

[文章编号] 1007-3949(2016)24-03-0251-05

· 实验研究 ·

IL-6/STAT3 通路对 THP-1 单核细胞环氧化酶 2 表达的影响

赵洪宇¹, 蒋梦会², 曹久妹¹, 王红艳¹, 吴方¹

(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科,上海市 200025;

2.上海交通大学医学院 中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究中心,上海市 200030)

[关键词] 动脉粥样硬化; 白细胞介素 6; 信号转导与转录激活子 3; 环氧化酶 2; THP-1 单核细胞

[摘要] 目的 探讨人 THP-1 单核细胞中白细胞介素 6(IL-6)/信号转导与转录激活子 3(STAT3)通路与环氧化酶 2(COX-2)表达之间的关系。方法 以人 THP-1 单核细胞株作为研究对象,分别设置 0 至 48 h 不同时间点,检测 IL-6 对 STAT3 磷酸化和 COX-2 表达的时效性影响。用 100 $\mu\text{mol/L}$ S3I-201(STAT3 通路选择性抑制剂)对 THP-1 单核细胞预处理 24 h,再经 10 $\mu\text{g/L}$ IL-6 作用相应时间,将 THP-1 单核细胞分为 4 组:对照组、S3I-201 组、IL-6 组及 IL-6+S3I-201 组,检测 STAT3 磷酸化及 COX-2 表达水平变化。采用实时荧光定量 PCR 方法检测 THP-1 单核细胞 COX-2 的 mRNA 表达量,Western blot 方法检测 THP-1 单核细胞 STAT3 磷酸化水平与 COX-2 的蛋白表达量。结果 THP-1 单核细胞经 IL-6 作用后 STAT3 的磷酸化及 COX-2 的表达均出现时效性激活,IL-6 刺激 5 min 后 STAT3 磷酸化水平即显著增加($P<0.001$),同时 COX-2 mRNA 和蛋白水平均明显上调,分别于 1 h 和 2 h 达到峰值($P<0.001$)。与对照组相比,S3I-201 组 COX-2 mRNA 及蛋白表达水平均降低($P<0.01$);与 IL-6 组相比,IL-6+S3I-201 组 STAT3 磷酸化水平下降($P<0.001$),COX-2 mRNA 表达水平降低($P<0.001$),同时 COX-2 蛋白表达受到明显抑制($P<0.05$)。结论 IL-6 能够激活 THP-1 单核细胞 STAT3 通路,其可能通过催化下游 COX-2 的表达影响动脉粥样硬化性疾病进程。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Effect of Interleukin-6/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Pathway on Cyclooxygenase-2 Expression in THP-1 Monocyte

ZHAO Hong-Yu¹, JIANG Meng-Hui², CAO Jiu-Mei¹, WANG Hong-Yan¹, and WU Fang¹

(1. Department of Geriatrics, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2. Health Science Research Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University & Shanghai Institute for Life Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200030, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Interleukin-6; Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Cyclooxygenase-2; THP-1 Monocyte

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in THP-1 monocytes. **Methods** Human THP-1 monocyte was used as the research cell, and the time-dependent expressions of STAT3 phosphorylation and COX-2 were detected after IL-6 treatment for 0 to 48 hours. THP-1 monocytes were pretreated with 100 $\mu\text{mol/L}$ S3I-201 (an specific inhibitor of STAT3 signaling) for 24 hours and then treated with 10 $\mu\text{g/L}$ IL-6 for certain time. THP-1 monocytes were divided into 4 groups: control group, S3I-201 group, IL-6 group and IL-6+S3I-201 group, then the changes of STAT3 phosphorylation and COX-2 expression were detected. COX-2 mRNA expression was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The levels of STAT3 phosphorylation and COX-2 protein expression were determined by Western blot. **Results** IL-6 could obviously induce STAT3 phosphorylation and COX-2 expression via a time-dependent manner in THP-1 monocytes. Phosphorylation level of STAT3 increased after IL-6 stimulation for only 5

[收稿日期] 2015-08-07

[修回日期] 2015-09-16

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(124119a6800)

[作者简介] 赵洪宇,硕士研究生,主要从事血栓性疾病研究,E-mail 为 zhaohongyutaiyi@163.com。曹久妹,博士,副主任医师,主要从事血栓性疾病研究,E-mail 为 cjm11261@rjh.com.cn。通讯作者吴方,博士,主任医师,主要从事血栓性疾病研究,E-mail 为 wufangrjh@163.com。

minutes ($P < 0.001$), meanwhile, COX-2 mRNA and protein expressions was significantly upregulated, reaching peak at 1 h and 2 h respectively ($P < 0.001$). Compared with control group, COX-2 mRNA and protein expressions were both markedly suppressed in S3I-201 group ($P < 0.01$). Compared with IL-6 group, phosphorylated STAT3 level was downregulated in IL-6+S3I-201 group ($P < 0.001$), and COX-2 mRNA expression was also decreased ($P < 0.001$), with COX-2 protein expression clearly suppressed ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-6 is capable of activating the STAT3 pathway in THP-1 monocytes, which may play a role in COX-2 expression and further affect the process of atherosclerotic disease.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种起源于动脉内膜受损,进而发生脂质沉积、纤维组织增生及钙化,并可由此引发组织器官缺血和血栓形成等一系列并发症的血管疾病,是造成心绞痛、心肌梗死以及缺血性脑卒中等高死亡率疾病的重要病因。As的发生发展与内皮功能障碍以及血液成分变化等有关,而慢性炎症状态常贯穿于粥样斑块形成的始终。环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)是As发展过程中一种重要的诱导型酶,作为促炎介质参与多种炎症相关疾病的病理过程,同时COX-2能够介导血栓烷A₂的生成并由此作为阿司匹林等抗血小板聚集药物的靶点。信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是在多种疾病中均受到关注的信号通路之一,白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)家族在多种细胞组织中均可作为该通路的激活因子。近年来研究表明,STAT3不仅能够调控细胞周期和细胞凋亡进程,还可参与多重炎症信号反应并影响As的发生发展。目前对于STAT3与COX-2表达及As形成的相关性尚不明确。本研究拟通过研究THP-1单核细胞IL-6/STAT3通路的激活与COX-2表达情况之间的关系,揭示STAT3通路在动脉粥样硬化疾病中的作用,为临床抗炎及抗动脉硬化治疗药物的应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验细胞及主要试剂

人THP-1单核细胞株购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库。胎牛血清和RPMI1640培养基购自Gibco公司;Trizol裂解液购自Invitrogen公司;cDNA合成试剂盒购自TAKARA公司;PCR引物购自上海生工生物工程公司;荧光定量PCR试剂盒购自Roche公司;BCA法蛋白定量试剂盒购自ThermoFisher公司;Ficoll单核细胞分离液购自GE Healthcare Life Sciences公司;重组人IL-6蛋白因子购自eBioscience公司;COX-2兔抗人多克隆抗体和S3I-201购自Abcam公司;STAT3抗体、磷酸化

STAT3(p-STAT3)抗体、GAPDH抗体以及辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗均购自Cell Signaling公司。

1.2 细胞培养及处理

THP-1单核细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,置于37℃、5%CO₂的培养箱中培养,显微镜下观察细胞密度,每两天对细胞进行换液,细胞密度达到 1×10^6 /L时按1:3的比例进行传代。实验前细胞换用无血清培养基,同步化12 h后进行铺板,以 1×10^6 个细胞/孔接种于12孔板进行mRNA表达检测;以 3×10^6 个细胞/孔接种于6 cm培养皿中进行蛋白表达检测。

1.3 实验分组

IL-6刺激浓度选择10 μg/L, COX-2 mRNA水平测定分为刺激0、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h和48 h组; COX-2蛋白水平测定分为刺激0、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h和24 h组; STAT3磷酸化水平测定分为刺激0、5 min、15 min、30 min、1 h、1.5 h和2 h组。检测STAT3磷酸化抑制剂S3I-201的作用,分为:①对照组:加正常培养基;②S3I-201组:正常培养基+100 μmol/L S3I-201;③IL-6组:正常培养基+10 μg/L IL-6;④IL-6+S3I-201组:正常培养基+10 μg/L IL-6+100 μmol/L S3I-201。S3I-201预处理时间为24 h。

1.4 实时荧光定量PCR检测COX-2 mRNA表达

收集各组细胞, Trizol法提取总RNA。引物序列: COX-2上游: 5'-CCCACCCATGTCAAAACCGA-3', 下游: 5'-CCGGGTACAATCGCACTTATACT-3'; GAPDH上游: 5'-ATGGGGAAGGTGAAGGTCG-3', 下游: 5'-GGGTCATTGATGGCAACAATA-3'。按荧光定量PCR试剂盒说明书配置反应体系。反应条件: 94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 60℃ 30 s, 40个循环; 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 95℃ 15 s。反应在ABI 7900HT定量荧光仪上进行,应用比较Ct法进行相对定量, COX-2 mRNA相对表达量用 $2^{-\Delta Ct} \times 1000$ 表示。

1.5 Western blot检测p-STAT3及COX-2蛋白表达

收集各组细胞,于4℃离心机1000 r/min离心5 min,经4℃预冷的PBS洗涤2次。每孔细胞加入100 μL RIPA裂解液,同时加入1%体积的蛋白酶抑

制剂和去磷酸化酶抑制剂,吹打混匀,置于冰上裂解 30 min,每 10 min 将细胞置于振荡器上振荡数次以充分裂解。后将各组细胞置于 4℃ 预冷的离心机中 12000 r/min 离心 20 min。BCA 法测定蛋白浓度,同时按与裂解液 1:3 的比例加入 4×上样缓冲液,混匀后将蛋白于 98℃ 变性 10 min。15 孔凝胶每孔蛋白上样量 30 μg,设置 80 V,30 min;110 V、1.5 h 进行电泳;后 95 V、2 h 转至硝酸纤维素膜(冰上进行)。5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h,一抗(COX-2: 1:500;p-STAT3:1:1000;STAT3:1:1000;GAPDH: 1:5000)4℃ 孵育过夜,1×TBST 洗膜 3 次,二抗(1:2000)室温孵育 2 h,洗膜后显影并对胶片进行扫描。实验重复 3 次。GAPDH 为内参照,COX-2 蛋白相对表达量以 COX-2 条带灰度平均值与 GAPDH 条带灰度平均值的比值表示;p-STAT3 表达量以 p-STAT3 与 STAT3 的条带灰度平均值比值表示。

1.6 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 5 进行统计学分析,使用 Image J 软件进行蛋白表达定量分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-6 对 THP-1 单核细胞 COX-2 mRNA 和蛋白表达的影响

THP-1 单核细胞 COX-2 mRNA 及蛋白表达水平经 10 μg/L IL-6 诱导后均出现明显上调。其中 COX-2 mRNA 表达量在 IL-6 刺激 15 min 后开始升高($P < 0.01$),于 1 h 达到峰值($P < 0.001$),8 h 后开始恢复到正常水平。COX-2 蛋白表达量在 IL-6 刺激 30 min 即出现明显升高($P < 0.01$),于 2 h 达到最大值($P < 0.001$),12 h 后开始恢复至正常水平。所以在后续实验中分别选择 1 h 和 2 h 作为 COX-2 mRNA 和蛋白表达的观察时间。实验表明,IL-6 能够激活 THP-1 单核细胞 COX-2 的表达,且这种作用具有时间依赖性(图 1、2)。

2.2 IL-6 对 THP-1 单核细胞 STAT3 的激活情况

10 μg/L IL-6 作用后 5 min 即可显著引起 THP-1 单核细胞 STAT3 的磷酸化($P < 0.01$),15 min 后 p-STAT3 的表达量达到最大值($P < 0.001$),30 min 后开始下降。所以在后续实验中选择 15 min 作为 STAT3 磷酸化水平的观察时间。实验表明,IL-6 能够激活 THP-1 单核细胞 STAT3 通路,且这种作用具有时间依赖性(图 3)。

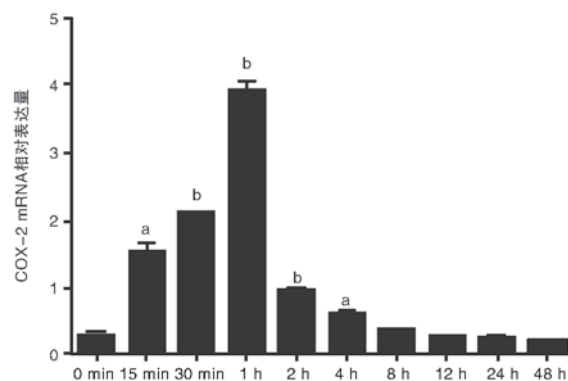


图 1. IL-6 对 THP-1 单核细胞 COX-2 mRNA 表达的影响($n = 3$) a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$,与 0 min 组相比。

Figure 1. Effect of IL-6 on COX-2 mRNA expression in THP-1 monocytes ($n = 3$)

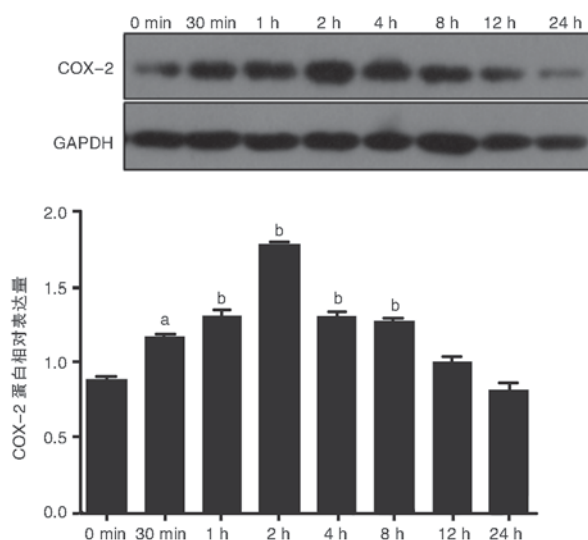


图 2. IL-6 对 THP-1 单核细胞 COX-2 蛋白表达的影响($n = 3$) a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$,与 0 min 组相比。

Figure 2. Effect of IL-6 on COX-2 protein expression in THP-1 monocytes ($n = 3$)

2.3 S3I-201 预处理对 IL-6 引起的 THP-1 单核细胞 STAT3 激活的影响

应用 STAT3 磷酸化特异性抑制剂 S3I-201 预处理 THP-1 单核细胞 24 h,后加 IL-6 刺激 15 min,采用 Western blot 方法检测 STAT3 磷酸化水平的变化。结果显示,与对照组相比,S3I-201 组 STAT3 磷酸化水平下降($P < 0.05$),而 IL-6 组较对照组显著增加($P < 0.001$);同时 IL-6+S3I-201 组 p-STAT3 表达水平与 IL-6 组相比明显降低($P < 0.001$)。实验表明,STAT3 特异性抑制剂 S3I-201 能够有效抑制 IL-6 引起的 THP-1 单核细胞 STAT3 通路的激活(图 4)。

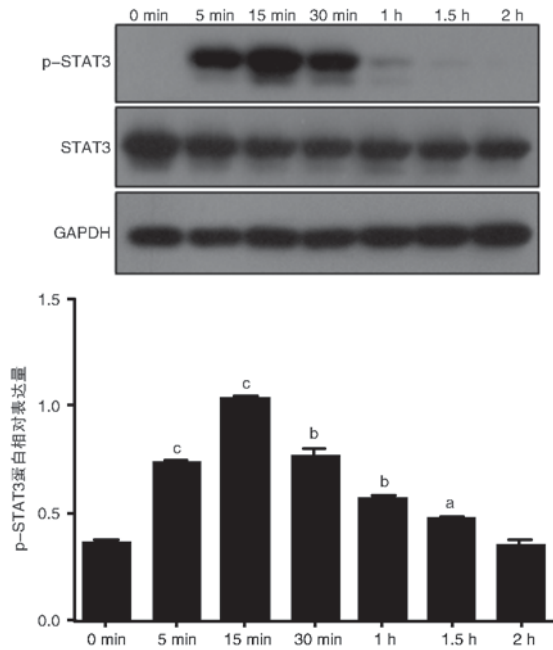


图 3. IL-6 对 THP-1 单核细胞 STAT3 磷酸化水平的影响 ($n=3$) a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, c 为 $P<0.001$, 与 0 min 组相比。

Figure 3. Effect of IL-6 on STAT3 phosphorylation in THP-1 monocytes ($n=3$)

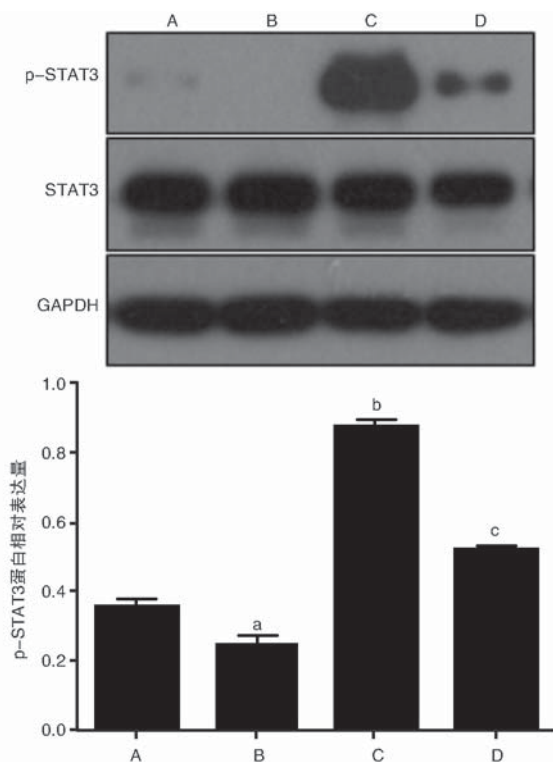


图 4. S3I-201 预处理对 THP-1 单核细胞 STAT3 蛋白磷酸化水平的影响 ($n=3$) A 为对照组, B 为 S3I-201 组, C 为 IL-6 组, D 为 IL-6+S3I-201 组。a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.001$, 与对照组相比; c 为 $P<0.001$, 与 IL-6 组相比。

Figure 4. Effect of S3I-201 pretreatment on STAT3 phosphorylation in IL-6 treated THP-1 monocytes ($n=3$)

2.4 S3I-201 预处理对 IL-6 引起的 THP-1 单核细胞 COX-2 表达的影响

应用 S3I-201 预处理 THP-1 单核细胞 24 h, 后加 IL-6 分别刺激 1 h 和 2 h, 采用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 方法检测 COX-2 mRNA 和蛋白水平的变化。结果显示, 与对照组相比, COX-2 mRNA 及蛋白表达在 S3I-201 组均受到抑制 ($P<0.01$), 在 IL-6 组显著增加 ($P<0.01$); 而与 IL-6 组相比, IL-6+S3I-201 组 COX-2 mRNA 和蛋白表达下降 (分别 $P<0.001$ 和 $P<0.05$)。实验表明, 阻断 STAT3 通路能够显著降低 IL-6 引起的 COX-2 mRNA 及蛋白表达 (图 5、6)。

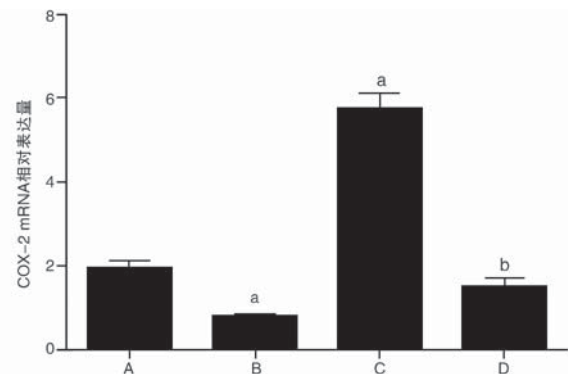


图 5. S3I-201 预处理对 IL-6 引起的 COX-2 mRNA 表达的影响 ($n=3$) A 为对照组, B 为 S3I-201 组, C 为 IL-6 组, D 为 IL-6+S3I-201 组。a 为 $P<0.01$, 与对照组相比; b 为 $P<0.001$, 与 IL-6 组相比。

Figure 5. Effect of S3I-201 pretreatment on COX-2 mRNA expression in IL-6 treated THP-1 monocytes ($n=3$)

3 讨论

动脉粥样硬化的发生发展已被众多学者公认为一种慢性炎症过程, 其是诱发缺血性心脑血管疾病的重要危险因素。环氧化酶是介导花生四烯酸向前列腺素 H₂ (prostaglandin H₂, PGH₂) 转化的限制酶, PGH₂ 为其他前列腺素和血栓素的代谢前体^[1]。在已知有功能的两种亚型中, COX-1 为结构型酶, COX-2 则在某些参与炎症过程的细胞 (如内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞) 中诱导表达^[1]。包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 在内的多种促炎介质能够诱导 COX-2 的表达, 并通过 PGE₂ 参与 As 过程中的免疫应答反应。STAT3 是一类由上游酪氨酸蛋白激酶家族成员 JAK 激酶激活来发挥作用的信号分子, Kou 等^[2]的研究发现, 在 IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte

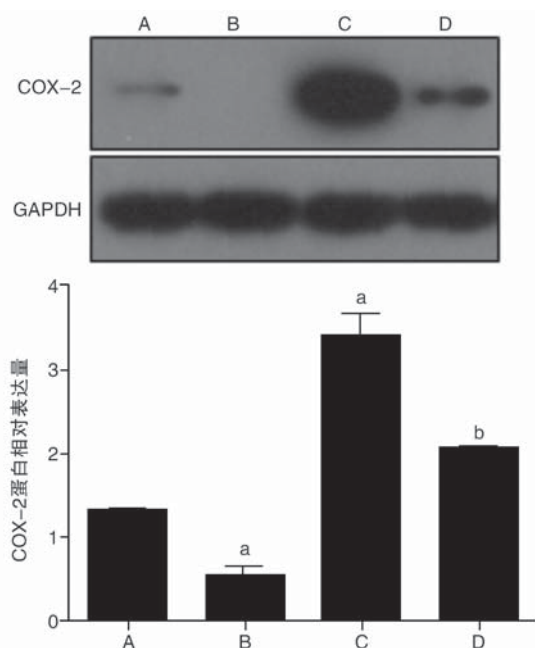


图 6. S3I-201 预处理对 IL-6 引起的 COX-2 蛋白表达的影响 ($n=3$) A 为对照组, B 为 S3I-201 组, C 为 IL-6 组, D 为 IL-6 + S3I-201 组。a 为 $P<0.01$, 与对照组相比; b 为 $P<0.05$, 与 IL-6 组相比。

Figure 6. Effect of S3I-201 pretreatment on COX-2 protein expression in IL-6 treated THP-1 monocytes ($n=3$)

chemotactic protein-1, MCP-1) 启动子区均存在 STAT3 的结合位点, 在 RAW267.4 单核细胞株抑制 STAT3 通路可明显减少上述炎症因子的表达。同时, 影响 COX-2 生成的多种细胞因子也可以共同调控 STAT3 信号反应, 包括改变 STAT3 磷酸化状态、调节 STAT3 基因的表达水平或干扰其与 DNA 的相互作用^[3]。而 STAT3 在血管炎症反应过程中是否与 COX-2 的表达存在直接联系目前鲜有报道, 鉴于单核细胞是在 As 斑块形成中参与黏附和分泌过程的主要炎症细胞, 有必要在单核细胞中明确 STAT3 与 COX-2 的相关性, 为动脉粥样硬化的发病机理提供新的理论依据。

目前已知的 STAT3 激活因子包括 IL-6 家族、干扰素以及粒细胞集落刺激因子等。许多动物实验研究表明, 在动脉粥样硬化斑块内部存在 STAT3 通路的活化, 而 IL-6 的表达常同时升高。IL-6 在动脉粥样硬化早期即可经 TNF- α 和 IL-1 β 诱导合成, 加剧血管壁炎症反应, 进而促进斑块形成并降低其稳定性^[4]。体外实验研究表明, IL-6 可在血管内皮细胞引起 JAK/STAT3 通路活化, 上调 MCP-1 等的表达并产生一系列促炎效应^[5]。Saura 等^[6]人也发现, 在急性炎症反应期 IL-6 通过其受体 IL-6R 激活

人主动脉内皮细胞 STAT3 通路, STAT3 结合于内皮型一氧化氮合酶启动子的 -1024 位点, 并抑制其表达, 促进 As 的发展^[6]。此外有研究^[7]显示, IL-6 通过激活 JAK/STAT3 通路增加脑部微血管内皮细胞和周围巨噬细胞 COX-2 及其下游 PGE2 的表达, 在此过程中可观察到 p-STAT3 和 COX-2 的共定位。而在 As 发生发展过程中, 选择性阻断 Toll 样受体 2 能够减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的产生并抑制 STAT3 及核因子 κ B 的激活, 从而减缓 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样斑块进展^[8]。

本研究结果也证明, 采用 IL-6 处理 THP-1 单核细胞能够显著激活 STAT3, 而 COX-2 也出现明显表达, 并具有时间依赖性。这说明在 THP-1 单核细胞中, IL-6/STAT3 通路的确能够诱导 COX-2 的产生, 该过程可能是单核细胞参与 As 形成过程的重要机制。同时, 采用特异性抑制剂阻断 STAT3 通路的活化能够明显减少单核细胞 COX-2 mRNA 及蛋白表达, 进一步提示 COX-2 是 STAT3 通路下游的靶基因之一。

但在此基础上, 现阶段的一些研究也表明, STAT3 的激活在 As 及动脉血栓形成过程中可能对血管内皮损伤的修复起到一定的保护作用。应用过表达人 STAT3 的腺病毒感染高脂喂养的低密度脂蛋白受体缺陷小鼠, 动脉斑块面积及炎症细胞浸润均有所减少^[9]。STAT3 在 As 进展中的这种双重作用可能与其进一步分裂出的两种异构体 STAT3 α 和 STAT3 β 在炎症过程中拥有相反的功能有关^[10]。临床上常用的他汀类药物即可通过干扰 JAK/STAT3 通路产生多效性血管保护作用。已报道他汀类药物能够抑制 IL-6 及其受体引起的人主动脉内皮细胞 JAK/STAT3 的激活, 并抑制其核转位, 进而减少下游 MCP-1 的表达以及单核细胞黏附^[11]。目前的研究来看, As 进展过程中 STAT3 抑制剂的治疗保护作用应该大于其副反应, 可作为动脉血管成形术后防止血管再狭窄的新型治疗策略^[10]。我们仍需对 STAT3 与 COX-2 在 As 形成中的关系及其相关机制做进一步探讨, 藉此为临床抗动脉粥样硬化提供新的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Ross S, Eikelboom J, Anand SS, et al. Association of cyclooxygenase-2 genetic variant with cardiovascular disease [J]. Eur Heart J, 2014, 35(33): 2 242-248.

(下转第 260 页)

- disease: A meta-analysis[J]. Clin Radiol, 2014, 69(8): 861-869.
- [8] Westwood M, Burgers L, Redekop K, et al. A systematic review and economic evaluation of new-generation computed tomography scanners for imaging in coronary artery disease and congenital heart disease: Somatom Definition Flash, Aquilion ONE, Brilliance iCT and Discovery CT750 HD [J]. Health Technol Assess, 2013, 17(9): 1-243.
- [9] Ketelsen D, Thomas C, Werner M, et al. Dual-source computed tomography: estimation of radiation exposure of ECG-gated and ECG-triggered coronary angiography [J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2): 274-279.
- [10] 何劲松, 刘婧, 白法文. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 PCI 术后胸痛的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(16): 2461-463.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本) [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 271-277.
- [12] Johnson TR, Nikolaou K, Becker A, et al. Dual-source CT for chest pain assessment [J]. Eur Radiol, 2008, 18(4): 773-780.
- [13] Ketelsen D, Luetkhoff MH, Thomas C, et al. Estimation of the radiation exposure of a chest pain protocol with ECG-gating in dual-source computed tomography [J]. Eur Radiol, 2009, 19(1): 37-41.
- [14] Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy [J]. Radiology, 2008, 247(2): 346-355.
- [15] 陈丹, 周嘉慧, 史雅文. 双源 CT 前瞻性心电门控扫描在急性胸痛诊断中应用的可行性 [J]. 临床放射学杂志, 2012, 31(8): 1112-1116.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 255 页)

- [2] Kou X, Qi S, Dai W, et al. Arctigenin inhibits lipopolysaccharide induced iNOS expression in RAW264.7 cells through suppressing JAK-STAT signal pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 1095-102.
- [3] Dutzmann J, Daniel JM, Bauersachs J, et al. Emerging translational approaches to target STAT3 signalling and its impact on vascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(3): 365-374.
- [4] 江高峰, 秦旭平, 李洁. 免疫炎症反应在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2): 212-216.
- [5] Wiejak J, Dunlop J, Mackay SP, et al. Flavanoids induce expression of the suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene and suppress IL-6-activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in vascular endothelial cells [J]. Biochem J, 2013, 454(2): 283-293.
- [6] Saura M, Zaragoza C, Bao C, et al. STAT3 mediates interleukin-6 inhibition of human endothelial nitric-oxide synthase expression [J]. J Biol Chem, 2006, 281(40): 30057-062.
- [7] Rummel C, Sachot C, Poole S, et al. Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(5): 1316-326.
- [8] Wang XX, Lv XX, Wang JP, et al. Blocking TLR2 activity diminishes and stabilizes advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(8): 1025-035.
- [9] Khan JA, Cao M, Kang BY, et al. AAV/hSTAT3-gene delivery lowers aortic inflammatory cell infiltration in LDLR KO mice on high cholesterol [J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1): 59-66.
- [10] Frisdal E, Lesnik P, Olivier M, et al. Interleukin-6 protects human macrophages from cellular cholesterol accumulation and attenuates the proinflammatory response [J]. J Biol Chem, 2011, 286(35): 30926-936.
- [11] Zhou X, Li D, Yan W, et al. Pravastatin prevents aortic atherosclerosis via modulation of signal transduction and activation of transcription 3 (STAT3) to attenuate interleukin-6 (IL-6) action in apoE knockout mice [J]. Int J Mol Sci, 2008, 9(11): 2253-264.
- (此文编辑 曾学清)