

芎芎胶囊对实验性兔动脉粥样硬化血管壁胶原的影响

鹿小燕, 徐 浩, 史大卓, 陈可冀

(中日友好医院心血管中心, 北京市 100029)

[关键词] 病理学与病理生理学; 芎芎胶囊干预动脉粥样硬化; 弹力纤维染色和苦味酸天狼猩红染色; 芎芎胶囊; 胶原; 动脉粥样硬化; 血管重构

[摘要] 目的 观察芎芎胶囊对实验性兔动脉粥样硬化血管重构过程中血管壁胶原的影响, 探讨芎芎胶囊干预动脉粥样硬化的机制。方法 采用球囊剥脱兔腹主动脉内皮结合高脂饮食方法建立实验性动脉粥样硬化模型, 80 只兔随机分为正常对照组、单纯内皮损伤组、模型 3 天组、模型 2 周组、模型 6 周组、模型 6 周普罗布考组、模型 6 周芎芎胶囊小剂量组、模型 6 周芎芎胶囊大剂量组。采用弹力纤维染色和苦味酸天狼猩红染色方法, 利用计算机图像分析仪测定血管病理形态学指标、胶原含量和光密度值。结果 高脂模型组内皮损伤后 3 天, 动脉内膜无增厚, 管腔无狭窄, 2 周时管腔出现代偿性扩张, 6 周时管腔却明显缩小, 增殖指数明显升高。各药物组在抑制内膜增殖方面以芎芎大剂量组及普罗布考组作用尤为明显。模型 2 周时内膜胶原堆积不明显, 中外膜 iv 型胶原较正常组明显增加, Ⅲ型胶原明显减少, iv 型胶原的增加占主导地位, 因而胶原总量增加, 并达到高峰。6 周时, 中外膜 iv 型胶原增加的幅度小于 Ⅲ型胶原减少的幅度, 胶原总量增加不显著, 而内膜胶原逐渐堆积达到高峰。各用药组内膜胶原减少, 中外膜胶原总量减少, 芎芎大剂量组内膜胶原含量较模型 6 周组明显减少, 中外膜胶原总量在各组中亦最少。结论 动脉粥样硬化过程中管腔的丢失是内膜增生和病理性血管重构共同作用的结果, 胶原在病理性血管重构过程中起到了关键作用。大剂量芎芎胶囊可通过调节动脉粥样硬化过程中血管壁胶原的含量改善病理性血管重构和抑制内膜增生, 起到预防管腔狭窄的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Xiongshao Capsule on Blood Vessel Collagens in Rabbits with Experimental Atherosclerosis

LU Xia-Yan, XU Hao, SHI Da-Zhuo, and CHEN Ke-Ji

(Department of Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital of Chinese Academy of TCM, Beijing 100091)

[KEY WORDS] Xiongshao Capsule; Collagen; Atherosclerosis; Vascular Remodeling; Elastic Fibres Staining; Picrosirius Red Staining

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of Xiongshao capsule on blood vessel collagens during the course of vascular remodeling in rabbits with atherosclerosis. **Methods** Atherosclerosis model was established by injuring rabbits' abdominal aorta endothelium by balloon dilation with high fatty diet for 6 weeks. 80 rabbits were randomly allocated into 8 groups, including normal control group, endothelium simply-injured group, endothelium injured with high fatty diet 3 days group, 2 weeks group and 6 weeks group, 6 weeks with Probucol group, small dose of Xiongshao capsule group and large dose of Xiongshao capsule group. Elastic fibres staining and picrosirius red staining methods combined with computer image analyser were applied to determine the pathomorphological indexes, collagen contents and OD values. **Results** 3 days post injury in model group, there was no thickening change in endarterium, no stenosis in lumens; 2 weeks post injury, compensation dilation appeared in lumens; but to 6 weeks, the diameters of lumens diminished obviously ($P < 0.01$, compared with that in 2 weeks), proliferation index heightened especially more in the groups using large dose of Xiongshao capsule and Probucol. As to collagens in blood vessels, accumulation was not obvious in intima 2 weeks post injury in model group, but in tunica media and externa, the contents of type iv collagens increased compared with the control group, while the contents of type Ⅲ collagens decreased. In the course, type iv collagens played important roles, so leading to collagens total amount increasing and to the peak. 6 weeks post injury, the extent of type iv collagens increasing were less than that of type Ⅲ collagens decreasing, collagens total amount didn't increase obviously; but collagens in intima gradually accumulated to peak. In the groups using Probucol and Xiongshao capsules, the contents of collagens in intima decreased gradually, in the group using large dose of Xiongshao capsule, the contents decreased more than the model group without any drugs; total amount of collagens in tunica media and externa also decreased, especially in the group using

[收稿日期] 2005-11-14

[修回日期] 2006-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金(30100248)资助

[作者简介] 鹿小燕, 博士, 助理研究员, 研究方向为心血管疾病的中西医结合研究, E-mail 为 deerxiaoyan@163.com。徐浩, 博士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的中西医结合研究。史大卓, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的中西医结合研究。陈可冀, 中国科学院院士, 研究方向为心血管疾病的中西医结合研究。

large dose of Xiongshao capsule. **Conclusions** Intima hyperplasia and pathological vascular remodeling led to the loss of lumens in the course of atherosclerosis, collagens played key roles in pathological vascular remodeling. Large dose of Xiongshao capsule could improve pathological vascular remodeling and inhibit intima hyperplasia by regulating the contents of collagens in blood vessels during the course of atherosclerosis, thus prevent lumens stenosis.

血管重构是许多心血管疾病共同的病理生理基础,是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)过程中管腔狭窄与否的重要影响因素。As的发病机制虽与再狭窄不尽相同,但有许多相似之处。本研究拟通过球囊损伤内皮结合高脂饮食复制家兔实验性As模型,采用弹力纤维染色和苦味酸天狼猩红染色方法,结合病理形态学指标定量分析,从胶原方面探讨芎芩胶囊对As血管重构的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

纯种新西兰大耳白兔80只,雌雄各半,体重2.0~2.5 kg,由北京通利试验动物养殖场提供。芎芩胶囊由传统活血化瘀中药川芎、赤芍的有效部位组成,含川芎酚和赤芍总甙(北京国际生物制品研究所,批号200109)。普罗布考片(河北承德市制药厂生产,批号020412)。220VAC型偏振光显微镜(Cole-Parmer International公司)。BHEC型显微镜—微机彩色图像处理系统(北京惠中公司)。

1.2 模型复制方法及取材

3%戊巴比妥钠1 mL/kg经耳缘静脉注射麻醉,在右后肢股动脉搏动最明显部位,沿其走行方向钝性分离,结扎远端,用血管夹阻断近端血流,在两者间的血管壁上剪一小切口,逆行插入4F导管,插入深度为15 cm,球囊内注入0.5 mL气体,缓慢回拉约10 cm,抽出气体后,重新将球囊插至原位,反复5次,确保腹主动脉内皮剥脱。退出导管,结扎股动脉。各实验组到达设计时间后分离出腹主动脉,10%福尔马林恒压灌注,在血管病变最明显处(狭窄最明显处)取材、固定,常规包埋、切片。弹力纤维染色,普通光镜观察形态学改变。苦味酸天狼猩红染色,偏振光显微镜观察胶原纤维类型、含量及分布。

1.3 实验分组

80只兔中10只分离结扎股动脉,不拉伤腹主动脉内皮,作为正常对照组,其余行腹主动脉内皮剥脱术,随机分层分组,每组10只。正常对照组普通饲料喂养6周,单纯内皮损伤组内皮剥脱术加普通饲料喂养6周,模型3天组内皮剥脱术加高脂饲料(10%猪油、2%胆固醇和88%基础饲料)喂养3天,模型2周组内皮剥脱术加高脂饲料喂养2周,模型6周组内皮剥脱术加高脂饲料喂养6周,阳性药物对

照组内皮剥脱术加高脂饲料[拌入普罗布考0.0316 g/(kg·d)]喂养6周,芎芩胶囊小剂量组内皮剥脱术加高脂饲料[拌入芎芩胶囊生药0.24 g/(kg·d)]喂养6周,芎芩胶囊大剂量组内皮剥脱术加高脂饲料[拌入芎芩胶囊生药0.48 g/(kg·d)]喂养6周。

1.4 形态学指标测定

形态学分析采用BHEC型显微镜—微机彩色图像处理系统在内膜增生最明显的切片上进行。测量参数包括最大内膜厚度、最小管腔直径、管腔面积、内弹力膜围绕面积、外弹力膜围绕面积。并计算内膜面积、管腔狭窄百分比及增殖指数。

1.5 胶原纤维指标测定

胶原纤维分析采用220VAC型偏振光显微镜结合计算机图像分析系统进行,测量参数包括胶原纤维面积、胶原纤维光密度值。苦味酸天狼猩红染色镜下IV型胶原纤维为黄色或红色的纤维,排列紧密,显示很强的双折光性;Ⅲ型胶原纤维为绿色的细纤维,显示弱的双折光。

1.6 统计学分析

所有数据采用SPSS11.0软件包进行统计,多组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 形态学变化

内皮损伤后3天,高脂模型组内膜无增厚,管腔无狭窄;2周时最大内膜厚度明显增加,内膜面积增大,6周时更加明显,与2周时及正常对照组比较差异显著($P < 0.01$)。模型3天时,内膜虽无增厚,但管腔面积较正常组增加,至2周时更加明显($P < 0.01$),最小管腔直径亦较正常对照组增大($P < 0.01$),管腔出现代偿性扩张。6周时,随最大内膜厚度、内膜面积的进一步增加,最小管腔直径却明显缩小($P < 0.01$),增殖指数明显升高,管腔面积出现明显缩窄($P < 0.01$)。单纯内皮损伤组最大内膜厚度和内膜面积增加,管腔狭窄百分比升高,最小管腔直径、管腔面积无明显改变。各药物组在减小最大内膜厚度、内膜面积和管腔狭窄百分比,增加管腔面积及降低增殖指数方面均有不同程度作用,在抑制内膜增殖方面以芎芩大剂量组及普罗布考组作用尤为明显(表1和图1)。

表 1. 形态学指标的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	最大内膜厚度 (mm)	内膜面积 (mm ²)	最小管腔直径 (mm)	管腔面积 (mm ²)	管腔狭窄百分比	增殖指数
模型 6 周组	0.4 ± 0.2 ^b	1.3 ± 0.7 ^b	1.1 ± 0.2 ^b	1.7 ± 0.5	42.1% ± 13.0% ^b	0.3 ± 0.1 ^b
模型 2 周组	0.1 ± 0.0 ^{ad}	0.3 ± 0.2 ^d	1.7 ± 0.4 ^{bd}	3.4 ± 0.9 ^{bd}	9.0% ± 2.9% ^{ad}	0.1 ± 0.0 ^{bd}
模型 3 天组	0.0 ± 0.0 ^d	0.0 ± 0.0 ^d	1.5 ± 0.3 ^a	2.9 ± 0.7 ^{ad}	0.0% ± 0.0% ^{ad}	0.0 ± 0.0 ^{bd}
普罗布考组	0.1 ± 0.1 ^d	0.5 ± 0.3 ^{ad}	1.6 ± 0.3 ^{ad}	3.2 ± 1.3 ^{bd}	12.4% ± 7.7% ^{bd}	0.1 ± 0.1 ^{ad}
芍药大剂量组	0.1 ± 0.1 ^d	0.3 ± 0.3 ^d	1.6 ± 0.3 ^{ad}	3.2 ± 1.1 ^{bd}	8.8% ± 9.7% ^{ad}	0.1 ± 0.0 ^{bd}
芍药小剂量组	0.3 ± 0.2 ^{bd}	1.1 ± 0.7 ^b	1.6 ± 0.3 ^{ad}	3.1 ± 1.0 ^{bd}	27.5% ± 17.7% ^{bd}	0.2 ± 0.1 ^d
内皮损伤组	0.2 ± 0.1 ^{bd}	0.7 ± 0.3 ^{bd}	1.5 ± 0.2 ^d	2.2 ± 0.4	22.1% ± 5.6% ^{bd}	0.2 ± 0.1 ^d
正常对照组	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.4	0.0% ± 0.0%	0.0 ± 0.0

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型 6 周组相比。

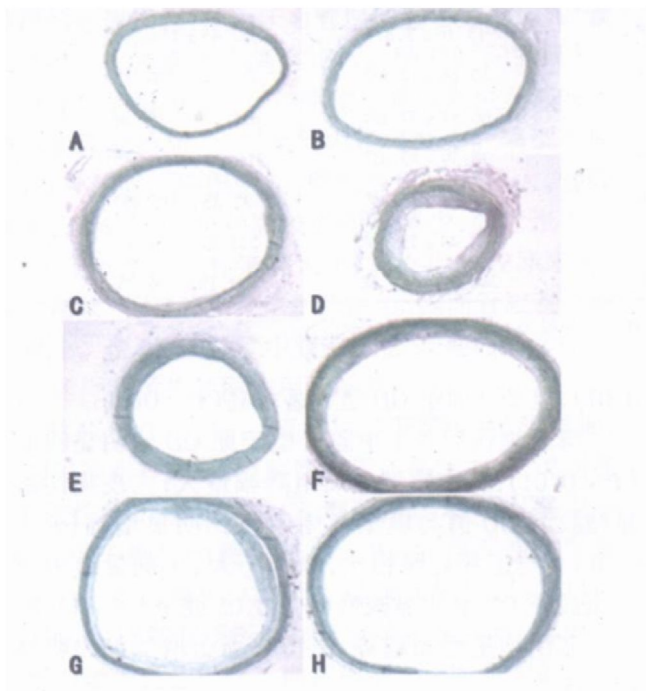


图 1. 弹力纤维染色 (×20) A 为正常对照组, B 为模型 3 天组, C 为模型 2 周组, D 为模型 6 周组, E 为单纯内皮损伤组, F 为普罗布考组, G 为芍药小剂量组, H 为芍药大剂量组。

2.2 血管内膜胶原面积比较

正常组无内膜增生, 模型 3 天组和模型 2 周组内膜稍有增厚, 但胶原无明显增生, 胶原面积计为 0。模型 6 周组内膜胶原增生明显, 单纯内皮损伤组和各用药组与模型 6 周组比较胶原面积均减少, 芍药大剂量组与模型 6 周组比较差异显著 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2。

表 2. 各组内膜胶原面积比较 ($\bar{x} \pm s$, μm^2 , $n = 5$)

分 组	胶原面积
模型 6 周组	1636.77 ± 446.12
单纯内皮损伤组	1024.50 ± 516.37
普罗布考组	699.68 ± 404.01
芍药小剂量组	763.99 ± 568.11
芍药大剂量组	577.56 ± 396.00 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与模型 6 周组相比。

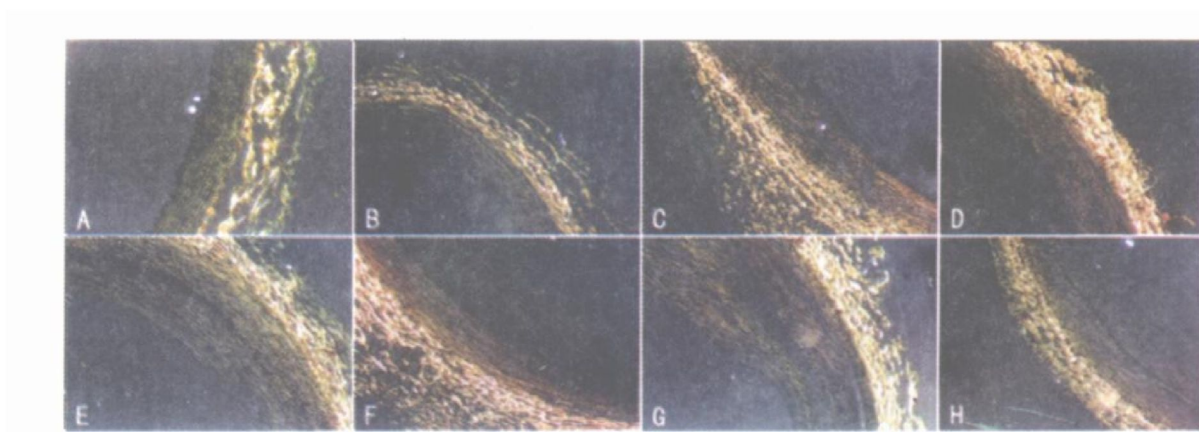


图 2. 苦味酸天狼猩红染色 (×200) A 为正常对照组, B 为模型 3 天组, C 为模型 2 周组, D 为模型 6 周组, E 为单纯内皮损伤组, F 为普罗布考组, G 为芍药小剂量组, H 为芍药大剂量组。

2.3 血管壁中外膜胶原面积比较

球囊损伤后, 各组外膜 Ⅲ型胶原面积明显减小 ($P < 0.01$), 以模型 6 周组减幅最为明显; 芍药大剂量组、内皮损伤组 Ⅲ型胶原面积与模型 6 周组相比显著增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组外膜 iv 型胶原面积呈增加趋势, 其中模型 2 周组增加最明显 ($P < 0.01$), 而芍药大剂量组 iv 型胶原面积与模型 6 周

组相比明显减小 ($P < 0.01$)。

球囊损伤后, 各组中膜 Ⅲ型胶原面积呈减小趋势 ($P < 0.01$), 模型 6 周组减幅最为明显; iv 型胶原面积在模型组和普罗布考组均有增加趋势, 其中模型 2 周组增加最为明显 ($P < 0.01$); 芍药大剂量组 iv 型胶原面积与模型 6 周组相比显著减少 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3. 各组胶原面积比较 ($\bar{x} \pm s$, μm^2 , $n = 5$)

分 组	外膜		中膜	
	Ⅲ型	iv型	Ⅲ型	iv型
模型 6 周组	4.30 $\pm$ 3.93 ^b	666.72 $\pm$ 157.51	2.23 $\pm$ 1.28 ^b	733.11 $\pm$ 386.23
模型 2 周组	13.60 $\pm$ 6.56 ^b	971.83 $\pm$ 98.63 ^{bd}	13.10 $\pm$ 3.87 ^b	1562.45 $\pm$ 114.70 ^{bd}
模型 3 天组	45.44 $\pm$ 18.89 ^b	632.29 $\pm$ 118.43	30.24 $\pm$ 12.44 ^b	788.20 $\pm$ 159.09
普罗布考组	60.80 $\pm$ 35.30	789.98 $\pm$ 247.41 ^a	66.57 $\pm$ 57.16 ^b	1021.74 $\pm$ 568.84
芍药大剂量组	105.81 $\pm$ 69.91 ^{bc}	322.77 $\pm$ 50.16 ^{ad}	78.59 $\pm$ 42.41 ^b	316.99 $\pm$ 247.28 ^{ac}
芍药小剂量组	48.26 $\pm$ 30.34 ^b	563.41 $\pm$ 195.40	78.94 $\pm$ 75.39 ^b	595.35 $\pm$ 115.48 ^a
内皮损伤组	117.18 $\pm$ 48.17 ^{bd}	505.87 $\pm$ 37.38	190.43 $\pm$ 75.14 ^{bd}	555.82 $\pm$ 163.49
正常对照组	388.05 $\pm$ 126.05	563.25 $\pm$ 83.03	744.00 $\pm$ 153.38 ^d	709.15 $\pm$ 246.75

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型 6 周组相比。

2.4 血管壁中外膜胶原光密度值比较

球囊损伤后各组外膜 Ⅲ型胶原 OD 值明显减低 ($P < 0.01$), 其中模型 6 周组降幅最大; 芍药大剂量组和内皮损伤组 Ⅲ型胶原 OD 值与模型 6 周组相比明显增高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与正常对照组相比, 除芍药大剂量组外膜 iv 型胶原 OD 值明显减低 ($P < 0.01$) 外, 其余各组均呈增加趋势, 模型 2 周组与普罗布考组增加最为明显 ($P < 0.01$); 与模型 6 周组相比, 芍药大剂量组 OD 值显著减低 ($P <$

0.01), 模型 2 周组 OD 值显著增高 ($P < 0.01$)。

球囊损伤后各组中膜 Ⅲ型胶原 OD 值明显减低 ($P < 0.01$), 其中模型 6 周组降幅最大; 内皮损伤组 Ⅲ型胶原 OD 值与模型 6 周组相比明显增高 ($P < 0.01$)。与正常对照相比, 除芍药大、小剂量组中膜 iv 型胶原 OD 值明显减低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) 外, 其余各组均呈增加趋势, 模型 2 周组增加最为明显 (表 4)。

表 4. 各组胶原光密度值比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^4$, $n = 5$)

分 组	外膜		中膜	
	Ⅲ型	iv型	Ⅲ型	iv型
模型 6 周组	3.37 $\pm$ 2.25 ^b	127.18 $\pm$ 24.9	50.23 $\pm$ 0.15 ^b	113.99 $\pm$ 73.63
模型 2 周组	2.32 $\pm$ 1.17 ^b	196.46 $\pm$ 15.13 ^{bd}	2.11 $\pm$ 1.02 ^b	217.36 $\pm$ 22.36 ^{bd}
模型 3 天组	5.54 $\pm$ 2.86 ^b	113.46 $\pm$ 14.17	3.85 $\pm$ 0.71 ^b	121.36 $\pm$ 18.51
普罗布考组	16.61 $\pm$ 7.90 ^{bc}	161.01 $\pm$ 42.24 ^b	9.88 $\pm$ 7.18	140.46 $\pm$ 67.04
芍药大剂量组	19.22 $\pm$ 15.87 ^{bd}	68.84 $\pm$ 10.10 ^{ad}	10.82 $\pm$ 7.15 ^b	56.45 $\pm$ 52.82 ^b
芍药小剂量组	8.85 $\pm$ 5.68 ^b	124.35 $\pm$ 46.46	10.85 $\pm$ 10.80 ^b	80.06 $\pm$ 25.04 ^a
内皮损伤组	18.86 $\pm$ 4.30 ^{bc}	111.36 $\pm$ 10.13	31.83 $\pm$ 15.29 ^{bd}	146.02 $\pm$ 49.68
正常对照组	52.60 $\pm$ 20.52	107.81 $\pm$ 18.32	78.30 $\pm$ 17.18 ^d	114.36 $\pm$ 34.24

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型 6 周组相比。

3 讨论

胶原是所有血管壁的主要结构成分,其中 iv、Ⅲ型胶原属于间质胶原,用于维持血管张力,占血管总胶原量的 80%~90%,是 As 血管重构和管腔狭窄过程中内膜增厚的主要成分。

模型 2 周时管腔较正常组增大,内膜胶原增生不明显,中、外膜胶原集中达到高峰;6 周时,中外膜胶原减少,内膜胶原逐渐增生达到高峰,管腔减至最小,说明在管腔狭窄的过程中胶原在血管壁的分布发生了转移。血流对血管壁的剪切力和张力是血管重构中早期代偿性扩张的关键因素^[1],动脉成形术后的急性弹性回缩和内膜增生使管腔狭窄,导致该节段的血流加速,作用于血管壁的剪切力增加,血管发生扩张直至剪切力降至正常。随着时间的延长,血流速度的增加不足以产生使血管壁发生足够的代偿性扩张的剪切力,则血管内径将减小。模型 2 周时,中外膜胶原堆积明显,因此血管张力最大,管腔最大;而 6 周时,中外膜胶原明显减少,血管张力下降,不足以维持原有管腔大小,加之内膜胶原增生,厚度增加,管壁失去代偿扩张能力,因而管腔直径减至最小。说明 As 过程中管腔的丢失是内膜增生和病理性血管重构共同作用的结果。

在模型 2 周时,iv 型胶原较正常组明显增加,Ⅲ型胶原明显减少,但胶原总量还是增加的,说明在 2 周代偿性扩张过程中,iv 型胶原的增加占据主导地位,用于维持血管的张力。Mason 等^[2]首次发现基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 促进血管扩张,其机制为 MMP-9 降解基质影响血管壁的机械特性,降解弹性蛋白增加血管扩张。推测模型 2 周时血管的扩张可能也有 MMP-9 的参与。6 周时,中外膜 iv 型胶原增加的幅度小于 Ⅲ型胶原减少的幅度,胶原总量增加不显著,而内膜胶原增加明显,管腔缩窄。因而预防管腔狭窄既要防止内膜增生又要预防负性重构。

芍药胶囊大剂量组内膜增生、增殖指数、内膜胶原含量较模型 6 周组明显减少,中外膜胶原总量在各组中亦最少,而胶原作为细胞外基质的主要成分,其降解主要是通过 MMP,对 iv、Ⅲ型胶原起降解作用的是胶原酶,如 MMP-1。因此推测大剂量芍药胶囊抑制晚期病理性血管重构,预防 As 管腔狭窄的机制可能是通过调节胶原酶的活性。以往研究提出细胞内的胶原合成、细胞内外的胶原降解和聚集之间存在着内在的代谢平衡,而这种平衡的维持与血管中 MMP 的动态变化有关。

本研究结果发现,术后 3 天 iv 型胶原含量即开

始增加,术后 2 周达到高峰,至 6 周时基本恢复正常水平。国内张亚文等^[3]研究亦发现 iv 型胶原蛋白基因表达在动脉球囊损伤后 1 周即有明显增高,2 周时达到高峰,4 周仍维持在较高水平。表明 iv 型胶原在球囊损伤前后的确存在时相性变化,减少细胞外基质生成,调节 MMP 活性在抑制新生内膜增生及 As 管腔狭窄的防治中具有非常重要的作用。

本研究结果表明,动脉成形术后损伤血管内胶原的变化具有差异性和时限性,在管腔狭窄形成过程中,胶原的过度沉积并不只是单纯胶原含量的增加,也包括胶原的降解减少,管腔狭窄的发生与否取决于细胞内外胶原合成、降解和聚集之间是否平衡。根据以往研究我们推测,MMP 在 As 血管重构的过程中发挥了不同的作用,MMP-2、MMP-9 主要参与了降解基底膜和胶原、启动 SMC 迁移的早期狭窄过程;而 MMP-1 主要降解 iv、Ⅲ型胶原,减少胶原沉积,参与了晚期管腔狭窄病理性重构的过程。这也提示,要预防 As 管腔狭窄的发生,单纯针对某一阶段的特异性药物(如 MMP 抑制剂)可能是不够的,要针对狭窄发生发展的不同阶段采取不同的策略。

中医药通过调节机体阴阳气血平衡,往往能起到双向调节的作用,从而使血管成形术后的修复过程达到动态平衡,这也恰恰是中医药改善血管重构干预 As 的优势所在。芍药胶囊由传统活血化瘀中药川芎和赤芍的有效部位组成,可从整体器官、细胞、亚细胞及蛋白分子水平,通过调节 VSMC 增生相关基因和蛋白表达、诱导细胞凋亡、影响跨膜信号转导等 As 再狭窄形成的多种病理环节而发挥作用^[4-6],因此值得进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Wentzel JJ, Gijzen FJ, Stergiopoulos N, Serruys PW, Slager CJ, Krams R. Shear stress, vascular remodeling and neointimal formation[J]. *J Biomech*, 2003, **36** (5): 681-688
- [2] Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, Bower-Pope DF, Seifert RA, Coats S, et al. Matrix metalloproteinase-9 over expression enhances vascular smooth muscle cell migration and alte remodeling in the injured rat carotid artery[J]. *Circulation*, 1999, **85** (12): 1 179-185
- [3] 张亚文, 张国元, 吴宗贵. 动脉损伤后 iv 型胶原蛋白基因表达在再狭窄形成中的时相变化[J]. *第二军医大学学报*, 2002, **22** (2): 133-137
- [4] 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 马晓昌, 毛节明, 吕树铮. 芍药胶囊预防冠状动脉介入治疗后狭窄的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, **20**: 494-497
- [5] 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 马晓昌, 李永利, 孟亮, 等. 芍药胶囊对猪冠状动脉球囊损伤后血管重构的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, **21** (8): 591-594
- [6] 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 王军辉, 马晓昌. 用血清药理学方法观察芍药胶囊对兔胸主动脉平滑肌细胞增殖凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, **20** (10): 757-760

(此文编辑 文玉珊)