

## • 临床基础研究 •

## 白细胞介素 37 对 THP-1 源巨噬细胞泡沫化的影响\*

黄婷<sup>1</sup> 王博远<sup>2</sup> 任泽鹏<sup>3</sup> 王祥<sup>2</sup> 李大主<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:研究白细胞介素(白介素)-37 对人 THP-1 源巨噬细胞泡沫化的影响及机制。方法:体外培养 THP-1,用佛波酯(PMA)刺激 24 h 使其分化为巨噬细胞后,进行以下处理:①用 IL-37 和(或)ox-LDL 刺激 THP-1 源巨噬细胞 24 h;②用不同浓度的 IL-37 和 ox-LDL 同时刺激 24 h;③用 ox-LDL 刺激 THP-1 源巨噬细胞 24 h,再加 IL-37 干预 24 h,收集细胞。采用油红染色观察各组泡沫细胞所占细胞总数的比例,TC 试剂盒测定细胞内 TC 的含量,利用 RT-PCR、Western blot 实验方法从 mRNA 水平和蛋白水平测定泡沫细胞清道夫受体 CD36 和 SRA 和 ABCA-1 的表达。结果:与对照组比较,IL-37 能够明显减少泡沫细胞的形成,降低泡沫细胞 TC 的聚集  $[(303.10 \pm 8.90) \text{ ng/mg} : (150.40 \pm 7.36) \text{ ng/mg}, P < 0.01]$ ,显著抑制巨噬细胞清道夫受体 CD36 和 SRA 的表达,并增强 ABCA-1 的表达,且作用效果与浓度呈正相关。对 ox-LDL 诱导的泡沫细胞,给予 IL-37 后仍能够显著上调 ABCA1 的表达,显著下调 SRA、CD36 的表达。结论:白细胞介素-37 可抑制 THP-1 源巨噬细胞的泡沫化,其作用机制可能是通过 IL-37 抑制清道夫受体 CD36 和 SRA、促进 ABCA-1 的表达实现的。

**[关键词]** IL-37;清道夫受体;THP-1;泡沫细胞

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.04.019

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Effect of IL-37 on THP-1 differentiated foam cells formation

HUANG Ting<sup>1</sup> WANG Boyuan<sup>2</sup> REN Zepeng<sup>1</sup> WANG Xiang<sup>1</sup> LI Dazhu<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Geriatrics, the First Hospital of Wuhan, Wuhan, 430022, China;

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science & Technology

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Erdos City Center Hospital)

Corresponding author: LI Dazhu, E-mail: Lidazhuhp@sohu.com

**Abstract Objective:** To investigate how IL-37 affects macrophages foam-cell formation, and thereby investigate the mechanism of IL-37 in the development of atherosclerosis. **Method:** THP-1 cells were differentiated into macrophages using 160 nM PMA for 24 h. And then with ox-LDL or IL-37 combine with ox-LDL, thereof in growth medium for 24 hours to transform macrophages into foam cells. THP-1 cells differentiated macrophages were stimulated with ox-LDL for 24 h, then with 10 ng/ml IL-37 for another 24 hours. Oil red O staining and cellular lipid measurement were used to identify macrophage foam cell formation. Real-time PCR and Western blot were carried out to explore the mechanism of IL-37-mediated suppression on THP-1-macrophages derived foam cell formation. **Result:** Oil Red O staining identified foam cell formation was significantly reduced in cells treated with IL-37 and ox-LDL. The similar effect of IL-37 was obtained when extracted oil red O and measured by a spectrophotometer. Compared with ox-LDL alone, IL-37 and ox-LDL significantly reduced the lipids accumulation in macrophage foam cells in a concentration-dependent manner. Total cellular cholesterol was significantly reduced in IL-37 and ox-LDL cultures relative to ox-LDL alone  $[(150.4 \pm 7.36) \text{ ng/mg vs } (303.1 \pm 8.9) \text{ ng/mg}, P < 0.01]$ . Moreover, real-time PCR and Western blot analysis showed that the expression of both CD36 and SRA of macrophage foam cells treated by ox-LDL together with IL-37 was significantly down-regulated, while ABCA-1 up-regulated significantly. **Conclusion:** IL-37 may inhibit THP-1 differentiated macrophage foam-cell formation, which is largely caused by a down-regulated expression of scavenger receptor SRA and CD36 and up-regulated expression of ABCA-1.

**Key words** interleukin-37; scavenger receptor; THP-1; macrophage foam cell

动脉粥样硬化(AS)是一种累及全身血管的慢

性病变。AS 不仅仅是脂质代谢紊乱,同时也是一种慢性炎症性疾病,多种免疫细胞及细胞因子参与了其发生与进展。单核细胞迁移到内皮下转化为具有吞噬作用的巨噬细胞,通过清道夫受体(scavenger receptor, SR)吞噬脂质形成泡沫细胞,释放

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81370406)

<sup>1</sup> 武汉市第一医院老年病科(武汉,430022)

<sup>2</sup> 华中科技大学附属协和医院医院心内科

<sup>3</sup> 鄂尔多斯市中心医院心内科

通信作者:李大主, E-mail: Lidazhuhp@sohu.com

一系列炎症因子及趋化蛋白,启动炎症级联反应,促进 AS 进展。此外,泡沫细胞沉积于内皮下,导致内膜进一步改变。白细胞介素(IL)被认为是调节 AS 进展中泡沫细胞形成的关键因素。IL-37 能够抑制多种炎症因子的表达,平衡体内促炎因子与抑炎因子,抑制树突状细胞的活化,减轻炎症反应<sup>[1-3]</sup>。有实验在 AS 组织泡沫细胞中检测到 IL-37 蛋白表达,但其能否影响单核巨噬细胞的泡沫化尚未明确<sup>[4]</sup>。本研究以人单核细胞系 THP-1 为对象,体外模拟巨噬细胞泡沫化的过程,观察 IL-37 的作用,并对可能机制进行探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

THP-1 细胞系购自美国 ATCC 公司, RPMI 1640 及胎牛血清购自 Gibco 公司, ox-LDL 购自 Yiyuan Biotechnologies 公司,小鼠抗人 ABCA-1 单克隆抗体(sc-58219)购自美国 SANTA CRUZ 公司,  $\beta$ -Actin(sc-47778)购自美国 SANTA CRUZ 公司,兔抗人 CD36 单克隆抗体购自美国 EPITOMICS 公司,小鼠抗人 SR-A 单克隆抗体购自美国 R&D 公司, Trizol 及 RT-PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司, CD36 引物、SRA 引物、ABCA-1 引物、GAPDH 引物由中国武汉擎科生物公司设计合成。

### 1.2 方法

**1.2.1 THP-1 细胞培养** THP-1 细胞为悬浮生长细胞,用含 10% FBS 的 RPMI1640 培养基,培养基加入青霉素(100 U/ml)和链霉素(100  $\mu$ g/ml), 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中静置培养,每 2~3 d 传代 1 次。

**1.2.2 巨噬细胞的分化** 1 000  $\times$  g、5 min 离心上述培养的 THP-1 细胞,弃上清,按  $1 \times 10^6$ /ml 重悬于新的培养基中,接种到 6 孔板或者细胞培养瓶中,加入 PMA(终浓度为 160 nmol/L), 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中静置培养 24 h<sup>[5-6]</sup>,观察细胞贴壁和形态改变。

**1.2.3 分组及建立泡沫细胞模型** THP-1 细胞( $1 \times 10^6$ /ml)在 160 nmol/L PMA 刺激 24 h 分化为巨噬细胞,然后分别给予 ox-LDL(50 mg/ml)、ox-LDL(50 mg/ml) + IL-37(5 ng/ml)、ox-LDL(50 mg/ml) + IL-37(10 ng/ml)、ox-LDL(50 mg/ml) + IL-37(20 ng/ml)。各组细胞均置 5% CO<sub>2</sub>、37℃ 孵箱,培养 24 h。其中仅给予 ox-LDL(50 mg/ml)单独刺激的对照组再进行进一步分组实验,一组给予 IL-37(10 ng/ml),另一组仅更换新鲜培养基,24 h 后收集细胞。

**1.2.4 油红 O 染色观察泡沫细胞形态** 将 THP-1 培养于放有盖玻片的 6 孔培养板内,用 PMA 刺激 24 h 后,加入 ox-LDL 和(或)IL-37 干预 24 h。待处理结束后,弃上清,用预冷 PBS 液冲洗 3 次。

4%多聚甲醛固定 2~4 min,0.3%油红 O 染色液染色 15~20 min,苏木素染色 5 min,盐酸酒精分色,明胶甘油封片,显微镜观察。收集图像并用图像分析系统分析。

**1.2.5 细胞内脂质测定** 弃干预后的细胞培养液,用预冷 PBS 冲洗 3 次,冰浴 30 min,用细胞刮刮下细胞,800  $\times$  g 离心 10 min,加入 0.5 ml 的氯仿-甲醇(2:1)混合液研磨,3 000  $\times$  g、4℃离心 30 min,取上清液,加两倍体积的冰生理盐水,3 000  $\times$  g 离心 30 min,去除上层液体,将下层有机相转移到干燥的 EP 管,用 TC 试剂盒测定 TC,沉淀用 0.1 mmol/L NaOH 0.2 ml 溶解,BCA 法测细胞内蛋白质含量。细胞内胆固醇含量用每克蛋白所含的 TC 表示。

**1.2.6 RT-PCR 检测** RNA 提取上述干预后的细胞,用预冷 PBS 冲洗 3 次,每孔加入 1 ml Trizol,静置 10 min,用枪吹打数次,吸入无 RNA 酶的 1.5 ml EP 管中,每管加入 200  $\mu$ l 氯仿,震荡数秒,室温静置 10 min,12 000  $\times$  g、15 min、4℃离心;吸取上层液体层 200~300  $\mu$ l 到另一 EP 管中,等体积加入预冷的异丙醇,轻轻混匀,-20℃,放置 10 min,12 000  $\times$  g、15 min、4℃离心;弃上清,加入 1 ml 预冷无水乙醇,7 500  $\times$  g、10 min、4℃离心;尽最大可能将上清丢弃,加入 20  $\mu$ l 的 DEPC H<sub>2</sub>O。RNA 浓度和纯度测定取 1  $\mu$ l 所提取的 RNA 溶液加入 99  $\mu$ l DEPC 水,充分混匀,然后用核酸分析仪检测 A260, A260/A280 比值, RNA 浓度(mg/ml) = A260  $\times$  100  $\times$  稀释倍数, A260/A280 比值在 1.8~2.0 纯度较高。逆转录温度梯度 PCR 仪按 37℃ 15 min、85℃ 5 s、4℃的程序进行逆转录。PCR 引物序列引物序列如下: GAPDH: 5'-CCACCCATG-GCAAATTCATGGCA-3', 5'-TCTAGACCGCAG-GTCAGGTCCACC-3'; CD36: 5'-GAGAACTGTTAT-GGGGCTAT-3', 5'-TTCAACTGGAGAGGCAAAG-G-3'; SR-A: 5'-CCAGGGACATGGAATGCAA-3', 5'-CCAGTGGGACCTCGATCTCC-3'; ABCA1: 5'-TGT-CCAGTCCAGTAATGGTTCTG-T3', 5'-AAGCGA-GATATGGTCCGATT-3'。RT-PCR 按 Takara 公司 PCR 试剂盒说明,按 ROX Q 2  $\mu$ l, SYBR® Premix Ex Taq™ II 5  $\mu$ l, PCR Forward Primer Q 2  $\mu$ l, PCR Reverse Primer Q 2  $\mu$ l, DNA 模板 1  $\mu$ l, dH<sub>2</sub>O 3.4  $\mu$ l, 配制 10  $\mu$ l 扩增体系;采取两步法 PCR 扩增标准程序: 95℃、30 s、95℃、5 s、60℃退火、延伸 30 s,共 40 个循环。

**1.2.7 Western 印迹检测** 蛋白质提取上述干预后的细胞,预冷 PBS 冲洗 3 次,细胞刮用力将细胞刮落,用 1 ml PBS 重悬于 1.5 ml EP 管中,3 000  $\times$  g、10 min、4℃离心,弃上清,加入现配的与沉淀体积约等的细胞裂解液和蛋白酶抑制剂复合物,将沉淀吹散,冰浴 30 min,30 s、6 次涡旋,间隔 5 min 进

行 1 次;  $12\,000\times g$ 、10 min、 $4^{\circ}\text{C}$ ，离心；吸取上清为细胞蛋白质。蛋白浓度测定和变性按照 BCA 蛋白测定试剂盒的说明，用酶标仪检测样本的蛋白浓度。而后按每个样本上样  $60\,\mu\text{g}$  分装样本到  $200\,\mu\text{l}$  的 EP 管中， $95^{\circ}\text{C}$ 、10 min，使蛋白变性。Western blot 电泳按浓缩胶  $60\sim 80\,\text{V}$  恒压，分离胶  $100\sim 150\,\text{V}$  恒压，到蛋白 Marker 条带区分明显或者溴酚蓝到达分离胶最低端；转膜用  $300\,\text{mA}$  恒流，根据目标蛋白分子量大小决定转膜时间；5% 脱脂奶粉封闭 3 h，TBST 洗涤 5 min、3 次，一抗按说明书要求稀释，摇床冰浴过夜；TBST 洗涤 5 min、3 次，二抗按  $1:3\,000$  稀释，封闭 2 h；TBST 洗涤 5 min、3 次，用 Image Lab 成像系统检测并收集图像。

### 1.3 统计学处理

实验均重复 3 次，实验数据以  $\bar{x}\pm s$  表示，采用 SPSS12.0 作统计学处理。组间数据处理根据方差齐性分析的结果，进一步使用 SNK 检验，进行组间差异的比较， $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

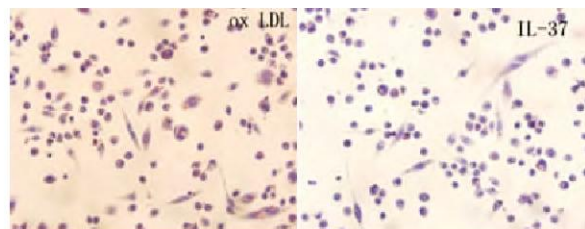
### 2.1 泡沫细胞形态及细胞内脂质测定

光固定和油红 O 染色光镜下显示，IL-37+ox-LDL 组细胞摄取 ox-LDL 减少，胞内脂质小滴显著减少，油红 O 染色阳性细胞较 ox-LDL 组显著减少，且细胞形态多改变较少（图 1）。IL-37+ox-LDL 组巨噬细胞内 TC 水平较 ox-LDL 组显著减少 [ $(150.4\pm 7.36)\text{ng/mg}$ ； $(303.1\pm 8.9)\text{ng/mg}$ ，

$P<0.01$ ]。

### 2.2 THP-1 源巨噬细胞 CD36、SRA 及 ABCA-1 的表达水平

Ox-LDL ( $50\,\text{mg/ml}$ ) 组和 IL-37 ( $10\,\text{ng/ml}$ ) + ox-LDL ( $50\,\text{mg/ml}$ ) 组 THP-1 源巨噬细胞 CD36、SRA 及 ABCA-1 蛋白及 mRNA 表达水平见表 1，不同浓度 ox-LDL 组表达水平见表 2。



左为 ox-LDL 组，右为 IL-37+ox-LDL 组。

图 1 油红 O 染色细胞形态 ( $\times 200$ )

Table 1 Oil red O staining ( $\times 200$ )

### 2.3 泡沫细胞 CD36、SRA 及 ABCA-1 的表达水平

Ox-LDL ( $50\,\text{mg/ml}$ ) 组和 IL-37 ( $10\,\text{ng/ml}$ ) + ox-LDL ( $50\,\text{mg/ml}$ ) 组泡沫细胞 CD36、SRA 及 ABCA-1 蛋白及 mRNA 表达水平见表 3。

## 3 讨论

AS 是一种多因素参与的病理过程。脂质代谢紊乱和炎症反应是致 AS 的最主要的两个原因，

表 1 CD36、SRA 及 ABCA-1 蛋白及 mRNA 表达水平

Table 1 Protein and mRNA expression of CD36, SRA and ABCA-1

$\bar{x}\pm s$

| 组别             | 蛋白             |                |                | mRNA           |                |                |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                | CD36           | SRA            | ABCA-1         | CD36           | SRA            | ABCA-1         |
| ox-LDL 组       | $2.96\pm 0.08$ | $4.50\pm 0.12$ | $0.52\pm 0.09$ | $4.96\pm 0.10$ | $7.67\pm 0.13$ | $0.73\pm 0.11$ |
| IL-37+ox-LDL 组 | $1.38\pm 0.10$ | $2.84\pm 0.08$ | $1.26\pm 0.27$ | $2.93\pm 0.15$ | $5.72\pm 0.08$ | $1.24\pm 0.33$ |

表 2 不同浓度 ox-LDL 下 CD36、SRA 及 ABCA-1 蛋白及 mRNA 表达水平

Table 2 Protein and mRNA expression of CD36, SRA and ABCA-1 indifferent ox-LDL concentration

$\bar{x}\pm s$

| 组别                                    | 蛋白             |                |                | mRNA           |                |                |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                       | CD36           | SRA            | ABCA-1         | CD36           | SRA            | ABCA-1         |
| ox-LDL 组                              | $3.21\pm 0.11$ | $5.93\pm 0.13$ | $0.58\pm 0.12$ | $5.80\pm 0.32$ | $8.22\pm 0.15$ | $0.86\pm 0.12$ |
| IL-37+ox-LDL ( $5\,\text{ng/ml}$ ) 组  | $2.51\pm 0.13$ | $4.72\pm 0.11$ | $1.02\pm 0.15$ | $4.12\pm 0.27$ | $7.67\pm 0.23$ | $2.23\pm 0.31$ |
| IL-37+ox-LDL ( $10\,\text{ng/ml}$ ) 组 | $1.28\pm 0.08$ | $3.54\pm 0.19$ | $3.13\pm 0.27$ | $3.86\pm 0.18$ | $5.86\pm 0.31$ | $3.96\pm 0.17$ |
| IL-37+ox-LDL ( $20\,\text{ng/ml}$ ) 组 | $0.96\pm 0.07$ | $2.36\pm 0.13$ | $4.11\pm 0.32$ | $3.41\pm 0.21$ | $3.24\pm 0.33$ | $5.10\pm 0.26$ |

表 3 泡沫细胞 CD36、SRA 及 ABCA-1 蛋白及 mRNA 表达水平

Table 3 Protein and mRNA expression of CD36, SRA and ABCA-1 in foam cells

$\bar{x}\pm s$

| 组别             | 蛋白             |                |                | mRNA           |                |                |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                | CD36           | SRA            | ABCA-1         | CD36           | SRA            | ABCA-1         |
| ox-LDL 组       | $4.23\pm 0.12$ | $6.44\pm 0.13$ | $0.43\pm 0.08$ | $7.63\pm 0.16$ | $9.15\pm 0.18$ | $0.65\pm 0.19$ |
| IL-37+ox-LDL 组 | $2.21\pm 0.13$ | $3.96\pm 0.15$ | $0.78\pm 0.21$ | $3.84\pm 0.09$ | $6.49\pm 0.13$ | $1.11\pm 0.23$ |

彼此相互促进,加速 AS 的进展。血液中的单核细胞迁移进入内皮下分化为巨噬细胞,通过 SR 吞噬血管内膜下聚集的脂质尤其是 ox-LDL 形成泡沫膜细胞,启动 AS 的进程<sup>[7]</sup>。泡沫细胞聚集形成斑块是 AS 的主要病变特征,同时泡沫细胞的形成启动了动脉内皮下慢性炎症级联反应,促进病变的进展。

研究表明,多种细胞因子在 AS 泡沫细胞的形成中发挥了重要作用。这些细胞因子可以通过上调或下调巨噬细胞表面 SR,调节巨噬细胞对脂质的摄取,促进或者抑制泡沫细胞的形成;也可以通过上调或下调巨噬细胞逆向脂质运输相关蛋白的表达,延缓或加速泡沫细胞的形成。巨噬细胞通过细胞表面表达的一系列 SR 识别、摄取内皮下脂质<sup>[8]</sup>;同时也表达逆向胆固醇转运蛋白,处理胞内聚集的脂质;二者的失衡将影响泡沫细胞的形成。本实验表明,IL-37 能够抑制 THP-1 源巨噬细胞摄取 ox-LDL,促进胞内脂质外流,减少泡沫细胞的形成,具有抗 AS 的作用。我们通过油红 O 染色从形态学观察到 IL-37 能够减少 THP-1 源巨噬细胞形成泡沫细胞,降低 THP-1 源巨噬细胞胞内 TC 的聚集。与 IL-10 通过多种机制减少泡沫细胞的形成,其中有些存在争议。本实验明确了 IL-37 抑制泡沫细胞的机制,与 IL-33、TGF- $\beta$  相似,IL-37 通过抑制 SRA 和 CD36,同时增强逆向胆固醇运输蛋白 ABCA1 的表达,减轻巨噬细胞脂质负荷,减少泡沫细胞的形成,且该作用具有浓度依赖性<sup>[4]</sup>。此外,用 IL-37 和 PMA 同时刺激 THP-1 的分化,能够减少巨噬细胞的形成,并且抑制所活化的巨噬细胞形态的改变,如变形、伸出伪足的细胞明显减少,与之前的研究一致<sup>[3]</sup>。

研究表明,IL-37 具有下调多种炎症因子的作用,减少体内树突状细胞的数量,且可以下调树突状细胞表面蛋白 CD86 和 MHC II 表达量,减轻固有免疫和适应性炎症反应<sup>[3]</sup>。与 IL-33 和 IL-1 $\alpha$  相似,IL-37 具有双重生物学活性,一方面作为可溶性细胞因子,通过与 IL-18 $\alpha$  或者 IL-18BP 结合,发挥抗炎作用,但是详细的机制尚未阐明;另一方面成熟的 IL-37 作为核转录因子进入细胞核,与 Smad3 相互作用,调节多条信号通路的关键酶,包括 FAK、PyK2、MAPKp38、STATs1-4 等。转染 IL-37 的 THP-1 细胞,受到 LPS 和 IFN- $\gamma$  刺激后,与对照组相比,FAK、Pyk2、MAP kinase p38 $\alpha$ 、STATs、p53、TOR 的表达显著下调<sup>[1]</sup>;其中 STAT 是脂质代谢 JAK/STAT 信号通路的关键转录因子,通过调控 ABCA1 的表达影响吞噬细胞逆向转

运胞内脂质;此外,mTOR 信号通路、MAPK 信号通路也参与了巨噬细胞的脂质代谢<sup>[6]</sup>。所以,我们推测成熟的 IL-37 进入细胞核后,与 Smad3 结合,通过多条脂质代谢通路调节巨噬细胞 SR 和胆固醇逆向转运受体的表达,调控巨噬细胞泡沫化,从而影响 AS 的进程。

SR 和逆向胆固醇转运蛋白是巨噬细胞泡沫化的关键因素,SRA 和 CD36 是巨噬细胞结合和摄取 ox-LDL 的主要受体,ABCA1 是巨噬细胞内胆固醇外流的重要转运体。敲除 CD36 基因后小鼠以及同时敲除 CD36、SRA 基因小鼠 AS 进程明显延缓;而上调 ABCA1 则能够延缓 AS 的进展,表明 CD36、SRA 和 ABCA1 起着重要的作用。本实验结果表明,IL-37 可以显著抑制 CD36 和 SRA 的表达,促进 ABCA-1 的表达,且有剂量依赖关系。此外,对已形成的泡沫细胞,IL-37 也能显著上调 ABCA1,下调 SRA 和 CD36 的表达。

综上所述,IL-37 具有抗 AS 的作用。结合之前关于 IL-37 具有下调多种炎症因子、抑制炎症细胞活化、减轻炎症反应的研究,相信 IL-37 有可能会成为 AS 预防和治疗的新靶点<sup>[2,5]</sup>。

#### 参考文献

- [1] NOLD M F, NOLD-PETRY C A, ZEPP J A, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11: 1014-1022.
- [2] MCNAMEE E N, MASTERSON J C, JEDLICKA P, et al. Interleukin 37 expression protects mice from colitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 16711-16716.
- [3] BORASCHI D, LUCCHESI D, HAINZL S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22: 127-1247.
- [4] MCLAREN J E, MICHAEL D R, SALTER R C, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation [J]. *J Immunol*, 2010, 185: 1222-1229.
- [5] SAKAI N, VAN SWERINGEN H L, BELIZAIRE R M, et al. Interleukin-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 1609-1616.
- [6] YU M, KANG X, XUE H, et al. Toll-like receptor 4 is up-regulated by mTOR activation during THP-1 macrophage foam cells formation [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43: 940-947.
- [7] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145: 341-355.

(收稿日期:2014-02-09)