

swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达及对巨噬细胞凋亡和炎症因子表达影响

秦学鹏¹, 陈小龙¹, 王小雪²

(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院心血管内科二病区, 2. 南阳市第一人民医院肾内科, 河南省南阳市 473000)

[关键词] 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; swiprosin-1; 炎症因子

[摘要] **目的** 探讨 swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达及对巨噬细胞凋亡和炎症因子表达的影响。**方法** 构建动脉粥样硬化小鼠模型, RT-PCR 和 Western blot 检测动脉粥样硬化组织中 swiprosin-1 的表达水平。用氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)处理巨噬细胞 THP-1、平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304, RT-PCR 和 Western blot 检测 swiprosin-1 的表达水平。巨噬细胞 THP-1 转染 swiprosin-1 siRNA 和 siRNA control, 经 ox-LDL 处理后, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot 检测 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达, ELISA 检测培养液上清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 含量。**结果** swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达水平明显高于正常组织。swiprosin-1 在 ox-LDL 处理后的巨噬细胞 THP-1 中表达水平最高, 而在平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 中表达水平极低。ox-LDL 处理后巨噬细胞 THP-1 凋亡率高达 $21.64\% \pm 1.88\%$, 细胞中 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达水平升高, 细胞培养液上清中 TNF- α 、IL-6 含量也明显升高。干扰 swiprosin-1 表达后的巨噬细胞 THP-1 经 ox-LDL 处理后凋亡率下降为 $15.25\% \pm 1.10\%$, 细胞中 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达水平降低, 细胞培养液上清中 TNF- α 、IL-6 含量也明显下降。**结论** swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中表达升高, 降低 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡和巨噬细胞炎症因子分泌。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The expression of swiprosin-1 in atherosclerotic tissue and its influence on the apoptosis and the expression of inflammatory factors in macrophages

QIN Xue-Peng¹, CHEN Xiao-Long¹, WANG Xiao-Xue²

(1. Cardiovascular Medicine Department II Ward, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, 2. Department of Nephrology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Macrophages; Swiprosin-1; Inflammatory factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression of swiprosin-1 in atherosclerotic tissue and its influence on apoptosis and inflammatory factors expression in macrophages. **Methods** Establishment of atherosclerosis mouse model, RT-PCR and Western blot were used to detect the expression of swiprosin-1 in atherosclerotic tissues. Treatment of macrophage THP-1, smooth muscle cell VSMC, endothelial cell EC-304 with ox-LDL, the expression levels of swiprosin-1 were detected by RT-PCR and Western blot. Macrophage THP-1 was transfected with swiprosin-1 siRNA, and siRNA control, after ox-LDL treatment, apoptosis was detected by flow cytometry, the expression of cleaved Caspase-3 and cleaved Caspase-9 were detected by Western blot, TNF- α and IL-6 in the supernatant of culture medium were detected by ELISA. **Results** The expression level of swiprosin-1 in atherosclerotic tissue was higher than that in normal tissue. The expression level of swiprosin-1 in macrophage THP-1 after ox-LDL treatment was the highest, in smooth muscle cell VSMC and endothelial cell EC-304 were very low. The apoptotic rate of macrophage THP-1 treated with ox-LDL was as high as $21.64\% \pm 1.88\%$, the expression levels of cleaved Caspase-3 and cleaved Caspase-9 in cells were increased, the levels of TNF- α and IL-6 in the supernatant of culture medium were also significantly increased. The apoptotic rate of macrophage THP-1 treated by ox-LDL after swiprosin-1 interference decreased to $15.25\% \pm 1.10\%$, the expression levels of cleaved

Caspase-3 and cleaved Caspase-9 in cells were decreased, the contents of TNF- α and IL-6 in the supernatant of culture medium also decreased obviously. **Conclusion** Elevated expression of swiprosin-1 in atherosclerotic tissue, reducing swiprosin-1 expression could inhibit apoptosis and inflammatory cytokine secretion in macrophages induced by ox-LDL.

动脉粥样硬化通常是指在大动脉或者中动脉血管内膜中出现的类似于粥样斑块,其能够引发血栓、心肌梗死等心脑血管疾病^[1]。据统计,在中国,动脉粥样硬化继发的相关疾病致死人数在每年全部死亡人数中占 50%^[2]。动脉粥样硬化发病机制复杂,巨噬细胞泡沫化以及分泌的炎症因子在早期动脉粥样硬化形成过程中发挥重要作用^[3]。巨噬细胞在动脉粥样硬化早期脂质纤维斑块形成、炎症因子分泌等方面发挥关键作用^[4]。动脉粥样硬化斑块中主要有巨噬细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞^[5]。swiprosin-1 是 2004 年发现的与免疫有关的蛋白,参与肥大细胞分泌炎症因子、B 淋巴细胞凋亡过程^[6-8]。巨噬细胞同样属于免疫细胞,而巨噬细胞又参与动脉粥样硬化的发生^[9]。本研究通过构建动脉粥样硬化小鼠模型,探讨 swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达水平,同时以巨噬细胞为研究对象,探讨 swiprosin-1 对巨噬细胞凋亡和炎症因子分泌的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

巨噬细胞 THP-1、平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 购自中国科学院细胞库。SPF 级雄性 ApoE^{-/-}小鼠 20 只,8 周龄,体重 18~22 g,由郑州大学实验动物中心提供。RT-PCR 试剂盒购自北京 Solarbio 公司;组织/细胞蛋白提取试剂盒购自美国 Invent Biotechnology 公司;BCA 蛋白定量试剂盒购自北京 TIANGEN 公司;兔抗 swiprosin-1 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;兔抗 cleaved Caspase-3 抗体、兔抗 cleaved Caspase-9 抗体购自美国 Proteintech 公司;兔抗 GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司;氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)购自北京 Solarbio 公司;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)含量检测试剂盒购自美国 Thermo 公司;Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司;swiprosin-1 siRNA 和 siRNA control 购自德国 Qiagen 公司。

1.2 动脉粥样硬化小鼠模型的构建

10 只 ApoE^{-/-}小鼠用含有 1%胆固醇和 15%猪油的高脂饲料饲喂,不限制饮水,饲喂 4 周,同时以

10 只 ApoE^{-/-}小鼠正常饲养作为对照。4 周后,取高脂饲喂小鼠动脉粥样硬化组织以及正常饲喂小鼠的正常动脉组织用于检测 swiprosin-1 表达。

1.3 细胞培养及处理

-80℃ 保存的巨噬细胞 THP-1、平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 经 37℃ 融化后,加入细胞培养液(含有 10%胎牛血清的 DMEM),800 r/min 离心 10 min 后种植于细胞培养瓶,置于 37℃、饱和湿度、5%CO₂ 培养箱中培养。巨噬细胞 THP-1 生长达到传代融合度时,将细胞悬浮液转移到离心管中,1000 r/min 离心 10 min,弃上清,用细胞培养液悬浮细胞后,种植于细胞瓶中继续培养。平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 传代用 0.25%的胰蛋白酶。分别将培养至对数期的巨噬细胞 THP-1、平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 用 40 μ g/L ox-LDL 作用 48 h 后,RT-PCR 和 Western blot 检测 swiprosin-1 表达水平。

1.4 细胞转染及分组

取巨噬细胞 THP-1 分为对照组、刺激组、干扰组,干扰组用转染 swiprosin-1 siRNA 48 h 的巨噬细胞,对照组和刺激组用转染 siRNA control 48 h 的细胞,其中干扰组和刺激组分别用含有 40 μ g/L ox-LDL 细胞培养液培养,对照组细胞培养液中不加入 ox-LDL。转染步骤参照 Lipofectamine 2000 转染试剂说明。

1.5 RT-PCR 检测动脉粥样硬化组织 swiprosin-1 的表达

取 1.2 中动脉粥样硬化组织和正常动脉组织,加入液氮中磨成粉状,取 100 mg 粉末与 1 mL 的 Trizol 液混合,在室温条件下静置 5 min,加入氯仿 200 μ L,在室温环境下静置 3 min,4℃、10000 r/min 离心 15 min,吸取 500 μ L 上层水相层溶液至 EP 管中,加入等体积的异丙醇,上下温和颠倒混合,在室温条件下静置 10 min,4℃、10000 r/min 离心 15 min。吸除上清液,加入 75%的乙醇洗涤 2 次后,弃上清液,干燥,用紫外分光光度计检测 RNA 的浓度及纯度。反转录合成 cDNA,RT-PCR 试剂盒检测 swiprosin-1 水平。swiprosin-1 上游引物为 5'-TCG CGA GTG TCA GGA AGA GTG ACTG-3',下游引物为 5'-CTT GCG TGA ATG GGC TGA AGT TGG C-3'。GAPDH 上游引物为 5'-CGG AGT CAA CGG ATT TGG TCG

TAT-3', 下游引物为 5'-AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA GAC-3'。

1.6 Western blot 检测动脉粥样硬化组织 swiprosin-1 的表达

取 1.2 中动脉粥样硬化组织和正常动脉组织, 提取组织蛋白, BCA 法对蛋白样品进行定量检测。蛋白样品与 4 倍体积的 5×Loading buffer 混合, 煮沸 5 min。吸取 40 μL 变性蛋白样品加到聚丙烯酰胺凝胶上样孔中, 80 V 电压观察溴酚蓝进入浓缩胶和分离胶的边缘时, 把电压调整至 100 V 继续电泳, 观察溴酚蓝进入浓缩胶底部边缘时结束电泳。把蛋白凝胶取出, 在 4℃、90 V 电压转膜 92 min。5% 牛血清白蛋白室温封闭 60 min, 与一抗(8000 倍稀释, 4℃孵育过夜)、二抗(2000 倍, 室温孵育 60 min)结合后, 滴加显色液, 曝光, 以 GAPDH 为内参, 分析蛋白表达水平。

1.7 流式细胞术检测细胞凋亡

对照组、刺激组、干扰组细胞按照 1.4 中方法处理, 培养 48 h, 3000 r/min 离心 10 min, 弃上清液, 加入 PBS 使每毫升细胞悬浮液中含有 10^6 个细胞, 3000 r/min 离心 10 min, 吸除上清液, 在细胞沉淀中加入 150 μL 结合缓冲液, 加入 5 μL 碘化丙啶(PI)和膜联蛋白 V-FITC(Annexin V-FITC), 混合后, 避光孵育 15 min, 在 60 min 内用流式细胞仪检测细胞凋亡, 用凋亡细胞数目占总细胞数目的百分比表示细胞凋亡率。实验重复 3 次, 取均值。

1.8 Western blot 检测 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达

对照组、刺激组、干扰组细胞按照 1.4 中方法处理, 培养 48 h, Western blot 检测细胞 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 蛋白表达水平。

1.9 ELISA 检测 TNF-α、IL-6 含量

对照组、刺激组、干扰组细胞按照 1.4 中方法处理, 培养 48 h, 收集各组细胞培养液上清, ELISA 检测 TNF-α、IL-6 含量, 操作步骤参照 TNF-α 和 IL-6 含量检测试剂盒。

1.10 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差, 两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达

正常动脉组织和动脉粥样硬化组织中

swiprosin-1 mRNA 水平分别为 1.00 ± 0.08 、 2.15 ± 0.16 , swiprosin-1 蛋白水平分别为 0.18 ± 0.02 、 0.39 ± 0.05 。动脉粥样硬化组织中 swiprosin-1 表达水平明显高于正常动脉组织 ($P < 0.01$; 图 1)。swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中高表达。

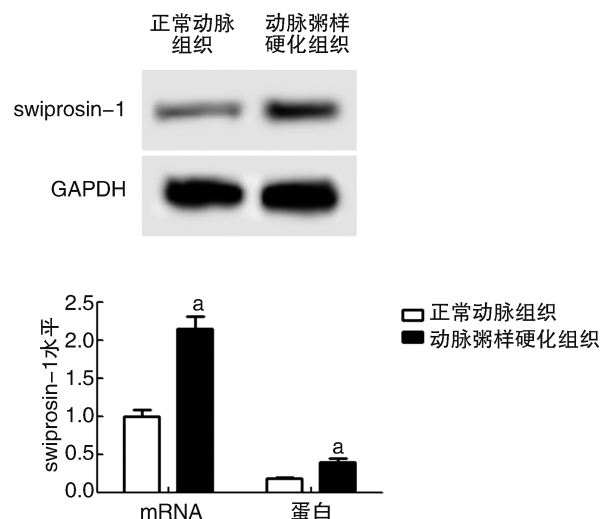


图 1. swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达 ($n = 10$)

a 为 $P < 0.01$, 与正常动脉组织比较。

Figure 1. The expression of swiprosin-1 in atherosclerotic tissues ($n = 10$)

2.2 swiprosin-1 在细胞中的表达

平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304、巨噬细胞 THP-1 中 swiprosin-1 mRNA 水平依次为 1.00 ± 0.09 、 1.02 ± 0.10 、 3.14 ± 0.21 , swiprosin-1 蛋白水平依次为 0.03 ± 0.01 、 0.02 ± 0.02 、 0.45 ± 0.06 。巨噬细胞 THP-1 中 swiprosin-1 mRNA 和蛋白水平均明显高于平滑肌细胞 VSMC 和内皮细胞 EC-304 ($P < 0.01$; 图 2)。swiprosin-1 在平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304 中表达水平极低, 而在巨噬细胞中高表达。

2.3 细胞凋亡率

对照组、刺激组、干扰组细胞凋亡率依次为 $8.32\% \pm 0.75\%$ 、 $21.64\% \pm 1.88\%$ 、 $15.25\% \pm 1.10\%$, 细胞 swiprosin-1 蛋白水平依次为 0.19 ± 0.03 、 0.85 ± 0.04 、 0.38 ± 0.06 。经单因素方差分析, 三组细胞凋亡率和细胞 swiprosin-1 蛋白水平比较有统计学意义 ($P < 0.01$), 刺激组细胞凋亡率、细胞 swiprosin-1 蛋白水平明显高于对照组和干扰组 ($P < 0.01$; 图 3)。ox-LDL 能够促进巨噬细胞凋亡, 下调 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡。

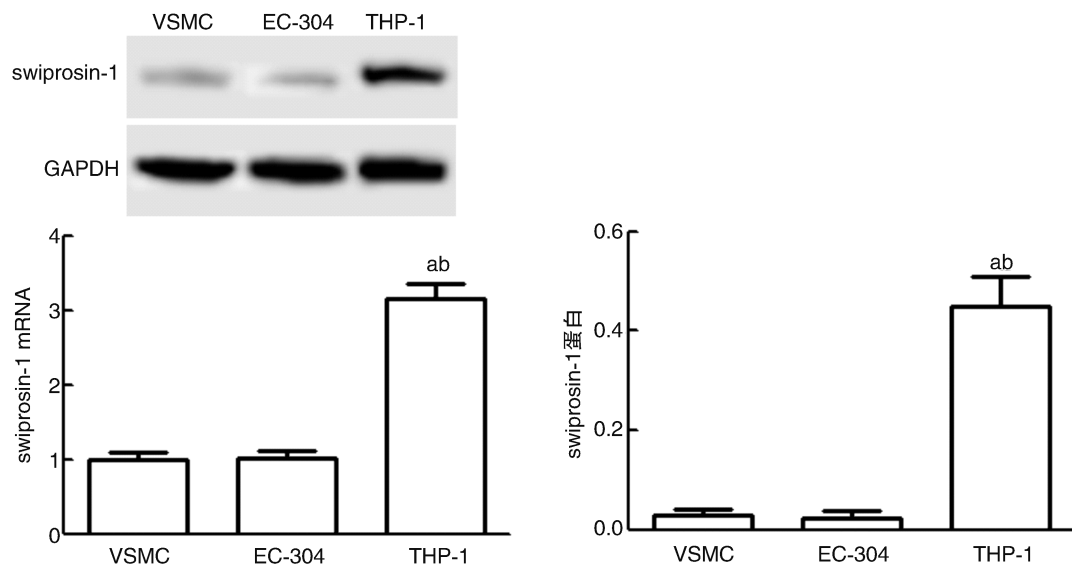


图 2. swiprosin-1 在平滑肌细胞 VSMC、内皮细胞 EC-304、巨噬细胞 THP-1 中的表达 ($n=3$) a 为 $P < 0.01$, 与平滑肌细胞 VSMC 或内皮细胞 EC-304 比较。

Figure 2. The expression of swiprosin-1 in smooth muscle cell VSMC, endothelial cell EC-304 and macrophage THP-1 ($n=3$)

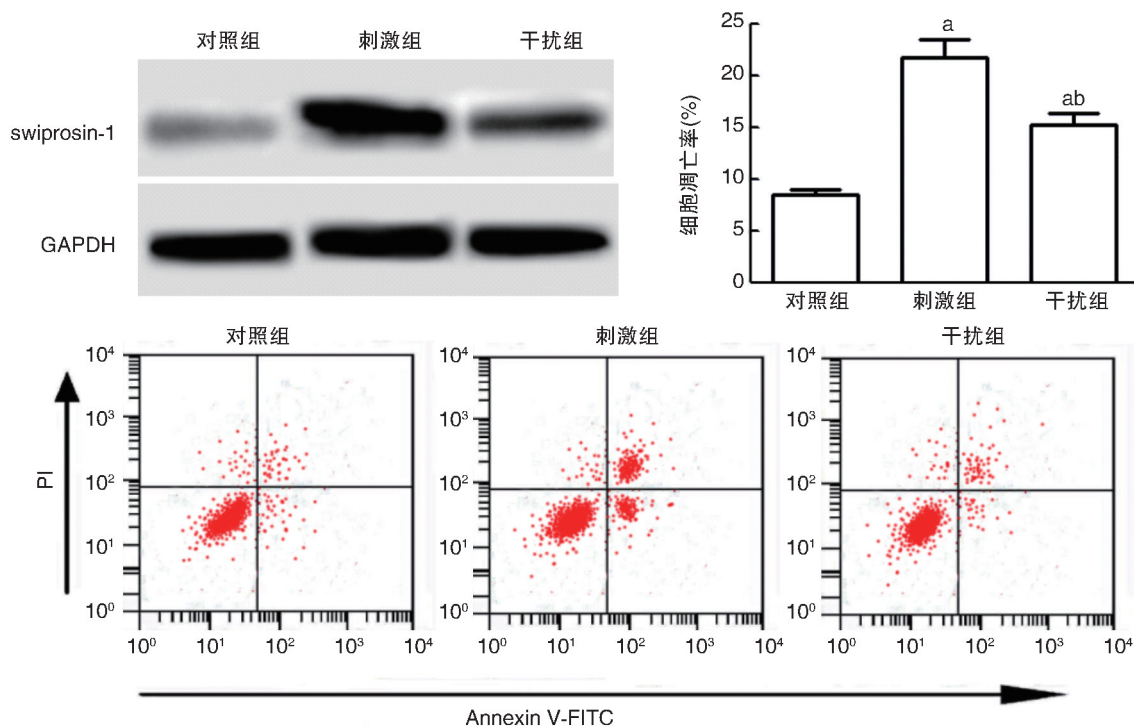


图 3. 流式细胞术检测巨噬细胞凋亡 ($n=3$) a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与刺激组比较。

Figure 3. Detection of macrophage apoptosis by flow cytometry ($n=3$)

2.4 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 的表达

对照组、刺激组、干扰组 cleaved Caspase-3 表达水平依次为 0.25 ± 0.03 、 1.13 ± 0.14 、 0.76 ± 0.05 , cleaved Caspase-9 表达水平依次为 0.28 ± 0.02 、 0.96 ± 0.08 、 0.61 ± 0.04 。经单因素方差分析, 三组 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 表达水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。刺激组和干扰组 cleaved

Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 表达水平明显高于对照组 ($P < 0.01$), 干扰组 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 表达水平明显低于刺激组 ($P < 0.01$; 图 4)。ox-LDL 能够促进巨噬细胞中 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达, 而下调 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达上调。

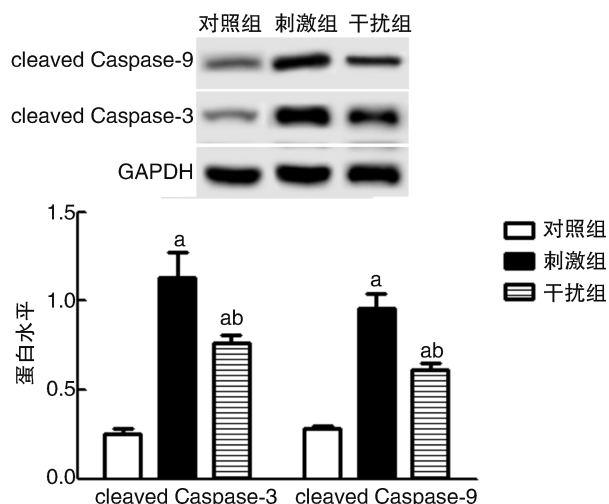


图 4. Western blot 检测巨噬细胞中 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 的蛋白表达 ($n=3$) a 为 $P<0.01$, 与对照组比较; b 为 $P<0.01$, 与刺激组比较。

Figure 4. The cleaved Caspase-3 and cleaved Caspase-9 protein expression in macrophages was detected by Western blot ($n=3$)

2.5 TNF- α 和 IL-6 含量

对照组、刺激组、干扰组 TNF- α 含量依次为 86.15 ± 6.39 ng/L、 317.27 ± 28.47 ng/L、 189.57 ± 17.26 ng/L, IL-6 含量依次为 42.36 ± 5.20 ng/L、 170.11 ± 12.65 ng/L、 125.47 ± 10.64 ng/L。经单因素方差分析,三组 TNF- α 和 IL-6 含量比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。刺激组和干扰组 TNF- α 、IL-6 含量明显高于对照组 ($P<0.01$), 干扰组 TNF- α 、IL-6 含量明显低于刺激组 ($P<0.01$; 图 5)。ox-LDL 能够促进巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6, 而下调 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6。

3 讨论

动脉粥样硬化的发病机制较为复杂,一般可以分为脂质条纹期、纤维斑块期、粥样斑块期共 3 个阶段^[10]。当动脉内皮发生损伤时,在高血脂等条件下,单核细胞的黏附增多,移行至内膜转变为巨噬细胞,而巨噬细胞能够将低密度脂蛋白吞噬,最后形成泡沫细胞,促进脂质条纹的产生^[11-12]。除此之外,巨噬细胞还能够分泌相关炎症因子促进动脉粥样硬化的发展^[13]。研究表明,在动脉粥样硬化斑块组织中存在大量的巨噬细胞,而这些巨噬细胞的过度凋亡是导致动脉粥样硬化斑块组织不稳定的重要因素^[14]。在动脉粥样硬化发生早期,巨噬细胞凋亡可以抑制动脉粥样硬化的发生,而在动脉粥样硬化的进展期,巨噬细胞凋亡则会加速动脉粥样硬

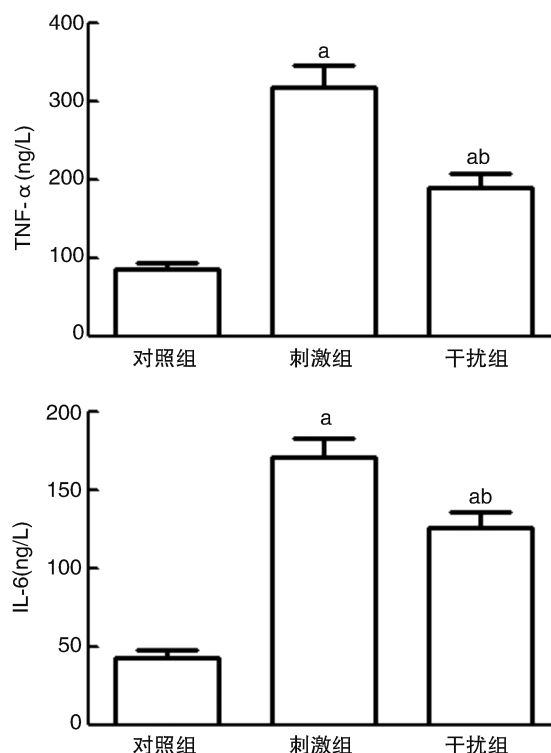


图 5. TNF- α 、IL-6 含量 ($n=3$) a 为 $P<0.01$, 与对照组比较; b 为 $P<0.01$, 与刺激组比较。

Figure 5. TNF- α and IL-6 content ($n=3$)

化的发展^[15]。swiprosin-1 是近年来发现的与免疫细胞有关的小分子蛋白,在 B 淋巴细胞、脑血管内皮细胞、巨噬细胞等细胞中有不同程度的表达,在神经中枢系统、免疫系统、血脑屏障等功能发挥过程中均具有调控作用^[16]。本研究结果发现,swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中表达上调,这提示,swiprosin-1 可能还参与动脉粥样硬化的发生。

动脉粥样硬化斑块中除含有巨噬细胞外,还含有大量的平滑肌细胞和内皮细胞^[17]。ox-LDL 是一种广泛存在于人体内的脂蛋白,其可以将胆固醇运输到全身各处的细胞中,而巨噬细胞吸收 ox-LDL 携带的胆固醇,能够黏附在动脉壁上,导致动脉粥样硬化发生^[18]。本研究在体外用 ox-LDL 处理巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞,结果发现,swiprosin-1 在巨噬细胞中高表达,而 swiprosin-1 在平滑肌细胞和内皮细胞中表达水平极低。提示 swiprosin-1 可能参与巨噬细胞动脉粥样硬化的发生过程。

巨噬细胞过度凋亡能够加重动脉粥样硬化的进程^[19]。巨噬细胞凋亡与细胞内多种信号转导有关,是一个十分复杂的过程。Caspase 与细胞凋亡的发生有关,其激活后能够促进细胞凋亡的发生,相反,抑制其激活能够阻碍细胞凋亡的发生^[20]。Caspase-3 和 Caspase-9 是 Caspase 级联反应中的调

亡执行因子,其活化后形成 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 能够发挥凋亡执行的功能^[21]。本研究结果发现,敲除巨噬细胞中 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡和 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 蛋白表达。这提示,swiprosin-1 表达下调能够抑制动脉粥样硬化过程中巨噬细胞的凋亡。

研究表明,动脉粥样硬化过程中随着巨噬细胞的不断凋亡,炎症相关信号通路被激活,炎症反应不断扩大,导致动脉粥样硬化斑块组织易损程度增加,最终导致斑块破裂,引起心肌梗死、脑卒中等疾病发生^[22]。易损斑块的破裂与斑块的大小无关,而是与斑块坏死核心、炎症程度等有关,而巨噬细胞在斑块中释放的炎症因子也能够加速斑块的破裂^[23]。本研究结果显示,巨噬细胞中 swiprosin-1 表达下调可以抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞分泌炎症因子。swiprosin-1 可能参与巨噬细胞在动脉粥样硬化过程中炎症因子的释放。

综上所述,swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中表达上调,下调 swiprosin-1 表达能够抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡和炎症因子的分泌。本研究为后续进一步探讨 swiprosin-1 在动脉粥样硬化中的作用机制奠定了基础,为研究 swiprosin-1 的生物学功能提供了新思路。本研究没有在人动脉粥样硬化组织中探讨 swiprosin-1 的表达水平,没有对 swiprosin-1 在巨噬细胞泡沫化和自噬中的作用进行探讨,后续实验中会对上述内容进行深入研究。

[参考文献]

- [1] Hasan ST, Zingg JM, Kwan P, et al. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatitis in LDL receptor deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 40-51.
- [2] 杨文慧, 杨莉, 何燕, 等. 外周动脉粥样硬化与冠状动脉病变 Gensini 评分的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(9): 2 391-393.
- [3] Grundtman C, Jakic B, Buszko M, et al. Mycobacterial heat shock protein 65 (mbHSP65)-induced atherosclerosis: preventive oral tolerization and definition of atheroprotective and atherogenic mbHSP65 peptides[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 303-310.
- [4] Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1 166-172.
- [5] 李玉东, 杨清泉, 张明磊, 等. miR-142-5p 靶向调控 TGF- β 2 促进人巨噬细胞凋亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(5): 475-479.
- [6] Brachs S, Turqueti-Neves A, Stein M, et al. Swiprosin-1/EFhd2 limits germinal center responses and humoral type 2 immunity[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(11): 3 206-219.
- [7] Kim YD, Kwon MS, Na BR, et al. Swiprosin-1 expression is up-regulated through protein kinase C- θ and NF- κ B Pathway in T Cells[J]. *Immune Netw*, 2013, 13(2): 55-62.
- [8] Ramesh TP, Kim YD, Kwon MS, et al. Swiprosin-1 regulates cytokine expression of human mast cell line HMC-1 through actin remodeling[J]. *Immune Netw*, 2009, 9(6): 274-284.
- [9] 刘雪琴, 王彦富, 张慧玲, 等. 动脉粥样硬化中钾通道 Kv1.3 阻断剂对巨噬细胞极化的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(9): 901-904.
- [10] van Diepen JA, Berbée JFP, Havekes LM, et al. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 306-315.
- [11] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [12] 窦琳, 黄秀清, 沈涛, 等. miR-301a 调节小鼠巨噬细胞中炎症因子的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(5): 447-451.
- [13] Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 505-512.
- [14] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1): 17-28.
- [15] Erbel C, Akhavanpoor M, Okuyucu D, et al. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4 344-355.
- [16] Huh YH, Kim SH, Chung KH, et al. Swiprosin-1 modulates actin dynamics by regulating the F-actin accessibility to cofilin[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(24): 4 841-854.
- [17] 刘艳红. 动脉粥样硬化进程中单核/巨噬细胞 IL-1、IL-6 的表达[J]. *海南医学*, 2015, 26(19): 2 818-820.
- [18] Wang Y, Wang W, Xu H, et al. Non-lethal sonodynamic therapy inhibits atherosclerotic plaque progression in ApoE^{-/-} mice and attenuates ox-LDL-mediated macrophage impairment by inducing heme oxygenase-1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2 432-446.
- [19] Malhi H, Kropp EM, Clavo VF, et al. C/EBP homologous protein-induced macrophage apoptosis protects mice from steatohepatitis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(26): 18 624-642.
- [20] Bai X, Kinney WH, Su WL, et al. Caspase-3-independent apoptotic pathways contribute to interleukin-32 γ -mediated control of mycobacterium tuberculosis infection in THP-1 cells[J]. *BMC microbiology*, 2015, 15(1): 39.
- [21] 喻思扬, 曾高峰, 刘洋, 等. 阿托伐他汀对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症因子分泌的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(7): 663-667.
- [22] Habib A, Polavarapu R, Karmali V, et al. Hepeidin-ferroportin axis controls toll-like receptor 4 dependent macrophage inflammatory responses in human atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 692-700.
- [23] Hyun B, Shin S, Lee A, et al. Metformin down-regulates TNF- α secretion via suppression of scavenger receptors in macrophages[J]. *Immune Netw*, 2013, 13(4): 123-132.

(此文编辑 文玉珊)