

基质金属蛋白酶在动脉粥样硬化中的作用研究进展

丛晓强¹, 孟晓萍², 李颖²

(1. 吉林大学第一医院心内科, 吉林省长春市 130021; 2. 吉林大学第二医院心内科, 吉林省长春市 130041)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 基质金属蛋白酶; 血管重构; 易损斑块; 氧化型低密度脂蛋白

[摘要] 动脉粥样硬化是引起冠状动脉粥样硬化性心脏病的众多因素中重要的一种, 严重威胁到人类的健康和生命。其发生于各种原因导致的内皮细胞损伤, 血管内皮的屏障功能遭受破坏, 血液中的单核巨噬细胞、脂质、淋巴细胞及中性多形核白细胞广泛侵入到被剥脱的内皮下组织, 发展为粥样斑块, 引起血管重构, 进一步导致斑块破裂, 出血, 继发血栓形成等。本文着重从几方面机制阐述基质金属蛋白酶削弱血管内皮细胞屏障功能, 促进中层血管平滑肌细胞迁移和增殖, 加重血管的结构改变, 进一步促进循环炎性细胞浸润, 斑块破裂, 从而促进动脉粥样硬化疾病的发生、发展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

对于动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的研究已有 100 多年的历史, 相关学术报道很多, 如:“脂肪浸润学说”、“血小板聚集和血栓形成学说”、“平滑肌克隆学说”、“血管内皮损伤反应学说”等, 这些学说并不是相互对立、排斥的, 而是相互联系、补充的。在众多的学说中 Ross 于 1993 年提出的“血管内皮损伤学说”^[1]已被大多数学者所接受。1999 年 Ross 又提出了“动脉粥样硬化-慢性炎症学说”^[2]修正和补充了“血管内皮损伤学说”对 As 的认识。目前多数学者认为 As 是由于大、中动脉血管壁的内皮细胞损伤后, 细胞免疫所介导的慢性炎症反应^[3]。本文旨在综述基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)在 As 疾病发生发展中作用的相关研究和进展。

1 基质金属蛋白酶的基本特征

基质金属蛋白酶(MMP)是一类依赖于锌、钙离子的内肽酶^[4], 其在生理条件下几乎能降解所有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分。自 1962 年 Gross 等人首先发现第一种间质胶原酶并命名为 MMP-1 至今, 按发现顺序已命名到 MMP-28。除个别被发现与已知的 MMP 重复而被取消外, 在 MMP 家族中至少已发现 23 个成员^[5]。根据作用底物的不同把 MMP 分为四大类: 胶原酶(collogenases)、明胶酶(gelatinase)、间质溶解素(stromelysins)和膜型 MMP(membrane-type MMP)。所有的 MMP 具有下列功能特征: (1) 它们降解 ECM 成分; (2) 以酶原形式分泌, 在一定条件下活化后发挥生物活性; (3) 活化中心存在锌离子; (4) 需要钙离子保持酶的稳定性; (5) 在酸碱为中性条件下活化; (6) 可以被特异性组织型

基质金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)所抑制^[6]。TIMP 是 MMP 的天然抑制物, 目前在人体已发现 4 种。TIMP 不仅与 MMP 结合, 也能与 MMP 的酶原形成复合物以调节 MMP 的激活过程, 同时还促进细胞生长, 抑制凋亡, 促进类固醇生成, 促进胚胎发育、红细胞系生成及诱导细胞内信号转导等。MMP 作用于生理过程中, 可以促进骨的发育、伤口的愈合以及胚胎的发育, 作用于病理过程中能促进肿瘤的转移, 促进动脉粥样硬化斑块的破裂^[7,8]。

2 基质金属蛋白酶在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化(As)是由于血管内皮功能障碍和炎症反应相互作用引起的一个动态的, 进展的病理过程, 有学者提出其可以看作损伤(促炎、免疫损伤、氧化)和修复保护(抗炎、免疫调节、抗氧化)之间的平衡失调^[9]。甚至有学者建议将“动脉粥样硬化”改为“动脉粥样硬化炎”^[10]。研究认为 As 的发生源于各种原因导致的内皮细胞损伤, 血管内皮的屏障功能遭受破坏, 血液中的单核巨噬细胞、脂质、淋巴细胞及中性多形核白细胞广泛侵入到被剥脱的内皮下组织, 发展为粥样斑块, 引起血管重构, 进一步导致斑块破裂, 出血, 继发血栓形成等。以下着重从几方面机制阐述 MMP 削弱血管内皮细胞屏障功能, 促进中层血管平滑肌细胞迁移和增殖, 加重血管的结构改变, 进一步促进循环炎性细胞浸润, 斑块破裂, 从而促进 As 疾病的发生、发展。

2.1 基质金属蛋白酶在血管内皮损伤及炎性细胞浸润中的作用

血管内皮细胞损伤是引起 As 的重要始动环节, 损伤包括形态学上的变化, 也包括功能及代谢改变。引起血管内皮损伤的因素有很多, 如: 机械性(如血液动力学作用)、化学性(如高胆固醇血症、氧化型 LDL、吸烟、高半胱氨酸血症、毒素)、免疫性、病毒感染等。正常情况下血管壁内皮细胞与基底膜紧密结合成血管壁的高度选择性屏障, 内皮细胞不分泌

[收稿日期] 2006-08-22

[修回日期] 2007-04-25

[作者简介] 丛晓强, 硕士, 医师, 主要从事冠心病的基础和临床研究。通讯作者孟晓萍, 留美博士后, 主任医师, 教授, 研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化和基质金属蛋白酶研究; 联系电话 0431-8796953, E-mail 为 xiaopingmeng@yahoo.com。

MMP。As 发生后, 局部缺血、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)等诱导内皮细胞分泌 MMP, 使内皮功能发生以下变化: (1) 血管内皮通透性增高: 血液中的分子物质进入管壁, 特别是低密度脂蛋白样颗粒沉积在内皮下间隙, 通过 Fe-Cu 氧化酶作用生成 ox-LDL, 使血管内皮的通透性进一步增加, 血管中流动的血小板与血管壁的糖蛋白 ICAM-1 受体结合可以活化血管内皮; (2) 血管舒缩反应异常; (3) 内皮细胞与炎症细胞的反应: 活化的内皮产生黏附因子及各种趋化因子, 使单核淋巴细胞迁入动脉内膜, 单核细胞进入血管内膜成为巨噬细胞, ox-LDL 与巨噬细胞清道夫受体结合进入巨噬细胞形成粥样斑块的重要结构——泡沫细胞(foam cell)。Galis 等^[11]研究表明, 在人类动脉硬化斑块的肩部及巨噬和泡沫细胞聚集区显示了 MMP-9 的表达增高, 且所有斑块抽提物均被证实含明胶酶的活化形式。对 As 高胆固醇血症兔模型的动脉损伤处分离的细胞进行培养, 证实这种明胶水解活性主要来源于单核细胞分化的巨噬和泡沫细胞, 提示斑块中巨噬及泡沫细胞进一步分泌 MMP, 在斑块破裂中起重要作用^[12]。Higo 等^[13]研究发现急性冠状动脉综合征患者外周静脉, 冠状窦甚至罪犯斑块远端 MMP 的水平升高。Romanic 等^[14]报道 MMP-9 缺陷鼠心肌梗死后心肌梗死面积缩小, 中性粒细胞浸润减少, 心脏破裂发生率降低。认为可能的机制为: (1) MMP 作为蛋白酶直接作用于心肌组织; (2) MMP 加速中性粒细胞浸润和脱颗粒, 间接加重缺血损伤^[15]。

2.2 基质金属蛋白酶在血管重构中的作用

血管重构(remodeling)指血管内径的慢性改变或动脉壁结构改变, 最终导致管腔狭窄, 引起心血管事件的发生。在 As 疾病的发展中, 随着粥样斑块的形成, 血管外弹力膜向外扩张, 以容纳斑块, 保持管腔内压力不变, 当斑块面积大于 40% 时, 管腔才出现狭窄。因此将血管重构分为 (1) 正性重构(positive remodeling): 指随斑块负荷增加, 管腔发生代偿性扩张; (2) 负性重构(negative remodeling): 指管壁收缩, 管腔狭窄而非内膜增生。正常管壁上平滑肌细胞主要位于动脉壁中膜层, 周围为基底膜所包绕, 基底膜与平滑肌细胞接触可维持平滑肌细胞处于收缩基因型, 限制其移动。当血管由各种原因损伤后, 初期发生非特异性炎症反应, 胶原酶、MMP 活性增加, 导致原有基质发生特异性降解, 细胞外纤维连接蛋白沉淀, 被激活细胞侵入病变区, iv 和 ICAM-1 胶原沉积增加, 最后形成典型胶原纤维交互联结, 血管在这种细胞外基质降解和新的基质成分沉积增加的过程中发生重构。MMP 可有效降解血管基质胶原, 一方面使血管致密性减少, 向外扩张阻力减少; 另一方面为平滑肌细胞迁移清扫道路。MMP 还可能参与平滑肌细胞基因型转换。正常情况下巨噬细胞分泌肝素酶降解细胞外基质中硫酸肝素蛋白多糖后, 平滑肌细胞从收缩型向合成型转换。Fitzgerald 等^[16]通过免疫组化技术研究显示冠状动脉和颈动脉 As 病变同时存在肝素酶和 MMP 表达, 提示 MMP 可能通过激活肝素酶促进平滑肌细胞基因型的转换。同时血管的弹性也是血管腔大小的主要决定因素, 弹性蛋白可以缓解血管壁的压力, 而降解弹性蛋白

的主要酶是 MMP-2 和 9。动物实验已经证实人工合成的 MMP 抑制剂能减少内膜增生和血管重构^[17]。

2.3 基质金属蛋白酶在粥样斑块形成及发展中的作用

传统的观念认为, As 病变进一步发展的病理学机制, 为粥样斑块逐渐增大, 最终导致血管阻塞。目前认为, 粥样斑块是否稳定与斑块的大小无关^[18]。动脉粥样硬化斑块主要分为两类: (1) 稳定斑块(stable plaque); (2) 不稳定斑块(unstable plaque)。其中不稳定斑块进展常是突然的, 有不可预测性, 为了更早预测不稳定斑块的危险性, 又提出了易损斑块(vulnerable plaque)这一概念。易损斑块的病理分型包括: 破裂斑块, 侵蚀斑块(又称糜烂斑块)和钙化结节等^[19]。其易损性(vulnerability)表现在: 功能的易损性, 包括高凝的血液状态, 局部促炎反应细胞如巨噬细胞、泡沫细胞、淋巴细胞较多, 及炎症标志物增加, MMP 表达增加, 组织因子增加。④结构的易损性, 包括脂质核较大(占总斑块体积 > 40%)及偏心, 纤维帽较薄(厚度为 65~150 μm), 斑块上有裂纹及局部剪切应力高^[20-22]。大量证据表明: 血管重构, 血流动力学变化, 损伤、炎症反应及氧化应激均可促进 MMP 的表达及活性^[23, 24]。分泌的 MMP 进一步降解内皮细胞基底膜, 分解纤维帽中胶原, 使炎症细胞、脂蛋白易于侵入内膜, 使纤维帽变薄。As 病变的纤维帽是斑块完整性的“守护者”, 在脆弱的纤维帽肩部, 有较弱的局部 MMP 过度表达和原位基质降解^[25]。还有研究发现急性冠状动脉综合征(ACS)的患者外周血中 MMP-1 浓度明显大于稳定型心绞痛患者, 其浓度与纤维帽厚度呈负相关^[26]。在内膜中的巨噬细胞、泡沫细胞, 分泌大量的 MMP, 使平滑肌细胞游走、组织重建, As 病变的形成加重, 最后导致斑块的直接破裂或表面破溃, 无论以哪种方式破裂, 均与 MMP 有着密切关系。Kai 等^[27]研究发现在急性心肌梗死病人中, 其血浆 MMP-9 的水平是正常人的 3 倍。

3 促进基质金属蛋白酶分泌增多的因素

3.1 炎症细胞

单核巨噬细胞在 As 形成过程中起着极为重要的作用, 不但可以通过脂蛋白受体摄取脂质, 导致泡沫细胞形成, 也能分泌多种细胞因子, 引起细胞增生及炎症反应, 促进 As 发生发展。循环中的单核巨噬细胞与血管内皮细胞粘附在血管壁中迁移, 吞噬脂质, 衍化为巨噬泡沫细胞的过程中, 本身可分泌大量 MMP 如 MMP-1、2、3、7、9、12 和 MMP-13, 降解所有细胞外基质^[28], 同时还分泌多种细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 等, 以自分泌和旁分泌形式作用于内皮细胞及血管平滑肌细胞, 促进 MMP 分泌^[29]。还有研究发现活化的正常人外周血 T 淋巴细胞经固定后作用于平滑肌细胞可以明显诱导 SMC 表达 MMP-1、2、9, 促进 MMP-2 活化^[30]。

3.2 氧化型低密度脂蛋白

当内皮细胞损伤、内皮通透性增高或高脂血症时, 脂质在动脉内膜蓄积增加, 同时病变部位巨噬细胞、平滑肌细胞分泌脂蛋白酶作用增强, 引起低密度脂蛋白(LDL)的氧化^[31], 形成 ox-LDL。ox-LDL 与进入内膜的单核细胞(即巨噬

细胞)表面的清道夫受体结合,形成泡沫细胞,泡沫细胞进一步分泌 MMP。Morel 等^[32]报道将正常人 LDL 经硫酸铜处理后转变为 ox-LDL,与人的单核细胞共育,发现经 ox-LDL 作用后,巨噬细胞分泌 MMP 明显增高,而 TIMP 明显降低。Satoshi Akiba 等^[33]认为 ox-LDL 增加人心肌平滑肌细胞中的 MMP1 的表达及活化血小板源生长因子。

3.3 活性氧簇

活性氧(ROS)可以为细胞内和细胞间第二信使调节多种信号分子,这些信号分子级联式激活使血管平滑肌细胞生长迁移,调节内皮功能,诱导前炎症调节因子表达和细胞外基质修复。生理状态下有利于维持血管功能和结构的完整,病理状态下是血管损伤的重要病理机制。泡沫细胞可以增加 ROS 表达,过量的 ROS 导致 LDL 氧化,巨噬细胞,血管平滑肌细胞,成纤维细胞迁移,增殖^[34],促进 MMP 生成。

4 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化的治疗

基质金属蛋白酶(MMP)是与 As 疾病发生、发展过程关系密切的一类蛋白水解酶,随着对其发病机制的分子水平研究资料的不断积累,旨在针对 MMP 以改变 As 不良病理进程的治疗策略正在进行当中。主要分为:(1)加入外源性 TIMP;(2)减少局部 MMP 产生;(3)促进局部 TIMP;(4)研制人工合成的 MMP 抑制剂;(5)治疗能够促进 MMP 分泌增多的相关因素。近年来研究的治疗方法主要是:(1)抗氧化治疗:减少 ox-LDL 的生成,抑制 MMP 的生成。临床上主要有两种抗氧化剂用于减少 ox-LDL 合成:天然抗氧化剂,主要是维生素 C、维生素 E;④合成抗氧化剂,主要有普罗布考(probuco)、丁羟甲苯(BHT)、联苯二胺(DPPA)、AGF-1067 等。近 20 年来经过大量的动物实验和临床循证医学研究证实,普遍认为只有普罗布考(probuco)是抗动脉粥样硬化最具有前景和疗效确实的第一线抗氧化剂。普罗布考是断线态的氧自由基捕捉剂,有学者体外实验中发现,普罗布考对巨噬细胞分泌 MMP-9 也具有抑制作用^[35]。(2)基因治疗:MMP 组织抑制剂,利用转基因方法阻断促炎因子如 MCP-1/核因子 κ B 及 TF 等表达。(3)调脂治疗。(4)综合目前稳定动脉粥样硬化斑块的方法,笔者提倡以抗氧化、抗凝、调脂为主的“PAS”三联疗法,包括普罗布考(Probuco)、阿司匹林(Aspirin)、他汀类调脂药物(Statins)治疗。这种方法已引起越来越多的人的关注,并逐渐应用于临床。

总之,鉴于 MMP 在动脉粥样硬化疾病发生、发展中所起的重要作用,积极控制 MMP,减少其生成对稳定粥样斑块,减轻血管重构,降低心血管风险有着重要的意义。相信随着分子生物学技术的提高,靶向控制 MMP 水平将会增加动脉粥样硬化斑块的稳定性,使慢性心肌缺血病人的心肌血管侧支循环增多,为冠心病的治疗提供一些新的思路。

[参考文献]

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, **362** (6423): 801-809.
- [2] Ross, Russell. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (24): 1 928-929.
- [3] Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, **83** (2): 456S-460S.
- [4] Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274** (31): 21 491-494.
- [5] Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, Alter A, Kim HJ, Ifergan I, et al. Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2003, **126** (12): 2 738-749.
- [6] Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure [J]. *Circ Res*, 2001, **89** (3): 201-210.
- [7] Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifaceted proteins [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, **49** (3): 187-198.
- [8] Vesey DA, Cheung CW, Kruger WA, Poronnik P, Gobe G, Johnson DW. Thrombin stimulates proinflammatory and proliferative responses in primary cultures of human proximal tubule cells [J]. *Kid Int*, 2005, **67** (4): 1 315-329.
- [9] 吴宗贵. 动脉粥样硬化: 新发现、新策略 [J]. 上海医学, 2006, **29** (9): 601-602.
- [10] 李建军. 建议将“动脉粥样硬化”一词改为“动脉粥样硬化炎”的商榷 [J]. 中国循环杂志, 2004, **19** (5): 390.
- [11] Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques [J]. *J Clin Invest*, 1994, **94** (6): 2 493-503.
- [12] 张俊峰, 葛恒, 郭炳诗, 邵琴, 王长谦. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子在巨噬和泡沫细胞中的表达 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, **3** (26): 225-228.
- [13] Higo S, Uematsu M, Yamagishi M, Ishibashi-Ueda H, Awata M, Morozumi T, et al. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection [J]. *Circ J*, 2005, **69** (10): 1 180-185.
- [14] Romanic AM, Harrison SM, Bao W, Burns-Kurtis CL, Pickering S, Gu J, et al. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Cardiovas Res*, 2002, **54** (3): 549-558.
- [15] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in the ischemic myocardium [J]. *Cardiovas Res*, 2002, **53** (1): 31-47.
- [16] Fitzgerald M, Hayward IP, Thomas AC, Campbell GR, Campbell JH. Matrix metalloproteinase can facilitate the heparanase-induced promotion of phenotype change in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **145** (1): 97-106.
- [17] Liu YN, Pan SL, Peng CY, Gu JH, Huang DM, Chang YL, et al. YC-1 [3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzyl indazole] inhibits neointima formation in balloon-injured rat carotid through suppression of expressions and activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 [J]. *J Pharm Exp Therap*, 2006, **316** (1): 35-41.
- [18] Rouis M. Matrix metalloproteinases: a potential therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targ. Cardiovas Haematol Dis*, 2005, **5** (6): 541-548.
- [19] 吴平生, 张远慧, 许乙凯, 刘伊丽. 易损斑块及易损患者的新定义及危险分层 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, **32** (3): 283-285.
- [20] 张涛, 李自成. 冠心病易损斑块的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2004, **20** (8): 509-512.
- [21] Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy [J]. *Circulation*, 2002, **105** (8): 923-927.
- [22] Bea F, Blessing E, Bennett B, Levitz M, Wallace EP, Rosenfeld ME, et al. Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoE-deficient mice independently of lipid lowering [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (11): 1 832-837.
- [23] Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly [J]. *Circ Res*, 2002, **90** (3): 251-262.
- [24] Lee RT, Libby P. The unstable atheroma [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (10): 1 859-867.
- [25] Orbe J, Fernandez L, Rodriguez JA, Rabago G, Belzunce M, Monasterio A, et al. Different expression of MMP/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed [J]. *Atherosclerosis*, 2003, **170** (2): 269-276.

- [26] 余丹青, 陈纪言, 李光, 罗建方, 李瑜辉. 基质金属蛋白酶与冠状动脉斑块稳定性相关研究[J]. 中国循环杂志, 2003, 18 (2): 105-107.
- [27] Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32 (2): 368-372.
- [28] Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina [J]. Circulation, 1995, 91 (8): 2125-131.
- [29] 任冰稳, 马爱群. 动脉粥样硬化与基质金属蛋白酶[J]. 中国循环杂志, 2002, 17 (1): 73-74.
- [30] 李飞雪, 黄体钢, 周丽娟. 活化淋巴细胞诱导人血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 300-303.
- [31] Shao PX. Rethinking oxidized low-density lipoprotein, its role in atherogenesis and the immune responses associated with it [J]. Arch Immunol Therap Exp, 2004, 52 (4): 225-239.
- [32] Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid [J]. J Lipid Res, 1983, 24 (8): 1070-076.
- [33] Akiba S, Kumazawa S, Yamaguchi H, Hontani N, Matsumoto T, Ikeda T, et al. Acceleration of matrix metalloproteinase-1 production and activation of platelet-derived growth factor receptor β in human coronary smooth muscle cells by oxidized LDL and 4-hydroxynonenal [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1763 (8): 797-804.
- [34] 彭宁, 刘俊田. 血管紧张素 C_{23} 诱导活性氧簇的产生及其在血管损伤的信号机制[J]. 生理科学进展, 2006, 37 (4): 362-364.
- [35] 严鹏科, 廖端芳, 杨永宗. 普罗布考对巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶9的抑制作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (03): 199-202.
- (此文编辑 胡必利)

•读者•作者•编者•

我刊报道的疾病和诊治方法

- | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 1 肥胖症 | 9.4 动脉硬化性闭塞症 | 15 脑动脉硬化症 |
| 2 小儿肥胖病 | 9.5 动脉硬化性周围动脉缺血 | 16 动脉硬化性精神病 |
| 3 原发性高脂蛋白血症 | 10 高血压病 | 17 其他缺血性脑血管疾病 |
| 4 高脂血症 | 11 周围血管疾病 | 18 粥样栓塞性肾病 |
| 5 原发性肺动脉高压症 | 11.1 血栓闭塞性脉管炎 | 19 肾动脉血栓形成或栓塞 |
| 6 早老症 | 11.2 雷诺综合症 | 20 糖尿病合并心血管疾病 |
| 6.1 弥散性动脉粥样硬化 | 11.3 手足紫绀症 | 20.1 糖尿病并发冠心病 |
| 6.2 冠状动脉栓塞 | 11.4 急性动脉栓塞 | 20.2 糖尿病性心肌梗死 |
| 7 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 11.5 肢端动脉痉挛病 | 20.3 糖尿病并发血管病变 |
| 7.1 原发性心跳骤停 | 12 伯格氏病 | 21 代谢综合征 |
| 7.2 心绞痛 | 13 短暂性脑缺血发作 | 22 血管疾病的影像学诊断 |
| 7.3 心肌梗死 | 13.1 黑矇 | 23 血管疾病的手术疗法 |
| 7.4 冠状动脉性心力衰竭 | 13.2 视野异常 | 23.1 动脉旁路移植术 |
| 7.5 缺血性心律失常 | 14 脑梗死 | 23.2 动脉内膜切除术 |
| 8 急性冠状动脉综合征 | 14.1 脑血栓形成 | 23.3 激光心肌内血管重建术 |
| 9 动脉硬化症 | 14.2 脑血管栓塞 | 23.4 经皮腔内血管成形术 |
| 9.1 颈动脉硬化症 | 14.3 腔隙性脑梗死 | 23.5 其它血管手术 |
| 9.2 肾动脉硬化 | 14.4 多发梗死性痴呆 | 24 血管疾病的基因疗法 |
| 9.3 动脉硬化性主动脉瘤 | | |

(胡必利编写)