

趋化因子在动脉壁内细胞之间相互调控中的作用

邓 仲 端

(同济医科大学病理学教研室, 武汉 430030)

摘要 血液单核细胞、动脉中膜平滑肌细胞及淋巴细胞等迁入动脉内膜是动脉粥样硬化发生的重要事件。这些细胞迁入内膜受许多趋化因子及其它细胞因子的调控,而这些细胞因子是由动脉壁内的细胞,包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞及血小板等所分泌。本文着重介绍主要的趋化因子的产生、结构及生物学功能,以说明其在动脉壁细胞之间相互调控中的作用。

关键词 趋化因子; 动脉粥样硬化

众所周知,血液单核细胞(MC)迁入动脉内皮下间隙是动脉粥样硬化的最早事件,而中膜平滑肌细胞(SMC)迁入内膜和增殖,逐渐成为动脉粥样硬化斑块的主要细胞成分。单核细胞迁入内膜后被激活,并分化为巨噬细胞(MP)。MP及SMC摄取脂质,成为MP源性和SMC源性泡沫细胞,而SMC又能分泌细胞外基质,参与斑块纤维化及纤维帽的形成。斑块中还有T淋巴细胞^[1],特别是在粥样斑块处的外膜可见到新生毛细血管、纤维化及淋巴细胞浸润。Parums^[2]报道440例尸检,其中92%有某种程度的外膜炎,此种病变被称为慢性主动脉周围炎(chronic periaortitis),是一种自身免疫过程,其抗原可能是斑块内的类蜡(ceroid)及脂质过氧化物^[3]。Trillo^[4]报道,在非洲绿猴实验性动脉粥样硬化的脂纹病变中含有粒细胞,包括中性白细胞、肥大细胞和嗜碱性及嗜酸性白细胞。因此,Rayer(1823)及Virchow(1856)关于动脉粥样硬化是炎症过程的观点现在又重新被强调。近年研究表明,动脉壁内的细胞通过分泌趋化因子、生长因子以及其它细胞因子而相互调控,在动脉粥样硬化的发生、发展中起着极其重要的作用。这一领域的研究近来已获得较大的进展。本文着重介绍趋化因子在动脉壁内细胞间调控中的作用,以供参考。

1 趋化因子的分类

近年研究发现趋化性细胞因子家族(family of chemotactic cytokine),现称趋化因子(chemokine),是由一些结构上分子量相对较低的蛋白质组成,亦称前

炎性蛋白质。其标志是含有4个保守的半胱氨酸残基。人类的趋化因子基因分别定位于第4号和第17号染色体上。依最前面的2个半胱氨酸是否相邻可将趋化因子分为2个亚家族^[5,6]。①C-C型趋化因子。此型趋化因子的最前面2个保守的半胱氨酸相邻。其基因结构以含有3个外显子/2个内含子为特点。本型趋化因子的氨基酸序列均有不同程度的相同(表1)。属于此型的有:单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、MCP-2、MCP-3、巨噬细胞炎性蛋白1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、MIP-1 β 、RNATES(regulated on activation, normol T expressed and secreted)及I-309。②C-X-C型趋化因子。此型趋化因子在其最前面2个保守的半胱氨酸之间插入一个不同的氨基酸。其基因结构以含有4个外显子/3个内含子为特点。属于此型的有:MIP-2、中性白细胞趋化蛋白1(NAP-1, 亦称粒细胞趋化蛋白1, granulocyte chemotactic protein 1, GCP-1, 白细胞介素8, IL-8或T细胞趋化因子)、GCP-2、 γ 干扰素诱导蛋白(γ -interferon-induced protein, γ IP-10)、黑色素瘤生长刺激活性蛋白(melanoma growth stimulatory activity, MGSA/GRO)及血小板因子4(PF)^[6,7]

2 C-C型趋化因子

2.1 单核细胞趋化蛋白

现已知,单核细胞趋化蛋白(MCP)共有三种,即MCP-1、MCP-2及MCP-3。MCP-1最早被发现,可由多种细胞产生,包括单核/巨噬细胞、内皮细胞(EC)、SMC、纤维母细胞、角质细胞^[5]、胶质瘤细胞系U-1051^[8]及人类MG-63骨肉瘤细胞^[9]。核苷酸序列分析与纯化的MCP-1氨基酸序列比较表明,其cDNA的开放阅读框(open reading frame)编码一种含99个氨基酸残基的蛋白质,其后76个氨基酸残基即为纯MCP-1,其前面23个氨基酸残基具疏水性,是典型的信号肽^[8]。近年研究表明,从人类GM-63骨肉瘤细胞分离所得的MCP有许多相似之处,从cDNA序列推断,这些蛋白质的一级结构中,MCP-3的氨基酸序列与MCP-1和MCP-2分别有71%和58%相同,不同种

属动物的 MCP 与人类的亦有不同程度的相似(表 2)^[10]。据 Minty 等^[11]研究, MCP-3 蛋白的氨基酸序列有 74% 与 MCP-1 相同, 与 MCP-1 不同的是, 分泌出来的 MCP-3 蛋白是糖基化的。而且二者的 mRNA 3' 非编码区差别较大(44%), 因而得以制备特异的 cDNA 探针, 并提示这两种基因在进化上相隔较远。虽然三种

MCP 均为亲肝素性(可用肝素琼脂糖柱层析进行纯化), 但可用阳离子交换固相液相色谱法及反相高效液相色谱法将三者分开。MCP-1、MCP-2 及 MCP-3 的分子量分别为 10、7.5 及 11 kDa; 三者均为 NH₂ 末端阻断的蛋白质^[9, 10]。

表 1 C-C 型趋化因子

类别	来 源	氨基酸序列与 MIP-1 α 相同的百分率(%)	主要生物学功能
MCP-1	单核细胞、EC、SMC、纤维母细胞、角质细胞、胶质瘤细胞系、MG-63 骨肉瘤细胞	39	单核细胞趋化作用及激活肿瘤抑制 嗜碱性白细胞组织胺释放
MCP-2	MG-63 骨肉瘤细胞	40	单核细胞趋化作用
MCP-3	MG-63 骨肉瘤细胞、单核细胞	34	单核细胞、嗜碱性及嗜酸白细胞趋化作用 嗜碱性白细胞组织胺释放
MIP-1 α	单核/巨噬细胞、B 及 T 淋巴细胞、肥大细胞、纤维母细胞	100	中性白细胞、单核细胞趋化作用 较弱的嗜酸性白细胞趋化作用 嗜酸性白细胞阳离子蛋白释放
MIP-1 β	单核细胞、B 及 T 淋巴细胞	67	抑制 MIP-1 α 对单核细胞、粒细胞及记忆 T 细胞的趋化作用
RANTES	T 淋巴细胞、血小板	46	单核细胞、记忆 T 细胞及嗜酸性白细胞趋化作用 嗜碱性白细胞组织胺释放 嗜酸性白细胞阳离子蛋白释放

表 2 不同动物的单核细胞趋化蛋白氨基酸序列与人类的比较(氨基酸相同的%)

类 别	人 MCP-1	人 MCP-2	人 MCP-3
人 MCP-1	100	62	71
人 MCP-2	62	100	58
人 MCP-3	71	58	100
鼠 MCP/JE	55	53	53
大鼠 MCP-1	51	43	47
兔 MCP-1	75	51	63
牛 MCP-1	72	51	64

三种 MCP 的生物学功能亦颇为相似。用微孔滤膜和 Boyden 小室进行趋化试验表明, 三种 MCP 对单核细胞均有趋化活性, 但对中性白细胞则否。近来, Dahinden 等^[12]报道, MCP-3 对嗜碱性及嗜酸性白细胞

均有趋化作用, 并引起嗜碱性白细胞组织胺释放。而且, MCP-1 可刺激单核细胞胞浆游离钙浓度(cytosolic free calcium concentration, $[Ca^{2+}]_i$)升高, 其机制为细胞外 Ca^{2+} 内流, 而非细胞内 Ca^{2+} 释放^[13]。此外, 其它 C-C 型趋化因子(MCP-3、RANTES 和 MIP-1 α)亦能刺激 $[Ca^{2+}]_i$ 升高^[14]。Yoshimura 和 Leonard^[15]证明, 用 ¹²⁵I 标记的 MCP-1 可与单核细胞结合, 但不与中性白细胞和淋巴细胞结合。Scatchard 图分析显示, 平均每个单核细胞至少有 $1\ 700 \pm 600$ 个结合位点, 其 Kd 值为 $1.9 \pm 0.2\ \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 说明单核细胞表面存在高亲和性受体。

关于 MCP-1 在各种细胞的表达已有许多报道。Strieter 等^[16]报道, 脂多糖(LPS)、白细胞介素 1(IL-1)或肿瘤坏死因子(TNF)可诱导 EC 的 MCP-1 mRNA 表达。Cushing 等^[17]的研究表明, EC、SMC 均表达 MCP-1 mRNA, 当暴露于氧化 LDL(oxLDL)后, MCP-1

mRNA 的表达水平升高 2~3 倍, Sica 等^[11]亦报道, IL-1 不但能促进培养的人 EC 产生大量 MCP-1, 而且 Northern blot 分析证明, 人 EC 暴露于 IL-1 后可表达高水平的 MCP-1 mRNA. Rollins 和 Pober^[12]报道, IL-4 可诱导培养的人 EC 表达 MCP-1 mRNA 增加。再者, EC 暴露于 IL-4 后可引起其合成和分泌 MCP-1/IE 蛋白。近来, 阮秋蓉等^[20]用 γ^{32} P-末端标记寡核苷酸探针进行斑点杂交证明, 培养的兔动脉 MCP-1 mRNA, 并在暴露于 OLDL、VLDL 及 OVLDL 后, 其 MCP-1 mRNA 的表达分别增加 11 倍、6 倍和 20 倍。Minty 等^[11]的研究表明, 外周血单核细胞可表达 MCP-1 和 MCP-3, 而且前者是后者的 2~4 倍。经 IL-4 及 TNF 刺激后, 纤维母细胞及星形细胞系可表达高水平的 MCP-1 mRNA, 而仅表达低水平的 MCP-3 mRNA, 可见 MCP-3 的细胞来源较 MCP-1 局限。LPS 并不一定能诱导 MCP-1 和 MCP-3 mRNA 的表达, 在有些实验则降低二者 mRNA 水平, 而同时升高 IL-6 和 TNF- α mRNA 水平。INF- γ 虽不诱导 IL-6 mRNA 表达, 但可使 MC 的 MCP-1 及 MCP-3 mRNA 水平升高。植物凝集素 P (PHA-P) 亦可诱导二者表达增加, 但大多数情况下, IL-13 使二者表达减少。所以, 在 MC 中 MCP-1 和 MCP-3 mRNA 同等地被调节。Colotta 等^[21]的研究证明, 人外周血 MC 暴露于细菌 LPS 后可表达高水平 MCP 转录。经 LPS 刺激的 MC 释放单核细胞趋化因子, 并被抗 MCP 抗体所抑制。IL-1、TNF、INF- γ 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等亦可诱导 MC 的 MCP 基因表达, 并可被蛋白质合成抑制物亚胺环乙酮 (cycloheximide) 所抑制。最近, 王国平等^[22]用 Slot blot 分析证明, 兔腹腔巨噬细胞可表达 MCP-1 mRNA, 并在暴露于 OLDL 及 OVLDL 24 小时后可分别使其表达升高 6 倍和 7.7 倍。

MCP-1 在动脉粥样硬化病变中的表达亦受到重视。Nelken 等^[23]用原位杂交法检测 10 条正常动脉及 14 条病变动脉, 结果显示, 正常动脉中极少细胞表达 MCP-1 mRNA, 而在机化血栓内 33%、斑块坏死灶边缘富含 MP 区内 24%、纤维帽 8%、坏死脂质核心 5% 的细胞表达 MCP-1 mRNA。Yla-Herttuala 等^[24]用 Northern blot 分析证明, 可从兔动脉粥样硬化病变中分离得 MCP-1 mRNA, 但从正常动脉的内、中膜则否; 从兔动脉病变的 MP 源性泡沫细胞可分离出 MCP-1 mRNA, 而同一动物的肺泡巨噬细胞则不表达 MCP-1 mRNA。再者, 用原位杂交法证明, 人和兔动脉粥样硬化病变的富含巨噬细胞区内可检测出 MCP-1 mRNA, 而病变下中膜 SMC 和正常动脉则否。Yu 等^[25]报道,

在食饵性高胆固醇血症的灵长类模型的动脉 MCP-1 mRNA 表达水平升高, 而正常动脉表达极少。Takeya 等^[26]用抗 MCP-1 单克隆抗体检测人动脉粥样硬化病变, 结果表明, 在弥漫性增厚内膜病变中, EC 及散在于增厚内膜中的 MP 均被着染; 在脂纹中除 EC 被着染外, 内膜下的 MP 呈强阳性反应; 在粥样斑块中, 内皮下 MP 被着染, 但 EC 仅呈弱阳性反应, 斑块内的一些 SMC 亦呈阳性反应。可见在不同时期的动脉粥样硬化病变中, 各种细胞成分对 MCP-1 抗体反应不同。综上所述, MCP-1 在动脉粥样硬化发生中起着重要作用。

2.2 MIP-1 和 RANTES

据报道, 巨噬细胞经内毒素刺激后能产生 MIP-1, 从小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 的条件培养基中纯化得 MIP-1 α 及 MIP-1 β 。鼠 MIP-1 的分子量为 8KDa。Widmer 等^[27]对 MIP-2、MIP-1 α 和 MIP-1 β 进行基因克隆的分离和排序研究, 结果表明, 鼠 (mu) MIP-1 β 的基因克隆显示出典型的 3 个外显子/2 个内含子结构。MIP-1 可引起小鼠皮下以中性白细胞浸润为特点的局部炎症反应。给兔皮肤造成气囊, 向其内注射 MIP-1, 可引起中性白细胞快速渗出, 继之有单核细胞浸润。体外研究证明, 鼠 MIP-1 对人中性白细胞有弱趋化活性。Rot 等^[28]检查了 4 种 C-C 型趋化因子, 结果表明, RANTES 对正常人嗜酸性白细胞有很强的趋化活性, MIP-1 α 亦可引起嗜酸性白细胞迁移, 但较弱。RANTES 和 MIP-1 α 能诱导经细胞松弛素 B (cytochalasin B) 处理的嗜酸性白细胞阳离子蛋白的释放, 但不促进其白三烯 C₄ (LTC₄) 的形成。这两种趋化因子均促进嗜酸性白细胞一时性胞浆游离钙浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 升高。然而, MCP-1 和 MIP-1 β 并不激活嗜酸性白细胞功能。据 Kuna 等^[29]报道, RANTES 不仅对 MC 及记忆/辅助 T 细胞有趋化活性, 并能引起嗜碱性白细胞组织胺释放。RANTES 亦可激活嗜碱性白细胞, 并可被抗 RANTES 多克隆抗体所抑制。Martin 和 Dorfi^[30]报道, 前列腺素 E₁ (PGE₁) 可抑制 LPS 诱导的 JE、MIP-1 α 及 MIP-1 β 的 mRNA 表达, 此抑制部分依赖于信号传递的 cAMP 介导途径。将 IFN- γ 或 PMA 加于 MP 培养液温育后可诱导 JE、MIP-1 α 及 MIP-1 β mRNA 表达。而且, IFN- γ 诱导 JE mRNA 表达比诱导 MIP-1 基因表达强得多。Bischoff 等^[31]的研究表明, MCP-1、RANTES 及 MIP-1 α 均为嗜碱性白细胞的促效物, 能诱导其 $[Ca^{2+}]_i$ 的快速升高、组织胺及硫化白三烯 (sulfoxide-leukotrienes) 释放及趋化作用。MCP-1 是最强的释放刺激物, 也是仅有的、能引起嗜碱性白细胞胞吐 (exocytosis) 的趋化因子。RANTES 对嗜碱性白细胞的

趋化作用最强,但对其释放作用仅为中等强度。MIP-1 α 的趋化作用和释放作用较弱,但其有效浓度显著低于MCP-1和RANTES。正常密度的人嗜酸性白细胞对RANTES和MIP-1 α 有相似的反应,但对MCP-1和MIP-1 β 则不起反应。除MIP-1 β 外,所有C-C型趋化因子均可引起嗜碱性白细胞的[Ca²⁺]_i快速及一时性升高,并认为它们激活碱性白细胞是通过G蛋白结合受体的。此外,MIP-1 α 和RANTES亦可引起中性白细胞一时性[Ca²⁺]_i升高,并可被交叉及特异脱敏,提示其有共同的受体^[5]。

3 C-X-C型趋化因子

3.1 MIP-2

MP经内毒素刺激后可分泌MIP-2。与MIP-1相反,MIP-2具肝素亲和性,是一种碱性蛋白质。纯化的MIP-2是一条单链,分子量约为6 kDa。鼠(mu)MIP-2基因克隆显示典型的4个外显子/3个内含子结构,与PF₃及 β -凝血酶球蛋白(β -thromboglobulin)同属C-X-C型趋化因子家族。在人体与muMIP-2的相同物是在生长调节蛋白(growth-regulated protein, GRP),该蛋白可由纤维母细胞、人恶性黑色素瘤细胞系、肾癌及前列腺癌产生。体外研究证明,muMIP-2对中性白细胞有很强的趋化活性^[7]。MIP-2能竞争地与IL-8受体结合,说明二者的相似性。PF₃由血小板 α 颗粒释放而来,分子量7.8 kDa,等电点7.6,对肝素有高亲和性。PF₃对中性白细胞和MC均有趋化活性。

3.2 NAP-1

NAP-1亦称IL-8或GCP-1,其cDNA含1.6 kb,其基因亦含4个外显子和3个内含子,伴有单个“CAT”和“TATA”样结构。成熟蛋白的分子量为7~8 kDa,由其含99个氨基酸前体物而来的信号肽裂解而分泌出来。NAP-1除可由LPS激活的外周血MC产生之外,尚可由T淋巴细胞、纤维母细胞、角质细胞和EC产生,体外及体内研究证明,NAP-1对淋巴细胞和中性白细胞均有趋化活性^[32]。

3.3 GCP-2

GCP-2是由Proost等^[6]新近分离所得的C-X-C型趋化因子,除从人骨肉瘤细胞分离之外,还可从牛的肾肿瘤细胞提取之。人与牛GCP-2氨基酸有67%相似,但二者的序列与IL-8却不甚相似,放射免疫试验表明,人的GCP-2与IL-8无交叉反应。人和牛的GCP-2为特异性粒细胞趋化因子,对人MC无趋化活性。此外,二者均可引起中性粒细胞明胶酶B的释放。

4 平滑肌细胞趋化因子

迄今为止,对SMC迁移的报道甚少。Nakao等^[33]

用微孔滤膜及Boyden小室研究花生四烯酸衍生物对大鼠主动脉SMC的趋化活性。结果表明,12-羟二十碳四烯酸(12-L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid, 12-HETE)对SMC有很强的趋化活性,15-HETE次之,而5-HETE和甲酰-甲硫氨酰-亮氨酸-苯丙氨酸(N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, F-Met-Leu-Phe)则无趋化活性。由于12-HETE的生物合成是在血小板及巨噬细胞内从花生四烯酸经12-脂氧合酶途径完成,而15-HETE则是在粒细胞内经15-脂氧合酶途径完成,提示这些细胞在动脉粥样硬化的早期病变中起重要作用。Nomoto等^[34]报道,IL-1、LTB₄、PDGF及兔背部皮下人工造成气囊内的炎性渗出物均可引起SMC迁移,并可被钙拮抗剂nifedipine所抑制。邓仲端等^[35,36]报道,兔腹腔MP及SMC的条件培养基均对SMC有趋化活性。二者均为耐热性,加热至80℃,30 min和经透析,其趋化活性仍然存在,但胰蛋白酶可使之失活,提示MP和SMC产生的趋化因子是蛋白质。Koyama等^[37]证明,培养的大鼠及兔主动脉SMC能分泌一种强有力的SMC趋化因子,称为SMC源性趋化因子(SMC-derived migration factor, SDMF)。这种趋化因子对SMC的趋化活性比PDGF高2~8倍。加热至100℃,10 min或用胰蛋白酶均可使之失活,但以巯基乙醇处理或经透析仍保持其趋化活性。近来,Koyama等^[38]对SDMF进行了纯化,并经SDS-PAGE测得其分子量为58 kDa,经巯基乙醇还原后分子量仅轻微减少至53 kDa。等电聚焦显示其等电点(PI)为10,是一种碱性蛋白质。实验证明,纯化的SDMF对大鼠SMC有强的趋化作用,呈剂量依赖关系,其活性强度是PDGF-BB的4倍。反之,SDMF不引起EC迁移,亦不引起SMC增殖。

5 结束语

动脉壁内细胞之间的相互调控在动脉粥样硬化的发生、发展中起着极其重要的作用,而且这种调控是通过这些细胞分泌趋化因子、生长因子及其它细胞因子而实现的。诸多趋化因子中,以MCP-1研究最多,而其它趋化因子,如MCP-2、MCP-3、MIP-1 α 及RANTES,以及SMC趋化因子虽有一些报道,但从动脉粥样硬化发病机制的角度去研究的不多。展望未来,这一领域将发展成为研究的热点。

参考文献

- 1 Schwartz CJ, et al. *Clin Cardiol*, 1991, 14 (suppl 1): 1~16.
- 2 Parums DV. *Histopathology*, 1990, 16(5): 423~431.

- 3 Parums DV. *Atherosclerosis*, 1986, **61**(2): 117~123.
- 4 Trillo AA. *Atherosclerosis*, 1982, **43**(2,3): 259~275.
- 5 Gao JL, et al. *J Exp Med*, 1993, **177**(5): 1 421~27.
- 6 Proost P. *Biochemistry*, 1993, **32** (38): 10 170~77.
- 7 Gronenborn AM, Clore GM. *Protein Engin*, 1991, **4**(3): 263~269.
- 8 Yoshimura T, et al. *FEBS-Lett*, 1989, **244**(2): 487~493.
- 9 Van Damme J, et al. *J Exp Med*, 1992, **176**(1): 59~65.
- 10 Opdenakker G, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **191**(2): 535~542.
- 11 Minty A, et al. *Eur Cytokine Netw*, 1993, **4**(2): 99~110
- 12 Dahinden CA, et al. *J Exp Med*, 1994, **179**(2): 751~756.
- 13 Rollins BJ, et al. *Blood*, 1991, **78**(4): 1 112~16.
- 14 Sozzani S, et al. *J Immunol*, 1993, **150**(4): 1 544~53.
- 15 Yoshimura T, Leonard EJ. *J Immunol*, 1990, **145**(1): 292~297.
- 16 Strieter RM, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, **162**(2): 694~700.
- 17 Cushing SD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87** (13): 5 134~38.
- 18 Sica A, et al. *J Immunol*, 1990, **144**(8): 3 034~38.
- 19 Rollins BJ, Pober JS. *Am J Pathol*, 1991, **138**(6): 1 315~19.
- 20 Ruan QR, et al. *Chinese Med J*(待发表)
- 21 Colotta F, et al. *J Immunol*, 1992, **148**(3): 760~765.
- 22 王国平, et al. (待发表)
- 23 Nelken NA, et al. *Clin Invest*, 1991, **88**(4): 1 121~27.
- 24 Yla-Herttuala S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88** (12): 5 252~56.
- 25 Yu X, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** (15): 6 953~57.
- 26 Takeya M, et al. *Hum Pathol*, 1993, **24**(5): 534~539.
- 27 Widmer U, et al. *J Immunol*, 1993, **150**(11): 4 996~5 012.
- 28 Rot A, et al. *J Exp Med*, 1992, **176**(6): 1 489~95.
- 29 Kuna P, et al. *J Immunol*, 1992, **149**(2): 636~642.
- 30 Martin CA, Dorf ME. *Cell Immunol*, 1991, **135**(1): 145~158.
- 31 Bischoff SC, et al. *Eur J Immunol*, 1993, **23**(3): 761~767.
- 32 Mukaida N, et al. *J Immunol*, 1989, **143**(4): 1 366~71.
- 33 Nakao J, et al. *Atherosclerosis*, 1982, **44**(3): 339~342.
- 34 Nomoto A, et al. *Atherosclerosis*, 1988, **72**(2,3): 213~219.
- 35 邓仲端, et al. 中华病理学杂志, 1993, **22**(3): 163~165.
- 36 邓仲端, et al. 中国动脉硬化杂志, 1993, **1**(1): 9~12.
- 37 Koyama N, et al. *Atherosclerosis*, 1991, **86**(2,3): 219~226.
- 38 Koyama N, et al. *J Biol Chem*, 1993, **268**(18): 13 301~308.