

ox-LDL 与动脉粥样硬化的关系研究进展

郭云亮¹ 陈鹏翔¹ 综述 郭子林² 审校

(¹ 山东大学医学院, 山东 济南 250012; ² 济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

关键词 ox-LDL; 受体; 泡沫细胞; 动脉粥样硬化

中图分类号: Q586; R543.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-9760(2014)08-298-05

动脉粥样硬化是以动脉血管壁脂质沉积、内膜增生、炎性浸润和粥样斑块形成为主要病理特征的病变,其引起的心脑血管疾病严重危害人类生命健康。氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是动脉粥样硬化的重要危险因素,研究发现其具有促进动脉粥样硬化泡沫细胞形成、损伤血管内皮细胞、促进血管平滑肌细胞增殖迁移以及炎性细胞因子释放等作用,参与、促进了动脉粥样硬化的发生和发展,国内外学者针对 ox-LDL 进行了抗动脉粥样硬化的相关研究,现就近年来 ox-LDL 与动脉粥样硬化关系的主要进展进行简要综述。

1 ox-LDL 的形成

ox-LDL 是由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)经过复杂的氧化修饰形成的,而这种氧化修饰主要是由体内的反应活性氧类(reactive oxygen species, ROS)对 LDL 的组成成分进行氧化所造成的。ROS 主要包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等,它们性质活泼,氧化性强,可造成磷脂、蛋白质和核酸等分子的氧化损伤。ROS 的产生机制有多种,线粒体呼吸链电子传递可产生 ROS,胞浆需氧脱氢酶、单加氧酶、NADPH 氧化酶、环氧合酶、黄嘌呤氧化酶、NO 合酶等所催化的反应均可伴有 ROS 的产生。在血管系统中 NADPH 氧化酶是产生 ROS 的主要酶类,巨噬细胞和血管壁细胞的 NADPH 氧化酶在动脉血管 ROS 产生及动脉粥样硬化形成过程中具有重要作用^[1]。吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压、高同型半胱氨酸血症等动脉粥样硬化的危险因素都存在 ROS 生成增加。

机体内存在抗氧化酶和小分子抗氧化剂构成的抗氧化系统,可有效清除 ROS,抗氧化酶包括超

氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和过氧化氢酶(catalase, CAT),小分子抗氧化剂有谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E 等。当体内 ROS 生成过多和/或抗氧化系统减弱时,则会造成 ox-LDL 生成增加。

在 LDL 氧化修饰形成 ox-LDL 过程中,许多成分包括磷脂、构成磷脂的脂肪酸、胆固醇及载脂蛋白 apoB100 都可受到氧化而发生变化,产生许多新的产物和成分^[2-3],主要包括:1)脂肪酸氧化产物:游离和酯化的脂肪酸过氧化物,如 13-过氧化亚油酸;游离和酯化的脂肪酸的氢氧化物,如 13-羟基亚油酸;前列腺素样产物,如异前列腺烷;醛类,如丙二醛等。2)脂类衍生产物:磷脂衍生物,如溶血磷脂酰胆碱;胆固醇氧化产物,如 7-酮胆固醇等。3)蛋白质(载脂蛋白)氧化产物:蛋白质羰基;非酶蛋白水解的片段;被修饰的氨基酸残基,如半胱氨酸、组氨酸、酪氨酸残基等;由于酪氨酸交联及双功能醛导致的蛋白质交联;脂类蛋白质加合物等。由于载脂蛋白发生如上多种变化和修饰,其抗原性会发生显著改变,可诱导机体产生相应抗体,并在体内形成抗原-抗体复合物。另外,ox-LDL 表面负电荷较 LDL 会显著增加。

2 ox-LDL 在动脉粥样硬化形成和发展中的作用

2.1 ox-LDL 与泡沫细胞形成

泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化的重要事件,泡沫细胞主要源自动脉壁巨噬细胞,部分来源于动脉壁平滑肌细胞。巨噬细胞或平滑肌细胞在大量吞噬脂质后形成泡沫细胞,其凋亡或死亡后会造成大量脂质沉积在血管壁,形成动脉粥样硬化基本病理改变。目前对于 ox-LDL 与泡沫细胞的研究主要以巨噬细胞为对象。LDL 经氧化修饰形成 ox-

LDL 后不能再与 LDL 受体结合, ox-LDL 的识别结合受体主要有清道夫受体 A (scavenger receptor A, SR-A)、CD36 (cluster of differentiation 36)、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1, LOX-1) 等。动脉管壁中巨噬细胞表面存在上述受体, 可识别结合 ox-LDL, 并介导巨噬细胞大量吞噬摄取 ox-LDL, 造成脂质在巨噬细胞中积聚, 形成泡沫细胞。

清道夫受体 SR-A 主要存在于巨噬细胞和单核细胞中, 单核细胞在趋化因子的作用下可从血液进入组织中并转变为巨噬细胞。SR-A 基因位于人类第 8 号染色体 q22 区, 含 11 个外显子, 基因转录后经选择性剪接可表达 3 种 SR-A, 包括 SR-AI、SR-AII 和 SR-AIII 型。SR-AI 和 SR-AII 位于细胞膜, 可与 ox-LDL 结合, 介导 ox-LDL 内吞进入细胞, 受体可再循环回到细胞膜表面发挥作用。SR-AIII 存在于内质网中, 不具结合 ox-LDL 功能。SR-A 介导的对 ox-LDL 的吞噬摄取与 LDL 通过 LDL 受体被细胞摄取的过程不同, LDL 与 LDL 受体结合后进入细胞分解, 产生的胆固醇可负反馈调节 LDL 受体的表达, 控制细胞对 LDL 的摄取和分解利用, 而 SR-A 介导的对 ox-LDL 的吞噬摄取是对 ox-LDL 的清除作用, 不受细胞内胆固醇的负反馈调节, 可无限制摄取, 从而造成大量脂质在细胞内沉积而形成泡沫细胞^[4]。

CD36 属于 B 类清道夫受体 (SR-B), 基因位于人类第 7 号染色体 q11.2 区, 基因跨度 32 kb, 含 15 个外显子, 编码 471 个氨基酸。CD36 为单链跨膜糖蛋白, 主要分布于巨噬细胞、单核细胞、血管内皮细胞、血小板和脂肪细胞等细胞表面, 其可识别结合的配体具有多样性, 包括 ox-LDL、LDL、高密度脂蛋白 (HDL)、长链脂肪酸、I 型及 IV 型胶原、凋亡细胞和细胞碎片等, 主要参与脂类代谢、细胞吞噬、血小板聚集和细胞凋亡清理等。CD36 与 SR-A 一样也是巨噬细胞识别摄取 ox-LDL 的主要受体, 参与了泡沫细胞的形成, 但两者与 ox-LDL 识别结合的成分不同, SR-A 识别结合 ox-LDL 的载脂蛋白, CD36 识别结合 ox-LDL 的磷脂部分。巨噬细胞表面的 CD36 与 ox-LDL 识别结合后, 可介导巨噬细胞吞噬摄取 ox-LDL, 并通过细胞信号转导激活核内的过氧化物增殖体激活型受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ), 通过该核内受体上调 CD36 基因转录, 增强 CD36 表达, 进一步促进巨噬细胞吞噬摄取

ox-LDL, 形成泡沫细胞^[5]。曾颖等^[6]利用 ox-LDL 和 PPAR γ 激动剂 Ciglitazone、PPAR γ 拮抗剂 GW9662 分别对巨噬细胞进行实验, 结果显示 ox-LDL 上调巨噬细胞 CD36 的表达, 并使细胞胆固醇蓄积增多, PPAR γ 激动剂可进一步提高巨噬细胞 CD36 的表达和胆固醇蓄积, 而 PPAR γ 拮抗剂则降低 CD36 的表达并使巨噬细胞胆固醇蓄积减少。LDL 虽可与 CD36 结合, 但不能增加 CD36 的表达, 而 HDL 与 CD36 结合可引起 PPAR γ 的磷酸化, 降低巨噬细胞的 CD36 的表达。

LOX-1 属于 D 类清道夫受体 (SR-D), 其基因位于人类第 12 号染色体 p12-p13 区, 基因跨度约 15 kb, 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 基因转录剪接后编码 273 个氨基酸, LOX-1 分子量约 32 kDa, 为 II 型跨膜蛋白, 属于 C 型凝集素家族。LOX-1 分子有 4 个结构域组成, 包括位于 N-端的胞浆结构域、连接颈区、跨膜区和位于 C-端的凝集素样膜外结构域, 其中凝集素样膜外结构域是结合 ox-LDL 等配体的结合区, N-端的胞浆结构域含有多个磷酸化位点, 可介导细胞信号转导。LOX-1 主要分布于血管内皮细胞、巨噬细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞和血小板表面, 正常情况下仅有一个低水平表达, 但在 ox-LDL、氧化应激、炎症因子、流体剪切应力等因素作用下, 可被诱导表达。LOX-1 主要与 ox-LDL 识别结合外, 还可识别结合多种配体, 包括阴离子磷脂类、乙酰化 LDL、氨甲酰 LDL、衰老的红细胞、凋亡细胞、活化的血小板、细菌等, 但它不能结合 LDL^[7]。ox-LDL 与 LOX-1 结合可通过以下机制促进泡沫细胞形成: 血液中 ox-LDL 与血管内皮细胞表面的 LOX-1 识别结合, 激活细胞 NADPH 氧化酶, 催化产生 ROS, 通过 p38MAPK、ERK1/2 及 PI3K 信号途径激活核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B), 提高细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 等细胞因子表达, 促进血液单核细胞黏附于内皮细胞并进入到内皮下, 转化为巨噬细胞^[7-8]; ox-LDL 与血管内皮细胞 LOX-1 识别结合能促进 LOX-1 表达, 内皮细胞的 LOX-1 可介导 ox-LDL 内吞并可作为转运体将结合的 ox-LDL 转运到内皮下^[9], 另外内皮细胞及巨噬细胞产生的 ROS 可将进入血管内皮下的 LDL 氧化为 ox-LDL; 进入

内皮下的 ox-LDL 与巨噬细胞 LOX-1 结合,介导巨噬细胞吞噬摄取 ox-LDL,同时提高 LOX-1 的表达,进一步促进对 ox-LDL 的摄取而形成泡沫细胞。

ox-LDL 也可以通过与巨噬细胞表面的其它受体如 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2)等结合,促进泡沫细胞形成^[10-11]。

2.2 ox-LDL 对血管内皮细胞的损伤

血管内皮细胞的损伤使血管壁丧失了有效的保护屏障,是动脉粥样硬化发生的始动环节。ox-LDL 可通过多种机制造成血管内皮细胞的损伤。ox-LDL 含有多种氧化修饰产物,具有细胞毒性,可直接造成对内皮细胞的损伤。ox-LDL 与血管内皮细胞 LOX-1 结合,通过细胞内信号转导激活 NF- κ B,降低内皮型 NO 合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,减少 NO 生成,同时增加乳酸脱氢酶(LDH)和白介素 IL-8 的释放及环氧合酶 COX-2 的表达,引起内皮细胞功能障碍^[12]。Chen 等^[13]用人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAECs)与 ox-LDL 进行培养实验,采用不同的 ox-LDL 浓度(10~80 μ g/mL)和不同的培养时间(2~24 h),研究发现 ox-LDL 可诱导 HCAECs 细胞凋亡并呈浓度和时间依赖性,并证明 ox-LDL 引发凋亡的作用是通过与细胞 LOX-1 结合而介导的,ox-LDL 使抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和抑制凋亡蛋白 c-IAP-1 表达降低,引起细胞色素 C 和 Smac 从线粒体释放到细胞浆中,Caspase-9 被激活,引发内皮细胞凋亡。

2.3 ox-LDL 其它方面的作用

Li 等^[14]用 ox-LDL 与 HCAECs 体外培养研究发现,通过 Lox-1 介导,可提高基质金属蛋白酶 MMP-1 (matrix metalloproteinase-1)和 MMP-3 表达,并且这种作用表现出对剂量和时间的依赖性。基质金属蛋白酶可降解细胞间基质中胶原及其它蛋白,对动脉粥样硬化斑块的稳定性产生影响,可使硬化斑块纤维帽变薄,促进硬化斑块的破裂。

动脉血管平滑肌细胞的增殖和向内膜迁移在动脉粥样硬化的发展中起到了重要的作用。Liu 等^[15]的实验研究结果显示,ox-LDL 能显著促进人冠状动脉平滑肌细胞(human coronary artery smooth muscle cells, HCASMCs)的增殖和迁移,并呈剂量依赖性,进一步的实验表明,ox-LDL 上

调了平滑肌细胞的骨桥蛋白(osteopontin)表达,如通过转染骨桥蛋白 siRNA 抑制其基因表达,则平滑肌细胞的增殖和迁移明显减弱,ox-LDL 还以浓度依赖性的方式增加平滑肌细胞的基质金属蛋白酶 MMP-9 的表达,如以 MMP-9 siRNA 转染平滑肌细胞,则可降低平滑肌细胞的增殖和迁移率。

动脉粥样硬化的发生发展过程是一个慢性的炎症过程,许多炎性细胞因子参与细胞趋化、黏附、损伤、增殖和凋亡的过程,促进了动脉粥样硬化的发生发展。ox-LDL 作用于动脉壁细胞可引起多种炎性细胞因子的产生和释放。ox-LDL 可引起血管内皮细胞表达和释放 ICAM-1、VCAM-1、MCP-1、MMP-1 和 MMP-3 等。ox-LDL 与巨噬细胞作用,可刺激巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 TNF- α 以及白介素 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8^[10]。Yang 等^[16]研究发现,ox-LDL 作用于培养的小鼠动脉血管平滑肌细胞,通过 TLR4 介导,显著增加白介素 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 和 MMP-2 的表达,且呈剂量和时间依赖性,这种作用在 TLR4 基因敲除小鼠的动脉血管平滑肌细胞中被显著减弱,用 TLR4 特异抗体可封闭野生型小鼠动脉血管平滑肌细胞的炎性细胞因子的分泌。而在病人动脉粥样硬化斑块组织中,这些细胞炎性细胞因子和 TLR4 水平也呈显著增高。

3 降低 ox-LDL 与抗动脉粥样硬化

他汀类药物为胆固醇合成关键酶 HMG-CoA 还原酶的抑制剂,可抑制胆固醇合成,降低血液中胆固醇水平,近年来的研究显示他汀类药物可通过多路径发挥抗动脉粥样硬化作用。辛伐他汀和阿托伐他汀可显著降低 ox-LDL 对 HCAECs 诱导的 LOX-1 表达上调,抑制 NF- κ B 活性,减轻 ox-LDL 对内皮细胞的损伤,并降低细胞黏附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 生成,2 种他汀类药物在高浓度(10 μ M)时比低浓度(1 μ M)更有效^[8]。匹伐他汀能降低巨噬细胞 CD36 和 PPAR γ 的表达,减少 ox-LDL 摄取,抑制泡沫细胞形成^[17]。普伐他汀下调体外培养的人巨噬细胞和人主动脉平滑肌细胞的 LOX-1 表达,动物实验,普伐他汀能显著降低实验兔动脉粥样硬化病变区巨噬细胞和平滑肌细胞的 LOX-1 表达,并显著降低脂质核心区与总病变区的比率^[18]。洛伐他汀可下调内皮细胞 LOX-1 表达,并阻抑 ox-LDL 诱导的细胞凋亡^[19-20]。用他汀类药物治疗急性缺血性脑卒中病人,可显著降低患

者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血浆 ox-LDL 的水平^[21]。

用枳实提取物和其 2 种有效药物成分橙皮苷、新橙皮苷处理 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞,能抑制内皮细胞 ICAM-1 表达,并促进内皮细胞 NO 释放^[22]。银杏内酯 B 能够降低 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 LOX-1 和细胞抗氧化应激蛋白 Nrf2 表达,上调保护性蛋白 SIRT1 的表达,保护血管内皮细胞^[23]。葛根素能拮抗 ox-LDL 对内皮细胞作用引起的细胞活力降低、eNOS 活性下降、环氧合酶 COX-2 表达、乳酸脱氢酶(LDH)和白介素 IL-8 的释放,抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤,同时发现内皮细胞 LOX-1 的表达也被下调,葛根素对内皮细胞的保护作用可能是通过抑制内皮细胞 LOX-1 表达实现的^[12]。从牡丹皮根提取的丹皮酚(paeonol)可降低 ox-LDL 对血管内皮细胞诱导的 microRNA-21 的表达和 TNF- α 的释放,增加 ox-LDL 处理的血管内皮细胞的存活率,拮抗 ox-LDL 对内皮细胞的损伤,并呈剂量和时间依赖性^[24]。

从中药丹参根茎中提取的药理活性成分丹参酮 II A 可降低巨噬细胞内超氧阴离子自由基的生成,阻抑 NF- κ B 的激活,抑制 LOX-1 表达和泡沫细胞的形成^[25]。Cheng 等^[26]研究发现,用烟酸修饰丹参酮 II A 和隐丹参酮合成的衍生物对巨噬细胞摄取 ox-LDL 和泡沫细胞形成具有很强的抑制作用,实验中蛋白质印迹分析表明,该衍生物可剂量依赖性抑制的 ox-LDL 诱导的 LOX-1 的表达,表明该衍生物对巨噬细胞摄取 ox-LDL 和泡沫细胞形成的抑制效应可能归因于抑制巨噬细胞 LOX-1 的表达。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和托吡酯(topiramate)可通过下调人单核细胞源性巨噬细胞的 SR-A、CD36、LOX-1 表达和上调 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)、清道夫受体 SR-BI 表达(SR-BI 为 HDL 受体,其与 ABCA1、ABCG1 可分别促进细胞内胆固醇流出到 HDL,促进胆固醇逆向转运),降低暴露于 ox-LDL 的人单核细胞源性巨噬细胞的胆固醇酯的载脂百分比,抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。研究还发现 γ -氨基丁酸和托吡酯可抑制 ox-LDL 对巨噬细胞 p38MAPK 和 NF- κ B 的激活及 TNF- α 的生成^[27]。Tashiro 等^[28]用人单核细

胞源性巨噬细胞进行培养实验,发现葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及其类似物艾塞那肽-4(exendin-4)、利拉鲁肽(liraglutide)能显著抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞形成泡沫细胞,并且这种作用主要与巨噬细胞脂酰 CoA 胆固醇脂酰转移酶(acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1, ACAT1)下调有关。白藜芦醇能有效地抑制 ox-LDL 和脂多糖诱导巨噬细胞形成泡沫细胞,降低巨噬细胞内脂类蓄积,具有下调 PPAR γ 和 MCP-1 表达的作用^[29]。有实验证明,小檗碱和泽泻汤可减少 ox-LDL 诱导的巨噬细胞源性泡沫细胞的脂质累积,并通过不同机制抑制巨噬细胞源性泡沫细胞 MMP-9 表达^[30-31]。

4 结语与展望

ox-LDL 主要是由体内 ROS 生成增多并氧化修饰 LDL 产生,其作为动脉粥样硬化的重要危险因素,通过多种机制在动脉粥样硬化的多个环节发挥重要作用,促进动脉粥样硬化的发生和发展。ox-LDL 与动脉粥样硬化关系的研究已成为近年来研究的一个热点,并取得了相当的进展。深入研究 ox-LDL 促进动脉粥样硬化的作用机制,并以 ox-LDL 为靶点进行抗动脉粥样硬化的药物应用研究,将会有力促进动脉粥样硬化性疾病的预防和有效治疗。

参考文献:

- [1] Vendrov AE, Hakim ZS, Madamanchi NR, et al. Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2714-2721.
- [2] Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, et al. Oxidized low-density lipoprotein[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 610: 403-417.
- [3] Sasabe N, Keyamura Y, Obama T, et al. Time course-changes in phosphatidylcholine profile during oxidative modification of low-density lipoprotein[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 1-13.
- [4] Schrijvers DM, De Meyer GR, Herman AG, et al. Phagocytosis in atherosclerosis: Molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3): 470-480.
- [5] Collot-Teixeira S, Martin J, Mc Dermot-Roe C, et al. CD36 and macrophages in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(3): 468-477.
- [6] 曾颖, 孙玉慧, 黄延锦, 等. 过氧化体增殖物激活型受体 γ 对

- 巨噬细胞脂质蓄积及 CD36 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(2): 121-124.
- [7] Navarra T, Del Turco S, Berti S, et al. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(4): 317-331.
- [8] Li D, Chen H, Romeo F, et al. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 601-605.
- [9] Murphy JE, Vohra RS, Dunn S, et al. Oxidised LDL internalisation by the LOX-1 scavenger receptor is dependent on a novel cytoplasmic motif and is regulated by dynamin-2[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(13): 2136-2147.
- [10] Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to oxLDL in humans[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4): 322-329.
- [11] Lee HY, Oh E, Kim SD, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation is mediated by formyl peptide receptor 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3): 1003-1007.
- [12] Bao MH, Zhang YW, Lou XY, et al. Puerarin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein induced injuries via the suppression of LOX-1 and induction of eNOS[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(4): 299-306.
- [13] Chen J, Mehta JL, Haider N, et al. Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2004, 94(3): 370-376.
- [14] Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells[J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 612-617.
- [15] Liu J, Ren Y, Kang L, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5): 1341-1347.
- [16] Yang K, Zhang XJ, Cao LJ, et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory cytokine secretion in smooth muscle cells induced by oxidized low-density lipoprotein[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95935.
- [17] Han J, Zhou X, Yokoyama T, et al. Pitavastatin downregulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36[J]. *Circulation*, 2004, 109: 790-796.
- [18] Hofnagel O, Luechtenborg B, Eschert H, et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 604-610.
- [19] Matarazzo S, Quitadamo M, Chiara MR, et al. Cholesterol-lowering drugs inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 receptor function by membrane raft disruption[J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 82(2): 246-254.
- [20] 仲鹏, 孙晓斐, 丛培玲, 等. 瑞舒他汀对 LDL-C 轻度增高的高血压病患者动脉硬化的疗效观察[J]. 济宁医学院学报, 2014, 37(1): 31-36.
- [21] Tsai NW, Lee LH, Huang CR, et al. Statin therapy reduces oxidized low density lipoprotein level, a risk factor for stroke outcome[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R16 [Epub ahead of print].
- [22] 罗容, 吴霞, 李静宜, 等. 枳实提取物及其药效组分对 ox-LDL 损伤的人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 表达和 NO 释放的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(32): 6228-6233.
- [23] 马丽娜, 陈北冬, 赵艳阳, 等. 银杏内酯 B 对内皮细胞的保护作用及分子机制研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 189-193.
- [24] Liu YR, Chen JJ, Dai M. Paeonol protects rat vascular endothelial cells from ox-LDL-induced injury in vitro via downregulating microRNA-21 expression and TNF- α release[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(4): 483-488.
- [25] Xu S, Liu Z, Huang Y, et al. Tanshinone II-A inhibits oxidized LDL-induced LOX-1 expression in macrophages by reducing intracellular superoxide radical generation and NF- κ B activation[J]. *Transl Res*, 2012, 160(2): 114-124.
- [26] Cheng X, Zhang DL, Li XB, et al. Syntheses of diacyltanshinol derivatives and their suppressive effects on macrophage foam cell formation by reducing oxidized LDL uptake[J]. *Bioorg Chem*, 2014, 52: 24-30.
- [27] Yang Y, Lian YT, Huang SY, et al. GABA and topiramate inhibit the formation of human macrophage-derived foam cells by modulating cholesterol-metabolism-associated molecules[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(4): 1117-1129.
- [28] Tashiro Y, Sato K, Watanabe T, et al. A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis[J]. *Peptides*, 2014, 54: 19-26.
- [29] Dong W, Wang X, Bi S, et al. Inhibitory effects of resveratrol on foam cell formation are mediated through monocyte chemotactic protein-1 and lipid metabolism-related proteins[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5): 1161-1168.
- [30] Huang Z, Meng S, Wang L, et al. Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberine via inhibition of NF- κ B activation in human THP-1 macrophages[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(1): 78-86.
- [31] 陈彤, 魏伟, 邹愉龙, 等. 泽泻汤对巨噬细胞源性泡沫细胞 MMP-9 表达的影响及其与 ERK 通路的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(10): 876-880.

(收稿日期 2014-05-11)