

血脂康对自发性高血压大鼠血管重构及胶原蛋白的影响

林忠伟^{1,3}, 王卓², 朱桂平³, 向定成⁴

(1. 南方医科大学研究生院, 广东省广州市 510515; 2. 中山大学附属第一医院病理科, 广东省广州市 510080; 3. 广东药学院附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080; 4. 广州军区广州总医院心内科, 广东省广州市 510110)

[关键词] 自发性高血压大鼠; 血管重构; 细胞外基质; 胶原蛋白; 血脂康

[摘要] **目的** 探讨自发性高血压大鼠(SHR)主动脉血管重构细胞外基质蛋白和胶原蛋白的改变以及血脂康干预后的效果分析。**方法** 30只8周龄雄性SHR大鼠随机分为血脂康低剂量组[20 mg/(kg·d), n=10]、血脂康高剂量组[200 mg/(kg·d), n=10]和安慰剂组(n=10), 同周龄雄性Wistar大鼠作为对照组(n=10), 所有大鼠喂养至16周龄, 静脉抽血后离心, 分离血清采用酶联免疫吸附法测定血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)、组织型基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)水平; 同时取胸主动脉, HE染色分析血管壁厚度和管壁/腔比值; Masson三色染色分析血管胶原纤维变化; 免疫组织化学染色分析胸主动脉MMP-9、TIMP-1蛋白表达, 运用Image-Pro Plus 6.0软件对免疫组织化学染色切片进行灰度定量。**结果** 16周龄大鼠血清MMP-9水平在安慰剂组明显高于对照组(124.60 ± 30.01 μg/L比66.00 ± 22.67 μg/L, P<0.01); 经血脂康治疗后, 血脂康高剂量组血清MMP-9水平明显低于安慰剂组(67.96 ± 8.80 μg/L比124.60 ± 30.01 μg/L, P<0.05)。血清TIMP-1水平在SHR大鼠明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.01); 但高血压大鼠组间差异无统计学意义(P>0.05)。16周龄的SHR大鼠(安慰剂组)胸主动脉与Wistar大鼠(对照组)比较, 可见血管壁明显增厚, 管壁/腔比值增大(P<0.05), 弹性纤维排列紊乱, 管壁胶原成分显著增多; 经血脂康治疗后, 血脂康高剂量组管壁/腔比值明显低于安慰剂组(6.8% ± 0.9%比7.8% ± 0.7%, P<0.05), 两个治疗组胶原均有所减少, 血脂康高剂量组胶原数量接近于对照组。胸主动脉免疫组织化学染色显示安慰剂组MMP-9表达明显强于对照组和血脂康治疗组; 经灰度定量后, 安慰剂组MMP-9灰度值明显高于血脂康高剂量组和对照组, 差异有统计学意义(P<0.01)。TIMP-1在各组表达中并不明显, 灰度定量差异无统计学意义。**结论** 高血压大鼠出现血管重构, 表现为MMP-9水平升高和主动脉壁胶原蛋白沉积增加, 血脂康能抑制MMP-9水平和胶原蛋白沉积, 减轻血管重构的程度。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Xuezhikang on Vascular Remodeling and Collagen in Spontaneously Hypertensive Rats

LIN Zhong-Wei^{1,3}, WANG Zhuo², ZHU Gui-Ping³, and XIANG Ding-Cheng⁴

(1. Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510080; 4. Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou, Guangdong 510110, China)

[KEY WORDS] Spontaneously Hypertensive Rat; Vascular Remodeling; Extracellular Matrix; Collagen; Xuezhikang

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the pathological changes of vascular remodeling and collagen in spontaneously hypertensive rats(SHR) and the effect of treatment by Xuezhikang. **Methods** 30 male SHR at 8-week-old were randomly divided into three groups (n = 10 each): Xuezhikang low dose group (XZK-L group, Xuezhikang 20 mg/(kg·

[收稿日期] 2014-10-28

[修回日期] 2015-01-08

[基金项目] 广东省科技厅科研立项项目(2013B021800086); 广东省中医药管理局课题(2010198)

[作者简介] 林忠伟, 博士研究生, 研究方向为高血压血管重构, E-mail 为 gdpexn3110@163.com。王卓, 博士, 研究方向为临床病理诊断, E-mail 为 13143734015@163.com。朱桂平, 硕士, 副主任医师, 研究方向为高血压和冠心病诊断与治疗, E-mail 为 zhugp-1@163.com。通讯作者向定成, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病和主动脉疾病诊断与治疗, E-mail 为 dexiang@foxmail.com。

d)), Xuezhikang high dose group (XZK-H group, Xuezhikang 200 mg/(kg · d)) and placebo group, sex and age matched Wistar rats (control group, $n = 10$) were also designed. 8 weeks after intragastric administration, the levels of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The thoracic aortas were collected for hematoxylin-eosin (HE) stain to detect vascular wall thickness and Wall-to-lumen area ratio (W/L). The aortic collagen was showed by Masson trichrome stain. The thoracic aortas were observed by immunohistochemistry to detect the expressions of MMP-9 and TIMP-1. Quantitation of the protein content of MMP-9 and TIMP-1 was assessed by computerized planimetry in the aortic media in immunohistochemically stained slides by using Image-Pro Plus 6.0. **Results** The level of serum MMP-9 in placebo group was significantly increased compared with XZK-H group and control group ($P < 0.05$). The levels of serum TIMP-1 in the SHR groups were higher than control group ($P < 0.01$). There was no significance of the levels of TIMP-1 in all SHR group ($P > 0.05$). Aortas of SHR showed wall thickening, increasing wall-to-lumen area ratio and collagen, disordered fibres. The thickness of vascular wall and W/L ratio of SHR were significantly higher than those of Wistar rats ($P < 0.05$). Arteries in XZK group showed less collagen in aortic wall than that of placebo group, especially the XZK-H group was near to the control group. In the placebo group, MMP-9 protein expression was significantly increased in the thoracic aorta compared with control group and XZK-H group ($P < 0.05$). However, the level of TIMP-1 had no significance in the four groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Hypertensive vascular remodeling shows elevated level of MMP-9 and collagen deposition. While Xuezhikang can inhibit the elevated MMP-9 and collagen deposition, improve vascular remodeling in hypertension.

高血压可引起血管结构和功能的改变,即高血压血管重构(vascular remodeling, VR)。血管重构是近年高血压病的研究热点之一,其主要的组织学改变为动脉壁中层平滑肌、弹力膜等收缩成分的相对减少和胶原等非收缩成分的增加。血管壁中存在 I 型、III 型、IV 型等不同类型的胶原,其合成增加和降解减少,是高血压血管重构的重要病理过程之一。同时,血管壁细胞外基质(vascular extracellular matrix, ECM)组成成分的变化也是高血压血管重构的重要内容。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解 ECM 成分的最主要蛋白水解系统。组织型基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)是 MMP 的内源性特异性抑制因子,通过与 MMP 的催化区域结合,阻止 MMP 与底物结合而调节 MMP 活性。血脂康是一种纯天然中药制剂,其制作原料是一种特制的红曲,主要成分为洛伐他汀及他汀同系物,并含有多种必需氨基酸、不饱和脂肪酸、甾醇和少量黄酮类物质^[1]。血脂康可有效调节血脂作用,与他汀类药物作用相当^[2],并明显降低急性冠状动脉综合征患者血清 MMP-9 水平^[3],同时可改善血管内皮功能^[4]。目前,尚未见有血脂康对高血压血管重构的文章报道,本研究通过自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)作为高血压动物模型,探讨高血压血管重构时 MMP-9/TIMP-1 的表达及主动脉胶原蛋白的变化,同时研究血脂康干预后,对血管重构及 MMP-9/TIMP-1 和胶原蛋白水平的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

将 30 只 8 周龄雄性 SHR 大鼠随机分为血脂康低剂量组($n = 10$)、血脂康高剂量组($n = 10$)和安慰剂组($n = 10$)。并取同周龄雄性 Wistar 大鼠 10 只做对照组。大鼠均购自北京维通利华公司[合格证书号:SCXK(沪 2003-0003)]。血脂康胶囊由北大维信公司提供。血脂康低剂量组使用 20 mg/(kg · d)血脂康生理盐水溶解灌胃;血脂康高剂量组使用 200 mg/(kg · d)血脂康生理盐水溶解灌胃;安慰剂组和对照组在同一时间进行同等量生理盐水灌胃。每周测大鼠体重,随体重增加调整给药量,连续 8 周。在中山大学实验动物中心喂养至 16 周龄。用 MD3000 型大鼠血压仪测量大鼠清醒安静状态下尾动脉收缩压(SBP),实验开始及之后每周测一次血压。

1.2 标本收集

实验结束时予以水合氯醛(60 mg/kg)腹腔注射麻醉,经静脉抽血后离心,分离血清,于 -80°C 保存;分离心脏和主动脉后,心脏称重,计算左心室质量指数(LVMI),取主动脉弓后胸主动脉降段约 3 mm 置于 10% 中性福尔马林溶液固定 24 h,常规石蜡包埋、梯度脱水、透明、浸蜡、包埋,5 μm 厚连续切片。

1.3 酶联免疫吸附法测血清 MMP-9、TIMP-1 水平

按说明书成批采用酶联免疫吸附(ELISA)方法测定血清 MMP-9、TIMP-1 水平。MMP-9 ELISA 试剂

盒由欣博盛生物科技有限公司提供;TIMP-1 ELISA 试剂盒由 R&D 公司提供。

1.4 HE 染色

二甲苯脱蜡蒸馏水冲洗 3 次,每次 3 min,在苏木素溶液中浸泡 10 min,用蒸馏水冲洗 3 次,每次 3 min,取出后在 1% 盐酸酒精中分化,立即置入蒸馏水中冲洗;在伊红溶液中浸泡 5 min,取出后用蒸馏水冲洗干净,经梯度酒精脱水、二甲苯透明 1~2 min,共 3 次。中性树脂封片后显微镜下拍照。运用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析血管壁中膜厚度和管壁/腔比值。

1.5 血管胶原纤维 Masson 三色染色

将组织切片 Reguard 苏木素染 5 min,95% 的乙醇洗 2 次,苦味酸乙醇液分色,流水冲洗,蒸馏水冲洗,丽春红酸性复红液中染 5 min,蒸馏水冲洗,1% 磷钼酸染 5 min,醋酸苯胺蓝染 1 min,1% 醋酸处理 1 min,梯度酒精脱水,二甲苯透明后中性树脂封固。

1.6 免疫组织化学染色

两组中每条血管的切片依序取 3 张分别行 MMP-9、TIMP-1 免疫组织化学染色。严格按说明书操作:切片经二甲苯脱蜡,乙醇脱二甲苯,PBS 洗涤,微波修复,3% 过氧化氢溶液封闭内源性过氧化物酶活性,分别加入一抗;4℃ 孵育过夜后,加入二抗,

37℃ 孵育 30 min,DAB 显色,在显微镜下观察到阳性区变黄色,蒸馏水中止反应,苏木素复染,水性封片剂封片。采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统,每张切片随机取 3 个高倍视野进行观察,选取阳性区域测定灰度值并取平均值,同一条血管的 3 张切片再次取平均值。所用试剂如下:一抗:MMP-9 抗体(A-AJ1503b, ABGENT, San Diego, CA),TIMP-1 抗体(A-AO1052a, ABGENT, San Diego, CA);所有二抗来自 Dako 公司。

1.7 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

16 周龄的 SHR 大鼠(血脂康低剂量组、血脂康高剂量组和安慰剂组)与对照组比较,体重和心率变化相当,差异无统计学意义($P > 0.05$);但 LVMI、收缩压明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$;表 1)。

表 1. 各组间一般参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of general indexes in four groups($\bar{x} \pm s$)

基线资料	血脂康低剂量组($n=10$)	血脂康高剂量组($n=10$)	安慰剂组($n=10$)	对照组($n=10$)
体重(g)	250 ± 12	248 ± 16	256 ± 14	265 ± 15
LVMI	0.29 ± 0.06 ^a	0.28 ± 0.08 ^a	0.30 ± 0.02 ^a	0.20 ± 0.03
收缩压(mmHg)	225 ± 11 ^a	216 ± 18 ^a	234 ± 14 ^a	122 ± 8
心率(次/分)	312 ± 16	308 ± 14	322 ± 18	302 ± 19

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 血清 MMP-9、TIMP-1 水平

血清 MMP-9 水平在安慰剂组和血脂康低剂量组明显升高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),但在血脂康高剂量组明显下降,与安慰剂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);血清 TIMP-1 水平在 SHR 大鼠组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),但血脂康治疗组与安慰剂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

2.3 大鼠血管结构的改变

16 周龄大鼠胸主动脉经 HE 染色显示,SHR 所

有组血管壁明显增厚,弹性纤维排列紊乱,血管壁厚度明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但血脂康治疗组与安慰剂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血管壁/腔比值在安慰剂组和血脂康低剂量组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但血脂康高剂量组明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;图 1 和表 3)。

2.4 血管胶原纤维表达

通过 Masson 三色染色可以看出,中膜血管肌纤维染色呈红色,细胞外间质胶原纤维呈蓝色。对照

组 Wistar 大鼠管壁胶原组织分布零散,中膜弹力纤维板排列整齐。安慰剂组管壁胶原成分显著增多,中膜弹力纤维排列较为紊乱,甚至断裂,数量减少,肌纤维肥大增生明显。与安慰剂组比较,经血脂康治疗后,血脂康低剂量组和血脂康高剂量组胶原均有所减少,血脂康高剂量组胶原数量与对照组相近,弹力纤维板排列也较为规整(图 2)。

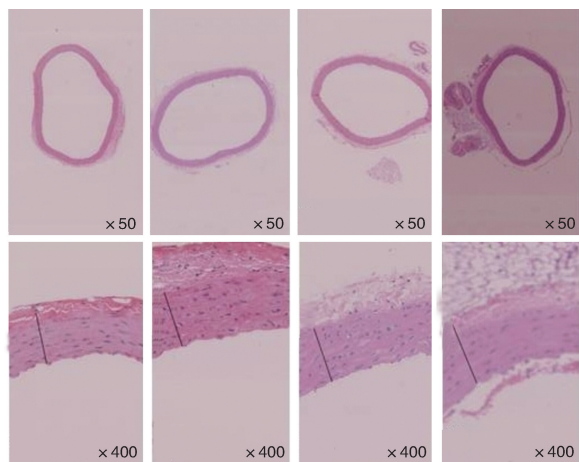


图 1. 各组胸主动脉 HE 染色结果 从左到右依次为对照组、安慰剂组、血脂康低剂量组和血脂康高剂量组。

Figure 1. Comparison of aortic wall thickness and wall-to-lumen ratio showed in H-E stain in four groups

表 2. 各组血清 MMP-9、TIMP-1 水平

Table 2. The levels of MMP-9 and TIMP-1 in four groups

分 组	n	MMP-9(μg/L)	TIMP-1(μg/L)
对照组	10	66.00 ± 22.67	40.56 ± 12.63
安慰剂组	10	124.60 ± 30.01 ^a	64.23 ± 16.32 ^a
血脂康低剂量组	10	107.63 ± 14.85 ^a	62.69 ± 11.63 ^a
血脂康高剂量组	10	67.96 ± 8.80 ^b	60.36 ± 9.85 ^a

a 为 P < 0.01, 与对照组比较; b 为 P < 0.05, 与安慰剂组比较。

表 3. 大鼠血管结构改变

Table 3. Change of rat vascular structure

分 组	n	血管壁厚度(μm)	管壁/腔比值(%)
对照组	10	78.65 ± 6.80	6.3 ± 0.8
安慰剂组	10	94.12 ± 10.00 ^a	7.8 ± 0.7 ^a
血脂康低剂量组	10	92.10 ± 12.00 ^a	7.2 ± 0.8 ^a
血脂康高剂量组	10	90.08 ± 16.00 ^a	6.8 ± 0.9 ^b

a 为 P < 0.05, 与对照组比较; b 为 P < 0.05, 与安慰剂组比较。

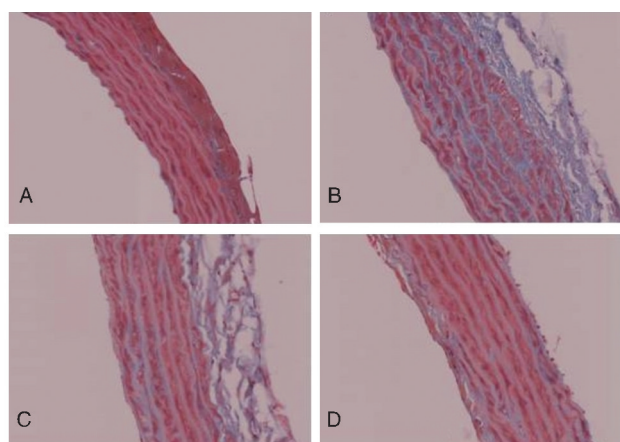


图 2. 胸主动脉 Masson 三色染色显示胶原纤维(蓝色)(×400) A 为对照组, B 为安慰剂组, C 为血脂康低剂量组, D 为血脂康高剂量组。

Figure 2. Comparison of aortic collagen(blue) showed in Masson trichrome stain in four groups(×400)

2.5 免疫组织化学染色显示 MMP-9 和 TIMP-1 表达

胸主动脉免疫组织化学染色显示, MMP-9 表达主要在中膜平滑肌细胞胞浆中(呈棕色), 安慰剂组中 MMP-9 表达明显高于对照组, 经血脂康治疗后, 在血脂康低剂量组和血脂康高剂量组中表达均有所下降, 但血脂康高剂量组下降幅度明显; TIMP-1 在各组表达中并不明显, 强度无明显差异(图 3)。

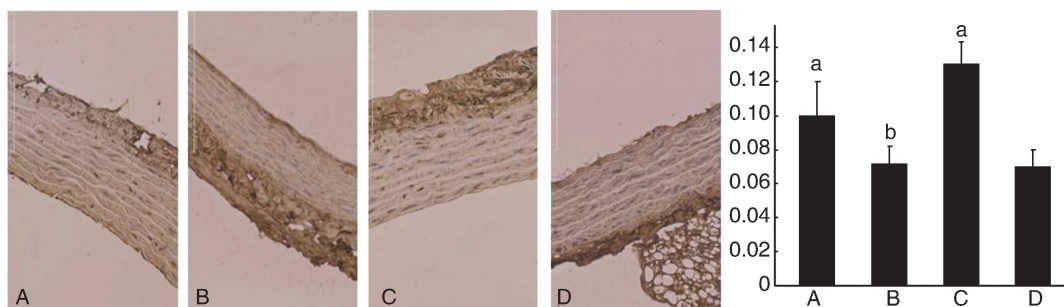


图 3. 各组胸主动脉 MMP-9 免疫组织化学染色结果及灰度定量结果(×400) A 为血脂康低剂量组, B 为血脂康高剂量组, C 为安慰剂组, D 为对照组。a 为 P < 0.05, 与对照组比较; b 为 P < 0.05, 与安慰剂组比较。

Figure 3. Representative pictures of immunohistochemical staining in aortic slides for MMP-9 in four groups and quantitation of the protein content of MMP-9(×400)

同时运用 Image-Pro Plus 6.0 软件对免疫组织化学染色切片进行灰度定量测定,可见安慰剂组 MMP-9 灰度值明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而血脂康低剂量组和血脂康高剂量组

中表达均有所下降,但血脂康高剂量组下降幅度明显,与安慰剂组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 TIMP-1 在各组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$;图 4)。

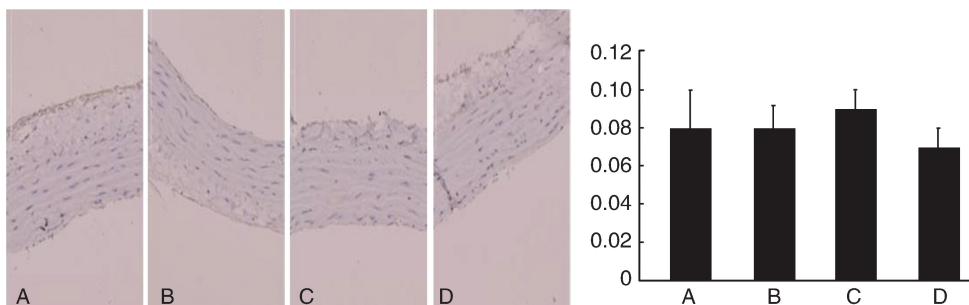


图 4. 各组胸主动脉 TIMP-1 免疫组织化学染色结果及灰度定量结果 ($\times 400$) A 为血脂康低剂量组, B 为血脂康高剂量组, C 为安慰剂组, D 为对照组。

Figure 4. Representative pictures of immunohistochemical staining in aortic slides for TIMP-1 in four groups and quantitation of the protein content of TIMP-1 ($\times 400$) A of lipid-converting low-dose group, B of lipid-converting high-dose group, C of placebo group, D of control group.

3 讨论

高血压是一种全身性血管疾病,可引起心脏及血管病变,病变具有渐进性。血管重构是血压长期升高,使血管壁因受到压力作用而发生一系列适应性的结构和功能的改变,严重影响靶器官的结构和功能,血管重构既是高血压的病理变化,又是高血压维持、恶化的结构基础。研究发现,大动脉、弹性动脉对血压本身比较敏感,其重构均以血管平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)肥大为主,而外周阻力动脉则对自主神经活动及体液因素比较敏感,其发生重构以 SMC 增生为主。本研究从 16 周龄 SHR 大鼠胸主动脉病理切片观察到血管壁增厚,壁腔比值增大,SMC 明显肥大,呈泡沫化改变,细胞外胶原沉积增多,符合高血压血管重构改变。

血压升高可导致血管壁结构的变化,同时也与 ECM 有关,ECM 的合成与降解是高血压病心血管重塑的重要特征。与基质代谢密切相关的酶如 MMP 及其特异性抑制剂 TIMP 在高血压病早期血管重构中起着十分重要的作用。MMP-9 是糖蛋白,属于明胶酶,是 ECM 降解的主要介质,可由中性粒细胞、单核细胞、血管内皮细胞、SMC 等多种细胞分泌。长期的高血压会损伤血管壁内皮细胞,刺激平滑肌,产生大量的 MMP-9。文献报道, MMP-9 可以作为早期血管硬化的信号^[5],在高血压病早期血管重构中起重要作用。MMP-9 可以降解血管 ECM,导致血管重构。对高血压患者和 SHR 大鼠心衰竭模型的研究

中发现心脏中 MMP 活性升高,循环血液中血清 MMP 也升高,主要是 MMP-9 升高^[6,7]。本研究发现,SHR 大鼠在高血压早中期即出现了血清 MMP-9 水平升高,血管壁中 MMP-9 呈强阳性,并且主要在 SMC 胞浆中表达,说明 MMP-9 主要由 SMC 所产生,这可能作为高血压血管重构的结果。大剂量血脂康治疗不仅可降低高血压大鼠血清 MMP-9 水平,同时对血管壁 MMP-9 蛋白表达有明显抑制作用,说明血脂康与其他他汀类药物一样具有抑制 MMP 的作用^[8]。同时,本研究还发现,高血压大鼠血清 TIMP-1 水平升高,但免疫组织化学显示血管壁 TIMP-1 蛋白表达不明显,血脂康对 TIMP-1 水平影响不明显,推测 TIMP-1 在高血压血管重构早期改变不明显,其血清水平升高可能是对 MMP-9 水平升高的反应,具体机制有待进一步研究明确。

既往研究发现,SHR 大鼠血压显著升高,主动脉中膜胶原蛋白表达显著增加^[9],提示高血压大鼠主动脉胶原蛋白合成增加,血脂康对血管胶原蛋白生成具有抑制作用,这可能也是血脂康对高血压血管重构起到改善作用的机制之一,是否是他汀类药物降脂以外的临床效应,具体作用机制有待进一步研究阐明。

综上所述,在高血压血管重构中,存在血管壁细胞外基质 MMP-9 增加,胶原蛋白沉积增多,血脂康不仅具有抑制血清 MMP-9 水平,同时可影响血管壁 MMP-9 和胶原蛋白的表达。该研究一定程度上

(下转第 294 页)

(上接 260 页)

探讨了高血压血管重构的病理和 ECM 变化,同时也为高血压血管重构的临床治疗提供了新的研究方向。

[参考文献]

- [1] Childress L, Gay A, Zargar A, et al. Review of red yeast rice content and current food and drug administration oversight[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(2): 117-122.
- [2] 李银花, 贾张蓉, 江龙, 等. 血脂康对冠心病合并高脂血症患者疗效的 Meta 分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(1): 25-30.
- [3] 黄俊, 王梦洪, 彭小平, 等. 血脂康对急性冠状动脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白、基质金属蛋白酶 9 和血脂水平的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 221-223.
- [4] 吴或, 王丽霞, 韩跃刚, 等. 血脂康对颈动脉粥样硬化患者血管内皮功能及氧化还原平衡的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(5): 370-373.
- [5] Dhingra R, Peneina MJ, Sehrader P, et al. Relations of

matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community[J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1 101-107.

- [6] Li H, Simom H, Bocan TM, et al. MMP/rHIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACEI and MMP-inhibition[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(2): 298-306.
- [7] Huang R, Deng L, Shen A, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 840-847.
- [8] Sapienza P, Borrelli V, Sterpetti AV, et al. Statins reduce levels of metalloproteinases in patients with carotid occlusive disease[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(6): 530-539.
- [9] Zhang HG, Cheng YQ, Liu Y, et al. Gαq-protein carboxyl terminus imitation polypeptide GCIP-27 attenuates proliferation of vascular smooth muscle cells and vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1 527-532.

(此文编辑 许雪梅)