

# 溶血磷脂酰胆碱在动脉粥样硬化中的作用

亢爱春 综述, 霍勇, 齐丽彤 审校

(北京大学第一医院心内科, 北京市 100034)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 综述; 溶血磷脂酰胆碱; 血管平滑肌细胞; 内皮细胞

[摘要] 溶血磷脂酰胆碱是氧化型低密度脂蛋白的主要活性成分, 具有广泛的生物学效应, 参与动脉粥样硬化发生发展的各个环节。溶血磷脂酰胆碱可以诱发炎症反应, 增加氧化应激, 干扰血管内皮功能, 破坏斑块稳定性, 其生物学活性以及作用机制的阐述对动脉粥样硬化的预防、诊断和治疗具有很重要的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)是氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的主要活性成分, 具有广泛的生物学效应: 损伤内皮依赖性的舒张功能, 增加内皮细胞的通透性, 改变内皮细胞表面粘附分子的表达分布以及多种细胞因子的分泌, 促进单核细胞的迁移浸润和泡沫细胞的形成; 诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移以及活性因子的产生, 促进 VSMC 凋亡和致细胞毒性; 调控单核巨噬细胞, 淋巴细胞的免疫功能; 扰乱血小板的激活、聚集和释放功能; 破坏纤溶和凝血系统的平衡; 双向调控胆固醇在泡沫细胞中的摄取和外流等。分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipidase A2, sPLA2) 是水解 ox-LDL 产生 LPC 的关键酶, 已经有大量流行病学调查支持 sPLA2 是心血管疾病的独立危险因素, 其大部分生物学活性都是由其水解产物介导的。作为 sPLA2 的底物的 ox-LDL 对心血管疾病的影响也具有多样性, 同 LPC 的生物学效应很一致。所以, LPC 可能是 ox-LDL 致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的更直接的因素。LPC 可以通过受体和非受体途径发挥生物学效应。LPC 参与动脉粥样硬化性疾病发生和发展的每一个环节, 基本病变的形成, 斑块破裂急性冠脉综合征的发生, 经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PTCA)术后血管的再狭窄等。本文就 LPC 在致 As 的生物学活性、作用机制以及同心血管疾病的相关性方面做一综述。

## 1 溶血磷脂酰胆碱的产生、代谢与分布

溶血磷脂酰胆碱是 ox-LDL 的主要活性成分, 在血浆中的正常浓度范围是 12~166  $\mu\text{mol/L}$ 。在体内 LDL 氧化过程中, 约 40% 的磷脂酰胆碱通过两种不同的途径被转化成

LPC。其一, 活化的 sPLA2 可以水解 LDL 中的磷脂酰胆碱二位碳原子上的脂肪酸而生成 LPC; 其二, 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)可以转移磷脂酰胆碱上的脂肪酸而生成相应的胆固醇和 LPC。在体外, LPC 可以通过 LDL 的不同氧化方式得到, 如长时间的储存, 暴露于自由基、过度金属离子、含铜蛋白, 紫外线的辐射, 髓过氧化物酶等。LPC 可以被 sPLD 水解成溶血磷脂酸和胆碱参与磷脂的循环和代谢, 其中 sPLA2 途径是最主要的。

## 2 溶血磷脂酰胆碱的受体及作用途径

溶血磷脂酰胆碱可以通过多种途径发挥作用。LPC 可以通过与细胞膜上的特定受体相互作用发挥生物学效应。Kabarowski 等<sup>[1]</sup>报道了在单核细胞/巨噬细胞膜上表达着一种孤儿 G-蛋白偶联受体 G2A, LPC 以高度亲和力和同其结合发挥作用; 2006 年 Parks 等<sup>[2]</sup>也证实了 G2A 介导 LPC 对巨噬细胞和 T 淋巴细胞的趋化作用, 与正常小鼠相比 G2A 缺陷型小鼠可以显著抑制 LPC 对炎症细胞的趋化作用, 逆转粥样硬化病变。Rikitake 等<sup>[3]</sup>在人冠状动脉粥样斑块的标本中也发现, 在脂质丰富病变区的巨噬细胞可以表达 G2A, 而在缺乏巨噬细胞的纤维帽区则无 G2A 的表达。而 Witte 等<sup>[4]</sup>在相同的条件下并没有重复出类似的结果; Zhu 等<sup>[5]</sup>报道了 LPC 可以作为 4 型 G-蛋白受体(G-protein receptor 4, GPR4)的配体激动下游信号分子发挥效应; LPC 还可以在 U937 细胞系通过非 G2A、GPR4 途径诱导钙离子的转移<sup>[6]</sup>。有研究发现 LPC 可以通过巨噬细胞上的血小板激活因子受体(platelet activating factor, PAF)受体转移  $\text{Ca}^{2+}$ , 影响  $\text{Ca}^{2+}$  在胞浆中的水平。④LPC 还可以通过非受体途径直接与细胞膜结合发挥作用。⑤LPC 也可以直接进入细胞膜脂质双层干扰膜结构以及跨膜大分子的形成。所以, LPC 可以通过多种途径发挥其生物学效应, 但具体的机制还需进一步深入研究。

## 3 溶血磷脂酰胆碱对内皮细胞的影响

### 3.1 内皮细胞的通透性

2005 年 Yan 等<sup>[7]</sup>在体外通过德克萨斯红标记的葡聚糖示踪子和分子生物学方法研究了 LPC 对人冠状动脉内皮细

[收稿日期] 2006-11-09 [修回日期] 2006-12-01

[作者简介] 亢爱春, 硕士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, 联系电话为 010-66551122-2534, E-mail 为 onionkang@126.com。霍勇, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管成形后再狭窄, 联系电话为 010-66551122-2283, E-mail 为 huoyong@263.net.cn。齐丽彤, 博士研究生, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂代谢与冠心病, 联系电话为 010-66551122-2645/2221, E-mail 为 qilitong2003@yahoo.com.cn。

胞通透性的影响及其机制,发现 LPC 可以以剂量依赖性的方式增加人冠状动脉内皮细胞的通透性。他们通过 RT-PCR 和 Western Blotting 证明了 LPC 处理的内皮细胞上的几种紧密连接分子在 mRNA 和蛋白水平都显著下调,同时经细胞流式分析发现超氧负离子的产生明显增加<sup>[7]</sup>。LPC 的致细胞通透性增加的机制可能在于激活了  $c-jun$  氨基端激酶( $c-jun$  N-terminal kinase, JNK)和 P38 介导的信号通路,因其特异性的拮抗剂可以显著性阻断 LPC 对内皮细胞通透性的影响<sup>[7]</sup>。

### 3.2 内皮介导的舒张功能

已有许多证据表明 LPC 调控血管紧张度并诱导内皮功能失调。有研究发现高浓度 LPC 的 LDL 比低浓度的对内皮功能具有更强的破坏力。有实验发现 LPC 可以通过降低 NO 合酶(nitric oxide synthase, NOS)在 mRNA 水平的稳定状态来干扰 NO 的释放,从而影响内皮功能。LPC 还可以诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等非特异性分子的产生而抑制内皮细胞 NOS 的早期转录和转录后 mRNA 的稳态,从而减少血管舒张因子 NO 的合成和释放。此外,LPC 可以抑制 NO 介导的内皮衍生的超极化因子 (endothelium dependent hyperpolarizing factor, EDHF) 依赖的猪冠状动脉的舒张功能。梁英等<sup>[8-10]</sup>从反面证实了氨氯地平,非诺贝特可改善 LPC 对人脐静脉内皮细胞 eNOS mRNA 表达的抑制作用,使 NO 合成增加,舒张血管。2005 年 Safaya 等<sup>[11]</sup>在猪的冠状动脉模型中证明了 LPC 抑制内皮依赖性的血管舒张机理除了 LPC 使内皮细胞 NOS 转录水平下降外,还与超氧阴离子产生增加有关。所以,对 NO 代谢的调控是 LPC 抑制内皮依赖性的舒张功能的机制之一。

Leung 报道了 LPC 对内皮细胞依赖性的血管舒张功能的影响比直接的血管平滑肌舒张功能的影响大,原因在于 LPC 诱发 VSMC 的  $Ca^{2+}$  和  $Ni^{2+}$  内流的速度慢且不能引起  $fura-2$  的释放。2006 年 Kwon 等<sup>[12]</sup>研究 LPC 对在乙酰胆碱刺激下兔颈动脉血管条张力和细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的改变,发现 LPC 可以通过抑制血管内皮细胞中  $Ca^{2+}$  的再分布而抑制乙酰胆碱诱导的血管舒张。细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的改变也可能是 LPC 损伤血管舒张功能的另一机制。

### 3.3 内皮细胞表面粘附分子和细胞因子的表达和释放

促进白细胞迁移和黏附的内皮细胞表面黏附分子的表达是 As 形成的早期关键环节。LPC 与猪冠状动脉共孵育可以促进内皮细胞间粘附分子-1 (intracellular adhesion molecular-1, ICAM-1) 的表达,增加多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocytes, PMNs) 与内皮的粘附性,加重 PMNs 对内皮依赖性血管舒张功能的损害。此外,LPC 还可以增加培养的人和兔动脉内皮细胞中血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecular 1, VCAM) 和 ICAM-1 的表达,促进单核和单核样细胞的趋化粘附,参与斑块内泡沫细胞的形成。LPC 还可以以剂量依赖方式促进人脐静脉内皮细胞释放 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1),介导斑块内的炎症反应,参与急性冠脉综合症的发生<sup>[13]</sup>。

### 3.4 内皮细胞的移动性

内皮细胞的正确迁移是血管内皮损伤修复的重要环节。

具有多种生物学活性的血浆脂蛋白也参与内皮细胞增殖和迁移的调控。有报道 LPC 是  $\alpha$ -LDL 中抑制内皮运动的主要脂质成分。研究发现 LPC 通过同百日咳毒素类似的机制,干扰 G 蛋白偶联的信号转导途径来抑制血管舒张和内皮的迁移。LPC 通过破坏细胞内  $Ca^{2+}$  的时空特异性影响内皮细胞的正常迁移,可能的机制是  $Ca^{2+}$  内流激活细胞内多种蛋白激酶和信号转导途径,改变细胞骨架蛋白的活化和聚集从而影响内皮细胞的移动性<sup>[14]</sup>。Chaudhuri 发现 LPC 可以使蛋白激酶 C( $\delta$ ) (protein kinase C, PKC $\delta$ ) 磷酸化,抑制跨膜糖蛋白-多配体蛋白聚糖-4 (syndecan 4) 与 PKC $\alpha$  的结合,使  $\alpha$  辅肌动蛋白与 syndecan 4 结合减少,干扰局部粘附分子复合体的聚集和解聚而影响内皮细胞的移动性<sup>[15]</sup>。总之,受损伤的内皮细胞移动性减弱与内皮屏障功能的破坏,可以促进脂质在内皮下的沉积以及血栓的形成,从而促进 As 的进展。

## 4 溶血磷脂酰胆碱对血管平滑肌细胞的作用

血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化形成和发展的关键环节之一,也是 PTCA 术后再狭窄的基本病理改变;而 VSMC 凋亡则是粥样斑块纤维帽变薄,急性冠脉综合症发生的决定因素。VSMC 的增殖和凋亡在动脉粥样硬化病变的不同时期占据着不同的地位。LPC 具有双重效应,它既能促进 VSMC 的增殖,又能促进其凋亡,在不同的病变期发挥着不同的作用。

### 4.1 促增殖效应

溶血磷脂酰胆碱与其它血管活性物在促进 VSMC 增殖方面具有协同效应。2002 年 Watanabe 等<sup>[16,17]</sup>通过 H3 标志的胸腺嘧啶核苷掺入法研究了 LPC 同其他血管活性物:过氧化氢 (hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ ), 血栓素 A2 (thromboxane, TX-A2), 血管紧张素-II (angiotensin II, Ang-II), 内皮素-1 (endothelin 1, ET-1), 尾加压素 II (Urotensin II, U-II) 在诱发静息期的兔 VSMC 进入增殖期的相互作用,发现  $15 \mu\text{mol/L}$  LPC 可以显著增加这些血管活性物质对 VSMC 的促分裂效应。Yamakawa 等<sup>[18]</sup>报道了 LPC 是通过活性氧产物 (reactive oxygen species, ROS) 激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) 途径介导血管 VSMC 分裂。溶血磷脂酰胆碱对生长因子的影响也是致 VSMC 增殖的原因之一。研究发现 LPC 可以通过氧化损伤增加细胞膜的通透性使碱性成纤维细胞因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 从细胞内释放促进 VSMC 进入分裂期。LPC 还可以通过局部调控强 VSMC 分裂剂肝素结合性表皮生长因子 (heparin binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 的表达,诱导 VSMC 内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 以及血小板衍生生长因子  $\beta$  同二聚体 (platelet derived growth factor -BB, PDGF-BB) 的合成来实现促增殖效应<sup>[19,20]</sup>。此外 LPC 可以阻断 iNOS 的 mRNA 翻译而下调  $\beta$ -1 $\beta$  诱导的具有抗增殖效应的 NO 的合成。

### 4.2 细胞毒性和促凋亡效应

溶血磷脂酰胆碱除了促增殖效应外,它还有促进 VSMC 凋亡以及细胞毒性的作用。虽然介导细胞毒性的因子还不

清楚,但高于  $10^{-5}$  mol/L 的 LPC 具有明显的细胞毒性。低浓度 ( $10^{-7} \sim 10^{-5}$  mol/L) 的 LPC 通过去污剂作用使细胞膜通透性增加,  $\text{Ca}^{2+}$  内流超载而造成 VSMC 生长的抑制和细胞的损伤。 $10^{-6}$  mol/L 的 LPC 可以开放维拉帕米敏感的环一磷鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 激酶依赖的通道使  $\text{Ca}^{2+}$  内流抑制 VSMC 的增殖。Chien 等<sup>[21]</sup> 分析了不同浓度的 LPC 对大鼠 VSMC 的效应, 得出了 LPC 呈剂量依赖性的细胞毒性反应, 25  $\mu\text{mol/L}$  及以上浓度的 LPC 可以显著引起细胞毒性反应。

氧化型低密度脂蛋白可以促进 VSMC 的凋亡而增加粥样斑块的不稳定性。Hiroharu 等<sup>[22]</sup> 发现 ox-LDL 通过 ERK 的磷酸化上调凝集素样 ox-LDL 受体(lectin like ox-LDL receptor, LOX-1) 的表达, 从而上调 BAX/BCL-2 的比例而诱发 VSMC 的凋亡。作为 ox-LDL 活性产物的 LPC 也可以促进 VSMC 的凋亡。Hsieh 等<sup>[23]</sup> 用不同剂量 LPC 同大鼠 VSMC 共孵育 24 h 后, 发现 25  $\mu\text{mol/L}$  及以上浓度 LPC 可以引起显著的 VSMC 的凋亡。Kogure 等<sup>[24]</sup> 也观察到了同样的现象且证实 LPC 是通过短暂性的细胞膜变性诱导 VSMC 凋亡。有关 LPC 可以诱导 VSMC 的凋亡的文章相对较少, 其作用机制更是知之甚少, 还需进一步深入的研究。

## 5 溶血磷脂酰胆碱对单核细胞, 巨噬细胞的作用

溶血磷脂酰胆碱在调控粥样斑块中炎症细胞的浸润中的重要性已经得到长期的认可, LPC 可以促进巨噬细胞的增殖, 增强巨噬细胞早期的扩散和晚期的吞噬功能, 趋化人单核细胞和 T 淋巴细胞。LPC 可以促进人脐静脉内皮细胞上粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 的表达促进单核细胞的黏附, 黏附在内膜上的单核细胞可以启动血管壁中强烈的炎症反应释放 ROS, 加重脂蛋白的氧化, 而氧化的脂蛋白可以进一步损害内膜, 导致炎症细胞的浸润的恶性循环。LPC 还可以通过 ERK1/2 和 PKC 信号转导途径以时间和剂量依赖的方式增加血管内皮细胞强致硬化因子 MCP-1 的基因转录水平, 使其表达量增加促进单核细胞的聚集与浸润<sup>[25]</sup>。

由粥样斑块中的巨噬细胞产生的细胞因子在炎症的启动和发展中都发挥着重要的作用。LPC 能促进巨噬细胞产生 IL-1 $\beta$  参与斑块中的炎症反应。IL-1 $\beta$  可以破坏内皮功能, 抑制 VSMC 的有丝分裂, 趋化淋巴细胞到内皮下。IL-1 $\beta$  还可以通过自分泌的方式作用于巨噬细胞, 增加 PLA2 激活蛋白的合成激活 PLA2 而进一步促进 LPC 的生成。这样就形成了 LPC 与 IL-1 $\beta$  的正反馈效应而使炎症过程永恒化。

溶血磷脂酰胆碱还可以通过影响参与脂质代谢的酶干扰单核细胞巨噬细胞的作用。巨噬细胞脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL) 可以促进巨噬细胞对脂蛋白的摄取和脂质的沉积加速其降解。LPC 可以下调 LPL 的活性以及巨噬细胞内的 LPL mRNA 的表达使沉积于巨噬细胞内的脂质降解减少, 使巨噬细胞转变为泡沫细胞。LPC 还可以增加鼠腹腔内巨噬细胞中 PLD 的活性, 生成磷脂酸, 溶血磷脂酸, 二酰基甘油等第二信使调控粥样硬化形成过程中的各种细胞反应。

## 6 溶血磷脂酰胆碱对巨噬细胞胆固醇外流的调控

巨噬细胞源性的泡沫细胞的形成是早期 As 的标志。泡沫细胞的形成可能是胆固醇摄入的增加或者外流的减少, 或二者兼有的共同作用结果。所以泡沫细胞内胆固醇外流的增加有利于斑块损害的消退。LPC 具有双重性作用, 它既可促进动脉粥样硬化的形成和发展, 又可以促进泡沫细胞中胆固醇的外流, 促进斑块的消退而发挥抗动脉粥样硬化的作用。杨丽丽等<sup>[26]</sup> 观察到在 10~80  $\mu\text{mol/L}$  剂量范围内, LPC 可以剂量依赖性地促进巨噬泡沫细胞胆固醇外流。Hou 等<sup>[27]</sup> 在前人工作的基础上研究了 LPC 促进泡沫细胞内胆固醇的外流的机制。他们发现随着剂量的增加和作用时间的延长, 培养基内游离的胆固醇增加而细胞内总胆固醇量下降。同时过氧化物酶体增生物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators activated receptor $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 肝脏 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor $\alpha$ , LXR $\alpha$ ), ATP 结合转运子 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 在 mRNA 和蛋白质水平也随着 LPC 的剂量的加大和作用时间的延长而升高, 而其特异性抑制剂则可以完全取消 LPC 诱导的胆固醇外流的效应。此外, Hou 等<sup>[27]</sup> 也观察到在载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apoE) 缺陷的小鼠模型中, 用 40  $\mu\text{mol/L}$  LPC 刺激巨噬细胞源性的泡沫细胞, 胆固醇的外流显著低于正常小鼠。这些数据表明了 LPC 可以通过 PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1 依赖的途径促进巨噬细胞源性泡沫细胞的胆固醇的外流。此外, apoE 也参与此过程<sup>[27]</sup>。

## 7 溶血磷脂酰胆碱对凝血和纤溶系统的影响

组织因子(tissue factor, TF) 是凝血功能的主要起始因子, 在动脉粥样硬化和炎症反应中它的表达都是上调的。Englemann 证实了 LPC 通过干扰核转录因子(nuclear factor kappaB, NF $\kappa$ B) 与 TF 特异的  $\kappa$ B 位点的结合能力影响 TF 的转录活性, 以及上调单核细胞内环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平来调控 TF 的表达, 参与 As 过程中血栓的形成。

纤溶酶原激活抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 可以抑制组织型和尿激酶型纤溶酶原的活化, 是纤溶作用的重要调控子。LPC 同人 VSMC 共孵育可以显著增加 PAI-1 mRNA 的表达和蛋白的分泌。可能的机制在于 LPC 激活转录因子激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1) 与 PAI-1 基因的启动子结合从而启动 PAI-1 基因的表达。此外, LPC 还可以上调粥样斑块中巨噬细胞的尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA) 及其细胞膜受体(uPA receptor, uPAR) 在 mRNA 水平的表达增强纤溶作用<sup>[28]</sup>。

## 8 溶血磷脂酰胆碱与动脉粥样硬化性心脏病的关系及其前景

溶血磷脂酰胆碱是 ox-LDL 的主要成分, 因其能促进细胞增殖, 增进淋巴细胞的粘附、分化和活化, 启动巨噬细胞的趋化和活化, 影响 VSMC 的收缩、迁移和增殖, 破坏内皮细胞的稳态, 改变血小板的聚集和凝血途径等多种生物学效应而

启动和加快粥样硬化病变。LPC 参与了 As 形成和发展的多个环节,是一个值得进一步关注的活性脂质。虽然在 LPC 对血管细胞的生物学效应方面已经有较深入的研究,但 LPC 促进 VSMC 的增殖和凋亡的双重效应在 As 的形成和发展中的具体作用,阶段及意义不清,凋亡的发生机制也存在很大的争议;LPC 可以促进巨噬细胞和 VSMC 对脂质的吞噬转化为泡沫细胞,但 LPC 也可以巨噬细胞胆固醇的外流,即 LPC 具有致 As 与抗 As 的双重效应,但具体的机制不清;LPC 的特异受体以及其药物抑制靶点还是不知道;LPC 对内皮细胞, VSMC, 单核/巨噬细胞,生长因子,粘附分子的级联效应可能由一个中心点来调控,该中心点的确定有助于对动脉粥样硬化进行早期干预;由于脂肪链长度和饱和度的不同,LPC 有很多种,从而产生不同的生物学活性,若能找到一种能鉴别其种类的方法就可以对其生物学功能的研究更具体化,尤其是在临床上有可能作为早期“预警”因子而贡献于临床的诊断与治疗;此外,许多心血管疾病危险因素与 LPC 之间的关系也知之甚少;许多贝特类,他汀类降脂药可以对抗 LPC 对内皮、VSMC 的损害作用,但其作用机制尚不清楚;用放射性元素标志的氧化特异性抗体可以与粥样斑块中 ox-LDL 结合,通过其量的多少反应斑块的稳定性,作为临床上无创性检查以预防急性冠脉综合症的发生,作为 ox-LDL 的主要成分的 LPC 是否也可以如此以及其与 ox-LDL 相比其可行性的大小等等,这些都有待于进一步的探讨和研究。

#### [参考文献]

- [1] Kabarowski JHS, Zhu K, Le LQ, Owen N Witte, Xu Yan. Lysophosphatidylcholine as a ligand for the immunoregulatory receptor G2A [J]. *Science*, 2001, **293**: 702-705
- [2] Parks BW, Lusic AJ, Kabarowski JH. Loss of the lysophosphatidylcholine Effector, G2A, Ameliorates Aortic Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (12): 2 703-709
- [3] Yoshiyuki R, Kerr-ichi H, Tomoya Y, Kenji I, Seiichi K, Hiroshi I. Expression of G2A, a receptor for lysophosphatidylcholine, by macrophages in murine, rabbit, and human atherosclerotic plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 2 049-053
- [4] Witte ON, Kabarowski JH, Yan Xu, Lu QL, Zhu K. Retraction [J]. *Science*, 2005, **14** (307): 206-216
- [5] Zhu K, Baudhuin LM, Hong GY, Williams FS, Cristina KL, Kabarowski JHS, et al. Sphingosylphosphorylcholine and lysophosphatidylcholine are ligands for the G protein-coupled receptor GPR4 [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 41 325-335
- [6] Yun MR, Okajima F, Im DS. The action mode of lysophosphatidylcholine in human monocytes [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, **94**: 45-50
- [7] Yan S, Chai H, Wang H, Yang H, Nan B, Yao Q. Effects of lysophosphatidylcholine on monolayer cell permeability of human coronary artery endothelial cell [J]. *Surgery*, 2005, **138**: 464-473
- [8] 梁英, 刘同涛, 田庆印. 氨氯地平对溶血磷脂酰胆碱致培养人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *齐鲁医学杂志*, 2004, **10** (19), 5: 408-411
- [9] 孙国举, 谢秀梅, 邢莹, 鄢文海, 杨天仑, 余国龙. 非诺贝特对 LPC 诱导脐静脉内皮细胞增殖凋亡及 eNOS 基因表达的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2006, **31** (3): 373-378
- [10] 田庆印, 刘同涛, 李伯勤, 潘其兴, 朱清. 普罗布考对溶血磷脂酰胆碱致培养人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (3): 211-213
- [11] Safaya R, Chai H, Kougiass P, Lin P, Lumsden A, Yao Q. Effect of lysophosphatidylcholine on vasomotor functions of porcine coronary arteries [J]. *J Surg Res*, 2005, **126**: 182-188
- [12] Kwon SC, Lee YH, Nam T, Ahn DS. Lysophosphatidylcholine attenuates endothelium dependent relaxation responses through inhibition of ACh induced endothelial  $[Ca^{2+}]_i$  increase [J]. *Kor J Physiol Pharmacol*, 2006, **10** (1): 25-30
- [13] Benitez S, Camacho M, Arcelus R, Vila L, Bancell C, Ordóñez-Llanos J. Increased lysophosphatidylcholine and non-esterified fatty acid content in LDL induces chemokine release in endothelial cell: Relationship with electronegative LDL [J]. *Atherosclerosis*, 2004, **177** (2): 299-305
- [14] Fox JE. Cytoskeletal proteins and platelet signaling [J]. *Thromb Haemost*, 2001, **86**: 198-213
- [15] Chaudhuri P, Colles SM, Fox PL, Graham LM. Protein kinase C $\delta$  dependent phosphorylation of syndecan-4 regulates cell migration [J]. *Circ Res*, 2005, **97** (7): 674-681
- [16] Watanabe T, Koba S, Katagiri T, Pakala R, Benedict CR. Lysophosphatidylcholine potentiates the mitogenic effect of various vasoactive compounds on rabbit aortic smooth muscle cell [J]. *Jpn Heart J*, 2002, **43**: 409-416
- [17] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Lysophosphatidylcholine is a major contributor to the synergistic effect of mildly oxidized low-density lipoprotein with endothelin-1 on vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, **39**: 449-459
- [18] Yamakawa T, Tanaka S, Yanaka S, Kamei J, Numaguchi K, Motley ED. Lysophosphatidylcholine activates extracellular signal-regulated kinases 1/2 through reactive oxygen species in rat vascular smooth muscle cell [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 752-758
- [19] Frick M, Dulak J, Cisowski J, Jozkowicz A, Zwick R, Alber H. Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cell [J]. *Atherosclerosis*, 2003, **170** (2): 229-236
- [20] 董建勋, 路广林, 李建, 牛福玲, 李菲, 陈淑长, 黄启福. 通脉宁拮抗 Ang II 诱导血管平滑肌细胞 PDGF- $\beta$  蛋白表达的研究[J]. *中医药学刊*, 2005, **23** (12): 2 161-162
- [21] Chien CH, Yen MH, Liu HW, Lau YT. Lysophosphatidylcholine induces apoptotic and non-apoptotic death in vascular smooth muscle cell: in comparison with oxidized LDL [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **151**: 481-491
- [22] Hiroharu K, Noriaki K, Susumu M, Manabu M, Masafumi M, Kazutaka H. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike  $\alpha$ -LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cell [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 955-960
- [23] Hsieh CC, Yen MH, Liu HW, Lau YT. Lysophosphatidylcholine induces apoptotic and non-apoptotic death in vascular smooth muscle cell: in comparison with oxidized LDL [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **151**: 481-491
- [24] Kogure K, Nakashima S, Tsuchie A, Tokumura A, Fukuzawa K. Temporary membrane distortion of vascular smooth muscle cell is responsible for their apoptosis induced by platelet-activating factor-like oxidized phospholipids and their degradation product, lysophosphatidylcholine [J]. *Chem Phys Lipids*, 2003, **126** (1): 29-38
- [25] Rong JX, Berman JW, Taubman MB, Fisher EA. Lysophosphatidylcholine stimulates monocyte chemoattractant protein 1 gene expression in rat aortic smooth muscle cell [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1 617-623
- [26] 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[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, **18** (1): 28-31
- [27] Hou M, Xia M, Zhu H, Wang Q, Li Y, Xiao Y. Lysophosphatidylcholine promotes cholesterol efflux from mouse macrophage foam cell via PPAR $\gamma$  and ABCA1-dependent pathway associated with apoE [J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, **25** (1): 33-44
- [28] Oka H, Kugiyama K, Doi H, Matsumura T, Shibata H, Miles LA. Lysophosphatidylcholine induces urokinase-type plasminogen activator and its receptor in human macrophages partly through redox-sensitive pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 244-50

(此文编辑 朱雯霞, 李小玲)