

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.012

CXCL8 对小鼠动脉粥样硬化发生发展的影响及其分子机制研究 *

周小明 邓桂明 龙 云 刘建和 吴亦之 谭 琦[△]

(湖南中医药大学第一附属医院心内科 湖南 长沙 410007)

摘要 目的:探讨趋化因子 8(CXCL8)对小鼠动脉粥样硬化(AS)发生发展的影响及其可能机制。**方法:**40 只雄性 Apo E^{-/-} 小鼠随机分为 AS 组和 CXCL8 抑制剂(G31P)组,每组各 20 只,另选取 20 只雄性 C57BL/6J 小鼠作为对照组。AS 组小鼠予高脂饲料喂养 12 周,G31P 组小鼠予高脂饲料喂养 12 周的同时皮下注射 G31P(注射剂量为 500 μg/kg),对照组的小鼠予普通饲料喂养 12 周。ELISA 法检测小鼠血清中的甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)水平,实时聚合酶链反应(RT-PCR)法检测小鼠主动脉组织中 CXCL8 及基质金属蛋白酶 9(MMP9)mRNA 的表达量,Western-blot 法检测主动脉 CXCL8 及 MMP9 蛋白表达量。**结果:**高脂饮食喂养 12 周后,AS 组小鼠血清中的 TG、LDL-C、TC 水平均高于 G31P 组,而 HDL-C 水平明显低于 G31P 组($P<0.05$);G31P 组小鼠血清中的 TG、LDL-C、TC 水平均高于对照组,HDL-C 水平低于对照组($P<0.05$)。AS 组小鼠主动脉组织中的 CXCL8、MMP9 的 mRNA 表达量及蛋白表达量高于 G31P 组 ($P<0.05$),G31P 组小鼠主动脉组织中的 CXCL8、MMP9 的 mRNA 表达量及蛋白表达量高于对照组($P<0.05$)。**结论:**CXCL8 在 AS 小鼠主动脉组织中呈高表达,CXCL8 可能通过影响 MMP9 的表达在一定程度上参与了 AS 的发生发展,抑制 CXCL8 的表达或可延缓 AS 的发生发展。

关键词:动脉粥样硬化;趋化因子 8;基质金属蛋白酶 9;血脂;发病机制

中图分类号:R-33;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1057-04

Effects of CXCL8 on the Development of Atherosclerosis in Mice and Its Molecular Mechanism Study*

ZHOU Xiao-ming, DENG Gui-ming, LONG Yun, LIU Jian-he, WU Yi-zhi, TAN Qi[△]

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Hunan University of traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of chemokine 8(CXCL8) on the development of atherosclerosis (AS) in mice and its possible mechanism. **Methods:** 40 male Apo E^{-/-} mice were randomly divided into AS group and G31P group, 20 mice in each group, meanwhile 20 male C57BL/6J mice was assigned into the control group. AS group mice were fed with high fat diet for 12 weeks, G31P group mice were fed with high fat diet for 12 weeks and subcutaneous injection at the same time of G31P (The injection volume is 500 μg/kg). The control group mice were fed with regular diet for 12 weeks. Then ELISA method was used to measure serum triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC) level. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to measure CXCL8mRNA and MMP9mRNA expression in aorta tissue. Western-blot methods was performed to test the protein expression levels of CXCL8 and MMP9 in aorta tissue. **Results:** After 12 weeks high-fat diet feeding, the levels of TG, LDL-C and TC in serum of AS group were higher than those in the G31P group, while the HDL-C level was lower than that in the G31P group ($P<0.05$). The levels of TG, LDL-C and TC in the serum of G31P group were higher than control group, HDL-C level was lower than the control group ($P<0.05$). The expression levels of CXCL8mRNA, MMP9mRNA, CXCL8 protein and MMP9 protein in aortic tissue of AS group were higher than those in G31P group ($P<0.05$), and the expression levels of CXCL8mRNA, MMP9mRNA, CXCL8 protein and MMP9 protein in aortic tissue of G31P group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** CXCL8 has high expression in the aortic tissues of as mice, it may be involved in the development of as by affecting the expression of MMP9, inhibiting the expression of CXCL8 or delaying the development of AS.

Key words: Atherosclerosis; Mhemokinefactor8; Matrix metalloproteinase9; Blood lipid; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1057-04

前言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是一种以全身大、中动

* 基金项目:教育部重点实验室开放基金项目(ZYNK201702)

作者简介:周小明(1981-),男,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病诊治,E-mail: zxm6599@126.com

△ 通讯作者:谭琦(1982-),女,博士,主治医师,研究方向:心血管疾病治疗与病理分析,E-mail: whale214@163.com

(收稿日期:2019-11-23 接受日期:2019-12-18)

脉内膜脂质沉积、动脉内膜粥样斑块形成、管壁硬化、管腔狭窄为基本病理特征的疾病^[1,2]。研究发现,AS是冠心病、脑梗塞、外周血管疾病等人体大部分心脑血管疾病发生和发展的病理生理基础^[3-5]。但是迄今为止,关于AS的发病机制尚未完全明确。在众多的假说和理论中,炎症假说一直是关于AS的发病机理的重要学说之一^[6,7]。炎症假说认为AS从本质上说是一种炎症性疾病。受累动脉病变从内膜开始,一般先出现血管内皮细胞的损伤,随着炎症细胞的趋化,聚集和迁移,导致动脉内膜和中层发生炎症反应,巨噬细胞迁移进入动脉中层,变为泡沫细胞,导致动脉管壁增厚、弹性减弱、动脉管腔狭窄,最终导致了AS的发生^[8-10]。趋化因子8(Mhemokine factor8, CXCL8)是炎症细胞因子家族中的一员,研究发现,其在炎症性疾病的发生发展中起到了重要的作用,主要参与调节机体的免疫反应、造血功能和炎症反应^[11,12]。CXCL8与其受体CXCR1/2结合后,引起平滑肌细胞的增殖以及迁移相关因子基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase9, MMP9)的表达量增加^[13],但是,关于CXCL8在AS的发生发展过程中所起的作用,目前国内外尚未见大规模的报道。鉴于此,本研究利用Apo E^{-/-}小鼠建立AS模型,同时对模型小鼠施加CXCL8抑制剂[CXCL8(3-72)-K11R/G31P, G31P]抑制动脉中CXCL8的表达,并与正常小鼠比较血脂、CXCL8以及MMP9表达的变化,以探讨CXCL8在AS发生发展中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性Apo E^{-/-}小鼠40只,6周龄,体重平均(20.12±5.32)g;雄性C57BL/6J小鼠20只,6周龄,体重平均(20.11±6.55)g,以上两种小鼠均由湖南中医药大学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂与仪器

RNA提取试剂盒和实时聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒(宝生生物工程(大连)有限公司);小鼠CXCL8 ELISA试剂盒(美国Assay Biotechnology公司);小鼠血脂试剂盒(北京北化康泰临床试剂有限公司);梯度PCR仪(美国Takara公司);实时定量PCR仪(美国Agilent Technologies公司);水平电泳槽(美国Bio-Rad公司);酶标仪(美国Thermo Fisher公司)。MMP9一抗以及CXCL8一抗(美国Santa Cruz公司),ECL(武汉博士德生物工程有限公司),辣根过氧化物酶标记兔抗小鼠二抗(美国Santa Cruz公司)。G31P由四川大学免疫学教研室提供。

1.3 方法

1.3.1 AS动物模型的建立 40只雄性Apo E^{-/-}小鼠随机分为AS组和G31P组,每组各20只。另选取20只雄性C57BL/6J小鼠作为对照组。AS组小鼠饲以高脂饮食(普通饲料79%, 10%猪油,蛋黄粉10%,胆固醇1%),G31P组小鼠饲以高脂饮食(普通饲料79%, 10%猪油,蛋黄粉10%,胆固醇1%)同时每周皮下注射G31P(500 μg/kg),对照组小鼠饲以普通饲料,12周后,处死小鼠,收集血液,抗凝后以3000 r/min离心10 min,离心半径12 cm,取上层血清保存在-50℃冰箱中保存待测。解剖小鼠,分离其胸主动脉,保存在液氮中。

1.3.2 ELISA法检测小鼠血脂水平 取冰箱中保存的血样,采用ELISA法测定小鼠血清中的高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)水平。

1.3.3 RT-PCR测定主动脉组织中CXCL8、MMP9 mRNA表达量 将液氮中保存的小鼠主动脉样品在冰上匀浆,然后按试剂说明书进行操作。将RNA反转录为cDNA, SYBR荧光染料实时相对定量PCR扩增cDNA。以β-actin基因为内参,上游5'-AGATCCTGACCGAGCGTGGC-3',下游5'-CCA GGG AGG AAG AGG ATG CG-3'; CXCL8: 上游5' CAA ACT GCT AAA TGA CGA GG 3', 下游5' GGG AAA GGT TGT GTA GGG TC 3', MMP9: 上游5'-ATGCCCCACTCGGTGCGTGGC-3', 下游5'-CGC GCC TCC TTG CTT GAC CC-3'; PCR反应条件如下: 95℃条件下预变性10 min,之后变性5s,退火30 s,温度设为59℃,然后72℃下延伸1 min,上述操作重复40次,采用2^{-ΔΔCt}法计算目的基因表达量。

1.3.4 Western-blot法测定主动脉CXCL8以及MMP9蛋白表达量 取出主动脉组织加入RIPA裂解液以及PMSF提取组织总蛋白, BCA法测定蛋白浓度,取等量蛋白加入等体积的5× SDS上样缓冲液煮沸10 min,进行SDS-PAGE蛋白电泳,再分别进行转膜,封闭,一抗孵育过夜(CXCL8, 1:1500, MMP9, 1:1000),二抗以1:5000稀释37℃孵育2.5 h,加入ECL显影定影后成像, Image J软件计算灰度值,以GAPDH蛋白为内参,相对表达量=(所测蛋白灰度值/内参GAPDH灰度值)×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS21.0进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)来表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AS小鼠模型的建立

在建模的过程中,每天观察小鼠的一般情况,每周称量一次体重。在整个实验过程中,中途无小鼠死亡或者患有其他疾病的情况发生。

2.2 小鼠血脂水平比较

在12周的建模过程结束之后,脱颈处死小鼠,收集血清,检测血脂变化。AS组小鼠血清的TC、LDL-C、TG水平均明显高于对照组,而HDL-C水平明显低于对照组($P < 0.05$); G31P组小鼠血清的TC、LDL-C、TG水平均低于AS组,但仍高于对照组($P < 0.05$); G31P组小鼠血清的HDL-C水平高于AS组而低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.3 小鼠主动脉组织CXCL8、MMP9 mRNA及CXCL8、MMP9蛋白的表达量比较

AS组小鼠主动脉组织中CXCL8 mRNA、MMP9 mRNA及蛋白表达量均高于对照组($P < 0.05$)。与AS组比较, G31P组小鼠主动脉组织中CXCL8 mRNA、MMP9 mRNA及蛋白的表达量明显降低,但仍高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图1,表2。

表 1 三组小鼠血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of blood lipid levels in three groups of mice($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TC(mg/dL)	LDL-C(mg/dL)	HDL-C(mg/dL)	TG(mg/dL)
AS group	20	475.45 $\pm$ 27.57*	127.45 $\pm$ 18.46*	15.56 $\pm$ 4.54*	204.46 $\pm$ 25.65*
Control group	20	135.46 $\pm$ 35.56	27.57 $\pm$ 13.57	36.57 $\pm$ 2.43	125.45 $\pm$ 21.56
G31P group	20	216.49 $\pm$ 55.81* [#]	75.43 $\pm$ 18.91* [#]	21.35 $\pm$ 5.62* [#]	168.52 $\pm$ 19.26* [#]
F		19.162	23.129	15.833	9.738
P		0.001	0.000	0.003	0.037

Notes: Compared with control group, * $P < 0.05$; compared with AS group, [#] $P < 0.05$.

3 讨论

AS 是累及大、中动脉的一种炎症性疾病,包括冠心病、脑梗塞、外周动脉疾病在内的大部分心脑血管疾病的病理基础为 AS^[14,15]。CXCL8 作为细胞趋化因子家族中的一员,广泛地参与了机体内的炎症的发生发展以及 AS 的过程^[16,17]。但是,对于 CXCL8 在 AS 的发生发展中的作用,目前还缺乏广泛而深入的研究。本研究采用 AS 的小鼠动物模型,应用 G31P 抑制 CXCL8 的表达,探讨 AS 的发展变化以及下游 MMP9 的变化,研究 CXCL8 在 AS 发生发展中的作用。

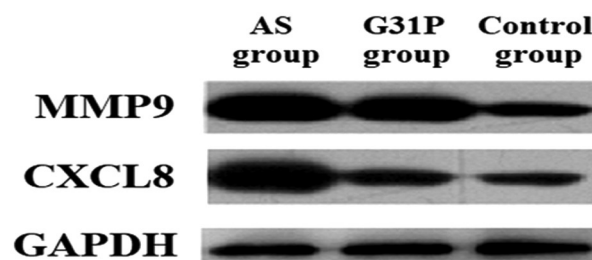


图 1 三组小鼠主动脉组织 CXCL8、MMP9 蛋白表达图

Fig.1 Expression map of CXCL8 and MMP9 protein in three groups of mice

表 2 三组小鼠主动脉组织 CXCL8、MMP9mRNA 及其蛋白表达量比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of CXCL8, MMP9mRNA and protein expression in three groups of mice($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CXCL8mRNA	MMP9mRNA	CXCL8protein	MMP9protein
AS group	20	30.45 $\pm$ 5.46*	25.41 $\pm$ 3.96*	0.71 $\pm$ 0.11*	0.56 $\pm$ 0.09*
Control group	20	2.50 $\pm$ 1.57	1.53 $\pm$ 0.89	0.31 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.04
G31P group	20	15.63 $\pm$ 7.49* [#]	12.14 $\pm$ 5.85* [#]	0.49 $\pm$ 0.08* [#]	0.37 $\pm$ 0.06* [#]
F		13.436	21.132	27.331	33.224
P		0.025	0.034	0.007	0.004

Notes: Compared with control group, * $P < 0.05$; compared with AS group, [#] $P < 0.05$.

本研究选取了 6 周龄的 ApoE^{-/-} 雄性小鼠,采用高脂食物喂养的方法来建立 AS 的动物模型。研究结果显示,在喂养了 12 周以后,与野生型小鼠 (C57BL/6J) 相比较,ApoE^{-/-} 小鼠的 TG、TC、LDL-C 均显著性升高,HDL-C 显著性下降,说明模型建立成功。我们推测,ApoE^{-/-} 小鼠由于脂质代谢障碍,经过了高脂肪食物的喂养之后,产生了高脂血症,脂质沉积于血管壁,导致血管内皮损伤,CXCL8 表达量增加,诱导白细胞和血小板在内皮细胞黏附和迁移然后促进 AS 的发生发展^[18,19]。通过 G31P 特异性拮抗 CXCL8 的产生后,ApoE^{-/-} 小鼠 TG、TC、LDL-C 水平均显著降低,而 HDL-C 水平升高。Western-blot 结果显示 AS 组中主动脉中 MMP9 蛋白的表达量明显升高,而拮抗 CXCL8 后 MMP9 蛋白的含量明显下降,说明 CXCL8 促进 AS 的发生发展过程中有 MMP9 的参与。另外,本实验还检测了小鼠主动脉组织中 CXCL8mRNA 的表达水平,研究结果显示,CXCL8mRNA 在正常 C57BL/6J 小鼠主动脉组织内仅有少量表达,而在 AS 组小鼠主动脉组织中 CXCL8mRNA 表达量增高,G31P 组中 CXCL8mRNA 的表达明显下降。有研究指出 CXCL8 表达量的增高可以刺激白细胞的黏附和募集、动脉中层平

滑肌细胞的增殖,从而导致了 AS 斑块的发生和发展^[20,21]。CXCL8 的大量表达,刺激了动脉中层的平滑肌细胞表型的转变,由收缩型转化为合成型,导致平滑肌细胞大量地增殖,并且在 CXCL8 的作用下,向血管内膜处迁移,导致了 AS 的发生发展^[22,23]。因此,CXCL8 可能处于 AS 发生发展的一个重要的中间环节,调节着其他的炎症细胞因子的表达,进而参与了 AS 的发生和发展。

本研究注射 G31P 对 AS 小鼠进行干预,发现 G31P 在一定程度上可以延缓 AS 的进程,同时发现,应用 G31P 后小鼠 MMP9 的表达明显下降,有不少外国研究发现一定剂量的 CXCL8 可以显著性提高基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMPs) 的表达以及活性,因此通过抑制 CXCL8 的表达可以减少 MMPs 的表达,进而延缓 AS 的进程^[24,25]。MMP9 可以降解细胞外基质,促进平滑肌细胞的迁移,从而促进 AS 的发生发展^[26,27],但是这一切的启动机制是 CXCL8 的增加,MMPs 可以通过其蛋白水解效应,增加 CXCL8 的生物学活性,CXCL8 和 MMPs 形成了一个正反馈环路,相互作用和强化,使 AS 不断地发生发展和恶化^[28-30]。

综上所述, CXCL8 在 ApoE^{-/-} 雄性小鼠患 AS 后, 其主动脉组织中表达较正常野生型小鼠升高, 可能通过影响 MMP9 的表达参与了 AS 的发生和发展, 而 G31P 可通过抑制 CXCL8 的表达延缓 AS 的发生发展。

参考文献(References)

- [1] Hu EA, Selvin E, Grams ME, et al. Coffee Consumption and Incident Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(2): 214-222
- [2] Gao W, Sun Y, Cai M, et al. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 15(9): 231
- [3] Xie L, Gu Y, Wen M, et al. Hydrogen Sulfide Induces Keap1 S-sulfhydration and Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via Nrf2 Activation[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3171-3184
- [4] Virtue A, Johnson C, Lopez-Pastrana J, et al. MicroRNA-155 Deficiency Leads to Decreased Atherosclerosis, Increased White Adipose Tissue Obesity, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Mouse Model of Obesity Paradox [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(4): 1267-1287
- [5] Aiello AE, Jayabalasingham B, Simanek AM, et al. The Impact of Pathogen Burden on Leukocyte Telomere Length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145 (14): 3076-3084
- [6] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252
- [7] Ulleryd MA, Prah U, Borsbo J, et al. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques[J]. *Plos One*, 2017, 12(4): e0174974
- [8] 郑鹏飞, 唐和蔚, 李红艳, 等. 巨噬细胞在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 784-786, 741
- [9] Clemente C, Rius C, Alonso-Herranz L, et al. MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 910
- [10] Deficiency of LRP1 in Mature Adipocytes Promotes Diet-Induced Inflammation and Atherosclerosis-Brief Report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1046-1049
- [11] Khazali AS, Clark AM, Wells A. Inflammatory cytokine IL-8/CXCL8 promotes tumour escape from hepatocyte-induced dormancy [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(4): 566-576
- [12] 沈雷, 沙峰, 孙权, 等. 趋化因子 -8 对高糖诱导人脐内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(4): 918-920
- [13] 张羽凡, 胡若若, 张冬子, 等. 急性自发性脑出血患者基质金属蛋白酶 -9 检测及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(6): 730-732
- [14] Moss ME, Lu Q, Iyer SL, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptors Contribute to Vascular Inflammation in Atherosclerosis in a Sex-Specific Manner[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1588-1601
- [15] 程帆, 朱艳霞, 司小敏, 等. 冠心病患者血清循环 PCSK9 水平与脂代谢和颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. *海南医学*, 2018, 29(10): 1359-1361
- [16] Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, et al. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori* [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(2): 153-159
- [17] Celik B, Yalcin AD, Genc GE, et al. CXCL8, IL-1 β and sCD200 are pro-inflammatory cytokines and their levels increase in the circulation of breast carcinoma patients[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 259-263
- [18] Sepehri ZS, Masoomi M, Ruzbehi F, et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TGF- β and TNF- α in coronary artery diseases, stable angina and participants with normal coronary artery[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(5): 1-6
- [19] 姚艳玲, 张献丹, 牙甫礼, 等. 失车菊素 -3- 葡萄糖苷抑制 ApoE^{-/-} 小鼠血小板趋化因子及白细胞表面受体[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2018, 39(2): 171-177
- [20] Jayaprakash K, Demirel IG, Unaltay S. PKC, ERK/p38 MAP kinases and NF- κ B targeted signalling play a role in the expression and release of IL-1 β and CXCL8 in *Porphyromonas gingivalis*-infected THP1 cells[J]. *APMIS*, 2017, 125(7): 622-633
- [21] O'Neill L, Rooney P, Molloy D, et al. Regulation of Inflammation and Angiogenesis in Giant Cell Arteritis by Acute-Phase Serum Amyloid A[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9): 2447-2456
- [22] 龚珍强, 马家驰, 苏河, 等. CXCL12 和 CXCL8 调控结肠癌增殖和转移的机制研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 34(3): 244-247
- [23] Qin Y, Mao W, Pan L, et al. Inhibitory effect of recombinant human CXCL8 (3-72)K11R/G31P on atherosclerotic plaques in a mouse model of atherosclerosis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(3): 446-454
- [24] Viafara-Garcia SM, Gualtero DF, Avila-Ceballos D, et al. Eikenella corrodens lipopolysaccharide stimulates the pro-atherosclerotic response in human coronary artery endothelial cells and monocyte adhesion[J]. *Eur J Oral Sci*, 2018, 126(2): 476-484
- [25] Lim R, Barker G, Lappas M. Inhibition of PIM1 kinase attenuates inflammation-induced pro-labour mediators in human foetal membranes in vitro[J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(6): 428-440
- [26] Zhou ZB, Yang B, Li X, et al. Lysophosphatidic Acid Promotes Expression and Activation of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) in THP-1 Cells via Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor- κ B (TLR4/NF- κ B) Signaling Pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4861-4868
- [27] Aldinucci A, Bonechi E, Biagioli T, et al. CSF/serum matrix metalloproteinase-9 ratio discriminates neuro Behçet from multiple sclerosis [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(4): 493-498
- [28] Lin L, Huang S, Zhu Z, et al. P2X7 receptor regulates EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK/MAPK signaling in PMA-induced macrophages[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3027-3033
- [29] Collins FL, Williams JO, Bloom AC, et al. CCL3 and MMP-9 are induced by TL1A during death receptor 3 (TNFRSF25)-dependent osteoclast function and systemic bone loss[J]. *Bone*, 2017, 97: 94-104
- [30] 韩世飞, 牟丽娜, 陆芳. 白藜芦醇在高脂饮食诱导 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化形成中的作用及其相关机制研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(5): 505-508