

[文章编号] 1007-3949(2019)27-04-0281-07

· 易损斑块专栏 ·

## 5-氨基酮戊酸介导的声动力疗法快速抑制动脉粥样硬化斑块进展

孙鑫<sup>1</sup>, 王腾玉<sup>2</sup>, 郭淑媛<sup>2</sup>, 曹正宇<sup>2</sup>, 曹文武<sup>1</sup>, 田野<sup>2</sup>

(1. 哈尔滨工业大学声光动力诊疗实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科心脏病研究所, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 声动力疗法; 动脉粥样硬化斑块; 巨噬细胞

[摘要] 目的 研究 5-氨基酮戊酸(ALA)介导的声动力疗法(SDT)对动脉粥样硬化斑块的影响。方法 球囊损伤加高脂喂养建立兔股动脉粥样硬化斑块模型, 荧光显微镜及荧光光谱仪检测静脉注射ALA后0、1、2、3、4、5及6 h( $n=3$ ), 其代谢产物原卟啉IX(PpIX)在斑块中的代谢与分布。动物随机分为对照组及SDT组。SDT治疗后6、12、24及72 h( $n=7$ ), TUNEL及免疫组织化学方法检测斑块中细胞凋亡及巨噬细胞含量; 治疗后1周, 行高频超声、病理及免疫组织化学检测。结果 ALA注射后2 h, PpIX在斑块中含量达到高峰并主要分布在巨噬细胞表达阳性区域。与对照组相比, SDT治疗后6、12、24及72 h斑块中细胞凋亡分别增加3.1、3.8、7.5及4.0倍, SDT治疗后24及72 h斑块中巨噬细胞含量减少45%及67%; 与治疗前相比, SDT治疗后1周, 股动脉直径狭窄率减少14%。与对照组相比, SDT组斑块面积减小38%, 管腔面积增加86%, 斑块中脂质、巨噬细胞、增殖期细胞、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量分别减少64%、71%、76%、62%及60%, 胶原含量增加117%, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 ALA-PpIX主要分布在动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中; SDT诱导斑块内细胞凋亡, 改变斑块内成分促进斑块稳定并减小斑块大小。SDT是一种潜在的无创治疗动脉粥样硬化斑块的方法。

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

### Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy

SUN Xin<sup>1</sup>, WANG Tengyu<sup>2</sup>, GUO Shuyuan<sup>2</sup>, CAO Zhengyu<sup>2</sup>, CAO Wenwu<sup>1</sup>, TIAN Ye<sup>2</sup>

(1. Laboratory of Photo- and Sono-theranostic Technologies and Condensed Matter Science and Technology Institute, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 2. Cardiovascular Institute, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] sonodynamic therapy; atherosclerotic plaque; macrophage

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of aminolaevulinic acid (ALA)-mediated sonodynamic therapy (SDT) on atherosclerosis plaque. Methods The rabbit atherosclerotic model was established by balloon denudation and an atherogenic diet. The metabolism and distribution of protoporphyrin IX (PpIX) in the plaque were detected by fluorescence microscopy and fluorescence spectrometry at 0, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after intravenous injection of ALA ( $n=3$ ). Animals were randomly divided into control group and SDT group. Apoptosis and macrophage content were detected by TUNEL and immunohistochemistry at 6, 12, 24 and 72 hours ( $n=7$ ) after SDT treatment, and high-frequency ultrasound, pathology and immunohistochemistry were performed at 1 week after SDT treatment. Results Two hours after ALA injection, the content of PpIX in plaques reached a peak and mainly distributed in the areas of macrophages. Compared with the control group, the apoptosis of plaque cells increased by 3.1, 3.8, 7.5 and 4.0 folds at 6, 12, 24 and 72 hours after SDT treatment, and the content of macrophages decreased by 45% and 67% at 24 and 72 hours after SDT treatment, and the stenosis rate of femoral artery diameter decreased by 14% at 1 week after SDT treatment. Compared with the control group, the plaque area of SDT group decreased by 38%; the lumen area increased by 86%; the content of lip-

[收稿日期] 2018-10-28

[修回日期] 2019-02-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81701848); 国家自然科学基金重点项目(81530052); 黑龙江省自然科学基金资助(QC2016121)

[作者简介] 孙鑫, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 sunxinflying@163.com。通信作者曹文武, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为材料功能及应用, E-mail 为 dzk@psu.edu。

id, macrophage, proliferative cells, IL-1 beta and TNF-alpha decreased by 64%, 71%, 76%, 62% and 60% respectively; and the content of collagen increased by 117%. **Conclusions** ALA-PpIX is mainly distributed in intraplaque macrophages, SDT induces macrophages apoptosis, and changes the components of plaque to promote plaque stability and reduce the size of plaque. SDT is a potential noninvasive method for the treatment of atherosclerotic plaques.

有效的预防急性血管事件的发生需要快速的逆转动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)包括减少斑块中的脂质及炎症成分和减轻斑块负荷<sup>[1]</sup>。然而,目前临床以改善高脂血症及促进脂质代谢的治疗方法均不能达到快速逆转动脉粥样硬化斑块的作用,使得As成为人类死亡的首要病因<sup>[2-3]</sup>。探索新的治疗手段迫在眉睫。巨噬细胞参与脂质代谢和炎症反应,在As进展过程中发挥关键作用<sup>[4]</sup>。已有研究证实清除斑块中巨噬细胞可抑制动脉粥样硬化斑块进展<sup>[5]</sup>。

声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)是在光动力治疗的基础上发展而来,是一种新的无创治疗肿瘤的方法<sup>[6]</sup>。通过超声靶向激活声敏剂,SDT可实现可控的细胞毒性作用。我们前期的体外研究证实在一定条件下SDT可诱导巨噬细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>,在体研究证实SDT促进兔股动脉粥样硬化斑块稳定<sup>[9]</sup>。这些研究提示SDT可能是逆转As进展的一个潜在治疗手段。

5-氨基酮戊酸(aminolaevulinic acid, ALA)是声敏剂原卟啉IX(protoporphyrin IX, PpIX)的前体物质,被广泛应用于临床光动力及声动力治疗肿瘤<sup>[10]</sup>。在兔颈动脉粥样硬化模型中,我们已证实ALA-PpIX选择性聚集在动脉粥样硬化斑块中<sup>[11]</sup>。值得注意的是斑块中ALA-PpIX的荧光强度与巨噬细胞的含量成正比<sup>[11]</sup>。本研究将在兔股动脉粥样硬化斑块模型中探索ALA-PpIX介导的SDT抑制动脉粥样硬化斑块进展的作用及其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物模型

选用雄性新西兰大白兔,体质量2.5~3.0 kg。给予高脂喂养(含1.5%胆固醇、15%猪油及7.5%蛋黄粉)1周。进行球囊损伤,经耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠(30 ng/g),麻醉后将兔固定,去除兔右侧腿部毛发,进行碘伏消毒,给予利多卡因局部麻醉。切开股部皮肤及皮下组织,暴露股动脉及其分支腘动脉,结扎腘动脉远端,动脉夹夹闭股动脉近端;眼科剪在腘动脉近段剪开一小口,插入2.0×10 mm预扩球囊至股动脉内,6~8个压力打开球囊后

撤至股动脉远端,重复3次;撤出球囊,结扎腘动脉近端,逐层缝合皮下组织及皮肤;继续给予高脂喂养4周,建立股As模型。造模成功后进行后续实验。

### 1.2 ALA的代谢与分布

将3 g ALA溶于100 mL 0.9%氯化钠中,ALA终浓度为3%。将21只兔随机分为7组,每组3只。耳缘静脉给于ALA(60 ng/g)后分别于0、1、2、3、4、5及6 h处死兔,取股动脉。将动脉分为两段,一段用于荧光光谱仪检测ALA-PpIX的荧光强度,另一段行冰冻切片,荧光显微镜检测ALA-PpIX,并进行巨噬细胞免疫荧光染色及苏丹IV染色,以观察ALA-PpIX在斑块中的分布。

### 1.3 分组

35只兔分为5组:对照组与SDT后6 h、12 h、24 h及72 h组,每组7只;相应时间处死兔,取股动脉进行TUNEL染色检测细胞凋亡,免疫组织化学染色检测巨噬细胞含量。另外14只兔分为2组:对照组和SDT组,每组7只。治疗前及治疗1周后进行高频超声检测,治疗后1周处死兔,取股动脉,进行病理及免疫组织化学检测。

### 1.4 声动力疗法治疗过程

经兔耳缘静脉注射ALA(60 ng/g)后2 h,进行超声辐照。耳缘静脉注射戊巴比妥钠(30 ng/g)麻醉,去除毛发,标记股动脉走形,并涂抹超声耦合剂;超声探头置于30 cm去气泡水柱的上端,水柱下端通过耦合剂与兔股部充分接触;超声频率为1 MHz,占空比为10%,功率为0.15 mW/m<sup>2</sup>。

### 1.5 高频超声诊断

兔麻醉后固定,去除腿部毛发,进行高频超声检测;使用飞利浦IE33超声诊断仪及18 MHz高频超声探头,设定参数:彩色增益70%、二维增益55%、深度15 mm。在纵向多普勒界面中检测血管的直径狭窄率(percentage diameter stenosis, % DS),计算公式为:(1-管腔直径/血管直径)×100%。

### 1.6 病理及免疫组织化学检测

取材股动脉,分为两段,一段进行甲醛固定石蜡包埋,另一段使用OCT包埋,分别切片备用。行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色检测斑块及管腔面积;Masson三色法检测胶原;油红O及苏

丹IV染色检测脂质；免疫组织化学染色检测巨噬细胞(RAM-11, 1:1 500, Dako Diagnostics BV, 丹麦)、平滑肌细胞( $\alpha$ -actin, 1:2 000, Sigma-Aldrich, 美国)、增殖期细胞(PCNA, Abcam, 英国)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ , 1:500, Abcam, 英国)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ , 1:500, Abcam, 英国)；TUNEL染色试剂盒(In situ cell death detection kit, POD, Roche Molecular Biochemicals, 德国)检测细胞凋亡。

### 1.7 统计学分析

所有数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, Shapiro-Wilk 检验数据的正态分布；两组数据间的比较采用t检验(Student's t-test)。三组及以上之间的比较采用单因素方差分析(ANOVA)及SNK检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。统计学分析使用Statistical Analysis System软件(version 9.2, SAS in-

stitute, Cary, NC)进行。

## 2 结 果

### 2.1 ALA 在动脉粥样硬化斑块内的代谢与分布

荧光显微镜检查显示,静脉注射ALA后1 h,斑块冰冻切片中观察到明显的PpIX红色荧光,2 h红色荧光最多,3、4及6 h红色荧光逐渐减少(图1A)；荧光光谱仪检测显示,静脉注射ALA后1 h,斑块及血清中PpIX荧光强度明显增加,2 h达高峰后下降,给药后6 h, PpIX荧光强度明显降低(图1B)；巨噬细胞免疫荧光及油红O染色显示,PpIX表达阳性的区域为富含脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)免疫荧光阳性表达区域,表明ALA-PpIX选择性地聚集在As斑块的巨噬细胞中(图1C)。

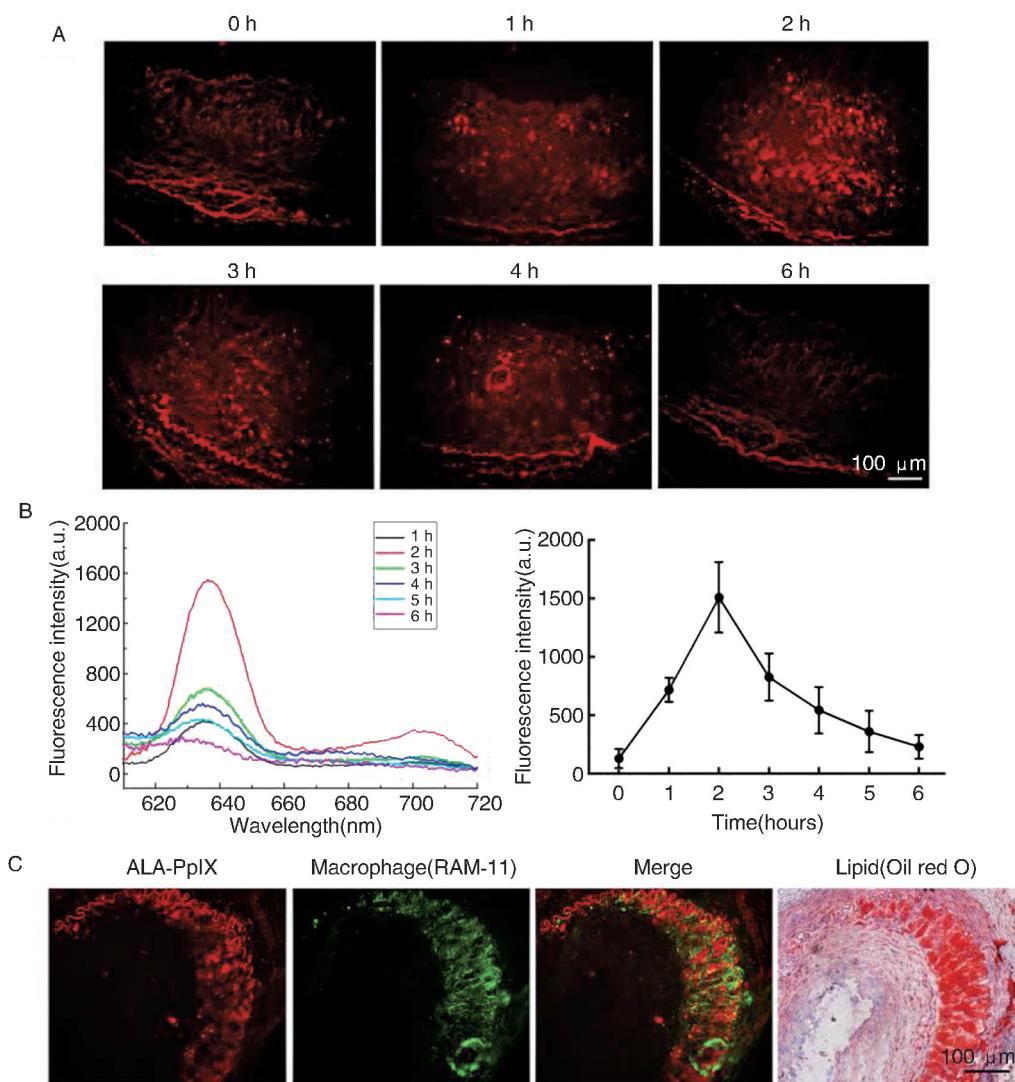


图1. ALA-PpIX在动脉粥样硬化斑块中的代谢及分布 A为荧光显微镜检测显示静脉注射ALA后2 h,斑块中的PpIX红色荧光最多;B为荧光光谱仪检测显示静脉注射ALA后2 h斑块中的PpIX荧光强度最高;C为免疫荧光及油红O染色显示ALA-PpIX分布在巨噬细胞及脂质阳性区域。

Figure 1. Metabolism and distribution of intraplaque ALA-PpIX

## 2.2 SDT 诱导斑块中巨噬细胞凋亡

TUNEL 染色显示,与对照组 ( $1.00 \pm 0.34$ ) 相比,SDT 后 6、12、24 及 72 h,斑块中凋亡细胞分别增加 3.1 倍 ( $4.10 \pm 0.57, P < 0.05$ )、3.8 倍 ( $4.83 \pm 0.70, P < 0.05$ )、7.5 倍 ( $8.49 \pm 1.54, P < 0.001$ ) 及 4.0 倍 ( $5.03 \pm 1.05, P < 0.05$ ) (图 2A)。免疫组织化学显示,与对照组相比,SDT 后 6 h 及 12 h,斑块中巨噬细胞含量无明显改变,24 h 及 72 h,斑块中巨噬细胞含量分别减少 45% [ $(16.74 \pm 2.74)\%$  比  $(21.11 \pm 1.01)\%, P < 0.05$ ] 及 67% [ $(6.95 \pm 1.64)\%$  比  $(21.11 \pm 1.01)\%, P < 0.01$ ] (图 2B)。

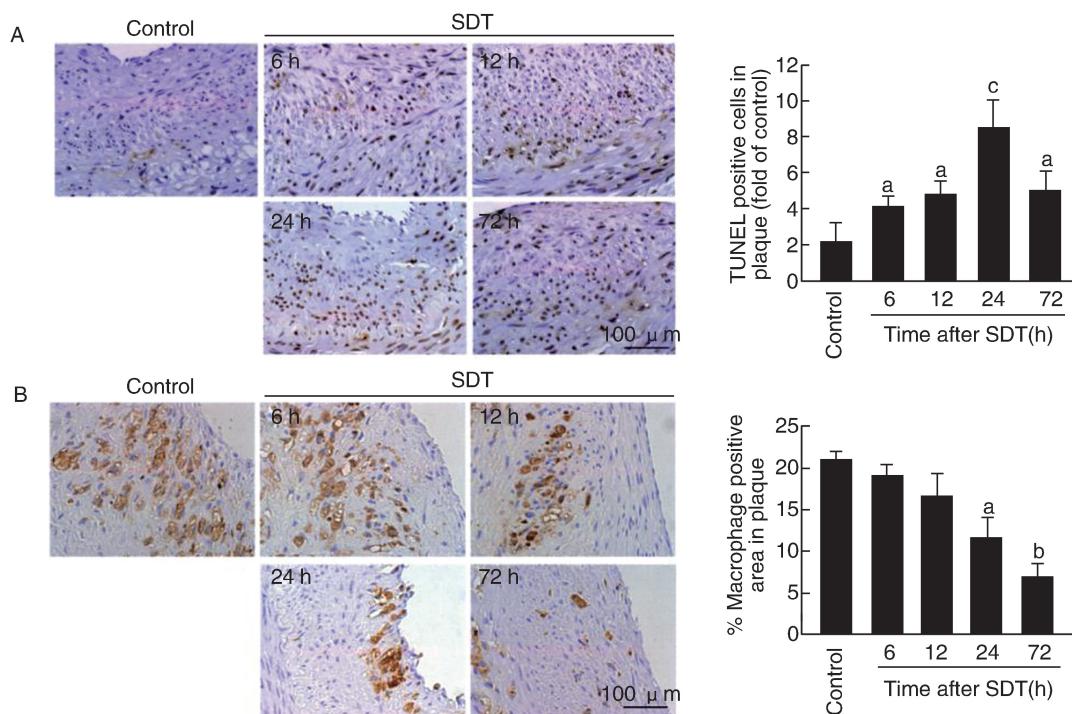


图 2. SDT 对动脉粥样硬化斑块中细胞凋亡的影响 A 为 TUNEL 染色显示 SDT 治疗后斑块中凋亡细胞;B 为免疫组织化学染色显示 SDT 治疗后斑块中的巨噬细胞。a 为  $P < 0.05$ ,b 为  $P < 0.01$ ,c 为  $P < 0.001$ ,与对照组比较。

Figure 2. The effect of SDT on apoptosis in intraplaque macrophage

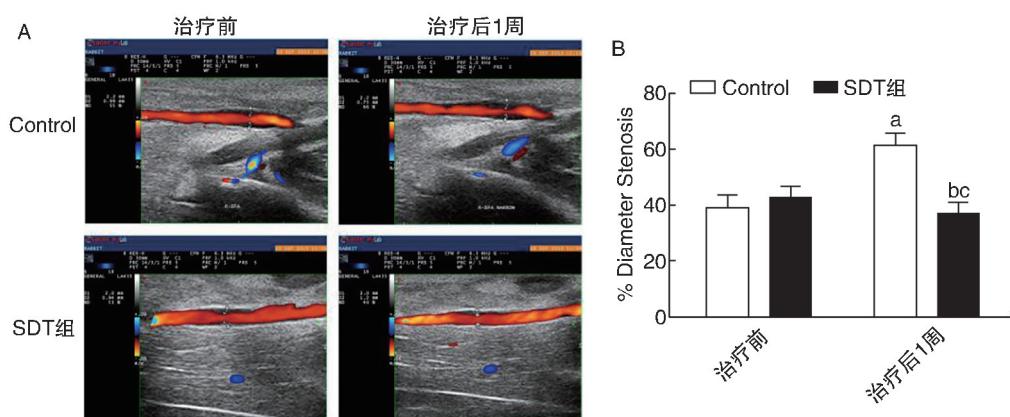


图 3. SDT 对动脉直径狭窄率的影响 A 为对照组和 SDT 组治疗前后的代表性高频超声图片;B 为高频超声检测对照组和 SDT 组治疗前后直径狭窄率。a 为  $P < 0.01$ ,与对照组治疗前比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 SDT 组治疗前比较;c 为  $P < 0.01$ ,与对照组治疗后 1 周比较。

Figure 3. The effect of SDT on percentage diameter stenosis

## 2.3 SDT 减小斑块大小

高频超声检测显示,SDT 组与对照组免股动脉基线水平(治疗前)的直径狭窄率无明显差异 [ $(42.91 \pm 3.47)\%$  比  $(38.86 \pm 4.46)\%, P > 0.05$ ];在对照组中,免股动脉直径狭窄率在 1 周时较基线水平增加 57% [ $(61.14 \pm 4.45)\%$  比  $(38.86 \pm 4.46)\%, P < 0.01$ ];而 SDT 组在治疗后 1 周直径狭窄率较基线水平减小 14% [ $(36.97 \pm 3.76)\%$  比  $(42.91 \pm 3.47)\%, P < 0.05$ ] (图 3A 和 3B);SDT 组 1 周时与对照组 1 周相比,直径狭窄率减少 40% [ $(36.97 \pm 3.76)\%$  比  $(61.14 \pm 4.45)\%, P < 0.01$ ]。

HE 染色显示,与对照组相比,SDT 组斑块面积减小 38% [(0.65±0.06) mm<sup>2</sup> 比 (1.05±0.07) mm<sup>2</sup>,  $P<0.001$ ],管腔面积增加 86% [(0.55±0.08) mm<sup>2</sup> 比 (0.30±0.04) mm<sup>2</sup>,  $P<0.05$ ](图 4A 和 4B)。

#### 2.4 SDT 改变斑块成分

免疫组织化学检测显示,与对照组相比,SDT 组脂质含量减少 64% [(9.76±1.78)% 比 (26.97±3.17)% ,  $P<0.001$ ],胶原含量增加 117% [(38.98±5.16)% 比 (17.95±1.04)% ,  $P<0.05$ ],巨噬细胞含

量减少 71% [(5.50±1.07)% 比 (20.49±1.46)% ,  $P<0.001$ ],平滑肌细胞在治疗后 1 周与对照组相比无明显差异 [(35.65±2.38)% 比 (40.79±1.50)% ,  $P>0.05$ ],PCNA 阳性表达细胞减少 76% [(8.71±1.88)% 比 (36.37±2.94)% ,  $P<0.001$ ],IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  分别减少 62% [(3.67±0.72)% 比 (9.57±1.58)% ,  $P<0.01$ ] 和 60% [(3.90±0.93)% 比 (9.74±1.24)% ,  $P<0.01$ ](图 5)。

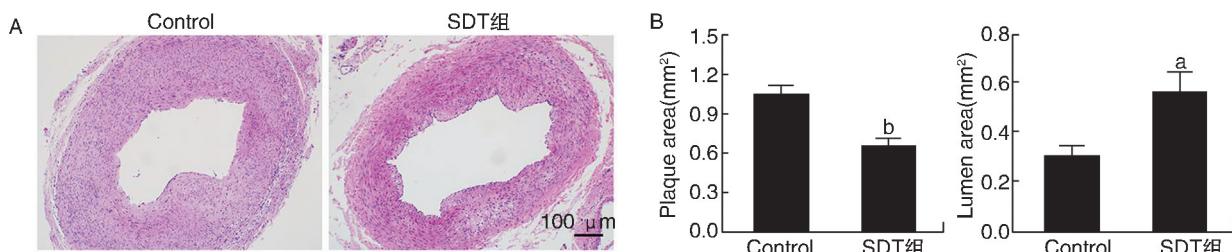


图 4. SDT 对动脉粥样硬化斑块及管腔的影响 A 为对照组和 SDT 组的代表性 HE 染色图片;B 为对照组和 SDT 组治疗后斑块面积及管腔面积。a 为  $P<0.05$ ,b 为  $P<0.001$ ,与对照组比较。

Figure 4. The effect of SDT on As plaque area and lumen area

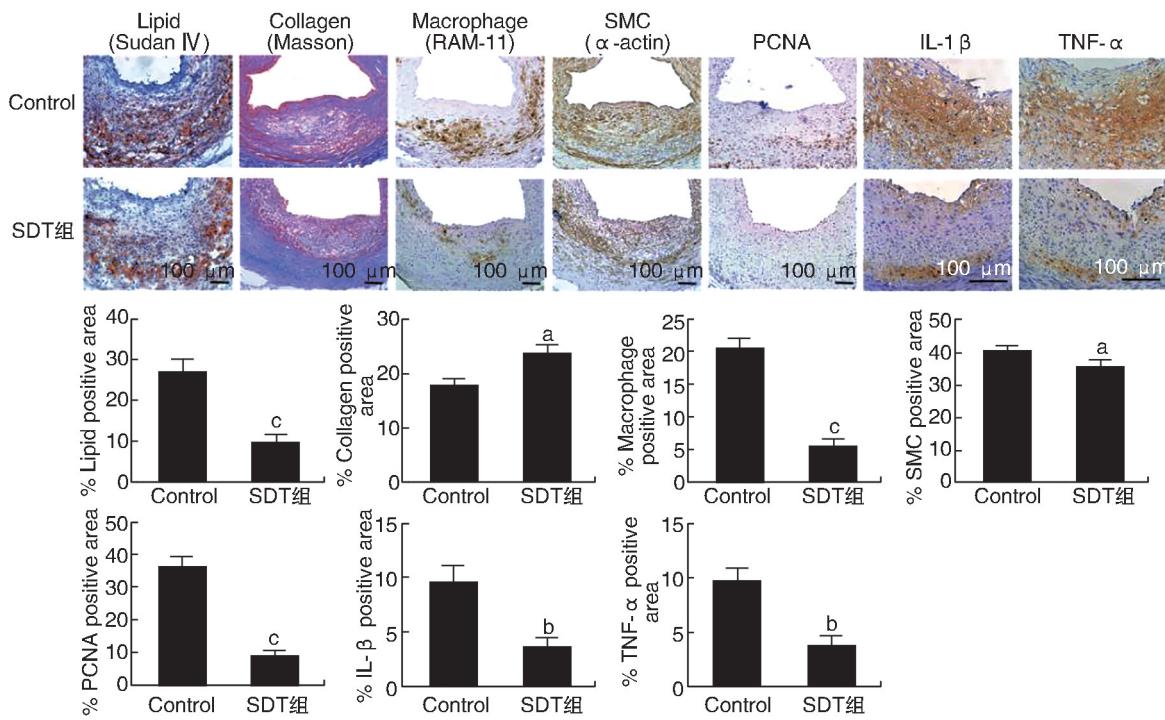


图 5. SDT 对动脉粥样硬化斑块成分的影响 a 为  $P<0.05$ ,b 为  $P<0.01$ ,c 为  $P<0.001$ ,与对照组比较。

Figure 5. The effect of SDT on As plaque components

### 3 讨 论

光动力治疗已被证实具有抑制斑块进展并促进其稳定的作用<sup>[11-12]</sup>。然而,由于光的穿透深度有

限,光纤需要放在动脉内表面或外表面进行治疗,限制了其临床应用。在声动力治疗中,得益于超声较强的组织穿透力,超声能量可通过皮肤表面激活深部组织的声敏剂<sup>[13]</sup>。前期已发表文章证实,SDT

能诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡<sup>[14]</sup>。在本研究中,我们证实 SDT 快速的抑制动脉粥样硬化斑块进展。与治疗前相比,SDT 后 1 周,高频超声检查显示动脉狭窄率明显降低。与之相符,病理结果显示 SDT 治疗组斑块面积明显小于对照组。

抑制动脉粥样硬化斑块进展是临床治疗动脉粥样硬化性疾病的理想目标。基于低密度脂蛋白的他汀类药物治疗已被证实具有逆转 As 的作用<sup>[15]</sup>。一些其他在动物实验上已证实具有逆转斑块作用的针对高密度脂蛋白、炎症及氧化应激的治疗药物,目前也正在进行临床试验以证实它们是否能够逆转斑块或改善心血管患者预后<sup>[16-17]</sup>。然而,这些药物治疗发挥作用较慢,至少需要数月才能达到治疗效果<sup>[18-20]</sup>。本研究中,SDT 治疗后 1 周即可显著促进 As 逆转。

巨噬细胞在 SDT 抑制动脉粥样硬化斑块进展中发挥关键作用。大量研究证实巨噬细胞在 As 发生及进展中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞促进 As 的形成,并释放大量炎症因子促进巨噬细胞募集及增殖导致其不断的聚集,使得脂质及游离胆固醇沉积促进斑块进展<sup>[22]</sup>。本研究中,SDT 治疗后 24 h,斑块中的巨噬细胞含量即有明显的降低并持续至治疗后 1 周。与之相符地,治疗后 1 周斑块中炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量明显降低。由于斑块中的巨噬细胞主要为富含脂质的泡沫细胞,因此它们的减少导致斑块中脂质含量降低使得斑块缩小。同时,治疗后斑块的基质由胶原及非增殖期的细胞所填充,使得斑块趋于稳定。

值得注意的是,血清胆固醇水平在对照组及 SDT 治疗组并无显著差异,且在动物处死时仍处于较高的水平(结果未提供)。这些结果表明,SDT 的治疗效果不依赖于胆固醇水平,且在较高胆固醇水平的情况下仍能显著减少斑块中的巨噬细胞。我们认为 SDT 通过诱导巨噬细胞凋亡促进斑块中巨噬细胞的清除。与坏死不同,炎症细胞凋亡被认为是免疫沉默死亡方式。动物研究已证实,一氧化氮、环己酰亚胺、 $\beta$ -羟- $\beta$ -甲戊二酸单酰辅酶 a 醛糖还原酶抑制剂及氯膦酸二钠等可通过选择性诱导巨噬细胞凋亡,清除斑块巨噬细胞<sup>[5]</sup>。本研究中,我们发现 ALA-Pp IX 主要聚集在斑块的巨噬细胞中,这可能是由于巨噬细胞能经清道夫受体吞噬 ALA<sup>[23]</sup>,但同时又缺乏将 Pp IX 转化为血红素的亚铁螯合酶<sup>[10]</sup>,所以导致 Pp IX 在巨噬细胞中蓄积。

基于以上动物研究结果,SDT 可能是临床逆转 As 的潜在新方法。另外,SDT 能在 1 周就能明显的

减小斑块中巨噬细胞及炎症因子的作用,因此具有在急性血管事件发生时快速稳定斑块的潜力。一些临床治疗策略,如支架植入、动脉内膜切除术及冠状动脉搭桥术,并不适合于长病变或多发病变的治疗<sup>[24-25]</sup>。而由于超声在体表易于移动,因此 SDT 具有治疗这些复杂病变的潜力。SDT 是一种无创治疗手段,从安全性角度来说,SDT 避免了侵入治疗方法常见的并发症,如手术创伤、延迟愈合及再内皮化受损。超声与声敏剂发挥作用只在辐照的局部,因此 SDT 不会有潜在的全身不良反应。这对于那些不能耐受全身强化治疗的老年及体弱患者尤为重要。SDT 发挥抗 As 作用是通过其特有的细胞毒性作用,因此 SDT 能与其他抗 As 治疗方法联合应用。

本研究仍有不足之处。兔模型中的 As 病变与人的病变有较大的差别,且球囊损伤加高脂喂养造成的兔动脉粥样硬化斑块中含有大量泡沫细胞及胶原,更像是 As 早期病变,需要通过增加高脂喂养时间或使用载脂蛋白 E 基因敲除小鼠建立进展期斑块模型进行进一步研究;同时需要对长期的疗效及安全性进行研究;此外,SDT 对人的 As 是否同样有效还需要进一步证实。

综上所述,SDT 能诱导巨噬细胞凋亡,减少巨噬细胞、脂质与炎症因子的含量,从而快速抑制动脉粥样硬化斑块进展。这一无创治疗方法可能成为临床治疗 As 复杂病变及急性血管事件的新手段。

#### [参考文献]

- [1] Williams KJ, Feig JE, Fisher EA. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(2): 91-102.
- [2] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 535-546.
- [3] Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis [J]. N Engl J Med, 2016, 374(11): 1021-1031.
- [4] 廖思聪, 于杨, 王大新, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞介导胞葬作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(2): 201-206.
- [5] Martinet W, Verheyen S, De Meyer GR. Selective depletion of macrophages in atherosclerotic plaques via macrophage-specific initiation of cell death [J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(2): 69-75.

- [6] Rosenthal I, Sostaric JZ, Riesz P. Sonodynamic therapy--a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound [J]. *Ultras Son Sonochem*, 2004, 11(6): 349-363.
- [7] Gao Q, Wang F, Guo S, et al. Sonodynamic effect of an anti-inflammatory agent--emodin on macrophages [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(9): 1478-1485.
- [8] Cheng J, Sun X, Guo S, et al. Effects of 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy on macrophages [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 669-676.
- [9] Li Z, Sun X, Guo S, et al. Rapid stabilisation of atherosclerotic plaque with 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4): 793-803.
- [10] Krammer B, Plaetzer K. ALA and its clinical impact, from bench to bedside [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2008, 7(3): 283-299.
- [11] Peng C, Li Y, Liang H, et al. Detection and photodynamic therapy of inflamed atherosclerotic plaques in the carotid artery of rabbits [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2011, 102(1): 26-31.
- [12] Waksman R, McEwan PE, Moore TI, et al. Photopoint photodynamic therapy promotes stabilization of atherosclerotic plaques and inhibits plaque progression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(12): 1024-1032.
- [13] Trendowski M. The promise of sonodynamic therapy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 143-160.
- [14] 王巍, 程佳丽, 孙鑫, 等. 5-氨基酮戊酸介导的声动力疗法诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 339-344.
- [15] Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force [J]. *JAMA*, 2016, 316(19): 2008-2024.
- [16] Shapiro MD, Fazio S. From lipids to inflammation: new approaches to reducing atherosclerotic risk [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 732-749.
- [17] Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(38): 3499-3507.
- [18] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-1565.
- [19] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2078-2087.
- [20] Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) [J]. *Circ J*, 2009, 73(11): 2110-2117.
- [21] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.
- [22] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [23] de Vries HE, Moor AC, Dubbelman TM, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a delivery system for photosensitizers: implications for photodynamic therapy of atherosclerosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 528-534.
- [24] Kwok CS, Hulme W, Olier I, et al. Review of early hospitalisation after percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227(1): 370-377.
- [25] Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, et al. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of medicare patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(10): 903-917.

(此文编辑 许雪梅)