

胶原与动脉粥样硬化

杨方 综述 赵培真 审校

(中国协和医科大学 中国医学科学院, 阜外心血管病医院病理室, 北京 100037)

摘要 本文就血管壁胶原的类型、结构、功能及各类胶原于正常和动脉粥样硬化病变血管内的分布特点, 特别是各类胶原增生在血管壁动脉粥样硬化形成、发展过程中的作用及血管壁平滑肌细胞增殖、表型转变和各类细胞因子在调控胶原基因表达和胶原蛋白合成方面的作用进行了综述。

关键词 血管壁胶原; 动脉粥样硬化; 细胞因子

三十年前就已知, 血管壁细胞外基质中的大分子化合物之一是胶原蛋白, 但认为它仅是一种结构蛋白, 既无免疫源性又无生物活性。近十多年来, 随着生物化学、细胞生物学及分子生物学的发展, 人们对胶原纤维的结构、功能以及与心血管疾病(包括动脉粥样硬化 atherosclerosis, As)的关系有了较深入的认识和了解。现知, 胶原纤维除了是 As 斑块中的重要构成成分外, 它还能刺激血小板引起出血、血栓形成, 影响平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖及分化等, 因此在 As 形成和发展过程中起重要作用^[1-3]。

1 血管壁胶原的合成及功能

目前发现人体组织内至少有 13 种胶原, 其中 6 种(I、II、IV、V、VI 和 VII)存在于血管壁中^[4]。血管壁 SMC 可合成除了 VII 型胶原外的其它 5 种, 而内皮细胞(endothelial cell, EC)可合成除了 VI 型胶原外的另外 5 种胶原^[3,4]。

各类胶原合成过程基本相同^[1]。胶原蛋白的生物合成包括两个方面: 首先是胶原自身基因合成过程中各种酶基因的表达, 而后是新生胶原肽链与各种修饰酶之间的相互作用。在第一方面, 人们用 DNA 重组技术已分离得到某些胶原基因, 现知胶原基因很大, 其中插有大量非编码序列。因此推论, 胶原 mRNA 的合成包括大量 RNA 的剪切过程, 而有关各种酶基因的研究甚少。第二方面是 mRNA 被转译成一个分子量比终产物大得多的初产物(prepro α 肽链), 在其 N 端有一疏水的信号序列(signal sequence)。这个信号序列使新生肽链和内质网膜形成膜核蛋白结合体, 然后协助新生

肽链转运到内质网腔, 进而分泌到细胞外。与此同时, 新生肽链经过加工去除信号肽成为 pro α 链。其次是在转译时和转译后的各种修饰作用, 如羟化、糖基化和二硫键形成等。这些修饰过程彼此联系相互制约直至前胶原合成完毕经高尔基复合体分泌到细胞外为止。分泌到细胞外的前胶原经前胶原肽酶处理去掉端肽, 生成胶原分子。胶原分子进一步交联聚合合成不溶性的胶原蛋白^[5]。

各类胶原都是由三条肽链构成。其肽链中具有 Gly(甘氨酸)-X(脯氨酸)-Y(羟脯氨酸或羟赖氨酸)的重复序列。肽链中甘氨酸含量占 1/3, 脯氨酸、羟脯氨酸占 1/4 左右^[1,4]。

I、II 型胶原是血管壁的主要基质胶原^[3,4]。I 型胶原分子由二条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成, 链间无 S-S 键形成, 这三条 α 链分别由 $\alpha 1(I)$ 和 $\alpha 2(I)$ 两种不同的基因编码, I 型胶原纤维粗大与血管壁的张力关系密切。II 型胶原分子的三条 α 链由同一基因 $\alpha 1(II)$ 编码, II 型胶原纤维纤细与血管壁的伸延性关系较大。IV 型胶原分子由二条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成, 这三条 α 链分别由 $\alpha 1(IV)$ 和 $\alpha 2(IV)$ 两种不同的基因编码。IV 型胶原除 Gly-X-Y 重复序列外几乎与 I、II 型胶原无同源性。IV 型胶原分布于血管壁 SMC 的周围, 构成基底膜, 又称基底膜胶原^[1,5,7]。V 型胶原有二条肽链($\alpha 1(V)$ 和 $\alpha 2(V)$)形式和三条肽链($\alpha 1(V)$ 、 $\alpha 2(V)$ 和 $\alpha 3(V)$)形式, 血管壁内以二条肽链形式为主, 仅在内膜中有少量三条肽链形式。V 型胶原除少量以无定形态围绕在血管壁 SMC 的周围外, 主要作为细胞的外骨架, 因此, 又称细胞外周胶原^[8]。最近发现凝血栓蛋白(thrombospondin)与 V 型胶原有特殊的亲和性, 这对血管壁细胞外基质的某些结构成分的形成具有重要意义^[9]。VI 型胶原为一种连接蛋白, 以保持组织的完整和稳定。在血管壁内 VI 型胶原较其它组织相对为多, 这在维持血管壁功能方面有重要作用。此外 integrin 介导的细胞粘附经常发生在 VI 型胶原的三螺旋区^[10,11]。VIII 型胶原可由角膜及血管源性的内皮细胞产生, 有人也从胎牛主动脉提取出 VIII 型胶原, 并用免疫组织化学方法证实

胎羊及成年羊主动脉内皮下有Ⅷ型胶原存在,但其结构和功能尚不清楚^[12,13]。

2 正常动脉及动脉粥样硬化动脉各型胶原的分布特点

有关文献绝大部分来自主动脉,部分来自颈动脉、肾动脉、髂动脉等,有关冠状动脉的报道较少。

2.1 正常动脉各型胶原的分布特点

在婴儿主动脉内膜仅为单层内皮衬附于内弹力板上,VG染色其内未见胶原纤维沉积,免疫组织化学染色仅见Ⅳ型胶原呈线状定位于内皮下,无Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ和Ⅵ型胶原存在。中膜内于SMC和弹力纤维间有Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原散在分布,但量少^[4,14,15]。而Ⅰ、Ⅲ型胶原与纤维粘连蛋白(fibronectin)有相同的定位关系^[16,17]。Ⅳ型胶原分布在SMC基底膜上,与层粘连蛋白(laminin)定位相近^[17]。年轻人中膜内未见Ⅴ型胶原存在,而老年人中膜内偶见Ⅴ型胶原散在^[4]。外膜主要由Ⅰ、Ⅲ型胶原组成,Ⅳ型胶原弥漫分布于外膜内,Ⅴ型胶原仅定位于小血管壁内,Ⅵ型胶原缺如^[4,15]。

在动脉壁内胶原约占干重的20%~50%^[4,16],其中Ⅰ型胶原约为胶原总量的80%,Ⅲ型胶原约为10%~30%,Ⅳ、Ⅴ型胶原分别为1%和1.6%^[4,14]。

2.2 内膜增厚时动脉壁胶原分布的变化

在儿童轻度内膜增厚时,内膜中有一些弹力纤维、胶原纤维及Alcian blue染色阳性的物质交织在一起^[18]。抗胶原抗体染色Ⅰ、Ⅲ型胶原以纤细的纤维状结构稀疏分布于内膜中,Ⅳ型胶原存在于内皮细胞及内皮下层细胞的基底膜上,Ⅵ胶原以纤维状或网状存在于细胞外基质中,Ⅴ型胶原缺如^[4]。

在成人弥漫性内膜增厚时,除有较多的弹力纤维、胶原纤维及Alcian blue染色阳性的物质外,出现较多PAS(periodic acid schiff)染色阳性的物质^[18,19]。Ⅰ、Ⅲ型胶原弥漫分布于增厚的内膜中,着色强度明显加深,可见少量稀疏散在的Ⅴ型胶原,着色很弱^[4]。

2.3 脂纹病变(fatty streak)

泡沫细胞周围有数量不等的梭形或小圆形细胞。在泡沫细胞密集区有较少的纤维成分,但在稀疏区有数量不等的纤维成分,并有Alcian blue及PAS染色阳性物质^[18,19]。Ⅰ、Ⅲ型胶原呈纤维网状围绕于泡沫细胞周围并散在于细胞外基质中。Ⅳ型胶原除分布于梭形或小圆形细胞的基底膜外,在部分泡沫细胞周围亦存在。Ⅵ型胶原以纤细的纤维状与Ⅰ、Ⅲ型胶原伴行散布在间质中,无Ⅴ型胶原抗体阳性物质存在^[4,15]。

2.4 纤维斑块(fibrous plaque)

病变主要由增殖的纤维结缔组织和少量沉积的脂质组成。内膜中有较多的弹力纤维、胶原纤维及PAS染色阳性的物质^[18,19]。Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ型胶原定位与弥漫性内膜增厚的动脉相近,但免疫组织化学染色强度加深,特别是Ⅴ型胶原出现在病变的深部^[4,6,17]。

2.5 粥样斑块(atheroma)

病变主要由坏死的脂质核芯和纤维帽盖构成。Ⅰ、Ⅲ、Ⅵ型胶原弥漫分布于纤维帽中^[18,19]。Ⅳ型胶原多定位于临近脂质核芯处的纤维帽盖区内的梭形细胞周围且着色较深,有时可形成多层基底膜结构^[20]。Ⅴ型胶原不规则的分布于梭形细胞间。在脂质核芯内可见少量的Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ和Ⅵ型胶原,由周边部向中央区着色逐渐减弱,到病变晚期粥样病灶中央无胶原纤维存在^[4,17]。在复合病变中,钙化区内可见Ⅳ型胶原沉积^[4]。

一些学者采用生物化学方法,如胃蛋白酶消化提取法、氯溴化物劈裂法、SDS-polyacrylamide gel electrophoresis(SDS-PAGE)法等对动物模型和人的As病变进行分析,结果基本相同^[21,22]。既然As病变的动脉Ⅰ、Ⅲ型胶原的含量增加,特别是Ⅰ/Ⅲ胶原的比值明显增大,可由正常时的3/7增加到13/7,表明As病变时Ⅰ型胶原增殖最为显著^[21]。

总之,在As病变时各类胶原变化趋势是一致的。Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ型胶原均有不同程度增加。其中Ⅰ、Ⅲ型胶原的增多与病变的形成和进展,尤其是与结缔组织增生、纤维帽盖的形成及斑块的硬化关系密切^[4,15]。作为基底膜成分的Ⅳ型胶原在晚期病变明显增多有一定意义,Ross等^[20]认为这是一种保护细胞避免血液动力学影响的防御机制或作为细胞衰老的标志。因为,随着增殖能力的下降SMC将改变它们的表型,既由合成表型转变为收缩表型^[19,20]。而Ⅳ型胶原表达的程度可能正是这种表型转变程度的标志。此外As时Ⅳ型胶原的变化可能还与钙盐沉积有关^[23,24]。Ⅴ型胶原的沉积是年龄和病变进展的功能表现,Ⅴ型胶原与Ⅰ型胶原共聚合可形成Ⅰ-Ⅴ“杂交”胶原^[14,17],Birk等^[15]也认为Ⅴ型胶原与Ⅰ型胶原相互作用以调节原纤维的直径,因此Ⅴ型胶原的变化亦与纤维化的进展相关。Ⅵ型胶原的作用不清,但Wu等^[26]发现Ⅵ型胶原多与蛋白聚糖(Proteoglycan,PG)复合物相伴存在或陷在PG复合物中,推测两者的相互作用对细胞间及细胞与细胞外基质间的粘附有促进作用^[27]。

3 动脉粥样硬化病变胶原增多的机制

3.1 平滑肌细胞增殖及表型转变与胶原合成的关系

动脉壁内的SMC有两种表型:收缩表型与合成表

型^[18,28]。在 As 形成及进展过程中,动脉中膜收缩表型的 SMC 在各种刺激因素的作用下可转变为合成表型并迁入内膜增殖,同时合成、分泌细胞外基质的功能增强^[29,30]。体外实验发现,当培养的 SMC 由收缩表型转变为合成表型后,合成总胶原的量可增加 20~30 倍,特别是 I 型胶原的比例可从 78.1% 增加到 90.3%^[31]。现已证实,As 病灶内,特别是在斑块的纤维帽盖内的 SMC 多为合成表型^[19,32],用原位杂交的方法亦已证实,As 病变区内的 SMC I、II 型前胶原 mRNA 的表达较正常动脉明显增强^[15,33]。这提示血管壁 SMC 在表型转变的过程中一些胶原基因的水平上调,进而使胶原蛋白合成增加。

3.2 细胞因子与胶原增生的关系

3.2.1 血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) 已知由血小板、单核巨噬细胞、血管的 EC 和 SMC 合成分泌的 PDGF 是一种强烈的促有丝分裂剂,能引起动脉 SMC 的迁移和增殖^[29,34]。近些年来有文献报道 PDGF 在刺激 SMC 增殖的同时能使 SMC 的合成与分泌功能增强^[34,35]。Amento 等^[35]发现 PDGF 可明显刺激人大隐静脉 SMC 合成胶原蛋白,并有一定的剂量依赖性。SDS-PAGE 法显示, I 型胶原的增加最明显。PDGF 促进血管 SMC 合成胶原增加的机制不清。但一些实验已证实,血管 SMC 有 PDGF 的受体^[36],通过受体的介导,PDGF 可促使 SMC 由 G1 期进入到 S 期,而 G1 的 SMC 多处于收缩表型或中间过度型, S 期的 SMC 则为合成表型^[37]。此外,PDGF 还能通过诱导原癌基因 *c-myc* 和 *c-fos* 表达刺激 SMC 增殖及表型的转变^[38],进而促进胶原的合成与分泌。近年来许多动物和人体材料证实,在 As 的纤维斑块内 PDGF 基因表达增强,其中 As 斑块处的 EC 及巨噬细胞表达 PDGF-B 链,而 SMC 主要表达 A 链^[39],提示 PDGF 与胶原增生及斑块形成关系密切。

3.2.2 转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 可由多种细胞(单核巨噬细胞、血小板、血管 EC 和 SMC)合成和分泌^[29,34]。尽管它对 SMC 的增殖具有双向调节作用^[34],但它可能是血管 SMC 合成和分泌胶原最强烈的刺激因子。TGF- β 不仅促使 SMC 合成 I、II 型胶原的量明显增加^[15],还可促进 N 型^[40,41]和 V 型胶原^[42]的合成和分泌。现知,TGF- β 可使某些胶原合成的启动子(collage promoter)活性增强,进而促使前胶原 mRNA 水平上调。而 PDGF 对于这一启动子无激活作用^[43],提示 PDGF 与 TGF- β 在刺激胶原合成方面有着不同的调节途径。此外,TGF- β 还能抑制基质蛋白(包括胶原蛋白)的降解。使分泌的胶

原易于堆集在间质中^[44]。体内实验亦已发现,在高脂喂养的猴颈动脉的 As 纤维斑块中 TGF- β 在 mRNA 表达确有增强,表明 TGF- β 在 As 斑块形成过程中起着重要作用。

3.2.3 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 主要由巨噬细胞,也可由 EC 和 SMC 合成和分泌^[34] IL-1^[34]。主要是通过激活淋巴细胞参与体内的免疫反应。近年来发现,IL-1 通过激活巨噬细胞释放一些趋化因子促使动脉中膜 SMC 迁移到内膜并增殖^[29,34]。在体外,IL-1 能通过刺激 $\alpha 1$ (II) 和 $\alpha 2$ (I) 前胶原基因 mRNA 的表达促使血管 SMC 合成胶原的量增加^[35]。此外,IL-1 还能促进 SMC 由收缩表型向合成表型转化^[18,32],并使其合成胶原蛋白的功能增强。

3.2.4 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 由激活的 T 淋巴细胞分泌的 IFN- γ 主要参与体内的细胞免疫^[34]。As 斑块中含有数量不等的淋巴细胞,体内外实验已表明,由淋巴细胞产生的 IFN- γ 能减少血管 SMC DNA 的合成及 α -actin 的表达,从而抑制 SMC 的增殖及分化^[45]。近些年来又发现,IFN- γ 能抑制 SMC 胶原蛋白的合成,但并不影响总蛋白的合成^[35],提示 IFN- γ 对胶原蛋白合成的抑制作用具有明显的特异性。IFN- γ 可能是通过抑制一些前胶原基因的表达来调控细胞胶原蛋白的合成^[35,43]。因此 IFN- γ 作为一种抗 As 的细胞因子受到人们的青睐。

上述的细胞因子均能够刺激或抑制 SMC 胶原蛋白的合成,但在体内细胞因子对 SMC 胶原合成和分泌的调控是个极为复杂的过程。特别是这些细胞因子间可相互作用,或协同或拮抗调控着胶原的合成和分泌。如 PDGF 能刺激血管 SMC 产生 TGF- β ^[41],而 TGF- β 亦能诱导 SMC 的 PDGF 受体表达和 PDGF 生成^[47]。IL-1 能诱导血管 SMC 表达 PDGF-A 链^[48]。这些因子还能通过刺激、诱导 SMC 对自身基因的表达。而 IFN- γ 不仅抑制血管 SMC 前胶原 mRNA 的表达和胶原蛋白的合成,还能拮抗由 PDGF、TGF- β 和 IL-1 诱导的前胶原 mRNA 的表达和胶原蛋白的合成^[35,43]。

总之,动脉壁内胶原蛋白的合成、分泌及降解是一动态平衡过程。任何因素刺激动脉壁 SMC 合成和分泌胶原蛋白的速率超过降解,胶原蛋白就会在动脉壁内沉积下来并参与 As 的形成与发展。

胶原是细胞外基质的重要组成部分之一,其结构复杂并具有诸多生理功能。目前已知的作用可能仅是其生物学功能的一部分。随着细胞生物学和分子生物学的进展,其结构与功能不断被揭示,尤其是与细胞因子、细胞外基质及粘附分子等之间的相互作用将可能

成为今后几年的研究重点。

参考文献

- 1 Linsenmayer TF. Collagen. In: Hay ED(ed). *Cell Biology of Extracellular Matrix*. 2nd ed. New York: Plenu, 1991, 7~44.
- 2 卢戈. 胶原的分子类型、结构分级及与细胞外基质成分的关系. *生物化学与生物物理进展*, 1991, 18(4): 275.
- 3 Batnes MJ. Collagen in atherosclerosis. *Collagen Rel Res*, 1985, 5: 65~97.
- 4 Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, et al. Collagens in human atherosclerosis - immunohistochemical analysis using collagen typespecific antibodies. *Arterioscler Thrombo*, 1992, 12: 494~502.
- 5 Kelley J. Collagen. In: Massaro D (ed). *Lung Cell Biology*. New York: Marceo Dekker Inc, 1989, 821~866.
- 6 Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis - A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 1 512~531.
- 7 Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, et al. Enhanced synthesis of type IV collagen in cultured arterial smooth muscle cells associated with phenotypic modulation by dimethyl sulfoxide. *Cell Biol Int Rep*, 1987, 11: 861~870.
- 8 Murata K, Motoyama T, Kotake C. Collagen types in various layers of the human aorta and their changes with the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*, 1986, 60: 251~262.
- 9 Arbeille BB, Fauvel FMJ, Lemesle MB, et al. Thrombospondin: a component of microfibrils in various tissues. *J Histochem Cytochem*, 1991, 39: 1 367~375.
- 10 Dentzmann R, Timpl R. Mosaic structure of globular domains in the human type IV collagen $\alpha 3$ chain; similarity to von Willebrand factor, fibronectin, actin, salivary proteins, and a protein type protease inhibitors. *BM-BO*, 1990, 9: 385~393.
- 11 Aumailley M, Mannk, Von der Mark K, et al. Cell attachment properties of collagen type IV and Arg-Gly-Asp dependent binding to its $\alpha 2$ (IV) chains. *Exp Cell Res*, 1989, 181: 463~474.
- 12 Jander R, Korsching E, Rauterberg J. Characteristics and in vivo occurrence of type-III collagen. *Eur J Biochem*, 1990, 189: 601~607.
- 13 Kittelberger R, Davis PF, Grenhill NS. Immunolocalization of type VII collagen in vascular tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 159: 414~419.
- 14 McCullagh KG, Duance VC, Bishop KA. The distribution of collagen type I, III and V in normal and atherosclerotic aorta. *J Pathol*, 1980, 130: 45~65.
- 15 Rauterberg J, Jaeger E, Althaus M. Collagens in atherosclerotic vessel wall lesions. *Curr Top Pathol*, 1993, 87: 163~192.
- 16 Kuchatz E. The collagens: Biochemistry and pathophysiology, Springer-Verlag. Berlin, 1992, 177~193.
- 17 Voss B, Rauterberg J. Localization of collagen type I, III, IV and V, fibronectin and laminin in human arteries by the indirect immunofluorescence method. *Pathol Res Pract*, 1986, 181: 568~575.
- 18 杨方, 赵培真, 张英珊. 冠状动脉内膜增厚与冠状动脉粥样硬化. *中国循环杂志*, 1995, 5: 309~368.
- 19 Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J*, 1990, 11(Suppl): 3~19.
- 20 Ross R, Wight TN, Strandess E, et al. Human atherosclerosis: I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol*, 1984, 114: 79~93.
- 21 Peitila K, Nillari T. Enhanced synthesis of collagen and total protein by smooth muscle cells from atherosclerotic rabbit aortas in culture. *Atherosclerosis*, 1980, 37: 11~19.
- 22 Murata K, Motoyama T. Collagen species in various sized human arteries and their changes with intimal proliferation. *Artery*, 1990, 17: 96~106.
- 23 Tanimura A, McGregor DH, Amderson HC. Calcification in atherosclerosis: I. Human studies. *J Exp Pathol*, 1986, 261~273.
- 24 Tanimura A, McGregor DH, Amderson HC. Calcification in atherosclerosis: II, Human studies. *J Exp Pathol*, 1986, 275~297.
- 25 Birk DE, Fitch JM, Babiarz JP, et al. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of type-I and type-V collagen regulates fibril diameter. *J Cell Science*, 1990, 95: 649~657.
- 26 Wu JJ, Dyre DR, Slayter HS. Type VI collagen of the intervertebral disc: biochemical and electron-microscopic characterization of the native protein. *Biochem J*, 1987, 248: 373~381.

- 27 Keene D, Engvall E, Glanville RW. Ultrastructure of type VI collagen filamentous network. *J Cell Biol*, 1989, **107**: 1 995~2 006.
- 28 Yamamoto M, Yanato M, Aoyagi M, et al. Identification of integrins involved in cell adhesion to native and denatured type I collagens and the phenotypic transition of rabbit arterial smooth muscle cells. *Exp Cell Res*, 1995, **219**: 249~256.
- 29 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **29**: 801~809.
- 30 Yang Fang, Zhao Peixhen, Yingshan, et al. Relationship between chondroitin sulfate proteoglycan and coronary atherosclerosis in the youth. *Chin Med J*, 1996, **2**: 162~167.
- 31 Ang AH, Tachas G, Campbell JH, et al. Collagen synthesis by cultures of rabbit aortic smooth muscle cells-alteration with phenotype. *Biochem J*, 1990, **265**: 461~469.
- 32 Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation*, 1992, **85**: 391~405.
- 33 Rekhter MD, Zhang K, Narayanan AS, et al. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis: localization to specific plaque regions. *Am J Pathol*, 1993, **143**: 1 624~648.
- 34 Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovas Res*, 1993, **27**: 1 184~190.
- 34 Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 1 233~230.
- 36 Holycross BJ, Blank RS, Thompsin MM, et al. Platelet-derived growth factor-BB-induced suppression of smooth muscle cell differentiation. *Circ Res*, 1992, **71**: 1 525~532.
- 37 Yamamoto M, Yamamoto K. Growth regulation in primary culture of rabbit arterial smooth muscle cells by platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor-1, and epidermal growth factor. *Exp Cell Res*, 1994, **212**: 62~68.
- 38 Ross R. Peptide regulatory factor: Platelet-derived growth factor. *Lancet*, 1989, **27**: 1 179~183.
- 39 Barret TB, Benditt EP. Platelet-derived growth factor gene expression in human atherosclerosis plaque and normal artery wall. *Proc Natl Sci USA*, 1988, **85**: 2 810~814.
- 40 Kahari V-M, Peltonen J, Chen YQ, et al. Differential modulation of basement membrane gene expression in human fibrosarcoma HT-1 080 cells by transforming factor-B1-Enhanced type IV collagen and fibronectin gene expression correlates with altered culture phenotype of the cells. *Lab Invest*, 1991, **6**: 807~818.
- 41 Liao G, Chan LM. Regulation of extracellular matrix RNA levels in cultured smooth muscle cells. Relationship to cellular quiescence. *J Biol Chem*, 1989, **264**: 10 315~320.
- 42 Lawrence R, Hartmann D, Sonenshein GE. Transforming growth factor B1 stimulates type V collagen expression in bovine vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1994, **13**: 9 603~609.
- 43 Kahari V-M, Chen YQ, Su MW, et al. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ suppress the activation of human type I collagen gene expression by transforming growth factor- β -evidence for two distinct mechanisms of inhibition at the transcriptional and posttranscriptional levels. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 1 489~495.
- 44 Spron MB, Roberts AB, Wakefield LM, et al. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor beta. *J Cell Biol*, 1987, **105**: 1 039~045.
- 45 Warner SJC, Friedman GB, Libby P. Immune interferon inhibits proliferation and induces 2',5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1989, **83**: 1 174~182.
- 46 Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol*, 1989, **109**: 429~440.
- 47 Majack RA, Majesky MW, Goodman LV. Role of PDGF-A expression on the control of vascular smooth muscle cell growth by transforming growth factor-beta. *J Cell Biol*, 1990, **111**: 239~247.
- 48 Van Obberghen-Senillling E, Roche NS, Flanders KC, et al. Transforming growth factor beta 1 positively regulates its own expression in normal and transformed cells. *J Biol Chem*, 1988, **263**: 7 741~746.

(1996-06-10 收到, 1996-08-11 修回)