

# Toll 样受体 7 在动脉粥样硬化中的研究进展

黄伟俊 综述, 黄裕立, 胡允兆 审校

(南方医科大学附属顺德第一人民医院心内科, 广东省佛山市 528300)

[关键词] Toll 样受体 7; MyD88; 动脉粥样硬化

[摘要] Toll 样受体 7 (toll-like receptor-7, TLR7) 是表达于哺乳动物细胞内的 I 型跨膜蛋白受体, 具有与其他 TLR 家族成员共同的结构特征及相似功能。TLR7 除了可通过 MyD88 信号依赖型通路调节病毒诱导的相关免疫反应外, 也可调节巨噬细胞的自噬从而介导动脉粥样硬化的进展; 各种配体及内源性分子, 不仅可通过诱导 I 型干扰素表达, 也可作为自身抗原, 激活 T 细胞、B 细胞所介导的细胞、体液免疫反应, 从而参与调控动脉粥样硬化的发生发展。因此, 对于 TLR7 在动脉粥样硬化的作用及机制研究必将是动脉粥样硬化防治一个新的起点。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Research Advancement of Toll-like Receptor 7 in Atherosclerosis

HUANG Wei-Jun, HUANG Yu-Li, and HU Yun-Zhao

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital at Shunde (the First People's Hospital of Shunde), Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528300, China)

[KEY WORDS] Toll-like Receptor 7; MyD88; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Toll-like receptor 7 (TLR7), a type I transmembrane protein receptor expressed in mammalian cells, has the same structure characters and similar functions as other members of TLR family. In addition to regulating some immune responses induced by virus through the MyD88-dependent signaling pathway, TLR7 can adjust the autophagy of macrophages to mediate the progress of atherosclerosis. Furthermore, it is probably to not only induce the type I interferon expression, but also act as autoantigens to activate cellular and humoral immune response mediated by T cells and B cells by all kinds of ligand and endogenous molecules, thus participate in regulating the development of atherosclerosis. Therefore, it is critical that more attention is given to the function and mechanism research of TLR7 in atherosclerosis, which will be a new starting point for the prevention and control of atherosclerosis.

近年来, 心血管疾病的死亡率和发病率已占世界首位, 而动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是心血管疾病的病理基础<sup>[1]</sup>。As 是由血管壁局部慢性炎症导致脂质的累积和内皮下巨噬细胞衍生的泡沫细胞浸润所形成。而越来越多的证据提示先天性免疫系统是 As 慢性炎症的重要组成部分, 参与了启动或加速 As 的过程。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 作为天然免疫系统识别病原微生物的主要受体, 通过识别病原体相关分子模式, 激活天然免疫, 诱导细胞因子释放, 并最终激活获得性免疫, 在天然免疫和获得性免疫中起到了桥梁作用。目前, 越来越多的证据表明

TLR 也会识别源于宿主的分子, 参与各种慢性炎症疾病和心血管疾病, 是近年来抗 As 研究的热点<sup>[1-2]</sup>, 为 As 防治提供了新选择。

## 1 TLR7 的分子生物学特点

目前, 在哺乳动物中至少已发现了 13 个 TLR (TLR1 ~ 13), 其中包括人类 TLR1 ~ 10, 小鼠 TLR1 ~ 9, 11 ~ 13<sup>[3]</sup>。Du 等人<sup>[4]</sup>于 2000 年从人类基因组文库中搜索到了 3 个与 MyD88 高度同源的序列, 并通过 PCR 克隆到了 3 个新的人类 TLR 基

[收稿日期] 2014-06-16

[修回日期] 2014-12-09

[基金项目] 广东省科技计划项目 (2009B3060700010) 及广东省佛山市科技发展专项 (2009025, 2011AA100473)

[作者简介] 黄伟俊, 硕士研究生, 研究方向为冠心病与动脉粥样硬化基础与临床, E-mail 为 nanchuan6@163.com。黄裕立, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病综合诊治和干细胞在心血管疾病中的应用基础研究, E-mail 为 hyuli821@163.com。通讯作者胡允兆, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病介入治疗, E-mail 为 hyz.4406@medmail.com.cn。

因,分别命名为 TLR7、TLR8 和 TLR9。由于这 3 个基因具有高度的同源性,所以它们共同组成了 TLR9 亚家族。人 TLR7 (hTLR7) 基因定位于 X 染色体 Xp22,含有 3 个外显子,其中外显子 1 不编码氨基酸,外显子 2 仅编码第一个氨基酸,即甲硫氨酸,外显子 3 编码其他氨基酸序列。鼠 TLR7 (mTLR7) 与 hTLR7 高度同源,也定位于 X 染色体,同样含有 3 个外显子<sup>[4]</sup>。同时,Chuang 等人<sup>[5]</sup>发现 hTLR7 蛋白全长 1049 个氨基酸,分子量 120.9 kDa,主要表达于肺、胎盘、脾、淋巴结和扁桃体。

## 2 TLR7 在 As 的表达和相关信号通路

TLR 能够识别 As 部位经修饰的脂质,加强泡沫细胞形成,诱导白细胞的招募,增加细胞因子和基质金属蛋白酶的产生<sup>[2,6]</sup>。研究发现在人的 As 斑块中,TLR1、TLR2、TLR4、TLR7 的 mRNA 表达明显增加<sup>[7-8]</sup>,人股动脉粥样硬化斑块的中期、晚期均可见 TLR7 mRNA 表达明显上调,且 TLR7 的蛋白表达水平也上升<sup>[9]</sup>。各种促进或维持 As 进展的内源性蛋白,如氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 和轻度修饰 LDL (mm-LDL),都可能作为 TLR 的内源性配体,通过 MyD88 依赖和非依赖信号识别途径参与 As 损伤的发展<sup>[2,10]</sup>。而 MyD88 依赖信号途径通过级联反应依次激活 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6),随后形成的 IRAK/TRAF6 复合物与  $\beta$  转化生长因子激酶 1 (growth factor- $\beta$ -activated protein kinase 1, TAK1) 发生联系,最终通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 两条途径介导信号传导,从而调控炎性细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6、IL-12 等) 的释放<sup>[11]</sup>。

### 2.1 TLR7 与巨噬细胞自噬

TLR7 配体 (ssRNA、R-837) 通过 MyD88 依赖信号识别途径诱导巨噬细胞的自噬,是清除内部病原体的一种自我保护机制<sup>[12]</sup>,其中 Atg5 和 Beclin 是 TLR7 诱导巨噬细胞自噬形成所必需的成分<sup>[13]</sup>,其机制类似 TLR4 引起的自噬,通过加强 MyD88 和 Beclin 的联系,减少 Beclin 和 Bcl-2 的互动,最终诱导巨噬细胞自噬的发生<sup>[14]</sup>。Meyer 等<sup>[15]</sup>研究发现 TLR7 表达于巨噬细胞,而不表达于平滑肌细胞;只有表达 TLR7 的细胞可进行 R-837 诱导的细胞死亡 (自噬体形成)。用 R-837 刺激兔子颈动脉斑块可诱导巨噬细胞自噬,上调血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 表达水平;对于来源于自噬缺陷老鼠的

巨噬细胞中,在 R-837 刺激下,其细胞活性显著降低,呈时间依赖性,且 IL-6、MCP-1、TNF- $\alpha$  的释放更低,提示 TLR7 介导的巨噬细胞自噬可诱导炎症因子表达,加快 As 进展;而地塞米松可抑制此过程。有研究则发现,当老鼠特异性敲除一个巨噬细胞必不可少的自噬基因——Atg5,则出现斑块进展,并伴随增多的凋亡和氧化应激以及斑块坏死。提示巨噬细胞的自噬不仅可以起到抗凋亡的作用,而且可一定程度上对抗各种致 As 的氧化应激因素<sup>[16]</sup>。依维莫司和 R-837 均可诱导巨噬细胞自噬,但结局不同,前者还可通过抑制蛋白质翻译介导巨噬细胞自噬,继而诱导巨噬细胞死亡、消耗,最终可使斑块稳定;而 R-837 可诱导巨噬细胞自噬,不引起细胞死亡,但可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路进一步引起局部炎症释放 (VCAM-1、MCP-1、IL-6) 和斑块进展<sup>[16]</sup>。

Ouimet 等<sup>[17]</sup>发现巨噬细胞诱导的自噬可促进泡沫细胞内胆固醇外流,且依赖于胆固醇转运蛋白 ABCA1 介导的过程,各种促动脉硬化脂蛋白 (如 ac-LDL、ox-LDL、VLDL 等) 的摄取可加强该过程,阻断巨噬细胞自噬可能促进斑块内脂质的累积,即提示自噬对 As 具有保护作用。选择性诱导斑块内巨噬细胞自噬,并适当以药物减轻炎症反应,对稳定动脉粥样硬化斑块有利<sup>[18]</sup>。自噬不仅对于细胞内病原体、细胞蛋白降解产物、细胞器的降解十分重要,而且对于核酸感受 TLR 介导病原体识别的调节也很重要。此外,由配体激活的 TLR7 可通过 MyD88 介导的细胞凋亡途径促进细胞凋亡,还可通过 NF- $\kappa$ B 介导的凋亡途径调节细胞凋亡<sup>[19]</sup>,这提示该途径可诱导 As 起始或发展阶段巨噬细胞的凋亡而使斑块结构发生改变,进而调控 As 的发展。通过药物选择性诱导巨噬细胞死亡 (自噬、凋亡),进而增加斑块稳定性,将是改变斑块结构一个很有潜力的策略<sup>[20]</sup>。

### 2.2 TLR7 与介导的 IFN I

TLR7 识别配体后形成的 IRAK/TRAF6 复合物可以激活干扰素调节因子 7 (interferon regulatory factor 7, IRF7),进而诱导大量 I 型干扰素 (interferon type I, IFN I) 的表达<sup>[11,21]</sup>,这就是 TLR7 介导的 MyD88 非依赖信号识别途径。TLR7 介导的 IFN I 信号通路与病毒性疾病、自身免疫性疾病和某些肿瘤的发病密切相关;而临床上用 IFN I 来治疗多发性硬化症已有 20 多年,其部分机制是抑制炎症因子表达<sup>[22]</sup>。考虑到上述疾病与 As 发生发展有相似致病因素和发病机制,目前已有不少研究在探索 IFN I 与 As 的关系。Levy 等<sup>[23]</sup>发现经 IFN- $\alpha$  治疗

的 LDLR<sup>-/-</sup> 老鼠 As 斑块面积显著增加。IFN I 可激活髓样细胞,上调斑块内巨噬细胞、炎症因子的表达,诱导炎症细胞迁徙,促进坏死核形成,导致 As 进展<sup>[24]</sup>。而 Zhang 等<sup>[25]</sup>发现 IFN- $\beta$  可抑制由 Ang II 刺激 ApoE 老鼠的结扎动脉引起的外膜增生、新生内膜增生及平滑肌细胞、巨噬细胞的浸润,即 IFN- $\beta$  可发挥抗 As、抗炎等重要作用。人颈动脉粥样硬化斑块内 TLR7 mRNA 表达显著上升,但 TLR7 与 IFN- $\beta$  的表达呈负相关<sup>[8]</sup>。

IFN I 可能是促进 As 进展的重要因素,途经 STAT2 的 IFN I 或许可为自身免疫疾病、病毒感染和 As 提供一个潜在机制的联系<sup>[26]</sup>。这提示 TLR7 介导 IFN I 信号通路可参与对 As 的调控,但目前关于这一机制的研究较少。使用 TLR7 激动剂诱导内源性 IFN I 的表达或许可成为防治 As 的新靶点。

### 2.3 TLR7 与 T、B 细胞

TLR7 信号可激活 T 细胞介导细胞免疫参与 As 进展的调控。许多研究已证明 TLR7 激动剂可促使树突状细胞(DC)分泌 IL-12、IL-23、IL-6、IL-10 等细胞因子及上调表面的共刺激分子,进而转化为抗原提呈细胞,再促使原始 T 细胞增殖活化为效应 T 细胞,如 Th1、Th17<sup>[27-29]</sup>。而免疫系统的激活是 As 慢性炎症反应的一个重要部分。有学者认为,在 As 的早期,自身免疫通过调节 T 细胞对抗斑块抗原,并释放抗炎因子如 IL-10、TGF- $\beta$  来抑制自身反应 Th1 效应 T 细胞的活性<sup>[30]</sup>;而随着疾病的进展,该调节逐渐丧失,而应对斑块抗原的免疫反应转为对 Th1 效应 T 细胞的激活和释放促炎因子,比如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ <sup>[30]</sup>。Kolbus 等<sup>[31]</sup>发现在予高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup> 老鼠中,主动脉弓根部淋巴结的初次免疫反应 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 细胞表达 IFN- $\gamma$  增多,而 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 IFN- $\gamma$  表达激活则是在高脂饮食 8 周后;脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞表达高水平的 IL-10,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞则同时表达 IFN- $\gamma$  和 IL-10。CD8<sup>+</sup>T 细胞的激活提示高脂饮食和细胞自身抗原形成相关。CD4<sup>+</sup>T 细胞识别 ApoB100 上的表位,而这一过程受 TCR 限制,阻断 T 细胞的 TCR 依赖抗原识别可降低血管炎症和防止 As 的发展<sup>[32]</sup>。

B 细胞表达于各种 TLR,并可与 TLR 配体反应而介导相应的体液免疫反应。R-848 可促进 B 细胞增生,上调共刺激分子的表达和抗体的分泌,但对 TLR7 耐受的 B 细胞再接受 R-848 刺激时其细胞增殖和 IgM 的分泌均下降,同时 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 c-Jun 的磷酸化也降低<sup>[33]</sup>。B 细胞激活一直被倾向认

为具有 As 保护作用。B 细胞<sup>-/-</sup>LDLR<sup>-/-</sup> 老鼠予高脂饮食后血清抗 ox-LDL 抗体下降,ox-LDL 诱导的脾脏细胞增生下降,且近端和远端动脉粥样硬化斑块面积增加 30%~40%,提示 B 细胞或其抗体有对抗 As 的作用<sup>[34]</sup>。有研究却发现 B 细胞在 As 中的作用是促进 T 细胞激活进而加强具有促 As 作用的 Th1 介导的免疫反应,限制具有 As 保护作用的 IL-17 的表达<sup>[35]</sup>;B 细胞激活因子受体(B-cell activating factor receptor,BAFF-R)缺陷可导致 As 斑块损伤下降,降低斑块 T 细胞的数量<sup>[36]</sup>。这表明 B 细胞激活可通过调节 T 细胞免疫反应促进 As 发展。

上述研究结果提示在相关抗原(ox-LDL、mm-LDL 等内源性分子)或 TLR 配体(如 TLR7 配体 R-837、R-848 等)刺激下,可激活 T、B 细胞识别抗原,B 细胞产生相应抗体,继而可促进 T 细胞活化产生效应 T 细胞(如 Th1 细胞),最终可相互反馈,共同调控 As 的发生发展。所以,尽管目前对于 TLR7 信号通路在 T、B 细胞介导的细胞、体液免疫反应对 As 发生发展的影响仍未有明确报道,但其重要性也不言而喻。

## 3 小结与展望

TLR7 除了能识别各种内源性 ssRNA 及多种小分子抗病毒化合物,经 MyD88 信号依赖通路或 IFN I 信号通路发挥抗病毒作用之外,其介导的免疫反应不仅对各种自身免疫性疾病(如 SLE、HIV、风湿性关节炎等)有重要作用,而且在对 As 发生发展的调控也扮演关键角色。虽然 R-837、R-848 等 TLR7 激动剂早已运用于临床治疗各种疾病(包括肿瘤、感染性疾病、皮肤病、哮喘、过敏以及疫苗的辅助治疗等),但对于在 As 方面作用的研究仍处于开始阶段。而目前关于 TLR7 介导的 As 调控机制仍有许多问题有待解决,特别是关于如何利用 TLR7 激动剂诱导和调控巨噬细胞自噬或凋亡、IFN I 信号通路如何在 As 中发挥作用、TLR7 如何参与 T 细胞和 B 细胞介导 As 的调控等等。并且,由于 LTR7 相关制剂在临床应用已久,相信一旦关于 TLR7 在 As 方面研究取得越来越多突破性进展时,这将给临床上对 As 防治带来又是一个新的转折点。

### [参考文献]

- [1] 王 杨, 关秀茹. Toll 样受体在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(4): 253-259.
- [2] Monaco C. The Tolls and dangers of atherosclerotic disease[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(1): 77-87.

- [3] Spirig R, Tsui J, Shaw S. The emerging role of TLR and innate immunity in cardiovascular disease [J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 181-394.
- [4] Du X, Poltorak A, Wei Y, et al. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3): 362-371.
- [5] Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9 [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3): 372-378.
- [6] Cole JE, Mitra AT, Monaco C. Treating atherosclerosis: the potential of Toll-like receptors as therapeutic targets[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(11): 1 619-635.
- [7] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of Toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation[J]. *Circulation*, 2002, 105(10): 1 158-161.
- [8] Salagianni M, Galani IE, Lundberg AM, et al. Toll-Like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining “inflammatory” macrophage activation[J]. *Circulation*, 2012, 126(8): 952-962.
- [9] Fu S, Zhao H, Shi J, et al. Peripheral arterial occlusive disease: global gene expression analyses suggest a major role for immune and inflammatory responses[J]. *BMC Genomics*, 2008, 9: 369.
- [10] Hodgkinson CP, Ye S. Toll-like receptors, their ligands, and atherosclerosis[J]. *Scientific World J*, 2011, 11(2): 437-453.
- [11] He X, Jia H, Jing Z, et al. Recognition of pathogen-associated nucleic acids by endosomal nucleic acid-sensing toll-like receptors[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(4): 241-258.
- [12] Delgado MA, Elmaoued RA, Davis AS, et al. Toll-like receptor control autophagy[J]. *EMBO J*, 2008, 27(7): 1 110-121.
- [13] Saitoh T, Akira S. Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(6): 925-935.
- [14] Shi CS, Kehrl JH. MyD88 and Trif target Beclin 1 to trigger autophagy in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33 175-182.
- [15] De Meyer I, Martinet W, Schrijvers DM, et al. Toll-like receptor 7 stimulation by imiquimod induces macrophage autophagy and inflammation in atherosclerotic plaque [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3): 269.
- [16] Martinet W, De Meyer I, Verheye S, et al. Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis: for better or worse? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 321.
- [17] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655-667.
- [18] Schrijvers DM, De Meyer GR, Martinet W. Autophagy in atherosclerosis: a potential drug target for plaque stabilization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2 787-791.
- [19] 高绍莹, 罗军敏, 秦欢. Toll 样受体信号介导细胞凋亡的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(4): 440-443.
- [20] De Meyer I, Martinet W, De Meyer GR. Therapeutic strategies to deplete macrophages in atherosclerotic plaques[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(2): 246-263.
- [21] Bao M, Liu YJ. Regulation of TLR7/9 signaling in plasmacytoid dendritic cells[J]. *Protein Cell*, 2013, 4(1): 40-52.
- [22] Billiau A, Kieseier BC, Hartung HP. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2004, 251 Suppl 2: III0-4.
- [23] Levy Z, Rachmani R, Trestman S, et al. Levy Low-dose interferon- $\alpha$  accelerates atherosclerosis in an LDL receptor-deficient mouse model[J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(8): 479-483.
- [24] Goossens P, Gijbels MJ, Zernecke A, et al. Myeloid type I interferon signaling promotes atherosclerosis by stimulating macrophage recruitment to lesions[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 142-153.
- [25] Zhang LN, Velichko S, Vincelette J, et al. Interferon-beta attenuates angiotensin II-accelerated atherosclerosis and vascular remodeling in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 204-211.
- [26] Lagor WR, Fields DW, Bauer RC, et al. Genetic manipulation of the ApoF/Stat2 locus supports an important role for type I interferon signaling in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 234-241.
- [27] Dzopalic T, Dragicevic A, Vasilijic S, et al. Loxoribine, a selective Toll-like receptor 7 agonist, induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells and stimulates their Th-1- and Th-17-polarizing capability[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(11): 1 428-433.
- [28] Vultaggio A, Nencini F, Fitch PM, et al. Modified adenine (9-benzyl-2-butoxy-8-hydroxyadenine) redirects Th2-mediated murine lung inflammation by triggering TLR7[J]. *J Immunol*, 2009, 182(2): 880-889.
- [29] Vultaggio A, Nencini F, Pratesi S, et al. The TLR7 ligand 9-benzyl-2-butoxy-8-hydroxy adenine inhibits IL-17 response by eliciting IL-10 and IL-10-inducing cytokines [J]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4 707-715.
- [30] Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis: a review of the experimental evidence[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 9-17.
- [31] Kolbus D, Ramos OH, Berg K, et al. CD8<sup>+</sup> T cell activation predominate early immune responses to hypercholesterolemia in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *BMC Immunol*, 2010, 1(11): 58.
- [32] Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtthoff D, et al. Inhibition of T cell response to native lowdensity lipoprotein reduces atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(5): 1 081-093.
- [33] Poovassery JS, Vanden Bush TJ, Bishop GA, et al. Antigen receptor signals rescue B cells from TLR tolerance [J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 2 974-983.
- [34] Major AS, Fazio S, Linton MF. B-Lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1 892-898.
- [35] Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1 579-587.
- [36] Sage AP, Tsiantoulas D, Baker L, et al. BAFF receptor deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice--brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1 573-576.