

[文章编号] 1007-3949(2008)16-12-0943-05

• 实验研究 •

辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响

张丽丽, 戴秋艳

(上海交通大学附属第一人民医院内科, 上海市 200080)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血管平滑肌细胞; 辛伐他汀; 血管内皮生长因子

[摘要] 目的 观察辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖、迁移及血管内皮生长因子表达的影响。方法 体外培养大鼠原代血管平滑肌细胞, 体内建立大鼠动脉粥样硬化血管损伤模型, 分为正常对照组、动脉粥样硬化损伤组、低剂量和高剂量辛伐他汀组。4周后处死动物, 酶法测定血脂水平, 检测胸主动脉和左颈总动脉内膜/(内膜+中膜)比值, 免疫组织化学和逆转录聚合酶链反应法检测血管内皮生长因子的表达。结果 辛伐他汀对血管平滑肌细胞的增殖和迁移无双向调节作用。小剂量辛伐他汀对血管平滑肌细胞的增殖和迁移无促进作用, 大剂量辛伐他汀抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 且随着时间延长和浓度增加其抑制作用增强, 这种作用不依赖辛伐他汀的调脂性。辛伐他汀能减少血管平滑肌细胞血管内皮生长因子的表达, 且高浓度的辛伐他汀显著减少血管内皮生长因子的表达。结论 辛伐他汀可能通过减少血管平滑肌细胞血管内皮生长因子的表达来抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Simvastatin on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells

ZHANG Lili and DAIQi-Yan

(Department of Cardiology, the First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

[KEY WORDS] Vascular Smooth Muscle Cells; Simvastatin; Vascular Endothelial Growth Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of simvastatin on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and the expression of vascular endothelial growth factor mRNA. **Methods** The atherosclerotic vessel injured model was established and male Sprague-Dawley rats were divided into four groups randomly: normal control group, atherosclerotic injured group, low dose simvastatin group and high dose simvastatin group. The rats were put to death after 4 weeks. The serum lipid and the ratio of intima/(intima + media) of thoracic aorta and left common carotid artery were detected. The expression of vascular endothelial growth factor on blood vessel was determined by immunohistochemistry and RT-PCR method. **Results** Simvastatin didn't show biphasic effect on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Low dose simvastatin didn't promote the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, while high dose simvastatin showed inhibition effect on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, which was independent on lipid decreased. Simvastatin could diminish the vascular endothelial growth factor mRNA expression of vascular smooth muscle cells. Moreover, high dose simvastatin could significantly decrease the vascular endothelial growth factor mRNA expression. **Conclusions** Simvastatin might have inhibitive effect on vascular smooth muscle cells by decreasing the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells.

研究证明, 他汀类药物对内皮细胞增殖和迁移有剂量依赖性的双向作用, 小剂量他汀类促进内皮细胞增殖和迁移, 大剂量他汀类抑制内皮细胞增殖和迁移, 且这种作用不依赖其降脂作用, 并与内皮细胞释放血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 下降有关^[1,2]。固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein,

SREBP) 介导 VEGF 诱导的内皮细胞增殖和迁移^[3]。本研究旨在探讨辛伐他汀对血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 是否有剂量依赖性的双向作用, 并且这种作用是否和 VEGF 调节相关。

1 材料和方法

1.1 材料

健康雄性 SD 大鼠, 体重 250~350 g 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司 [合格证书编号 SCXK(沪) 2003-0003]。辛伐他汀原粉购自杭州默沙东公司, DMEM 培养基购自 Gibco 公司, 胎牛血清

[收稿日期] 2008-09-03 [修回日期] 2008-11-18

[作者简介] 张丽丽, 硕士, 日照市人民医院内科住院医师, 研究方向为高血压、冠心病、心功能衰竭的诊断及药物治疗。通讯作者戴秋艳, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压、冠心病、心功能衰竭的诊断及药物治疗。

(FBS)购自杭州四季青生物工程材料有限公司,胰蛋白酶、 E 型胶原酶和 HEPES 购自 Sigma 公司, α -SMA 单抗、SABC 免疫组织化学试剂盒购自武汉博士德公司,细胞增殖测定试剂盒购自美国 Chemicon 公司, cDNA 第一链合成试剂盒购自 Fementas 公司, RNA iso Reagent 及 PCR 试剂盒购自北京天根生化科技有限公司,胆固醇购自上海国药集团化学试剂有限公司。引物由赛百盛公司合成, CO_2 培养箱为日本 RK IB-1001B 产品, Axiovert S100 倒置相差显微镜、AxioCam HRC 照相机、AxioVision 3.1 图像分析和处理软件为蔡司上海国际贸易有限公司产品, Wallac 1420 酶标计数仪为芬兰 Victor 公司产品。

1.2 大鼠胸主动脉原代平滑肌细胞的培养与鉴定

SD 大鼠麻醉后取胸主动脉中膜并剪成 1 mm^3 组织块, 0.3% E 型胶原酶消化后收集细胞,加 20% FBS 的 DMEM 培养基, 37°C 、 5% CO_2 培养箱培养,细胞接近汇合时用 0.25% 胰蛋白酶消化并传代。倒置相差显微镜下观察细胞形态, SABC 免疫细胞化学法进行细胞鉴定。取 3~8 代对数生长期细胞。

1.3 血管平滑肌细胞增殖测定

采用 BrdU 标记的细胞增殖测定试剂盒,严格按照试剂盒步骤要求采用 ELISA 法测定。实验分组:对照组辛伐他汀 $0.00\ \mu\text{mol/L}$;低剂量辛伐他汀组辛伐他汀分别为 0.01 、 0.05 、 0.25 及 $0.50\ \mu\text{mol/L}$;高剂量辛伐他汀组辛伐他汀分别为 10.0 、 25.0 、 50.0 及 $100\ \mu\text{mol/L}$ 。

1.4 血管平滑肌细胞迁移测定

将传代 VSMC 接种到 6 孔培养板上(提前在 6 孔板底部画一过直径的线作为标记),细胞生长至 80% 以上汇合时进行细胞同步化使之处于 G_0 期(无 FBS 的 DMEM 培养基培养 24 h)。倒置显微镜下用无菌细胞刮棒将 6 孔板上画好线的一侧的 VSMC 刮除(即细胞面积一半)。药物作用组分别给予含 $0.50\ \mu\text{mol/L}$ 和 $50.0\ \mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀的 10% FCS 培养基,对照组只加培养基。孵育 24 h 、 48 h 、 72 h 及 96 h 后取出培养皿,在倒置相差显微镜下观察细胞迁移到无细胞区域情况,拍照记录并测定移行最远的 VSMC 至刮线边缘的距离,即作为 VSMC 的迁移距离。每个药物浓度重复 6 次,每次观察 2 个高倍视野,取其平均值。

1.5 动脉粥样硬化损伤模型的建立及动物分组

高脂饮食 1 周后,以直径 $2.0/2.5\text{ mm}$ 的 PTCA 球囊导管自大鼠左侧颈外动脉进入胸主动脉损伤动脉内膜,假手术只结扎左颈总动脉无球囊拉伤。血管损伤后高脂饮食 8 周后给予相应辛伐他汀干预 4

周,同时予高脂饮食。正常对照组 ($n=8$) 为普通饮食 + 假手术 + 生理盐水灌胃,动脉粥样硬化损伤组 ($n=6$) 为高脂饮食 + 手术损伤 + 生理盐水灌胃,低剂量辛伐他汀组 ($n=6$) 为高脂饮食 + 手术损伤 + $0.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 辛伐他汀灌胃,高剂量辛伐他汀组 ($n=6$) 为高脂饮食 + 手术损伤 + $2.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 辛伐他汀灌胃。

1.6 血脂测定

酶法测定大鼠血浆总胆固醇 (TC)、总甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL C)。

1.7 血管形态学检查

取胸主动脉降段的上 $1/3$ 和左颈总动脉,常规固定石蜡包埋, $5\ \mu\text{m}$ 厚度连续切片并行 HE 染色。测量并计算内膜 1 (内膜 + 中膜) 比值。

1.8 免疫组织化学检测血管内皮生长因子的表达

胸主动脉固定石蜡包埋, $3\ \mu\text{m}$ 厚度连续切片,行 SABC 免疫组织化学观察 VEGF 在血管的表达。

1.9 逆转录聚合酶链反应检测血管内皮生长因子 mRNA 的表达

取各组胸主动脉 $50\sim 100\text{ mg}$ 或不同浓度辛伐他汀作用 48 h 后的 VSMC 5×10^6 个,加入 RNA iso Reagent 1 mL ,匀浆,严格按照说明书提取总 RNA。取总 RNA $2\ \mu\text{g}$ 用 cDNA 第一链合成试剂盒行逆转录: 70°C 5 min , 37°C 5 min , 42°C 60 min , 70°C 10 min 加热终止反应。VEGF 上游引物为 $5'$ -AGG CTG CAC CCA CGA CAG AAG- $3'$,下游引物为 $5'$ -AGG CTG CAC CCA CGA CAG AAG- $3'$,扩增产物长度 368 bp 、 500 bp 和 572 bp 。 β -actin 上游引物为 $5'$ -TTG TCA CCA ACT GGG ACG ATA TGG- $3'$,下游引物为 $5'$ -CGA CCA GAG GCA TAC AGG GAC AAC- $3'$,扩增产物片段 217 bp 。 VEGF 扩增条件: 94°C 变性 30 s , 64°C 退火 30 s , 72°C 延伸 1.5 min ,共 30 个循环; PCR 产物 $8\ \mu\text{L}$, 2% 琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下拍照,对电泳带进行吸光度扫描,以 VEGF/ β -actin 的比值代表 VEGF mRNA 的相对表达量。

1.10 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 SPSS13.0 统计学软件进行方差分析。

2 结果

2.1 细胞培养及鉴定

倒置相差显微镜下,细胞是梭形为主的多形性

细胞,呈典型“峰谷”样生长(图1)。细胞质内特异性标志蛋白 α -SMA染色阳性,阳性率约99%(图2),提示培养细胞为VSMC。

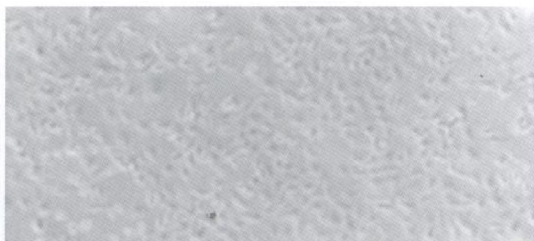


图1 原代培养的大鼠血管平滑肌细胞($\times 40$)

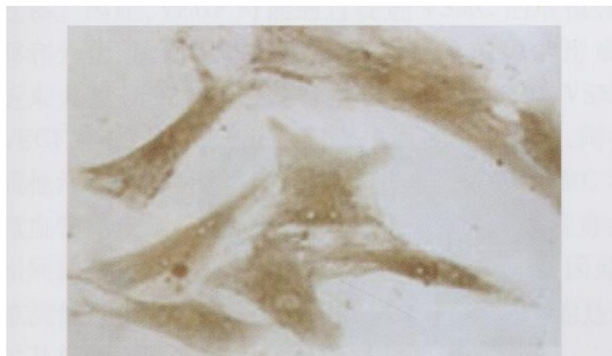


图2 免疫细胞化学鉴定细胞 α -SMA的表达($\times 400$)

2.2 辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖的影响

与对照组($0.00 \mu\text{mol/L}$)相比,低剂量辛伐他汀作用24、48及72 h后,VSMC无明显增殖;高剂量(除 $10 \mu\text{mol/L}$ 外)辛伐他汀抑制VSMC增殖,且随着时间延长和浓度增加其抑制作用增强(表1)。

表1 辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s$)

辛伐他汀浓度	24 h	48 h	72 h
$0.00 \mu\text{mol/L}$	0.519 ± 0.031	0.518 ± 0.014	0.390 ± 0.078
$0.01 \mu\text{mol/L}$	0.553 ± 0.039	0.555 ± 0.216	0.414 ± 0.043
$0.05 \mu\text{mol/L}$	0.542 ± 0.049	0.534 ± 0.037	0.392 ± 0.021
$0.25 \mu\text{mol/L}$	0.519 ± 0.032	0.535 ± 0.083	0.408 ± 0.074
$0.50 \mu\text{mol/L}$	0.541 ± 0.023	0.537 ± 0.030	0.383 ± 0.029
$10.0 \mu\text{mol/L}$	0.469 ± 0.029	0.467 ± 0.035	0.317 ± 0.066
$25.0 \mu\text{mol/L}$	0.417 ± 0.049	0.417 ± 0.051^a	0.242 ± 0.032^a
$50.0 \mu\text{mol/L}$	0.248 ± 0.019^a	0.246 ± 0.035^a	0.207 ± 0.034^a
$100 \mu\text{mol/L}$	0.175 ± 0.008^a	0.148 ± 0.041^a	0.019 ± 0.118^a

a为 $P < 0.01$,与对照组($0.00 \mu\text{mol/L}$)比较。

2.3 辛伐他汀对血管平滑肌细胞迁移的影响

与对照组($0.00 \mu\text{mol/L}$)相比,低剂量辛伐他汀对VSMC迁移无抑制作用,高剂量辛伐他汀抑制VSMC迁移,且随着时间延长其抑制作用增强($P < 0.01$;表2)。

表2 不同浓度辛伐他汀对血管平滑肌细胞迁移的影响($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

时间	$0.00 \mu\text{mol/L}$	$0.50 \mu\text{mol/L}$	$50.0 \mu\text{mol/L}$
24 h	284.6 ± 54.7	264.9 ± 42.8	179.3 ± 36.8^a
48 h	490.1 ± 93.6	497.6 ± 52.1	284.8 ± 61.8^a
72 h	737.4 ± 167.6	692.9 ± 180.1	301.8 ± 52.1^a
96 h	973.1 ± 238.7	909.4 ± 245.7	449.3 ± 54.8^a

a为 $P < 0.01$,与对照组($0.00 \mu\text{mol/L}$)比较。

2.4 血脂水平变化

辛伐他汀干预4周后,各组间血浆TG和HDL水平无明显差别;与对照组比较,动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组LDLC和TC水平升高($P < 0.05$);与动脉粥样硬化损伤组比较,低剂量和高剂量辛伐他汀组LDLC和TC水平无明显差别(表3)。

表3 辛伐他汀对血脂水平的影响($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

指标	对照组	动脉粥样硬化损伤组	低剂量辛伐他汀组	高剂量辛伐他汀组
TG	0.47 ± 0.19	0.74 ± 0.45	0.60 ± 0.09	0.42 ± 0.02
TC	1.13 ± 0.12	1.92 ± 0.37^a	1.73 ± 0.25^a	1.47 ± 0.06
HDL	0.95 ± 0.08	0.96 ± 0.19	0.97 ± 0.13	0.90 ± 0.01
LDLC	0.16 ± 0.04	0.87 ± 0.40^a	0.89 ± 0.27^a	0.59 ± 0.12

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.5 动脉内膜/(内膜+中膜)比值

与对照组比较,动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组内膜/(内膜+中膜)比值明显增高($P < 0.01$)。与动脉粥样硬化损伤组比较,低剂量辛伐他汀组比值降低,但差异无显著性,而高剂量辛伐他汀组比值则明显降低($P < 0.01$;表4和图3)。

表4 不同剂量辛伐他汀对血管内膜/(内膜+中膜)比值的影响($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

	对照组	动脉粥样硬化损伤组	低剂量辛伐他汀组	高剂量辛伐他汀组
颈动脉	0.19 ± 0.02	0.52 ± 0.17^a	0.45 ± 0.04^a	0.35 ± 0.08^{ab}
胸主动脉	0.13 ± 0.03	0.20 ± 0.06^a	0.19 ± 0.07^a	0.13 ± 0.04^b

a为 $P < 0.01$,与对照组比较; b为 $P < 0.01$,与动脉粥样硬化损伤组比较。

2.6 辛伐他汀对血管内皮生长因子mRNA的表达

大鼠VSMC和胸主动脉有三种VEGF表达,分别是VEGF120、VEGF164和VEGF188。辛伐他汀作用VSMC 48 h后,与对照组比较,低剂量辛伐他汀组VEGF mRNA表达增加6.11%($P > 0.05$),高剂量辛伐他汀组VEGF mRNA表达减少22.32%($P < 0.05$;表5和图4)。不同剂量辛伐他汀处理4周后,与对照组比较,动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组VEGF mRNA表达分别增加32.27%和

38.71% ($P < 0.01$); 与动脉粥样硬化损伤组比较, 低剂量辛伐他汀组 VEGF mRNA 表达无明显差别

($P > 0.05$), 而高剂量辛伐他汀组 VEGF mRNA 表达减少 33.83% ($P < 0.01$; 表 6 和图 5)。

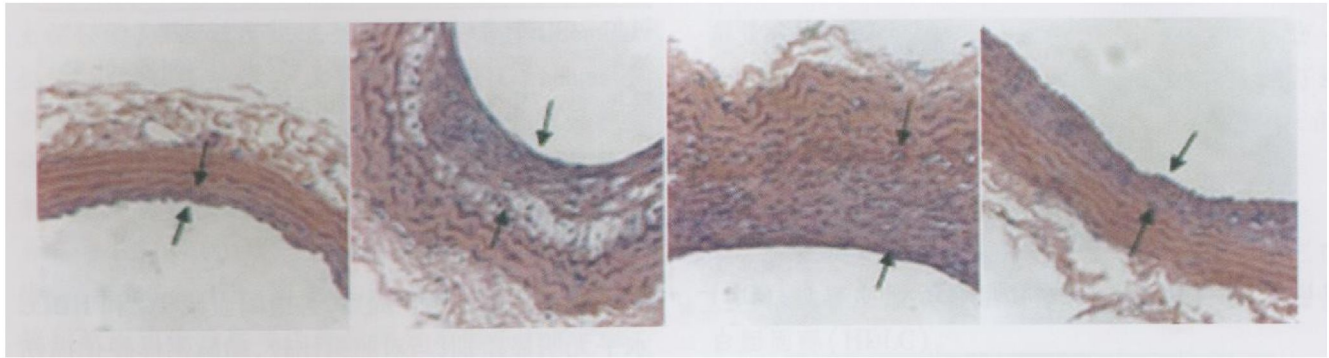


图 3 左颈总动脉 HE 染色 (40×)

表 5 辛伐他汀对血管平滑肌细胞血管内皮生长因子 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

指 标	对照组	0.50 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀	50.0 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀
VEGF 总	1.759 $\pm$ 0.357	1.867 $\pm$ 0.367	1.367 $\pm$ 0.347 ^a
VEGF120	0.555 $\pm$ 0.147	0.583 $\pm$ 0.147	0.422 $\pm$ 0.117
VEGF164	0.681 $\pm$ 0.133	0.749 $\pm$ 0.145	0.555 $\pm$ 0.132
VEGF188	0.502 $\pm$ 0.084	0.535 $\pm$ 0.094	0.389 $\pm$ 0.102 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

表 6 辛伐他汀对血管内皮生长因子 mRNA 在血管表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组	动脉粥样硬化 损伤组	低剂量 辛伐他汀组	高剂量 辛伐他汀组
VEGF 总	1.875 $\pm$ 0.104	2.480 $\pm$ 0.267 ^a	2.601 $\pm$ 0.504 ^a	1.641 $\pm$ 0.378 ^{cd}
VEGF120	0.570 $\pm$ 0.035	0.772 $\pm$ 0.068 ^b	0.791 $\pm$ 0.133 ^b	0.579 $\pm$ 0.106 ^{cd}
VEGF164	0.754 $\pm$ 0.024	0.985 $\pm$ 0.125	1.056 $\pm$ 0.236 ^a	0.754 $\pm$ 0.137 ^d
VEGF188	0.551 $\pm$ 0.086	0.724 $\pm$ 0.167	0.755 $\pm$ 0.210	0.499 $\pm$ 0.108

a 为 $P < 0.05$ b 为 $P < 0.01$ 与对照组比较; c 为 $P < 0.01$ 与动脉粥样硬化损伤组比较; d 为 $P < 0.05$ 与低剂量辛伐他汀组比较。

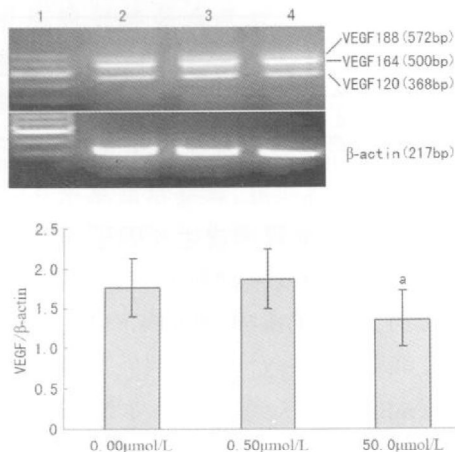


图 4 辛伐他汀对血管平滑肌细胞血管内皮生长因子总 mRNA 表达的影响 1 为 100 bp DNA Marker 2 为对照组, 3 为低剂量辛伐他汀组, 4 为高剂量辛伐他汀组。

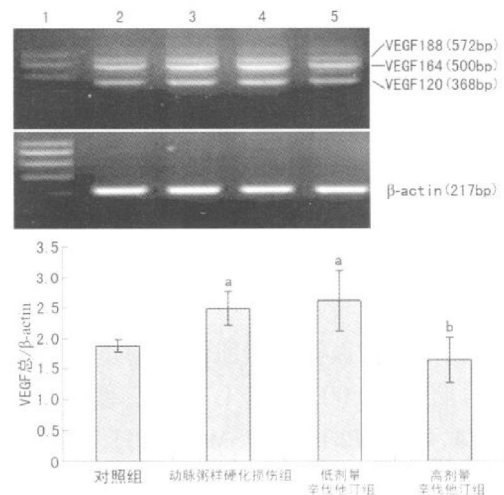


图 5 辛伐他汀对血管内皮生长因子总 mRNA 在血管表达的影响 1 为 100 bp DNA Marker 2 为对照组, 3 为动脉粥样硬化损伤组, 4 为低剂量辛伐他汀组, 5 为高剂量辛伐他汀组。

3 讨论

本研究中, 低剂量辛伐他汀对 VSMC 的增殖和迁移无促进作用, 而高剂量辛伐他汀能抑制 VSMC 的增殖和迁移, 且随着时间的延长和浓度的增加其抑制作用增强, 并且这种作用独立于降脂作用之外。这和前人的研究结果是一致的^[4-6]。内皮细胞的增殖和迁移对 PCI 术后再狭窄有保护作用, 而 VSMC 的增殖和迁移促进 PCI 术后再狭窄的发生。小剂量他汀类促进内皮细胞增殖, 但对 VSMC 却无促进或抑制作用, 大剂量他汀类抑制内皮细胞和 VSMC 增殖, 这与目前临床上选择强化他汀类药物治理 PCI 术后再狭窄相一致, 具有重要的理论指导意义。

他汀类药物是通过什么途径来抑制 VSMC 增殖、迁移的, 具体机制目前还不明确。前期研究显示他汀类药物对内皮细胞增殖、迁移的双向作用是由 SREBP 介导 VEGF 诱导的^[1, 3]。VEGF 能促进

VSMC的增殖和迁移^[7,8],因此,他汀类药物可能通过抑制 VSMC VEGF表达来抑制 VSMC增殖、迁移。

VEGF是目前所知作用最强的一种促血管生长因子,能特异性刺激血管内皮细胞分裂和增殖并调节细胞生长,在正常血管生成起重要作用^[9]。过去认为,VEGF促生长作用只针对内皮细胞。但目前研究发现,VEGF不仅对内皮细胞而且对 VSMC 也起作用^[7,8]。Cucina等^[7]提出 VEGF通过内皮细胞释放的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)的调节间接促进 VSMC增殖和迁移。因此,VEGF可能通过促进 VSMC的增殖、迁移和分化,从而促进血管损伤后新生内膜的形成。近来大量研究指出,他汀类药物可以抑制 VSMC VEGF生成^[10-12]。Frick等^[11]也通过研究表明,阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀明显降低人 VSMC和微血管内皮细胞 VEGF的表达。近期最新研究亦指出阿托伐他汀抑制 VSMC VEGF的表达^[10]。因此,推测他汀类药物抑制 VSMC的增殖和迁移可能是通过其抑制 VEGF的表达起作用的。

大鼠 VEGF基因为 8个外显子和 7个内含子组成的高度保守基因结构。由于不同的剪切转录方式形成 5种不同的转录子,分别编码 120、144、164、188和 205个氨基酸多肽组成的 5种 VEGF亚型。因此,本研究中,大鼠 VSMC和血管主要有 VEGF120、VEGF164和 VEGF188三种 VEGF亚型的表达,以 VEGF164的表达最强。高剂量辛伐他汀 VEGF mRNA表达低于对照组,高剂量辛伐他汀显著抑制 VSMC增殖和迁移,说明辛伐他汀可能通过减少 VSMC VEGF的表达来抑制 VSMC增殖和迁移。动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组 VEGF mRNA和蛋白表达显著高于对照组,而高剂量辛伐他汀组 VEGF mRNA和蛋白表达明显低于动脉粥样硬化损伤组,这与动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组内膜增殖显著高于对照组、高剂量辛伐他汀组内膜增殖明显低于动脉粥样硬化损伤组的表现相平行。推测可能是经过高脂饮食后,细胞内胆固醇水平较高,进而引起氧化型 LDL(ox-LDL)水平升高,而 ox-LDL是促进 VSMC生成 VEGF的刺激因子^[13],最终引起动脉粥样硬化损伤组和低剂量辛伐他汀组 VEGF表达增加并促进 VSMC增殖和迁移。而高剂量辛伐他汀组在辛伐他汀作用下,细胞内胆固醇水平不高,ox-LDL水平下降,ox-LDL刺激 VSMC生成 VEGF的活动减少,最终引起 VEGF表达下降。动物实验亦证明辛伐他汀可以抑制 VSMC VEGF的表达并通过减少 VSMC VEGF的表达来抑

制 VSMC增殖和迁移,这与细胞实验和以前的研究结果相一致^[7,10,11]。

总之,本研究通过体内和体外实验证明辛伐他汀对 VSMC没有类似内皮细胞的双向调节作用,低浓度辛伐他汀对 VSMC增殖和迁移无促进作用,而高浓度辛伐他汀抑制 VSMC增殖和迁移,且随着时间延长和剂量增加,其抑制作用增强。VEGF在辛伐他汀对 VSMC的增殖、迁移中起重要的调节作用。辛伐他汀抑制 VSMC增殖、迁移可能是通过抑制 VSMC VEGF表达来实现的。本研究不足之处是没有进行抑制 VEGF表达的实验,没有进一步明确辛伐他汀通过抑制 VSMC VEGF表达来抑制 VSMC增殖和迁移,这将在后续研究中做进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Weiss M, Heeschen C, Glassford AJ, et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis [J]. *Circulation*, 2002, 5 (6): 739-745.
- [2] Urbich C, Dembach E, Zeiher AM, et al. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling [J]. *Circ Res*, 2002, 90 (6): 737-744.
- [3] Zhou RH, Yao M, Lee T S, et al. Vascular endothelial growth factor activation of sterol regulatory element binding protein: A potential role in Angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2004, 95: 471-478.
- [4] Porter KE, Nak J, Tumer NA, et al. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36 (1): 150-157.
- [5] Corpataux M, Nak J, Porter KE, et al. The effect of six different statins on the proliferation, migration, and invasion of human smooth muscle cells [J]. *J Surg Res*, 2005, 129 (1): 52-56.
- [6] Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (1): 214-221.
- [7] Cucina A, Borrelli V, Randone B, et al. Vascular endothelial growth factor increases the migration and proliferation of smooth muscle cells through the mediation of growth factors released by endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 2003, 109 (1): 16-23.
- [8] Belgore F, Lip GY, Blann AD. Basic fibroblast growth factor induces the secretion of vascular endothelial growth factor by human aortic smooth muscle cells but not by endothelial cells [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33 (10): 833-839.
- [9] Beaudry P, Force J, Naumov GN, et al. Differential effects of vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor ZD6474 on circulating endothelial progenitors and mature circulating endothelial cells: implications for use as a surrogate marker of antiangiogenic activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (9): 3514-3522.
- [10] Motayana K, Fukumoto S, Koyama H, et al. SREBP inhibits VEGF expression in human smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342 (1): 354-360.
- [11] Frick M, Dulak J, Ciszewski J, et al. Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170 (2): 229-236.
- [12] Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1): 58-63.
- [13] Dulak J, Jankiewicz A, Dichtl W, et al. Vascular endothelial growth factor synthesis in vascular smooth muscle cells is enhanced by 7-ketocholesterol and lysophosphatidylcholine independently of their effect on nitric oxide generation [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (2): 325-332.

(此文编辑 文玉珊)