

脂质过氧化作用与动脉粥样硬化¹⁾

陈 媛 周 玫

(第一军医大学, 广州)

提 要

本文根据新近文献和作者工作, 从动脉粥样硬化患者和实验性动脉粥样硬化动物的抗氧化能力变化以及与动脉粥样硬化发生有关的某些环节的脂质过氧化损伤因素, 说明动脉粥样硬化的发生发展与脂质过氧化损伤有关。

高脂血症作为冠心病发生的主要危险因子已日益引起人们的注意。高脂血症与血浆脂质过氧化物 (LPO) 含量密切相联。脂质过氧化作用与动脉粥样硬化 (AS) 的发生发展相关的事实正在不断增加。

一、AS 患者和实验性 AS 动物机体抗脂质过氧化能力降低和受到脂质过氧化损伤 Vladimirov^[1] 报道了 AS 患者血浆 LPO 含量增加, Loeper^[2] 则进一步观察到高脂血症患者血浆 LPO 含量的增加与血浆胆固醇和甘油三酯含量的升高呈正相关, 伴有 AS 的高脂血症患者血浆 LPO 含量明显地较不伴有动脉损伤者为高, 其中又以最近有梗死者增加更为明显。

(5'GCAGACTTCTCCtC3'), 130 pmol dGTP, 82 pmol [α -³²P] dATP 和 3U 逆转录酶。缓冲液为 40mmol/L KCl、50mmol/L Tris·HCl (pH8.1)、2mmol/L 二硫苏糖醇和 5mmol/L MgCl₂。在 15℃ 反应 90 分钟。由于未反应的 dATP 要产生高背景, 可以通过 (α) 加入 2 倍体积 0.1mol/L Tris·HCl (pH8.7) 和 50U 小牛小肠碱性磷酸酶, 室温下孵育 20 分钟, 或 (b) 用 200 μ l 葡聚糖凝胶 (Sephadex) G-25 过柱分离纯化去除^[3]。

上文将寡聚核苷酸探针的设计、标记等作了简要的概述, 对此方面的实验工作具有一定的指导作用。至于某项具体工作, 则需根据实

我们对冠心病患者的研究^[3]说明, 不但血浆 LPO 含量升高, 而且硒谷胱甘肽过氧化物酶 (SeGSHP_x) 活性明显降低, 若以 SeGSHP_x/

表 1 冠心病患者血浆 LPO 含量和血浆、红细胞 SeGSHP_x 活性变化 ($\bar{x} \pm SE$)

分组	血 浆			红细胞
	LPO	SeGSHP _x ($\times 10^{-7}$)	SeGSHP _x / LPO ($\times 10^{-7}$)	SeGSHP _x
正常组	4.32 \pm 0.14	2.64 \pm 0.17	0.61 \pm 0.05	3.55 \pm 0.56
冠心病组	5.28 \pm 0.35*	1.45 \pm 0.20**	0.31 \pm 0.05**	4.53 \pm 0.27

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

1) 本文在 1988 年 4 月北京自由基生物学与自由基医学学术会议上报告。

际情况, 作具体的分析, 确定符合实际的方案。

致谢: 承蒙北京市肿瘤防治研究所邓国仁老师审阅, 谨此致谢!

参 考 文 献

- [1] Youssoufian, H. et al.: *Nature*, 1986, 324, 308.
- [2] Bos, J.L. et al.: *Nucleic Acids Res.*, 1984, 12, 9155.
- [3] Berent, S.L. et al.: *Biotechniques*, 1985, May/June, 209.
- [4] Agarwal, K.L. et al.: *J Biol Chem.*, 1981, 256, 1023.
- [5] Rabin, D. et al.: *Hum. Genet.*, 1987, 75, 120.
- [6] Zarbl, H. et al.: *Nature*, 1985, 315, 382.
- [7] Bos, J.L. et al.: *Blood*, 1987, 69, 1237.

[本文于 1988 年 4 月 14 日收到]

LPO 比值(反映机体抗氧化能力的参数)表示,降低更为明显(表 1)。同时还发现患者红细胞(RBC)自发性和叔丁基氢过氧化物诱导的溶血程度明显增加^[4]。

实验性 AS 动物血浆的 LPO 含量也增加^[5]。我们对实验性 AS 家兔的血浆、RBC、血小板的脂质过氧化速率和 SeGSHP_x 活性进行了为期 65 天的动态观察,同时对抗脂质过氧化

表 2 实验性 AS 家兔血浆 LPO 的相对含量和 RBC 相对溶血程度的变化 ($\bar{X} \pm SE$)

时间(天)	LPO	RBC 溶血%
0	100.00	100.00
15	123.52±20.68	179.97±19.26**
30	188.64±20.37*	145.66±13.98*
45	162.83±28.62*	214.50±25.99*
65	171.89±25.27*	378.20±70.20**

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 3 实验性 AS 家兔血浆、红细胞、血小板 SeGSHP_x 相对活性变化 ($\bar{X} \pm SE$)

时间(天)	SeGSHP _x		
	血浆	RBC	血小板
0	100.00	100.00	100.00
15	125.29±15.43	95.88±2.17	97.30±6.92
30	99.01±15.96	98.25±7.07*	84.35±5.42
45	77.43±12.18	67.25±5.69**	60.92±5.56**
65	64.96±6.44*	67.04±4.44**	59.40±12.22*

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

的中心器官肝脏和 AS 的靶器官主动脉和心肌的 LPO 含量和 SeGSHP_x 活性进行测定,进一步说明 AS 机体各组织受到脂质过氧化损伤和机体的抗氧化能力明显下降,两者都随实

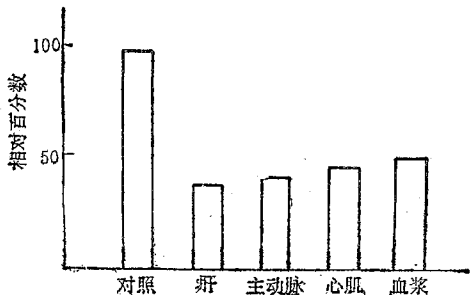


图 1 65 天后对照组和实验组家兔、肝、主动脉、心肌、血浆 SeGSHP_x/LPO 比值比较

验时间的延长而加重(表 2.3),至实验的 65 天,肝、主动脉、心肌和血浆的 SeGSHP_x/LPO 值分别降至(以对照组为 100) 38.17、41.53、44.66 和 50.96 (图 1)。

二、内皮细胞 (EC) 损伤在 AS 的发病机理中有着重要作用 AS 患者和实验动物血浆 LPO 含量升高,同时组织抗氧化能力明显降低,可以想像细胞长期暴露在 LPO 中完全可能导致 EC 的退行性变化和通透性改变,已观察到 As 早期内皮细胞膜的流动性降低。体内、外试验都说明 LPO 可以诱发 EC 损伤。

Yagi^[6] 给兔静脉注射过氧化亚油酸 24 小时后观察到(扫描电镜)主动脉 EC 表面有深的溃疡和广泛的剥脱,有很多空洞和细胞核脱落,某些部位内皮下纤维组织暴露,血小板粘着出现伪足。用透射电镜观察到 EC 肿胀而变型,内质网表面粗糙和含有膜性和无定型物,EC 基底膜破坏分解,内皮下间隙充满血浆液。作者还同时对视网膜、肝、肺和脾血管内皮进行比较研究,发现仅肺动脉内皮细胞表面有轻微的变化。作者根据注射亚油酸过氧化物增加血清 LPO 浓度,只是主动脉内膜发生明显的形态变化提出 LPO 引起的内膜损伤是人类 AS 发生中最早出现的变化。Peng 等^[7]观察到氧化胆固醇 (25-hydroxycholesterol 和 cholestane-3 β 、5 α 、6 β -triol) 一次注射后 24 小时引起主动脉内膜变化与实验性 AS 的变化相似,同时还观察到含有类脂和脂蛋白的液体在内皮下浸润和堆积,在受损的局部或邻近有很多血小板和一些微血栓。考虑到血浆中胆固醇大多与不饱和脂肪酸以酯的形式存在于脂蛋白中,不饱和脂肪酸的过氧化必然会引起胆固醇的过氧化。可以这样认为,体内的 LPO 对 EC 的损伤包含了氧化胆固醇的作用。

牛主动脉 EC 体外培养研究^[8]说明,兔高脂血清 (HS) 和低密度脂蛋白 (LDL) 可以使 EC LPO 含量明显增加,超氧化歧化酶 (SOD) 活性、膜流动性和前列腺环素 (PGI₂) 含量降低,以及 EC 胞浆中含有大量脂滴样结构。同时观察到,HS 浓度与 LPO 含量呈正相关,HS

和 LPO 两者都与 PGI_2 呈负相关。氧化胆固醇对培养的 EC 也有损伤作用^[7]。

三、泡沫细胞是 AS 斑块中最早出现的细胞成分 泡沫细胞来源于循环的单核细胞和平滑肌细胞。当 LDL 受到脂质过氧化作用的产物丙二醛 (MDA) 的修饰成为 MDA-LDL 后,能为细胞的清道夫受体所辨认、内饮,而形成泡沫细胞。这是近年来在泡沫细胞形成机理研究上的重大发展,也进一步说明脂质过氧化作用在 AS 发生发展中的作用。

LDL 受脂质过氧化作用的修饰,可以是由 LDL 中不饱和脂肪酸自氧化 (Autooxidation)^[9],即受空气中单线态氧的作用,如在分离 LDL 时用空气饱和的缓冲液进行透析时,可以使其 MDA 含量和光谱特性类似于老年色素的荧光强度增加,以及载脂蛋白 (Apo)B₁₀₀ 断裂,而且 ApoB₁₀₀ 断裂损伤的程度与 MDA 含量的增加相关,若用氮饱和的缓冲液透析或在缓冲液中加入水溶性或脂溶性抗氧化剂如 butylated hydroxytoluene (BHT) 和维生素 E(VE),上述变化就受到抑制。细胞培养试验发现^[9-11],内皮细胞和平滑肌细胞也能介导 LDL 进行脂质过氧化作用的修饰,认为它们都能产生超氧离子自由基 O_2^- ,平滑肌细胞可能是通过巯基化合物的氧化还原产生 O_2^- (如 $2\text{GSH} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$)。内皮细胞介导 LDL 修饰需要过渡金属铁或铜的存在。但对内皮细胞介导 LDL 修饰的进一步研究发现^[10] LDL 在培养基中不需要内皮细胞,仅补充 Cu^{2+} 也能诱导 LDL 修饰,修饰的程度随着温育时间的延长而明显。还发现提取 LDL 时在含有低浓度 EDTA (10 $\mu\text{mol/L}$) 的 PBS 中透析可以抑制 LDL 的自氧化。总之,不论细胞介导还是非细胞诱导(过渡金属、自氧化)修饰的 LDL 都有类似的理化性质、组成和生物学特性改变。考虑到正常机体中(未被提取前)的 LDL 中就可能存在着生理量的 LPO,以及提取时或提取后的 LDL 又易于自氧化,而过渡金属能催化 LPO 均裂和进一步引发脂质过氧化作用的链式支链反应加速新的 LPO

的产生,因此 Cu^{2+} 能诱导 LDL 修饰是完全可以理解的。

目前较一致认为^[9,10]脂质过氧化作用的修饰是起始于脂质过氧化作用的产物 MDA 对 LDL ApoB₁₀₀ 上的赖氨酸残基交链,由此改变了 ApoB₁₀₀ 的构象,而为巨噬细胞膜上的清道夫受体所识别,内饮。该受体不同于 LDL 受体,其不受细胞内胆固醇含量的反馈调节,因此易于导致泡沫细胞的形成。用 MDA 直接处理 LDL,当 LDL 中 ApoB₁₀₀ 上的赖氨酸残基的 30% 以上受到 MDA 作用,这样的 LDL 受体即能被巨噬细胞的清道夫受体所识别^[9],当 5% 的赖氨酸残基受到 MDA 作用的 LDL 就难以被纤维母细胞的 LDL 受体辨认,以及氧化后电泳移动度相对值(与牛血清白蛋白比较)大于 0.55 的 LDL,被巨噬细胞清道夫受体的摄取量就增加,且随着氧化程度的增加被巨噬细胞降解的程度也随之增加^[10],由人 AS 斑块中分离出的 LDL 样物质也证实具有 MDA-LDL 的性质,包括能被巨噬细胞的清道夫受体所识别摄取以及 ApoB₁₀₀ 的断裂等。值得提出的单核细胞和巨噬细胞本身就能通过呼吸爆发对 LDL 进行脂质过氧化修饰^[9]。

Aviram^[12] 还报道了血小板对 LDL 的修饰作用。正常 LDL 加或不加血小板 37℃ 温育 2 小时,加血小板的 LDL (PL-LDL) 与未加血小板的 LDL 相比,PL-LDL 的蛋白、胆固醇和胆固醇酯含量都降低。同时 PL-LDL 还可以增加血小板聚集以及 PL-LDL 与巨噬细胞温育可使巨噬细胞内的总胆固醇和酯化胆固醇含量增加。

四、血小板在动脉壁上聚集被认为是有助于 AS 的发生发展 血清 LPO 含量升高引起 AS 的可能机制之一是增加血小板的聚集。注射脂肪酸可促使血小板聚集,注射大量不饱和脂肪酸特别是花生四烯酸能形成微血栓引起动物死亡。而花生四烯酸过氧化物引起血小板聚集更为严重,这与脂质过氧化物改变了血小板膜的流动性有关。血小板在同时受损的内皮细胞上的聚集和粘着通过对内皮细胞的进一步损

伤和平滑肌细胞增生(释放生长因子)引发 AS。实验性 AS 家兔的血小板 SeGSHP_x 活性明显降低以及脂氢过氧化物和氧化胆固醇静脉注射导致的主动脉 EC 损伤常伴有血小板粘着^[6]和微血栓^[7]都支持这一看法。

体外实验说明人血小板与能生成 O_2^- 的黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶系统温育,能促使血小板聚集和 5-羟色胺 (5HT) 释放,聚集的程度和 5HT 的释放量与温育的时间和酶的浓度有依赖性,而且这些变化可以被 SOD 抑制^[13]。

Frank 等^[14]提到血小板聚集和变形时能释放 O_2^- ,使已受损的 EC 受到附加的 O_2^- 损伤。

以上事实说明 LPO 可以引起血小板膜的损伤,促使血小板在受损的主动脉 EC 和内膜表面聚集粘着,另一方面血小板聚集变形可以释放 O_2^- 加重内膜损伤。这也解释了前面提到的血小板可以对 LDL 进行修饰^[12]。

五、血小板合成的血栓素 TXA_2 和 EC 合成的前列腺环素 PGI_2 这一对作用相反物质的相对含量影响着 AS 发生发展 TXA_2 是强的促血小板聚集和动脉痉挛原, PGI_2 是强的抗血小板聚集物和血管扩张剂, $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 平衡控制着血小板和血管的相互作用。冠心病患者血浆 PGI_2 含量降低和 TXA_2 含量升高, $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 比值明显下降^[15]。 PGI_2 及其类似物对 AS 患者的临床应用有较明显的疗效^[16]。对实验性 AS 家兔的研究^[17]发现血浆 PGI_2 含量明显降低, TXA_2 含量明显升高,主动脉

PGI_2 含量降低以及花生四烯酸 (AA) 对主动脉诱导的前列腺素转换也呈现类似血浆样的变化,同时还发现血浆和动脉壁 LPO 含量升高以及这种升高与低 PGI_2 含量呈明显的负相关,与高 TXA_2 含量呈明显的正相关。

体外实验已证实 15 HPAA 能抑制主动脉 PGI_2 的合成,不但 15 HPAA,而且 15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (15HPETE)、13-hydroperoxylinoleic acid (13HPLA) 等以及血清 LDL 都能抑制 PGI_2 的合成^[18]。 LDL 的抑制作用是由于 LDL 中的 LPO, LDL 中的 LPO 大部分是由于制备时不饱和脂肪酸的自氧化产生的,制备时即使加有抗氧化剂也能使 LPO 含量有所增加。

现在已知, LPO 调节着前列腺素的合成,不论是非酶性(自由基引发的脂质过氧化作用)生成的 LPO,还是酶性(环氧合酶 cyclooxygenase 和脂加氧酶 Lipoyxygenase)生成的 PGG、15HPETE 和 5HPETE 等,它们都可成为环氧合酶的激活剂^[19] (图 2)。前列腺素 H 合成酶 (prostaglandin H synthase, PGHS) 有环氧合酶和过氧化物酶 (peroxidase) 活性, PGHS-cyclooxygenase 需要 LPO 激活,而同时存在的 PGHS-peroxidase 则能分解 LPO,但因为激活环氧合酶所需的 LPO 浓度很低约比过氧化物酶的米氏常数还要小二个数量级,即能激活环氧合酶的 LPO 浓度小到不能被过氧化物酶去除。由于前列腺环素合成酶 (PGI_2S) 对 LPO 特别敏感,即使在这样低的浓度也足以使 PGI_2S 受到抑制。由于 TXA_2 合成酶对 LPO 有很大的抗力,这样的浓度对 TXA_2 的合成没有影响,由此可见 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的比值是受组织细胞中的 LPO 来调节的。这也解释了前面提到的 AS 家兔血浆和主动脉壁 LPO 含量的升高所以与 PGI_2 含量的降低呈负相关,与 TXA_2 含量的升高呈正相关。

六、中性粒细胞在 AS 的发生发展中也起着一定的作用 中性粒细胞的特点是在颗粒性和非颗粒性激活剂的作用下发生呼吸爆发产生 O_2^- ,较长时间难以解释慢性血液透析患者 AS

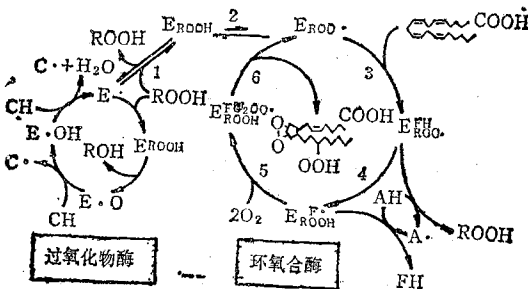


图 2 PGHS 的催化机制^[19]

ROOH: 脂氢过氧化物; FH: 花生四烯酸; AH: 自由基清除剂; CH: 过氧化物酶的共基质

的发生率增加。现在已知,血液透析可以激活补体,形成 C_{5a} 促使中性粒细胞与血管内皮粘着和沿着血管壁细胞相互聚集,在粘着和聚集的过程中中性粒细胞发生呼吸爆发^[20]。最近观察到一例伴有脚趾坏疽和腹主动脉溃疡的严重 AS 患者的坏疽足趾的微血管中不是胆固醇栓子而是血管内外充满中性粒细胞^[20]。已证明,高纯度的胆固醇结晶和由 AS 患者主动脉瘤取得的粉瘤类脂,在有免疫球蛋白存在时能激活血浆补体。推测动脉粥样斑块的溃疡面的胆固醇结晶,可以通过激活补体吸引中性粒细胞粘着在溃疡斑块的附近,造成新的 EC 损伤。这一设想得到体外实验的支持,经胆固醇激活的血浆能促使中性粒细胞对培养的 EC 引起损伤。还进一步发现, C_{5a} 促使中性粒细胞的粘着和聚集是通过白三烯 B_4 (LTB_4) 的作用; PGI_2 不但对血小板而且对中性粒细胞与 EC 的粘着和聚集也有抑制作用;血小板聚集时释放的 5HT 可以起放大 LTB_4 的作用。值得提出的是, LTB_4 是脂加氧酶催化 AA 代谢的产物,与环加氧酶一样脂加氧酶也受 LPO 的调节^[19]。Vladimirov^[1] 曾提到,受到脂质过氧化作用修饰的 LDL 的 $ApoB_{100}$ 的构象发生改变,在 LDL 的表面可能出现新的决定簇,可能使患者的血中形成自身免疫脂蛋白复合物,使脂蛋白的过氧化与自身免疫作用在 AS 的发生上相关联。联系到 AS 发生的免疫性血管损伤机制,似乎完全有可能以免疫复合物激活中性粒细胞呼吸爆发时 EC 的损伤来解释。

七、心肌梗塞进一步受到自由基脂质过氧化损伤 冠心病患者冠状动脉自发性栓塞可引起局部缺血和心肌梗塞,经临床治疗再通时可以加重梗塞区心肌的损伤。通过离体和联体心肌缺血再灌流研究,证实这种损伤与自由基脂质过氧化有关,表现在缺血再灌流后,灌流液中梗塞心肌 MDA 含量增加,梗塞区心肌 SeGSHP_x 活性降低,灌流液中加入自由基的清除剂、抗氧化剂或抗氧化酶对上述变化和生理机能的改变有缓解作用。自由基的产生不但是通过黄嘌呤氧化酶的催化作用、白细胞呼吸爆

发,而且还有呼吸链等的贡献。 Rao 等^[21]用顺磁共振仪直接测定联体心脏冠状动脉左前降枝

表 4 不同年龄大鼠血浆 SeGSHP_x/LPO 比值比较

年龄 (月)	SeGSHP _x /LPO $\times 10^{-2}$
3	9.18 \pm 0.85
13	5.45 \pm 0.37*
23	3.99 \pm 0.53* Δ

* Δ $P<0.05$ * 为 13 月龄组与 3 月龄组相比, 23 月龄组与 13 月龄组相比; Δ 为 23 月龄组与 3 月龄组相比

结扎前后心脏静脉血以及缺血期缺血区和非缺血区的正常区心肌的自由基量,发现缺血期静脉血和缺血区心肌的自由基量都明显增加,并且

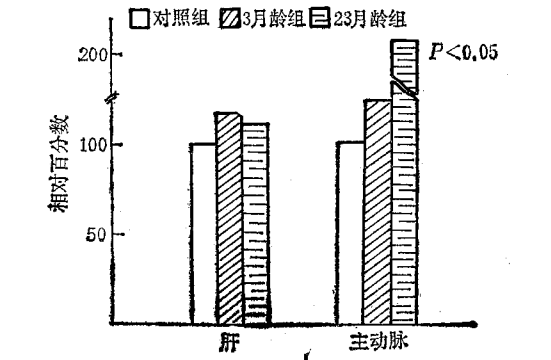


图 3 不同年龄大鼠注射叔丁基氢过氧化物后肝脏和主动脉 LPO 含量比较

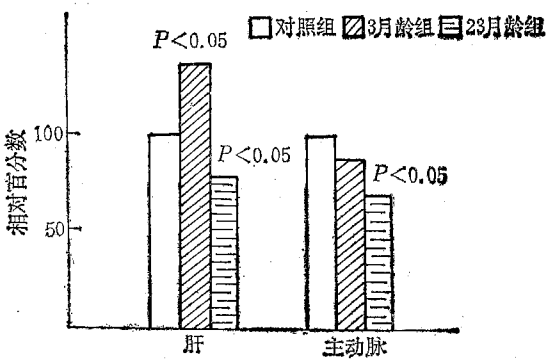


图 4 不同年龄大鼠注射叔丁基氢过氧化物后肝脏和主动脉 SeGSHP_x 活性比较

证实有脂过氧基 $LOO\cdot$ 和有机自由基存在。 Zweier 等^[22]最近也检测到离体正常心肌存在有三个信号,分别为单电子在碳原子上的半醌,单电子在氧原子上的烷过氧基或超氧化物自由基以及单电子在氮原子上的氮自由基,缺 O_2 10 秒

钟后碳自由基有所降低,氧和氮自由基则有所增加。再灌注后上述自由基都明显增加,高峰分别在灌注后的30秒钟(碳自由基)和10秒钟(氧、氮自由基),以氧自由基的增加最为明显,最高可达原来量的6倍多,氮自由基次之最高达原来的2倍多。

八、AS与衰老在脂质过氧化机理上有一定的相关性 动脉粥样硬化属老年性疾病,是在衰老的基础上发生的一种疾病。人血浆LPO含量随龄而增加^[6],血浆和RBC SeGSHP_x活性随龄而降低。我们对大鼠血浆、RBC LPO含量和SeGSHP_x活性的测定也观察到同样的规律(表4),以及肝脏、主动脉和心肌也呈现类似的变化。经动物静脉注射叔丁基氢过氧化物观察机体对LPO应激的反应能力,也表明老年大鼠的抗氧化能力明显降低(图3.4)。这为老年性疾病包括AS的发生创造了条件。老年机体组织LPO含量和SeGSHP_x活性变化的谱型与冠心病患者和实验性AS家兔的变化相一致,说明AS的发生发展与衰老过程在脂质过氧化机理上是相关的,以及AS的发生发展可能与机体受到脂质过氧化损伤有关。

综上所述对AS患者和实验性AS动物的观察和与AS发生的有关环节的研究,揭示了自由基、脂质过氧化损伤的可能性。当然脂质过氧化损伤不可能也决不是AS发生的唯一因素。但从现有的资料看AS的发生发展确与脂质过氧化有关。进一步从自由基生物学和自由基医学的角度深入研究,必将有助于AS发生机理的阐明和为AS的防治开辟新的途径。

参 考 文 献

- [1] Vladimirov, Y. A.: *Free radicals, aging and degeneration disease* (ed by Johnson JE) Alan Rliss, New York, 1986, 141—195.
- [2] Loeper, J. et al.: *IRCS Med. Sci. Res.*, 1983, **11**, 1034.
- [3] 陈 璠等:《中华医学杂志》,1987,**67**(7),402。
- [4] 周 孜等:《中国循环杂志》,1987,**8**(4),488。
- [5] Smith, T. et al.: *Atherosclerosis*, 1985, **57**, 119.
- [6] Yagi, K.: *Lipid Peroxides in biology and medicine* (ed. by Yagi, K.) Academic Press, New York, 1982, 223—242.
- [7] Peng, S-K. et al.: *Atherosclerosis*, 1985, **54**, 121.
- [8] 中华医学杂志编委会:《中华医学杂志》,1987,**67**(12), 641。
- [9] Heinecke, J. W.: *Free radical biology and Medicine*. 1987, **3**, 65.
- [10] Steinbrecher, U. P. et al.: *Arteriosclerosis*, 1987, **7**, 135.
- [11] Davies, P.: *Lab. Invest.*, 1986, **55**(1), 5.
- [12] Aviram, M.: *Clin. Biochem.*, 1987, **20**, 91.
- [13] Handin, R. I.: *J. clin Invest.*, 1977, **59**, 959.
- [14] Frank, L. et al.: *Am. J. Med.*, 1980, **69**, 117.
- [15] 高树伟等:《全国冠心病会议论文汇编》南京 1986,12—13。
- [16] Saunders, R. N.: *Atherosclerosis review* (ed. by Hegyeli, R. T.) Raven Press, New York, 1985, Vol. **13**, 45—52.
- [17] 汪健等:《中华医学杂志》1987,**67**(5),276。
- [18] Henriksson, P. et al.: *Thrombosis research*, 1985, **38**, 195.
- [19] Lands, W. E. M. et al.: *Free radicals in biology*, (ed. by Pryor, W. A.), Academic Press, New York, 1984, Vol. **VI**, 39—61.
- [20] Jacob, H. S.: *Atherosclerosis review* (ed. by Hegyeli, R. T.) Raven Press, New York, 1985, Vol. **13**, 53—66.
- [21] Roa, P. S. et al.: *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1983, **15**, 713.
- [22] Zweier, J. L. et al.: *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 1404.

[本文于1988年1月18日收到]