

巨噬细胞及其亚型在动脉粥样硬化中的研究进展

胡旭堂¹, 胡海英¹, 王志禄²

(兰州大学 1. 第一临床医学院, 2. 第一医院心内科, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 药物调控

[摘要] 巨噬细胞和动脉粥样硬化的发生、发展密切相关, 分布在粥样斑块中的巨噬细胞又可分为 M1、M2 等不同亚型。不同亚型的巨噬细胞具有不同、甚至是相反的生理功能, 其对动脉粥样硬化的病程也有不同的影响。因此利用药物以调控动脉粥样斑块内巨噬细胞不同亚型的分化为靶点干预病程进展可能是一种潜在的有效治疗措施。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Macrophages Subtypes and Atherosclerosis

HU Xu-Tang¹, HU Hai-Ying¹, and WANG Zhi-Lu²

(1. The First Clinical Medical College, 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Macrophages; Drug Control

[ABSTRACT] Macrophages are closely related to the initiation and progression of atherosclerosis, and the macrophages which are distributed in the atherosclerotic plaque can be subdivided into different subsets of M1 macrophages and M2 macrophages and so on. The different subtypes perform different function and the different subpopulations may influence the disease process in different way, so to treat atherosclerosis by the drug to control differentiation of macrophages subsets might be a new therapeutic target.

巨噬细胞不仅可以吞噬病原体、分泌促炎因子等发挥免疫防御功能, 而且跟组织修复、免疫调节相关, 依据其和辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 不同亚型 Th1 或 Th2 相关及生化特性和生理功能不同, 可以再分为 M1、M2 等不同亚型^[1,2]。巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块内细胞成分的主要构成部分, 在动脉粥样硬化斑块中同样分布着不同亚型的巨噬细胞^[3], 不同亚型巨噬细胞对泡沫细胞的形成、坏死及斑块的稳定性产生不同的影响^[4], 因此其平衡对病程的发展及斑块的稳定有重要影响。斑块的破裂并形成血栓是引起急性心血管事件的主要原因^[5], 目前的药物治疗主要为降血脂、抗血小板等, 因此有人提出以调控斑块内巨噬细胞亚型分化为靶点, 通过改变不同亚型巨噬细胞的比例来改善或控制动脉粥样硬化的病程进展^[6], 本文就不同亚型

巨噬细胞对动脉粥样硬化病程的影响和相关治疗药物进行综述。

1 巨噬细胞来源和动脉粥样硬化形成

巨噬细胞属于单核吞噬细胞系统, 起源于骨髓的定向造血干细胞, 前体为从骨髓进入血液循环的单核细胞, 其通过内皮渗出到组织并分化为巨噬细胞。巨噬细胞分布在全身各种组织和器官, 在自然免疫和获得性免疫及炎症等过程中发挥重要作用^[7]。在高血脂、高血压、遗传、年龄等全身因素和局部血流动力、毒素、病毒等局部因素作用下, 内皮细胞受到损伤, 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 侵入并聚集到内皮下, 再经氧化修饰, 刺激局部内皮细胞表达黏附因子趋化因子配体 2(CC

[收稿日期] 2013-09-07

[作者简介] 胡旭堂, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为心电生理, E-mail 为 huxtducation@gmail.com。胡海英, 硕士, 研究方向为心电生理。王志禄, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 huhai2006@yeah.net。

chemokine ligand 2, CCL-2)等促进血单核细胞黏附和渗出,进一步分化为巨噬细胞^[8]。其通过 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 和清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 吞噬低密度脂蛋白,并在溶酶体内被水解为未结合胆固醇,一部分未结合胆固醇被运送到细胞膜等处通过 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运子 G1 (ATP binding cassette transporter G1, ABCG1) 等转运到细胞外,另一部分运送到内质网由乙酰胆固醇酰基转移酶 1 (acetyl cholesterol acyltransferase 1, ACAT1) 转化为胆固醇酯并在细胞质中积聚形成脂肪滴,当脂肪滴占据大量细胞质的体积后,巨噬细胞转化为泡沫细胞^[9]。由于“胞葬”、巨噬细胞向外迁移等障碍及“二次坏死”等,纤维帽下形成由泡沫细胞凋亡坏死形成包含脂质、胆固醇结晶、细胞碎片等的脂质核,在粥样斑块内分散地分布着平滑肌细胞、巨噬细胞、泡沫细胞及少量淋巴细胞等^[10]。巨噬细胞在动脉粥样硬化进程中发挥着关键作用^[11],一方面它可以转化为泡沫细胞,并坏死形成脂质核,是粥样斑块的主要组成部分;另一方面巨噬细胞是粥样斑块中细胞成分的主要部分,有不同的亚型及不同的功能,其分泌的多种细胞因子等改变局部环境并影响斑块的稳定和疾病的发展^[4]。

2 巨噬细胞亚型及对动脉粥样硬化病程的影响

2.1 巨噬细胞亚型分化

巨噬细胞可分为 M1 型巨噬细胞 (M1 Φ) 和 M2 型巨噬细胞 (M2 Φ) 两种亚型, M2 Φ 又可再分为 3 个亚型: M2a、M2b 及 M2c。目前认为不同亚型巨噬细胞的功能和表型呈一系列连续变化分布^[12-14]。在分化的过程中 Th1 细胞和 M1 Φ 相关,其分泌的干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ) 等促进巨噬细胞向 M1 亚型分化, Th2 细胞和 M2 Φ 相关,其分泌的白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、白细胞介素 13 (interleukin-13, IL-13) 等促进 M2 亚型分化。在体外实验 INF- γ + 细菌脂多糖或肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 可诱导巨噬细胞向 M2 亚型分化^[1]; 白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 和 IL-13、免疫复合物 + 脂多糖可诱导巨噬细胞分别向 M2a、M2b、M2c 亚型巨噬细胞分化^[2]。多项体外实验证实 M1 Φ 、M2 Φ 可以相互转化,培养已分化的 M1 Φ 并加入 IL-4 干预可使其转化为 M2 Φ , 相反,培养已分化的 M2 Φ 可使其向 M1 Φ 转化,但转化不完全^[15-17]。

2.2 不同巨噬细胞亚型的生化特性和生理功能

亚型巨噬细胞差异表达核受体、细胞表面标志物及分泌的蛋白等,同一亚型人和鼠的表达也不完全相同, M1 Φ 主要表达 CD86、核因子 κ B 及细胞内的酶包括诱导型一氧化氮合酶、2 型精氨酸酶等; M2 Φ 主要表达甘露糖受体、2 型白细胞介素 1 受体、CD163、过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)、FIZZ1 及细胞内酶 Arg I。同时 M1 Φ 分泌 CCL2、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、肿瘤坏死因子、白细胞介素 1、IL-6、IL-12 及大量一氧化氮等,这些细胞因子可以促进炎症、杀灭病原体等,并可引起组织损伤。其分泌的 MMP 可以水解细胞外基质胶原,弱化粥样斑块的纤维帽并形成易损斑块,进而破裂引起血栓等。M2 Φ 分泌 IL-10、几丁质酶 3 样凝集素 (Ym1) 及细胞外基质成分等,这些因子尤其是 IL-10 可通过多种作用抑制炎症使其消退,而细胞外基质成分则可构成纤维帽,使粥样斑块更加稳定,因此又称为修复性巨噬细胞^[1,4,7]。

2.3 不同病程阶段巨噬细胞亚型分布

多项实验观察小鼠动脉粥样硬化动物模型发现在病变早期动脉粥样斑块内 M2 Φ 占优势,晚期 M1 Φ 明显增加, M1 Φ 、M2 Φ 数量相当^[16],并推论这种巨噬细胞亚型构成比的转变可能是病程进展的关键。一般认为造成这种现象的原因可能有两种,一种可能系侵入内膜下的单核细胞和巨噬细胞表型的改变,如早期主要为鼠 Ly6C^{low} CCR2⁻ CX3CR1^{high} 型、人 CD14^{low} CD16⁺ 型单核细胞侵入而分化为 M2 Φ , 病变后期鼠 Ly6C^{high} CCR2⁺ CX3CR1^{low}、人 CD14⁺ CD16⁻ 型单核细胞渗入增加,并分化为 M1 Φ 致动脉粥样斑块内 M1 Φ 增加^[18,19],但 Khallou-Laschet 等^[16]利用图表法描绘巨噬细胞不同亚型在斑块内的分布情况,结果不支持这种连续的伴随亚型顺序改变的巨噬细胞侵入的理论,他更倾向于支持由于斑块内细胞因子等条件的改变使巨噬细胞向 M1 亚型分化增加而引起巨噬细胞亚型构成比的改变,但到迄今尚未见到直接的证据。有实验观察到 M2 Φ 比未分化巨噬细胞和 M1 Φ 有更强的吞噬凋亡细胞和细胞碎片的功能,这可能与粥样硬化后期斑块内巨噬细胞亚型比例转换后“胞葬”功能不全相关。他们认为这可能因为 M2 Φ 低表达肝 X 受体而高表达 PPAR γ 引起的^[20]。

2.4 不同亚型巨噬细胞对脂质吞噬和泡沫细胞形成的影响

有实验观察到在小鼠动脉粥样斑块外周 M1 亚

型巨噬细胞占优势,在斑块中心坏死核周围 M2 亚型巨噬细胞占优势且其分布和脂肪染色分布相一致^[21]。他们认为这可能是因为 M2 Φ 更容易形成泡沫细胞造成,随后他们利用体外实验对此证实,在存在氧化型低密度脂蛋白的条件下 M1 Φ 内沉积胆固醇的量比 M2 Φ 高 2~3 倍,且吞噬量增高 70%,和脂质的连接也增加 20%~42%。这可能和随后发现的 M2 Φ 上调表达 CD36、SR-A1 有关。有实验利用人颈动脉斑块切片,观察到在粥样斑块肩部 M1 Φ 占明显优势,只有少数有限的 M2 Φ 存在,在斑块内部和纤维帽处两型之间没有明显差别^[3]。而 Chinetti-Gbaguidi 等^[20]报道 M1 Φ 主要分布在粥样斑块脂质核的中心区域,细胞内包含较大的脂滴,更易形成泡沫细胞;M2 Φ 主要分布在核的外周,其细胞内的脂滴更小。由于实验使用的动物及实验方法(体内、体外)不同,巨噬细胞不同亚型对泡沫细胞形成的影响还没有肯定的结论,但观察到 M1 Φ 在人动脉粥样斑块“肩部”占绝对优势,而易损的肩部破裂是导致急性冠状动脉事件的主因,这可能也是一个潜在的治疗靶点。

3 药物和巨噬细胞亚型分化

巨噬细胞亚型的构成比和斑块的病程进展及转变有密切关系。实验证实,在不同环境下不同亚型的巨噬细胞可以相互转化^[22]。因此,有人提出可以通过调控巨噬细胞的分化进而控制斑块内巨噬细胞亚型的比例来治疗或控制冠心病。

PPAR γ 激动剂对巨噬细胞分化的影响已经有很多研究和报告,尤其罗格列酮,因其对心血管事件的报告而引起广泛的关注,早前的多项实验报告称在体外实验条件下罗格列酮可以促进巨噬细胞向 M2 亚型分化^[23-25],后来的实验进一步证实,罗格列酮需要作用于巨噬细胞前体单核细胞才可以引起巨噬细胞向 M2 亚型分化,而仅仅作用于已分化的巨噬细胞对其向 M2 亚型的分化没有影响^[26]。罗格列酮对心血管的影响仍有争议,早前的报道称罗格列酮可增加心血管病患者的住院率和死亡率,但更大规模的临床实验报告罗格列酮和其他降血糖药物比较除心衰外对心血管事件的发生无明显差异^[27]。多个细胞和动物实验的结论与罗格列酮对心血管影响的临床观察结果不甚一致^[28,29],接下来需要明确罗格列酮促进 M2 亚型巨噬细胞分化作用对心血管病程的影响。

他汀类药物作为降脂药物对冠心病的疗效在

临床得到广泛证实和肯定,近年人们越来越多地注意到了这类药物在治疗心血管疾病方面的多效性,而这些效果可能独立于它的降脂作用之外^[30]。多个试验报道他汀类如阿托伐他汀等可降低外周血中 CD14⁺ 单核细胞 TLR-4 的表达,并降低 C 反应蛋白及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-9 及可溶性血管细胞黏附分子 1 水平^[31,32]。他汀类药物对心血管疾病的治疗作用至少部分得益于这种抗炎及免疫调节作用,通过降低免疫细胞的活性并减少其黏附,抑制粥样硬化的病程进展^[30]。其他实验观察到洛伐他汀可能通过 JNK、Rac1 等通路引起巨噬细胞凋亡^[33]。临床试验利用血管内超声技术或对动脉内切术后的斑块标本进行免疫组化检测,发现他汀类药物不仅减少胆固醇含量,而且增加细胞间质胶原,并使纤维帽变厚,及降低 MMP-1 活性等^[30]。还有实验观察到阿托伐他汀影响巨噬细胞的自体吞噬^[34],而自噬和心血管疾病密切相关^[35]。我们推测:他汀类药物促进巨噬细胞凋亡、抗炎并通过改变粥样斑块的组成使斑块稳定的作用会影响斑块内巨噬细胞亚型的分化及比例,或者通过改变巨噬细胞亚型在斑块内的构成比来发挥上述作用。

一氧化氮供体作为治疗冠心病的药物在临床已应用多年,但一氧化氮除了扩张血管作用外对动脉粥样硬化的影响是多方面的^[36],Martinet 等^[37]证实一氧化氮可以选择性促进巨噬细胞凋亡而使动脉粥样斑块更加稳定。多项实验报道一氧化氮可以通过内质网应激机制引起巨噬细胞凋亡^[38,39],而有研究利用毒胡萝卜素干预巨噬细胞培养发现其可促进 M2 Φ 的分化,而且经比较发现利用 IL-4 等诱导巨噬细胞向 M2 亚型分化的细胞内质网应激标志物明显增高,而用 TNF- α 等诱导巨噬细胞向 M1 亚型分化的细胞却没有变化,并得出内质网应激是促进巨噬细胞向 M2 亚型分化的机制并推测其可能是通过 JNK、PPAR- γ 通路发挥作用^[21,40]。因此我们推测是不是一氧化氮可以通过内质网应激机制促进 M2 亚型巨噬细胞分化从而对动脉粥样硬化的病理病程产生影响。我们将对此进行实验证实。

4 结 语

目前关于巨噬细胞亚型和动脉粥样硬化的关系,有一些概念是比较肯定的:①动脉粥样斑块内共存着 M1、M2 两个亚型的巨噬细胞,病程早期 M2 Φ 在粥样硬化斑块内占优势,后期 M1 Φ 数量明显增多;②M1 Φ 分泌 TNF- α 、一氧化氮等炎性物质

为促炎性巨噬细胞, M2 Φ 分泌 IL-10 等抗炎性物质, 可以抑制炎症、修复组织的损伤, 又称修复性巨噬细胞; ③ M1、M2 两个亚型之间可以相互转换; ④ 动脉粥样斑块的稳定性与其内的炎症反应密切相关, 而临床急性冠状动脉综合征多由斑块破裂导致的血栓引发。因此有人提出是不是可以通过调控巨噬细胞亚型的分化作为治疗动脉粥样硬化新的靶点, 但动脉粥样斑块内巨噬细胞亚型的分化和动脉粥样硬化性疾病的病程的发生发展关系错综复杂, 许多机制不是完全清楚, 对病程的影响更像是多方面的, 可能在病程发展的不同阶段有不同的影响, 这个需要更多的研究证实。

参考文献

- [1] Martinez FO, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization [J]. *Fron Biosci*, 2008, 13: 453-461.
- [2] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 958-969.
- [3] Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225: 461-468.
- [4] Williams HJ, Fisher EA, Greaves DR. Macrophage differentiation and function in atherosclerosis: opportunities for therapeutic intervention [J]? *J Innate Immun*, 2012, 4 (5-6): 498-508.
- [5] Shah M, Prediman K. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79 (12): 17-23.
- [6] Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (10): 1419-423.
- [7] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nature Rev Immunol*, 2011, 11 (11): 723-737.
- [8] Libby P, Ridker PM, Hansson GRK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473 (5): 317-325.
- [9] Rader DJ, Puré E. Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell [J]? *Cell Metab*, 2005, 1 (4): 223-230.
- [10] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145 (3): 341-355.
- [11] 张 艳, 林玉壁, 孙 雷. 巨噬细胞凋亡与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (5): 406-408.
- [12] Kadl A, Meher AK, Sharma PR, et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2 [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (6): 737-746.
- [13] Waldo SW, Li Y, Buono C, et al. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172 (4): 1112-126.
- [14] Lee S, Huen S, Nishio H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair [J]. *J American Soc Nephrol*, 2011, 22 (2): 317-326.
- [15] Hughes JE, Srinivasan S, Lynch KR, et al. Sphingosine-1-phosphate induces an antiinflammatory phenotype in macrophages [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (8): 950-958.
- [16] Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (1): e8852.
- [17] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (3): 787-795.
- [18] Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (2): 130-138.
- [19] Robbins CS, Swirski FK. The multiple roles of monocyte subsets in steady state and inflammation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67 (16): 2685-693.
- [20] Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Boulhél MA, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXR α pathways [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (8): 985-995.
- [21] Oh J, Riek AE, Weng S, et al. Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophage differentiation and foam cell formation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (15): 11629-641.
- [22] Porcheray F, Viaud S, Rimaniol A C, et al. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 142 (3): 481-489.
- [23] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance [J]. *Nature*, 2007, 447 (7148): 1116-120.
- [24] Chawla A, Barak Y, Nagy L, et al. PPAR- γ dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation [J]. *Nat Med*, 2001, 7 (1): 48-52.
- [25] Nagasaki A, Gotoh T, Isobe H, et al. Regulation of the genes for arginase isoforms and related enzymes in mouse

- macrophages by lipopolysaccharide [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277 (1 pt 1): E 110-117.
- [26] Bouhlef M, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties[J]. *Cell Metab*, 2007, 6 (2): 137-143.
- [27] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9681): 2 125-135.
- [28] 李万玲, 郭文芬, 贾军正. 罗格列酮对兔动脉粥样硬化 MMP-2、TIMP-2 表达的影响[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39 (4): 232-235.
- [29] 徐芳, 蒙颖, 王志禄. 罗格列酮对 RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇含量及 SR-B I 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32 (12): 1 792-795.
- [30] Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (4A): 4B-8B.
- [31] Peng L, Luo Y, Liu J. The effects of atorvastatin on C-reactive protein induced Toll-like receptor 4 expression on CD14 + monocyte[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2011, 39 (7): 664-669.
- [32] 朱继红, 汪砚雨. 急性冠状动脉综合征介入术前应用他汀类药物强化治疗的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (3): 75-77.
- [33] Liang SL, Liu H, Zhou A. Lovastatin-induced apoptosis in macrophages through the Rac1/Cdc42/JNK pathway [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (1): 651-656.
- [34] 朱亚娟, 李宗庄, 杨蕾. 阿托伐他汀对 THP-1 源性巨噬细胞自体吞噬的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (6): 508-512.
- [35] 李冬, 刘秀华, 史大卓. 细胞自噬与心血管疾病[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33 (5): 431-436.
- [36] Butt H. Nitric oxide and atherosclerosis: possible implications for therapy[J]. *Mol Med Today*, 1996, 2 (12): 510-518.
- [37] Martinet W, Croons V, Timmermans J P, et al. Nitric oxide selectively depletes macrophages in atherosclerotic plaques via induction of endoplasmic reticulum stress[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152 (4): 493-500.
- [38] Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Acad Sci U S A*, 2001, 98 (19): 10 845-850.
- [39] Gotoh T, Oyadomari S, Mori K, et al. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW264.7 macrophages is mediated by endoplasmic reticulum stress pathway involving ATF6 and CHOP [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (14): 12 343-350.
- [40] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR- α , PPAR- γ , and LXRs in mice and men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (6): 1 050-059.
- (此文编辑 文玉珊)