

[文章编号] 1007-3949(2008)16-09-0681-04

• 实验研究 •

## 钩藤碱和异钩藤碱对血管紧张素 $\text{Ang II}$ 致血管平滑肌细胞凋亡的影响及其机制

李 运 伦

(山东中医药大学附属医院心脏内科, 山东省济南市 250011)

[关键词] 中药学; 钩藤碱; 异钩藤碱; 血管平滑肌细胞; 细胞凋亡; 信号转导; 血管紧张素 $\text{Ang II}$ 

[摘要] 目的 探讨钩藤碱和异钩藤碱对血管紧张素 $\text{Ang II}$ 致血管平滑肌细胞凋亡的影响及其机制。方法 建立血管紧张素 $\text{Ang II}$ 诱导血管平滑肌细胞凋亡模型, 通过倒置相差显微镜、激光共聚焦显微镜、流式细胞术和逆转录聚合酶链反应观察钩藤碱和异钩藤碱对细胞形态、细胞凋亡率、细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达与 mRNA 转录的影响。结果 钩藤碱和异钩藤碱能诱导血管平滑肌细胞凋亡, 提高细胞凋亡百分率, 降低细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度, 下调 Bcl-2 蛋白表达、上调 Bax 蛋白表达, 升高 Bax mRNA/Bcl-2mRNA 的比值。结论 钩藤碱和异钩藤碱具有诱导血管平滑肌细胞凋亡的作用, 其机制与降低细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度、下调 Bcl-2 蛋白表达及 mRNA 转录、上调 Bax 蛋白表达及 mRNA 转录有关。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

### Effects of Rhynchophylline and Isorhynchophylline on the Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cell Induced by Angiotensin $\text{Ang II}$ in Rats

LI YUN-LUN

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University Traditional Chinese Medicine Jinan, Jinan, Shandong 250011, China)

[KEY WORDS] Rhynchophylline; Isorhynchophylline; Vascular Smooth Muscle Cell; Apoptosis; Signal Transduction; Angiotensin $\text{Ang II}$ 

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of rhynchophylline and isorhynchophylline on the apoptosis of vascular smooth muscle cell (VSMC) induced by angiotensin $\text{Ang II}$  its mechanism in rats. **Methods** The apoptosis model in VSMCs induced by angiotensin $\text{Ang II}$  was established. The effect of rhynchophylline and isorhynchophylline on the cell morphology, apoptosis rate,  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  concentration, Bcl-2 and Bax protein expression and mRNA expression were observed by invert phase contrast microscope, flow cytometry and RT-PCR. **Results** The rhynchophylline and isorhynchophylline could induce the apoptosis of VSMCs, increase cell apoptosis rate, decrease cell  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  concentration and down regulate Bcl-2, Bax protein and mRNA expression. **Conclusion** The rhynchophylline and isorhynchophylline may induce the apoptosis of VSMC, whose mechanisms might be related to decreasing cell  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  concentration and down regulating Bcl-2 and Bax protein expression and mRNA expression.

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖/凋亡的失衡参与了高血压血管重塑的病理进程。钩藤碱和异钩藤碱对血管紧张素 $\text{Ang II}$ 诱导的 VSMC 增殖有显著抑制效应, 部分机制与其阻滞 VSMC  $G_0/G_1$  期向 S 期转化以及下调 AT1R、NF- $\kappa$ B、Stat3、 $c$ myc、 $c$ fos 蛋白的表达以及  $c$ myc mRNA 和  $c$ fos mRNA 转录有关<sup>[1]</sup>。但尚不清楚在抑制 VSMC 增殖的同时能否诱导 VSMC 的凋亡。本文建立  $\text{Ang II}$  致 VSMC 凋亡模型, 研究钩

藤碱和异钩藤碱对  $\text{Ang II}$  致 VSMC 凋亡的影响, 并进一步观察其对 VSMC  $\text{Ca}^{2+}$ 、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达与 mRNA 转录的影响, 探讨其可能存在的诱导 VSMC 凋亡的分子机制, 从而为钩藤碱和异钩藤碱的临床应用提供实验依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 实验材料

5~6 周龄、雄性 Wistar 大鼠, 购自山东中医药大学实验动物中心。钩藤碱、异钩藤碱和钩藤总生物碱由山东中医药大学药学院周洪雷教授惠赠, 为白色粉末, 纯度分别为 99.7%、99.7% 和 80.0%, 使用 DMEM 3F12 培养基溶解、过滤除菌, 4℃ 冰箱保存备用。卡托普利, 济南东风制药有限公司产品, 用

[收稿日期] 2008-01-14 [修回日期] 2008-09-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助课题(30300466)、山东省自然科学基金资助课题(Y2006C99)、山东省卫生系统高层次人才 1020 工程资助课题。

[作者简介] 李运伦, 博士, 副教授, 研究方向为高血压血管重塑的病理机制及中医证候客观化, 联系电话为 0531-82950414+6487, E-mail 为 liyunlun@yahoo.com.cn。

DMEM 3F12 培养基溶解、过滤除菌, 4 °C 冰箱保存备用。FACS 破膜剂(FACS permeabilizing solution, 10 ×), 晶美试剂公司产品。胎牛血清, 四季青生物工程公司产品。DMEM/F-12 培养基, Gibco 公司产品。Annexin V-FITC apoptosis detection kit, 美国 BD Pharmingen 公司产品。Ca<sup>2+</sup> 荧光指示剂 Fluor-3/AM, Molecular Probesinc 产品。FITC anti-mouse/rat Bcl-2, 深圳达科为生物技术公司产品。Bax 鼠单抗 IgG, 荧光素标记抗体羊抗小鼠 IgG, 中杉金桥生物制品有限公司产品。Bcl-2 和 Bax 引物由上海生工生物工程公司合成, Bcl-2 上游引物 5'-CAC CCC TGG CAT CTT CTC CT-3', Bcl-2 下游引物 5'-GTT GAC GCT CCC CAC ACA CA-3', Bax 上游引物 5'-AGA GAG GAT GGC TGG GGA GA-3', Bax 下游引物 5'-GGA CTC CAG CCA CAA AGA TG-3'。EL340I 全自动酶标仪, 美国 Biotek 公司产品; FACSCalibur 流式细胞仪, 美国 BD 公司产品; XDS-1B 型倒置显微镜, 重庆光电公司产品; PCR 机, biometra, T-Gradient Thermoblock, made in Germany。

## 1.2 细胞培养与分组干预

采用组织贴块法培养大鼠胸主动脉平滑肌细胞, 胰蛋白酶消化法作传代培养, 倒置相差显微镜下观察并作平滑肌细胞特异性  $\alpha$ -actin 免疫组织化学染色进行鉴定, 选用 4~8 代血管平滑肌细胞用于实验。胰蛋白酶消化制备细胞悬液, 调整细胞密度为  $1 \times 10^6/L$ , 接种于培养板/瓶备用。经 48 h 预培养和 24 h 无血清培养基预处理后, 随机分组。正常组: 不加特殊处理因素; Ang 组:  $Ang \ 10^{-7} \text{ mol/L}$ ; 卡托普利组:  $Ang \ 10^{-7} \text{ mol/L} + 160 \text{ mg/L}$  卡托普利; 钩藤总生物碱组:  $Ang \ 10^{-7} \text{ mol/L} + 80 \text{ mg/L}$  钩藤总生物碱; 异钩藤碱组:  $Ang \ 10^{-7} \text{ mol/L} + 12 \text{ mg/L}$  异钩藤碱; 钩藤碱组:  $Ang \ 10^{-7} \text{ mol/L} + 12 \text{ mg/L}$  钩藤碱。继续培养 24 h, 胰蛋白酶消化培养细胞。

## 1.3 细胞形态学的观测

同上培养和分组干预后, 采用倒置相差显微镜下观察各组细胞形态, 并在 Gimsa 染色法下观察细胞核形态学改变。

## 1.4 细胞凋亡率的测定

同上培养和分组干预后, 采用 Annexin V-FITC 结合 PI 染色、流式细胞术分析细胞的凋亡率。应用  $1 \times Annexin \ V$  应用液调整细胞密度  $1 \times 10^9$  个/L。取 100 mL 细胞悬液加入到 5 mL 的离心管中, 加入 5 mL Annexin V FITC 和 5 mL PI, 轻轻摇匀, 25 °C 避光 15 min。加入 500 mL  $1 \times Annexin \ V$  应用液重悬细胞, 在 1 h 内进行流式细胞分析。以右下象限 An-

nexin V<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup> 为凋亡细胞。

## 1.5 细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度的测定

同上培养和分组干预。采用流式细胞术测定细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>表达。加入 Ca<sup>2+</sup> 荧光指示剂 Fluor-3/AM 应用液(稀释 200 倍) 200 mL 作 Ca<sup>2+</sup> 标记, 充分混匀, 37 °C 水浴 30 min, 加入 500 mL PBS 缓冲液重悬细胞, 上流式细胞仪分析。④采用激光共聚焦显微镜技术测定细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>表达。加入 Ca<sup>2+</sup> 荧光指示剂 Fluor-3/AM 应用液(稀释 200 倍) 200 mL, 37 °C 水浴 30 min, PBS 漂洗, 将培养板放到载物台上, 37 °C 恒温, 时间扫描模式, 激发光为 488 nm, 发射波长 526 nm, 物镜 × 20, 分辨率为 1024 × 1024, 激发荧光收集波长 505~530 nm, 用激光共聚焦显微镜检测。两种方法均以荧光强度的平均光密度值(optical density, OD) 为定量参数, 前者记为 OD<sub>1</sub>, 后者记为 OD<sub>2</sub>。

## 1.6 细胞 Bcl-2 蛋白表达的测定

同上培养和分组干预后, 采用荧光标记抗体间接法检测蛋白表达<sup>[1]</sup>。

## 1.7 细胞 Bax 蛋白的测定

同上培养和分组干预后, 采用荧光标记抗体间接法检测蛋白表达<sup>[1]</sup>。

## 1.8 细胞 Bcl-2 mRNA 和 Bax mRNA 转录的测定

同上培养和分组干预, 采用 RT-PCR 方法<sup>[1]</sup>。

## 1.9 统计学分析方法

数据统计采用 SPSS 13.0 统计软件, 组间比较采用单因素方差分析, 方差不齐时采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 钩藤碱和异钩藤碱对细胞形态学的影响

发生凋亡的细胞在镜下可见细胞收缩、体积变小、变圆、核边缘, 可见核固缩, 细胞分裂成大小不同的凋亡体。Gimsa 染色可见核边缘、核碎裂、核浓缩。正常组发生凋亡者较少, Ang 组则较正常组多, 加药干预后, 各组凋亡细胞均比 Ang 组多。

### 2.2 钩藤碱和异钩藤碱对细胞凋亡率的影响

Ang 组细胞凋亡率较正常组细胞升高 ( $P < 0.05$ )。各用药组凋亡率与 Ang 组比较均有不同程度升高, 其中钩藤碱组、异钩藤碱组和钩藤总生物碱组差异具有显著性 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.3 钩藤碱和异钩藤碱对细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度的影响

正常组细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度较低, Ang 组细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度增高, 组间差异具有显著性 ( $P < 0.01$ ), 表明在 Ang 组诱导血管平滑肌细胞凋亡过程中细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度增高。与 Ang 组比较, 各用药

组细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度均显著降低( $P < 0.05$ , 表 2)。

表 1. 各组细胞凋亡率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ , %)

组别	细胞凋亡率
正常组	5.65 ± 0.87
Ang Ⅱ组	8.96 ± 2.18
卡托普利组	11.42 ± 2.86
钩藤总生物碱组	23.58 ± 6.42 <sup>a</sup>
异钩藤碱组	21.22 ± 2.67 <sup>a</sup>
钩藤碱组	16.75 ± 5.82 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

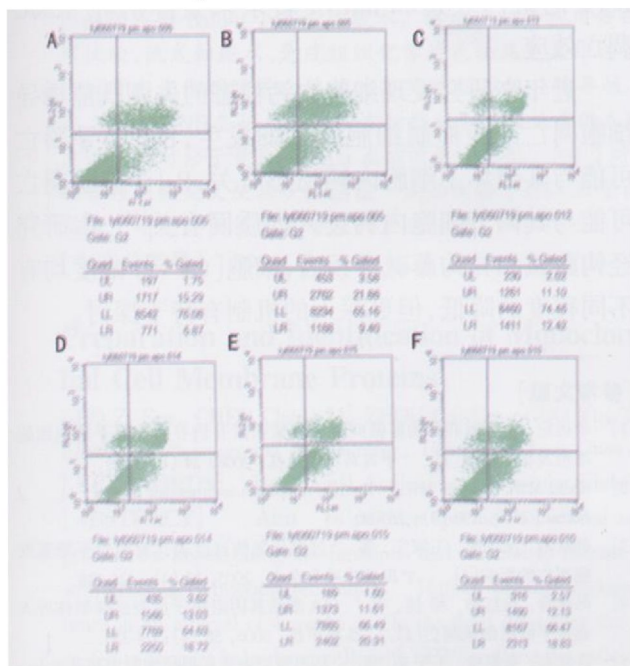


图 1. 流式细胞仪检测各组平滑肌细胞的细胞凋亡率变化图

A 为正常组, B 为 Ang Ⅱ组, C 为卡托普利组, D 为钩藤总生物碱组, E 为异钩藤碱组, F 为钩藤碱组。

表 2. 各组细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 4$ )

组别	OD <sub>1</sub>	OD <sub>2</sub>
正常组	3.36 ± 0.21	1.614 ± 0.170
Ang Ⅱ组	90.86 ± 11.03	3.888 ± 0.355
卡托普利组	66.87 ± 14.00 <sup>a</sup>	2.463 ± 0.265 <sup>a</sup>
钩藤总生物碱组	60.05 ± 6.57 <sup>a</sup>	2.153 ± 0.237 <sup>a</sup>
异钩藤碱组	63.69 ± 6.63 <sup>a</sup>	2.330 ± 0.233 <sup>a</sup>
钩藤碱组	56.25 ± 8.68 <sup>a</sup>	2.098 ± 0.196 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

#### 2.4 钩藤碱和异钩藤碱对细胞 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响

正常组 Bax 蛋白表达较低, Ang Ⅱ组 Bax 蛋白表达升高, 组间比较差异无显著性, 可能与样本含量较

小及数据离散度较大有关。与 Ang Ⅱ组比较, 总生物碱组、异钩藤碱组和钩藤碱组 Bax 蛋白表达升高, 差异具有显著性( $P < 0.01$ )。正常组 Bcl-2 蛋白表达较低, Ang Ⅱ组 Bcl-2 蛋白表达升高, 组间差异具有显著性( $P < 0.01$ ), 表明在 Ang Ⅱ诱导血管平滑肌细胞凋亡过程中细胞 Bcl-2 蛋白表达升高。与 Ang Ⅱ组相比, 总生物碱组、异钩藤碱组和钩藤碱组 Bcl-2 蛋白表达降低, 差异具有显著性( $P < 0.01$ , 表 3)。

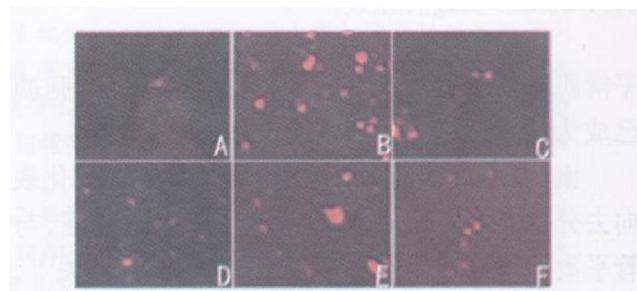


图 2. 激光共聚焦显微镜检测各组平滑肌细胞[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度变化图 A 为正常组, B 为 Ang Ⅱ组, C 为卡托普利组, D 为钩藤总生物碱组, E 为异钩藤碱组, F 为钩藤碱组。

表 3. 各组细胞 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 4$ )

组别	Bax	Bcl-2
正常组	47.32 ± 8.33	9.87 ± 1.82
Ang Ⅱ组	52.49 ± 11.41	61.20 ± 4.52
卡托普利组	58.72 ± 7.94	56.14 ± 8.25
钩藤总生物碱组	76.68 ± 9.22 <sup>b</sup>	34.57 ± 5.38 <sup>b</sup>
异钩藤碱组	95.12 ± 8.73 <sup>b</sup>	19.43 ± 2.27 <sup>b</sup>
钩藤碱组	99.12 ± 10.64 <sup>b</sup>	27.76 ± 5.38 <sup>b</sup>

b 为  $P < 0.01$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

#### 2.5 钩藤碱和异钩藤碱对细胞 Bax mRNA 和 Bcl-2 mRNA 转录的影响

正常组 Bax/beta 和 Bcl-2/beta 均较低, Ang Ⅱ组均升高, 组间比较差异具有显著性( $P < 0.05$ )。与 Ang Ⅱ组比较, 各用药组 Bax/beta 均有不同程度升高、Bcl-2/beta 均有不同程度降低, 但统计学处理差异无显著性; 与 Ang Ⅱ组比较, 卡托普利组、异钩藤碱组和钩藤碱组 Bax mRNA/Bcl-2 mRNA 比值均升高, 差异具有显著性( $P < 0.05$ , 表 4)。

### 3 讨论

在高血压血管重塑的病理进程中, 血管平滑肌细胞的凋亡同增殖相伴行, 正由于血管平滑肌细胞过度增殖、凋亡不足、增殖与凋亡之间的动态平衡被打破, 导致血管壁异常增殖<sup>[2,3]</sup>。所以, 在抑制血管

表 4. 各组细胞 Bcl-2 mRNA 和 Bax mRNA 表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

组别	beta	Bax	Bcl-2	Bax/beta	Bcl-2/beta	Bax/Bcl-2
正常组	36574 ± 8875	27226 ± 6578	17655 ± 2206	0.744 ± 0.118	0.483 ± 0.065	1.540 ± 0.246
Ang Ⅱ组	34466 ± 9812	37009 ± 11479	21146 ± 3414	1.084 ± 0.207	0.628 ± 0.089	1.752 ± 0.363
卡托普利组	39063 ± 8529	42250 ± 7039	18502 ± 2065	1.092 ± 0.068	0.484 ± 0.078	2.284 ± 0.282 <sup>a</sup>
钩藤总生物碱组	35270 ± 11213	29206 ± 15743	22970 ± 10069	1.040 ± 0.281	0.636 ± 0.172	1.772 ± 0.253
异钩藤碱组	41545 ± 10146	47944 ± 14433	20110 ± 5928	1.15 ± 0.205	0.486 ± 0.081	2.398 ± 0.289 <sup>a</sup>
钩藤碱组	34780 ± 6898	39279 ± 8705	16780 ± 2566	1.132 ± 0.089	0.496 ± 0.117	2.340 ± 0.234 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

平滑肌细胞增殖的同时, 诱导血管平滑肌细胞凋亡已成为防治高血压血管重塑的新靶点。

血管平滑肌细胞发生过度凋亡是其由分化表型向去分化表型转化过程的一个重要病理特征, 与血管平滑肌细胞异常增殖及成熟抑制状态相关<sup>[4]</sup>, 进一步的机制与上调 Bax 表达、caspase-3 的激活及下调 Bcl-2 的表达有关<sup>[5,7]</sup>。Ang Ⅱ的异常分泌不仅与 VSMC 增殖相关, 而且可引起血管平滑肌细胞凋亡<sup>[8,9]</sup>。鉴于 ACEI 卡托普利是临床防治高血压血管重塑的常用药物, 亦有体外实验表明卡托普利能加速血管平滑肌细胞凋亡诱导现象<sup>[10]</sup>, 故本研究选择卡托普利作为本研究的阳性对照药物。预实验结果表明钩藤碱、异钩藤碱、钩藤总生物碱和卡托普利分别在 10~14 mg/L、10~14 mg/L、60~100 mg/L 和 100~200 mg/L 剂量范围内对血管平滑肌细胞生长有一定的抑制作用, 又不致于引起大量细胞死亡, 是观察该药作用的合适剂量段。结合培养瓶内细胞贴壁状况、生长速度等, 最后分别选择 12 mg/L、12 mg/L、80 mg/L 和 160 mg/L 作为药物干预剂量。研究结果显示, 经钩藤碱和异钩藤碱干预后, 凋亡血管平滑肌细胞和细胞的凋亡率均增多, 从而表明钩藤碱和异钩藤碱对 Ang Ⅱ致血管平滑肌细胞凋亡有诱导作用。

Bax 和 Bcl-2 是一对正负凋亡调节基因, Bax 的同源二聚体促进凋亡, Bcl-2 的同源二聚体抑制细胞凋亡, Bax 和 Bcl-2 形成的异源二聚体对凋亡无作用, Bcl-2 高于 Bax, Bcl-2 的同源二聚体增多, 细胞趋于存活, 反之则细胞趋于凋亡, 因此, Bcl-2/Bax 值是反映细胞凋亡的敏感指标<sup>[11-13]</sup>。本研究显示, 钩藤碱和异钩藤碱诱导 VSMC 凋亡作用是通过从转录水平和翻译水平调节 Bax 和 Bcl-2 基因表达来实现的。经钩藤碱和异钩藤碱干预后, Bax 蛋白表达上调、Bcl-2 蛋白表达下调和 Bax mRNA/Bcl-2mRNA 比值升高, 从而表明钩藤碱和异钩藤碱可通过上调原癌基

因 Bax 的蛋白表达和 mRNA 转录、下调原癌基因 Bcl-2 的蛋白表达和 mRNA 转录来发挥诱导 VSMC 凋亡效应。

近年来研究发现细胞内钙稳态的失调既能诱导细胞凋亡又能抑制细胞凋亡的发生, Bax 诱导凋亡可能与其破坏了细胞内钙稳态有关, Bcl-2 抑制凋亡可能与其调节细胞内钙进入内质网有关<sup>[14]</sup>, 本研究经钩藤碱和异钩藤碱干预后, 细胞  $[Ca^{2+}]_i$  浓度均有不同程度的降低, 但更深入的机制有待于探讨。

#### [参考文献]

- [1] 李运伦. 钩藤碱和异钩藤碱抑制血管紧张素 Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞增殖及相关机制[J]. 中国药理学通报, 2008, 24 (1): 1-6.
- [2] Kockx MM, Knaepen MW. The role of apoptosis in vascular disease [J]. *J Pathol*, 2000, 190 (3): 267-80.
- [3] 孙跃玲, 涂远超, 王家宁, 等. 过氧化氢酶过度表达对血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (4): 425-428.
- [4] 韩雅玲, 徐红梅, 邓捷, 等. E1A 激活基因阻遏子过表达抑制体外人血管平滑肌细胞凋亡[J]. 生理学报, 2006, 58 (4): 324-330.
- [5] 许铁洲, 李佩璋, 王宁夫, 等. 葛根素对血管平滑肌细胞增殖及 Bcl-2 蛋白和凝血酶受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (2): 123-126.
- [6] LM BC, Villa A, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and rho A prenylation [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161 (1): 17-26.
- [7] 邓水秀, 曾泗宇, 任俊芳, 等. 降钙素基因相关肽对血管平滑肌细胞增殖及小凹蛋白 1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (9): 661-665.
- [8] 梁绪国, 吕志军. 福辛普利对血管平滑肌细胞凋亡及凋亡调控基因的影响[J]. 中国临床药理学和治疗学, 2005, 10 (1): 100-103.
- [9] 梁绪国, 刘新泳. 氯沙坦对 Ang Ⅱ所致血管平滑肌细胞凋亡及凋亡调控基因的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2005, 43 (6): 492-495.
- [10] 曲福修, 梁绪国. 卡托普利和氯沙坦对 Ang Ⅱ所致血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 山东医药, 2005, 45 (2): 1-4.
- [11] Corys, Adams JM. Killing cancer cells by flipping the Bcl-2/Bax switch [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8 (1): 5-6.
- [12] 郭峰, 朱炳阳, 迟秀珍, 等. 迷迭香酸抗过氧化氢诱导血管平滑肌细胞凋亡的研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23 (3): 365-370.
- [13] 林阳, 赵秀丽, 温绍君, 等. 缬沙坦对人脐静脉平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 中国新药杂志, 2005, 14 (10): 1202-204.
- [14] 程刚, 马骥, 黄进宇, 等. 细胞内游离钙在辛伐他汀诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡中的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17 (6): 412-416.

(此文编辑 李小玲)