

冠心病患者血白细胞不同亚群内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 含量的变化

毛源杰, 敖彩卉, 薛琳, 齐丽彤, 熊卓为, 霍勇

(北京大学第一医院心内科, 北京市 100034)

[关键词] 内科学; 白细胞内载脂蛋白含量的变化; 流式细胞仪检测; 冠心病; 载脂蛋白(a); 载脂蛋白 B100; 白细胞

[摘要] 目的 研究冠心病患者白细胞不同亚群内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的变化, 并分析其与冠状动脉狭窄病变的关系。方法 对冠状动脉造影证实无冠状动脉病变者($n=18$)和冠状动脉三支病变者($n=13$)进行研究。通过逆转录聚合酶链反应和荧光共聚焦显微镜、流式细胞仪分别检测细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的基因表达和蛋白含量。结果 通过逆转录聚合酶链反应发现白细胞不能合成载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 而荧光共聚焦显微镜和流式细胞仪均证实白细胞三亚群内存在载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100。流式细胞仪定量分析发现, 冠状动脉三支病变组与无冠状动脉病变组比较细胞内代表载脂蛋白 B100 含量的平均荧光强度粒细胞(417 ± 250 比 183 ± 88 , $P < 0.05$)、单核细胞(189 ± 77 比 41 ± 13 , $P < 0.01$)及淋巴细胞(102 ± 65 比 16 ± 6 , $P < 0.01$)都明显增加, 分别增加了 128%、364% 和 532%。经过与血浆载脂蛋白 B100 浓度校正后也存在明显差异($P < 0.01$)。结论 白细胞各亚群均可携带载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 其中细胞内载脂蛋白 B100 含量增加与冠状动脉狭窄病变有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Intracellular Concentrations of Apoprotein (a) and Apoprotein B100 in Various Leukocyte Categories Increased in Patients with Coronary Heart Disease

MAO Yuan-Jie, AO Cai-Hui, XUE Lin, QI Li-Tong, XIONG Zhuo-Wei, and HUO Yong

(Cardiovascular Department of First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Apoprotein(a); Apoprotein B100; leukocyte; Stenosis; Mean Fluorescence Intensity

[ABSTRACT] **Aim** To study the intracellular apoprotein (a) and apoprotein B100 levels of three categories of leukocytes in coronary heart disease, and evaluate the effect of intracellular apoproteins on coronary atherosclerosis status. **Methods** Patients with no coronary stenosis ($n=18$) and three-vessel coronary artery disease ($n=13$) validated by angiography were enrolled in this study. Intracellular apoprotein (a) and apoprotein B100 concentrations were measured in monocytes, lymphocytes and granulocytes by flow cytometry. **Results** It was demonstrated that genes of apoprotein (a) and apoprotein B100 would not transcript in leukocytes by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). But apoprotein (a) and apoprotein B100 were expressed in all three categories of leukocytes validated by confocal microscopy and flow cytometry. Stenosis patients had a higher levels of intracellular apoprotein B100, represented by mean fluorescence intensity (MFI) in monocytes (189 ± 77 vs 41 ± 13 , increased 364%, $P < 0.01$), lymphocytes (102 ± 65 vs 16 ± 6 , increased 532%, $P < 0.01$) and granulocytes (417 ± 250 vs 183 ± 88 , increased 128%, $P < 0.05$) than no stenosis patients. And the positive percentage of cells containing apoprotein (a) in lymphocytes, monocytes and granulocytes as well as containing apoprotein B100 in granulocytes increased in stenosis patients too. **Conclusions** All categories of leukocytes can carry apoprotein (a) and apoprotein B100, and the intracellular concentrations of apoprotein B100 had a close correlation with coronary stenosis.

研究证实血浆高水平的低密度脂蛋白 (low

density lipoprotein, LDL) 和脂蛋白 a 是动脉粥样硬化和血栓性疾病的独立危险因素^[1-7]。载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 分别是脂蛋白(a)和 LDL 的主要结构蛋白, 它们可出现在斑块处, 并参与病变的发生和发展^[8-10]。载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 不但可以通过脂蛋白(a)和 LDL 分别游离于血浆而直接到达病变部位, 还可通过单核巨噬细胞摄取血浆脂蛋白后携带至血管内皮下^[11]。动脉粥样硬化斑块内载脂

[收稿日期] 2006-03-17 [修回日期] 2006-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金(2004130004)资助

[作者简介] 毛源杰, 博士研究生, 主要从事血脂代谢、致动脉粥样硬化机制研究, E-mail 为 yuanjiemao@mail.com。熊卓为, 教授, 主要从事血脂代谢、致动脉粥样硬化机制研究。通讯作者霍勇, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病介入治疗和介入后再狭窄形成机制、血管再生及血管内放射治疗的实验研究, E-mail 为 huoyong@263.net.cn。

蛋白(a), 载脂蛋白 B100 含量增多与局部的巨噬细胞密度相关^[12, 13]。但是目前尚不清楚血浆其它白细胞亚群是否也能够携带载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 它们在血浆单核噬细胞及其它炎性细胞内的含量与冠状动脉粥样硬化是否有关也不清楚。所以本研究观察了冠心病患者血白细胞不同亚群内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的变化, 以了解它们与冠状动脉粥样硬化的关系。

1 对象和方法

1.1 入选病例

入院接受冠状动脉造影的患者分为两组, 一组为冠状动脉造影未见异常者; 另外一组为冠状动脉造影显示三支病变者。三支病变定义为冠状动脉三支或以上分支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。

1.2 白细胞的分离

清晨空腹取静脉血 20 mL (EDTA 抗凝)。5 mL 血 300 g 离心 10 min, 分离血浆测载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 取中间白细胞层提取 RNA 行逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)。另外 15 mL 血加入红细胞裂解液至 50 mL, 混匀放置 10 min, 800 g 离心 10 min, 取白细胞沉淀行免疫荧光染色和流式细胞仪测定。

1.3 主要试剂

鼠抗人载脂蛋白(a)单克隆抗体、羊抗人载脂蛋白 B100 多克隆抗体、羊抗鼠 TRITC 标记二抗、羊抗鼠 PE 标记二抗、兔抗羊 FITC 标记二抗及 HOECHST 染料均购自 Sigma 公司。RT-PCR 使用试剂购自 Promega 公司。血浆载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 测定试剂盒购自北京九强公司。

1.4 血浆载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 浓度测定

采用免疫比浊法测定, 测定载脂蛋白 B100 系统变异系数为 3.28%, 测定载脂蛋白(a)系统变异系数为 12.38%。

1.5 流式细胞仪测定细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 含量

白细胞沉淀加入 PBS 缓冲液制成细胞悬液, 再加入 3.7% 多聚甲醛固定 5 min, 加入 0.1% Triton-100 破膜 5 min, 加入含 10% 胎牛血清白蛋白的 PBS 缓冲液封闭 20 min, PBS 缓冲液洗涤 3 次后分为四管: 两管测载脂蛋白 B100, 测定管依次加入羊抗人载脂蛋白 B100 多克隆抗体(1:50)、兔抗羊 FITC 标记二抗(1:100), 对照管只加二抗; 另外两管测载脂蛋白(a), 测定管依次加入鼠抗人载脂蛋白(a)单克

隆抗体(1:50)、羊抗鼠 PE 标记二抗(1:100), 对照管只加二抗。室温避光放置各 30 min, 3.7% 多聚甲醛再次固定, 使用 BD 公司流式细胞仪根据前向散射光和侧向散射光设门分类粒细胞、单核细胞和淋巴细胞, 分别测定白细胞各亚群内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 含量。

1.6 荧光共聚焦显微镜检测细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100

白细胞沉淀加入 PBS 缓冲液制成细胞悬液, 再加入 3.7% 多聚甲醛固定 5 min, 加入 0.1% Triton-100 破膜 5 min, 加入含 10% 胎牛血清白蛋白的 PBS 缓冲液封闭 20 min, PBS 缓冲液洗涤 3 次后依次加入羊抗人载脂蛋白 B100 多克隆抗体(1:100)、兔抗羊 FITC 标记二抗(1:200)、鼠抗人载脂蛋白(a)单克隆抗体(1:100)、羊抗鼠 TRITC 标记二抗(1:200), 室温避光放置各 1 h, 最后加入 HOECHST 染核避光放置 1 h, 3.7% 多聚甲醛再次固定, 使用 OLYMPUS 公司荧光共聚焦显微镜检测白细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100。

1.7 逆转录聚合酶链反应

提取白细胞 RNA, 逆转录为 cDNA。PCR 体系为 25 μ L (含 5 μ L cDNA, 5 μ mol/L 正向引物及反向引物, 2.5 mmol/L dNTP, 1.5 mmol/L $MgCl_2$, 1.25 u Taq 酶), 条件为 95 $^{\circ}C$ 预变性 5 min, 94 $^{\circ}C$ 变性 45 s \rightarrow 59.1 $^{\circ}C$ 退火 30 s \rightarrow 72 $^{\circ}C$ 延伸 60 s, 共 37 个循环, 72 $^{\circ}C$ 延伸 10 min。2% 琼脂糖凝胶电泳, 以 GAPDH 作为内参照, EB 染色分析条带。载脂蛋白(a)正向引物为 5'-GTTTGGAATGGGAAAGGAT-3', 反向引物为 5'-AGGCCTCCCAATCAAATG-3', 扩增片段长度 256 bp; 载脂蛋白 B 正向引物为 5'-GACITTTAGTT-GCCCCACCAT-3', 反向引物为 5'-TATTGAGGT-GCCCTTTTCCT-3', 扩增片段长度 388 bp; GAPDH 正向引物为 5'-GTCAGTGGTGGACCTGACCT-3', 反向引物为 5'-TGCTGTAGCCAAATTCGTTG-3', 扩增片段长度 245 bp。

1.8 统计学分析

使用 SPSS 软件, 偏态分布使用 LN 值分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 标准差大于 2 倍均数的资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 入选病例一般资料

共入选 31 例患者, 其中三支病变组 13 例, 造影

正常组 18 例。两组资料在年龄、性别、糖尿病、高血压、心肌梗死病史以及血白细胞各亚群计数、血甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 水平间均无统计学差异(表 1)。

表 1. 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 (n=18)	三支病变组 (n=13)
年龄(岁)	67±9	64±12
男/女(例)	12/6	7/6
急性心肌梗死(例)	0	0
陈旧心肌梗死(例)	0	1
糖尿病(例)	4	5
高血压(例)	13	8
甘油三酯(mmol/L)	2.0±1.0	4.1±7.8
总胆固醇(mmol/L)	4.4±0.9	5.3±1.5 ^a
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.7±0.6	2.8±1.1
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.98±0.20	1.00±0.21
载脂蛋白(a)(g/L)	0.1±2.2	0.1±2.6
载脂蛋白 B100(g/L)	0.67±0.16	0.63±0.15
白细胞数($\times 10^9/L$)	6.6±2.1	6.1±1.6
粒细胞数($\times 10^9/L$)	4.2±1.7	4.0±1.1
单核细胞数($\times 10^9/L$)	0.34±0.10	0.29±0.13
淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	1.7±0.7	1.5±0.6

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 白细胞亚群中载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 含量

冠状动脉三支病变组和对照组粒细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 含量均明显高于单核细胞和淋巴细胞($P < 0.01$)。冠状动脉三支病变组与对照组相比粒细胞、单核细胞及淋巴细胞内载脂蛋白 B100 平均荧光强度都明显增加($P < 0.01$), 分别增加了 128%、364% 和 532%。经过与血浆载脂蛋白 B100 浓度校正后也明显高于对照组($P < 0.01$)。而两组间载脂蛋白(a) 平均荧光强度无明显差异。但冠状动脉三支病变组粒细胞、单核细胞、淋巴细胞载脂蛋白(a) 阳性细胞比例及粒细胞载脂蛋白 B100 阳性细胞比例高于对照组(图 1 和表 2)。

2.3 白细胞亚群中载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 蛋白的表达

荧光共聚焦显微镜证实白细胞亚群中均有载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 蛋白的存在(图 2)。

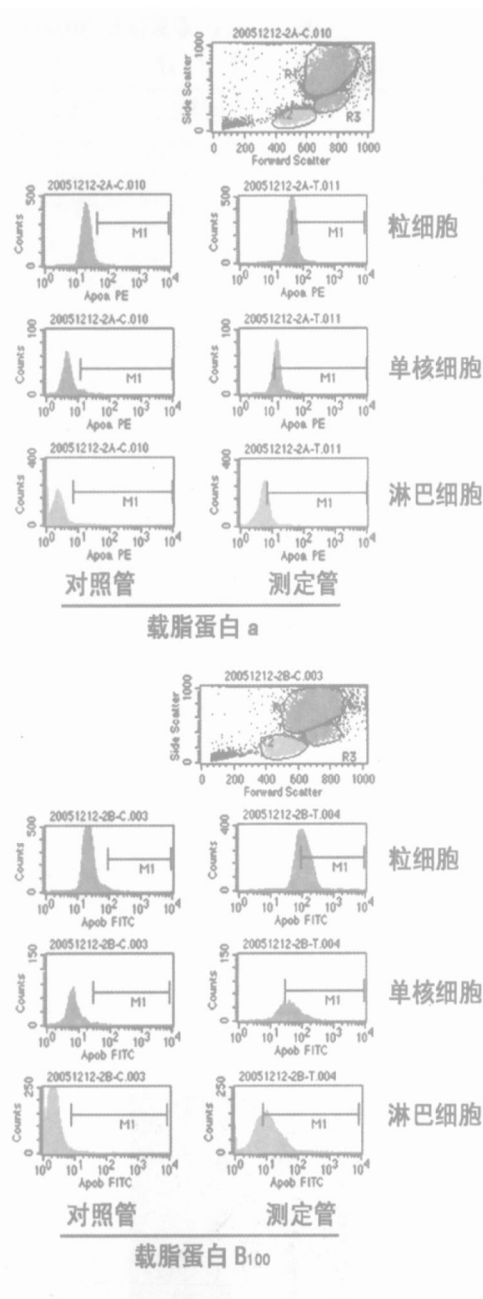


图 1. 白细胞亚群中载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的表达

2.4 白细胞内载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的基因表达

以正常人肝细胞为阳性对照, 载脂蛋白 E 和 GAPDH 基因表达为内参证实白细胞内无载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 的基因表达(图 3)。

3 讨论

单核细胞和粒细胞都参与脂蛋白(a)、LDL 的代谢, 而且具有一定的病理意义。这些细胞内都存在弹性蛋白酶, 可以酶解脂蛋白(a)和 LDL 中的载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 从而生成不同分子大小

表 2. 白细胞亚群中含载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 阳性细胞比例和单个细胞平均荧光强度 ($\bar{x} \pm s$)

	对照组 (n= 18)	三支病变组 (n= 13)
载脂蛋白(a)		
粒细胞平均荧光强度	179 ±206	129 ±53
单核细胞平均荧光强度	96 ±139	66 ±36
淋巴细胞平均荧光强度	39 ±67	28 ±13
粒细胞阳性细胞比例	5% ±7%	20% ±19% ^b
单核细胞阳性细胞比例	14% ±24%	21% ±17% ^a
淋巴细胞阳性细胞比例	4% ±7%	24% ±23% ^b
粒细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	1 894 ±2 824	1 368 ±1 023
单核细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	1 058 ±1 789	1 028 ±1 640
淋巴细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	396 ±678	376 ±466
载脂蛋白 B100		
粒细胞平均荧光强度	183 ±88	417 ±250 ^a
单核细胞平均荧光强度	41 ±13	189 ±77 ^b
淋巴细胞平均荧光强度	16 ±6	102 ±65 ^b
粒细胞阳性细胞比例	7% ±10%	24% ±21% ^b
单核细胞阳性细胞比例	42% ±20%	34% ±15%
淋巴细胞阳性细胞比例	40% ±19%	34% ±19%
粒细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	291 ±173	719 ±480 ^b
单核细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	63 ±21	321 ±169 ^b
淋巴细胞平均荧光强度与血浆浓度比值	25 ±9	174 ±121 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

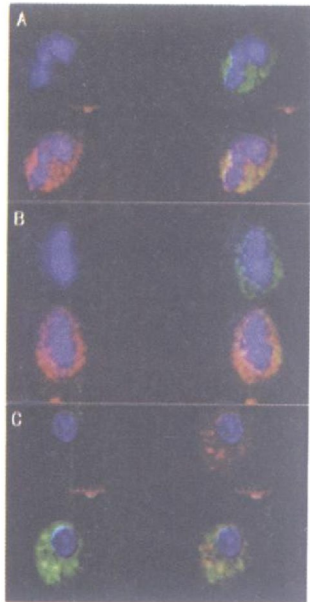


图 2. 白细胞亚群中载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 蛋白的表达 A 为粒细胞, B 为单核细胞, C 为淋巴细胞; 图左上为核染色, 左下及右上为核及单个载脂蛋白染色, 右下为核及两载脂蛋白染色综合图。蓝色为 HOECHST 染色的细胞核; 绿色为 FITC 标记的载脂蛋白 B100; 红色为 TRITC 标记的载脂蛋白(a)。

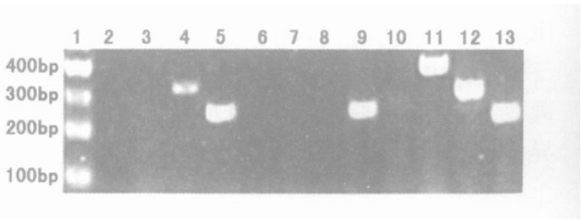


图 3. 逆转录聚合酶链反应产物琼脂糖凝胶电泳 1 为分子量标志, 2、3、4、5 分别为白细胞载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 和 GAPDH 基因逆转录聚合酶链反应产物, 6、7、8、9 分别为血小板载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 和 GAPDH 基因逆转录聚合酶链反应产物, 10、11、12、13 分别为肝细胞载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 和 GAPDH 基因逆转录聚合酶链反应产物。

的片断^[14, 15]。Lamanuzzi 等^[16]发现酶解后的载脂蛋白(a)片断可以抑制尿激酶产生血浆纤维蛋白溶解酶的作用, 这可能导致血液高凝状态和炎性细胞的聚集和释放反应。Kang 等^[17]比较了不同分子大小的载脂蛋白(a)片断与单核细胞结合的能力, 证实小分子的片断更易与细胞结合。脂蛋白(a)还可以抑制单核细胞酸性脂肪酶的产生, 而在冠心病患者中发现有酸性脂肪酶合成的减少^[18]。一般认为单核巨噬细胞在脂蛋白(a)、LDL 的代谢中起重要作用。我们的研究发现白细胞不能合成载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 但三种亚群细胞内均存在载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100, 证实它们都参与了脂蛋白(a)和含载脂蛋白 B100 的脂蛋白代谢。其中粒细胞内的载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 含量最多, 提示粒细胞可能在吞噬和分解脂蛋白(a)、LDL 中起比单核细胞更大的作用。

在动脉粥样硬化的病变中, 巨噬细胞是泡沫细胞的主要来源。在人类动脉粥样硬化病变的各个时期也可观察到淋巴细胞的存在^[19]。动脉粥样硬化的机制之一是对氧化型 LDL 的自身免疫反应。淋巴细胞起重要作用^[20]。以往的研究发现血浆载脂蛋白 B100 的总量与冠状动脉支架术后再狭窄程度相关^[21]。而我们的研究发现在冠状动脉严重狭窄患者中, 相对于正常人血浆载脂蛋白还没有增加时, 三种亚群白细胞内的载脂蛋白 B100 含量、载脂蛋白(a)阳性细胞比例已经明显增加, 提示细胞内载脂蛋白的改变在冠心病形成机制中可能起更大的作用。这可以抑制单核细胞内酸性脂肪酶的合成, 使得对血脂代谢的作用下降。也可以加重淋巴细胞的自身免疫反应。单核细胞和淋巴细胞在动脉粥样硬化病变处的聚集将更多的载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 和脂质成分带到了局部。而粒细胞吞噬和分解产生

更多的小分子脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 片断和载脂蛋白(a)片断,这些小分子物质具有更强的致病性,而在冠心病的发病中具有重要的意义。

正常的 LDL 经 LDL 受体途径被降解。而氧化型 LDL 由于结构改变主要经清道夫受体途径代谢^[22]。LDL 受体表达存在下调机制,而限制细胞对正常 LDL 的过度摄取,但清道夫受体表达不存在这样的机制,致使氧化型 LDL 在细胞内的大量蓄积,逐渐成为泡沫细胞^[23]。脂蛋白(a)由于分子含有载脂蛋白 B100,所以认为也是经 LDL 受体和清道夫受体途径代谢^[24]。细胞内载脂蛋白 B100、载脂蛋白(a)增多的原因在于其内外转运及分解代谢的失调。Itabe 等^[25]发现在体外鼠类巨噬细胞溶酶体内可沉积氧化的载脂蛋白 B100,这种现象也出现在人冠状动脉斑块处的泡沫细胞上,其原因可能主要与氧化载脂蛋白 B100 中的醛基使溶酶体蛋白水解酶失活有关^[26]。我们观察到严重冠状动脉狭窄患者白细胞各亚群均出现细胞内载脂蛋白(a)、载脂蛋白 B100 增多,这可能与以上氧化修饰的损伤机制有关,将有待于进一步的证实。

[参考文献]

- [1] Danesh J, DPhil, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2000, **102**: 1 082-085
- [2] 姜德谦, 文 丹, 方臻飞, 祁述善. 脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变严重程度程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (1): 58-60
- [3] Marcovina SM, Koschinsky ML. A critical evaluation of the role of Lp(a) in cardiovascular disease: can Lp(a) be useful in risk assessment[J]? *Semin Vasc Med*, 2002, **2** (3): 335-344
- [4] Ballantyne CM. Cholesterol, lipids, and statins[J]. *Tex Heart Inst J*, 2005, **32** (3): 378-379
- [5] Huxley R, Lewington S, Clarke R. Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials [J]. *Semin Vasc Med*, 2002, **2** (3): 315-323
- [6] Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis[J]. *Mayo Clin Proc*. 2005, **80** (2): 219-230
- [7] 夏舜英, 秦光明, 程 玲. 不同类型冠心病与脂蛋白及载脂蛋白异常[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (4): 329-332
- [8] Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, **417** (6890): 750-754
- [9] Reblin T, Meyer N, Labeur C, Henne-Bruns D, Beisiegel U. Extraction of lipoprotein(a), apo B, and apo E from fresh human arterial wall and atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 1995, **113** (2): 179-188
- [10] 汪晓松, 朱清於, 黄 进. 脂蛋白(a)在主动脉粥样硬化病变中的定位与定量研究[J]. *中华病理学杂志*, 1995, **24** (1): 4-7
- [11] Harpel P, Hermann A, Zhang X, Ostfeld I, Borth W. Lipoprotein(a), plasmin modulation, and atherogenesis[J]. *Thromb Haemost*, 1995, **74**: 382
- [12] Kagawa Y, Uchida E, Yokota H, Yamaguchi M, Taniyama H. Immunohistochemical localization of apolipoprotein B-100 (ApoB-100) and expression of glutathione peroxidase (GSH-PO) in canine atherosclerotic lesions[J]. *Vet Pathol*, 1998, **35** (3): 227-229
- [13] Shindo J, Ishibashi T, Kijima M, Nakazato K, Nagata K, Yokoyama K, et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein (a) in coronary atherectomy specimens in acute coronary syndromes[J]. *Coron Artery Dis*, 2001, **12** (7): 573-579
- [14] Edelstein C, Italia JA, Scanu AM. Polymorphonuclear cells isolated from human peripheral blood cleave lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) at multiple intertrigle sites via the enzyme elastase. Generation of mini-Lp(a) particles and apo(a) fragments[J]. *J Biol Chem*, 1997, **272** (17): 11 079-087
- [15] Edelstein C, Shapiro SD, Klezovitch O, Scanu AM. Macrophage metalloelastase, MMP-12, cleaves human apolipoprotein(a) in the linker region between kringles IV-4 and IV-5. Potential relevance to lipoprotein(a) biology[J]. *J Biol Chem*, 1999, **274** (15): 10 019-203
- [16] Lamanuzzi LB, Mtairagel M, Pepe G, Angles-Cano E. Neutrophils stimulated by apolipoprotein(a) generate fragments that are stronger inhibitors of plasmin formation than apo(a) [J]. *Thromb Haemost*, 2004, **92** (5): 1 066-075
- [17] Kang C, Durlach V, Soulat T, Fournier C, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) isoforms display differences in affinity for plasminogen-like binding to human mononuclear cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (10): 2 036-043
- [18] Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, Bared SM, Lingenhel A, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, **1642** (1-2): 25-31
- [19] Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 18 762-890
- [20] Hansson GK. Regulation of immune mechanisms in atherosclerosis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2001, **947**: 157-165
- [21] 徐 凯, 韩雅玲, 荆全民, 王守力, 马颖艳, 梁 波, 等. 他汀类药物减少冠心病患者支架术后狭窄的影响因素及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 607-609
- [22] Silverstein RL, Febbraio M. CD36 and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11**: 483-491
- [23] Huh HY, Pearce SF, Yesner LM, Schindler JL, Silverstein RL. Regulated expression of CD36 during monocyte to macrophage differentiation: potential role of CD36 in foam cell formation[J]. *Blood*, 1996, **87**: 2 020-028
- [24] Angraves KM, Kozarsky KF, Fallon JF, Harpel PC, Strickland DK. The atherogenic lipoprotein(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor[J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 2 170-181
- [25] Itabe H, Suzuki K, Tsukamoto Y, Komatsu R, Ueda M, Mori M, et al. Lysosomal accumulation of oxidized phosphatidylcholine-apolipoprotein B complex in macrophages: intracellular fate of oxidized low density lipoprotein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1487** (2-3): 233-245
- [26] Dhaliwal BS, Steinbrecher UP. Cholesterol delivered to macrophages by oxidized low density lipoprotein is sequestered in lysosomes and fails to efflux normally[J]. *J Lipid Res*, 2000, **41** (10): 1 658-665

(此文编辑 文玉珊)