

氧化修饰脂蛋白与动脉粥样硬化

田庆印 综述

潘其兴 审校

(山东医科大学附属医院心内科, 济南 250012)

摘要 氧化修饰脂蛋白在动脉粥样硬化形成过程中起着十分重要的作用。低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白及脂蛋白(a)经氧化修饰后致动脉粥样硬化作用增强,这可能由于氧化修饰脂蛋白造成内皮细胞损伤、吸引并滞留血液中的单核细胞、促进血管平滑肌细胞增殖并向内膜下迁移以及激活血小板所致。高密度脂蛋白具有抗动脉粥样硬化作用,但经氧化修饰的高密度脂蛋白在体内降解加速并具有致动脉粥样硬化效应。

关键词 脂蛋白类; 动脉粥样硬化

近年来的基础研究表明,氧化修饰的脂蛋白(oxidized lipoprotein)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心脑血管疾病的发生发展有着非常密切的关系。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)经过氧化修饰后致动脉粥样硬化作用增强^[1],因为氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, 氧化型 LDL)既可以被巨噬细胞清道夫受体(scavenger receptor)吞噬形成动脉粥样硬化的早期病变—泡沫细胞,又可以刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖及向内膜迁移,并激活血小板致血栓形成。因此,氧化型 LDL 可能参与动脉粥样硬化发生发展的全过程。最近的研究表明,脂蛋白(a)及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)也可发生氧化修饰,分别形成氧化型脂蛋白(a)和氧化型 VLDL(oxidized VLDL)。氧化型脂蛋白(a)和氧化型 VLDL 与氧化型 LDL 一样具有致动脉粥样硬化效应^[2,3]。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有抗动脉粥样硬化效应,但氧化型 HDL(oxidized HDL)抗动脉粥样硬化效应明显降低。部分研究揭示氧化型 HDL 具有致动脉粥样硬化效应^[4]。本文就近年来关于上述几种氧化修饰的脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用加以比较和阐述。

1 氧化型低密度脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用

1.1 氧化型低密度脂蛋白与血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞的损伤和功能改变是动脉粥样硬化

发生的始动因素。种种材料提示,氧化型 LDL 在内皮细胞损伤中占重要地位^[5]。氧化型 LDL 具有细胞毒性,可使内皮细胞变性、坏死、脱落。Chisolm 等^[6]发现,氧化型 LDL 的细胞毒性作用选择性地作用于细胞循环周期的 S 期,对细胞增殖活跃期的毒性作用强于增殖休止期,加入细胞周期抑制剂 cyochalasin B 可抑制氧化型 LDL 的毒性作用,这可能与氧化型 LDL 中的溶血卵磷脂有关^[7]。国内也有报道^[8],氧化型 LDL 可使培养的人脐静脉内皮细胞的抗氧化酶——谷胱甘肽过氧化物酶活性下降,前列腺素生成减少,而脂过氧化物含量增加,表明氧化型 LDL 对培养的人脐静脉内皮细胞具有毒性作用。氧化型 LDL 既可以直接损伤内皮细胞本身,又可以增强单核细胞和 T 淋巴细胞的粘附及向内皮下移行,还可以诱导内皮细胞表达多种粘附分子如 I-CAM-1, VCAM-1 等,这些均促可使 As 的发生和发展。

1.2 氧化型低密度脂蛋白对单核巨噬细胞的影响及泡沫细胞的形成

泡沫细胞主要来源于单核巨噬细胞,是动脉粥样硬化病变最早出现的细胞成分。血液单核细胞粘附到血管内皮,继而迁移到内皮下转变为组织巨噬细胞 泡沫细胞形成的重要步骤。氧化型 LDL 与单核巨噬细胞系统的相互作用是近年来泡沫细胞形成机制研究的重大发展。Berliner 等^[9]发现,经轻度修饰的 LDL (minimally modified LDL, mm-LDL)处理过的内皮细胞可使生成的单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic factor, MCF)增加 7 倍,且呈明显的剂量—效应关系,内皮细胞和单核细胞的结合量也增加 3~5 倍。朱宇等^[10]也发现,mm-LDL 可促进 HL60 细胞与牛主动脉内皮细胞粘附,其程度与氧化型 LDL 无明显差异。mm-LDL 及氧化型 LDL 均可使单核细胞牢固地粘附于内皮细胞,这种白细胞与内皮细胞的相互作用在动脉粥样硬化病变的早期发生过程中具有重要意义。Frostegard 等^[11]发现,受到氧化型 LDL 作用的单核细胞易于粘附于内皮细胞,同时观察到氧化型 LDL 可使单核细胞 HLA-DR、Leu M₃ 表达增加和 CD 表达降低,表明氧化型 LDL 不仅促使单核细胞对内皮细胞的粘附,而且促

使其向巨噬细胞分化。巨噬细胞可通过氧化型 LDL 受体和清道夫受体吞噬氧化型 LDL,且这一过程无负反馈抑制,故可导致胆固醇酯在巨噬细胞中大量积聚。此外,氧化型 LDL 对巨噬细胞也如同对 endothelial 细胞具有细胞毒性作用,可致巨噬细胞变性、坏死,形成泡沫细胞。因此,巨噬细胞大量摄取氧化型 LDL 是泡沫细胞形成的关键步骤之一。

1.3 氧化型低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞增殖的影响

动脉粥样硬化早期病变是脂肪条纹的形成,以后演变为斑块形成。血管平滑肌细胞增殖是 As 斑块形成的重要机制之一。已经发现,血管平滑肌细胞至少有两种类型,即收缩型与合成型。当细胞处于收缩型时,它们对收缩血管的物质可发生反应,而合成型血管平滑肌细胞可以对一系列生长调节因子和细胞因子进行基因表达,并能合成细胞外基质。大量研究表明,动脉粥样硬化病灶中的血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转变。最近,汪浩川等^[12]观察了氧化型 LDL 对培养人血管平滑肌细胞形态的影响,发现氧化型 LDL 使平滑肌细胞胞体变大,由梭形变成不规则形,胞体变细变长,表明氧化型 LDL 可促使血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转化,并有促使血管平滑肌细胞迁移和游走作用。进一步研究表明^[13],氧化型 LDL 可诱发一系列与细胞增殖有关的反应包括原癌基因 *sis*、*jun* 和 *ras* 表达增加,DNA 合成加速。宋良文等^[14]发现,氧化型 LDL 刺激血管平滑肌细胞增殖作用与氧化型 LDL 增加血管平滑肌细胞合成内皮素-1 有关,应用内皮素-1 受体拮抗剂 BQ₁₂₅ 可显著抑制氧化型 LDL 的促细胞增殖作用,可使 ³H-TdR 的掺入量减少 13.3%,而细胞培养液中内皮素水平降低 28.9%。此外,氧化型 LDL 可刺激白细胞介素-1 及血小板源性生长因子的产生,能够激活蛋白酶,促进平滑肌细胞增殖。最近的实验证明,抗氧化剂可抑制氧化型 LDL 对血管平滑肌细胞的促增殖作用,进一步证明氧化型 LDL 对血管平滑肌细胞增殖的重要性。Schneider 等^[15]报道,抗氧化剂丙丁酚可以抑制猪冠状动脉球囊扩张术后动脉中膜的增生,抗氧化剂维生素 E 及 C 对猪冠状动脉球囊扩张术后再狭窄有防治作用^[16]。国内胡忠华等^[17]报道,丙丁酚可抑制氧化型 LDL 和自由基促血管平滑肌细胞增殖作用。

1.4 氧化型低密度脂蛋白对血小板功能的影响

氧化型低密度脂蛋白与天然 LDL (natural LDL, n-LDL) 对血小板的作用迥然不同。n-LDL 不能引起血小板聚集,而氧化型 LDL 则可以引起血小板粘附、聚

集,而且氧化型 LDL 可以显著增加阈下浓度的 ADP 和凝血酶诱导的血小板聚集效应。此外,氧化型 LDL 对花生四烯酸代谢、血栓素 A₂ 生成及降低膜流动性等方面均较 n-LDL 强,提示氧化型 LDL 在促进血栓形成过程中具有重要作用。

1.5 氧化型低密度脂蛋白对细胞生长因子、组织因子及前列腺素类物质代谢的影响

细胞生长因子、组织因子和其它一些化学物质能诱发和调节细胞修复、移行和分裂,以及调节细胞内脂质和蛋白质的合成等,也参与血管舒缩及血液凝固的过程,因此对动脉粥样硬化斑块的生成具有促进或抑制作用。动脉粥样硬化病灶部位的巨噬细胞受氧化型 LDL 作用而活化释放出多种细胞因子如白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等^[18]。白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 均可诱导血管平滑肌细胞血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 基因表达,促进血管平滑肌细胞增殖,此外,肿瘤坏死因子- α 可使平滑肌细胞表达清道夫受体 mRNA 及蛋白质合成增加,促进血管平滑肌细胞清道夫受体的生成^[19]。

轻度修饰的低密度脂蛋白可诱导内皮细胞对巨噬细胞克隆刺激因子和粒细胞克隆刺激因子的基因表达。已知巨噬细胞克隆刺激因子可影响巨噬细胞的分化、成活、增殖、迁移和代谢,激活单核巨噬细胞,刺激单核巨噬细胞清道夫受体基因表达。Bajarshisth 等^[20]发现,mm-LDL 对 endothelial 细胞巨噬细胞克隆刺激因子 mRNA 的表达具有明显的诱导作用,而天然 LDL 对巨噬细胞克隆刺激因子的表达无刺激作用。Liao 等^[21]在小鼠体内注射 mm-LDL 亦有类似的发现。国内朱宇等^[10]在利用 mm-LDL 繁育鼠或人单核巨噬细胞促进其形成泡沫细胞的过程中发现,于培养液中添加巨噬细胞克隆刺激因子能增加细胞中脂质蓄积及促进泡沫细胞早日形成,表明在致泡沫细胞形成方面巨噬细胞克隆刺激因子与 mm-LDL 具有协同作用。此外,氧化型 LDL 可刺激内皮细胞分泌内皮素和血栓素 (TXA₂) 的生成,抑制前列环素 (PGI₂) 的合成以及灭活内皮源性血管舒张因子/一氧化氮 (EDRF/NO)^[22],导致血管舒缩功能失调。氧化型 LDL 的这些作用均有助于动脉粥样硬化的发生与发展。

2 氧化型极低密度脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用

关于氧化型极低密度脂蛋白在 As 中的作用研究较少。最近, Mohr 等^[23]在研究自由基介导的 LDL 及 VLDL 氧化修饰过程中发现,有自由基存在时 VLDL

可发生氧化修饰,抗氧化剂辅酶 Q_{10} 不仅可保护 LDL 不受氧化,而且对 VLDL 具有保护作用,提示,当机体抗氧化能力降低,抗氧化剂减少时,VLDL 与 LDL 一样也可发生氧化修饰。VLDL 在体外用 Cu^{2+} 氧化修饰后其脂质过氧化明显增加,电泳迁移率加快。氧化型 VLDL 与巨噬细胞共同孵育后也可使细胞内胆固醇、甘油三酯显著升高,且随氧化型 VLDL 浓度的增加,巨噬细胞内甘油三酯的含量亦相应增加,表明氧化型 VLDL 可引起巨噬细胞堆积更多的甘油三酯和胆固醇^[24]。阮秋蓉等^[25]报道,培养的血管平滑肌细胞可表达 MCP-1,加入氧化型 LDL、VLDL 或氧化型 VLDL 后其 MCP-1 mRNA 表达水平明显增高,氧化型 VLDL 的作用较氧化型 LDL 强 2 倍,较 VLDL 强 3 倍,表明氧化型 VLDL 对血液中单核细胞也具有趋化作用。氧化型 VLDL 脂也可促进血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转变,其作用无异于氧化型 LDL^[12,13]。因此,氧化型 VLDL 与氧化型 LDL 一样,也具有致 As 效应。

关于氧化型 VLDL 致 As 的机制涉足较少。张志兵等^[26]研究发现,巨噬细胞摄取氧化型 VLDL 是通过其膜上的 VLDL 受体,仅很少部分通过清道夫受体摄取。天然 VLDL 及氧化型 LDL 均可抑制¹²⁵I-氧化型 VLDL 与巨噬细胞的结合,同样氧化型 LDL 也可抑制¹²⁵I-氧化型 VLDL 与巨噬细胞的结合,表明氧化型 VLDL 与天然 VLDL 具有共同的受体。用氧化型 LDL 与氧化型 VLDL 进行交叉竞争试验发现,氧化型 VLDL 可抑制¹²⁵I-氧化型 VLDL 75%,而氧化型 LDL 仅能抑制 40%;反之,氧化型 LDL 本身可抑制巨噬细胞结合¹²⁵I-氧化型 LDL 82%,而氧化型 VLDL 仅能抑制 38%。因此表明,氧化型 VLDL 致动脉粥样硬化作用主要通过巨噬细胞上的 VLDL 受体,而清道夫受体仅起部分作用。

3 氧化型高密度脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用

高密度脂蛋白具有抗动脉粥样硬化作用,但氧化型高密度脂蛋白抗 As 效应明显减弱。体外实验表明,在 $OH \cdot O_2^-$ 的作用下,HDL 分子中的抗氧化剂维生素 E 水平降低,硫代巴比妥酸反应物质(TBARS)产生增多,提示 HDL 在自由基的作用下也可发生氧化修饰,而氧化修饰的 HDL 其功能也相应发生变化。Nagano 等^[2]比较了氧化型 HDL 与天然 HDL (n-HDL) 逆转胆固醇功能的差别,发现氧化型 HDL 从单核巨噬细胞源性泡沫细胞中转运胆固醇的能力显著低于 n-HDL。Musanti 等^[27]用氧化型 HDL 与 J774-A₁ 巨噬细胞共同

孵育,研究氧化型 HDL 对 J177-A₁ 巨噬细胞类固醇代谢的影响,发现氧化型 HDL 可呈剂量依赖性地促使非酯化胆固醇积聚。Morel 等^[28]进一步研究发现,轻度修饰的 HDL (用 Cu^{2+} 修饰 HDL < 6 h) 即可使 HDL 中 TBARS 增多,磷脂含量降低,游离胆固醇与磷脂的比例增加,因此提示氧化型 HDL 可能促进泡沫细胞的形成。

氧化型高密度脂蛋白可与巨噬细胞上的特异位点结合,其 Kd 值为 0.96 mmol/L,氧化型 LDL 或乙酰化 LDL 可以竞争性地抑制氧化型 HDL 与其位点的结合,而天然脂蛋白则不能,表明氧化型 HDL 也可以通过巨噬细胞表面的氧化型 LDL 受体或清道夫受体导致泡沫细胞的形成。氧化型 HDL 也与氧化型 LDL 和氧化型 VLDL 一样可促使血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转变,促进血管平滑肌细胞增殖,其促细胞增殖作用也与刺激平滑肌细胞 *sis*、*jun* 和 *ras* 原癌基因表达增加及 DNA 合成加速有关^[12,13]。此外,氧化型 HDL 也可以灭活内皮细胞产生的一氧化氮,造成血管舒缩功能障碍^[22]。因此,氧化型 HDL 也具有促动脉粥样硬化效应。

高密度脂蛋白水平降低可以致动脉粥样硬化,但动脉粥样硬化患者 HDL 降低的机制尚不清楚。最近 Liu 等^[29]研究了氧化型 HDL 在体内代谢降解的过程发现,无论是正常兔还是高脂血症兔其降解¹²⁵I-氧化型 HDL 的速度均显著高于¹²⁵I-n-HDL,肝、脾、肾对氧化型 HDL 的降解速度均较 n-HDL 快,表明 HDL 经过氧化修饰后在体内降解加速也可能参与 As 的发生发展过程。关于氧化型 HDL 在 As 中的确切作用还有待进一步观察。

4 氧化型脂蛋白(a)在动脉粥样硬化中的作用

近年来流行病学及临床资料均证明,血清脂蛋白(a)水平升高是 As 心脑血管疾病发病的独立危险因素。但脂蛋白(a)导致和加速 As 的机制尚不清楚。研究表明,氧化型脂蛋白(a)也可被巨噬细胞清道夫受体大量吞噬致细胞内胆固醇酯的蓄积及泡沫细胞形成。此外,氧化型脂蛋白(a)与纤维蛋白溶酶原受体位点的结合较未修饰的脂蛋白(a)增强,从而干扰纤维蛋白溶解系统,共同参与脂蛋白(a)的致 As 效应。

4.1 脂蛋白(a)的氧化修饰

由于脂蛋白(a)中也含有多不饱和脂肪酸,在机体抗氧化能力降低或/和自由基产生增多时,脂蛋白(a)可发生氧化修饰。Repin 等^[30]在人 As 部位发现现有脂蛋白(a)的多聚体,表明脂蛋白(a)的修饰部位在动脉壁,沉积于血管壁中的脂蛋白(a)在细胞、自由基、金属离子

等致氧化分子作用下可发生氧化修饰。体外实验表明^[2], 培养内皮细胞、过渡金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 均可氧化修饰脂蛋白(a)。与天然脂蛋白(a)相比, 氧化型脂蛋白(a)分子中游离氨基减少、蛋白质分子断裂、负电荷增加、聚集力增高, 因此更易于沉积于血管壁, 被巨噬细胞清道夫受体吞噬后形成泡沫细胞。

4.2 氧化型脂蛋白(a)与氧化型低密度脂蛋白的比较

脂蛋白(a)的氧化易感性在很大程度上取决于其分子中所含抗氧化剂及多不饱和脂肪酸的含量。Naruszewicz 等^[31]发现, 脂蛋白(a)比 LDL 氧化修饰趋势高, 且被巨噬细胞降解的速度也快, 其机制可能为脂蛋白(a)分子中含有较多的游离脂肪酸和较低水平的维生素 E 及 β -胡萝卜素(比 LDL 分别低 130% 和 40%), 补充 β -胡萝卜素则可显著抑制脂蛋白(a)的氧化修饰。Sattler 等^[3]则认为, 尽管脂蛋白(a)中抗氧化剂含量低, 但以毫克蛋白质计, 脂蛋白(a)被 Cu^{2+} 氧化剂的趋势仍低于 LDL, 其原因可能为脂蛋白(a)分子中的载脂蛋白 A 含有较高浓度的 N-乙酰神经氨酸, 通过某种未知机制保护脂蛋白(a)不被氧化修饰。

氧化型脂蛋白(a)和氧化型 LDL 均可被巨噬细胞清道夫受体所吞噬, 而不能被 LDL 受体所识别^[32]。此外, 氧化型脂蛋白(a)也可被巨噬细胞直接吞噬, 因为加入吞噬作用抑制剂 cytochalasin B 可显著降低吞噬细胞对氧化型脂蛋白(a)的摄取^[33]。因此, 氧化型脂蛋白(a)可能通过巨噬细胞清道夫受体途径及直接吞噬作用两个独立的机制来调节。

4.3 氧化型脂蛋白(a)在动脉粥样硬化中的作用

体外实验表明, 动脉壁的三种主要细胞成分—单核巨噬细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞均可使脂蛋白(a)发生氧化修饰。氧化型脂蛋白(a)也具有细胞毒作用, 当它与单核巨噬细胞共同孵育也可使细胞内胆固醇酯含量增加, 其能力为天然脂蛋白(a)的 2~60 倍^[33, 34]。最近研究发现^[35], 氧化型脂蛋白(a)可刺激肾脏近球细胞分泌肾素, 激活肾素—血管紧张素系统, 其作用为氧化型 LDL 的 30 倍, 血管紧张素 II 又可刺激 LDL 发生氧化修饰^[36], 因此提示血管局部肾素—血管紧张素系统激活也参与动脉粥样硬化的形成过程。此外氧化型脂蛋白(a)可增强与单克隆抗体 K07 的免疫反应, 与单核细胞 U937 共同孵育, 氧化型脂蛋白(a)较之天然脂蛋白(a)能更有效地与¹²⁵I 标记的纤溶酶原 II 竞争特有的细胞表面纤溶酶原受体, 促进血栓形成。

综上所述, 几乎体内所有脂蛋白均可发生氧化修饰, 而氧化修饰后的脂蛋白在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着非常重要的作用。因此, 进一步研究氧化

修饰脂蛋白在动脉粥样硬化中的病理生理作用, 抑制脂蛋白在体内的氧化修饰过程可能对防治动脉粥样硬化性心脑血管疾病具有重要意义。

参考文献

- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989, **320**: 915~924.
- Nagnao Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**: 6457~461.
- Sattler W, Kostner GM, Waeg G, et al. Oxidation of lipoprotein Lp(a). A comparison with low density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 1991, **1081**: 65~74.
- Parthasarathy S, Quinn MT, Schwenke DC, et al. Oxidative modification of β -very low density lipoprotein, potential role in monocyte recruitment and foam cell formation. *Arteriosclerosis*, 1989, **9**: 398~404.
- Morel DW, Dcorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis*, 1984, **4**: 357~346.
- Kosugi K, Morel DW, Dcorleto PE, et al. Toxicity of oxidized low density lipoproteins to cultured fibroblasts is selective for S phase of the cell cycle. *J Cell Physiol*, 1987, **130**: 311~320.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, et al. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, **84**: 2995~998.
- 程 涛, 周 玫, 杨仁林. 氧化修饰的低密度脂蛋白对培养的人脐静脉内皮细胞的影响. *第一军医大学学报*, 1991, **11**(4): 296~301.
- Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, et al. Minimally modified low density lipoprotein is biologically active in vivo in mice. *J Clin Invest*, 1991, **87**: 2253.
- 朱 宇, 蔡海江, 陈秀英, 等. 轻度氧化 LDL 在动脉粥样硬化早期病变中的作用. *中国病理生理杂志*, 1995, **11**(2): 174~178.
- Frostegard J. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**: 904~908.
- 汪浩川, 刘秉文, 傅明德. 天然和氧化修饰脂蛋白对培养人动脉平滑肌细胞形态的影响. *华西医科大学学报*, 1995, **26**(2): 146~150.

- 13 汪浩川,刘秉文,傅明德. 天然及氧化修饰脂蛋白对动脉平滑肌细胞原癌基因表达的影响. *生物化学与生物物理学报*, 1995, 27(5): 507~513.
- 14 宋良文,王雪清,张秉钧,等. 氧化低密度脂蛋白与内皮素在促进血管平滑肌细胞增生中的内在联系. *中国动脉硬化杂志*, 1994, 2(2-3): 84~87.
- 15 Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, et al. Probucol decreases neointimal formation a swine model of coronary artery balloon injury. *Circulation*, 1993, 88: 628~637.
- 16 Nunes GL, Sgoutas DS, Redden RA, et al. Combination of vitamins C and E alters the response to coronary balloon injury in the pig. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 156~165.
- 17 胡忠华,廖瑞芳,陈临溪,等. 丙丁酚对氧化型低密度脂蛋白和氧自由基促血管平滑肌细胞增殖的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1995, 3(1): 33~35.
- 18 Hamilton TA, Ma G, Chisom GM. Oxidized low density lipoprotein suppresses the expression of tumor necrosis factor α mRNA in stimulated murine peritoneal macrophages. *J Immunol*, 1990, 144, 2 343~350.
- 19 Li M, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. *J Clin Invest*, 1995, 95: 122~133.
- 20 Bajavashisth TB. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factor by modified low density lipoprotein. *Nature*, 1990, 344: 254~257.
- 21 Liao F, Berliner JA. Minimally modified low density lipoprotein is biologically active in vivo in mice. *J Clin Invest*, 1991, 87: 2 253~257.
- 22 Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest*, 1992, 89: 10~18.
- 23 Mohr D, Stocker R. Radical mediated oxidation of isolated human very-low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 1 186~192.
- 24 赖祥进,冯宗忱,王式平,等. 氧化 VLDL 的致动脉粥样硬化作用增强. 第四届全国脂蛋白学术会议论文摘要汇编, 1995, 42~43.
- 25 阮秋蓉,邓仲端,宋建新. 氧化修饰 LDL 及 VLDL 对兔主动脉平滑肌细胞单核细胞趋化蛋白-1 mRNA 表达的作用. *同济医科大学学报*, 1995, 24(4): 250~252.
- 26 张志兵,冯宗忱,王淳本,等. 巨噬细胞摄取 OX-VLDL 受体途径. 第四届全国脂蛋白学术会议论文摘要汇编, 1995, 42.
- 27 Musanti R, Ghiselli G. Interaction of oxidized HDLs with J774-AI macrophages causes intracellular accumulation of unesterified cholesterol. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13: 1 334~345.
- 28 Morel DW. Reduced cholesterol efflux to mildly oxidized high density lipoprotein. *Biochim Biophys Res Commun*, 1994, 200: 408~416.
- 29 Liu R, Saku K, Zhang B, et al. In vivo kinetics of oxidatively modified HDL. *Biochem Med Metab Biol*, 1993, 49: 392~397.
- 30 Repin JM, O'Neil Ja, Hoff HF. Quantification of apo(a) and apo B in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res*, 1991, 32: 317~327.
- 31 Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein (a) and the effect of β -carotene. *Metabolism*, 1992, 41: 1 215~224.
- 32 Jurgens G, Ashy A, Esterbauer H. Detection of new epitopes formed upon oxidation of low density lipoprotein, lipoprotein(a) and very low density lipoprotein. Use of an antiserum against 4-hydroxynonenal-modified low density lipoprotein. *Biochem J*, 1990, 265: 605~608.
- 33 De-Rijke RB, Jurgens G, Hessels EM, et al. In vivo fate and scavenger receptor recognition of oxidized lipoprotein (a) isoforms in rats. *J Lipid Res*, 1992, 33: 1 315~325.
- 34 Hakerland ME, Fless G, Scanu AM, et al. Modification of Lp(a) by malondialdehyde leads to avid uptake by human monocyte-macrophages. *Circulation*, 1989, 80: 163.
- 35 Galle J, Stunz P, Schollmeyer P, et al. Oxidized LDL and lipoprotein (a) stimulate renin release of juxtaglomerular cells. *Kidney Int*, 1995, 47: 45~52.
- 36 Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, et al. Angiotensin stimulates macrophage-mediated oxidation of low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1995, 115: 201~215.

(1996-06-04 收到)