

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.045

核因子- κ B 在动脉粥样硬化中的研究进展*

张 芯¹ 邢露茗¹ 杨建飞² 陈松柏¹ 周亚滨^{2Δ}

(1 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与心脑血管疾病及周围血管疾病等多种疾病的发病关系密切,而 AS 的慢性炎症性特征已被广泛认可,从早期内皮功能紊乱到最终的斑块破裂,炎症进程伴随于 AS 形成的各个阶段。核因子- κ B(NF- κ B)作为调控炎症信号的重要转录因子,通过调节细胞因子、趋化因子、粘附分子、免疫受体、氧化应激相关酶等一系列特异基因的表达而参与 AS 的病理过程,并在细胞凋亡和细胞增殖等方面发挥着重要的作用,是 AS 形成及防治相关研究中的重要靶点。本文通过概述近年来关于 NF- κ B 通路的信号传导在 AS 形成中的作用,回顾本通路相关药物的研究进展,旨在探讨 NF- κ B 在动脉粥样硬化研究中所面临的问题,为以 NF- κ B 为靶点的抗 AS 药物研究提供理论参考。

关键词: 动脉粥样硬化;炎症;NF- κ B 通路

中图分类号: R543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)05-972-04

NF- κ B and Atherosclerosis*

ZHANG Xin¹, XING Lu-ming¹, YANG Jian-fei², CHEN Song-bai¹, ZHOU Ya-bin^{2Δ}

(1 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China;

2 First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Atherosclerosis (AS) is closely related to cardiovascular and cerebrovascular diseases. It is accepted that chronic inflammatory reaction exists in each process which includes the early phase of endothelial dysfunction and the late phase of plaque rupture. NF- κ B, as an important transcription factor in inflammatory signals regulation, participates in the pathological process of AS by influencing cytokines, chemokines, adherence factors, immune receptors and Oxidative stress related enzymes expression. It also plays important roles in cell apoptosis and proliferation. Therefore, NF- κ B is a significant target for prevention and treatment of AS. In this study, we give an overview of the mechanism of NF- κ B signaling pathway in AS formation and the research progress of this pathway in order to explore difficulties faced in AS research about NF- κ B signaling pathway, and then to provide theoretical basis for development of new antiatherosclerotic drugs.

Key words: Atherosclerosis; Inflammation; NF- κ B signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-972-04

前言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管系统疾病中最常见的疾病,严重危害人类健康。目前,AS 的慢性炎症性特征已被广泛认可,从早期内皮功能紊乱到最终的斑块破裂,炎症进程伴随于 AS 形成的各个阶段^[1]。核因子- κ B(NF- κ B)作为调控炎症信号的重要转录因子,在 AS 的形成和发展过程中,具有重要的作用^[2]。

在 AS 病损处,经炎性和增殖刺激活化的 NF- κ B 在单核/巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和淋巴细胞中均有显著表达,而在健康的血管中则极少出现。活化的 NF- κ B 通过调节细胞因子、趋化因子、粘附分子、免疫受体、氧化应激相关酶、转录因子等一系列特异基因的表达而参与 AS 病理过程的调节,并在炎症基因的表达、细胞凋亡和细胞增殖等方面发挥重要的作

用,是 AS 形成及防治相关研究中的重要靶点。

本文通过概述近年来关于 NF- κ B 通路的信号传导在 AS 形成中的作用,回顾本通路相关药物的研究进展,旨在探讨 NF- κ B 在动脉粥样硬化研究中所面临的问题,为以 NF- κ B 为靶点的抗 AS 药物研究提供理论参考。

1 NF- κ B 相关分子及信号传导机制

NF- κ B 于 1986 年由 Sen 和 Baltimore 发现^[3],被认为是最重要的转录调节因子之一。NF- κ B 家族包括 5 个成员,根据结构的不同分为两类。一类为 NF- κ B1(p50)和 NF- κ B2(p52),其由前体蛋白 p105 和 p100 经蛋白酶切形成;一类为 RelA(p65)、RelB 和 c-Rel,其分子的 C 端有反式激活结构域,可直接表达为成熟分子。

NF- κ B 以复合物形式存在于体内。在细胞处于静息状态

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531658)

作者简介:张芯(1986-),男,博士研究生,主要研究方向:中医药防治心脑血管疾病机理及疗效评价研究

Δ 通讯作者:周亚滨(1963-),男,教授,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治心脑血管疾病机理及疗效评价研究

(收稿日期:2014-05-08 接受日期:2014-05-30)

时,NF- κ B 二聚体(如 p50/p65)和 NF- κ B 的抑制蛋白家族(I κ B)形成三聚体复合物,以抑制状态存在于细胞质中。广义的 NF- κ B 包括所有 NF- κ B/Rel 家族成员间形成的二聚体,但习惯上仅称 p50/p65 为 NF- κ B。当受到某种刺激时,I κ B 通过磷酸化和泛素化被降解,释放活化的 NF- κ B 二聚体进入细胞核,特异地与靶基因上游调控元件中的 κ B 序列结合,调节靶基因的表达。介导 I κ B 磷酸化的是 I κ B 蛋白激酶(IKK),其由 3 个亚基组成,即有激酶活性的亚基 IKK1(或 IKK α)、IKK2(或 IKK β)和 NF- κ B 核心调节因子(NEMO/IKK γ),此种经 IKK 介导的方式称为经典 NF- κ B 信号途径。另外,NF- κ B 还有不典型和旁路途径,其主要区别为上游激酶的不同。

不典型 I κ B α 磷酸化介导的 NF- κ B 信号途径分为两种类型:一种为紫外线(UV)、人表皮生长因子受体 2(HER2),通过

p38 激活酪蛋白激酶 2(CK2),使 I κ B α 磷酸化,导致 I κ B α 降解和 NF- κ B 二聚体的释放。另一种为过钒酸钠、缺氧/复氧(H/R)、过氧化氢(H₂O₂)、表皮生长因子(EGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、神经生长因子(NGF)可直接使 I κ B α 磷酸化,释放有活性的 NF- κ B 二聚体。

NF- κ B 旁路途径:B 细胞激活因子(BAFF)、CD40 配体等与细胞膜相应受体结合活化 CD40,募集 TRAF 并活化 NF- κ B 诱导激酶(NIK),NIK 磷酸化并激活 IKK α ,IKK α 磷酸化 p100/RelB 二聚体,使其降解活化为 p52/RelB 二聚体进入细胞核调节特异基因的转录。

活化的 NF- κ B 调控多种炎症相关因子的表达,下表为其调控表达的主要产物(表 1)^[4]。

表 1
Table 1

白介素 Interleukin	生长因子 Growth factor	粘附分子 Adhesion molecule	其他细胞因子 Other cytokines	细胞凋亡 Apoptosis	其他 Other
IL-1 β	G-CSF	ICAM-1	MCP-1	A20	iNOS
IL-2	M-CSF	VCAM-1	TNF- α	XIAP	COX-2
IL-6	GM-CSF	E-selectin	RANTES	c-IAP-1	MMP-2
IL-8			IFN- β	c-IAP-2	MMP-9
IL-12					PAI-1

注:白介素(interleukin,IL),粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF),巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,M-CSF),粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF),细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1),血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1),E-选择素(E-selectin),单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein,MCP),肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,TNF),T 细胞表达和分泌的因子(regulated on activation normal T cell expressed and secreted,RANTES),干扰素(interferon,INF),凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein,IAP),诱导型一氧化氮合成酶(Inducible nitric oxide synthase,iNOS),环氧合酶(cyclooxygenase,COX),基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP),血浆酶原激活酶抑制因子(Plasma enzyme activation of enzyme inhibiting factor,PAI)。

2 NF- κ B 在 AS 中的作用

血管内皮细胞活化和功能紊乱是 AS 形成的启动环节,而内皮细胞的活化由一系列特征基因所调控,在这些基因的调控位点上存在大量的 NF- κ B 结合位点^[5]。在健康的脉管系统中,内皮细胞形成屏障阻止蛋白和细胞进入薄壁组织,形成生理性抗凝环境。某些炎症反应状态,如缺血再灌注损伤、细菌或病毒感染、自身免疫病和同种或异种抑制排斥反应等,可导致内皮细胞表型改变和屏障功能受损,使其抗凝、抗氧化和抗细胞粘附作用减弱。内皮细胞损伤部位是凝血酶作用的重要靶点,凝血酶与内皮细胞上的蛋白酶激活受体 1(PAR1)结合,使蛋白激酶 C(PKC)激活信号小体 CARMA3/Bcl10/MALT1,后者活化 IKK,使 I κ B 磷酸化释放活化的 NF- κ B^[6]。另外内皮损伤使内皮细胞对外界刺激的敏感性降低,低水平的刺激即可诱发 NF- κ B 的活化。此时,反应氧中介物在 NF- κ B 的活化中起着第二信使的作用;血流切应力则通过整合素和 Rac 介导产生活性氧(ROS),刺激促炎转录因子 NF- κ B 的表达;血管紧张素 II(Ang II)是肾素血管紧张素系统的主要活性肽,可诱导大量炎性介质的生成,造成内皮细胞功能紊乱和 AS 的形成。Ang II 通过促进 I κ B α 磷酸化,诱导 NF- κ B 活化,并且相关研究显示,Ang II 的

促炎作用与年龄相关,随着年龄增长其对氧化应激的反应程度增强^[7]。修饰的脂蛋白(如氧化修饰脂蛋白)渗入血管内皮,也是造成内皮损伤,诱导内皮细胞趋化因子和粘附分子表达的主要原因。在上述各种因素的共同刺激下,NF- κ B 调控环氧合酶、脂氧合酶、细胞因子、趋化因子和粘附因子的表达,这些促炎介质诱导单核细胞等向内皮损伤部位游走、粘附、聚集并穿越血管壁。

单核细胞进入血管壁是 AS 形成的关键步骤。在病损区域,NF- κ B 进一步调控 M-CSF 基因的表达,M-CSF 是诱导单核细胞分化为巨噬细胞并最终形成泡沫细胞的最主要刺激因子。此阶段泡沫细胞的凋亡造成 AS 斑块形态学改变,影响斑块的稳定性,值得注意的是 NF- κ B 在调控细胞凋亡上具有矛盾性,一方面诱导细胞凋亡的 TNF- α 由 NF- κ B 调控表达,并且 Enrietto 等^[8]观察到 c-Rel 的高表达与细胞凋亡正相关,另一方面 NF- κ B 通过上调 B 细胞淋巴瘤-XL(Bcl-XL)、Fas 相关死亡域样白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)和 X 链锁凋亡抑制蛋白(XIAP)等抑制细胞凋亡。另外,NF- κ B 调控表达炎性介质 IL-1 β ,TNF- α ,IL-6,IL-12 和 IFN γ 等参与 AS 的炎性反应过程,同时,NF- κ B 还调控表达具有抗 AS 形成作用的 IL-10。这些矛盾性均提示 NF- κ B 对 AS 形成并不是简单的单向调节作

用。

AS 斑块的纤维帽厚度、强度及胶原含量对斑块的稳定与否至关重要。纤维帽越厚、强度越高、胶原纤维含量越多,斑块就越稳定。纤维帽的重要成分为细胞外基质(ECM),而基质金属蛋白酶(MMPs)可广泛降解 ECM,在斑块的破裂中起着重要作用。研究表明^[9],NF- κ B 是调节 MMPs 基因表达的必要通路,MMPs 家族中的 MMP-2 和 MMP-9,可降解多种胶原和明胶及特异性降解 ECM,促进斑块破裂。

因此,NF- κ B 通过对多种因子的介导作用,影响 AS 的形成、发展及破裂。由于 NF- κ B 是多种机制诱导 AS 的核心环节,故已成为 AS 预防和治疗药物的重要靶点。各种 NF- κ B 抑制剂在抑制 IKK 活性,阻止 I κ B 降解,与 NF- κ B 的核位点结合,或抑制 NF- κ B 靶基因活性等方面被大量的研究。

3 基于 NF- κ B 通路的 AS 药物干预

目前研究表明,氧化应激和提高氧化应激的因素,如促炎细胞因子、放射和内毒素等,可激活 NF- κ B 通路,加之各种因素又可降低内皮细胞对活性氧(ROS)的敏感性而使 NF- κ B 易于激活,两者间的相互影响在 AS 的病理过程中具有重要作用。干预氧化应激的药物研究方面,Martin 等^[10]提出长期补充抗氧化剂可抑制由 NF- κ B 的激活所导致的冠状动脉内皮功能紊乱。维生素 E 可降低 U937 巨噬细胞的脂质积累和总胆固醇水平,抑制 ROS 的产生和 NF- κ B 的表达,表明其通过调节氧化应激诱导的 NF- κ B,减少低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞的形成^[11]。另外,长期口服雌激素也可降低 ROS 水平,其抗氧化的功效具有防动脉粥样硬化的作用^[12]。

氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是造成内皮损伤,是诱导内皮细胞产生促炎因子的主要原因。一方面清除 ox-LDL 是降低内皮损伤和防止 AS 形成的有效策略;另一方面对 ox-LDL 所诱导的炎症通路进行干预也是重要的治疗手段。研究表明^[13,14],6-姜烯酚可通过抑制 NF- κ B p65 的表达降低由 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞的凋亡,而穿心莲内酯也能抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞 NF- κ B 活性。但目前 ox-LDL 对 NF- κ B 的作用仍颇受争议。Wiesner 等^[15]报道,用 1 ng/ml LPS 和 50 μ g/ml ox-LDL 处理 RAW264.7 巨噬细胞系后 1 小时,NF- κ B 通路被激活。同样,Cominacini 等^[16]用 100 μ g/ml ox-LDL 处理牛主动脉内皮细胞后 5 分钟,NF- κ B 通路被激活。而与之相矛盾的,Ohlsson^[17]和 Hourton^[18]等用 50 μ g/ml 和 100 μ g/ml ox-LDL 和 1 μ g/ml LPS 处理人类单核细胞源性巨噬细胞,在 1 h 和 24 h 分析得出,ox-LDL 抑制了 NF- κ B 的活化。Min 等^[19]在 LPS 处理的 RAW264.7 细胞研究中也得到 ox-LDL 抑制 NF- κ B 活化的结论,并且其作用机制独立于血红素氧合酶 1(HO-1)的表达。由此可推断,ox-LDL 对 NF- κ B 的作用可能因细胞型、给药剂量和治疗时间的不同而产生不同的效应。

在临床中,诸多心血管药物,如他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂等的抗炎作用也逐渐受到重视。他汀类调脂药是临床中重要的 AS 治疗药物,其发挥抗炎作用的主要机制是抑制 NF- κ B 的活化。Ortego 等^[20]报道羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂通过抑制激酶活性阻止 I κ B 的降解,并指出阿伐他汀和辛伐他汀发挥稳定斑块的作用也是通过抑制 NF- κ B 而达到的^[21]。相关研究进一步发现^[22],

阿伐他汀发挥抗炎作用的机制是抑制内皮细胞 TLR4 受体的表达及激酶磷酸化,阻止 NF- κ B 的活化。而氟伐他汀、洛伐他汀和普伐他汀也均有潜在抑制 NF- κ B 的作用。有研究者^[23]指出 6 种他汀类药物对 NF- κ B 抑制程度由高到低为西伐他汀 > 阿伐他汀 > 辛伐他汀 > 普伐他汀 > 洛伐他汀 > 氟伐他汀。

血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物缬沙坦可显著降低单核细胞核内 NF- κ B 的结合活性和抑制由中性粒细胞和单核细胞产生的 ROS,但噻那普利组却没有表现出对炎性介质的抑制作用,分析其原因可能为噻那普利发挥药效的时间长于缬沙坦。其他研究人员^[24]对洛沙坦的动物实验研究发现,其通过抑制 I κ B α 的降解,降低 NF- κ B 的活性。而其他 ARB 类药物是否具有与缬沙坦相同的作用仍需进一步的研究。

蛋白酶体抑制剂,如乳胞素和环孢霉素,可抑制 I κ B 的降解,但这类非特异性药物可广泛抑制 NF- κ B 经典及不典型通路,长期应用副作用颇多。因此,研发适度调节此位点的药物受到了学者们的关注。如多硫酸戊聚糖酯(PPS)^[25]、氨基酸类(半胱氨酸、组氨酸和甘氨酸)^[26] 和 G 蛋白偶联受体激酶-5(GRK5)^[27] 均可通过与 I κ B α 结合,阻止 I κ B α 的降解而抑制 NF- κ B 活性。另外一类药物是 IKK 抑制剂,其可影响 IKK 的活性,如姜黄素、水杨酸盐类和环戊烯酮前列腺素均通过与 IKK2 结合,阻止 I κ B 的降解而发挥作用。Wong 等^[28]在转基因可表达人类 IKK2 的 E3L.LIKK 小鼠与 E3L 小鼠对照研究中发现,IKK2 的表达上调提高了 E3L.LIKK 小鼠对 LPS 和促炎因子的敏感性,即在未受到感染时,两种小鼠表达的促炎因子水平没有明显差异,而当受到 LPS 刺激时,E3L.LIKK 小鼠与 E3L 小鼠相比,前者的促炎因子水平明显提高。这或许与蓄积效应有关。

4 讨论

将 NF- κ B 作为药物作用靶点看来是干预 AS 形成的一种有效措施,但核因子是控制体内平衡的重要调节器,对他的长期非特异性抑制可能会产生严重的副作用。因此对病变细胞 NF- κ B 的靶向控制就显得更为重要,而这也要依赖于相关技术的发展。NF- κ B 在内皮损伤和功能紊乱,单核细胞的迁移,巨噬细胞凋亡形成泡沫细胞,及斑块的破裂关系极为密切,但在不同时期 NF- κ B 诱导的炎症作用可能具有两面性。如诱导聚集的巨噬细胞,一方面吞噬内皮下的脂质有助于缩小斑块体积,另一方面又会加重炎症反应;在早期由炎性介质造成的平滑肌细胞游移和增殖可增大斑块,在晚期 NF- κ B 又可促进无机磷酸盐诱导平滑肌的钙化^[29]。因此在研究 NF- κ B 对 AS 的作用机制时,应特别注意 AS 的多因素控制和动态发展。另外,血管内皮细胞对刺激因素的敏感性提高,是形成内皮损伤的前期常见状态,故降低内皮细胞的敏感性可能是防治 AS 的有效手段。目前 AS 的可逆性和非线性进程已被广泛接受,但对炎症通路与可逆进程的相关性仍知之甚少,故应积极开展相关研究及在药物研发过程中进一步探索两者的关系。总之,对 NF- κ B 在 AS 发病机制中所起作用的认识,及以 NF- κ B 为靶点开发预防和治疗 AS 的药物,目前仍处于初级阶段,尚有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis[J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22(1): 361-403

- [2] De Winther MP, Kanters E, Kraal G, et al. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (5): 904-914
- [3] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. *Cell*, 1986, 46(5): 705-716
- [4] Dabek J, Kulach A, Gasior Z. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kappaB): a new potential therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(5): 778-783
- [5] Ferran C, Millan MT, Csizmadia V, et al. Inhibition of NF-kappa B by pyrrolidine dithiocarbamate blocks endothelial cell activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 214(1): 212-223
- [6] Deleka PC, Apel IJ, Gu S, et al. Thrombin-dependent NF- {kappa} B activation and monocyte/endothelial adhesion are mediated by the CARMA3.Bcl10.MALT1 signalosome [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (53): 41432-41442
- [7] Kim JM, Heo HS, Ha YM, et al. Mechanism of Ang II involvement in activation of NF-kappaB through phosphorylation of p65 during aging[J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(1): 11-25
- [8] Abbadie C, Kabrun N, Bouali F, et al. High levels of c-rel expression are associated with programmed cell death in the developing avian embryo and in bone marrow cells in vitro [J]. *Cell*, 1993, 75 (5): 899-912
- [9] Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, , et al. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B [J]. *FEBS Lett*, 1998, 435(1): 29-34
- [10] Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Holmes DR Jr, et al. Chronic antioxidant supplementation attenuates nuclear factor-kappa B activation and preserves endothelial function in hypercholesterolemic pigs [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(4): 1010-1018
- [11] Huang ZG, Liang C, Han SF, , et al. Vitamin E ameliorates ox-LDL-induced foam cells formation through modulating the activities of oxidative stress-induced NF-kappaB pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1-2): 11-19
- [12] Wing LY, Chen YC, Shih YY, et al. Effects of oral estrogen on aortic ROS-generating and -scavenging enzymes and atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *Exp Biol Med* (May-wood), 2009, 234(9): 1037-1046
- [13] Li FX, Li SS. Effects of andrographolide on the activation of mitogen activated protein kinases and nuclear factor-kappaB in mouse peritoneal macrophage-derived foam cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18 (5): 391-394
- [14] Wang YK, Hong YJ, Yao YH, et al. 6-Shogaol Protects against Oxidized LDL-Induced Endothelial Injuries by Inhibiting Oxidized LDL-Evoked LOX-1 Signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 503521
- [15] Wiesner P, Choi SH, Almazan F, et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappa B and activator protein-1: possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia[J]. *Circ Res*, 2010, 107(1): 56-65
- [16] Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(17): 12633-12638
- [17] Ohlsson BG, Englund MC, Karlsson AL, et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits lipopolysaccharide-induced binding of nuclear factor-kappaB to DNA and the subsequent expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(1): 78-89
- [18] Hourton D, Stengel D, Chapman MJ, et al. Oxidized low density lipoproteins downregulate LPS-induced platelet-activating factor receptor expression in human monocyte-derived macrophages: implications for LPS-induced nuclear factor-kappaB binding activity[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(16): 4489-4496
- [19] Min KJ, Cho KH, Kwon TK. The effect of oxidized low density lipoprotein (oxLDL)-induced heme oxygenase-1 on LPS-induced inflammation in RAW 264.7 macrophage cells[J]. *Cell Signal*, 2012, 24 (6): 1215-1221
- [20] Ortego M, Gomez-Hernandez A, Vidal C, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce I kappa B kinase activity induced by oxidative stress in monocytes and vascular smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45(5): 468-475
- [21] Wang Y, Zhang MX, Meng X, et al. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(5): H1743-1752
- [22] Wang Y, Zhang MX, Meng X, et al. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(5): H1743-1752
- [23] Hilgendorff A, Muth H, Parviz B, et al. Statins differ in their ability to block NF-kappaB activation in human blood monocytes[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2003, 41(9): 397-401
- [24] Dandona P, Kumar V, Aljada A, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4496-4501
- [25] Lupia E, Zheng F, Grosjean F, et al. Pentosan polysulfate inhibits atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: differential modulation of metalloproteinase-2 and -9 [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(2): 236-245
- [26] Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, et al. Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial endothelial cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(2): 269-274
- [27] Chen X, Zhu H, Yuan M, Fu J, et al. G-protein-coupled receptor kinase 5 phosphorylates p53 and inhibits DNA damage-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12823-12830
- [28] Wong MC, van DJA, Hu L, et al. Hepatocyte-specific IKKbeta expression aggravates atherosclerosis development in APOE*3-Leiden mice[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 362-368
- [29] Zhao G, Xu MJ, Zhao MM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting ankylosis protein homolog expression[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(1): 34-44