

中国动脉粥样硬化病理生理学研究近况

杨永宗

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 中国动脉粥样硬化研究近况; 综述; 动脉粥样硬化动物模型; 动脉粥样硬化病因学; 动脉粥样硬化发病学; 抗动脉粥样硬化机制

[摘要] 近四五年来, 中国在动脉粥样硬化的病理生理学方面做了大量的研究工作, 发表了一定数量的研究论文。综述这些研究论文, 主要有四个方面: (1) 动脉粥样硬化模型的复制, 正向小型化发展。如引进了载脂蛋白 E 基因敲除鼠模型; 大量维生素 D 加喂高脂饲料建立动脉粥样硬化大鼠模型; 炎症免疫相关模型, 以及基因工程型模型等。(2) 在动脉粥样硬化病因学方面的工作集中在载脂蛋白基因多态性、脂蛋白脂肪酶等相关基因多态性、动脉粥样硬化遗传易感性、家族性高胆固醇血症, 以及动脉粥样硬化的危险因素等方面。(3) 关于动脉粥样硬化的发病学, 许多作者认为, 氧化型低密度脂蛋白起到主导作用: 损伤血管内皮、刺激平滑肌细胞增殖、致血管壁细胞凋亡等; 此外, 在泡沫细胞形成、血液因素致动脉粥样硬化作用和斑块稳定性方面也做了大量工作。(4) 关于抗动脉粥样硬化因素研究, 除了继续探索高密度脂蛋白、过氧化体增殖物激活型受体、L 精氨酸——一氧化氮酶等因素的抗动脉粥样硬化作用外, 还发现了 ATP 结合盒转运体 A1、溶血卵磷脂和小凹蛋白 1 等因素的抗动脉粥样硬化作用。总之, 中国在动脉粥样硬化病理生理学的研究进步很大, 但离完全阐明动脉粥样硬化病因发病学的目标还有较大路程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

随着心脑血管疾病发病率逐年增高的势头, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)已成为我国医学研究的重点和热点领域, 整体研究队伍逐年扩大, 研究课题和发表论文明显增多。尤其是近四五年来在 As 的病理生理学研究方面做了大量工作, 积累了许多有意义的资料, 这些资料大致可归纳为四个方面。

1 关于动脉粥样硬化模型的研究

关于 As 模型的研究除了传统的食饵性 As 兔和近年引进的载脂蛋白 E 基因敲除鼠外, 还发展了其他模型。

1.1 动物模型向小型化发展

温进坤等^[1]和杨鹏远等^[2]用大量维生素 D 加喂高脂饲料成功建立了快速简便的大鼠 As 模型, 4 周后大鼠主动脉出现 As 斑块。动脉内膜细胞增殖突起, 中膜可见明显的钙化, 平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖及泡沫化。王禄增等^[3]给予雄性 Wistar 大鼠 L 蛋氨酸灌胃 8 周时见到主动脉弓局部内膜下水肿, 偶见泡沫细胞和单核细胞浸润。陈凯等^[4]用病理组织学方法在扫描和透射电镜下比较研究高胆固醇饲养兔、鹌鹑和大鼠诱发高血脂和 As 的特点。

1.2 炎症免疫相关模型的复制

顺应 As 炎症学说的提出, 已复制出一些炎症免疫相关模型。王卫群等^[5]用肺炎衣原体感染新西兰白兔成功诱发 As 病变的模型。康闽等^[6]在 4 周龄日本大耳白兔用 10% 牛

血清白蛋白重复静脉注射诱发免疫性血管炎, 并喂胆固醇饲料。结果发现, 血清性免疫血管炎急性期可致部分冠状动脉扩张, 并显著加重胆固醇喂饲家兔 As 形成, 认为免疫性血管炎是 As 和缺血性心脏病新的危险因素。张林林等^[7]观察细菌内毒素对人脐静脉内皮细胞(human umbilical veins endothelial cell, hUVEC)的激活作用, 发现细菌内毒素增加培养上清液中内皮素 1、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)和 vWF 含量, 对组织型纤溶酶原激活物(tPA)含量无明显影响, 认为这可能与 As 发生发展有关。随着新的 As 危险因素的确立, 研制了一些相应的研究模型。高奋等^[8]采用含 1% 蛋氨酸饲养新西兰白兔, 4 周即可观察到明显的高同型半胱氨酸血症, 8 周可见血管狭窄和 As 斑块形成, 为研究高同型半胱氨酸血症提供模型。舒茂琴等^[9]在雄性新西兰大白兔的实验中用链尿佐菌素复制高甘油三酯(TG)血症动物模型, 观察其血脂组分变化、As 病变特点和清道夫受体 A 基因转录和蛋白表达情况。

1.3 其它有关动脉粥样硬化模型的复制

基因工程性动物模型研究方面也有工作报告。潘杰等^[10]在载脂蛋白 E、低密度脂蛋白受体(LDLR)和瘦素受体(OB-R)3 种单基因突变小鼠模型上发现, 高脂饮食喂养, 载脂蛋白 E、LDLR 以及载脂蛋白 E/LDLR 基因突变小鼠的血浆总胆固醇(TC)、TG 和血糖水平明显增高, 主动脉内膜出现明显的 As 病理特征, OB-R 单基因突变小鼠血糖水平显著升高。另外, 载脂蛋白 E-LDLR-OB-R 多基因突变小鼠的 TC、TG 和血糖水平均较单基因和双基因突变小鼠明显增高。这为探讨多个危险因素的相互作用机制提供有价值的动物模型。万腊香等^[11]观察到转人清道夫受体 A 小鼠对 As 敏感性提高, 喂高脂饲料 14 周后小鼠在主动脉窦至主动脉弓、冠状动

[收稿日期] 2003-06-09

[作者简介] 杨永宗, 教授, 博士研究生导师, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主任委员, 《中国动脉硬化杂志》主编。

脉和肾动脉出现明显 As 病变, 并且纯合子鼠主动脉病变面积大于杂合子鼠, 还有自发性出现 As 病变的倾向。

唐亚辉等^[12]用胆固醇喂养新西兰兔, 发现高血脂引起血小板数增加, 粘附力增强, 前列环素/血栓素 A2 失衡, 纤维蛋白原及纤溶酶原含量增高, 脂质过氧化代谢产物丙二醛含量升高, 且在胸腹主动脉形成明显的脂质条纹和纤维斑块。在停止高脂饮食后三个月的消退期, 血清胆固醇明显下降, 上述各项指标均显著降低。但病理学检查提示, 形成的斑块并没有消退且略有加重。此外, 还研制了几个适合中医药研究的与 As 有关的心气虚、痰凝和血瘀等中医证候群动物模型^[13]。

在斑块破裂模型方面值得关注的是, 彭侃夫等^[14]用新西兰雄性白兔颈动脉球囊扩张损伤后喂 1% 胆固醇饲料 10 周, 造影证实斑块形成后, 球囊扩张诱发斑块破裂, 观察了苯那普利对破裂斑块的治疗作用。

2 关于动脉粥样硬化的病因学研究

我国在 As 病因学方面做了大量工作, 特别是相关基因多态性方面的研究, 为探讨 As 病因积累了有益资料。

2.1 关于载脂蛋白基因多态性

刘晓宁等^[15]测定了 438 例心肌梗死病人及 809 例脑梗死病人的载脂蛋白(a) 五核苷酸重复序列(PNTR) 基因多态性, 共检出 8 种等位基因, 29 种基因型, 等位基因和基因型分别以(TTTTA) 8 和(TTTTA) 8/8 最为常见。结果提示载脂蛋白(a) PNTR 基因多态性与脑梗死有一定关系, 与心肌梗死没有直接关系。胡波、周新等^[16-19]分析了湖北地区汉族正常人、脑梗死患者和冠心病患者载脂蛋白(a) TTTTA 五核苷酸重复序列, 共检出 7 种等位基因和 11 种基因型。在健康受试者中, 发现我国汉族人群载脂蛋白(a) PNR 等位基因频率分布与欧美人群有显著性差异, 冠心病组载脂蛋白(a) PNR (TTTTA) 5/8 基因型频率和(TTTTA) 5 等位基因频率分别显著高于对照组; (TTTTA) 5/8 基因型者血清脂蛋白(a) 水平高于(TTTTA) 8/8 和(TTTTA) 8/9 基因型者。他们认为载脂蛋白(a) PNR(TTTTA) 5 等位基因可能是湖北地区汉族人群冠心病的危险因子之一。

朱红、刘瑞等^[20,21]在载脂蛋白 A 多态性方面做了很多调查, 他们对成都地区汉族 255 例正常人和 134 例内源性高 TG 血症患者载脂蛋白 A iv 基因启动子(-78 bp) 及内含子 I (+83 bp) 两个 MspI 限制片段多态性(RFLP) 进行分析。载脂蛋白 A iv 基因启动子区 MspI 酶切位点 A 等位基因频率, 内源性高 TG 血症组显著高于对照组, 并显著高于欧美的白种人。在所研究对象中具有 A/A 基因型者血清 TC 水平、TG 与 HDLC 比值及载脂蛋白 C Ⅲ水平较具有 G/G 及 G/A 基因型者显著升高, 血清载脂蛋白 C Ⅲ水平有增加趋势。发现冠心病组及对照组载脂蛋白 AI 基因 MspI 的多态性以 G/G 基因型占优势。载脂蛋白 AI 基因内含子(+83 bp) MspI 酶切位点的突变与中国人冠心病有关, 载脂蛋白 AI 基因 A/A 基因型对血清 TG 的升高有一定影响。白怀等^[22]对 48 名正常人及 47 例内源性高 TG 血症(HTG) 患者载脂蛋白 AIV 基因 3'

端可变串联重复序列(VNTR) 进行分析。发现中国人载脂蛋白 AIV 基因 3' 端 VNTR 多态位点 CTGT 三连重复[(CTGT) 3] 等位基因的频率为 0.253, 与德国白种人的 0.607 和意大利白种人的 0.522 差异存在显著性, 而与日本人的 0.262 相近。

吕新跃等^[23]对 100 例正常成年藏族受试者, 检测其载脂蛋白 B 基因信号肽插入-缺失(ins/del) DNA 片段的多态性, 发现藏族人群中以 ins 等位基因分布为主(0.745), del 等位基因频率占 0.255, 两种等位基因分布无明显的性别差异, 但 del 等位基因频率显著低于西方高加索人种。del 等位基因的个体其 LDLC 的浓度高于 ins 者, 特别是纯合子的 del 差异显著。提示 del 等位基因可能与藏族 LDLC 的水平正相关。

刘瑞、任艳等^[24,25]测定了载脂蛋白 C Ⅲ基因 SstI 酶切位点的 RFLP 进行研究, 未发现载脂蛋白 C Ⅲ基因 SstI 酶切位点的 RFLP 与中国人 HTG 有关联。而 S2 频率在 2 型糖尿病组稍高于对照组, 推测载脂蛋白 C ⅢSstI 位点 S2 等位基因可能是造成 2 型糖尿病人群发生 HTG 的遗传因素之一。

载脂蛋白 E 基因多态性方面近年做了较多研究, 张雪梅等^[26-28]对 Ⅲa 型高脂蛋白血症患者、HTG、2 型糖尿病患者患者及血脂和血糖正常者的载脂蛋白 E 基因型。空腹血脂及载脂蛋白 A iv、A Ⅲ、B100、C Ⅲ、C Ⅲ和 E 进行了全面分析。结果发现, Ⅲa 型高脂蛋白血症组与对照组载脂蛋白 E 基因型及等位基因频率分布均以 ε3/3 和 ε3 最高, Ⅲa 型高脂蛋白血症组的 ε4 等位基因有增高的趋势, 而 ε2 等位基因有降低的趋势。所得结果提示, ε2 及 ε4 等位基因与 Ⅲa 型高脂蛋白血症患者的血清载脂蛋白 E 水平有关; ε2 等位基因与血清 TG 和载脂蛋白 E 水平升高及 LDLC 水平降低有关, 载脂蛋白 E/载脂蛋白 C Ⅲ比值降低可能与 HTG 患者血 TG 水平升高有关; 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性与血 TG/HDLC 及载脂蛋白 A Ⅲ有一定关联^[29]。张原力等^[30]在 96 例冠心病及 131 例健康对照者中观察到, 载脂蛋白 E 基因多态性是影响血清 TC 及 LDLC 水平的重要遗传因素之一。载脂蛋白 E 基因多态性与颈 As 的程度相关, ε4 等位基因是危险因素, 但并非仅通过增高 LDLC 浓度发挥作用。张艳敏等^[31]测定了新疆维吾尔族男性冠心病患者载脂蛋白 E 基因型。结果得出, 心肌梗死(MI) 发生的相对危险度 ε4> ε3> ε2, MI 发生的年龄 ε4< ε3< ε2, ε4 携带者明显早于 ε2。提示 ε4 等位基因可能是 CHD 的一个遗传易患因素。杨静芳等^[32]检测了 46 名 SAD 患者。31 名 CAs 患者及 50 名正常老年人的载脂蛋白 E 基因多态性分布特征。结果发现 SAD 和 CAs 组的载脂蛋白 E 中, ε4 等位基因频率均高于对照组, 但 CAs 组载脂蛋白 E 的 ε2 等位基因频率明显高于 SAD 组。由此可知, 载脂蛋白 E 的 ε4 等位基因是 SAD 和 CAs 的共同危险因素, 但载脂蛋白 E 的 ε2 等位基因对 CAs 病人患 AD 具有保护作用。马秋兰等^[33]检测了 92 例 SAD 患者和 108 例正常老年人 NQO1 基因和载脂蛋白 E 基因多态性分布特征。发现, NQO1T/T 和 T/C 基因型与 SAD 发病相关不受载脂蛋白 E 基因型影响。说明了 NQO1 基因多态性与中国汉族人 SAD 发病有明显关联。NQO1 基因可能是中国汉族人 SAD 发病独立的易感基因。

2.2 关于脂蛋白脂肪酶等其它相关基因多态性

樊芸等^[34]对成都地区内源性 HTG 患者和血脂正常者脂蛋白脂肪酶(LPL)基因内含子 6Pvu Ⅱ多态性进行了研究。结果发现,HTG 患者和正常人均以 P⁺ 等位基因为主,HTG 组以 P⁺ P⁺ 基因型为主,而正常对照组以 P⁺ P⁻ 基因型为主。LPL 基因 P⁺ P⁺ 基因型与中国人内源性 HTG 的遗传易感性有一定关联;LPL 基因内含子 8Hind Ⅲ酶切位点的多态性与中国人 Ⅲ型高脂蛋白血症有一定关联^[35];LPL 基因内含子 8Hind Ⅲ酶切位点的多态性与中国人内源性 HTG 有一定的相关性。苏智广等^[36]研究了 110 名健康人和 102 例冠心病患者 LPL 基因第 6 外显子和第 6 内含子的片段,发现在 LPL 基因第 6 内含子中发现了 3 个尚未报道的 SNP(4212^{G/C}、4509^{G/C} 和 4576^{G/C})。它们的频率在被检测的冠心病患者和健康人群中存在差异,其中 4212^{G/C} 和 4576^{G/C} 两组间差异显著。LPL 基因 SNPs 的研究可能对冠心病等复杂疾病机理的认识有重要价值。赵水平等^[37]研究了 132 例冠心病患者及 120 例非冠心病者。发现 LPL 基因 Ser447Ter 突变杂合子(CG 型携带者)和纯合子(GG 型携带者)血 TG 浓度低于无 Ser447Ter 突变者(CC 型携带者),前者 HDL 和胆固醇水平高于后者;这种效应女性携带者更为明显。汪俊军等^[38]检测 200 例冠心病患者胆固醇酯转运蛋白(CETP)基因 15 外显子 D442G 错义突变,并分析 LDL 颗粒直径及图形。共检测出 6 例杂合子和 1 例纯合子突变,冠心病患者该基因突变率为 3.5%。突变患者(7 例)LDL 颗粒直径显著大于非突变患者(40 例),突变组 LDL 亚组分图形均为 A 型;而非突变组 A 型占 52.5%,B 型占 47.5%。突变组 CETP 水平显著降低,而 HDLC 和载脂蛋白 A iv 浓度明显升高。CETP 基因突变患者 LDL 亚组分颗粒直径增大。

2.3 关于动脉粥样硬化的遗传易感性

郑强荪等^[39]在 As 遗传易感性方面做了系列的分析调查,得到较多结果。他们在 HUMARA-STR 位点多态性分析发现,HUMARA 基因多态位点可能作为男性易患 As 的遗传标记。在陕西地区老年 As 患者 YNZ22-VNTR 多态性分析发现 YNZ22 位点可能可以作为 As 的遗传标记^[40];DCC 基因 STR 位点多态性进行群体遗传学研究得出,DCC 基因 STR 位点多态性改变可能与 As 遗传易感性相关联,等位基因片长在 250~270 bp 范围内的可能是 As 的遗传标记^[41];Rb 基因内含子 17XbaI 酶切位点的限制片长多态性(RFLP)进行对比分析推测,Rb 基因内含子 17XbaI 酶切位点在 As 群体中稳定性较高,对 As 可能影响较小;Rb1.20 位点多态性的差异可能造成 As 患者遗传不平衡。对 As 易感性增强,该多态位点可以作为一种遗传标记,是对 As 个体进行预测的指标之一。同时也提示 Rb 基因的 VNTR 多态性还可能是与 As 相关的多种基因变异诱因之一,与其它多基因。多因素相互作用,共同影响着 As 的发生和发展。从而为探索 As 的发病机理提供了新的方向^[42]。

刘瑞等^[43]人群调查发现对氧磷酶基因(PON)以 OR 基因型为主,具有 QQ 基因型者血清载脂蛋白 AI 水平较 RR 基因型者显著为高,而载脂蛋白 B 水平则显著降低;HTG 患者血清 HDLC 及载脂蛋白 AI 的降低及载脂蛋白 E 的升高可能

与 PON 基因 Q 型等位基因有关联。中国人 PON 基因 R 等位基因频率显著高于白种人及印度人,而低于日本人^[44]。彭道泉等^[45]采用 PCR-RFLP 方法测定 PPAR γ 基因多态型。发现冠心病组 PPAR γ CT 基因型频率显著低于对照组。PPAR γ CT 基因型与体质指数之间存在对冠心病的交互作用。

2.4 关于家族性高胆固醇血症的研究

家族性高胆固醇血症的研究对 As 病因学的认识具有重要意义。李向东等^[46]发现一名纯合子患者 LDL 受体结合功能正常,但其内移及降解功能分别为正常人的 3.6% 和 1.7%,明显低于正常人。对 16、17 和 18 外显子 3 个外显子测序,结果 16 和 18 外显子与正常人一样,17 外显子发现 3 个点突变。庞庆丰等^[47]用系谱分析证实以上变化;DNA 测序结果证实患儿第 17 外显子的第 599 和第 600 密码子间插入一个碱基 G,导致框移突变;第 842 密码子发生 CCA $\rightarrow$ CCG 的无义突变,而首次报道了一个新的 LDLR 突变位点;初步明确该突变位点对患者的影响较为显著。朱大明等^[48]发现一例定位于外显子 14 的杂合子点突变患者,PCR 产物直接测序证实第 671 位密码子发生错义突变:CCC $\rightarrow$ CGC,导致脯氨酸 $\rightarrow$ 精氨酸;1 例纯合子家族性高胆固醇血症患者外显子 7 发生突变,克隆测序证实密码子 308 位发生错义突变:TACT $\rightarrow$ GC,导致半胱氨酸 $\rightarrow$ 酪氨酸;2 例杂合子患者外显子 4 的 3 部分 SSCP 出显相同异常带性。从基因水平证实了中国高胆固醇血症患者 LDLR 基因突变具有多样性的特点。

2.5 关于动脉粥样硬化的危险因素

在病因学研究中有关 As 危险因素调查也获得一些新资料。禹红梅等^[49]探讨了血清唾液酸与冠状 As 病变之间的关系,发现血清唾液酸水平在病例组显著高于对照组,血清唾液酸水平在三支或左主干病变组显著高于单支病变组;血清唾液酸与血清 TC 正相关,矫正冠心病危险因素后,血清唾液酸水平在病例组仍显著高于对照组,推测血清唾液酸与冠状 As 病变的存在及严重程度有关。胡文立等^[50]研究了巨细胞病毒和 As 的关系,发现 83.3%~86.7% 的 As 病人的动脉壁中存在巨细胞病毒,而非 As 病人的动脉壁中只有 6.7% 的标本中见巨细胞病毒,两者相比有非常显著性差异;在 42.4% 的 As 病人的血细胞中查见巨细胞病毒,而对照组中只有 3% 查见了巨细胞病毒,两者相比有非常显著性差异。所以,认为巨细胞病毒在 As、冠心病和 As 性脑梗死的病理过程中起着重要的作用。李全忠等^[51]发现,随着同型半胱氨酸浓度的增加,血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 mRNA 表达增加,同时对氧化型 LDL(ox-LDL)的摄取率也增加。此效应可能与同型半胱氨酸致 As 作用有关。李淑莲等^[52]在家兔 As 模型上观察肝、主动脉组织及血浆金属硫蛋白(MT)含量变化,发现 As 家兔肝组织和血浆 MT 水平升高,而主动脉组织 MT 含量降低。他们认为 As 家兔肝组织和血浆 MT 产生增多与脂质过氧化损伤有关。

3 关于动脉粥样硬化发病学研究

在 As 发病学研究方面做了很多工作,特别是 ox-LDL 引发病变的机理,包括血管 SMC、内皮细胞等增殖和凋亡的信

号转导方面有了较深入的探讨。

3.1 氧化型低密度脂蛋白对内皮细胞的损伤作用

张可满等^[53]证实 $\alpha\omega$ -LDL 诱导 hUVEC 胸腺素 $\beta 4$ 升高 3 倍,提示 $\alpha\omega$ -LDL 刺激血管内皮细胞胸腺素 $\beta 4$ 的高表达,进而调节血管内皮细胞的增殖和分化。他还从血管内皮细胞中获得了一个 $\alpha\omega$ -LDL 诱导差异表达的 cDNA 片段,基因定名为 OLRG-1。 $\alpha\omega$ -LDL 诱导内皮细胞后该基因表达减低了 3 倍。OLRG-1 为一多组织表达的基因,与人 NS1-BP 基因有高度同源性。张文成等^[54]以 LDL 诱导内皮细胞获得全新的表达标签序列 (expressed sequence tags, EST),筛选人主动脉 cDNA 文库,克隆相应新基因的 cDNA 全长,并对其结构和功能进行初步分析。卢次勇等^[55]采用含有 4 000 条全长已知人类基因 cDNA 以及 96 条参照基因 cDNA 克隆制作的基因表达谱芯片,筛查结果发现, $\alpha\omega$ -LDL 可诱导 1 条基因表达下调(泛肽激活酶),3 条基因表达上调(血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶、热休克蛋白 70 和 KDRF),为揭示 $\alpha\omega$ -LDL 引发血管内皮功能障碍的机制提供了研究线索。

李瑞峰等^[56]观察高胆固醇饮食动物与动脉内皮细胞胞浆内皮素阳性率的关系,结果发现,高脂饮食动物动脉内皮内皮素阳性细胞率显著升高。张晓等^[57]观察以兔主动脉 SMC 为实验对象,发现香烟尘粒 (DSP) 有促进血管 SMC 增殖的作用,其促增殖作用可能与内皮素 1 合成释放增多有关。在选用人脐静脉内皮 EA.hy926 细胞株作为研究对象时,胡晓兰等^[58]观察到 DSP 能抑制人脐静脉内皮 EA.hy 926 细胞增殖,且对该细胞株具有明显毒性,它能减少细胞蛋白合成。增加细胞死亡(主要为坏死),作用呈剂量和时间依赖关系,显示 DSP 可损伤血管内皮细胞。

3.2 氧化型低密度脂蛋白刺激血管平滑肌细胞增殖

李建军等^[59]在日本大白兔实验中得出,正常主动脉组织中无明显的核因子 κB 激活,球囊损伤主动脉内膜后即刻出现核因子 κB 激活。这可能是血管 SMC 增殖的启动机制之一。崔华等^[60]根据 As 动物实验结果推断,As 动脉壁血管细胞受多种因素刺激而激活蛋白激酶 C,活化的蛋白激酶 C 在细胞浆内磷酸化胞浆内转录因子核因子 κB ,后者转位于核启动单核细胞趋化蛋白 1 表达,从而导致多种细胞的增殖。卢次勇等^[61]在兔主动脉血管 SMC 上得出 ERK1/2 信号通路可能在 $\alpha\omega$ -LDL 诱导的血管 SMC 增殖过程中起着关键作用。 $\alpha\omega$ -LDL 对作用清道夫受体 A 基因敲除小鼠巨噬细胞的影响主要为诱导增殖作用,可能部分与 SAPK 信号途径有关,提示非清道夫受体途径在 $\alpha\omega$ -LDL 导致巨噬细胞功能改变过程中可能起重要作用。

3.3 氧化型低密度脂蛋白导致血管细胞凋亡

袁中华等^[62]在猪的主动脉 SMC 上用荧光显微镜。激光共聚焦显微镜和流式细胞仪分别发现, $\alpha\omega$ -LDL 共孵育的细胞有典型的凋亡形态改变。彭刚艺等^[63]用电镜观察 $\alpha\omega$ -LDL 作用下血管 SMC 出现细胞核固缩凋亡小体,Western blotting 发现 p53 蛋白含量升高而 Bcl-2 蛋白含量降低。流式细胞仪^[64]检测发现 $\alpha\omega$ -LDL 引起细胞凋亡指数明显升高。G1 期细胞百分率逐渐下降,而 G2/M 期细胞百分率逐渐升高,提示 $\alpha\omega$ -LDL

能将细胞阻滞在 G2/M 期。 $\alpha\omega$ -LDL 能诱导 VSMC 凋亡与细胞分裂期阻滞密切相关。

3.4 泡沫细胞形成机理

艾宝民等^[65]在小鼠腹腔巨噬细胞实验中发现,乙酰化 LDL (AcLDL) 和 $\alpha\omega$ -LDL 均可引起细胞胆固醇含量增加,但蓄积部位和形式完全不同。前者蓄积部位主要在胞浆并以胆固醇酯为主,后者主要在溶酶体并以游离胆固醇为主;前者不引起溶酶体组织蛋白酶的活改变和蛋白含量增加,后者则造成溶酶体组织蛋白酶活性的明显降低和蛋白蓄积;各组溶酶体内组织蛋白酶活性与胆固醇含量之间呈显著性负相关。据之推测, $\alpha\omega$ -LDL 引起小鼠腹腔巨噬细胞胆固醇的蓄积可能与其抑制巨噬细胞溶酶体中的组织蛋白酶活性有关。他们还发现^[66],铜 $\alpha\omega$ -LDL 和次氯酸钠 $\alpha\omega$ -LDL 均可引起总胆固醇和总蛋白在溶酶体蓄积,但蓄积的胆固醇类型有所不同,前者以游离胆固醇为主,后者则以胆固醇酯为主。铜 $\alpha\omega$ -LDL 可造成溶酶体组织蛋白酶 L 活性明显下降,而次氯酸钠 $\alpha\omega$ -LDL 的作用不明显。结果提示,不同氧化产物引起溶酶体胆固醇蓄积的种类不同,而蛋白降解受阻可能是 $\alpha\omega$ -LDL 所致溶酶体胆固醇蓄积的机制之一。

阮秋蓉等^[67]观察到 IL-1 β 对兔主动脉 SMC MCP-1 蛋白的分泌和 mRNA 表达具有明显的诱导作用,而对 VCAM-1 表达则无明显影响。说明 IL-1 β 可能通过诱导 SMC 表达 MCP-1 参与 As 斑块形成。他们^[68]还发现,培养兔主动脉 SMC 可以表达 VLDL 受体 mRNA;IL-1 β 能使表达增强约 2 倍。提示 VLDL 受体有可能参与动脉 SMC 源性泡沫细胞的形成;白细胞介素 1 β 上行调节 SMC 表达 VLDL 受体 mRNA 可能是其参与 As 斑块形成途径之一。庞战军等^[69]用富含 MCSF 的 L929 细胞条件培养基 (L929-CM) 作为 MCSF 来源,以凝胶电泳。DNA 断裂定量等方法观察了 MCSF 对叔丁基氢过氧化物 (tBOOH) 诱导的 U937 细胞 DNA 断裂损伤的影响。结果 tBOOH 可以引起 U937 细胞的 DNA 断裂损伤,且损伤随 tBOOH 作用时间的延长而趋明显;而 L929-CM 可以减轻 tBOOH 诱发的 U937 细胞 DNA 断裂损伤。因而认为 MCSF 对单核细胞具有一定的保护作用,可减轻其氧化损伤。

王蓉蓉等^[70]发现,清道夫受体 A iv 转基因小鼠转基因鼠血管内膜囊泡及囊泡素 1 表达明显减少。加喂高脂饲料引发 As 过程减少更加明显,提示转基因清道夫受体 A iv 小鼠 As 的发生可能与其动脉内皮细胞上囊泡素 1 下调有关。金艳等^[71]用酪氨酸蛋白激酶抑制剂 genistein 可以抑制细胞表面结合放射性碘标记 $\alpha\omega$ -LDL,抑制细胞表面受体的表达和细胞内胆固醇酯的蓄积,提示清道夫受体的活性可能与细胞内蛋白质酪氨酸磷酸化水平密切相关。闻剑等^[72]测得 A 型清道夫受体基因敲除小鼠巨噬细胞在 AcLDL 存在的情况下,对 $\alpha\omega$ -LDL 的摄取降低了 24.8%,还有大约 80% 的 $\alpha\omega$ -LDL 可能通过特异性受体途径被摄取。

袁中华等^[73]发现,高胆固醇饲料诱发免 As 病变处 adipophilin 表达呈阳性,adipophilin 反义寡核苷酸可使小鼠腹腔巨噬细胞源性脂质负荷细胞内胆固醇酯滴明显减少,提示 adipophilin 与 As 病变发生有关。谭健苗等^[74]发现泡沫样细

胞的胞浆 Ca^{2+} 水平是对照巨噬细胞的 27 倍,膜成分 Ca^{2+} -ATP 酶活性为后者的 24%。提示在巨噬细胞源性泡沫细胞的形成过程中,伴随着缓慢的膜外 Ca^{2+} 内流或肌质网 Ca^{2+} 释放。

李少兵等^[75]观察到 As 兔下丘脑弓状核神经肽 Y 免疫反应阳性神经元体积、数目及积分吸光度出现明显改变,他们认为下丘脑弓状核神经肽 Y 免疫反应阳性神经元的形态变化与 As 的形成有关。梁若斯等^[76]通过激光扫描共聚焦显微镜观察神经肽 Y 对人血管 SMC LDL 受体表达的影响。结果发现,神经肽 Y 明显下调成人血管 SMC 的 LDL 受体表达。提示神经体液因素可能参与 As 的发病过程。涂晓文等^[77]研究人的冠状动脉尾加压素 ③ 的表达,正常冠状动脉中,尾加压素 ③ 在内皮细胞表达;脂质条纹期的内皮细胞表达显著增多,纤维斑块和粥样斑块期的泡沫细胞和炎症细胞强于脂质条纹期;在增殖迁移的血管 SMC 尾加压素 ③ 的表达随 As 的进展而增强。以上结论提示尾加压素 ③ 在调节内皮细胞、泡沫细胞、炎症细胞及血管 SMC 的功能方面起作用。

3.5 血液因素的作用

胡晓晖等^[78]发现不饱和脂肪酸可提高纤溶酶原激活物抑制剂启动子转录活性。富路等^[79]应用反义纤溶酶原激活物抑制剂 1 重组质粒皮下注射大白兔,发现其能减轻 As 程度;将反义纤溶酶原激活物抑制剂 1 RNA 重组质粒皮下注射哈尔滨大白兔,发现其能有效阻断家兔体内纤溶酶原激活物抑制剂 1 蛋白的合成,减轻 As 程度。

荆腊滢等^[80]应用 ELISA 法测定心肌梗死、脑梗死和脑出血病人血液中组织因子(TF)、总组织因子途径抑制物(TFPI)、内皮素 1、vWF 和 F_{Ⅰa} 的浓度,发现外源性凝血途径与内皮细胞损伤和 As 形成密切相关。朱刚艳等^[81]通过检测男性心肌梗死患者血小板 GPIa C807 T 的基因型,发现年龄小于 60 岁的 MI 患者 T 等位基因携带频率高,血小板膜 GP_{Ⅰa} 受体的遗传性差异在 MI 发病中可能具有重要作用。夏豪等^[82]用血小板源性生长因子(PDGF)处理 hUVEC,发现三维培养的 hUVEC 血管样结构的形成是促血管再生因子 PDGF 和细胞外基质成分 iv 型胶原共同作用的结果,二者缺一不可。方春红等^[83]将人类 VEGF165 基因导入 SD 小鼠皮下,发现 VEGF 可增加皮下组织毛细血管数量,可望用于缺血性疾病的治疗。

3.6 斑块稳定性的影响因素

严鹏科等^[84]检测 ox-LDL 诱导后的 THP-1 细胞 MMP-9 mRNA 表达。蛋白分泌和酶活性发现,在 ox-LDL 刺激下,THP-1 细胞 MMP9 的表达和酶活性明显增强;而普罗布考处理可在对细胞活性无影响的前提下,显著抑制 MMP9 的蛋白分泌量及明胶降解活性。推测这可能是普罗布考抗 As 和稳定斑块的重要机制之一。张玉平等^[85]观察血管紧张素 ① 型受体拮抗剂氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生和 MMP2 及其抑制剂表达的影响,结果提示氯沙坦在不影响血脂的情况下,可明显抑制血管损伤后内膜增生,其机制可能与抑制组织型 MMP2 抑制剂表达,恢复基质金属蛋白酶 2/组

织型基质金属蛋白酶 2 抑制剂的平衡有关。

彭侃夫等^[86]观察苯那普利对兔 As 形成及斑块破裂的影响。结果发现血脂水平无明显变化,斑块面积却明显减少,可能有稳定斑块的作用。推测苯那普利抗 As 作用可能与保护内皮功能有关;CEC 和 vWF,特别是 CEC 对不稳定斑块破裂可能有预测作用。金炜等^[87]通过测定冠心病人和健康人血清转化生长因子(TGF)- β 1 含量以及体外培养人胎动脉 SMC 发现,TGF- β 1 能明显抑制 SMC 增殖。他们又用 TGF- β 1 作用人胎动脉血管 SMC,发现人体内血 TGF- β 1 对 As 形成具有保护作用。有关冠状 As 斑块内血管新生方面的研究:孙璐等^[88]应用第 Ⅲ因子相关抗原抗体的免疫组织化学染色检测尸体解剖病例的冠状动脉左主干、左前降支、左旋支及右冠状动脉标本,发现不稳定斑块组较稳定斑块组新生血管检出率和密度均显著增高,提示新生血管与斑块的不稳定性密切相关。除目前较为公认的脂质核心大小、炎细胞数量外,新生血管的多少可能是衡量斑块稳定性的一项新的指标。朱建健等^[89]将内抑素的真核表达质粒注入载脂蛋白 E 基因敲除小鼠骨骼肌内,结果表明其能有效抑制 As 斑块的发展。严金川等^[90]通过检测 CD40 和 CD40L 在人单核细胞和在 As 斑块中共同表达的情况,提示 CD40 及 CD40L 相互作用在 As 发生起到了一定的作用。

4 关于抗动脉粥样硬化因素的研究

在保护血管,抑制 As 病变,尤其在抗 As 因素方面有较多的研究。

4.1 高密度脂蛋白

易光辉等^[91]实验得出人血浆 HDL 对实验性家兔 As 具有预防和治疗作用,其效果优于洛伐他汀。吴新伟等^[92]给高脂饲养家兔静脉注射人血浆 HDL 制剂发现:HDL 制剂虽无降低高脂饲养家兔血清脂质的作用,但可减少其肝脏脂质沉积,并且具有促进脂质经胆道排泄的作用。另外注射人血浆 HDL 可使高脂饲养家兔肝细胞膜 HDL 受体呈现以受体数目增加为特征的活性升高。杨宝田等^[93]通过实验认为 HDL 制剂能较大幅度地降低总胆固醇和 TG 的水平,可清除 As 的面积达 70% 以上,As 的病理学改变可从 ③ 级转变为 iv 级。同时,对于血小板聚集率、全血粘度和血浆粘度等 As 病变的影响因素均有较显著的降低作用。刘录山等^[94]在 ECV304 上观察到 HDL 促使一氧化氮、NOS 合成和分泌增加及内皮素 1 生成减少,可能是其细胞保护作用和抗 As 作用的重要机制之一。

许敏等^[95]发现,内源性高 TG 血症患者血浆 HDL 组成异常,HDL 中 TG 含量显著增加,TC、载脂蛋白 A、载脂蛋白 C、载脂蛋白 C 及载脂蛋白 E 含量下降;患者血浆 HDL 亚类含量改变,HDL2b 显著降低,HDL2a 及 HDL3a 增加,且随血浆 TG 含量的升高而升高,HDL3b 及 HDL3c 则未见改变。与正常人比较, ③ 型高脂血症患者血清中小颗粒的前 β 1-HDL 和 HDL3a 含量显著增加,而成熟的 HDL2b 含量显著减少。患者血清 TG 浓度与前 β 1-HDL 及 HDL3a 水平呈正相关,而与 HDL2b 及 HDL2a 水平呈显著负相关。提示 ③ 型高脂血症患

者的 HDL 成熟过程可能受阻^[96]。并发现肥胖者血清 HDL 颗粒直径呈变小趋势,也提示其 HDL 成熟代谢过程受阻^[97]。

江渝等^[98]利用体外培养的人主动脉 SMC,观察了天然 HDL 和 $\alpha\omega$ -HDL 对培养的人主动脉 SMC 原癌基因 $c-fos$ 及 PDGF 受体基因转录表达的影响。结果表明, $\alpha\omega$ -HDL 的致 As 作用可能与刺激 SMC $c-fos$ 原癌基因表达增加有关。他们的实验^[99]显示,HDL 经 Cu^{2+} 介导发生氧化修饰后细胞胆固醇清除率显著降低。这可能由于 HDL 经过氧化修饰后载脂蛋白 A 变性,产生寡聚载脂蛋白 A,丧失接受从细胞流出胆固醇的能力。作者还发现 $\alpha\omega$ -HDL 对人 SMC 有细胞毒作用。为了探讨 HDL 在体内发生氧化修饰的部位及机制,傅强等^[100]分别观察了培养人动脉 SMC。动脉内皮细胞及巨噬细胞与 HDL 共同温育过程中氧化指标的变化。结果提示,活体内 HDL 可能主要在动脉壁的内皮细胞及巨噬细胞的作用下发生氧化修饰。

4.2 过氧化体增殖物激活型受体

胡晓晖等^[101]发现 hUVEC 中可检测到过氧化体增殖物激活型受体(PPAR) α 、 δ 和 γ 的 mRNA 的表达,并且 PPAR γ 表达量明显小于 PPAR α 和 PPAR δ ,其中 PPAR α 涉及对 PAF-1 基因转录的诱导调节。贺艳丽等^[102]分别利用硬脂酸、油酸、亚油酸、非诺贝特和吡格列酮作为诱导因素刺激 HepG-2 细胞,检测 PPAR 蛋白表达情况。发现油酸、亚油酸组 HepG-2 细胞 PAF-1 mRNA 表达及蛋白活性显著增加;非诺贝特组 HepG-2 细胞 PAF-1 mRNA 表达及活性显著降低;硬脂酸和吡格列酮组 HepG-2 细胞 PAF-1 mRNA 表达及蛋白活性均无显著变化;各组 PPAR 在 mRNA 及蛋白水平均无明显差异。他们认为 PPAR 激活物对 HepG-2 细胞 PAF-1 mRNA 表达及其活性具有调节作用,PPAR α 可能是实现该调节作用的重要途径之一。赵水平等^[103]从 43 例急性冠状动脉综合征和 34 例正常对照者中检测 PPAR γ 在单核细胞的表达。结果发现急性冠状动脉综合征患者 PPAR γ 表达显著下调;PPAR γ 表达水平与可溶性血管粘附分子 1。可溶性细胞间粘附分子和体质指数负相关,与载脂蛋白 A1 正相关。提示 PPAR γ 可能参与急性冠状动脉综合征发病过程。

4.3 L 精氨酸——氧化氮系统

张宝妮等^[104]在 As 家兔上测得病变主动脉 SMC L 精氨酸——氧化氮合酶——氧化氮(NO)系统活性增强,而内皮细胞 NOS 活性降低;循环中红细胞 L 精氨酸的跨膜转运速率和亲和力降低,其 NOS 活性下降。推测循环中红细胞 L 精氨酸——NO 系统变化可能是 As 的表现之一。王瑾雯等^[105]给小鼠腹腔注射云芝多糖,再用干扰素 γ 、脂多糖和 L 精氨酸刺激小鼠腹腔巨噬细胞。结果发现,NO 与 LDL 氧化间有一个量的相关关系,一定范围内($\leq 50 \mu\text{mol/L}$)的 NO 释放量与脂氢过氧化物的量呈负相关,即抑制细胞对 LDL 的氧化;当 NO 产生过多时($\geq 90 \mu\text{mol/L}$),脂氢过氧化物的量随之增加,则促进 LDL 的氧化。结果提示,NO 在 LDL 氧化中发挥双重作用,它对 LDL 的氧化起抑制或促进作用取决于它的释放量。徐少平等^[106]在家兔 As 模型观察到,高胆固醇饮食对血浆 L 精氨酸水平无明显影响,但显著升高血清总胆固醇、

血浆非对称性二甲基精氨酸和 $\alpha\omega$ -LDL 浓度。他们认为:高胆固醇饮食诱导的 As 显著损害了主动脉 NOS-NO 及 NO-CO 系统,内源性 NO 及 CO 生成量减少与 As 的发生发展密切相关。L 精氨酸及血红素 L 赖氨酸盐分别通过增加主动脉 NO 及 CO 生成量而抑制 As 进展。刘军等^[107]探讨雌激素对兔髂动脉球囊损伤后内皮细胞增殖速度的影响,发现雌激素可促进损伤后内皮细胞增殖,加快内皮修复并提高损伤内皮功能,从而发挥对内皮细胞的保护作用。

4.4 抗氧化剂的研究

李玉华等^[108]对维生素 E、维生素 C、 β 胡萝卜素、普罗布考及微量元素硒这五种抗氧化剂对抗 Cu^{2+} 氧化修饰 LDL 的作用进行对比,发现维生素 E 和硒是抑制 LDL 氧化修饰的优选抗氧化剂,两者联合使用有叠加效应,能更有效地防治 As。桂乐等^[109]在家兔上的实验得出,PDGF- β 可能是促使血管 SMC(VSMC)增殖、As 进展的主要原因。IFN α -2b 通过下调 PDGF- β mRNA 抑制 VSMC 增殖,可抑制 As 形成及发展。任彩霞等^[110]用垂体腺苷酸环化酶激活肽作用于新西兰兔,发现垂体腺苷酸环化酶激活肽可通过抑制负性血管重塑及促进正性血管重塑的作用而延缓 As 病变的进展。

4.5 其它抗动脉粥样硬化因素的研究

唐朝克等^[111]分析了三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 在巨噬细胞胆固醇流出中的作用。实验结果发现磷酸二酯酶抑制剂 Rolipram 能引起 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达和载脂蛋白 A1 介导的胆固醇流出成平行增加。张慧等^[112]研究了载脂蛋白 AI 在骨骼肌系统的表达,发展一种简易安全的基因治疗方法,将人载脂蛋白 AI 基因构建成腺病毒载体(A Δ -RSV-载脂蛋白 AI),导入小鼠骨骼肌,为 As 的基因治疗提供新的途径。

杨丽丽等^[113]观察到溶血卵磷脂可以剂量依赖性地促进巨噬泡沫细胞胆固醇外流,且这一效应与 LPC 的细胞毒性之间没有关系。他们^[114]在昆明种小鼠腹腔巨噬细胞上得出,溶血卵磷脂能够促进巨噬泡沫细胞胆固醇外流,这一效应与胞内第二信使细胞内钙浓度升高有关。认为氧化低密度脂蛋白能造成胆固醇外流途径受阻。

严鹏科等^[115]在血管 SMC 上实验结果提示,小凹蛋白 1(Caveolin 1)介导的细胞胆固醇转运和流出是调节血管 SMC 胆固醇平衡的重要机制; $\alpha\omega$ -LDL 抑制血管 SMC 小凹蛋白 1 表达,可能是其导致细胞胆固醇代谢障碍。诱导平滑肌源性泡沫化细胞形成的分子机制之一。王蓉蓉等^[70]在清道夫受体 A iv 转基因小鼠 As 发生中小凹蛋白 1 的作用。结果提示转基因清道夫受体 A iv 小鼠对 As 的易感性可能与其动脉内皮细胞上囊泡小凹蛋白 1 下调有关。戴军等^[116]在脂肪酸构成对兔 As 形成的作用的研究中,发现膳食脂肪酸构成能降低血浆 TG 和升高 HDLC/TG,具有抗 As 的作用。

曾武威等^[117]为了寻找可能的抗 As 分子机制,对树鼩胆固醇酯转运蛋白的 cDNA 和蛋白质结构进行了分析。获得的树鼩 CETP cDNA,编码 485 个氨基酸,其成熟蛋白由 477 个氨基酸组成,比人多一个氨基酸(Gly318)。通过对不同种属蛋白序列的比较,分析了树鼩 CETP 蛋白与功能相关的结构

特点。并且认为树鼩 CETP 糖基化的特点有可能是该动物对 As 不易感性的分子机理之一。吕新跃等^[118]研究了树鼩载脂蛋白 CI cDNA 序列及其组织表达。分离提取树鼩肝组织 mRNA, 以此为模板, 反转录构建了 TS 肝组织 cDNA 文库, 获得两个阳性克隆, 均为 TS 载脂蛋白 CI cDNA 基因。作者继续分析了树鼩载脂蛋白 CI 蛋白质结构。结果提示, 树鼩载脂蛋白 CI 的疏水性及结合脂质的能力强于人的载脂蛋白 CI。

总之, 我国这个领域的研究有很大进步, 但离我国 As 病因发病学的完全阐明的目标还有较大路程。

[参考文献]

- [1] 温进坤, 韩梅, 杜玮南, 高社军. 一种快速建立大鼠动脉粥样硬化模型的实验方法. 中国老年学杂志, 2001, 21 (1): 51-52
- [2] 杨鹏远, 芮耀斌, 焦亚斌. 动脉粥样硬化大鼠实验模型的建立. 第二军医大学学报, 2003, 24 (7): 802-804
- [3] 王禄增, 张梅英, 季勇, 董婉维. Wistar 大鼠实验性动脉粥样硬化的研究. 中国实验动物学报, 2002, 10 (2): 113-115
- [4] 陈凯, 张雁芳, 王倩, 山雨梅, 姜雨鸽, 慕邵峰, 等. 高胆固醇饲养兔鹌鹑和大鼠诱发高血脂和动脉粥样硬化的特征. 解放军药学报, 2001, 17 (3): 117-125
- [5] 王卫群, 袁估, 王岫南, 余竹元. 家兔的肺炎衣原体感染和动脉粥样硬化模型. 上海医科大学学报, 2000, 27 (4): 292-294
- [6] 康闽, 韦卫中, 王宏伟. 免疫性血管炎致动脉粥样硬化的实验研究. 实用儿科临床杂志, 2003, 18 (3): 166-168
- [7] 张林林, 洪华山, 陈良龙. 内毒素对血管内皮细胞的激活作用与动脉粥样硬化. 福建医科大学学报, 2002, 36 (3): 269-271
- [8] 高奋, 李静梅, 肖传实. 高同型半胱氨酸血症兔模型动脉粥样硬化的形成. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 348-349
- [9] 舒茂琴, 何作云, 何国祥, 宋治远, 王国超. 高甘油三酯动物模型血脂组分变化和动脉粥样硬化病理特征. 中华病理学杂志, 2001, 30 (4): 286-287
- [10] 潘杰, 孙文夏, 金晓蕾. 多基因突变小鼠模型与动脉粥样硬化研究. 实验动物科学与管理, 2003, 20 (增刊): 132-133
- [11] 万腊香, 陈修, Sookja Kim Chung, 吴孟津, 危当恒, 杨永宗, 等. 清道夫受体 AI 转基因小鼠对动脉粥样硬化具有易感性. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (3): 185-189
- [12] 唐亚辉, 马葵, 李次芬. 动脉粥样硬化斑块形成及消退动物实验观察. 海军总医院学报, 2000, 13 (1): 15-17
- [13] 王东生, 袁肇凯, 殷文学, 李聚生. 动脉粥样硬化气虚痰瘀病理动物模型述评. 湖南中医学院学报, 2002, 22 (2): 60-61
- [14] 彭侃夫, 孟建中, 吴宗贵. 苯那普利对家兔动脉粥样硬化形成和斑块破裂的作用. 第二军医大学学报, 2003, 24 (7): 798-801
- [15] 刘晓宁, 孙莉, 李昭晖, 高岩, 惠汝太. 心肌梗死和脑梗死病人载脂蛋白 a 五核苷酸重复序列基因多态性及与血浆脂蛋白 (a) 水平的关系. 中华医学杂志, 2002, 82 (20): 1396-400
- [16] 胡波, 周新, 邵华, 郑芳, 鲁敏翔. 汉族人群载脂蛋白 (a) 五核苷酸重复序列基因多态性与动脉硬化性脑梗死的关系. 中华神经科杂志, 2000, 33 (3): 172-175
- [17] 胡波, 周新, 李玺, 梁敏坚. 脑梗死患者载脂蛋白 (a) 基因 TTTTA 五核苷酸重复序列多态性. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (3): 231-234
- [18] 胡波, 周新, 李林, 李玺. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者载脂蛋白 (a) 五核苷酸重复序列基因多态性的初步研究. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19 (1): 46-48
- [19] 胡波, 周新, 梁敏坚, 李朝霞, 梁家隐. 载脂蛋白 (a) 5' 调控区 (TTTTA) n 基因多态性与冠心病及其血清脂质的关系. 中国病理生理杂志, 2003, 19 (2): 215-218
- [20] 朱红, 刘宇, 白怀, 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 A IV 基因 MspI 酶切位点多态性. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (4): 332-336
- [21] 刘瑞, 邓珏琳, 白怀, 刘宇, 朱红, 刘秉文. 载脂蛋白 AI 基因启动子区 G⁻A 置换及内含子 C⁻T 置换与冠心病的关联. 华西医科大学学报, 2002, 33 (3): 336-339
- [22] 白怀, 刘瑞, 刘宇, 刘秉文. 中国人内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 AIV 基因 VNTR 多态性的分析. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18 (5): 356-361
- [23] 吕新跃, 暴晓梅, 赵原力, 陈保生. 藏族人群载脂蛋白 B 基因信号肽多态性与血脂水平. 中国病理生理杂志, 1999, 15 (11): 978-981
- [24] 刘瑞, 白怀, 刘宇, 黄明慧, 刘秉文. 中国人内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 C II 基因 SstI 酶切位点多态性的研究. 华西医科大学学报, 2001, 32 (2): 175-178
- [25] 任艳, 田浩明, 刘瑞, 刘秉文, 梁慈忠. 2 型糖尿病合并高甘油三酯血症患者载脂蛋白 C II 基因多态性研究. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16 (4): 220-223
- [26] 张雪梅, 刘秉文, 白怀, 方定志, 吴兆丰, 张蓉. 中国人 E₂ 型高脂蛋白血症载脂蛋白 E 基因多态性的研究. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (1): 45-48
- [27] 张雪梅, 刘秉文, 白怀, 范萍. 中国人内源性高甘油三酯血症载脂蛋白 E 基因多态性的研究. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18 (2): 100-104
- [28] 张雪梅, 刘秉文, 白怀, 田浩明, 吴兆丰, 张蓉, 等. 中国人 2 型糖尿病载脂蛋白 E 基因多态性的研究. 中国糖尿病杂志, 2002, 10 (2): 114-115
- [29] 张雪梅, 刘秉文, 白怀, 田浩明, 吴兆丰, 张蓉, 等. 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性的研究. 四川大学学报 (医学版), 2003, 34 (1): 75-77
- [30] 张原力, 游凯, 张丽华, 姜玉新, 薛红, 陈保生, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂及冠心病、颈动脉粥样硬化的影响. 中华心血管病杂志, 1998, 26 (6): 443-447
- [31] 张艳敏, 李萱. 新疆维吾尔族人群载脂蛋白 E 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18 (3): 237-238
- [32] 杨静芳, 陈彪, 柏华, 董秀敏, 武剑, 陈保生, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与中国人阿尔茨海默病和颈动脉粥样硬化相关性研究. 基础医学与临床, 2001, 21 (1): 40-42
- [33] 马秋兰, 杨静芳, 邵明, 董秀敏, 陈彪. 阿尔茨海默病与 NQO1 和载脂蛋白 E 基因多态性关联分析. 中华医学杂志, 2003, 83 (24): 2124-127
- [34] 樊芸, 张蓉, 刘秉文, 张祖辉. 中国人内源性高甘油三酯血症与脂蛋白脂酶基因 Pvu II 多态性关联的研究. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18 (4): 296-298
- [35] 张蓉, 刘宇, 杨鲁川, 白怀, 刘秉文. E₂ 型高脂蛋白血症与脂蛋白脂酶基因内含子 8Hind III 多态性关联的研究. 中华医学遗传学杂志, 2003, 20 (6): 539-541
- [36] 苏智广, 张思仲, 侯一平, 张立, 廖林川, 夏庆杰, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者脂蛋白脂酶基因的单核苷酸多态性的初步研究. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17 (3): 157-160
- [37] 赵水平, 仝其广, 肖志杰, 聂赛, 周宏年. 脂蛋白脂酶基因 Ser447Ter 变异对血脂的影响. 中华心血管病杂志, 2003, 31 (2): 101-104
- [38] 汪俊军, 陈大宁, 强宏娟, 张凌, 庄一义, 陈琪. 胆固醇酯转运蛋白基因突变患者低密度脂蛋白亚组分颗粒直径增大. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8 (3): 217-220
- [39] 郑强荪, 舒青, 冯蕾, 李军林, 刘军. 动脉粥样硬化遗传易感性与 HUMARA 多态性的相关性. 第四军医大学学报, 2001, 22 (17): 1590-593
- [40] 郑强荪, 赵战勇, 舒青, 刘军, 李军林. 动脉粥样硬化遗传易感性与 YNZ2.2 多态性的相关性. 第四军医大学学报, 2001, 22 (19): 1800-802
- [41] 杨勇, 舒青, 郑强荪, 李军林, 冯蕾. 动脉粥样硬化遗传易感性与 DCC 基因多态性的相关性. 第四军医大学学报, 2002, 23 (5): 398-401
- [42] 郑强荪, 舒青, 刘军, 张宁仔. 动脉粥样硬化易感性与 Rb 基因多态性相关性研究. 第四军医大学学报, 2001, 22 (16): 1501-1503
- [43] 刘瑞, 白怀, 刘宇, 黄明慧, 范萍, 刘秉文. 中国人内源性高甘油三酯血症患者对磷脂酶基因 192 位 Gln 精氨酸多态性的研究. 华西医科大学学报, 2002, 33 (2): 229-232
- [44] 刘瑞, 白怀, 邓珏琳, 刘宇, 黄明慧, 刘秉文, 等. 冠心病患者对氧磷脂酶基因 192 位 Gln/Arg 多态性的研究. 华西医科大学学报, 2001, 32 (3): 385-388
- [45] 彭道泉, 赵水平, 聂赛, 李江. 载脂蛋白 E 与过氧化体增殖物激活

- 型受体 γ 基因多态性的相互作用及其与冠心病的关系. 中华心血管病杂志, 2002, **30**, (6): 351-355
- [46] 李向东, 王瑾瑜, 胡维诚. 家族性高胆固醇血症患者低密度脂蛋白受体基因的新变异. 中华医学遗传学杂志, 2001, **18** (6): 491-492
- [47] 庞庆丰, 酈明芳, 胡维诚, 陈琪, 李晓宇, 范乐明. 低密度脂蛋白受体功能与基因突变的关系. 中华内科杂志, 2002, **41** (10): 667-670
- [48] 朱大明, 陈在嘉, 陈保生, 陆宗良, 徐义枢, 吕新跃, 等. 高胆固醇血症低密度脂蛋白受体基因点突变的研究. 中国循环杂志, 2001, **16** (3): 180-182
- [49] 禹红梅, 胡健. 关于冠状动脉粥样硬化病变新危险因素的研究. 辽宁医学杂志, 2002, **16** (6): 294-296
- [50] 胡文立, 刘敬忠, 牛世芹, 刘日文, 石怀银, 韦立新. 冠心病患者血细胞和粥样硬化动脉壁中巨细胞病毒的检出. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8** (3): 263-265
- [51] 李全忠, 朱雯霞, 赵水平. 同型半胱氨酸对血管内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 mRNA 表达及氧化型低密度脂蛋白摄取的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (4): 324-326
- [52] 李淑莲, 王晓红, 薛林, 林静, 赵春玉, 唐朝枢. 动脉粥样硬化家兔血浆及组织金属硫蛋白含量变化. 中国病理生理杂志, 2000, **16** (7): 600-602
- [53] 张可满, 陈保生, 薛红, 吴钢, 曾武威. 氧化低密度脂蛋白新基因 OLRG-1 的克隆及组织分布. 基础医学与临床, 2000, **20** (5): 404-406
- [54] 张文成, 陈保生, 吴刚, 曾武威, 薛红. 低密度脂蛋白调节新基因 cDNA 的克隆及结构分析. 中华医学杂志, 2001, **81** (7): 435-436
- [55] 卢次勇, 凌文华, 马静, 吴聪娥. 氧化型低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞基因表达谱的改变. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (6): 483-486
- [56] 李瑞峰, 闫晓梅, 刘玉梅, 李爱玲, 孔乐凯, 杜艳芝, 等. 高脂饮食与小鼠在体动脉内皮素合成关系的研究. 山东医科大学学报, 1999, **37** (1): 24-26
- [57] 张晓, 胡晓兰, 徐仓宝, 张亚萍, 权萍. 香烟尘粒对血管平滑肌细胞生长的影响. 中国微循环, 2003, **7** (2): 101-103
- [58] 胡晓兰, 徐仓宝, 张亚萍, 张晓, 权萍. 香烟尘粒对人脐静脉内皮 EA.hy 926 细胞的损伤作用. 中国病理生理杂志, 2002, **18** (10): 1244-1247
- [59] 李建军, 李庚山, 黄从新, 江洪, 许家俐, 唐其柱, 夏豪, 王晶. 球囊损伤兔主动脉后核因子 κ B 活性的动态变化. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9** (1): 34-36
- [60] 崔华, 何作云. 不同阶段食饵性动脉粥样硬化兔血管壁核因子 κ B 活性和单核细胞趋化蛋白 1 与蛋白激酶 Ca 表达的变化. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (4): 312-315
- [61] 卢次勇, 凌文华, 马静, 吴聪娥. ERK1/2 在氧化型低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞增殖中的作用. 中国公共卫生, 2002, **18** (11): 1286-1288
- [62] YUAN Zhong-Hua, YANG Yong-Zong, YANG Xiao-Yi. Oxidized-LDL leads to cholesteryl ester accumulation and apoptosis in porcine aortic smooth muscle cells. 生物化学与生物物理进展, 2002, **29** (2): 217-222
- [63] 彭刚艺, 凌文华. 氧化低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞凋亡及其分子机制研究. 第一军医大学学报, 2000, **20** (5): 411-413
- [64] 彭刚艺, 凌文华. 氧化低密度脂蛋白诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡的细胞周期分析. 第一军医大学分校学报, 2000, **23** (1): 12-14
- [65] 艾宝民, 夏敏, 唐志红, 凌文华. 氧化型低密度脂蛋白对小鼠腹腔巨噬细胞胆固醇蓄积的影响及可能机制. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (2): 114-117
- [66] 艾宝民, 夏敏, 唐志红, 凌文华. 氧化型低密度脂蛋白中不同氧化产物对小鼠腹腔巨噬细胞溶酶体胆固醇蓄积的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (4): 365-366
- [67] 阮秋蓉, 宋建新, 邓仲端. 白细胞介素 1B 对兔主动脉平滑肌细胞 MCP21 及 VCAM 21 蛋白及 mRNA 表达的影响. 同济医科大学学报, 1999, **28** (5): 367-369
- [68] 阮秋蓉, 石桥敏幸, 邓仲端. 白细胞介素 1 β 上行调节兔血管平滑肌细胞极低密度脂蛋白受体 mRNA 的表达. 中国动脉硬化杂志, 1998, **6** (3): 237-239
- [69] 庞战军, 周玫, 陈瓊. 1929 细胞条件培养基对氧化应激的单核/巨噬细胞系膜流动性的影响. 第一军医大学学报, 1997, **17** (4): 266-268
- [70] 王蓉蓉, 严鹏科, 廖端芳, 万腊香, 严奉祥, 杨永宗. 囊泡-囊泡素 1 在清道夫受体 A 转基因小鼠动脉粥样硬化发生中的作用. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (6): 461-464
- [71] 金艳, 陈琪, 魏恩会, 蒋莉, 范乐明, 王南, 等. 酪氨酸蛋白激酶抑制剂 genistein 对 PMA 处理后 A 类清道夫受体表达的抑制. 生物化学与生物物理学报, 2001, **33** (1): 142-146
- [72] 闻剑, 凌文华. A 型清道夫受体基因敲除小鼠的腹腔巨噬细胞特异性氧化型低密度脂蛋白受体. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (2): 105-108
- [73] YUAN Zhong-Hua, YANG Yong-Zong, YIN Wei-Dong, YI Guang-Hui, WU Meng-Jin. Induced expression of adipophilin in with high cholesterol diet in rabbit atherosclerotic lesions and reduced lipid accumulation with adipophilin in anti-sense in mouse macrophages. 生物化学与生物物理进展, 2003, **30** (4): 549-554
- [74] 谭健苗, 杨小毅, 杨永宗. 巨噬细胞在泡沫细胞化过程中的 Ca^{2+} 变化. 中国动脉硬化杂志, 1995, **3** (3): 224-228
- [75] 李少兵, 韩卉, 汪渊. 动脉粥样硬化兔延髓腹外侧网状核 NPY 阳性神经元的形态学变化. 解剖学研究, 2003, **25** (3): 169-171
- [76] 梁若斯, 刘建康, 胡必利. 神经肽 Y 影响人血管平滑肌细胞低密度脂蛋白受体表达. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (4): 295-298
- [77] 涂晓文, 刘映峰, 李志木梁, 陆青, 吴宏超. 尾加压素 C 在冠状动脉中的表达及其在冠状动脉粥样硬化中的意义. 广东医学, 2003, **24** (6): 583-584
- [78] 胡晓晖, 叶平, 刘永学. 脂肪酸影响血管内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达的机制初探. 中华心血管病杂志, 2002, **30** (11): 684-686
- [79] 富路, 李佳, 李晖, 梅雨, 尹中, 孔一慧. 反义纤溶酶原激活物抑制剂 1 RNA 对家兔动脉粥样硬化形成的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (3): 214-218
- [80] 荆腊滢, 张月芳, 郑田春, 李震宇. 外源性凝血途径和内皮细胞损伤与动脉粥样硬化之间的关系研究. 中国微循环, 2003, **7** (1): 39-40
- [81] 朱刚艳, 黄从新, 江洪, 李建军. 血小板糖蛋白受体 IaC807T 基因多态性与心肌梗死关系的研究. 心脏杂志, 2002, **14** (5): 387-392
- [82] 夏豪, 李庚山, 李建, 王晋明, 尹丽娅, 李晓艳. 三维培养内皮细胞形成血管样结构的实验研究. 微循环学杂志, 2000, **10** (2): 5-7
- [83] 方春红, 李建军, 徐世正. 腺病毒介导血管内皮生长因子基因促进皮下血管新生. 中国皮肤性病杂志, 2000, **14** (2): 77-78
- [84] 严鹏科, 廖端芳, 杨永宗. 普罗布考对巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶 9 的抑制作用. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (3): 199-202
- [85] 张玉平, 李建军, 刘颖, 王晶. 氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生和基质金属蛋白酶 2 及其抑制剂表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (1): 36-40
- [86] 彭侃夫, 孟建中, 吴宗贵. 苯那普利对家兔动脉粥样硬化形成和斑块破裂的作用. 第二军医大学学报, 2003, **24** (7): 798-801
- [87] 金炜, 董维平, 杨红, 何奔, 孙宝贵. 转化生长因子 β 1 在动脉粥样硬化形成中的作用及机制研究. 中国药理学通报, 2003, **19** (6): 650-653
- [88] 孙璐, 韦立新, 石怀银, 郭爱桃, 侯宁, 游联璧. 冠状动脉粥样硬化斑块内血管新生与斑块稳定的关系. 中华病理学杂志, 2003, **32** (5): 472-473
- [89] 朱建健, 郭艳红, 高炜, 朱国英, 汤健, 陈光慧. 内抑素基因对小鼠动脉粥样硬化斑块发展的作用. 中华医学杂志, 2001, **81** (12): 726-729
- [90] YAN Jir-Chuan, WU Zong-Gui, KONG Xiar-Tao, ZHONG Ren-Qian, ZHANG Ling-Zhen. Implications of coexpression of CD40 and CD40 ligand on human monocytes and in human atherosclerotic plaque lesions. 东南大学学报 (医学版), 2003, **22** (1): 1-5
- [91] 易光辉, 杨保堂, 吴孟津, 尹卫东, 杨永宗. 高密度脂蛋白注射液和洛伐他汀抗家兔实验性动脉粥样硬化作用比较研究. 中国病理生理杂志, 2000, **16** (10): 987
- [92] 吴新伟, 傅明德, 蓝德宾, 刘秉文, 周建均, 邓萍. 人血浆 HDL 对高脂饲养家兔肝细胞膜 HDL 受体活性的影响. 华西医科大学学报, 1999, **30** (4): 370-372
- [93] 杨宝田, 王倩, 任海波, 门小菲, 金成日, 赵延丰, 等. 高密度脂蛋白 (HDL) 制剂治疗兔实验性动脉粥样硬化疗效研究. 中国输血杂志, 2001, **14** (增刊): 151
- [94] 刘录山, 危当恒, 杨永宗. 高密度脂蛋白和氧化型高密度脂蛋白对 ECV304 分泌一氧化氮、一氧化氮合酶和内皮素 1 的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (5): 421-423
- [95] 许敏, 刘秉文, 范萍, 刘宇, 傅明德, 张荣爵, 等. 内源性甘油三

- 脂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
- [96] 吴新伟, 傅明德, 刘秉文. Ⅱ型高脂血症患者血清 HDL 亚类组成的初步研究. 华西医科大学学报, 1999, **30** (3): 256-258
- [97] 徐燕华, 傅明德, 徐勇霞, 刘秉文. 肥胖者血清高密度脂蛋白亚类组成的研究. 华西医科大学学报, 2001, **32** (4): 509-512
- [98] 江渝, 刘秉文, 覃扬, 孙芝琳. 氧化修饰高密度脂蛋白对培养人动脉平滑肌细胞原癌基因 *c-fos* 及 PDGF 受体基因表达的影响. 华西医科大学学报, 2000, **31** (1): 37-41
- [99] 江渝, 刘秉文. 氧化修饰 HDL 对培养人主动脉平滑肌细胞胆固醇流出的影响. 中国生物化学与分子生物学报, 1999, **15** (5): 839-842
- [100] 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
- [101] 胡晓晖, 叶平, 刘永学, 等. 过氧化体增殖物激活型受体对血管内皮细胞 PAF1 转录的调节. 中国病理生理杂志, 2003, **19** (7): 885-888
- [102] 贺艳丽, 周新, 叶平, 等. 过氧化体增殖物激活型受体激活物对 HepG2 细胞 PAF1 表达的影响. 中国应用生理学杂志, 2003, **19** (3): 298-301
- [103] 赵水平, 李毅夫, 彭道泉, 等. 急性冠状动脉综合征单核细胞过氧化物酶体增生激活型受体 γ 基因表达及其与细胞黏附分子相关性研究. 中华心血管病杂志, 2001, **29** (10): 580-583
- [104] 张宝妮, 汪波, 姚兴海, 等. 动脉粥样硬化家兔主动脉壁与红细胞 L 精氨酸/一氧化氮系统变化. 中华心血管病杂志, 2002, **30** (5): 302-304
- [105] 王瑾雯, 陈瑗, 周玫, 等. 一氧化氮在低密度脂蛋白氧化中的双向作用. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8** (4): 292-294
- [106] 徐少平, 李鲁光, 唐朝枢等. 一氧化氮及其合酶在家兔粥样硬化动脉的改变及 L-精氨酸的作用. 中国动脉硬化杂志, 1999, **7** (3): 197-200
- [107] 刘军, 李庚山, 李建军, 李艳, 赵志明, 王晶. 雌激素对兔髂动脉球囊内皮剥脱术后内皮增殖的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (5): 423-425
- [108] 李玉华, 徐仓宝, 张亚萍, 王亚文, 林元喜. 硒、维生素 E 等抑制低密度脂蛋白氧化修饰作用的比较研究. 西安医科大学学报, 2001, **22** (2): 97-99
- [109] 桂乐, 曹茂银, 任江华. 实验性动脉粥样硬化中 PDGF2B 的表达. 武汉大学学报(医学版), 2004, **25** (1): 32-33
- [110] 任彩霞, 常青, 李自成, 李建芝, 唐海兰, 黄华梅, 等. 垂体腺苷酸环化酶激活肽对家兔实验性动脉粥样硬化血管重塑的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (6): 465-468
- [111] 唐朝光, 王佐, 易光辉, 危当恒, 阮长耿, 杨永宗, 等. Rolipram 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响. 中国药理学通报, 2003, **19** (10): 1177-1182
- [112] 张慧, 范乐明, 蔡海江. 载脂蛋白 AI 在骨骼肌系统的表达. 中国动脉硬化杂志, 1999, **7** (3): 193-196
- [113] 杨丽丽, 凌文华, 马静, 唐志红, 吴聪娥. 溶血卵磷脂对巨噬泡沫细胞胆固醇外流的影响. 中国病理生理杂志, 2002, **18** (1): 28-31
- [114] 杨丽丽, 凌文华, 马静, 唐志红. 钙离子信使通路在溶血卵磷脂促进巨噬泡沫细胞胆固醇外流中的作用. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9** (3): 190-193
- [115] 严鹏科, 廖端芳, 杨永宗. Caveolins 1 表达对血管平滑肌细胞胆固醇逆转运的调节作用. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (5): 379-383
- [116] 戴军, 凌文华, 苏宜香, 等. 脂肪酸构成对兔主动脉粥样硬化形成的作用. 营养学报, 2003, **25** (1): 42-45
- [117] 曾武威, 张坚, 陈保生, 吴钢, 薛红. 树鼩胆固醇酯转运蛋白的 cDNA 和蛋白质结构分析. 中华医学杂志, **81** (21): 1316-320
- [118] 吕新跃, 王克勤, 陈保生. 树鼩载脂蛋白 CI 蛋白质结构分析. 中国动脉硬化杂志, 1998, **6** (3): 193-197
- (此文编辑 胡必利)