

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241209.1605.006\(2024-12-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241209.1605.006(2024-12-09))

细胞外 HSP22 在 ox-LDL 诱导冠状动脉内皮细胞炎症损伤中对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响*

曾圣强¹, 吴延庆², 杨柳¹, 徐玉琴^{3△}

(1. 江西省人民医院/南昌医学院第一附属医院心血管内科, 南昌 330006; 2. 南昌大学第二附属医院心血管内科, 南昌 330006; 3. 南昌市第六医院大内科, 南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨细胞外热休克蛋白(HSP)22 在氧化-低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的冠状动脉内皮细胞(HCAECs)炎症损伤中对 Toll 样受体(TLR)4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 通过体外培养 HCAECs, 予以 ox-LDL 预处理, 建立高脂致内皮细胞损伤模型; 外源性给予重组人 HSP22(rhHSP22)处理, 观察 rhHSP22 对内皮细胞白细胞介素(IL)-8、血管细胞黏附分子(VCAM)-1 和 NF- κ B 等炎症相关蛋白的表达及内皮细胞凋亡的影响。在 TLR4 抑制剂 E5564 作用下, 研究 HSP22 与 TLR4/NF- κ B 信号通路的关系。采用 Western blot 检测 IL-8、VACM-1 和 NF- κ B 蛋白的表达情况, 流式细胞术检测各组内皮细胞凋亡情况。**结果** 与 CNT 组比较, rhHSP22 组、rhHSP22+ox-LDL 组、rhHSP22+E5564 组、rhHSP22+E5564+ox-LDL 组 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白相对表达水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 rhHSP22 组比较, rhHSP22+ox-LDL 组 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白相对表达水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 rhHSP22+ox-LDL 组比较, rhHSP22+E5564+ox-LDL 组 IL-8、VACM-1 蛋白相对表达水平下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 CNT 组比较, rhHSP22 组、rhHSP22+ox-LDL 组、rhHSP22+E5564+ox-LDL 组细胞凋亡率升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 rhHSP22 组比较, rhHSP22+ox-LDL 组细胞凋亡率升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 rhHSP22+ox-LDL 组比较, rhHSP22+E5564+ox-LDL 组细胞凋亡率下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在 ox-LDL 诱导的 HCAECs 炎症损伤中, 细胞外 HSP22 通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路诱导 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白表达, 促进内皮细胞凋亡。

[关键词] 热休克蛋白 22; 氧化-低密度脂蛋白; 冠状动脉内皮细胞; 炎症; Toll 样受体 4/核因子- κ B

[中图法分类号] R543.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0297-06

Impact of extracellular HSP22 on TLR4/NF- κ B signaling pathway in ox-LDL induced coronary artery endothelial cell inflammatory injury*

ZENG Shengqiang¹, WU Yanqing², YANG Liu¹, XU Yuqin^{3△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Jiangxi Provincial People's Hospital/First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Department of General Medicine, Nanchang Municipal Sixth Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of extracellular heat shock protein (HSP)22 on Toll-like receptor (TLR) 4/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in oxidative-low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced inflammatory damage in coronary endothelial cells (HCAECs). **Methods** HCAECs were cultured in vitro and pretreated with ox-LDL to establish a model of high-lipid-induced endothelial cell injury. Recombinant human HSP22 (rhHSP22) was exogenously treated. The effects of rhHSP22 on the expression of inflammation-related proteins such as interleukin (IL)-8, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and NF- κ B in endothelial cells and endothelial cell apoptosis were observed. The relationship between HSP22 and TLR4/NF- κ B signaling pathway was investigated under the action of TLR4 inhibitor E5564. Western blot was

* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(202210143)。△ 通信作者, E-mail: 3484315671@qq.com。

used to detect the expression of IL-8, VACM-1 and NF- κ B proteins, and flow cytometry was used to detect the apoptosis of endothelial cells in each group. **Results** Compared with the CNT group, the relative expression levels of IL-8, VACM-1 and NF- κ B protein in the rhHSP22 group, rhHSP22 + ox-LDL group, rhHSP22 + E5564 group and rhHSP22 + E5564 + ox-LDL group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the rhHSP22 group, the relative expression levels of IL-8, VACM-1 and NF- κ B protein in the rhHSP22 + ox-LDL group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the rhHSP22 + ox-LDL group, the relative expression levels of IL-8 and VACM-1 in the rhHSP22 + E5564 + ox-LDL group were decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the CNT group, the apoptosis rate in the rhHSP22 group, rhHSP22 + ox-LDL group and rhHSP22 + E5564 + ox-LDL group was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the rhHSP22 group, the apoptosis rate in the rhHSP22 + ox-LDL group was increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the rhHSP22 + ox-LDL group, the apoptosis rate in the rhHSP22 + E5564 + ox-LDL group was decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** In ox-LDL-induced inflammatory damage of HCAECs, extracellular HSP22 induces the expression of IL-8, VACM-1 and NF- κ B proteins by activating the TLR4/NF- κ B signaling pathway, and promotes endothelial cell apoptosis.

[Key words] heat shock protein 22; oxidized-low density lipoprotein; coronary artery endothelial cells; inflammation; Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B

虽然现代医疗技术取得了巨大进步,但心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)仍然是导致人类死亡的主要原因之一^[1-2],动脉粥样硬化则是引发和加剧 CVD 的关键病理过程^[3-4]。动脉粥样硬化是一种血管慢性炎症性疾病,高脂血症等因素导致的内皮功能障碍是引起动脉粥样硬化的始动因素^[5-6]。其中,氧化-低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)是引起内皮炎症损伤的重要因子,也是动脉粥样硬化形成和发展的关键因素^[7-8]。研究表明,热休克蛋白(heat shock protein, HSP)22 在高脂致内皮炎症损伤中发挥了重要调控作用^[9-10],但具体机制仍不清楚。HSP22 为细胞内分子伴侣蛋白,既往研究主要关注其维持细胞内蛋白稳态的保护作用,而近年来研究表明 HSP22 还存在于细胞外环境,可通过细胞膜受体改变基因转录和调节细胞功能^[11-13]。HSP22 在病理条件下被释放到细胞外,表明除了已知的细胞内蛋白属性外,其还可能具有其他生物学功能。细胞外 HSP22 通过参与细胞间信息传递来调节炎症反应,并与多种疾病的病理过程密切相关^[14-18]。

HSP 可作为内源性配体与细胞表面 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)结合,参与动脉粥样硬化炎症过程^[15]; TLR4 为血管内皮及平滑肌细胞表面最主要的 TLR,在动脉粥样硬化炎症过程中发挥重要作用^[19-20]。TLR4 主要通过激活核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)诱导白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管细胞黏附分

子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)、细胞间黏附分子等炎症细胞因子的表达,调节炎症过程^[16, 21-22]。而细胞外 HSP22 可作为一种新的配体与 TLR4 结合参与细胞免疫炎症过程,其可能通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路来调节动脉内皮炎症。本研究拟通过 ox-LDL 诱导冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAECs)建立高脂血症致内皮细胞损伤模型,外源性给予重组人 HSP22 (recombinant human heat shock protein 22, rhHSP22)处理,观察 rhHSP22 在 ox-LDL 诱导的 HCAECs 炎症反应中的作用;进一步在 TLR4 抑制剂 E5564 作用下,研究 HSP22 与 TLR4/NF- κ B 信号通路的关系,明确细胞外 HSP22 在高脂致内皮炎症损伤中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

HCAECs 购于中国科学院细胞库。将 HCAECs 置于含 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的 RPMI-1640 培养基中,在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中进行正常培养。取处于对数生长期、生长状态良好的内皮细胞,用 0.25% 胰酶消化后进行细胞计数。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与药物

DMEM 培养基、FBS 购于美国 Gibco 公司, rhHSP22 购于武汉菲恩生物科技有限公司, ox-LDL 购于上海高创化学科技有限公司, E5564 购于无锡云萃生物科技有限公司, TRIzol 购于美国 Invitrogen 公司,

RIPA 裂解液(强)、BCA 蛋白定量试剂盒购于上海生工生物工程有限公司,羊抗鼠二抗、羊抗兔二抗购于美国 KPL 公司, β -actin 购于美国 Proteintech 公司,Realtime PCR Master Mix(SYBR Green)购于美国 Genview 公司,膜联蛋白-V(Annexin-V)-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)及碘化丙锭(propidium iodide, PI)双染细胞凋亡检测试剂盒购于美国 Biolegend 公司,电化学发光试剂盒购于上海雅酶生物科技有限公司。

1.2.2 主要仪器

CO₂ 恒温培养箱购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司, ClinxChemiScope 6000 化学发光仪购于上海勤翔科学仪器有限公司, MULTISKAN FC 酶标仪购于美国 Thermo Labsystems 公司, TS-8 水平脱色摇床购于海门市其林贝尔仪器制造有限公司, H2100R 台式高速大容量冷冻离心机购于湖南湘仪实验室仪器开发有限公司, FACS Calibur 流式细胞仪购于美国 BD 公司, DYCZ-24DN 双垂直电泳仪、DYCZ-40DN 转印电泳仪(槽)购于北京六一生物科技有限公司。

1.2.3 高脂损伤模型的建立及分组

取处于对数生长期的 HCAECs, 接种于 6 孔培养板; 细胞铺板 3×10^5 /孔, 每孔最终的培养基总量为 2 mL。根据不同的建模方式, 分为 CNT 组、rhHSP22 组、rhHSP22 + ox-LDL 组、rhHSP22 + E5564 组、rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组。CNT 组: HUVECs 于 37 °C、5% CO₂ 培养 24 h。rhHSP22 组: 将终浓度为 10 μ g/mL 的 rhHSP22 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 24 h。rhHSP22 + ox-LDL 组: 将终浓度为 10 μ g/mL 的 rhHSP22 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 12 h, 加入终浓度为 50 μ g/mL 的 ox-LDL 共孵育 12 h。rhHSP22 + E5564 组: 将终浓度为 0.1 μ g/mL 的 E5564 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱预培养 2 h, 后将终浓度为 10 μ g/mL 的 rhHSP22 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 24 h。rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组: 将终浓度为 0.1 μ g/mL 的 E5564 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱预培养 2 h, 后将终浓度为 10 μ g/mL 的 rhHSP22 加入 HUVECs 培养液中, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 12 h, 再加入终浓度为 50 μ g/mL 的 ox-LDL 共孵育 12 h。

1.2.4 Western blot 检测 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白表达水平

离心收集各组细胞后加入裂解缓冲液和蛋白酶抑制剂, 提取各组细胞总蛋白。使用蛋白质定量方法

(BCA 法)测定提取的蛋白质水平。取 30 μ g 蛋白标本进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳。分离蛋白后, 将其电转至硝酸纤维素膜上。在孵育一抗之前, 用 5% BSA 溶液在室温下封闭硝酸纤维素膜 1 h, 以减少非特异性结合。特异度一抗用含 5% BSA 溶液稀释至适当浓度(根据抗体说明书提供的稀释比)。封闭后, 将硝酸纤维素膜与稀释的一抗在 4 °C 孵育过夜。次日, 用 1 倍 PBST(含 0.1% Tween-20 的 PBS 缓冲液)洗膜 3 次, 每次 5 min。二抗用 1 倍 PBST 溶液稀释至适当浓度, 在室温下孵育 1~2 h。洗去未结合的二抗后, 加入电化学发光液, 显影。通过凝胶成像系统进行成像拍照。以 β -actin 为内参, 测定各组内皮细胞中 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白的表达水平。

1.2.5 流式细胞术检测各组内皮细胞凋亡率

各组细胞离心收集后使用冷 PBS 洗涤细胞, 然后用 500 μ L 结合缓冲液重悬细胞, 调节其浓度为 1×10^6 /mL; 取 100 μ L 细胞悬浮于 5 mL 流式管中, 加入 Annexin V-别藻蓝蛋白和 PI 染色, 于室温避光孵育 15 min; 加样于流式细胞仪 FACS 检测细胞凋亡率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较均用 ANOVA 方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

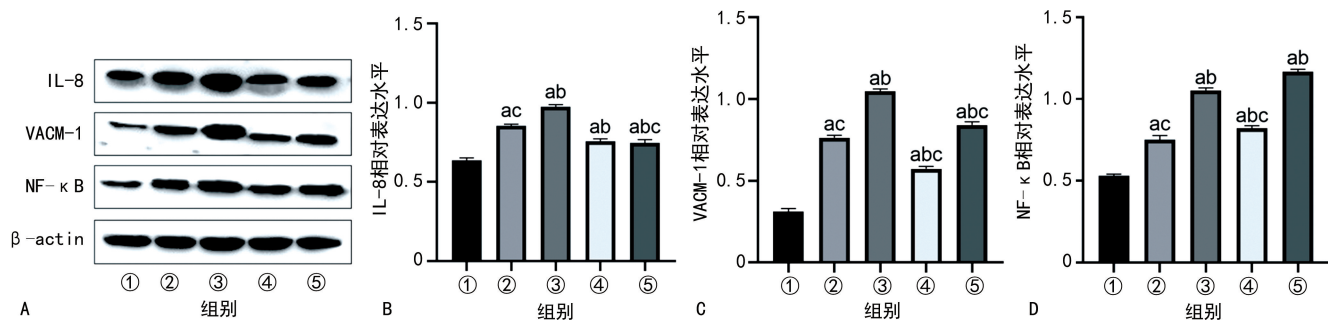
2.1 E5564 抑制 rhHSP22 对 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白的诱导表达作用

Western blot 检测结果显示, 与 CNT 组比较, rhHSP22 组、rhHSP22 + ox-LDL 组、rhHSP22 + E5564 组、rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白相对表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 rhHSP22 组比较, rhHSP22 + ox-LDL 组 IL-8、VACM-1、NF- κ B 蛋白相对表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 rhHSP22 + ox-LDL 组比较, rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组 IL-8、VACM-1 蛋白相对表达水平下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.2 E5564 抑制 rhHSP22 对 HCAECs 的促凋亡作用

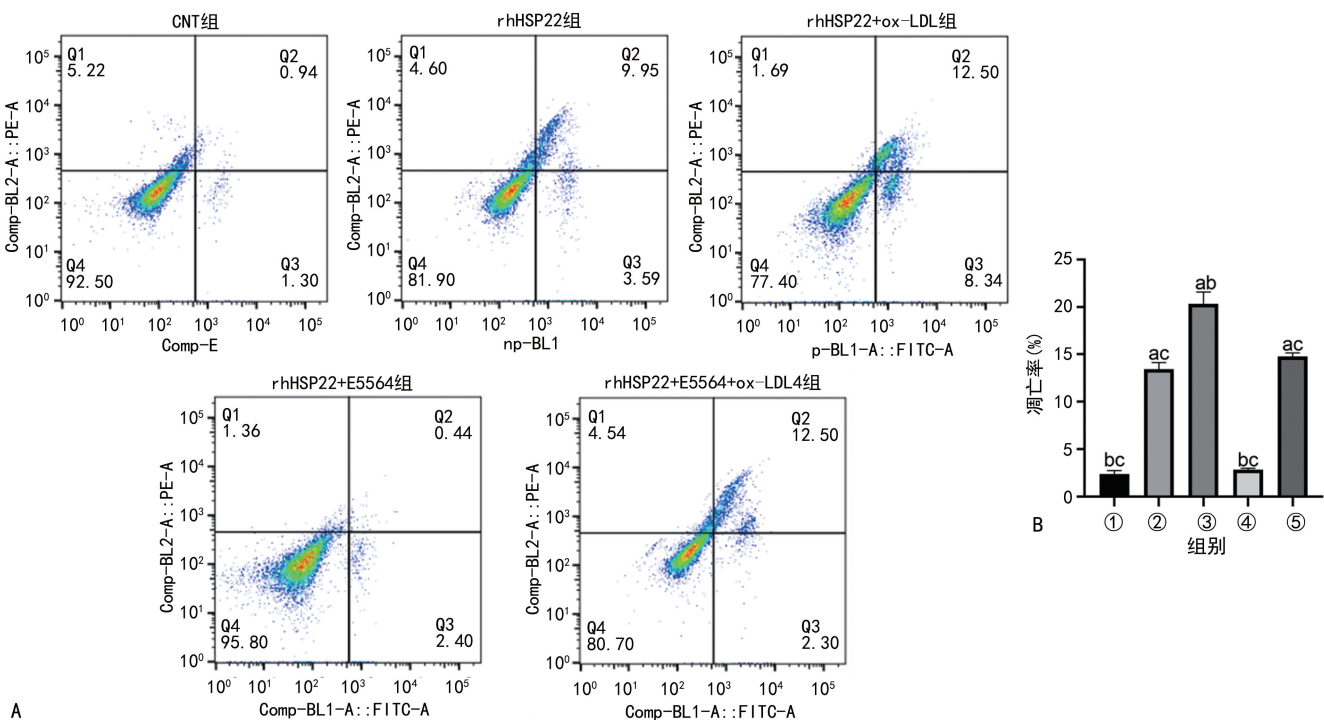
流式细胞术检测结果显示, 与 CNT 组比较, rhHSP22 组、rhHSP22 + ox-LDL 组、rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组细胞凋亡率升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 rhHSP22 组比较, rhHSP22 + ox-LDL 组细胞凋亡率升高差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 rhHSP22 + ox-LDL 组比较, rhHSP22 + E5564 + ox-LDL 组细胞凋亡率下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见

图 2。



A: Western blot 图; B: 各组 IL-8 蛋白相对表达水平比较; C: 各组 VACM-1 蛋白相对表达水平比较; D: 各组 HCAECs NF-κB 蛋白相对表达水平比较; ①: CNT 组; ②: rhHSP22 组; ③: rhHSP22+ox-LDL 组; ④: rhHSP22+E5564 组; ⑤: rhHSP22+E5564+ox-LDL 组; ^a: $P < 0.05$, 与 CNT 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 rhHSP22 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 rhHSP22+ox-LDL 组比较。

图 1 rhHSP22 对各组 HCAECs IL-8、VACM-1、NF-κB 蛋白相对表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



A: 流式细胞图; B: 各组细胞凋亡率比较; ①: CNT 组; ②: rhHSP22 组; ③: rhHSP22+ox-LDL 组; ④: rhHSP22+E5564 组; ⑤: rhHSP22+E5564+ox-LDL 组; ^a: $P < 0.05$, 与 CNT 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 rhHSP22 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 rhHSP22+ox-LDL 组比较。

图 2 rhHSP22 对各组 HCAECs 凋亡的影响

3 讨论

动脉粥样硬化表现为血管的慢性炎症,其病理过程涉及多种细胞类型和生物分子的相互作用^[23-24]。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化及在动脉内膜中的积累被认为是动脉粥样硬化发生、发展的关键步骤之一^[3,25]。ox-LDL 作为内皮细胞的一种损伤因子,通过诱导炎症反应和内皮功能障碍,进一步加剧了动脉粥样硬化的发展^[26-27]。HSP22 作为小分子 HSP 家族的成员,参与了细胞内的炎症调节和细胞凋亡等生物学功能^[28-30]。而在病理状态下,细胞外 HSP22 的释放作用表明其除了已知的细胞内蛋白属性外,还具有其他生物学功能^[14-15]。

研究表明,HSP22 在高脂引起的内皮损伤和炎症中发挥重要作用。高脂血症大鼠模型和体内外实验显示,高脂饮食或 ox-LDL 处理增加 HSP22 表达,会降低磷酸化内皮型一氧化氮合酶活性,而阿托伐他汀能减轻这些影响^[15,31]。HSP22 通过上调 IL-8 等炎症细胞因子,促进血管平滑肌细胞和类风湿关节炎滑膜组织的炎症反应^[14,16]。在大脑淀粉样脑血管病中,HSP22 也参与炎症反应^[17-18]。总体而言,细胞外 HSP22 在多种病理状态下促进组织炎症。本研究结果显示,细胞外 HSP22 在高脂致内皮损伤中参与诱导 NF-κB、VACM-1 和 IL-8 等炎症相关蛋白的表达,促进炎症反应,诱导内皮细胞凋亡。

HSP 可作为内源性配体与 TLR 结合参与动脉粥样硬化炎症,细胞外 HSP22 则可作为新配体与 TLR4 结合参与免疫炎症^[15-16]。TLR4 是血管内皮及平滑肌细胞表面的主要模式识别受体,通过髓分化因子 88 途径激活 NF- κ B,诱导多种炎症细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8 等)表达,在动脉粥样硬化炎症中发挥重要作用^[21,32-34]。细胞外 HSP22 可能通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调节血管炎症。本研究中,通过 E5564 干预实验进一步观察到,E5564 抑制了细胞外 HSP22 对 IL-8、VACM-1、NF- κ B 等炎症细胞因子的促表达作用及对内皮细胞的促凋亡作用。

本研究仍存在局限性。(1)本研究仅采用了体外细胞模型,尚未在体内验证其结果,因此对于其在人体内的生物学意义尚待进一步研究。(2)本研究发现了 HSP22 对炎症反应和细胞凋亡的调节作用,但对于 HSP22 的具体作用机制及其与 TLR4/NF- κ B 信号通路的交互作用机制,还需要进一步深入研究。(3)本研究使用了 TLR4 抑制剂 E5564 揭示了 HSP22 与 TLR4/NF- κ B 信号通路的关系,但仍需要更多实验来验证这种关系的稳定性和可靠性。

综上所述,在 ox-LDL 诱导的冠状动脉内皮炎症损伤中,细胞外 HSP22 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,促进了炎症相关蛋白的表达,并进一步促进了内皮细胞的凋亡。本研究探索了细胞外 HSP22 在冠状动脉内皮炎症损伤中对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响,为探索内皮损伤机制提供了新的思路,但仍需要更多的研究来验证其发现并深入探究其机制。

参考文献

- [1] RANA J S, KHAN S S, LLOYD-JONES D M, et al. Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018[J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36(8): 2517-2518.
- [2] LIN L, LIU J, ZHOU M. Top 10 causes of death and the most growing causes during the Chinese Spring Festival Holiday-China, 2017 — 2021[J]. *China CDC Wkly*, 2023, 5(3): 68-69.
- [3] HARTLEY A, HASKARD D, KHAMIS R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis: novel insights and future directions in diagnosis and therapy[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1): 22-26.
- [4] GUIJARRO C, COSIN-SALES J. LDL cholesterol and atherosclerosis: the evidence[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2021, 33 (Suppl. 1): 25-32.
- [5] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [6] GORABI A M, KIAIE N, KHOSROJERDI A, et al. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(8): 525-533.
- [7] 裴德根, 李永光, 陈文佳. 高血压与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(5): 483-487.
- [8] 杨洋, 徐彧, 赵艳芳. 绿原酸调控 miR-124/STAT3 轴减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞炎症损伤 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(4): 709-714.
- [9] CHEN Q, XIANG J, GONG R, et al. Atorvastatin downregulates HSP22 expression in an atherosclerotic model in vitro and in vivo[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 821-829.
- [10] GONG R, LI X, CHEN H, et al. Role of heat shock protein 22 in the protective effect of geranylgeranylacetone in response to oxidized-LDL[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 2619-2632.
- [11] DE MAIO A, VAZQUEZ D. Extracellular heat shock proteins: a new location, a new function [J]. *Shock*, 2013, 40(4): 239-246.
- [12] REDDY V S, MADALA S K, TRINATH J, et al. Extracellular small heat shock proteins: exosomal biogenesis and function[J]. *Cell Stress Chaper*, 2017, 23(3): 441-454.
- [13] 曾圣强, 欧阳长生, 王洪, 等. 参附注射液诱导 H9C2 大鼠心肌细胞热休克蛋白 22 表达并减轻缺氧/复氧损伤的研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(10): 1643-1648.
- [14] KANG S H, LEE J H, CHOI K H, et al. Roles of ERK and NF-kappaB in interleukin-8 expression in response to heat shock protein 22 in vascular smooth muscle cells [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2008, 12(4): 171-176.
- [15] HOVLAND A, JONASSON L, GARRED P, et al. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 480-494.

- [16] ROELOFS M F, BOELEN S W C, JOOSTEN L A, et al. Identification of small heat shock protein B8 (HSP22) as a novel TLR4 ligand and potential involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11):7021-7027.
- [17] BRUINSMA I B, DE JAGER M, CARRANO A, et al. Small heat shock proteins induce a cerebral inflammatory reaction[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(33):11992-12000.
- [18] WILHELMUS M M, BOELEN S W C, KOX M, et al. Small heat shock proteins associated with cerebral amyloid angiopathy of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) induce interleukin-6 secretion[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(2):229-240.
- [19] DEN DEKKER W K, CHENG C, PASTERKAMP G, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2):314-320.
- [20] ZHAI M, GONG S, LUAN P, et al. Extracellular traps from activated vascular smooth muscle cells drive the progression of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7500.
- [21] ROY A, SRIVASTAVA M, SAQIB U, et al. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40:79-89.
- [22] ZENG X, GUO R, DONG M, et al. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):106.
- [23] BASATEMUR G L, JORGENSEN H F, CLARKE M, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12):727-744.
- [24] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis-from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8):589-610.
- [25] NAVIA-PELAEZ J M, CAMPOS-MOTA G P, ARAUJO D J, et al. nNOS uncoupling by oxidized LDL: implications in atherosclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113:335-346.
- [26] 郭云亮, 陈鹏翔. ox-LDL 与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2014, 37(4):298-302.
- [27] KONG P, CUI Z, HUANG X, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):131.
- [28] MORROW G, HIGHTOWER L E, TANGUY R M. Small heat shock proteins: big folding machines[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20(2):207-212.
- [29] WU W, LAI L, XIE M, et al. Insights of heat shock protein 22 in the cardiac protection against ischemic oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2020, 34:101555.
- [30] LAN Y, WANG Y, HUANG K, et al. Heat shock protein 22 attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating inflammation and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:257.
- [31] 方海洋, 陈琦, 项建, 等. 高脂血症大鼠主动脉 HSP22、TNF- α 和 eNOS 的表达及阿托伐他汀的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(10):1873-1878.
- [32] LI H, SUN B. Toll-like receptor 4 in atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(1):88-95.
- [33] ROSHAN M H, TAMBO A, PACE N P. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Inflamm*, 2016, 2016:1532832.
- [34] 张溢华. Toll 样受体 4 与动脉粥样硬化[J]. *重庆医学*, 2012, 41(12):1223-1225.

(收稿日期:2024-05-06 修回日期:2024-12-04)

(编辑:张芃捷)