

黄连素对兔颈动脉球囊损伤后内膜增生与血管重塑的影响

张焕鑫, 刘继军, 张宏考, 李东升, 袁良俊, 高宇勤

(郧阳医学院附属人民医院心内科, 湖北省十堰市 442000)

[关键词] 内科学; 黄连素; 一氧化氮; 内皮素; 生长因子; 内膜增生; 血管重塑

[摘要] 目的 观察黄连素对兔颈动脉球囊损伤后血中一氧化氮、内皮素 1、血小板源生长因子和转化生长因子 β_1 水平的影响以及对新生内膜增生与血管重塑的作用, 并初步探讨其可能机制。方法 将日本大耳白兔随机分为假手术组、模型组、黄连素组和辛伐他汀组, 分别检测血一氧化氮、内皮素 1、血小板源生长因子和转化生长因子 β_1 水平, 并取颈动脉切片作病理形态学观察, 利用计算机图像分析系统测量血管新生内膜厚度、管腔面积、新生内膜面积、内弹力板围绕面积、中膜面积和外弹力板围绕面积, 并计算新生内膜/中膜面积及内膜增生指数。结果 黄连素组一氧化氮较模型组和辛伐他汀组显著升高 (65 ± 13 比 32 ± 13 和 40 ± 16 , $P < 0.01$); 黄连素组内皮素 1、血小板源生长因子和转化生长因子 β_1 (58 ± 11 、 145 ± 12 和 163 ± 33) 较模型组 (91 ± 16 、 183 ± 33 和 210 ± 28) 均显著降低 ($P < 0.01$)。黄连素组血管新生内膜厚度、新生内膜面积、新生内膜面积/中膜面积和内膜增生指数 (32.91 ± 4.20 、 10.22 ± 1.91 、 0.31 ± 0.06 和 19.51 ± 3.48) 较模型组显著减小 (59.54 ± 7.17 、 18.66 ± 4.57 、 0.62 ± 0.14 和 28.32 ± 4.25), 较假手术组显著增加 (14.11 ± 2.95 、 2.73 ± 0.35 、 0.10 ± 0.03 和 9.22 ± 0.87) ($P < 0.01$); 黄连素组管腔面积、内弹力板围绕面积和外弹力板围绕面积 (48.56 ± 4.71 、 59.45 ± 2.42 和 91.12 ± 7.19) 较模型组 (27.33 ± 3.47 、 45.82 ± 4.65 和 75.75 ± 1.05) 及假手术组 (35.08 ± 8.00 、 37.14 ± 3.25 和 68.38 ± 3.30) 均显著增加 ($P < 0.01$), 但 4 组中膜面积差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 黄连素可能通过调节一氧化氮、内皮素 1、血小板源生长因子和转化生长因子 β_1 的水平直接或间接抑制新生内膜增生与不良的血管重塑。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Berberine on Intimal Hyperplasia and Vascular Remodeling After Balloon Withdrawal Injury of Rabbit Carotid artery

ZHANG Huan-Xin, LIU Ji-Jun, ZHANG Hong-Kao, LI Dong-Sheng, YUAN Liang-Jun, and GAO Yu-Qin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan 442000, China)

[KEY WORDS] Berberine; Simvastatin; Nitric Oxide; Endothelium; Growth Factor; Intimal Hyperplasia; Vascular Remodeling

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Berberine on the levels of endothelium-1 (ET-1), nitric oxide (NO) platelet derived growth factor (PDGF), transfer growth factor- β_1 (TGF- β_1) and intima hyperplasia and vascular remodeling after balloon withdrawal injury of rabbit carotid artery, and to evaluate its mechanism. **Methods** Forty Japanese rabbits were allocated randomly into 4 groups: artificial group ($n = 7$), model group ($n = 11$), berberine group ($n = 11$) and simvastatin group ($n = 11$). The balloon endothelium denudation were made in carotid artery of all rabbits of the later three groups in the condition of anesthesia, and they were injected respectively with 0.9% sodium chloride, berberine and simvastatin liquid (2.5 mg/kg every-day). After 15 days, the levels of ET-1, NO and PDGF, TGF- β_1 of all groups were detected; at the same time, we observed the morphologic change of injured artery and took photos, and intimal thickness (IT), intimal area (IA), luminal area (LA), internal elastic lamina (IEL), medial area (MA) and external elastic lamina (EEL) of all groups were measured with the system of computer photo analysis, IA/MA and intima hyperplasia index (IHI) were computed. **Results** The concentration of NO of berberine group (65 ± 13) were increased significantly compared with model group (32 ± 13) and simvastatin group (40 ± 16) ($P < 0.01$); the levels of ET-1 and PDGF, TGF- β_1 of berberine group (58 ± 11 , 145 ± 12 , 163 ± 33) were markedly decreased compared with model group (91 ± 16 , 183 ± 33 , 210 ± 28) ($P < 0.01$). IT, IA, IA/MA and IHI of berberine group (32.91 ± 4.20 , 10.22 ± 1.91 , 0.31 ± 0.06 , 19.51 ± 3.48) were decreased significantly than model group (59.54 ± 7.17 , 18.66 ± 4.57 , 0.62 ± 0.14 , 28.32 ± 4.25) but higher than artificial group (14.11 ± 2.95 , 2.73 ± 0.35 , 0.10 ± 0.03 , 9.22 ± 0.87) ($P < 0.01$); and LA, IEL, EEL of berberine group (48.56 ± 4.71 , 59.45 ± 2.42 , 91.12 ± 7.19) were increased greatly than model group (27.33 ± 3.47 , 45.82 ± 4.65 , 75.75 ± 1.05) and artificial group (35.08 ± 8.00 , 37.14 ± 3.25 , 68.38 ± 3.30) ($P < 0.01$), but MA of 4 groups have no marketable change ($P > 0.05$). **Conclusion** Berberine can increase the levels of NO, decrease the concentration of ET-1, PDGF, TGF- β_1 ; and make LA, IEL, EEL enlarged but IT, IA, IA/MA, IHI reduced; which can be the possible mechanism that inhibits intima hyperplasia and vascular remodeling.

[收稿日期] 2006-01-13 [修回日期] 2006-09-18

[作者简介] 张焕鑫, 硕士研究生, 研究方向为中西医治疗心血管疾病, E-mail 为 zhxtcm@126.com。通讯作者刘继军, 副教授, 研究方向为心血管病介入治疗, 联系电话为 0719-8637773。张宏考, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病中西医结合及介入诊疗。

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)后3~6个月的再狭窄率高达30%~50%^[1],尽管支架植入可降低再狭窄的发生,但仍有15%~30%的病例发生支架内再狭窄^[2]。目前认为新生内膜增生与血管重塑不良可能是再狭窄形成的主要机制。研究发现,他汀类药物不仅能有效降低胆固醇;还可减少炎症反应,抑制血小板聚集及血栓形成,改善内皮功能^[3],并抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和迁移^[4]以及不良的血管重塑。最近研究表明,黄连素不仅具有抗菌作用;还是一种新型降脂药物,对血小板聚集有明显抑制作用^[5,6],可激活P21基因,抑制VSMC增殖^[7]。本实验以辛伐他汀为对照,通过对血一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素1(endothelin 1)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平及损伤血管组织病理学的观测,探讨黄连素对兔颈动脉球囊损伤后内膜增生与血管重塑的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组

选取健康清洁级日本大耳白兔40只(武汉大学实验动物中心提供),体重 2.6 ± 0.2 kg(2.3~2.8 kg),雌雄不拘,分笼喂养,自由饮水。1周后随机分为假手术组($n=7$)、模型组($n=11$)、黄连素组($n=11$)和辛伐他汀组($n=11$)。根据剂量换算法^[8],黄连素组每天予2.5 mg/kg黄连素注射液(安徽蚌埠制药厂提供,10 mg/支)腹腔注射,辛伐他汀组每天予2.5 mg/kg辛伐他汀原粉(美国默克公司惠赠,批号FR-047)配制液腹腔注射,模型组腹腔注射与黄连素组等量生理盐水,假手术组仅给予普通饮食,直至术后15天实验结束。

1.2 颈动脉球囊损伤模型的复制

25%乌拉坦按1 g/kg体重,耳缘静脉注射麻醉,予肝素钠(200 U/kg)抗凝。颈正中线性切口暴露并游离右侧颈总、颈内和颈外动脉。在右颈总动脉近心侧距颈内、颈外动脉分叉4~5 cm处及右颈内动脉起始处用动脉夹临时夹闭,在右颈外动脉暴露的远心侧,距颈内、颈外动脉分叉约1 cm处结扎。于右颈外动脉结扎处近侧穿一细线备用,并以玻璃分针挑起,用眼科剪剪一“V”型小口,直视下逆行插入球囊导管(美国Crodis公司产品,球囊大小为2.5 mm \times 20 mm)至动脉夹处,连接压力泵(爱尔兰Merit

医疗有限公司产品),注入肝素生理盐水扩张球囊,重复3次,每次30 s,缓慢回拉导管,逐段扩张动脉至切口处,使右颈总动脉内膜剥脱及机械损伤,抽空球囊,退出导管,在切口近侧结扎右颈外动脉,撤除动脉夹,逐层缝合皮下组织与皮肤。所有操作均在无菌条件下进行,术后每日肌注青霉素800 ku/d,连续3天。假手术组不行球囊剥脱术,余步骤同上。

1.3 血液采集及病理切片制备

各组于术后15天空腹耳缘静脉采血6 mL,取4 mL注入干燥试管,待自凝后,4 000 r/min 10 min,分离血清;余2 mL注入含有7.5% EDTA \cdot Na₂ 30 μ L和抑肽酶40 μ L的试管中混匀,4 $^{\circ}$ C 3 600 r/min 10 min,分离血浆。所有血样均保存于-20 $^{\circ}$ C待测。取血后处死全部家兔,暴露并游离右侧颈总动脉,取自颈内、颈外动脉分叉以下1 cm至4~5 cm处约2~3 cm损伤段,生理盐水冲洗后分别放入10%中性甲醛溶液中固定,逐级乙醇脱水,石蜡包埋,间断均匀切片(每片厚4 μ m),行HE染色,室温保存备用。

1.4 血液生物化学指标检测

检测前室温下复融。采用硝酸还原酶法。使用英国CECIL2041紫外分光光度计检测血浆中NO₂⁻(NO代谢产物之一)含量以表示NO生成量,试剂盒购于南京建成生物工程研究所;采用放射免疫法,使用SN-697全自动双探头放射免疫 γ 计数器(上海原子核研究所日环仪器一厂研制)检测血浆内皮素1水平,试剂盒购于天津九鼎医学生物工程有限公司;采用酶联免疫吸附法,使用奥地利酶标仪检测血清PDGF和TGF- β 1水平,试剂盒为美国RB公司产品,上海朗卡生物公司提供。具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 组织病理学指标观测

于光学显微镜下观察各组切片的病理形态学改变并照相,采用计算机图像分析系统测量血管横截面的内膜厚度(intimal thickness, IT)、内膜面积(intimal area, IA)、管腔面积(luminal area, LA)、中膜面积(medial area, MA)、内弹力板围绕面积(internal elastic lamina, IEL)及外弹力板围绕面积(external elastic lamina, EEL),每张切片测量5处,取平均值,并计算IA/MA比值与IA/(IA+MA)即内膜增生指数(intima hyperplasia index, IHI)。

1.6 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS12.0软件包处理;各组间比较用方差分析,两组间比较用 q 检验; $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物情况

本实验共用日本大耳白兔 40 只, 其中 1 只(辛伐他汀组)手术过程中死亡, 3 只(包括模型组 2 只, 辛伐他汀组 1 只)行颈动脉球囊剥脱术后死亡而退出实验, 剩余 36 只完成全部实验。

2.2 各组一氧化氮、血小板源生长因子、转化生长因子 β_1 和内皮素 1 水平的比较

术后 15 天, 黄连素组与假手术组 NO 水平均显著高于模型组及辛伐他汀组 ($P < 0.01$), 但前两组间及后两组间差异无显著性 ($P > 0.05$); 黄连素组、辛伐他汀组及假手术组血浆内皮素 1 及血清 PDGF 和 TGF- β_1 浓度均显著低于模型组 ($P < 0.01$), 但 3 组之间无明显差异 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1. 术后 15 天各组一氧化氮、血小板源生长因子、转化生长因子 β_1 和内皮素 1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	一氧化氮($\mu\text{mol/L}$)	内皮素 1(ng/L)	PDGF(ng/L)	TGF- β_1 ($\mu\text{g/L}$)
假手术组	7	70 \pm 16 ^a	55 \pm 10 ^a	136 \pm 35 ^a	137 \pm 33 ^a
模型组	9	32 \pm 13	91 \pm 16	183 \pm 33	210 \pm 28
黄连素组	11	65 \pm 13 ^{ac}	58 \pm 11 ^a	145 \pm 12 ^a	163 \pm 33 ^a
辛伐他汀组	9	40 \pm 16 ^b	62 \pm 13 ^a	143 \pm 23 ^a	159 \pm 31 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与模型组比较; b 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; c 为 $P < 0.01$, 与辛伐他汀组比较。

2.3 组织形态学观察

光镜下可见颈动脉壁分为内膜、中膜和外膜, 分界清楚。内膜和中膜以波浪状的内弹力板为界, 内膜为单层内皮细胞及其基质, 中膜主要成分是平滑肌细胞, 呈长梭形, 以管腔为中心呈同心圆排列, 中膜和外膜以外弹力板为界。假手术组颈动脉内膜平滑、无增厚, 内膜下可见扁平状内皮细胞, 内弹力板完整, 平滑肌细胞核呈梭形, 管腔光滑完整。模型组

内膜增生最严重, 内膜修复不完整, 内弹力板不连续, 腔内面不光滑, 可见大量平滑肌细胞由中膜向内膜迁移并增生, 细胞排列紊乱, 并有大量泡沫细胞及纤维结缔组织形成, 内膜明显增厚、管腔代偿性扩张。黄连素组和辛伐他汀组新生内膜中的平滑肌细胞较模型组明显减少, 泡沫细胞、纤维结缔组织较少, 内弹力板相对连续, 管腔较完整、光滑, 内膜增生较轻, 管腔显著增大(图 1)。

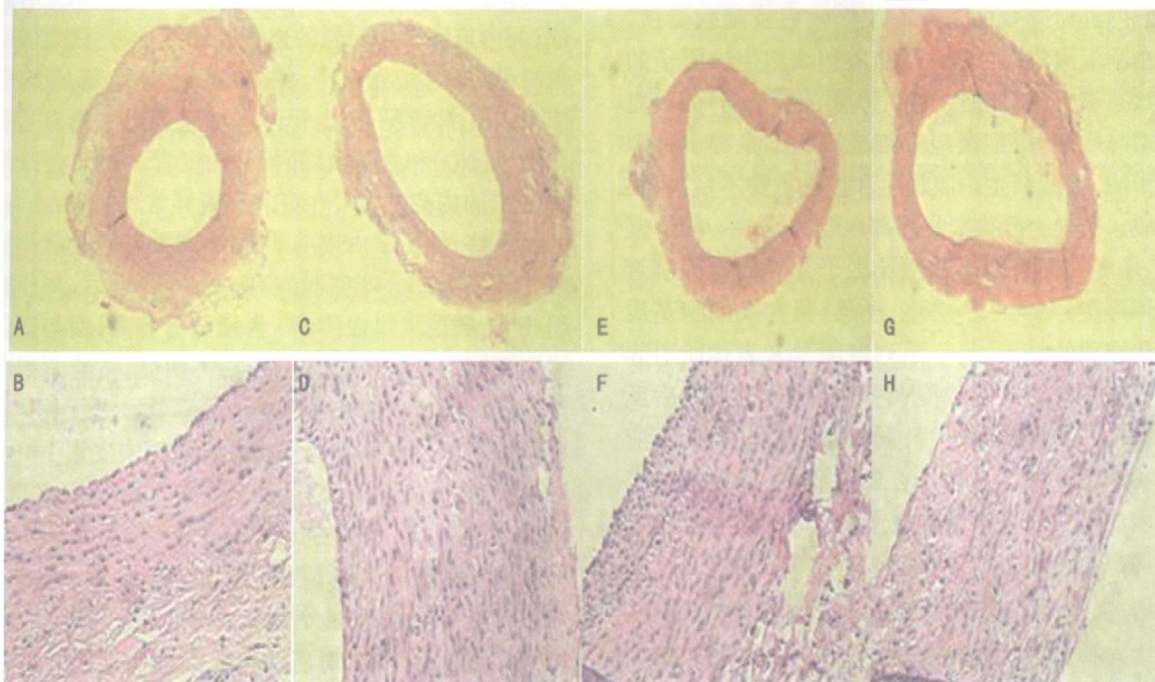


图 1. 球囊损伤后 15 天各组兔颈动脉切片光镜观察结果 A(HE \times 40) 和 B(HE \times 400) 为假手术组, C(HE \times 40) 和 D(HE \times 400) 为模型组, E(HE \times 40) 和 F(HE \times 400) 为黄连素组, G(HE \times 40) 和 H(HE \times 400) 为辛伐他汀组。

2.4 黄连素对血管损伤后内膜增生的影响

术后 15 天时, 模型组 IT、IA、IA/MA 和 IHI 较假手术组均显著增大($P < 0.01$); 黄连素组和辛伐他汀组

均显著小于模型组($P < 0.01$)而大于假手术组($P < 0.01$), 但两组之间无明显差异($P > 0.05$) (表 2)。

表 2. 黄连素对球囊损伤后血管内膜增生的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	内膜厚度 (μm)	内膜面积 (μm^2)	内膜/中膜面积	内膜增生指数
假手术组	7	14.11 \pm 2.95 ^a	2.73 \pm 0.35 ^a	0.10 \pm 0.03 ^a	9.22% \pm 0.87% ^a
模型组	9	59.54 \pm 7.17	18.66 \pm 4.57	0.62 \pm 0.14	28.32% \pm 4.25%
黄连素组	11	32.91 \pm 4.20 ^{a,b}	10.22 \pm 1.91 ^{a,b}	0.31 \pm 0.06 ^{a,b}	19.51% \pm 3.48% ^{a,b}
辛伐他汀组	9	36.33 \pm 4.67 ^{a,b}	11.04 \pm 1.12 ^{a,b}	0.35 \pm 0.06 ^{a,b}	21.05% \pm 3.96% ^{a,b}

a 为 $P < 0.01$, 与模型组比较; b 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较。

2.5 黄连素对血管损伤后血管重塑的影响

术后 15 天时, 黄连素组和辛伐他汀组 LA、IEL 和 EEL 均显著大于模型组($P < 0.01$)与假手术组

($P < 0.01$), 但两组间差异不明显($P > 0.05$), 且模型组较假手术组亦明显增大($P < 0.05$); 4 组间 MA 差异无显著性($P > 0.05$) (表 3)。

表 3. 黄连素对球囊损伤后血管重塑的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	管腔面积 (μm^2)	内弹力板围绕面积 (μm^2)	外弹力板围绕面积 (μm^2)	中膜面积 (μm^2)
假手术组	7	27.33 \pm 3.47 ^c	37.14 \pm 3.25 ^c	68.38 \pm 3.30 ^c	31.74 \pm 2.55
模型组	9	35.08 \pm 8.00	45.82 \pm 4.65	75.75 \pm 1.05	30.76 \pm 2.40
黄连素组	11	48.56 \pm 4.71 ^{a,b}	59.45 \pm 2.42 ^{a,b}	91.12 \pm 7.19 ^{a,b}	32.96 \pm 2.40
辛伐他汀组	9	47.34 \pm 4.94 ^{a,b}	58.50 \pm 2.51 ^{a,b}	89.90 \pm 6.55 ^{a,b}	31.15 \pm 2.75

a 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; b 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较。

3 讨论

国内外研究表明, PTCA 使血管内皮细胞受损, 局部血小板聚集, 血管活性物质和细胞生长因子的平衡状态被打破; 同时细胞外基质的合成与降解、血管回缩与收缩、炎症反应及细胞凋亡不足等多种因素的影响, 导致新生内膜增生和血管重塑不良, 再狭窄形成。总之, 再狭窄是局部血管损伤的一种修复反应, 是多种细胞因子和生长因子介导的局部血管重建和再塑, 是 VSMC 增殖、迁移、凋亡及细胞基质分泌和堆积的结果, 是一系列基因异常表达所引起的血管结构与功能的改变; 它不仅是球囊损伤后反应性新生内膜形成的过程, 同时也是球囊损伤反应性冠状动脉重构的过程。在此过程中, 某些生长因子和内皮源性血管活性物质作用巨大。血管损伤可诱导局部 PDGF、bFGF、TGF- β 1、内皮素 1 和 TXA₂ 等物质增多, 而局部 NO 和 PGI₂ 等舒血管物质减少, 引起内在抑制 VSMC 增殖与刺激 VSMC 增殖因素失衡, 使血管中膜平滑肌细胞由正常的收缩表型转化为合成表型, 导致血管内膜增生和重构、管腔狭窄。

一氧化氮和内皮素 1 是最重要的两种内皮源性

血管活性因子, 二者作用相反。NO 为重要的扩血管物质, 还能够抑制 VSMC 的有丝分裂及 DNA 的合成; 而内皮素 1 为强烈的血管收缩因子, 是强大的促平滑肌细胞增殖剂^[9], 并能刺激细胞基质的合成^[10]。正常情况下, 血管内皮细胞通过平衡血管舒张因子(NO)和血管收缩因子(内皮素 1)的含量来维持正常的内皮功能^[11]; 而内皮素异常增加和/或 NO 明显下移, 均可使内皮功能失调, 最终导致动脉粥样硬化的发生^[12]。本实验发现, 用药 15 天后, 与模型组相比, 黄连素组血清 NO 含量显著升高, 而与以往研究不同的是辛伐他汀组升高不明显; 黄连素组与辛伐他汀组内皮素 1 水平均显著降低。提示黄连素和辛伐他汀可显著降低损伤血管局部内皮素 1 浓度和/或明显升高 NO 水平; 且辛伐他汀降低内皮素 1 浓度与升高 NO 水平的作用可能无直接关系。

血管损伤后, 局部可释放大量生长因子, PDGF 是一种重要的促细胞分裂素, 能促使细胞由 G₁、G₀ 静止期进入增殖期, 对启动和维持 PTCA 后 VSMC 增殖和迁移发挥着强大的促进作用^[13]; 在细胞增殖转化、组织损伤修复及动脉粥样硬化形成中起重要作用^[14]。TGF- β 1 除能促进 VSMC 的迁移和增殖外, 还

可促进胶原合成,调节动脉损伤后动脉外膜纤维化及血管重塑^[15]。本研究发现,与模型组比较,应用黄连素和辛伐他汀 15 天后可明显降低动脉损伤后 PDGF 和 TGF- β 1 的水平,从而证实了黄连素和辛伐他汀对血管损伤后 PDGF 和 TGF- β 1 的合成与释放具有明显的抑制作用。

新生内膜增生是血管损伤后修复的普遍反应,在再狭窄形成中起着决定性作用,因此,有效抑制新生内膜增生是防止再狭窄的关键环节。本实验中损伤各组颈动脉均有不同程度内膜增厚,增生的内膜主要由平滑肌细胞、大量泡沫细胞、细胞外基质及少量的纤维结缔组织构成,但在使用黄连素和辛伐他汀 15 天后,可显著减小损伤血管的内膜面积和厚度、降低内膜与中膜面积比率及内膜增生指数,证实黄连素具有抑制损伤血管新生内膜增生的作用。

有学者认为,损伤区域整个血管面积的改变将对再狭窄的形成有促进作用,即发生了不利的血管重塑,其主要表现为损伤血管的腔面积和外弹力板围绕面积缩小而中膜面积不变^[16]。因此,如能增加损伤血管腔面积和外弹力板围绕面积,促使其发生有利的血管重塑,则可能有效防止再狭窄发生与发展。本研究发现,黄连素与辛伐他汀治疗 15 天后,腔面积和外弹力板围绕面积均显著增大,中膜面积则差异无显著性,提示黄连素具有促进损伤血管发生有益血管重塑的作用。而内弹力板围绕面积增大中膜变薄,提示在内膜增殖和血管慢性回缩的同时,存在局灶性的代偿性扩张或被动扩张^[17]。

本研究结果表明,兔颈动脉球囊损伤后腹腔注射黄连素 15 天,NO 含量升高,内皮素 1、PDGF 和 TGF- β 1 浓度下降;同时降低了 IT、IA、IA/MA 和 IHI 水平并增加了 LA、IEL 和 EEL 水平。提示黄连素可能通过调节 NO、内皮素 1、PDGF 和 TGF- β 1 的水平抑制 VSMC 的增殖、迁移和细胞外基质的沉积,阻止慢性血管回缩,促进代偿性血管扩张,从多个环节防止新生内膜增生与不良的血管重塑。因此,PTCA 术后早期应用黄连素可能具有潜在的抗再狭窄作用,其

更长时间的影响及其剂量与效应的关系将是我们将是下一步研究的方向。

[参考文献]

- [1] Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis[J]. *Cardio Rev*, 1999, 7 (4): 219-231
- [2] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37 (8): 2 215-239
- [3] Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cell by statin therapy in patients with stable coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2001, 103 (24): 2 885-890
- [4] Soma MR, Donetti E, Parolini C, Mazzini G, Ferrari C, Fumagalli R, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in vivo effects on carotid intimal thickening in normal cholesterolemic rabbits [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13 (4): 571-578
- [5] Kong WJ, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nature Medicine*, 2004, 10 (12): 1 344-351
- [6] 时玉英, 金雪梅, 孙瑞萍. 黄连素临床新用[J]. *中国民间疗法*, 2003, 11 (6): 47-48
- [7] 陈清芳. 黄连素有治疗心血管狭窄的潜力[J]. *中国医药导刊*, 2004, 6 (1): 61
- [8] 贺石林, 王键, 王净净. 中医科研设计与统计学[M]. 湖南: 湖南科学技术出版社, 2001; 48-49
- [9] 滕志涛, 蔡尚郎, 沃金善, 徐传金. Abciximab 对动脉损伤后血清一氧化氮和内皮素水平的影响[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2004, 12 (1): 51-52
- [10] 汤健, 周爱儒, 陈宝生, 魏英杰. 心血管分子生物学: 第二届全国心血管分子生物学学术研讨会论文集汇编[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999; 291-292
- [11] Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G, Sequeles E, Liorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32 (5-6): 225-231
- [12] 苏显明, 崔长琼, 王东琦. 卡维地洛对冠状动脉成形术后患者外周血内皮素及一氧化氮的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12 (5): 599-601
- [13] Neville RF, Sidawy AN. Myointimal hyperplasia: basic science and clinical considerations[J]. *Semin Vasc Surg*, 1998, 11 (3): 142-148
- [14] 朱宗涛, 蔡生业, 姚成芳, 王丽, 王华亭, 张维东. 复方花刺参粘多糖对髂动脉内皮剥脱家兔内膜增生的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12 (1): 43-46
- [15] Lindner V. Vascular repair processes mediated by transforming growth factor beta[J]. *Z Kardiol*, 2001, 90 (3): 17-22
- [16] Miatz GS, Popma JJ, Kent KM, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study[J]. *Circulation*, 1996, 94 (1): 35-43
- [17] 王昭军, 孙广辉. 维拉帕米对实验兔血管成形术后内膜增殖和血管重塑的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2002, 18 (8): 384-386

(此文编辑 朱雯霞)