

[文章编号] 1007-3949(2003)11-02-0093-06

• 实验研究 •

内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对血凝及纤维蛋白溶解的影响

邓祖跃, 刘秉文, 刘 宇, 白 怀, 张祖辉

(四川大学华西基础医学与法医学院载脂蛋白研究室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 内科学; 脂蛋白与血凝及纤维蛋白溶解的关系; 琼脂糖凝胶电泳; 高甘油三酯血症; 脂蛋白; 血凝; 纤维蛋白

[摘要] 研究内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白是否发生了氧化修饰及其对凝血及纤维蛋白溶解活性的影响。对 21 例内源性高甘油三酯血症患者与 21 例年龄性别相近的正常人的血脂、脂质过氧化物进行了分析。用一次性密度梯度超速离心法分离血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白。测定这 3 种脂蛋白的 234 nm 吸光度、相对电泳迁移率和硫代巴比妥酸反应物质含量。分别将这 3 种脂蛋白加入由正常人新鲜混合血浆构成的反应系统中, 按试剂盒分别测定凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性。内源性高甘油三酯血症患者血浆甘油三酯含量平均升高 2.73 倍, 高密度脂蛋白胆固醇下降 1.71 倍, 同时硫代巴比妥酸反应物质含量升高 1.22 倍; 内源性高甘油三酯血症组极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白的 234 nm 吸光度、相对电泳迁移率和硫代巴比妥酸反应物质含量均较对照组显著增加 ($P < 0.01$), 表明内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白均发生了氧化修饰, 生成了氧化极低密度脂蛋白、氧化低密度脂蛋白及氧化高密度脂蛋白。凝血酶原时间及活化部分凝血酶原时间在分别加入内源性高甘油三酯血症组的极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白后均比加入相应正常组脂蛋白明显缩短 (P 均 < 0.05)。内源性高甘油三酯血症组血浆极低密度脂蛋白使组织型纤维蛋白溶解酶原激活物活性升高, 纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂 1 活性降低 ($P < 0.01$), 而内源性高甘油三酯血症组血浆低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对组织型纤维蛋白溶解酶原激活物活性及纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂 1 活性无影响。相关分析表明, 内源性高甘油三酯血症组血浆极低密度脂蛋白及高密度脂蛋白相对电泳迁移率与凝血酶原时间呈负相关 ($P < 0.01$)。内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白发生了氧化修饰, 并使凝血酶原时间及活化部分凝血酶原时间明显缩短, 仅内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白增加纤维蛋白溶解活性, 而内源性高甘油三酯血症患者血浆低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对纤维蛋白溶解活性无影响。

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

Effects of Plasma Very Low Density Lipoprotein, Low Density Lipoprotein and High Density Lipoprotein on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Endogenous Hypertriglyceridemia

DENG ZuYue, LIU Bing-Wen, LIU Yu, BAI Huai, and ZHANG ZuHui

(Anolipwotern Research Unit, West China School of Basic and Forensic Medical Sciences, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Hypertriglyceridemia; Lipoprotein; Blood Coagulation; Fibrin; Triglyceride; Total Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To study whether plasma very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) were oxidatively modified in endogenous hypertriglyceridemia and effects of VLDL, LDL and HDL on blood coagulation and fibrinolysis in vitro. **Methods** Plasma VLDL, LDL and HDL were isolated with density gradient ultracentrifugation method. Human plasma triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured by enzyme method. The oxidative modification of LDL, VLDL and HDL was identified by agarose gel relative electrophoretic mobility (REM), absorbance at 234 nm and fluorescence of thiobarbituric acid reaction substances (TBARS). Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) activity and tissue plasminogen activator (t-PA) activity were measured in the reaction system consisted of freshly mixed normal plasma according to the direction of the kits. **Results** The hypertriglyceridemia (HTG) group were 1.6 and 0.4 times more plasma TG, TBARS level than the control group respectively ($P < 0.01$). The plasma HDL-C in HTG group was 32% lower than that of the control group ($P < 0.01$). The rela-

[收稿日期] 2002-12-04

[修回日期] 2003-03-05

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

[作者简介] 邓祖跃, 男, 1970 年出生, 四川省乐至县人, 1996 年毕业于华西医科大学临床检验系, 现为四川大学华西医学中心生物化学专业硕士, 主要研究方向为高血脂与血液高凝的关系; 电话: 028-85436625, E-mail: dzy7017@163.com。白怀, 男, 1964 年出生, 四川省成都市人, 教授, 硕士研究生导师, 课题负责人。刘秉文, 男, 1932 年出生, 四川省梓潼县人, 教授, 博士研究生导师, 本文通讯作者, 电话: 028-85501289。

tive electrophoretic mobility, absorbance at 234 nm and TBARS of VLDL, LDL and HDL in HTG group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). The PT and APTT of VLDL, LDL and HDL in HTG group were significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). The t-PA and VLDL in HTG group was higher and the PAF-1 in VLDL in HTG group was lower than that of the control group ($P < 0.01$), but LDL and HDL were not influenced by the t-PA and the PAF-1 in HTG group and the control group. The correlation analysis indicated that electrophoretic mobility of VLDL and HDL in HTG group was negatively correlated with PT ($P < 0.01$). **Conclusions** Oxidative modification of plasma very low density lipoprotein, low density Lipoprotein, high density lipoprotein occurred in endogenous hypertriglyceridemia in vivo. LDL and HDL enhanced the activity of blood clotting system in vitro, but only VLDL affected the activity of fibrinolysis system.

内源性高甘油三酯血症(endogenous hypertriglyceridemia, HTG)是我国最常见的一类高脂血症,是冠心病发生的独立危险因素。研究证明,血浆甘油三酯水平升高常伴有凝血与纤维蛋白溶解系统障碍。本室沈涛等^[1]报道,实验性高甘油三酯血症大鼠凝血系统活性增加,纤维蛋白溶解系统活性降低,使血液呈高凝状态。由于血浆中的脂质以脂蛋白的形式存在,血浆中存在极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density Lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)3种脂蛋白,其中VLDL是内源性甘油三酯的主要载体。血浆内源性甘油三酯含量升高实质上是VLDL升高,因此可以认为HTG对凝血的影响实质上是升高的VLDL对凝血的影响。本室江渝等^[2, 3]报道,内源性高甘油三酯血症患者血浆VLDL、LDL、HDL均发生氧化修饰。本室傅强等^[4]进一步证实,动脉壁内皮细胞、巨噬细胞和血液循环中的单核细胞及中性粒细胞可对HDL进行氧化修饰。Griffin等^[5]提出极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及氧化修饰低密度脂蛋白(oxidative modification low density lipoprotein, ox-LDL)促进凝血,其中ox-LDL比天然LDL作用更强,HDL具有促凝和抗凝双重作用,其中HDL的亚类HDL₂具有抗凝作用,HDL₃具有促凝作用。近年发现,VLDL及LDL能促进内皮细胞合成分泌纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1, PAF-1),且HTG患者的VLDL比正常人VLDL能更有效的促进PAF-1的活性,ox-LDL比天然LDL作用更强,但对组织型纤维蛋白溶解酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)的合成无影响^[6]。而HTG患者血浆VLDL、LDL及HDL在体外对凝血和纤维蛋白溶解有无影响,在所查国内外文献中迄今尚无报道。为此,我们进行了这方面的研究工作。

1 材料和方法

1.1 对象

内源性高甘油三酯血症组:选择空腹10~12 h血浆甘油三酯(triglycerides, TG) ≥ 2.03 mmol/L (1.8 g/L),总胆固醇(total cholesterol, TC) < 6.5 mmol/L

(2.5 g/L)的患者21例(男10例,女11例),年龄49~72(平均 61.76 ± 8.73)岁,体重指数 27.6 ± 6.3 ,多为教师、干部,经询问病史及体格检查排除心、肺、肝、肾、内分泌等疾病。④对照组:选择空腹10~12 h血浆甘油三酯 < 1.70 mmol/L (1.5 g/L),总胆固醇 < 6.2 mmol/L (2 g/L)的正常人21例(男10例,女11例),年龄48~73(平均 65.8 ± 6.86)岁,体重指数 22.6 ± 2.3 ,多为教师、干部,经询问病史及体格检查排除心、肺、肝、肾、内分泌等疾病。

1.2 血脂测定

按酶法(北京中生生物工程高技术公司试剂盒)测定血浆总胆固醇、甘油三酯及高密度脂蛋白胆固醇。

1.3 血浆脂蛋白的制备

按本室张林华等^[7]一次性密度梯度超速离心法分离血浆VLDL、LDL及HDL。在20 mmol/L, pH 7.4 PBS中透析4次,每次6 h,超滤除菌后,按改良Lowry法测定蛋白含量,将其蛋白含量稀释至VLDL为0.25 g/L, LDL为0.5 g/L, HDL为1.0 g/L,分装,4℃保存。经琼脂糖凝胶电泳鉴定,纯度符合要求。

1.4 硫代巴比妥酸反应物质含量测定^[8]

在激发光为520 nm,发射光为544 nm条件下置于日本岛津RF-5000荧光分光光度计测定荧光强度。

1.5 脂蛋白琼脂糖凝胶电泳

用苏丹黑B预染血浆脂蛋白和分离的VLDL、LDL及HDL,然后用0.5%琼脂糖凝胶在电压70~80 V下,电泳20~30 min。

1.6 脂蛋白吸光度

用日本岛津UV-120-02型紫外分光光度计在228~238 nm下,测定PBS稀释10倍的VLDL、LDL及HDL的吸光度。

1.7 凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间测定

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)按上海太阳生物技术公司试剂盒凝固法测定。以新鲜正常人混合血浆(其TG 1.02 mmol/L, TC 3.99 mmol/L, PT 11.50 s和APTT 34.60 s)构成的测定PT及APTT反应体系,分别加入PBS和正常人、

HTG 患者的 VLDL、LDL 及 HDL 50 μ L 后,按试剂盒说明书进行测定。PT 及 APTT 测定批内重复($n=20$)变异系数分别为 1.8% 及 2.2%,批间重复($n=5$)变异系数分别为 3.4% 及 3.2%。

1.8 组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性测定

组织型纤溶酶原激活物活性及纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性按上海太阳生物技术公司试剂盒发色底物法测定。以新鲜正常人混合血浆(其 TG 1.02 mmol/L, TC 3.99 mmol/L, PT 11.50 s 和 APTT 34.60 s)构成的测定 t-PA 及 PAI-1 反应体系,分别加入 PBS 和正常人、HTG 患者的 VLDL、LDL 及 HDL 50 μ L 后,按试剂盒说明书操作,用美国 BioRAD 550 型酶标仪测定 A_{405 nm} 值。t-PA 及 PAI-1 测定批内重复($n=20$)变异系数分别为 2.4% 及 2.6%,批间重复($n=5$)变异系数分别为 3.8% 及 4.2%。

1.9 统计学处理

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。差异检验用方差分析和 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。相关分析用多元相关分析,所有统计均采用 SPSS 10.0 软件。

2 结果

2.1 内源性高甘油三酯血症患者血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇及硫代巴比妥酸反应物质含量

与对照组比较,内源性 HTG 患者血浆 TG 含量平均升高 2.73 倍,高密度脂蛋白胆固醇下降 1.71 倍,同时硫代巴比妥酸反应物质(thiobarbituric acid reaction substances, TBARS)含量升高 1.22 倍,两组血浆 TC 水平无变化(表 1, Table 1)。

表 1. 内源性高甘油三酯血症组及对照组血浆脂质及硫代巴比妥酸反应物质含量

Table 1. Plasma lipids and TBARS levels in HTG and control groups ($n=21$, $\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组	HTG 组
甘油三酯 (mmol/L)	1.09 \pm 0.39	2.98 \pm 0.54 ^a
总胆固醇 (mmol/L)	3.74 \pm 0.45	3.87 \pm 0.72
HDLc (mmol/L)	1.35 \pm 0.37	0.79 \pm 0.32 ^a
TBARS (μ mol/L)	3.57 \pm 0.76	5.36 \pm 0.62 ^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白氧化修饰的鉴定

2.2.1 内源性高甘油三酯血症患者及正常人血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白琼脂糖凝胶电泳 高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 的电泳迁移率均较正常人血浆相应脂蛋白大,表明 HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 均发生了氧化修饰,其负电荷增加,向正极迁移率增加(图 1, Figure 1)。

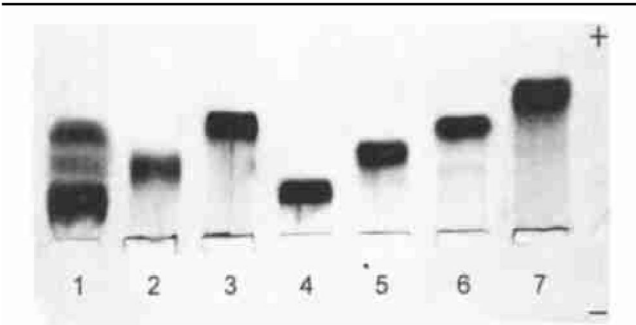


图 1. 内源性高甘油三酯血症患者及正常人血浆脂蛋白琼脂糖凝胶电泳 泳道 1: 正常人血浆; 泳道 2: 正常人 VLDL; 泳道 3: 高甘油三酯血症患者 VLDL; 泳道 4: 正常人 LDL; 泳道 5: 高甘油三酯血症患者 LDL; 泳道 6: 正常人 HDL; 泳道 7: 高甘油三酯血症患者 HDL。样品用苏丹黑 B 预染。

Figure 1. Agarose gel electrophoresis of plasma VLDL, LDL and HDL in HTG and control subjects

2.2.2 内源性高甘油三酯血症患者及正常人血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白 228 ~ 238 nm 吸光度曲线 高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 在 234 nm 呈最大吸光度,而对照组 VLDL、LDL 及 HDL 在 234 nm 无吸收峰。表明 HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 均发生了氧化修饰,因而在 234 nm 呈特征性吸收峰(图 2, Figure 2)。

2.2.3 内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白相对电泳迁移率、234 nm 吸光度及硫代巴比妥酸反应物质含量 高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 的相对电泳迁移率(relative electrophoretic mobility, REM)较对照组显著增加($P < 0.01$),分别增加 0.70、0.78 和 0.24 倍。HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 的 234 nm 吸光度均较对照组显著增加($P < 0.01$),分别增加 1.91、1.96 和 2.21 倍。HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 中 TBARS 的含量均较对照组显著增加,分别增加 3.24、2.23 和 1.99 倍($P < 0.01$)。上述结果表明,HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 均发生了氧化修饰,生成 ox-VLDL、ox-LDL 及 ox-HDL(表 2, Table 2)。

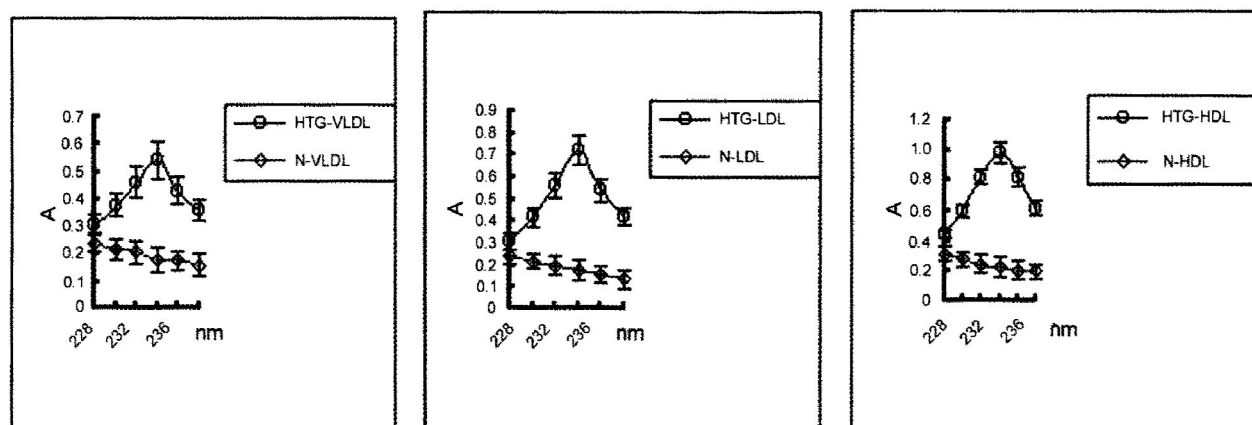


图2. 内源性高甘油三酯血症患者及正常人血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白 228~ 238 nm 光吸收曲线
VLDL: 极低密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; HTG: 高甘油三酯血症患者; N: 正常人。

Figure 2. The curve of ultraviolet absorbance at 228~ 238 nm of VLDL, LDL and HDL in HTG and control subjects

表2. 内源性高甘油三酯血症患者及正常人血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白相对电泳迁移率、234 nm 吸光度及硫代巴比妥酸反应物质

Table 2. REM, $A_{234\text{ nm}}$ and TBARS of plasma LDL, VLDL and HDL in HTG and control groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 ($n=21$)	HTG 组 ($n=21$)
REM		
VLDL	1.00 ± 0.00	1.70 ± 0.10^a
LDL	1.00 ± 0.00	1.78 ± 0.15^a
HDL	1.00 ± 0.00	1.24 ± 0.09^a
吸光度 ($A_{234\text{ nm}}/\text{mg 蛋白}$)		
VLDL	3.74 ± 0.87	7.16 ± 1.23^a
LDL	1.46 ± 0.12	2.86 ± 0.52^a
HDL	0.76 ± 0.07	1.68 ± 0.34^a
TBARS (nmol/mg 蛋白)		
VLDL	2.04 ± 0.85	6.61 ± 2.21^a
LDL	1.98 ± 0.67	4.42 ± 1.03^a
HDL	0.92 ± 0.37	1.83 ± 0.62^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 内源性高甘油三酯血症患者血浆脂蛋白对凝血和纤维蛋白溶解的影响

高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 使 PT 及 APTT 较对照组显著缩短 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。HTG 患者血浆 VLDL 使 tPA 活性较对照组增高 ($P < 0.05$), PAI 活性明显降低 ($P < 0.01$), 而其 LDL 及 HDL 对 tPA 及 PAI 活性无影响 (表 3, Table 3)。

表3. 内源性高甘油三酯血症患者血浆极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、组织型纤维蛋白溶解酶原激活物活性及纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂 1 活性的影响

Table 3. Effects of plasma LDL, VLDL and HDL on PT, APTT, tPA and PAI-1 in HTG and control groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 ($n=21$)	HTG 组 ($n=21$)
VLDL		
PT (s)	12.03 ± 0.36	10.75 ± 0.22^a
APTT (s)	38.49 ± 1.20	35.43 ± 1.01^b
tPA (kIU/L)	0.43 ± 0.05	0.48 ± 0.08^b
PAI-1 (kAU/L)	0.52 ± 0.13	0.38 ± 0.12^a
LDL		
PT (s)	12.02 ± 0.43	11.04 ± 0.50^a
APTT (s)	38.84 ± 1.62	37.68 ± 1.51^b
tPA (kIU/L)	0.44 ± 0.08	0.45 ± 0.12
PAI-1 (kAU/L)	0.56 ± 0.17	0.53 ± 0.27
HDL		
PT (s)	11.93 ± 0.51	11.30 ± 0.47^b
APTT (s)	39.32 ± 1.56	36.68 ± 1.47^b
tPA (kIU/L)	0.43 ± 0.01	0.45 ± 0.01
PAI-1 (kAU/L)	0.49 ± 0.07	0.46 ± 0.07

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 高甘油三酯血症患者及正常人血浆脂蛋白氧化修饰指标与凝血参数相关性分析

多元相关分析表明, HTG 患者血浆 VLDL 及 HDL 的 REM 与 PT 呈负相关 ($P < 0.01$), 其相关系数 r 分别为 -0.8012 及 -0.5641 (P 均 < 0.01)。

3 讨论

大量研究表明, 血浆甘油三酯水平升高常伴有凝血系统活性升高, 纤维蛋白溶解系统活性降低。本室研究表明, 内源性高甘油三酯血症大鼠凝血系统活性增加, 纤维蛋白溶解系统活性降低, 使血液呈高凝状态^[1]。且内源性高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 均发生了氧化修饰^[2]。脂蛋白氧化修饰后, 其性质发生了一系列改变, 包括: VLDL、LDL 及 HDL 中的多不饱和脂酸过氧化、双键重排, 产生共轭二烯, 在 234 nm 呈现特征性吸收峰; 脂酸过氧化断裂生成醛类和酮类物质, 可与载脂蛋白发生结合反应, 导致脂蛋白的负电荷增加, 电泳迁移率增加; 氧化产物如丙二醛增加, 因而其 TBARS 含量增加。这些改变可引起脂蛋白的功能及生物作用改变。本研究通过脂蛋白电泳、234 nm 吸光度和 TBARS 鉴定, 亦证实 HTG 患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 均发生了氧化修饰。因此可以认为, HTG 患者血浆脂蛋白对凝血及纤维蛋白溶解的影响, 实质上是升高的 ox-VLDL 对凝血及纤维蛋白溶解的影响。

凝血酶原时间反映外源性凝血途径活化程度, APTT 反映内源性凝血途径活化程度, 二者可反映内外源性凝血途径活化程度。Kjake 等^[9]研究发现, HTG-VLDL 的 TG 水平升高可使 ①、②、③等维生素 K 依赖的凝血因子活性提高。富含 TG 的 VLDL 由于脂解释放出大量含负电荷的磷脂和游离脂肪酸, 有利于增强 ③a 因子介导的 ③因子活化, 激活凝血, 同时 VLDL 脂解使其表面电荷密度增加, 通过疏水性结合形成较多的 -VLDL 复合物, 诱导 ③因子活化, 继而激活 ③因子, 促使血栓形成^[6, 10]。本研究在 PT 和 APTT 反应系统中加入 HTG-VLDL 后, PT 及 APTT 较加入正常人 VLDL 明显缩短; 相关分析显示, HTG-VLDL 相对电泳迁移率与 PT 呈负相关。这可能是由于 HTG 患者体内 TG 水平升高可使依赖维生素 K 的凝血因子活性提高, 启动内外源性凝血系统, 引起大量凝血酶生成, 使凝血活性增强, PT 及 APTT 明显缩短。且 HTG 患者血浆脂蛋白发生氧化, 产生脂质过氧化物, 可抑制抗凝血酶 ③活力, 使抗凝活性降低, 相对增加凝血活性。同时脂质过氧化物增加脂蛋白表面的负电荷密度, 增强接触系统活化 ③和 vi 因子的能力, 以及通过疏水性结合形成较多的 -VLDL 复合物, 诱导 ③因子活化, 启动内外源性凝血系统。

氧化修饰低密度脂蛋白与组织因子途径抑制剂

(tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 的 C 端结合, 引起位于 TFPI 分子的 C 端的 Kunitz-1 和 Kunitz-2 结构域的 P₁ 位点的精氨酸、赖氨酸氧化修饰, 从而降低 TFPI 的作用^[11]。本实验中 PT 及 APTT 在加入 HTG-LDL 后比加入正常人 LDL 后明显缩短, 这可能是 HTG 患者体内 LDL 发生氧化, ox-LDL 与 TFPI 结合, 改变了 TFPI 第 2 结构域的结合位点, 从而降低 TFPI 及 APC 的抗凝作用, 促进凝血, 引起 PT 及 APTT 缩短。

本室许敏等^[12]报道 HTG 患者血浆 HDL 亚类 HDL₂ 显著降低, HDL₃ 增加。HDL₂ 具有抗凝作用, HDL₃ 具有促凝作用^[5]。本实验中 PT 及 APTT 在加入 HTG-HDL 后比加入正常人 LDL 后明显缩短, 相关分析显示, HTG-VLDL 及 HDL 相对电泳迁移率与 PT 呈负相关。这可能是 HTG 患者体内含有较高水平具有促凝作用的 HDL₃ 的缘故。

组织型纤维蛋白溶解酶原激活物及纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂 1 是纤维蛋白溶解系统中重要的生理活性物质。t-PA 是纤维蛋白溶解系统的始动因子之一, PAI-1 是其主要的抑制剂, 二者的适当平衡对维持血液纤维蛋白溶解系统正常功能非常重要。Li^[13]、Eriksson^[14]、Latron^[15] 及 Tabengwa 等^[16]发现, 在培养的内皮细胞中, HTG-VLDL、HTG-LDL 在转录及翻译水平引起 PAI-1 升高, t-PA 降低, 使血液纤维蛋白溶解活性降低, 凝血活性增加, 血液处于高凝状态。Steele 等^[17]发现, 正常人血浆 VLDL、LDL 及 HDL 在体外对血栓溶解无明显影响。含高水平载脂蛋白 B 的混合脂蛋白 LDL-VLDL 对血栓有 20% ~ 25% 的纤维蛋白溶解抑制作用, 这是由于 VLDL-LDL 的一些松散连接的成分能抑制纤维蛋白溶解, 而在离心洗涤后, 松散连接的抑制成分已经丢失, 因而 VLDL 及 LDL 不能抑制纤维蛋白溶解。本研究中, 超速离心分离纯化时, 使 VLDL 与 LDL 松散连接的抑制成分丢失, 同时 ox-VLDL 及 ox-LDL 的磷脂氧化后失去激活 PAI-1 的能力, 因此, 使 PAI-1 活性显著降低。由于 PAI-1 活性降低, 解除对 t-PA 的部分抑制, 导致 t-PA 活性增加。

[参考文献]

- [1] 沈涛, 白怀, 刘秉文, 张祖辉. 实验性高甘油三酯血症大鼠凝血和纤溶的变化. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (3): 199-202
- [2] 江渝, 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症患者体内存在氧化型极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5 (2): 99-102
- [3] Liu BW, Jiang Y, Fu MD, Liu Y, Fan P. Oxidative modification of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients and hypercholesterolemic rabbits in vivo. Mol Cell Biochem, 2000, 207 (2): 131-135

- [4] 傅强, 刘秉文. 巨噬细胞、内皮细胞对高密度脂蛋白的氧化修饰. 中国生物化学与分子生物学报, 2001, 17 (5): 666-670
- [5] Griffin JH, Jose AF, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (3): 386-394
- [6] 孔宪明, 高海青, 张筱赛. 心脏血栓病学. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 512-533
- [7] 张林华, 刘秉文. 一次性密度梯度超速离心分离脂蛋白. 生物化学与生物物理学报, 1989, 21 (3): 257-260
- [8] 庞战军, 周玫, 陈媛. 自由基医学研究方法. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 66-67
- [9] Kjake K, Silveira A, Hamsten A, Hedner U, Ezban M. Plasma lipoproteins enhance tissue factor-independent factor activation. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2000, 20 (1): 835-841
- [10] Mitropoulos KA, Miller GJ, Watts GF, Durrington PN. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins activates coagulant factor vit a study in familial lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis*, 1992, 95 (2): 119-125
- [11] Horie S, Hiraishi S, Hamuro T, Kamikubo YI, Matsuda J. Oxidized low-density lipoprotein associates strongly with carboxy-terminal domain of tissue factor pathway inhibitor and reduces the catalytic activity of the protein. *Thromb Haemost*, 2002, 87 (1): 80-85
- [12] 许敏, 刘秉文, 范萍, 刘宇, 傅明德, 张荣爵, 等. 内源性高甘油三酯血症患者血浆高密度脂蛋白亚类分析. 华西医科大学学报, 1999, 30 (1): 12-15
- [13] Li XN, Grenett HE, Benza RL, Demissie S, Brown SL, Tabengwa EM, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAF-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and LP(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 1997, 17 (11): 3 215-223
- [14] 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 Bio*, 1998, 18 (1): 20-26
- [15] Latron Y, Chartan M, Anfoso F. Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11 (1): 821-829
- [16] 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 Bio*, 2000, 20 (1): 675-681
- [17] Steele JCH, Speidel MT, Chandler AB. The effect of hyperlipoproteinemia on thrombolysis: in vitro studies using purified lipoproteins from normolipemic donors. *Thrombosis Research*, 1986, 43 (3): 325-334
- (此文编辑 曾学清)

•作者•作者•编者•

关于我刊对学术研究论文英文摘要的写作要求的告示

本刊编辑部

国家标准 GB7713-87 规定:“为了国际交流,科学技术报告、学位论文和学术论文应附有外文(多用英文)摘要。”遵照这一规定,我刊从创刊号起,就十分注重英文摘要。1997 年第 5 卷第 1 期起将概括式英文摘要改为四项结构式英文摘要后,给作者带来了写作上的方便,作者们认真撰写出了一些质量较高的英文摘要。然而,我刊的英文摘要距参与国际交流的目的还有一定差距,主要体现在以下几个方面:第一、英文摘要的要素虽全,但繁简失当;部分摘要方法写得详细,而结果简单;第二、有的英文摘要整篇只有五六个句子,二三十个单词,信息量有限;第三、部分英文摘要出现文法错误;如此等等。

英文摘要存在的上述问题,说明我刊英文摘要的质量有待提高。而提高英文摘要的质量,需要编辑和作者共同努力,其中作者是关键。最近,中国科协学会学术部下发了关于进一步提高期刊学术论文英文摘要写作质量的通知。遵照通知精神,结合我刊英文摘要的实际,现就研究论文英文摘要的写作提出以下几点要求,请广大作者参照执行。

一、英文摘要应用符合英文语法的文字语言,以提供文献内容梗概为目的,不加评论和补充解释,简明确切地论述文献重要内容的短文;写作时必须符合“拥有与论文同等量的主要信息”的原则。我刊规定,英文摘要(ABSTRACT)应按照目的(Aim)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions)四项要素结构式来写,重点是结果(Results)和结论(Conclusions)。在有些情况下,英文摘要可包括研究工作的主要对象和范围,以及具有情报价值的其它很需要的信息。

二、英文摘要的句型力求简单,少用从句。写作时建议采用第三人称和被动语态,少用我(I)或我们(We)。描述结果时少用或不用显示(to display),多用被发现(be discovered)。一篇标准的英文摘要一般应有 10 个以上意义完整、语句通顺的句子。即目的(Aim)有 1~2 个句子,方法(Methods)有 2 个以上句子,结果(Results)有 5 个以上句子,结论(Conclusions)有 2 个以上句子。

三、英文摘要不应有引言中出现的内容,也不要对论文内容作诠释和评论,目的(Aim)不得简单重复题名中已有的信息;不用非公知公用的符号和术语,不用引文。对于缩写词、略语和代号,除了相邻专业的读者也能清楚理解(如 ATP、RNA、DNA 等)之外,在首次出现之前必须写出全文。科技论文写作时应注意的其他事项,如采用国际标准计量单位,正确使用语言文字和标点符号等,也同样适用于英文摘要的编写。

四、对英文摘要中结果(Results)的叙述应详细,除了不能使用插图和表格外,论文结果中的所有信息都应在英文摘要的结果(Results)中得到表述,尤其是结果数据。也就是说,汉英两种文字的结果应基本一致。

五、研究论文的英文摘要是写给非汉语人群看的,因此,写作英文摘要时既要注意英文语法,又要符合使用英语的人群的语言习惯;还要注意多义词在科技英语与文学英语中的用法差别。

以上是我刊对研究论文的英文摘要的写作要求,供广大作者在撰写研究论文英文摘要时参考。由于我刊对汉英两种文字的摘要采取了不同的格式,因此,我刊不要求汉英文摘要一致。