

凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1与 糖尿病大血管病变

刘 谦 综述, 常志文 审校

(首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科, 北京市 100730)

[关键词] 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; 糖尿病; 氧化型低密度脂蛋白; 大血管病变

[摘要] 糖尿病患者倾向于早期发生广泛弥漫的动脉粥样硬化, 而其确切机制尚未完全阐明。有研究提示低密度脂蛋白的氧化加速了糖尿病大血管病变的进程, 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 是一种新型氧化型低密度脂蛋白受体, 糖尿病中血管内皮细胞凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 呈表达上调状态, 而且可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 有可能成为血管性疾病的生物学指标。多项研究提示治疗 2 型糖尿病的相关药物可抑制凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的表达。本文就凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 在糖尿病大血管病变中的作用、调节机制及干预措施作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Lectin-Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1 and Diabetic Vasculopathy

LU Qian and CHANG Zhiwen

(Capital Medical University, Beijing Tongren Hospital, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Lectin-Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1; Diabetes; Oxidized Low Density Lipoprotein; Macrovasculopathy

[ABSTRACT] Diabetic subjects exhibit an increased propensity to develop a diffuse and extensive pattern of arteriosclerosis. However, its mechanisms are still poorly understood. There is evidence to suggest that oxidation of low density lipoprotein (LDL) accelerated the progression of diabetic vasculopathy. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) is a newly identified receptor for oxidized LDL and it is up-regulated in diabetic condition. Some studies have shown that drugs commonly used in the treatment of diabetic patients inhibit endothelial LOX-1 expression. This review summarizes the function of LOX-1 in diabetic macrovascular disease, its regulation mechanisms and therapeutic approaches.

糖尿病患者死亡的首要原因是动脉粥样硬化, 2 型糖尿病人群出现冠状动脉性疾病的风险比非糖尿病患者增加 2 ~ 4 倍。糖尿病患者倾向于出现早期、广泛、弥漫的动脉粥样硬化, 然而, 糖尿病加速动脉粥样硬化的确切机制尚未完全阐明。血管内皮细胞通过清道夫受体 (SR) 过多的摄取氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起了重要作用。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 是日本学者 Sawamura 等^[1]于 1997 年首先使用分子克隆文库的方法在牛主动脉内皮细胞上发现的, LOX-1 是一种新型 ox-LDL 受体, 能够特异性的结合、摄取 ox-LDL, 从而活化内皮细胞, 使其功能异常触发动脉粥样硬化的形成。

1 LOX-1 的蛋白结构和基因克隆

LOX-1 属于 C 型凝集素家族分子, 是一种 α 型单链跨膜蛋白。LOX-1 最初合成时为分子量 40 kDa 的前体蛋白, 进

一步糖基化形成分子量为 50 kDa 的成熟蛋白, 并转移到细胞表面。人、小鼠、大鼠 LOX-1 蛋白分别包含 273、363、364 个氨基酸, 均有 4 个结构域: 一个短的 N 端胞浆域、跨膜域、颈域和一个长的 C 端凝集素样结构域。在不同物种, 凝集素样结构域是高度保守的功能区域, 特别是该区域的 6 个半胱氨酸残基具有与配体结合、内化和吞噬功能。在基因序列上, LOX-1 定位于 12 号染色体 P12.3-13.2 区域。人 LOX-1 基因属凝集素样自然杀伤细胞受体基因簇的一个新成员, 与自然杀伤细胞的基因有高度同源性, 与牛 LOX-1 基因有 72% 同源性。编码基因为单拷贝, 包括 7000 余碱基对, 编码区有 5 个内含子和 6 个外显子, 外显子 1~5 包含第 102~246 bp, 外显子 6 相对较长, 包含 1722 bp, 外显子 1 对应 5'-非编码区 (UTR) 及胞浆域, 外显子 2 对应胞浆域的其余部分及跨膜域, 外显子 3 编码颈域, 外显子 4~6 编码凝集素样结构域及 3' UTR。结构分析显示 LOX-1 与已知的清道夫受体 (SR-A iv / α 、CD36、SR-B iv 和 CD68) 不具有任何同源性。

2 可溶性 LOX-1

在 LOX-1 的颈域有 2 个水解位点 Arg86-Ser87 及 Lys89-

[收稿日期] 2010-01-25

[修回日期] 2010-03-07

[作者简介] 刘谦, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为老年医学。常志文, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为老年医学。

Sei9Q 成熟 LOX-1 经蛋白水解分裂释放可溶性 LOX-1 (sLOX-1), 分子量为 35 kDa。由于循环中可溶性受体的水平可反映细胞膜蛋白的表达, 因此 sLOX-1 有可能成为血管性疾病的生物学指标。有研究证实急性冠状动脉综合征患者外周血清中 sLOX-1 明显升高, 其可预测粥样硬化斑块的稳定性^[2,3]; 而且冠心病组与对照组相比 sLOX-1 水平升高, sLOX-1 水平与白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及 C 反应蛋白 (CRP) 多项炎症因子相关, 多因素分析提示 TNF- α 是 sLOX-1 的独立预测因子^[4]。近期有报道提出 2 型糖尿病患者 sLOX-1 水平高于对照组, 经控制血糖 6 个月, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 由 9.1% 降至 8.0% 后, sLOX-1 下降了 12.5%^[5]。糖基化反应发生在 LDL 的两个部分, 载脂蛋白 B (ApoB) 和磷脂, N^ε-羧甲基赖氨酸 (CML) 是一种糖基化终末产物 (AGE) 分子的结构成分之一, 2 型糖尿病尿微量白蛋白正常组和尿微量白蛋白升高组 apoB-CML 和 sLOX-1 较对照组升高, 但只有尿微量白蛋白正常组 ox-LDL 水平升高。sLOX-1 与 apoB-CML 的相关性独立于 HbA1c、年龄、性别、BMI 及吸烟状况^[6]。美国学者通过对 97 例健康老年人 LOX-1 基因 3' UTR-C/T 和 G501C 多态性与 sLOX-1 关系的研究发现, 3' UTR-CC 基因型组 sLOX-1 水平比 CT 基因组和 TT 基因组升高, 501GC 基因型组较 GG 组升高, 调整了年龄、性别、种族及体质指数后, sLOX-1 水平与 3' UTR-C/T 和 G501C 基因多态性相关^[7]。Namata 等^[8]的研究发现中年超重男性 sLOX-1 水平与体质指数相关。通过离体研究及动物实验, LOX-1 越来越被认为参与了内皮及血管功能异常, 促进了动脉粥样硬化的发生, 但目前国内外的临床研究极少, 需大量的研究进一步证实, 同时需寻找 sLOX-1 的影响因素。

3 LOX-1 的表达及其配体

LOX-1 在富含血管的器官有高度的表达, 如胎盘、肺、骨髓中, 在海马、睾丸、大血管中有中等程度的表达, 在心脏、骨骼肌、卵巢中有少量的表达, 此外在肾脏中也有表达。从细胞角度, LOX-1 可表达于巨噬细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞、内皮细胞和血小板等。体外 LOX-1 的表达水平显著低于体内, 体外研究发现 LOX-1 可被多种因素诱导或抑制, 诱导因素包括炎症因子如 TNF- α 、白细胞介素 1 α (IL-1 α)、血管紧张素 ② (Ang ②) 及内皮素 1 等、氧化应激产物如超氧阴离子、同型半胱氨酸、溶血磷脂胆碱、AGE 及 ox-LDL 等、化学物质、生物因素、机械刺激 (剪切力) 等。病理状态如动脉粥样硬化、高血压、高血脂、糖尿病、缺血再灌注、一氧化氮缺乏可增强 LOX-1 的表达。同时体外研究提示血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、倍他洛尔、阿司匹林、过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 激动剂、他汀类药物、钙离子拮抗剂可抑制 LOX-1 的表达^[9]。正如其它 SR, LOX-1 可与多种配体结合, 除了 ox-LDL、AGE、血小板、热休克蛋白 70 (HSP70)、细菌、磷脂酰丝氨酸、衰老的红细胞及凋亡细胞均可作为 LOX-1 的配体与其结合^[10]。体外研究提示 CRP 也是 LOX-1 的配体之一, CRP 与 LOX-1 结合后可促进内皮细胞的炎症反应, 可使 IL-8、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞黏附

分子 1 (VCAM-1) 表达上调^[11]。日本学者近期研究证实 LOX-1 也是残粒脂蛋白 (RLP) 的受体, RLP 摄取后可诱导 LOX-1 的表达及血管平滑肌细胞 (SMC) 的迁移^[12]。

4 LOX-1 在动脉粥样硬化中的作用机制

目前认为内皮细胞功能异常的主要致病因素之一是慢性炎症反应, 在早期动脉粥样硬化的病灶中, 内皮细胞 LOX-1 有明显的表达^[13]。LOX-1 摄取 ox-LDL 后可引起与内皮功能异常相关的改变, LOX-1 也可作为黏附分子活化血小板和单核细胞^[14]; 单核细胞经过受损的血管内皮浸润至血管内膜, 转化为巨噬细胞, 表达清道夫受体, 吞噬脂质颗粒变为泡沫细胞。在动脉粥样硬化进展期病灶中, 内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞 LOX-1 的表达可能促进泡沫细胞的形成及内膜增生、细胞凋亡^[15]。除了 CD36、SR-A 等清道夫受体外, LOX-1 是一种新型 ox-LDL 受体, 能够特异性地结合、摄取 ox-LDL 从而活化内皮细胞, 血液中的 ox-LDL 与内皮细胞上的 LOX-1 结合后被转运到内膜, 巨噬细胞上表达的 LOX-1 再将 ox-LDL 转移到细胞内形成泡沫细胞, 从而触发动脉粥样硬化的形成。目前 LOX-1 被认为是血管内皮功能异常的重要介质^[16]。糖尿病以氧化应激、内皮功能紊乱及加速的动脉粥样硬化为特征, 糖尿病动物模型中主动脉内皮 LOX-1 表达上调提示其在糖尿病大血管病变的发生发展过程中起了一定的作用^[17]。

5 糖尿病中 LOX-1 的调节

糖尿病患者血脂代谢异常、高血糖、脂肪酸水平升高、低度炎症反应产生氧化应激可能是 LOX-1 上调的触发因素。有研究证实糖尿病大鼠中极低密度脂蛋白 (VLDL) 的活性增加使 LOX-1 表达上调, 在培养的内皮细胞中也有同样的结果^[18]。血管细胞高糖环境可使细胞活性氧 (ROS) 产生增加, 激活氧化还原敏感的蛋白激酶 C (PKC) 及有丝分裂原活化蛋白激酶 (MARK) 信号途径^[19,20], 因此, ROS 及以上激酶的激活在高糖 LOX-1 的调控中起了重要作用。

单核细胞黏附于血管内皮是动脉粥样硬化早期阶段的关键因素。糖尿病患者单核细胞与内皮细胞相互作用的增加, 出现内皮功能异常, 葡萄糖可使这种现象增强^[15], 其可能通过 LOX-1 介导单核细胞黏附, 应用 LOX-1 抑制剂可消除高血糖对单核细胞的黏附作用, ox-LDL 及 RLP 介导了单核细胞黏附。在糖尿病 LOX-1 对于白细胞的循环及血管炎症起了一定的作用。暂时及长期高血糖均促进单核细胞黏附到主动脉内皮进一步提示 LOX-1 的作用。

除了葡萄糖, 游离脂肪酸水平升高也是糖尿病相关的内皮功能异常的原因之一。人类血清中游离脂肪酸特别是亚油酸对内皮功能影响最大, 它有促氧化及促炎作用。氧化还原敏感性 PKC 的激活、NF- κ B 信号途径介导了亚油酸对 LOX-1 基因表达的调控。除了 PKC, 其它激酶如磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) / Akt 和 p38 MARK 调控 NF- κ B 的激活, 可能参与了亚油酸介导的促炎作用^[21]。LOX-1 作为内皮细胞 ox-

LDL的主要受体,亚油酸通过对 LOX-1的作用促进内皮功能异常。内皮功能异常被认为是一氧化氮(NO)产生及功能受损,越来越多的研究提示游离脂肪酸包括亚油酸可抑制 NO的产生及 eNOS的激活。因为 NO是内皮功能的关键调节因素,由亚油酸所致 eNOS的抑制是糖尿病及代谢综合征内皮功能异常的可能机制。

在动脉粥样硬化的不同阶段,炎症起了重要作用,而且炎症被认为是糖尿病及动脉粥样硬化的共同开始^[22]。长期血清 CRP升高是导致内皮功能异常的因素之一。有研究提示培养的内皮细胞中 CRP可诱发促炎变化^[23]。Li等^[24]发现糖尿病患者 CRP水平升高与心血管事件、死亡率及代谢紊乱相关,CRP以剂量和时间依赖增加 LOX-1 mRNA及蛋白水平,CRP通过 NF- κ B信号途径调节 LOX-1基因的表达。

6 药物干预与 LOX-1

LOX-1与糖尿病动脉粥样硬化关系密切,LOX-1作为药物治疗的靶点从原理上可提供糖尿病大血管病变的治疗方法。其中对他汀类药物的研究最多,如洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀可抑制血管细胞及动脉粥样硬化组织中 LOX-1的表达。在内皮细胞他汀通过减少 ox-LDL的摄取、减少黏附分子的表达、上调 eNOS表达及抑制 ACE的表达而下调 LOX-1水平^[25-26],ARB类药物氯沙坦也有此作用^[27]。口服降糖药物除了降糖作用外,还有抗氧化的作用。体外研究提示二甲双胍以剂量依赖性通过 NF- κ B下调牛主动脉内皮细胞 LOX-1蛋白的表达^[28]。此外磺脲类降糖药物格列奇特亦有下调 LOX-1的作用。格列齐特可抑制人主动脉内皮细胞 LOX-1的表达及基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的产生从而起到预防动脉粥样硬化的作用^[29]。研究发现牛磺酸可使链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠主动脉 LOX-1和 ICAM-1的表达下降,改善血管内皮细胞功能^[30]。已有体外研究提示 PPAR γ 的配体可抑制牛主动脉内皮细胞中 TNF- α 介导的 LOX-1表达^[31],同时也有研究证实脂肪细胞脂代谢及胰岛素敏感性调节方面通过 PPAR γ 配体 LOX-1起了重要作用^[32]。Hayashida等^[33]研究发现 PPAR α 也是 LOX-1上调的影响因素之一。钙离子拮抗剂氨氯地平可抑制 LOX-1、VCAM-1、ICAM-1及单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的表达^[34]。

总之,LOX-1作为一种新型的清道夫受体越来越受到人们的关注,其可能通过多种途径促进糖尿病大血管病变的发生。随着对血清中 sLOX-1的识别及其与糖尿病关系的初步认识推测 sLOX-1浓度的测定可能对糖尿病动脉粥样硬化性疾病的预防和诊断有一定意义,糖尿病中 sLOX-1的调节机制、sLOX-1与动脉粥样硬化的确切关系尚需进一步研究。近年来的研究表明,LOX-1在糖尿病血管内皮细胞的表达上调,寻找抗 LOX-1的药物可能为早期预防或干预糖尿病大血管病变提供有效手段。

【参考文献】

- [1] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein [J]. *Nature* 1997; **386** (6620): 73-77.
- [2] Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis [J]. *Circulation* 2005; **112** (6): 812-818.
- [3] 李如意, 齐晓勇, 孟存良, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清中基质金属蛋白酶 9及其抑制物 TIMP-1和 LOX-1的水平变化 [J]. *中国老年医学杂志*, 2008; **28** (7): 689-691.
- [4] Lubrano V, DelTurco S, Nicolini G, et al. Circulating levels of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 are associated with inflammatory markers [J]. *Lipids* 2008; **43** (10): 945-950.
- [5] Tan KC, Shiu SW, Wong Y, et al. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res* 2008; **49** (7): 1438-444.
- [6] Shiu SW, Tan KC, Wong Y, et al. Glycoxidized LDL increases lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis* 2009; **203** (2): 522-527.
- [7] Brinkley TE, Kume N, Mitsuoka H, et al. Variation in the human lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene is associated with plasma soluble LOX-1 levels [J]. *Exp Physiol* 2008; **93** (9): 1085-090.
- [8] Namata Y, Kume N, Sasai H, et al. Weight reduction can decrease circulating soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 levels in overweight middle-aged men [J]. *Metabolism* 2009; **58** (9): 1209-214.
- [9] Chen XP, Du GH. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 protein: ligands, expression and pathophysiological significance [J]. *Chin Med J* 2007; **120** (5): 421-426.
- [10] Chen XP, Zhang TT, Du GH. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, a new promising target for the therapy of atherosclerosis [J]. *Cardiovascular Drug Reviews* 2007; **25** (2): 146-161.
- [11] Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, et al. Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects [J]. *Chin Chem* 2009; **55** (2): 285-294.
- [12] Aramaki Y, Mitsuoka H, Toyohara M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) acts as a receptor for remnant-like lipoprotein particles (RLPs) and mediates RLP-induced migration of vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis* 2008; **198** (2): 272-279.
- [13] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions [J]. *Circulation* 1999; **99** (24): 3110-117.
- [14] Hayashida K, Kume N, Minami M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte-like cell THP-1 cell under static and flow conditions [J]. *FEBS Lett* 2002; **511** (1-3): 133-138.
- [15] Srinivasan S, Yeh M, Danziger EC, et al. Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8 [J]. *Circ Res* 2003; **92** (4): 371-377.
- [16] Vohra RS, Murphy JE, Walker JH, et al. Atherosclerosis and the lectin-like oxidized low density lipoprotein scavenger receptor [J]. *Trends Cardiovasc Med* 2006; **16** (2): 60-64.
- [17] Renie G, Maingrette F, Li L. Diabetic vasculopathy and the lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) [J]. *Current Diabetes Reviews* 2007; **3** (2): 103-110.
- [18] Chen M, Nagase M, Fujita T, et al. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and AGE [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **287** (4): 962-968.
- [19] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature* 2001; **414** (6865): 813-820.
- [20] Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev* 2002; **23** (5): 599-622.
- [21] Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide [J]. *J Biol Chem* 2001; **276** (17): 13750-

[1] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein [J]. *Nature* 1997; **386** (6620): 73-77.

- 755
- [22] Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; **19** (1): 10-16
- [23] Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; **14** (1): 33-37
- [24] Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, et al. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*. 2004; **95** (9): 877-883
- [25] Li D, Chen H, Romeo F, et al. Statins modulate oxidized low density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; **302** (2): 601-605
- [26] Li D, Singh RM, Liu L, et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*. 2003; **57** (1): 238-243
- [27] Chen D, Li D, Sawamura T, et al. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan [J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; **276** (3): 1100-104
- [28] Ouslimani N, Mahrouf M, Peynet J, et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 [J]. *Metabolism*. 2007; **56** (3): 308-313
- [29] Li L, Renier G. The oral antidiabetic agent gliclazide inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*. 2009; **204** (1): 40-46
- [30] Wang LJ, Yu YH, Zhang LG, et al. Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats: correlated with down regulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas [J]. *Eur J Pharmacol*. 2008; **597** (1-3): 75-80
- [31] Chiba Y, Ogita T, Ando K, et al. PPAR gamma ligands inhibit TNF- α induced LOX-1 expression in cultured endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; **286** (3): 541-546
- [32] Chui PC, Guan HP, Lehrke M, et al. PPARgamma regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1 [J]. *J Clin Invest*. 2005; **115** (8): 2244-256
- [33] Hayashida K, Kumeno M, Minami M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands activate transcription of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 gene through GC box motif [J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; **323** (3): 1116-123
- [34] Toba H, Shimizu T, Miki S, et al. Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells [J]. *Hypertens Res*. 2006; **29** (2): 105-116

(此文编辑 文玉珊)