

## 弱氧化型低密度脂蛋白的致动脉粥样硬化作用

李素敏 综述, 郭恒怡, 吴其夏 审校

(中国医学科学院基础医学研究所中国协和医科大学基础医学院病理生理教研室, 北京市 100005)

[主题词] 脂蛋白, 低密度, 弱氧化型; 动脉粥样硬化

[摘要] 弱氧化型低密度脂蛋白近年来被认为是动脉粥样硬化发病过程中关键的致病因素之一。它几乎参与了该病变发生发展的所有环节, 如介导单核细胞与内皮细胞粘附增强; 导致内皮细胞损伤; 促进氧化型低密度脂蛋白的大量产生; 促进泡沫细胞的形成; 削弱高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化作用; 诱导血管平滑肌细胞的迁移和增殖; 促进血栓形成等。

[中图分类号] R363.21

[文献标识码] A

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)最重要的致病因素, 但低密度脂蛋白并非只有在完全氧化成 ox-LDL 后才具有致病作用, 其氧化反应初期生成的弱氧化型低密度脂蛋白(minimally modified low density lipoprotein, mnr-LDL)就已具有显著的致病作用。两者的致动脉粥样硬化作用虽有许多相似之处, 如都可导致内皮细胞功能紊乱、泡沫细胞形成和血管平滑肌的迁移增殖等病理过程, 但由于 mnr-LDL 的产生明显早于 ox-LDL, 而且是启动 ox-LDL 大量产生的最重要因素, 因此, mnr-LDL 无论在启动动脉粥样硬化形成还是在推进动脉粥样硬化发展等方面都比 ox-LDL 具有更重要的地位, 它的致病机理研究也越来越受到人们关注。本文就 mnr-LDL 如何引起动脉粥样硬化病变部位各细胞成分及血小板的变化, 及其在多个环节的致动脉粥样硬化作用作一综述。

### 1 弱氧化型低密度脂蛋白的产生、结构特点和检测方法

众所周知, 高胆固醇血症与动脉粥样硬化的发生有密切的关系, 血浆胆固醇以脂蛋白形式存在, 其中 60%~70% 存在于低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)中, 动脉粥样硬化斑块中大量聚集的脂质成分主要是 LDL 携带的。LDL 主要以胆固醇酯为内核, 其外包有磷脂、游离胆固醇、饱和与不饱和脂肪酸、载脂蛋白 B100 等两性分子。在生理情况下, LDL 由 LDL 受体途径代谢, 被机体组织摄取利用, 不会造成脂质蓄积。高脂血症时, 血中增高的 LDL 向动脉内膜迁移并滞留, 不易与血中的抗氧化物质接触, 动脉内膜产生的氧自由基及代谢中间产物极易诱导 LDL 的氧化修饰。氧化修饰

既可发生在 LDL 的脂质部分又可发生在载脂蛋白部分。LDL 含有的多价不饱和脂肪酸达 35%~70%, 因此极易被血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)产生的活性氧等自由基氧化形成脂自由基、脂过氧自由基, 并引发脂质过氧化的链式反应。在此过程中生成的醛、酮等高反应的氧代谢中间物又可与载脂蛋白 B100 中的赖氨酸残基结合, 后者是正常的 LDL 与 LDL 受体结合所必须的, 因而随着氧化程度的不断加深, 赖氨酸残基受体结合位点逐渐丧失, 与 LDL 受体的结合能力逐渐下降。正常的 LDL 和氧化程度轻微的 LDL 经 LDL 受体途径被降解利用, 而且 LDL 受体存在下调机制, 胆固醇酯水解产生的游离胆固醇可抑制 LDL 受体基因的转录, 使细胞表面的 LDL 受体数目减少, 以防止更多的 LDL 进入细胞, 因而不会造成脂质蓄积。这种轻微的氧化不致引起与 LDL 受体结合活性改变的 LDL 称为弱氧化型 LDL 或轻微氧化型 LDL, 即 mnr-LDL。而氧化程度严重的 LDL, 其结合 LDL 受体的能力丧失, 因而不能经 LDL 受体途径代谢, 由于氧化作用产生的结构改变可激活巨噬细胞、VSMC 等表面的清道夫受体, 使得这些细胞对其大量摄取, 这种形式的 LDL 称为氧化型 LDL 或高度氧化的 LDL, 即 ox-LDL。但 ox-LDL 不能被巨噬细胞和 VSMC 象降解天然 LDL 一样迅速地分解, 而且清道夫受体对 ox-LDL 的摄取不存在下调机制, 致使 ox-LDL 和胆固醇酯在细胞内大量蓄积, 逐渐成为泡沫细胞和脂质斑块<sup>[1]</sup>。值得指出的是, 血管内皮只能将 LDL 进行弱氧化修饰, 即在血管内皮只能生成 mnr-LDL, 血流中的 ox-LDL 是 mnr-LDL 通过损伤了的内皮进入内皮下, 被进一步氧化而返流入血的。

目前, 国内外区分 mnr-LDL 和 ox-LDL 主要根据硫代巴比妥酸反应物质法(TBARS)。血浆中氧化的载脂蛋白 B、脂质过氧化产物和胆固醇氧化产物都能与硫代巴比妥酸反应生成丙二醛样结构, 根据丙二醛样结构的量可以判定 LDL 的氧化程度。天然的 LDL 丙二醛样结构浓度低于 4  $\mu\text{mol/g}$  LDL, mnr-LDL 介于 5~20  $\mu\text{mol/g}$  LDL 之间, 而 ox-LDL 则大于 20  $\mu\text{mol/g}$  LDL。

[收稿日期] 2001-10-29 [修回日期] 2002-04-20

[作者简介] 李素敏, 女, 1972 年出生, 博士研究生, 主要从事致动脉粥样硬化因素对整合素  $\beta_3$  基因的转录调控机制的研究。郭恒怡, 男, 1943 年出生, 教授、硕士研究生导师, 从事心血管病理生理学研究, 特别是血小板、内皮细胞和血栓、休克的病理生理学研究。吴其夏, 男, 1943 年出生, 教授、硕士研究生导师, 从事心血管病理生理学研究, 特别是血小板、内皮细胞和血栓、休克的病理生理学研究。

## 2 弱氧化型低密度脂蛋白和内皮细胞

### 2.1 弱氧化型低密度脂蛋白促进内皮细胞与单核细胞粘附

内皮细胞在调节血管的舒缩状态、抑制血小板聚集和维持血管壁完整性等方面起重要作用。根据 Ross 提出的关于动脉粥样硬化发病机制的“损伤反应假说”，高胆固醇血症、血液动力学改变、病毒和尼古丁等在引起内皮明显的剥脱损伤之前首先引起其功能障碍，使得内皮与血液中的白细胞尤其是单核细胞粘附增加，促使脂质和单核细胞进入内皮下。可见，内皮细胞与单核细胞粘附增加是动脉粥样硬化形成的始动环节。mmr-LDL 和 ox-LDL 可使内皮细胞发生轻度损伤，致使内皮功能障碍，在动脉粥样硬化初期即可促进这种粘附作用，启动动脉粥样斑块的形成。研究表明，0.12 mg/L 的 mmr-LDL 作用于培养的脐静脉内皮细胞 4 h 可使与内皮粘附的单核细胞数增加 3~5 倍，并且这种作用一直持续 48 h。上述条件作用 24 h 内，并未观察到中性粒细胞与内皮的粘附增加。到目前为止，mmr-LDL 是唯一的只引起单核细胞与内皮粘附增加而对中性粒细胞与内皮的粘附无影响的致动脉粥样硬化因素，而肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-1、组胺和凝血酶等致病因子不仅促进单核细胞粘附于血管内皮，同时也能增强中性粒细胞和血管内皮的粘附作用。可见，mmr-LDL 的作用机制不同于上述致病因子。

研究表明，肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-1、组胺和凝血酶等能够诱导内皮细胞表面细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1, CD54)、血管细胞粘附分子-1 (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1, CD106)、E-选择素 (E-selection) 和 P-选择素 (P-selection) 在内皮细胞膜的高表达，ICAM-1、VCAM-1 和 P-选择素是介导包括中性粒细胞和单核细胞在内的白细胞与血管内皮粘附的重要分子，尤其是 VCAM-1，在早期动脉粥样硬化模型单核细胞浸润前就已在血管内皮细胞膜上高表达。E-选择素是介导中性粒细胞与内皮细胞粘附的粘附分子。Shih 等<sup>[21]</sup> 提出，mmr-LDL 的这一作用主要是通过另一类粘附分子——整合素家族来实现的。mmr-LDL 可使内皮细胞  $\beta_1$  整合素活化，尤其  $\alpha_5\beta_1$  整合素，活化的  $\beta_1$  整合素通过细胞骨架运动等机制在内皮细胞表面形成线状粘附斑，此时内皮细胞表面的纤维连接蛋白也同时与  $\beta_1$  整合素在内皮细胞管腔面共聚集，激光共聚焦显微镜和免疫组织化学技术显示， $\beta_1$  整合素和纤维连接蛋白的连接片段-1 结构域是 mmr-LDL 作用下内皮细胞表面形成的粘附斑的主要成份。而单核细胞表面存在纤连蛋白连接片段-1 的配基  $\alpha_4\beta_1$ ，二者的结合活性增加，促进血液中的单核细胞牢固粘附于血管内皮，从而进一步迁移至内皮下。但是也有资料表明，mmr-LDL 作用于脐静脉内皮细胞 18 h，可诱导 P-选择素表达增加，推测在 mmr-LDL 诱导单核细胞与内皮细胞的异常粘附中 P-选择素也起一定作用<sup>[3]</sup>。

### 2.2 弱氧化型低密度脂蛋白促进内皮细胞趋化因子的表达

除上述作用外，mmr-LDL 还可通过诱导内皮细胞单核细胞集落刺激因子 (monocytoclonal-stimulating factor, MCSF)<sup>[4]</sup>、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和白细胞介素-8 表达增加<sup>[5]</sup>，增强对单核细胞的趋化作用。已

经证明，mmr-LDL 通过诱导 MCSF 基因启动子区 -406~-344 范围内的 NF- $\kappa$ B 结合位点活化促进 MCSF 基因的转录。mmr-LDL 活化转录因子 NF- $\kappa$ B 可能通过抑制 Gi 的活性，间接增高 cAMP 浓度，通过蛋白激酶 A 促进 NF- $\kappa$ B 的核转位。mmr-LDL 可使人主动脉内皮细胞及平滑肌细胞 MCP-1 mRNA 水平增加 2~3 倍。mmr-LDL 诱导 MCP-1 和白细胞介素-8 基因转录是通过促进反式因子过氧化物酶体增生激活型受体与相应顺式元件结合而实现的。

### 2.3 弱氧化型低密度脂蛋白导致内皮细胞通透性增加

如上所述，LDL 氧化过程中生成溶血磷脂酸，后者与内皮细胞膜上相应的 G 蛋白偶联受体结合，激活 Rho/Rho 激酶通路，磷酸化肌球蛋白轻链，从而活化了肌球蛋白头部与肌动蛋白的相互作用，形成具有收缩功能的肌动/肌球蛋白束。Rho/Rho 激酶通路还可磷酸化膜突蛋白 (moesin)，后者介导新形成的收缩纤维束与血浆中膜物质的相互作用，导致内皮细胞骨架纤维的收缩和细胞间通道形成，是 mmr-LDL 和 ox-LDL 导致内皮细胞通透性增加的重要机制之一<sup>[6]</sup>。17 $\beta$ -雌二醇可有效阻止 mmr-LDL 和 ox-LDL 在动脉内膜的蓄积，并且能够抑制 mmr-LDL 导致的内皮细胞通透性增加<sup>[7]</sup>。

### 2.4 弱氧化型低密度脂蛋白导致内皮细胞纤溶活性减弱

在血管系统中，纤维蛋白的降解过程主要由组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 启动，纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 是组织型纤溶酶原激活物的生理性抑制剂，是纤溶系统功能活性的重要调节因子，mmr-LDL 作用于体外培养的脐静脉内皮细胞，可使其纤溶酶原激活物抑制剂的活性显著增高，打破了血浆凝血和纤溶系统的平衡，促进了血栓的形成<sup>[8]</sup>。

## 3 弱氧化型低密度脂蛋白和巨噬细胞

### 3.1 弱氧化型低密度脂蛋白促进氧化型低密度脂蛋白的大量生成

内皮细胞骨架纤维的收缩、细胞间通道的形成、单核细胞与内皮细胞粘附的增加以及趋化因子的表达等都使单核细胞经受体途径和非受体途径跨膜转运到内皮下间隙。一旦进入内皮下，单核细胞就暴露于 mmr-LDL 和 ox-LDL、化学趋化物、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子  $\beta$ 、白细胞介素和血管紧张素  $\text{I}^2$  等众多细胞因子和生长因子的环境中。这些因素都可以激活单核细胞，使其分化为巨噬细胞，活化的巨噬细胞进一步分泌细胞因子、生长因子和释放自由基，形成正反馈，进一步促使单核细胞分化为巨噬细胞，并将 mmr-LDL 进一步氧化修饰，生成 ox-LDL。ox-LDL 通过许多机制促进动脉粥样硬化的形成，例如导致内皮细胞的损伤、促进单核细胞与内皮细胞的粘附、促进分泌多种细胞因子、促进局部血栓的形成和介导血管运动特性的改变等，大大加快了动脉粥样硬化病灶发生、发展，这就是“动脉粥样硬化的氧化假说”的主要内容。

### 3.2 弱氧化型低密度脂蛋白促进泡沫细胞的大量生成

弱氧化型 LDL 促进 ox-LDL 的大量生成也就促进了泡沫细胞的大量生成。如前所述，ox-LDL 主要被巨噬细胞上的清道夫受体识别和内吞，由于无下调机制，使巨噬细胞得以大量吞噬胆固醇酯，形成泡沫细胞。mmr-LDL 又可通过促进巨

噬细胞表面表达血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid protein A, SAA) 使其加速向泡沫细胞的转化。SAA 是一种瞬间的胆固醇结合蛋白, 可以直接与胆固醇结合, 使巨噬细胞更易于将胆固醇摄入胞内。Northern blot 实验表明, mnr-LDL 能够使单核-巨噬细胞 SAA 的 mRNA 表达增加高达 1 000 倍左右。电泳迁移率改变法证实, mnr-LDL 能够提高巨噬细胞反式因子 SAA 活化序列结合因子和 CCAAT/增强子结合蛋白与 SAA 基因上相应顺式调控元件的结合活性, 促进了 SAA 基因的转录。另一方面 mnr-LDL 通过增加 SAA mRNA 的稳定性促进其表达<sup>[9]</sup>。mnr-LDL 的上述作用是通过巨噬细胞表面 CD36 分子得以下行传导入核的, CD36 受体拮抗剂他莫昔酚 (tamoxifen) 可以削弱 mnr-LDL 促进 SAA 表达的作用。另外, 有人证明 mnr-LDL 可以促进巨噬细胞清道夫受体 A 和 CD36 的表达, 而 ox-LDL 和 LDL 都无此作用。可见, 这一正反馈又将扩大 mnr-LDL 的致病作用<sup>[10]</sup>。大量生成的 SAA 还可抑制血浆卵磷脂胆固醇酯酰转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT) 的活性, LCAT 是催化新生高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 不断酯化胆固醇和磷脂, 转变为成熟的 HDL 的酶。mnr-LDL 通过诱导 SAA 的表达间接抑制 LCAT 的活性, 削弱了 HDL 的抗动脉粥样硬化作用, 除此之外, mnr-LDL 的胆固醇和磷脂中的极性脂质磷脂过氧化氢能够直接抑制 LCAT 的活性, 使脂质转运受损, 升高血脂水平, 促进动脉粥样硬化的发生<sup>[11]</sup>。

## 4 弱氧化型低密度脂蛋白和血管平滑肌细胞

### 4.1 弱氧化型低密度脂蛋白促进病变早期血管平滑肌细胞的迁移和增殖

在动脉粥样硬化中, 动脉中膜 VSMC 向内皮下迁移, 由收缩型向合成型转化并大量增殖。mnr-LDL 能够促进动脉粥样硬化早期 VSMC 的迁移和增殖。用含有 100 mg/L mnr-LDL 的培养基培养小鼠动脉血管壁组织, 免疫组织化学方法发现, mnr-LDL 能够明显抑制小鼠动脉内皮细胞的正常生长, 促进动脉粥样硬化早期血管平滑肌的迁移和增殖<sup>[12]</sup>。完整的内皮能够通过多种机制抑制 VSMC 的增殖和移行, 包括激活转化生长因子- $E_1$  和释放硫酸乙酰肝素蛋白多糖。mnr-LDL 促进 VSMC 增殖和移行的机制尚不明了, 可能一方面因其细胞毒作用损伤内皮, 另一方面因其促分裂原作用促进 VSMC 的增殖和移行。mnr-LDL 的这种作用在动脉粥样硬化早期以及冠状动脉腔内成型术后狭窄的形成中具有重要意义。

### 4.2 弱氧化型低密度脂蛋白降低血管平滑肌细胞对血管活性物质的反应性

100 mg/L mnr-LDL 可在 5~10 s 使血管平滑肌胞浆  $[Ca^{2+}]$  浓度升高, VSMC 收缩, 这是由 VSMC 肌浆网  $IP_3$  受体依赖的  $Ca^{2+}$  释放介导的。但动脉粥样硬化是一个渐进的过程, VSMC 很可能是处于 mnr-LDL 的慢性长期作用中。实验证明, 用仅为上述浓度 1/4~1/100 倍的 mnr-LDL 孵育平滑肌细胞达 6 天之久, 基础  $[Ca^{2+}]$  浓度无改变, 此时再用 100 mg/L 的 mnr-LDL 或去甲肾上腺素刺激, 并不能引起其胞浆  $[Ca^{2+}]$  浓度升高和 VSMC 收缩。免疫细胞化学分析和 West-

ernblots 杂交分析表明, mnr-LDL 低浓度长时间地作用于 VSMC, 可导致 VSMC 肌浆网膜  $IP_3$  受体密度下降, 当高浓度的 mnr-LDL 或其他血管活性物质再作用时, 肌浆网  $IP_3$  受体依赖的  $Ca^{2+}$  释放减少, VSMC 收缩性下降, 导致病变部位血管对血管活性物质反应性下降, 同时  $IP_3$  受体密度减少还可促进 VSMC 向泡沫细胞转变<sup>[13]</sup>。

弱氧化型 LDL 还可使斑块处 VSMC 调节  $Ca^{2+}$  释放的能力减弱。mnr-LDL 可使高胆固醇饲养的兔动脉 VSMC 肌浆网上理阿诺碱 (ryanodine) 敏感的  $Ca^{2+}$  通道密度下降, 导致其  $Ca^{2+}$  调节能力下降, 也是对血管活性物质的反应性下降的原因之一<sup>[14]</sup>。然而, 由于动脉粥样硬化部位细胞外基质蛋白、细胞因子和趋化物质的分泌与胞内  $Ca^{2+}$  浓度的改变有关, 而且基因表达、细胞生长和增殖过程中都有  $Ca^{2+}$  参与, 而长期慢性作用又使胞内  $Ca^{2+}$  释放减少, 后者如何影响上述信号转导途径引起基因表达和细胞功能的变化尚待研究。

### 4.3 弱氧化型低密度脂蛋白促进血管平滑肌细胞收缩

与内皮细胞相同, mnr-LDL 中的溶血磷脂酸可以通过激活平滑肌细胞的 Rho/Rho 激酶通路, 增加 SMC 收缩力升高血压, 该通路的抑制剂 Y-27632 可以降低血压。在此过程中胞内  $[Ca^{2+}]$  并未增加, 所以  $Ca^{2+}$ /CaM 依赖的肌球蛋白轻链激酶途径并不参与此升压效应<sup>[15]</sup>。最新调查表明, 伴有高血压症的动脉粥样硬化病人 mnr-LDL 和 ox-LDL 的致内皮损伤作用高于不伴有高血压症的动脉粥样硬化病人<sup>[16]</sup>, 由此可知, 血压升高加重了 mnr-LDL 和 ox-LDL 的致内皮损伤作用, 而 mnr-LDL 的升压效应又使得血压进一步升高, 更加促进了它的致动脉粥样硬化作用。

## 5 弱氧化型低密度脂蛋白和血小板

弱氧化型 LDL 还通过诱导血栓素  $A_2$  和前列腺素内过氧化物的产生, 促进血小板的聚集和分泌。血小板膜上存在 LDL 和 ox-LDL 的高亲和力结合位点, mnr-LDL 与 LDL、ox-LDL 结合位点相同, 但活化受体的机制不同, 受体活化后 mnr-LDL 通过激活 G 蛋白-蛋白激酶或  $Ca^{2+}$  的动力学介导一个更高效的信号转导机制, 激活血小板膜磷脂酶  $A_2$ , 促进血小板膜磷脂花生四烯酸的大量释放, 后者在环氧化酶作用下生成前列腺素内过氧化物和血栓素  $A_2$ , 促进血小板的聚集和分泌。血小板膜磷脂酶  $A_2$  抑制剂和环氧化酶抑制剂可以完全阻断 mnr-LDL 的这种效应<sup>[17]</sup>。

## 6 结语

十几年来, 人们较多地关注于 ox-LDL 的致病作用, mnr-LDL 的作用一直未受到足够的重视。近年来, 越来越多的实验结果表明, 在动脉粥样硬化病变发生发展过程中, mnr-LDL 的致病作用较之 ox-LDL 更具有“限速步骤”的意义, 即在动脉粥样硬化形成的主要环节如内皮损伤、平滑肌细胞迁移增殖和血栓形成的过程中具有始动的、正反馈放大的效应。因此, 充分认识 mnr-LDL 的致病作用对于早期诊断和治疗动脉粥样硬化具有极其重要的意义。

## [参考文献]

- [1] Liao F, Andalibi A, Lusis AJ. Genetic control of the inflammatory response induced by oxidized lipids. *Am J Cardiol*, 1995, **75** (6): 65B-66B
- [2] Shih PT, Elics MJ, Fang ZL. Minimally modified low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial connecting segment-1 by activating beta1 integrin. *J Clin Invest*, 1999, **103** (5): 613-625
- [3] 刘春华, 钱冠清, 刘会齐, 等. 轻度修饰低密度脂蛋白对血管内皮细胞粘附功能影响及其机理初探. *中国病理生理杂志*, 2000, **16** (10): 887-890
- [4] Rajavavisth TB, Yamada H, Mishra NK. Transcriptional activation of the macrophage colony stimulating factor gene by minimally modified LDL. Involvement of nuclear factor-kappa B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15** (10): 1 591-598
- [5] Lee H, Shi W, Tontonoz P. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein 1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ Res*, 2000, **87** (6): 516-521
- [6] Siess W, Zangl KJ, Essler M. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (12): 6 931-936
- [7] Gardner G, Banka CL, Roberts KA. Modified LDL-mediated increases in endothelial layer permeability are attenuated with 17 beta-estradiol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (4): 854-861
- [8] 李小冬, 朱广谨, 祖淑玉. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和轻度氧化型低密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞 PAI-1 活性的影响及机制. *中国病理生理杂志*, 2000, **16** (10): 985
- [9] Ray BK, Chatterjee S, Ray A. Mechanism of minimally modified LDL-mediated induction of serum amyloid A gene in monocyte/macrophage cells. *DNA Cell Biol*, 1999, **18** (1): 65-73
- [10] Yoshida H, Quehenberger O, Kondratenko N. Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macroscalin in resident mouse peritoneal macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (5): 794-802
- [11] Bielicki JK, Forte TM. Evidence that lipid hydroperoxides inhibit plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *J Lipid Res*, 1999, **40** (5): 948-954
- [12] Peter G. Modified low density lipoprotein is a potent stimulus for smooth muscle cell outgrowth from rat aortic explant in vitro. *Atherosclerosis*, 1997, **129**: 1-7
- [13] Massaelli H, Austria JA, Pierce GN. Chronic exposure of smooth muscle cells to minimally oxidized LDL results in depressed inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor density and  $Ca^{2+}$  transients. *Circ Res*, 1999, **85** (6): 515-523
- [14] Massaelli H, Austria JA, Pierce GN. Lesions in ryanodine channels in smooth muscle cells exposed to oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 328-334
- [15] Siess W, Zangl KJ, Essler M. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (12): 6 931-936
- [16] Sun P, Dwyer KM, Merz CN. Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a test of the "response to injury" hypothesis of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (8): 2 005-010
- [17] Weidtmann A, Scheitke R, Hrboticky N. Mildly oxidized LDL induces platelet aggregation through activation of phospholipase  $A_2$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15** (8): 1 131-138

(此文编辑 朱雯霞)