

血管内皮细胞的剪切应力信号转导机制与动脉粥样硬化

张 焰¹, 马 虹¹, 郑振声¹

(中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血管内皮细胞的剪切应力; 综述; 动脉粥样硬化; 信号转导

[摘要] 剪切应力作用于血管内皮细胞可通过激活膜感受器和细胞内信号转导而调控基因表达, 从而影响血管内皮细胞的功能。剪切应力的改变与动脉粥样硬化的发生发展有密切关系。本文就血管内皮细胞的剪切应力信号转导机制及与动脉粥样硬化的关系进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)衬于血管壁的内表面, 其表面积可达 1 000 平方米以上。除了作为渗透屏障外, 还分泌多种活性物质以调节血管张力、血液流动性与粘附性, 调节凝血和纤溶间的平衡, 调控血管壁损伤修复等, 现被认为是一巨大的内分泌器官。VEC 不仅受生物活性分子如生长因子、激素等的调节, 也对机械应力发生反应, 这一反应对机体的血管内皮功能具有重要意义。

血管内皮功能损伤被认为是动脉粥样硬化形成早期的始动环节。在动脉粥样硬化病变早期, 甚至在形态学上尚无任何可见的血管内膜增厚之前, 内皮依赖的血管舒张效应即已明显减弱。这与 VEC 合成分泌内皮依赖性血管舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列环素(PGI₂)减少; 分泌内皮素 1 等血管收缩因子增加有关^[1]。动脉粥样硬化也被公认为一种具有慢性炎症反应特征的病理过程。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是内皮损伤的关键成分, 可诱导内皮细胞表面一系列粘附分子如血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和选择素等的表达, 使循环中的单核细胞粘附于 VEC 表面并穿越血管内皮到达动脉内膜下, 转化为巨噬细胞, 吞噬大量脂质形成泡沫细胞。泡沫细胞、平滑肌细胞以及细胞外基质在内皮下的内膜积聚是导致动脉粥样硬化的基础^[2]。

在体内, 血管内皮细胞持续暴露于 3 种不同的机械力: 血流与管壁摩擦产生的平行于管壁的切线应力即剪切应力(shear stress)、垂直于管壁的环形张力(cyclic circumferential strain)和静水压(hydrostatic pressure)。其中剪切应力对于动脉粥样硬化斑块的灶性形成具有重要影响^[3]。本文着重综述剪切应力对血管内皮细胞的生物学影响、剪切应力的信号转导机制及其与动脉粥样硬化的关系。

1 剪切应力的生物学特点及对血管内皮细胞的作用

剪切应力(τ)因血流与内皮表面的摩擦而产生, 取决于血液粘度(μ)、血流速度(Q)及血管内径(r)。在层流状态下, τ 可通过如下公式计算: $\tau = 4\mu Q / \pi r^3$ 。注意血管内径呈 3 次方, 可见对于容量恒定的血流, 血管内径的轻微减小将导致 τ 的显著增高。

剪切应力可分为两种: 梯度剪切应力(temporal gradient in shear)及稳定层流剪切应力(steady shear)。多个体外实验证实: 梯度剪切应力引起致动脉硬化相关基因如血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、巨噬细胞趋化蛋白(macrophage chemotactic protein, MCP-1)等在内皮细胞中持续表达, 并激活细胞增殖相关信号转导通路包括核因子 κB 、早期生长反应因子(early growth response 1, *egr-1*)、*c-fos*、丝裂素原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)^[4]。相反, 稳定层流剪切应力则持续上调具抗粥样硬化作用的基因: 如锰超氧化物歧化酶、环氧化酶 2、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)^[5]。

2 剪切应力与动脉粥样硬化的分布特征

生理状态下, 大动脉的血流剪切应力范围 10~70 达因/平方厘米(dyn/cm^2), 静脉系统剪切应力范围 1~6 dyn/cm^2 。

动脉粥样硬化好发于动脉分支开口处外侧壁及动脉弯曲处。在动脉粥样硬化病变部位的分布上, 血流动力学因素起了主要作用。这些好发部位正是血流由稳定层流变为涡流、振荡流、甚至停滞之处, 其血流剪切应力明显降低且方向改变。经检测, 这些部位的剪切应力一般 $\pm 4 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ 左右, 而不好发动脉粥样硬化部位的剪切应力通常大于 12 dyn/cm^2 ^[6]。在正常生理动脉血流及剪切应力($> 15 \text{ dyn}/\text{cm}^2$)作用下, VEC 排列成梭形, 其长轴与血流方向一致, 所分泌的活性物质以 NO、PGI₂、C 型利钠肽(CNP)、超氧化物歧化酶(SOD)等为主, 可使血管舒张、抗氧化、抗凝血纤溶; 而血管收缩因子、生长因子、炎症介质和粘附分子的表达受抑制, 因而具抗动脉粥样硬化作用。反之, 在血流剪切应力降低(< 4

[收稿日期] 2004-08-09 [修回日期] 2005-05-22

[基金项目] 国家自然科学基金(50113-4103048)和国家“十·五”科技攻关计划(2001BA706B07)资助

[作者简介] 张 焰, 博士研究生, 主治医师, 电话为 13711234160, E-mail 为 Andy3@gzsums.edu.cn。马 虹, 教授, 博士研究生导师。郑振声, 教授, 博士研究生导师。

dyn/cm²)的情况下,VEC呈多角型,排列不规则,所分泌的以内皮素、血管紧张素转换酶等缩血管活性物质、血小板源性生长因子(PDGF)、炎症介质、粘附分子、促血管内皮细胞增生和凋亡的活性物质为主,促进细胞增生、脂质摄取和血细胞粘附,使内皮细胞受损伤,导致动脉粥样硬化发生^[7,8]。

3 剪切应力的信号转导途径

3.1 细胞—基质和细胞—细胞连接分子

3.1.1 整合素(integrin) 整合素由 α/β 异二聚体组成,是使细胞与细胞外基质得以双向交流的跨膜受体。整合素的胞外端直接与细胞外基质蛋白如纤维结合素、血浆糖蛋白、层粘连蛋白和胶原结合。整合素的胞浆端与多种细胞内蛋白相连,包括细胞骨架蛋白和局部粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK)。FAK为机械应力驱动生物化学级联反应的关键调控器,介导剪切应力对其下游的丝裂素原激活蛋白家族(MAPKs)的激活。细胞培养实验证实剪切应力激活核因子 κ B和VEGF的受体Flk-1(fetal liver kinase 1)均涉及到整合素。使用整合素 β 3链的抗体可减弱由NO释放引起的血流介导的血管舒张反应。故整合素是一种关键的细胞机械刺激感受器^[9]。

3.1.2 细胞—细胞连接分子 血小板内皮粘附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)与内皮细胞—细胞间粘附有关。抑制PECAM-1的表达可阻断剪切应力对细胞外信号调节激酶ERK1/2的激活。故PECAM-1这种细胞间连接分子与血流的快速反应有关,也是一种机械刺激感受器。

3.1.3 粘附连接 血管内皮钙粘附分子是血管内皮细胞粘附连接的主要特异性粘附蛋白,可通过与细胞内骨架蛋白相互作用而传递信息。最近证实,内皮细胞暴露于生理水平的层流剪切应力1~2 min后,一个与内皮细胞骨架结构结合的复合物便形成:包括血管内皮钙粘附分子、 β 钙粘附分子、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)。如缺失血管内皮钙粘附分子,剪切应力介导的信号转导事件包括AKT及P38的磷酸化、内皮剪切应力反应元件诱导基因的表达就不会发生^[10]。

3.2 细胞膜结构

3.2.1 离子通道 血管内皮细胞有数个剪切应力敏感离子通道,包括剪切应力反应K通道和张力激活通道。用K通道阻断剂可抑制剪切应力引起的内皮细胞NO释放及eNOS和TGF β -1的表达。最近发现一种内皮细胞钠离子通道,它介导内皮细胞剪切应力对细胞外调节激酶(extracellular signal-regulate kinase, ERK1/2)的激活。钙通道、血流激活的膜选择性氯离子流也可能是剪切应力反应通道^[11]。

3.2.2 酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptors) VEGFR2属酪氨酸激酶受体,在血流到达后1~2 min快速磷酸化与受体蛋白结合,因此具生物化学和生物机械双重受体作用^[10]。暴露于剪切应力的平滑肌细胞也可观察到PDGF受体的激活与磷酸化。

3.2.3 微囊(caveolae) 微囊是富含胆固醇的膜结构,容纳多种信号分子如丝氨酸/酪氨酸激酶及NO。因为富含胆固

醇故较膜结构的其他部位坚实得多。最近证实剪切应力引起NO快速从微囊释放到胞浆与钙调蛋白结合。内皮细胞予微囊素1(caveolin 1)抗体处理后可抑制剪切应力介导的ERK1/2的激活^[12]。

3.2.4 G蛋白 G蛋白由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成,将膜受体与细胞内信号级联相联系。G蛋白在心血管系统调控中发挥重要作用,也参与了内皮细胞机械应力转导。剪切应力诱导的PDGF的表达是通过蛋白激酶C依赖机制调控,有钙及G蛋白的参与。剪切应力诱导的 c -fos表达也涉及到PKC、G蛋白和钙。据报道G蛋白的 γ 亚基见于富含整合素的局部粘附位点,与F-肌动蛋白丝相连。G蛋白和整合素的合并存在使单个信号可同时激活两个跨膜受体家族:G蛋白偶联受体和整合素。剪切应力也可直接激活G蛋白且其对下游信号级联的激活必不可少^[13]。已证实小G蛋白Ras是剪切应力的信号与下游转导级联如MAPK之间的早期链接,它在血流刺激后5 s钟内快速激活10倍,且与剪切应力的大小正相关^[14]。

其他较重要的细胞剪切应力信号转导分子包括氧自由基和细胞骨架结构等。

3.3 细胞内信号转导

3.3.1 一氧化氮(NO)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)

VEC在血流作用下发生的早期事件之一就是eNOS的激活及随后NO的释放。有资料表明:脉动性血流和血管剪切应力可能是生理性调节NO释放的两个重要因素。eNOS基因内存在剪切应力反应元件(shear stress responsive element, SSRE)使VEC能对外界剪切应力变化的刺激作出上调或下调NOS活性的反应。据报道,在15 dyn/cm²层流剪切应力作用24 h后,eNOS mRNA和蛋白质表达显著增加,而湍流不能提高eNOS mRNA水平^[3]。VEC受剪切应力作用后eNOS的激活主要与AKT和PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)有关。剪切应力引起的NO持续增多,不受细胞内钙缺乏的影响,但对酪氨酸激酶抑制剂、热休克蛋白90抑制剂、PI3K抑制剂非常敏感^[15]。抑制NO途径可阻断血管对血流冲击的适应,使血管失去扩张能力,剪切应力维持于不正常的高水平。NO除了扩张血管作用外,也参与了慢性剪切应力诱导的血管重塑。在此过程中,NO促进了金属蛋白酶的激活,起到协同作用。此外,AKT的激活和NO的产生可刺激抗凋亡途径,抑制促凋亡程序从而支持血管细胞的存活^[16]。

3.3.2 局部粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK) 血管细胞受机械应力刺激时,数个信号转导途径与局部粘附有关,包括整合素族、细胞骨架蛋白、以及各种酪氨酸激酶(包括FAK)。已证实受剪切应力作用的VEC内FAK被激活。FAK的激活主要通过酪氨酸的磷酸化^[17]。

3.3.3 丝裂素原激活蛋白激酶(MAPKs)通路 MAPKs家族是非常保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,迄今已证明该家族有4个成员:ERK1/2、 c -jun N端激酶(JNK)、P38MAPK和ERK5/大丝裂素原激活蛋白激酶(BMK1)。MAPK通路是一条传递机械应力导致基因表达和蛋白合成的重要途径^[18]。4个MAPK家族成员都可被剪切应力激活^[19]。MAPKs的激活最可能是

以整合素为上游机械应力感受器,整合素激活起始,FAK、PKC 参与,合并有受体酪氨酸激酶激活 Ras,进而通过 Raf(即 MAPKKK) $\rightarrow$ MAPKK $\rightarrow$ MAPK 而激活 MAPK 家族^[17]。短暂梯度剪切应力快速激活 ERK1/2,而稳定层流剪切应力却下调 ERK1/2 的磷酸化激活^[20]。稳定层流剪切应力也短暂激活继而持续下调 Ras-MEKK-JNK 信号转导途径:剪切应力作用于内皮细胞不到 1 min Ras 激活达到顶峰,JNK 激活在 30 min 后达顶峰,MCP-1 激活在 90 min 时达顶峰,但当延长剪切应力作用时间,上述基因表达水平则比静态对照组还低^[21]。进一步研究发现:稳定层流剪切应力还可抑制细胞因子介导的内皮细胞 MAPKs 激活:预先暴露内皮细胞于血流 10 min 可抑制 T 核因子 α 诱导的 JNK 活性 46%^[22]。

3.4 血流作用下的内皮细胞基因表达

3.4.1 剪切应力激活的转录因子 SSRE 为内皮细胞基因的核心启动子内存在着的受剪切应力影响的启动基因转录的顺式调控元件。文献[23]报道应用锥板装置对牛主动脉内皮细胞施加生理水平的层流切应力(10 dyn/cm^2) 4 h 后,PDGF-B 基因转录活性增高,提出 PDGF-B 启动子 5' 端的 6 bp (GAGACC) 基因序列是剪切应力正向调节 PDGF-B 基因的核心序列即 SSRE。2003 年再次总结目前已认识到的 SSRE 至少涉及 6 种转录因子和 10 余种相关基因^[24]。

基因结合核因子(nuclear factor gene binding, NF- κ B)

核因子 κ B 是一种快速激活的转录因子,它功能广泛,可被多种刺激因子如氧化应激、炎症介质、血管活性物质、剪切应力等激活,由胞浆入核,与特定基因启动子上的结合位点结合。GAGACC 及其互补序列 GGTCTC(κ B 位点)被发现存在于 PDGF-B、tPA、TGF- β 1、VCAM-1、ICAM-1、内皮素 1、eNOS 和 α -fos 等多个内皮细胞基因中。

断续层流剪切应力或均匀层流剪切应力短时间作用于 VEC 可使细胞核内核因子 κ B P65 数量明显增多^[25]。而慢性剪切应力(9 天, 10 dyn/cm^2) 使 VEC 的核因子 κ B 活性及其下游的 PDGF-B 表达均下降^[26]。有实验证实与低层流剪切应力(2 dyn/cm^2) 不同,高层流剪切应力(16 dyn/cm^2) 可明显抑制高糖诱导的核因子 κ B 活性表达^[27]。核因子 κ B 是动脉粥样硬化病变中对免疫和炎症相关因子的调控的中间环节,故剪切应力对核因子 κ B 的影响对动脉粥样硬化的防治具有重要意义。

④早期生长反应蛋白(early growth response 1, Egr-1)

Egr-1 是一种即早反应基因,在未受刺激的内皮细胞内表达水平很低,但受各种损伤刺激后快速合成并发生核转位。Khachigian 等^[28]同样采用锥板装置发现 PDGF-A 基因也能被剪切应力正向调节。经突变分析证实 PDGF-A 基因启动子中的 Egr-1(CCGGGGGCG) 位点是切应力正向调节 PDGF-A 基因的 SSRE。剪切应力也激活 Egr-1 的核转位,且断续层流切应力较均匀层流切应力更显著。

④激活蛋白复合体(activator protein, AP-1)

AP-1 由 α -Fos/ α -Jun/ α -Jun/ α -Jun 二聚体组成。MCP-1 基因启动子中的 AP-1 位点(TGACTCC 序列)是另一种 SSRE。AP-1 能与某些基因启动子上的 TRE(tumor promoting agent response element)、

CRE(camp response element) 两种顺式作用元件结合,调节基因转录。剪切应力信号经 ras-MEKK-JNK 途径激活胞浆中蛰伏的 Jun 蛋白,使之转移到细胞核中形成 Jun/Jun 复合体,与 TRE 结合激活目的基因。静息状态下 AP-1 的 DNA 结合活性很低,受切应力作用后则呈先升高再降低的双相过程^[29]。启动子上含有 AP-1 结合位点的基因还有:VCAM-1、ICAM-1、 α -fos、PDGF-A/B、内皮素 1、PAF-1 和 TGF-1 等。

刺激蛋白(stimulatory protein, SP-1) 组织因子也受剪切应力的调节,其启动子中的 SP1 位点(GGGGCGGGC)是切应力正向调节组织因子基因的 SSRE^[30]。

3.4.2 受剪切应力调节的基因 近年来因分子生物学技术如基因芯片的进展,许多与剪切应力有关的内皮细胞基因得以鉴定。Mc Cormick 等^[31]用人脐静脉内皮细胞基因芯片鉴别出 52 种血流敏感基因,其中最显著上调的有细胞色素 P450 和人前列腺素转运基因,最显著下调的有结缔组织生长因子、内皮素 1 和 MCP-1。类似地,Chien 等^[32]用人主动脉内皮细胞 DNA 基因芯片发现剪切应力上调基质金属蛋白酶、VEGF 受体 Tie2,而与炎症和增殖有关的基因下调。这一类的实验主要结论是:数百个内皮基因受生理水平的层流剪切应力的调节;④紊乱剪切应力或层流剪切应力急性作用于内皮细胞可诱导炎症、细胞迁移、增殖、凋亡、白细胞粘附等基因的表达,导致血管重塑和动脉粥样硬化;④慢性剪切应力则使更多的基因被抑制而非诱导,并使细胞骨架和形态适应于血流。慢性层流剪切应力作用下的内皮细胞以产生抗氧化、抗凋亡、抗炎症等抗动脉粥样硬化基因为主,许多促粥样硬化/炎症基因如 VCAM-1、MCP-1,还有凋亡基因、细胞信号或迁移基因如整合素等均表现为下调^[24]。

以上综述内皮细胞剪切应力的信号转导机制及与动脉粥样硬化发生发展的关系可展望其医学应用前景有如下几方面:利用剪切应力促进血管形成,尤其是心脏侧枝循环的形成、利用 SSRE 进行基因治疗、设计构建人工血管、适度增加剪切应力抗粥样硬化形成、开发抗动脉粥样硬化药物等。

[参考文献]

- [1] Piero OB, Lilach OL, Amir Lerman. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*, 2003, **23**: 168-175
- [2] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [3] 杨永宗,阮长耿,唐朝枢,范乐明,陈纪言. 动脉粥样硬化性心脏病:基础与临床. 科学出版社,2004; 537-538
- [4] Xuping Bao, Chuanyi Lu, John AF. Mechanism of temporal gradients in shear-induced ERK1/2 activation and proliferation in endothelial cell. *AJP-Heart and Circulatory Physiology*, 2001, **281** (1): 22-29
- [5] Tedgui A. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*, 2001, **88**: 877-887
- [6] Malek AM, Alper SL, Seigo Izumo. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 1999, **282** (21): 2 035-042
- [7] Vanderlaan PA, Catherine AR, Godfrey SG. Site specificity of atherosclerosis: site selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 12-22
- [8] 任彩霞,常青,李自成. 血管重塑与动脉粥样硬化的关系. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (2): 168-170
- [9] John YJ, Shyy, JY. Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circ Res*, 2002, **91**: 769-775
- [10] Shay-Salit A, Shushy M, Wolfowitz E, Breviaro F, Resnik N. VEGF receptor

- 2 and the adherens junction as a mechanical transducer in endothelial cell. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2002, **21**: 21-30
- [11] Barakat A. A model for shear stress-induced deformation of a flow sensor on the surface of vascular endothelial cell. *Theor Biol*, 2001, **210**: 221-236
- [12] Park H, Go YM, Darji R, Choi JW, Lisanti MP, Maland MC. Caveolin-1 regulates shear stress-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **278**: H1 285-293
- [13] Gudi SR, Clark CB. Fluid flow rapidly activates G proteins in human endothelial cell Involvement of G proteins in mechanochemical signal transduction. *Circulation Research*, 1996, **79**: 834-839
- [14] Gudi S, Huvar I. Rapid activation of Ras by fluid flow is mediated by Gαq and Gβγ subunits of heterotrimeric G Proteins in human endothelial cell. *Arterioscler Thromb Biol*, 2003, **23**: 994-1 000
- [15] Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovascular Research*, 1999, **43**: 532-541
- [16] Dimmeler S. Fluid shear stress stimulates phosphorylation of AKT in human endothelial cell: involvement in suppression of apoptosis. *Circulation Research*, 1998, **83**: 334-341
- [17] Stephanie Lehoux, Alain Tedgui. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *J Biomechanics*, 2003, **36**: 631-643
- [18] Hennessey TS, Timothy EP, Bradford CB. Fluid shear stress stimulates mitogen-activated protein kinase in endothelial cell. *Circ Res*, 1995, **77**: 869-878
- [19] Natalia VB, Steven MD, Joe GN, Alexander DV. Mitogen-activated protein kinases in endothelial pathophysiology. *J Investigative Medicine*, 2003, **51** (6): 341-352
- [20] Xuping Bao, Chuanyi Lu, John A, Frangos. Mechanism of temporal gradients in shear-induced ERK1/2 activation and proliferation in endothelial cell. *AJP-Heart Circulatory Physiology*, 2001, **281** (1): H22-29
- [21] Aron BF, Shu Chien, Abdul IB, Robert MN. Endothelial cellular response to altered shear stress. *AJP-Lung Cell Med Physiol*, 2001, **281**: L529-535
- [22] Masanori Yoshizumi, Jun-ichi Abe, Koichiro Tsuchiya, Bradford C Berk, Toshiaki T. Stress and vascular responses: atheroprotective effect of laminar fluid shear stress in endothelial cell: possible role of Mitogen-activated protein kinases. *J Pharmacological Sciences*, 2003, **91** (3): 172-176
- [23] Nitzan Resnick, Collins T, Atkinson W, Bonthron D. Platelet derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting shear stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 4 591-595
- [24] Nitzan Resnick, Hava Yahav, Ayelet Shay-Salit, Monron Shushy, Shay Schurbert. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Progress Biophysics Biology*, 2003, **81**: 177-199
- [25] David CH. Activation of NF-κB nuclear transcription factor by flow in human endothelial cell. *Biochimica Biophysica Acta*, 2003, **1642**: 33-44
- [26] Eudora Eng, Barbara JB. Diminished NF-κB activation and PDGF-B expression in glomerular endothelial cell subjected chronic shear stress. *Microvascular Research*, 2003, **65** (3): 137-144
- [27] Sumathy Mohan, Masao Hamuro, Koichi Koyoma, George PS, Hanjoong JO, Mohan Natarajan. High glucose induced NF-κB DNA-binding activity in HAEC is maintained under low shear stress but inhibited under high shear stress: role of nitric oxide
- [28] Khachigian LM. Egr-1 is activated in endothelial cell exposed to fluid shear stress and interacts with a novel shear stress response element in the PDGF-A chain promoter. *Arteriosclerotic Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 280
- [29] Shyy JY. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular cell. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** (11): 4 678
- [30] Lin MC, Almus-Jacobs F, Chen HH, Pany GG, Mackman N, Shyy JY. Shear stress induction of the tissue factor gene. *J Clin Invest*, 1997, **99** (4): 737
- [31] McCormick SM, Eskin SG, McIntire LV, Teng CL, Bush Jr, Kreiger K. DNA microarray reveals changes in gene expression of shear stressed human umbilical vein endothelial cell. *Proceedings National Academic Science USA*, 2001, **98**: 8 955-960
- [32] Chen BP, Li YS, Zhao Y, Chen KD. DNA microarray analysis of gene expression in endothelial cell in response to 24h shear stress. *Physiological Genomics*, 2001, **7**: 55-63

(此文编辑 朱雯霞)

• 你知道吗 •

[文章编号] 1007-3949(2005)13-04-0516-01

青菜豆腐保平安

俗话说“青菜豆腐保平安”，是指常食青菜和豆腐，有利健康，能延年益寿。

青菜富含维生素，有些还含有胡萝卜素和叶酸等。常食青菜既可以补充人体必须的维生素，还可以润肠通便，有利于排出体内的有毒物质。

豆腐的发明者是我国汉代淮南王刘安。相传淮南王刘安讲究黄老之术，在淮南朝夕修炼。陪伴他的僧道，常年吃素，为了改善生活，就悉心研制出了鲜美的豆腐，并把它献给刘安享用。刘安一尝，果然好吃，下令大量制作。这样，豆腐的发明权就记在淮南王刘安的名下了。传说刘安后来在八公山“升天”，山上修建了淮南王刘安庙，“八公山豆腐”，也因此而名扬天下。

豆腐不仅是味美的食品，它还具有养生保健的作用。制作豆腐的大豆含有丰富的营养。以下是几种主要动植物蛋白食品的营养价值(以标准蛋白质的营养价值为100)：鸡蛋为100，牛肉为83，鱼肉平均为70，稻米为67，全麦粉为53，玉米为59，大豆粉为74。这说明大豆的营养价值可与鱼肉相媲美，是植物蛋白中的佼佼者。大豆蛋白属全价蛋白，其氨基酸的组成比较好，人体所必需的8种氨基酸它都有。

除蛋白质以外，大豆中含有18%左右的油脂，其绝大部分可以转移到豆制品中去。大豆油脂中亚油酸的比例大，亚油酸是一种人体必需的主要脂肪酸，且不含胆固醇，常食不会使血脂升高。

此外，大豆中还含有大豆异黄酮，此种物质具有降低血胆固醇和甘油三酯(此二种物质可合称为血脂，甘油三酯是猪油的主要成份)的作用，常食豆制品对血脂高者有辅助治疗作用。大豆异黄酮还有抗氧化作用，它可阻止血中的低密度脂蛋白(LDL)氧化为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)，从而起到预防动脉粥样硬化和冠心病的作用。

豆腐还有解酒的作用；喝酒者应多吃豆腐或豆制品。大豆含糖量很少，是糖尿病人的良好食品。

(胡必利编写)