

黄连提取物对动脉硬化小鼠斑块胶原类型及 MMP-9/TIMP-1 比值的影响 *

周明学¹ 徐 浩^{2△} 王绿娅³ 刘卫红¹ 潘 琳⁴

(1 首都医科大学附属北京中医医院 北京市中医研究所 北京 100010 2 中国中医科学院西苑医院 北京 100091 ;

3 首都医科大学附属安贞医院心肺血管疾病研究所 北京 100029 4 中日友好医院临床研究所中心实验室 北京 100029)

摘要 目的 探讨黄连提取物对高脂喂养 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 AS 斑块内胶原类型及基质金属蛋白酶 -9(MMP-9)与基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)比值的影响,探讨黄连提取物稳定斑块的可能作用机制。方法 33 只 6-8 周龄的 ApoE 基因敲除小鼠予高脂喂养 13 周后,待其形成成熟的 AS 斑块后,随机分为 3 组:模型组、黄连提取物组、辛伐他汀组(阳性对照组),每组 11 只。继续高脂喂养,并按体重比折算给予小鼠临床推荐剂量的相应药物治疗 13 周,处死动物,每只小鼠取主动脉根部的 4 个切面,行天狼猩红染色,检测各组小鼠主动脉斑块内 I、III 型胶原含量,以及斑块内 MMP-9 和 TIMP-1 的表达,计算 MMP-9/TIMP-1 比值。结果 给药 13 周后,图像分析结果显示,黄连提取物组小鼠主动脉斑块内 I 型胶原含量与模型组比较有所增加,但无显著差异($P > 0.05$),辛伐他汀组和黄连提取物组小鼠主动脉斑块内 I 型胶原含量与模型组比较显著降低($P < 0.01$)。I/III 型胶原比值,两给药组与模型组比较均显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,黄连提取物和辛伐他汀组小鼠主动脉斑块内 MMP-9 的阳性表达均明显减少($P < 0.01$),黄连提取物组主动脉斑块内 TIMP-1 的阳性表达与模型组相比明显增加($P < 0.01$),辛伐他汀组 TIMP-1 表达有所增加,但无统计学差异($P > 0.05$),两给药组之间比较无显著差异($P > 0.05$)。各给药组中 MMP-9/TIMP-1 比值均有所降低,与模型组比较具有显著差异($P < 0.05$ $P < 0.01$)。结论 在临床推荐剂量下,黄连提取物可明显改善 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 AS 斑块内胶原类型,调整斑块内 MMP-9/TIMP-1 比值,从而促进斑块稳定。

关键词 黄连提取物;易损斑块;胶原类型;基质金属蛋白酶 -9;金属蛋白酶组织抑制剂 -1

中图分类号 Q95-3 R543.5 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)24-4614-06

Effect of Coptis Root Extract on Collagen category and the Ratio of MMP-9 to TIMP-1 in Aortic Vulnerable Atherosclerotic plaque of ApoE-gene Knockout Mice*

ZHOU Ming-xue¹, XU Hao^{2△}, WANG Lv-ya³, LIU Wei-hong¹, PAN Lin⁴

(1 Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing Institute of TCM, Beijing, 100010, China;

2 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China;

3 Anzhen Hospital Affiliated with Capital Medical University, Institute of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, Beijing, 100029, China;

4 Institution of Clinical Medical Sciences, China - Japan Friendship Hospital, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Coptis Root Extract (CRE) on collagen category and the ratio of MMP-9 to TIMP-1 in aortic vulnerable atherosclerotic plaque of high fat fed ApoE-gene knockout mice for exploring the possible mechanism to stabilize vulnerable plaque. **Methods:** Thirty-three ApoE-gene knockout mice, 6-8 week age, were fed with high-fat diet for 13 weeks. After mature atherosclerotic plaque being formed, the animals were randomly allocated into three groups: the control group, the CRE group, the simvastatin group (as positive control), 11 in each group. They were continuously fed with high-fat diet and the two drug-treated groups, respective drugs in clinically recommended dose were given for another 13 weeks. Then all mice were sacrificed by the end of experiment. 4 sections of aortic roots in each mouse were examined by Sirius red staining. The contents of type I and III collagen and the expressions of MMP-9 and TIMP-1 in atherosclerotic plaque were detected and their ratios were calculated. **Results:** After treatment for 13 weeks, compared with that of the control group, the expression of type I collagen in aortic atherosclerotic plaque in CRE group was increased but not significant ($P > 0.05$), while the expressions of type I collagen and the ratio of type I to type III collagen in aortic atherosclerotic plaque in CRE group and simvastatin group were significantly reduced ($P < 0.01$). Compared with that of the control group, the positive expressions of MMP-9 in plaque on CRE group and simvastatin group were significantly reduced ($P < 0.01$), the expression of TIMP-1 in plaque on CRE group was significantly increased ($P < 0.01$). The expression of TIMP-1 in plaque on simvastatin

* 基金项目 国家自然科学基金项目(30973702)

作者简介 周明学(1978-) 男,博士 助理研究员 主要研究方向 动脉粥样硬化的中西医结合研究。

电话 010-52176669, E-mail: mingxue78@163.com

△通讯作者 徐浩, E-mail: xuhao2005@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-03-23 接受日期 2012-04-18)

group was increased but not significantly ($P > 0.05$). The difference between the two drug treatment group was not significant ($P > 0.05$). The ratios of MMP-9 to TIMP-1 on the two drug treatment groups were significantly reduced compared with those of the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions:** In a clinically recommended dose, CRT can significantly modify the collagen category and the ratio of MMP-9 to TIMP-1 in atherosclerotic plaque of ApoE-gene knockout mice to do favor to plaque stability.

Key words: Coptis Root Extract; Vulnerable atherosclerotic plaque; Collagen category; Matrix metalloproteinases-9; Tissue inhibitor of metalloproteinase

Chinese Library Classification: Q95-3, R543.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4614-06

前言

易损斑块的急性破裂是导致急性心血管临床事件的关键,其取决于动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块内部成分的改变。其中,胶原是斑块内细胞外基质的主要成分,在AS的进展过程中,常伴随胶原量和质的变化,可导致斑块易损。现代研究表明胶原类型及代谢水平的平衡可影响到AS斑块的稳定性^[1]。既往我们的研究表明清热解毒中药黄连提取物具有较好的稳定ApoE基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠主动脉AS斑块的作用^[2],鉴于主动脉斑块内胶原沉积与代谢对斑块稳定性的重要作用,我们继以高脂喂养的ApoE^{-/-}小鼠为AS模型,进一步研究黄连提取物对高脂喂养ApoE^{-/-}主动脉斑块内胶原类型及MMP-9/TIMP比值的的影响,从而探讨其对AS胶原沉积及代谢机制的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6-8周龄ApoE^{-/-}小鼠(品系C57BL/6J,购自北京大学医学部实验动物中心自美国Jackson实验室引进并培育)30只,均为雄性,体重18-20g。

1.2 实验药物

黄连提取物(采用水提法,主要成份为小檗碱等,每克约相当于生药10克),由西安奥晶科技发展有限公司提供,批号为050910;辛伐他汀商品名舒降之,由杭州默沙东制药有限公司出品,批号为P1196。

1.3 试剂和仪器

天狼星红(Sirius Red),美国Sigma公司生产;小鼠来源MMP-9单克隆抗体由Sant Cruz公司提供,兔来源多克隆抗体TIMP-1由博士德生物工程有限公司提供。通用型二抗,购于DAKO公司。

1.4 造模方法

基础饲料喂养6-8周后,改为含脂肪21%(wt/wt)、胆固醇0.15%(wt/wt)的"西方膳食类"饲料^[3](60Co γ 灭菌照射处理)26周。

1.5 分组及给药方法

高脂喂养13周后,小鼠随机分为3组:黄连提取物组、辛伐他汀组、模型组。每组11只,给药13周并继续喂高脂饲料13周。

1.6 主动脉根部斑块内I、II型胶原

按Suzuk等确立的方法^[4],每只小鼠取主动脉根部4个相同的切面(1)升主动脉最近端横截面,切面形态呈圆形(2)主动脉瓣起始横截面(3)主动脉瓣附着部位,并有冠状动脉开

口(4)主动脉瓣完全出现并有汇合倾向(见图1)。行Movat染色和苦味酸-天狼星红染色,在偏振光显微镜下,观察斑块内I、II型胶原,利用IPP图像分析软件计算I、II型胶原含量变化。

1.7 主动脉根部斑块内MMP-9及TIMP-1的表达

选取第三切面主动脉瓣附着部位,采用Envision免疫组化两步法染色检测主动脉根部动脉粥样斑块内MMP-9及TIMP-1的表达。MMP-9及TIMP-1的抗体稀释度依次为分别为1:100和1:200,每组均以PBS代替一抗作为阴性对照,在100倍镜下每张切片分别选取左上、左下、右上、右下和正下5个视野,采用IPP图像分析软件对阳性区域累积面积进行定量测定,最后求取斑块内各指标阳性区域面积占斑块面积的百分比。

1.8 统计学分析

数据以($\bar{X} \pm S$)表示,采用SPSS11.5软件,单因素ANOVA分析各组差异。

2 结果

2.1 高脂喂养26周小鼠主动脉根部出现明显AS病变,符合易损斑块特征

高脂喂养26周后Movat五色套染光镜下显示,模型组小鼠主动脉内膜内脂质浸润,可见大量的胆固醇结晶和胆固醇酯,斑块内胶原成分较少,可见大量的淡紫色巨噬细胞源性泡沫细胞,纤维帽菲薄。主动脉根部4个切面均出现严重的AS斑块表现,详见图1。

2.2 对各组小鼠主动脉根部斑块内胶原类型的观察

偏振光显微镜下观察,I型胶原呈亮丽的红色、黄色粗大纤维,分布在血管外膜、中膜及AS斑块内,II型胶原呈绿色,呈纤细的网状,多见于血管外膜及AS斑块内。模型组(图2A)斑块内胶原总体含量较少,以纤细的II型胶原为主,纤维帽处I型胶原相对较少,且分布不连续。黄连提取物组斑块纤维帽处I型胶原相对较多,斑块内I型胶原均有不同程度的减少(图2C)。

2.3 各组中药组分对小鼠斑块内I型和II型胶原及二者比值的影响

图像分析结果显示,黄连提取物组小鼠主动脉斑块内I型胶原含量与模型组比较均有所增加,但无显著差异($P > 0.05$);辛伐他汀组和黄连提取物组小鼠主动脉斑块内I型胶原含量与模型组比较显著降低($P < 0.01$)。至于II型/I型胶原比值,两给药组与模型组比较均显著降低($P < 0.01$)。两给药组之间比较无显著差异($P > 0.05$),详见表1。

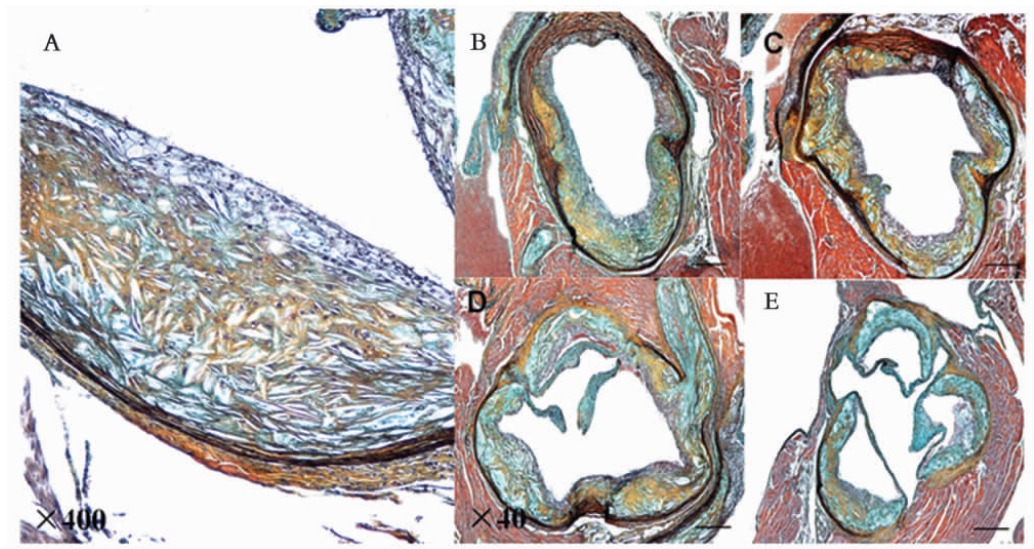


图 1 高脂喂养 26 周后 小鼠主动脉根部的动脉硬化病变程度(Movat 五色套染)

A. 高脂喂养 26 周后 小鼠主动脉根部出现明显的 AS 病变 符合易损斑块特征; B.升主动脉最近端横截面 ;C:主动脉瓣起始横截面 ;D:主动脉瓣附着部位, 并有冠状动脉开口 ;E.主动脉瓣完全出现并有汇合倾向

Fig.1 After high fat diet for 26 weeks, atherosclerosis lesions of the aortic root in mice (Movat staining)

A. after 26 weeks of high fat diet, severe AS lesion appears in the aortic root of mice, which is corresponding with the characteristics of vulnerable plaque; B. end cross-section of ascending aorta; C. the start of the aortic cross-section; D. aortic valve site of attachment accompanied with debouchement of coronary artery; E. aortic valve appears completely, and has the convergence tendency

表 1 给药后各组小鼠斑块内 型和 型胶原表达情况比较($\bar{X} \pm S, \text{mm}^2$)

Table 1 The comparison of type and collagen in atherosclerotic plaque of mice on each group after drug treatment($\bar{X} \pm S, \text{mm}^2$)

Group	n	Type collagen	Type collagen	Ratio
Control	11	0.01± 0.035	0.08± 0.05	0.22± 0.11
Simvastatin	11	0.004± 0.004*	0.12± 0.08	0.03± 0.02*
CRE	11	0.006± 0.005*	0.11± 0.07	0.06± 0.05*

注 :与模型组比较 , * $P < 0.01$, $\Delta P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, * $P < 0.01$, $\Delta P < 0.05$.

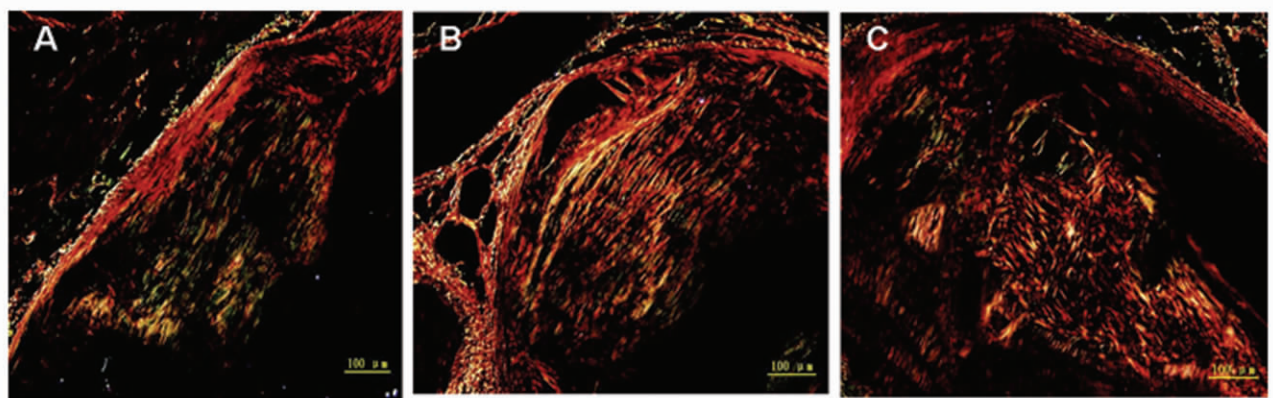


图 2 给药 13 周后各组小鼠主动脉斑块内胶原类型的比较(天狼星红染色 , $\times 200$ 倍)

A 模型 组 B 辛伐他汀组 C 黄连提取物组

Fig.2 The comparison of collagen category in aortic atherosclerotic plaque of mice on each group after drug treatment. (Sirius red staining, $\times 200$). A. control group; B. simvastatin group; C. CRE group

2.4 给药后各组中药组分对小鼠斑块内 MMP-9 和 TIMP-1 及二者比值的影响

模型组主动脉根部斑块内成纤维细胞和泡沫细胞以及斑

块肩部的纤维帽处可见明显的 MMP-9 阳性颗粒表达 ,而 TIMP-1 的阳性颗粒表达并不明显。给药 13 周后 ,与模型组比较 ,黄连提取物和辛伐他汀组小鼠主动脉斑块内 MMP-9 的阳

性表达均明显减少($P<0.01$),黄连提取物组 TIMP-1 的阳性表达与模型组相比明显增加($P<0.01$),辛伐他汀组 TIMP-1 表达有所增加,但无统计学差异($P>0.05$),两给药组之间比较无显著差异($P>0.05$)。各给药组中 MMP-9/TIMP-1 比值均有所降低,与模型组比较均有显著差异($P<0.05$, $P<0.01$)。详见表 2,图 3。

表 2 给药后各组小鼠斑块内 MMP-9 和 TIMP-1 表达情况比较($\bar{X}\pm S$)
Table 2 The comparison of the expressions of MMP-9 and TIMP-1 in atherosclerotic plaque of mice on each group after drug treatment($\bar{X}\pm S$)

Group	n	MMP-9(%)	TIMP-1(%)	Ratio
Control	11	21.53± 1.63	2.46± 0.25	10.60± 4.17
Simvastatin	11	9.75± 1.30*	4.79± 0.39	0.95± 0.33 [△]
CRE	11	4.51± 1.04*	5.68± 1.22*	0.77± 0.35*

注:与模型组比较,* $P<0.01$,[△] $P<0.05$ 。
Note: Compared with control group, * $P<0.01$, [△] $P<0.05$.

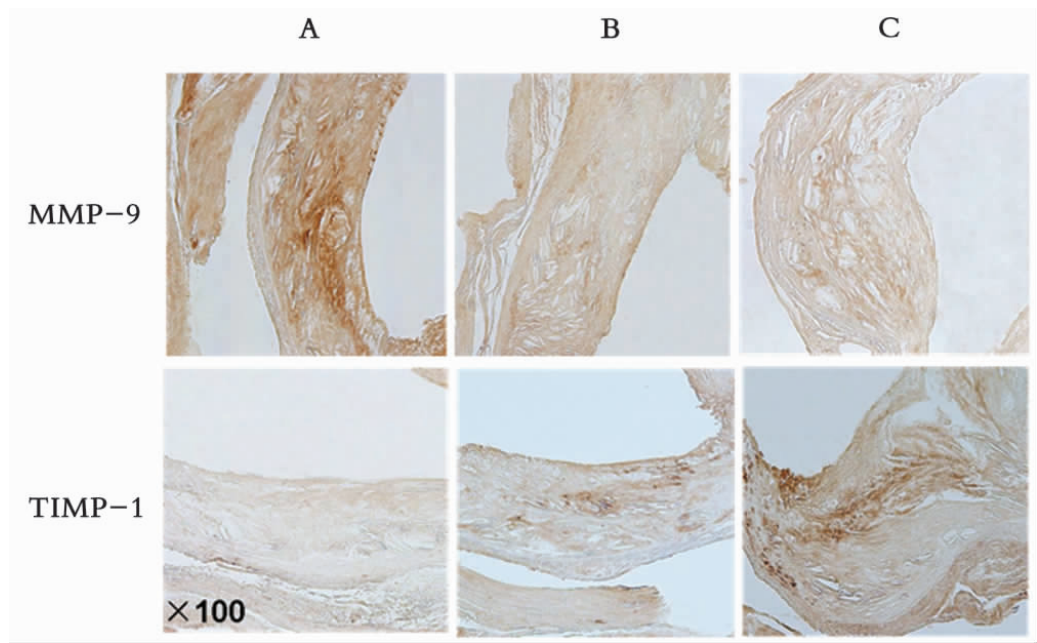


图 3 给药 13 周后各组小鼠主动脉斑块内 MMP-9 和 TIMP-1 表达的比较(×100 倍)
A 模型组 B 辛伐他汀组, C. 黄连提取物组

Fig.3 The comparison of the expressions of MMP-9 and TIMP-1 in atherosclerotic plaque of mice on each group after drug treatment. A. control group; B. simvastatin group; C. CRE group

3 讨论

既往认为胶原蛋白仅是一种结构蛋白,近年随着对其研究的不断深入,发现不同类型的胶原分布部位和结构特点不同,在不同疾病中起到的作用也不同。I 型胶原属于成熟型胶原,较粗大,抗张强度大,伸展及回弹性较小,主要位于成熟的血管壁中层;而 III 型胶原属于胚胎型胶原,较纤细,抗张性较差,伸展及回弹性较大,多存在于不成熟的血管壁^[1,6]。在 AS 斑块内,胶原成分主要包括 I 型和 III 型胶原,与斑块内结缔组织增生、纤维帽盖的形成等过程关系密切。AS 斑块中的 III 型胶原增生,说明斑块内不成熟的血管增生,提示 AS 病变处于不稳定状态,斑块易破裂和发生内出血,而 I 型胶原是 AS 斑块纤维帽内承受负荷的主要胶原类型,斑块内 I 型胶原含量越大,说明 AS 斑块越稳定^[1]。因此,AS 斑块内 III/ I 胶

原比值,可间接反映 AS 斑块的状态。天狼星红苦味酸偏振光法(Sirius red picro-polarization method),是观察分析组织内胶原纤维类型和分布情况比较理想的染色方法^[7]。经过这种特殊染色方法可在偏光显微镜下清楚观察到 AS 斑块内 I 型和 III 型胶原的分布情况。通常情况下,I 型胶原排列紧密、粗大,显示很强的双折光型,呈黄色或红色的纤维,而 III 型胶原显示弱的双折光,呈纤细的绿色或黄绿色纤维。清热解暑中药是中医治疗冠心病的常用药物,临床常用的清热解暑方剂如黄连解毒汤等可通过调脂、抗平滑肌增殖、抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、保护血管内皮细胞等多种途径起到抗 AS 的作用^[8-11]。黄连作为清热解暑的常用中药,药理研究表明其具有增加冠脉血流量、抗心律失常及降低血压等作用^[12]。既往我们的研究结果表明,黄连提取物在临床推荐剂量上可明

显减少 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉斑块破裂次数,从而稳定易损斑块^[2]。本研究结果表明黄连提取物组小鼠在给药 13 周后,主动脉斑块内 III 型胶原含量以及 III 型 / I 型胶原比值与模型组比较均显著降低,而对 AS 斑块内 I 型胶原含量改变并不明显,说明黄连提取物可能通过调整 AS 小鼠主动脉斑块内胶原类型比值从而促进 AS 斑块的稳定性。

斑块内胶原的代谢失调如胶原合成减少,降解增加均可导致斑块表面纤维帽变薄,斑块容易破裂。基质金属蛋白酶(MMP)及其抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)在 AS 斑块内胶原代谢过程中起到重要作用。MMP 作为一种强大的蛋白酶,可降解大多数细胞外基质,MMP 在动脉粥样硬化斑块内的活性增加,可使纤维帽内的胶原纤维等结缔组织降解增多。MMP-9 是斑块巨噬细胞分泌的主要 MMP,可持续降解间质的纤维类胶原,并彻底分解胶原片段,在 AS 斑块形成和破裂的过程中起重要作用^[13]。近年研究表明,MMP-9 与斑块的稳定性关系密切,是评价 AS 斑块易损的一个重要标记物^[14-16]。我们的研究结果显示:黄连提取物可减少小鼠主动脉斑块内 MMP-9 表达,并可能因此抑制斑块内胶原的降解,有助于 AS 斑块的稳定。

炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和血小板源性生长因子等均可促进炎症细胞分泌 MMP 的表达,从而在细胞内完成对 MMP 活性的调控^[17]。我们既往的研究结果表明,黄连提取物可抑制斑块内 GM-CSF 的表达而起到稳定斑块的作用^[18]。结合上述结论,我们认为,黄连提取物可能通过抑制斑块内的 GM-CSF 表达,进而抑制 MMP-9 的分泌,从而起到稳定斑块的作用。

TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制剂,TIMP 可与 MMP 以 1 : 1 不可逆地结合。MMP-9 和 TIMP-1 处于平衡状态,可维持细胞外基质合成与降解相对平衡和 ECM 成分相对稳定。因此,MMP-9/TIMP-1 比值可用于评价 AS 斑块稳定性及病变进展情况^[19,20]。我们的结果表明,黄连提取物可明显降低 AS 小鼠主动脉斑块内 MMP-9/TIMP-1 比值,并可能因此抑制斑块内胶原的降解,从而有助于 AS 斑块的稳定。

研究表明,PPAR γ 激动剂如罗格列酮可抑制粥样斑块内巨噬细胞 MMP-9 保护 AS 斑块发生破裂,活化的 PPAR γ 通过活化蛋白、信号转导和转录活化因子(VXQX)信号通路抑制 AS 斑块内 MMP 的分泌^[21,22]。而我们既往的实验结果表明黄连提取物可通过增加主动脉斑块内 PPAR γ 的表达起到稳定小鼠主动脉 AS 斑块的作用^[2],因此,结合本实验研究提示活化 PPAR γ 的表达可能是黄连提取物改善 AS 斑块内胶原代谢,从而发挥稳定斑块作用的重要途径。

综上所述,黄连提取物可通过改善小鼠主动脉斑块内胶原类型,调整 MMP-9/TIMP-1 比值,从而促进斑块稳定。这一过程可能与黄连提取物对斑块内炎症介质 GM-CSF 的抑制作用有一定关系。在黄连提取物通过改善胶原代谢发挥稳定 AS 斑块作用的过程中,活化 PPAR γ 的表达可能是重要环节之一,值得深入研究。

参考文献(References)

- [1] 潘琳,周明学,徐浩,等. III 型 / I 型胶原比值在动脉粥样硬化斑块稳定性评价中的意义 [J]. 中国体视学与图像分析,2009,14(14): 386-391
Pan Lin, Zhou Ming-xue, Xu Hao, et al. Type III/ type I collagen ratio and its significance in the assessment of atherosclerosis plaque stability [J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 2009,14 (14):386-391
- [2] 周明学,徐浩,陈可冀,等. 黄连提取物对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉易损斑块 perilipin 和 PPAR- γ 基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(6): 532-537
Zhou Ming-xue, Xu Hao, Chen Ke-ji, et al. Effect of Coptis Root Extract on gene expressions of Perilipin and PPAR- γ in Aortic Vulnerable Atherosclerotic Plaque of ApoE-gene Knockout Mice[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2008,28(6): 532-537
- [3] Johnson J, Carson K, Williams H, et al. Plaque rupture after short periods of fat feeding in the apolipoprotein E-knockout mouse: model characterization and effects of pravastatin treatment [J]. Circulation, 2005,111(23): 1422-1430
- [4] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection [J]. Nature, 1997, 386 (6622): 292-296
- [5] Yu WH, Yu S, Meng Q, et al. TIMP binds to sulfated glycosaminoglycans of the extracellularmatrix [J]. J Biol Chem, 2000,275 (31): 226-232
- [6] 黎小间,雷涛,高建华,等. 苦味酸-天狼星红偏振光法检测增生性瘢痕组织胶原[J]. 第一军医大学学报,2002,22(3): 217-219
Li Xiao-jian, Lei Tao, Gao Jian-hua, et al. Detection of collagens in hypertrophic scars by picosirius polarization method [J]. Journal of First Military Medical University, 2002,22(3):217-219
- [7] 王伯云. 病理学技术[M]. 第 1 版. 人民卫生出版社,2000:280
Wang Bo-yun. Pathological Technology [M]. First Edition, People's Health Publishing House, 2000: 280
- [8] 付晓春,王晓伟. 黄连解毒汤的抗血栓作用研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(6): 425
Fu Xiao-chun, Wang Xiao-wei. Research on antithrombotic effects of Huanglian Jiedu Decoction [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2001,18(6):425
- [9] 杜艳芝,闫小梅,胡维成,等. 清热解毒液对高脂血症大鼠内皮素影响的研究[J]. 中国病理生理杂志, 1999,15(12): 134-137
Du Yan-zhi, Yan Xiao-mei, Hu Wei-cheng, et al. The effect of heat-clearing and detoxifying fluid on endothelin in hyperlipidemic rats[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 1999,15(12):134-137
- [10] 朱平,张学霞. 清热解毒方对血管内皮细胞增殖的影响[J]. 山西中医, 2003,19(5):41-43
Zhu Ping, Zhang Xue-xia. Effect of Qingre Jiedu Prescription on the Proliferation of Vascular Endothelial Cell[J]. Shanxi Traditional Chinese Medicine, 2003,19(5):41-43
- [11] 王蕾,周苏宁,蔚青. 黄连解毒汤在心血管疾病预防与治疗领域的

- 研究进展[J].中医药导报, 2010,16(4):118-120
- Wang Lei, Zhou Su-ning, Wei Qing. Progress in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease With Huanglian Jiedu Decoc-tion [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Phar-macy, 2010,16(4):118-120
- [12] 代国友, 潘晓鸥, 罗红霞. 黄连的药理研究进展[J]. 中国药房, 2004, 15(11):694-696
- Dai Guo-you, Pan Xiao-ou, Luo Hong-xia. Progress of pharmacologi-cal research of Coptis[J]. China Pharmacy, 2004, 15(11):694-696
- [13] 陈倩, 吴宗贵. 胶原与粥样斑块稳定性的关系[J]. 国外医学·心血管病分册, 2001, 28(3):144-146
- Chen Qian, Wu Zong-gui. The relationship between collagen and plaque stability[J]. Foreign Medical Sciences·section of cardiovas-cular disease, 2001,28(3):144-146
- [14] Gough P.J, Gomez, I.G., Wille, P.T, et al. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in ApoE-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2006,116(1): 59-69
- [15] Blankenberg, S, Rupprecht, H.J, Poirier, O, et al. Plasma concentra-tions and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and progno-sis of patients with cardiovascular disease [J]. Circulation, 2003,107 (2): 1579-1585
- [16] Fukuda, D, Shimada, K, Tanaka, A, et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pec-toris[J]. Am. J .Cardiol, 2006 ,97(2):175-180
- [17] Marc F, Mark S, Martin G, et al. Matrix Metallproteinases in Cere-brovascular Diseases [J]. Cerebrovascular Diseases, 2005, 20 (6): 141-151
- [18] 周明学, 徐浩, 陈可冀, 等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(12):1202-1205
- Zhou Ming-xue, Xu Hao, Chen Ke-ji, et al. Effects of Herbal Extrac-tives with Activating Blood Circulation and Detoxication on Atheros-clerotic Inflammatory Reaction in Atherosclerotic Plaque of ApoE--gene Knockout Mice [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular disease, 2007,5(12):1202-1205
- [19] 刘金来, 关良劲, 谢旭晶, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆基质金属蛋白酶及其抑制因子的变化[J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20(10): 1921-1922
- Liu Jin-lai, Guan Liang-jin, Xie Xu-jing, et al. Changes of plasma ma-trix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in pa-tients with acute coronary syndrome[J]. Chinese Journal of Pathophysi-ology, 2004,20(10): 1921-1922
- [20] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心脏病基础与临床[M]. 北京: 科技出版社, 2004: 581
- Yang Yong-zong. The Basis and Clinic of Atherosclerotic cardiovas-cular disease[M]. Beijing, Science and Technology Publishing House, 2004: 581
- [21] 周明学, 徐浩. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 与易损斑块关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(4):610-612
- Zhou Ming-xue, Xu Hao. Progress in Research into Relationship Be-tween PPAR2 γ and Vulnerable Plaque[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2007, 28(4):610-612
- [22] Mingxue Zhou, Hao xu. Lin Pan, et al. Rosiglitazone promotes atherosclerotic plaque stability in fat-fed ApoE-knockout mice[J]. Eu-ropean Journal of Pharmacology, 2008, 590: 297-302