

[文章编号] 1007-3949(2004)12-02-0177-06

• 实验研究 •

通心络对实验性家兔主动脉粥样斑块内 血管内皮生长因子表达的影响

张 路, 吴宗贵, 廖德宁, 潘晓明

(中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科, 上海市 200003)

[关键词] 药理学; 通心络对动脉粥样斑块稳定性的影响; 免疫组织化学; 血管内皮生长因子; 氧化型低密度脂蛋白; 通心络; 动脉粥样硬化

[摘要] 通过构建实验性家兔主动脉粥样硬化模型, 观察通心络及辛伐他汀对血清氧化型低密度脂蛋白、一氧化氮、一氧化氮合酶和乳酸脱氢酶及血管形态学的影响, 并采用免疫组织化学、逆转录-聚合酶链反应及 Western Blot 蛋白印迹等方法, 从不同水平观察通心络及辛伐他汀对动脉粥样斑块血管内皮生长因子表达的影响。结果发现, 通心络减少动脉粥样斑块血管内皮生长因子表达, 降低血清氧化型低密度脂蛋白及乳酸脱氢酶浓度, 提示通心络可增加粥样斑块稳定性, 延缓动脉粥样硬化的进程。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Effects of Tongxinluo on the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Rabbit Aortic Atherosclerotic Plaques

ZHANG Lu, WU Zong-Gui, LIAO De-Ning, and PAN Xiao-Ming

(Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, PLA, Shanghai 200003, China)

[KEY WORDS] Vascular Endothelial Growth Factor; Oxidized Low Density Lipoprotein; Tongxinluo; Atherosclerosis; Nitric Oxide; Lactate Dehydrogenase

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of Tongxinluo and simvastatin on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rabbit aortic atherosclerotic plaques. **Methods** The rabbit aortic atherosclerotic model was developed by high cholesterol feeding. The concentrations of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS) and lactate dehydrogenase (LDH) were determined. The levels of VEGF protein in atherosclerotic plaques were studied by means of immunohistochemistry and Western Blot. The expressions of VEGF mRNA were studied by means of reverse transcription polymerase chain reaction. **Results** Tongxinluo and simvastatin decreased the levels of VEGF protein in atherosclerotic plaques and the concentrations of ox-LDL and LDH. **Conclusion** Tongxinluo and simvastatin can decelerate the progression of atherosclerosis and protect the function of endothelial cells.

血管新生是动脉粥样硬化重要的病理学特征, 早在 19 世纪 70 年代即有相关报道, 可能有多种生长因子及血管活性物质参与该过程^[1]。斑块内血管新生可能导致斑块破裂出血, 引发一系列严重心血管事件, 迄今为止其发生机制及临床意义尚未完全阐明。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为目前发现的唯一特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子, 在血管新生过程中的作用正越来越受到重视。目前关于 VEGF 在动脉粥样斑块中表达的报道国外多数为体外实验结果^[2-4], 国内仅有个别此类报道^[5], 药物干预对 VEGF

在动脉粥样斑块中表达的影响尚无报道。本研究采用高脂肪高胆固醇饲料构建家兔主动脉粥样硬化模型, 通过免疫组织化学、逆转录-聚合酶链反应及 Western Blot 蛋白印迹等方法, 从不同水平观察比较通心络及辛伐他汀对 VEGF 在动脉粥样斑块中表达的影响, 并结合部分血清学检查, 探讨通心络抗动脉粥样硬化、保护血管内皮功能的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂、仪器及药物

一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 血清氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)酶联免疫检测试剂盒购自上海荣盛生物制品公司, 小鼠 VEGF 单克隆抗体购自 Santa

[收稿日期] 2003-08-30 [修回日期] 2003-12-15

[作者简介] 张路, 医学博士, 主要研究方向为冠心病不稳定性斑块的发生机制及防治, E-mail 为 tjzlrat@sina.com。吴宗贵, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病、高血压病的发生机制及防治。廖德宁, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为心律失常的发生机制及防治。

Cruz 公司, 一步法 RNA 聚合酶链反应试剂盒购自 Takara 公司, 其余为国产分析纯。721 型分光光度计: 国营东方仪器厂生产; Smartscape 生物显微、电泳图像处理系统: 上海复日公司出品。通心络原粉由石家庄以岭药业有限公司提供, 舒降之片(辛伐他汀, 20 mg/片)由默沙东制药有限公司提供。

1.2 家兔动脉粥样硬化模型的建立及分组

新西兰纯种雄性大白兔 46 只, 体重 2.5 ± 0.5 kg, 8 只以普通饲料喂养, 另外 38 只以高脂饮食(1%胆固醇、7.5%蛋黄粉、8%猪油和 83.5%普通饲料)喂养。6 周后抽取高脂饮食喂养兔 2 只处死, 取胸主动脉标本制作病理切片以证实产生粥样硬化斑块。其余 36 只高脂饮食喂养家兔随机抽签分为 3 组: 通心络组($n=12$)每日喂服通心络药液 1.0 g/(kg·d), 辛伐他汀组($n=12$)每日喂服辛伐他汀药液 2.5 mg/(kg·d), 高脂饮食组($n=12$)高脂饮食喂养, 8 只普通饲料喂养家兔为空白对照组。所有动物均自由饮水, 通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组以高脂饮食继续喂养 2 周, 空白对照组以普通饲料继续喂养 2 周。最终取得完整资料者进入分析, 共 39 只, 通心络组 11 只, 辛伐他汀组 10 只, 高脂饮食组 10 只, 空白对照组 8 只。

1.3 血脂水平测定

不同饲料喂养 6 周及 8 周后, 从兔耳中间动脉收集血样, 测定各组家兔血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平。采用酶联免疫试剂盒检测血清 ox-LDL 含量。

1.4 血清一氧化氮、一氧化氮合酶和乳酸脱氢酶含量测定

不同饲料喂养 6 周及 8 周后, 分别从耳中间动脉收集血样, 严格按照试剂盒操作方法测定血清 NO、NOS 和 LDH 含量。

1.5 病理学及免疫组织化学检查

各组动物喂养 8 周后处死, 取胸主动脉标本(由主动脉弓至膈肌), 沿动脉长轴剪开, 取斑块最显著部位动脉段 1 cm, 用 35%磷酸钠缓冲甲醛溶液固定浸泡后石蜡包埋, 切片 3~4 μm , 分别采用苏木精-伊红染色和弹力染色制作病理切片, 利用图像分析软件比较观察内膜厚度及中膜弹力纤维和胶原纤维的分布。取新鲜的血管组织标本, 利用小鼠 VEGF 单克隆抗体行 VEGF 免疫组织化学检查, 以 PBS 代替 VEGF 单克隆抗体作为阴性对照, 请 2 位病理学

专业人员在事先未告知实验情况的前提下对各组免疫组织化学染色最显著区域 VEGF 信号强度进行分级: 阴性、弱阳性和强阳性。

1.6 逆转录-聚合酶链反应

各组取新鲜含斑块的胸主动脉标本 1 cm, 匀浆机充分匀浆, 抽提组织中 RNA 并定量, 各样本均加入总 RNA 5 μg , 采用一步法 RNA 聚合酶链反应试剂盒, 按相应组分配制逆转录-聚合酶链反应的反应液, 上下游引物(加拿大 Sangon 上海分公司合成)序列分别为: 5'-GGACATCITCCAGGAGTA-3' 和 5'-TG-CAACCGGAGTCTGTGT-3', 使用热循环仪(Bio-Rad 型, Japan 产品), 首先 42 °C 预反应 1 h, 扩增反应按下列程序共 40 个循环: 94 °C 变性 30 s, 55 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min。各样本取 10 μL 扩增产物行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 条带以溴乙锭染色, 并采用生物电泳图像处理系统进一步分析。上述反应以 β -actin 作为内参照, 以各组产物吸光度值与 β -actin 吸光度值的比值作为各组产物相对吸光度值。

1.7 Western Blot 蛋白印迹分析

各组制作组织匀浆液方法同上, 并加入蛋白裂解液, 各样本 4 °C 高速离心 20 min, 定量后各取等量样本行十二烷基磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后将蛋白质转移至硝酸纤维素膜上, 封闭液封闭 1 h。将膜与一抗共同孵育 90 min, 接着与辣根过氧化物酶标记的二抗共同孵育 45 min, 加等体积增强发光化学试剂孵育 1 min。在暗室将膜在感光胶片上曝光并用相纸显影洗像, 调整曝光时间直至显影出电泳带, 采用生物电泳图像处理系统对免疫复合物进行分析。以 β -actin 作为内参照, 以各组产物吸光度值与 β -actin 吸光度值的比值作为各组产物相对吸光度值。

1.8 统计学分析

血清学指标及相对光密度值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 不同处理组间比较采用单向方差分析, 各组 VEGF 信号强度比较采用等级序值法, 逆转录-聚合酶链反应和 Western Blot 结果频率差异比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂水平变化

空白对照组和高脂饮食组实验 6 周血清各血脂水平与实验 8 周比较无显著性差异。实验 6 周通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组血清各血脂水平均显著高于空白对照组($P < 0.05$), 但 3 组间血清各

血脂水平比较无显著性差异。实验 8 周通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组血清各血脂水平仍显著高于空白对照组 ($P < 0.05$), 但通心络组和辛伐他汀组血清 TG 和 TC 水平显著低于实验 6 周 ($P < 0.05$; 表 1, Table 1), 通心络组和辛伐他汀组血清 TG 和 TC

水平降低程度无显著性差异, HDLC 水平药物干预前后未见显著差异。实验 8 周通心络组、辛伐他汀组血清 ox-LDL 含量显著低于药物干预前 ($P < 0.05$), 但两组间差异无显著性(表 2, Table 2)。

表 1. 各组血脂水平变化

Table 1. Changes of serum lipids in the four groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	实验 6 周				实验 8 周			
	总胆固醇	LDLC	HDLC	甘油三酯	总胆固醇	LDLC	HDLC	甘油三酯
通心络组	24.1 ± 0.7	12 ± 3	2.56 ± 0.09	7.9 ± 2.1	16.6 ± 5.8 ^a	8 ± 3 ^a	2.2 ± 0.7	1.50 ± 0.10 ^a
辛伐他汀组	23.8 ± 0.6	14 ± 5	2.57 ± 0.01	7 ± 3	16.9 ± 0.3 ^a	8.2 ± 0.6 ^a	2.5 ± 0.3	2.3 ± 0.8 ^a
高脂饮食组	23.3 ± 0.6	13 ± 6	2.06 ± 0.21	6.5 ± 0.3	26.5 ± 0.4	21.3 ± 1.3	2.57 ± 0.18	6.3 ± 0.5
空白对照组	1.3 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.31 ± 0.05	1.2 ± 0.6	1.51 ± 0.22	0.65 ± 0.23	0.25 ± 0.07	1.60 ± 0.29

a: $P < 0.05$, 与实验 6 周比较。

表 2. 各组血清氧化型低密度脂蛋白水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 2. Serum ox-LDL variety in the four groups

分 组	实验 6 周	实验 8 周
通心络组	1440 ± 281	967 ± 17 ^a
辛伐他汀组	1840 ± 327	969 ± 43 ^a
高脂饮食组	1715 ± 122	1974 ± 37
空白对照组	937 ± 98	925 ± 26

a: $P < 0.05$, 与实验 6 周比较。

2.2 血清一氧化氮、一氧化氮合酶和乳酸脱氢酶水平变化

通心络组和辛伐他汀组血清一氧化氮及一氧化氮合酶含量在药物干预前后无显著性差异, 两组间比较也无显著性差异。通心络组和辛伐他汀组血清 LDH 含量显著低于药物干预前 ($P < 0.05$; 表 3, Table 3), 两组间则未见显著性差异。

2.3 病理学检查结果

空白对照组家兔主动脉内膜光滑, 未见脂纹, 通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组均可见不同程度

脂纹和粥样斑块隆起, 高脂饮食组尤明显。苏木精—伊红染色和弹力染色结果发现, 空白对照组主动脉内膜完整, 中膜外膜分界清楚, 通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组内膜增厚(箭头所指为内膜面), 透明变性, 斑块内可见脂质沉积和大量泡沫细胞, 中膜弹力纤维和胶原纤维形态较紊乱, 但通心络组和辛伐他汀组内膜增生程度低于高脂饮食组, 中膜弹力纤维和胶原纤维形态优于高脂饮食组(图 1 和 2; Figure 1 and 2)。

表 3. 各组血清乳酸脱氢酶水平变化

Table 3. Serum LDH variety in the four groups ($\bar{x} \pm s$, u/L)

分 组	实验 6 周	实验 8 周
通心络组	5 138 ± 3 187	1 410 ± 442 ^a
辛伐他汀组	6 166 ± 3 057	2 685 ± 1 432 ^a
高脂饮食组	5 798 ± 3 363	6 117 ± 3 476
空白对照组	566 ± 236	492 ± 121

a: $P < 0.05$, 与实验 6 周比较。

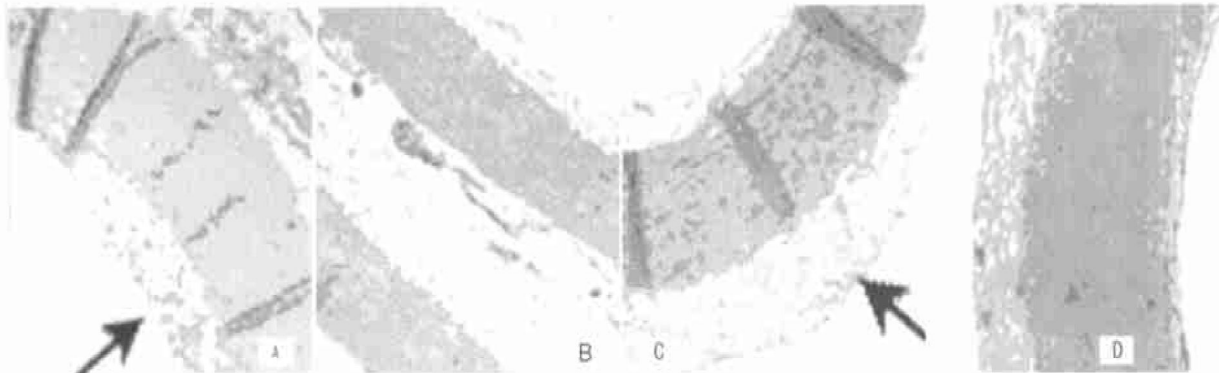


图 1. 苏木精—伊红染色结果 A 为通心络组; B 为辛伐他汀组; C 为高脂饮食组; D 为空白对照组。

Figure 1. Serial sections stained with HE ($\times 4$)

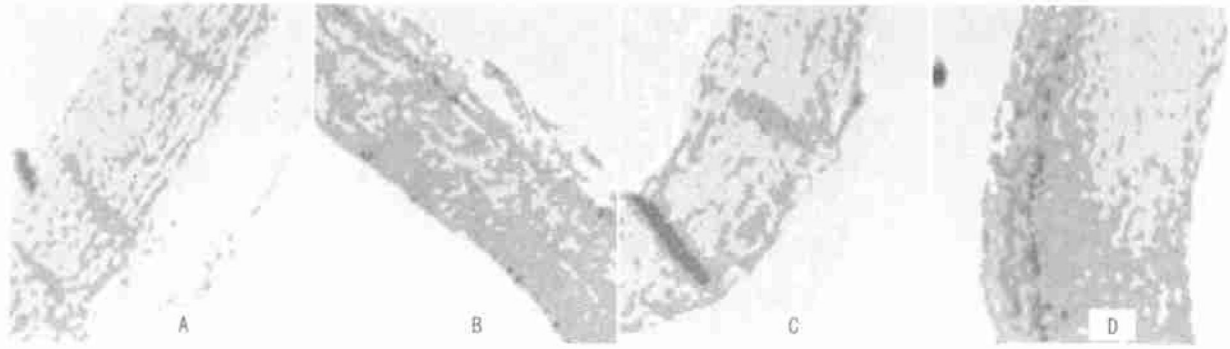


图 2. 弹力染色结果 A 为通心络组; B 为辛伐他汀组; C 为高脂饮食组; D 为空白对照组。

Figure 2. Serial sections stained with Mason trichrome (×4)

2.4 免疫组织化学结果

通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组均可见染成棕黄色的 VEGF 阳性表达信号, VEGF 阳性表达信号主要存在于粥样斑块区, 细胞内及细胞外间质均有表达, 空白对照组主动脉各层则未见 VEGF 阳性表达。PBS 代替 VEGF 单克隆抗体对比实验结果呈阴性(图 3, Figure 3)。通心络组和辛伐他汀组 VEGF 信号强度明显弱于高脂饮食组 ($P < 0.05$), 通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组 VEGF 信号强度均显著高于空白对照组 ($P < 0.05$; 表 4, Table 4)。

表 4. 各组免疫组织化学染色区血管内皮生长因子信号强度
Table 4. Levels of VEGF by immunohistochemistry variety in the four groups

分 组	强阳性	弱阳性	阴性	合计
通心络组	1	10	0	11
辛伐他汀组	1	8	1	10
高脂饮食组	8	1	1	10
空白对照组	0	2	6	8
合 计	12	21	6	39

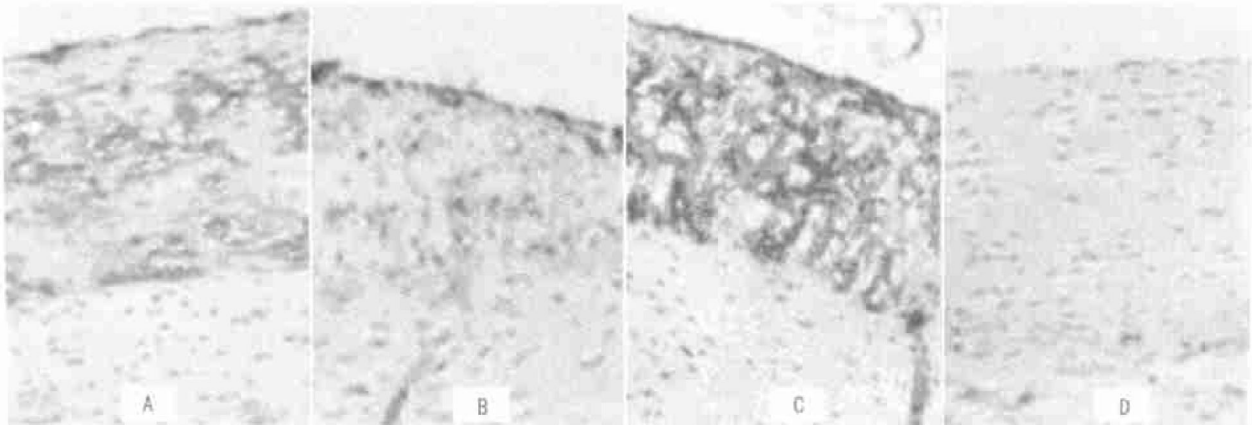


图 3. 血管内皮生长因子免疫组织化学结果 A 为通心络组; B 为辛伐他汀组; C 为高脂饮食组; D 为空白对照组。

Figure 3. Expression of VEGF in rabbit aortic artery by immunohistochemistry (×400)

2.5 逆转录—聚合酶链反应结果

空白对照组无扩增产物表达, 通心络组、辛伐他汀组可见扩增产物模糊条带, 高脂饮食组则呈现强亮度条带, 扩增产物大小为 750 bp(图 4, Figure 4)。通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组扩增产物阳性率显著高于空白对照组 ($P < 0.05$), 通心络组和辛伐他汀组的相对吸光度值显著低于高脂饮食组 ($P < 0.05$), 通心络组与辛伐他汀组扩增产物相对吸光度值无显著性差异(表 5, Table 5)。

2.6 Western Blot 蛋白印迹分析结果

空白对照组无免疫复合物表达, 通心络组、辛伐他汀组及高脂饮食组均可见不同密度免疫复合物表达(图 5, Figure 5)。通心络组、辛伐他汀组和高脂饮食组免疫复合物阳性率显著高于空白对照组 ($P < 0.05$)。通心络组和辛伐他汀组免疫复合物相对吸光度值显著低于高脂饮食组 ($P < 0.05$; 表 5, Table 5), 通心络组和辛伐他汀组免疫复合物相对吸光度值比较无显著性差异。

表 5. 各组血管内皮生长因子逆转录—聚合酶链反应和 Western Blot 产物相对吸光度值变化

Table 5. Relative absorbense value of VEGF by RT-PCR and by Western Blot variety in the four groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	RT-PCR		Western Blot	
	n	吸光度	n	吸光度
通心络组	8	0.434 ± 0.205 ^a	7	0.736 ± 0.287 ^a
辛伐他汀组	8	0.355 ± 0.108 ^a	8	0.642 ± 0.315 ^a
高脂饮食组	9	1.031 ± 0.290	9	1.144 ± 0.523

a: $P < 0.05$, 与高脂饮食组比较。

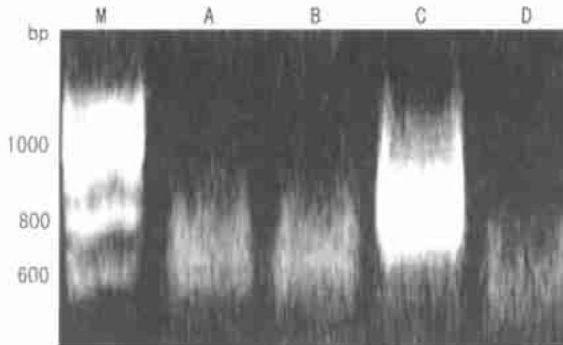


图 4. 逆转录—聚合酶链反应分析结果 M 为 200 bp 标记; A 为通心络组; B 为辛伐他汀组; C 为高脂饮食组; D 为空白对照组。

Figure 4. Expression of VEGF mRNA by RT-PCR

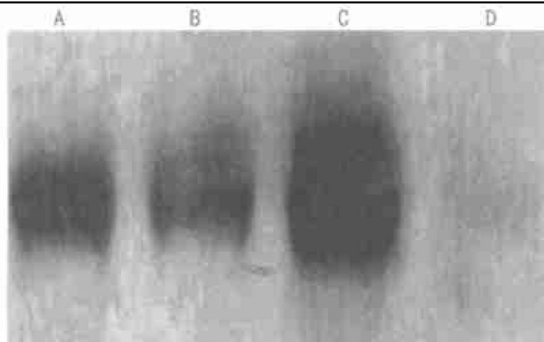


图 5. Western Blot 蛋白印迹分析结果 A 为通心络组; B 为辛伐他汀组; C 为高脂饮食组; D 为空白对照组。

Figure 5. Expression of VEGF protein by Western Blot

3 讨论

动脉粥样斑块边缘区有来自外膜新生的毛细血管和来自内膜与冠状动脉腔直接相通的毛细血管,它们在斑块边缘区吻合形成毛细血管丛,为斑块的滋养血管。由于滋养血管位于斑块边缘区,即正常冠状动脉壁和斑块之间,在血管内血流剪切力的作用或是血管外血管收缩力作用下,斑块边缘区受力最大,加上滋养血管本身与两侧相邻血管壁的顺应性均不相同(斑块处的顺应性最差,正常动脉壁的顺应性最佳),使薄壁的滋养血管很容易破裂,造成斑

块内出血。滋养血管破裂出血,血液进入内膜,可致斑块隆起增大,在内膜下和斑块内形成血栓,使斑块肿胀,加重管腔狭窄。斑块肿胀大到一定程度就会破裂出血,进而形成血栓,引发不稳定型心绞痛、心肌梗死等严重心血管事件^[6,7]。

血管内皮生长因子(VEGF)是目前所发现的唯一特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,在血管新生过程中具有重要意义,抑制 VEGF 在动脉粥样斑块中的表达可一定程度地控制斑块生长进程。目前关于他汀类药物对粥样斑块稳定性影响的研究很多^[8],而中药在防治动脉粥样硬化中所起的作用也越来越受到关注^[9]。本研究结果发现,通心络和辛伐他汀能够明显降低 VEGF 在家兔主动脉粥样斑块中的表达,逆转录—聚合酶链反应和 Western Blot 蛋白印迹分析从 mRNA 水平和蛋白质水平进一步证实了上述结果。可见通心络和辛伐他汀可通过降低 VEGF 在粥样斑块中的表达一定程度地抑制血管新生,达到稳定粥样斑块、延缓动脉粥样硬化进程的作用,这与部分药物如西立伐他汀抑制血管新生的报道结果是一致的^[10]。

目前有大量研究显示在缺血性心脏病过程中,VEGF 可刺激侧枝血管形成,即所谓的“治疗性血管新生”^[11],可能有利于缺血性心脏病侧枝循环的建立,该过程亦与其促进血管内皮细胞增殖密切相关。但是,治疗性血管新生的人体实验仅见少数小样本报道,其临床价值尚需进一步探讨,而且粥样斑块组织学类型高度病变具有更重要的临床意义,集中体现在可能的斑块破裂出血造成恶性心血管事件,所以从临床角度考虑控制斑块进程可能更为重要。VEGF 促进血管内皮细胞增殖的不同后果即促进粥样斑块进展和促进侧枝循环之间的动态平衡可能是其临床意义的决定因素。

本研究结果发现,通心络和辛伐他汀具有降低血清 ox-LDL 的作用,ox-LDL 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要的作用,且可促进 VEGF 在人类内皮细胞和巨噬细胞中的表达^[12],因此推测通心络和辛伐他汀降低 VEGF 在家兔主动脉粥样斑块中的表达可能与降低 ox-LDL 水平具有一定的关系。

乳酸脱氢酶(LDH)含量是体外实验中评价内皮细胞损伤程度的常用指标之一^[13],通心络降低血清 LDH 含量,亦可从一定程度上提示通心络具有改善血管内皮功能的作用,这可能也是通心络缓解心绞痛的机制之一。

本研究中通心络和辛伐他汀对于血清 NO 和 NOS 含量未产生影响,这可能一方面与药物干预同

时继续予高脂饲料, 高血脂对血清 NO 和 NOS 含量造成一定影响有关; 另一方面, 由于反映内皮功能的内皮型 NOS 无法直接测定, 只能通过测定血清总 NOS 含量对血清内皮型 NOS 含量加以推测, 所以不能完全准确地反映血清内皮型 NOS 以及与之密切相关的血清 NO 的变化。

由此可见通心络具有稳定斑块、延缓动脉粥样硬化进程和一定的内皮功能保护作用, 这种作用可能是通过多种途径实现的, 这可能也是中药复方成分的优势所在。

[参考文献]

- [1] Koster K. Endarteriitis and arteriitis. *Klin Wochenschr*, 1876, **13**: 454-455
- [2] Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation*, 1998, **98** (20): 2 108-116
- [3] Chen YX, Nakashima Y, Tanaka K, Shiraiishi S, Nakagawa K, Sueishi K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb and Vasc Bio*, 1999, **19** (1): 131-139
- [4] Li J, Perrella MA, Tsai JC, Yet SF, Hsieh CM, Yoshizumi M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by interleukin-1 β in rat aortic smooth muscle cells. *Journal of Biochemistry*, 1995, **270** (1): 308-312
- [5] 赵仙先, 朱家麟, 张宝仁, 郝家骅, 刘延玲, 朱泉芳. 血管内皮生长因

子在动脉粥样硬化斑块中的表达. 第二军医大学学报, 1999, **20** (9): 669-671

- [6] Alan NT, Kevin GP, Michael HS, Brian HA. Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: Implications for pathogenesis of unstable angina. *American Heart Journal*, 1998, **135** (1): 10-14
- [7] O' Brien ER, Garvin MR, Dev R, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *American Journal of Pathology*, 1994, **145** (4): 883-894
- [8] 张敏, 陈楨月, 陆国平, 吴春芳. 辛伐他汀对内皮细胞株 ECV-304 细胞分化抗原 40 诱导表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (3): 234-237
- [9] 郑广娟, 张文高, 张亚同, 张云凤, 马学盛. 血脂康对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (5): 408-410
- [10] Lo^L-c V, Claudine S, Farroch M, Paule O, Mishal Z, Vannier JP, et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in vivo models. *Arterioscler Thromb and Vasc Bio*, 2002, **22** (4): 623-629
- [11] Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TN, Parikh M, Bergman GW, et al. Angiogenesis Gene Therapy. *Circulation*, 1999, **100** (5): 468-474
- [12] Inoue M, Itoh H, Tanaka T, Chun TH, Doi K, Fukunaga Y, et al. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator activated receptor- γ . *Arterioscler Thromb and Vasc Bio*, 2001, **21** (4): 560-567
- [13] Masakazu I, Shunichi S, Kazutaka M, Toshinori Y. SIN-1 induced cytotoxicity in cultured endothelial cells involves reactive and nitric oxide: Protective effect of sepiapterin. *Journal of Cardiovasc Pharmac*, 1999, **33**: 295-300

(此文编辑 文玉珊)