

[文章编号] 1007-3949(2021)29-07-0579-06

· 实验研究 ·

## 新型小鼠动脉粥样硬化消退模型的构建

吴凡<sup>1</sup>, 盛玉兰<sup>2</sup>, 梁羽<sup>3</sup>, 唐朝君<sup>2,4,5</sup>

(1. 苏州大学医学部剑桥-苏大基因组资源中心, 2. 苏州大学唐仲英血液学研究中心, 3. 苏州大学卫生与环境技术研究所, 4. 苏州市血栓与血管生物学重点实验室, 5. 江苏省血液学协同创新中心, 江苏省苏州市 215123)

[关键词] 动脉粥样硬化消退; 血液扰动流; 动物模型; 部分颈动脉结扎

[摘要] 目的 动脉粥样硬化通常被认为是一种不断发展的病变, 但斑块的消退提示动脉粥样硬化病变存在逆转的可能, 因此建立一种高效且操作方便的小鼠动脉粥样硬化斑块消退模型对于阐明斑块消退的机制具有重要意义。方法 在 ApoE<sup>-/-</sup>模型鼠中, 首先进行三种类型的颈动脉结扎, 诱导不同类型的血流形成颈动脉斑块。为了建立斑块消退模型, 利用活结部分结扎小鼠左颈动脉分支造成扰动流, 高脂饮食喂食 2 周诱导斑块形成后, 打开活结, 并恢复正常饮食。颈动脉血流超声检测追踪由结扎或斑块引起的血流变化; 苏丹 IV 染色评估动脉粥样硬化病变区域; 免疫荧光染色评估巨噬细胞浸润情况。结果 颈动脉部分结扎高脂饮食喂养 2 周后, 扰动流模型诱导的动脉粥样硬化斑块面积最大。造模小鼠打开活结 2 周后, 颈动脉血流恢复接近正常值; 且可显著减少动脉粥样硬化斑块大小, 同时斑块中巨噬细胞含量和血管腔内斑块面积也明显减少。结论 基于颈动脉结扎手术的新型小鼠动脉粥样硬化消退模型成功建立, 利用该模型将帮助理解动脉粥样硬化消退的潜在机制。

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

### The establishment of a novel model of atherosclerosis regression in ApoE<sup>-/-</sup> mice

WU Fan<sup>1</sup>, SHENG Yulan<sup>2</sup>, LIANG Yu<sup>3</sup>, TANG Chaojun<sup>2,4,5</sup>

(1. CAM-SU Genomic Resource Center, 2. Cyrus Tang Hematology Center, 3. Sanitation & Environment Technology Institute, 4. Suzhou Key Laboratory of Thrombosis and Vascular Biology, 5. Collaborative Innovation Center of Hematology of Jiangsu Province, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis regression; disturbed blood flow; animal model; partial carotid ligation

[ABSTRACT] Aim Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, but the regression of plaques suggests the possibility of reversal of atherosclerotic disease. Thus, the establishment of a model of atherosclerosis regression in mice is of great significance for elucidating the mechanism of plaque regression. Methods In ApoE<sup>-/-</sup> mice, three types of carotid ligation were performed to induce different types of blood flow. To establish the regression model, partial carotid ligation with a slipknot was firstly used to induce disturbed flow. After feeding on a high-fat diet for 2 weeks, the slipknot was removed, and followed by a chow diet for two weeks. The ultrasonic testing was performed to monitor the blood flow in real time caused after ligation or plaque formation; Sudan IV staining was used to assess atherosclerotic lesions; immunofluorescence staining with anti MOMA2 was applied to examine monocyte-macrophage infiltration. Results Three types of ligation induced different types of blood flow. The disturbed flow induced the largest atherosclerotic plaque area in ApoE<sup>-/-</sup> mice. After restore of blood flow combined with chow diet, atherosclerotic plaques can be significantly reduced and reversed, and the macrophage infiltration also significantly decreased. Conclusion A novel atherosclerosis regression model in mice based on carotid ligation surgery was successfully constructed, which will help to understand the underlying mechanism of atherosclerosis regression.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种好发于大、中等动脉以脂质蓄积和炎症为特征的血管壁

慢性病变, 其病变过程包括血管炎症、内皮损伤、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)表

[收稿日期] 2020-06-28

[修回日期] 2020-09-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670134); 江苏省自然科学基金项目(SBK2020021780)

[作者简介] 吴凡, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 wufan9547@163.com。通信作者唐朝君, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为血管疾病机制研究与转化, E-mail 为 zjtang@suda.edu.cn。

型转化和迁移增殖、泡沫细胞形成、细胞死亡、脂质和胆固醇蓄积以及血栓形成等<sup>[1]</sup>。临幊上通常利用各种抗动脉粥样硬化药物抑制斑块进展,但是很少有药物表现出显著诱导斑块消退的作用。据报道某些新一代他汀类药物可减少啮齿类动物的颈动脉斑块大小,但在人体中促成斑块减小的有效剂量限制了其临床应用<sup>[2-5]</sup>。尽管到目前为止进展有限,但人们仍在努力寻找可以逆转动脉粥样硬化病变的新型药物<sup>[2,6]</sup>。

先前的研究表明,巨噬细胞和单核细胞浸润至动脉内皮下在动脉粥样硬化的发病机制和进程中起着至关重要的作用<sup>[7]</sup>。已知高脂血症和扰动流会促进白细胞向病灶处募集和迁移,从而导致内皮炎症促进动脉粥样硬化斑块发生<sup>[8]</sup>。相关遗传模型的建立如载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 和低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因敲除小鼠揭示了该过程的机制,这为开发抗动脉粥样硬化药物提供了有价值的工具<sup>[9-12]</sup>。但目前已报道的斑块消退动物模型较少,Reis 等<sup>[9]</sup>利用 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉段移植模型来研究动脉粥样硬化病变的消退。另有报道利用遗传手段构建了用于斑块消退的模型,一种可逆转的高脂血症小鼠品系 (LDLR<sup>-/-</sup> ApoB100/100Mtpfl/flMx1Cre<sup>+/+</sup>),可通过失活微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 抑制小鼠高胆固醇血症的发生<sup>[13]</sup>。此外,给 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠注射 ApoA1<sup>[14]</sup> 或 miR-33 抗体<sup>[15-16]</sup>,可以迅速降低小鼠血液胆固醇水平。总之,这三个动脉粥样硬化斑块消退模型都是基于降低低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平的。

与胆固醇相似,大量研究表明血液扰动流 (disturbed flow, Db-flow) 在动脉粥样硬化中具有促斑块形成的作用,而稳定的层流可保护前期内皮免受动脉粥样硬化刺激。尽管如此,层流对动脉粥样硬化消退的贡献仍有待阐明。为了确定层流是否可以调节动脉粥样硬化斑块的消退,本研究根据 Nam 等<sup>[17]</sup> 先前报道的小鼠部分颈动脉结扎 (partial carotid ligation, PCL) 模型提出了一种手术诱导的小鼠颈动脉斑块消退模型。该模型利用 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 PCL 手术后高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导斑块形成,通过开结恢复颈动脉血流同时停止 HFD 而促使斑块消退。该斑块消退模型具备操作简易和观察期短的特点,有望成为未来心血管研究的有用工具。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

野生型 C57BL/6J 小鼠和 ApoE<sup>-/-</sup> (C57BL/6J 背景) 小鼠购自南京大学模式动物研究中心。动脉粥样硬化消退模型中,小鼠喂食正常的食物 8 周成年后进行颈动脉结扎手术,之后改用含 0.15% 胆固醇和 21% 脂肪的高脂饮食喂养。将所有动物饲养在 SPF 级动物房条件下,保持恒温 24 °C, 湿度 40% ~ 70% 和光照周期为 12/12 h 的昼夜节律,并自由获取食物和水。苏州大学动物实验许可证为 SYXK(苏)2017-0043,所有实验操作符合苏州大学动物使用指南。

### 1.2 颈动脉结扎模型构建

气体麻醉系统麻醉小鼠,剪开小鼠颈部皮肤暴露颈动脉,利用 10-0 规格医用结扎线进行颈动脉分支结扎手术。颈动脉结扎小鼠颈外动脉 (external carotid artery, ECA) 和甲状腺上动脉 (superior thyroid artery, STA) 两个分支构建缓速流模型 (decreased flow, De-flow) (图 1A)。扰动流模型 (disturbed flow, Db-flow) 参照 Nam 等<sup>[17]</sup> 所述,结扎小鼠左颈动脉 (left carotid artery, LCA) 的颈外动脉、颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 和枕动脉 (occipital artery, OA),而保留甲状腺上动脉完整 (图 1B)。通过结扎颈动脉中的所有分支建立全扎模型 (blocked flow, Bl-flow) 模型 (图 1C)。右颈动脉 (right carotid artery, RCA) 作为假手术对照。进行颈动脉超声检查以检测是否成功构建模型,结束后将小鼠置于加热垫苏醒。

### 1.3 En-face 染色

采用 0.1% 苏丹 IV (S4261, Sigma-Aldrich) 染液对颈动脉的动脉粥样硬化斑块进行染色。颈动脉固定后,70% 乙醇中浸泡 2 min 后放入 0.1% 苏丹 IV 中染色 30 min 或过夜,用 80% 乙醇洗涤 1 min。然后将样品浸于 PBS 中,沿中线纵向切开,展平后用毛细针固定在黑石蜡盘中,体视显微镜 (Olympus SZX16) 进行图像采集。

### 1.4 免疫荧光染色及定量分析

组织固定后蔗糖脱水,OCT 包埋及冰冻切片。使用大鼠抗小鼠 MOMA-2 (anti-monocyte/macrophage, MOMA-2) 抗体 (ab33451, Abcam) 鉴别单核/巨噬细胞,DAPI (C1002, Beyotime) 定位细胞核。荧光偶联的山羊抗大鼠二抗 (ab150167, Abcam) 染色单核/巨噬细胞。使用激光共聚焦显微镜拍照,通过 FV10-

ASW 软件进行图像分析。根据荧光染色切片结果, 血管斑块横截面积占比(%) = 1 - (血管残余内腔面积/内弹力板管腔面积)。

### 1.5 统计学分析

所有数据均至少有 3 次以上重复, 每组数据均至少有 3 个样本。数据统计以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组数据之间比较用 Students' *t* 检验进行分析, 多组数据分析使用单因素方差分析, 数据用 GraphPad Prism 软件进行统计, 当  $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 颈动脉结扎方式的改变造成不同的血流动力学改变

血流动力学影响动脉粥样硬化的发生发展过

程, 2009 年 Nam 等<sup>[17]</sup>成功利用部分颈动脉结扎 (PCL) 手术构建了扰动流诱导的动脉粥样硬化小鼠模型, 但改变结扎方式造成的血流动力学改变和动脉粥样硬化斑块形成还不清楚。首先, 结扎左颈动脉的两个分支导致血流减少构建缓速流模型 (De-flow), 超声血流频谱显示与假手术组右颈动脉血流无差异, 2 周后血流减缓但相较于右颈动脉血流流速无明显差异(图 1A)。结扎左颈动脉的三个分支导致血流紊乱构建扰动流模型 (Db-flow), 恢复 2 周后左颈动脉血流频谱呈多峰形态, 收缩期迅速达高峰, 上升陡直, 舒张期下降亦快, 相比右颈动脉血流明显减缓并且出现逆向流, 相较于右颈动脉血流减少 67.5% (图 1B)。全扎模型 (Bl-flow) 结扎左颈动脉全部分支, 血流超声波形呈平直单峰型, 峰值低, 频带窄, 相较于右颈动脉血流减少 72.2% (图 1C)。

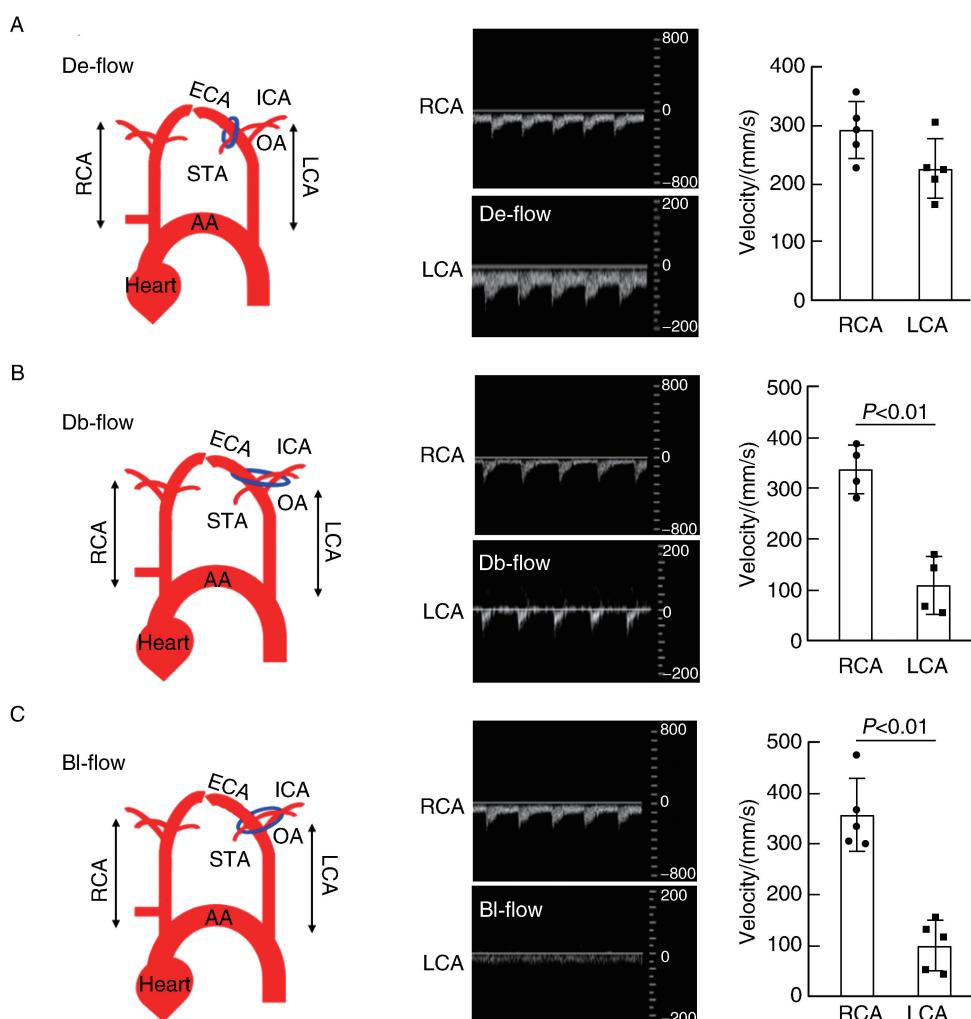


图 1. PCL 引起的不同血流类型导致血流速度下降 ( $n \geq 4$ )

A 为缓速流模型 (De-flow) 和对应的血流超声图像及统计数据; B 为扰动流模型 (Db-flow) 和对应的血流超声图像及统计数据; C 为全扎模型 (Bl-flow) 和对应的血流超声图像及统计数据。

Figure 1. PCL induced the decline of velocity of blood flow ( $n \geq 4$ )

## 2.2 扰动流模型促进 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠颈动脉斑块形成

为进一步探究血流变化对高脂饮食喂养小鼠斑块形成的影响,三种血流模型在手术后进行高脂饮食喂养2周,所有小鼠安乐死并分离出颈动脉。苏丹IV染色可见所有小鼠均形成颈动脉粥样斑块;

定量结果表明 Db-flow 组斑块面积较其他两组更大,Db-flow 组斑块面积较 De-flow 组增加 65%,与 Bl-flow 组相比增加 88% (图 2)。结果表明低速且振荡的扰动流可加重  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠高脂饮食诱导的斑块形成。

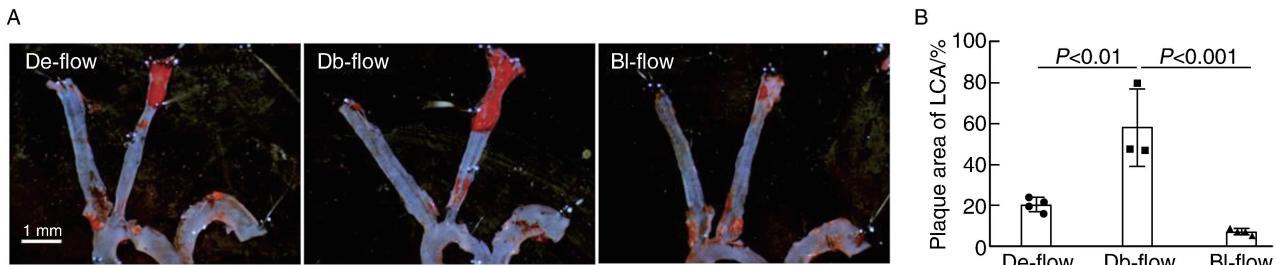


图 2. Db-flow 诱导  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠形成的斑块面积最大 ( $n \geq 3$ )

A 为苏丹IV染色观察  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠颈动脉的腔内动脉粥样硬化斑块;

B 为三种模型小鼠染色斑块面积占左颈动脉总面积大小的统计图。

Figure 2. Db-flow induced the largest plaque size in  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice ( $n \geq 3$ )

## 2.3 基于扰动流模型的动脉粥样硬化消退模型建立

小鼠动脉粥样硬化消退模型设计如图 3A 所示,对照组喂食高脂饲料 4 周,斑块消退组在 Db-flow 手术 2 周后喂食高脂饲料 2 周,之后释放左颈动脉的活结以恢复颈动脉血流,转为正常饲料喂

养。高分辨率小动物超声监测部分颈动脉结扎手术前后的血流(红色曲线表示 PCL 之后和活结释放之前的血流速度,蓝色曲线表示活结释放后的流速),结果显示解除部分颈动脉结扎 (release partial carotid ligation, rPCL) 后颈动脉血液流速增加,2 周后血流速度恢复至原始流速的 66% (图 3B)。

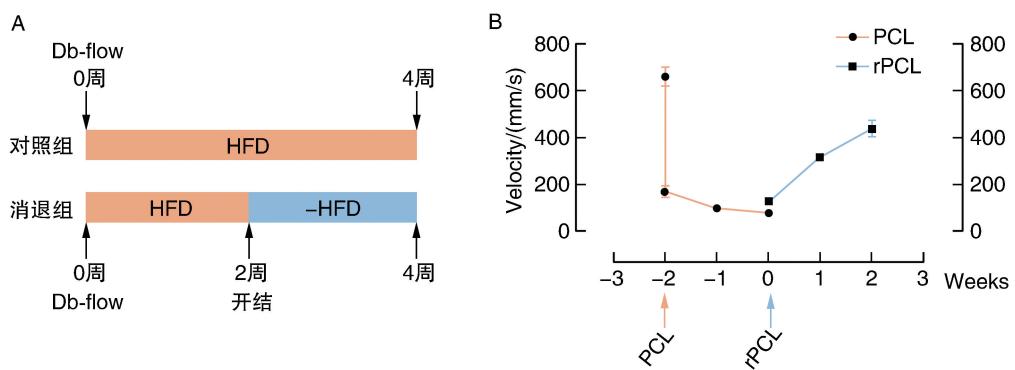


图 3. 动脉粥样硬化消退模型的构建 ( $n \geq 8$ )

A 为小鼠斑块消退模型的示意图,对照组为小鼠部分颈动脉结扎后高脂饮食喂养 4 周,消退组为在部分颈动脉结扎手术后高脂饮食喂养 2 周后解除结扎即 rPCL,之后采用正常饮食喂养 2 周。

B 为活结释放后,利用高分辨率小动物超声仪记录颈动脉血流速度。

Figure 3. The construction of a model of atherosclerosis regression ( $n \geq 8$ )

## 2.4 消退模型小鼠颈动脉斑块形成减少

为检测血流恢复是否促成斑块消退,将  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠分为三组:PCL 2 周组、PCL 4 周组和 rPCL 组。苏丹IV染色结果显示 rPCL 组的斑块大小与 PCL 后喂食高脂饮食 4 周组小鼠相比明显减少 23%,而与

PCL 后喂食高脂饮食 2 周组小鼠斑块总面积差异无显著性(图 4A 和 4B)。进而通过免疫荧光染色检测了颈动脉管腔内斑块区域的横截面积,结果发现与 PCL 2 周组和 PCL 4 周组相比,rPCL 组血管腔内斑块面积分别减少 26% 和 33% (图 4C 和图 4D)。

单核/巨噬细胞的积累对动脉粥样硬化斑块的进展至关重要。进一步通过单核/巨噬细胞抗体 MOMA-2 对 LCA 斑块进行染色以定量巨噬细胞,结果显示,与 PCL 2 周组和 PCL4 周组相比, rPCL 组中观

察到 MOMA-2<sup>+</sup> 单核/巨噬细胞显著下降(图 4C 和图 4E)。斑块巨噬细胞含量和斑块横截面积下降表明血流和饮食的恢复促进了动脉粥样硬化斑块的消退。

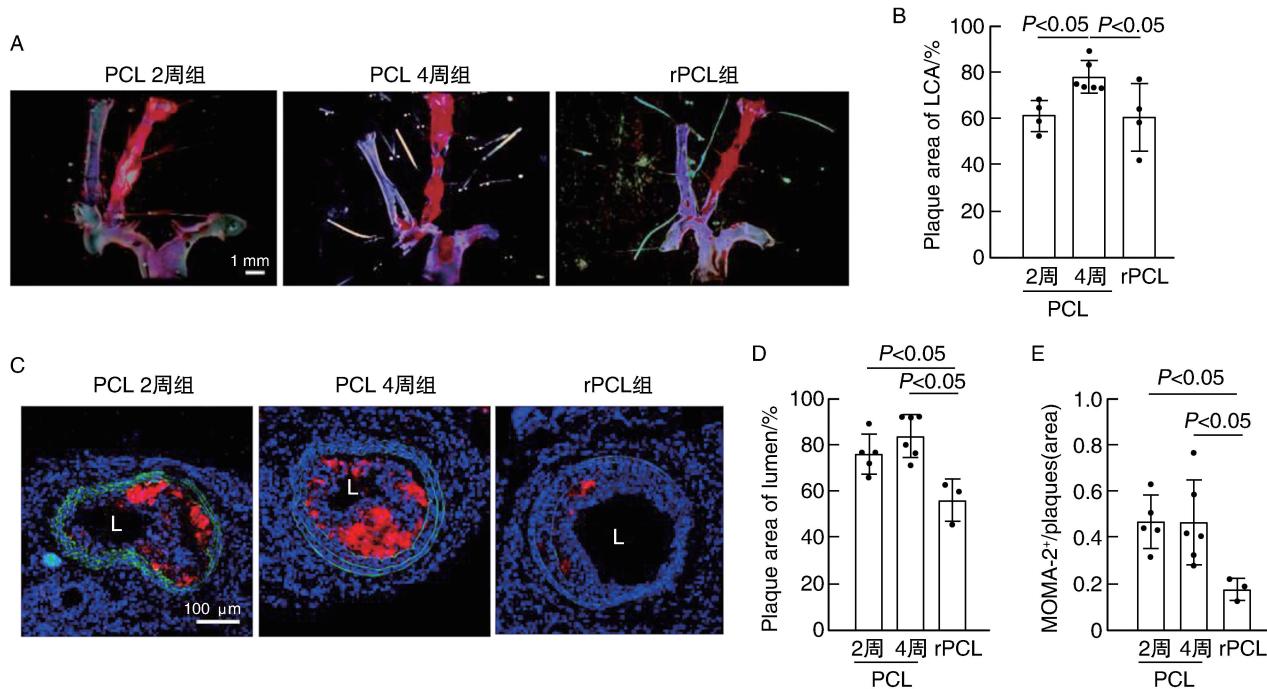


图 4.  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠的血流和饮食恢复减少动脉粥样硬化斑块形成

A 为 PCL 手术结合高脂喂食 2 周、4 周和 rPCL 组小鼠的颈动脉斑块苏丹 IV 染色。B 为 LCA 中的斑块占

LCA 总面积的占比统计图( $n \geq 4$ )。C 为左颈动脉腔内斑块 MOMA-2 染色(红色);L 为管腔。

D 为 3~6 个切片样品定量斑块面积相对于管腔面积的占比( $n \geq 3$ )。

E 为 3~6 个切片样品定量 MOMA-2 荧光面积相对于斑块总面积占比( $n \geq 3$ )。

Figure 4. Restore of blood flow and diet decreased the atherosclerotic plaque formation

### 3 讨 论

高脂血症是引起动脉粥样硬化斑块发生发展的必要因素<sup>[18]</sup>。当血浆 LDLC 浓度降低, HDL 胆固醇逆向转运功能增强时, 动脉粥样硬化斑块消退效果最佳。降脂治疗也是目前临床治疗消退斑块努力的方向<sup>[19]</sup>。为探索动脉粥样硬化的发生发展机制, 广泛应用的动物模型包括 ApoE 和 LDLR 基因敲除小鼠具有非常重要的作用<sup>[2]</sup>。然而, 关于斑块消退的研究遇到了相当大的阻力, 现有的斑块消退动物模型难以得到广泛应用。因此, 仍然需要更多可以应用于研究动脉粥样硬化消退的新方法和模型。在我们的研究中, 基于  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠的动脉粥样硬化消退模型利用部分颈动脉结扎手术在短期诱导动脉粥样硬化斑块, 恢复血流和正常饮食后即可促进动脉粥样硬化斑块消退。2018 年 Mueller 等<sup>[20]</sup>报

道低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 敲除能够加速动脉粥样硬化斑块消退。因此, 利用本研究的斑块消退模型结合降脂或者 LRP1 阻断抗体结合或能在促进动脉粥样硬化斑块消退方面取得更显著的效果。此外, 在将来的研究中, 如何在同一实验动物个体内实现实时精确定量追踪斑块的消退也是该领域需要重点攻克的难点。

除了已知的动脉粥样硬化的危险因素(包括高脂血症、高血压或糖尿病)导致内皮功能障碍以外<sup>[21-23]</sup>, 血液扰动流也被认为是诱导动脉粥样硬化斑块发生的重要因素。已知血液扰动流主要存在于血管弯曲和分岔处, 血液剪切应力较低且紊乱, 抑制内皮细胞一氧化氮合酶产生, 上调内皮炎症因子表达, 促进动脉粥样硬化的发生。相反, 稳定的层流起到动脉粥样硬化保护作用<sup>[8,24]</sup>, 因此剪切应

力在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用。本研究对比不同血流速度变化对动脉粥样硬化斑块形成的影响,与之一致的是,发现只有血流低速且振荡才能导致更加严重的动脉粥样硬化病变,而层流则发挥保护血管功能的作用。鉴于此,PCL模型经过改进后成功构建颈动脉斑块消退小鼠模型。与已有研究报道的消退模型相比,该模型技术要求更低,更重要的是该模型可以使动脉粥样硬化斑块在1个月内开始消退,为研究动脉粥样硬化消退的机制和介入研究提供了有效的途径。基于PCL的动脉粥样硬化消退模型可应用于研究基因敲除或转基因小鼠研究疾病进展与机制。通过与最先进的彩色多普勒超声结合,该模型有望增进对动脉粥样硬化中血流动力学调节作用的理解,参与相关药物的研发与创新。该模型导致斑块消退的机制如何,是否与血管细胞和血液细胞的炎性反应相关,需要进一步的实验探讨。

综上,本研究中紊乱的血液扰流动在动脉粥样硬化斑块的发生和进展中起着至关重要的作用。因此,本研究建立了一种基于扰流动诱发动脉粥样硬化的新型消退模型。该模型具有更低的介入性和较低的技术要求,并且可以短期内促进动脉粥样硬化斑块消退,将为动脉粥样硬化的机制研究提供新的手段。

#### [参考文献]

- [1] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 645-654.
- [2] STEIN Y, STEIN O. Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fide regression of atherosclerotic lesions? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(2): 183-188.
- [3] NOYES A M, THOMPSON P D. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression [J]. Atherosclerosis, 2014, 234 (1): 75-84.
- [4] PROGRESSION E R, Regression of atherosclerotic plaques. New results based on intracoronary ultrasound[J]. Herz, 2015, 40(6): 855-862.
- [5] KOSKINAS K C, WINDECKER S, RÄBER L. Regression of coronary atherosclerosis: current evidence and future perspectives [J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26(2): 150-161.
- [6] SCHELL W D, MYERS J N. Regression of atherosclerosis: a review [J]. Prog Cardiovasc Dis, 1997, 39(5): 483-496.
- [7] FISHER E A. Regression of atherosclerosis: the journey from the liver to the plaque and back [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(2): 226-235.
- [8] LEHOUX S, JONES E A. Shear stress, arterial identity and atherosclerosis [J]. Thromb Haemost, 2016, 115(3): 467-473.
- [9] REIS E D, LI J, FAYAD Z A, et al. Dramatic remodeling of advanced atherosclerotic plaques of the apolipoprotein E-deficient mouse in a novel transplantation model[J]. J Vasc Surg, 2001, 34(3): 541-547.
- [10] LIODRA J, ANGELI V, LIU J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(32): 11779-11784.
- [11] TROGAN E, FAYAD Z A, ITSKOVICH V V, et al. Serial studies of mouse atherosclerosis by in vivo magnetic resonance imaging detect lesion regression after correction of dyslipidemia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(9): 1714-1719.
- [12] TROGAN E, FEIG J E, DOGAN S, et al. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(10): 3781-3786.
- [13] WETTERAU J R, AGGERBECK L P, BOUMA M E, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia [J]. Science, 1992, 258(584): 999-1001.
- [14] HEWING B, PARATHATH S, BARRETT T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein A-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 779-789.
- [15] RAYNER K J, SHEEDY F J, ESAU C C, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis [J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2921-2931.
- [16] DISTEL E, BARRETT T J, CHUNG K, et al. miR33 inhibition overcomes deleterious effects of diabetes mellitus on atherosclerosis plaque regression in mice [J]. Circ Res, 2014, 115(9): 759-769.
- [17] NAM D, NI C W, REZVAN A, et al. Partial carotid ligation is a model of acutely induced disturbed flow, leading to rapid endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(4): H1535-H1543.
- [18] JI K T, QIAN L, NAN J L, et al. Ox-LDL induces dysfunction of endothelial progenitor cells via activation of NF-κB [J]. Biomed Res Int, 2015: 175291.
- [19] 杜瑞雪, 叶平. 调脂治疗消退动脉粥样硬化斑块: 从实验走向临床 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(6): 498-500.
- [20] MUELLER P A, ZHU L, TAVORI H, et al. Deletion of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) accelerates atherosclerosis regression and increases C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) expression in plaque macrophages [J]. Circulation, 2018, 138(17): 1850-1863.
- [21] GIMBRONE M J, NAGEL T, TOPPER J N. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology [J]. J Clin Invest, 1997, 100(11 Suppl): S61-S65.
- [22] TRAUB O, BERK B C. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(5): 677-685.
- [23] CAI H, HARRISON D G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [J]. Circ Res, 2000, 87(10): 840-844.
- [24] 马燕山, 高洁, 谢英花, 等. 管壁切应力在冠状动脉粥样硬化中的重要作用: 狹窄冠状动脉的有限元研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(8): 831-835.

(此文编辑 许雪梅)