

动脉粥样硬化的炎症和免疫机制

范乐明

(南京医科大学动脉粥样硬化研究中心 南京 210029)

摘要 本文从组织水平和发病过程概述动脉粥样硬化与慢性炎症的相似性, 分析动脉粥样硬化病灶内的免疫活性细胞及其作用, 探讨补体系统和循环免疫复合物对病灶形成的影响, 列举体内可能存在的特异抗原, 从炎症和免疫角度阐述了动脉粥样硬化发生发展的可能机理。

1 动脉粥样硬化与慢性炎症的相似性

从简单的组织学水平看, 动脉粥样硬化中的肉芽肿样病灶, 以及纤维化、外膜血管化和淋巴细胞浸润均具有明显的炎症性质。如果我们接受现代的炎症概念, 即局部组织中蓄积包括各种血浆蛋白在内的血液成份, 组织间或细胞外蓄积血液的有形成份, 那么动脉粥样硬化也符合这一标准。再从动脉粥样硬化发生发展过程分析, 其中许多发病机制如内皮通透性增高, 白细胞粘附、化学趋化、移动抑制, 以及局部正反馈式自我促进等, 均与炎症过程中所发生者类同。

正如白细胞浸润是炎症反应的主要特征一样, 单核-巨噬细胞入侵可能是动脉粥样硬化发病的关键之一。动物喂高胆固醇饲料十余天即可见成群单核细胞附着于内皮。已知低密度脂蛋白 (LDL) 及许多非脂因素, 如补体激活产物、白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 α -干扰素 (IFN- α) 等, 均可能通过调节内皮细胞表达各种粘附分子而起作用。后者主要包括血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、内皮-白细胞粘附分子-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1) 和细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)^[1,2]。内皮下存在的趋化活性则使粘附的单核细胞穿过内皮向趋化源移动。已发现内皮细胞和巨噬细胞均能合成单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)^[3]。后者对单核细胞有很强趋化性。另外氧化的低密度脂蛋白 (O-LDL) 在募集单核细胞方面也可能有重要作用。由于病变部位内皮通透性增加, LDL 不仅易于穿过, 并因进入细胞蜜集、抗氧化剂相对缺乏的内皮下而甚易被氧化。其中氧化程度较低的 mm-LDL 可诱发内皮细胞表达 MCP-1^[4], 而氧化修饰程度较高的 O-LDL 则能阻止巨噬细胞游走而致后者在局部积聚, 类似炎症部位的巨噬细胞抑制因

子 (MIF)^[5]。停留于病灶内的巨噬细胞除能吞噬过量脂质并演变为泡沫细胞外, 激活的巨噬细胞尚能合成和分泌多种细胞因子、生长因子和其他大分子物质^[6,7]。它们均可作为炎症介质、通过诱导和调节多种细胞功能而使病变不断进行。

慢性炎症的另一特征是纤维母细胞增殖, 产生胶原和其他物质。动脉内膜缺乏纤维母细胞, 此功能似由平滑肌细胞代替。激活的血小板或巨噬细胞等释放的血小板源性生长因子 (PDGF) 可使平滑肌细胞迁入内膜并增殖^[8], 同时发生表型转化, 由原来的“收缩型”变为“合成型”, 肌球蛋白丝减少而内质网、高尔基氏器明显增多, 能合成并分泌大量胶原、弹力纤维和蛋白聚糖。PDGF 在平滑肌细胞增殖、结缔组织增生等方面的作用, 及其对动脉粥样硬化斑块形成的重要意义, 与 PDGF 在其他部位的炎症及组织修复中所起的重要作用^[9]有类似之处。

2 动脉粥样硬化病灶内的免疫活性细胞及其作用

动脉粥样硬化病灶内存在内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等四种主要细胞成分。其中巨噬细胞和淋巴细胞为典型的免疫活性细胞, 内皮细胞和平滑肌细胞也具有产生某些免疫介质的功能 (见表 1)^[10]。

表 1. 动脉粥样硬化病灶内细胞分泌的免疫介质

	IL-1	TNF	LT	IL-2	IL-6	IL-8	MCP-1	IFN- γ
内皮细胞	+	-	-	-	+	+	+	-
平滑肌细胞	+	+	-	-	+++	?	+	-
巨噬细胞	+++	+++	-	-	+++	++	+	-
T-淋巴细胞	-	+	+++	+++		-		+++

已证实动脉粥样硬化病灶内的巨噬细胞来源于循环中的单核细胞。入侵过程除与前述粘附蛋白分子和趋化因子有关外, 也可能涉及免疫机制。Hansson^[11]等发现当内皮细胞受损时, 细胞外液中的大分子和 Ig-G 和补体组分 C_{1q} 可能进入胞内, 并可结合于细胞骨架和线粒体上的高亲和性部位, 形成 IgG-C₁ 复合物。此过

程可激发补体系统的连锁反应,产生 C_{3a} 和 C_{5a} 。后者起调理作用,并吸引单核细胞粘附,使之将受损细胞的残余部分吞噬。进入内膜后的巨噬细胞除分泌多种介质参与免疫和炎症反应外,还承担将外源性抗原递送给T淋巴细胞的重要任务:首先将抗原吞噬,在其溶酶体内部分降解,再将抗原的多肽片段转送至细胞表面,与主要组织相容性抗原(MHC)蛋白结合成巨分子复合物,最后方可结合至T淋巴细胞的抗原受体,激发免疫反应^[12]。

T淋巴细胞广泛存在于各种动脉粥样硬化病灶,其邻近的平滑肌细胞常表达I型组织相容性抗原(MHC I),提示这些T细胞是激活的^[13]。因为MHC I一般限于免疫活性细胞,血管内皮细胞和平滑肌细胞需经诱导方能表达。已知其唯一的诱导剂是 $IFN-\gamma$ ^[14],而后者只有激活的T淋巴细胞才能产生。Hansson等以免疫组化方法在人动脉粥样硬化斑块中测得 $IFN-\gamma$,并发现其中不少细胞表达HLA-DR、VLA-1(very late activation Ag-1)和IL-2受体,更为病灶内T细胞的激活状态提供了直接证据。有认为T淋巴细胞的激活是受能表达MHC I的平滑肌细胞和/或巨噬细胞所递呈的抗原所激发,而激发的T淋巴细胞又反过来调节这些细胞及其他细胞的功能,可能是病变自我促进的又一环节。

内皮细胞和平滑肌细胞均为血管壁固有细胞,并非免疫细胞。但在发病过程中对免疫介质有反应,甚至可产生一些免疫介质。特别是两者均能表达IL-1和IL-6,这些介质对于T和B淋巴细胞的激活有明显放大效应^[10]。此外,在 $IFN-\gamma$ 诱导下表达MHC I的内皮细胞也可作为“免疫递呈细胞”在免疫反应初期代替巨噬细胞,在局部免疫反应的启动和发展上均具有重要意义^[15]。

上述细胞在激活状态下释放的激素样免疫介质,即各种细胞因子(参见表1)可影响血管壁细胞的生长和多种功能,可能是免疫激活与动脉粥样硬化发病之间的联系纽带。较重要的有以下几种:①白细胞介素-1(IL-1)。由激活的单核细胞分泌,有 α 和 β 两型,其作用相似。可使内皮通透性增高;诱导内皮细胞的促凝血活性和表达特异性粘附蛋白;诱导平滑肌细胞分泌PDGF和前列腺素;刺激内皮细胞和平滑肌细胞增殖和释放IL-1(正反馈机制)^[16]。②肿瘤坏死因子(TNF- α)。由激活的巨噬细胞产生,其结构与淋巴细胞产生的淋巴毒素(LT)相似。为区别起见,前者称TNF- α 而后者称TNF- β ,最近发现血管平滑肌细胞也能合成TNF- α ^[17]。TNF- α 也可诱导内皮细胞的促凝血活性和

表达对白细胞特异的粘附蛋白,诱导内皮细胞和平滑肌细胞MHC基因的表达。有报道TNF- α 在体外能抑制内皮细胞增殖^[18]。③干扰素- γ ($IFN-\gamma$)。由激活的T淋巴细胞分泌,为免疫系统的主要活性因子之一,除抗病毒作用外还有多种重要活性。例如诱导内皮细胞和平滑肌细胞表达MHC I,使最早接触到抗原的内皮细胞具有递呈抗原的功能,启动免疫反应^[19]。 $IFN-\gamma$ 又是强力的生长抑制剂,能明显抑制平滑肌细胞增殖,已被试图用于防止动脉粥样硬化病变发展的实验性治疗^[18]。但最近发现 $IFN-\gamma$ 在某些情况下是促进平滑肌细胞分裂的,可加速动脉粥样硬化病灶形成。其机理可能是诱导自分泌生长因子和上调PDGF- β 受体的表达^[19]。 $IFN-\alpha$ 还能调节多种基因的表达,例如能抑制 α -actin、PDGF和IL-1的表达^[20],并能从RNA水平减少胶原合成^[21]。Geng等^[22]新近报道 $IFN-\gamma$ 能抑制巨噬细胞表达清道夫受体,从而减少细胞内胆固醇积累。Gandzha等^[23]曾对老年兔注入年幼时采集并冷冻贮存的骨髓细胞,发现可使主动脉脂质沉积显著减少;注入非多肽的胸腺制品所致胸腺活性增加,也可抑制食饵性动脉粥样硬化发生。反之,由于持续病毒感染所致免疫抑制则促进动脉粥样硬化的发生。认为T淋巴细胞活性下降可能有助于动脉粥样硬化形成,并提出免疫调整有可能作为一种防治方法。

3 体液免疫及其致动脉粥样硬化机制

在人和实验动物动脉粥样硬化病灶中已检测到免疫球蛋白(主要是IgG),而正常动脉组织则否^[24]。病灶中也观察到终末性的 C_{5a} 补体复合物或补体受体,表明沉积于组织的IgG可能导致斑块内局部的补体激活^[25]。另外发现,非抗体物质如胆固醇结晶或某些脂质的特异片段,也能通过“第二激活途径”(即 C_3 旁路)启动血管壁内补体激活^[26,27]。对胆固醇家兔的研究发现,胆固醇沉积早期即可发生补体激活,而脂纹样病灶则出现在后^[28]。提示胆固醇沉积首先激活补体系统,然后激活性产物可作为单核细胞的趋化刺激,使之进入内膜并形成病灶。Minick等^[28]曾证实反复注入异种血清蛋白可与高脂食物发生协同作用,加速病灶形成。这可能是由于免疫复合物介导的补体激活导致内皮损伤,继之免疫复合物沉积与补体激活在动脉壁更深层次内发生,从而促进了病灶的发生和发展。最近报道单核细胞与LDL和 C_{5b-9} 同时孵育比单独以LDL孵育更易转化为泡沫细胞^[29],表明补体系统在动脉粥样硬化的发病中确有重要作用。

循环免疫复合物(CIC)在动脉粥样硬化发生中的作用也受到人们重视。Klimov等^[30]在缺血性心脏病患

者血液中获得含 LDL 和 IgG 类抗体的 CIC, 以此孵育自身腹腔巨噬细胞可使之转化为泡沫细胞。Terton 等^[31]报道多数冠心病患者的血清可使培养的正常人主动脉内膜平滑肌细胞的胆固醇含量增加 2~5 倍。增高程度与 CIC 中的胆固醇含量相关 ($r=0.91$)。若病人血清事先用 2.5% 聚乙二醇-6000 处理以去除其中的 CIC, 即不能使培养细胞胆固醇含量增高。提示冠心病患者血清的致动脉粥样硬化特性在于含胆固醇的 CIC。国内李晓军等^[32]也曾报告缺血性心脏病患者血清内含 apoA₁ 和 apoB₁₀₀ 的 CIC 含量增高。CIC 的致动脉粥样硬化机制尚未完全阐明。有报告称, 由循环中弥散进入内膜、或由内膜局部形成的含 LDL 的免疫复合物, 可通过巨噬细胞表面的 Fc γ 受体和 LDL 受体以不受反馈调节的方式进入细胞内, 使之转化为泡沫细胞^[33], 同时激活多种功能。其中之一为即使在细胞内已有大量胆固醇酯的情况下刺激其 LDL 受体活性。Lopes-Virella 等^[34]用热聚集 γ 球蛋白阻断 Fc γ 受体或用不含 Fc 片段的免疫复合物 LDL-F(ab)₂-IC 来孵育巨噬细胞, 即不能刺激 LDL 受体活性。表明免疫复合物上调 LDL 受体的作用是通过 Fc γ 受体介导的。

4 可能的特异抗原

无论细胞免疫或体液免疫均需特异抗原刺激。动脉粥样硬化发病中迄今已发现或疑及的特异性抗原大致有以下四类:

1、修饰的脂蛋白, 特别是氧化修饰的脂蛋白。已证实脂蛋白氧化生成的短链醛类如丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 或四羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 等, 可与 Apo B 的赖氨酸残基共价结合, 产生新的抗原决定簇。氧化过程也可能使 Apo B 降解断裂产生新片断。两者均可作为特异抗原刺激免疫系统^[35]。此外, LDL 的甲基化、乙基化、乙酰化和氨甲酰化修饰, 均可使之具有明显的免疫原性^[36]; 脂蛋白各种晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation endproducts, AGEs) 的抗原性也已得到证实^[37]。

2、隐藏的抗原暴露或蛋白质降解变性。晚期动脉粥样硬化病灶常有中心坏死。细胞溶解或坏死可能使隐藏其中的抗原暴露; 坏死细胞释放的水解酶所致蛋白质部分降解或变性也可能造成新的抗原决定簇。

3、疾病诱发的新抗原。某些血管病如川崎 (Kawasaki) 综合征^[38]或溶血-尿毒症综合征 (hemolytic-uraemia syndrome)^[39]可在血管内皮细胞表面出现新抗原。各种应激因素如高热、缺氧、感染等诱发的热休克蛋白 (heat-shock protein, HSP) 新近也已在动脉粥样硬化斑块中检出^[40], 并发现由此引起的

免疫反应可能在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用^[41,42]。

4、感染因子的表面抗原。有报告在动脉粥样硬化斑块中检测到疱疹类病毒的基因和蛋白质^[43], 已证实一种引起 Marek 氏病的疱疹病毒可造成血管损害^[44]。流行病学研究显示冠心病患者巨细胞病毒抗体的发生率高于对照人群^[45], 还发现肺炎支原体的血清抗体滴度与冠状动脉粥样硬化呈正相关^[46]。提示这些外来抗原在体内可能激发导致动脉粥样硬化发生的免疫反应。

5 结束语

动脉粥样硬化曾被看作是脂质和钙化结缔组织的简单堆积。随着研究的不断深入, 已逐渐认识到这些病灶中存在着大量能进行高度特异和精确调节活动的细胞。病灶的发生发展是多种危险因子、动脉壁细胞和循环血细胞相互作用的结果。其中有许多慢性炎症的相似点, 也不乏免疫反应的证据。本文从炎症和免疫角度出发, 说明动脉粥样硬化发生发展的可能机理。需要指出的是动脉粥样硬化为多因素疾病, 显然不能以一、二种机理概括其全貌。在某些类型如移植心脏的冠状动脉粥样硬化, 免疫机制可能是首要的; 但在常见类型的动脉粥样硬化中, 迄今尚缺乏自身免疫或其他原发免疫的充足证据。可能仅在发病过程中有继发免疫或炎症的机制参与。其间的确切关系, 也尚待进一步阐明。

6 参考文献

- Carlos T et al. Human monocytes bind to cytokine-induced adhesive ligands on cultured human endothelial cells endothelial leucocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Blood*, 1991, 77: 2266
- Dustin ML et al. Induction by IL-1 and interferon-gamma; tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol*, 1986, 137: 245
- Valente AJ et al. Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemotactic protein-1. *Circulation*, 1992, 86 (Suppl III): III-20
- Cushing SD et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 5134
- Steinberg D. Lipoproteins and Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque. Glagov S et al eds. New York: Springer-Verlag, 1990: 497~512.

- 6 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for 1990S. *Nature*, 1993, 362: 801
- 7 Nathan CF. Secretory products of macrophage. *J Clin Invest*, 1987, 79: 319
- 8 Grotendorst FR et al. Attachment of smooth muscle cells to collagen and their migration toward platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 78: 3669
- 9 Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factor and inflammation, tissue repair and cancer. *J Clin Invest*, 1986, 78: 327
- 10 Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherosclerosis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest*, 1991, 64: 5
- 11 Hansson GK et al. IgG binding to cytoskeletal intermediate filaments activates the complement cascade. *Exp Cell Res*, 1987, 170: 338
- 12 Davis MM et al. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature*, 1988, 334: 395
- 13 Jonasson L et al. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1985, 76: 125
- 14 Stemme S et al. HMC class II antigen expression in human vascular smooth muscle cells is induced by interferon-gamma and modulated by tumor necrosis factor and lymphotoxin. *Immunology*, 1990, 69: 243
- 15 Pober JS et al. Lymphocytes recognize human vascular endothelial and dermal fibroblast La antigens induced by recombinant immune interferon. *Nature*, 1983, 305: 72
- 16 Hansson GK et al. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1989, 9: 567
- 17 Warner SIC, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol*, 1989, 142: 100
- 18 Wilson AC et al. Suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by purified rabbit interferon. *Arteriosclerosis*, 1990, 10: 208
- 19 Yokota T et al. Mitogenic activity of interferon gamma on growth-arrested human smooth muscle cells. *Arterioscl Thromb*, 1992, 12: 1393
- 20 Suzuki H et al. Interferon-gamma modulates mRNA levels of C-sis (PDGF-B chain), PDGF-A chain, and IL-1 beta genes in human vascular endothelial cells. *Am J Pathol*, 1989, 134: 35
- 21 Granstein RD et al. Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest*, 1987, 79: 1254
- 22 Geng YJ, Hansson GK. Interferon-inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophage. *J Clin Invest*, 1992, 89: 1322
- 23 Gandzha IM. Immunomodulation in the treatment of atherosclerosis. 8th International Symposium on Atherosclerosis Poster Session Abstract Book, 1988, 289
- 24 Hollander W et al. Soluble proteins in the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*, 1979, 38: 391
- 25 Viaicu R et al. Immunohistochemical localization of the terminal C5-b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis*, 1985, 57: 163
- 26 Seifert PS et al. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. *Lab Invest*, 1989, 60: 747
- 27 Seifert PS et al. Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions. *J Exp Med*, 1990, 172: 547
- 28 Minick CR, Murphy GE. Experimental induction of arteriosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid-rich diet. II Effect of repeatedly injected foreign protein in rabbits fed a lipid-rich, cholesterol-poor diet. *Am J Pathol*, 1973, 73: 265
- 29 Aggerbeck LP et al. The 14th Annual Meeting of the European Lipoprotein Club. *Arterioscl Thromb*, 1992, 12: 534
- 30 Klimov AN et al. Accumulation of cholesterol esters in macrophage incubated with human lipoprotein-antibody autoimmune complex. *Atherosclerosis*, 1988, 74: 41
- 31 Tertov VV et al. LDL-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*, 1990, 52: 300
- 32 李晓军 et al. 缺血性心脏病患者 apoA₁, B₁₀₀ 自身免疫复合物的测定意义. 解放军医学杂志, 1990, 6: 445
- 33 Lopes-virella MF, Virella G. Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl. 2): 86
- 34 Lopes-virella MF et al. Enhanced uptake and impaired intracellular metabolism of LDL complexed with anti-LDL antibodies. *Arterioscl Thromb*, 1991, 11: 1356
- 35 Steinberg D et al. Beyond cholesterol. Modification of LDL that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989, 320: 915
- 36 Steinbrecher UP et al. Immunogenicity of homologous low density lipoprotein after methylation, ethylation, acetylation or carbomylation; Generation of antibodies specific for derivatized lysine. *J Lipid Res*, 1984,

- 25: 1109
- 37 Koschinsky T et al. Immunogenicity of advanced glycosylation endproducts (AGE) in Guinea pigs and man. 8th International Symposium on Atherosclerosis, 1988, 485
- 38 Leung DY et al. Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest*, 1986, 77: 1428
- 39 Leung DY et al. Lytic anti-endothelial cell antibodies in haemolytic-ureaemic syndrome. *The Lancet*, 1988, 183
- 40 Berberian PA et al. Immunohistochemical localization of heat shock protein-70 in normal appearing and atherosclerotic specimens of human arteries. *Am J Pathol*, 1990, 136: 71
- 41 Xu Q et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein-65. *Arterioscl Thromb*, 1992, 12: 789
- 42 Xu Q et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *The Lancet*, 1993, 341: 255
- 43 Yamashiroya HM et al. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young traumavitima. *Am J Pathol*, 1988, 130: 71
- 44 Hajjar DP et al. Virus-induced atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1986, 122: 62
- 45 Adam E et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *The Lancet*, 1987, 291
- 46 Thom DH et al. Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Arterioscl Thromb*, 1991, 11: 547

第四届全国脂蛋白学术会议

征 文 通 知

中国生物化学及分子生物学会所属脂蛋白专业组拟于1995年5月18—22日在山西省太原市召开第四届全国脂蛋白学术会议。

征文范围：凡未公开发表的脂蛋白及载脂蛋白的生化学、分子生物学及其与临床医学关系的研究，内容分类如下：①脂蛋白及载脂蛋白结构、功能和代谢。②脂蛋白受体及代谢酶类。③脂蛋白及载脂蛋白测定技术和方法。④脂蛋白、载脂蛋白及脂质与心脑血管疾病、糖尿病、肝、肾及胰等疾病的关系。⑤脂蛋白及载脂蛋白研究进展综述及教学改革内容。

征文要求：

1、文章以摘要形式，限500字以内，用稿纸工整书写，按上述标明内容分类。综述文章1500字以内。

2、论文摘要需附单位介绍信，寄往山西省、太原市山西医学院（邮编030001）生化教研室刘德文收。

3、论文经审定选出后于1995年1月发出会议通知，来稿不退，请自留底稿。

4、征文截止日期：1994年12月15日。

会议期间将有脂蛋白、载脂蛋白研究进展的学术报告，同时举行生化仪器，试剂及降脂药品展销，欢迎有关公司及厂家参展，具体事宜请与刘德文教授联系。

电话：0351—2021511—281（办）、549（宅）

中国生化及分子生物学会
脂蛋白专业组

1994. 6