

P27 对大鼠胸主动脉球囊损伤后管腔狭窄的作用

褚现明¹, 李冰², 杜日映¹, 钟志欢¹, 崔国方¹, 董果雄³, 张先明³, 张斌³, 李宁³

(1. 青岛市中心血管病研究所 海慈医院心内科, 山东省青岛市 266033;

2. 中国海洋大学生命学院, 山东省青岛市 266003; 3. 青岛大学医学院附属医院心内科, 山东省青岛市 266003)

[关键词] 病理学与病理生理学; 维甲酸; 血管平滑肌细胞; 细胞周期; P27; 球囊损伤; 再狭窄

[摘要] **目的** 探讨细胞周期素依赖性激酶抑制蛋白 P27 在大鼠胸主动脉球囊损伤后管腔狭窄过程中的表达变化规律及全反式维甲酸对其的影响。**方法** 将 54 只 400~500 g 的雄性 SD 大鼠随机分为三组, 全反式维甲酸治疗组大鼠行胸主动脉球囊损伤术, 术前 4 天开始予全反式维甲酸(30 mg/kg, d)灌胃至术后处死; 单纯手术组大鼠行胸主动脉球囊损伤术; 对照组不行球囊损伤, 作为正常对照; 手术组和对照组予对照用芝麻油灌胃。分别于术后 2、7、14、28 天取胸主动脉用 HE 染色、免疫组织化学和计算机图像分析仪进行形态学、增殖细胞核抗原和 P27 表达水平检测。**结果** 正常动脉壁不表达增殖细胞核抗原, 球囊损伤后开始表达, 术后 2 天中膜表达显著(24.08 ± 2.35); 术后 7 天新生内膜高度表达增殖细胞核抗原(35.32 ± 3.46), 而中膜表达明显下降(9.47 ± 1.56); 后内膜、中膜增殖细胞核抗原表达均逐渐下降, 28 天时形成显著的新生内膜(0.173 ± 0.030 mm²), 管腔狭窄(1.641 ± 0.088 mm²)。④正常动脉壁显著表达 P27(19.29 ± 1.54), 损伤后中膜表达迅速下降, 2 天时达最低水平(2.93 ± 0.55), 后逐渐回升; 14 天、28 天时新生内膜中可见 P27 表达, 并逐渐增多(14 天: 10.30 ± 1.39; 28 天: 16.01 ± 1.33)。④P27 表达与增殖细胞核抗原表达呈显著负相关($r = -0.868$, $P < 0.001$)。全反式维甲酸治疗后明显抑制中膜 P27 的下调(2 天: 7.67 ± 1.27), 促进新生内膜中 P27 表达(7 天: 6.09 ± 1.04; 14 天: 22.60 ± 2.46; 28 天: 26.23 ± 2.43), 同时显著抑制增殖细胞核抗原的表达(2 天中膜: 12.11 ± 1.84; 7 天内膜: 16.83 ± 1.02), 新生内膜面积明显减少(0.075 ± 0.017 mm²), 管腔面积(1.901 ± 0.085 mm²)明显大于单纯手术组(P 均 < 0.01)。**结论** P27 低表达在动脉损伤后管腔狭窄过程中具有重要意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of P27 on Luminal Narrowing in Rats After Aortic Balloon Withdrawal Injury

CHU Xian-Ming¹, LI Bing², DU Ri-Ying¹, ZHONG Zhi-Huan¹, CUI Guo-Fang¹, DONG Guo-Xiong³, ZHANG Xian-Ming³, ZHANG Bing³, and LI Ning³

(1. Department of Cardiology, Haici Hospital of Qingdao, Qingdao 266033; 2. Institution of Life Science and Technology, Ocean University of China, Qingdao 266003; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[KEY WORDS] Tretinoin; Vascular Smooth Muscle Cell; Cell Cycle; P27; Balloon Injury; Restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influence of all-trans retinoic acid (ATRA) on the process of luminal narrowing, the expression of some cell cycle modulatory factors in rats artery after aortic balloon withdrawal injury. **Methods** 54 SD rats were randomly divided into 3 groups. In control group ($n = 6$) rats were killed at the 28th day after procedure. In operation group ($n = 24$) and ATRA group ($n = 24$) rats had balloon induced endothelium denudation at thoracic aorta and were killed at the 2nd, 7th, 14th, 28th day after artery injury. All rats were predosed with ATRA (30 mg/kg, d) or corn oil by gavage 4 days before injury and continued to each indicated time. After the thoracic aorta were harvested, we used immunohistochemistry staining to measure the protein expression of cyclin dependent kinase inhibitor P27 and proliferation cell nuclear antigen. Meanwhile vessel morphological measurement was taken. **Results** In normal rat arteries P27 was detected. After balloon injury, P27 expression in media decreased, reached the lowest level at the 2nd day and then upregulated while vascular smooth muscle cell (VSMC) reached peak proliferation at the 2nd day and then decreased quickly. In neointima, VSMC proliferated extremely at the 7th day, P27 could be detected at the 14th and 28th day when the proliferation of VSMC decreased. ④In ATRA-treated group P27 downregulation was inhibited in media, and P27 was already present in the neointima at the 7th day and strongly expressed at the 14th and 28th day while the proliferation of VSMC was significantly decreased ($P < 0.01$). As a result ATRA group had a smaller neointima/media area ratio, larger internal or external elastic lamina area and luminal area ($P < 0.01$). ④The expression of P27 and the cell proliferation were in remarkable negative correlation ($P < 0.001$). **Conclusion** The decreased expression of P27 may have an important role in the process of luminal narrowing after aortic balloon withdrawal injury.

[收稿日期] 2005-07-11

[修回日期] 2006-04-29

[作者简介] 褚现明, 硕士, 主要从事冠心病、心律失常临床与研究, E-mail 为 cxm19782001@sina.com。通讯作者李冰, 博士, 主要从事生命科学方面的研究, E-mail 为 Libing_516@yahoo.com.cn。杜日映, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病介入及电生理临床与研究。

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)自1977年成功开展以来,再狭窄是影响PTCA及支架植入术后远期疗效的主要限制因素^[1]。研究表明,PTCA后损伤血管弹性回缩、新生内膜形成及负性重塑(慢性缩窄)是再狭窄发生的主要机制。其中血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的过度增殖是导致血管内膜增厚、损伤血管发生不利血管重塑、管腔狭窄的关键因素。只有抑制生长因子和细胞因子的激活,干预细胞周期蛋白的表达,打断细胞增殖的核心过程——细胞周期进程才能有效预防再狭窄的发生^[2]。其中细胞周期素依赖性激酶抑制蛋白(cyclin dependent kinase inhibitors, CKI) P27作为一种细胞周期进程中关键的负性调控因子,近年在血管增殖性疾病研究中备受关注,而增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)可作为反映细胞增殖程度的可靠指标,表达越多说明增殖能力越强,反之亦然^[3]。研究证实全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)在体外可以通过调节VSMC增殖周期中各因子的表达,使其阻滞于G₁期,抑制VSMC的增殖^[3]。本文旨在研究P27及PCNA在大鼠胸主动脉球囊损伤后内膜增生及血管负性重塑(慢性缩窄)过程中的表达变化规律及ATRA对其的影响,探讨P27在动脉损伤后管腔狭窄过程中的作用及ATRA抑制再狭窄的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及处理

选用体重400~500g的雄性SD大鼠54只(购于北京医科大学动物中心),随机分为三组。ATRA治疗组($n=24$):行大鼠胸主动脉球囊损伤术,术前4天开始予ATRA(30 mg/kg, d)^[4]芝麻油混悬液灌胃至术后处死。手术组($n=24$):手术方法同ATRA组。ATRA组和手术组按术后处死时间又分为2、7、14、28天亚组。对照组($n=6$):不行球囊损伤,作为正常对照,术后28天处死。手术组和对照组术前4天开始予对照用芝麻油(1 mL/kg, d)灌胃至术后处死。每天避光条件下配制新鲜的ATRA芝麻油混悬液,以防其转化为13-顺或9-顺式维甲酸,灌胃前充分混匀,手术当日于术前给予一次。

1.2 大鼠胸主动脉球囊损伤模型及标本制作

全反式维甲酸治疗组和手术组参照文献[5]用戊巴比妥钠(30 mg/kg,腹腔注射)麻醉大鼠,经左侧颈总动脉,插入2F球囊导管,仔细操作导管越过主

动脉弓进入胸腹主动脉远端,即肾动脉分叉处。注入生理盐水0.15~0.2 mL回拉至主动脉弓颈总动脉开口处,重复六次并旋转方向以充分剥脱内皮,损伤胸主动脉,之后取出导管,缝合伤口。对照组除不插入球囊导管外其他操作同手术组。为证实手术成功,另取3只大鼠,术后即刻从大鼠左颈静脉注入0.5% Evan's 蓝(3 mL/kg),1 h后处死动物,观察内皮剥脱情况,并制作术后即刻主动脉HE切片,均证明主动脉内皮剥脱完全,管壁弹力层可见部分断裂。在不同处死时间,动物用戊巴比妥钠麻醉(30 mg/kg,腹腔注射)开胸暴露主动脉,取横膈上1~2 cm处血管段,投入10%中性缓冲甲醛溶液中固定24 h,然后脱水,透明,石蜡包埋。

1.3 形态学观察

切片(4 μ m)苏木精伊红(HE)染色,光学显微镜下观察内膜增生情况并用图象分析仪测定动脉横截面中管腔面积(luminal area, LA),内膜面积(intima area, IA),中膜面积(media area, MA),内膜/中膜面积比(intima/media area ratio, IA/MA),内、外弹力层包绕面积(internal or external elastic lamina area, IEL, EEL),管腔面新生内皮覆盖百分比(覆盖比)。

1.4 免疫组织化学染色

SP和SLABC试剂盒分别购于北京中山生物技术公司和武汉博士德公司,石蜡切片(3 μ m)后,用SP和SLABC法进行PCNA(北京中山,小鼠单克隆抗体PC10)、P27(武汉博士德,兔多克隆抗体)的免疫组织化学染色,用PBS代替一抗作为阴性对照,PCNA微波热修复、P27微波热修复加抗修复液修复;一抗稀释度PCNA为1:100, P27为1:120, 4℃冰箱过夜, DAB H₂O₂显色。胞核呈棕色(棕黄、棕、棕褐色)为阳性。图象分析仪随机测量每张切片6个视野中阳性细胞的平均光密度及阳性细胞百分比,取其均数,用两者乘积再乘以100作为阳性表达指数来表示PCNA和P27的表达水平。

1.5 统计学分析

用SPSS11.0进行方差分析及相关分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 大鼠胸主动脉球囊损伤后血管形态学变化

对照组内壁光滑,内皮完整,内膜由单层内皮细胞及少量细胞外基质组成。手术组术后2天可见内弹力板模糊,多处断裂,管腔面毛糙无内皮细胞;新生内膜在术后7天出现,14天迅速增厚至数倍,可

见大量增生的 VSMC, 排列紊乱, 形态与中膜明显不同; 28 天内膜继续增生, 管腔面不规整, 管腔面积较对照组明显缩小 ($1.641 \pm 0.088 \text{ mm}^2$ 比 $2.143 \pm 0.108 \text{ mm}^2$, $P < 0.01$); 术后 7 天可见到少量新生内皮细胞(覆盖比为 $15.2\% \pm 2.3\%$), 28 天单层新生内皮细胞几乎覆盖整个腔面(覆盖比 $> 95\%$)。ATRA 治疗组术后 28 天与手术组比 IA 减少 57%, IA/MA 减少 62%, IEL、EEL、LA 分别增加 9%、7%、16% ($P < 0.01$); 术后 7 天单层新生内皮细胞覆盖面积(覆盖比为 $30.5\% \pm 3.2\%$)明显大于手术组, 14 天时已基本覆盖整个腔面(覆盖比 $> 95\%$), 与手术组比差异有显著性($P < 0.01$)。见表 1、图 1。

表 1. 全反式维甲酸对大鼠胸主动脉球囊损伤后新生内膜形成及血管重塑的影响(术后 28 天)

观察指标	手术组	ATRA 治疗组
管腔面积 (mm^2)	1.641 ± 0.088	1.901 ± 0.085^a
内膜面积 (mm^2)	0.173 ± 0.030	0.075 ± 0.017^a
中膜面积 (mm^2)	0.557 ± 0.049	0.541 ± 0.029
内膜/中膜面积比	0.284 ± 0.050	0.107 ± 0.035^a
IEL (mm^2)	1.813 ± 0.065	1.976 ± 0.078^a
EEL (mm^2)	2.360 ± 0.072	2.516 ± 0.081^a

a 为 $P < 0.01$, 与手术组相比。

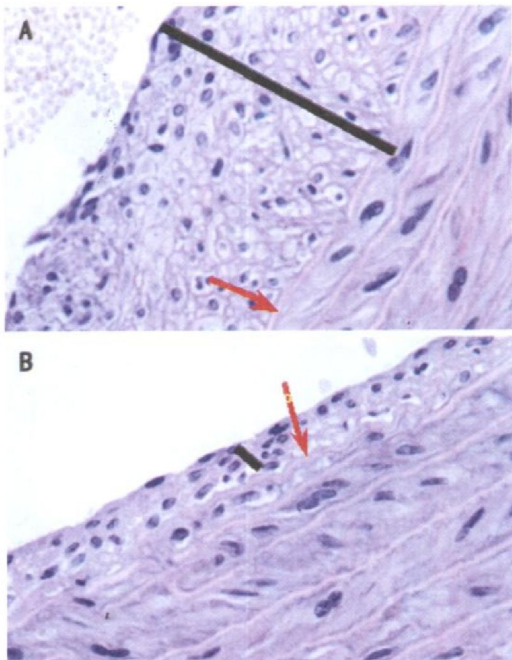


图 1. 术后 28 天大鼠胸主动脉 HE 染色 ($\times 400$) A 为手术组, B 为全反式维甲酸治疗组; 黑色线条表示新生内膜厚度, 红色箭头所指为内弹力层。

2.2 大鼠胸主动脉球囊损伤后增殖细胞核抗原表达的变化

对照组血管壁不表达 PCNA。手术组术后 2 天中膜大量表达 PCNA; 术后 7 天中膜表达迅速下降, 且主要集中于内弹力板附近, 而新生内膜全层 PCNA 表达呈强阳性; 术后 14 天中膜表达恢复至对照组水平 ($P > 0.05$), 新生内膜阳性表达有所下降, 有向腔面聚集的趋势; 术后 28 天内膜仅少量表达。ATRA 治疗组 PCNA 表达变化规律同手术组, 但各时间点中膜、内膜阳性指数明显低于手术组, 术后 2 天中膜及术后 7 天、14 天、28 天内膜阳性表达指数比手术组分别低 50%、52%、60%、32% ($P < 0.01$)。见表 2、图 2。

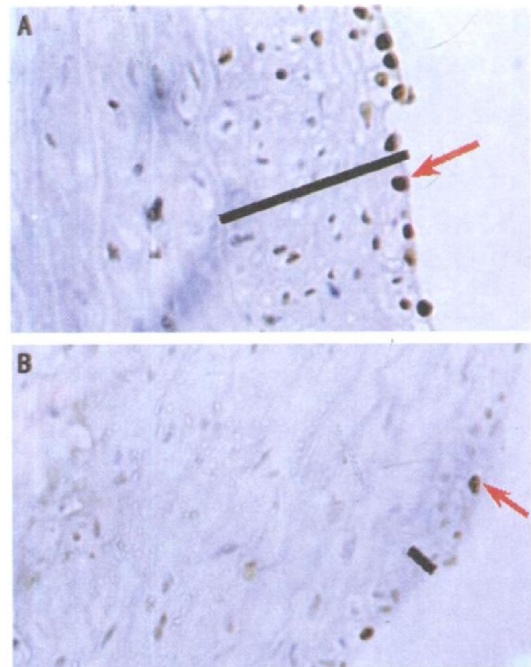


图 2. 术后 14 天大鼠胸主动脉增殖细胞核抗原的表达 ($\times 400$) A 为手术组, B 为全反式维甲酸治疗组; 黑色线条表示新生内膜厚度, 红色箭头所指为棕色阳性细胞核。

2.3 大鼠胸主动脉球囊损伤后 P27 表达的变化

正常对照组表达明显, 阳性核以棕色为主。手术组术后 2 天中膜 P27 阳性指数明显下降; 术后 7 天中膜表达回升, 而新生内膜中未见 P27 表达; 术后 14 天、28 天中膜表达与对照组比差异无显著性 ($P > 0.05$), 14 天明显增厚的新生内膜近腔面部分可见少量棕黄或棕色阳性 VSMC, 28 天内膜 P27 表达显著。ATRA 治疗组术后 P27 表达规律与手术组一致, 但各时间点阳性指数明显多于手术组, 术后 7 天新生内膜中已有表达; 术后 2 天中膜及术后 14 天、28 天新生内膜中 P27 阳性指数分别是手术组的

2.62、2.19、1.64倍($P < 0.01$)。见表2、图3。

2.4 大鼠胸主动脉球囊损伤后管壁 P27 的表达与平滑肌细胞增殖的关系

对三组管壁中 P27 表达与增殖指标 PCNA 之间做相关分析, P27 表达与 PCNA 表达呈显著负相关($r = -0.868$, $P < 0.001$)。

表 2. 全反式维甲酸对大鼠胸主动脉球囊损伤后管壁中增殖细胞核抗原和 P27 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	PCNA		P27	
	中膜	新生内膜	中膜	新生内膜
对照组	-	/	19.29 ± 1.54	/
手术组				
术后 2 天	24.08 ± 2.35	/	2.93 ± 0.55	/
术后 7 天	9.47 ± 1.56	35.32 ± 3.46	9.63 ± 1.41	-
术后 14 天	-	21.52 ± 2.57	17.70 ± 2.16	10.30 ± 1.39
术后 28 天	-	3.06 ± 0.58	19.07 ± 2.56	16.01 ± 1.33
ATRA 治疗组				
术后 2 天	12.11 ± 1.84 ^a	/	7.67 ± 1.27 ^a	/
术后 7 天	4.62 ± 0.95 ^a	16.83 ± 1.02 ^a	15.90 ± 2.02 ^a	6.09 ± 1.04
术后 14 天	-	8.71 ± 0.97 ^a	21.06 ± 2.69	22.60 ± 2.46 ^a
术后 28 天	-	2.09 ± 0.31 ^a	21.25 ± 2.42	26.23 ± 2.43 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与手术组同时间相比;“-”表示偶见或无表达,“/”表示无新生内膜。

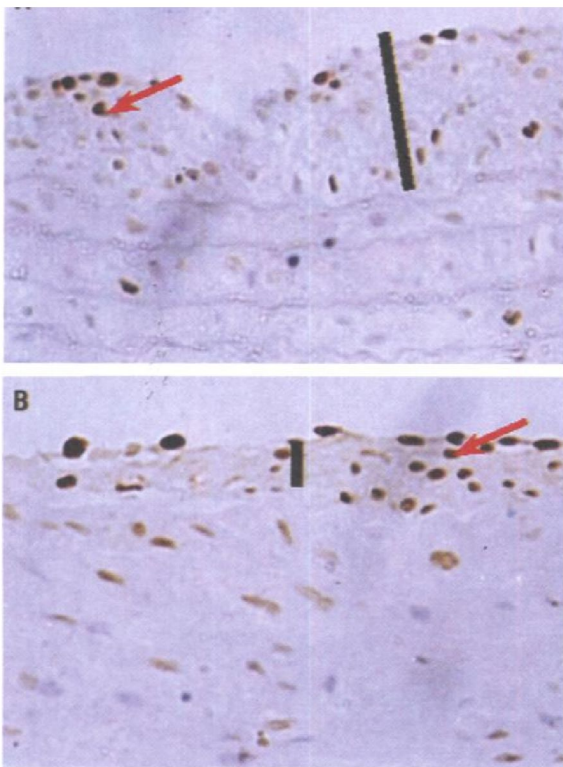


图 3. 术后 14 天大鼠胸主动脉 P27 的表达($\times 400$) A 为手术组, B 为全反式维甲酸治疗组; 黑色线条表示新生内膜厚度, 红色箭头所指为棕色阳性细胞核。

3 讨论

研究认为, 血管损伤后, 多种因素通过网络交叉的途径激活 VSMC, 仅打断或抑制一种因素或途径并不能有效抑制 VSMC 激活、增殖, 而激活的 VSMC 最终是通过细胞周期来完成其分裂, 因此打断增殖周期这一最终通路来抑制 VSMC 过度增殖、防治 VSMC 增殖性疾病已倍受关注^[2]。

静止细胞中表达高水平的 CKI, 维持细胞于非增殖状态; 而在分裂因子刺激和血管损伤的情况下, CKI 表达迅速下降产生一种视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化和细胞周期顺利进行的可容许状态^[3]。P27 作为一种 CKI, 对细胞周期素(cyclin)/细胞周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)具有广泛的抑制活性, 是近年在血管增殖性疾病研究中备受关注的关键的细胞周期负性调控因子。而 PCNA 是 DNA 多聚酶 δ 的辅助蛋白, 在 DNA 合成时促进 DNA 链的延长, 是细胞进入并通过 S 期所必需的, 在 G_1 晚期和 S 期表达, 可作为反映细胞增殖程度的可靠指标, 其表达水平与细胞增殖程度成正比, 表达越多说明增殖能力越强, 反之亦然^[6]。

Chen 等^[7]证实大鼠颈动脉球囊损伤模型上腺病毒介导的 P27 过表达, 可抑制 CDK-2 活性和 cyclinA 表达, 显著抑制新生内膜形成, IA/MA 减少 49%, 管腔面积缩窄程度减少 50%。Tanner 等^[8]发现猪受损动脉和人粥样硬化病变动脉中, P27 与 VSMC 增殖呈高度负相关, 基因转染介导的 P27 过表达可显著抑制 CDK-2/CDK-4 活性, 使内膜 VSMC 增殖下降 52%, IA/MA 比值下降 50%。因此诱导内源性 P27 的表达, 为抑制血管成形术后 VSMC 增殖和再狭窄提供了一条有效的途径。

已证实^[9] ATRA 有显著的诱导分化和抑制增殖作用, 临床上已广泛用于恶性肿瘤和皮肤病的治疗。实验证实心血管系统有维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)表达, Miano 等^[10]发现不论体外培养的动脉平滑肌细胞或在体动脉平滑肌细胞均表达三类 RAR(α, β, γ)及维甲酸 X 受体中的 α, β 两种, 并进一步证实一定剂量 ATRA 通过 RAR 介导抑制培养的 VSMC 增殖。Wakino 等^[3]证实 ATRA 通过抑制 cyclinD/CDK-4/6 和/或 cyclinA/CDK-2 的表达及活性, 上调 CKI 来抑制生长因子诱导的视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化, 减少 E2F 家族(如 c-myc)依赖性的转录, 阻滞人冠状动脉平滑肌细胞细胞周期进程于 G_1 期, 而且 ATRA 对 VSMC 细胞周期和增殖的影响普遍存在于各物种中。

以往研究表明 ATRA 对 PTCA 术后再狭窄的多个病理生理过程起作用, 动物实验证实 ATRA 可抑制 VSMC 的增殖, 促进 VSMC 的分化, 抑制损伤动脉新生内膜的形成, 促进有益的血管重塑(代偿性扩张), 促进内皮再生及功能恢复, 而且新生内膜的减少与 VSMC 增殖被抑制的程度有高度相关性, 但有关的机制研究甚少^[5, 11-14]。

本实验结果表明: 动脉损伤后 VSMC 被激活, 向内膜下迁移并过度增殖导致新生内膜的过度增生和血管负性重塑(慢性缩窄)共同促成管腔缩窄; ④正常血管壁大量表达 P27, 动脉损伤后 P27 表达下调, 其表达变化规律与 PCNA 表达高度负相关; ④ ATRA 治疗后 P27 表达水平明显高于单纯手术组, 而 PCNA 表达显著减少, 明显抑制 VSMC 增殖, 形态学上显著抑制新生内膜增生, 保持了较大的内外弹力板包绕面积, 抑制负性重塑(慢性缩窄), 从而保持了较大管腔面积。因此 P27 在大鼠胸主动脉球囊损伤后内膜增生及血管负性重塑(慢性缩窄)过程中具有重要作用, 而促进 P27 的表达可能是 ATRA 抑制血管损伤后新生内膜增生和病理性血管重塑的机制之一。同时 ATRA 治疗组内皮再生也明显优于对照组, 揭示了 ATRA 抑制再狭窄的另一个可能的机制为促进内皮再生及功能恢复, Lee 等^[5]也曾证实过这一点。

虽然支架植入后基本解决了经皮冠状动脉介入治疗后早期血管弹性回缩及晚期负性重塑, 但新生内膜过度增生及内皮不完整成为临床再狭窄的主要原因, 动脉损伤后 VSMC 是在多种促有丝分裂和增殖因子的共同作用下激活, 仅打断其中某一个环节并不能有效抑制再狭窄的发生, 本研究所揭示的 P27 在动脉损伤后管腔狭窄过程中的重要作用及 ATRA 抑制细胞周期进程和促进内皮修复的作用为再狭窄的防治研究提供了可能的研究方向和理论依据, 但更深入的机制及临床有效性尚待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 1994, **331** (8): 496-501
- [2] Brauer-Dullaues RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease [J]. *Circulation*, 1998, **98** (1): 82-89
- [3] Wakino S, Kintscher U, Kim S, Jackson S, Yin F, Nagpal S, et al. Retinoids inhibit proliferation of human coronary smooth muscle cells by modulating cell cycle regulators [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (5): 746-751
- [4] Miano JM, Kelly LA, Artacho CA, Nuckolls TA, Piantedosi R, Blanner WS. All-trans-retinoic acid reduces neointimal formation and promotes favorable geometric remodeling of the rat carotid artery after balloon withdrawal injury [J]. *Circulation*, 1998, **98** (12): 1 219-227
- [5] Lee CW, Park SJ, Park SW, Kim JJ, Hong MK, Song JK. All-trans-retinoic acid attenuates neointima formation with acceleration of reendothelialization in balloon-injured rat aorta [J]. *J Korean Med Sci*, 2000, **15** (1): 31-36
- [6] Miniati DN, Hoyt EG, Feeley BF, Poston RS, Robbins RC. Ex vivo antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Cdc2 kinase inhibit graft coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, **102** (19 Suppl 3): III 237-242
- [7] Chen J, Krasinskik DH. Downregulation of cyclin dependent kinase2 activity in vascular smooth muscle cells by p27kip1, an inhibitor of neointima formation in the rat carotid artery [J]. *J Clin Invest*, 1997, **99** (18): 2 334-341
- [8] Tanner FC, Boehm M, Akyurek LM, San H, Zhi-Yong, Tashiro J, et al. Differential effects of the cyclin-dependent kinase inhibitors p27kip1, p21cip1 and p16ink4 on vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2000, **101** (17): 2 022-025
- [9] Miano JM, Berk BC. Retinoids: versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype [J]. *Circ Res*, 2000, **87** (5): 355-362
- [10] Miano JM, Topouzis S, Majesky MW, Olson EN. Retinoid receptor expression and all-trans retinoic acid-mediated growth inhibition in vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 1996, **93** (10): 1 886-895
- [11] Wiegman PJ, Barry WL, McPherson JA, McNamara CA, Gimble LW, Sanders JM, et al. All-trans retinoic acid limits restenosis after balloon angioplasty in the focally atherosclerotic rabbit: a favorable effect on vessel remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (1): 89-95
- [12] 董果雄, 褚现明, 张社华, 张斌, 李宁, 张先明. 全反式维甲酸对球囊剥脱大鼠胸主动脉内皮后平滑肌细胞增殖和 P21 表达的影响 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2003, **3** (6): 339-343
- [13] 褚现明, 钟志欢, 王国栋, 张先明, 李宁, 张斌, 等. 全反式维甲酸对球囊损伤大鼠胸主动脉 VSMC 表型变化及增殖的影响 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2005, **41** (4): 297-301
- [14] 王国栋, 褚现明, 郭英华, 张社华, 董果雄. 全反式维甲酸对兔颈动脉粥样硬化性狭窄中平滑肌细胞凋亡及其机制的研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2005, **5** (1): 418-420

(此文编辑 许雪梅)