

L'endothélium n'est pas un simple tissu inerte de 10^{13} cellules qui pèse 1,5 kg. C'est un tissu qui assure de très nombreuses fonctions: fonction de régulation du tonus vasomoteur, de contrôle de la vasoperméabilité et de l'extravasation des éléments figurés du sang, fonctions anti-athérogènes, antithrombogènes et anti-adhésives. D'autre part l'endothélium contrôle la prolifération des cellules musculaires lisses mais aussi sa propre angiogenèse.³

L'adaptation physiologique de ces fonctions se fait en réponse à des stimuli, soit biochimiques soit hémodynamiques, d'une part par une sécrétion de facteurs endothéliaux, mais aussi par des changements de forme cellulaire et par l'expression membranaire de protéines de jonctions, de molécules d'adhérence ou d'enzymes métabolisants tels que les enzymes de régulation des peptides vasoactifs.¹⁸

Les réponses physiologiques d'adaptation sont liées, soit à une stimulation, soit à une activation. La stimulation, ou activation de type 1, est une réponse rapide à un agoniste qui ne nécessite pas de synthèse protéique. L'activation de type 2 est une réponse plus lente qui va nécessiter une synthèse protéique.

Lorsque l'activation est prolongée ou exagérée elle peut entraîner un dysfonctionnement endothélial. Le dysfonctionnement endothélial apparaît jouer un rôle majeur dans un certain nombre de situations pathologiques telles que l'athérosclérose, le diabète et le dysfonctionnement chronique du greffon observé en transplantation d'organes.

Les conséquences de ce dysfonctionnement endothélial vont être l'altération des fonctions de vasorégulation, de vasoperméabilité, d'angiogenèse et de réparation tissulaire, de régulation de la coagulation et de la fibrinolyse et de régulation de l'inflammation.

■ Dysfonctionnement de la régulation du tonus vasomoteur

L'endothélium régule à court terme le tonus vasculaire, d'une part par des vasodilatateurs, le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI_2), l'EDHF (« endothélium derived hyperpolarizing factor »), le facteur natriurétique, d'autre part par des vasoconstricteurs comme l'endothéline 1, le PAF et les radicaux libres.¹⁰

● Facteurs de relaxation

1. Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé à partir de la L-Arginine par la NO synthase endothéliale; le NO active ensuite la guanylate cyclase soluble au niveau des cellules musculaires lisses et entraîne une augmentation de GMP cyclique intracellulaire d'où vasorelaxation.

2. La prostacycline est synthétisée au niveau de l'endothélium par une cyclooxygénase et une PGI_2 synthase; elle stimule les

récepteurs membranaires des cellules musculaires lisses couplés à l'adénylate cyclase, d'où augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire et vasorelaxation.

3. Il existe un autre facteur, l'EDHF, qui stimule les canaux potassiques sensibles à l'ATP, entraînant une vasorelaxation.

● Facteurs de contraction (cf JMH)

1. L'endothéline est synthétisée à partir de la « big endothéline » par une enzyme de conversion endothéliale. Il existe deux types de récepteurs à l'endothéline: l'ETA, situé sur les cellules musculaires lisses et dont la stimulation entraîne une diminution des concentrations d'AMPc, d'où une contraction, et l'ETB, situé sur les cellules musculaires lisses et sur l'endothélium, dont la stimulation entraîne le relargage de prostacycline et de NO.

2. Les radicaux libres à faible concentration stimulent la cyclooxygénase et la prostaglandine synthase, entraînant une vasodilatation. Par contre, à forte concentration, ils inactivent le NO et la production de prostacycline alors que la production de thromboxane vasoconstricteur n'est pas modifiée.

Le dysfonctionnement de régulation du tonus vasomoteur est lié à un déséquilibre de sensibilité à ces facteurs de relaxation ou de contraction, diminution de la sensibilité aux facteurs de relaxation et/ou augmentation de la sensibilité aux facteurs de contraction. Il semble en fait lié essentiellement à une diminution de la capacité de l'endothélium à produire une vasodilatation en réponse à un stimulus tel que l'acétylcholine. Cette perte de la capacité à se vasodilater est liée essentiellement à une diminution de la libération du NO.

Le NO est synthétisé en réponse à des stimuli humoraux, par l'intermédiaire de récepteurs liés à des protéines G. Ces stimuli peuvent être des hormones, des autacoides, des médiateurs plaquettaires ou des substances coagulantes. Le NO est aussi synthétisé en réponse à des stimuli physiques comme les forces de cisaillement par l'intermédiaire de récepteurs mal caractérisés (SSR: « shear stress receptor »).¹⁶ En effet les forces de cisaillement entraînent une réorganisation du cytosquelette et la transmission, par l'intermédiaire du cytosquelette, de signaux qui régulent la synthèse de gènes tels que la NO synthase, la phosphorylation des protéines de jonctions d'adhérence et l'activation des zones d'adhésion focales où des intégrines, couplées à des FAK (« focal adhesion kinases »), peuvent phosphoryler des protéines telles que la paxilline.⁴ Les intégrines servent donc, non seulement à ancrer les cellules endothéliales à la matrice extracellulaire, mais aussi à transmettre des signaux intra-cellulaires. La synthèse de NO se fait généralement sous l'influence de deux signaux, un qui est dépendant du calcium et un autre qui est

indépendant du calcium;¹¹ le signal dépendant du calcium entraîne une activation rapide post-translationnelle de la NO synthase. Il résulte de l'activation de protéines G et d'isoformes de phospholipase C induisant la formation d'IP 3 et l'augmentation du calcium intracellulaire. Le signal indépendant du calcium régle la transcription de NO synthase. Il résulte de l'activation de MAP kinases par l'intermédiaire de protéine kinases C (n PKC).

Le NO entraîne non seulement une relaxation de l'endothélium des grosses artères isolées, mais inhibe aussi la croissance des cellules musculaires lisses. De plus, le NO inhibe l'adhésion et l'agrégation des plaquettes ainsi que l'adhésion des leucocytes à l'endothélium en diminuant l'expression de molécules d'adhérence comme ICAM-1, VCAM-1 et la sélectine P.⁹

Le NO et la PGI₂ vont inhiber la synthèse d'endothéline 1. Il y a une action antagoniste entre le NO et l'endothéline 1. Le NO a donc un rôle de régulation des fonctions de l'endothélium. L'existence d'un faible taux physiologique de NO, induit par les forces de cisaillement, inhibe de façon physiologique la synthèse d'endothéline 1.⁷ Il est particulièrement notable que les lésions d'athérosclérose se situent préférentiellement dans des zones vasculaires où les forces de cisaillement sont faibles ou bien dans les zones de turbulences.

● Dysfonctionnement de la vasoperméabilité

L'augmentation de la vasoperméabilité entraîne une fuite liquidienne et de macromolécules. Elle se fait au niveau des veinules post-capillaires en cas d'inflammation, mais aussi au niveau des capillaires en cas de lésions.

Cette vasoperméabilité est sous la dépendance des jonctions d'adhérence en grande partie formées par des protéines transmembranaires qui appartiennent à la famille des cadhérines, les VE cadhérines (« vascular endothelial cadhérines »), qui sont couplées à des protéines du cytosquelette.⁵

Les VE cadhérines, en se liant entre elles par leurs régions extra-cellulaires, permettent l'adhésion entre les cellules endothéliales. Elles ont des sites de phosphorylation dans leur partie intra-cytoplasmique. De leur état phosphorylé ou non va dépendre la liaison aux protéines du cytosquelette et la possibilité ou non d'induire une adhérence extrêmement ferme entre les cellules endothéliales. Si les VE cadhérines sont déphosphorylées, elles s'associent, par l'intermédiaire de la plakoglobine, aux filaments d'actine. Par contre, si elle sont phosphorylées, elles s'associent non pas à la plakoglobine et au cytosquelette, mais au contraire à β caténine et à la protéine p120. Dans ces conditions la plakoglobine, non liée aux filaments d'actine, induit des signaux inhibiteurs du cycle cellulaire. Les conséquences vont en être une modification de la forme cellulaire, avec des jonctions interendothéliales extrêmement lâches et une inhibition du cycle cellulaire pouvant induire une apoptose.

● Dysfonctionnement de la réparation tissulaire et de l'angiogenèse

Une troisième fonction importante est d'assurer la réparation tissulaire en cas de lésion endothéliale, et d'éviter l'apoptose.

La sensibilité à l'apoptose est liée essentiellement à la forme de la cellule endothéliale et à son adhérence à la matrice extra-

cellulaire.² Les forces de cisaillement, en aplatissant les cellules endothéliales, les rendent beaucoup moins sensibles à l'apoptose. Lorsque la cellule endothéliale a une forme aplatie, elle peut s'accrocher à la matrice extra-cellulaire par l'intermédiaire d'intégrines. La liaison intégrines-matrice extra-cellulaire induit par l'intermédiaire de kinases (« focal adhesion kinases »), une phosphorylation de la paxilline et la transmission des signaux anti-apoptotiques. Par contre, dans des zones de turbulences, la forme des cellules va être pavimenteuse au lieu d'être allongée. Les signaux anti-apoptotiques, transmis par la liaison des intégrines à la matrice extracellulaire, sont moins nombreux et la cellule est beaucoup plus sensible à l'apoptose. Lorsqu'elle prend une forme arrondie, et il n'y a plus de signaux anti-apoptotiques transmis et la cellule endothéliale entre en apoptose. Ainsi la réparation des lésions vasculaires par prolifération endothéliale se fait plus facilement dans les zones où les forces de cisaillement sont élevées.

● Dysfonctionnement de la régulation de la coagulation et de la fibrinolyse

L'endothélium est naturellement antithrombogène. Il régle la coagulation et la fibrinolyse. Le dysfonctionnement va entraîner une augmentation de l'adhésivité des plaquettes, une augmentation de l'activité procoagulante et une altération de la fibrinolyse.²²

Le NO et la PGI₂ ont une action inhibitrice de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes. D'autre part, au niveau de l'endothélium, la thrombomoduline permet de fixer la thrombine et ainsi d'activer la protéine C qui, par l'intermédiaire de la protéine S, va inactiver et cliver les facteurs de coagulation VIIa et Va. L'antithrombine III fixée sur les héparanes sulfates de l'endothélium a une action inhibitrice de la thrombine. Enfin il existe des facteurs inducteurs de la fibrinolyse exprimés de façon constitutive à la membrane de l'endothélium tels que le t-PA (« tissu type plasminagen activator »).

La cellule peut donc passer d'un état anticoagulant qui est son état normal à un état procoagulant lorsqu'il y a un dysfonctionnement. Cet état procoagulant se caractérise par l'expression membranaire de facteur tissulaire qui va induire la formation de thrombine, la synthèse de facteur de Willebrand qui va activer les plaquettes, l'inhibition d'expression de la thrombomoduline et la synthèse de PAI-1 qui va inhiber les inducteurs de la fibrinolyse.

● Dysfonctionnement de l'activité anti-adhésive et anti-inflammatoire

La cellule endothéliale contrôle et régle l'inflammation par l'intermédiaire de molécules d'adhérences qui, à l'état basal, ne sont pas exprimées ou sont exprimées à des taux extrêmement faibles à la surface de l'endothélium. Sous l'influence de stimuli, ces molécules vont être exprimées à la surface de l'endothélium permettant aux cellules leucocytaires, et en particulier aux monocytes, de passer en plusieurs étapes du sang dans l'espace sous endothélial: la capture et le rolling sont suivis de l'activation des leucocytes et de l'endothélium qui entraîne une adhésion ferme, puis un passage trans-endothélial.²⁰

Les molécules d'adhérences endothéliales responsables du rolling sont essentiellement les sélectines P et E. Ces molécules ne sont pas exprimées constitutivement sur l'endothélium. Leur expression peut être rapide (une à deux minutes après stimulation par la thrombine) pour la P sélectine stockée dans les corpuscules de Weibel Palade ou plus lente (4 à 6 heures), car devant être synthétisée, pour la E sélectine. Ces sélectines ont comme ligands des molécules sialylées, en particulier PSGL-1. L'interaction entre les sélectines et leurs ligands permet de capturer et de ralentir les leucocytes qui roulent sur l'endothélium. Le roulement permet un contact étroit entre l'endothélium et les leucocytes et l'interaction entre les chimiokines fixées sur les héparanes sulfates de l'endothélium et les récepteurs de chimiokines à la surface des leucocytes, récepteurs de sept domaines transmembranaires associés à des petites protéines G. L'activation des récepteurs entraîne une modification conformationnelle des intégrines, qui passent d'une forme inactive à une forme active. Les intégrines, LFA-1 et VLA-4, peuvent alors adhérer fermement à des molécules d'adhésion cellulaires, les CAM (« cell-adhesion molecules »), ICAM-1, ICAM-2 et VCAM-1.

En cas de dysfonctionnement endothélial, il y a une augmentation d'expression de ces molécules d'adhérence et en particulier de VCAM-1 qui se lie à l'intégrine VLA-4 présente à la surface des monocytes. Ceci va entraîner la synthèse de chimiokines, telles que MCP1, qui vont faciliter le passage des monocytes au travers de l'endothélium et leur différenciation en macrophages, mais aussi en cellules dendritiques. Ce phénomène de différenciation est extrêmement important dans un contexte de rejet chronique car il peut induire une présentation indirecte permanente des alloantigènes, responsable de l'activation des lymphocytes T.

● Conséquences des troubles lipidiques sur les fonctions endothéliales

A-t-on des arguments pour penser que les troubles lipidiques interviennent sur ces différentes fonctions de l'endothélium? La réponse est oui, pour ces cinq fonctions.

• De nombreuses études suggèrent que les troubles lipidiques entraînent des anomalies de la vasomotricité. Chez le lapin hypercholestérolémique, la vasoconstriction induite par la noradrénaline est augmentée par rapport aux animaux contrôles. Chez l'homme, l'hypercholestérolémie est associée à une diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium à un agent vasodilatateur comme l'acétylcholine, même lorsque le vaisseau n'a pas d'aspect morphologiquement anormal; cette vasodilatation est rétablie par l'administration de L-Arginine ou de vitamine C. Le fait que cette dysfonction soit réversible après quelques mois de traitement normocholestérolémiant ou immédiatement après une LDL-aphérese est un argument majeur. Les troubles lipidiques associés à une anomalie de la vasomotricité dépendante de l'endothélium sont surtout dus à la présence de LDL oxydées (mais non à celle des LDL natives) qui augmentent la contractilité des cellules musculaires lisses, l'expression génique et la libération d'endothéline par les cellules endothéliales, inhibent la production de NO en activant les récepteurs scavenger et la vasodilatation dépendante de l'endothélium. L'influence des LDL oxydées est prédominante mais le cholestérol lié aux HDL est également impliqué au contrôle de la vasomotricité endothéliale, puisque chez l'homme, la vasoconstriction induite par le test au

froid est inhibée chez les sujets ayant des taux de HDL élevés isolés. Le rôle des triglycérides est plus discuté chez l'homme, même si la vasodilatation dépendante de l'endothélium est altérée chez le rat génétiquement hypertriglycéridémique par rapport aux animaux contrôles. Finalement, le fait que les conséquences des troubles lipidiques puisse être mises en évidence en l'absence de lésions vasculaires macroscopiques montre que ces phénomènes sont précoces.¹⁴ Ils font le lit de l'athérosclérose et favorisent les phénomènes de thrombose.

• Il existe aussi de très nombreux arguments montrant que l'hypercholestérolémie s'accompagne d'une augmentation de la vasoperméabilité, en particulier dans les modèles animaux. Chez le lapin hypercholestérolémique, l'augmentation précoce de la vasoperméabilité précède l'apparition de plaques d'athérosclérose.²¹ Il existe chez le rat hypercholestérolémique une augmentation de la fuite capillaire induite par les polynucléaires neutrophiles lors de l'ischémie reperfusion, ce qui souligne le rôle de cofacteur des lipides dans la progression des lésions vasculaires.⁸

• L'hyperlipidémie aussi va avoir une fonction pro-apoptotique et anti-angiogénèse. L'hypercholestérolémie atténue l'angiogénèse chez le lapin.¹⁷ Les LDL oxydées induisent l'apoptose des cellules endothéliales par une voie dépendante du calcium.¹⁹ Les cellules régénérées ont une capacité réduite à produire du NO. Elles sont donc plus sensibles au déclenchement d'une vasoconstriction et peut-être à la survenue de lésions d'athérosclérose.

• Bien entendu, l'hyperlipidémie entraîne une altération des propriétés antithrombogènes de l'endothélium, avec une diminution de la résistance à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaire, avec augmentation de facteurs procoagulants: diminution de la résistance à la thrombine, augmentation de l'expression de facteur tissulaire et inhibition du TFPI, diminution de l'activation de la protéine C et de la thrombomoduline, enfin diminution du pouvoir fibrinolytique et augmentation du PAI1.

• L'hyperlipidémie aussi augmente l'adhérence des leucocytes, avec une augmentation de l'expression de la sélectine P et de ICAM-1 sur l'endothélium recouvrant les plaques d'athérosclérose, une augmentation de l'adhérence des leucocytes à l'endothélium chez le lapin hypercholestérolémique et une augmentation par les LDL ox de l'adhérence in vitro des monocytes à des cultures de cellules endothéliales. Cette augmentation de l'adhérence est particulièrement liée à l'augmentation d'expression des sélectines P et E mais aussi d'ICAM-1 et de VCAM-1. Une augmentation d'expression par les LDL oxydées d'une nouvelle molécule d'adhésion des monocytes, VMAD 1, a aussi été mise en évidence chez le lapin.⁶

• Quels sont les mécanismes du dysfonctionnement endothélial dans l'hyperlipidémie et peut-être l'athérosclérose? Il existe une diminution de la libération du NO liée d'une part à une inhibition de l'activation de la NO synthase en réponse aux stimuli humoraux et/ou hémodynamiques (inhibition de l'activation des protéines G associées aux récepteurs?) mais aussi à une inactivation du NO par les LDL oxydées.¹⁸

La diminution de la synthèse et de la libération du NO est probablement responsable d'un certain nombre de conséquences: sensibilité aux facteurs vasoconstricteurs, diminution de la résistance à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaire et à la formation de thrombine et surtout perte du contrôle de l'activation de NF- κ B par les radicaux libres. NF- κ B est un facteur de

transcription de l'endothélium qui entraîne une activation endothéliale chronique, avec expression de molécules d'adhérence et de facteur tissulaire, synthèse de cytokines et de chimiokines et majoration de l'inflammation, car toutes ces molécules pro-inflammatoires ont un site de liaison pour NF- κ B au niveau des séquences promotrices de leurs gènes. NF- κ B est situé dans le cytoplasme et en permanence inhibé par son inhibiteur I- κ B. Lorsque I- κ B est phosphorylé et ubiquitiné, en réponse à des cytokines ou à un stress oxydant, il se dégrade. NF- κ B peut alors migrer du cytoplasme vers le noyau où il se fixe sur les séquences promotrices de gènes de l'inflammation. Le NO inhibe l'activation de NF- κ B, d'une part en captant les radicaux oxygénés intermédiaires qui interviennent dans la dégradation de I- κ B¹³ et d'autre part en induisant la synthèse de I- κ B.¹⁵

Les LDL oxydées peuvent aussi entraîner une augmentation de la production d'endothéline 1 et il a été récemment montré qu'un antagoniste du récepteur de l'endothéline préserve la fonction endothéliale coronarienne dans l'hypercholestérolémie expérimentale du porc.¹ D'autre part, il existe d'autres mécanismes non liés au stress oxydant car les LDL, non pas oxydées mais modifiées enzymatiquement, augmentent aussi l'adhérence et la migration transendothéliale des lymphocytes et des monocytes.¹²

• En conclusion l'endothélium a comme fonction de prévenir l'extrasation leucocytaire et l'inflammation, de contrôler le tonus vasculaire et de prévenir la coagulation et la thrombose. Ces fonctions sont très sensibles à différentes formes d'agression par les forces hémodynamiques, le stress oxydant et l'exposition chronique aux cytokines inflammatoires et au cholestérol. Le NO, produit de façon continue sous l'influence des forces de cisaillement du flux sanguin, semble représenter une des clés de la régulation de ces fonctions en inhibant l'expression de gènes pro-inflammatoires dépendants de NF- κ B régulant l'expression de molécules d'adhérence et la production de cytokine, mais aussi en inhibant la synthèse de facteurs vasoconstricteurs. Aussi la diminution de synthèse de NO ainsi que son inactivation, observées lors de l'hypercholestérolémie et du stress oxydant, semblent constituer une des étapes majeures de la survenue du dysfonctionnement endothélial.

Adresse de correspondance:

Pr Y. Lebranchu
Service néphrologie et immunologie clinique
CHU Tours
F-37044 Tours
e mail: lebranchu@med.univ-tours.fr



Références

- Best PJ, Mc Kenna CJ, Hasdai D, Holmes DR, Lerman A. Chronic endothelium receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 99: 1747-52.
- Chen CS, Mrksich M, Huang S, Whitesides GM, Ingber DE. Geometric control of cell life and death. *Science* 1997; 276: 1425.
- Cines DB, Pollak E, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
- Davies PF. Flow-mediated endothelial mechano transduction. *Physiol Rev* 1995; 75: 519.
- Dejana E. Endothelial adherences junctions: Implication in the control of vascular permeability and angiogenesis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1949-53.
- Envoy LM, Sun H, Tsao PS, Cooke JP, Berliner JA, Butcher EC. Novel vascular molecule involved in monocyte adhesion to aortic endothelium in models of atherogenesis. *J Exp Med* 1997; 185: 2069-77.
- Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: An emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997; 99: 1809-13.
- Harris HR, Granger DN. Neutrophil enhancement of reperfusion - induced capillary fluid filtration associated with hypercholesterolemia. *Am J Physiol* 1996; 271: H1755-61.
- Holvdet P, Collen P. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 320-8.
- Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 171-89.
- Ishida T, Kakahashi M, Corson MA, Merk BC. Fluid shear stress - mediated signal transduction. How do endothelial cells transduce mechanical force into biological responses? *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 18-24.
- Klouche M, May AE, Hemmes M, Mebetaner M, Kanse SM, Preissner KT, Bhakdi S. Enzymatically modified, non oxidized LDL induces selective adhesion and transmigration of monocytes and T lymphocytes through human endothelial cell monolayers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 784-93.
- Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: From molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997; 18: 231-40.
- Reddy RG, Nair R, Sheehan HM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-43.
- Spiecker M, Peng HB, Liao JK. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of I- κ B. *J Biol Chem* 1997; 272: 30969-74.
- Tedgui A, Bardy N, Levy BI. Transmission des signaux mécaniques dans les cellules vasculaires. *Medecine/Sciences* 1997; 13: 790-8.
- Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997; 96: 2667-74.
- Vanhoutte PM. Dysfonctionnement endothélial et artériosclérose. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1997; 90 (Suppl. VI): 9-19.
- Walter DH, Haendecr C, Calle J, Zeiher AM, Dimmeler S. Cyclosporin A inhibits apoptosis of human endothelial cells by preventing release of cytochrome C from mitochondria. *Circulation* 1998; 98: 1153-7.
- Wadier H, Lebranchu Y. Rôle de l'endothélium dans le trafic leucocytaire. *Rev Prat* 1997; 47: 2245-50.
- Wu CC, Chang SW, Chen MS, Lee YT. Early change of vascular permeability in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 4: 529-33.
- Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 1996; 47: 315-31.