

## 血管紧张素Ⅱ与动脉粥样硬化形成的研究进展

何继强<sup>1</sup>综述, 王绿娅<sup>2</sup>, 刘晓惠<sup>1</sup>审校

(1. 北京市心肺血管疾病研究所 首都医科大学附属北京安贞医院心内科,

2. 北京市心肺血管疾病研究所动脉硬化室; 北京市 100029)

[关键词] 病理学; 血管紧张素Ⅱ参与动脉粥样硬化形成; 综述; 血管紧张素Ⅱ; 动脉粥样硬化

[摘要] 血管紧张素Ⅱ与动脉粥样硬化的关系近年来引起越来越多的关注, 本文将血管紧张素Ⅱ通过对血管内皮细胞、单核/巨噬细胞、平滑肌细胞、血管新生和脂质代谢的影响而参与动脉粥样硬化形成的研究进展予以综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 参与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发生、发展过程<sup>[1]</sup>。最近在冠状动脉粥样硬化的研究中发现, As 组织中血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 的活性、血管紧张素Ⅱ (angiotensinⅡ, AngⅡ) 及血管紧张素Ⅱ1型受体 (angiotensinⅡ type 1 receptor, AT<sub>1</sub>R) 水平明显增高, 且 AT<sub>1</sub>R 表达量与 As 的严重程度和动脉内膜的厚度关系密切<sup>[2]</sup>。AngⅡ通过影响血管内皮细胞、单核/巨噬细胞和平滑肌细胞、促进血管新生、影响脂质代谢等多方面参与 As 病理过程, 本文就此方面的最新进展进行简要综述。

### 1 血管紧张素Ⅱ对内皮细胞的影响

动脉粥样硬化 (As) 形成重要的始动环节是内皮细胞损伤和功能紊乱, 在这一过程中 AngⅡ起重要作用。

#### 1.1 诱导内皮细胞超氧阴离子产生

研究表明, 一氧化氮和活性氧族之间的体内平衡调节细胞氧化还原状态, 对维持正常的内皮功能是必要的<sup>[3]</sup>。Rueckschloss 等<sup>[4]</sup>发现 AngⅡ呈时间和浓度依赖性地促进内皮细胞膜上还原型辅酶 1 氧化酶中具有酶活性的黄素蛋白亚基 gp91-phox mRNA 及其蛋白表达增加, 同时促进超氧阴离子生成。超氧阴离子生成与 gp91-phox 蛋白表达呈显著正相关, 但与还原型辅酶 1 氧化酶中其它黄素蛋白亚基无相关性。用选择性 AT<sub>1</sub>R 阻断剂厄贝沙坦可明显抑制内皮细胞 gp91-phox mRNA 表达和超氧阴离子生成。若将人脐静脉内皮细胞与高浓度的 AngⅡ (1 μmol/L) 及选择性血管紧张素Ⅱ2型受体 (angiotensinⅡ type 2 receptor, AT<sub>2</sub>R) 阻断剂 PD12319 共同孵育, 发现 gp91-phox mRNA 表达仍明显增加。Rueckschloss 等<sup>[4]</sup>又对冠状动脉旁路移植术的冠心病患者进行研究, 发现术前应用 AT<sub>1</sub>R 阻断剂治疗一段时间后, 内乳动脉组织中 gp91-phox mRNA 表达明显降低, 超氧阴离子生成减少。提示 AngⅡ可通过 AT<sub>1</sub>R 激活内皮细胞还原型辅

酶 1 氧化酶亚基 gp91-phox, 生成超氧阴离子。超氧阴离子生成增多, 抑制一氧化氮合成, 降低一氧化氮生物利用度, 增加内皮素 1 生成, 导致内皮细胞损伤、功能紊乱<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 损伤内皮细胞的抗纤溶功能

组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA) 及其抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI) 之间的平衡决定血液的纤溶状态。其中 PAI-1 的作用最重要, PAI-1 主要由血管内皮细胞合成并释放入血。Nishimura 等<sup>[6]</sup>发现 AngⅡ增加大鼠主动脉内皮细胞 PAI-1 mRNA 及其蛋白表达, 而 t-PA 未受影响。Vaughan 等<sup>[7]</sup>发现 AngⅡ可刺激牛主动脉内皮细胞产生剂量依赖性地 PAI-1 蛋白升高, 提示 AngⅡ可降低内皮细胞的抗纤溶功能, 增加血栓形成的机会。刘同涛等<sup>[8]</sup>研究发现, 在自发性高血压大鼠血管内 PAI-1 活性增高, t-PA 活性降低, 用 AT<sub>1</sub>R 阻断剂厄贝沙坦可通过降低 PAI-1 活性, 增高 t-PA 活性, 逆转大鼠血栓前状态, 改善其已受损的凝血和纤溶系统。

#### 1.3 增加内皮细胞表达粘附分子

Ruiz-Ortega 等<sup>[9]</sup>发现在整体及离体情况下, AngⅡ通过血管内皮细胞 AT<sub>1</sub>R 激活核因子 κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 调节氧化还原敏感的前炎症因子如血管细胞粘附分子 1、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素表达, 促进单核细胞粘附到内皮。Grafe 等<sup>[10]</sup>发现 AngⅡ可使人冠状动脉内皮细胞上 E 选择素表达增加, 用 AT<sub>1</sub>R 阻断剂 DUP753 可显著性降低 E 选择素依赖性粘附能力, 而 AT<sub>2</sub>R 阻断剂 PD123177 未见此作用; 此外, 在冠状动脉内皮细胞上用逆转录聚合酶链反应可检测 AT<sub>1</sub>R, 未见 AT<sub>2</sub>R 的 mRNA 表达, 表明 AngⅡ通过 AT<sub>1</sub>R 介导 E 选择素在人冠状动脉内皮细胞的表达。因此, AngⅡ可通过促进内皮细胞表达粘附分子导致内皮细胞功能紊乱。

### 2 血管紧张素Ⅱ对单核/巨噬细胞的影响

研究发现, AngⅡ可增加巨噬细胞清道夫受体 CD36 数量并提高其亲和力, 促进巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 形成泡沫细胞, 但 CD36 的单克隆抗体仅使 AngⅡ促进巨噬细胞 ox-LDL 摄取量下降 11%, 提示可能存在着其他的作用途径<sup>[11]</sup>。张磊等<sup>[12]</sup>研究发现, 将不同浓度 AngⅡ与经佛波酯诱导分化后的巨噬

[收稿日期] 2003-12-02

[修回日期] 2004-04-20

[作者简介] 何继强, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病理生理学, E-mail 为 Hejijiang@sina.com。王绿娅, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化病理生理学。刘晓惠, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病和心脏电生理研究与治疗。

细胞共孵育 24 h, 以及将  $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ang II 与诱导分化后的巨噬细胞作用不同时间后, Ang II 呈浓度和时间依赖性地促进巨噬细胞上植物血凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 (lectinlike ox-LDL receptor-1, LOX-1) 蛋白和 mRNA 的表达。LOX-1 同巨噬细胞上其它的清道夫受体一样, 是 ox-LDL 的天然受体, 人单核细胞不表达 LOX-1, 当分化成巨噬细胞后表达 LOX-1, 发挥摄取 ox-LDL 的作用<sup>[13]</sup>。因此, Ang II 通过促进巨噬细胞表面 ox-LDL 不同受体表达, 参与巨噬细胞摄取 ox-LDL 的过程, 使巨噬细胞内脂质含量增加, 形成泡沫细胞, 从而影响 As 的发生及发展。

### 3 血管紧张素 II 对平滑肌细胞的影响

在 As 早期形成中, 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 受到沉积的脂质以及斑块局部产生的细胞因子和生长因子的影响开始增殖, 并从血管中膜向内膜下迁移, 使血管内膜增厚, 导致粥样斑块形成和管腔狭窄。

#### 3.1 促进平滑肌细胞的迁移及增殖

景涛等<sup>[14]</sup>研究发现, 体外培养的大鼠 VSMC 在基础状态下也存在 AT<sub>1</sub>R 的表达, 给予 Ang II 刺激后, 在短时间内迅速使 VSMC 内 AT<sub>1</sub>R 表达上调, 刺激大鼠 VSMC 发生跨膜迁移并使 VSMC 内肌动蛋白组装为整齐的应力纤维网; AT<sub>1</sub>R 拮抗剂 CV-11974 可明显抑制 VSMC 内应力纤维丝形成, 并呈浓度依赖性抑制 Ang II 介导的 VSMC 迁移; AT<sub>2</sub>R 拮抗剂 PD123319 对 VSMC 应力纤维形成和 VSMC 跨膜迁移细胞数均无显著的影响, 同时阻断 AT<sub>1</sub>R 和 AT<sub>2</sub>R 后 VSMC 的跨膜迁移细胞数及应力纤维形成情况与单独阻断 AT<sub>1</sub>R 时无显著性差异。提示不同浓度的 Ang II 可能是通过 AT<sub>1</sub>R 介导来调节 VSMC 内肌动蛋白微丝的动态组装, 进而改变 VSMC 的迁移能力, 从而发挥其介导 VSMC 迁移的生物学效应, AT<sub>2</sub>R 在生物学功能上与 AT<sub>1</sub>R 无相拮抗的作用。董晓雁等<sup>[15]</sup>发现 Ang II 促进血管内皮细胞分泌内皮素 1, 后者又反过来促进血管内皮细胞生成 Ang II, 二者相互协同, 促进 VSMC 增殖, 其可能机制是 Ang II 作为一种自分泌生长因子可直接诱导 c-myc 与 fos 的 mRNA 基因表达, 使 VSMC 增殖。王向宇等<sup>[16]</sup>对自发性高血压大鼠研究同样发现 Ang II 可促进 VSMC 异常增殖, 用 AT<sub>1</sub>R 阻断剂卡托普利可抑制其增殖。

#### 3.2 抑制平滑肌细胞凋亡

Yamada 等<sup>[17]</sup>报道, 大鼠主动脉 VSMC 不加生长因子培养时, 细胞呈现典型的凋亡形态学改变, 而加入 Ang II 后凋亡明显被抑制; 如果对 VSMC 转基因表达 AT<sub>2</sub>R 时加入 Ang II 则促进凋亡发生, 表明 Ang II 可通过 AT<sub>1</sub>R 介导抑制 VSMC 凋亡, 通过 AT<sub>2</sub>R 促进细胞凋亡。Ang II 通过 AT<sub>1</sub>R 抑制 VSMC 凋亡的可能机制有: ①抑制环鸟苷参与的信号途径。Pollman 等<sup>[18]</sup>证明用 Ang II 可以抑制由环鸟苷依赖的蛋白酶 I $\alpha$ 、一氧化氮、去血清介导的兔主动脉和人脐静脉 SMC 凋亡, 用选择性 AT<sub>1</sub>R 阻断剂氯沙坦可阻断 Ang II 的这种抗细胞凋亡作用。②通过影响凋亡相关基因, 促进凋亡抑制蛋白 bcl-2 和 bcl-xL 表达, 同时抑制凋亡蛋白 bax 的表达,

从而抑制 VSMC 凋亡<sup>[19]</sup>。Ang II 通过 AT<sub>2</sub>R 促进 VSMC 凋亡可能与抑制 VSMC 上细胞外信息调节酶有关<sup>[17]</sup>。尽管 Ang II 通过不同受体对 VSMC 凋亡发挥相反作用, 但 VSMC 上 AT<sub>1</sub>R 占优势, 而 Ang II 的生理作用主要是由 AT<sub>1</sub>R 介导, 因此总体上 Ang II 抑制 VSMC 凋亡、促进 VSMC 增殖, 导致血管内膜增厚。

### 4 血管紧张素 II 对血管新生的影响

研究证实, 在 As 病变中血管内膜有新生血管存在, 血管新生在 As 发展中的脂质沉积、内膜增厚、斑块形成和破裂方面发挥重要作用<sup>[20]</sup>。近年来有关 Ang II 在 As 血管新生中的作用已引起重视。Hilfiker 等<sup>[21]</sup>研究发现, 用浓度为  $10^{-7}$  mol/L Ang II 刺激大鼠 SMC 45 min 后, CYR61 (一种血管新生早期应答基因) 表达和转录水平明显增高, 在 30 min 达到高峰, 用选择性 AT<sub>1</sub>R 阻断剂可抑制 CYR61 表达, 同样 Ang II 可使大鼠和小鼠的主动脉组织中 CYR61 转录产物增加。在正常小鼠和人的动脉组织中 CYR61 表达较少, 但在载脂蛋白 E 缺乏的 As 模型小鼠的主动脉组织和冠心病患者冠状动脉斑块组织新生内膜中 CYR61 均表达增加, 表明 Ang II 可诱导血管细胞和组织生成 CYR61, 作为一种促血管新生因子, CYR61 可调节微血管的生成和细胞增殖, 参与 As 内膜增厚、斑块形成等过程。Tamarat 等<sup>[22]</sup>将 Ang II 注入小鼠体内, 发现 Ang II 可通过与 AT<sub>1</sub>R 作用, 调节血管内皮生长因子、内皮型一氧化氮合酶生成增加诱导血管新生。因此, Ang II 通过促进血管新生在 As 形成中发挥重要作用。

### 5 血管紧张素 II 对脂质代谢的影响

在 As 形成中, 脂质代谢紊乱、脂质沉积到内膜下, LDL 被氧化修饰为 ox-LDL, 巨噬细胞、SMC 摄取 ox-LDL 后转变为泡沫细胞, 在 As 形成过程中起到很重要的作用。

#### 5.1 促进脂质的氧化和被细胞摄取

Scheidegger 等<sup>[23]</sup>研究发现 Ang II 通过 AT<sub>1</sub>R 激活巨噬细胞膜上还原型辅酶 1 的氧化酶系统, 产生超氧阴离子, 活化脂加氧酶, 氧化修饰 LDL, 生成 ox-LDL。同时 Ang II 还可增加细胞对 ox-LDL 的摄取量。Keidar 等<sup>[24]</sup>在载脂蛋白 E 缺乏小鼠体内注射 Ang II 2 周后, 发现 ox-LDL 摄取量增加, 腹腔巨噬细胞 ox-LDL 受体 CD36 mRNA 表达和 CD36 蛋白表达均增加, 用 AT<sub>1</sub>R 阻断剂氯沙坦可阻止此效应; 将白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 注入载脂蛋白 E 缺乏小鼠体内或与腹腔巨噬细胞孵育后, ox-LDL 摄取量和 CD36 mRNA 表达均增加; 若在载脂蛋白 E 缺乏小鼠体内注射 Ang II 期间同时注射 IL-6 受体抗体, 同单独注射 Ang II 组比较, ox-LDL 摄取量和 CD36 mRNA 表达相对降低; 若把 Ang II 注入 IL-6 基因缺乏小鼠体内, 同未注射 Ang II 的 IL-6 基因缺乏小鼠比较, ox-LDL 摄取量和 CD36 mRNA 表达无明显差异, 而注射入 Ang II 的对照组小鼠 (C57BL) 体内, ox-LDL 摄取量和 CD36 mRNA 表达明显增加。表明 Ang II 可能通过与 AT<sub>1</sub>R 作用产生 IL-6 介导 ox-LDL 摄取量增加和 CD36 mRNA 表达。另外, Ang II

可使 As 的主动脉内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞表达 LOX-1, 进一步促进 ox-LDL 的摄取, 加重脂质沉积<sup>[12]</sup>。

## 5.2 脂质影响血管紧张素 II 生成

Li 等<sup>[25]</sup>将培养的人冠状动脉内皮细胞与不同浓度 ox-LDL 孵育 1~24 h, 发现内皮细胞上 ACE 呈浓度和时间依赖性表达增加, 而用天然 LDL 孵育对 ACE 表达无显著影响; 将人冠状动脉内皮细胞用 LOX-1 抗体预处理后再与 ox-LDL 孵育可阻止 ACE 表达; 如果用分裂原激活的蛋白激酶 (MAP-Kp42/44) 抑制剂 PD98059 预处理后的人冠状动脉内皮细胞与 ox-LDL 孵育后也可明显降低 ACE 表达, 提示 ox-LDL 通过激活 MAPK42/44 信号传导途径上调人冠状动脉内皮细胞上 ACE 基因表达, 使 ACE 活性增加, Ang II 生成增多。同时 ox-LDL 还可促进内皮细胞中 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  发生磷酸化并被降解, 从 NF- $\kappa$ B 上解离, 进而激活转录因子 NF- $\kappa$ B(p65), 使内皮细胞上 AT<sub>1</sub>R 而非 AT<sub>2</sub>R 的 mRNA 及其蛋白表达增加, 结合更多 Ang II<sup>[26]</sup>。由此可见, Ang II 和 ox-LDL 相互作用, 彼此影响, 共同促进 As 形成。

## 6 展望

综上所述, Ang II 与 As 关系密切, 在 As 形成、发展过程中起到很重要作用, 虽然对这方面的研究越来越深入, 但还有许多问题尚待解决: ①Ang II 对 As 影响中, 局部 RAS 是否发挥更大作用, 而循环中 RAS 系统如何影响; ②Ang II 既可引起细胞增殖, 又可促进细胞凋亡, 原因尚待进一步探讨; ③Ang II 在促 As 过程中, 既有血压增高所造成的机械因素, 又有直接通过体液因素作用, ACE 抑制剂和 Ang II 受体阻断剂是否具有独于降压的抗 As 作用; ④目前研究 Ang II 主要集中在其与 AT<sub>1</sub>R 和 AT<sub>2</sub>R 作用, 对其它 AT<sub>3</sub>R、AT<sub>4</sub>R 作用尚未明确; ⑤Ang II 在体内可代谢分解为 Ang III 和 Ang IV, 它们及其受体对 As 影响也有待明确。因此, 深入了解 Ang II 与 As 的相互关系及其分子机制, 对于进一步研究 As 形成过程具有重要意义, 同时可为临床应用抗 As 药物提供科学依据。

## 【参考文献】

- [1] Miyazaki M, Takai S. Involvement of angiotensin II in development of atherosclerosis. *Nippon Rinsho*, 2002, 60: 1 904-910
- [2] Gross CM, Gerbaulet S, Quensel C, Kramer J, Mittelmeier HO, Luft FC, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis. *Basic Res Cardiol*, 2002, 97 (4): 327-333
- [3] Zalba G, San-Jose G, Moreno MU, Fortuno MA, Fortuno A, Beaumont FJ, et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*, 2001, 38: 1 395-399
- [4] Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, Morawietz H. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (11): 1 845-851
- [5] Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2002, 31: 1-15
- [6] Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, Kasahara T, Yoshizumi M, Sugano T, et al. The effect of angiotensin metabolites on the regulation of coagulation and fibrinolysis in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost*, 1999, 82: 1 516-521
- [7] Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of

- plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest*, 1995, 95: 995-1001
- [8] 刘同涛, 田庆印. 氨氯地平 and 厄贝沙坦对自发性高血压大鼠凝血和纤溶系统的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (5): 383
- [9] Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, et al. Role of renin-angiotensin system in vascular disease. *Hypertension*, 2001, 38: 1 382-387
- [10] Grafe M, Auch-Schwelk W, Zakrzewicz A, Regitz-Zagrosek V, Bartsch P, Graf K, et al. Angiotensin II induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells mediated by E-selectin. *Circ Res*, 1997, 81 (5): 804-811
- [11] Keidar S, Attias J. Angiotensin II injection into mice increases the uptake of oxidized LDL by their macrophages via a proteoglycan-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 239 (1): 63-67
- [12] 张磊, 朱建华, 黄元伟, 姚航平. 血管紧张素 II 对巨噬细胞 (THP-1 细胞) 凝集素样氧化低密度脂蛋白受体表达的影响. *中国病理生理杂志*, 2003, 19 (2): 230-234
- [13] Draude G, Hrboticky N, Lorenz RL. The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its down-regulation by lovastatin. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57: 383-386
- [14] 景涛, 何国祥, 刘建平, 王耿, 吴昊, 王海东. 血管紧张素 II 及其受体在血管平滑肌细胞迁移中的作用. *中国病理生理杂志*, 2002, 18 (2): 143-146
- [15] 董晓雁, 张桂清, 方向明, 郑明安, 胡继军, 林桂珍. 卡托普利对动脉粥样硬化家兔内皮素和血管紧张素 II 的影响及其与原癌基因 c-myc 和 c-fos 的相互关系. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (3): 217-220
- [16] 王向宇, 吴可贵, 晋学庆, 王华军, 许昌生. 自发性高血压大鼠主动脉平滑肌细胞异常增殖和自身肾素-血管紧张素系统的关系. *中国动脉硬化杂志*, 1997, 5 (3): 212-216
- [17] Yamada T, Akishita M, Pollman MJ, Gibbons GH, Dzau VJ, Horiuchi M. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis and antagonizes angiotensin II type 1 receptor action: an in vitro gene transfer study. *Life Science*, 1998, 63 (19): 289-295
- [18] Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cells apoptosis: countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res*, 1996, 79 (4): 748-756
- [19] Suzuki J, Iwai M, Nakagami H, Wu L, Chen R, Sugaya T, et al. Role of angiotensin II regulated apoptosis through distinct AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors in neointimal formation. *Circulation*, 2002, 106 (7): 847-853
- [20] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, Flynn E, Palinski W, Folkman J. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 1999, 99: 1 726-732
- [21] Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Fuchs M. Expression of CYR61, an angiogenic immediate early gene, in arteriosclerosis and its regulation by angiotensin II. *Circulation*, 2002, 106 (2): 254-260
- [22] Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor and inflammation-related pathways. *Lab Invest*, 2002, 82 (6): 747-756
- [23] Scheidegger KJ, Butler S, Witztum JL. Angiotensin II increases macrophage-mediated modification of low density lipoprotein via a lipoxygenase-dependent pathway. *J Biol Chem*, 1997, 272 (34): 21 609-615
- [24] Keidar S, Heinrich R, Kaplan M, Hayek T, Aviram M. Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized LDL: a possible role for interleukin-6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (9): 1 464-469
- [25] Li D, Singh RM, Liu L, Chen H, Singh BM, Kazzaz N, et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 2003, 57 (1): 238-243
- [26] Li D, Saldeen T, Romeo F, Melita JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation*, 2000, 102 (16): 1 970-976

(此文编辑 文玉珊)