

# 低密度脂蛋白自身免疫在动脉粥样硬化发生中的作用

汪俊军, 史利宁, 张春妮

(南京军区南京总医院全军医学检验中心, 江苏省南京市 210002)

[主题词] 动脉粥样硬化; 自身免疫; 脂蛋白, 低密度

[摘要] 体液免疫和细胞免疫同时参与了动脉粥样硬化的发生和发展, 修饰低密度脂蛋白、自身抗体及其循环免疫复合物在体内均可检测出, 且同疾病的程度相关。低密度脂蛋白及自身抗体形成的免疫复合物可高效地引起细胞内胆固醇酯的堆积, 并促进天然低密度脂蛋白受体表达和细胞因子合成增加, 具一系列致病作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

“免疫机制参与了动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成”这一概念由来已久, 修饰低密度脂蛋白(LDL)的强致As作用已得到公认, 有多种证据表明体内存在氧化型LDL(oxidized LDL, ox-LDL)及其自身抗体。在动脉粥样硬化患者血浆中检测到抗LDL抗体和LDL-抗LDL免疫复合物(LDL-IC)。体外实验已证实LDL-抗LDL免疫复合物是一种很强的诱导物, 诱导胆固醇酯(CE)在人单核巨噬细胞(巨噬细胞)内堆积; 免疫细胞是As斑块的主要成分, 而单核巨噬细胞在As损伤的启动和发展中起重要作用, 有多种证据表明体液免疫和细胞免疫在As发生、发展中并存<sup>[1,2]</sup>。免疫与As的关系是当前研究的热点, 涉及到多种抗原物质, 免疫细胞, 细胞因子, 及免疫调节机制, 本文就低密度脂蛋白自身免疫在动脉粥样硬化发生中的作用作一综述。

## 1 氧化型低密度脂蛋白自身免疫参与动脉粥样硬化的形成

巨噬细胞(MP)(或巨噬细胞系中的树突状细胞)将其表面的抗原多肽—主要组织相容性抗原(巨噬细胞C)复合物递呈给邻近的T细胞, 导致T细胞活化, 发生细胞因子分泌、细胞毒性作用、抗体产生等一系列的特异性免疫反应。多种证据表明As的发生和发展同免疫应答相关, 如发现As损伤处有特异性抗原及巨噬细胞和T细胞, 且偶见B细胞<sup>[2,3]</sup>。已确认ox-LDL是一种重要的抗原, 可以经巨噬细胞表面的清道夫受体-A、以及其他清道夫受体, 诸如CD36、SR-B1、LOX-1、SR-PSOX等途径内化, 降解的ox-LDL片段同巨噬细胞C结合(小鼠为HLA-DR), 活化T细胞, 从而引起特异性的免疫应答<sup>[3-7]</sup>。

文献报道, As患者及试验动物中可检测出ox-LDL自身抗体, As损伤处也可检出, 这表明ox-LDL自身免疫参与As

的形成<sup>[8-10]</sup>。同时, 从人新鲜As斑块中分离的T细胞, 经克隆培养, 发现可识别ox-LDL(克隆的CD4<sup>+</sup>T细胞中1/4可识别ox-LDL)。载脂蛋白E基因敲除鼠对ox-LDL有强的体液和细胞免疫应答, 其淋巴结中T细胞能识别ox-LDL<sup>[11]</sup>。人类外周T细胞也可被ox-LDL激活。As斑块处的免疫球蛋白可以识别ox-LDL, 可见体液免疫和细胞免疫在As发生和发展中并存<sup>[3]</sup>。

## 2 氧化型低密度脂蛋白自身抗体在动脉粥样硬化诊断或预测中的价值

修饰LDL经清道夫受体途径不受调控地被摄入, 引起细胞内胆固醇酯的堆积, 作为As的致病因子已被广泛接受。动物试验显示, ox-LDL自身抗体效价与As的程度高度相关。同样在人群调查中也有文献报道自身抗体的效价是As诊断或预测的有益指标<sup>[1]</sup>。对芬兰人群中颈As患者为期2年多的跟踪研究发现, 自身抗体的滴度是对As发展程度的一个良好预测指标<sup>[12]</sup>。Inoue等<sup>[13]</sup>报道, 血清ox-LDL自身抗体滴度不仅能预测冠心病的发生; 同时可作为监测As斑块不稳定的指标。研究证实, 自身抗体的高效价同冠心病、心肌梗死、糖尿病、外周血管疾病、高血压和前惊厥等相关<sup>[14]</sup>。脂蛋白(a)体外氧化行为同LDL相似, 氧化型脂蛋白(a)亦可导致巨噬细胞转变为泡沫细胞; 在As斑块中亦发现氧化型脂蛋白(a)存在。Romero等<sup>[15]</sup>报道某些患者体内存在抗氧化型脂蛋白(a)自身抗体, 却检测不出抗ox-LDL抗体。本室最近的研究发现人体体内存在脂蛋白(a)免疫复合物, 有关研究有待进一步深入。

氧化型LDL(ox-LDL)自身抗体同As程度的关系受多种因素的影响。首先, As发生时在不稳定阶段和间续发作期, 均可同时出现As损伤不同阶段和相应成分的出现。第二, 准确地描述患者As程度的指标难以确定。第三, 系统性红斑狼疮(SLE)等多种免疫反应过程中均可出现相同或有交叉反应的自身抗体。第四, 有多种针对ox-LDL位点的自身抗体产生, 目前仍不清楚针对何种位点的自身抗体作为预测As的指标最佳。

[收稿日期] 2002-02-04 [修回日期] 2002-10-16

[作者简介] 汪俊军, 男, 1966年出生, 安徽怀宁人, 医学硕士, 副主任技师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化研究, 获省部级科技进步二等奖2项, 发表论文60多篇, 其中10余篇发表在国际著名杂志。史利宁, 女, 1973年出生, 浙江人, 学士, 主管技师。张春妮, 女, 1963年出生, 江苏人, 博士, 副教授, 均从事血脂与动脉粥样硬化研究。

### 3 脂质和修饰脂蛋白的免疫原理

大量的证据表明体内存在多种抗修饰 LDL 的抗体。在血循环及 As 损伤部位不仅可检测到氧化型 LDL, 还发现氧化型 LDL 的自身抗体存在。氧化型 LDL 具强的致 As 作用, 但体内其他的修饰脂蛋白如糖化 LDL 是否有相同的致病作用尚有待研究。LDL 的微结构修饰包括非酶促糖化作用可使 LDL 具有免疫原性, 在糖尿病患者血清中可检出抗糖化 LDL 的自身抗体, 间接证实了上述观点。将巨噬细胞与从糖尿病病人血清分离出的脂蛋白或体外糖化 LDL 直接孵育时, 细胞内胆固醇酯堆积速度增加。Shaw 等<sup>[16]</sup> 从人血浆中分离出 3 株抗 MDA-LDL 单克隆 IgG Fab 片段, 发现其中的 IK17 与完整的  $\alpha$ -LDL, 以及  $\alpha$ -LDL 的脂质和蛋白质部分均可结合, 而同天然的 LDL 不反应。该抗体可抑制  $\alpha$ -LDL 被巨噬细胞摄取, 可同凋亡细胞结合而阻止其被巨噬细胞吞噬。IK17 大量存在于兔和人 As 斑块处。

虽然不知道氧化型 LDL 是出现在 As 前还是 As 后, 但修饰 LDL 对 As 发展的影响是很明确的。目前尚有一些疑问有待解答。第一, LDL 的修饰发生在血管内吗? 既然血浆有很大的抗氧化作用, 这种可能似乎不存在。LDL 修饰的第一步最可能发生在 LDL 进入内皮细胞下, 推测少量修饰后的 LDL 返回外周血, 或转移的特异位点可同 LDL 等脂蛋白接收体结合。因此, 可在血循环中测出低浓度的修饰 LDL。若持这种观点, 那么 LDL 的修饰则不可能发生在 As 形成之初, 而高脂血症则是 As 形成的最可能原因, 其通过内皮损害、单核巨噬细胞粘附内皮细胞、粘膜下纤维化等互不相干的一系列机制造成 As 的发生。

第二, 所测的因子是否独立对修饰 LDL 产生自身免疫应答并调控其数量? 研究表明, 修饰 LDL 的水平是一个关键因素, 高脂血症患者血中抗 LDL 抗体浓度越高, 血管壁内 LDL 的氧化和纤维化程度越严重。要明确解答此问题, 必须依赖能准确测定组织或外周血不同类型修饰 LDL 数量的技术; 另一方面, 如果由自身免疫的研究经验来推断对修饰 LDL 的免疫应答, 则可预见遗传性因素在自身免疫中的作用, 也可部分解释为什么某些个体的应答反应远远大于另一些人。

第三, 对修饰 LDL 的免疫应答在 As 发展的过程中是起一个启动作用还是推进作用? 遇到的难题是, 很难确定无 As 的所谓正常人。研究显示: 在确诊 As 的患者体内, 抗氧化 LDL 抗体和 LDL-IC 出现频率很高, 提示对修饰 LDL 的免疫应答可能是一种继发现象, 加快 As 的发展。但同时发现在无症状的青年人中, 亦极易检测到抗氧化型 LDL 抗体, 提示对修饰 LDL 的免疫反应出现在 As 早期, 可能是 As 的一种启动因素。

某些与脂质反应的自身抗体的特性已明确。抗磷脂抗体与 MDA-LDL 有交叉反应, 可引起系统性红斑狼疮及其他自身免疫病患者产生梅毒血清学测定假阳性。这种交叉反应性可解释其在系统性红斑狼疮患者血清中的致 As 作用。即抗磷脂抗体参与 LDL-IC 的形成。因而, 系统性红斑狼疮病人体内这种交叉反应性自身抗体有致血栓及 As 等并发症的作用。 $\beta$ 2-糖蛋白 I 同  $\alpha$ -LDL 一样存在于 As 斑块中, 与抗

体结合以后可促进巨噬细胞对修饰 LDL 的积累; 抗心磷脂和抗凝血酶原自身抗体均可用于预测 As 的发生<sup>[17]</sup>。抗胆固醇抗体易在动物实验中诱导生成, 并存在于正常个体血清中。Alving 等<sup>[18]</sup> 报道, 在兔子体内注入富含胆固醇微粒, 可增高抗胆固醇抗体水平, 预防高胆固醇饮食的致 As 作用, 提示可以此为理论基础, 开展所谓的“胆固醇疫苗”。但还有许多的问题需要解答, 最重要的是如何防止抗胆固醇抗体与 LDL 结合形成 LDL-IC, 导致细胞内胆固醇酯堆积, 泡沫细胞形成, 引发或加快 As 的进程。最近的研究表明, 采用  $\alpha$ -LDL 免疫具有抗 As 作用, 可能与依赖 T 细胞的、高效价的抗体产生有关, 高效价的抗体可经过 Fc 和 C3 受体途径增大 LDL 的清除<sup>[19-21]</sup>, 也为将来 As 的免疫治疗提供了新的策略。

### 4 低密度脂蛋白免疫复合物和巨噬细胞

动脉粥样硬化(As)患者外周血中检测到循环 LDL-IC 引起人们高度重视, 大量研究表明 LDL-IC 水平是预测 As 发生的一个强危险因素<sup>[22, 23]</sup>; 而且发现, 细胞与 LDL-IC 孵育显著干扰脂蛋白和胆固醇代谢。将人成纤维细胞与 LDL-IC 直接孵育, 可导致细胞内游离胆固醇的过量生成。单核巨噬细胞与含 LDL 的免疫复合物(异种抗 LDL 抗体-人类 LDL)亦可导致巨噬细胞内大量的胆固醇酯堆积, 呈典型的泡沫细胞形态<sup>[24]</sup>; 将不溶性 LDL-IC 或可溶性免疫复合物吸附到自身或异种红细胞上递呈给巨噬细胞, 可诱导单核巨噬细胞内胆固醇酯的堆积<sup>[25]</sup>。这两种免疫复合物均可在体内形成, 内皮下修饰 LDL 堆积可诱导抗体和 LDL-IC 形成, 这类 LDL-IC 以大颗粒的形式存在, 类似于体外制备的不溶性免疫复合物。体循环中的可溶性 LDL-IC 可能是在抗原过量的情况下形成, 易经 C3b 受体及其他非特异性作用吸附到红细胞上。红细胞吸附的免疫复合物易于传递给表达高亲和力 Fc $\gamma$  受体的吞噬细胞, 且不破坏红细胞。一般认为, 免疫复合物在肝或脾脏内被吞噬是有益的, 而在早期内皮损伤部位, 红细胞吸附的免疫复合物与固定的单核细胞间的相互作用, 在促进 As 损伤的进展中起重要作用, 且诱导巨噬细胞变成泡沫细胞所需的 LDL-IC 浓度相当小, 尤其是红细胞吸附的免疫复合物。巨噬细胞与 LDL-IC 温育后 CE 的堆积主要是由含 LDL 的免疫复合物摄入的增多及不受调控引起, 与 LDL 受体表达增多和 LDL 摄入增加有关<sup>[24]</sup>。前期细胞内胆固醇酯的堆积主要是 LDL-IC 中完整 LDL 的堆积, 后期细胞内堆积的胆固醇酯来自溶酶体水解 LDL 后所释出的游离胆固醇的再酯化。

### 5 Fc 受体在巨噬细胞摄取低密度脂蛋白免疫复合物中的作用

巨噬细胞经 Fc $\gamma$  受体摄取 LDL-IC。在培养基中加入热聚合 IgG(HAGG) 可竞争性抑制 LDL-IC 与 Fc $\gamma$  受体的结合及摄入, 抑制率达 75%。天然 LDL 和抗 LDL 的单克隆抗体可阻断<sup>[25]</sup> LDL-IC 的结合和摄入, 其阻断程度与细胞内胆固醇酯的堆积程度一致, 但抑制率仅为 25%。可见 LDL 受体结

合容量虽不如 Fc $\gamma$  受体,但也参与了 LDL-IC 的摄取。用抗 LDL 抗体的 F(ab')<sub>2</sub> 片段制备的 LDL-IC 作实验,结果显示这种复合物几乎不经 Fc $\gamma$  受体摄取,与用完全 IgG 抗体制备的 LDL-IC 相比,在浓度相同的情况下,与不完全 LDL-IC 温育的巨噬细胞内胆固醇酯的堆积量低于与完全 LDL-IC 温育时巨噬细胞胆固醇酯堆积量的 1/3。可见,LDL-IC 经两种受体途径摄取,主要途径为 Fc $\gamma$  受体,其次为 LDL 受体。清道夫受体和 LDL 相关受体不参与 LDL-IC 的摄入,这已由竞争抑制实验证实。乙酰 LDL 或  $\beta$ -VLDL 均不能抑制人单核巨噬细胞与 LDL-IC 的结合<sup>[25,26]</sup>。

值得注意的是,LDL 聚合体的吞噬似乎与典型的 LDL 受体有关,且伴有胆固醇酯的堆积和泡沫细胞的形成。这一发现提示 LDL 受体的相互作用与巨噬细胞的胞饮(天然 LDL)或吞噬(聚合 LDL 和某些 LDL-IC)有关。

## 6 低密度脂蛋白免疫复合物促进低密度脂蛋白受体的表达

低密度脂蛋白免疫复合物(LDL-IC)能刺激巨噬细胞 LDL 的受体活性表达增强,即使细胞内含有大量胆固醇酯。对 LDL-IC 刺激人巨噬细胞结合 LDL 的动力学研究表明,LDL-IC 激活的巨噬细胞,其结合 LDL 的能力增强约 20 倍。这种结合能力的增强主要是由于 LDL 受体数目的增多,进一步研究表明受体表达增加与 LDL 受体 mRNA 转录水平和转录后受体基因活性变化有关;LDL 受体循环加快也是可能的因素之一。LDL-IC 对 LDL 受体活性的影响似很专一,尚未发现其他抗原包括 VLDL 和 HDL 形成的免疫复合物被递呈给人单核巨噬细胞。为证实 LDL-IC 活化细胞与 LDL 结合能力的增强继发于 LDL 受体活性的增强,用抗 LDL 受体的单克隆抗体封闭受体,有效的抑制了天然 LDL 的结合<sup>[27]</sup>。

假设 LDL 受体表达增多是 LDL-IC 经 Fc $\gamma$  受体摄入后激活巨噬细胞的结果,那么,如果封闭 Fc $\gamma$  受体,让一些 LDL-IC 经 LDL 受体进入细胞,则细胞 LDL 受体的表达不会增高。实验结果显示,用 HAGG 封闭 Fc $\gamma$  受体后,与 LDL-IC 温育的巨噬细胞其<sup>125</sup>I-LDL 的堆积量较 Fc $\gamma$  封闭的减少 84%。另一实验用不与 Fc $\gamma$  受体结合而是与 LDL 受体结合的 LDL-F(ab')<sub>2</sub> 免疫复合物,结果显示 LDL 受体并未增多<sup>[25]</sup>。

巨噬细胞与 LDL-IC 温育后 LDL 受体表达增多的可能机制为,LDL-抗 LDL 复合物降解时释出胆固醇及经 Fc $\gamma$  受体摄入的胆固醇,与经正常的 LDL 特异受体途径摄入的 LDL 释出的胆固醇不同,前者不能调控 LDL 受体的表达。参与吞噬的 Fc 受体与细胞活化有关,巨噬细胞活化后其胆固醇的需要量增加,但由于细胞内 LDL-IC 降解产生的胆固醇经过另一途径成为乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)的底物,故巨噬细胞不能利用这类胆固醇。在这种情况下,可调控的胆固醇逐渐枯竭,导致 LDL 受体表达的增加。这种解释中有一个问题,即含其他非 LDL 抗原的 IC 刺激的细胞 LDL 受体表达并不增加,提示胆固醇代谢的改变是由于 LDL 非正常途径摄入而不是因为免疫复合物占据 Fc $\gamma$  对巨噬细胞产生的非特异性刺激引起。

## 7 免疫复合物与内皮细胞损伤

除了修饰 LDL 对内皮的直接作用外,因内皮细胞表达 Fc $\gamma$  受体,LDL-IC(及其他类型的免疫复合物)也可直接损害内皮细胞。但有些学者认为 Fc $\gamma$  受体仅在内皮损伤早期或有隐性病毒或细菌感染时才表达。可是,内皮损伤初期,Ig 和含 IgG 的 IC 即结合到细胞骨架细丝上,并激活补体系统。因此,虽然尚不清楚免疫复合物是否在内皮细胞损害中起始动作用,但它对其他原因造成的损伤的发展肯定有影响。实际上,含 IgG 的 IC 沉积在内皮细胞表面能增加巨噬细胞 Fc $\gamma$  受体的表达。如果结合在内皮细胞上的免疫复合物能激活补体释出 C5a,这种补体片段就能吸引并活化中性粒细胞,进一步增强损害内皮细胞的能力。循环胆固醇酯还可通过正调控粘附分子影响粘附在内皮细胞上的单核细胞,并促进粘附的单核细胞活化<sup>[28]</sup>。

## 8 低密度脂蛋白免疫复合物促进细胞因子的释放

免疫复合物(IC)与单核—巨噬细胞间的相互作用引起一系列功能的活化,单核细胞与红细胞结合的免疫复合物温育可释出白细胞介素-1(IL-1),这在机体清除组织免疫复合物时引发的炎症中起关键作用。此外巨噬细胞活化具有很强的促 As 作用,因为释出的白细胞介素-1 不仅进一步损害内皮细胞,而且增强了内皮细胞的促凝血活性,诱导平滑肌增生。LDL-IC 一人巨噬细胞间相互作用的意义不仅仅是诱导细胞内胆固醇的堆积,而且 LDL-IC 的摄入对 LDL 受体产生正调节。LDL-IC 活化的单核—巨噬细胞可释出肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1。而且在单核/巨噬细胞培养基中加入同等浓度的免疫复合物,发现 LDL-IC 较其他免疫复合物有更强的促 TNF- $\alpha$  释放作用<sup>[28]</sup>。

白细胞介素 1(IL-1)与 As 进展的潜在关联包括:促进内皮细胞表面促凝血活性和血小板激活因子 I 的合成及表达。后者可加强粒细胞间的相互作用,增加脉管通透性,通过正反馈机制诱导内皮细胞释放白细胞介素,诱导血小板生长因子-AA(PDGF-AA),间接通过自分泌生长调节机制引起成纤维细胞和平滑肌细胞增殖。与白细胞介素相类似,TNF- $\alpha$  能诱导某些细胞应答,如细胞表面促凝血因子的表达,促进内皮细胞产生白细胞介素。TNF- $\alpha$  和白细胞介素都能促进内皮细胞表达脉管细胞粘附分子。另一方面,白细胞介素和 TNF- $\alpha$  活化的内皮细胞释出各种因子,促进白细胞功能相关抗原 1(LFA-1)的表达,这是一种中性粒细胞上的整合蛋白,能加强白细胞-内皮细胞间的相互作用。除白细胞介素和 TNF- $\alpha$  外,活化单核—巨噬细胞还分泌  $\gamma$ -干扰素、成纤维细胞生长因子、血小板源生长因子-BB 等生长因子、前列腺素 E2(PGE2)、蛋白水解酶、胶原酶、氧自由基等调节物质。已知其中一些介体与 As 的进展直接相关<sup>[29]</sup>。Huang 等<sup>[29]</sup>报道 LDL-IC 引起巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶-1(MMP-1),从而启动蛋白激酶 C 的促细胞分裂活性,经蛋白激酶途径,导致 As 斑块的破裂和冠心病的急性发作。

## [参考文献]

- [1] Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol*, 1999, **90** (2): 153-156
- [2] Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 1876-890
- [3] Hansson GK. Regulation of immune mechanisms in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 2001, **947**: 157-165
- [4] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*, 1997, **386** (6622): 292-296
- [5] Sliverstein RL, Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11**: 483-491
- [6] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 2000, **105**: 1049-056
- [7] Shmaoka T, Kume N, Minami M, et al. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized LDL, SR-PSOX, on macrophages. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 40663-666
- [8] Dotevall A, Hulthe J, Rosengren A, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein and C-reactive protein are associated with diabetes and myocardial infarction in women. *Clin Sci (Lond)*, 2001, **101** (5): 523-531
- [9] 吴文娟, 庄庆祺, 吴满平, 等. 血清中丙二醛修饰低密度脂蛋白白蛋白抗体的测定及意义. *上海医科大学学报*, 1998, **25** (5): 331-332
- [10] Yli-Herttuala S, Palinski W, et al. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 32-40
- [11] Nicoletti A, Paulsson G, Caligiuri G, et al. Induction of neonatal tolerance to oxidized lipoprotein reduces atherosclerosis in apoE knockout mice. *Mol Med*, 2000, **6**: 283-290
- [12] Salonen JT, Yli-Herttuala S, Yamamoto, R, et al. Autoantibody to oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*, 1992, **339**: 883-887
- [13] Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, et al. Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37** (3): 775-779
- [14] Yli-Herttuala S. Is oxidized low density lipoprotein present in vivo? *Curr Opin Lipidol*, 1998, **9**: 337-344
- [15] Romero FI, Atsumi T, Tinahones FJ, et al. Autoantibodies against malondialdehyde-modified lipoprotein (a) in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 1999, **42** (12): 2606-611
- [16] Shaw PX, Horkko S, Tsimikas S, et al. Human derived anti-oxidized LDL antibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localized to atherosclerotic lesions in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (8): 1333-339
- [17] Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as markers of cardiovascular diseases. *J Intern Med*, 2000, **247** (3): 381-384
- [18] Alving CR, Swartz GM, Wassef NM. Naturally occurring autoantibodies to cholesterol in humans. *Biochem Soc Trans*, 1989, **17**: 637-639
- [19] George J, Afek A, Gilburd B, et al. Hyperimmunization of apo E-deficient mice with homologous malondialdehyde LDL suppresses early atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1998, **138**: 147-152
- [20] Nicoletti A, Kaveri S, Caligiuri G, et al. Immunoglobulin treatment reduces atherosclerosis in apoE knockout mice. *J Clin Invest*, 1998, **102**: 910-918
- [21] Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A, et al. Protection against atherosclerosis by LDL immunization is associated with T cell-dependent IgG antibodies in apoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 108-114
- [22] Turk Z, Sesto M, Skodlar J, et al. Soluble LDL-immune complexes in type 2 diabetes and vascular disease. *Horm Metab Res*, 2002, **34** (4): 196-201
- [23] 于凯, 王拥军, 温玫, 等. 颈动脉粥样硬化病人血清免疫修饰低密度脂蛋白的测定及意义. *脑与神经疾病杂志*, 1999, **12** (6): 341-344
- [24] Lopes-Virella MF, Binzafar N, Rackley S, et al. The uptake of LDL-IC by human macrophages: predominant of the Fc gamma RI receptor. *Atherosclerosis*, 1997, **135** (2): 161-170
- [25] Lopes-Virella MF, Virella G. Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathology*, 1994, **73** (2): 155-167
- [26] Lopes-Virella MF, Griffith RL, Shunk KA, et al. Enhanced uptake and impaired intracellular metabolism of low density lipoprotein complexed with anti-low density lipoprotein antibodies. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 1356-367
- [27] Huang Y, Ghosh MJ, Lopes-Virella MF. Transcriptional and post-transcriptional regulation of LDL receptor gene expression in PMA-treated THP-1 cells by LDL-containing immune complexes. *J Lipid Res*, 1997, **38** (1): 110-120
- [28] Lopes-Virella MF, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins, and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes*, 1996, **45** (3): S40-4
- [29] Huang Y, Fleming AJ, Wu S, et al. Fc-gamma receptor cross-linking by immune complexes induces matrix metalloproteinase 1 in U937 cells via mitogen-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (12): 2533-538

(此文编辑 胡必利)

•读者•作者•编者•

## 2002 年本刊编辑部特邀审稿专家

白小涓 教授, 中国医科大学附属第一医院  
 洪嘉玲 教授, 武汉大学医学院  
 匡希斌 教授, 南华大学附属第二医院  
 李健斋 教授, 卫生部北京医院  
 刘国庆 教授, 北京大学医学部  
 刘祖国 教授, 中山大学中山眼科中心  
 吕传真 教授, 复旦大学华山医院  
 罗敏 教授, 上海第二医科大学瑞金医院

屈伸 教授, 华中科技大学同济医学院  
 孙培吾 教授, 中山大学中山医院  
 王贵学 教授, 重庆大学生物工程学院  
 许顶立 教授, 第一军医大学南方医院  
 张梅 教授, 山东大学齐鲁医院  
 郑宏 教授, 中国协和医科大学阜外心血管病医院