

## 脂质与血液凝固及纤维蛋白溶解的关系

董晓峰 综述 徐也鲁 审核

(上海第二医科大学病理生理学教研室, 上海 200025)

从上一世纪 Rokitsansky 提出血管表面附壁血栓的形成及其后的包裹机化是动脉粥样硬化斑块形成的机理以来,血液凝固一直被认为与这一疾病的发生有着密切的关系。另一方面,以 Virchow 为代表的一些人则认为这一疾病是由于炎症的作用,引起一系列动脉壁内膜的破坏修复,最终导致这些地方的结缔组织细胞及基质的过度增生堆积所致。但以后的研究工作表明,这一疾病是由多种因素共同参与所致,这两种侧重于单一方面的假说显然不能较为全面地阐述这一疾病的确切机理。

本世纪 70 年代后,“损伤—反应”学说渐趋流行。这一学说由 Ross 提出后又先后得到其本人的多次重要的补充和修正。修正后的该学说认为各种因素引起的内皮细胞功能的损伤或内皮完整性的破坏,引起单核细胞、T 淋巴细胞浸润、血小板的粘附,释放多种细胞因子,引起平滑肌细胞的趋化、增殖,最终与巨噬细胞在吞噬脂质后所形成的泡沫细胞一起,促成了纤维斑块的形成<sup>[1]</sup>。

Ross 的学说较为全面地概括了以往在动脉粥样硬化研究领域的成果,认为脂质与血液凝固在该病的发展过程中只是间接地相互作用的两个方面。就目前不少实验室的资料而言,已有不少证据表明,在动脉粥样硬化的发病过程中,脂质的异常与血液高凝倾向的形成之间有着更为直接的密切的联系,这就为人们更深刻、全面、确切地理解动脉粥样硬化的机理提供了某种契机。

鉴于血小板拥有多种生物活性<sup>[1]</sup>,以及内皮细胞对于血管内凝血与纤溶活力调控的重要作用<sup>[2]</sup>,近年来已有不少学者认为它们有可能在动脉粥样硬化病理过程中占有重要地位。本文拟从脂质,包括脂蛋白 a、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)等方面对血小板及内皮细胞对凝血和抗凝作用的影响作一综述。

### 1 脂质与血小板功能的关系

血小板在受到诸如活化的凝血酶等适宜刺激时,可发生变形聚集、释放颗粒等反应。由于血小板 α 颗粒

中含有丰富的血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF-β、TGF-α 等成份,对于平滑肌细胞、单核细胞等具有化学趋化作用,并能刺激平滑肌细胞增生。所以,Ross 在其“损伤—反应”学说中,在内皮细胞损伤后的病理过程中赋予血小板以非常重要的地位<sup>[1]</sup>。事实上血小板对动脉粥样硬化形成的作用并不局限于此。Mendelsohn 等人发现血小板是单核细胞的胆固醇供体,他们证实,在缺乏游离胆固醇来源时,血小板在胶原上聚集后会产生富含胆固醇的脂质颗粒,这些颗粒能被单核巨噬细胞吞噬,并在遇到游离脂肪酸时,这些胆固醇即被酯化,从而诱导泡沫细胞的形成<sup>[3]</sup>。

近年来的一些研究表明,脂质可以直接影响血小板的一些功能。

在人类血小板表面,已证实存在着脂蛋白特异性结合位点<sup>[4,5]</sup>。这一位点与 LDL 的 ApoB/E 受体具有差异,如 LDL 与血小板的结合不需要二价阳离子的参与<sup>[4]</sup>,结合后的 LDL 也不会被血小板内吞和降解<sup>[6]</sup>。从分子量上看,载脂蛋白 B/E 受体为 160 000 d 而血小板的 LDL 受体则为 140 000 d。但这两种受体又有相似之处,两者与 LDL 的结合都有赖于载脂蛋白 B 上精氨酸及赖氨酸残基的存在<sup>[5]</sup>。Koller 等人发现 LDL、HDL 能与血小板表面的精蛋白 II<sub>B</sub>/II<sub>C</sub> 复合物结合<sup>[7]</sup>。但血小板的激活对于 HDL、LDL 的结合没有影响<sup>[4]</sup>。

一般认为血小板内部存在三条信息传递途径,其中两条为活化途径,分别由磷脂酶 C 及磷脂酶 A<sub>2</sub> 介导。一条为抑制途径,由腺苷酸环化酶介导。LDL 已被证实对上述三条途径都有一定的影响。在正常浓度 1 到 2 倍的浓度下(0.7 g · L<sup>-1</sup>)LDL 可能通过刺激磷脂酶 A<sub>2</sub> 途径,增强 ADP 和凝血酶诱导血小板聚集的作用,并刺激释放反应<sup>[5]</sup>。LDL 浓度高于 2.7 g · L<sup>-1</sup>时可以在无需其他血小板激活因素存在下直接引起血小板聚集,这可能是通过 LDL 刺激磷脂酶 C 途径,增高血小板内 Ca<sup>2+</sup> 浓度,活化蛋白激酶 C 而实现的<sup>[6]</sup>。这一方面,氧化低密度脂蛋白的作用似乎比天然 LDL 更明显。此外,LDL 还能抑制腺苷酸环化酶的功能。已往证实,前列环素(PGI<sub>2</sub>)能通过刺激蛋白 G<sub>s</sub> 激活腺苷酸环

化酶而有效地抑制血小板的功能,而目前发现 LDL 却能降低血小板对  $\text{PGI}_2$  的敏感性,这表明它有抑制腺苷酸环化酶与  $\text{PGI}_2$  受体之间的耦联的作用<sup>[6]</sup>。在上述实验中,LDL 往往处于较高的浓度,而 Blook 等人则发现用相对较低浓度的 LDL ( $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 与血小板孵育也能刺激磷脂酶 A<sub>2</sub> 和磷脂酶 C 途径<sup>[8,9]</sup>。

HDL 的不同亚群对血小板功能的影响也有所不同。HDL<sub>3</sub> 在略高于正常浓度水平时能刺激血小板聚集,而 HDL<sub>2</sub> 则相反<sup>[10]</sup>。不同来源的 HDL 成份中 HDL<sub>2</sub> 与 HDL<sub>3</sub> 所占比例不尽相同<sup>[11]</sup>。所以对血小板的作用也显得不一致。此外,HDL 的氧化也能改变天然 HDL 的性能。一些实验证明,天然 HDL 能抑制血小板反应而氧化 HDL 则能促进血小板的聚集<sup>[12]</sup>。

尽管目前已经能找到血小板上脂蛋白结合的受体,但脂蛋白是否通过与血小板上的受体结合而影响血小板的功能尚存在较多的争论。可以认为,脂蛋白并不是简单地仅通过目前已发现的受体介导的机制而是通过更为复杂的机制刺激血小板的反应<sup>[6]</sup>。

## 2 脂质与血液凝固及抗凝作用的关系

蛋白 C 作为一种依赖维生素 K 的酶原可被激活成一种与细胞膜结合的丝氨酸蛋白酶,这一激活过程有赖于细胞表面血栓调节蛋白与活化的凝血酶之间形成复合物。在  $\text{Ca}^{2+}$  的参与下,活化的蛋白 C 与蛋白 S 结合,成倍加速对因子 Va 与 VIIa 的灭活,而且蛋白 C 一经激活后只能缓慢地与蛋白 C 抑制物或  $\alpha_2$  抗胰蛋白酶形成复合物而被灭活。所以蛋白 C 是内皮细胞表面的一个重要的抗凝途径。

但这一系统也无法幸免脂蛋白的影响。Wilson 等人发现氧化 LDL (oxidized LDL, OLDL) 能显著地抑制蛋白 C 的活化。他们证实,随着 OLDL 刺激浓度的上升,蛋白 C 的活化会受到越来越明显的抑制,而且这种抑制作用在不同来源的内皮细胞上的效率也有明显不同。已经证明,OLDL 对动脉壁内皮细胞的作用比静脉壁的更强<sup>[13]</sup>。天然 LDL 与内皮细胞共同孵育后所形成的修饰 LDL 与人工转化的 LDL 相似,也有同样的作用。对清道夫受体的阻滞,并不影响 OLDL 的作用,这表明这一受体并不参与 OLDL 抑制蛋白 C 活化的过程。而且与 OLDL 相反,天然 LDL 及 HDL 能提高蛋白 C 的活化<sup>[13]</sup>。

OLDL 对于蛋白 C 活化抑制的确切机制尚未得到阐明。但我们也许可以通过从蛋白 C 的活化所必须的各个环节中得到某些启示。①OLDL 可能直接氧化血栓调节蛋白或间接地通过其上的氧自由基在基质中生成超氧离子化合物如  $\text{H}_2\text{O}_2$  等氧化血栓调节蛋白,使之

失活。②OLDL 刺激内皮细胞释放某种抑制物,抑制蛋白 C 的活化。目前知道,纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 可在高分子量糖胺聚糖如肝素等的参与下,抑制凝血酶的活性,这就为 OLDL 通过刺激内皮细胞合成分泌 PAI-1<sup>[15,16]</sup>,间接地抑制血栓调节蛋白-凝血酶复合物激活蛋白 C 提供了某种可能性。③LDL 在氧化过程中可能在某些区域形成新的结构以竞争性抑制凝血酶与血栓调节蛋白或蛋白 C 与凝血酶-血栓调节蛋白复合物的结合。④OLDL 能够在转录或翻译水平上抑制内皮细胞对血栓调节蛋白的合成以及随后的分泌,或促进血栓调节蛋白内容的降解。这些猜想需要进一步实验的证明或排除。

在发现 OLDL 抑制蛋白 C 活化的作用的同时,Weis 等人发现相对于天然 LDL,OLDL 还能有效地增强内皮细胞组织因子的表达。清道夫受体的阻滞只能部分阻断 OLDL 的作用,同时天然 LDL 与 HDL 也能部分阻断 OLDL 的作用。由此他们认为 OLDL 可能是通过一种非特异性吸附于内皮细胞表面的方式来刺激组织因子的表达<sup>[17]</sup>。与此相似,Prake 等人发现即使修饰程度较低的仅有部分氧化的 LDL 也能有效地诱导内皮细胞组织因子的表达<sup>[18]</sup>。

近年来一些临床观察及实验室研究相互印证了组织因子在血液凝固链中的重要地位,这就使我们更有理由强调脂质与血液高凝状态的形成有着密切的关系。

Antonov 等人发现,在动脉粥样硬化高发区域的动脉壁所获得的内皮细胞对血栓调节蛋白的表达明显低于低发区域,而且在高发区域内皮细胞上凝血酶原酶的聚集较低发区域更有效。这些发现再次提示血液高凝状态以及血栓的形成与动脉粥样硬化斑块的形成有着密切的关系<sup>[19]</sup>。

## 3 脂质与纤溶的关系

不少临床观察发现高脂蛋白血症、高甘油三酯血症等血脂异常患者的纤溶活性下降,而且高甘油三酯血症患者采用节食方法降低血脂水平后,纤溶活性会得到升高。

与临床研究的发现一致,近年来有一些实验室证实 VLDL、LDL、修饰 LDL 以及  $\text{Lp(a)}$  对内皮细胞表达 PAI-1 的调节有着密切的关系<sup>[15,20,21]</sup>。

Stiko-Rahm 等人发现随着刺激内皮细胞的 VLDL 浓度的升高,细胞释放的 PAI-1 的活性也随之升高<sup>[20]</sup>。这一作用与内皮细胞表面的载脂蛋白 B/E 受体与 VLDL 结合有关。当 VLDL 因受到过度氧化而使载脂

蛋白 B 降解后, VLDL 不能再与载脂蛋白 B/E 受体结合时, 其刺激内皮细胞释放 PAI-1 的能力就会大大地降低。采用不同来源的 VLDL 试验证明, 高甘油三酯血症患者的 VLDL 比正常人的 VLDL 能更有效地刺激 PAI-1 的活性, 这一结果与临床上所发现的心肌梗塞患者的甘油三酯水平与 t-PA 抑制物水平高度正相关的现象相一致。VLDL 作用的这种差异可能与高甘油三酯血症的 VLDL 含有载脂蛋白 E 有关, 因为载脂蛋白 E 相对于载脂蛋白 B 对载脂蛋白 B/E 受体具有更高的亲和力<sup>[20]</sup>。

LDL 虽然对内皮细胞的作用途径可能与 VLDL 有所不同, 但也具有增强其合成分泌 PAI-1 的作用。Latron 等人发现 LDL 对内皮细胞分泌 PAI-1 的作用。Latron 等人发现 LDL 对内皮细胞分泌 PAI-1 的刺激剂量依赖性, 放线菌素 D、亚胺环己酮能阻断这一作用表明 LDL 是通过增加蛋白质合成这一环节来增强内皮细胞的 PAI-1 活性的。相比之下, 天然 LDL 没有刺激 PAI-1 合成与分泌的能力<sup>[18]</sup>。

Tiemoli 等人则发现天然及乙酰化 LDL 通过一种不依赖载脂蛋白 B/E 受体的方式刺激内皮细胞选择性地增加 PAI-1 的合成, 随着 LDL 浓度的增加内皮细胞所释放的 PAI-1 也相应地增加, 但乙酰 LDL 刺激内皮细胞的能力比天然 LDL 强<sup>[19]</sup>。天然 LDL 对 PAI-1 活性的表达, 不同实验室的结果尚不一致, 这可能与天然 LDL 在与内皮细胞孵育过程中被不同程度地氧化有关, 因为内皮细胞也能氧化 LDL。不同来源的 LDL 其成份的微小差异有可能对其刺激 PAI-1 合成的能力有所影响<sup>[15]</sup>。此外, 一些人也发现过度氧化的 LDL 反而能抑制甚至逆转内皮细胞选择性增加 PAI-1 合成的能力<sup>[15, 16, 20]</sup>。

对于 LDL 的作用机制, Latron 等人曾推测可能与清道夫受体有关<sup>[18]</sup>, 而 Tiemoli 等人则推测与细胞内磷酸肌醇或  $Ca^{2+}$  浓度, 或两者浓度均发生改变有关<sup>[19]</sup>。最近发现 LDL 能有效地诱导内皮细胞内游离花生四烯酸的升高, 同时伴有磷脂酰肌醇的降低, 磷脂酶抑制剂能完全抑制 LDL 诱导的三磷酸肌醇的降解, 花生四烯酸的释放和 PAI-1 的分泌, 这一结果提示磷脂酶  $A_2$  水解细胞膜三磷酸肌醇可能是 LDL 作用的机理<sup>[21]</sup>。以往也有资料显示, LDL 能诱导鼠血管平滑肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度、三磷酸肌醇浓度和甘油三酯浓度的升高<sup>[22]</sup>。在缺乏 LDL 受体的成纤维细胞上 LDL 也有相似的作用<sup>[23]</sup>。这些资料又进一步提示了修饰 LDL 可能是与内皮细胞膜非特异性结合后, 通过磷脂酶  $A_2$  途径使 PAI-1 合成和释放的。

脂质除了可直接刺激内皮细胞合成释放 PAI-1 外, 本身还能作为内毒素载体, 促进内皮细胞摄取内毒素, 从而使内皮细胞增加对 PAI-1 的合成与分泌。

目前尽管已有不少研究者发现了 LDL、VLDL 对 PAI-1 的影响, 但尚未发现它们对 t-PA 的影响。

自从 Lp(a) 在六十年代被发现以来, Lp(a) 对纤溶的影响日益受到重视。同时流行病学研究也表明, Lp(a) 与动脉粥样硬化性心血管系统疾病的发生有着密切的关系<sup>[24]</sup>。

目前认为 Lp(a) 之所以为纤溶活力有关是与它的分子结构分不开的。近年发现 Lp(a) 是由 LDL 通过其中的载脂蛋白  $B_{100}$  成份与另一种高度糖基化的糖蛋白载脂蛋白(a)借二硫键相连而成。基因定位发现, 载脂蛋白(a)在第 6 号染色体长臂上与纤溶酶原基因邻接。cDNA 克隆测序也表明载脂蛋白(a)与纤溶酶原之间有 75%~90% 的同源性, 前者含有一个结构区与后者的丝氨酸蛋白酶活性位点所在的区域结构相似, 有 37 个成组排列的结构区与后者的 kringle 4 的结构有 80% 的同源性, 还有一个结构区与后者的 kringle 5 结构相似。

由于载脂蛋白(a)的大多数结构区与纤溶酶原的 kringle 4 结构相似, 而后者的这一结构区又与结合纤维蛋白原的功能有关, 因此 Lp(a) 有可能在纤维蛋白上竞争纤溶酶原的结合位点, 从而抑制其被活化成纤溶酶的效率, 这一点已由 Loscalzo 等人证实<sup>[25]</sup>。目前已知, 当 t-PA 与纤溶酶原同时结合于纤维蛋白上时, t-PA 催化激活纤溶酶原的能力会大大地提高<sup>[26]</sup>, 而 Lp(a) 却能有效地竞争它们在纤维蛋白上的结合位点, 从而剥夺了纤维蛋白所提供的有利于它们两者之间发生催化反应的环境<sup>[25, 27]</sup>。

但是载脂蛋白(a)只是 Lp(a) 降低 t-PA 催化纤溶酶形成效率的原因的一部分。抗载脂蛋白  $B_{100}$  上不同位点的单抗试验表明, 载脂蛋白  $B_{100}$  上能被载脂蛋白 B/E 受体所识别的结构区同样也能与 t-PA 上的活性位点结合<sup>[27]</sup>。由此看来 Lp(a) 的载脂蛋白  $B_{100}$  成份可能参与了对 t-PA 活性直接的抑制作用。

除纤维蛋白外, 细胞表面也能结合纤溶酶原。结合于细胞表面的纤溶酶原能被 t-PA 水解, 释放出其中 76 个氨基酸组成的小肽, 由原来的谷一纤溶酶原转变成赖一纤溶酶原, 这样就使纤溶酶原对纤维蛋白及内皮细胞表面受体的亲和力提高, 以使它们能在这些表面上较为牢固地附着, 从而有利于 t-PA 将它们彻底活化成纤溶酶<sup>[28, 29]</sup>。Nachman 等人证实, Lp(a) 能有效地竞争纤溶酶原在内皮细胞上的结合位点, 并抑制纤溶酶

在内皮细胞表面的生成<sup>[29]</sup>。他们的资料表明,在Lp(a)存在时,内皮细胞表面生成纤溶酶的能力下降近90%,这一作用与载脂蛋白(a)直接结合于内皮细胞上有关,而且载脂蛋白(a)对内皮细胞上纤溶酶原结合受体的亲和力并不逊色于纤溶酶原本身。其他小组的一些研究也表明,Lp(a)不仅能在内皮细胞上,而且还能在血小板、单核细胞等表面发挥同样的作用。

除上面已提出的Lp(a)对纤溶影响的三个方面:①与纤维蛋白的结合,抑制t-PA在其上活化纤溶酶原的作用;②与细胞表面纤溶酶原受体结合抑制纤溶酶在内皮细胞表面的激活;③通过载脂蛋白B<sub>100</sub>直接与t-PA活性位点结合抑制其活性外,还能选择性地使转录水平上增强PAI-1的合成及随后的分泌,且这一作用对内皮细胞具有特异性<sup>[30]</sup>。作为一种特殊的修饰LDL,Lp(a)在这一点上又体现了其他一些修饰脂蛋白的某种共性。

综上所述,在脂质及其代谢过程中,至少有几点是应该引起人们十分重视的:①脂质LDL在增加血小板对其激活因素的敏感性的同时,也降低了其对抑制物的敏感性;②动脉粥样硬化高发区域的动脉内皮细胞的抗凝活性降低,而修饰LDL可能在其中起了一定的作用;③流行病学研究所发现的与动脉粥样硬化发生有密切关系的一些脂质如VLDL、修饰LDL等尤其是Lp(a)已被证明同时也能抑制内皮细胞的纤溶活性的表达。

以上三点不仅强烈地提示了脂质与体内高凝状态的形成和维持有着不可分割的关系,而且也强调了高凝、低抗凝、低纤溶的内环境的形成可能是动脉粥样硬化形成过程中的一个重要的环节和因素。

## 参考文献

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**:801~809.
- 徐也鲁. 血管内皮细胞生物学. 血栓与止血: P112~8.
- Mendelsohn ME, et al. Role of platelets in cholesterol ester formation by U-937 cell. *J Clin Invest*, 1988; **81**:62~68.
- Curtiss LK, et al. Interaction of plasma lipoproteins with human platelets. *Blood*, 1984, **64**:365~374.
- Aviram M, et al. Low density lipoprotein binding to human platelets; role of charge and of specific amino acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981, **99**:308~318.
- Surya H, et al. The influence of lipoproteins on blood platelets. *Am Heart J*, 1993, **125**:272~275.
- Koller E, et al. Purification and identification of the lipoprotein-binding proteins from human blood platelet membrane. *J Biol Chem*, 1989, **264**:12 412~12 418.
- Blook LH, et al. Low density lipoproteins cause general cellular activation with increased phosphatidylinositol turnover and lipoprotein catabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85**:885~889.
- Knorr M, et al. Rapid activation of human platelets by low concentration of LDL via phosphatidylinositol cycle. *Eur J Biochem*, 1988, **172**:753~759.
- Desai K, et al. Binding of apoE-rich high density lipoprotein particles by saturable sites on human blood platelets inhibits agonist induced platelet aggregation. *J Lipid Res*, 1989, **30**:831~840.
- Krauss RM. Regulation of high density lipoprotein levels. *Med Clin North Am*. 1982, **66**:403~430.
- Dunn RC, et al. Low density lipoprotein increase intracellular calcium in aequorin-loaded platelets. *Pebs Lett*, 1988, **238**:357~360.
- Wilson BD, et al. Regulation of endothelial cell protein C activation by native and oxidized low density lipoprotein. *Semin Thromb Hemost*, 1992, **18**:11~17.
- Gebbink RK, et al. Specific glycosaminoglycans support the inhibition of thrombin by plasminogen activator inhibitor-1. *Biochemistry*, 1993, **32**:1 675~1 680.
- Tremoli E, et al. Increased synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 by cultured human endothelial cells exposed to native and modified LDLs. An LDL receptor-independent phenomenon. *Arterioscl Thromb*, 1993, **13**:338~346.
- Latron Y, et al. Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by endothelial cells. *Arterioscl Thromb*, 1991, **11**:1821~1829.
- Weis JR, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases cultured human endothelial cell tissue factor activity and reduces protein C activation. *FASEB J*, 1991, **5**:2 459~2 465.
- Drake TA, et al. Minimally oxidized low-density lipoprotein induces tissue factor expression in cultured human endothelial cell. *Am J Pathol* 1991, **138**:601~607.
- Antonov AS, et al. Prothrombotic phenotype diversity of human aortic endothelial cells in culture. *Thromb Res*, 1992, **67**:135~145.
- Stiko-Rahm A, et al. Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**:1 067~1 073.
- Chautan M, et al. Phosphatidylinositol turnover during

stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 secretion induced by oxidized low density lipoproteins in human endothelial cells. *J Lipid Res*, 1993, **34**:101~110.

22 Scott-Burden T, et al. Induction of growth-related metabolism in human vascular smooth muscle cells by low density lipoproteins. *J Biol Chem*, 1989, **264**: 12 582~12 589.

23 Sachinidis A, et al. Low density lipoprotein elevates intracellular calcium and pH in vascular smooth muscle cells and fibroblasts without mediation of LDL receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, **167**: 353~359.

24 Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science*, 1989, **246**: 904

25 Loscalzo J, et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**: 240~245.

26 Hoylaerts M, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator; role of fibrin. *J Biol Chem*, 1982, **257**: 2912~2919.

27 Simon DI, et al. Tissue-type plasminogen activator binds to and is inhibited by lipoprotein (a) and low-density lipoprotein. *Biochemistry*, 1991, **30**: 6 671~6 677.

28 Hajar KA, et al. Endothelial cell-mediated conversion of gluplasminogen to lys-plasminogen: Further evidence for assembly of fibrinolytic proteins on endothelial cells. *J Clin Invest*, 1988, **82**: 1769.

29 Nachman RL. Thrombosis and atherogenesis; molecular connections. *Blood*, 1992, **79**: 1 897~1 906.

30 Etingin O, et al. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *J Biol Chem*, 1991, **266**: 2 459.

(本文 1994-01-09 收到)

1995 年中国病理生理学会活动计划

会 议 名 称	时 间	地 点	人 数	联 系 人
1. 中国病理生理学会第 6 届全国代表大会暨学术交流大会	1995 年 10 月 10 日—13 日	大连	250—400	钱振超, 大连医学院 病理生理教研室 (116023)
2. 中国科协第二届青年学术年会卫星会	1995 年 10 月 10 日—13 日	大连		
3. 首届中日双边病理生理学术会议	1995 年 10 月 10 日—12 日	大连		
4. 中国病理生理学会第 6 届第一次理事会及常务理事会议	1995 年 10 月 10 日—13 日			
5. 中国病理生理杂志编辑委员会	1995 年 10 月 10 日—13 日			
6. 动脉粥样硬化专业委员会第 4 次学术讨论会	1995 年 7 月	张家界	80~110 人	涂玉林, 衡阳医学院 科研处, 湖南衡阳, 421001
7. 动物病理生理专业委员会第 3 次代表大会暨第 7 次学术会议	1995 年 8 月 或 9 月	苏州或 扬州	50—80 人	郑世民, 哈尔滨市东北 农业大学动物医学系 (150030)
8. 首届海峡两岸心血管科学研讨会(中国生理, 药理, 病理生理学会联合举办)	1995 年 10 月 25 日—28 日	北京	200—250 人	陆榴娟, 北京医科大学 中国病理生理学会 办公室(100083)