

# Toll 样受体 4 介导的巨噬细胞泡沫化与动脉粥样硬化\*

高丽娜

(济宁医学院药学院,日照 276826)

**摘要** 动脉粥样硬化斑块中占主导地位固有免疫细胞是单核巨噬细胞。血脂升高和炎症因子表达增加刺激单核细胞活化为巨噬细胞,血管壁脂质过氧化导致脂质代谢障碍和炎症级联反应放大,形成泡沫细胞。动脉粥样硬化中,微环境信号可通过 Toll 样受体(TLRs)支配巨噬细胞的行为和结果,参与动脉粥样硬化的发生和发展。胆固醇晶体和修饰的脂蛋白也能直接作用于 TLRs,促进巨噬细胞内脂质蓄积,加速动脉粥样硬化的发展。本文旨在综述 TLR4 活化介导巨噬细胞炎症反应和脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化发病中的作用机制研究进展。

**关键词** 动脉粥样硬化;巨噬细胞;Toll 样受体;炎症;脂质代谢

中图分类号:R543.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)06-153-05

## Effects of Toll-like receptor 4 mediated macrophage foam cells in atherosclerosis

GAO Lina

(College of pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

**Abstract:** The predominant innate immune cells in atherosclerotic plaques are mononuclear macrophages. Increased blood lipids and over-expression of inflammatory cytokines stimulate the activation of monocytes into macrophages. Lipid peroxidation in the vascular wall leads to lipid metabolism disorder and amplification of the inflammatory cascade, resulting in the formation of macrophage foam cells. In atherosclerosis, micro-environmental signals take part in the initiation and progression of atherosclerosis by controlling the behavior and results of macrophages via Toll-like receptors (TLRs). Cholesterol crystals and modified lipoproteins also act directly on TLRs, promoting lipid accumulation in macrophages and accelerating the development of atherosclerosis. In this manuscript, we aimed to review the advances of TLR4 activation mediated macrophage inflammatory response and lipid metabolism disorders in the pathogenesis of atherosclerosis.

**Keywords:** Atherosclerosis; Macrophages; Toll-like receptors; Inflammation; Lipid metabolism

动脉粥样硬化为主要特征的血管性疾病正迅速成为全球性死亡的主导原因,占总死亡率 20%。针对动脉粥样硬化病理机制,研究者先后提出了“脂质浸润学说”、“动脉平滑肌细胞增殖学说”、“血栓源性学说”、“损伤反应学说”和“炎症学说”等,目前动脉粥样硬化发病机制仍不完全明确<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化是由多种因素引起的复杂性疾病,目前,公认的发病机制为“慢性血管炎性学说”<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化斑块的形成始于血源性炎细胞在脂质沉积或动脉损伤位点的募集,动脉粥样硬化每一

阶段都有细胞因子和趋化因子的参与。巨噬细胞是动脉粥样硬化的重要参与者,对其发病机制起决定性作用<sup>[3-4]</sup>。Toll 样受体(TLRs)是一组模式识别受体,可识别各种微生物产物,与配体结合后,激活机体的免疫反应。同时,TLRs 也可被内源性配体激活,如坏死细胞和修饰的脂蛋白成分<sup>[5]</sup>。在人或者啮齿动物动脉粥样硬化中,巨噬细胞表面均有 TLR4 表达。本文从炎症反应和脂质代谢紊乱两个方面对巨噬细胞表面 TLR4 活化在动脉粥样硬化发病机制中的作用作一综述。

\* [基金项目] 济宁医学院博士启动基金(2017JYQD06)

### 1 TLR4 介导巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化

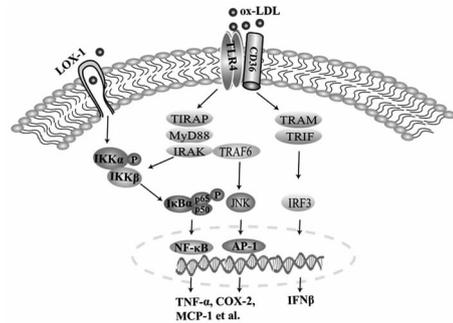
## 中的作用

动脉粥样硬化是一种慢性血管炎性疾病,参与动脉粥样硬化的细胞包括血管平滑肌细胞、内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞等<sup>[6]</sup>。TLRs 可见于不同类型的细胞中,如 TLR2 和 TLR4 在单核细胞、巨噬细胞、泡沫细胞、髓样树突状细胞、平滑肌细胞和 B 淋巴细胞中均有表达。人动脉粥样硬化的特征在于,TLR1、TLR2 和 TLR4 主要在巨噬细胞和内皮细胞中表达量增加;而在鼠动脉粥样硬化中,TLR4 只在巨噬细胞中表达量增加<sup>[4]</sup>。

巨噬细胞参与动脉粥样硬化发生和发展全过程,研究者采用激光捕获显微切割技术从损伤的巨噬细胞中分离和鉴定了炎症标志物,如 TLR1、TLR2 和 TLR4<sup>[7]</sup>。耿红莲<sup>[8]</sup>研究发现,冠心病患者血清中抗氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)抗体阳性率显著高于健康对照组,而且,外周血单核细胞中 TLR4 表达上调。进一步采用 ox-LDL 诱导人单核细胞 THP-1,可引起 TLR4 表达上调,激活 NF- $\kappa$ B,诱导单核细胞趋化因子(MCP-1)和 IL-8 分泌增加,而采用 siRNA 抑制 TLR4 表达后,上述炎症反应减弱。血凝素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX)-1 是 ox-LDL 的特异性受体,在动脉粥样硬化的炎症反应过程中,TLR4 与 LOX-1 具有协同作用,相互激活。张颖<sup>[9]</sup>采用 ox-LDL 诱导人单核细胞 THP-1 从细胞水平模拟动脉粥样硬化,发现 TLR4 与 LOX-1 通过 NF- $\kappa$ B 途径诱导炎症介质 IL-6、IL-12 和 TNF- $\alpha$  过量表达,参与并加剧动脉粥样硬化的炎症损伤过程。

Ox-LDL 启动炎症反应主要通过活化 TLR4/TLR6 异源二聚体及其配体脂肪酸转移酶(CD36)发挥作用。然而,LDL 中的脂质成分——人氧化磷脂(oxPAPC)可通过 TLR4 诱导 IL-8 转录增加,以一种非依赖 CD14 和 CD36 的方式促进炎症反应的发生<sup>[10]</sup>。TLR4 活化可分别通过髓样分化因子(MyD)88 依赖性和非依赖性(TIR 结构域衔接蛋白,TRIF)途径启动下游信号转导调节转录因子 NF- $\kappa$ B、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和干扰素调节因子(IRF)的活性,促进炎症因子和干扰素(IFN) $\beta$  的过量表达。MyD88 基因敲除(MyD88<sup>-/-</sup>)后,小鼠动脉粥样硬化样症状得到明显改善<sup>[11]</sup>。在人动脉粥样硬化的研究中,抑制 MyD88 基因表达后,其下游的 NF- $\kappa$ B/AP-1 转录因子表达也受到抑制,进而

导致炎症因子和 MMP-9 等含量下降<sup>[12]</sup>。因此,在动脉粥样硬化巨噬细胞泡沫化过程中,ox-LDL 活化 TLR4 并通过 MyD88 和 TRIF 启动下游的 NF- $\kappa$ B/AP-1/IRF,分泌大量的炎症因子、趋化因子等介导炎症反应,是动脉粥样硬化主要的损伤机制之一。见图 1。



注:LOX-1,血凝素样氧化低密度脂蛋白受体;ox-LDL,氧化低密度脂蛋白;CD36,脂肪酸转移酶;TLR4,Toll 样受体 4;TIRAP,Toll/白介素-1 受体相关蛋白;MyD88,髓样分化因子 88;IRAK,白介素-1 受体相关激酶;IKK,IKK 激酶;IKK $\beta$ ,NF- $\kappa$ B 抑制剂;NF- $\kappa$ B,核因子  $\kappa$ B;AP,转录因子活化蛋白;TRAF,肿瘤坏死因子受体相关因子;JNK,c-Jun 氨基末端激酶;TRAM,Toll 样受体相关分子;TRIF,TLR4 信号通路干扰素 TIR 结构域衔接蛋白;IRF3,干扰素调节因子 3;TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;COX-2,环氧化酶 2;MCP-1:单核细胞趋化因子 1;IFN $\beta$ : $\beta$  干扰素

图 1 ox-LDL 活化 TLR4 介导的巨噬细胞炎症反应机制模式图

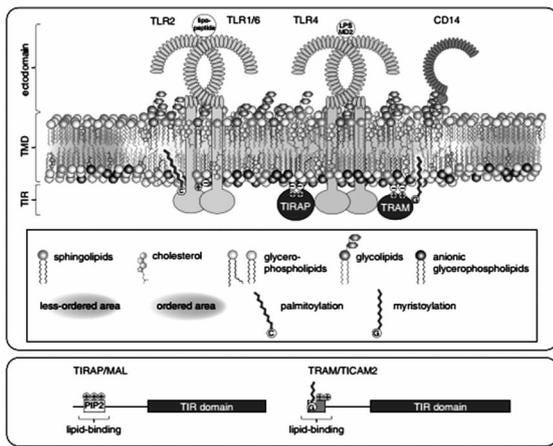
## 2 TLR4 调控巨噬细胞脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化中的作用

脂质代谢异常与免疫反应紧密相关。血浆胆固醇和甘油三酯升高的小鼠对细菌或病毒的易感性更强,这种血脂升高或血脂异常与 TLRs 活性有关<sup>[13]</sup>。

### 2.1 TLRs 结构特点

TLRs 是一型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜区以及胞内区 3 部分组成,其胞浆结构域与 IL-1 受体家族高度相似,故被称为 Toll/IL-1 受体(TIR)结构域,具有高度保守性。Kberlin 等<sup>[13]</sup>对 TLRs 的 TIR 和 TMD 结构域及其与局部脂质环境的相互作用进行了综述。脂质筏是细胞膜上富含胆固醇的区域,参与调节跨膜蛋白与膜微区的动态结合,并介导 TLRs 在细胞膜上的重定位<sup>[14]</sup>。TLRs 的 TMD 结构域对同型二聚体或异型二聚体受体复合物的形成起重要作用,并介导受体分选与分子伴侣的相互作用。TLRs 还参与和阴离子甘油磷脂如磷脂酰丝氨

酸(PS)以及磷脂酰肌醇(PI)的相互作用<sup>[15]</sup>。TLR4 有两个桥接因子:TIRAP/MAL 和 TRAM/TICAM2,前者是 TLR4 从细胞表面发出信号所必需的;后者则对内涵体的 TLR4 信号传导非常重要。虽然 TLR4 结构域及其与局部脂质环境的相互作用机制仍不清楚,但 TLR 辅助因子的特异性脂质缔合以及 TLR4 本身作为跨膜蛋白的特性,表明 TLR4 信号转导对局部膜环境具有较强的依赖性。TLR4 在激活时被动态地募集到脂质筏中,说明细胞膜局部的胆固醇和鞘脂等会促进 TLR4 激活。见图 2。



注:TMD,跨膜结构域;TIR,TLR 结构域;PIP2,磷脂酰肌醇二磷酸结合结构域;G,甘氨酸;C,半胱氨酸

图 2 TLRs 与相关蛋白的膜相互作用介导脂质代谢和炎症反应<sup>[13]</sup>

## 2.2 TLR4 与 ABCA1、ABCG1

动脉粥样硬化的主要特征为 ox-LDL 附着于血管内皮下,被巨噬细胞吞噬后,巨噬细胞内胆固醇转运障碍引起巨噬细胞泡沫化,进而形成动脉粥样硬化斑块。巨噬细胞表面广泛地分布着介导修饰性 LDL(如 ox-LDL)摄入的受体,包括 TLR2、TLR4、TLR6、清道夫受体(SR)A、CD36 等<sup>[4]</sup>。ox-LDL/TLR4 通过上调 CD36 介导巨噬细胞摄入大量 ox-LDL,并触发炎症信号转导通路。调节细胞内胆固醇合成、吸收和外排是维持体内胆固醇平衡的必要生理过程。在细胞内,ox-LDL 衍生的胆固醇酯进入溶酶体,经中性胆固醇酯酶(CEH)水解为游离胆固醇和脂肪酸<sup>[16]</sup>。游离胆固醇在细胞内存在多种代谢途径,膜转运蛋白——三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)A1、ABCG1 是其主要代谢途径。ABCA1 是影响高密度脂蛋白(HDL)生物合成和胆固醇逆向转运的关键因子。巨噬细胞过度表达 AB-

CA1 可促进巨噬细胞内胆固醇逆向转运并缓解动脉粥样硬化的症状<sup>[17]</sup>。此外,ABCA1 直接与细胞外受体 ApoA-I 相连,促进胆固醇、鞘磷脂、磷脂酰胆碱等转移至细胞外<sup>[18-20]</sup>。ABCA1 介导胆固醇和磷脂等向 ApoA-I 外排,使 ApoA-I 转化为新的 HDL 颗粒,而新生 HDL 是 ABCG1 介导胆固醇外排的受体,因此,ABCG1 被认为在 ABCA1 的下游发挥作用,二者协同促进巨噬细胞内胆固醇流出,对动脉粥样硬化的发生和发展具有保护作用,但其具体机制仍不明确<sup>[21]</sup>。此外,过量的游离胆固醇可被转运到内质网,经过胆固醇酰基转移酶(ACAT)再次酯化为胆固醇脂肪酸酯(泡沫细胞的“泡沫”),作为脂滴存储于巨噬细胞内。

ABCA1 基因突变引起 ABCA1 蛋白功能障碍,表现为血浆中 HDL 和 ApoA1 含量降低,细胞内胆固醇流出减少,但 ABCA1 基因突变是否为冠心病动脉粥样硬化的危险因素有待进一步研究<sup>[22]</sup>。除细胞内脂滴蓄积以外,细胞外胆固醇蓄积也可能加剧动脉粥样硬化的发展。因此,以 ABCA1 为靶点开发抗动脉粥样硬化药物应该兼顾 ABCA1 介导的胆固醇转运和外排作用。

ABCA1 和 ABCG1 均能显著影响巨噬细胞的炎症免疫反应<sup>[23]</sup>,可能与胆固醇蓄积导致膜脂质组成改变有关,进而影响 TLRs 的生物学作用。与野生型小鼠相比,ABCA1<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞对 TLR4 激动剂诱导的炎症反应的响应性增强。从 ABCA1<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞脂质筏中分离胆固醇发现,与野生型小鼠比较,从 ABCA1<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞中胆固醇含量增加 23%,细胞膜脂质筏中的 TLR4 含量也显著增加<sup>[24]</sup>,提示 ABCA1 可能通过调节脂质筏中胆固醇含量以及转运至脂质筏的 TLR4 含量来调节巨噬细胞对 TLR4 激动剂的响应性。正常状态下,巨噬细胞 ABCA1 选择性地减少脂质筏中的游离胆固醇含量,并减少 MyD88 依赖性 TLRs 向脂质筏转运,抑制 TLRs 活化,进而降低炎性损伤。Ma 等<sup>[25]</sup>研究发现 ABCA1 通过活化 PKA 将巨噬细胞诱导为 M2 型,促进抗炎细胞因子 IL-10 表达,从而发挥抗炎作用。上述研究提示,ABCA1 介导的胆固醇转运影响了细胞膜脂质筏稳态,并通过 TLR4 与巨噬细胞活化相关联,但 ABCA1 与巨噬细胞炎症因子分泌的直接作用关系报道较少。同样地,TLR2 和 TLR4 激活能调节小鼠单核/巨噬细胞株 RAW 264.7 细胞中 ABCA1 和 ABCG1 mRNA 的表达,涉及的下流信号转导通路包括 NF-κB 和

p38MAPK<sup>[26]</sup>。但是,由于信号转导通路间复杂的网络交互性,TLRs 与 ABCA1 和 ABCG1 之间存在复杂的关系,例如,TLR2 和 TLR4 活化可引起 ABCA1 mRNA 表达上调,而对蛋白表达无显著性影响;TLR2 和 TLR4 活化可引起 ABCG1 mRNA 表达下调,而蛋白表达上调等<sup>[22]</sup>。因此,TLR4、ABCA1、ABCG1 与巨噬细胞炎症反应以及脂质代谢之间的相互作用关系需要进行深入研究,才能为动脉粥样硬化机制的挖掘提供新思路。

酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3B (SMPDL3B) 是 TLR 信号传导的负调节剂。巨噬细胞敲除磷酸二酯酶后导致细胞脂质组成和细胞膜流动性改变,这与 TLR 配体响应性增加有关<sup>[27]</sup>。与对照巨噬细胞比较,鞘磷脂合酶(Sgms)1、Sgms 2 或丝氨酸棕榈酰转移酶(Sptlc)2 缺陷小鼠的巨噬细胞 TLR4 表达水平降低,TLR4 受体转运或再循环障碍<sup>[28-29]</sup>。尽管脂质组成或脂质筏结构与 TLRs 间的相互作用关系已确定,但与 TLRs 结合的脂质物质或蛋白类成分仍不明确。关于 TLRs 如何在分子水平上与特定的膜脂类物质相互作用尚未见报道。在研究脂质与蛋白质相互作用时,用到的新技术有电子晶体学技术、X-射线晶体学技术,并发现胆固醇分子是 G 蛋白偶联受体如  $\beta$ 2-肾上腺素能受体的整体结构成分,对维持蛋白质稳定性非常重要<sup>[30]</sup>。除胆固醇外,研究者还发现某些磷脂与跨膜蛋白的特异性相互作用可用于调节 TLRs 生物功能,例如,TLR3 和 TLR5 的 TMD 可与鞘磷脂 SM C18 相结合,通过被膜小泡 COPI 途径调节蛋白质的分选。

### 3 结论和展望

在动脉粥样硬化的病理过程中,巨噬细胞具有多重功能,如参与炎症、脂质代谢和细胞凋亡等过程。固有免疫相关的信号通路如 TLRs 活化对于巨噬细胞泡沫化具有决定性作用,并进一步影响动脉粥样硬化斑块的发展以及并发症的发生。TLR4 可通过内源性危险信号如 ox-LDL、胆固醇等被激活,诱导巨噬细胞分泌过量的细胞因子和趋化因子,诱发炎症反应和脂质代谢紊乱等。TLR4 在动脉粥样硬化中发挥重要作用已被证实,但 TLR4 活化与巨噬细胞炎症反应中细胞因子分泌以及脂质代谢中胆固醇蓄积的直接作用机制仍不清楚。TLR4 作为一种膜识别受体,其生物活性和功能与内源性代谢产物、细胞膜脂质组成、微环境应激的

改变密切相关。TLR4 作为潜在的治疗和诊断靶点或可改善心血管疾病的治疗。在后续的研究中,我们需要引入新的技术手段,联合免疫学、生物学、生理学与病理学多学科交叉,共同探究 TLR4 在动脉粥样硬化巨噬细胞泡沫化中的病理机制。

### 参考文献:

- [1] Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(1): 1-7. DOI: 10. 5483/bmbrep. 2014. 47. 1. 285.
- [2] Tarkin JM, Joshi FR, Rudd JH. PET imaging of inflammation in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(8): 443-457. DOI: 10. 1038/nrcardio. 2014. 80.
- [3] Nahrendorf M, Swirski FK. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis [J]. *Science*, 2015, 349(6245): 237-238. DOI: 10. 1126/science. aac7801.
- [4] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 04. 005.
- [5] Gargiulo S, Gamba P, Testa G, et al. Relation between TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(4): 569-581. DOI: 10. 1111/ace. 12322.
- [6] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874. DOI: 10. 1038/nature01323.
- [7] Shibata N, Glass CK. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S277-S281. DOI: 10. 1194/jlr. R800063-JLR200.
- [8] 耿红莲. TLR4 介导氧化型低密度脂蛋白致动脉粥样硬化作用的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- [9] 张颖. TLR4 与 LOX-1 信号途径对 THP-1 细胞炎症因子表达影响及 CLI-095 抑制动脉粥样硬化研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [10] Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity [J]. *Circ Res*, 2011, 108(2): 235-248. DOI: 10. 1161/circresaha. 110. 223875.
- [11] Zhong J, Rao X, Oghumu S, et al. Increased expression of dipeptidyl peptidase-4 in atherosclerosis: a role for TLR4/MyD88 signaling [J]. *Arterioscl Throm Vas Biol*, 2014, 34: A480.
- [12] Sindhu S, Al-Roub A, Koshy M, et al. Palmitate-induced

- MMP-9 expression in the human monocytic cells is mediated through the TLR4-MyD88 dependent mechanism [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(3):889-900. DOI: 10.1159/000447798.
- [13] Kberlin MS, Heinz LX, Superti-Furga G. Functional crosstalk between membrane lipids and TLR biology [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 28-36. DOI: 10.1016/j.ceb.2016.01.010.
- [14] Levental I, Lingwood D, Grzybek M, et al. Palmitoylation regulates raft affinity for the majority of integral raft proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(51): 22050-22054. DOI: 10.1073/pnas.1016184107.
- [15] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461.
- [16] Fan HC, Fernández-Hernando C, Lai JH. Protein kinase C isoforms in atherosclerosis: pro-or anti-inflammatory [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(2): 139-149. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.01.006.
- [17] Van Eck M, Singaraja RR, Ye D, et al. Macrophage ATP-binding cassette transporter A1 overexpression inhibits atherosclerotic lesion progression in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(4): 929-934. DOI: 10.1161/01.ATV.0000208364.22732.16.
- [18] Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer L, et al. Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(7): 655-666. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2006.04.012.
- [19] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 139-143. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179283.
- [20] Tarling EJ, Edwards PA. Dancing with the sterols: critical roles for ABCG1, ABCA1, miRNAs, and nuclear and cell surface receptors in controlling cellular sterol homeostasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(3): 386-395. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2011.07.011.
- [21] Suzuki K, Kawakami Y, Yamauchi K. Impact of TLR 2, TLR 4-activation on the expression of ABCA1 and ABCG1 in raw cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(4): 436-446.
- [22] 欧含笑, 郭冰冰, 田期先, 等. 巨噬细胞胆固醇转运相关蛋白研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(2): 139-147.
- [23] Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages; free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1837-1847. DOI: 10.1161/circulationaha.108.793869.
- [24] Zhu X, Owen JS, Wilson MD, et al. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(11): 3196-3206. DOI: 10.1194/jlr.M006486.
- [25] Ma L, Dong F, Zaid M, et al. ABCA1 protein enhances Toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40502-40512. DOI: 10.1074/jbc.M112.413245.
- [26] Suzuki K, Kawakami Y, Yamauchi K. Impact of TLR 2, TLR 4-activation on the expression of ABCA1 and ABCG1 in raw cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(4): 436-446.
- [27] Heinz LX, Baumann CL, Kberlin MS, et al. The lipid-modifying enzyme SMPDL3B negatively regulates innate immunity [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(12): 1919-1928. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.05.006.
- [28] Li Z, Fan Y, Liu J, et al. Impact of sphingomyelin synthase 1 deficiency on sphingolipid metabolism and atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1577-1584. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.251538.
- [29] Chakraborty M, Lou C, Huan C, et al. Myeloid cell-specific serine palmitoyltransferase subunit 2 haploinsufficiency reduces murine atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1784-1797. DOI: 10.1172/JCI60415.
- [30] Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, et al. High-resolution crystal structure of an engineered human 2-adrenergic G protein-coupled receptor [J]. *Science*, 2007, 318(5854): 1258-1265. DOI: 10.1126/science.1150577.

(收稿日期 2018-01-10)

(本文编辑:石俊强)