAP 组及 5 mg/L SAP 组的 TNF- $\alpha$  相较对照组和 1.25 mg/L SAP 组均有明显升高趋势,5 mg/L SAP 组的 NO 和 ICAM-1 的分泌相较于对照组和 1.25 mg/L SAP 组均明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $n=5$ ;表 1)。

表 1. 不同浓度 SAP 对细胞上清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 NO 分泌的影响( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)  
Table 1. Effect of different concentration of SAP on secretion of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and NO( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)

分组	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	ICAM-1	NO
对照组	251.75 $\pm$ 11.66	9167.24 $\pm$ 83.72	1465.16 $\pm$ 35.81	28.07 $\pm$ 1.11
1.25 mg/L SAP 组	338.10 $\pm$ 43.18 <sup>a</sup>	9237.56 $\pm$ 67.95	1522.49 $\pm$ 45.62	29.27 $\pm$ 1.34
2.5 mg/L SAP 组	348.14 $\pm$ 17.41 <sup>a</sup>	9311.87 $\pm$ 60.43 <sup>ab</sup>	1547.97 $\pm$ 32.11	30.19 $\pm$ 1.88
5 mg/L SAP 组	352.82 $\pm$ 29.15 <sup>a</sup>	9439.83 $\pm$ 84.70 <sup>ab</sup>	1637.43 $\pm$ 51.76 <sup>ab</sup>	31.64 $\pm$ 1.21 <sup>ab</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P<0.05$ ,与 1.25 mg/L SAP 组比较。

2.2 不同浓度的 SAP 对巨噬细胞表面 ICAM-1 与 Fc $\gamma$  受体表达量的影响

加入 SAP 刺激后 ICAM-1 表达随浓度升高有递增趋势,2.5 mg/L SAP 和 5 mg/L SAP 组相较于对照组,ICAM-1 表达明显升高,有统计学差异( $P<0.001$ , $n=5$ ),各浓度组间差异无显著性;而 SAP 刺激后 Fc $\gamma$  受体的表达并无明显改变,与对照组相比差异无统计学意义(图 1)。

2.3 不同浓度 SAP 对炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 mRNA 表达的影响

随着加入的 SAP 浓度升高,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 的 mRNA 表达量逐渐升高,与对照组相比,加入 SAP 刺激之后,三种炎症因子的 mRNA 表达量均有明显增高,且有一定的浓度依赖性。5 mg/L SAP 组的三种炎症因子分泌与其他三组之间相比均有明显升高趋势( $P<0.05$ , $n=5$ ),2.5 mg/L SAP 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达相较于对照组和 1.25 mg/L SAP 组均有升高,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $n=5$ ;表 2)。

表 2. 不同浓度 SAP 对 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 的 mRNA 表达的影响( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 2. Effect of different concentration of SAP on expression of mRNA of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and ICAM-1( $\bar{x}\pm s$ )

分组	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	ICAM-1
对照组	1.00 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.11
1.25 mg/L SAP 组	1.09 $\pm$ 0.10	1.40 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	1.59 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
2.5 mg/L SAP 组	1.22 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	1.68 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>	1.64 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>
5 mg/L SAP 组	1.42 $\pm$ 0.11 <sup>abc</sup>	2.42 $\pm$ 0.28 <sup>abc</sup>	2.02 $\pm$ 0.23 <sup>abc</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P<0.05$ ,与 1.25 mg/L SAP 组比较;c 为  $P<0.05$ ,与 2.5 mg/L SAP 组比较。

2.4 不同浓度 SAP 对 Syk、ERK1/2 和 pERK1/2 表达量的影响

SAP 刺激后 Syk 明显增加,相较于对照组,1.25 mg/L SAP 组、2.5 mg/L SAP 组、5 mg/L SAP 组 Syk 表达量明显增加,差异具有统计学意义( $P<0.001$ , $n=5$ ),且 2.5 mg/L SAP 组与 5 mg/L SAP 组相较于 1.25 mg/L SAP 组 Syk 表达量亦有升高,差异具有统计学意义( $P<0.001$ , $n=5$ ;图 2)。而 SAP 作用后 pERK1/2 的表达并无明显改变( $P>0.05$ , $n=4$ ;图 3)。

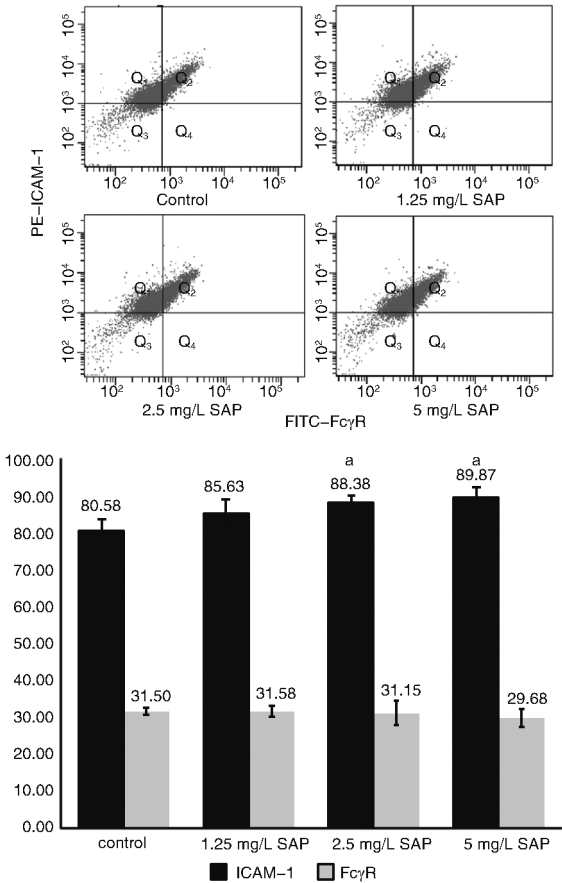


图 1. SAP 对巨噬细胞表面 ICAM-1 与 Fc $\gamma$  受体表达量的影响  
a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。  
Figure 1. Effect of SAP on expression of ICAM-1 and Fc $\gamma$ R from surface of macrophage

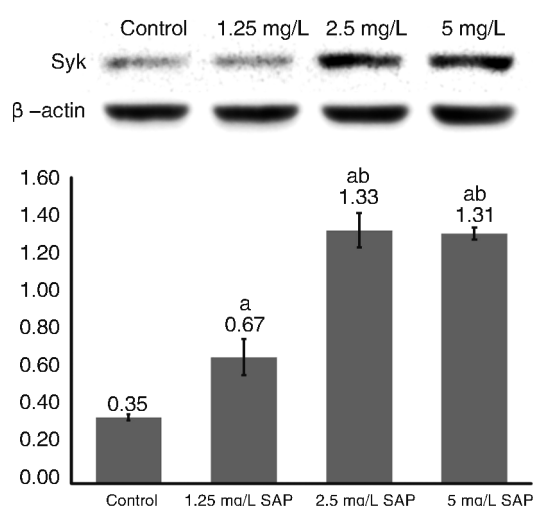


图 2. 不同浓度 SAP 对 Syk 表达量的影响 a 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.001$ , 与 1.25 mg/L 组比较。

Figure 2. Effect of different concentration of SAP on expression of Syk

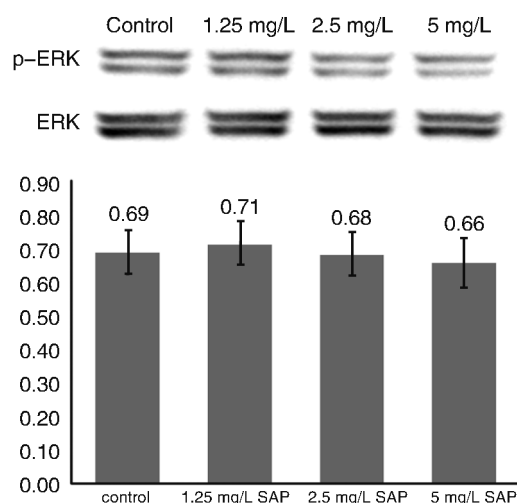


图 3. 不同浓度 SAP 对 pERK1/2 表达量的影响

Figure 3. Effect of different concentration of SAP on expression of pERK1/2

### 3 讨论

SAP 与 CRP 和 PTX-3 同属正五聚体蛋白家族,是由肝细胞受到 IL-1、IL-6 的刺激后分泌入血<sup>[3]</sup>,不同于 CRP 的是, SAP 在人体中并不是急性时相蛋白,而是恒定的在体内表达,其以  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的方式与其配体结合,参与体内的固有免疫、炎症反应、淀粉样变等多种活动<sup>[4-6]</sup>,近年来 SAP 在心血管方面的作用也渐渐为人们所认识。研究发现,冠心病患者血液中 SAP 的浓度要明显高于正常人,在不稳定型心绞痛的患者中尤为显著,而且在急性心肌梗死后期,当其余急性期蛋白下降时, SAP 仍持续升高,

这可能与体内补体系统的激活有关,免疫组化分析也发现, SAP 与脂蛋白结合,沉积在粥样斑块内,影响脂蛋白代谢及 As 的进程<sup>[7-9]</sup>。有基础研究表明 SAP 可促进胆固醇转出功能,并且可抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取,减少泡沫细胞的形成<sup>[10-11]</sup>。但也有研究显示,小鼠 SAP 的缺失可减少炎症因子的分泌,抑制泡沫细胞和粥样硬化斑块的形成<sup>[12]</sup>。在 As 的进程中 SAP 的具体作用尚无定论,还有待进一步的研究证明。

多项研究证明,炎症、免疫反应参与了 As 的形成与发展,白细胞介素、干扰素、TNF 等炎症因子在粥样斑块中有表达,而且几乎所有与 As 发生发展相关的细胞均可以分泌细胞因子,并且对相应的细胞因子产生免疫应答<sup>[13]</sup>。ICAM-1 可增加斑块内巨噬细胞、淋巴细胞的聚集、黏附,在 As 最关键的泡沫细胞及脂质条纹形成阶段,  $\text{IFN}\gamma$ 、IL-1 $\beta$  可诱导巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞分化,促使 M1 型巨噬细胞分泌致炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12,促炎因子可刺激体内的氧化应激反应,促使巨噬细胞表达 iNOS,分泌 NO 等活性物质<sup>[14]</sup>,增加氧化应激反应,而这些活性物质的增加可对 ox-LDL 的形成至关重要<sup>[15-16]</sup>。有研究发现,在狼疮性肾病模型中, SAP 可促使致病型巨噬细胞 M2b 向抑制型 M2a 转化,减少致病性炎症因子的分泌<sup>[17]</sup>;亦有研究发现, SAP 可激活巨噬细胞吞噬功能,促使 IL-10、IL-8、IL-6 等炎症因子分泌<sup>[18]</sup>,而本研究发现, SAP 可增加 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的分泌,促进活性氮 NO 的产生,推测 SAP 在 As 的进程中起着促进炎症反应的作用,并可能因此推动 As 的发生发展。

多项研究证明,  $\text{Fc}\gamma$  受体参与了 As 的发生发展。研究发现,  $\text{Fc}\gamma$  受体敲除的小鼠动脉粥样斑块面积减小,斑块内的巨噬细胞、T 淋巴细胞亦有降低<sup>[19]</sup>,在离体实验中也发现,  $\text{Fc}\gamma$  受体缺失的巨噬细胞受到 ox-LDL 刺激后形成的泡沫细胞减少,促炎基因的表达降低,细胞的氧化应激减轻,如此看来  $\text{Fc}\gamma$  受体在 As 的进程中有着重要作用<sup>[20]</sup>。有研究表明, SAP 作为  $\text{Fc}\gamma$  受体的配体,可与  $\text{Fc}\gamma$  受体结合,调节巨噬细胞的吞噬功能和炎症免疫反应<sup>[21-23]</sup>。而 Syk 作为  $\text{Fc}\gamma$  受体下游通路激活所必需的酪氨酸激酶,在巨噬细胞的活化以及炎症因子的分泌中起着重要作用<sup>[24]</sup>,有研究表明, SAP 可促使巨噬细胞分泌 IL-10、IL-8、IL-6 等炎症因子,而这一过程可被  $\text{Fc}\gamma$  受体抑制剂也就是 Syk 的抑制剂白皮杉醇所阻断<sup>[18]</sup>,提示 SAP 调节巨噬细胞炎症免疫反应的作用可通过  $\text{Fc}\gamma$  受体及 Syk 来实现。本研究



发现,SAP 与 Fc $\gamma$  受体结合后,对 Fc $\gamma$  受体的表达并无明显影响,Syk 的表达有所升高,提示 SAP 在与 Fc $\gamma$  受体结合后,可促进 Syk 的表达,激活下游通路,增加炎症因子的分泌,促进氧化应激反应。

本研究仍存在较多不足之处:实验均为细胞学实验,对 SAP 作用的探讨仅限于细胞层面,对于 SAP 在人体内的作用则有待进一步探究;实验仅探究了 SAP 对炎症的作用,并未具体探究其对 As 的直接影响,且研究仅观察了表现,具体机制等则尚待进一步研究证明。

#### [参考文献]

- [1] Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 292-301.
- [2] Xi D, Luo T, Xiong H, et al. SAP: structure, function, and its roles in immune-related diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 20-26.
- [3] Lin BF, Ku NO, Zahedi K, et al. IL-1 and IL-6 mediate increased production and synthesis by hepatocytes of acute-phase reactant mouse serum amyloid P-component (SAP) [J]. *Inflammation*, 1990, 14: 297-313.
- [4] Cox N, Pilling D, Gomer RH. Serum amyloid P: a systemic regulator of the innate immune response[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96: 739-743.
- [5] Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, et al. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 337-366.
- [6] Moreira AP, Cavassani KA, Hullinger R, et al. Serum amyloid P attenuates M2 macrophage activation and protects against fungal spore-induced allergic airway disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 712-721.
- [7] Cubedo J, Padro T, Badimon L. Coordinated proteomic signature changes in immune response and complement proteins in acute myocardial infarction: the implication of serum amyloid P-component[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 5 196-204.
- [8] Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al. Serum amyloid P and cardiovascular disease in older men and women: results from the Cardiovascular Health Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 352-358.
- [9] Tan Y, Liu TR, Hu SW, et al. Acute coronary syndrome remodels the protein cargo and functions of high-density lipoprotein subfractions[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e94 264.
- [10] Song Z, Cai L, Guo L, et al. Accumulation and expression of serum amyloid P component in human atherosclerotic lesions[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 90-95.
- [11] Stewart CR, Haw A, Lopez R, et al. Serum amyloid P co-localizes with apolipoproteins in human atheroma: functional implications [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48: 2 162-171.
- [12] Zheng L, Wu T, Zeng C, et al. SAP deficiency mitigated atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 179-187.
- [13] McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy [J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50: 331-347.
- [14] MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function [J]. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15: 323-350.
- [15] Ilhan F, Kalkanli ST. Atherosclerosis and the role of immune cells[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3: 345-352.
- [16] Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015.
- [17] Zhang W, Xu W, Xiong S. Macrophage differentiation and polarization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-ERK signaling pathway conferred by serum amyloid P component[J]. *J Immunol*, 2011, 187: 1 764-777.
- [18] Lu J, Marnell LL, Marjon KD, et al. Structural recognition and functional activation of Fc gamma R by innate pentraxins[J]. *Nature*, 2008, 456: 989-992.
- [19] Hernandez-Vargas P, Ortiz-Munoz G, Lopez-Franco O, et al. Fc gamma receptor deficiency confers protection against atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Circ Res*, 2006, 99: 1 188-196.
- [20] Mallavia B, Oguiza A, Lopez-Franco O, et al. Gene deficiency in activating Fc gamma receptors influences the macrophage phenotypic balance and reduces atherosclerosis in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e66 754.
- [21] Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, et al. Fc gamma receptors and ligands and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116: 368-384.
- [22] Lu J, Marjon KD, Mold C, et al. Pentraxins and Fc receptors[J]. *Immunol Rev*, 2012, 250: 230-238.
- [23] Bharadwaj D, Mold C, Markham E, et al. Serum amyloid p component binds to Fc receptors and opsonizes particles for phagocytosis[J]. *J Immunol*, 2001, 166: 6 735-741.
- [24] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors as regulators of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 34-47.

(此文编辑 许雪梅)