

抗动脉粥样硬化药的近况与进展

吴葆杰 刘兆平^①

(山东医科大学基础医学院, 济南 250012)

摘要 动脉粥样硬化是许多心脑血管病的主要病理基础,抗动脉粥样硬化药的应用,对防治心脑血管病具有重要的战略意义。近 20 年来这类药物的发展很快,出现了许多新型调血脂药,发展了抗氧化剂和 ω -3 型多烯脂肪酸。由于分子生物学和现代生物技术的运用,在许多病因和病理环节上提供出发展抗动脉粥样硬化药的新苗头,并正在向基因治疗性抗动脉粥样硬化药迈进。

关键词 动脉粥样硬化; 抗动脉粥样硬化药; 调血脂药; 抗氧化剂; 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶; 多烯脂肪酸

抗动脉粥样硬化药(antiatherosclerotic drugs.

变的药物^[1]。近 20 年来这类药物的发展很快,主要原因为:①As 是心脑血管病的主要病理基础,而心脑血管病的发病率、致残率和死亡率均高,是人体健康和生命的最大威胁;②防治 As 是防治心脑血管病的根本性措施;③药物是防治 As 的主要工具之一;④近年来对 As 病因及病理学的研究进展较深较快,为 AASD 的发展创造了良好的基础。本文简要地介绍 AASD 的研究近况和新进展。

由于 As 的病因及病变复杂,且与遗传基因有关,在尚无根治法的情况下,只好从影响 As 发病及病理变化的众多因素着手,寻找有效的药物。AASD 的种类很多,例如调血脂药、抗氧化药、抗血小板药、多烯脂肪酸、抗高血压药、减肥药、抗血栓药以及中草药等。以下介绍主要的和可能发展的几类 AASD。

^①山东新药药理研究中心, 济南 250100

AASD)是防治动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病

1 调血脂性抗动脉粥样硬化药

大量资料已经证明,血脂异常是 As 的重要因素,一般认为血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)及其相应的载脂蛋白过高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及其相应的载脂蛋白过低,都是促进 As 形成的重要因素。临床特别重视 TC 和 LDL-C 的测定,但 TG 和 VLDL-C 与 As 形成的关系尚未完全定论。近年来欧洲学者发现低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)亚组小颗粒致密 LDL(sLDL、LDL-3)与 As 的关系更加密切,是 LDL 致 As 的主要亚组分^[2~4]。1988 年国际脂蛋白(a)[Lp(a)]会议将脂蛋白(a)定为 As 的独立危险因素^[5]。

能够调整血浆脂质,使异常高或异常低的血脂恢复正常水平的药物为调血脂药(lipid regulators)。而降血脂药(hypodemic drugs)不能完全表达此意。应用调血脂药的目的是防治 As,所以更确切地表达是调血脂性 AASD;在观察和评价这类药物疗效时,不仅要测定血脂的变化,还要注意 As 病变和症状的改善。

1.1 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂

羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA),亦称 statin 类。HMG-CoA 还原酶是体内胆固醇合成的限速酶,能催化 HMG-CoA 还原成甲羟戊酸(mevalonic acid),为合成内源性胆固醇过程的关键一步。若此酶被抑制,则内源性胆固醇生成减少,致使血浆 TC 及相应的脂蛋白水平降低。

1976 年 Endo 等从桔青霉菌(Penicillium citrinum)的培养液中发现并提出了 compactin,证明它具有抑制 HMG-CoA 还原酶和降低血浆 TC 的作用,从此开拓了调血脂药的“抗生素”新途径。进一步改变菌种,采用半合成和全合成的路线,发展同类药品。已用于临床者有洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、帕伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)和阿妥伐他汀(atorvastatin)等,尚有 dalvastatin,crilvastatin 等数十种正在研制中。

这类药物的化学结构中都有 HMG-CoA 的类似基团,能竞争性地抑制 HMG-CoA 还原酶,使胆固醇合成减少,LDL 受体活性增加,呈现以降低血浆 TC 和 LDL-C 为主的调血脂效应,血浆 TG 和 VLDL-C 亦有降低,HDL-C 有所提高,适用于各型高胆固醇血症。据随机双盲法和临床应用报告证明,该类药对冠心病有明显的一级预防和二级预防效应,能阻滞 As 的发展,

减少冠心病的发病率和死亡率。该类药不良反应轻微,患者耐受良好,不增加非心血管病的死亡率,受到很高的评价。我国已有这类药物生产和上市,有的被列入国家基本药物^[6~11]。

1.2 苯氧芳酸类

又称贝特类。氯贝丁酯(xlofibrate)是 60 年代研制的本类最早产品,其降低血浆 TG 和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)作用较强,降低 TC 及 LDL 作用较弱,同时能升高 HDL-C。但是 70 年代末 WHO 的大规模长期临床试验报告认为,虽可使缺血性心脏病的发病率降低 20%,非致死性心肌梗塞减少 25%;但是非心血管病致死的危险性增加,特别是癌与胆石症明显增加,所以该药已很少应用^[1]。

随之又研制出同类药如吉非贝齐(gemfibrozil)、非诺贝特(ciprofibrate)和环丙贝特(ciprofibrate)等。初步认为它们既保持了本类药的药理作用特点,又减少了不良反应。适用于高甘油三酯血症及混合型高脂血症。80 年代经国际多中心试验证明,吉非贝齐能使 TG 降低 43%、LDL-C 降低 10%和 TC 降低 11%,以及使 HDL-C 升高 10%,同时减少冠心病的发生率。但是对高胆固醇血症不理想,且仍有胆石症发生。最近对 sLDL 和富含 TG 脂蛋白的研究及缓释剂的利用,有所改进,并对其效用做进一步研究。

1.3 胆汁酸螯合树脂

消胆胺(cholestyramine)、降胆宁(colestipol)及降胆葡胺(polidexide)等阴离子交换树脂,口服不被吸收,在肠道内与胆汁酸螯合,阻止胆汁酸的重复吸收和利用,迫使体内大量胆固醇向胆汁酸转化,导致血浆 TC 及 LDL-C 降低 10%~25%,HDL-C 略有升高(5%),是高胆固醇血症可靠的防治药。曾有报告,给 3 806 例 IIa 型高脂血症病人服用消胆胺达 7.4 年,使血清 TC 和 LDL-C 分别降低 13%和 20%,非致死性心肌梗塞发生率减少 19%,冠心病死亡率降低 24%^[12]。但由于剂量较大,服用不便,并有妨碍脂溶性营养成分和药品难吸收的缺点,在我国较为少用。

1.4 烟酸类及降低脂蛋白(a)药

服用大剂量烟酸(nicotinic acid)能抑制 VLDL 的合成,使血清 TG、TC、LDL-C 分别降低 40%~60%、25%和 25%,HDL-C 升高 25%~30%,使 HDL₂/HDL₃ 比值增加。但是不良反应较多,易刺激胃粘膜、扩张皮肤血管、增加血浆尿酸浓度及降低糖耐量等,所以较少用。最近发现烟酸能使脂蛋白(a)降低约 30%^[5,6]。为了发挥烟酸类的这一特长,1985 年研制出阿西莫司(acipimox),其化学结构与烟酸相似,作用特点相同,而不良

反应较轻。

另外还发现新霉素、乙酰半胱氨酸、多沙唑嗪(doxazosin)、康力龙、雌激素、非诺贝特及苯札贝特等,也有不同程度的降低脂蛋白(a)水平作用,但其效应和实用价值有待进一步研究^[13,14]。

1.5 酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶抑制剂

从影响脂代谢的酶系统中探索调血脂药,也有广阔的途径,HMG-CoA RI 是个非常成功的范例;近年来又从其它酶系统着手,如卵磷脂胆固醇脂肪酰基转移酶(LCAT)、脂蛋白脂酶(LPL)及肝脂酶(HL)等。进展较快的还是酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂。ACAT 能促进游离胆固醇(FC)转化为胆固醇酯(CE),此过程能促进胆固醇的吸收、VLDL 的形成、胆固醇在巨噬细胞或血管壁沉积,是促进泡沫细胞及 AS 发生的因素。若此酶的活性被抑制,则使血浆及病变部位 CE 减少,阻滞 AS 发展。近年来正在研制的 ACAT 抑制药物很多,如 58-035、CL-277 082、YM-17E、CI-976、F-1 394、EAB-309、PD132 301-2、SCH4 846、ACA-147 等,已用于临床者为甲亚油酰胺(melinamide)^[15]。

2 抗氧化性抗动脉粥样硬化药

随着自由基生物学和自由基医学的发展,近年来自由基脂质过氧化损伤与 AS 的关系受到前所未有的重视。资料证明脂过氧化物(lipid peroxide, LPO)能促进 AS 形成外,更证明 LDL 被氧化修饰成为 OLDL,它能损伤动脉内皮、促进单核细胞进入动脉壁并滞留于动脉壁,成为巨噬细胞,并无限制地摄取 OLDL,转化为泡沫细胞,进而形成 AS 病灶。最近又认为,sLDL 是形成 OLDL 的主要 LDL 亚组分^[11,16]。

丙丁酚(probucol)本是 70 年代研制的调血脂性 AASD,它能降低 TC 和 LDL-C、对纯合体高胆固醇血症也能生效;同时明显地降低 HDL-C 和 apo A,因此对其防治 AS 的疗效有所疑虑。有人坚持了研究和临床试用,意外地发现它能阻滞试验性 AS 的发生和发展、对冠心病有效,并使皮肤黄瘤消退。其功效主要归之于它的抗氧化作用。实验证明,用此药后患者血浆 LDL 对氧化修饰有耐受性。从此开拓了抗氧化性 AASD 的途径,许多具有抗氧化作用特性的药物,如维生素 E、维生素 C、 β -胡萝卜素、亚硒酸钠和 SOD 等,逐步成为 AASD 的研究对象。近期英国临床试验的 nicanartine 即为抗氧化性 AASD。尽管对丙丁酚的效应尚有疑虑,但抗氧化性 AASD 却在继续发展中^[17]。

3 多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药

脂肪酸与心脑血管病的关系,早就是营养学家和药学家研究的课题。近 50 年来认为 PUFA 类药物对防治心脑血管病基本有效,如亚油酸和 γ -亚麻酸等,主要存在各种植物油中,属于 ω -6 型 PUFA;进入体内后发挥较弱的调血脂作用,同时可转化为花生四烯酸(AA),参与前列腺素(PG)等二十碳烯酸(eicosenoic acid)系统代谢,并转化为多种活性物质,发挥极其复杂的作用。其中有些有利于抗 AS,但也有些对抗 AS 不利。最近有报道认为, ω -6 型 PUFA 的抗 AS 效应较弱,或不够理想。

70 年代初期,流行病学调查发现格陵兰爱斯基摩人很少发生心血管病;究其原因,认为与食用海生动物及海鱼有关。这类食物的油脂中含丰富的 ω -3 型 PUFA,主要是二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。开始对 EPA 的研究较多,发现它能调血脂、抗血小板聚集、降低血液粘度、增加红细胞可塑性、扩张血管、抑制白细胞在动脉内膜的粘附和抗血栓形成等,它能凭借与 AA 的相似性,竞争和利用相应的同一酶系统转化成类似的代谢物,对原 AA 的代谢活性物质发生取代或拮抗作用,从多方面呈抗 AS 效应。因有许多 ω -3 型 PUFA 或鱼油制品作为药物或保健营养品上市,它们的作用缓和,不良反应少,年销量很大^[11,18]。近年来研究的重点转向 DHA,已发现 DHA 除具有类似 EPA 的心血管作用外,尚有另一些药理作用特点,特别是对神经系统的成长及智能发育的影响较大,博得人们的关注^[19,20]。

4 植物性抗动脉粥样硬化药

按照我国传统医药学的理论,AS 应属于‘瘀阻’、‘痰阻’和‘症结’等的范畴,一般应以‘健脾益气、滋阴养血、补益肝肾’治其本,‘活血化淤、软坚散结、消食化痰、通腑化浊’治其标。多年来与现代医药理论相结合,进行了大量工作,研制了许多制品,已用于临床,发挥防治心脑血管病的效应,但是尚无重大突破。今后还应进一步与现代理论和现代技术相结合,精化有效成分,挖掘出效果突出的 AASD^[21]。

5 有希望的抗脉粥样硬化药新途径

5.1 酸性粘多糖及多糖类药物

肝素是酸性粘多糖类药物的代表,它具备多方面的抗 AS 作用,如调血脂、抗血栓形成、中和血管活性物质以及抑制补体活化反应等;近来还证明它有保护动脉内皮、阻止血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle

cell, VSMC)增殖以及抑制 *myb* 基因的再转录等作用。但其抗凝血作用太强,口服无效,故难作为 AASD 应用。不过已经发现有些类肝素(heparinoids)和酸性多糖类药物,既具备肝素的抗 AS 作用特点,且抗凝血作用很弱,口服有效,仍然是一类有希望的 AASD^[22~24]。

5.2 一氧化氮供体类药物

80 年代发现的内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)被认定为 NO,现已证实它是体内的重要活性物质,有抗血小板聚集,阻止单核细胞在内皮的粘附、扩张血管、保护动脉内皮和阻滞 VSMC 增殖等作用,有可能抗 AS。L-精氨酸是 NO 的供体,在体内经 NO 合成酶(NOS)的催化产生 NO,初步实验证明有抗 AS 效应。因此,近年来还合成了许多类似的 NO 供体,正在开发中^[25~27]。

5.3 内皮素受体拮抗剂

内皮素(endothelin, ET)是 1988 年发现的血管收缩因子,为内皮细胞所释放的肽类,它有 ET-1、ET-2 和 ET-3 三种异构体。已经证明当 ET-1 作用于血管平滑肌 ET a 受体时,血管收缩和血压升高;当作用于 ET b 受体时,引起 VSMC 增殖。研究认为血浆 ET-1 浓度的升高与 AS 发病有关,ET 受体拮抗药可有防治 AS 的效应。Ro 46-2 005 是正在研究众多 ET 受体拮抗剂中较突出的一个,已经初步认为有抗 AS 效应^[29~31]。

5.4 血管紧张素转化酶抑制剂

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)已成为心血管病的常用药,它对 AS 的防治效应引起了广泛的注意,现有的资料认为它通过抑制 Ang II 的产生和保护缓激肽,而保护动脉内皮、扩张血管及抑制 VSMC 增殖,从而阻止 AS 的发生和发展;还有资料认为卡托普利有抗氧化清除自由基的作用。部分实验证明有抗 AS 及 PTCA 后再狭窄的效应,疗效的评价尚在进行中^[32,33]。

5.5 钙通道阻滞剂

80 年代就有报告认为 LaCl₃ 在不影响血脂和 Ca²⁺ 浓度的情况下,能抑制 AS 形成;随后临床应用硝苯地平、尼卡地平、地尔硫卓、维拉帕米和伊拉地平等,大都认为对 AS 有效,似与血脂和血流动力的关系不大,可能与其减少细胞内 Ca²⁺ 浓度,降低脂质过氧化、抗血小板聚集、抑制 VSMC 增殖及白细胞向血管内皮粘附有关。1990 年美国心脏学杂志曾经为 CaA 抗 AS 举行了研讨会,并肯定其疗效^[32~35]。可是 1996 年 Pahor 等两次发表调查报告,认为老年人长期用 CaA 能增加糖尿病的发病率,也有报告认为增加急性心肌梗塞的发生,因此 CaA 作为 AASD 尚待进一步探讨确定^[36~38]。

5.6 影响动脉粥样硬化性活性因子的利用

近年来由于分子生物学的研究进展,逐步揭开了 AS 的分子学基础,证明许多细胞因子、生长因子以及粘附因子能参与或干预 AS 的发生和发展,为 AASD 的探索提供了更多的线索。在此基础上可以利用其有抗 AS 活性的因子或其类似物防治 AS,也可利用促 AS 活性因子的对抗剂防治 AS。目前已发现集落刺激因子(colony-stimulating factors, CSFs)能抑制 AS 病变细胞和巨噬细胞中 CE 的形成和沉积,促进胆固醇逆行转运,并调节血管壁细胞各因子间的平衡,阻滞 AS 病变的发展;还有干扰素 γ (IFN- γ),它能抑制实验动物 VSMC 的增殖,可在不影响血脂的情况下阻止 AS 的发生和发展^[39~41]。

5.6 动脉粥样硬化的基因治疗和基因治疗性抗动脉粥样硬化药

早在 1949 年病理学家就开始注意 AS 与基因的关系,近年来在基因生物技术的发展下,有了长足的发展。有人发现肌凝蛋白重链和癌基因 *c-myc* 的反义寡核苷酸,在体内能抑制 VSMC 的增殖;Speir 等证明 18-mer 反义寡核苷酸能阻止 VSMC 的增殖。现已用基因转移法治疗家族性高脂血症,取得初步成功^[42~45]。一系列的工作为 AS 的基因治疗提供了良好的开端,为研制基因治疗性 AASD 开拓了道路,逐步接近对 AS 根本治疗的新境地。

7 结束语

心脑血管病是危害人体健康和生命最严重病症,防治 AS 是防治心脑血管病的根本性措施,受到人们的关心和重视。近 20 年来 AASD 的药理研究发展很快,出现了许多新概念、新理论和新药物。随着现代分子生物学理论和新技术的发展,又展现出许多新苗头,特别是基因治疗和基因性 AASD 的出现,为人们彻底征服 AS 性病带来新曙光。

参考文献

- 1 吴葆杰. 调血脂药与抗动脉粥样硬化药. 见:心血管药理学(陈修主编),第二版,北京:人民出版社,1997, 514~516.
- 2 陶寿淇. 血脂与冠心病. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 234~236.
- 3 顾复生. 血脂异常—心血管病防治工作中的重要问题. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 163~164.
- 4 冯宁, 冯宗忱. 小密、低密度脂蛋白与冠心病. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 237~240.

- 5 Howard GC, Pizzo SV. Biology of disease; Lipoprotein (a) and its role in atherothrombotic disease. *Lab Invest*, 1993, **69**: 373~386.
- 6 Farmer JA, Gotto AM. In: *Atherosclerosis and Coronary artery Disease* (Fyter V edited), Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1996: 171~190.
- 7 Haria M, McTavinsh D. Pravastatin. A reappraisal of its Pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*, 1997, **52** (2): 299~336.
- 8 Lea AP, McTavinsh D. Atorvastatin. A review of its Pharmacology and Therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs*, 1997, **53**(5): 826~847.
- 9 1996年卫生部批准的新药(三). *中国新药杂志*, 1997, **6** (2): 151~155.
- 10 闭材基, 刘玉芬. HMG-CoA 还原酶抑制剂的不良反应. *中国新药杂志*, 1997, **6**(2): 136~137.
- 11 New Class Evaluation. HMG-CoA reductase inhibitors. in *AMA Drug Evaluations Annual*, 1994, 2 323~328.
- 12 Watts GF, Lewis B, Brunt JNN, et al. Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramone, in the St Thomas atherosclerotic regression study (STARS). *Lancet*, 1992, **339**: 563~569.
- 13 寺本民生. 高リポ蛋白(a)血症の治療意义と实际. *医学のすゆゑ*, 1994, **168**(11): 1 007~10.
- 14 罗义. 脂蛋白(a)的研究进展. *心血管病学进展*, 1996, **17**(4): 220~222.
- 15 夸田秀树, 宫崎章, 堀内正公. ACATとACAT阻害剂. *医学のすゆゑ*, 1995, **172**(5): 346~350.
- 16 Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized LDL on vascular contraction and relaxation; clinical and pharmacological implication in atherosclerosis. *Pharmacological Rev*, 1996, **48**(1): 1~19.
- 17 Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*, 1995, **49**(3): 345~361.
- 18 Kristensen SD, Sahmidt EB, De Csterina R, et al. n-3 Fatty acids: Prevention and Treatment in vascular disease. *Springer-verlag*, 1995. Bi & Gi Publishers Verona.
- 19 Schmidt EB and Dyerberg J. ω -3 fatty acids, current status in cardiovascular medicine. *Drugs*, 1994, **47** (3): 405~424.
- 20 吴葆杰. 人体的必要脂肪酸: n-3型多烯脂肪酸. *药物生物技术*, 1996, **3**(1): 54~59.
- 21 张冰. 中药防治动脉粥样硬化的研究概况. *医学研究通讯*, 1996, **25**(1): 17~23.
- 22 胡茂稳, 周序斌, 张黎华等. 硫酸多糖对体外人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用. *药理学报*, 1995, **30**(9): 641~644.
- 23 高聆, 周序斌. 酸性粘多糖与动脉粥样硬化. *中国药理学通报*, 1993, **9** (1): 4~7.
- 24 色川正彦, 岛田和幸. ヘパラン硫酸—その機能と構造の多样性. *医学のすゆゑ*, 1994, **170**(5): 500~503.
- 25 Cayatte AJ, Palacimo ZZ, Horten K, et al. Chronic inhibition of NO production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 753~759.
- 26 刘易林, 丁翠芬, 胡隆梅. L-精氨酸对动脉粥样硬化性冠心病的防治作用. *中国动脉硬化杂志*, 1995, **3**(3): 259~262.
- 27 平田结喜绪. 动脉硬化と一酸化窒素. *临床免疫*, 1995, **27** (3): 274~280.
- 28 Dicarleto PE and Gimbrone MA. In *atherosclerosis and coronary disease* (Fuster V edited), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996, 387~399.
- 29 Lerman JJ, Edwardds BS. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1991, **325**: 997~1 001.
- 30 齐爱东, 吴葆杰, 周序斌. 内皮素的研究进展. *生理科学进展*, 1992, **3**(1): 46~51.
- 31 矢野光大. エンドセリン拮抗薬とその臨床応用の可能性. *最新医学*, 1994, **49**(3): 94~101.
- 32 陈修. 内源性心血管保护物质研究的新进展对研究新药的启示. *中国药理学杂志*, 1995, **30**(6): 323~325.
- 33 陈建斌. 抗氧化剂的研究进展. *心血管病研究进展*, 1995, **16**(3): 153~155.
- 34 刘国信. 钙拮剂抗动脉粥样硬化作用. *中华心血管病杂志*, 1992, **20**(2): 131~132.
- 35 徐泽昌, 张德添, 汪宝珍, 等. 硝苯地平抗动脉粥样硬化作用机理的实验研究. *中华心血管病杂志*, 1993, **21** (3): 173~175.
- 36 Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, et al. Do calcium channel blocker increase the risk of cancer? *Am J Hypertens*, 1996, **9**: 695~699.
- 37 Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet*, 1996, **348**: 493~497.
- 38 石井当男. Ca拮抗药. *临床与研究*, 1997, **74**(1): 94~99.
- 39 Inoue I, Motoyoshi K, Yamada N, et al. M-CSF prevents the progression of atherosclerosis in WHHLR. *Atherosclerosis*, 1992, **93**: 245~254.

- 40 Wilson AC, Schaub RG, Goldstein RC, et al. Suppression of aortic atherosclerosis in Ch-fed rabbits by purified rabbit interferon. *Atherosclerosis*, 1990, **10**: 209~213.
- 41 横出正之, 北 彻. 高脂血症の遺伝子治療. *医学のあゆみ*, 1995, **172**(5): 356~360.
- 42 Nabel EG and Nabel GJ. *Gene transfer in: Atherosclerosis and coronary artery disease.* (Fuster V edited), Ross R and Popol EJ Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 739~756.
- 43 Speir E and Epstein SE. Inhibition of SMCs proliferation by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the mRNA encoding proliferating cell nuclear antigen. *Circulation*, 1992, **86**: 538~547.
- 44 森下龟一, 桧垣実男, 秋原俊男. 心血管組織への遺伝子導入法と治療への応用. *医学のあゆみ*, 1996, **176**(12): 779~781.
- 45 Grossman M, Baper SE, Kozarsky K, et al. Successful *vivo* gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nature, Genet* 1994, **6**: 335~341.