

[文章编号] 1007-3949(2010)18-02-0129-05

• 实验研究 •

## 二烯丙基三硫化物包被支架术后冠状动脉管壁 基质金属蛋白酶 2 及其抑制物表达的变化

徐尚华, 罗顺祥, 钟文亮, 欧玫媛

(福建医科大学教学医院南平市第一医院心内科, 福建省南平市 353000)

[关键词] 支架; 再狭窄; 二烯丙基三硫化物; 基质金属蛋白酶 2; 金属蛋白酶组织抑制物 2; 犬

[摘要] 目的 探讨二烯丙基三硫化物包被支架对犬冠状动脉基质金属蛋白酶 2 及基质金属蛋白酶组织抑制物 2 表达的影响。方法 利用犬冠状动脉置入过大支架致内膜损伤, 建立血管狭窄的动物模型。28 个支架平分为基础对照组(单纯蛋白包被支架)和二烯丙基三硫化物治疗组(二烯丙基三硫化物包被支架), 分别置入 14 只杂种犬的冠状动脉前降支或回旋支, 未置入支架的另一支冠状动脉作为正常对照组( $n=14$ )。在不同时点(5 h、1、7、14 天和 28 天)处死动物, 术后 4 周的血管标本做病理切片, 部分组织抽提总 RNA, 应用 RT-PCR 方法测定不同时点冠状动脉壁内基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶组织抑制物 2 的表达。结果 与基础对照组相比, 4 周后二烯丙基三硫化物包被支架组显著抑制新生内膜的形成 ( $P<0.01$ ), 面积狭窄率显著降低 ( $P<0.01$ ); 与基础对照组相比, 在 5 h、1、14 天和 28 天二烯丙基三硫化物包被支架显著抑制冠状动脉壁内基质金属蛋白酶 2 mRNA 的表达 ( $P<0.05$ )。在 5 h、1 天和 14 天 3 个时点, 二烯丙基三硫化物组与基础对照组基质金属蛋白酶组织抑制物 2 的表达差异无显著性; 在 7 天和 28 天, 二烯丙基三硫化物组基质金属蛋白酶组织抑制物 2 的表达明显高于对照组 ( $P<0.05$ )。结论 二烯丙基三硫化物包被支架明显抑制基质金属蛋白酶 2 基因的表达和增加基质金属蛋白酶组织抑制物 2 基因的表达, 这可能是二烯丙基三硫化物抑制内膜增生的机制之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Diallyl Trisulfide Coating Stent on the Expression of Matrix Metalloproteinase-2 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-2 in a Canine Model of Coronary Restenosis

XU ShangHua LUO Shun-Xiang ZHONG Wen-Liang and OU MeiYuan

(Department of Cardiology, the First Hospital of Nanping, Nanping, Fujian 353000, China)

[KEY WORDS] Stents; Restenosis; Diallyl Trisulfide; Matrix Proteinase-2; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2; Canine

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of diallyl trisulfide (DT)-coated coronary stents on expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) in canine model of restenosis.

**Methods** DT-coated stents (210  $\mu$ g/stent) were deployed with mild oversizing in the left circumflex coronary arteries (LCX) or the left anterior descending coronary arteries (LAD) of 14 canines. The implantation of protein-coated stents were used as control. Histopathologic examination was performed 28th days after stents implantation. Total RNA was isolated from the arterial wall at different time (5 h, 1 d, 7 d, 14 d and 28 d) after stents implantation. RT-PCR method was adopted for detection of MMP-2 and TIMP-2 genes expression. **Results** Neointimal hyperplasia and the restenosis rate were less in DT-coated stents than those in control group ( $P<0.01$ ). MMP-2 was constitutively expressed in uninjured coronary arteries and its activity did not increase until 7 days and remained elevated up to 28 days after the implantation of protein-coated stents. MMP-2 genes expression in DT group was reduced at 5 h, 1 d, 14 d and 28 d compared with that in control groups ( $P<0.01$ ). The expression of TIMP-2 genes was not significantly different at 5 h, 1 d and 14 d after the implantation of DT-coated stents and protein-coated stents. At 7 d and 28 d, TIMP-2 genes expression increased in DT group compared with that in control groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** DT-coated coronary stents can decrease the expression of MMP-2 and enhance the expression of TIMP-2 in the canine LAD or LCX after implantation, which could therefore contribute to decreasing the effects of its neointimal hyperplasia.

[收稿日期] 2009-12-15 [修回日期] 2010-02-10

[作者简介] 徐尚华, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail为 xshnghua@163.com。罗顺祥, 硕士, 主治医师。钟文亮, 博士, 副主任医师。

冠状动脉支架术后再狭窄的共同病理基础是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的合成与降解失衡, 引起中膜血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖、迁移导致内膜过度增殖,

对 ECM 的降解起主要作用的是基质金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMP), 其中 MMP-2 是降解基底膜和弹力纤维的主要成分, 是 VSMC 迁移的关键酶之一。大量研究证明<sup>[1-3]</sup>, 血管成形术后表现为管壁 MMP-2 的过量表达, MMP-2 的主要抑制物为金属蛋白酶组织抑制因子 2 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, TIMP-2), 它通过阻断 MMP-2 与底物的结合, 使 VSMC 迁移能力降低, 达到减轻内膜增殖的作用。

大蒜有积极的预防和延迟心血管疾病的作用<sup>[4]</sup>, 二烯丙基三硫化物 (diallyl trisulfide, DT) 俗称大蒜素, 是大蒜中的有效单体成分, 动物研究表明, DT 涂层支架用于动物实验, 预防再狭窄近期疗效显著<sup>[5]</sup>, 但 DT 是否对 MMP 有抑制作用尚未见文献报道。本研究通过制备犬冠状动脉再狭窄模型, 观察 DT 包被支架对 MMP-2 和 TIMP-2 表达的影响, 为临床预防支架内再狭窄提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 包被支架的制作

具体制作过程参照文献 [5]。国产 Carew in 支架 (深圳先健科技股份有限公司提供) 置入血浆中浸泡数秒, 取出阴干, 放入大蒜素液 (江苏连云港清江制药厂提供) 中浸泡 25~30 min, 取出阴干 2 h, 使用紫外分光光度计, 测定其吸光度, 进行平均计算。根据每个支架附上的 DT 浓度分为: 基础对照组 (单纯蛋白包被支架: 0  $\mu\text{g}$ /支架) 和 DT 组 (蛋白包被 DT 支架: 210  $\mu\text{g}$ /支架)。未置入支架的另外一支冠状动脉作为正常对照组。

### 1.2 动物模型的建立

14 条杂种犬, 体重 25~30 kg, 3% 戊巴比妥钠麻醉后, 右股动脉穿刺, 置入 8 F 动脉鞘, 自行塑型的 7 F 冠状动脉导引管, 基础冠状动脉造影, 选择左冠状动脉回旋支近、远心端, 左冠状动脉前降支近端的理想血管段, 测定其直径, 根据参考直径大小, 将 Carew in 支架用手捏法固定在 PTCA 球囊上 (球囊与动脉直径之比为 1.1~1.3:1.0), 若 DT 支架与对照支架在冠状动脉同一分支上, 为避免近端血流对远端的影响, 对照支架应置入近心端。术后普通饲料喂养, 同时口服阿司匹林 (250 mg/d)。于手术后 5 个不同时间点 [在各时间点 DT 组和单纯蛋白包被支架组血管样本数相同, 分别为 5 h ( $n=2$ ), 1 d ( $n=2$ ), 7 d ( $n=3$ ), 14 d ( $n=3$ ), 28 d ( $n=4$ )] 处死动物, 迅速取出心脏, 分离冠状动脉, 选取一部分置

入 10% 甲醛中固定, 正常冠状动脉石蜡包埋, 支架部位冠状动脉塑料包埋后, 碳化钨钢刀切片。剩余部分封入 15 mL 冻存管, 置液氮中保存备用。

### 1.3 病理形态学观察

取石蜡包埋标本, 连续切片厚度为 4  $\mu\text{m}$ , 弹力纤维 + Van Gieson 染色, 观察形态学变化。图像分析系统分析测定内膜厚度, 管腔面积, 内弹力板包绕面积, 并计算内膜面积 (内弹力板包绕面积 - 管腔面积) 和面积狭窄百分比 [ (内膜面积/内弹力板包绕面积)  $\times 100\%$  ]。血管损伤程度用血管平均损伤积分 (0 分: 内弹力板完好; 1 分: 内弹力板撕裂; 2 分: 内弹力板和中膜撕裂; 3 分: 外弹力板撕裂) 来评估。

### 1.4 损伤冠状动脉壁内总 RNA 抽提及 RT-PCR 反应

采用 RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 方法, Titan One-tube RT-PCR system 购自德国 Roche 公司。

**1.4.1 PCR 引物的设计** 从 Genbank 获取犬的 MMP-2 和 TIMP-2 的 cDNA 序列 (基因号分别为: AF177217 和 AF188489), 用 VectorNTI 8.0 软件进行引物设计, 同时设计一对 GAPDH (基因号为: AB038240) 引物作为内参照。引物序列如下: MMP-2 上游引物: 5'-TGA GAA GGA TGG CAA ATA CGG-3', MMP-2 下游引物: 5'-GTG TCA CTG TCC GCC AAA TG-3'; TIMP-2 上游引物: 5'-GAG ATC AAG CAG ATA AAG ATG-3', TIMP-2 下游引物: 5'-CTA AAC TCT TGG AGG CTT TTC-3'; GAPDH 上游引物: 5'-GCA AAT TCC ACG GCA CAG T-3', GAPDH 下游引物: 5'-CCA TTT GAT GTT GGC GGG-3'。引物由上海博亚公司合成, PAGE 纯化。MMP-2、TIMP-2 和 GAPDH 的扩增片段分别为 750、500 bp 和 100 bp。

**1.4.2 动脉壁组织 RNA 的提取** 以 Trizol 试剂 (Invitrogen 美国) 按照试剂盒说明书进行。简述如下: 1 g 血管组织加入 1 mL Trizol 液, 在玻璃匀浆器中彻底磨碎。4 kr/min 离心 10 min 去除组织碎片。上清加入 0.2 mL 氯仿, 颠倒混匀, 12 kr/min 离心 10 min。吸取上清, 加入 0.5 mL 异丙醇, 12 kr/min 离心 10 min。RNA 沉淀溶于 30  $\mu\text{L}$  DEPC 水中。1% 变性琼脂糖凝胶电泳观察 18 S、28 S 条带, 测定 OD<sub>260</sub>、OD<sub>280</sub> 及比值, 确定浓度及纯度。

**1.4.3 一步法 RT-PCR** 50  $\mu\text{L}$  RT-PCR 反应体系中加入 10  $\times$  buffer 5  $\mu\text{L}$ , 10  $\times$  dNTP 1  $\mu\text{L}$ , 上下游引物各 40  $\mu\text{L}$  (含 15 pmol), DTT 2.5  $\mu\text{L}$ , 模板 RNA

2.5  $\mu\text{L}$  (约 1  $\mu\text{g}$ ), 酶混合物 0.75  $\mu\text{L}$  (含逆转录酶及 Taq 酶), DEPC 水 0.25  $\mu\text{L}$ , 总体积 50  $\mu\text{L}$ 。RT-PCR 条件: 55 $^{\circ}\text{C}$  逆转录 30 min, 94 $^{\circ}\text{C}$  3 min 灭活逆转录酶后进入 PCR 循环, 反应参数为: 94 $^{\circ}\text{C}$  30 s  $\rightarrow$  55 $^{\circ}\text{C}$  1 min  $\rightarrow$  72 $^{\circ}\text{C}$  1 min, 30 个循环, 最后 72 $^{\circ}\text{C}$  7 min。

1.4.4 PCR 产物的鉴定及定量分析 取 RT-PCR 扩增产物 5  $\mu\text{L}$ , 1.5% 琼脂糖凝胶电泳。以 Kodak 2000 凝胶成像系统对扩增条带进行密度扫描和分析。以 GAPDH 条带为内参照, 并按照下列公式计算 MMP-2 和 TMP-2 的相对表达丰度: 被测基因表达丰度 = 被测基因光密度 / GAPDH 光密度。

## 1.5 统计学处理

计量资料均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间比较用单因素方差分析, 组间比较采用 *t* 检验。SPSS 统计软件包分析。 $P < 0.05$  为差异有显著性意义,  $P < 0.01$  为差异有极显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 病理形态学的改变

支架置入 28 天后, 基础对照组内膜明显增厚, 增生的内膜中大部分为排列紊乱的平滑肌细胞, 支架金属丝附着处内弹力板轻度向中膜凹陷, 内弹力板局部有断裂。DT 组可见增生内膜明显较对照组薄。内弹力板层包绕面积在各组间无差别, DT 组面积狭窄率明显低于对照组。两组的损伤积分差异无统计学意义 ( $1.74 \pm 0.29$  比  $1.56 \pm 0.22$ ,  $P > 0.05$ ), 说明两组冠状动脉血管损伤程度基本相同 (表 1, 图 1)。

表 1 28 天组织学图像分析 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 4$ )

指 标	基础对照组	DT 组
内膜厚度 (mm)	$0.32 \pm 0.06$	$0.08 \pm 0.02^a$
内膜面积 ( $\text{mm}^2$ )	$3.42 \pm 0.23$	$1.28 \pm 0.81^a$
管腔面积 ( $\text{mm}^2$ )	$5.52 \pm 0.50$	$7.11 \pm 0.56^a$
内弹力板面积 ( $\text{mm}^2$ )	$8.94 \pm 0.41$	$8.38 \pm 0.55$
面积狭窄率	$38.3\% \pm 3.3\%$	$14.9\% \pm 8.7\%^a$

a 为  $P < 0.01$ , 与基础对照组比较。

### 2.2 冠状动脉基质金属蛋白酶 2 基质金属蛋白酶组织抑制因子 2 RNA 表达的改变

MMP-2、TMP-2 和 GAPDH 的扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 所示条带分别为 750、500 bp 和 100 bp 符合设计的片段 (图 2 图 3)。在正常未损伤冠状动脉壁 (正常对照组) 即存在 MMP-2 的表

达。支架置入造成血管损伤 (基础对照组) 后 5 h MMP-2 的表达量大于正常动脉组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。基础对照组 MMP-2 活性在支架置入后 7 天内变化不大, 随着时间的推移, 表达逐渐增加, 其表达高峰在第 28 天。支架术后第 1、7、14 天和 28 天, MMP-2 的基因表达量明显高于正常对照组。与基础对照组相比, DT 包被支架在不同的时点 (5 h、1 天、14 天和 28 d) 显著抑制冠状动脉壁内 MMP-2 mRNA 的表达 (表 2 图 2)。

在正常动脉就有 MMP-2 的选择性抑制剂 TMP-2 的表达, 从而抑制 MMP-2 的过度表达, 使 MMP-2/TMP-2 比值维持在正常水平。在 5 h 和 1 天二个时点, 3 组 TMP-2 的表达差异无显著性; 在 7、14 天和 28 天 3 个时点, 两个支架组 TMP-2 表达量均高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ); 单纯蛋白包被支架组 (基础对照组) 术后 24 h 内表达量小, 7 天达最高峰, 以后逐渐下降。在支架术后 7 天和 28 天, DT 组 TMP-2 的表达明显高于对照组, 但 14 天时, TMP-2 的表达在两支架组间差异无显著性 (表 3 图 3)。

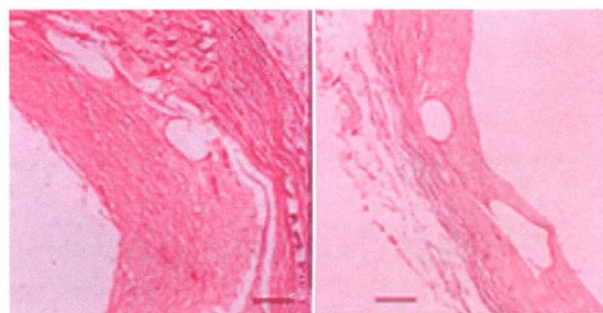


图 1 基础对照组和二烯丙基三硫化物组包被支架术后 28 天形态学变化 (Elastic-van Gieson 染色, 标尺代表 125  $\mu\text{m}$ ), 左为基础对照组, 右为二烯丙基三硫化物组。

表 2 冠状动脉基质金属蛋白酶 2 RNA 表达的改变

术后时间	正常对照组	基础对照组 ( $n = 4$ )	二烯丙基三硫化物组 ( $n = 4$ )
5 h	$1.40 \pm 0.17$	$1.53 \pm 0.25$	$1.10 \pm 0.20^b$
1 d	$1.43 \pm 0.20$	$2.10 \pm 0.26^a$	$1.00 \pm 0.20^c$
7 d	$1.33 \pm 0.23$	$2.03 \pm 0.26^a$	$1.50 \pm 0.24$
14 d	$1.53 \pm 0.14$	$3.80 \pm 0.36^a$	$1.90 \pm 0.36^c$
28 d	$1.43 \pm 0.37$	$5.10 \pm 0.46^a$	$2.07 \pm 0.40^c$

a 为  $P < 0.05$  与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与基础对照组比较。

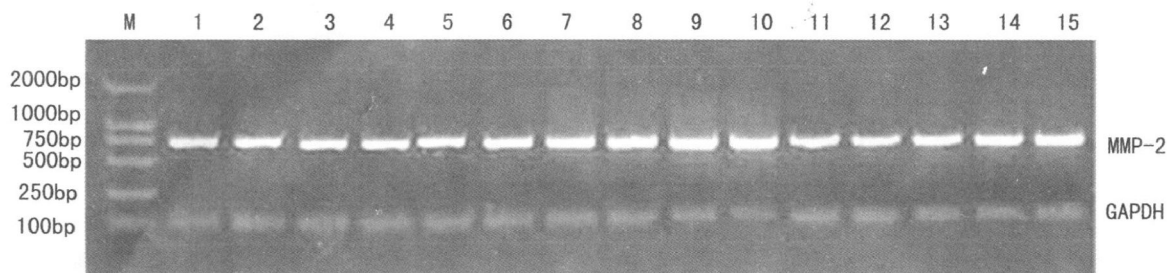


图2. 琼脂糖凝胶电泳显示血管组织中基质金属蛋白酶2 mRNA的 RT-PCR 扩增结果 M为Mark, 1~5为正常对照组, 6~10为基础对照组, 11~15为DT组, 1~5, 6~10, 11~15分别为术后5 h, 术后1、7、14天和28天。

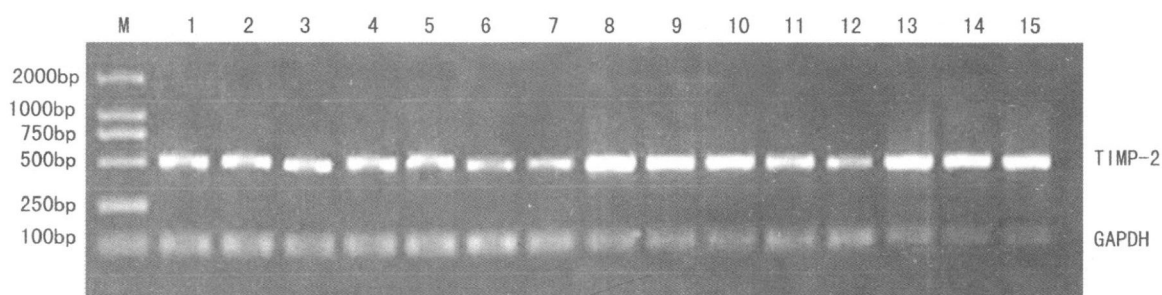


图3. 琼脂糖凝胶电泳显示血管组织中金属蛋白酶组织抑制因子2 mRNA的 RT-PCR 扩增结果 M为Mark, 1~5为正常对照组, 6~10为基础对照组, 11~15为DT组, 1~5, 6~10, 11~15分别为术后5 h, 术后1、7、14天和28天。

表3 冠状动脉金属蛋白酶组织抑制因子2 RNA表达的改变

术后时间	正常对照组 (n = 4)	基础对照组 (n = 4)	二烯丙基三硫化物组 (n = 4)
5 h	1.6 ± 0.32	1.03 ± 0.14	1.07 ± 0.21
1 d	1.3 ± 0.24	1.10 ± 0.22	1.00 ± 0.22
7 d	1.4 ± 0.26	4.67 ± 0.96 <sup>a</sup>	6.55 ± 0.78 <sup>ab</sup>
14 d	1.47 ± 0.18	3.73 ± 0.75 <sup>a</sup>	5.30 ± 1.24 <sup>a</sup>
28 d	1.53 ± 0.27	3.23 ± 0.25 <sup>a</sup>	7.40 ± 1.25 <sup>ac</sup>

a为  $P < 0.05$  与正常对照组比较; b为  $P < 0.05$  c为  $P < 0.01$  与基础对照组比较。

### 3 讨论

在血管成形术后内膜增殖的病理过程中, 中膜 VSMC 向内皮下层的迁移起重要的作用。环绕 VSMC 与内皮细胞下成为 VSMC 迁移屏障的主要是Ⅲ型基底膜胶原。MMP-2 又称 72 kDa Ⅲ型胶原酶、明胶酶 A, 它由血管壁中 VSMC 以无活性的酶原形式分泌后被裂解掉 80 个氨基酸而激活成 62 kDa 的活性型 MMP-2, 是参与基质降解的关键酶之一, 可特异降解动脉壁基底膜的主要成分—Ⅲ型胶原, 对

VSMC 穿过基底膜屏障迁移至内膜至关重要。临床研究发现<sup>[3]</sup>, 在患者支架置入后第一天 MMP-2 表达水平增加, 以后其表达回到手术前水平, 而在术后 6 个月内, 血清 MMP-9 的表达随着支架术再狭窄率的增加而增加。最近研究也证实<sup>[6]</sup>, 血浆高浓度 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平与颈动脉再狭窄率的增加及颈动脉斑块形成有密切相关。另有研究提示<sup>[11]</sup>, 冠心病患者血清 MMP-2 浓度越高, 冠状动脉病变程度越重。

本研究结果显示, MMP-2 在正常未损伤的血管即见表达但活性很低, 因为它们以酶原形式存在, 一旦裂解就会被 TMP 灭活<sup>[7]</sup>。支架置入后头 7 天内 MMP-2 变化不大, 随着时间的推移, 表达逐渐增加, 其表达高峰在第 28 天。我们还发现, 在正常动脉中膜 VSMC 除表达 MMP-2 外, 同时也表达 MMP-2 的选择性抑制剂 TIMP-2, 这与 Sukhova<sup>[8]</sup> 的研究结果相一致。但在正常动脉中膜 VSMC 中 TIMP-2 以酶原形式存在, 并和 MMP-2 的表达之间的关系极其复杂。在新西兰白兔动脉粥样硬化模型中, 高淑卿等<sup>[9]</sup> 观察到, 在动脉粥样硬化进程中, MMP-2 表达增多和 TIMP-2 表达减少。有研究<sup>[10]</sup> 表明, MMP-2 水平和

MMP-2/TMP-2比值显著升高提示动脉粥样硬化斑块的不稳定性,有可能作为急性冠状动脉综合征病情严重程度的有效预测指标之一。

大蒜能够抑制胆固醇和脂质合成的关键酶,抑制血小板聚集,抑制血栓形成,增加纤维蛋白溶解作用,维持血管紧张度,增强抗氧化作用<sup>[4]</sup>。大蒜的这些功能与其含有丰富的多种有机硫化化合物有关<sup>[11]</sup>。目前数据表明,大蒜有机硫化化合物预防动脉粥样硬化与其调节脂类代谢,改善内皮功能<sup>[12]</sup>,调节炎症应答等有关<sup>[13]</sup>。DT包被支架置入后抑制犬冠状动脉内膜增殖,减少再狭窄的同时,可显著抑制冠状动脉壁内 MMP-2 mRNA 的表达,可见 DT 抑制内膜增殖的效应与其阻抑 MMP-2 活性有关。

本研究结果显示,在 DT 包被支架置入后 24 h TMP-2 mRNA 表达就明显增高,但令人感兴趣的是在 DT 支架置入后第 28 天 TMP-2 仍呈持续高表达。这对抑制 VSMC 合成非常重要,因为血管成形术后 VSMC 增殖高峰在 7~14 天,增殖可持续 1~2 个月。可见,DT 能在 VSMC 的增殖高峰期更彻底抑制 VSMC 合成,达到抑制内膜增生的目的。

综上所述,支架术后血管损伤引起的 MMP 的级联反应,介导了 VSMC 的迁移所必须的基本条件——细胞外基质蛋白成分的降解,从而解除了 VSMC 的“束缚”。DT 能抑制动脉组织 MMP2 表达的同时,也增加 TMP-2 的表达,TMP-2 则通过下调 MMP-2 的降解活性,阻止了上述的级联反应,从而阻抑 VSMC 的迁移,抑制或缓解血管成形术后的再狭窄。因此,DT 对 MMP-2 基因表达的抑制和促进 TMP-2 的表达可能是其抑制内膜增生的机制之一。

## [参考文献]

- [1] 李昭,李梦,胡健. 冠状动脉支架植入对冠心病患者血清基质金属蛋白酶 2 表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 16 (5): 392-394
- [2] Rouis M. Matrix metalloproteinases: a potential therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2005 5 (6): 541-548
- [3] Ge J, Shen C, Liang C, et al. Elevated matrix metalloproteinase expression after stent implantation is associated with restenosis [J]. *Int J Cardiol*, 2006 112 (1): 85-90
- [4] Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review [J]. *J Nutr*, 2006 136 (3 suppl): 736S-740S
- [5] 聂晓敏,周玉杰,谢英,等. 二烯丙基三硫化物涂层支架对冠状动脉损伤后内皮结构和功能的影响 [J]. 中华医学杂志, 2006 86 (16): 1125-128
- [6] Sapienza P, Borrelli V, diMarzo L, et al. MMP and TMP Alterations in Asymptomatic and Symptomatic Severe Recurrent Carotid Artery Stenosis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009 37 (5): 525-530
- [7] Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques [J]. *J Clin Invest*, 1994 94 (6): 2493-503
- [8] Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins Reduce Inflammation in Atheroma of Nonhuman Primates Independent of Effects on Serum Cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002 22 (9): 1452-458
- [9] 高淑卿,朱鹏立. 白藜芦醇对动脉粥样硬化兔心肌纤维化和基质金属蛋白酶 2 组织型基质金属蛋白酶抑制剂 2 表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009 17 (2): 101-103
- [10] 唐其东,吴平生,侯玉清,等. 血浆基质金属蛋白酶 2 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 2 水平变化与急性冠状动脉综合征的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009 17 (5): 391-394
- [11] Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic [J]. *J Nutr*, 2006 136 (3 suppl): 716S-725S
- [12] Williams M J, Sutherland WH, McCormick MP, et al. Aged garlic extract improves endothelial function in men with coronary artery disease [J]. *Phytother Res*, 2005 19 (4): 314-319
- [13] Sela U, Ganor S, Hech I, et al. Allicin inhibits SDF-1 $\alpha$ -induced T cell interactions with fibronectin and endothelial cells by down-regulating cytoskeleton rearrangement, Pyk-2 phosphorylation and VLA-4 expression [J]. *Immunology*, 2004 111 (4): 391-399

(此文编辑 李小玲)