

阿托伐他汀抑制动脉粥样硬化患者 NLRP3 炎性体途径的研究

李奕萍 王红琴 王健 郑文华 陈建忠

【摘要】 目的 研究治疗动脉粥样硬化(AS)药物阿托伐他汀对含热蛋白结构域 3 的核苷酸结合寡聚化样受体(NLRP3)炎性体的调节作用。方法 采用 ELISA 法测定 30 例 AS 患者经阿托伐他汀治疗前后 IL-1 β 和 IL-18 在血浆和单核细胞来源巨噬细胞(MDM)中的表达水平;采用实时荧光定量 PCR 法检测炎性体相关分子如 NLRP3、凋亡相关的点状蛋白(ASC)、IL-1 β mRNA 的表达水平;在体外用不同浓度和时间的阿托伐他汀处理单核巨噬细胞株(THP-1),观察其对尼日利亚菌素激活 NLRP3 炎性体的调节作用。结果 AS 患者经阿托伐他汀治疗后血浆和 MDM 中的 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);MDM 中 NLRP3、ASC 和 IL-1 β mRNA 表达均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与对照组比较,低、中、高浓度组的阿托伐他汀以及用阿托伐他汀处理 12、24、48h 后 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平均下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且随着阿托伐他汀浓度越大、处理时间越长,下降越明显(均 $P < 0.01$)。结论 阿托伐他汀可能通过抑制 AS 患者 NLRP3 炎性体活化发挥其治疗作用。

【关键词】 白细胞介素-1 β 动脉粥样硬化 含热蛋白结构域 3 的核苷酸结合寡聚化样受体 炎性体 阿托伐他汀

Atorvastatin inhibits NLRP3 inflammasome pathway in patients with atherosclerosis LI Yiping, WANG Hongqing, WANG Jian, et al. Clinical Laboratory, Chun'an First People's Hospital, Hangzhou 311700, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of atorvastatin on NLRP3 inflammasome pathway in patients with atherosclerosis. **Methods** Thirty patients with atherosclerosis treated with atorvastatin were enrolled in the study. The IL-1 β , IL-18 levels in plasma and monocytes derived macrophages (MDMs) were measured by ELISA; the expression of NLRP3, ASC and IL-1 β mRNA in MDMs were detected by real time RT-PCR before and 2 months after atorvastatin treatment. Human monocyte THP-1 cells were treated with atorvastatin at different concentrations and for different time, its effect on NLRP3 after stimulation by nigericin was investigated. **Results** Plasma IL-1 β and IL-18 levels in atherosclerosis patients was significantly decreased after atorvastatin treatment (all $P < 0.05$). Expression of NLRP3, ASC and IL-1 β mRNA in MDMs and IL-1 β , IL-18 secreted by MDMs also decreased significantly (all $P < 0.05$). Atorvastatin inhibited the secretion of IL-1 β and IL-18 in THP-1 cells stimulated with nigericin(all $P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin may exert its therapeutic effect by inhibiting NLRP3 inflammasome pathway.

【Key words】 IL-1 β Atherosclerosis NLRP3 Inflammasome Atorvastatin

动脉粥样硬化(AS)多由脂肪代谢紊乱、神经血管功能失调引起,常导致血栓形成、供血障碍等,也是冠心病等心血管疾病的首要病因。目前研究表明,AS 是一种慢性炎症性疾病,炎症反应在 AS 的发生发展中起了重要作用^[1],尤其是免疫应答介导的炎症反应^[2]。有学者提出含热蛋白结构域 3 的核苷酸结合寡聚化样

受体(NLRP3)炎性体激活途径^[3]在 AS 发生、发展过程中起着关键的作用^[4-5]。他汀类药物是冠心病、高血压以及脑血管病的预防药物,其中阿托伐他汀进入体内不需代谢即可有生物活性,具有见效快、降脂作用强以及持续时间长等优点,可有效降低心血管疾病的发病率和病死率。阿托伐他汀治疗心血管疾病的原理在于它可抑制内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞(MDM)的增殖和转移,但其对 NLRP3 炎性体的调节作用报道较少。本研究通过观察阿托伐他汀治疗前后 AS 患者 NLRP3 炎性体相关分子的表达和 IL-1 β 、IL-18 等细胞因子的变化,以及体外阿托伐他汀对 NLRP3

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2017-1847

基金项目:杭州市科技发展计划项目(20140633B67)

作者单位:311700 杭州,淳安县第一人民医院检验科(李奕萍、王红琴、王健、郑文华);浙江大学免疫学研究所(陈建忠)

通信作者:陈建忠,E-mail:chenjianzhong@zju.edu.cn

炎性体活化途径的调节作用,探讨阿托伐他汀治疗 AS 的免疫学机制。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院诊治的 AS 患者 30 例,均经超声检查确诊。入选标准:(1)经超声检查确诊为 AS,即血管内膜增厚,内-中膜厚度 1.0~1.2mm 或管腔内粥样硬化斑块形成、管腔狭窄;(2)既往未接受过阿托伐他汀类药物。排除标准:(1)有急性感染的临床表现;(2)严重肾功能衰竭;(3)患有痛风、类风湿疾病、糖尿病、恶性肿瘤或其他严重消耗性疾病;(4)长期服用激素或免疫抑制剂。患者中男 18 例,女 12 例;年龄 50~81(70.1±8.6)岁;收缩压(SBP)为(125.56±18.98)mmHg,舒张压(DBP)为(82.39±8.09)mmHg,空腹血糖(5.98±2.14)mmol/L,TC(5.21±1.09)mmol/L,HDL-C 为(1.38±0.41)mmol/L,LDL-C 为(3.07±0.88)mmol/L,TG 为(1.96±1.16)mmol/L。

1.2 主要试剂和仪器 立普妥(阿托伐他汀钙片)购自美国辉瑞制药有限公司,(规格:20mg/片,批号:M91692);淋巴细胞分离液购自挪威 Stem cell 公司,脂多糖(LPS)、胆固醇、佛波酯(PMA)均购自美国 Sigma-Aldrich 公司,IL-1 β 和 IL-18 ELISA 试剂盒均购自美国 eBioscience 公司,Trizol 试剂盒和 SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒均购自江苏康为世纪生物科技有限公司,尼日利亚菌素购自美国 Invivogen 公司,NLRP3、ASC、IL-1 β 引物自行设计后由上海生工生物工程技术有限公司合成,定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司,酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司。

1.3 IL-1 β 和 IL-18 在血浆和单核细胞来源的 MDM 中表达水平的检测 采用 ELISA 法。患者在阿托伐他汀治疗(20mg/d,口服)前 1d 以及治疗后 2 个月分别采集空腹静脉血 10ml,肝素抗凝,以 1 200r/min 离心 10min,收集血浆于试管中,-80℃冰箱保存待检;将分离血浆后的剩余细胞用 PBS 稀释 1 倍后,加入含淋巴细胞分离液的离心管中,采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,单个核细胞再分化为 MDM,用胆固醇结晶刺激,收集细胞悬液上清液于试管中,-80℃冰箱保存待检。IL-1 β 和 IL-18 表达水平检测按照 ELISA 试剂盒说明书操作,用酶标仪测定 450nm 处吸光度(A)值,以试剂盒提供的标准品测定结果绘制标准曲线,计算 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平。

1.4 NLRP3 炎性体相关分子和 IL-1 β mRNA 表达水平的检测 采用实时荧光定量 PCR 法。将 MDM 根据

Trizol 试剂盒说明书提取总 RNA,加入 20 μ l 的焦碳酸二乙酯水溶解,测定 RNA 的浓度和 OD 比值,符合要求后按照 SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒说明书进行逆转录反应,20 μ l 反应体系中包含 dNTP mix 4 μ l,SuperRT 1 μ l,5 \times RT Buffer 4 μ l,RNA 2 μ l,引物 2 μ l,DEPC 水 7 μ l,反应物 4℃储存待用。实时荧光定量 PCR 根据参考文献进行,20 μ l 反应体系中含 SYBR Premix Ex Taq™ II (2 \times)10 μ l,PCR 上游和下游引物各 1 μ l,逆转录反应液(cDNA 溶液)2 μ l,DEPC 水 6 μ l,在定量 PCR 仪上进行反应,反应条件为 95℃,30s;95℃,5s;60℃,34s,40 个循环,每个样品设定 3 个复孔,并使用溶解曲线分析引物特异性。用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算出每组样本的 mRNA 表达量,每种检测重复 3 次。引物根据文献报道设计和合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列

分子名称	引物序列
β -actin	上游 5'-CCC CCA TGC CAT CCTGCG TCT G-3' 下游 5'-CTC GGC CGT GGT GGTGAAGC-3'
NLRP3	上游 5'-GGC ATA TCA CAG TGG GATTTC-3' 下游 5'-GAT CTT CGC TGC GAT CAAC-3'
ASC	上游 5'-CCC TCCTCA GTC GGC AG-3' 下游 5'-AGG CTG GTG TGA AACTGA A-3'
IL-1 β	上游 5'-TGG GAC TCTCAG CAGATC AA-3' 下游 5'-CTG CCG ACT TTTGTTTCC AT-3'

1.5 阿托伐他汀对单核巨噬细胞株(THP-1)NLRP3 炎性体激活的调节作用 THP-1 细胞用 50nM PMA 处理 24h 分化为 MDM。为观察不同浓度阿托伐他汀对 NLRP3 炎性体激活途径的影响,用尼日利亚菌素单独或联合不同浓度阿托伐他汀处理细胞 30min,分组如下:单独尼日利亚菌素处理组为对照组,尼日利亚菌素联合 1 μ mol/L 阿托伐他汀处理组为低浓度组,尼日利亚菌素联合 10 μ mol/L 阿托伐他汀处理组为中浓度组,尼日利亚菌素联合 20 μ mol/L 阿托伐他汀处理组为高浓度组。为观察阿托伐他汀处理时间对 NLRP3 炎性体激活途径的影响,用尼日利亚菌素单独或联合 10 μ mol/L 浓度阿托伐他汀不同时间处理细胞,分组如下:单独尼日利亚菌素处理组为对照组,尼日利亚菌素联合 10 μ mol/L 阿托伐他汀处理 12、24、48h 为 12h 组、24h 组、48h 组。具体操作流程:在用 10 μ mol/L 阿托伐他汀处理 MDM 不同时间后,加入 10 μ mol/L 的尼日利亚菌素作用 30min,收集细胞上清液,用 ELISA 试剂盒检测 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件。计量资料

以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验。 $P<0.05$ 为统计学有意义。

2 结果

2.1 AS 患者治疗前后血浆中 IL-1 β 、IL-18 表达水平的比较 30 例 AS 患者经阿托伐他汀治疗后,IL-1 β 和 IL-18 在血浆中的表达水平均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 30 例 AS 患者治疗前后血浆中 IL-1 β 、IL-18 表达水平的比较(pg/ml)

组别	IL-1 β	IL-18
治疗前	65.18 \pm 24.17	434.24 \pm 123.52
治疗后	34.22 \pm 18.48*	302.32 \pm 108.69*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 AS 患者治疗前后 MDM 中 IL-1 β 、IL-18 表达水平的比较 30 例 AS 患者经阿托伐他汀治疗后,IL-1 β 、IL-18 在 MDM 中的表达水平均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 30 例 AS 患者治疗前后 MDM 中 IL-1 β 、IL-18 表达水平的比较(pg/ml)

组别	IL-1 β	IL-18
治疗前	356.34 \pm 104.15	381.34 \pm 54.18
治疗后	146.54 \pm 42.45*	248.22 \pm 32.16*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 AS 患者治疗前后 NLRP3、ASC 和 IL-1 β mRNA 表达水平的比较 30 例 AS 患者经阿托伐他汀治疗后,MDM 中 NLRP3、ASC、IL-1 β 的 mRNA 表达水平均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 30 例 AS 患者治疗前后 NLRP3 炎性体相关分子 mRNA 表达水平的比较

组别	NLRP3	ASC	IL-1 β
治疗前	3.06 \pm 1.16	4.96 \pm 1.58	3.74 \pm 1.92
治疗后	1.56 \pm 0.48*	2.65 \pm 1.25*	1.76 \pm 1.86*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 阿托伐他汀不同浓度与不同处理时间对 THP-1 细胞分泌 IL-1 β 、IL-18 抑制作用的比较 与对照组比较,低、中、高浓度组 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平均下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且随着阿托伐他汀浓度越大,下降越明显,见表 5。与对照组比较,12、24、48h 组 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平均下降,差异均

有统计学意义(均 $P<0.05$),且随着处理时间越长,下降越明显,见表 6。

表 5 不同浓度阿托伐他汀对 THP-1 细胞分泌 IL-1 β 、IL-18 的抑制作用(pg/ml)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-18
低浓度组	5	721.34 \pm 104.34*	278.24 \pm 82.18*
中浓度组	5	532.32 \pm 89.76**	147.34 \pm 59.89**
高浓度组	5	432.68 \pm 76.54**	87.24 \pm 34.26**
对照组	5	846.18 \pm 122.24	336.43 \pm 98.18

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 6 不同时间阿托伐他汀处理对 THP-1 细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18 的抑制作用(pg/ml)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-18
12h 组	5	705.39 \pm 118.37*	256.22 \pm 76.39*
24h 组	5	498.32 \pm 87.22**	123.45 \pm 56.17**
48h 组	5	412.32 \pm 76.28**	104.87 \pm 31.33**
对照组	5	924.34 \pm 126.15	345.33 \pm 116.57

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3 讨论

AS 是一种以脂质沉积、白细胞浸润和血管平滑肌细胞增殖为主要特征的慢性炎症性疾病,但是到目前为止,导致 AS 发生的分子机制尚未完全阐明^[1],但免疫应答引起的炎症反应与其密切相关^[2]。近年来研究表明,损伤的组织和细胞产生的损伤/危险相关分子模式(DAMPs)能被模式识别受体(PRR)识别后介导炎症反应的发生。这些模式识别受体包括 Toll 样受体(TLR)、核苷酸结合寡聚化样受体(NLR)、视黄酸诱导基因样受体(RLR)和 C 型凝集素样受体(CLR)等,其中 NLR 识别 DAMPs 后能形成由 NLR、接头蛋白 ASC、Caspase-1 等形成的称为炎性体的分子的复合物^[3]。炎性体形成后能激活 Caspase-1,活化的 Caspase-1 继而通过酶切 IL-1 β 和 IL-18 前体分子而生成具有生物学活性的 IL-1 β 和 IL-18,进而调节炎症反应。NLRP3 炎性体是研究最多的一种,NLRP3 炎性体由 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 组成的^[4]。多种内源性刺激物如胆固醇结晶、葡萄糖、游离脂肪酸、尿酸钠(MSU)结晶及胞质外 ATP 和外源性刺激物如细菌、病毒等成分均能诱导 NLRP3 的活化,通过诱导促炎性细胞因子如 IL-1 β 的产生,其在 AS^[4-6]、糖尿病^[7]、阿尔茨海默病^[8]、痛风^[9]等免疫炎症性疾病中的作用日益受到重视。

近年来研究发现固有免疫细胞如 MDM、内皮细胞吞噬游离脂肪酸(FFA)、胆固醇结晶后,可激活炎性体

途径, 释放炎症因子如 IL-1 β 、TNF- α 等, 在 AS 的发生、发展中起到重要的作用^[4-6]。如研究发现胆固醇结晶能激活 MDM 炎性体的形成, 并发现氧化低密度脂蛋白能促进胆固醇结晶的形成并作为初始信号促进 NLRP3 和 IL-1 β 的表达^[5]。本课题早期研究^[6]与相关报道均发现, AS 患者血浆中的 IL-1 β 和 IL-18 的水平显著高于对照组, 其中分离的外周血单个核细胞进一步分化为 MDM, 定量 PCR 法检测发现 NLRP3、ASC、IL-1 β 的 mRNA 表达显著高于对照组, 用一定浓度的胆固醇结晶刺激后发现 AS 患者的 MDM 的 TNF- α 、IL-1 β 的分泌水平均显著高于对照组, 提示 AS 患者可能存在慢性低度炎症状态, NLRP3 炎性体激活与 AS 的发生、发展有关。此外, AS 患者的大动脉^[10]、颈动脉硬化斑块^[11]和皮下脂肪组织^[12]中均发现 NLRP3 炎性体相关分子如 NLRP3、ASC 等表达升高, 且与疾病的严重性相关。文献报道, NLRP3 炎性体激活可导致消皮素 D(GSDMD) 分子的活化, 后者可在细胞膜上形成孔道, 有利于促进 IL-1 β 的分泌^[13], 在 AS 患者中 GSDMD 是否表达升高目前还没有报道, 但由于活化的 GSDMD 是 IL-1 β 分泌的必需成分, 推测可能与其活性升高密切相关。以上结果提示由胆固醇结晶刺激引起的 NLRP3 炎性体激活途径可能在 AS 的发生、发展中起到重要的作用。有关胆固醇结晶激活 NLRP3 炎性体的分子机制, 有学者推测胆固醇结晶被 MDM 吞噬后可导致吞噬溶酶体的不稳定性或破裂, 引起溶酶体的组织蛋白酶 B 释放激活 NLRP3 炎性体^[4-5]。

他汀类药物是一类羟甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 因其降脂作用强效、稳定、安全, 临床上已被广泛用于高脂血症的治疗与预防^[14-15]。近来的临床研究大量数据已经证明他汀类药物在冠心病患者中除有降脂作用外还具有改善内皮功能、稳定斑块及抗 AS 的作用, 其中上述作用机制的分子机制涉及到他汀类药物的抗炎作用^[14]。C-反应蛋白 (CRP) 是反应机体炎症的敏感治疗, 近期有研究显示, 冠心病患者在使用阿托伐他汀后, CRP 水平明显下降, 表明阿托伐他汀具有抗炎效应^[14], 但其调控机制不甚清楚。另外, 在对心力衰竭的患者研究中发现, 他汀类药物具有降低血清中细胞炎症因子的效应, 从而发挥抗炎作用。随着 NLRP3 炎性体在 AS 发病中的作用被揭示, 其在临床治疗中相关性日益受到关注, 如研究报道急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者经高剂量的瑞舒伐他汀钙片 (20mg/d) 治疗 4 周后, 血浆中 IL-1 β 和 IL-18 水平显著下降^[16], 但也有报

道冠心病患者在经瑞舒伐他汀治疗 8 个月后, NLRP3 炎性体相关分子表达和血浆中 IL-1 β 和 IL-18 水平没有变化, 但是阿托伐他汀治疗能引起 IL-1 β 和 IL-18 显著下降^[17], 这些结果不一致可能与剂量和观察时间不同有一定的关系。本研究发现 AS 患者经阿托伐他汀治疗一段时间后, 血浆中 IL-1 β 和 IL-18 下降, NLRP3 炎性体相关分子如 NLRP3、ASC 等表达也降低, 体外细胞实验发现, 一定浓度的阿托伐他汀药物能抑制经尼日利亚菌素刺激后 THP-1 细胞产生 IL-1 β 和 IL-18, 且呈剂量依赖性, 表明阿托伐他汀药物在体内可能对胆固醇结晶诱导的炎性体激活具有抑制作用, 从而在 AS 的治疗中发挥作用。有学者报道阿托伐他汀药物能通过抑制 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号途径抑制 THP-1 细胞中 NLRP3 炎性体激活^[18], 另有研究发现 PKA 能通过引起 NLRP3 蛋白 291 丝氨酸位点磷酸化和泛素化修饰抑制 NLRP3 炎性体的激活, 从而改善炎症性疾病的病理发生^[17], 而早期文献报道阿托伐他汀能通过激活 PKA 抑制葡萄糖反应元件结合蛋白的功能^[20], 目前本研究团队正在研究阿托伐他汀是否也能通过激活 PKA 而抑制 NLRP3 炎性体激活。

本研究发现 AS 患者经阿托伐他汀治疗后血浆 IL-1 β 和 IL-18 水平显著下降, 同时 MDM 中 NLRP3 炎性体相关分子的表达水平和胆固醇结晶刺激后 MDM 产生 IL-1 β 和 IL-18 的水平经治疗后也显著降低, 体外细胞实验发现阿托伐他汀药物能抑制尼日利亚菌素刺激 THP-1 细胞产生 IL-1 β 和 IL-18, 提示阿托伐他汀在体内可能通过抑制 NLRP3 炎性体的激活而在 AS 的治疗中发挥作用, 本研究结果为进一步研制开发有效的 AS 治疗药物提供了一定的思路。

4 参考文献

- [1] Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6):1211-1221. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.
- [2] Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6):368-380. DOI: 10.1038/nrneph.2017.51.
- [3] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):407-420. DOI: 10.1038/nri.2016.58.
- [4] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 Inflammasome: Its Regulation and Involvement in Atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):2116-2132. DOI: 10.1002/jcp.25930.
- [5] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464:1357-1361. DOI: 10.1038/nature08938.

- [6] 陈国伟,吴小兰,陈冬梅,等. 动脉粥样硬化患者 NLRP3 炎性体分子表达及临床意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(11):1242-1245. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2017-1247.
- [7] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Nat Med, 2011, 17(2):179-188. DOI: 10.1038/nm.2279.
- [8] Pennisi M, Crupi R, Di Paola R, et al. Inflammasomes, hormesis, and antioxidants in neuroinflammation: Role of NLRP3 in Alzheimer disease[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(7):1360-1372. DOI: 10.1002/jnr.23986.
- [9] Cumpelik A, Ankli B, Zecher D, et al. Neutrophil microvesicles resolve gout by inhibiting C5a-mediated priming of the inflammasome[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(6):1236-1245. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207338.
- [10] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis[J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(9):746-750. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.01.012.
- [11] Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 Inflammasome in Carotid Atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(11):2455-2466. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.024.
- [12] BanTo S, Fukuda D, Soeki T, et al. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2):407-414. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.024.
- [13] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 535(7610):153-158. DOI: 10.1038/nature18629.
- [14] Wang J, Wang AR, Zhang MJ, et al. Effects of Atorvastatin on Serum High-Sensitive C-Reactive Protein and Total Cholesterol Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation[J]. Am J Ther, 2017, 24(1):e20-e29. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000344.
- [15] Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017, 7(3):169-181. DOI: 10.1007/s40256-016-0205-0.
- [16] Altaf A, Qu P, Zhao Y, et al. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes of acute coronary syndrome patients and its relationship with statins[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(5):409-421. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000255.
- [17] Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin[J]. Clin Sci (Lond), 2014, 126(3):233-241. DOI: 10.1042/CS20130043.
- [18] Kong F, Ye B, Lin L, et al. Atorvastatin suppresses NLRP3 inflammasome activation via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in PMA-stimulated THP-1 monocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82:167-172. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.04.043.
- [19] Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome[J]. Immunity, 2016, 45(4):802-816. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.008.
- [20] Rodríguez-Calvo R, Barroso E, Serrano L, et al. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase A[J]. Hepatology, 2009, 49(1):106-115. DOI: 10.1002/hep.22570.

(收稿日期: 2017-08-28)

(本文编辑: 俞骏文)

(上接第 1847 页)

- NF- κ B, uPA activator, and MMP-9[J]. OncoTargets and Therapy, 2018, 11:4301-4314. DOI: 10.2147/OTT.S160163.
- [10] Ming H, Honghui C, Lei S, et al. Wogonin Suppresses the Activity of Matrix Metalloproteinase-9 and Inhibits Migration and Invasion in Human Hepatocellular Carcinoma[J]. Molecules, 2018, 23(2):384-393. DOI: 10.3390/molecules23020384.
- [11] Jonsson A, Hjalmarsson C, Falk P, et al. Stability of matrix metalloproteinase-9 as biological marker in colorectal cancer[J]. Med-ical Oncology, 2018, 35(4):50-55. DOI: 10.1007/s12032-018-1109-4.
- [12] 郑春雷,张忠泰,高红. 胃癌组织中生存素和基质金属蛋白酶-9 的表达及其与胃癌临床病理特点的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2):214-216. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.02.012.
- [13] 汪丽菁,谢华夏,徐志远,等. 槐耳清膏增加人胃腺癌细胞 MKN45 对顺铂敏感性研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 3:868-871.

(收稿日期: 2019-02-10)

(本文编辑: 俞骏文)