

氧糖剥夺条件下脑血管内皮细胞对氧化型低密度脂蛋白损伤的易感性及机制研究*

陈璿璵¹ 彭小平² 付龙生¹ 吕燕妮¹

[摘要] **目的:**观察缺氧缺糖性损伤条件下,血管内皮细胞对氧化型低密度脂蛋白刺激易感性的考察,以及下游氧化应激信号通路的调控机制。**方法:**将细胞分为正常对照组、氧糖剥夺(OGD)组 6 h、100 $\mu\text{g/ml}$ 氧化型低密度脂蛋白 ox-LDL 处理 24 h 组(ox-LDL 组)、OGD 6 h+100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL 刺激 24 h 组(OGD+ox-LDL 组),分别处理分离的大鼠脑血管内皮细胞(RBECs)。Western blot 检测脑血管内皮细胞小凹蛋白 1(Cav-1)、凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体(LOX-1)变化,及考察下游氧化应激 MAPK 信号通路和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)。免疫荧光检测 RBECs 中 Dil 细胞膜荧光标记的 ox-LDL(Dil-ox-LDL)荧光强度的变化。比色法和 ELISA 法检测炎症因子即一氧化氮(NO)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达。**结果:**ox-LDL 刺激可对增加 LOX-1 表达和 RBECs 的 Dil-ox-LDL 荧光强度,并同时降低 Cav-1 表达。OGD 组 LOX-1 表达和 Dil-ox-LDL 荧光强度相较于正常对照组无明显增加,然而 Cav-1 表达有所降低,然而在 OGD+ox-LDL 组 LOX-1 表达和 Dil-ox-LDL 荧光强度增加,且相较于 ox-LDL 组,有显著性差异。另外,除正常对照组外,各组 RBECs 均观察到 MAPK 信号通路中 p38、ERK1/2、JNK 氧化应激通路激活和 NO、IL- 1β 、TNF- α 炎症因子释放增加,并且 OGD+ox-LDL 组相较于 OGD 组、ox-LDL 组均有显著性差异。**结论:**RBECs 在 OGD 和 ox-LDL 共同刺激条件下,对 ox-LDL 的刺激具有易感性,可在增加细胞内 Dil-ox-LDL 荧光强度,并且诱导下游氧化应激反应,机制可能与 Cav-1 调控氧化应激反应相关,本研究可为以 OGD 细胞模型为代表的缺血性脑卒中等疾病相关脂质代谢研究提供科学根据。

[关键词] 脑缺血;氧糖剥夺;脑血管内皮细胞;ox-LDL;小凹蛋白 1;易感性

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.11.021

[中图分类号] R743.31 **[文献标志码]** A

Susceptibility and mechanism of brain microvascular endothelial cells injury with ox-LDL stimulation under oxygen-glucose deprivation condition

CHEN Xuanying¹ PENG Xiaoping² FU Longsheng¹ LV Yanni¹

(¹Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330046, China;²Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: LV Yanni, E-mail: lvyanni@126.com

Abstract **Objective:** To investigate the susceptibility of brain microvascular endothelial cells injury with ox-LDL stimulation under oxygen-glucose deprivation condition, and the regulating mechanism of downstream oxidative stress signaling pathway. **Method:** The brain microvascular endothelial cells were divided into control group, OGD (Oxygen-glucose deprivation) 6 h treatment group, 100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL (oxidatively modified low density lipoprotein) 24 h treatment group. OGD 6 h+100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL 24 h treatment group were separately subjected to deal with vascular endothelial cells. Western blot was applied to detect Cav-1 and LOX-1 changes, oxidative stress MAPK signaling pathway and eNOS expression in brain microvascular endothelial cells. Immunohistochemistry was used to detect the intensity of Dil-ox-LDL fluorescence changes in RBECs. Chemocolorimetry and ELISA method were applied to investigate the release of NO, IL- 1β and TNF- α inflammatory cytokines. **Result:** ox-LDL could stimulate the increased expression of LOX-1 and the enhanced fluorescence intensity of Dil-ox-LDL in RBECs, and downregulated the expression of Cav-1. The expression of LOX-1 and Dil-ox-LDL in RBECs under OGD condition had no significant increase compared with control group, however, with the decreasing expression of Cav-1. Meanwhile, under the coupling stimulation of both OGD and ox-LDL, the expression of LOX-1 and ox-LDL got both increasing, and had significant difference compared with ox-LDL group. Also, except for the con-

* 基金项目:江西省教育厅科学技术研究青年项目(No: GJJ160238);江西省科技厅青年基金一般项目(No: 20171BAB215021)

¹南昌大学第一附属医院药学部(南昌,330006)

²南昌大学第一附属医院心血管科

通信作者:吕燕妮,E-mail: lvyanni@126.com

trol group, p38, ERK1/2 and JNK in oxidative stress MAPK signaling pathway and NO, IL-1 β and TNF- α inflammatory cytokines were activated in all the groups, while the activated indexes in LOX-1 and ox-LDL group had significant difference compared with ox-LDL group. **Conclusion:** Vascular endothelial cells had the susceptibility to ox-LDL stimulation under OGD+ox-LDL condition, with the enhanced fluorescence intensity in RBECs, and the activation of related oxidative stress responses, while had the relationship with the oxidative stress response regulated with Cav-1. This study could provide the scientific basis for the representative diseases research in related lipid metabolism in OGD condition model.

Key words brain ischemia; oxygen-glucose deprivation; brain vascular endothelial cells; ox- low density lipoprotein; caveolin-1; susceptibility

血管内皮细胞是通常衬于心、血管和淋巴管内表面单层扁平上皮,形成血管的内壁,不仅具有吞噬异物、细菌、坏死和衰老的组织,还参与机体免疫功能。近年来,血管内皮细胞小凹结构的研究成为热点,小凹结构是血管内皮细胞膜上的一种特殊囊泡状凹陷结构,小凹蛋白 1(caveolin-1, Cav-1)是形成血管内皮细胞膜小凹结构的主要分子基础,其还可对细胞外的信号分子的识别、传导起到介导作用。有文献报道,人脐静脉内皮细胞中 Cav-1 可介导内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的激活,可能与 Cav-1 影响 eNOS 质膜定位及上调钙感受器作用机制有关^[1],更重要的是 Cav-1 在血管内皮细胞中主要参与了低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和氧化型低密度脂蛋白(oxidatively modified low density lipoprotein, ox-LDL)摄取和胞吞等促动脉粥样硬化作用^[2],因而血管内皮细胞中小凹结构对于脂质代谢和相关氧化应激的调控具有重要意义。脑缺血是公认的致脑血管内皮细胞(brain vascular endothelial cells, RBECs)损伤和病变的危险因素,尤其是缺血性脑卒中后所致的血脑屏障紧密连接损伤,则是对脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells)构成紧密连接的损伤^[3]。现有临床溶栓、抗血小板、改善循环等以恢复血流再通为基础的治療手段时,会再次加重 RBECs 损伤,致炎症因子和神经毒性物质进入血脑屏障,引起神经炎症反应^[4]。《中国脑血管病一级预防指南 2015》^[5]和《中国缺血性脑卒中血脂管理指南》^[6]提到血脂异常与缺血性脑卒中发生率之间存在明显相关性,并建议高危患者将 LDL 降至 1.8 mmol/L 以下,可降低脑卒中患者早期神经功能缺损发生率。然而缺血性脑卒中条件下是否一定会发生脂质异常尚不明确,相关拟疾病条件下血管内皮脂质代谢机制如何仍需探索。在本研究中,笔者在细胞模型上进行氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)模型^[7],以模拟脑缺血条件,并考察在拟脑缺血条件下,血管内皮细胞脂质代谢异常的机制,探索其在脑血管病变相关疾病中变化规律。

1 材料与方法

1.1 实验动物、试剂及仪器

清洁级 7~10 d 龄 SD 大鼠,来自扬州大学比较医学中心。DMEM 培养基及无糖 DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司,胎牛血清购自美国 Hyclone 公司,其他细胞培养物购自于 Gibco 公司。Cav-1、LOX-1、p38、ERK1/2、JNK、eNOS、 β -actin 抗体和 HRP 二抗购自于 CST 公司(Cell Signaling Technology 公司,美国)。ox-LDL 和 DiI 标记 ox-LDL(human DiI-Ox-LDL)广州奕源生物科技有限公司。大鼠炎症因子[一氧化氮(NO)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,其余试剂为国产分析纯。

1.2 RBECs 分离和培养条件

大鼠 RBECs 的分离鉴定参考文献^[8],本研究一切实验步骤和实验过程均符合南昌大学第一附属医院伦理委员会要求。SD 大鼠颈椎脱臼处死后浸泡于 75%乙醇中消毒,5 min 后断头取全脑在冷 D-Hanks 液的培养皿中去除小脑、海马等结构,经 D-Hanks 液漂洗碾碎和离心后取上层细胞,即 RBECs。RBECs 以 1×10^5 细胞/ml 在 10%胎牛血清的 DME 培养基中,在 37℃、5%二氧化碳饱和湿度的培养箱中培养。

1.3 OGD 培养条件、ox-LDL 刺激条件和培养分组

OGD 模型的构建参考文献^[9],OGD 培养液条件为无糖 DMEM 培养基,37℃、5%二氧化碳、94%氮气和 1%氧气饱和湿度的培养箱, RBECs 在 OGD 条件中培养 6 h 制作模型。ox-LDL 刺激条件为, 1×10^5 细胞/ml RBECs 中加入 100 μ g/ml ox-LDL 刺激 24 h^[10]。RBECs 分为 4 组:正常对照组、OGD 组、ox-LDL 组、OGD+ox-LDL 组。正常对照组:RBECs 在含 10%胎牛血清的 DMEM,在 37℃、5%二氧化碳饱和湿度的培养箱中培养;OGD 组:OGD 6 h;ox-LDL 组:100 μ g/ml ox-LDL 刺激 24 h;OGD+ox-LDL 组:OGD 6 h 后,再加入 100 μ g/ml ox-LDL 刺激 24 h;每组培养数均为 9 个培养皿。

1.4 Dil-ox-LDL 荧光染色

各组 1×10^5 细胞/ml RBECs 中加入 $20 \mu\text{g/ml}$ Dil 细胞膜荧光标记的 ox-LDL(Dil-ox-LDL) 荧光染料,在 37°C 、5% 二氧化碳饱和湿度的培养箱中培养中孵育 3 h。孵育后细胞用 PBS 清洗 3 次,在倒置荧光显微镜下观察 Dil-ox-LDL 荧光染色强度,每组培养数为 9 个培养皿。

1.5 Western blot 蛋白印迹法

提取各组细胞总蛋白,BCA 定量蛋白质量为 $40 \mu\text{g}$ 上样。采用 12% 十二烷基硫酸钠(SDS)聚丙烯酰胺凝胶电泳,采用 anti-Cav-1、LOX-1、p38、ERK1/2、JNK、eNOS、 β -actin(1 : 1 000 稀释比例,美国 CST 公司 4°C 过夜,用适当的辣根过氧化物酶抗体孵育 50 min。并使用 BioRad 生物图像系统捕获图像并进行分析。

1.6 ELISA 检测 TNF- α 、IL-1 β 水平及比色法测定 NO 水平

将各组细胞提取总蛋白,在 4°C 离心 3 000 r/min,5 min,并按照试剂说明书加入相应试剂,并在 450 nm 波长测定吸光度值,进行 TNF- α 、IL-1 β 含量测定,或采用化学比色法,按照试剂说明书方

法检测 NO。

1.7 统计学处理

所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于 2 组间的比较用 t 检验,当 3 组或 3 组以上比较时用单因素方差分析 ANOVA 方法或非配对 t 检验对数据进行统计学分析,显著性检验水平为 $P < 0.05$ 。

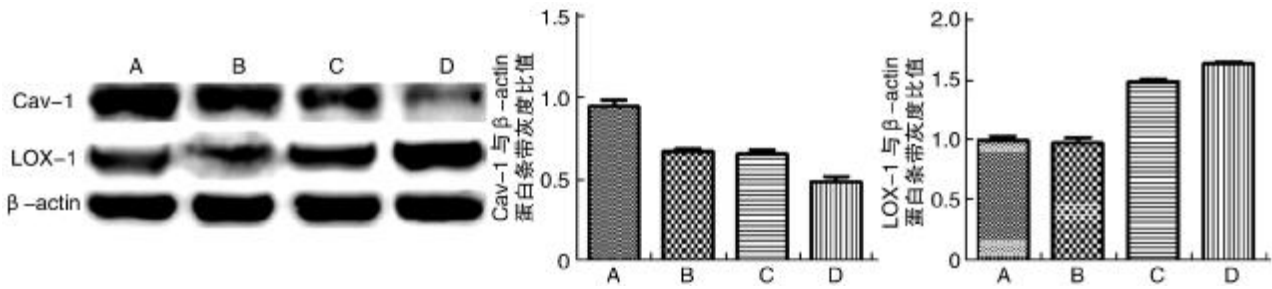
2 结果

2.1 各组 Cav-1 及 LOX-1 水平的比较

与正常对照组相比,OGD 组、ox-LDL 组中 Cav-1 表达明显下降,而 LOX-1 仅在 ox-LDL 组中明显升高($P < 0.01$),且 OGD+ox-LDL 组 Cav-1 表达也明显下降,LOX-1 显著升高,且相较于 ox-LDL 组 Cav-1 下降和 LOX-1 升高更为明显,具有显著性差异($P < 0.05$,图 1)。

2.2 各组 RBECs 的 Dil-ox-LDL 荧光染色的变化

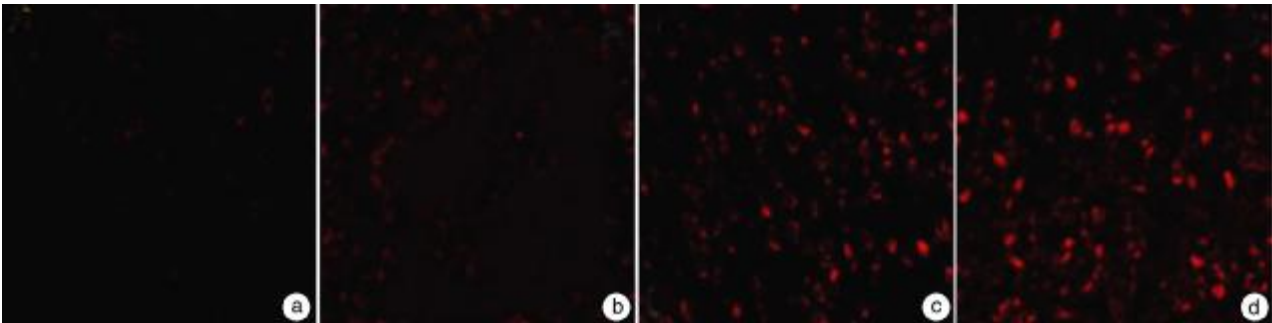
与正常对照组相比,ox-LDL 荧光强度在 OGD 组中无明显表达,然而在 ox-LDL 组中荧光强度明显升高,且同样在 OGD+ox-LDL 组中有明显荧光表达,且与 ox-LDL 组相比荧光强度更明显。见图 2。



A: 正常对照组;B: OGD 组;C: ox-LDL 组;D: OGD+ox-LDL 组。

图 1 各组 Cav-1 和 LOX-1 表达水平的比较

Figure 1 Cav-1 and LOX-1



A: 正常对照组;B: OGD 组;C: ox-LDL 组;D: OGD+ox-LDL 组。

图 2 各组 RBECs 中 Dil-ox-LDL 荧光强度的比较

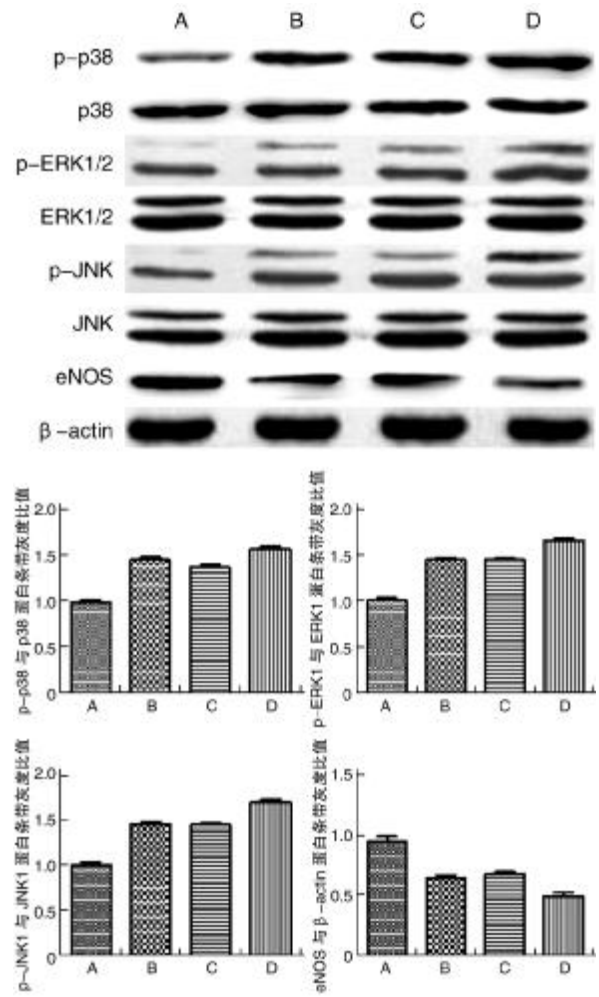
Figure 2 Dil-ox-LDL in RBECs

2.3 各组 RBECs 氧化应激信号通路的影响

与正常对照组相比,OGD 组、ox-LDL 组和

OGD+ox-LDL 组中氧化应激信号通路标记分子 p38、ERK1/2、JNK 呈上升趋势,eNOS 呈下降趋势

($P<0.01$),其中 OGD+ox-LDL 组中 p38、ERK1/2、JNK 表达相较于 OGD 组和 ox-LDL 组表达升高更为明显,反之 eNOS 降低更为明显,具有显著性差异($P<0.01$,图 3),p-ERK2/ERK2 和 p-JNK2/JNK2 在各组变化中不明显。



A:正常对照组;B: OGD 组;C: ox-LDL 组;D: OGD+ox-LDL 组。

图 3 各组 p38、ERK1/2、JNK 和 eNOS 表达水平比较
Figure 3 p38, ERK1/2, JNK and eNOS

2.4 各组炎症因子水平的比较

由表 1 可见,与正常对照组相比,OGD 组、ox-LDL 组和 OGD+ox-LDL 组中炎症因子 NO、IL-1 β 和 TNF- α 水平升高;与 OGD 组、ox-LDL 组相比,OGD+ox-LDL 组中炎症因子 NO、IL-1 β 和 TNF- α 水平升高更为明显。

3 讨论

小凹是细胞信号在细胞膜区域的一个重要枢纽,Cav-1 的作用与小凹的胞饮、胞吐、细胞信号转导等功能密切相关,是对细胞外信号分子的识别、分隔、传导的一个中心区域^[11]。Cav-1 是蛋白质-蛋白质反应信号分子的一种负调节剂,其调节作用是通过 Cav-1 的脚手架域中相关的氨基酸残基来实现的^[12]。在心血管系统,Cav-1 可抑制内皮细胞中 NO 介导的血管渗透性,而内皮细胞中 NO 的异常将导致高血压、糖尿病血管病变、血管老化及动脉粥样硬化等^[13]。血管内皮细胞是血管壁的重要组成部分,Cav-1 是血管内皮细胞脂质异常代谢中的重要结构。Cav-1 的缺失可减少 LDL 渗入动脉壁,促进 NO 的产生,而过表达 Cav-1 则可抑制内皮细胞增殖、迁移及 NO 产生,而血管黏附分子-1 的表达增加,最终导致动脉粥样硬化的形成^[14]。在正常的血管平滑肌细胞中 Cav-1 高表达,经过 ox-LDL 处理后,Cav-1 的表达下调,胆固醇流出率显著下降,导致细胞胆固醇含量急剧上升,大量脂滴沉积于胞浆,提示 Cav-1 介导的细胞胆固醇流出机制受损参与 ox-LDL 诱导平滑肌源性泡沫细胞的形成^[15]。还有文献表明,Cav-1 和 SR-B1 可能是载脂细胞胆固醇逆向转运和炎症应答的共同分子平台^[16]。Cav-1 对脂质的调控,作为细胞脂筏结构的主要转运蛋白,在细胞异常代谢脂质研究中是重要的研究对象。本研究中以 ox-LDL 刺激血管内皮细胞的模型为基础,考虑 OGD 条件下 ox-LDL 刺激血管内皮细胞的易感性,进一步考察脑卒中和脂质异常间的关联。

表 1 各组炎症因子水平的比较
Table 1 Inflammatory cytokines

组别	样本数	NO	IL-1 β	TNF- α
正常对照组	9	13.58 $\pm$ 1.16	10.49 $\pm$ 0.36	12.58 $\pm$ 1.04
OGD 组	9	19.57 $\pm$ 1.04 ²⁾	15.79 $\pm$ 0.47 ²⁾	15.06 $\pm$ 1.22 ²⁾
ox-LDL 组	9	17.44 $\pm$ 1.47 ²⁾	14.02 $\pm$ 0.69 ¹⁾	16.48 $\pm$ 1.47 ²⁾
OGD+ox-LDL 组	9	23.46 $\pm$ 0.93 ³⁾	19.67 $\pm$ 0.89 ³⁾	24.78 $\pm$ 0.69 ³⁾

与正常对照组比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与 ox-LDL 组比较,³⁾ $P<0.01$ 。

缺血刺激增强 RBECs 炎症反应,而炎症促进缺血后内皮细胞损伤。在本研究中,提示在 OGD 条件下虽然对脑血管内皮的氧化应激反应有激活,然而对于脂质的刺激无明显反应,表现在拟脑缺血

的 OGD 细胞模型下,可观察到血管内皮 Cav-1 表达下降,氧化应激信号通路被激活,而 Dil-ox-LDL 和 LOX-1 表达无明显异常。Dil 是最常用的细胞膜荧光探针之一,进入细胞膜前荧光非常弱,仅当

进入到细胞膜后才可以被激发出很强的红色荧光。Dil-ox-LDL 是具有 Dil 荧光标记的氧化型低密度脂蛋白染料,与 RBECs 共孵育后,能够标记检测进入 RBECs 的 ox-LDL 的荧光量,继而推测出 ox-LDL 的进入量。LOX-1 是一种新型的 ox-LDL 膜蛋白,在动脉粥样硬化的病理学发展过程中起到重要作用,能够上调 LDL 致脂质失常^[17]。高表达的 LOX-1 可导致内皮细胞活力下降,细胞生长、增殖减慢,促进细胞死亡^[18]。而同时在 OGD 和 ox-LDL 刺激条件下,RBECs 内 Cav-1 表达异常降低,Dil-ox-LDL 荧光强度增强,LOX-1 表达增加,并且下游氧化应激信号通路激活,提示在 OGD 条件下,RBECs 在 OGD 伴有有害脂质刺激的条件下,血管内皮细胞具有脂质异常的易感性,并且相较于单独有害脂质刺激的条件,血管内皮细胞的形态和相关氧化应激反应更严重。从疾病理论上来说,血脂异常和缺血性卒中相互促成发生发展,但是不互为必要因果条件,在其相互转化机制之中小凹及 Cav-1 可能是 RBECs 血脂异常和氧化应激反应的共同分子平台,而继续深入研究并有效调控小凹结构及 Cav-1,可能能够阐释缺血性卒中和脂质异常的共同机制。

脑缺血再灌注时增高的脑微血管内皮细胞 Cav-1 和 MMP-9 的表达。这可能是高压氧对脑缺血再灌注时血脑屏障通透性起保护作用的可能^[19]。还有报道,在内皮细胞中 IL-1 β 能够调控 Cav-1,和下游 p38 和 MAPK 2 氧化应激信号蛋白,从而作为介入血管治疗的潜在靶点。内皮细胞微粒可诱导内皮细胞中,可增加 Cav-1 表达和下游 P38 MAPK 氧化应激信号通路激活,致潜在的二尖瓣病变等先天性心脏病。可见在外界刺激条件下,Cav-1 在血管内皮细胞中可诱导氧化应激及炎症相关反应,致血管内皮细胞损伤。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,产生大量氧化中间产物,包括 NO、二氧化氮和过氧化亚硝酸盐等。目前发现机体内除经典的抗氧化系统,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化作用外,特定蛋白如 Cav-1 发掘也与 NO 有关联,然而 Cav-1 在以 RBECs 为代表的神经系统疾病与氧化应激信号通路关联的研究仍非常有限。

参考文献

[1] 罗小林,钟华,梁霄,等. 小凹蛋白 1 上调人脐静脉内皮细胞钙感受体介导一氧化氮合酶激活的机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2013, 21(6): 486—492.

[2] 何清. 小凹蛋白 1 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2006, 14(6): 547—549.

[3] PAN R, YU K, WEATHERWAX T, et al. Blood occludin level as a potential biomarker for early blood brain barrier damage following ischemic stroke[J]. Sci Rep. 2017, 7: 40331—40331.

[4] DE ALCÂNTARA G F, SIMÕES-NETO E, DA CRUZ G M, et al. Curcumin reverses neurochemical, histological and immuno-histochemical alterations in the model of global brain ischemia[J]. J Tradit Complement Med, 2016, 7: 14—23.

[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南 2015 [J]. 中华神经科杂志,2015, 48(8): 629—643.

[6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国缺血性脑卒中血脂管理指导规范[M]. 2015.

[7] 李钊飞,曹小雨,陈琼芳,等. 灯盏花素对大鼠脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2017, 33(2): 295—296.

[8] LIU Y, XUE Q, TANG Q, et al. A simple method for isolating and culturing the rat brain microvascular endothelial cells[J]. Microvasc Res, 2013, 90: 199—205.

[9] CAO G, ZHOU H, JIANG N, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates cerebral ischemia by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5493279.

[10] SUN H, ZHU X, ZHOU Y, et al. C1q/TNF-Related protein-9 ameliorates Ox-LDL-induced endothelial dysfunction via PGC-1 α /AMPK-mediated antioxidant enzyme induction[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: pii: E1097.

[11] WANG S, WANG N, ZHENG Y, et al. Caveolin-1: an oxidative stress-related target for cancer prevention [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7454031.

[12] MU Y P, LIN D C, YAN F R, et al. Alterations in caveolin-1 expression and receptor-operated Ca²⁺ entry in the aortas of rats with pulmonary hypertension [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39: 438—452.

[13] DUNK C, AHMED A. Vascular endothelial growth factor receptor-2-mediated mitogenesis is negatively regulated by vascular endothelial growth factor receptor-1 in tumor epithelial cell[J]. Am J Pathol, 2001, 158: 265—273.

[14] 杨翠. 小凹蛋白-1 在动脉粥样硬化形成中的研究进展[J]. 海南医学. 2013, 24(3): 437—439.

[15] 李世煌,张慧,段才闻,等. 氧化型低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞小凹蛋白 1 表达的抑制作用及其与信号调节激酶的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(3): 178—180.

[16] 吴广均,刘瑞华,张云. 分子平台小凹蛋白-1 和清道夫受体-B1 与动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2): 223—225.

[17] SAWAMURA T, WAKABAYASHI I, OKAMURA T. LOX-1 in atherosclerotic disease[J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 157—163.

[18] LI H, LI X X, MA Q, et al: The variability of ox-LD-induced cytotoxicity on different types of cell lines [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67: 635—644.

[19] 赵红,张倩茹,卢晓梅. 高压氧对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织小窝蛋白-1、基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(6): 550—554.