

β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白复合物的研究进展

王相栋 综述, 张春妮 审校

(中国人民解放军南京军区南京总医院, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 生物化学与免疫学; β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白复合物; 自身抗体; 动脉粥样硬化; 自身免疫疾病

[摘要] β_2 -糖蛋白 iv与氧化型低密度脂蛋白结合形成 β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白复合物,它在体内存在与否和高氧化应激状态、炎症有关。自身免疫性疾病以及一些伴有心血管病变的有慢性炎症反应的疾病患者血清 β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白复合物水平明显升高,自身免疫性疾病患者血清中还可检测到复合物自身抗体的存在。体外实验显示, β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白复合物与其自身抗体形成的免疫复合物,通过Fc γ 受体途径被巨噬细胞摄取,这可能是导致氧化型低密度脂蛋白被巨噬细胞摄取的主要路径之一。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

β_2 -糖蛋白 iv(β_2 -glycoprotein iv, β_2 -GP iv)具有抗凝血及与各种阴离子物质结合的特性。1997年Hasunuma等^[1]发现 β_2 -GP iv可与氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)特异结合形成 β_2 -GP iv/ox-LDL复合物,并通过抗体介导途径促进巨噬细胞吞噬ox-LDL,导致泡沫细胞的形成,从而参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展。自此,有关 β_2 -GP iv/ox-LDL复合物与疾病的关系及病理机制的研究日益增多。临床研究发现,一些常伴心血管病变的自身免疫性疾病和具有慢性炎症反应的疾病患者血清 β_2 -GP iv/ox-LDL复合物水平显著升高,而早发As和血栓的自身免疫性疾病患者不仅复合物水平异常升高,其血清中还可检测到复合物自身抗体的存在。本文就 β_2 -GP iv/ox-LDL复合物的研究进展作一综述。

1 β_2 -糖蛋白 iv

β_2 -糖蛋白 iv(β_2 -GP iv)是一种血浆蛋白,在肝脏中合成。它存在于乳糜颗粒、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)中,离心后60%以上存在于密度大于1.21的无脂蛋白底层,因此又称为载脂蛋白H(apolipoprotein H, ApoH)。 β_2 -GP iv由326个氨基酸构成单一多肽链,为高度糖基化的糖蛋白,糖的含量约占相对分子质量的19%。有5个功能区,每个功能区由60个氨基酸组成,第5功能区为磷脂结合部位。 β_2 -GP iv属于补体调控蛋白超基因家族的成员,或为短共有重复序列超基因家族的成员。现已知其生理作用有:能提高脂蛋白

脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性45%左右;④通过表面接触抑制内源性凝血途径中各种凝血因子与凝血酶原的结合能力;⑤通过调节腺苷酸环化酶的活性而抑制二磷酸腺苷介导的血小板凝集;可抑制内源性凝血旁路的接触激活。

血中 β_2 -GP iv浓度波动较大,为0~0.30 g/L。其在体内的具体代谢路径尚不清。 β_2 -GP iv的编码基因位于17q23-24,全长18 kb,包含8个外显子。人类 β_2 -GP iv由单一基因位点的4个不同等位基因编码,最常见的为H1、H2和H3,拷贝出6种表型,即3种杂合子和3种纯合子。H2为最常见的等位基因。以往的研究报道显示H3等位基因可显著升高女性甘油三酯(triglyceride, TG)水平^[1]。国内崔国方等^[2]报道了 β_2 -GP iv基因G1025C(外显子8)多态位点不同基因型对血脂、脂蛋白水平的影响,即C等位基因可降低 β_2 -GP iv血中浓度且可导致TG水平升高。对于其血中浓度与疾病的关系,有研究报道高脂血症(主要为高胆固醇血症)与2型糖尿病时其水平升高。另外有报道 β_2 -GP iv不存在餐后浓度上升现象,但其水平与体质指数相关^[3]。

2 β_2 -糖蛋白 iv-氧化型低密度脂蛋白复合物的形成

1990年三个研究小组发现高度纯化的抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies, aCL)在没有牛血清的封闭试剂中不能与固定在酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)反应板上的心磷脂(cardiolipin, CL)结合,这种结合需要一种辅助因子的参与,经鉴定辅助因子是 β_2 -GP iv。 β_2 -GP iv能与多种带负电的物质结合,如磷脂(phospholipids, PL)、肝素、活化血小板的膜和凝血酶原等。体外试验发现, β_2 -GP iv能直接与 Cu^{2+} 氧化的多种脂蛋白包括 Cu^{2+} -ox-LDL、 Cu^{2+} -ox-VLDL和 Cu^{2+} -ox-HDL结合,这些氧化脂蛋白均带有明显增加的负电荷,并且 β_2 -GP iv与 Cu^{2+} -ox-LDL形成复合物后能被aCL识别。

[收稿日期] 2006-12-13 [修回日期] 2007-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金(30471649);江苏省六大人才高峰基金(20050203)

[作者简介] 王相栋,硕士研究生,技师,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail为mailto:southernlake@163.com。通讯作者张春妮,博士,主任技师,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化发病机制关系的研究, E-mail为zchunni27@hotmail.com。

β_2 -糖蛋白 iv (β_2 -GP iv) 与 α -LDL 的结合需要配体的参与。现在此配体已被提取出并鉴定为 7-酮胆固醇基-9-羧基壬酸酯 (7-ketocholesteryl-9-carboxynonanoate, α Lig-1) 和 7-酮胆固醇基-12-羧基 (酮基) 十二酸酯 [7-ketocholesteryl-12-carboxy (keto) dodecanoate, α Lig-2]。这两种物质是由 LDL 分子中的主要脂质胆固醇亚油酸氧化所产生的^[4,6]。 α Lig-1 已由体外实验证实, 且发现 ω -羧基与 7-酮基对结合至关重要, ω -羧基可能通过西弗氏碱的形式与 β_2 -GP iv 第 5 功能区上的赖氨酸残基结合, 而第 5 功能区上可能存在一个对两者的结合起重要作用的疏水区^[4]。研究发现, 在体外 β_2 -GP iv 与 α -LDL 的结合与体内有差异^[4]。在体外, 反应的时间和 pH 值影响着 β_2 -GP iv 与 α -LDL 的结合程度。在中性 pH 条件下, β_2 -GP iv 与 α -LDL (LDL 预先经 Cu^{2+} 氧化 12 h) 起初的结合是不稳定的, 可被 MgCl_2 、 CaCl_2 或肝素等抑制而解离, 这时的结合可能主要靠分子间的静电引力; 当作用时间延长至 16 h 以上时, 形成的复合物不再被上述抑制剂抑制; 然而若在碱性环境 (pH=10) 中反应, 且与 MgCl_2 、 CaCl_2 或肝素作用时间大于 16 h, 复合物将再次发生解离。与之相反, 体内形成的复合物要稳定得多, 即使在 pH=10 的条件下且与抑制剂作用时间超过 16 h, 体内形成的 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物基本上不解离。

3 巨噬细胞源性泡沫细胞的形成

3.1 泡沫细胞形成中参与的各种分子

在巨噬细胞转变为泡沫细胞的过程中, 多种细胞因子和粘附分子参与其中。单核细胞与血管内皮间的粘附是最初的过程, 主要由细胞粘附分子介导。选择素使单核细胞在血流中的速度减慢, 而血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 与细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 则使其牢固于内皮上。而后在单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和溶血磷脂胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 等的趋化作用下迁入内皮下。在巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 等的作用下单核细胞转变为巨噬细胞。共同进入内膜下的 T 淋巴细胞还可分泌 γ -干扰素 (interferon γ , $\text{IFN-}\gamma$), 进一步促进 VCAM-1 和 MCP-1 的表达。同时巨噬细胞可分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 而影响斑块的稳定性。

现已发现在动脉粥样硬化形成中促炎症反应的脂蛋白有 α -LDL、VLDL 残粒和脂蛋白 (a) 等; 而 HDL 则有抑制炎症反应的作用。其中 α -LDL 被证明有多种功能, 其不仅是泡沫细胞内脂质的主要来源, 而且有促进细胞粘附分子表达和炎性细胞趋化、抑制内膜下巨噬细胞迁移等作用^[7]。可见 α -LDL 在动脉粥样硬化形成中起重要作用。

3.2 巨噬细胞对 β_2 -糖蛋白 iv 一氧化型低密度脂蛋白复合物的摄取

Kobayashi 等^[4]认为, 在疾病的氧化应激状态下, LDL 氧化形成 α -LDL 后必定要与 β_2 -GP iv 结合。不仅在一些高氧化应激状态的患者血清中发现 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物, 在动脉粥样斑块损伤处也发现与 α -LDL 共存的 β_2 -GP iv。1997

年有研究揭示 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物可被巨噬细胞摄取。以前许多实验证实了清道夫受体可以介导巨噬细胞对 α -LDL 的吞噬。研究发现, 体内 α -LDL 进入巨噬细胞的过程可由抗 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物抗体的 Fc γ 受体介导。并且有动物实验证实^[8,9], 用 β_2 -GP iv 免疫动物可以产生抗 β_2 -GP iv 抗体, 使动物患抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS), 易发 As, 说明体内可能确实存在一条抗 β_2 -GP iv 抗体、 β_2 -GP iv 和 α -LDL 三者相互关联的途径, 促进巨噬细胞对 α -LDL 的吞噬。

β_2 -糖蛋白 iv 一氧化型低密度脂蛋白 (β_2 -GP iv/ α -LDL) 复合物被巨噬细胞摄取的可能途径如下: 在氧化应激条件下, LDL 脂质胆固醇亚油酸裂解产生配体, 主要为 α Lig-1; 在 α Lig-1 的介导下, β_2 -GP iv 与 α -LDL 结合形成复合物, 诱导产生抗复合物的抗体, 进一步形成免疫复合物, 并可沉积入血管壁。④高 LDL 水平使粘附分子的表达上升, 促使单核细胞贴附到血管壁上并进入管壁内, 随后在 M-CSF 等的刺激下转变为巨噬细胞。最终, 管壁内的巨噬细胞通过 Fc γ 受体吞噬免疫复合物, 使得 α -LDL 在细胞内聚集, 导致泡沫细胞的形成。进一步由于血液流变学的改变, 更加促进了单核细胞的粘附与免疫复合物的沉积。病理进展过程中, 泡沫细胞在血管壁内聚集, 初期表现为脂纹样改变, 而后由于细胞破坏及凋亡释放细胞因子及纤维增生, 形成坏死中心和纤维样帽, 动脉管壁变硬, 形成 As^[10]。

4 β_2 -糖蛋白 iv 一氧化型低密度脂蛋白复合物及其自身抗体的检测方法

目前已建立了测定人血 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物含量的 ELISA 方法。已报道的用于检测复合物的抗体有两种: IgM 型 (EY2C9) 与 IgG 型 (WB-CAL-1)。EY2C9 来源于 APS 患者外周血淋巴细胞建立的单克隆^[4]; WB-CAL-1 来源于一种 APS 模型小鼠。两种抗体均对复合物有高度特异性, 即只与 β_2 -GP iv 和阴电荷磷脂或 α -LDL 形成的复合物结合, 不与溶液中的单体 β_2 -GP iv 结合。Kobayashi 等^[4]建立了较好的 ELISA 法, 方法以 WB-CAL-1 抗体作为包被抗体, 以生物素标记的抗载脂蛋白 B100 抗体 (如 1D2) 为二抗, 最后加入辣根过氧化物酶 (horse radish peroxidase, HRP) 标记的亲合素显色。由于生物素与亲和素的放大作用, 使其灵敏度提高。若要排除静电结合形成的复合物, 只测量不易解离的、共价结合的复合物, 可在血清样品中加入一定量的 MgCl_2 ^[11]。Kasahara 等^[12]认为这种 ELISA 方法优于以往检测 α -LDL 的 ELISA 方法, 前者排除了由于 β_2 -GP iv 与 α -LDL 结合而致的测量干扰。 α -LDL 上的表位由于内源性 β_2 -GP iv 的结合而被掩盖, 在采用抗 α -LDL 抗体捕获循环中的 α -LDL 时, 有可能致抗 α -LDL 抗体不能识别产生假阴性的结果。此外, 由于在血循环中生成的 α -LDL 很快被非实质性肝细胞清除出循环, 残留的 α -LDL 量很少而难以测出, 而体外实验显示 α -LDL 与 β_2 -GP iv 结合形成复合物呈电中性, 在体内相对稳定, 可以逃避清除细胞的识别^[12]。因此测量 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物的

水平能更真实地反映体内的氧化应激状态^[12],反映体内 $\alpha\text{-LDL}$ 的产生情况。

另外,由于 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物可以作为一种自身免疫抗原诱导机体产生自身抗体,因此建立测定复合物自身抗体含量的方法也是必需的。抗 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物抗体有 IgG 与 IgM 两种类型,其中 IgG 型与疾病的相关性较好,而 IgM 型未能显示出临床意义^[13]。Kobayashi 等^[4] 首先建立了一种测定 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物自身抗体的 ELISA 方法。在该法中用 CL 和 $\alpha\text{Lig-1}$ 作为包被抗原,在 $\beta_2\text{-GP iv}$ 存在的条件下检测自身抗体,用酶标抗体进行显色,所测定的抗体是针对 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{Lig-1}$ 和 $\beta_2\text{-GP iv}/\text{CL}$ 复合物的自身抗体。随后 Matsuura 等^[11] 直接用预先制备的 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物包被反应板,由于复合物为电中性,因此减少了非特异性吸附。

5 β_2 -糖蛋白 iv-氧化型低密度脂蛋白复合物与疾病的关系

β_2 -糖蛋白 iv/氧化型低密度脂蛋白($\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$)复合物的形成抑制了 $\beta_2\text{-GP iv}$ 本身的抗凝作用,使机体处于高凝状态。同时复合物作为 aCL 的主要抗原,引发各种疾病,并在体内通过免疫应答途径产生自身抗体, $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 能与自身抗体结合,在血浆中形成循环免疫复合物。临床研究发现, $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物存在与否与高氧化应激状态、炎症有关。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、APS、系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等自身免疫性疾病以及伴有心血管病变的慢性炎症反应疾病包括慢性肾病、糖尿病、感染性心内膜炎等患者体内都发现存在 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物。此外 SLE、SSc 与 APS 患者体内同时可检测到 IgG 抗复合物的自身抗体。有研究发现,与复合物相比,自身抗体与动脉血栓发生的关系更为密切。

5.1 β_2 -糖蛋白 iv-氧化型低密度脂蛋白复合物与抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮、系统性硬化和类风湿性关节炎

抗磷脂综合征(APS)、SLE 和 SSc 作为自身免疫性疾病均具有脂质代谢紊乱、血浆中出现多种不均一性抗体等特点,因此易通过免疫应答导致早发 As,其中 APS 和 SLE 的 As 患病率最高。对于这类患者,检测 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物较抗 $\alpha\text{-LDL}$ 抗体和 IgG 抗 $\beta_2\text{-GP iv}$ 抗体有更高的敏感性。Matsuura 等^[11] 报道 SLE、SSc 和 RA 患者 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物的阳性率分别为 63.7%、98.4% 和 6.3%,以 SSc 患者最高,RA 最低,APS 的阳性率则与 SLE 相似^[4,11,14]。相对而言,根据一些报道,对于 SLE 和 APS 患者,IgG 抗 $\beta_2\text{-GP iv}$ 抗体的阳性率分别为 17% 和 53%,抗 $\alpha\text{-LDL}$ 抗体分别为 53% 和 22%^[15-17]。但是复合物水平在伴有动脉血栓、静脉血栓和不良妊娠等症状的患者之间差异无显著性,说明 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物水平高低对血栓并发症的特异性不高^[14]。

抗 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物自身抗体主要存在于 SLE、APS、SSc 和 RA 等自身免疫性疾病患者血清中,以前三者为

主^[11,18]。Matsuura 等^[11] 对 SLE 继发 APS 病人体内抗复合物自身抗体与 aCL 进行比较评估,发现前者的敏感度为 45%,不及 aCL(65%),但是特异性和阳性预测值高于 aCL,分别为 93.7% 与 62.5%、90% 与 71.4%。他们对 51 个挑选的 SLE 患者进行比对实验发现,SLE 继发 APS 后抗复合物抗体的阳性率明显升高,从 53% 上升至 81%,且水平也显著升高,从 $21.1 \pm 7.5 \text{ u}$ 上升至 $41.4 \pm 29.4 \text{ u}$,说明抗复合物自身抗体在预测 SLE 继发 APS 方面超越了 aCL 指标。另外,抗复合物自身抗体对动静脉血栓有很高的阳性预测值,在对 APS 病人血栓并发症的分类分析中发现,动脉血栓和静脉血栓的阳性预测率分别为 93.7% 和 90%,动静脉血栓合并预测值则高达 96%。这说明抗 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物自身抗体可作为 APS 血栓形成的一个良好预测指标。

5.2 β_2 -糖蛋白 iv-氧化型低密度脂蛋白复合物与慢性肾病、糖尿病

氧化应激状态不仅发生在自身免疫性疾病,也存在于许多其它具有炎症状态的病症。慢性肾病与 $\alpha\text{-LDL}$ 的关系已有确切证据,在一些实验性肾小球肾炎模型和人的肾组织活检标本中,发现有 $\alpha\text{-LDL}$ 沉积。糖尿病和慢性肾衰患者一样,均暴露于高度的氧化应激状态,活性氧介导了肾损伤,同时氧化 LDL,促使肾小球血管硬化,最终导致肾小球硬化症。据报道,慢性肾衰、慢性肾炎以及糖尿病患者血清 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物水平明显升高^[12],慢性肾衰和慢性肾炎之间差异无显著性。在慢性肾炎中以 IgA 型肾病复合物水平上升最为显著,且 IgA 型肾病在稳定状态即症状不明显时就显著增高,Kasahara 等^[12] 认为这是炎症因子的全身增量调节所致。对于慢性肾炎患者, $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物水平与饮食中蛋白含量和摄盐量有关。对于糖尿病患者,服用他汀类降胆固醇药可降低血清复合物水平,他汀类药物具抗氧化作用,它可能通过减低 $\alpha\text{-LDL}$ 含量来减少 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物的形成量^[19]。慢性肾衰、慢性肾炎及糖尿病患者的血清 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物水平与脂质参数(包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇)及肾功能参数(肌酐、24 h 肌酐清除率)之间均未显示相关性^[12]。

如上所述,仅 SLE、APS 和 SSc 患者体内抗 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物抗体水平显著升高,而且目前发现只有这些患者血清复合物与其抗体水平同时上升^[18],这说明对于这三种疾病来说,它们伴有的血栓和 As 易发特性与 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物介导的自身免疫密切相关。

6 小结

综上所述, $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物作为自身免疫性抗原,在一些自身免疫性疾病患者体内诱导产生自身抗体,通过自身免疫机制介导 As 的发生。在这些疾病中, $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物及其自身抗体可能是导致 $\alpha\text{-LDL}$ 被巨噬细胞摄取的主要路径之一,血浆 $\beta_2\text{-GP iv}/\alpha\text{-LDL}$ 复合物及其自身抗体水平可作为这类疾病 As 和血栓发生的一个预测指标。据报道^[20],与免疫 $\beta_2\text{-GP iv}$ 易发 As 不同,给动物免疫 $\alpha\text{-}$

LDL 产生抗 As 作用,推测细胞免疫可能在其中起作用。若用 β_2 -GP iv/ α -LDL 复合物免疫动物会产生怎样的结果?动物体内细胞免疫系统将如何发挥作用?这些都是值得进一步探索和研究的问题。

[参考文献]

- [1] 夏健,杨期东. β_2 -糖蛋白 iv 基因多态性的研究进展[J]. 国外医学神经病学神经外科分册, 2002, 29 (2): 103-106.
- [2] 崔国方,张典文,孟竹,宋达琳,曲春雁. 载脂蛋白 H 基因多态性与冠心病及血脂代谢的关系[J]. 中国心血管杂志, 2006, 11 (6): 418-421.
- [3] Zahedi RG, Summers LKM, Lumb P, Chik G, Crook MA. The response of serum apolipoprotein H to an oral fat load [J]. *Ann Clin Biochem*, 2004, 41 (4): 330-334.
- [4] Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β_2 -glycoprotein iv: implication as an atherogenic autoantigen [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44 (4): 716-726.
- [5] Kobayashi K, Matsuura E, Liu QP, Furukawa J, Kaihara K, Inagaki J, et al. A specific ligand for β_2 -glycoprotein iv mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42 (5): 697-709.
- [6] Liu QP, Kobayashi K, Furukawa J, Inagaki J, Sakairi N, Iwado A, et al. ω -carboxyl variants of 7-ketocholesterol esters are ligands for β_2 -glycoprotein iv and mediate antibody-dependent uptake of oxidized LDL by macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43 (9): 1486-495.
- [7] 王燕,杨永宗. 炎症反应在动脉粥样硬化发病学中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (7): 706-708.
- [8] George J, Apek A, Gilburd B, Blank M, Levy Y, Aron-Maor A, et al. Induction of early atherosclerosis in LDL receptor deficient mice immunized with β_2 -glycoprotein iv [J]. *Circulation*, 1998, 15 (1): 1108-1115.
- [9] Tincani A, Gilburd B, Abrar-Shakra M, Blank M, Allegri F, Ottaviani R, et al. Immunization of naive BALB/c mice with human β_2 -glycoprotein iv breaks tolerance to the murine molecule [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 166 (5): 1399-404.
- [10] Hugh Watkins, Martin Farrall. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress [J]. *Nature*, 2006, 7 (3): 163-173.
- [11] Matsuura E, Kobayashi K, Hurley BL, Lopez LR. Atherogenic oxidized low-density lipoprotein/ β_2 -glycoprotein iv (α -LDL/ β_2 -GP iv) complexes in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2006, 15 (7): 478-483.
- [12] Kasahara J, Kobayashi K, Maeshima Y, Yamasaki Y, Yasuda T, Matsuura E, et al. Clinical significance of serum oxidized low-density lipoprotein/ β_2 -glycoprotein iv complexes in patients with chronic renal diseases [J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 98 (1): c15-c24.
- [13] Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-De La Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein iv in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis [J]. *Lupus*, 2006, 15 (2): 80-86.
- [14] Lopez D, Kobayashi K, Merrill JT, Matsuura E, Lopez LR. IgG autoantibodies against beta2-glycoprotein iv complexed with a lipid ligand derived from oxidized low-density lipoprotein are associated with arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Dev Immunol*, 2003, 10 (2-4): 203-211.
- [15] Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Tinahones F, Hughes GRV. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome [J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36 (9): 964-968.
- [16] Ong SG, Cheng HM, Soon SC, Goh E, Chow SK, Yeap SS. IgG anti-beta(2) glycoprotein iv antibodies in Malaysian patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical correlations [J]. *Clin Rheumatol*, 2002, 21 (5): 382-385.
- [17] Romero FI, Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Tinahones FJ, Hughes GRV. Arterial disease in lupus and secondary antiphospholipid syndrome: association with anti-beta2-glycoprotein iv antibodies but not with antibodies against oxidized low-density lipoprotein [J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37 (8): 883-888.
- [18] Lopez LR, Simpson DF, Hurley BL, Matsuura E. Ox-LDL/beta2-GP iv complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1051: 313-322.
- [19] Lopez LR, Hurley BL, Simpson DF, Matsuura E. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein iv complexes and autoantibodies in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1051: 97-103.
- [20] Jan Nilsson. Regulating protective immunity in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2005, 96 (4): 395-397.

(此文编辑 许雪梅)

读者·作者·编者

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题:

同一个英文名词术语,译成的汉文不同,如 derived 这个词,有的译成源性,有的译为衍化,还有的译成衍生;④缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白(apolipoprotein)缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;⑤用法不当,有的用在文题中,有的用作关键词,有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替;而且,第一次出现时,没有汉英对照,只有缩写,这是极不应该的。有鉴于此,为求统一,我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定,请遵照执行。

1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉文;多于 3 个汉字的,才可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病

等例外。

2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语,不得使用英文缩写词来代替。

3 段首的名词术语需用缩写词时,为了阅读方便,可在缩写词左右加圆括号,左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。

4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时,必须按照下列格式来写:汉文全称(英文全称,缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等。

5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 书写时缩写词字母之间不用连字符,不移行;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 II-1。

7 名词术语的英文缩写词不移行。

8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词,我刊规定文献综述可用 4~6 个,其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)