

血浆脂蛋白对凝血及纤溶活性的影响

沈涛综述, 刘秉文审校

(华西医科大学基础医学院载脂蛋白研究室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 生物化学; 脂蛋白异常加快动脉粥样硬化的形成和发展; 综述; 凝血系统; 纤溶系统

[摘要] 研究发现, 血浆脂蛋白质的异常改变, 能影响血小板的功能, 改变凝血系统及纤溶系统等的活性。其中, 富含甘油三酯脂蛋白水平的升高可提高维生素 K 依赖的凝血因子活性、大量结合组织因子途径抑制物、下调组织型纤溶酶原活化物表达及上调纤溶酶原活化物抑制剂 1 表达; 高密度脂蛋白可诱导组织因子及纤溶酶原活化物抑制剂高表达, 增加血小板聚集, 诱导血小板 α 颗粒膜蛋白 140 表达及释放增强; 高密度脂蛋白可提高蛋白 C 系统的抗凝活性, 抑制血小板聚集, 降低血小板 α 颗粒膜蛋白 140 表达。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)所致的心脑血管疾病其发病率和死亡率在我国和世界上均居各种疾病之首。研究发现, 血浆脂蛋白异常是动脉粥样硬化发生的重要原因之一。人血浆脂蛋白分乳糜微粒(chylomicrons, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)4类, 后三者又可分为若干亚类。已明确高 LDL 和高 VLDL 是导致动脉粥样硬化的危险因素, 而高 HDL 则抑制 As 的形成。本文对血浆脂蛋白对凝血及纤溶系统有关组分的影响进行了较全面的综述。

1 脂蛋白对凝血因子的影响

1.1 富含甘油三酯脂蛋白对凝血因子的影响

富含甘油三酯脂蛋白(triglycerio rich lipoprotein, TRL)主要包括 CM、VLDL 和它们的代谢产物。CM 来自肠道, 正常人空腹血浆中不存在, VLDL 由肝脏合成。流行病学研究显示, TRL 水平增高可通过使 F_1 、 F_2 及 F_3 因子等维生素 K 依赖的凝血因子活性提高而促进凝血。国内外研究发现, 高脂餐后, 冠心病患者 CM 及其残粒清除速度较对照者减慢, 血浆 CM 及其残粒含量明显高于对照组^[1,2]。免疫研究发现, F_1 及 F_2 因子可与 CM 和 VLDL 结合, 此结合力较与 LDL 结合强。禁食及餐后血浆中均发现凝血酶原及 F_1 及 F_2 因子与 TRL 结合, 而未发现与 LDL 和 HDL 结合。这可能由于天然 CM 极性表面含大量磷脂且磷脂酰乙醇胺所占比例极高, 具同源系列的 F_1 、 F_2 、 F_3 和 F_4 因子等在 Ca^{2+} 诱导下其分子构象发生改变, 从而通过 Ca^{2+} 依赖方式与 CM 呈高亲和性结合而被激活。Klein 等^[3]发现, 血浆甘油三酯浓度与 F_1 因子含量升高

呈明显正相关。他们在富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)中加入 VLDL, PRP 中凝血酶生成明显增加, 而加入同剂量的 LDL 及 HDL 凝血酶生成无明显变化。当缺乏 F_1 或 F_2 因子抑制物 CTI 存在时, 加入 VLDL 凝血酶生成无变化, 故 VLDL 对内源性凝血系统的激活是通过提高 F_1 因子活性而引起的。进一步分析 VLDL 脂质组成发现, 除去其表面特异的溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸及鞘磷脂, 凝血酶生成不受影响, 而除去磷脂酰乙醇胺则明显延长凝血酶生成, 故 VLDL 表面磷脂酰乙醇胺对提高 F_1 因子活性具特异性。血浆脂蛋白中, VLDL 具高含量的磷脂酰乙醇胺, 这就可解释为何 LDL 及 HDL 不能提高内源性凝血系统的凝血活性。此外, Kjalke 等^[4]和 Moyer 等^[5]在研究高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)对血凝影响时发现, VLDL 较 HDL 及 LDL 其表面磷脂组成更类似于活化的血小板表面, 且其对凝血因子的激活有剂量依赖关系。主要原因可能是: HTG 患者随血浆总胆固醇水平升高, 胆固醇转运蛋白及磷脂转运蛋白活性增强, CE 及磷脂从 HDL 转向 VLDL 增多, VLDL 颗粒表面由于磷脂增多^[6,7], 且磷脂组成类似于活化的血小板表面磷脂, 故其与凝血因子结合增强, 加速了凝血因子的活化; ④研究表明, 脂解的 HTG-VLDL 表面含大量未脂化的脂肪酸^[7], 这些带负电的脂肪酸可通过静电作用, 促进凝血因子与脂蛋白表面的结合, 从而加速血凝; ⑤HTG 患者由于脂质代谢紊乱, 载脂蛋白分布异常, 使其 VLDL 表面含大量的载脂蛋白 Cs 及载脂蛋白 E, 这些载脂蛋白均可加强凝血因子间及凝血因子与脂质间作用而增加凝血活性; HTG-VLDL 表面没有 F_1 及 F_2 因子特异性抑制剂^[5], 故活化的凝血因子较多, 凝血活性较强。

1.2 低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对凝血因子的影响

现代凝血瀑布学说认为, 凝血过程是由组织因子(tissue factor, TF)途径启动的。TF- F_1 因子使 F_2 和 F_3 因子活化而致凝血酶生成。TF 受血中多个抑制物的调节。组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是体内最重要的 TF 抑制物, 其作用快速而短暂, 而天然生理浓度的 LDL 则是 TF 缓慢及持久的抑制剂, 它通过 LDL 中载脂蛋白 B100 来完

[收稿日期] 2002-06-03 [修回日期] 2003-01-01

[基金项目] 国家重点基础研究发展 973 规划(G2000056900)资助

[作者简介] 沈涛, 女, 1973 年出生, 云南省昆明市人, 硕士研究生, 主要研究方向为高血脂与血液高凝的关系, 现在云南省第一人民医院基础医学研究室工作。刘秉文, 男, 1930 年出生, 四川省梓潼人, 教授, 博士研究生导师, 为本文通讯联系人, E-mail: BWLiu1205@hotmail.com。

成调节。Ettelaie 等^[8]研究发现,载脂蛋白 B100 有两个富含 Lys 的正电荷区域:KRAD-98(3 121-3 217)及 KRAD-14(3 147-3 160)区。后者的 Lys、His 残基组成带正电荷的口袋样结构包围带负电荷的 TF (58-66) 的 Asp、Glu 残基并与之结合,而 TF 的 58-66 位,特别是 58-Asp 残基对结合及激活因子极为重要。载脂蛋白 B100 与 TF 的结合作用有温度及时间依赖性,且受 α 和 β 因子的影响。载脂蛋白 B100 对 TF 的抑制起始于载脂蛋白 B100-TF 复合物的形成,之后若再与生理浓度的 α 和 β 因子结合则可加强这种抑制作用。但若 α 和 β 因子浓度增高,则可竞争结合载脂蛋白 B100 而使载脂蛋白 B100 对 TF 的抑制作用消失。研究表明,高脂血症时随 LDL 增加

因子活性也随之增加,载脂蛋白 B100 对 TF 的抑制减弱,同时,由于 LDL 易被氧化修饰,修饰的载脂蛋白 B100 则失去与 TF 结合的能力而使抑制消失。在人、兔及鼠平滑肌细胞均发现,氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)可诱导 TF 高表达。Cui 等^[9]在对鼠动脉平滑肌细胞培养中也首次报道,ox-LDL 及高浓度 LDL 可诱导 TF mRNA 高表达,这主要是由于 TF 启动子区-143~+106 碱基区含脂蛋白介导的调节元件所致。故 LDL 对 TF 的调节是可变的,它是血栓形成机制的生理性调节子。

大量资料表明,血液中的 HDL 浓度正常可保护血管,防止动脉硬化。HDL 可通过参与逆向转运胆固醇、刺激血管平滑肌摄取 LDL 和抗 LDL 氧化等机制而减弱 LDL 及 ox-LDL 对凝血因子的激活,生理浓度的 HDL 也可刺激 TF 表达。

2 脂蛋白对组织因子途径抑制物及蛋白 C 系统的影响

2.1 极低密度脂蛋白对组织因子途径抑制物的影响

组织因子途径抑制物是体内最重要的外源性凝血途径抑制物,它可灭活 α 因子和 α /TF。TF 途径抑制物有 3 个 Kunitz 结构,在 Ca^{2+} 存在的条件下,它首先以第 2 个 Kunitz 结构与 α 因子结合,然后 Kunitz 1 再与 α /TF 结合形成 α TF 途径抑制物- α TF 四聚体,从而灭活组织因子途径。位于 C 端的 Kunitz 3 可能是结合脂蛋白的结构域,在体外其羧基末端可能具抗凝功能。在血浆中,约 80% TFPI 结合于脂蛋白,而 10~20% 为自由 TF 途径抑制物。Danielle 等^[10]对高脂血症患者研究时发现,TF 途径抑制物与甘油三酯呈负相关,且 α 型高脂患者 TF 途径抑制物活性较对照组低 13%,其原因可能是 HTG 患者 VLDL 颗粒表面有效载脂蛋白 C β /C β 减少,使脂蛋白脂酶活性降低,导致 VLDL 脂解减慢,VLDL 颗粒增多,从而使自由 TF 途径抑制物减少,而自由 TF 途径抑制物较结合型 TF 途径抑制物具更高的抗凝活性。同时,由于 HTG-VLDL 可提高 α 因子促凝活性并使 TF 高表达,则 TF 途径抑制物与过度表达的 α /TF 结合后被大量消耗,TF/TF 途径抑制物比值增高,使 TF 途径抑制物呈相对减少。

2.2 低密度脂蛋白对组织因子途径抑制物的影响

临床及流行病学研究显示,TF 途径抑制物水平与 LDL 呈正相关。Kawasaki 等^[11]人对 109 位深静脉血栓病人及 109 位年龄、性别相称的正常对照研究时均发现,随血中 LDL 浓

度升高,LDL-TF 途径抑制物水平增高,而内皮细胞结合型 TF 途径抑制物减少,即自由态 TF 途径抑制物减少,提示生理状况下的 LDL 所起的作用类似于 TF,当其与 TF 途径抑制物结合后,则 TF 途径抑制物失去抗凝性。

2.3 高密度脂蛋白对蛋白 C 系统的影响

蛋白 C(protein C, PC)是内皮细胞表面一个重要的抗凝因子。微量凝血酶使其激活为活化蛋白 C(activated protein C, APC),在辅因子蛋白 S(protein S, PS)参与下,APC 可灭活凝血辅因子 IIa 及 IIIa 因子,从而阻碍 α 因子与血小板的结合,促进纤维蛋白溶解。Griffin 等^[12]体外研究表明,天然 HDL 在或低于血浆水平均可提高 PC 及其辅因子 PS 的活性,从而通过 APC 途径提高了抗凝活性。可能是由于 HDL 高者,其表面磷脂酰乙醇胺含量相对较高,而体外对 APC 依赖的抗凝活性研究显示,在 PS 存在时,其抗凝活性主要由于表面磷脂酰乙醇胺或心磷脂含量的升高而增强^[13]。故当 APC 及 PS 同时存在时,这两类磷脂的抗凝活性>促凝活性,则富含磷脂酰乙醇胺/心磷脂的 HDL 具特异的抗凝活性。

3 脂蛋白对组织型纤溶酶原激活剂及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的影响

3.1 极低密度脂蛋白对组织型纤溶酶原激活剂及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的影响

纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogen activator, t-PA)是纤溶系统的始动因子之一,主要由血管内皮细胞分泌,其功能是裂解纤维蛋白(原)为降解产物,此外也水解诸多凝血因子。Tabengwa 等^[14]在人脐静脉内皮细胞培养时观察到,用富含高甘油三酯血 VLDL(HTG-VLDL)与正常水平甘油三酯-VLDL(nr-VLDL)与之共孵育,HTG-VLDL 较 nr-VLDL 能使 t-PA 抗原量降低约 53%,t-PA 基因转录下降约 73%。荧光示踪分析发现,t-PA 基因 5' 平端和启动子区 2.2 kb 片段处有对转录下调的阻遏序列,HTG-VLDL 可降低该启动子的活性从而使纤溶活性降低。

纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)是体内主要的纤溶抑制剂。80 年代人们在研究冠状动脉疾病时就已发现,血清甘油三酯与 PAI 呈正相关。Li 等^[15]及 Eriksson 等^[16]在人脐静脉内皮细胞培养中发现,加入 VLDL 与之共同孵育,HTG-VLDL 较 nr-VLDL 能使 PAI-1 抗原及 mRNA 表达分别增加约 2 倍和 4 倍,且具有时间、浓度依赖性及基因特异性。进一步研究发现,PAI-1 基因启动子区-672~-657 残基处有 VLDL 反应元件,上游 VLDL 可诱导的转录因子结合位点毗邻 4G/5G 多态性位点并受其影响^[14,17]。当 VLDL 诱导的转录因子与 5G 等位基因阻遏蛋白结合时可使其失去阻遏作用,PAI-1 基因启动子得以活化而高表达 PAI-1 mRNA,从而削弱纤溶活性。同时,分析 PAI-1 的 VLDL 反应元件时发现其含有 TCAGCCGTGTATC 基因序列,此基因序列为 PPAR 家族成员。而来自 VLDL-TG 的脂肪酸则是 PPAR 的天然配基。故 VLDL 可通过表面脂肪酸与 PAI-1 基因启动子 VLDL 反应元件的 PPAR 基因序列结合而激活的转录^[16]。

此外, Nilsson 等^[18]发现, VLDL 受体(VLDL receptor, VLDLR)对 VLDL 介导的 PAF1 表达有促进作用。他们发现, 体外人脐静脉内皮细胞培养时加入 VLDL 可使 PAF1 启动子活性增高, 此反应可呈剂量依赖性的被受体偶联蛋白完全阻断, 也可被兔抗 VLDL 受体 IgG 阻断。进一步用中国仓鼠卵细胞为对照, 与过度表达 VLDLR 的 V7 细胞相比, 两者均加入 VLDL, 则过度表达 VLDLR 的细胞较对照更能提高 PAF1 启动子活性, 且此过程两者均能被受体偶联蛋白呈剂量依赖性的阻断, 表明内皮细胞 VLDLR 对介导 VLDL 影响的 PAF1 分泌极其重要。研究发现, 人的 VLDL 及 CM 残粒可诱导 VLDLR 表达增加, 当 VLDL 与 VLDLR 结合后, 通过胞吞等作用, VLDL 脂质更易流入胞核, 从而通过与 PAF1 启动子区的 VLDL 反应元件作用使 PAF1 活性提高。HTG 患者由于 VLDL 残粒较多, 则 VLDLR 表达上调, 它对 VLDL 介导的 PAI 转录活性有增强作用。

本实验室在对 HTG 患者及大鼠血浆甘油三酯对 t-PA 活性及 PAF1 活性影响的研究时也发现, t-PA 活性实验组与对照组无显著差异, 且与总胆固醇无相关性^[19]。PAF1 活性实验组较对照组显著升高, 且 PAF1 活性与总胆固醇呈正相关, 与文献[20]报道相似, 推测可能是总胆固醇增高可以使凝血酶、血小板和内皮素等增多, 这些都可以使 t-PA 及 PAF1 分泌增加, 但 PAF1 增高相对大于 t-PA, 故 t-PA 能很快与之结合形成复合物而使 t-PA 失活所致。

3.2 低密度脂蛋白对组织型纤溶酶原激活剂及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的影响

低密度脂蛋白和 ox-LDL 对内皮细胞表达 PAF1 的调节有密切关系。Tremoli 等^[21]采用培养的人脐静脉内皮细胞分别在含 LDL 及乙酰化 LDL 的培养基中培养时均发现, 内皮细胞合成 PAF1 增加, 而 t-PA 合成无变化, 推测可能与细胞内磷酸肌醇、Ca²⁺ 浓度或两者浓度均发生改变有关。Latorn 等^[22]发现, ox-LDL 对内皮细胞分泌 PAF1 的刺激呈剂量依赖性, 推测可能是通过磷脂酶 A₂ 途径使 PAF1 合成及释放的。

4 脂蛋白对血小板的影响

4.1 极低密度脂蛋白对血小板的影响

血小板在血栓形成中起着重要的作用, 血脂的异常升高和血浆脂蛋白的异常改变会影响血小板功能。就 VLDL 对血小板功能的影响进行研究所获得的结果并不一致, 有的研究报道 VLDL 能促进血小板聚集, 另一些研究发现 VLDL 能抑制血小板的聚集。进一步研究发现, 这种不一致可能与 VLDL 载脂蛋白 E 的含量不均一性有关。Javier 等^[23]在一项对家族性高甘油三酯血症血小板功能的测试中发现, 正常对照组 VLDL 可促进胶原诱导的血小板聚集, 而 HTG 组则抑制血小板聚集。深入研究发现, HTG 患者中, 富含载脂蛋白 E 的 VLDL 对胶原诱导的血小板聚集有抵抗作用, 而贫含载脂蛋白 E 的 VLDL 则促进胶原诱导的血小板聚集。用诺衡(gemfibrozil)治疗后, VLDL 中的磷脂、甘油三酯和总胆固醇的含量无明显变化, 而载脂蛋白 E/载脂蛋白 B 则降低 64%, 载脂蛋白 E 降低 55%, VLDL 先前对血小板聚集的抗性变为促

活性。提示 HTG-VLDL 对血小板聚集的影响主要取决于载脂蛋白 E 的含量。

4.2 低密度脂蛋白对血小板的影响

临床研究发现, 动脉硬化病人当血中 LDL 升高时血小板活性随之增强。国内外研究均发现, 血小板表面有 LDL 受体, LDL 可直接与之结合而激活血小板。高浓度 LDL 可以在无需其它血小板激活刺激剂的情况下使血小板聚集, 可能是通过刺激磷脂酶 C 途径, 增高血小板内 Ca²⁺ 浓度, 活化蛋白 C 而实现的。LDL 可能通过磷脂酶 A₂ 途径, 增强腺苷酸二酯酶和凝血酶诱导的血小板聚集, 并刺激释放反应。LDL 还能加强 ADP 诱导的纤维蛋白原与血小板的结合, 其增强作用与 LDL 之间呈剂量依赖关系; 在有凝血酶存在的情况下, LDL 能在加强 ADP 诱导的血小板聚集的同时产生凝血酶 B₂。氧化修饰 LDL 对血小板功能的影响与 LDL 相似, 但作用更强。此外, 氧化修饰 LDL 还能抑制内皮细胞和血小板一氧化氮合酶活性, 促进内皮细胞内皮素的表达和直接灭活一氧化氮等从而增加血小板的聚集。

血小板活化是血栓形成的一个重要原因。当受到生理或物理因子刺激时, 血小板发生活化变形, 聚集并释放胞内颗粒物质, 随颗粒内容物的释放, 颗粒膜蛋白整合到血小板质膜内, 成为血小板的活化标志, 并参与生理性止血及病理性血栓形成。其中, 血小板 α 颗粒膜蛋白 140(α granule membrane protein 140, GMP-140)是血小板活化的一个特异标志物。GMP-140 是一个相对分子质量为 140 000 的膜整合蛋白, 静息状态下主要存在于血小板 α 颗粒及内皮细胞 Weibel Palade 小体中。当血小板活化时, α 颗粒膜与血小板质膜融合, GMP-140 表达于血小板浆膜表面, 同时, 一部分通过胞吐作用进入血浆成为血浆 GMP-140。GMP-140 参与血小板滚动并粘附至内皮细胞表面, 同时也介导中性粒细胞及单核细胞向内皮细胞迁移并最终粘附于内皮细胞。血浆 GMP-140 水平可反映血小板的活化程度, 其在血中浓度增高多见于血栓前状态及血栓病。对健康妇女的前瞻性研究中发现, 血浆 GMP-140 的水平可预测未来心血管病的发生^[24, 25], 血浆 GMP-140 水平高者其患病率是水平低者的 2.2 倍。此外, 许多报道表明在心、脑血管病、糖尿病伴血管病变及 DIC 者 GMP-140 均有显著升高^[26, 27]。在高胆固醇血症的研究中也发现有血浆 GMP-140 的升高^[28]。本室对 HTG 患者研究时发现, HTG 患者血浆 GMP-140 水平较对照增加 22%, 相关分析显示, GMP-140 水平与总胆固醇及 LDL 胆固醇 C 含量呈正相关, 与甘油三酯未见相关, 结果与文献[29, 30]报道相似。体外实验也证实, 天然及氧化修饰 LDL 均可诱导 GMP-140 表达及释放增加, 但轻度修饰 LDL(minimal modified LDL, mnr LDL)较天然 LDL 及氧化型 LDL(ox-LDL)有更强的诱导作用^[31]。高脂血症患者体内内源性氧化脂质增加, 氧化型 LDL 含量增高, GMP-140 mRNA 表达随之增高, 血小板活性增强。

4.3 高密度脂蛋白对血小板的影响

人们就 HDL 对血小板功能的影响进行研究所获得的结果并不一致, 有的研究报道 HDL 能抑制血小板的聚集, 另一些研究发现 HDL 能促进血小板聚集, 也有人报道 HDL 对血

小板的聚集无影响。进一步研究发现,这种不一致可能与HDL的不均一性有关,如富含载脂蛋白E的HDL能抑制血小板的聚集。Nofer等^[32]研究也表明,生理浓度的HDL₃可抑制凝血酶诱导的血小板GPⅡb/Ⅲa与纤维蛋白原结合以及对血小板聚集有浓度依赖性抑制。Chen等^[33]研究也表明,HDL能提高内皮细胞和血小板一氧化氮合酶活性,促进内皮衍生的一氧化氮生成,从而抑制内皮细胞凝血酶诱导的血小板聚集。此外,体外研究发现生理浓度的HDL可降低GMP-140的表达,从而抑制血小板的活化^[34]。

综上所述,无论流行病学调查、临床病理研究及实验研究均表明,血浆脂质和血浆脂蛋白质和量的异常改变可通过改变凝血系统、纤溶系统及血小板的活性,促进血栓形成,加快动脉粥样硬化的形成和发展,故降脂治疗对预防As疾病极为重要。

[参考文献]

- [1] Xu N, Dahlback, Ohlin AK, Nilsson A. Association of vitamin K-dependent coagulation proteins and C4b binding protein with triglyceriderich lipoproteins of human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (1): 33-39
- [2] 张原力,游凯,孙杰,薛红,范中杰,陈保生,方圻. 脂餐后血浆乳糜微粒及其残粒相对含量与冠心病的关系. *中华心血管病杂志*, 1999, **27** (2): 98-101
- [3] Klein S, Spannagl M, Engelmann B. Phosphatidylethanolamine participates in the stimulation of the contact system of coagulation by very-low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (10): 1695-700
- [4] Kjalke M, Silveira A, Hamsten A, Hedner U, Ezban M. Plasma lipoproteins enhance tissue factor-independent factor activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (7): 1835-841
- [5] Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support pro-thrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (3): 458-465
- [6] 范萍,刘秉文. 内源性高甘油三脂血症患者血浆VLDL/LDL及HDL脂质与载脂蛋白组成的研究. *华西医科大学学报*, 1995, **26** (1): 6-10
- [7] Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. Protherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL1 and dense LDL in type 2 diabetes: Impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (2): 282-288
- [8] Ettelaie C, James NJ, Adam JM, Nicola KP, Wilbourn BR, Bruckdorfer KR. Identification of a domain in apolipoprotein B-100 that inhibits the procoagulant activity of tissue Factor. *Biochem J*, 1998, **333** (Pt2): 433-438
- [9] Cui MZ, Penn MS, Chisolm GM. Native and oxidized low density lipoprotein induction of tissue factor gene expression in smooth muscle cells is mediated by both Egr-1 and Sp1. *J Biol Chem*, 1999, **274** (46): 32795-802
- [10] Zitoun D, Bara L, Basdevant A, Samama MM. Levels of tissue factor associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 in dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16** (1): 77-81
- [11] Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep vein thromb. *Thrombosis Res*, 1997, **88** (1): 67-73
- [12] Griffin JH, Joshi AF, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*, 2001, **86** (1): 386-394
- [13] Smirnov MD, Esmen CT. Phosphatidylethanolamine incorporation into vesicles selectively enhances factor Va inactivation by activated protein C. *J Biol Chem*, 1994, **269** (2): 816-819
- [14] Tabengwa EM, Benza RL, Grenett HE, Booyse FM. Hypertriglyceridemia VLDL downregulates tissue plasminogen activator gene transcription through cis-repressive region(s) in the tissue plasminogen activator promoter in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (26): 1675-681
- [15] Li XN, Grenett HE, Benza RL, Demissie S, Brown SL, Tabengwa EM, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (11): 3215-223
- [16] Eriksson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (1): 20-26
- [17] 富路,孔一慧,李佳,金红. 纤溶酶原激活剂抑制物1基因启动子区4C/5G多态性与血栓性疾病的相关性研究. *中华心血管病杂志*, 2001, **29** (3): 144-147
- [18] Nilsson L, Gafvels M, Musakka L, Enslin K, Strickland DK, Angelin B, et al. VLDL activation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression: involvement of the VLDL receptor. *Lipid Res*, 1999, **40** (5): 913-919
- [19] 沈涛,白怀,刘秉文,张祖辉. 实验性大鼠高甘油三酯血症对血凝的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 199-202
- [20] 黄秋霞,姜德谦. 冠心病患者血清甘油三酯水平与纤溶激活系统的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 313-315
- [21] Tremoli E, Camera M, Maderna P, Sironi L, Prati L, Colli S, et al. Increased synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by cultured human endothelial cells to native and modified LDLs. An LDL receptor independent phenomenon. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13** (3): 338-346
- [22] Latron Y, Chautan M, Anfosso F, Alessi MC, Nalbone G, Lafont H, et al. Stimulating effect of oxidized low density lipoprotein on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11** (6): 821-829
- [23] Pedreno J, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Badimon L, Masana L. Platelet function in patients with familial hypertriglyceridemia: Evidence that platelet reactivity is modulated by apolipoprotein E content of very-low density lipoprotein particles. *Metabolism*, 2000, **49** (7): 942-949
- [24] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 2001, **103** (4): 491-495
- [25] Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Franconne C, Bickel C, Hafner G, et al. Association between P-selectin gene polymorphisms and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (10): 1668-673
- [26] 张栩,汪恕萍. 糖耐量减低患者血小板活化和血管内皮功能的变化. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (5): 430-433
- [27] Yamazaki M, Uchiyama S, Lwata M. Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression by flow cytometry in patients with cerebral infarction. *Thromb Res*, 2001, **104** (3): 197-205
- [28] Zhang YJ, Shen D, Zou P, Wei WN, Wang AL, Yang LH. Activity of platelet in patients with high levels of LDL and the effect of LDL on platelet glycoproteins. *Chin Med J*, 1998, **111** (11): 910-912
- [29] de Man FH, Nieuwland R, van der Laarse A, Romijn F, Smelt AH, Gevers Leuven JA, et al. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy. *Atherosclerosis*, 2000, **152** (2): 407-414
- [30] Broijersens A, Karpe F, Hamsten A, Goodall AH, Hjemdahl P. Alimentary lipemia enhances the membrane expression of platelet P-selectin without affecting other markers of platelet activation. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (1): 107-113
- [31] Blann AD, Gurney D, Hughes E, Buggins P, Silverman SH, Lip GY. Influence of pravastatin on lipoproteins, and on endothelial, platelet, and inflammatory markers in subjects with peripheral artery disease. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (1): 89-92
- [32] Nofer JR, Walter M, Kehrel B, Wierwille S, Tepel M, Seedorf U, et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-trisphosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (8): 861-869
- [33] Chen H, Yu QS, Guo ZG. High density lipoproteins enhanced antiaggregating activity of nitric oxide derived from bovine aortal endothelial cells. *Sheng Li Xue Bao*, 2000, **52** (1): 81-84
- [34] Cockerill GW, McDonald MC, Motz-Filipe H, Cuzzocrea S, Miller NE, Thiemermann C. High density lipoproteins reduce organ injury and organ dysfunction in a rat model of hemorrhagic shock. *FASEB*, 2001, **15** (11): 1941-952

(此文编辑 朱雯霞)