

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0709-05

• 实验研究 •

早期反应生长因子 1 特异的脱氧核酶对大鼠动脉损伤后血管内皮功能的保护及超微结构的影响

滕雅轩, 刘闰男, 周敬

(中国医科大学附属第一医院循环内科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 早期反应生长因子 1; 脱氧核酶; 血管内皮; 超微结构; 大鼠

[摘要] 目的 探讨早期反应生长因子 1 特异的脱氧核酶对大鼠实验性颈总动脉损伤后内皮功能及超微结构的影响。方法 Wistar 大鼠 96 只, 随机分为假手术组、对照组 1(MgCl₂)、对照组 2 (FuGENE6) 和 ED5 治疗组, 每组 24 只。行左颈总动脉内膜剥脱术后, ED5 治疗组经球囊导管将 ED5 500 μg 注入损伤的血管节段内, 作用 20 min。对照组 1 注入 200 μL 的 1 mmol/L MgCl₂ 液, 对照组 2 注入含 FuGENE6 30 μL 的 1 mmol/L MgCl₂ 液 200 μL。分别于第 3、7、14 和第 21 天各处死动物 6 只, 处死前心脏取血检测一氧化氮、一氧化氮合酶、内皮素, 同时光镜及透射电镜观察血管形态学变化。结果 ED5 治疗组一氧化氮和一氧化氮合酶含量均较两对照组增高, 第 14 天最明显, 此时一氧化氮与两对照组相比分别为 57.1 ± 1.9 μmol/L 比 38.7 ± 1.9 μmol/L 和 57.1 ± 1.9 μmol/L 比 38.3 ± 1.9 μmol/L, 差异有显著性统计学意义 ($P < 0.05$); 一氧化氮合酶分别为 11.1 ± 0.4 μmol/L 比 8.1 ± 0.4 μmol/L 和 11.1 ± 0.4 μmol/L 比 8.0 ± 0.4 μmol/L, 差异有显著性统计学意义 ($P < 0.05$)。而内皮素浓度较两对照组有所降低, 以第 14 天最显著, 分别为 111.2 ± 7.2 pg/L 比 136.6 ± 7.2 pg/L 和 111.2 ± 7.2 pg/L 比 135.5 ± 7.2 pg/L, 差异有显著性统计学意义 ($P < 0.05$)。光镜观察发现 ED5 治疗组新生内膜厚度较两对照组明显减轻, 以第 21 天最明显 (64.0 ± 4.2 μm 比 81.1 ± 4.9 μm 和 64.0 ± 4.2 μm 比 80.0 ± 3.9 μm, $P < 0.01$)。透射电镜观察发现对照组血管新生内膜的平滑肌细胞呈“合成型”改变, 而治疗组新生内膜的血管平滑肌细胞呈“收缩型”改变。结论 早期反应生长因子 1 特异的脱氧核酶可改善动脉球囊损伤后的血管内皮功能, 抑制血管平滑肌细胞的表型改变, 从而减轻内膜增生程度。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of DNA Enzyme Targeting Egr-1 on Endothelial Function and Ultrastructure of Rat Carotid Artery after Balloon Injury

TENG Ya-Xuan, LIU Gui-Nan, and ZHOU Jing

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, China Medical University Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Egr-1; DNA Enzyme; Endothelium; Ultrastructure; Rat

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of 10-23DNA enzyme (ED5) on endothelial function and ultrastructure change of Carotid Artery after injured artery in rats. **Methods** Ninety-six rats were randomly divided into sham group, control group 1, control group 2 and ED5 group ($n = 24$). The models of endothelial denudation of rats were made by using balloon catheter, FITC-ED5 was delivered to the artery wall of ED5 group in a total of 200 μL solution. Rats of control group 1 were given 200 μL 1 mmol/L MgCl₂. Rats of control group 2 were given FuGENE6 Reagent. Six rats were killed at the 3rd, 7th, 14th, 21th day after balloon injury. The serum level of nitric oxide and nitric oxide synthase and endothelin were detected. At the same time, to observe pathological change of injured arteries by optical microscope and electron microscope. **Results** The serum level of nitric oxide and nitric oxide synthase in ED5 group were higher than those in 2 control groups, increased significantly on the 14th day (nitric oxide: 57.1 ± 1.9 μmol/L vs 38.7 ± 1.9 μmol/L and 57.1 ± 1.9 μmol/L vs 38.3 ± 1.9 μmol/L, $P < 0.05$; nitric oxide synthase: 11.1 ± 0.4 μmol/L vs 8.1 ± 0.4 μmol/L and 11.1 ± 0.4 μmol/L vs 8.0 ± 0.4 μmol/L, $P < 0.05$); but endothelin in ED5 group was lower than that in 2 control groups, obviously different on the 14th day (111.2 ± 7.2 pg/L vs 136.6 ± 7.2 pg/L and 111.2 ± 7.2 pg/L vs 135.5 ± 7.2 pg/L, $P < 0.05$). Compared with ED5 group, the neointimal thickness in 2 control groups increased significantly on the 21th day after balloon injury (64.0 ± 4.2 μm vs 81.1 ± 4.9 μm and 64.0 ± 4.2 μm vs 79.5 ± 3.9 μm, $P < 0.01$). The vascular smooth muscle cell of neointima in 2 control groups may be contractile type, but vascular smooth muscle cell of neointima in ED5 group may be synthetic type. **Conclusion** The ED5 can improve the endothelial function after artery injury and inhibit the phenotype transform of vascular smooth muscle cells, and reduce the degree of neointimal hyperplasia.

[收稿日期] 2004-12-22 [修回日期] 2005-11-19

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目基金(2002225002-2)

[作者简介] 滕雅轩, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向是冠心病及再狭窄的防治, E-mail 为 zdwtyx@163.com。刘闰男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病及再狭窄防治的研究, E-mail 为 guinanliu@hotmail.com.cn。周敬, 医学硕士, 主治医师。

脱氧核酶(deoxyribozyme/ DNA enzyme, DRz)是一种具有酶活性DNA分子,在不同的疾病状态下可作为一种有意义的治疗工具^[1]。早期生长反应因子1(early growth response factor-1, Egr-1)是锌指形转化因子家族成员之一,血管机械损伤后快速上调其表达^[2]。本研究拟通过观察Egr-1特异的脱氧核酶(10-23 DNA enzyme, ED5)对动脉损伤后血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和血浆内皮素水平及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)超微结构的影响,探讨ED5对血管内皮的保护作用及在预防血管再狭窄方面的作用。

1 材料与方法

1.1 大鼠颈动脉损伤的模型制作

雄性Wistar大白鼠96只(中国医科大学实验动物中心提供),体重350~400g。麻醉后,颈正中切开,钝性分离左颈总动脉,血管夹暂时阻断左颈总动脉近心、远心端血流,用2F导管(购自美国Baxter healthcare corporation)从颈外动脉插入左颈总动脉内,推入0.2mL生理盐水充盈气囊,反复抽拉球囊3次,造成左颈总动脉内膜损伤。从导管末端将含有FITC标记的ED5 500 μ g(上海博亚生物技术有限公司合成)、转染试剂FuGENE6(购自Roche公司)30 μ L的1mmol/L MgCl₂液200 μ L局部注入至损伤的血管节段内,使其在局部作用20min。结扎颈外动脉,恢复血流,缝合颈部创口。术后局部使用青霉素以预防感染,喂食标准饲料,自由饮水。

1.2 分组及处理

96只雄性Wistar大白鼠随机分为4组,每组24只。治疗组经带孔球囊导管末端将含有FITC标记的ED5 500 μ g、转染试剂FuGENE6 30 μ L的1mmol/L MgCl₂液200 μ L局部加压注入至损伤的血管节段内,使其在局部作用20min。对照组1局部注入200 μ L的1mmol/L MgCl₂液。对照组2局部注入含转染试剂FuGENE6 30 μ L的1mmol/L MgCl₂液200 μ L。假手术组只进行颈动脉结扎,但不插入导管,即不造成动脉内膜损伤。对照组1和对照组2分别为稀释液和转染液而设计。于术后第3、7、14和第21d分别处死各组动物6只,处死前心脏采血备用。

1.3 在体ED5的转染

室温下将ED5 500 μ g和转染试剂FuGENE6 30 μ L充分混合成复合物,溶于1mmol/L MgCl₂液170 μ L中,在制作血管球囊损伤模型的同时,从颈外动

脉给予。可在荧光显微镜下观察转染情况,转染治疗24h后处死大鼠1只,立即取治疗局部的血管并放入液氮中,经冰冻切片(片厚5 μ m)后,避光放置于荧光显微镜下观察,若经波长460nm激发后残存血管内膜及中膜发出绿色荧光,则证明转染成功。

1.4 一氧化氮、一氧化氮合酶和内皮素的检测

大鼠处死前心脏取动脉血4mL注入无抗凝剂和有抗凝剂试管中,离心后取血清及血浆备检。

1.4.1 血清一氧化氮和一氧化氮合酶水平的测定

用硝酸还原酶法测定血清中NO的含量,按NO检测试剂盒(购于南京生物医学工程研究所)说明书进行操作;化学比色法测定血清中NOS的含量,按NOS检测试剂盒(购于南京生物医学工程研究所)说明书进行操作。

1.4.2 血浆内皮素浓度测定 用放射免疫分析法测定血浆内皮素浓度,操作按分析试剂盒(购于北京东亚免疫技术研究所)操作说明书进行。

1.5 血管形态学检测

于不同的时间点取材,病变血管标本经10%中性福尔马林固定后,经60%、70%、80%、90%和100%梯度酒精脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋,制成蜡块,连续切片(片厚4 μ m),行HE染色观察血管内膜、中膜的厚度改变,并分组进行计算机图象分析,计算出内膜/中膜(I/M)的面积比。图象分析由操作熟练但不知情者操作。同时取病变血管2mm,生理盐水冲洗后,用2.5%的戊二醛固定后,JEM-1200EX透射电镜观察新生内膜内平滑肌细胞的超微结构变化。

1.6 统计学处理

所有数据采用SPSS11.0统计软件处理,所有变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为统计学上差异有显著性。

2 结果

2.1 在体ED5转染效果观察

转染ED5治疗24h后,治疗局部血管的冰凍切片置于荧光显微镜下,经激发可见残存内膜及中膜层的平滑肌有大量绿色荧光分布,证明转染成功(图1, Figure 1)。

2.2 一氧化氮、一氧化氮合酶和内皮素测定结果

球囊损伤大鼠颈总动脉后第3、7、14和第21d,治疗组血清NOS含量较两对照组高,且高于假手术组。治疗组血清NO含量较两对照组高,但较假手术组明显降低。治疗组血浆内皮素浓度较两对照组

表 1. 术后各组一氧化氮、一氧化氮合酶和内皮素的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1. The changes of concentrations of NO, NOS and endothelin in the four groups

指标及分组	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
NO($\mu\text{mol/L}$)				
假手术组	61.4 \pm 1.4	60.0 \pm 2.0	58.6 \pm 1.9	59.1 \pm 1.7
对照组 1	8.2 \pm 1.4 ^e	23.2 \pm 2.0 ^b	38.7 \pm 1.9 ^b	26.6 \pm 1.7 ^b
对照组 2	7.7 \pm 1.4 ^e	22.0 \pm 2.0 ^b	38.3 \pm 1.9 ^b	26.1 \pm 1.7 ^b
治疗组	11.8 \pm 1.4 ^e	29.8 \pm 2.0 ^b	57.1 \pm 1.9 ^a	37.1 \pm 1.7 ^b
NOS($\mu\text{mol/L}$)				
假手术组	5.4 \pm 7.3	5.5 \pm 0.6	5.3 \pm 0.4	5.3 \pm 7.6
对照组 1	7.0 \pm 7.3 ^b	7.2 \pm 0.6 ^b	8.1 \pm 0.4 ^b	5.4 \pm 7.6 ^a
对照组 2	6.9 \pm 7.3 ^b	7.3 \pm 0.6 ^b	8.0 \pm 0.4 ^b	5.3 \pm 7.6 ^a
治疗组	8.2 \pm 7.3 ^{b,e}	9.5 \pm 0.6 ^{b,e}	11.1 \pm 0.4 ^{c,e}	6.5 \pm 7.6 ^e
内皮素(pg/L)				
假手术组	56.0 \pm 4.1	55.8 \pm 2.5	55.1 \pm 7.2	55.5 \pm 8.0
对照组 1	83.0 \pm 4.1 ^b	88.0 \pm 2.5 ^b	136.6 \pm 7.2 ^c	77.1 \pm 8.0 ^b
对照组 2	82.6 \pm 4.1 ^b	87.1 \pm 2.5 ^b	135.5 \pm 7.2 ^c	81.0 \pm 8.0 ^b
治疗组	67.0 \pm 4.1 ^{b,e}	76.4 \pm 2.5 ^{b,e}	111.2 \pm 7.2 ^{c,e}	75.7 \pm 8.0 ^d

a 为 $P > 0.05$, b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; d 为 $P > 0.05$, e 为 $P < 0.05$, 与两对照组比较。

低; 治疗组和两对照组血浆内皮素浓度较假手术组高; 第 21 d 治疗组及两对照组血浆内皮素浓度已开始降低(表 1, Table 1)。

2.3 血管病理学变化

2.3.1 光镜观察 假手术组大鼠颈总动脉内膜完整, 仅为一层扁平的内皮细胞, 中层为梭形的平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC), 形态上无明显改变; 大鼠动脉球囊损伤后第 3 天见内皮细胞剥脱, 尚无新生内膜形成; 损伤后第 7 天, 对照组血管内膜轻度增生; 损伤后第 14 天, 对照组血管内膜增厚, 中层平滑肌轻度增生, 管腔减小, 内腔凹凸不平, 可见血栓机化(图 2, Figure 2); 损伤后第 21 天, 对照组血管内膜明显增厚, 中层平滑肌增生明显, 血管腔狭窄; 两对照组在同一时间点比较差异无显著性。治疗组

与同一时间点的两对照组比较, 内膜增生减轻, 差异有显著性($P < 0.01$)。(表 2, Table 2)

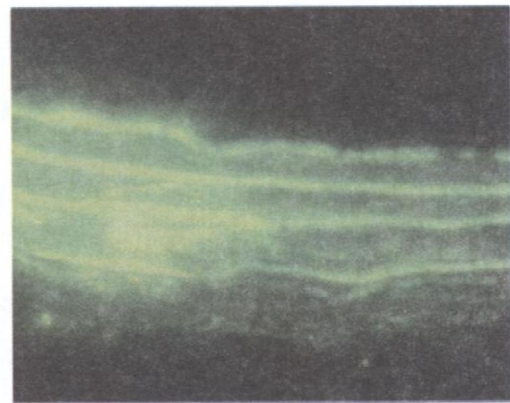


图 1. 转染 ED5 24 h 见动脉内膜剥脱, 残存内膜及中膜层平滑肌有大量绿色荧光分布(FITC \times 400)

Figure 1. The intimal denudeation and green fluorescent can be seen in the intimal and medial layers at 24 houes after transfection.

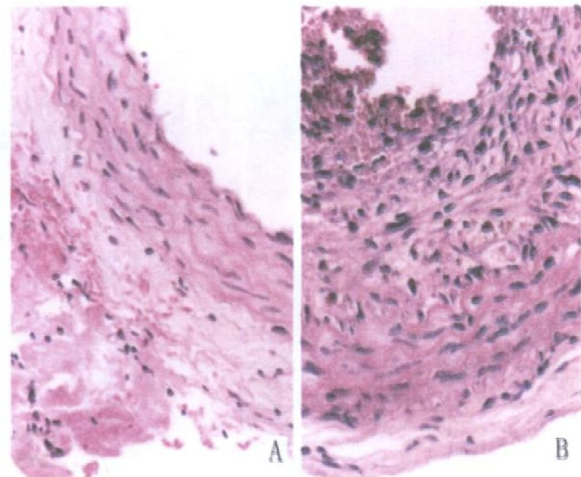


图 2. 颈总动脉 HE 染色观察结果 A 为假手术组(HE \times 200), B 为血管损伤后 14 d (HE \times 200)

Figure 2. Haematin-e eosin staining of carotid artery wall

表 2. 血管球囊损伤后血管内膜和中膜的厚度变化及 I/M 面积之比($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2. The changes of neointimal and medial thickness in the four groups and the ratio of neointima area to media area

术后天数	内膜厚度(μm)			中膜厚度(μm)			内膜中膜面积比(I/M)				
	假手术	对照 1	对照 2	ED5 组	假手术	对照 1	对照 2	ED5 组	对照 1	对照 2	ED5 组
第 3 天	22.1 \pm 5.2	0	0	0	56.5 \pm 8.6	62.5 \pm 11.3 ^a	63.3 \pm 12.1 ^a	61.7 \pm 9.4 ^a	—	—	—
第 7 天	23.1 \pm 4.5	40.7 \pm 3.3 ^c	40.6 \pm 4.2 ^c	29.3 \pm 3.1 ^{cd}	64.1 \pm 6.5	84.5 \pm 4.1 ^b	83.8 \pm 4.2 ^b	68.7 \pm 3.1 ^{fc}	0.73 \pm 0.02	0.72 \pm 0.05	0.47 \pm 0.06 ^f
第 14 天	24.2 \pm 4.3	68.1 \pm 5.9 ^e	69.3 \pm 4.0 ^e	41.1 \pm 4.2 ^{df}	62.4 \pm 7.8	90.1 \pm 3.3 ^c	90.8 \pm 3.6 ^c	77.1 \pm 4.2 ^{fc}	0.86 \pm 0.04	0.83 \pm 0.04	0.45 \pm 0.03 ^f
第 21 天	23.6 \pm 6.4	81.1 \pm 4.9 ^e	79.5 \pm 3.9 ^e	64.0 \pm 4.2 ^{df}	66.9 \pm 8.1	93.0 \pm 3.0 ^c	93.1 \pm 3.0 ^c	82.6 \pm 3.9 ^{df}	1.14 \pm 0.09	1.13 \pm 0.11	0.40 \pm 0.04 ^f

a 为 $P > 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; f 为 $P < 0.01$, 与两对照组比较。

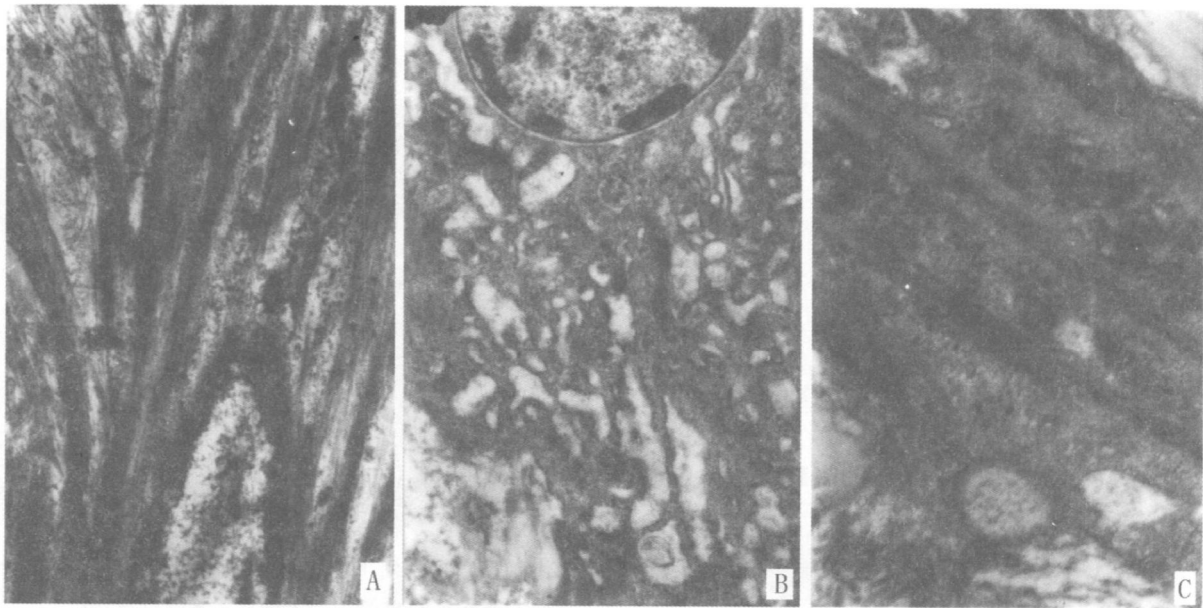


图3. 颈动脉透射电镜观察结果 A为假手术组($\times 6000$), B为对照组($\times 10k$), C为ED5治疗组($\times 12k$)

Figure 3. The transmission electron micrograph of carotid artery wall

2.3.2 透射电镜观察 假手术组颈总动脉血管内皮细胞呈扁平状, 内膜表面光滑, 内弹力板完整, 中膜SMC呈收缩型, 核呈梭形, 胞质含丰富的肌丝, 在核两端有少量线粒体。血管球囊损伤后内膜增厚显著, 未见内皮细胞, 内膜层可见大量SMC, SMC的胞体肥大, 核明显增大, 胞浆内线粒体、高尔基体等增多, 而肌丝含量减少, 呈合成型, 也含有大量增生的胶原纤维; 内弹力板断裂或不连续, 可见SMC穿越内弹力板的断裂口进入内膜。治疗组血管内膜表面较光滑, 增生内膜中的SMC的胞体及核较小, 胞浆内肌丝含量相对较多, 线粒体、高尔基体亦较少, 接近收缩型的SMC(图3, Figure 3)。

3 讨论

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前治疗冠心病最有效的手段之一, 但PCI术后半年内再狭窄发生率很高, 严重影响其远期效果。目前多数学者认为再狭窄包括血栓形成、内膜增生和血管重塑三个相互独立而又互有联系的环节^[3]。正常血管内膜主要有屏障、接受和传递信息及分泌功能, 其结构的完整性和功能的正常对维持血管壁的光滑和血流的通畅具有重要意义。而PCI术使血管内皮的完整性受到破坏, 导致内皮下基质暴露引起血小板的聚集、活化、释放生物因子, 介导一系列的生物学反应, 诱导再狭窄, 同时血管内皮细胞的分泌功能发生紊乱。NO, NOS和内皮素均是反映内皮分泌作用的重要指标, 对血管舒缩

的调节起到关键作用, 其浓度的高低与PCI术后再次狭窄有密切关系。NO是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 生理状态下它能扩张血管, 增加血流量, 抑制血管内皮细胞黏附分子的表达, 抑制血小板黏附集聚而抑制附壁血栓的形成, 抑制白细胞黏附激活而抑制血管壁炎症反应, 抑制平滑肌细胞分裂增殖并促进其发生凋亡而抑制新生内膜的形成及增厚; NOS是NO合成的限速酶, 在NOS的作用下, 体内的左旋精氨酸和分子氧发生反应, 脱去左旋胍氨酸而释放NO。内皮素是迄今为止体内最强的缩血管活性肽, 同时具有较强的生长因子样活性, 通过自分泌或旁分泌方式促进血管平滑肌细胞增生。有研究发现血管内皮细胞损伤后造成NOS的大量破坏, NO合成减少^[4]。同样血管内皮细胞损伤后造成内皮素释放增加^[5]。因此, 有关基因转染干预血管内皮细胞功能的研究正受到人们的重视。

Egr-1是一种锌指结构因子, 有研究表明在各种外界刺激下(如: 动脉损伤) Egr-1激活, 从而诱导VSMC的分裂、增殖和内膜增生^[2]。而DRz是一类具有酶活性的DNA分子, 10-23 DRz家族为其中之一, 它具有磷酸酯酶活性, 其两侧的底物识别序列可与RNA底物特异结合, 而相对于催化特性结构域的底物RNA链中未与催化序列配对的嘌呤和配对的嘧啶残基之间, 构成特异性磷酸二酯酶切割位点, 从而将底物RNA切断^[6]。已有实验研究证实经ED5治疗后Egr-1表达下降^[7]。本研究设计大鼠的ED5, 观察其对血管内皮功能的影响。实验发现, 应用

ED5 治疗后可以减少血管损伤后的内皮素释放,但由于血管内膜损伤后仍释放大量的内皮素,所以仍较正常组增高,而且新生内膜也分泌内皮素,刺激平滑肌增生,21d 时血管内皮功能逐渐恢复。实验亦发现 ED5 可以增加血管损伤后 NO、NOS 的释放量,NO 与 NOS 的增加一致,与 NOS 催化 L 精氨酸合成释放 NO 的观点一致;而血管损伤后治疗组及对照组 NOS 的释放量均高于假手术组,考虑是血管损伤后为维持损伤血管的张力及减少血栓形成的一种代偿机制^[8]。因此,ED5 对血管内皮功能的影响考虑是 ED5 通过抑制 Egr-1 的合成,间接发挥改善血管内皮功能的作用。

文献[3]报道,SMC 增殖和迁移在血管损伤后再狭窄中起着重要作用,而 VSMC 由收缩型向合成型转化是血管平滑肌增殖和迁移的关键起始步骤。而选择 Egr-1 作为干预治疗靶点是因为它作为重要的核转录因子之一,偶联细胞外刺激与细胞内信号转导,介导多种下游基因的表达,如诱导 SMC 增殖/迁移的血小板源性生长因子和转化生长因子 β 等,通过调节 Egr-1 的表达,可以调控一批与 SMC 增殖/迁移相关的基因表达。本研究的结果发现血管损伤后有不同程度的内膜增厚,管腔变窄;ED5 治疗后内膜增生明显减轻。透射电镜也发现正常颈动脉血管内膜是由一层扁平的内皮细胞构成,中膜的 SMC 呈收缩型,核呈梭形,胞质含大量肌丝,在核两端有少量线粒体;血管损伤后增生内膜可见大量 SMC,而且 SMC 胞体肥大,核明显增大,胞浆内线粒体、高尔基体等增多,而肌丝含量减少,呈合成型,与文献报道一致^[9];ED5 治疗后,新生内膜的 SMC 胞体及核较小,胞浆内肌丝含量相对较多,线粒体、高尔基体亦较少,接近收缩型的 SMC。表明 ED5 通过阻遏 Egr-1

的表达,抑制了诱导 SMC 增殖/迁移的生长因子基因表达,从而抑制了 SMC 表型转变,减轻了血管损伤后内膜增生程度;这也可能与 ED5 增加 NO 的水平有关。

本实验结果表明,ED5 阻断血管动脉损伤后 Egr-1 对血管内皮和平滑肌诱导增生作用,抑制了 SMC 表型的改变,同时改善了血管内皮功能。ED5 这种对动脉损伤后血管内皮功能及超微结构的影响在 PCI 术后即刻应用有积极意义,但其作用机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Khachigian LM. DNAzymes: cutting a path to a class of therapeutics. *Curr Opin Mol Ther*, 2002, **4** (2): 119-121
- [2] Santiago FS, Lowe HC, Kavurma MM, Chesterman CN, Baker A, Atkins DC, et al. New DNA enzyme targeting Egr-1 mRNA inhibits vascular smooth muscle proliferation and after injury. *Nat Med*, 1999, **5** (11): 1 264-269
- [3] 田建伟, 赵连友, 郑强芬. PTCA 术后再狭窄机制的研究现状. *心脏杂志*, 2002, **14** (4): 353-355
- [4] Qian JY, Haruno A, Asada Y, Nishida T, Saito Y, Matsuda T, et al. Local expression of C-type natriuretic peptide suppresses inflammation, eliminates shear stress-induced thrombosis, and prevents neointima formation through enhanced nitric oxide production in rabbit injured carotid arteries. *Circ Res*, 2002, **91** (11): 1 063-069
- [5] 童传凤, 王瑞英, 任江华. 缬沙坦与卡托普利抑制动脉损伤后内膜增生作用的比较. *中华心血管病杂志*, 2002, **30** (2): 117-118
- [6] Khachigian LM. Catalytic DNAs as potential therapeutic agents and sequence-specific molecular tools to dissect biological function. *J Clin Invest*, 2000, **106** (10): 1 189-195
- [7] Lowe HC, Fahmy RG, Kavurma MM, Baker A, Chesterman CN, Khachigian LM. Catalytic oligodeoxynucleotides define a critical regulatory role for early growth response factor-1 in porcine coronary restenosis. *Circ Res*, 2001, **89**: 670-677
- [8] 彭旭, 汪丽惠, 尹航, 夏春芳, 田洪森, 唐朝枢. 大鼠主动脉球囊损伤后一氧化氮合酶表达的变化. *中国介入心脏病杂志*, 2000, **8** (2): 101-103
- [9] 李玉光, 许瑞敏, 闫纯英, 石永英, 陈畅, 卢成志. 雷帕霉素对球囊损伤后血管平滑肌细胞表型及内膜增生的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 414-416

(此文编辑 胡必利)