

肿瘤坏死因子 α 介导动脉粥样硬化发生机制的研究进展

周 平¹ 罗 云² 邢 娜³ 卢 珊² 孙桂波² 孙晓波²

(1 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 哈尔滨, 150076; 2 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理中心, 北京, 100193; 3 黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040)

摘要 动脉粥样硬化作为一种复杂的炎症性疾病, 已严重威胁人类健康。肿瘤坏死因子 α 是一种多效性的细胞因子, 可通过多种信号通路介导炎症反应。大量研究表明, 肿瘤坏死因子 α 能够诱导血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的损伤, 诱导单核细胞的迁移并与内皮细胞黏附以及泡沫细胞的形成, 同时还能影响斑块的稳定性, 深度参与动脉粥样硬化的形成和发展。文章就近年来肿瘤坏死因子 α 介导动脉粥样硬化发生机制的研究予以综述。

关键词 肿瘤坏死因子 α ; 动脉粥样硬化; 发生机制

Research Progress of Pathogenesis of Atherosclerosis Induced by Tumor Necrosis Factor α

Zhou Ping¹, Luo Yun², Xing Na³, Lu Shan², Sun Guibo², Sun Xiaobo^{1,2}

(1 Research Center on Life Sciences and Environment Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2 Pharmacology and Toxicology Research Center, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 3 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Atherosclerosis, which is the main consequence of a complicated inflammatory process, has threatened human health seriously. Tumor necrosis factor alpha is a multifunctional cytokine which is regarded to mediate the inflammatory response by activating various signaling pathways. A large number of studies showed that tumor necrosis factor alpha could not only induce the injury of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells, but also induced the migration of monocytes and endothelial cell adhesion and foam cell formation. At the same time, the stability of the plaque may also be affected, tumor necrosis factor alpha crucially involved in the pathogenesis and progression of atherosclerosis. This article made a review on the studies researched on pathogenesis of atherosclerosis due to tumor necrosis factor alpha.

Key Words Atherosclerosis; Tumor necrosis factor alpha; Pathogenesis

中图分类号: R965.1 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.008

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是引发冠心病、脑梗死等的重要因素, 已成为严重威胁人类健康的常见病和多发病。而炎症反应贯穿整个 AS 病理形成过程, 其具有炎细胞浸润、平滑肌细胞增殖迁移、细胞外基质合成降解紊乱及新生血管增多等特征^[1]。且 AS 的形成不仅与血管狭窄程度有关, 还与动脉粥样硬化不稳定斑块的形成、发展、破裂等密切相关, 而炎症状态的活跃程度也已经成为国际上鉴定不稳定斑块的公认指标之一。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 作为一种强效的促炎症性因子, 是介导各种炎症性反应的关键性因子, 大量研究表明, 它与干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6

(IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 以及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等多种细胞因子共同参与动脉粥样硬化, 是 AS 形成过程中的重要因素。近年来, 关于 TNF- α 与 AS 的关系以及其具体作用机制的研究取得较大进展, 我们就 TNF- α 介导 AS 发生机制的研究作一综述。

1 TNF- α 简介

自 1975 年发现从细菌感染的小鼠血清中的一种蛋白类物质对肿瘤细胞具有抑制作用并将其命名为肿瘤坏死因子后, 对其的研究便方兴未艾。TNF- α 是一种主要由激活的单核巨噬细胞和 T 细胞分泌的多肽, 相对分子质量 17000, 由 157 个氨基酸组成,

基金项目: 国家科技重大专项课题, 重大新药创制基金 (编号: 2012ZX09501001-004); 哈尔滨商业大学研究生创新项目 (编号: YJSCX2014-324HSD)

作者简介: 周平 (1990—), 女, 在读硕士研究生, 从事心血管药理学、中药药效物质基础及其作用机制研究, E-mail: zhoup0520@163.com

通信作者: 孙桂波 (1973—), 女, 博士, 教授, 从事中药及天然药物药效物质基础, Tel./Fax: (010) 57833013. E-mail: sunguibo@126.com; 孙晓

波 (1958—), 男, 研究员, 研究方向: 心血管药理学, Tel./Fax: (010) 57833013. E-mail: sun_xiaobo163@163.com

存在形式为二聚体、三聚体和五聚体,其中三聚体为其主要发挥作用的活性形式。人类 TNF- α 基因大小为 2.76 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,与 MHC 紧密连锁,定位于第 6 对染色体短臂上。TNF- α 的主要刺激因素为脂多糖(LPS)、真菌、病毒和 IL-1 等。

体内 TNF- α 的表达具有组织特异性。在生理条件下脾、肝、肺、胸腺及肾脏的组织均有 TNF- α mRNA 的表达;而在脂多糖刺激后,心脏、胰腺、子宫及输卵管等脏器均快速合成表达 TNF- α mRNA 及蛋白质^[2]。TNF- α 还具有双重生物学效应,在浓度较低(10^{-10} mol/L)时,TNF- α 能够促进组织修复及调节炎症反应,引起肿瘤细胞凋亡等;在高浓度($\geq 10^{-8}$ mol/L)时,过量的 TNF- α 产生和释放则会破坏机体的免疫平衡,与其他炎症因子一起产生多种病理损伤^[3]。

2 TNF- α 在动脉粥样硬化发生发展中的作用

研究显示,在血管并发症的机体血浆和动脉血管中,TNF- α 的含量显著升高,且在治疗关节炎患者时,通过抑制 TNF- α ,改善了主动脉的僵硬和颈动脉内中膜的厚度^[4]。中颈动脉内中膜厚度(Intima Media Thickness, IMT)增厚是反映动脉粥样硬化的一种早期的无创性指标,IMT 增厚与冠状动脉粥样硬化有较好的相关性^[5]。提示 TNF- α 深度是参与 AS 病理形成的重要环节。付建玉^[6]在研究 TNF- α 的缺失对小鼠动脉粥样硬化的影响时,以 TNF- α 单基因敲除小鼠(TKO)作为实验组,野生型 C57B6J 小鼠(WT)作为对照组;另构建载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)和 TNF- α 双基因敲除小鼠,以 ApoE 单基因敲除小鼠(AKO)作为对照。通过 2 组实验证明,无论是不易诱发动脉粥样硬化野生型 C57B6J 小鼠,还是易形成动脉粥样硬化的基因工程小鼠,TNF- α 基因的缺失会降低其血脂水平,使炎症反应减轻,并减缓其动脉粥样硬化的形成与发展。这进一步证明了 TNF- α 是一种促进动脉粥样硬化发生发展的细胞因子。

2.1 诱导内皮损伤

内皮细胞是指衬于血管内表面的单层扁平上皮,它不仅能够维持血管结构和功能的稳定,还能够吞噬异物、细菌、坏死和衰老的组织,并参与机体免疫活动。内皮细胞功能异常会导致血管张力的调控能力下降和黏附分子的表达异常,而黏附分子的异常表达会使内皮细胞的黏附性升高,使黏附在血管内皮的单核细胞数量增多并迁移至内皮下间隙进而诱导脂质形成泡沫细胞,促进

动脉粥样硬化斑块的形成,从而诱发动脉粥样硬化。

在动脉粥样硬化的形成中,TNF- α 通过诱导内皮损伤进而发生炎症反应是其重要机制之一。它对内皮细胞的损伤包括以下几点。

1)直接损伤:高浓度的 TNF- α 能造成原代培养的人脐静脉内皮细胞大片脱落和形态改变,表明 TNF- α 对血管内皮细胞具有直接的细胞毒作用^[7]。

2)改变细胞酶类代谢:Vaddi 等^[8]报道,缺血性心脏病患者的血单核-巨噬细胞孵育后 TNF- α 和干扰素分泌量显著高于正常对照组,同时中性粒细胞产生的超氧阴离子也增加,表明单核巨噬细胞分泌的 TNF- α 和 IFN- γ 对中性粒细胞中超氧阴离子的形成过程具有重要作用,因此认为肿瘤坏死因子对血管内皮细胞的损伤作用与其激活中性粒细胞从而导致超氧阴离子产生增加密不可分。

3)促进有丝分裂:TNF- α 能够增加受损内皮细胞的有丝分裂从而使更多的单核细胞聚集使其转换成巨噬细胞,而此过程中又产生了 TNF- α 进而损伤内皮细胞,形成了恶性循环。

4)诱导内皮细胞黏附分子的表达:细胞黏附分子大部分位于细胞膜上的糖蛋白且由细胞表达,它可以介导细胞之间以及细胞和细胞间质之间的反应。

5)诱导 NF- κ B 的活化:NF- κ B 复合体,在正常状态下与 I- κ B 即其抑制蛋白结合在一起存在于细胞质中,当细胞受到 TNF- α , IL-1 等刺激后,I- κ B 激酶激活,使其迅速磷酸化、泛素化后降解,导致 NF- κ B 核转位的发生,引起相关联的靶基因转录激活或转录抑制^[9]。它的激活是炎症的重要发病机理^[10], p65 是 NF- κ B 家族的一种最主要的二聚体亚型,而在人动脉粥样硬化损伤的内皮细胞中也检测到了 P65 的核转位^[11]。

6)诱导细胞凋亡:黄玲等^[12]通过 AnnexinV/PI 双染法,再以流式细胞仪检测,研究了不同浓度 TNF- α 对 HUVEC 凋亡的诱导作用,结果显示 TNF- α 作用于血管内皮细胞可引起内皮细胞凋亡,作用时间较短时(24h)以早期凋亡升高为主。此外,研究还发现,人脐静脉内皮细胞在 TNF- α 刺激下线粒体偶联因子 6 的表达增加^[13],而线粒体偶联因子 6 具有升高血压作用,并在某种程度上反应血管内皮细胞功能^[14]。

2.2 对单核/巨噬细胞的影响

单核细胞的迁移以它与内皮细胞间的相互作用是 AS 形成的早期事件。在 AS 初期,单核细胞在各种细胞因子的作用下进入

血管内膜分化成为巨噬细胞,并进一步摄取脂质形成泡沫细胞,进而堆积成为易损斑块。

TNF- α 能够诱导趋化因子的产生,增加单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)等的表达,MCP-1 能促使单核细胞转移至内皮下并转变成巨噬细胞且激活,巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞进而形成动脉粥样硬化。同时 TNF- α 介导入侵血管内皮细胞的单核细胞相互作用,从而触发细胞外的基质沉积于主动脉血管^[15]。TNF- α 能够通过激活多条通路使得细胞间黏附因子-1(ICAM-1)即 CD54、血管黏附分子-1(VCAM-1)即 CD106 以及 E-选择素(E-selectin)的表达上调,而这些细胞黏附分子可以使单核细胞以及白细胞贴附于内皮细胞并转移至内皮下组织间隙形成巨噬细胞,进而招募脂质诱导动脉粥样硬化。而巨噬细胞受到众多炎症因子及其他方面因素的刺激产生更多的 TNF- α ,导致恶性循环。新近研究显示,细胞外基质的酸碱度微调可以显著影响巨噬细胞分泌 TNF- α 的量,从而影响动脉粥样硬化的发生^[16]。

2.3 对血管平滑肌细胞的影响 血管平滑肌细胞是动脉粥样硬化斑块中纤维帽的最重要成分,而纤维帽的厚度程度直接决定斑块的稳定性,因此血管平滑肌细胞的过度增殖和过度凋亡都会对 AS 的发病产生至关重要的影响。

Shimokawa 等^[17]的研究结果显示 TNF- α 能够使平滑肌细胞的内皮脂肪酶(Endothelial Lipase, EL)表达上调,且呈剂量依赖性。国内学者边云飞等人^[18]通过体外培养血管平滑肌细胞得到了相似结果。随后,体内实验也证实 TNF- α 能够上调大鼠主动脉平滑肌细胞 EL 的表达^[19]。而 EL 深度参与脂蛋白尤其是高密度脂蛋白的代谢,且能够诱导巨噬细胞摄取脂蛋白并与单核/巨噬细胞黏附^[20],在促进动脉粥样硬化的发生、发展中起着重要的作用。TNF- α 可以直接促进血管平滑肌细胞(VSMC)的分裂增殖,且 miR25 在此过程中起到了关键调控作用^[21],此外, TNF- α 可以显著上调 VSMC 对基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和骨桥蛋白基因的表达,通过降解细胞外基质(ECM)和增加细胞黏附蛋白来诱导血管平滑肌细胞从血管中膜向内膜下迁移并增殖^[22]。且 TNF- α 能够显著提高 VSMC 的凋亡信号调节激酶 1(ASK1)蛋白的表达,而 ASK1 的激活在血管重构和 VSMC 增殖形成的血管新生内膜及外膜中不可或缺^[23-24]。此外, TNF- α 还能够与白细胞介素 1 β (IL-1 β)共同作用减少 SMC 增殖并诱导 SMC

早期凋亡的发生,而 SMC 减少也能够导致 ECM 产量降低,进而引起斑块不稳定的发生。

2.4 诱导泡沫细胞形成 泡沫细胞是出现于动脉粥样硬化斑块的标志性病理细胞,它的形成是 AS 发生的早期表现,由血液中的单核细胞和血管种膜平滑肌细胞吸收吞噬氧化性低密度脂蛋白进而形成。脂质条纹以及脂质斑块均由泡沫细胞堆积而成。TNF- α 能够通过下调 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)的表达量进而使巨噬细胞内的胆固醇含量增加促进泡沫细胞的形成。泡沫细胞形成后能够继续分泌包括 TNF- α 在内的细胞因子,成为动脉粥样硬化形成的早期事件,而泡沫细胞分泌 TNF- α 的量也已成为判定动脉粥样硬化发病机制和形成程度的指标之一^[25]。

2.5 与斑块稳定性的关系 因易损斑块即不稳定性斑块的破裂可直接导致血栓的形成而引起临床急性突发症状的产生,易损斑块的发生发展已经成为研究动脉粥样硬化的热点之一。TNF- α 与其他炎症因子如 MMP-1, IL-6, IL-18 等一道能够直接增加斑块的不稳定性,甚至诱导动脉粥样硬化斑块发生破裂和出血,导致冠心病等相关疾病的突发。相关研究^[26]证明 TNF- α 在不稳定斑块巨噬细胞中的表达量远高于稳定斑块巨噬细胞的表达量,而在正常冠状动脉中表达量十分微少。提示 TNF- α 能够促进动脉粥样硬化斑块的形成并诱导稳定斑块不稳定的发生。

3 TNF- α 介导 AS 的相关分子机制研究

3.1 TNF- α 诱导凋亡及炎症反应的相关信号通路研究 TNF- α 的两种受体均为 I 型跨膜蛋白,分别为相对分子质量 55kD 的肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)和相对分子质量 75kD 的肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)。此二种受体细胞外区域氨基酸序列结构相似,而胞内区域结构截然不同,介导着不同的信号转导机制。

由 TNFR1 介导的主要信号通路有:

1)当 TNF- α 识别配体 TNFR1 并与其结合后,死亡静息域(SODD)从 TNFR1 上脱落游离下来,肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白(TRADD)被招募到受体上并进一步与肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TRAF2)和受体相互作用蛋白(RIP)结合,形成 TRADD-TRAF-RIP1 复合物。随后该复合物游离下来,激活半胱天冬酶-8(caspase-8)以及半胱天冬酶-3(caspase-3)引发细胞凋亡。有报道显示在内皮细胞和心肌细胞中通过启动该程序诱导细胞凋亡^[27]。

2) TNF- α 与 TNFR1 结合能够激活核转录因子 (NF- κ B) 的经典通路来发挥促炎和免疫作用。即通过诱导 NF- κ B 抑制因子 (I κ B) 的磷酸化并使其降解,使 NF- κ B 活化后转移至细胞核内进而介导一系列蛋白的转录,激活包括 TNF- α 在内的促炎因子。此外,新近研究表明,TNF- α 在人脐带静脉血管内皮细胞中能够诱导还原型辅酶 II 氧化酶 4 (Nox4) 产生活性氧 (ROS),通过氧化应激进而激活 NF- κ B 发生炎症反应^[27]。

3) TNFR1 还能激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 (PI3K/AKT),参与细胞的增殖、分化、凋亡和炎症反应^[28-29]。

与 TNFR1 相比,TNFR2 受体激活的相关通路目前研究较少。TNFR2 也可以招募 TRAF2 和两种细胞凋亡抑制蛋白 (Ciap1 和 Ciap2) 并与红细胞转酮醇酶 (Etk) 结合。有研究显示,TNFR2 基因敲除的心肌中几乎没有 Etk 信号的激活,提示 Etk 的磷酸化可以激活 TNFR2 信号通路^[30]。在内皮细胞中,TNFR2 的激活启动了 TNFR2、Etk 和血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 复合物,进而诱导 Etk 和 VEGFR2 的磷酸化导致 PI3K 的激活,通过 PI3K/Akt 通路在内皮细胞中表现为抗坏死和抗凋亡作用^[31-32]。此外,活化的 TNFR2 还能够激活磷酸化的细胞外信号调节激酶 (ERK),使并使其下游蛋白激活发生级联反应^[33]。

3.2 TNF- α 诱导的自噬在 AS 中的作用 自噬作为一种真核细胞降解和再循环其包浆内物质的一种生命现象,是区别于坏死和凋亡的一种死亡形式。近年来自噬在 AS 中的作用引起众多学者关注,且研究表明,自噬参与且调控 AS 的发生和发展^[34]。血管内皮细胞的适度自噬能够保护其免受危险因素的侵害,而细胞的过度自噬或自噬不足都会诱导 AS 的发生。血管平滑肌细胞自噬一方面可抑制其增殖迁移,减缓 AS 的发展,另一方面可减少易损斑块纤维帽区和交界区血管平滑肌细胞数目,减少 ECM 分泌量,促进斑块破裂。且易损斑块中巨噬细胞的自噬异常会导致斑块的扩大,影响血栓的形成。TNF- α 能够诱导多种细胞发生自噬,但也有研究表明一定浓度的 TNF- α 能够促进自噬相关基因 SQSTM1/P62 的积累进而抑制自噬发生^[35]。目前关于 TNF- α 诱导的自噬与 AS 的关系研究甚少,并没有明确界定。但有报道显示,在单核/巨噬细胞自噬发生时,TNF- α 等炎症因子的水平升高,提示一定浓度的 TNF- α

可能诱导单核/巨噬细胞的自噬行为,并成为其诱导炎症病变、诱发 AS 的致病机理之一^[36]。然而另有研究显示^[37],抑制去乙酰化酶 SIRT1 基因活性,TNF- α 表达量上调的同时,NF- κ B 通路激活,单核细胞的自噬受到抑制,导致动脉粥样硬化加重,提示 TNF- α 可能作用于单核/巨噬细胞并通过抑制自噬进而诱导 AS 的发展。血管内皮细胞中微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3B, MAP1LC3B) 表达上调的同时,TNF- α 含量降低,提示 TNF- α 可能参与内皮细胞自噬进而诱导炎症反应引发 AS^[38]。TNF- α 可通过上调 MAPLC-3 和自噬基因 Beclin-1 的表达而诱导 VSMC 自噬^[39]。然而目前尚未见针对于 TNF- α 诱导的自噬在 AS 中的确切作用。因此,TNF- α 诱导的自噬在 AS 中的作用究竟是保护还是加重以及其量效关系,均有待于进一步研究和探讨。

4 药物在 TNF- α 诱导的 AS 中的干预研究

目前临床上抗 AS 的药物种类繁多,均能在一定程度上干预 TNF- α 等炎症因子的表达,且对 TNF- α 诱导的 AS 起到预防或治疗的作用。他汀类药物是临床上治疗动脉粥样硬化中调节血脂类的首选药物,相关报道表明阿托伐他汀可以通过降低 TNF- α 的水平从而达到抗 AS 的目的^[40]。大蒜素作为一种代表性的抗血小板类动脉粥样硬化干预药物,可有效降低血管内皮细胞中 TNF- α 含量进而防止白细胞等与血管内皮细胞黏附^[41]。近年来研究较多的大豆异黄酮类药物可通过扩展血管运动达到抗 AS 的目的,而研究发现其发挥作用的机理也与抑制 TNF- α 等炎症因子的表达密不可分^[42]。由于 AS 的成因与低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化修饰密切相关,因此抗氧化剂在治疗 AS 时应用较为广泛,丙丁酚作为一种代表性的合成型抗氧化剂不仅能够使 LDL 对氧化的敏感性降低,有效抑制 LDL 和高密度脂蛋白 (HDL) 的氧化作用,且能够显著下调 AS 模型小鼠细胞中 TNF- α 的含量^[43]。钙离子拮抗剂是通过阻滞钙通道来降低血压、血脂,抗 AS 的一种化学制剂,以硝苯地平、拉西地平等为代表的该类药物既能够抑制平滑肌收缩从而扩张血管,同时又能够减弱 TNF- α 诱导的心肌细胞凋亡^[44]。此外,中医药类药物如心脑血管康、脑心舒、复方丹参滴丸等具有多靶点多途径,不良反应较轻等优点,而大量研究表明,该类物质及其有效成分均可以调控 TNF- α 的表达并通过抑制炎症发展治疗 AS^[4,45]。

5 总结及展望

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, TNF- α 作为一种强效的促炎症因子, 还参与细胞凋亡、自噬等多种细胞行为。TNF- α 由单核-巨噬细胞产生后作用于血管内皮细胞通过多重路径诱导其损伤, 并诱导单核细胞与内皮的黏附及向内皮下间隙转移, 进而形成平滑肌细胞源性泡沫细胞和巨噬细胞源性泡沫细胞, 且能够促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移和凋亡, 影响动脉粥样硬化斑块稳定性。TNF- α 在动脉粥样硬化的发生发展中起着至关重要的作用, 能够协同其他多种炎症因子诱导 AS 的发病以及加重过程。它的表达量在一定程度上反应动脉粥样硬化的发展程度。且临床上常用的各种类型抗 AS 的药物均在一定程度上下调 TNF- α 的表达。因此, 通过检测 TNF- α 的含量可能成为评判动脉粥样硬化的一种生理指标, 减少 TNF- α 的产生以及通过药物抑制其作用有望成为预防和治疗动脉粥样硬化的一条途径。此外, TNF- α 诱导的细胞凋亡以及炎症反应的分子机制较为明了, 为临床寻找可能的抗 AS 的相应靶点及方法奠定了基础。自噬作为近年来医药领域的研究热点, 其过程广泛发生在血管内皮细胞, 平滑肌细胞及巨噬细胞中, 并参与 AS 的发生发展, TNF- α 与以上多种细胞自噬密切相关, 然而关于 TNF- α 在各种细胞自噬中的具体作用以及与动脉粥样硬化的确切关系研究尚未完全阐明, 因此, 深入探讨 TNF- α 诱导的自噬与 AS 的关系及作用机制具有十分重要的意义, 通过调节 TNF- α 来调控自噬进而预防和治疗动脉粥样硬化具有广阔的研究前景。

参考文献

- [1] Wen Cheng, Yu xia Zhao, Shuang xi Wang. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vascular inflammation and atherosclerosis: A protector or culprit? [J]. Vascular Pharmacology, 2014, 63(3): 135-144.
- [2] Yokoyama, Vaca L, Rossen RD, et al. T. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart [J]. J Clin Invest, 1993, 92(5): 2303-2312.
- [3] 吕志敢, 郭政. 肿瘤坏死因子的研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(3): 311-314.
- [4] Angel K, Provan SA, Fagerhol MK. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study [J]. Am J Hypertens, 2012, 25(6): 644-650.
- [5] 寿广丽, 蔡鑫. 肿瘤坏死因子- α 与原发高血压关系研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(3): 430-432.
- [6] 付建玉. TNF- α 缺失对小鼠动脉粥样硬化影响的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [7] Shan Wu, Hui Xu, Jin yong Peng, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF-a-induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. Biochimie, 2015, 110: 62-72.
- [8] Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, et al. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation [J]. Circulation, 1994, 90(2): 694-699.
- [9] Wei Song, Zhen Yang, Ben He. Bestrophen 3 Ameliorates TNF α -Induced Inflammation by Inhibiting NF- κ B Activation in Endothelial Cells [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111093.
- [10] Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells [J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 375-382.
- [11] Chatterjee A, Sharma A, Chen M, et al. The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113480.
- [12] 黄玲, 朱锦锦, 邝枣园, 等. 黄芩苷对 TNF- α 诱导血管内皮细胞损伤的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 13-16.
- [13] Ye ZB, Li ZL, Song SD, et al. Effect of rosiglitazone on tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear factor-kappa B and coupling factor 6 expressions in human umbilical vein endothelial cells [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2008, 28(9): 1642-1645.
- [14] Tanaka M, Osanai T, Murakami R, et al. Effect of vasoconstrictor coupling factor 6 on gene expression profile in human vascular endothelial cells: enhanced release of asymmetric dimethyl arginine [J]. J Hypertens, 2006, 24(3): 489-497.
- [15] Gerthoffer WT. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Cell Migration [J]. Circulation Research, 2007, 100(5): 607-621.
- [16] Gerry AB, Leake DS. Effect of low extracellular pH on NF- κ B activation in macrophages [J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 537-544.
- [17] Shimokawa Y, Hirata K, Ishida T, et al. Increased expression of endothelial lipase in models of hypertension [J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(3): 594-600.
- [18] 边云飞, 成丽英, 杨晓静, 等. 阿托伐他汀对肿瘤坏死因子 α 诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞内皮脂肪酶表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(12): 957-960.
- [19] 杨晓静, 成丽英, 边云飞, 等. 白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 对大鼠主动脉平滑肌细胞内皮脂肪酶表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(3): 181-184.
- [20] Wu S, Xu H, Peng J, Wang C, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. Biochimie, 2015, 110: 62-72.
- [21] Qi L1, Zhi J1, Zhang T, et al. Inhibition of microRNA-25 by tumor

- necrosis factor α is critical in the modulation of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4353-4358.
- [22] Wang Y, Li M, Xu Y, et al. Tumor necrosis factor- α regulates matrix metalloproteinase-2 expression and cell migration via ERK pathway in rat glomerular mesangial cells[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(9):1060-1068.
- [23] Nagai H, Noguchi T, Takeda K, et al. Pathophysiological roles of ASK1-MAP kinase signaling pathways[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2007, 40(1):1-6.
- [24] Izumi Y, Kim S, Yoshiyama M, et al. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in injured artery and its critical role in neointimal hyperplasia[J]. *Circulation*, 2003, 108(22):2812-2818.
- [25] Wang YS, Li XJ, Zhao WO. TREM-1 is a positive regulator of TNF- α and IL-8 production in U937 foam cells[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2012, 12(2):94-101.
- [26] 尹慧. Cav-1, MMP-1, TNF- α 与人冠状动脉粥样硬化斑块形成和发展的关系的初级研究[D]. 大连:大连医科大学, 2012.
- [27] Xia F, Wang C, Liu Q, et al. Luteolin protects HUVECs from TNF- α -induced oxidative stress and inflammation via its effects on the Nox4/ROS-NF- κ B and MAPK pathways[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(8):768-783.
- [28] Petra Kleinbongard, Gerd Heusch, Rainer Schulz. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 127(3):295-314.
- [29] Wioletta Olejars, Dorota Bryk, Danuta Zapolska-Downar. Mycophenolic acid attenuates the tumour necrosis factor- α -mediated proinflammatory response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- κ B and ROS pathways[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):54 - 64.
- [30] Al-Lamki RS, Brookes AP, Wang J, et al. TNF receptors differentially signal and are differentially expressed and regulated in the human heart[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(12):2679-2696.
- [31] Zhang R, Xu Y, Ekman N, Wu Z, et al. EtK/Bmxtrans activates vascular endothelial growth factor 2 and recruits phosphatidylinositol 3-kinase to mediate tumor necrosis factor-induced angiogenic pathway[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(51):51267-51276.
- [32] Zhou Z, Gengaro P, Wang W, et al. Role of NF- κ B and PI 3-kinase/Akt in TNF- α -induced cytotoxicity in microvascular endothelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4):F932-941.
- [33] Defer N, Azroyan A, Pecker F, et al. TNFR1 and TNFR2 signaling interplay in cardiac myocytes[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(49):35564-35573.
- [34] Razani B, Feng C, Coleman T. Autophagy links inflammation to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4):534-544.
- [35] Opperman CM, Sishi BJ. Tumor necrosis factor alpha stimulates p62 accumulation and enhances proteasome activity independently of ROS[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2015, 31(2):83-94.
- [36] Qin Y, Zhou ZW, Pan ST. Graphene quantum dots induce apoptosis, autophagy, and inflammatory response via p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B mediated signaling pathways in activated THP-1 macrophages[J]. *Toxicology*, 2015, 327(2):62-76.
- [37] Takeda-Watanabe A, Kitada M, Kanasaki K, et al. SIRT1 inactivation induces inflammation through the dysregulation of autophagy in human THP-1 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(1):191-196.
- [38] Ming-liang Chen, Long Yi, Xin Jin, et al. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10):1877.
- [39] Jia G, Cheng G, Gangahar DM. Insulin-like growth factor-1 and TNF- α regulate autophagy through c-jun N-terminal kinase and Akt pathways in human atherosclerotic vascular smooth cells[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2006(84):448 - 454.
- [40] Zhang Y1, Zhang YM, Liang P. Impacts of atorvastatin and tinidazole on cardiac muscle inflammation factors of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and metalloproteinase-2 of experimental rabbits with atherosclerosis and periodontitis[J]. *Zhong hua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(8):610-613.
- [41] Liu DS, Gao W, Liang ES. Effects of allicin on hyperhomocysteinemia-induced experimental vascular endothelial dysfunction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3):163-169.
- [42] Gui yuan Ji, Yu pei Zhang, Qin he Yang. Genistein Suppresses LPS-Induced Inflammatory Response through Inhibiting NF- κ B following AMPK Activation in RAW 264.7 Macrophages[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(12):e53101.
- [43] Zhu H, Jin X, Zhao J. Probucol protects against atherosclerosis through lipid-lowering and suppressing immune maturation of CD11c + dendritic cells in STZ-induced diabetic LDLR $^{-/-}$ mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(6):620-627.
- [44] Qiu-Lin Wang, Lei Zhao, Na Feng. Lacidipine attenuates TNF- α -induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *Cytokine*, 2015, 71(1):60-65.
- [45] Xu H, Wang D, Peng C. Rabbit sera containing compound danshen dripping pill attenuate leukocytes adhesion to TNF- α -activated human umbilical vein endothelial cells by suppressing endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression through NF- κ B signaling pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(4):323-332.

(2015-06-29 收稿 责任编辑:洪志强)