

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00140

· 论 著 ·

## 氧化型低密度脂蛋白对人 THP1 细胞 Notch1 表达及分泌细胞因子的影响

付文波<sup>1,2</sup>, 李大主<sup>1</sup>, 丁世芳<sup>2</sup>, 何少林<sup>1</sup>, 王妍<sup>1</sup>, 黎明<sup>1\*</sup>, 冯义柏<sup>1\*</sup>

1. 华中科技大学协和医院心内科, 华中科技大学心血管病研究所, 武汉 430022

2. 广州军区武汉总医院心内科, 武汉 430070

**[摘要]** **目的** 探讨氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)刺激人单核细胞株 THP1 对 Notch1 表达及分泌细胞因子的影响,探讨其对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发病的可能作用机制。**方法** 将人单核细胞株(THP1)经氟波酯(PMA)刺激转化为巨噬细胞后给予不同浓度 ox-LDL 刺激,相差显微镜动态观察细胞形态变化, RT-PCR检测不同浓度 ox-LDL 刺激后细胞表面 Notch1 mRNA 水平,采用 Western 印迹测定 Notch1 蛋白表达,采用 ELISA 法测定上清液中血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesive molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化分子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)浓度。**结果** ox-LDL 诱导 48 h 后巨噬细胞形态发生树突样细胞改变;与对照组相比,ox-LDL 能刺激巨噬细胞表面 Notch1 蛋白和 mRNA 表达升高( $P < 0.05$ ),培养上清液中 VCAM-1 和 MCP-1 表达升高( $P < 0.05$ ),在 50 mg/L 浓度下诱导最佳。**结论** ox-LDL 能够刺激 THP1 细胞诱导 Notch1 表达增加,同时能增加动脉粥样硬化相关细胞因子 VCAM-1 和 MCP-1 的分泌,ox-LDL 致动脉粥样硬化作用可能部分由 Notch1 介导。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;氧化型 LDL 脂蛋白类;Notch1;血管细胞黏附分子 1;单核细胞趋化蛋白 1

**[中图分类号]** R 543.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2012)02-0140-05

### Effect of oxidized low-density lipoprotein on Notch1 expression and cytokine secretion in THP1 cells

FU Wen-bo<sup>1,2</sup>, LI Da-zhu<sup>1</sup>, DING Shi-fang<sup>2</sup>, HE Shao-lin<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, LI Ming<sup>1\*</sup>, FENG Yi-bai<sup>1\*</sup>

1. Institute of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

2. Department of Cardiology, Wuhan General Hospital, PLA Guangzhou Military Area Command, Wuhan 430070, Hubei, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) on Notch 1 expression and cytokine secretion in human acute monocytic leukemia cell line THP1, so as to discuss the role of ox-LDL in atherosclerosis (AS). **Methods** THP1 cells were stimulated with PMA to induce human macrophages, which were then exposed to ox-LDL of different concentrations. The morphological changes of the cells was observed by phase contrast microscope. The expression of Notch1 mRNA was examined by real-time quantitative PCR (RT-PCR) and protein expression was measured by Western blotting analysis in the cells. The levels of vascular cell adhesive molecule-1(VCAM-1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in supernatants were determined by ELISA. **Results** The macrophages differentiated into dendritic like cells 48 h after ox-LDL treatment. Ox-LDL treatment increased Notch1 mRNA and protein expression compared with the control group. Ox-LDL also significantly increased the levels of VCAM-1 and MCP-1 in the supernatant in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). The best effect of ox-LDL was seen at the concentration of 50 mg/L. **Conclusion** Ox-LDL stimulation can increase Notch 1 expression in THP1 cells; meanwhile, it can also promote the secretion of AS-related cytokines. The role of ox-LDL in AS might be partly mediated by Notch1.

**[Key words]** atherosclerosis; oxidized LDL lipoproteins; Notch1; vascular cell adhesion molecule-1; monocyte chemotactic protein-1

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(2):140-144]

氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)作为 AS 发病过 程中的重要因子,广泛参与了血管内皮细胞破坏、单

**[收稿日期]** 2011-10-17

**[接受日期]** 2011-12-22

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81172781)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81172781)。

**[作者简介]** 付文波, 博士生, 副主任医师。E-mail: fuwenbo10@sina.com

\* 通信作者(Corresponding authors)。Tel: 027-85726423, E-mail: liming518888cn@yahoo.com.cn; Tel: 027-85726423, E-mail: yibaifeng688@hotmail.com

核巨噬细胞和 T 淋巴细胞的迁移黏附和聚集、泡沫细胞形成等过程,构成动脉硬化(atherosclerosis, AS)病变的起始阶段<sup>[1]</sup>。AS 的发生发展过程中有许多细胞因子的参与,其中 VCAM-1 和 MCP-1 被认为在 AS 性疾病中起着举足轻重的作用<sup>[2]</sup>。Notch 信号通路是脊椎动物和无脊椎动物发育过程中一类极其重要的信号受体蛋白家族,近年来该通路因与淋巴细胞分化及单核-巨噬细胞功能活化的密切关系而在 AS 机制领域备受关注<sup>[3-4]</sup>。有研究显示 Notch1 在人类 AS 组织中的表达显著增加,在动脉硬化血管壁中表达 Notch1 的细胞主要包括处于活化状态的巨噬细胞和内皮细胞<sup>[4-5]</sup>。我们的前期研究也表明 AS 患者外周血单核巨噬细胞上 Notch1 的表达也是显著上调的。那么 ox-LDL 的致 AS 作用是否与 Notch1 介导有关?基于这个疑问,本研究通过体外细胞培养,利用 RT-PCR、Western blotting 和 ELISA 技术,研究 ox-LDL 刺激对巨噬细胞 Notch1 表达以及动脉粥样硬化相关细胞因子 VCAM-1 和 MCP-1 分泌的影响,以探讨 Notch 信号通路在 ox-LDL 致 AS 中的可能作用。

## 1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 THP1 购自武汉大学细胞典藏中心,RPMI 1640 培养基购于 Gibco-BRL 公司,4℃保存;特级胎牛血清购于杭州四季青生物制品公司,使用前 56℃水浴 30 min 灭活补体后分装,-20℃保存;ox-LDL 购于广州 Sigma 公司;氟波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)由华中科技大学协和医院心内科王妍博士惠赠(购于 Sigma 公司);TRIzol 试剂盒购于 Invitrogen 公司;反转录试剂盒购于日本 TaKaRa 公司;SYBR Green real-time PCR 实时定量试剂盒购于日本 TaKaRa 公司;兔抗人 Notch1 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司,辣根过氧化物酶标记的抗兔/鼠二抗购自深圳晶美生物公司;ELISA 试剂盒购于美国 R&D 公司;Notch1 及内参 GAPDH 引物根据 GenBank 中人基因序列及 Primer Premier 2.0 软件设计引物,由 Invitrogen 公司合成。

### 1.2 方法

1.2.1 研究分组 实验分为:ox-LDL 实验组及对照组。ox-LDL 实验组指在转化并贴壁的 THP1 细胞中分别给予 25、50、100 mg/L ox-LDL 刺激 48 h;对照组为转化并贴壁的 THP1 细胞未加 ox-LDL 刺激同时孵育 48 h。以上各组细胞置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养 48 h 后,分别取上清液和细胞检测。

1.2.2 巨噬细胞的培养和转化 THP1 细胞用含 10%胎牛血清(FBS)的 RPMI 1640 培养基于 37℃,5%CO<sub>2</sub>培养箱中,每 24~48 h 按悬浮细胞传代方法 1:2~1:3 传代一次。选取传 3~4 代后细胞,以 1×10<sup>6</sup>/ml 细胞密度接种于 6 孔板,加入终浓度 100 mg/L PMA,PMA 刺激 24~48 h 后细胞由悬浮状态转为贴壁状态,形态学上呈梭形、椭圆形或伸出伪足,细胞体积增大,表明 THP1 细胞已转化为巨噬细胞。每次实验前以无血清的 RPMI 1640 培养 12 h,使实验所用细胞处于静止状态。

1.2.3 树突样细胞的计数 各组分别于干预后 48 h 在相差显微镜下观察细胞形态并摄像,计数树突样细胞时,每组观察 9~10 个视野,计算百分率。

1.2.4 Real-time Quantitative-PCR 检测 THP1 细胞 Notch1、VCAM-1 与 MCP-1 的基因表达 (1)总 RNA 的提取。用 TRIzol 一步法提取细胞总 RNA。提取的总 RNA 经电泳鉴定未被降解,用紫外分光光度仪测 RNA 260 nm 和 280 nm 的光密度(D)值,根据 260 nm 的 D 值对样品的总 RNA 进行初步定量。(2)cDNA 的合成。首先将 RNA 反转录为 cDNA,反转录反应应用 TaKaRa 反转录试剂盒配制 20 μl 反应体系,用 PCR 仪进行反转录反应得到 cDNA。(3)实时 RT-PCR。应用 TaKaRa 实时定量试剂盒配制 10 μl 反应体系。采用 ABI Step one 荧光定量 PCR 仪,以 GAPDH 为内参。RT-PCR 反应体系:SYBR 5 μl,上、下游引物各 0.15 μl,ROX 0.2 μl,cDNA 0.8 μl,加双蒸水 3.7 μl 补足反应总体积为 10 μl,每个样本做 3 个复孔。Notch1 的上下游引物分别为:5'-CAG ACA GGC AGG TGG GGT CGT GGT A-3'和 5'-GCG ACA ACG CCT ACC TCT G-3';VCAM-1 的上下游引物分别为:5'-CAT CCA CAA AGC TGC AAG AA-3'和 5'-CCT GGA TTC CCT TTT CCA GT-3';MCP-1 的上下游引物分别为 5'-CTC ATA GCA GCC ACC TTC ATT C-3'和 5'-CAA GTC TTC GGA GTT TGG GTT T-3';GAPDH 的上下游引物分别为 5'-CCA TCA CCA TCT TCC AGG AGC AGC GAG-3'和 5'-CAC AGT CTT CTG GGT GGC AGT GAT-3'。在 ABI Step one 实时荧光定量 PCR 仪上扩增。反应条件为:50℃预变性 2 min,95℃变性 10 min,然后 95℃变性 15 s,60℃ 1 min 退火延伸,共 40~50 个循环,60%延伸时采集荧光信号,并通过熔解曲线验证扩增产物的特异性,读取循环阈值(threshold cycle, Ct)。mRNA 相对表达水平用 Ct 比较法 2<sup>-ΔΔCt</sup> 表示。对于每份标本均取 3 管检测均值作为测定基因的表达水平。

1.2.5 Western blotting 检测 Notch1 的蛋白表达 收集细胞,经 PBS 洗涤 3 次,用悬浮裂解液裂解细胞后,于 4℃, 10 000×g 离心 10 min,小心吸取上清液,用 BCA 法进行蛋白质定量。取 20 μg 蛋白质/泳道加入等体积 2×SDS 凝胶加样缓冲液,煮沸使蛋白变性。电泳分离后将蛋白质转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。5%脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,加入一抗,4℃孵育 1 h; TBST 洗膜 15 min; 加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1 h; TBST 洗膜 15 min。然后用 Western blotting 荧光检测试剂激发荧光,显示于 X 线片,显影定影后进行图像分析。以对照组作为内参照,用各处理组的面积灰度值与对照组相比,所得的相对值作统计分析。

1.2.6 ELISA 检测上清液 VCAM-1 和 MCP-1 浓度 操作按试剂盒说明进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件,标本

平行重复检测 3 次取均值,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组资料间比较用方差分析,检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 ox-LDL 增强 THP1 向树突状细胞的转化 THP1 是来源于人的单核细胞白血病细胞株,呈悬浮状态,细胞体积较小,以球形为主,部分呈梭形,PMA 刺激 48 h 后细胞由悬浮状态转为贴壁状态,形态学上呈梭形、椭圆形或伸出伪足,细胞体积增大,表明 THP1 细胞已转化为巨噬细胞。ox-LDL 处理后,动态观察细胞形态变化,发现细胞体积逐渐增大,出现树突状细胞形态改变(图 1)。不同剂量 ox-LDL 处理 48 h 后,计数表现树突样形态变化的细胞比例,发现 50 mg/L 浓度作用最强(图 2),各组树突样细胞变化比例均高于对照组( $P < 0.05$ )。

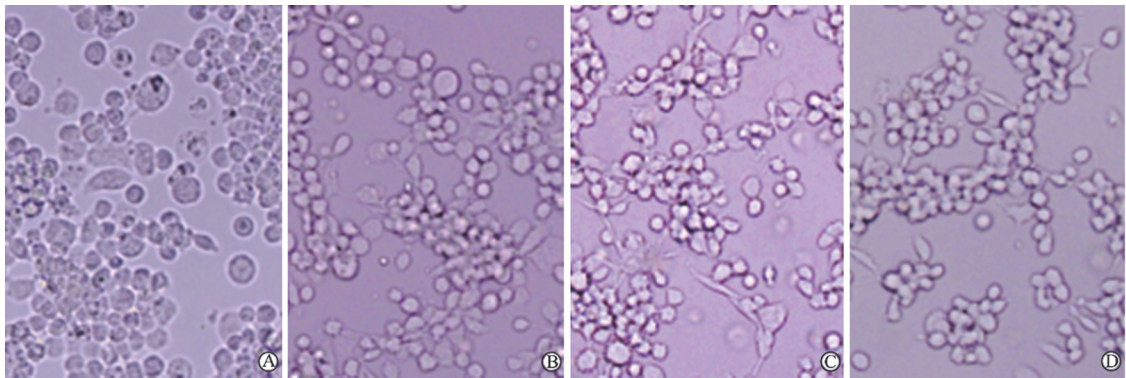


图 1 ox-LDL 诱导 THP1 细胞向树突样形态分化

Fig 1 Ox-LDL induced THP1 cell differentiation into dendritic like cells

THP1 macrophages were co-incubated with ox-LDL of different concentrations for 48 h; the cell volume increased gradually and the cytoplasm processus became more dendritic cell like under phase contrast microscope. A: 0 mg/L; B: 25 mg/L; C: 50 mg/L; D: 100 mg/L. Original magnification: ×200

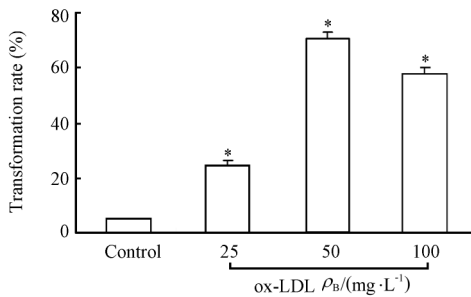


图 2 不同浓度 ox-LDL 增强 THP1 向树突状细胞转化

Fig 2 Different concentrations of ox-LDL promoted transformation of THP1 into dendritic cells

Dendritic cell proportion was the highest when the concentration of ox-LDL was 50 mg/L. \*  $P < 0.05$  vs control group (0 mg/L);  $n = 10, \bar{x} \pm s$

## 2.2 ox-LDL 增强巨噬细胞 Notch1 表达

### 2.2.1 ox-LDL 增强巨噬细胞 Notch1 mRNA 的表

达 Real-time PCR 表明:与对照(未加任何刺激)组相比,加入 ox-LDL 后,巨噬细胞 Notch1 mRNA ( $P < 0.05$ )表达上升,此种效应在 ox-LDL 浓度为 50 mg/L 时上升最明显(图 3)。

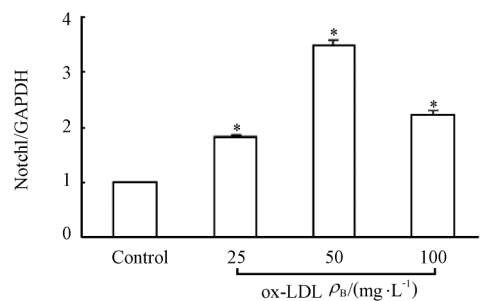


图 3 不同浓度 ox-LDL 对 THP1 Notch1 mRNA 表达的影响

Fig 3 Different concentrations of ox-LDL enhanced expression of Notch1 mRNA in THP1 macrophages

\*  $P < 0.05$  vs control group;  $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.2.2 ox-LDL 增强巨噬细胞 Notch1 蛋白表达与 Real-time PCR 检测结果相一致, 与 THP1 未加任何刺激组相比, 加入 ox-LDL 后, THP1 细胞 Notch1 蛋白表达上升 ( $P < 0.05$ ), 此种效应在 ox-LDL 浓度为 50 mg/L 时上升最明显 (图 4)。

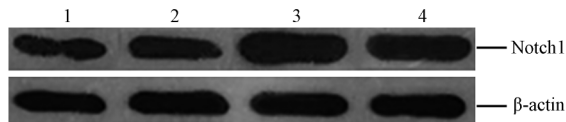


图 4 不同浓度 ox-LDL 对 THP1 Notch1 蛋白表达的影响

Fig 4 Different concentrations of ox-LDL enhanced expression of Notch1 protein in THP1 macrophages

1: Control; 2: 25 mg/L ox-LDL; 3: 50 mg/L ox-LDL; 4: 100 mg/L ox-LDL

2.3 ox-LDL 增强巨噬细胞 VCAM-1、MCP-1 表达

2.3.1 VCAM-1、MCP-1 mRNA 的表达 Real-time PCR 表明: 与未加任何刺激组相比, 加入 ox-LDL 后, 巨噬细胞 VCAM-1 与 MCP-1 mRNA 表达上升 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 此种效应在 ox-LDL 浓度为 50 mg/L 时上升最明显 (图 5)。

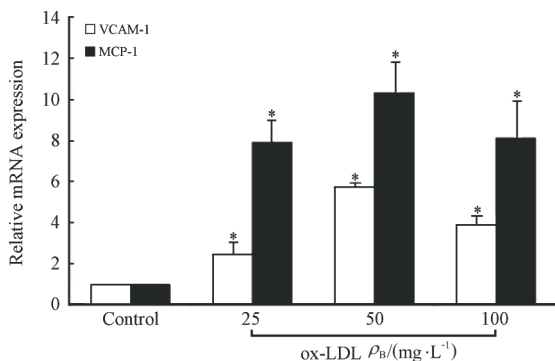


图 5 不同浓度 ox-LDL 对 THP1 细胞 VCAM-1、MCP-1 mRNA 表达的影响

Fig 5 Different concentrations of ox-LDL enhanced expression of VCAM-1 and MCP-1 mRNA in THP1 macrophages

\*  $P < 0.05$  vs control group;  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

2.3.2 VCAM-1、MCP-1 蛋白的表达 与 Real-time PCR 检测结果相一致, 与未加任何刺激组相比, 加入 ox-LDL 后, 巨噬细胞 VCAM-1 与 MCP-1 蛋白水平表达上升 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 此种效应在 ox-LDL 浓度为 50 mg/L 时上升最明显 (图 6)。

### 3 讨论

Notch 信号广泛分布于多种生物体中, 是一类十分重要的信号受体家族, 对于生物体细胞的分化、增

殖和凋亡起着重要作用。Notch 信号通路由 Notch 受体 (Notch 1~4)、Notch 配体、CSL DNA 结合蛋白 (CBF1、Suppressor of Hairless、Lag1 的合称)、其他的效应物以及 Notch 调节分子等组成<sup>[6]</sup>。Notch 受体在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等各种免疫细胞表面广泛表达<sup>[7]</sup>。研究发现, 在 Notch 受体家族中, Notch 1 与 T 淋巴细胞的发育密切相关, Notch 1 在淋巴细胞发育的早期阶段即决定其向 T 或 B 细胞定向分化, 还参与调节外周成熟 T 细胞及其亚群的分化和功能的发挥<sup>[8]</sup>。既往 Notch 1 在细胞发育、肿瘤发生以及免疫应答方面研究较多<sup>[9-11]</sup>, 而 Notch1 和 AS 相关性的研究较少。

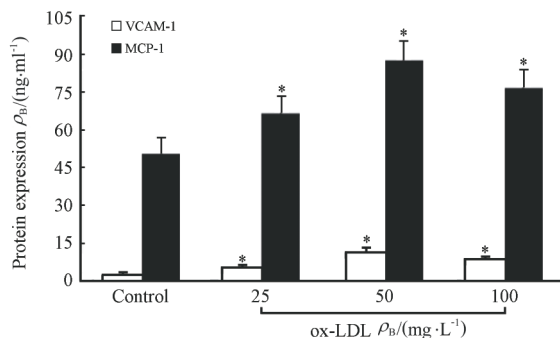


图 6 不同浓度 ox-LDL 对 THP1 细胞 VCAM-1、MCP-1 蛋白表达的影响

Fig 6 Different concentrations of ox-LDL enhanced expression of VCAM-1 and MCP-1 protein in THP1 macrophages

\*  $P < 0.05$  vs control group;  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

单核-巨噬细胞在动脉粥样硬化的所有阶段都起着极其重要的作用<sup>[12]</sup>, 氧化型低密度脂蛋白已被证实动脉粥样硬化中是开始和放大的因子<sup>[1,13]</sup>。本研究利用体外培养人单核细胞株 THP1 转化为巨噬细胞, 加入不同浓度 ox-LDL 刺激, 以观察细胞表面 Notch1 表达变化以及分泌细胞因子的变化, 初步通过 ox-LDL 活化单核-巨噬细胞系对 Notch1 表达及细胞因子分泌的影响以探讨对 AS 发病学的可能作用。实验发现, 当巨噬细胞受到促炎因素 ox-LDL 刺激后细胞表面 Notch1 mRNA 表达明显升高, 并与 ox-LDL 在一定范围内呈浓度依赖性, 而没有接受 ox-LDL 刺激的巨噬细胞上 Notch1 mRNA 表达明显低于实验组。巨噬细胞分泌 MCP-1 和 VCAM-1 的量也随着 ox-LDL 浓度不断增加而增加。本研究的结果初步提示 ox-LDL 的致 AS 作用与巨噬细胞上调表达 Notch1 信号有一定关系。

研究<sup>[14]</sup>表明, 在小鼠体内增加 Notch1 的表达, 可以增加核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的活性, 而 NF- $\kappa$ B 的活化引起 VCAM-1、MCP-1 等黏附分子和趋化分子

分泌增加<sup>[15]</sup>,诱导和活化更多巨噬细胞而参与AS。NF- $\kappa$ B的活化对于树突状细胞(DC)的成熟也发挥着关键作用<sup>[16]</sup>。在本实验中 ox-LDL 活化的巨噬细胞向树突状细胞转化的比例随着 ox-LDL 浓度不断增加而增加,推测 Notch1 可促进树突样细胞的分化。动脉粥样硬化的发生发展过程中有许多细胞因子的参与,其中 MCP-1 和 VCAM-1 被认为在动脉粥样硬化性疾病中起着举足轻重的作用<sup>[2,17]</sup>。本研究在测定 ox-LDL 刺激对 Notch1 表达的同时,检测了细胞上清液中这两种动脉粥样硬化相关细胞因子的分泌情况,结果证实 ox-LDL 刺激可增强巨噬细胞 MCP-1 和 VCAM-1 的分泌。Notch1 对 NF- $\kappa$ B 途径激活及促树突样细胞分化效应可理解为:MCP-1 和 VCAM-1 至少部分作为 Notch1 下游靶因子,而这些细胞因子在 AS 中的作用早已被证实。上述实验结果表明:ox-LDL 致动脉粥样硬化的作用至少部分是由 Notch1 介导的,Notch1 可能通过传导 ox-LDL 信号,与巨噬细胞表面其他膜受体如清道夫受体、氧化型低密度脂蛋白受体、Fc- $\gamma$ R 等协同作用在动脉粥样硬化性疾病中发挥作用。

但 Notch 信号转导通路的特点在于其介导细胞与细胞之间的信息传导,不需要第二信号和蛋白激酶的参与,可直接接收邻近细胞的信号<sup>[3-4,8]</sup>。那么 Notch 信号在 AS 中可能的作用究竟是仅作为巨噬细胞激活的表面标志而不参与炎症及发病过程,还是独立作为 ox-LDL 的受体与 ox-LDL 结合参与脂质吞噬,或是与其他模式识别受体如清道夫受体、TLR4、TLR2 等偶联,协同参与脂质吞噬及巨噬细胞激活,仍需要进一步研究探索。当然,THP1 细胞为体外培养人单核细胞,与原代或人体巨噬细胞在对 ox-LDL 刺激敏感性、脂质吞噬等方面可能存在一定差别,尚需通过原代细胞培养或在体实验加以完善。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20: 363-369.
- 何少林,李大主,黎明,马旭明,林静,昌薇,等. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞对内皮细胞炎性因子分泌的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26: 1064-1068.
- Van de Walle I, De Smet G, De Smedt M, Vandekerckhove B, Leclercq G, Plum J, et al. An early decrease in Notch activation is required for human TCR-alpha beta lineage differentiation at the expense of TCR-gammadelta T cells[J]. *Blood*, 2009, 113: 2988-2998.
- Kageyama R, Ohtsuka T, Shimojo H, Imayoshi I. Dynamic Notch signaling in neural progenitor cells and a revised view of lateral inhibition[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 1247-1251.
- Monsalve E, Ruiz-García A, Baladrón V, Ruiz-Hidalgo M J, Sánchez-Solana B, Rivero S, et al. Notch1 upregulates LPS-induced macrophage activation by increasing NF-kappaB activity[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39: 2556-2570.
- Radtke F, Wilson A, Mancini S J, MacDonald H R. Notch regulation of lymphocyte development and function[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5: 247-253.
- Fiúza U M, Arias A M. Cell and molecular biology of Notch[J]. *J Endocrinol*, 2007, 194: 459-474.
- Tanigaki K, Honjo T. Regulation of lymphocyte development by Notch signaling[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 451-456.
- Palaga T, Buranaruk C, Rengpipat S, Fauq A H, Golde T E, Kaufmann S H, et al. Notch signaling is activated by TLR stimulation and regulates macrophage functions[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 174-183.
- Rusanescu G, Weissleder R, Aikawa E. Notch signaling in cardiovascular disease and calcification[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2008, 4: 148-156.
- Fung E, Tang S M, Canner J P, Morishige K, Arboleda-Velasquez J F, Cardoso A A, et al. Delta-like 4 induces notch signaling in macrophages: implications for inflammation[J]. *Circulation*, 2007, 115: 2948-2956.
- Hallam S, Escorcio-Correia M, Soper R, Schultheiss A, Hagemann T. Activated macrophages in the tumour microenvironment-dancing to the tune of TLR and NF-kappaB[J]. *J Pathol*, 2009, 219: 143-152.
- 王建礼,徐兴华,林娜. 氧化型低密度脂蛋白与动脉粥样硬化研究进展[J]. *医学综述*, 2009, 15: 1307-1310.
- Monsalve E, Pérez M A, Rubio A, Ruiz-Hidalgo M J, Baladrón V, García-Ramírez J J, et al. Notch-1 up-regulation and signaling following macrophage activation modulates gene expression patterns known to affect antigen-presenting capacity and cytotoxic activity[J]. *J Immunol*, 2006, 176: 5362-5373.
- 黎明,陈健,李裕舒,谷翔,史春志,冯义柏. 叶酸降低高同型半胱氨酸血症大鼠主动脉单核细胞趋化蛋白-1 的表达[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23: 678-681.
- 朱建华. 动脉粥样硬化炎症机制新视点[J]. *同济大学学报:医学版*, 2009, 30: 6-9.
- 李静,孙雷,庄永杰,唐建武,白璐璐,孙喜琢. 单核细胞趋化蛋白-1 和核因子- $\kappa$ B 与巨噬细胞浸润及动脉粥样硬化斑块形成的关系[J]. *大连医科大学学报*, 2007, 29: 14-17.

[本文编辑] 贾泽军