

氧化型低密度脂蛋白与血栓形成

田庆印¹ 综述, 吴葆杰² 审校

(山东医科大学 1. 附属医院心内科, 2. 药理学教研室, 山东省济南市 250012)

[主题词] 脂蛋白, 低密度; 动脉粥样硬化; 血栓形成

[摘要] 氧化型低密度脂蛋白是致动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一, 可影响血管内皮细胞、白细胞、血小板的功能, 促进凝血过程而抑制纤溶系统活性。本文综述了氧化型低密度脂蛋白致血栓形成作用及其机制。

[中图分类号] R541.1

[文献标识码] A

在血栓形成的诸多因素中, 动脉粥样硬化是最主要的影响因素。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox- LDL) 是致动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一, 可造成血管内皮细胞损伤, 促进单核巨噬细胞在病变局部移行积聚, 促进血管平滑肌细胞增殖及向内皮下迁移, 吞噬大量脂质转变成泡沫细胞, 最后形成粥样斑块^[1]。ox- LDL 也可影响白细胞、血小板的功能, 促进凝血过程而抑制纤溶系统活性。因此, ox- LDL 可通过多种途径促进血栓形成。

1 氧化型低密度脂蛋白对血小板活化的作用

血小板在受到适宜刺激时可发生变形、聚集、释放颗粒等反应。近年来的研究表明, ox- LDL 可以直接影响血小板的一些功能。已证实, 在人类血小板表面, 存在着脂蛋白的特异性结合位点。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、ox- LDL 与这些位点结合后可激活血小板。LDL 可能通过刺激磷脂酶 A₂ 途径, 增强腺苷二磷酸酶和凝血酶诱导的血小板聚集作用, 并刺激释放反应。高浓度 LDL 可以在无需其他血小板激活因素存在的情况下直接引起血小板聚集, 这可能是通过 LDL 刺激磷脂酶 C 途径, 增高血小板内 Ca²⁺ 浓度, 活化蛋白激酶 C 而实现的。ox- LDL 的作用似乎比天然 LDL 更明显^[2]。此外, LDL 还能抑制腺苷酸环化酶的功能。ox- LDL 影响血小板的功能表现在三个方面: 血小板聚集增加^[3]。ox- LDL 与天然 LDL 对血小板的作用迥然不同。ox- LDL 可以直接引起血小板粘附、聚集, 而且 ox- LDL 可以显著增加阈下浓度的腺苷二磷酸酶和凝血酶诱导的血小板聚集效应。④血小板释放物质增加^[3~6]。有研究发现, 高脂血症者血小板释放 5- 羟色胺较正常健康者多, α 颗粒释放增强, 血小板第 4 因子和 β- 血小板球蛋白水平升高。ox- LDL 呈剂量依赖性促进血小板膜糖蛋白 CD62p、CD63 的表达。此外, ox- LDL 对花生四烯酸代谢、血栓素 A₂ 生成及降低膜流动性等方面均较天然- LDL 强。⑤血小板

寿命缩短。因此, 脂蛋白的氧化修饰在动脉粥样硬化发生及血栓形成中具有至关重要的意义。

临床研究表明, 动脉硬化和缺血性脑卒中患者 LDL 对血小板聚集均有明显的增强作用, 这种血小板聚集的增强和血浆 ox- LDL 水平呈明显正相关, 而和血浆 LDL 水平无相关性^[7]。上述患者 LDL 经体外氧化后, 对血小板聚集的促进作用比氧化前更为明显, 也表明 LDL 对血小板的激活主要是 ox- LDL 的作用。ox- LDL 可抑制内皮细胞和血小板一氧化氮合酶活性, 促进内皮细胞内皮素 mRNA 的表达, 并可以直接灭活一氧化氮^[8,9]。ox- LDL 在促进血小板聚集时血小板悬液一氧化氮含量明显降低, 提示 ox- LDL 致血小板聚集过程中血小板一氧化氮/内皮素系统亦起着十分重要的作用。ox- LDL 抑制一氧化氮合酶和灭活一氧化氮的机制尚不完全清楚, 可能与 LDL 氧化修饰后形成的脂质过氧化物, 如溶血磷脂酰胆碱的直接作用有关。维生素 E 等抗氧化剂能有效地阻止 LDL 氧化修饰和 ox- LDL 形成, 同时又提高一氧化氮水平。因此, 在缺血性心脑血管疾病防治中联合应用阿司匹林和维生素 E 可能会更有效地防止动脉粥样硬化和血栓的发生与发展。

血小板活化的细胞内信号机制十分复杂, Ca²⁺ 被公认为最重要的细胞内信号分子。一般认为, 激动剂引起的血小板内 Ca²⁺ 的反应受细胞内肌醇三磷酸的调控, 肌醇三磷酸可促使内贮钙释放, 胞浆内 Ca²⁺ 浓度升高并引起血小板变形、分泌和聚集。ox- LDL 可以显著抑制血小板膜 Ca- ATP 酶的活性^[10]。ox- LDL 中的溶血卵磷脂胆碱可呈浓度依赖性诱导兔洗涤血小板聚集和 5- 羟色胺释放, 并伴有 Ca²⁺ 和 pH 值的增加, 说明细胞内 Ca²⁺ 调节和 Na⁺ - H⁺ 交换是 ox- LDL 致血小板活化过程中两条重要的细胞内信号传导途径。杨丹等^[11]报道, 溶血卵磷脂胆碱致血小板胞内 Ca 值升高的浓度远小于致 pH 值升高的浓度, 说明溶血卵磷脂胆碱诱导的细胞内 Ca²⁺ 升高不依赖于胞浆碱化, Na⁺ - H⁺ 交换不是溶血卵磷脂胆碱诱导血小板活化的必经途径。这与腺苷二磷酸酶等某些弱激动剂诱导血小板活化的机理有所不同。

ox- LDL 对血小板的作用机理非常复杂, 可能通过与其他激动剂不同的途径活化血小板。蛋白质酪氨酸激酶 (protein tyrosin kinase, PTK) 是一组酶系, 催化三磷酸腺苷的 γ- 磷

[作者简介] 田庆印, 男, 1967 年 2 月出生, 硕士研究生, 山东医科大学附属医院心内科主治医师, 主要从事高血压、动脉粥样硬化性心血管疾病的发病机制及其防治研究。

酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上,使酚羟基磷酸化。血小板中含有多种蛋白质酪氨酸激酶。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 参与细胞信息跨膜传递,通过 Ca^{2+} 依赖或 Ca^{2+} 非依赖途径直接影响血管平滑肌收缩过程,并促进血小板聚集。几乎所有血小板激动剂均可激活 PKC。杨丹等^[11]观察到,蛋白质酪氨酸激酶抑制剂金雀异黄素和 PKC 抑制剂星形胞菌素能明显抑制溶血卵磷脂胆碱诱导的血小板聚集, Ca^{2+} 和 pH 值的增加,说明蛋白质酪氨酸激酶的激活不仅参与了血小板的聚集反应,而且对血小板内信号系统(包括内 Ca^{2+} 调节和 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 泵的激活)也有重要的调节作用,蛋白质酪氨酸激酶介导的血小板蛋白磷酸化是溶血卵磷脂胆碱激活血小板的一个重要机理。但星形胞菌素对较低浓度溶血卵磷脂胆碱诱导的血小板聚集, 5-羟色胺释放, Ca^{2+} 升高和 pH 值增加均有明显的抑制作用,而对高浓度的作用无显著影响,表明溶血卵磷脂胆碱低浓度时至少部分通过 PKC 的激活介导血小板的活化,高浓度时可能通过其他途径激活血小板^[12]。

2 氧化型低密度脂蛋白与凝血抗凝系统的关系

蛋白 C 是内皮细胞表面的一个重要的抗凝途径,但这一系统也无法幸免 ox-LDL 的影响。Wilson 等^[13]发现, ox-LDL 能显著地抑制蛋白 C 的活化。并且证实,随着 ox-LDL 刺激浓度的上升,蛋白 C 的活化受到越来越明显的抑制,而且这种抑制作用在不同来源的内皮细胞上的效率也明显不同,对清道夫受体的阻滞,并不影响 ox-LDL 的作用,表明这一受体并不参与 ox-LDL 抑制蛋白 C 活化的过程。与 ox-LDL 相反,天然 LDL 及高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 能提高蛋白 C 的活性。Weis 等^[14]发现,与天然 LDL 相比, ox-LDL 能有效地增强内皮细胞组织因子的表达。清道夫受体的阻滞只能部分阻断 ox-LDL 的作用,同时天然 LDL 与 HDL 也能部分阻断 ox-LDL 的作用。由此认为, ox-LDL 可能通过一种非特异性吸附于内皮细胞表面的方式来刺激组织因子的表达。与此相似, Lewis 等^[15]发现,即使修饰程度较低的仅有部分氧化的 LDL 也能有效地诱导内皮细胞组织因子的表达。组织因子与因子 VIIa 结合后,激活因子 IX 与因子 X 的能力增强,导致凝血酶的生成,从而促进动脉粥样硬化与血栓形成。

组织因子途径抑制物是近年来新发现的一个抗凝物质,在调节外源性凝血途径中起重要作用。 ox-LDL 呈浓度依赖性抑制培养的脐静脉内皮细胞组织因子途径抑制物蛋白质的表达^[16],还可以和 LDL 结合,结合后的组织因子途径抑制物结构改变,丧失了与组织因子的结合特性,因而失去了抗凝作用。这可能是高脂血症者凝血活性增高的又一机制。

3 氧化型低密度脂蛋白对纤溶系统的影响

极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、LDL、 ox-LDL 以及脂蛋白 (a) 对内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的调节

有着密切的关系。高甘油三酯血症患者纤溶酶活性明显降低,且随血清甘油三酯水平的变化而变化。胆固醇与纤溶酶原激活物抑制剂-1 之间存在正相关,与组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 水平呈负相关,组织型纤溶酶原激活剂释放量与甘油三酯无相关性。Tremoli 等^[17]采用培养的人脐静脉内皮细胞分别在含 LDL 和乙酰化 LDL 的培养基中培养,其内皮细胞合成 PAI 均增加,而组织型纤溶酶原激活剂和凝血酶原的合成无变化,表明 LDL 和乙酰化 LDL 可导致内皮细胞合成 PAI 增多。因而,高甘油三酯和胆固醇均能明显影响纤溶功能。 ox-LDL 具有增强内皮细胞分泌纤溶酶原激活物抑制剂-1 的作用^[18-20]。Latron 等^[19]发现, ox-LDL 对内皮细胞分泌纤溶酶原激活物抑制剂-1 的刺激呈剂量依赖性,放线菌素 D、亚胺环己酮能阻断这一作用,表明 ox-LDL 是通过增加蛋白质合成来增强内皮细胞的纤溶酶原激活物抑制剂-1 活性。相比之下,天然 LDL 没有刺激纤溶酶原激活物抑制剂-1 合成与分泌的能力。Tremoli 等^[17]则发现天然及乙酰化 LDL 通过一种不依赖载脂蛋白 B/E 受体的方式刺激内皮细胞选择性地增加纤溶酶原激活物抑制剂-1 的合成,随着 LDL 浓度的增加,内皮细胞所释放的纤溶酶原激活物抑制剂-1 也相应地增加,但乙酰化 LDL 刺激内皮细胞的能力比天然 LDL 强。

对 ox-LDL 的作用机制, Latron 等^[19]曾推测可能与清道夫受体有关,而 Tremoli 等^[17]则推测与细胞内磷酸肌醇、 Ca^{2+} 浓度,或两者浓度均发生改变有关。 ox-LDL 能有效地诱导内皮细胞内游离花生四烯酸的升高,同时伴有磷脂酰肌醇的降低,磷脂酶抑制剂能完全抑制 ox-LDL 诱导的三磷酸肌醇的降解、花生四烯酸的释放和纤溶酶原激活物抑制剂-1 的分泌,这一结果提示磷脂酶 A_2 水解细胞膜三磷酸肌醇可能是 ox-LDL 作用的机理。修饰 LDL 可能是与内皮细胞膜非特异性结合后,通过磷脂酶 A_2 途径使纤溶酶原激活物抑制剂-1 合成和释放。

体外实验表明,动脉壁的三种主要细胞成分——单核巨噬细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞均可使脂蛋白 (a) 发生氧化修饰^[21]。氧化型脂蛋白 (a) 也具有细胞毒性作用,可刺激肾近球细胞分泌肾素,激活肾素-血管紧张素系统,其作用为 ox-LDL 的 30 倍^[22],血管紧张素 E_2 又可刺激 LDL 发生氧化修饰。因此,血管局部肾素-血管紧张素系统激活也参与动脉粥样硬化的形成过程。此外,氧化型脂蛋白 (a) 较天然脂蛋白 (a) 能更有效地与 ^{125}I 标记的纤溶酶原竞争特有的细胞表面纤溶酶原受体,促进血栓形成。

4 氧化型低密度脂蛋白对血管内皮细胞功能的影响

血管内皮细胞对维持血管结构和功能的完整性具有重要的作用,除了作为屏障作用外,还参与凝血、炎症过程中白细胞的粘附、血管的紧张性、血管平滑肌细胞增殖等病理生理过程。血管的舒张功能很大程度上取决于内皮细胞一氧化氮的生成和释放。 ox-LDL 抑制一氧化氮的合成和生物

学作用,继而损伤舒血管特性,增加血管的紧张性^[23]。ox-LDL 影响一氧化氮舒血管功能与 ox-LDL 中溶血卵磷脂含量有关,其机制可能是 ox-LDL 影响内皮细胞蛋白激酶 C 的活性^[24]。此外,ox-LDL 中溶血卵磷脂可抑制内皮细胞的迁移。体外和体内实验均表明 ox-LDL 可损伤血管内皮细胞。LDL 的氧化产物如氧固醇、醛类化合物以及溶血卵磷脂,可刺激内皮细胞组织因子的释放,增强组织因子的表达,启动凝血过程^[14]。内皮细胞对蛋白 C 系统的抗凝途径有重要的调节作用,ox-LDL 抑制蛋白 C 的活化,其机制可能是受损的内皮细胞表面凝血酶调节蛋白的表达减少,因而形成凝血酶复合物减少,使蛋白 C 不能活化^[25]。因此,活化的因子Ⅲa 与因子Ⅳa 不易被灭活。HDL 及天然 LDL 不能抑制蛋白 C 活化,表明 LDL 的氧化修饰对其促凝作用是必需的。内皮细胞能合成纤溶酶原激活物抑制剂-1,这是内皮细胞一个重要的纤溶调节因素。LDL、VLDL 促进内皮细胞分泌纤溶酶原激活物抑制剂-1,而 ox-LDL 的作用比 LDL 要强的多。

5 氧化型低密度脂蛋白对白细胞的影响及其在血栓形成中的意义

泡沫细胞主要来源于单核巨噬细胞,是动脉粥样硬化病变最早出现的细胞成分。血液单核细胞粘附到血管内皮,继而迁移内皮下转变为巨噬细胞是泡沫细胞形成的重要步骤。经轻度氧化 LDL 处理过的内皮细胞可使生成单核巨噬细胞趋化因子显著增加,且呈明显的剂量效应,内皮细胞和单核细胞的结合量也显著增加。轻度氧化 LDL 及 ox-LDL 均可使单核细胞牢固地粘附于内皮细胞,这种白细胞与内皮细胞的相互作用在动脉粥样硬化病变的早期发生过程中具有重要意义。白细胞的粘附作用在动脉粥样硬化的各个阶段均起重要作用,白细胞对血管内皮损伤的第一步是它粘附于血管内皮细胞的增加,这种粘附作用的增加可招募更多的细胞参与,单核细胞可能是最主要的细胞,它表面的粘附受体 CD11b/CD18 复合体可受白三烯、胶原、5-羟色胺、肾上腺素、激肽、肿瘤坏死因子等物质刺激而在数分钟内上调,从而增加其在内皮细胞表面的粘附,继而增强单核细胞粘附性。

6 氧化型低密度脂蛋白对细胞生长因子、组织因子及前列腺素类物质代谢的影响

细胞生长因子、组织因子和其它一些化学物质能诱发和调节细胞修复、移行和细胞分裂以及调节脂质和蛋白质合成等,也参与血管舒缩及血液凝固的过程,因此对动脉粥样硬化斑块的生成具有促进或抑制作用。动脉粥样硬化病灶部位的巨噬细胞受 ox-LDL 作用而活化,释放多种细胞因子如白介素-1 和肿瘤坏死因子 α 等^[26]。白介素-1 和肿瘤坏死因子 α 可通过抑制内皮细胞合成凝血酶调节蛋白,破坏凝血抗凝血平衡,抑制内皮细胞的抗凝血机制。体外试验发现,肿瘤坏死因子 α 可降低凝血酶调节蛋白基因的转录和表达,降低调节蛋白的活性,使凝血酶不能与凝血酶调节蛋白有效结合,抑制具有抗凝作用的蛋白 C 的激活,从而抑制一条重

要的生理性抗凝血途径,促使血栓形成。此外,肿瘤坏死因子 α 尚可刺激组织因子的表达与产生,组织因子是外源性凝血途径的启动因子—凝血因子Ⅲ和Ⅴa的辅助因子,组织因子产生增多,有利于血栓形成。

前列环素在心肌缺血和梗死的病理生理方面起着重要的防护作用。前列环素直接作用于血管平滑肌或刺激内皮衍生血管舒张因子的释放,使冠状动脉血管舒张,改善心肌供血供氧。前列环素还可抑制血小板聚集,防止血栓形成。ox-LDL 可刺激内皮细胞分泌内皮素和血栓烷素的生成,抑制前列环素的合成以及灭活内皮衍生血管舒张因子,导致血管舒缩功能失调^[27]。ox-LDL 的这些作用均有助于血栓形成。

综上所述,在脂质及其代谢过程中,至少有三点是应该引起重视的:①脂质特别是 ox-LDL 在增加血小板对其激活因素的敏感性的同时,也降低了其对抑制剂的敏感性;②动脉粥样硬化血管内皮细胞的抗凝活性降低,而氧化修饰 LDL 可能在其中起了一定的作用;③流行病学研究所发现的与动脉粥样硬化发生有密切关系的一些脂质如 VLDL、修饰 LDL 等尤其是脂蛋白(a)已被证明同时也能抑制内皮细胞纤溶活性的表达。

参考文献

- [1] Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity [J]. *N Engl J Med*, 1989, **320**: 915- 924
- [2] Aviram M. LDL- platelet interaction under oxidative stress induces macrophage foam cell formation [J]. *Thromb Haemost*, 1995, **74**: 560- 564
- [3] Zhao B, Rickert CH, Filler TJ, et al. Adhesion of washed blood platelets in vitro is advanced, accelerated, and enlarged by oxidized low density lipoprotein [J]. *Am J Hematol*, 1995, **49**: 177- 182
- [4] Mahfouz MM, Kummerow FA. Oxysterols and TBARS are among the LDL oxidation products which enhance thromboxane A_2 synthesis by platelets [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 1998, **56**: 197- 217
- [5] Zhao B, Dierichs R, Harrach- Ruprecht B, et al. Oxidized LDL induces serotonin release from blood platelets [J]. *Am J Hematol*, 1995, **48**: 285- 287
- [6] Takahashi Y, Fuda H, Yanai H, et al. Significance of membrane glycoproteins in platelet interaction with oxidized low density lipoprotein [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1998, **24**: 251- 253
- [7] 许贻白, 王贤军, 诸金水, 等. 氧化型低密度脂蛋白和一氧化氮的相互作用及其在缺血性脑卒中发病中的作用 [J]. *中华神经科杂志*, 1999, **32** (1): 40- 42
- [8] Bruckdorfer KR, Naseem KM, Mohammadi B, et al. The influence of oxidized lipoproteins, oxidation products and antioxidants on the release of nitric oxide from the endothelium and the response of platelets to nitric oxide [J]. *Biofactors*, 1997, **6**: 191- 199
- [9] Liao JK, Shin WS, Lee WY, et al. Oxidized low- density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 319- 324
- [10] Zhao B, Dierichs R, Miller FN, et al. Oxidized low density

- lipoprotein inhibits platelet plasma membrane Ca^{2+} - ATPase [J]. *Cell Calcium*, 1996, **19**: 453- 458
- [11] 杨丹, 曾珊, 刘文兰, 等. 溶血性磷脂酰胆碱诱导血小板活化及蛋白质酪氨酸激酶和蛋白激酶C的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1999, **13** (1): 49- 52
- [12] Fyrnys B, Claus R, Wolf G, et al. Oxidized low density lipoprotein stimulates protein kinase C (PKC) activity and expression of PKC - isotypes via prostaglandin- H- synthase in P388D1 cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1997, **407**: 93- 98
- [13] Wilson BD, Pitas RE, Rodgers GM. Regulation of endothelial cell protein C activation by native and oxidized low density lipoprotein [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1992, **18**: 11- 17
- [14] Weis JR, Pitas RE, Wilson BD, et al. Oxidized low - density lipoprotein increases cultured human endothelial cell tissue factor activity and reduces protein C activation [J]. *FASEB J*, 1991, **5**: 2 459- 465
- [15] Lewis JC, Bennett- Cain AL, De Mars CS, et al. Procoagulant activity after exposure of monocyte- derived macrophages to minimally oxidized low density lipoprotein. Co- localization of tissue factor antigen and nascent fibrin fibers at the cell surface [J]. *Am J Pathol*, 1995, **147**: 1 029- 040
- [16] Sato N, Kokame K, Miyata T, et al. Lysophosphatidylcholine decreases the synthesis of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 1998, **79**: 217- 221
- [17] Tremoli E. Increased synthesis of plasminogen activator inhibitor- 1 synthesis by cultured human endothelial cells exposed to native and modified LDLs. An LDL receptor independent phenomenon [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**: 338- 346
- [18] Allison BA, Nilsson L, Karpe F, et al. Effects of native, triglyceride- enriched, and oxidatively modified LDL on plasminogen activator inhibitor- 1 expression in human endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 1 354- 360
- [19] Latron Y, Chautan M, Anfoso F, et al. Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor- 1 synthesis by endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 1 821- 829
- [20] Chautan M, Latron Y, Anfoso F, et al. Phosphatidylinositol turnover during stimulation of plasminogen activator inhibitor- 1 secretion induced by oxidized low density lipoproteins in human endothelial cells [J]. *J Lipid Res*, 1993, **34**: 101- 110
- [21] Calle J, Wanner C. Oxidized LDL and Lp(a). Preparation, modification, and analysis [J]. *Methods Mol Biol*, 1998, **108**: 119- 130
- [22] Kramer- Guth A, Greiber S, Pavenstadt H, et al. Interaction of native and oxidized lipoprotein (a) with human mesangial cells and matrix [J]. *Kidney Int*, 1996, **49**: 1 250- 261
- [23] Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins [J]. *J Clin Invest*, 1992, **89**: 10- 18
- [24] Li D, Yang B, Mehta JL. Ox- LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl- 2, and Fas [J]. *Am J Physiol*, 1998, **275**: H568- 576
- [25] Ishii H, Kizaki K, Horie S, et al. Oxidized low density lipoprotein reduces thrombomodulin transcription in cultured human endothelial cells through degradation of the lipoprotein in lysosomes [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 8 458- 465
- [26] Jovinge S, Ares MP, Kallin B, et al. Human monocytes/macrophages release TNF- alpha in response to Ox- LDL [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**: 1 573- 579
- [27] Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L- arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function [J]. *Circulation*, 1996, **93**: 1 740- 746
- (此文 1999- 12- 27 收到, 2000- 05- 15 修回)
- (此文编辑 文玉珊)