

免疫炎症反应在动脉粥样硬化中作用的研究进展

江高峰¹, 秦旭平¹, 李洁^{1,2*}

(1. 南华大学药物与药理研究所, 湖南 衡阳 421001; 2. 郴州市第一人民医院药剂科)

摘要: 免疫应答在动脉粥样硬化(As)的发生、发展过程中起着至关重要的作用。Toll样受体(TLR)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素-1 β (IL-1 β)作为介导机体免疫应答的重要炎性介质在As进程中起着重要作用。对免疫应答及相关炎症因子在As形成中的作用进行深入研究,不仅有助于理解As的形成过程,而且能为临床防治心血管疾病提供新的治疗靶点。

关键词: Toll样受体; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-1 β ; 动脉粥样硬化

中图分类号: R96 **文献标识码:** A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)指在动脉及其分支血管壁内膜发生脂质沉积,主要为胆固醇及胆固醇酯,且平滑肌细胞大量增殖并向内膜迁移,从而导致内膜增厚并最终形成粥样病灶的一种慢性炎症性疾病^[1]。近年来,随着国内人口老龄化进程的不断加剧及人们饮食习惯的不断改变,以As为病理基础的心脑血管疾病发生率呈逐年上升趋势,并成为致死的第一顺位原因^[2]。寻找As的发病机制,并以此为靶点延缓或逆转As发生及发展,是降低包括脑卒中、冠心病、急性心肌梗死等心脑血管疾病的关键^[3]。大量证据显示,免疫应答在As的发生、发展过程中起着至关重要的作用。Toll样受体(toll like receptors, TLRs)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)及白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)作为介导机体免疫应答的重要炎性介质在As进程中的作用日益受到关注^[4]。本文就TLRs、TNF- α 及IL-1 β 与As的相关性做一综述,旨在进一步阐明As发生机制,并为寻找As治疗靶点提供新思路。

1 免疫炎症反应与动脉粥样硬化

人体As斑块中包含大量免疫细胞(主要为T细胞及巨噬细胞)、炎症细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、细胞外基质及富含脂质的细胞碎片^[5]。免

疫细胞的募集是诱发As斑块形成的主要因素。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)大量沉积于血管内膜,其活化内皮细胞,诱导T细胞及单核细胞向动脉内皮趋化,促进血管平滑肌细胞及内皮细胞分泌大量巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF),M-CSF诱导单核细胞分化为巨噬细胞,后者的炎症反应是As的重要诱因^[6]。随着时间的推移,斑块进展为更加复杂的病变。死亡细胞及细胞外脂滴共同形成斑块核心,而富含胶原的基质及平滑肌细胞则包绕其外。斑块内除T细胞及巨噬细胞外,还包括大量肥大细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC),及少量自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞及B细胞。斑块中的T细胞可识别局部抗原,诱发免疫级联反应,进一步加重局部炎症反应及斑块形成^[7]。而斑块炎症反应的加剧又可诱导局部蛋白质水解,造成斑块破裂及血栓形成,并最终导致与As相关性的心血管事件的发生^[8]。总之,免疫炎症反应在As的发病机制中扮演重要角色,并贯穿As发生发展的整个过程^[9],尤其以TLRs、TNF- α 及IL-1 β 为代表的免疫分子网络在其中发挥重要作用,三者相互影响,相互促进,其作用机制复杂,调控以TLRs、TNF- α 及IL-1 β 介导的免疫炎症反应可能是防治As的潜在靶向。

2 TLRs与动脉粥样硬化

Toll基因属于跨膜受体,最早被发现于果蝇中,其可参与调控胚胎果蝇背腹轴分化并介导果蝇产生天然免疫反应。基于果蝇Toll信号途径与哺乳类动

收稿日期:2014-10-21;修回日期:2015-02-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81202535, 81173060);郴州市科技局资助项目(CZ2014015)。

* 通讯作者, E-mail: lijieemail2005@163.com.

物白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 信号途径的高度相似性, Toll 在果蝇先天免疫反应中的作用逐渐被学者认可^[10]。1997 年, 有研究首次鉴定并克隆了一种人细胞表面的 I 型跨膜蛋白, 因其与果蝇 Toll 分子高度同源而被命名为 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)^[11]。不同的 TLRs 可识别不同的病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 是先天免疫反应的重要机制组成。TLR2 识别肽聚糖 (peptidoglycan, PGN)、TLR4 识别脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、TLR5 识别鞭毛蛋白, TLR9 识别细菌基因组 CpG-DNA。此外, TLRs 还可形成诸如 TLR1-TLR6、TLR2-TLR6 的同源或异源二聚体, 从而拓宽其识别功能^[12]。

As 进程包括斑块形成、进展及破裂等多个阶段, 每个阶段的细胞与分子特征各异。越来越多的证据显示 TLRs 可参与 As 进程, 并通过多种途径贯穿其始终^[13]。TLRs 在机体炎症反应及免疫级联反应中发挥重要作用。TLR4 作为 LPS 信号转导受体, 可介导包括依赖 MyD88 及非依赖 MyD88 途径的信号通路, 前者募集 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor-associated kinase, IRAK), IRAK 磷酸化后与 TNF 受体相关因子 6 (tumour necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 结合, 活化的 TRAF6 磷酸化 I κ B 激酶, 进而活化 NF- κ B, 启动炎症因子转录, 后者则通过 IFN- β 诱导连接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- β , TRIF) 和 TRIF 相关接头分子 (TRIF-related adaptor molecule, TRAM), 同时激活 NF- κ B 和 IRF, 诱导相关靶基因合成^[14-15]。T 细胞及单核细胞募集并趋化至动脉血管壁是 As 形成的早期事件, 该过程是通过内皮细胞表面粘附因子介导实现的, 而内皮细胞表面粘附因子的转录调节又与 NF- κ B 调控密切相关^[16]。LPS 通过 TLR4 信号通路激活 NF- κ B 上调内皮细胞白细胞粘附分子 (endothelial leukocyte adhesion molecules, ELAM)、血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等趋化因子表达从而参与 T 细胞及单核细胞的增殖和募集, 并启动炎症反应。

TLRs 受体亚型不同, 对 As 的作用有差异。细胞膜上的 TLR4、TLR2 受体促进了 As 的生成, 而胞内 TLR3 则对此有抑制作用。有报道血管外膜成纤维细胞中 TLR4 激活促进血管内膜生成, 而 TLR4 缺

陷的基因敲除鼠模型中此作用显著降低, 并伴有 TNF- α 和 IL-1 β 的下调, 表明 TLR4 参与 As 进程中动脉内膜形成机制以及炎症因子的分泌^[17-18]。TLR4 介导内膜平滑肌细胞增殖促进 As 发生发展^[19]。As 斑块的不稳定性是诱导临床心血管事件的独立危险因素, 而前者主要是由于炎症反应进展所致。TLR4 通过激活信号级联反应激活 NF- κ B 和 MAPK 通路, 诱导蛋白酶及炎症因子表达。炎性细胞大量聚集并分泌基质降解酶, 可改变斑块结构, 增加斑块脆性, 使斑块易于破裂。而 TLR4 基因缺陷小鼠 As 模型中, 斑块稳定性显著提高, 说明 TLR4 信号通路与斑块稳定性密切相关。有报道 TLR4 信号途径可上调凋亡因子表达, 细胞凋亡是促使斑块不稳定的独立危险因素^[20], TLR4 通路通过诱导平滑肌细胞凋亡, 可以导致斑块不稳定甚至破裂^[21]。TLR2 在 As 的发生发展中与 TLR4 起协同作用。LDLR^{-/-} 小鼠敲除 TLR2 能使斑块面积缩小伴随巨噬细胞凋亡率下降^[22]。当体内同时转染 TLR2 和 TLR4 可以导致 As 的形成加速^[23]。而胞内的 TLR3 对 As 起保护作用, ApoE^{-/-} 小鼠缺失 TLR3 后能加速 As 的启动和颈动脉弹性膜的断裂, 使用 TLR3 抑制剂, 可降低损失血管处新内膜的形成。TLR3 可以保护高胆固醇血症和损伤诱导的斑块^[24]。因此, 深入了解 TLRs 对 As 的促进及保护作用, 很可能成为治疗 As 的新靶点。

3 TNF- α 与动脉粥样硬化

1975 年, Carswell 等首次于接种卡介苗的小鼠血清中发现一种可引起肿瘤出血坏死的活性因子, 并将其命名为肿瘤坏死因子 (TNF)。按结构类型可将 TNF 分为 2 类, 即 TNF- α 及 TNF- β , 二者具有相似的生物学活性。TNF- α 主要由活化的单核巨噬细胞及淋巴细胞生成, 其分子量为 17 kDa, 共由 157 个氨基酸组成。TNF- α 的蛋白前体包含 26 个疏水氨基, 从而使 TNF- α 具有跨膜性, 经由内质网和高尔基体的介导, 使其最终成为成熟的人类 TNF- α ^[25]。TNF- α 具有多种生物学活性并参与机体免疫应答、炎症反应等进程。TNF- α 可通过激活 T 细胞和巨噬细胞增殖, 调控 B 细胞分化, 增强自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 的细胞毒性, 达到调控免疫功能的作用^[26]。在细胞因子网络中, TNF- α 可诱导脂质介质、生长因子及多种细胞因子表达, 并通过与 IL-

IL-1 β 协同作用参与细胞因子网络结构调控^[27]。此外, TNF- α 还可诱导包括 c-jun、c-fos、NF- κ B 等在内的转录因子表达, 促使花生四烯酸分泌, 抑制脂蛋白酶活性。

TNF- α 作为介导机体内免疫应答及炎症反应的前炎性细胞因子, 其表达水平与动脉粥样硬化的发生与发展密切相关。TNF- α 导致动脉内皮炎症细胞浸润及内皮受损可能是通过调控炎症因子表达, 促使细胞粘附分子分泌, 诱导炎症细胞粘附与聚集, 并最终导致发热、中性粒细胞增殖及血流动力学改变等炎症反应。TNF- α 在动脉粥样硬化炎症反应早期阶段诱导 IL-1、IL-6、白细胞粘附分子 ICAM-1 等炎症因子大量表达, 并促使 ICAM-1 趋化大量单核白细胞使其粘附于血管内皮组织表面并向内膜方向聚集, 引起血管壁炎症反应^[28], TNF- α 被认为是诱发 As 及斑块不稳定的独立危险因素。

TLRs 信号转导通路激活下游 NF- κ B 和 MAPK 通路, 引起 TNF- α 过表达, 而 TNF- α 可通过调控细胞增殖、分化及凋亡等参与 As 进程^[29]。TNF- α 过表达还可促进活性氧自由基 (reactive oxide species, ROS) 大量生成, 最终导致内皮功能紊乱, 使内皮细胞活化、受损, 造成血管壁损伤及血栓形成, 加剧心肌细胞凋亡, 导致心肌生理结构及功能损伤, 最终导致 As 斑块形成, 并加剧斑块不稳定性^[30]。临床研究显示, 内皮功能紊乱及主动脉僵硬可加剧 As 进程, 而采用 anti-TNF- α 疗法, 可有效改善内皮损伤, 降低主动脉僵硬程度, 减轻局部炎症反应, 从而缓解或逆转 As 进程^[31]。研究发现 TNF- α 在健康人群冠脉组织中无表达或弱阳性表达, 在稳定性斑块组织中显著表达, 而在不稳定斑块组织中则极显著表达, 提示 TNF- α 的过表达可启动动脉粥样硬化形成机制。而 TNF- α 相关的凋亡诱导配体 (TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 可通过死亡受体途径诱导内皮细胞凋亡参与 As 发生机制。了解 TNF- α 致 As 的作用机制可能为 As 的临床诊断及治疗指明新方向。

4 IL-1 β 与动脉粥样硬化

IL-1 β 是 IL-1 的主要分泌形式, 主要由巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞、星状细胞及肿瘤细胞等分泌和释放。IL-1 β 在合成初期首先形成 31 kDa 大小的前体, 即 Pro-IL-1 β , 之后 Pro-IL-1 β 被 IL-

1 β 转换酶降解, 形成大小为 17 kDa 的多肽物质, 即成熟的 IL-1 β , 随后其被释放至细胞外并发挥多种生物学活性。IL-1 β 的生物学活性是通过与其相应的高亲和力受体 (IL-1R) 介导产生的, 目前已知的两种细胞表面 IL-1R 包括 I 型 IL-1R (IL-1RI) 和 II 型 (IL-1RII), 二者分子量大小分别为 80 kDa 和 67 kDa。IL-1 β 的生物学活性的异同主要依赖于其所释放的细胞因子含量, IL-1 β 低表达状态下, 其主要作为局部炎症反应介质, 并作用于血管内皮细胞及单核巨噬细胞系, 从而诱导 IL-6 合成; 而当 IL-1 β 高表达时, 其可进入血液循环系统并产生致热作用^[32]。

目前研究认为 IL-1 β 可通过多种途径参与 As 进程, 具体包括: (1) 增加氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 及其受体 (LOX-1) 表达。IL-1 β 可通过上调 ox-LDL 及 LOX-1 表达, 参与死亡蛋白介导的内皮细胞损伤, 促进平滑肌细胞增殖、趋化; 上调细胞粘附分子表达, 募集单核巨噬细胞并使其向血管内皮下趋化; 诱导巨噬细胞凋亡使其成为泡沫细胞; 上调 CD40 及其配体表达, 参与 AS 发展及斑块破裂^[33]。(2) 促进细胞因子分泌。IL-1 β 可有效促进 IL-6、IL-8、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 及 C 反应蛋白 (C react protein, CRP) 表达, 从而加速 As 形成^[34]。(3) 诱导血浆纤溶酶原激活抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 合成。IL-1 β 可通过调节 PAI-1、PDGF 合成, 直接影响血管内膜中纤溶系统状态, 从而促进动脉血栓形成。有研究显示, 动脉粥样硬化模型大鼠血清 IL-1 β 表达水平及升主动脉内膜 IL-1 β 蛋白表达水平均显著高于正常大鼠, 而免疫组织化学结果进一步表明, 动脉粥样硬化模型大鼠升主动脉内膜显著增厚, 大量泡沫细胞聚集并覆盖于血管壁表面, 脂质斑块弥漫, 血管壁平滑肌细胞、胶原纤维及弹力纤维排列紊乱, 中膜弹力纤维显著增粗, 说明 IL-1 β 过表达可能是诱导动脉血管生理结构改变的主要因素, 并以此促进动脉血栓形成。Persson 等^[35]以脂蛋白处理后的巨噬细胞作为研究对象, 并用含 IL-1 β 的培养基培养上述细胞, 结果显示 IL-1 β 可显著抑制上述巨噬细胞中脂质代谢, 同时加剧内源性泡沫细胞的形成。Rios 等^[36]通过对 667 位冠脉综合征患者进行研究发现, 冠脉粥样硬化病变危险程度与其 IL-1 β -511 位点的 C > T 多态

性密切相关。Olofsson 等^[37]采用 RT-PCR 对人肾动脉 IL-1 β 的 mRNA 水平进行测定,结果显示 As 斑块处 IL-1 β 的 mRNA 水平显著高于健康人群。深入研究 IL-1 β 参与 As 过程的多种途径为 As 的发病机制提供了新的研究视角。

TLRs、TNF- α 及 IL-1 β 作为免疫炎症反应介质,在 As 发生与发展过程中发挥至关重要的作用。TLR4 表达缺失可以导致 TNF- α 和 IL-1 β 的表达下调^[22],TLRs 通路可能是 TNF- α 和 IL-1 β 表达的上游,进一步研究 TLRs、TNF- α 及 IL-1 β 与 As 的相关性为阐明 As 发生机制并为防治 As 提供新思路。

参考文献:

- [1] 王浩然,于春江. 动脉粥样硬化发生机制及治疗药物的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31 (6): 828-833.
- [2] Verhagen SN, Visseren FLJ. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2011, 214 (1): 3-10.
- [3] Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2012, 220 (1): 223-230.
- [4] Huang C C, Liu K, Pope R M, et al. Activated TLR signaling in atherosclerosis among women with lower Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. PLoS one, 2011, 6 (6): 21067.
- [5] 郭爱桃, 石怀银, 韦立新, 等. 人冠状动脉粥样硬化斑块内细胞成分与斑块稳定性的关系[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26 (22): 2093-2096.
- [6] Galkina E, Taghavi-Moghadam P, Ley K, et al. Absence of L-selectin accelerates atherosclerosis via the modulation of B cell subsets and local immune response within the aortas of L-selectin-deficient ApoE^{-/-} mice. (CAM1P. 236) [J]. The Journal of Immunology, 2014, 192 (1 Supplement): 12-47.
- [7] 张娜, 李林森. 炎症与动脉粥样硬化关系的新认识及有关中药的研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36 (4): 302-306.
- [8] Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans [J]. Immunity, 2013, 38 (6): 1092-1104.
- [9] Legein B, Temmerman L, Biessen EAL, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013, 70 (20): 3847-3869.
- [10] Hayashi C, Papadopoulos G, Gudino CV, et al. Protective role for TLR4 signaling in atherosclerosis progression as revealed by infection with a common oral pathogen [J]. The Journal of Immunology, 2012, 189 (7): 3681-3688.
- [11] Lu Z, Zhang X, Li Y, et al. TLR4 antagonist reduces early-stage atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice [J]. Journal of Endocrinology, 2013, 216 (1): 61-71.
- [12] Malgor R, Bhatt PM, Connolly BA, et al. Wnt5a, TLR2 and TLR4 are elevated in advanced human atherosclerotic lesions [J]. Inflammation Research, 2014, 63 (4): 277-285.
- [13] 胡国晶, 路娇扬. Toll 样受体与动脉粥样硬化易损斑块的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (5): 477-480.
- [14] Katsargyris A, Klonaris C, Bastounis E, et al. Toll-like receptor modulation: a novel therapeutic strategy in cardiovascular disease [J]. Expert Opin Ther Targets, 2008, 12 (11): 1329-1346.
- [15] Sabroe I, Parker LC, Dower SK, et al. The role of TLR activation in inflammation [J]. J Pathol, 2008, 214 (2): 126-135.
- [16] 罗勇, 陈彬. 血管内皮细胞中核因子 κ B 对靶基因的转录调节 [J]. 国际脑血管病杂志, 2004, 12 (12): 936-939.
- [17] Wu XD, Zeng K, Liu WL, et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis [J]. International J Sports Medicine, 2014, 35 (04): 344-350.
- [18] Gu H, Tang C, Peng K, et al. Effects of chronic mild stress on the development of atherosclerosis and expression of Toll-like receptor4 signaling pathway in adolescent apolipoprotein E knockout mice [J]. J Biomed Biotechnol, 2009, 2009: 613879.
- [19] Ayyappan J P, Abraham A. Targeting TLR4/MAPKs signaling pathway: A better option for therapeutic inhibition of atherosclerosis [J]. World, 2014, 4 (2): 116-121.
- [20] 方丽娟, 刘乃丰. 细胞凋亡与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 东南大学学报, 2010, 29 (1): 107-110.
- [21] Shen D Z, Xin S L, Chen C, et al. Effect of atorvastatin on expression of TLR4 and NF- κ B p65 in atherosclerotic rabbits [J]. Asian Pacific J Tropical Medicine, 2013, 6 (6): 493-496.
- [22] 赵国军, 唐朝克. 固有免疫应答与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40 (5): 406-415.
- [23] Shinohara M, Hirata K, Yamashita T, et al. Local overexpression of Toll-like receptors at the vessel wall induces atherosclerotic lesion formation: synergism of TLR2 and TLR4 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (11): 2384-2391.
- [24] Guarda G, Braun M, Staehli F, et al. Type I interferon in-

- hibits interleukin-1 production and inflammasome activation [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 213-223
- [25] Mehta SL, Vemuganti R. Mechanisms of stroke induced neuronal death; multiple therapeutic opportunities [J]. *Adv Anim Vet Sci*, 2014, 2(8): 438-446.
- [26] Huang Z, Dong F, Li S, et al. Berberine-induced inhibition of adipocyte enhancer-binding protein 1 attenuates oxidized low-density lipoprotein accumulation and foam cell formation in phorbol 12-myristate 13-acetate-induced macrophages [J]. *European J Pharmacology*, 2012, 690(1): 164-169.
- [27] Abbas KT, Mohammad A, Mahmood GK, et al. Melatonin inhibits endothelin-1 and induces endothelial nitric oxide synthase genes expression throughout hepatic ischemia/reperfusion in rats [J]. *African J Biotechnology*, 2012, 11(58): 12222-12228.
- [28] Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2011, 31(5): 969-979.
- [29] 韩代书, 王海坤. Toll 样受体 (TLRs) 的信号转导与免疫调节 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2006, 33(9): 820-827.
- [30] Zhang J, Cui LY, Guo HY. The effects of TNF receptor 1 (TNFR1) on the reactive oxygen species (ROS) and the manganese super oxide dismutase (MnSOD) expression in mouse brain microvessel endothelial cells [J]. *Chin J Neuroimmunol & Neurol*, 2008, 15(6): 446-449.
- [31] Di Bartolo BA, Chan J, Bennett MR, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3157-3167.
- [32] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [33] Shubair MK, Lutfi MF, Bolad AK, et al. IL-1 β level in Sudanese patients with atherosclerotic coronary heart disease [J]. *International Journal of Medicine and Biomedical Research*, 2013, 1(1): 73-78.
- [34] Kamari Y, Shaish A, Shemesh S, et al. Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1 β [J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2011, 405(2): 197-203.
- [35] Persson J, Nilsson J, Lindholm MW. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha Impede neutral lipid turnover in macrophage-derived foam cells [J]. *BMC Immunology*, 2008, 9(1): 70.
- [36] Rios DLS, Cerqueira C, Bonfim-Silva R, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians [J]. *Cytokine*, 2010, 50(3): 292-296.
- [37] Olofsson PS, Sheikine Y, Jatta K, et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1beta: interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis [J]. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2009, 73(8): 1531-1536.