

普罗布考对糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响及机制

文 隆, 何 慧, 钟惠菊, 陈欣妤, 张 帆

(中南大学湘雅医院内分泌科, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 糖尿病大鼠; 氧化应激; 动脉粥样硬化; 血小板内皮细胞黏附分子 1; 普罗布考

[摘要] 目的 观察普罗布考对实验性糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响, 探讨相关机制。方法 40只大鼠分为对照组和模型组, 模型组腹腔注射 STZ 制造模型。成模大鼠随机分成糖尿病组和普罗布考组, 高脂高糖饲料喂养, 普罗布考组每日予以普罗布考灌胃。8周后处死采血测血脂、丙二醛、超氧化物歧化酶、8-异前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α})、血小板内皮细胞黏附分子 1; 光镜下观察主动脉病变, 免疫组织化学测血小板内皮细胞黏附分子 1 表达。结果 模型组较对照组血糖、饮水量、体重升高 ($P < 0.01$), 总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白升高 ($P < 0.01$), 高密度脂蛋白下降 ($P < 0.01$), 光镜下主动脉内膜厚度增加 ($P < 0.01$), 有脂斑突向管腔。与糖尿病组比较, 普罗布考组总胆固醇、低密度脂蛋白降低 ($P < 0.01$), 高密度脂蛋白、甘油三酯差异无显著性 ($P > 0.05$); 光镜下内膜厚度降低 ($P < 0.01$), 内膜结构较清晰完整。与对照组比较, 糖尿病组大鼠丙二醛、8-异前列腺素 F_{2α} 增加 ($P < 0.01$), 丙二醛降低 ($P < 0.01$), 血小板内皮细胞黏附分子 1 升高 ($P < 0.01$), 主动脉血小板内皮细胞黏附分子 1 表达上升 ($P < 0.05$)。普罗布考干预后, 丙二醛、8-异前列腺素 F_{2α} 下降 ($P < 0.01$), 超氧化物歧化酶升高 ($P < 0.01$), 血小板内皮细胞黏附分子 1 下降 ($P < 0.01$), 主动脉血小板内皮细胞黏附分子 1 表达下降 ($P < 0.01$)。结论 普罗布考减轻实验性糖尿病大鼠的主动脉粥样硬化病变, 其保护作用可能与抗氧化应激, 抑制主动脉血小板内皮细胞黏附分子 1 表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect and Its Related Mechanism of Probucol on the Atherosclerosis of Diabetic Rats

WEN Long HE Hui ZHONG Hui-Ju CHEN Xin-Yu and ZHANG Fan

(Department of Endocrine, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410078 China)

[KEY WORDS] Diabetic Rat Oxidative Stress Atherosclerosis Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1; Probucol

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of probucol on the atherosclerosis of experimental diabetic rats and study its related mechanism. **Methods** Forty rats were randomly divided into two groups: normal control group and the model group. Streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally to establish experimental diabetic rat models. Twenty-two rats became diabetes successfully and were randomly divided into two groups: diabetes group and probucol treatment group. After 8 weeks, all rats were executed, and the level of blood glucose, serum concentration of HDL, LDL, TC, TG, SOD, MDA, 8-iso-PGF_{2α}, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) were tested in each group. The structure of aorta and the thickness of intima was observed by the light microscope, and the expression of PECAM-1 in aorta were assayed by immunohistochemistry. **Results** Compared with the normal control group, the blood glucose, body weight and water consumption of the model group increased significantly ($P < 0.01$). The level of TC, TG and LDL were significantly increased ($P < 0.01$), however HDL decreased. The thickness of intima in the light microscope was increased ($P < 0.01$), the structure of aorta revealed that intima was added thick and plaque formation mildly. Compared with the diabetes control group, the level of TC and LDL in probucol treatment group decreased significantly ($P < 0.01$), but serum HDL and TG did not change significantly ($P > 0.05$). The thickness of intima in the light microscope decrea-

[收稿日期] 2010-12-06

[基金项目] 诺美抗氧化临床研究基金资助

[作者简介] 文隆, 博士, 主治医师, 主要研究方向为糖尿病及其大血管病变, E-mail为 wenlong1977@hotmail.com。通讯作者钟惠菊, 博士研究生导师, 主任医师, 主要研究方向为糖尿病及其慢性并发症的防治, E-mail为 huxzhong@yahoo.com.cn。

sed significantly ($P < 0.01$). Compared with the normal control group the level of MDA, 8-iso-PGF2 α and PECAM-1 in diabetes group were significantly increased ($P < 0.01$), but the level of SOD was much lower ($P < 0.01$). Compared with the diabetes group the level of MDA, 8-iso-PGF2 α and PECAM-1 in probucol treatment group decreased significantly ($P < 0.01$), and the level of SOD increased significantly ($P < 0.01$). The expression of PECAM-1 in probucol treatment group decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusions** Probucol treatment can improve the atherosclerosis of aorta in experimental diabetic rats. Its protection may be related to antioxidant and suppression of PECAM-1 expression in diabetic rats.

糖尿病大血管病变是糖尿病常见的并发症之一,是糖尿病致残和致死的主要原因^[1,2]。糖尿病所致的动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)可能为多种因素联合作用引起。近年来,越来越多的证据表明糖尿病大血管并发症与氧化应激之间关系密切。

氧化应激是指机体活性氧的产生过多或(和)机体抗氧化能力下降,活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除不足,导致 ROS 在体内增多并引起细胞氧化损伤的病理过程。糖尿病状态下升高的血糖和(或)血脂等可通过各种途径使得体内自由基的产生增多,直接或间接造成组织和细胞的损害。

血小板内皮细胞黏附分子 1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)又名 CD31,是一种黏附分子。有实验证实 PECAM-1 通过同嗜性作用与异嗜性作用介导血小板-内皮细胞-白细胞间的黏附^[3,4],是促进血管动脉粥样硬化病变的病理生理进展的原因之一。

普罗布考最早作为一种降脂药物应用于临床,其降胆固醇作用得到公认^[5,6]。越来越多的研究表明,普罗布考除了降脂之外,尚具有强大的抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗血管成形术后再狭窄的作用^[7-9],能够从多个途径降低 ox-LDL 水平,预防或延缓动脉粥样硬化的发生和发展。本实验建立 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型,观察普罗布考对糖尿病大鼠的大血管保护作用,并初步探讨其相关机制。

1 材料与与方法

1.1 实验动物

8周龄,180~220 g的健康成年 Wistar 雄性大鼠 40 只(由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,许可证编号:SCXK 沪 2007-0005)。大鼠分笼(2~4 只/笼)喂养,明暗周期为 12 h(8 am~8 pm),温度控制在 23±2℃,湿度为 59%~61%。饲料由中南大学试验动物中心提供。高糖高脂饲料参考文献[6,7],成分为(每 100 g 计):普通饲料 66.5 g 熟猪油 10 g 蔗糖 20 g 胆固醇 2.3 g 猪胆盐 1 g 丙硫 0.2 g。将所有成分充分混匀后,重新压制成形使用。

1.2 动物分组

适应性喂养 1 周后,随机分为对照组($n=8$)和模型组($n=32$)。对照组以普通饲料喂养。模型组予高糖高脂饲料喂养。4 周后,模型组腹腔一次注射 STZ 35 mg/kg 对照组予以等量柠檬酸钠缓冲液腹腔注射,72 h 后大鼠测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L^[5]判断糖尿病大鼠模型成立,共 22 只大鼠造模成功。

将造模后的 22 只大鼠随机分为糖尿病组($n=11$)和普罗布考组($n=11$)。喂养 8 周高脂高糖饲料,普罗布考组同时每天以普罗布考(商品名:之乐,0.125 g/片,购自齐鲁制药有限公司)500 mg/(d·kg)灌胃^[10],普罗布考以 0.5% CMC 配制成 5% 混悬液。对照组和糖尿病组以等容量 0.5% CMC 溶液灌胃。

1.3 标本采集

药物干预 8 周后,全部大鼠禁食 12 h 称重,以 10% 水合氯醛 4 mL/kg 腹腔注射麻醉。开胸,心脏取血,测快速血糖,同时 3 kr/min 离心取上清液,-80℃ 保存。剪开右心耳,500 mL 0.9% 盐水灌注。取胸主动脉,加入固定液(4% 多聚甲醛)中。已固定好的组织经梯度酒精脱水(70%,80%,90%,100%)、二甲苯透明、石蜡包埋、切片厚度 5 μ m,黏附在用防脱片剂处理过的干净载玻片上,37℃(恒温箱内烤片)过夜,之后于 4℃ 保存。

1.4 指标检测

1.4.1 一般情况 观察毛色、神态、精神等,记录动物死亡情况,每周测一次体重及饮水量。

1.4.2 血清血糖及血脂 血糖采用强生稳豪型快速血糖仪测定,血脂(TG、TC、HDL、LDL)采用全自动生化仪测定。

1.4.3 血清超氧化物歧化酶、丙二醛、血小板内皮细胞黏附分子 1 和血浆 8-iso-PGF2 α 测定 酶联免疫试剂盒购自美国 R&D 公司,具体操作按试剂盒说明书进行。

1.4.4 主动脉病理组织学观察 取胸主动脉,HE 染色光镜下观察血管的病理情况。对 HE 染色标本进行摄像,用 SimplePCI 图像分析软件观察动

脉壁,并随机选取 5 个视野,以内膜最厚处为中心,测量该点的内膜厚度,取平均值。

1.4.5 血小板内皮细胞黏附分子 1 免疫组织化学检测 采用 ABC 法。采用专业图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 (ipp6.0) 进行免疫组化结果分析。

1.5 统计分析

用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两样本比较采用 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验,多样本比较采用单因素方差分析。正态分布和满足方差齐性的数据比较用最小显著差法 (LSD) 检验,不服从正态分布或 (和) 不满足方差齐性的用 Dunnett's T3 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病大鼠模型的建立

STZ 腹腔注射造模后共死亡鼠 6 只,原因分别为糖尿病酮症酸中毒 2 只,呼吸骤停 3 只,不明原因 1 只。另有 4 只血糖不达标,余 22 只造模成功,造模成功率为 68.8%。造模后大鼠毛色枯黄、无光泽,精神萎靡,行动迟缓,空腹血糖、体重及饮水量显著升高 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1 造模后两组大鼠体重、饮水量及血糖的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of weight, water consumption and fasting blood glucose between control group and model group

分 组	<i>n</i>	体重 (g)	饮水量 (mL)	FBG (mmol/L)
对照组	8	279.29 ± 3.78	44.61 ± 1.88	4.81 ± 0.45
模型组	22	377.38 ± 5.95 ^a	61.65 ± 2.37 ^a	19.43 ± 1.18 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 普罗布考干预对血脂的影响

造模后,22 只大鼠随机分为糖尿病组和普罗布考组。糖尿病组死亡 2 只,1 只死因为多次尾部取血后感染,1 只死因不明。普罗布考组死鼠 1 只,为药物误入气管窒息死亡。实验结束时对照组共 8 只,糖尿病组 9 只,普罗布考组 10 只。与对照组比较,糖尿病组大鼠 TC、TG、LDL 明显高于对照组 ($P < 0.001$); 普罗布考组 TC 和 LDL 较糖尿病组明显降低 ($P < 0.001$), 普罗布考组与糖尿病组的 TG、HDL 差异没有统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2 各组大鼠血脂的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 2 The comparison of blood fat in every group ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指 标	对照组	糖尿病组	普罗布考组
<i>n</i>	8	9	10
TC	3.78 ± 0.17	14.71 ± 0.85 ^a	5.58 ± 0.45 ^{ab}
TG	0.89 ± 0.05	5.67 ± 0.47 ^a	5.43 ± 0.19 ^a
HDL	1.27 ± 0.09	0.23 ± 0.05 ^a	0.20 ± 0.03 ^a
LDL	2.07 ± 0.15	11.47 ± 1.44 ^a	3.85 ± 0.26 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与糖尿病组比较。

2.3 各组大鼠主动脉病变的比较

对照组主动脉管壁薄,内膜光滑、连续,内皮细胞完整。糖尿病组血管内膜明显增厚,内膜表面内皮细胞增生,有泡沫细胞蓄积。普罗布考组内膜虽较对照组增厚,但与糖尿病组比较,内膜厚度减少 ($P < 0.01$; 表 3)。光镜下,对照组动脉壁管腔通畅光滑,内膜连续、光滑,内皮细胞完整,未见泡沫细胞,无内膜增厚 (图 1A); 糖尿病组内膜增厚,微有脂斑突向管腔或斑块形成,中膜血管平滑肌细胞增生,排列不规则 (图 1B); 普罗布考组主动脉内膜稍增厚,内皮下细胞少许增生,病理改变较糖尿病组减轻 (图 1C)。

2.4 各组氧化应激指标及血小板内皮细胞黏附分子 1 的变化

糖尿病组 MDA、8-iso-PGF2 α 含量高于对照组及普罗布考组 ($P < 0.001$), SOD 含量低于对照组及普罗布考组 ($P < 0.001$); 而普罗布考组 MDA、8-iso-PGF2 α 低于糖尿病组 ($P < 0.01$), SOD 含量高于糖尿病组 ($P < 0.001$)。对照组及普罗布考组组间差异没有统计学意义。糖尿病组 PECAM-1 含量高于对照组及普罗布考组 ($P < 0.001$), 普罗布考组 PECAM-1 低于糖尿病组 ($P < 0.001$; 表 4)。

表 3 各组大鼠主动脉内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The comparison of aortic tunica intima thickness in every group

分 组	<i>n</i>	主动脉内膜厚度 (μm)
对照组	8	6.00 ± 0.47
糖尿病组	9	51.22 ± 4.47 ^a
普罗布考组	10	16.29 ± 1.91 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与糖尿病组比较。

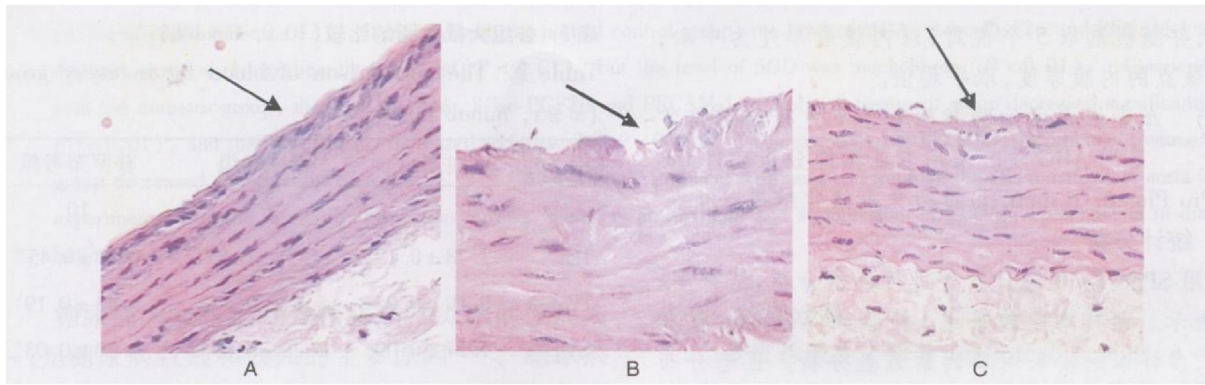


图 1. 各组大鼠主动脉 HE 染色 ($\times 400$) A 为对照组, B 为糖尿病组, C 为普罗布考组。

Figure 1. The HE staining of aorta in every group ($\times 400$)

表 4 各组氧化应激指标及血小板内皮细胞黏附分子 1 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The comparison of oxidative stress index and PECAM-1 in every group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	SOD (kU/L)	MDA (mmol/L)	8-iso-PGF 2α	PECAM-1 (mmol/L)
对照组	8	267.91 \pm 10.80	7.50 \pm 0.83	55.33 \pm 3.91	0.13 \pm 0.01
糖尿病组	9	173.18 \pm 11.31 ^a	8.87 \pm 0.49 ^a	98.92 \pm 9.93 ^b	0.17 \pm 0.01 ^b
普罗布考组	10	207.18 \pm 10.24 ^{ac}	7.86 \pm 0.38 ^{ac}	72.40 \pm 3.22 ^{ac}	0.16 \pm 0.01 ^{bc}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c为 $P < 0.05$ 与糖尿病组比较。

2.5 各组大鼠主动脉斑块内血小板内皮细胞黏附分子 1 表达

免疫组织化学染色见 PECAM-1 的表达广泛存在于主动脉内膜、中膜, 但主要集中在内膜及内膜

下, 与内膜增厚及粥样硬化斑块形成相一致 (图 2)。与对照组和普罗布考组比, 糖尿病组在内膜及内膜下的 PECAM-1 阳性表达明显增强 ($P < 0.01$; 表 5 和图 2)。

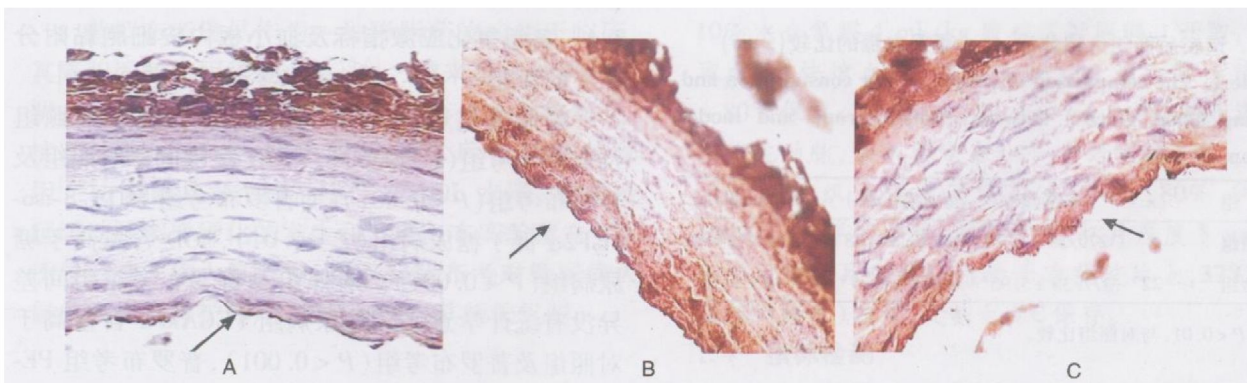


图 2. 大鼠动脉斑块内 PECAM-1 表达 ($\times 400$) A 为对照组, B 为糖尿病组, C 为普罗布考组。

Figure 2 The expression of PECAM-1 within artery plaque ($\times 400$)

表 5. 各组大鼠动脉斑块内血小板内皮细胞黏附分子 1 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The comparison of the expression of PECAM-1 within artery plaque every group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	PECAM-1
对照组	8	130.38 \pm 8.44
糖尿病组	9	195.52 \pm 5.42 ^a
普罗布考组	10	162.10 \pm 7.17 ^{ab}

a为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b为 $P < 0.01$, 与糖尿病组比较。

3 讨 论

糖尿病性大血管病变是指主动脉、冠状动脉、脑基底动脉等动脉粥样硬化。本实验给予大鼠高脂高糖饲料喂养加小剂量 STZ 腹腔注射后, 糖尿病模型组较正常对照组血糖、饮水量明显升高, 血清 TC、TG、LDL 升高, HDL 下降, 光镜下内膜厚度增加, 有脂斑突向管腔或斑块形成, 主动脉粥样硬化病变明

显。

Brownlee提出“糖尿病并发症的共同机制”学说,认为高血糖引发的过氧化产物是糖尿病并发症机制中关键性的第一步,即高糖损伤的共同基础——氧化应激^[11]。Nangle等^[12]证实,与正常对照组相比,STZ诱导大鼠对乙酰胆碱刺激的内皮依赖性血管舒张反应下降了51%,具有抗氧化、抗炎作用的丁香酚可以减少这种下降的60%,表明氧化应激和炎症在STZ诱导大鼠对乙酰胆碱刺激的内皮依赖性血管舒张反应中占主导作用。

SOD、MDA是反应氧化应激水平较稳定的指标。8-异前列腺素F_{2α}主要来源于磷脂中的花生四烯酸,是一种花生四烯酸的非酶、自由基产物和氧化应激的一种指标,是经自由基催化不饱和脂肪酸脂质过氧化(非酶促反应)后的终末产物,其产生机制及产生过程与过氧化损伤极为密切,是成为近年来人们研究和评估过氧化损伤的热点,常将其作为评价体内氧化应激水平的金标准^[13]。本实验中,与对照组比,STZ诱导的糖尿病大鼠血清MDA、血浆8-iso-PGF_{2α}水平明显升高,血清SOD水平明显下降,表明体内氧化应激水平增高,同时发现糖尿病大鼠主动脉内膜增厚,有斑块形成,提示持续高糖状态以及氧化应激水平增高可能促进As的形成。

PECAM-1是组成细胞膜的糖蛋白,属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。PECAM-1在粥样硬化病变过程中的主要作用是通过刺激细胞跨壁游走而致白细胞的黏附,同时也参与了黏附后细胞间信号的传导,并抑制血小板和胶原质的连接^[14]。有实验证实PECAM-1通过同嗜性作用与异嗜性作用介导血小板-内皮细胞-白细胞间的黏附^[3,4]。研究^[15]发现特异性地针对PECAM-1第6Ig区的结合F(ab')片段能引起静止的 $\alpha\text{v}\beta3$ 复合体转为活性状态和促使血小板的黏附和聚集。另一方面,PECAM-1除了通过外内向的信号转导活化整合素的作用以外,整合素介导的反应能引起PECAM-1的酪氨酸磷酸化加速并引起血小板的积聚^[16],二者互为因果,形成协同效应,促进血小板-白细胞-内皮细胞间黏附、积聚、活化和释放,是促进血管动脉粥样硬化病变的病理生理进展的原因之一。本实验中,糖尿病并主动脉粥样病变大鼠的血清PECAM-1水平及主动脉PECAM-1表达增加,提示PECAM-1参与糖尿病动脉粥样硬化的发生发展。

普罗布考的抗动脉粥样硬化作用已经在许多试验中得到证实。Sia等^[17]研究表明,普罗布考通过抑制心肌纤维化、降低氧化应激及减少促炎因子IL-

1及IL-6的表达等作用,使得心肌梗死后的存活率较对照组显著增加(87.9%比50.6%, $P < 0.001$)。Donetti等^[18]用普罗布考喂养高胆固醇血症兔,8周后,普罗布考组兔的主动脉粥样斑块面积较对照组显著减少,内膜与中膜比值也显著降低,表明其有较好的抗动脉粥样硬化能力。此外,在Sawayama等^[19]进行的福冈动脉粥样硬化研究中,246名无症状动脉粥样硬化患者被随机分为3组,分别接受普罗布考(500 mg/d)、普伐他汀(10 mg/d)及安慰剂治疗,结果表明普罗布考组的血清胆固醇水平和心脏事件发生率均显著降低。动物实验显示普罗布考能通过减少ROS的产生减轻STZ诱导的早期糖尿病大鼠动脉血管病理改型。本实验也发现与糖尿病组比,普罗布考治疗组TC、LDL降低,光镜下主动脉内膜厚度降低,结构较清晰完整,病变明显减轻。

普罗布考抗动脉粥样硬化的作用主要与其抗氧化有关。研究证实,普罗布考在体内外可抑制由 Cu^{2+} 诱导的巨噬细胞脂质氧化,使由巨噬细胞介导的LDL氧化降低68%,同时抑制丙二醛的生成,而且此作用与其浓度成正比^[20]。普罗布考还通过抑制NAD(P)H氧化酶的活性、清除自由基达到抗氧化作用^[21]。它在细胞膜内可以清除自由基阻止ox-LDL所致的细胞损伤,也可以掺入内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞中抑制这些细胞产生并释放单体氧,降低脂质氧化酶活性从而阻止细胞对LDL的氧化修饰,抑制过氧化脂质生成。有体外实验表明^[22]普罗布考可能通过抑制JNK1/SAPK磷酸化和AP-1活性,下调ox-LDL诱导的系膜细胞TGF- β 1表达。

普罗布考还通过抑制VCAM-1、IL-1和TNF- α 等重要炎症因子基因表达,从而保护动脉血管内皮。Zapolska等^[23]观察到普罗布考可使血管细胞黏附分子1(VCAM-1)蛋白表达下降48%,但对细胞间黏附分子1(ICAM-1)未见影响,并且发现普罗布考使IL-1介导的外周血单核细胞与hUVEC黏附率下降40%。普罗布考还可明显减少血清中VCAM-1,斑块中的VCAM-1蛋白也显著减少,且这些作用独立于降脂作用。但是目前对于普罗布考对血清PECAM-1水平及血管PECAM-1表达的报道较少。本实验结果显示普罗布考干预治疗可减轻糖尿病大鼠主动脉病变,降低血清MDA、8-iso-PGF_{2α}、PECAM-1水平,升高SOD水平,并减少血管PECAM-1的表达,提示普罗布考对糖尿病大鼠主动脉粥样硬化病变有一定的改善作用,其机制可能为与抗氧化应激以及降低PECAM-1的表达有关。

综上所述,糖尿病的大血管病变与高糖、氧化应激、细胞黏附分子等因素相关,普罗布考治疗可以减轻糖尿病动脉粥样硬化,但其涉及的具体机制仍有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10年回顾性调查分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 232-238
- [2] 纪立农. 对 2 型糖尿病新的大型临床试验结果的解读和分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(11): 642-647.
- [3] Albelkha SM, Oliver PD, Romer LH, et al. Endocan: a novel endothelial cell-cell adhesion molecule [J]. J Cell Biol 1990, 110(4): 1227-237.
- [4] Muller WA, Bemman ME, Newman PJ et al. A heterophilic adhesion mechanism for platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) [J]. J Exp Med 1992, 175(5): 1401-404
- [5] 张梅, 张运, 张园园, 等. 舒降之、普罗布考和开搏通对颈动脉和股动脉内膜中膜厚度的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(1): 612
- [6] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST) [J]. J Am Coll Cardiol 2002, 39(4): 610-616
- [7] Tanous D, Hime N, Stocker R. Antiatherosclerotic and antidiabetic properties of probucol and related compounds [J]. Redox Rep 2008, 13(2): 48-59
- [8] Iqbal M, Okazaki Y, Okada S, et al. Probucol modulates iron nitrotriacetate (Fe²⁺-NTA)-dependent renal carcinogenesis and hyperproliferative response: diminution of oxidative stress [J]. Mol Cell Biochem. 2007, 304: 61-69
- [9] Yoshikawa T, Mitani K, Kotosai K, et al. Antiatherogenic effects of cilostazol and probucol alone and in combination in low density lipoprotein receptor-deficient mice fed with a high fat diet [J]. Hom Metab Res 2008, 40: 473-478
- [10] 李中专, 张霞, 刘东方, 等. 普罗布考与福辛普利对 2 型糖尿病大鼠肝脏组织学改变的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(3): 322-325
- [11] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. Diabetes 2005, 54: 1615-1618
- [12] Nangle MR, Gibson TM, Cotter MA, et al. Effects of eugenol on nerve and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats [J]. Planta Med 2006, 72(6): 494-500
- [13] Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(2): 279-286
- [14] Gibbins M. Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation [J]. J Cell Sci 2004, 117(16): 3415-425
- [15] Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease [J]. N Engl J Med 1996, 334(5): 286-291.
- [16] Nourshargh S, Krambach F, Dejana E. The role of JAM A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues [J]. J Leukoc Biol 2006, 80(4): 714-718
- [17] Sia YT, Parker TG, Liu P, et al. Improved postmyocardial infarction survival with probucol in rats: effects on left ventricular function, morphology, cardiac oxidative stress and cytokine expression [J]. Am Coll Cardiol 2002, 39: 148-156
- [18] Donetti E, Sama MR, Barberi L, et al. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits [J]. Atherosclerosis 1998, 141: 45-51
- [19] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST) [J]. Am Coll Cardiol 2002, 39: 610-616
- [20] Umeji K, Umamoto S, Itoh S, et al. Comparative Effects of Pitavastatin and Probucol on Oxidative Stress, Cu/Zn Superoxide Dismutase, PPAR{gamma}, and Aortic Stiffness in Hypercholesterolemia [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006, 14: 2181.
- [21] Bassenge E, Schneider HT, Daiber A. Oxidative stress and cardiovascular diseases [J]. Dtsch Med Wochenschr 2005, 130(50): 2904-909
- [22] 王远程, 叶志斌, 周钦, 等. 丙丁酚抑制氧化型低密度脂蛋白诱导系膜细胞转化生长因子-β1 表达 [J]. 复旦学报(医学版), 2005, 32(2): 151-154
- [23] Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A. Selective inhibition by probucol of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human vascular endothelial cells [J]. Atherosclerosis 2001, 155(1): 123-130

(此文编辑 李小玲)