

固有免疫应答与动脉粥样硬化关系的研究进展*

赵国军 唐朝克**

(南华大学心血管病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001)

摘要 固有免疫应答在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展中起重要作用。固有免疫应答细胞, 包括单核/巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和树突状细胞, 是机体抵御微生物和异物入侵的第一道防线。这些细胞广泛参与 As 中泡沫细胞形成、斑块内基质降解、细胞凋亡、血管新生和斑块破裂等事件。模式识别受体是免疫细胞上识别病原体(或某些内源性成分)相关分子模式的一类受体分子, 包括 Toll 样受体和 NOD 样受体, 介导固有免疫应答反应。Toll 样受体在固有免疫应答细胞中具有不同程度的表达, 在 As 中具有不同的作用, 如 TLR2 和 TLR4 对 As 起促进作用, 而 TLR3 具有 As 保护作用。NLRP3 炎性体与动脉血管壁的早期损伤有关。对固有免疫应答细胞及模式识别受体在 As 形成中的作用进行深入研究, 不仅有助于理解 As 的形成过程, 而且还能为临床上防治心血管类疾病提供了新的治疗靶点和诊断指标。

关键词 动脉粥样硬化, 固有免疫应答细胞, Toll 样受体, NOD 样受体

学科分类号 R363

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00466

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是血管壁的慢性炎症性疾病, 免疫应答在 As 的发生、发展和血栓形成等过程中起着重要作用^[1-3]。免疫应答可分为固有免疫(非特异性免疫)和获得性免疫(特异性免疫)。现代免疫学认为, 固有免疫是机体在长期的种系发育与进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能, 是宿主抵御病原微生物入侵的第一道防线。越来越多的证据显示固有免疫应答与多种疾病包括 As 密切相关, 本文从固有免疫应答细胞和模式识别受体两个方面对固有免疫应答与 As 的关系做一综述。

1 固有免疫应答细胞与动脉粥样硬化

固有免疫应答细胞是指参与固有免疫的细胞, 包括单核/巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和树突状细胞等。这些细胞对 As 的发生发展以及斑块的破裂起重要作用(表 1)。

1.1 单核/巨噬细胞与动脉粥样硬化

巨噬细胞来源的泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块脂质条纹期的标志, 而巨噬细胞则来源于血液中的单核细胞^[4]。在炎性刺激如高胆固醇血症、高血糖

或高血压诱导下, 内皮细胞表达黏附分子如血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)和 P-选择素, 介导血液内的单核细胞黏附在内皮细胞上^[5-6]; 趋化因子, 如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), 可结合到单核细胞表面, 促进单核细胞穿过内皮, 进入内皮下层, 反之, 小鼠敲除 MCP-1 后, 能明显减少单核细胞聚集而降低 As^[7]。单核细胞迁移过程中, 同时释放基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 降解内皮基底膜中的 IV 型胶原, 利于其进入血管内皮下层^[8]。

在血管内皮下层, 单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的作用下, 变为成熟的巨噬细胞^[9]。M-CSF 同时激活巨噬细胞表达清道夫受体(scavenger receptor, SR), 如 CD36、CD68、CXC 趋化因子

* 国家自然科学基金资助项目(81200218, 81070220, 81170278)。

** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281853, E-mail: tangchaok@qq.com

收稿日期: 2012-10-11, 接受日期: 2012-12-18

Table 1 The roles of innate immune cells in atherosclerosis
表 1 固有免疫应答细胞在 As 中的作用

固有免疫应答细胞	表达或分泌的细胞因子	在 As 中的作用
单核 / 巨噬细胞	MMP-9	降解基底膜中的Ⅳ型胶原, 利于细胞进入血管内皮下层
	CD36、CD68、CXCL16、LOX1、SR-A 和 SR-B	介导巨噬细胞胞质吞噬周围脂质, 从而变成泡沫细胞
	M-CSF	促进 TLRs 的表达, 直接诱发炎症反应
	TNF-α、IL-1β	加重单核细胞的聚集和斑块的发展
	MMP-1、MMP-8、MMP-9 和 MMP-13	导致胶原溶解, 斑块破裂
肥大细胞	组织蛋白酶 S 和组织蛋白酶 K	促细胞外基质降解, 斑块破裂
	IFN-γ、IL-6	影响组织蛋白酶和 MMPs 活性, 促进斑块发展和破裂
	MMP-1 和 MMP-9	导致胶原溶解, 斑块破裂
	类糜蛋白酶	促进 pro-MMP-2 和 -9 变成其活化形式; 催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 增加血管紧张度; 抑制平滑肌增殖与胶原形成, 诱导细胞凋亡
	FGF	促斑块内血管生成
	TNF-α	促斑块内细胞凋亡
	类胰蛋白酶	消化 LDL 中的 ApoB, 促进平滑肌纤维和巨噬细胞摄取 LDL, 形成泡沫细胞; 消化 ApoE 和类胰蛋白酶降解 HDL, 抑制细胞胆固醇流出和逆向转运
	组胺	诱导动脉内皮细胞和血管平滑肌纤维组织因子表达, 促进斑块破裂
	IFN-γ, TNF-α, GM-CSF	参与斑块的形成
	穿孔素	杀伤斑块内病毒感染细胞
中性粒细胞	NGAL	抑制 MMP-9 失活, 促进斑块破裂
	髓过氧化物酶	促进内皮细胞凋亡, 组织因子表达增加, 泡沫细胞形成以及斑块扩大
	Mac-1	促进中性粒细胞与血管黏附
	蛋白酶	增加斑块的不稳定性
树突状细胞	IFN-γ, 组织因子和 CXCL1 等	增加中性粒细胞的聚集
	IFN-α	调节血管平滑肌细胞的数目, 从而加重内膜斑块的面积

配体 16(CXC chemokine ligand 16, CXCL16)、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-type oxidized low-density lipoprotein receptor 1, LOX1)、SR-A 和 SR-B 等^[10]。SR 介导巨噬细胞胞质吞噬周围脂质, 变成泡沫细胞^[11]。另外, M-CSF 也能明显促进模式识别受体 TLRs 的表达, 从而直接诱发炎症反应^[12]。巨噬细胞主要通过两种重要的细胞因子促进炎症反应, 即肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素 1β(Interleukin-1β, IL-1β), 这两种细胞因子均可诱导黏附分子如 VCAM-1、趋化因子如 MCP-1、生长因子如 M-CSF 以及蛋白酶如 MMPs 的表达, 从而加重单核细胞的聚集和斑块的发展^[10]。载脂蛋白 A- I (apoA- I)是高密度脂蛋白的主要成分, 近年的研究发现 apoA- I 可抑制巨噬

细胞释放炎症因子 TNF-α 和 IL-1β, 因此具有抗炎功能。本课题组的深入研究发现, apoA- I 的抗炎功能, 一方面可能是 apo A- I 与 ABCA1 结合后, 促进了 TNF-α 和 IL-1β mRNA 降解^[13], 另一方面可能与 CD40 促炎信号通路的抑制有关^[14]。

晚期斑块内富含巨噬细胞而平滑肌纤维稀少, 以 I 型和 III 型胶原为主的纤维帽覆盖在斑块的表面。巨噬细胞所产生的炎症因子一方面限制平滑肌纤维产生胶原, 另一方面加速纤维帽的破坏, 从而导致斑块破裂, 并产生严重的并发症。并且, 巨噬细胞在 T 淋巴细胞所产生的 CD40L 和 IL-1 的作用下, 释放间质胶原酶, 如 MMP-1、MMP-8、MMP-9 和 MMP-13 等, 导致胶原溶解, 是斑块破裂的主要原因^[15]。另外, 巨噬细胞产生的组织蛋白

酶 S 和组织蛋白酶 K, 也参与斑块的最终形成和破裂^[16].

1.2 肥大细胞与动脉粥样硬化

在人冠脉尸解样本中发现, 肥大细胞的数目与其临床表现的严重性成正比^[17]. 在肥大细胞缺失的小鼠模型中发现, 斑块面积和脂质沉积明显减少, 斑块内巨噬细胞和 T 细胞数目下降, 但胶原含量和纤维帽增加, 肥大细胞的致动脉粥样硬化作用与其分泌的干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ) 和 IL-6 有关^[18]. 此外, 血管外膜的损伤亦可活化肥大细胞, 加剧 As, 并伴随斑块内出血、巨噬细胞凋亡、血管通透性增加以及更多的白细胞募集; 使用肥大细胞稳定剂色甘酸二钠(disodium chromoglycate), 则可逆转上述由肥大细胞脱颗粒所导致的斑块内事件^[19]. 这些实验说明肥大细胞可能参与 As 斑块的形成与破裂.

肥大细胞参与 As 的机制与其分泌的多种细胞因子有关. 除分泌 IFN- γ 和 IL-6 以外, 肥大细胞也可产生一定的 MMPs, 包括 MMP-1 和 MMP-9; 同时, 肥大细胞产生的类胰蛋白酶(trypsin)和类糜蛋白酶(chymase)能激活人 MMPs. 在颈动脉内膜切除术的标本中, MMP-1、MMP-3 和脱颗粒的肥大细胞共同表达在斑块的肩部^[20-21]. 类糜蛋白酶也能促进 pro-MMP-2 和 -9 变成其活化形式^[22]. 这些结果提示, 肥大细胞可以通过 MMPs 促进 As 斑块破裂. 肥大细胞分泌的类糜蛋白酶的功能类似血管紧张素转换酶, 催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 增加斑块内的血管紧张度^[23]. 活化的肥大细胞可通过类糜蛋白酶介导的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)失活, 以及 TNF- α 介导的凋亡促进斑块蚀损. 类糜蛋白酶能抑制平滑肌纤维增殖与胶原形成, 并诱导平滑肌细胞凋亡^[24]. 类胰蛋白酶还可消化 LDL 中的 ApoB, 可导致平滑肌纤维和巨噬细胞摄取 LDL, 促进泡沫细胞的形成^[25]. 肥大细胞也能通过类胰蛋白酶消化 ApoE 和 HDL, 抑制细胞胆固醇流出和逆向转运^[26]. 肥大细胞可分泌成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF), FGF 是一种促血管生成的细胞因子, 可随着 As 的发展而增加, 提示肥大细胞在斑块内血管发生中发挥重要作用^[27]. 此外, 肥大细胞内丰富的组胺可以诱导动脉内皮细胞和血管平滑肌纤维组织因子表达, 促进斑块破裂, 导致急性冠脉综合症发生^[28].

1.3 自然杀伤细胞与动脉粥样硬化

自然杀伤(nature killer, NK)细胞在机体天然免疫应答过程中起重要作用, 尤其是在抗病毒免疫方面. 与同是骨髓起源的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞不同, NK 细胞在发育中不需要抗原受体基因重排, 也不表达 T 细胞受体或表面抗原. NK 细胞表面的受体分为两类, 抑制性表面受体和活化性表面受体^[29]. 抑制性受体如 Ly49A 特异结合靶细胞上的 MHC I 类分子, 从而阻止 NK 细胞激活. 不能表达 MHC I 类分子的细胞, 如病毒感染的细胞, 则易于受到 NK 细胞攻击^[30].

研究发现, 在斑块的肩部包含少量的 CD56⁺NK 细胞. 由于斑块内存在大量的炎症因子, 如 IFN- α/β 、IL-12、IL-15 和 IL-18, 这些因子都能激活 NK 细胞, 活化的 NK 细胞反过来又可以分泌大量的细胞因子和生长因子, 像 IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF, 因此推测 NK 细胞可能参与了斑块的形成. NK 细胞可通过穿孔素发挥其自然杀伤作用, 杀灭斑块内病毒感染的细胞^[30]. 动物实验证实, LDLR^{-/-}小鼠转染 Ly49A, 阻止 NK 细胞激活后, 小鼠的斑块面积会明显减少^[31]. 这些实验说明, As 斑块内的确存在 NK 细胞, 而且在斑块的形成中可能起重要作用.

1.4 中性粒细胞与动脉粥样硬化

斑块内出血是形成动脉粥样硬化血栓的重要环节, 对人颈动脉切除术标本的分析表明, 内出血也是中性粒细胞进入斑块的主要途径^[32]. 虽然在动脉粥样硬化病灶中的中性粒细胞数目较少, 但对斑块的成分分析显示, 中性粒细胞的颗粒内含物, 如弹性蛋白酶和髓过氧化物酶等, 可在斑块中出现. 髓过氧化物酶可产生次氯酸, 促使内皮细胞凋亡, 组织因子表达增加以及斑块扩大; 髓过氧化物酶也能导致 LDL 硝化和脂质过氧化, 利于巨噬细胞吞噬这些修饰的 LDL 颗粒, 从而变成泡沫细胞^[33]. 另外, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)与 MMP-9 形成异源二聚体, 抑制 MMP-9 失活, 因此可促进 MMP-9 的蛋白酶活性, 使其降解基质的能力增强.

虽然斑块内出血是中性粒细胞进入斑块的主要途径, 但通过黏附穿越内皮细胞进入内皮下层也是其进入斑块的途径之一. 血液在经过血管分叉处或斑块之后, 可产生涡流, 导致低剪切应力, 这有利

于白细胞与内皮细胞之间相互作用。正常中性粒细胞表面仅有少量黏附分子 Mac-1 表达, 在病理情况下, 趋化因子的作用使中性粒细胞表面 Mac-1 表达量增加, 与内皮细胞表达的 P- 选择素结合, 从而促进中性粒细胞与血管黏附^[34]。黏附的中性粒细胞可分泌大量的蛋白酶, 增加斑块的不稳定性; 同时也分泌 IFN- γ 、组织因子和 CXCL1 等趋化因子, 进一步增加中性粒细胞的聚集, 从而形成恶性循环^[35]。

1.5 树突状细胞与动脉粥样硬化

在 As 斑块内常可见树突状细胞(dendritic cells, DCs), 尤其是易破裂斑块的肩部区域^[36]。氧化 LDL(oxLDL)刺激内皮细胞产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), GM-CSF 可增加 DCs 的黏附及迁移, 从而调控斑块内 DCs 的数目^[37]。DCs 在不同的组织有不同的亚型、不同的表面标志和细胞因子谱, 这些差异确保其功能与所在组织的免疫功能一致。浆细胞样树突状细胞(pDCs)可特异性地感知细菌和病毒产物, 并能大量分泌 IFN- α 。在动脉粥样硬化斑块内, pDCs 通过分泌 IFN- α 可调节血管平滑肌细胞的数目, 从而加重内膜斑块的面积。研究发现, 高胆固醇血症可阻止 DCs 从周围组织迁出, 从而使其在周围组织内发挥促免疫反应的作用, 如激活效应性的 CD4⁺T 细胞, 这与巨噬细胞不同, 因为 DCs 在动脉粥样硬化斑块内仍保持抗原提呈功能^[38], 因此 DCs 可能是动脉粥样硬化斑块内联系固有免疫和获得性免疫的枢纽。

2 模式识别受体与动脉粥样硬化

固有免疫应答的主要特点是固有免疫细胞表面或胞内的受体可识别多种“非己”异物共同表达的模式分子, 经特殊的信号转导途径表达效应分子以产生免疫效应^[39]。这种存在于固有免疫细胞并能识别病原微生物或凋亡宿主细胞的某些共有的特定分子结构的受体称为模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)。PRRs 激活后, 启动细胞内信号, 导致促炎因子和趋化因子产生, 进而诱导炎症反应^[40]。哺乳动物有两类主要的 PRRs: 一类是 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs); 另一类是含有核苷酸结合寡聚域 (nucleotide-binding oligomerisation domain, NOD) 的 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs)^[18, 41]。

2.1 TLRs 信号途径与动脉粥样硬化

目前发现人类 TLRs 家族成员至少有 10 个, TLR1、2、4、5 和 6 存在于细胞膜上, 其余几种存在于胞质中^[42]。TLRs 主要由位于胞膜外区富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)的结构域和胞内的 TIR 结构域组成, LRR 主要功能是与配体识别并结合, TIR 结构域则是启动下游信号传导的关键。TLRs 主要诱导两个主要的下游信号通路: 核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)和干扰素调节因子(interferon response factor, IRF)通路。

除了 TLR3 以外的 TLRs 信号转导途径都有衔接蛋白髓样分化因子 88(myeloid different factor 88, MyD88)的参与, 可活化 NF- κ B 通路。因此 MyD88 在 TLRs 促 As 中发挥重要作用, 实验研究也发现, 阻断 MyD88 通路后, 主动脉 As 斑块面积降低约 60%, 斑块内巨噬细胞的含量下降约 75%, 同时伴随炎症因子水平的下降^[43-45]。MyD88 依赖性信号通路募集 IL-1 受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK), IRAK 磷酸化后与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumour necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)结合, 活化的 TRAF6 磷酸化 I κ B 激酶(IKK), 进而活化 NF- κ B, 启动炎症因子转录(图 1)。MyD88 非依赖性信号途径则通

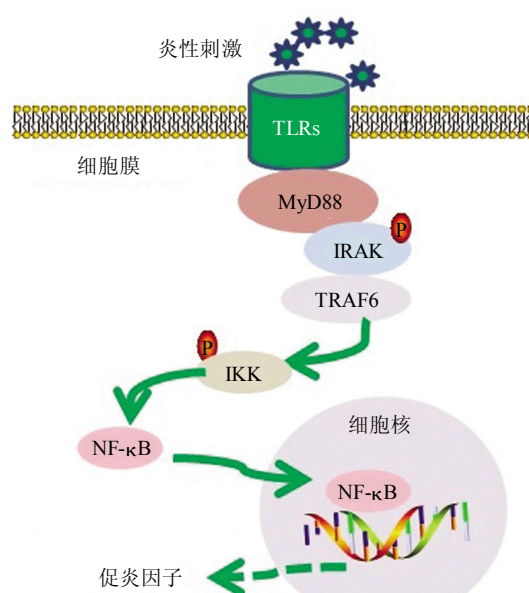


Fig. 1 MyD88-dependent TLRs signal transduction pathway

图 1 MyD88 依赖性 TLRs 信号转导途径

→: 信号通路; ---→: 基因转录; TLRs: Toll 样受体; MyD88: 髓样分化因子 88; IRAK: IL-1 受体相关激酶; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; IKK: I κ B 激酶; NF- κ B: 核因子 κ B。

过 IFN- β 诱导连接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- β , TRIF) 和 TRIF 相关接头分子 (TRIF-related adaptor molecule, TRAM), 同时激活 NF- κ B 和 IRF, 诱导相关靶基因合成^[46-47] (图 2). 我们的实验证实, 抑制 NF- κ B 活化后, 可明显增加 ABCA1 的表达, 从而减少巨噬细胞脂质蓄积, 其作用机制与 TLR4 表达下降有关^[48-49], 说明 TLR4 信号可能参与 As 的进展.

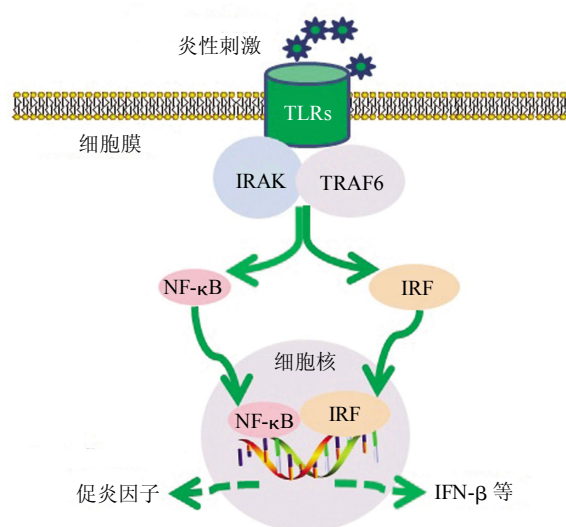


Fig. 2 MyD88-independent TLRs signal transduction pathway

图 2 MyD88 非依赖性 TLRs 信号转导途径

→: 信号通路; ---→: 基因转录; TLRs: Toll 样受体; IRAK: IL-1 受体相关激酶; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; IRF: 干扰素调节因子; NF- κ B: 核因子 κ B.

在 As 中, 不同细胞 TLRs 表达的程度不同, 单核细胞、巨噬细胞、泡沫细胞、树突状细胞、平滑肌细胞和 B 淋巴细胞均可表达 TLR2 和 TLR4^[50]. 人和小鼠 As 中的 TLR1、TLR2 和 TLR4 主要表达在巨噬细胞和内皮细胞, 而在小鼠斑块中, 巨噬细胞只表达 TLR4. ApoE^{-/-}小鼠血液中的单核细胞可检测到 TLR2 和 TLR4 表达, 从急性冠脉综合征患者血液中提取的单核细胞上也得到了同样的结果^[51]. TLR4 在 As 中的作用最早是在 C3H/HeJ 小鼠中发现, 该小鼠含有一个 TLR4 胞内成分的错义突变, 因此该小鼠不易产生 As^[52]. 相应的, 在 ApoE^{-/-}小鼠特异性地敲除 TLR4 能使总 As 斑块面积降低 24%, 巨噬细胞浸润也明显下降, 但敲除 CD14 (TLR4 的辅因子), 并不能影响 ApoE^{-/-}小鼠

As 的进程^[43]. 我们的研究也发现, 敲除 TLR4 后, 慢性应激对 As 的促进作用明显减轻, 同时 TNF- α 和 IL-1 β 的表达下降^[53]. LDLR^{-/-}小鼠敲除 TLR2 能缩小斑块面积 1/3 到 2/3, 同时降低巨噬细胞凋亡率^[43]. 相反, 体内同时转染 TLR2 和 TLR4 导致 As 的形成加速^[54]. 临床观察发现, 单核细胞表达 TLR2 和 TLR4 与心绞痛和急性心肌梗死有关^[55]. LDLR^{-/-}小鼠移植 TLR2^{-/-}TLR4^{-/-}骨髓后, 巨噬细胞凋亡和 As 斑块坏死明显下降, 说明 TLR2 和 TLR4 在小鼠 As 中起协同作用^[56].

然而, TLR 发挥促 As 的作用机制还未完全阐明. TLR2、TLR4 和 TLR9 配体可促进巨噬细胞脂质摄取, 进而形成泡沫细胞^[57-59]. 实验研究发现, 巨噬细胞的胞饮现象是 TLR4 依赖性的. 但 TLR 信号在 As 中的作用并不止于泡沫细胞形成, 在炎症因子形成和细胞外基质降解中也有直接的作用. 从人颈动脉切除术获取的样本发现, TLR2 和 MyD88 在 NF- κ B 活化, 以及炎症介质 CCL2、IL-6、IL-8 和 MMP-1、2、3 和 9 的产生中起重要作用, 但 TLR4 及其下游衔接蛋白 TRAM 却不是这些炎症介质产生的限速因素^[46]. LPS 作用于人血液中单核细胞后, 激活 TLR4, 上调 MMP-3, 但 MMP-1、2、7、10 和 14 不受影响^[60]. 与之不同的是, 人周围组织中的巨噬细胞受 LPS 作用后, MMP-2、3、8、9 和 14 以及基质金属蛋白酶抑制因子 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 均上调^[61-62]. 这些研究说明, 不同细胞中 TLRs 的作用不同, 其介导炎症因子产生的机制还有待进一步研究. 由于 TLRs 与 As 斑块形成、巨噬细胞脂质蓄积和炎症介质释放都有密切关系, 因此, TLRs 可能成为治疗 As 的有效靶点.

尽管 TLR2 和 TLR4 对 As 起促进作用, 但 TLR3 具有 As 保护作用^[63]. TLR3 位于胞质中, ApoE^{-/-}小鼠缺失 TLR3 后加速 As 的启动和颈动脉弹性膜的断裂. 使用 TLR3 抑制剂, 可降低损失血管处新内膜的形成. 这些结果说明, 膜上的 TLRs 能加剧 As 的发生, 而细胞内的 TLR3 则可能对高胆固醇血症和损伤诱导的斑块起保护作用^[63]. TLR3 活化后可诱导 IFN- β 产生, 从而抑制炎症体活化, 降低 IL-1 形成, 其作用类似于 IL-10^[64], 然而 TLR3 是否是通过 IFN- β 发挥其血管保护作用, 还未见文献报道. 同时, TLR3 的内源性激动剂仍未发现. 由于 TLR3 具有 As 保护作用, 所以很可能成为治疗 As 的新靶点, 但其抗 As 的机制有待

进一步研究。

2.2 NLRs 信号途径与动脉粥样硬化

NOD 样受体(NLRs)是细胞内感受微生物或非微生物信号的模式识别受体,与细胞膜上 TLRs 受体的作用方式类似。NLRs 能形成细胞内大的蛋白质复合体,称为“炎性体”,包括 NLRs、caspase1 和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)。ASC 连接 NLR 和 caspase, caspase 通常是 caspase1 和 11。炎性体的作用是形成一个活化 caspase1 的支架,因此 caspase1 是炎性体中的关键效应分子。活化 caspase1 后, caspase1 蛋白水解炎症因子前体,使之活化,其中,最重要的是促进 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 分别转化为成熟的 IL-1 β 和 IL-18^[65-66]。IL-1 β 的产生需要两个信号通路: TLR 信号通路激活,促进 NF- κ B 核转位,使得 pro-IL-1 β 合成增加; NLR 信号通路活化,炎性体形成, caspase1 促使 pro-IL-1 β 转变为 IL-1 β ^[67-68](图 3)。

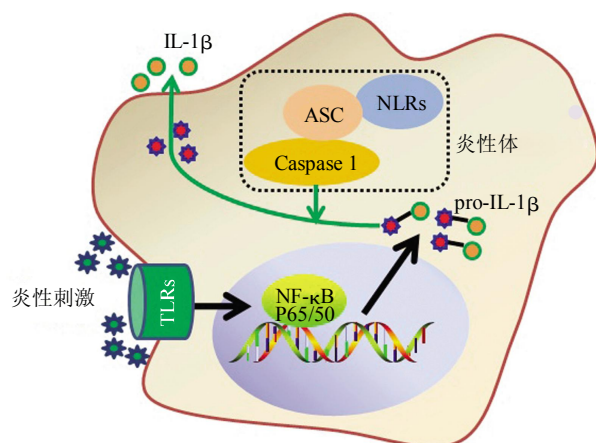


Fig. 3 Both TLRs and NLRs participate in the production of IL-1 β

图 3 TLRs 和 NLRs 共同参与 IL-1 β 的产生

TLRs: Toll 样受体; NF- κ B: 核因子 κ B; IL-1 β : 白介素 1 β ; pro-IL-1 β : 白介素 1 β 前体; NLRs: NOD 样受体; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白。

许多炎症因素刺激都能促进炎性体的激活,越来越多的证据表明炎性体在 As 中发挥重要作用。NLRP3 炎性体是目前研究得最多的一种炎性体。研究发现,胆固醇结晶可激活 NLRP3 炎性体,进而导致 IL-1 β 的成熟与分泌,而且,LDLR^{-/-}小鼠移植缺失 NLRP3 的骨髓,同时喂食高胆固醇饮食,

发现 As 进展明显延缓,炎性体依赖的 IL-1 β 和 IL-18 水平明显下降^[69]。LDLR^{-/-}小鼠骨髓移植 ASC 或 IL-1 α/β 缺乏的骨髓后,能明显降低 As 和炎症因子的表达,并且,ASC 缺乏能减弱血管损伤后新生内膜的形成,其机制与 IL-1 β 和 IL-18 的降低有关^[70]。这些发现说明胆固醇结晶是内源性的 As 危险因素,并且是动脉损伤的早期因素,而不是晚期结果。

尽管关于炎性体和 As 关系的研究很少,但炎性体激活后的产物——IL-1 β 和 IL-18,却与 As 的发展关系密切。在实验性的小鼠中发现,若缺乏 IL-1 β 或 IL-18,则明显限制 As 的发展^[71-72]。研究发现,白介素 1 受体拮抗蛋白(IL-1ra)敲除的小鼠,行高脂高胆固醇饮食,其非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的含量可下降 3 倍,并且含泡沫细胞的斑块面积明显降低。反之,IL-1ra 转基因小鼠的非 HDL 胆固醇含量比正常小鼠高 40%^[73]。而且在人 As 的动脉内膜中,也发现 IL-1ra 具有同样的作用。因此,IL-1ra 在体内脂质代谢中起重要作用。与 IL-1 β 类似,IL-18 同样具有促 As 的作用, ApoE^{-/-}小鼠缺失 IL-18 或 IL-18 受体,能明显减少斑块的产生^[74],反之,过表达 IL-18 的 ApoE^{-/-}小鼠,斑块明显增加,并伴随大量 T 淋巴细胞浸润^[75]。这些结果说明,炎性体参与了炎症因子的释放,与 As 的发生发展关系密切。然而炎性体在细胞内的激活机制以及各调控通路之间的内在联系还未完全阐明,其在 As 中的作用值得我们进一步深入研究。

虽然 2 型糖尿病和 As 的发病机制不同,但两种疾病的病原学有很多相似之处,比如高脂饮食。许多病人伴随代谢综合征会同时并发两种疾病。研究发现, NLRP3 炎性体将胰岛素抵抗和肥胖诱导的炎症联系在一起,因为锻炼和能量摄入限制,会使人脂肪组织中 NLRP3 表达下降,伴随 IL-1 β 分泌下降^[76]; NLRP3^{-/-}小鼠能降低肥胖诱导的炎性体活化和炎症因子分泌^[77]。这些研究说明,在 2 型糖尿病患者体内可能存在高表达的 NLRP3,从而使得血液内 IL-1 β 水平升高,而 IL-1 β 则进一步加重 As 并促进血管并发症。由于 NLRs 可共同存在于肥胖、糖尿病、痛风 and As 等代谢性疾病中^[78],因此有必要进一步研究在糖尿病等代谢性疾病中出现的 NLRs 内源性和/或外源性配体,以及 NLRs 的作用机制,这对我们深入认识这些疾病的共同发病机制提供了新的研究视角。

3 总结与展望

固有免疫应答的激活对 As 的发生发展起重要作用。固有免疫应答细胞中,巨噬细胞的研究相对较多,而肥大细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和树突状细胞的作用也越来越受到人们的重视。这些细胞参与了从 As 起始到斑块破裂的全过程,然而在 As 复杂的病理生理过程中,这些细胞如何相互作用,包括促进和拮抗,还有待进一步的研究。除了固有免疫应答细胞,在 As 斑块中也存在获得性免疫应答细胞,如 Th1 细胞、Th2 细胞、调节性 T 细胞和 B 细胞,这些细胞在斑块形成中与固有免疫应答细胞之间的关系还不明确。另外,大多数的实验结果都是在改变遗传特性的基因敲除小鼠 (apoE^{-/-}或 LDLR^{-/-}小鼠)上得出的,该类小鼠具有明显的 As 倾向,再加上控制饮食等后天因素,这些动物模型与人类疾病的差异性和局限性在不同程度上影响了固有免疫应答细胞与 As 关系的研究结果。

模式识别受体 TLRs 和 NLRs 在 As 形成中的作用逐渐被人们所认识,这些新发现为临床上治疗心血管类疾病提供了新的潜在治疗靶点以及新的诊断指标。但 TLRs 和 NLRs 在 As 以及脂质代谢中的研究尚处于起步阶段,仍有许多问题亟待解决。如:TLRs 和 NLRs 如何调节脂质代谢?哪些起关键作用?它们是否调控载脂蛋白及其相关受体、小凹蛋白家族、脂质转运蛋白家族、胆固醇合成等途径,机制如何?机体自身是否存在内源性的调控因素,这些内在的因素之间又如何相互作用与制约?对于这些问题的研究将为我们全面了解 As 中固有免疫应答的致病机制提供有益的借鉴作用。

目前的药物开发研究主要以 TLRs 为靶点,并且大多处于临床前研究阶段,而针对 NLRs 的药物研发则相对较少^[79]。抑制 NLRs 活性可能对疾病的防治更为安全有效,如特异性抑制 NLRP3 活化的药物则可阻断炎性体激活 IL-1 β ,进而延缓 As 的进程,且该类药物又不会导致体内免疫抑制和严重感染的风险。随着对固有免疫应答与 As 关系的进一步研究,必定为 As 的机制阐明、预防和治疗提供一个的途径。

参 考 文 献

- [1] Yin K, Liao D F, Tang C K. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Mol Med*, 2010, **16**(9-10): 438-449
- [2] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**(2): 115-126
- [3] Spirig R, Tsui J, Shaw S. The emerging role of TLR and innate immunity in cardiovascular disease. *Cardiol Res Pract*, 2012, **2012**: 181394
- [4] Olkkonen V M. Macrophage oxysterols and their binding proteins: roles in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2012, **23**(5): 462-470
- [5] Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, *et al.* Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis?. *Hormones (Athens)*, 2012, **11**(2): 140-146
- [6] Zhou B R, Pan Y, Zhai Z M. Fibrinogen and P-selectin expression in atherosclerosis model of Sprague Dawley rat. *Chin Med J (Engl)*, 2011, **124**(22): 3768-3772
- [7] Gu L, Okada Y, Clinton S K, *et al.* Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*, 1998, **2**(2): 275-281
- [8] Kim J Y, Kim W J, Kim H, *et al.* The stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK and NF-kappaB in macrophages: implication for atherosclerosis. *Immune Netw*, 2009, **9**(3): 90-97
- [9] Brocheriou I, Maouche S, Durand H, *et al.* Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2011, **214**(2): 316-324
- [10] Hansson G K, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2006, **6**(7): 508-519
- [11] Kzyshkowska J, Neyer C, Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology*, 2012, **217**(5): 492-502
- [12] Yu H, Ha T, Liu L, *et al.* Scavenger receptor A (SR-A) is required for LPS-induced TLR4 mediated NF-kappaB activation in macrophages. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1823**(7): 1192-1198
- [13] Yin K, Deng X, Mo Z C, *et al.* Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3. *J Biol Chem*, 2011, **286**(16): 13834-13845
- [14] Yin K, Chen W J, Zhou Z G, *et al.* Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling *via* ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *J Atheroscler Thromb*, 2012, **19**(9): 823-836
- [15] Siefert S A, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular*, 2012, **20**(4): 210-216
- [16] Sjöberg S, Shi G P. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2011, **9**(2): 138-147
- [17] Kaartinen M, van der Wal A C, van der Loos C M, *et al.* Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**(3): 606-612
- [18] Sun J, Sukhova G K, Wolters P J, *et al.* Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med*, 2007, **13**(6): 719-724
- [19] Libby P, Shi G P. Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis. *Circulation*, 2007, **115**(19): 2471-2473
- [20] Levick S P, Melendez G C, Plante E, *et al.* Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. *Cardiovasc Res*,

- 2011, **89**(1): 12-19
- [21] Hans C P, Feng Y, Naura A S, *et al.* Opposing roles of PARP-1 in MMP-9 and TIMP-2 expression and mast cell degranulation in dyslipidemic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*, 2011, **20**(2): e57-e68
- [22] Tchougounova E, Lundquist A, Fajardo I, *et al.* A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem*, 2005, **280**(10): 9291-9296
- [23] Caughey G H, Raymond W W, Wolters P J. Angiotensin II generation by mast cell alpha- and beta-chymases. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1480**(1-2): 245-257
- [24] Heikkilä H M, Latti S, Leskinen M J, *et al.* Activated mast cells induce endothelial cell apoptosis by a combined action of chymase and tumor necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28**(2): 309-314
- [25] Lee M, Calabresi L, Chiesa G, *et al.* Mast cell chymase degrades apoE and apoA-II in apoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**(9): 1475-1481
- [26] Lee M, Sommerhoff C P, von Eckardstein A, *et al.* Mast cell tryptase degrades HDL and blocks its function as an acceptor of cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**(12): 2086-2091
- [27] Lappalainen H, Laine P, Pentikainen M O, *et al.* Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**(10): 1880-1885
- [28] Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, *et al.* Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation*, 2005, **112**(3): 341-349
- [29] Vivier E, Tomasello E, Baratin M, *et al.* Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*, 2008, **9**(5): 503-510
- [30] Yokoyama W M, Kim S, French A R. The dynamic life of natural killer cells. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**: 405-429
- [31] Whitman S C, Rateri D L, Szilvassy S J, *et al.* Depletion of natural killer cell function decreases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**(6): 1049-1054
- [32] Leclercq A, Houard X, Philippe M, *et al.* Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution *via* neutrophil protease enrichment. *J Leukoc Biol*, 2007, **82**(6): 1420-1429
- [33] Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, *et al.* Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**(7): 1309-1314
- [34] Woollard K J, Suhartoyo A, Harris E E, *et al.* Pathophysiological levels of soluble P-selectin mediate adhesion of leukocytes to the endothelium through Mac-1 activation. *Circ Res*, 2008, **103**(10): 1128-1138
- [35] Zernecke A, Bot I, Djalali-Talab Y, *et al.* Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*, 2008, **102**(2): 209-217
- [36] Liu P, Yu Y R, Spencer J A, *et al.* CX3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28**(2): 243-250
- [37] Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, *et al.* Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(3): 621-627
- [38] Packard R R, Maganto-Garcia E, Gotsman I, *et al.* CD11c (+) dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4 (+) T-cell priming efficacy under hypercholesterolemic conditions associated with atherosclerosis. *Circ Res*, 2008, **103**(9): 965-973
- [39] Smale S T. Transcriptional regulation in the innate immune system. *Curr Opin Immunol*, 2012, **24**(1): 51-57
- [40] Olive C. Pattern recognition receptors: sentinels in innate immunity and targets of new vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*, 2012, **11**(2): 237-256
- [41] Langefeld T, Mohamed W, Ghai R, *et al.* Toll-like receptors and NOD-like receptors: domain architecture and cellular signalling. *Adv Exp Med Biol*, 2009, **653**: 48-57
- [42] Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem*, 2011, **117**(3): 151-164
- [43] Michelsen K S, Wong M H, Shah P K, *et al.* Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(29): 10679-10684
- [44] Bjorkbacka H, Kunjathoor V V, Moore K J, *et al.* Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*, 2004, **10**(4): 416-421
- [45] Monaco C, Gregan S M, Navin T J, *et al.* Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis. *Circulation*, 2009, **120**(24): 2462-2469
- [46] Katsargyris A, Klonaris C, Bastounis E, *et al.* Toll-like receptor modulation: a novel therapeutic strategy in cardiovascular disease?. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, **12**(11): 1329-1346
- [47] Sabroe I, Parker L C, Dower S K, *et al.* The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol*, 2008, **214**(2): 126-135
- [48] Jiang J, Mo Z C, Yin K, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate prevents TNF- α -induced NF- κ B activation thereby upregulating ABCA1 *via* the Nrf2/Keap1 pathway in macrophage foam cells. *Int J Mol Med*, 2012, **29**(5): 946-956
- [49] 曹冬黎, 尹凯, 莫中成, 等. 脂多糖通过核因子- κ B 途径下调泡沫细胞 ATP 结合盒转运体 A1 的表达. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(5): 540-548
- Cao D L, Yin K, Mo Z C, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010,

- 37(5): 540–548
- [50] Cole J E, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2010, **2010**: 393946
- [51] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson G K, *et al.* Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 2002, **105**(10): 1158–1161
- [52] Ishida B Y, Blanche P J, Nichols A V, *et al.* Effects of atherogenic diet consumption on lipoproteins in mouse strains C57BL/6 and C3H. *J Lipid Res*, 1991, **32**(4): 559–568
- [53] Gu H, Tang C, Peng K, *et al.* Effects of chronic mild stress on the development of atherosclerosis and expression of Toll-like receptor 4 signaling pathway in adolescent apolipoprotein E knockout mice. *J Biomed Biotechnol*, 2009, **2009**: 613879
- [54] Shinohara M, Hirata K, Yamashita T, *et al.* Local overexpression of Toll-like receptors at the vessel wall induces atherosclerotic lesion formation: synergism of TLR2 and TLR4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(11): 2384–2391
- [55] Mizoguchi E, Orihara K, Hamasaki S, *et al.* Association between Toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Coron Artery Dis*, 2007, **18**(1): 31–38
- [56] Seimon T A, Nadolski M J, Liao X, *et al.* Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*, 2010, **12**(5): 467–482
- [57] Kim S, Takahashi H, Lin W W, *et al.* Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature*, 2009, **457**(7225): 102–106
- [58] Funk J L, Feingold K R, Moser A H, *et al.* Lipopolysaccharide stimulation of RAW 264.7 macrophages induces lipid accumulation and foam cell formation. *Atherosclerosis*, 1993, **98**(1): 67–82
- [59] Lee J G, Lim E J, Park D W, *et al.* A combination of Lox-1 and Nox1 regulates TLR9-mediated foam cell formation. *Cell Signal*, 2008, **20**(12): 2266–2275
- [60] Bar-Or A, Nuttall R K, Duddy M, *et al.* Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis. *Brain*, 2003, **126**(Pt 12): 2738–2749
- [61] Shapiro S D, Campbell E J, Kobayashi D K, *et al.* Immune modulation of metalloproteinase production in human macrophages. Selective pretranslational suppression of interstitial collagenase and stromelysin biosynthesis by interferon-gamma. *J Clin Invest*, 1990, **86**(4): 1204–1210
- [62] Fabunmi R P, Sukhova G K, Sugiyama S, *et al.* Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in human atheroma and regulation in lesion-associated cells: a potential protective mechanism in plaque stability. *Circ Res*, 1998, **83**(3): 270–278
- [63] Cole J E, Navin T J, Cross A J, *et al.* Unexpected protective role for Toll-like receptor 3 in the arterial wall. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(6): 2372–2377
- [64] Guarda G, Braun M, Staehli F, *et al.* Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity*, 2011, **34**(2): 213–223
- [65] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*, 2009, **27**: 229–265
- [66] Mariathasan S, Monack D M. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7**(1): 31–40
- [67] Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1beta secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, **22**(4): 189–195
- [68] Barker B R, Taxman D J, Ting J P. Cross-regulation between the IL-1beta/IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol*, 2011, **23**(5): 591–597
- [69] Duewell P, Kono H, Rayner K J, *et al.* NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, **464**(7293): 1357–1361
- [70] Yajima N, Takahashi M, Morimoto H, *et al.* Critical role of bone marrow apoptosis-associated speck-like protein, an inflammasome adaptor molecule, in neointimal formation after vascular injury in mice. *Circulation*, 2008, **117**(24): 3079–3087
- [71] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, *et al.* Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(4): 656–660
- [72] Elhage R, Jawien J, Rudling M, *et al.* Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*, 2003, **59**(1): 234–240
- [73] Devlin C M, Kuriakose G, Hirsch E, *et al.* Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(9): 6280–6285
- [74] Elhage R, Jawien J, Rudling M, *et al.* Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*, 2003, **59**(1): 234–240
- [75] Whitman S C, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E (-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res*, 2002, **90**(2): E34–E38
- [76] Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, **17**(2): 179–188
- [77] Masters S L, Dunne A, Subramanian S L, *et al.* Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. *Nat Immunol*, 2010, **11**(10): 897–904
- [78] Lee M S. Role of innate immunity in diabetes and metabolism: recent progress in the study of inflammasomes. *Immune Netw*, 2011, **11**(2): 95–99
- [79] Gearing A J. Targeting Toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches. *Immunol Cell Biol*, 2007, **85**(6): 490–494

Advances on The Relationship of Innate Immune Response and Atherosclerosis*

ZHAO Guo-Jun, TANG Chao-Ke**

*(Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province,
Life Science Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China)*

Abstract Innate immune response plays important roles in the lesion initiation and progression of atherosclerosis (As). Innate immune cells, including monocyte/macrophages, mast cells, natural killer cells, neutrophilic granulocytes and dendritic cells, represent the first line of defense against pathogens and foreign agents. These cells have extensive effects involved in foam cell formation, extracellular matrix degradation, cell apoptosis, angiogenesis and As plaque rupture. Pattern recognition receptors, including Toll-like and NOD-like receptors, could mediate innate immune response by recognize pathogen-associated molecular patterns or some endogenous components. TLRs are differentially expressed by the various cell types in atherosclerosis, and have different roles. TLR2 and TLR4 accelerate the progress of atherosclerosis, but the TLR3 induces protection of the atherosclerosis development. NLRP3 inflammasome is related to early arterial wall damages. Further researchs on the roles of the innate immune cells and pattern recognition receptors in atherogenesis help to understanding the formation of atherosclerosis, and also provide novel potential therapeutic and diagnostic targets in the future treatment of cardiovascular disease.

Key words atherosclerosis, innate immune cells, Toll-like receptors, NOD-like receptors

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00466

* This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (81200218, 81070220, 81170278).

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8281853, E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn

Received: October 11, 2012 Accepted: December 18, 2012