

• 论 著 •

槲皮素通过 HMGB1/TLR4 途径抗动脉粥样硬化的作用机制*

曾 瑜¹, 查克岚², 奚雪梅³, 李家富^{2△}

(1. 重庆市第七人民医院心血管内科 400054; 2. 西南医科大学附属医院心血管内科, 四川泸州 646000; 3. 四川省成都市成飞医院心血管内科 610093)

摘要:目的 探讨槲皮素抗动脉粥样硬化(AS)的作用机制。方法 将 46 只 6~8 周龄 ApoE^{-/-} 小鼠分为正常饮食组、高脂组和实验组(低剂量组、中剂量组及高剂量组),建立 AS 模型,通过免疫组织化学技术、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、Toll 样受体 4(TLR4)在槲皮素抗 AS 中的蛋白和基因的表达。结果 (1)高脂饮食 12 周后,HE 染色显示,主动脉壁内膜增厚,斑块于内膜表面突起,其中由脂质和坏死崩解物质混合而成;AS 模型建立成功。(2)免疫组织化学分析显示,在高脂组中 HMGB1 和 TLR4 表达呈强阳性;随着药物剂量的增高,蛋白水平出现一定程度下调($P<0.05$),呈剂量依赖性。(3)RT-PCR 检测显示, HMGB1 基因在 16 周时,3 个剂量组间的两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 TLR4 基因在 8、16 周时低剂量、中剂量和高剂量基因表达差异有统计学意义($P<0.05$),呈时间依赖性。(4)ELISA 检测结果显示,高脂组的 HMGB1 和 TLR4 蛋白表达呈强阳性;随着药物剂量的增高,蛋白水平出现一定程度的下调($P<0.05$),呈剂量依赖性和时间依赖性。结论 槲皮素具有抗 AS 作用,其作用与药物剂量、时间具有相关性。HMGB1、TLR4 的蛋白和基因表达下调,可能是槲皮素抗 AS 的分子机制。

关键词:槲皮素; 动脉粥样硬化; 高迁移率族蛋白 1; Toll 样受体 4

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.006 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)17-2511-04

Mechanism of quercetin antiatherosclerosis by HMGB1/TLR4 pathways*

ZENG Yu¹, ZHA Kelan², XI Xuemei³, LI Jiafu^{2△}

(1. Department of Cardiology, Chongqing Municipal Seventh People's Hospital, Chongqing 400054, China;

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

3. Department of Cardiology, Chengfei Hospital, Chengdu, Sichuan 610093, China)

Abstract:Objective To investigate the effect and mechanism of quercetin anti-atherosclerosis (AS). **Methods** Forty-six ApoE^{-/-} mice aged 6-8 weeks were divided into the normal-diet group, high lipid group and experimental groups (low, middle and high doses groups) for establishing the AS model. The expressions of HMGB1 and TLR4 in anti-AS gene and protein of quercetin were detected by the immunohistochemical technique, ELISA and RT-PCR. **Results** (1) After 12 week high-fat diet, the HE staining displayed that the aortic wall intima was thickened, plaques were protruded from the intima surface, which were mixed and formed by fatty substances and necrosed and disintegrated materials; the AS model was successfully constructed. (2) The immunohistochemical analysis revealed that the expression of HMGB1 and TLR4 was positive in the high lipid group. With the quercetin dose increase, the protein expression appeared some extent of decrease in the dose dependent manner ($P<0.05$). (3) The RT-PCR detection revealed that the HMGB1 gene expression at 16 weeks had statistical difference in the pairwise comparisons of 3-dose groups ($P<0.05$); while the TLR4 expression at 8, 16 weeks had statistical the difference among low, median and high dose quercetin groups in the time dependent manner ($P<0.05$). (4) The ELISA detection results revealed that the expression of HMGB1 and TLR4 protein was positive in the high lipid group. The protein expression was decreased in some extent with the dose increase, showing the dose and time dependent manner ($P<0.05$). **Conclusion** Quercetin has the anti-AS effect and this effect is related to the dosage and time of quercetin. The down-regulation of HMGB1 and TLR4 protein and gene may be the mechanism of quercetin anti-AS effect.

Key words: quercetin; atherosclerosis; HMGB1; TLR4

心血管疾病是当今社会导致人类死亡的主要杀手,而动脉粥样硬化(AS)是其最常见的病因^[1-2]。AS 是一种血管慢性增殖性炎症,同时也是对血管壁损伤的反应和修复过程。在 AS 发生、发展过程中,其核心机制是促炎以及抗炎之间失调。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)作为一种内源性免疫佐剂,参与 Toll 样受体 4(TLR4)介导的多种炎症免疫反应。TLRs 是 HMGB1 的受体之一,常见于自身免疫性疾病、炎症感染性疾

病等^[3-4]。但是在 AS 发病机制中关于 HMGB1 与 TLR4 关系的研究较少。槲皮素属黄酮化合物之一,存在于许多植物的花、叶、果实中,多以苷的形式存在。大量研究表明,槲皮素具有抗氧化、扩张血管、抑制血小板聚集、降血压、抗血管平滑肌细胞增殖以及抗肿瘤等多种生物学效应^[5-6]。为阐明槲皮素具有抗 AS 的作用,本研究通过建立 AS 的 ApoE^{-/-} 小鼠模型,并通过免疫组织化学、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)、酶联

* 基金项目:四川省科技计划项目(2012hh0011)。

作者简介:曾瑜,女,主治医师,主要从事冠心病基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail:ljf198@126.com。

免疫吸附试验(ELISA)检测 HMGB1 和 TLR4 蛋白及基因表达情况,以探讨槲皮素抗 AS 作用的分子机制,为槲皮素抗 AS 提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 雄性 ApoE 基因敲除小鼠(品系 C57BL/6J),购于北京大学动物实验中心,SPF 级,批号:SCXR(京)2009-0004。

1.2 试剂与设备 主要试剂和设备包括槲皮素(美国 Sigma 公司,批号 1001182803),兔抗人 HMGB1、TLR4 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),HMGB1、TLR4 ELISA 检测试剂盒(RD 公司进口分装),Rever Tra Ace 组合型 RT-PCR 试剂盒(成都博瑞克生物技术有限公司),Trizol 试剂(Invitrogen 公司),DNA marker I (天根生化科技公司),ND-1000 核酸蛋白检测仪(美国 Nanodrop 公司),masterycler gradient PCR 仪(Eppendorf 公司),Tannon2500 凝胶图像扫描系统(美国 BIO-RAD 公司)。

1.3 方 法

1.3.1 小鼠的饲养及给药 SPF 级 ApoE^{-/-} 小鼠 46 只单独喂养,随机分为 5 组:正常饮食组(3 只)、高脂组(13 只)和实验组(低、中、高剂量组,每组各 10 只,口服槲皮素)。正常饮食组给予普通饲料喂养,高脂组和实验组均给予高脂饮食喂养。每周添加饲料,更换垫料,自由进食及饮水,监测体质量。饲养环境温度保持在 26~28℃。高脂饲料为基础饲料 59.5%、胆固醇 0.5%、猪油 10.0%、蛋黄粉 10.0%、蔗糖 20.0%。

小鼠喂养 12 周后取 3 只正常饮食组及高脂组小鼠常规处死,取血后离心做胆固醇检测,主动脉标本制备石蜡切片,进行 HE 染色观察血管病变情况,证实主动脉内有粥样斑块形成,造模成功后行药物干预。槲皮素药剂量参见文献[7],分别以低、中、高剂量[50、100、150 mg/(kg·d)]给药。槲皮素药丸的制备:每周监测小鼠体质量,按每只小鼠的体质量计算药物剂量,清晨喂食药丸。给药后第 8、16 周末常规取材进行胆固醇和 ELISA 检测,其他组织保存在液氮中备用。

1.3.2 检测胆固醇 分别从各组小鼠眼眶静脉丛采血,血样冷冻离心(-5℃,4 000 r/min)分离得血清,采用全自动生化分析仪对血浆中胆固醇进行测定。

1.3.3 检测 AS 采用 HE 染色方法检测 AS。(1)取各组动脉采用 10%甲醛固定。(2)使用水平由低到高的乙醇作脱水剂,脱去水分,并置于二甲苯中;接着将已透明的组织块置入已溶化石蜡中,再放入溶蜡箱保温。(3)于石蜡完全浸入组织块后进行包埋。(4)完成包埋后将蜡块固定于切片机上,切成薄片。(5)将已入蒸馏水后的切片放入苏木精水溶液中染色 10 min 后分色,各数秒;用流水冲洗 1 h 后入蒸馏水 5 min;在 70%、90%乙醇中脱水各 10 min;伊红染色液染色 3 min;染色后的切片脱水,用二甲苯使切片透明;滴上中性树胶,盖上盖玻片封固。(6)光镜下观察、拍片。

1.3.4 免疫组织化学(Envision 二步法)检测 HMGB1、TLR4 蛋白表达 (1)石蜡切片放置于烘箱中,烘片、脱蜡,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次;(2)取 pH 为 6.0 的柠檬酸盐缓冲液,微波加热至沸腾后将切片放置于切片架上,放到已沸腾的缓冲液中,中档微波处理 10 min 后取出流水自然冷却,取出玻片,蒸馏水冲洗 2 次,PBS 冲洗 2 次;(3)加 1 滴 3% H₂O₂ 于切片上,室温下孵育 10 min,PBS 冲洗;(4)除去 PBS,加 1 滴相应的第一抗体(相应稀释倍数),后室温孵育 2 h;(5)PBS 冲洗,除去 PBS,加 1 滴聚合物增强剂,室温孵育 20 min,PBS 冲洗;(6)除

去 PBS,加 1 滴酶标二抗,室温下孵育 30 min,PBS 冲洗;(7)除去 PBS,加 1 滴新鲜配制的二氨基联苯胺液,显微镜下观察 5 min;(8)苏木素复染、冲洗、蓝化、切片、脱水干燥,中性树胶封固,晾干后观察;(9)结果判断:光镜下, HMGB1 和 TLR4 表达阳性的细胞为细胞质着色,呈现特异性棕黄色颗粒。采用图像分析仪进行图像分析,随机选择 5 个高倍镜视野,测定阳性反应细胞的平均光密度值(A 值)。

1.3.5 RT-PCR 检测 HMGB1、TLR4 的 mRNA 基因表达 (1)引物的设计及合成。针对目的基因序列,运用 Primer5.0 软件设计特异性引物,由上海生物工程有限公司合成。基因引物序列见表 1。(2)提取细胞总 RNA 及进行反转录。按照说明书操作步骤提取组织总 RNA,检测总 RNA 的纯度及水平。取 0.8 μg 总 RNA 为模板,冰上操作,加入试剂,反转录反应体系(20 μL)如下:5×PrimeScript™ Buffer 4.0 μL, dNTP Mixture 2.0 μL, Super RI 0.5 μL, RF enhancer 0.5 μL, Oligo(dT)₁₈ 1.0 μL, Rever Tra Ace 1.0 μL, RNase Free H₂O 11.0 μL。将反应体系放入 PCR 仪中,按预先设定的程序进行反应:42℃ 20 min(反转录反应),99℃ 5 min(反转录酶的失活反应),获得的 cDNA,可直接进行后续 PCR 或于-20℃ 冷冻保存。

表 1 基因引物序列

基因	引物序列	产物(bp)
HMGB1	5'-CGAGCATCCTGGCTTATC -3'	110
	5'-TCAGCTTGGCAGCTTTCT-3'	
TLR4	5'-GGTATTGACACCCTCC -3'	247
	5'-CTGTTCCCTGACCCACT-3'	
β-actin	5'-TGCTGTCCTGTATGCTCTG -3'	223
	5'-TTGATGTCACGCACGATTTCC -3'	

1.3.6 PCR 扩增、电泳及结果分析 按照说明书加入试剂,PCR 扩增反应体系(20 μL)如下:2×Taq PCR MasterMix 10 μL, cDNA 1 μL, Primer F(10 μmol/L) 1 μL, Primer R(10 μmol/L) 1 μL, ddH₂O 7 μL。HMGB1 PCR 扩增条件如下:变性 94℃, 5 min;变性 94℃ 20 s,退火 52℃ 20 s,延伸 20 s,共 30 个循环;延伸 72℃ 5 min。TLR4 PCR 扩增条件如下:变性 94℃, 5 min;变性 94℃ 30 s,退火 55℃ 30 s,延伸 30 s,共 30 个循环;延伸 72℃ 5 min。反应结束后将扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,观察记录结果,凝胶定量分析软件 Quantity One 对得到的条带进行灰度扫描,计算相对灰度值(目标基因条带光密度/β-actin 基因条带光密度),实验重复 3 次。

1.3.7 ELISA 检测血清中 HMGB1、TLR4 蛋白水平 使用 HMGB1、TLR4 ELISA 检测试剂盒,最小检测水平<10 pg/mL,批间变异系数<10%。按说明书操作,所有 A 值都应减去空白值后再行计算。以标准品 2 000.0、1 000.0、500.0、250.0、125.0、62.5、31.2、0.0 g/mL 为横坐标,A 值为纵坐标,绘制出标准曲线,计算出 HMGB1、TLR4 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 SNK-q 法,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE 染色结果 正常饮食组小鼠主动脉壁厚薄均匀,管壁光滑,无斑块,未见脂质和坏死崩解物质以及胆固醇结晶。

高脂组小鼠主动脉壁厚薄不均匀,内膜明显增厚,斑块于内膜表面突起,其中由脂质和坏死崩解物质混合而成,并见胆固醇结晶、钙化。见图 1~2。

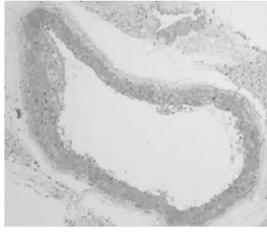
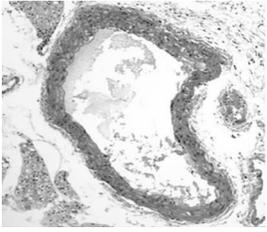


图 1 正常饮食组 12 周 HE 染色结果(×100)

图 2 高脂组 12 周 AS 模型 HE 染色结果(×100)

2.2 各组 ApoE^{-/-} 小鼠血浆胆固醇水平比较 正常饮食组小鼠血浆胆固醇水平明显低于高脂组。在 8、16 周时,小鼠血浆胆固醇水平在高脂组和实验组间比较,差异均无统计学意义($F=25.04, 23.67, P>0.05$),随着药物剂量的增高,胆固醇水平下降不明显。在 8 周与 16 周时,低、中、高剂量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 免疫组织化学检测高脂组和实验组 HMGB1、TLR4 蛋白的 A 值 高脂组的 HMGB1 和 TLR4 表达呈强阳性;随着药物剂量的增加,蛋白的表达出现一定程度的下调($P<0.05$),呈剂量依赖性。8 周时, HMGB1 蛋白的 A 值在低、中剂量组两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而 TLR4 蛋白的 A 值在低、中、高 3 个剂量组间的两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。16 周时, HMGB1 和 TLR4 蛋白的 A 值均呈不同程度下调($P<0.05$);低、中、高剂量组在不同时间 HMGB1、TLR4 蛋白表达差异有统计学意义($P<0.05$),呈时间依赖性。见表 3。

表 2 高脂组与实验组 ApoE^{-/-} 小鼠血浆胆固醇水平比较(±s, mmol/L)

组别	n	8 周	16 周
高脂组	13	16.06±0.23	15.75±0.75
实验组 低剂量组	10	15.26±0.68	14.85±0.93
中剂量组	10	16.07±0.11	15.39±0.71
高剂量组	10	15.76±0.90	16.01±0.50

表 3 免疫组织化学检测高脂组和实验组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中 HMGB1、TLR4 蛋白的 A 值(±s)

组别	n	HMGB1		TLR4	
		8 周	16 周	8 周	16 周
高脂组	13	0.14±0.01	0.16±0.01	0.16±0.01	0.19±0.02
实验组 低剂量组	10	0.12±0.01 ^a	0.11±0.01 ^a	0.13±0.01	0.11±0.01 ^a
中剂量组	10	0.11±0.01 ^a	0.08±0.01 ^{ab}	0.12±0.04 ^{ab}	0.08±0.01 ^{ab}
高剂量组	10	0.06±0.01 ^a	0.05±0.01 ^{ab}	0.08±0.01 ^{abc}	0.06±0.01 ^{abc}
F		11.24	57.83	41.92	111.31
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与高脂组比较,^a $P<0.05$;与低剂量组比较,^b $P<0.05$;与中剂量组比较,^c $P<0.05$

2.4 HMGB1、TLR4 的 mRNA 基因表达 提取的小鼠主动脉总 RNA 质量,电泳出现 28S、18S 和 5S rRNA 3 条带,其中 28S 的亮度约为 18S 亮度的两倍,且条带清晰无拖尾,表明 RNA 完整无降解;核酸蛋白检测仪上检测 RNA 的纯度、水平结果可见, A₂₆₀/A₂₃₀ 比值在 1.9~2.1,水平为 1 000 ng/L,表明提取的总 RNA 纯度较高,无蛋白污染现象。

2.5 PCR 扩增结果 在目的基因相应大小位置出现单一条带,表明 HMGB1 和 TLR4 均能被特异性扩增,与相同时间点的高脂组相比, HMGB1 和 TLR4 基因的相对灰度值均出现不同程度下降,以高剂量组最为明显($P<0.05$),呈剂量依赖性。在 8 周时, HMGB1 基因在低、中、高 3 个剂量组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 16 周时, 3 个剂量组间的两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。TLR4 基因在 8、16 周

时,各剂量组差异均有统计学意义($P<0.05$),16 周时变化更为明显,呈梯度式下调。见表 4。

2.6 ELISA 检测高脂组和实验组 HMGB1、TLR4 蛋白水平 高脂组中 HMGB1 和 TLR4 蛋白表达呈强阳性;随着药物剂量的增高,实验组蛋白水平出现一定程度的下调,呈剂量依赖性。在 16 周时, HMGB1、TLR4 蛋白水平在低剂量与中剂量组间的两两比较差异无统计学意义($P>0.05$),而在低、高剂量组,中、高剂量组的两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。同剂量的实验组在 8、16 周两个时间比较, HMGB1、TLR4 蛋白表达差异有统计学意义($P<0.05$),呈时间依赖性。TLR4 在 8 周时,低、中、高剂量组间均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 高脂组和实验组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中 HMGB1 与 TLR4 mRNA 的相对灰度值比较(±s)

组别	n	HMGB1/β-actin		TLR4/β-actin	
		8 周	16 周	8 周	16 周
高脂组	13	0.83±0.08	0.78±0.07	2.08±0.08	1.92±0.12
实验组 低剂量组	10	0.61±0.08 ^a	0.52±0.03 ^a	1.98±0.10	0.99±0.03 ^a
中剂量组	10	0.58±0.09 ^a	0.40±0.03 ^{ab}	1.53±0.17 ^{ab}	0.79±0.07 ^{ab}
高剂量组	10	0.49±0.07 ^a	0.36±0.04 ^{abc}	0.70±0.16 ^{abc}	0.56±0.09 ^{abc}
F		10.24	51.67	65.18	154.31
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与高脂组比较,^a $P<0.05$;与低剂量组比较,^b $P<0.05$;与中剂量组比较,^c $P<0.05$

表 5 ELISA 检测高脂组和实验组 ApoE^{-/-} 小鼠血清中 HMGB1 与 TLR4 蛋白水平($\bar{x} \pm s, \text{mg/mL}$)

组别	n	HMGB1		TLR4	
		8 周	16 周	8 周	16 周
高脂组	13	152.59 ± 12.10	144.98 ± 7.62	197.55 ± 7.74	198.79 ± 6.22
实验组	低剂量组	146.92 ± 8.70 ^a	116.89 ± 4.34 ^{ad}	184.55 ± 5.46	135.42 ± 13.12 ^{ad}
	中剂量组	130.01 ± 4.19 ^a	109.55 ± 6.91 ^{ad}	170.72 ± 6.44 ^{ab}	123.72 ± 11.50 ^{ad}
	高剂量组	115.23 ± 4.49 ^a	66.34 ± 7.09 ^{abcd}	158.58 ± 6.795 ^{abc}	73.63 ± 8.45 ^{abcd}
F		22.08	160.00	32.09	160.82
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与高脂组比较,^aP<0.05;与低剂量组比较,^bP<0.05;与中剂量组比较,^cP<0.05;与同剂量组 8 周时比较,^dP<0.05

3 讨 论

AS 是以血管壁损伤为基础的慢性炎症性疾病。近年来研究表明,炎症及天然免疫是 AS 的发病机制之一^[8-9]。大量研究证明先天免疫防御机制参与了 AS 的发生、发展;而 TLR4 途径在 AS 和对抗外源性致病原和内源性炎症配体防御反应之间的作用得到肯定,尤其是 TLR4 在 AS 的发病机制中起着重要作用^[10-11]。HMGB1 可促进炎症反应以及单核-巨噬细胞聚集,其作为一个内源性的免疫佐剂,参与到 TLR4 介导的多种疾病的免疫反应。TLRs 是 HMGB1 的受体之一, HMGB1 与 TLR4 受体结合后通过一系列活化髓样分化蛋白 88,启动丝裂原活化蛋白激酶信号转导途径,使 S6 激酶激活,最终导致核转录因子- κ B 活化,促进炎症因子的释放^[12-14]。研究表明, HMGB1、TLR4 可通过多条途径参与自身免疫性疾病、炎症感染性疾病等。

本文分析发现,在槲皮素抗 AS 过程中,随着药物剂量增加, HMGB1、TLR4 蛋白及基因表达均下调,同时随作用时间的延长, HMGB1、TLR4 蛋白及基因表达也均下调,表明槲皮素抗 AS 作用呈剂量、时间依赖性。HMGB1 mRNA 在早期表达无明显差异,而在晚期均有差异,表明其可能是晚期炎症因子,与文献^[15-17]报道基本一致。在药物作用后 8 周, HMGB1 蛋白表达下降,而 mRNA 表达水平差异无统计学意义,可能与泛素酶活性增加有关,具体机制需要进一步研究。因此, HMGB1 参与 AS 可能是通过与 TLR4 结合启动 MAPK 信号转导途径引发免疫应答来实现。

综上所述,槲皮素具有抗 AS 作用,其可能机制是通过下调 HMGB1、TLR4 表达,而发挥抗炎作用。

参 考 文 献

- [1] 张丹,葛蕾,李静,等.中国 39 家大医院动脉粥样硬化性心脑血管病患者他汀类药物应用现状调查[J].中华心血管病杂志,2011,39(5):397-401.
- [2] Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations[J]. Lancet, 2013, 381(9873):1211-1222.
- [3] 刘淑霞,郭惠芳,张玉军,等.高迁移率族蛋白及其 TOLL 样受体 4 在系统性红斑狼疮肾脏损害中的作用[J].中国免疫学杂志,2008,24(10):948-951.
- [4] Huang YH, Wang PW, Tiao MM, et al. Glucocorticoid modulates High-Mobility group box 1 expression and Toll-Like receptor activation in obstructive jaundice[J]. J Surg Res, 2011,170(1):E47-E55.
- [5] 舒毅,谭陶,张思宇,等.槲皮素的药理学研究进展[J].华西药理学杂志,2008,23(6):689-691.

- [6] Kyaw M, Yoshizumi M, Tsuchiya K, et al. Atheroprotective effects of antioxidants through inhibition of mitogen-activated protein kinases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(8):977-985.
- [7] 程斌,赵春宝,张骥.槲皮素对高脂血症大鼠的降脂作用[J].中外健康文摘,2011,8(21):259.
- [8] Legein B, Temmerman L, Biessen EA, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(20):3847-3869.
- [9] Kuster GM, Siwik DA, Pimentel DR. Role of reversible, thioredoxin-sensitive oxidative protein modifications in cardiac myocytes[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(11/12):2153-2159.
- [10] Lu ZY, Zhang XM, Li YC, et al. TLR4 antagonist reduces early-stage atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Endocrinology, 2013, 216(1):61-71.
- [11] Bielinski SJ, Hall JL, Pankow JS, et al. Genetic variants in TLR2 and TLR4 are associated with markers of monocyte activation: the Atherosclerosis Risk in Communities MRI Study[J]. Hum Genet, 2011, 129(6):655-662.
- [12] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290(3):917-924.
- [13] Hreggvidsdottir HS, Lundberg AM, Aveberger AC, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1)-Partner molecule complexes enhance cytokine production by signaling through the partner molecule receptor[J]. Mol Med, 2012, 18(2):224-230.
- [14] 张哲,林成招,彭利军,等.高迁移率族蛋白 1 对肝星状细胞 Toll 样受体 4 信号途径的激活作用[J].中华肝脏病杂志,2012,20(8):581-584.
- [15] Porto A, Palumbo R, Pieroni M, et al. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein[J]. FASEB J, 2006, 20(14):2565-2566.
- [16] Yamada S, Yakabe K, Ishii J, et al. New high mobility group box 1 assay system[J]. Clin Chim Acta, 2006, 372(1):173-178.
- [17] Lin Q, Yang XP, Fang D, et al. High-Mobility group Box-1 mediates Toll-Like receptor 4-Dependent angiogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5):174-178.