

[文章编号] 1007-3949 (2011) 19-02-0115-06

• 实验研究 •

## 前列腺素 E1 对兔动脉粥样硬化易损斑块的影响

白万军<sup>1</sup>, 周聊生<sup>2</sup>, 李宏建<sup>3</sup>

(1. 山东大学药学院临床药学专业, 山东省济南市 250012; 2. 山东省千佛山医院老年病科, 山东省济南市 250014;

3. 山东省千佛山医院药剂科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 前列腺素 E1; 易损斑块; 基质金属蛋白酶 1; 基质金属蛋白酶 9

**[摘要]** **目的** 研究前列腺素 E1 对兔动脉粥样硬化易损斑块的影响及机制。**方法** 22 只新西兰大白兔高脂饲料(1%胆固醇)喂养 2 周后, 进行腹主动脉球囊损伤术, 术后继续高脂喂养, 7 周后, 随机分为模型组、前列腺素 E1 组和辛伐他汀组, 同时改为普通饲料继续喂养 4 周, 13 周末, 所有兔给予中国斑点蝥蛇毒和组胺进行药物诱发。观察药物干预后血脂、斑块形态、斑块组分及炎症因子的变化。**结果** 前列腺素 E1 对血脂没有影响; 与模型组比较, 前列腺素 E1 组能显著增加斑块的纤维帽厚度 ( $101.72 \pm 34.89 \mu\text{m}$  比  $79.86 \pm 16.98 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ ), 减小斑块易损指数 ( $0.94 \pm 0.27$  比  $3.83 \pm 1.45$ ,  $P < 0.01$ ); 并且能够显著抑制斑块中巨噬细胞的累积 ( $P < 0.01$ ) 及其分泌的炎症因子基质金属蛋白酶 1 和基质金属蛋白酶 9 的表达 ( $P < 0.01$ ), 前列腺素 E<sub>1</sub> 组与辛伐他汀组比较差异无显著性。**结论** 前列腺素 E1 能够稳定兔动脉粥样硬化易损斑块, 该作用与脂质代谢无关, 但与抑制斑块中巨噬细胞的累积及其分泌炎症因子密切相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Effect of Prostaglandin E1 on Vulnerable Plaque in Rabbits

BAI Wan-Jun<sup>1</sup>, ZHOU Liao-Sheng<sup>2</sup>, and LI Hong-Jian<sup>3</sup>

(1. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China;

2. Geriatric department, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250014, China; 3. Department of Pharmacy, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] Prostaglandin E1; Vulnerable Plaque; Matrix Metalloproteinase-1; Matrix Metalloproteinase-9

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the effect and mechanism of prostaglandin E1 on atherosclerotic vulnerable plaque in rabbits. **Methods** 22 rabbits were fed a 1% cholesterol diet 2 weeks prior to and 7 weeks after balloon injury of the abdominal aorta. Thereafter the atherogenic diet was replaced with a regular diet, and rabbits were randomly divided into 3 groups for 4 weeks' treatment: control group, prostaglandin E1 group and simvastatin group. At the end of week 13, all rabbits were challenged with injection of Chinese Russell's viper venom and histamine. Serum, plaque morphology, plaque composition and inflammatory expression studies were performed. **Results** Prostaglandin E1 did not alter serum lipid levels. Prostaglandin E1 significantly increased the thickness of the fibrous caps ( $101.72 \pm 34.89 \mu\text{m}$  vs  $79.86 \pm 16.98 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ ) and decreased plaque vulnerability index ( $0.94 \pm 0.27$  vs  $3.83 \pm 1.45$ ,  $P < 0.01$ ); Prostaglandin E1 attenuated macrophage accumulation ( $P < 0.01$ ) and MMP-1, MMP-9 expression (both  $P < 0.01$ ) within the plaque, and there was no statistical difference between prostaglandin E1 group and simvastatin group. **Conclusion** Prostaglandin E1 effectively enhanced stability of vulnerable plaque in rabbit model independent of serum lipid levels, in which inhibiting macrophage accumulation and inflammatory expression within plaque may play an important role.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 易损斑块破裂及继发的血栓形成是急性冠状动脉综合征 (acute

coronary syndrome, ACS) 的主要病理基础<sup>[1]</sup>, 稳定易损斑块是治疗 As 新的有效策略。他汀类药物通

[收稿日期] 2010-11-29

**[作者简介]** 白万军, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化药物干预, E-mail 为 tielang3215@yahoo.com.cn。周聊生, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 zhouliaosheng@163.com。通讯作者李宏建, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 yjklhj2010@yahoo.com.cn。

过其多效性作用显著改善了易损斑块<sup>[2]</sup>,但是此类药物存在明显的肝毒性和肌病不良反应,极大限制了其临床应用。因此,临床上仍然缺乏高效、安全的As的干预药物。

前列腺素 E1 (prostaglandin E1, PGE1) 是一种高效、安全的生物活性物质,具有舒张血管、抑制血小板聚集、降低血液黏度等作用,临床用于治疗动脉硬化性闭塞症。近年的研究发现,PGE1 还具有明显的抗氧化应激和抗炎作用。Fang 等<sup>[3]</sup> 研究发现,PGE1 能够抑制内皮细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,提高内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达,促进 NO 的释放。Ishikawa 等<sup>[4]</sup> 发现,PGE1 能够显著抑制单核细胞分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)。但是,PGE1 对于易损斑块作用目前并不清楚。因此,本研究通过建立家兔易损斑块模型,探讨 PGE1 对易损斑块的作用及其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物、药品及试剂

新西兰纯种雄兔 22 只,2 月龄,体重 1.7 ~ 2.5 kg,购自山东省济南西岭角养殖中心,合格证号:SCXK(鲁)20090013。前列腺素 E1:商品名凯时,规格 10  $\mu$ g:2 mL,批号 2130K,北京泰德制药有限公司。辛伐他汀:商品名舒降之,规格 20 mg  $\times$  7,批号 100037,杭州默沙东制药有限公司。油红 O (Oil red O)、天狼猩红 (Sirius red):美国 sigma 公司。小鼠抗兔 RAM11 单克隆抗体:编号 MS-1829-S1,美国 NeoMarkers 公司。鼠抗兔  $\alpha$ -SMA 单克隆抗体:编号 BM0002,武汉博士德公司。鼠抗人基质金属蛋白酶 1 (MMP-1) 单克隆抗体:编号 MAB3307,美国 Chemicon 公司。鼠抗人基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 单克隆抗体:编号 MAB3309,美国 Chemicon 公司。

### 1.2 动物模型建立及分组

家兔适应性喂养 1 周后,参照文献<sup>[5]</sup> 方法建立家兔易损斑块模型。具体方法如下:所有兔高脂 (1% 胆固醇) 喂养 2 周后,按照文献<sup>[6]</sup> 方法进行腹主动脉球囊损伤术,术后继续高脂喂养,7 周后,随机分为 3 组。模型组 ( $n=7$ ); PGE1 组 ( $n=7$ ),耳缘静脉给药,剂量 0.6  $\mu$ g/(kg  $\cdot$  d);辛伐他汀组 ( $n=6$ ),灌胃给药,剂量 5 mg/(kg  $\cdot$  d)。每天给药一次,并且所有兔改为正常饮食喂养,连续干预治疗时间为 4 周。13 周末所有动物分别给予中国斑点

蝰蛇毒 (Chinese russel's viper venom, CRVV) 及组胺进行药物触发:中国斑点蝰蛇毒 0.15 mg/kg 腹膜下注射,30 min 后,耳缘静脉注射组胺 0.02 mg/kg,于处死动物前 24 h 和 48 h 两次给予药物触发。

### 1.3 血脂测定

13 周末药物诱发前耳缘静脉采血,静置后离心 5 min,分离血清,应用全自动生化分析仪 (Roche Hitachi 917 型,日本) 检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

### 1.4 组织病理学检查

应用过量的戊巴比妥钠处死兔进行病理学研究。自髂总动脉分叉上留取 2 cm 长的血管,10% 福尔马林浸泡固定,24 h 后取出标本,一部分血管石蜡包埋制备石蜡切片,厚度 5  $\mu$ m,进行 HE 染色、天狼猩红染色;另一部分用 OCT 包埋制备冰冻切片,厚度为 5  $\mu$ m,进行油红 O 染色。

### 1.5 免疫组织化学染色

石蜡切片用于免疫组化检测,应用 RAM11,  $\alpha$ -SMA 单克隆抗体分别测定斑块内巨噬细胞、平滑肌细胞局部表达;应用 MMP-1, MMP-9 单克隆抗体分别测定斑块内炎症因子的局部表达。方法简要为:石蜡切片脱蜡止水,抗原修复 15 min,3%  $H_2O_2$  阻断内过氧化酶 10 min,5% 山羊血清封闭 30 min,加入相应稀释后的一抗,4 $^{\circ}$ C 过夜,次日冲洗后,加山羊抗小鼠 IgG/辣根酶标记二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min 后,DAB 显色,HE 复染。一抗浓度:RAM11 (1:500),  $\alpha$ -SMA (1:200), MMP-1 (1:300), MMP-9 (1:200),阴性对照应用 PBS 代替一抗。

### 1.6 动脉粥样硬化斑块病理分析

应用图像分析软件 (Image-Pro Plus 6.0) 进行测量分析<sup>[7]</sup>。平均纤维帽厚度和血管内膜中层厚度 (IMT) 是在每个切片血管内膜的 5 个等距点测量的均值,并计算纤维帽厚度/血管内膜中层厚度的比值。易损指数计算为:易损指数 = (RAM11 + 油红 O) 染色阳性百分比 / ( $\alpha$ -SMA + 天狼猩红) 染色阳性百分比的比例。分别以染色阳性面积占总斑块面积的百分比表示,每个切片选取 2 处作为测量区,每组随机取 5 个标本,共 10 个数据,取平均值计算,显微镜放大倍数为 200 倍,均在相同的条件下测量。MMP-1 和 MMP-9 测量方法与此类似,显微镜放大倍数为 400 倍。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 13.0 进行数据分析,计量资料应用  $\bar{x} \pm s$  表示。并用 one-sample Kolmogorov-Smirnov test 评价定量资料是否呈正态分布。连续性

变量两组间比较用非配对 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$  被认为差异有显著性。

2 结 果

2.1 实验动物一般情况

13 周末各组存活实验兔分别为:模型组 7 只, PGE1 组 5 只,辛伐他汀组 5 只,总共有 5 只兔未完成实验,死亡原因分别为麻醉意外 2 只,腹泻 2 只,呼吸道感染 1 只。

表 1. 各组实验兔血脂水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Serum lipid profile in three groups of rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)
模型组	7	16.42 ± 5.32	0.57 ± 0.25	0.40 ± 0.30	8.29 ± 2.54
PGE1 组	5	14.38 ± 4.51 <sup>c</sup>	0.65 ± 0.55	0.37 ± 0.16	7.19 ± 3.44 <sup>b</sup>
辛伐他汀组	5	3.55 ± 1.66 <sup>a</sup>	0.41 ± 0.82	0.50 ± 0.25	3.31 ± 1.81 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ ,与模型组比较;b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ ,与辛伐他汀组比较。

2.3 斑块形态学变化

模型组斑块多表现为偏心性斑块,具有大的脂质核心,薄的纤维帽,而且纤维帽存在明显裂隙, PGE1 和辛伐他汀组斑块形态不一,面积较小,脂质核心明显变小,纤维帽变厚且结构完整(图 1, Figure 1)。与模型组比较,各治疗组斑块纤维帽厚度显著增加( $P < 0.0$ ), PGE1 组虽高于辛伐他汀组,但二者不具有统计学差异; PGE1 组和辛伐他汀组的内膜

2.2 血脂水平变化

13 周末, PGE1 组血清 TC、TG、HDLC、LDLC 与模型组比较,差异均无显著性。辛伐他汀组血清 TC 和 LDLC 显著低于模型组( $P < 0.01$ ),而 TG 和 HDLC 与模型组比较没有显著性差异。与辛伐他汀组比较, PGE1 组 TC 和 LDLC 差异有显著性( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), TG 和 HDLC 差异无显著性(表 1, Table 1),说明 PGE1 对于血清 TC、TG、HDLC、LDLC 均没有影响。

中膜厚度要低于模型组,差异有显著性( $P < 0.01$ ),说明 PGE1 能够减少斑块大小,但是此作用显著弱于辛伐他汀( $P < 0.05$ ); PGE1 组和辛伐他汀组的纤维帽/内膜中膜厚度比值要显著高于模型组( $P < 0.01$ ),但组间差异无显著性(表 2, Table 2)。以上结果说明 PGE1 能够增加纤维帽厚度、减小内膜中膜厚度,提高纤维帽/内膜中膜厚度比值,并且此作用与辛伐他汀相似。

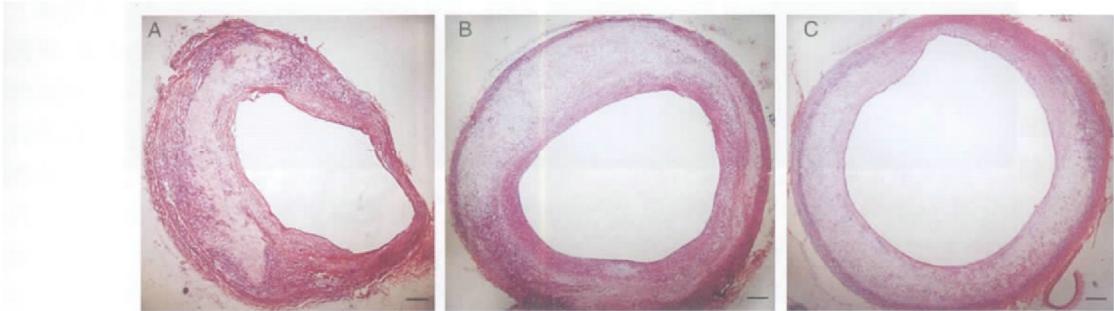


图 1. 各组实验兔斑块形态学变化 ( $\times 40$ , bars = 250  $\mu\text{m}$ ) A 为模型组, B 为 PGE1 组, C 为辛伐他汀组。

Figure 1. Plaque morphology in three groups of rabbits ( $\times 40$ , bars = 250  $\mu\text{m}$ )

表 2. 各组实验兔斑块纤维帽及内膜中膜厚度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Measurements of fibrous cap thickness and intima-media thickness in three groups of rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	纤维帽厚度 ( $\mu\text{m}$ )	内膜中膜厚度 ( $\mu\text{m}$ )	纤维帽/内膜中膜厚度
模型组	7	79.86 ± 16.98	810.81 ± 72.84	0.10 ± 0.02
PGE1 组	5	101.72 ± 34.89 <sup>b</sup>	626.80 ± 91.21 <sup>bc</sup>	0.16 ± 0.05 <sup>b</sup>
辛伐他汀组	5	98.31 ± 15.97 <sup>a</sup>	557.31 ± 73.62 <sup>b</sup>	0.18 ± 0.02 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与模型组比较; c 为  $P < 0.01$ ,与辛伐他汀组比较。



## 2.4 斑块组织成分变化

RAM11 染色阳性代表斑块内的巨噬细胞, 油红 O 染色阳性代表斑块内的脂质,  $\alpha$ -SMA 染色阳性代表斑块内的平滑肌细胞, 天狼猩红染色阳性代表斑块内的胶原。与模型组比较, PGE1 组和辛伐他汀组斑块中巨噬细胞、脂质的相对含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), 平滑肌细胞、胶原的相对含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。与辛伐他汀组比较, PGE1 减少斑块中脂质含量的作用要弱于辛伐他汀, 差异具有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 但是在减少斑块中巨噬细胞含量, 增加斑块中平滑肌细胞及胶原含量方面与辛伐他汀相似, 差异不具有统计学意义。综合评价斑块的易损指数, 结果发现各药物治疗组斑块的易损指数显著降低 ( $P < 0.01$ ), 而各治疗组间差异无显著性 (图 2 和表 3, Figure 2 and Table 3)。以上结果说明, PGE1 通过降低斑块中巨噬细胞和脂质含量, 增加斑块中平滑肌细胞和胶原含量而发挥稳定斑块的作用, 并且此作用与辛伐他汀相似。

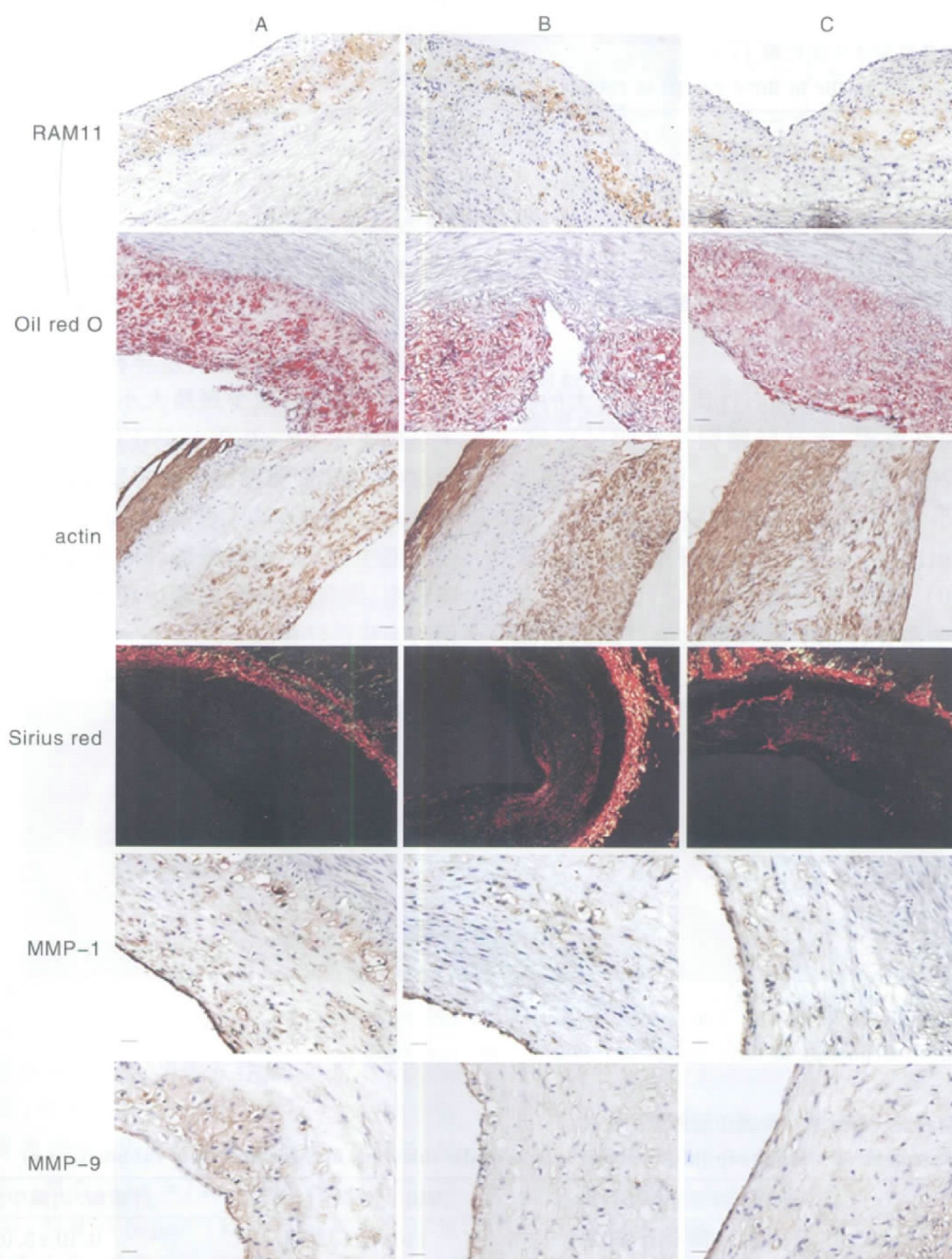


图 2. 各组实验兔斑块组织成分及炎症因子的变化 (RAM11, Oil red O, actin, Sirius red  $\times 200$ , bars = 50  $\mu\text{m}$ ; MMP-1, MMP-9  $\times 400$ , bars = 25  $\mu\text{m}$ ) A 为模型组, B 为 PGE1 组, C 为辛伐他汀组。

Figure 2. Measurements of plaque composition and inflammatory factors in three groups of rabbits

表 3. 各组实验兔斑块组织成分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Plaque composition measurements in three groups of rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	巨噬细胞含量	脂质含量	平滑肌细胞含量	胶原含量	易损指数
模型组	24.66% $\pm$ 6.86%	26.34% $\pm$ 3.47%	10.85% $\pm$ 2.63%	3.54% $\pm$ 1.58%	3.83 $\pm$ 1.45
PGE1 组	12.85% $\pm$ 2.58% <sup>a</sup>	18.31% $\pm$ 4.07% <sup>ab</sup>	16.36% $\pm$ 3.48% <sup>a</sup>	17.57% $\pm$ 3.50% <sup>a</sup>	0.94 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>
辛伐他汀组	14.42% $\pm$ 3.11% <sup>a</sup>	14.89% $\pm$ 3.02% <sup>a</sup>	18.68% $\pm$ 4.13% <sup>a</sup>	16.77% $\pm$ 5.20% <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与辛伐他汀组比较。

2.5 斑块中炎症因子变化

免疫组化染色检测斑块中 MMP-1 和 MMP-9 的蛋白表达,发现巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞均能分泌 MMP-1 和 MMP-9,其中巨噬细胞是其来源细胞(图 2, Figure 2)。与模型组比较,各药物治疗组斑块中 MMP-1 和 MMP-9 的相对含量显著降低 ( $P < 0.01$ ),而各治疗组间差异无显著性(表 4, Table 4)。

表 4. 各组实验兔斑块中 MMP-1 和 MMP-9 表达量的比较

Table 4. The protein expression of MMP-1 and MMP-9 in plaque of three groups of rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	MMP-1	MMP-9
模型组	5	20.77% $\pm$ 4.38%	15.53% $\pm$ 3.49%
PGE1 组	5	11.86% $\pm$ 2.08% <sup>a</sup>	8.95% $\pm$ 2.28% <sup>a</sup>
辛伐他汀组	5	13.30% $\pm$ 2.46% <sup>a</sup>	7.82% $\pm$ 2.48% <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

3 讨 论

易损斑块是动脉粥样硬化病变严重程度的决定性因素,具有大的脂质核心、薄的纤维帽以及炎症细胞的浸润等明显特征。近年来的研究也多采用了斑块的病理学测量指标——易损指数,即斑块内(巨噬细胞 + 脂质) / (平滑肌细胞 + 胶原) 相对含量的比例,以及斑块的纤维帽厚度作为评价斑块易损性的指标<sup>[7,8]</sup>。以往研究证实他汀类药物是近年来对易损斑块最有效的药物,近年来研究发现 PGE1 明显的抗氧化应激和抗炎作用,尚未有对易损动脉斑块的干预研究,本实验用辛伐他汀作对照,发现 PGE1 能够稳定家兔易损斑块,显著降低斑块易损指数以及增加纤维帽厚度,其作用强度与辛伐他汀相似。

药物干预治疗 4 周后, PGE1 对于血脂没有影响,斑块中的脂质含量显著降低,虽然其作用弱于辛伐他汀,但是与模型组比较差异有显著性,说明 PGE1 不是通过降脂通路,而是通过干预炎症通路影响斑块的稳定性,其中,对巨噬细胞的作用最为明

显。斑块内的巨噬细胞是由循环血液中的单核细胞在炎症因子,如血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、E 选择素 (E-selectin, P-selectin) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的作用下分化而来<sup>[9]</sup>,然后,巨噬细胞一方面吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,造成斑块中脂质含量增加,另一方面,分泌大量的炎症因子如基质金属蛋白酶 (MMP) 和干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ ), MMP 能够降解细胞外基质和胶原纤维,减少斑块中的胶原含量; INF- $\gamma$  能够抑制平滑肌细胞的增殖以及诱导凋亡,减少斑块中的平滑肌细胞<sup>[10]</sup>,从而造成整个斑块的易损性增加。以往研究发现, PGE1 具有显著的抗炎作用。Hafez 等<sup>[11]</sup>的研究表明, PGE1 能够抑制 ICAM-1、VCAM-1、P 选择素以及 E 选择素的表达。 Matsui 等<sup>[12]</sup>的研究也发现 PGE1 能够显著抑制 MCP-1 的表达,进而抑制单核/巨噬细胞的活化及 As 的发展。但是, PGE1 是否能够进一步减少斑块中的巨噬细胞累积,进而改善斑块组分发挥稳定斑块的作用,目前并不清楚。我们的研究结果表明, PGE1 能够显著减少斑块中的巨噬细胞含量,此作用强于辛伐他汀;同时,斑块中的平滑肌细胞,胶原含量也随着明显升高,结果显著降低了斑块的易损指数。说明 PGE1 和辛伐他汀一样能够改善斑块组分从而稳定斑块,其中抑制巨噬细胞累积及其增加胶原含量是其优势。

纤维帽变薄是易损斑块的主要形态学特点,这与纤维帽的组成和厚度密切相关。斑块纤维帽的主要成分是细胞外基质,主要为 I 型和 III 型胶原以及弹性蛋白和蛋白多糖等成分。研究发现,斑块破裂易发生于斑块肩部,这与斑块肩部浸润的巨噬细胞分泌炎症因子 MMP 密切相关<sup>[13]</sup>。如 MMP-1 能够特异性降解 I 型和 III 型胶原; MMP-9 能够水解不溶性弹性蛋白,进一步降解裂解的胶原片段,造成斑块纤维帽变薄,斑块易于破裂<sup>[14]</sup>。研究发现,他汀类

降脂药物能够显著抑制巨噬细胞分泌 MMP<sup>[15]</sup>, 从而明显改善纤维帽完整性。Chen 等<sup>[16]</sup> 研究发现, 雷帕霉素稳定易损斑块独立其降脂作用, 抑制 MMP 的表达, 从而增加纤维帽厚度, 是其主要机制之一。本研究发现 PGE1 干预治疗后, 斑块纤维帽厚度明显增加, PGE1 组虽高于辛伐他汀组, 但二者差异不具有统计学意义。为了进一步说明其作用机制, 我们评价了 PGE1 对于炎症因子 MMP-1 和 MMP-9 作用, 发现 PGE1 组二者的表达量显著低于模型组, 与辛伐他汀组比较无差异。这些结果说明 PGE1 通过抗炎作用稳定斑块, 其中抑制巨噬细胞的累积以及炎症因子 MMP 的分泌是其主要机制。

#### [参考文献]

- [1] Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndrome [J]. Heart, 2000, 83 (3): 361-366.
- [2] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statin [J]. Circulation, 2004, 109 (23): 39-43.
- [3] Fang WT, Li HJ, Zhou LS. Protective effects of prostaglandin E1 on human umbilical vein endothelial cell injury induced by hydrogen peroxid [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31 (4): 485-492.
- [4] Ishikawa O, Kubota Y, Miyachi Y. Prostaglandin E1 suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 production by lipopolysaccharides-stimulated mononuclear cells [J]. Eur J Pharmacol, 1998, 344 (1): 95-98.
- [5] Phinikaridou A, Hallock KJ, Qiao Y, et al. A robust rabbit model of human atherosclerosis and atherothrombosis [J]. J Lipid Res, 2009, 50 (5): 787-797.
- [6] 陈文强, 张运, 季晓平, 等. 球囊拉伤致家兔动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 12 (2): 151-154.
- [7] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297 (6): H2 004-014.
- [8] Liang C, Xiaonan L, Xiaojun C, et al. Effect of metoprolol on vulnerable plaque in rabbits by changing shear stress around plaque and reducing inflammation [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 613 (1-3): 79-85.
- [9] Saha P, Modarai B, Humphries J, et al. The monocyte/macrophage as a therapeutic target in atherosclerosis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9 (2): 109-118.
- [10] Shiomi M, Ito T, Hirouchi Y, et al. Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statins [J]. Atherosclerosis, 2001, 157 (1): 75-84.
- [11] Hafez T, Moussa M, Nesim I, et al. The effect of intraportal prostaglandin E1 on adhesion molecule expression, inflammatory modulator function, and histology in canine hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. J Surg Res, 2007, 138 (1): 88-99.
- [12] Matsui K, Ikeda U, Murakami Y, et al. Intravenous prostaglandin E1 reduces monocyte chemoattractant protein-1 levels in peripheral arterial obstructive disease [J]. Am Heart J, 2003, 145 (2): 330-333.
- [13] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis [J]. Nature, 2008, 451 (7 181): 904-913.
- [14] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. Physiol Rev, 2005, 85 (1): 1-31.
- [15] Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro [J]. Circulation, 2001, 103 (2): 276-283.
- [16] Chen WQ, Zhong L, Zhang L, et al. Oral rapamycin attenuates inflammation and enhances stability of atherosclerotic plaques in rabbits independent of serum lipid levels [J]. Br J Pharmacol, 2009, 156 (6): 941-951.

(此文编辑 李小玲)