

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.001

· 基础研究 ·

Aliskiren 单用及联用氟伐他汀对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 *

吴宏宪¹ 成宪武² 马元吉¹ Murohara Toyoaki² 钱菊英¹ 葛均波^{1Δ}

(1 复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所 上海 200032;

2 名古屋大学医学部循环器内科学 日本 名古屋 466-8550)

摘要 目的:观察和比较肾素抑制剂 aliskiren 单用或与氟伐他汀(fluvastatin)联用对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响。**方法:**选择 4 周龄雄性 ApoE^{-/-} 小鼠通过喂以高脂饮食 8 周建立动脉粥样硬化模型, 将其随机分为 5 组: 模型对照组、aliskiren 组、肼屈嗪组、氟伐他汀组、aliskiren 与氟伐他汀联合用药组, 所有组别均治疗 12 周。取主动脉根部组织评估斑块面积(HE 染色)、斑块内新生血管数量(CD31 染色)及斑块稳定性指标(胶原蛋白染色、弹力纤维染色、Mac-3 染色、MCP-1 染色)。**结果:**与模型对照组比较, aliskiren 单用显著降低动脉粥样硬化斑块面积, 减少斑块内新生血管数量以及巨噬细胞浸润、炎症因子表达, 增加斑块内弹力纤维及胶原蛋白含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与 aliskiren 单用组比较, aliskiren 与氟伐他汀联用进一步降低斑块面积, 改善斑块的稳定性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与 aliskiren 组比较, 肼屈嗪组降压幅度相似($P>0.05$)。与模型对照组比较, 肼屈嗪没有明显抑制斑块进展以及改善斑块的稳定性($P>0.05$)。**结论:**Aliskiren 能够抑制动脉粥样硬化斑块的进展, 减少斑块内新生血管形成, 改善斑块的稳定性, 而其与氟伐他汀联用的治疗效果更佳。

关键词:肾素抑制剂; Aliskiren; 动脉粥样硬化; 氟伐他汀; 血管新生; 斑块稳定性

中图分类号:R-33; R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)12-2201-06

Effects of Aliskiren Alone and in Combination with Fluvastatin on the Stability of Atherosclerotic Plaque*

WU Hong-xian¹, CHENG Xian-wu², MA Yuan-ji¹, Murohara Toyoaki², QIAN Ju-ying¹, GE Jun-bo^{1Δ}

(1 Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai, 200032, China; 2 Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of renin inhibitor aliskiren alone or in combination with fluvastatin on the stability of atherosclerotic plaque. **Methods:** Four-wk-old ApoE^{-/-} mice were fed a high-fat diet until 12 weeks, and the mice were randomly assigned to one of five groups, including model group, hydralazine group, aliskiren group, fluvastatin group, aliskiren and fluvastatin combined group, for an additional 12 weeks. Plaque area (HE staining), number of neovascularization (CD31 staining) and plaque stability (collagen staining, elastic fiber staining, Mac-3 staining and MCP-1 staining) were assessed from aortic root tissue. **Results:** Compared with the model control group, aliskiren alone significantly reduced atherosclerotic plaque area, decreased the number of neovascularization (CD31 staining), macrophage infiltration and expression of inflammatory factors (MCP-1 staining), and increased the content of elastic fibers and collagen in the plaque ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with aliskiren group, aliskiren combined with fluvastatin group further decreased the plaque area and improved the stability of atherosclerotic plaque ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with aliskiren group, hydralazine group had a similar extent of lowering systolic blood pressure ($P>0.05$). Compared with model control group, hydralazine did not significantly inhibit plaque progression or improve plaque stability ($P>0.05$). **Conclusions:** Aliskiren can inhibit the development of atherosclerotic plaque, reduce plaque neovessel formation and improve the stability of atherosclerotic plaque. Combination of aliskiren and fluvastatin may have a better therapeutic effect in atherosclerosis-based diseases.

Key words: Renin inhibition; Aliskiren; Atherosclerosis; Statin; Neovessel formation; Plaque stability

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2201-06

* 基金项目:国家重点研究发展计划项目(2016YFC1301200);国家自然科学基金项目(81800380);

复旦大学附属中山医院青年基金项目(2018ZSQN03)

作者简介:吴宏宪(1984-),男,博士,主要研究方向:心血管疾病的诊断与治疗,电话:13611824086, E-mail: hongxianwu2015@163.com

Δ 通讯作者:葛均波(1962-),男,中国科学院院士,博士生导师,教育部长江学者奖励计划特聘教授,国家杰出青年基金获得者,主要研究方向:心血管疾病的诊断与治疗, E-mail: jbg@zs-hospital.sh.cn

(收稿日期:2019-04-06 接受日期:2019-04-28)

前言

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在动脉粥样硬化为基础的心血管疾病的发生和发展中起重要作用^[1,2]。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II) 是 RAS 系统中的主要生物活性成分。Ang II 与血管紧张素 II 受体 1 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 结合, 诱导反应氧族产生, 刺激粘附分子和化学因子的表达, 导致内皮细胞功能障碍, 炎症细胞聚集, 脂质沉积和血管平滑肌细胞增生, 从而促进动脉粥样硬化的发展^[3,4]。研究表明血管紧张素抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂类药物具有减少心肌梗死、脑卒中和充血性心力衰竭等作用^[5-7]。Aliskiren 是近年来研制的一种直接肾素抑制剂, 可通过抑制血浆肾素活性, 明显降低血浆及组织中血管紧张素 II 水平, 从源头上阻断 RAS 系统的激活, 具有抗动脉粥样硬化的作用^[8,9]。

我们前期研究发现^[9]aliskiren 能降低晚期动脉粥样硬化斑块内新生血管形成, 抑制斑块内炎症反应和细胞外基质的降解, 改善斑块的稳定性, 抑制动脉粥样硬化斑块的进展。他汀是预防和治疗动脉粥样硬化的一线药物^[10], 具有抗动脉粥样硬化、改善内皮功能、抗炎等作用^[11,12]。本研究旨在探讨 aliskiren 单用或联合小剂量氟伐他汀对降低动脉粥样硬化斑块内新生血管形成及稳定斑块的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物及饲料 ApoE^{-/-} 小鼠, 雄性, 4 周龄, 共 40 只, 购于日本 SLC 公司(松浜, 日本)。高脂饲料(含 21%脂肪和 0.15%胆固醇)购于日本 SLC 公司(松浜, 日本)。饲养场所: 日本名古屋大学动物实验中心。饲养环境: 温度 20-25℃、相对湿度 30-60%、每日光照时间 12 h, 自由饮水和食物。

1.1.2 药物及试剂 anti-Mac-3 抗体 (550292, 美国 BD Pharmingen 公司); anti-CD31 抗体(550274, 美国 BD Pharmingen 公司), anti-MCP-1 抗体 (NBP2-22115, 美国 Novus Biologicals 公司)。免疫组化试剂盒(VECTASTAIN Elite ABC kit, PK-6104, 美国 Vector 公司), 浓缩型 DAB 试剂盒(ImmPACTTMDAB kit, SK-4105, 美国 Vector 公司)。胍屈嗪组(美国 Sigma-Aldrich 公司), aliskiren(诺华制药公司赠送)、氟伐他汀组(诺华制药公司赠送)。血清胆固醇检测试剂盒 (日本 Wako Pure Chemical Industries)。

1.1.3 实验仪器 显微镜与照相系统(日本 Nikon 公司), 高速

低温离心机(美国 Beckman 公司), 石蜡包埋机(德国莱卡 Leica EG1160), Softron 智能无创血压计(BP-98A, 东京), 实验室用去离子水机(美国 Millipore 公司)。

1.2 方法

1.2.1 AS 小鼠模型的建立与分组 所有 ApoE^{-/-} 小鼠进行标准化饲养, 高脂 (21%脂肪和 0.15%胆固醇) 喂养 8 周, 建立 AS 模型^[13]。将小鼠随机分成 5 组, 每组 8 只: 模型对照组、胍屈嗪组 (25 mg/kg/day, 灌胃给药)、aliskiren 组 (25 mg/kg/day, 通过皮下微泵给药)、氟伐他汀组 (3 mg/kg/day, 灌胃给药)、联合用药组 (aliskiren 25 mg/kg/day, 氟伐他汀 25 mg/kg/day), 均继续高脂喂养 12 周。

1.2.2 小鼠血压测定 实验结束时测量血压, 使用 Softron 智能无创血压计 BP-98A(东京)进行测量。每只小鼠测量 3 次, 取 3 次结果的平均值作为最终结果。

1.2.3 检测指标 治疗 12 周后, 用 5%戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔麻醉, 小鼠心脏采血, 4℃下离心 3000 rpm 离心 15 min, 分离血清, 检测血清胆固醇。取主动脉弓至主动脉根部区域, 标本经 4% 甲醛溶液固定, 常规行石蜡包埋, 从主动脉根部起始连续切片, 制备 4 μm 厚连续切片, 行 HE 染色。采用图象分析软件(BZ8000 analysis, 美国 Keyence 公司), 分析主动脉根部横断面内膜面积(Intima area), 中膜面积(medial area), 内膜中膜面积比值(Intima media ratio, I/M Ratio); 另取石蜡切片行弹力纤维染色(EVG 染色)、胶原蛋白染色(PSR 染色), 具体步骤参见已发表论文^[9]。另取石蜡切片行免疫组化染色, 采用 ABC 法, 按试剂盒说明进行操作, 以 DAB 显色, 胞膜或胞浆出现棕黄色颗粒为阳性。染色后的组织切片用计算机影像处理和图象分析软件 (BZ8000 analysis, 美国 Keyence 公司) 进行光密度分析。

1.3 统计学方法

所有实验数据采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析, 结果用均值±标准误($\bar{x} \pm \text{SEM}$)表示, 以方差分析和 t 检验比较各组均数间的差异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠收缩压、血脂水平的比较

治疗 12 周后, 与模型组(Control)比较, aliskiren 组、胍屈嗪组和联合用药组的收缩压均明显降低($P < 0.01$); 但 aliskiren 组、胍屈嗪组和联合用药组之间血压无明显差异($P > 0.05$)。模型组、aliskiren 组、氟伐他汀组、胍屈嗪组、联合用药组体重及血浆总胆固醇之间无明显差异($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 各组小鼠治疗 12 周后体重、收缩压、血浆总胆固醇水平的比较

Table 1 Comparison of the body weight, systolic blood pressure, plasma total cholesterol level between mice from different groups after treatment for 12 weeks

Parameters	Control	Hydralazine	Aliskiren	Fluvastatin	Aliskiren+Fluvastatin
BW(g)	42.8± 1.1	41.2± 1.6	40.7± 2.6	40.8± 2.4	39.0± 2.2
SBP (mmHg)	105± 3	81± 3**	79± 4**	102± 2	80± 3**
TCh(mg/dL)	1242± 77	1138± 81	1140± 78	1083± 82	1103± 141

Note: BW: body weight; SBP: systolic blood pressure; TCh: total cholesterol; ** $P < 0.01$, compared with the control group, n=8.

2.2 各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积的比较

HE 染色结果显示模型组主动脉根部内膜明显增厚

($0.603 \pm 0.037 \text{ mm}^2$), 内膜 / 中膜面积比(Intima/media ration)达 2.04 ± 0.17 。与模型组比较, aliskiren 组、氟伐他汀组、aliskiren+

氟伐他汀联合用药组的内膜面积、内膜/中膜面积比明显降低($P<0.01$)。与 aliskiren 单用组比较,联合用药组斑块面积进一步

降低($P<0.05$)。与模型组比较,肼屈嗪组对斑块面积无明显影响($P>0.05$)。见图 1。

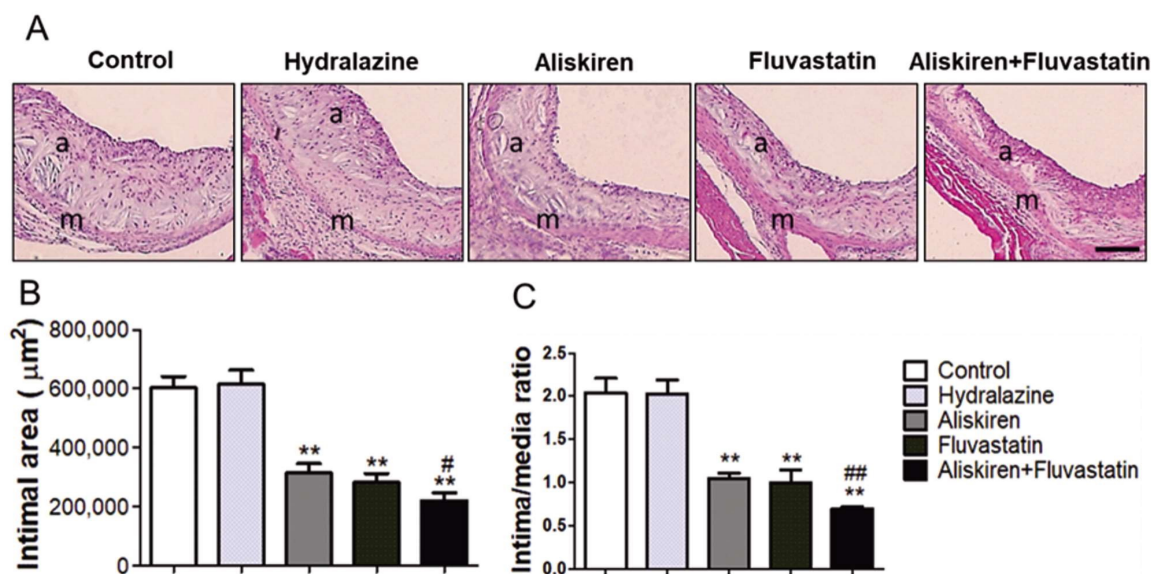


图 1 各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积的比较

Fig.1 Comparison of the atherosclerotic plaque area in the aortic roots between mice from different groups

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=8$. ** $P<0.01$, compared with control group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, compared with aliskiren group.

a, atheroma; m, media. Scale bar: 100 μm .

2.3 各组小鼠斑块巨噬细胞浸润及炎症因子表达的比较

免疫组化染色和半定量分析显示模型组的斑块中有大量巨噬细胞浸润和 MCP-1 表达。与模型组比较,aliskiren、氟伐他汀、aliskiren+ 氟伐他汀联合用药均显著降低斑块内巨噬细胞

浸润以及 MCP-1 的表达($P<0.01$)。与 aliskiren 单用组比较,联合用药组进一步降低斑块内巨噬细胞浸润及炎症因子表达(P 值分别为 <0.01 和 <0.05)。与模型组比较,肼屈嗪组的炎症指标无明显差异($P>0.05$)。见图 2。

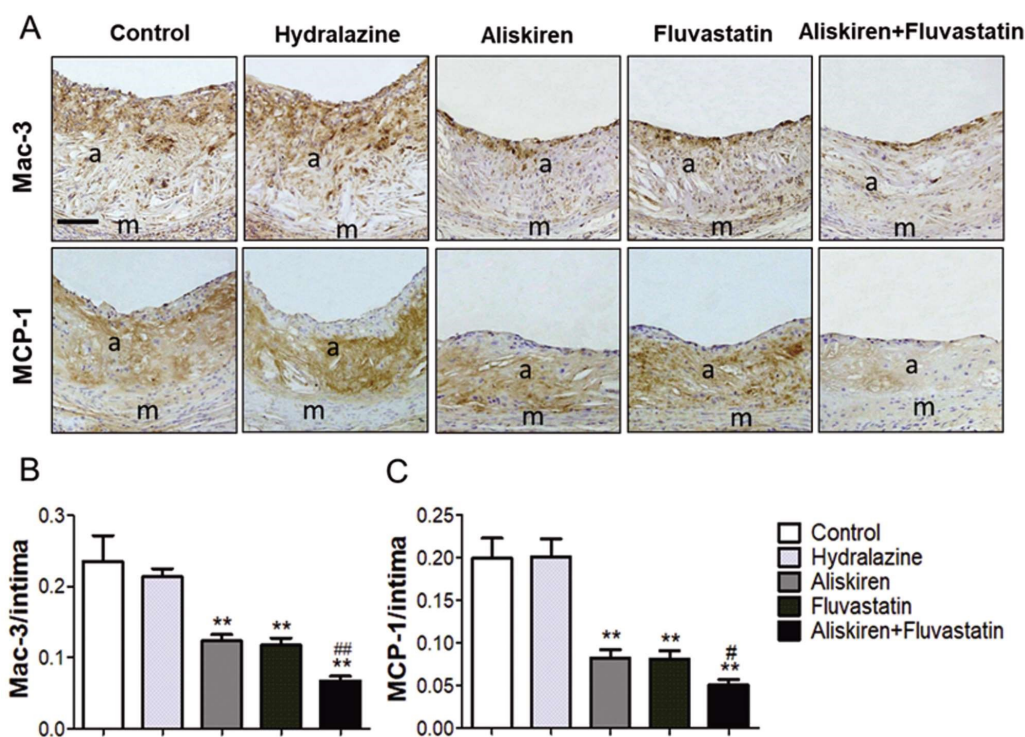


图 2 各组小鼠斑块内巨噬细胞浸润及炎症因子表达的比较

Fig.2 Comparison of the macrophage infiltration and MCP-1 expression in the atherosclerotic plaque among different groups

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=8$. ** $P<0.01$, compared with control group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, compared with aliskiren group.

a, atheroma; m, media. Scale bar: 100 μm .

2.4 各组主动脉根部斑块内 CD31 表达的比较

治疗 12 周后, 模型组斑块内有较多的新生血管形成 (密度: $18.3 \pm 1.5/\text{mm}^2$)。与模型组比较, aliskiren 组、氟伐他汀组、aliskiren+ 氟伐他汀联合用药组均显示较低的新生血管密度(分

别为 $9.7 \pm 0.6, 8.2 \pm 1.2, 4.7 \pm 0.4/\text{mm}^2, P < 0.01$)。与 aliskiren 单药组比较, 联合用药进一步降低斑块内新生血管形成($P < 0.01$)。与模型组比较, 胍屈嗪组的斑块内新生血管密度无明显差别($P > 0.05$)。见图 3。

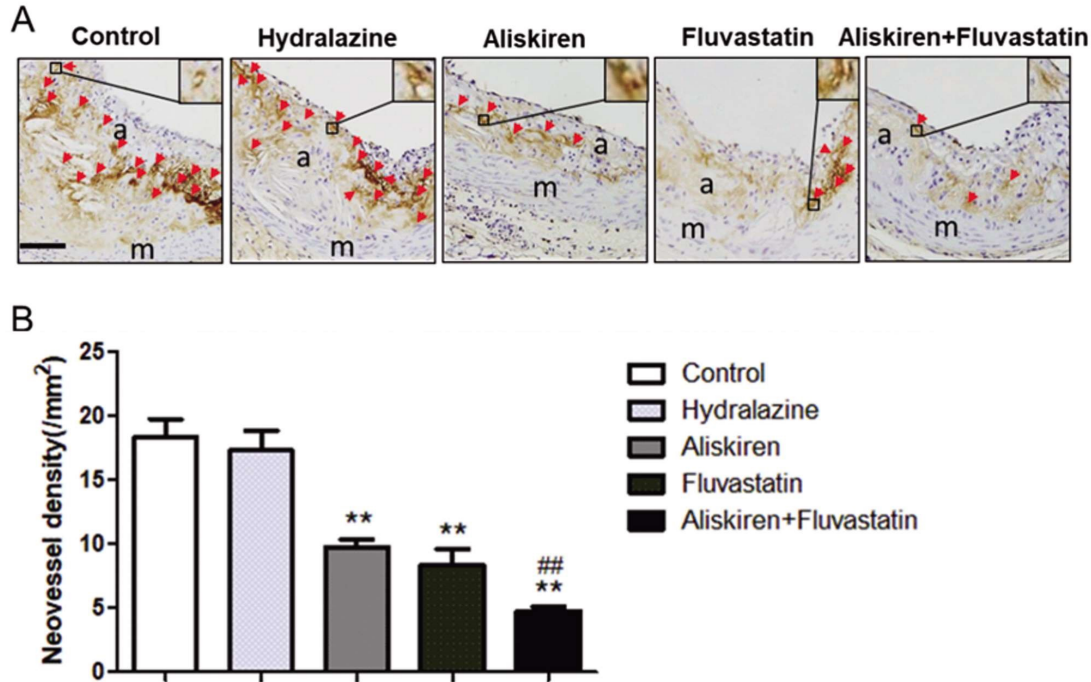


图 3 各组小鼠主动脉根部斑块内微血管密度的比较

Fig.3 Comparison of the neovessel density in the atherosclerotic plaques among different groups

Note: Data are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=7$. * $P < 0.01$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with aliskiren group. a, atheroma; m, media. Scale bar: 100 μm .

2.5 各组主动脉根部斑块内胶原蛋白和纤维蛋白表达的比较

胶原蛋白染色和弹力纤维染色结果显示: 与模型组比较, aliskiren、氟伐他汀、aliskiren+ 氟伐他汀联合用药均显著提高主动脉根部斑块内胶原蛋白和纤维蛋白的含量 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与 aliskiren 单用组比较, aliskiren+ 氟伐他汀合用可以进一步提高斑块内胶原蛋白和弹力纤维的含量($P < 0.01$)。与模型组比较, 胍屈嗪组的斑块内胶原蛋白和纤维蛋白的含量均无明显改变($P > 0.05$), 见图 4。

3 讨论

RAS 系统在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用。多项临床研究已证实 ACEI 及 ARB 具有抑制动脉粥样硬化, 降低心血管死亡风险的作用^[1,14-16]。作为新型的 RAS 系统抑制剂, aliskiren 通过抑制血浆肾素活性, 降低血浆及组织中 Ang II 水平, 从源头上阻断 RAS 系统的激活^[17], 具有抗动脉粥样硬化的广阔前景。Hong Lu 等^[17]用不同浓度的 aliskiren (2.5, 25, 50 mg/kg/day) 治疗 LDL 受体缺陷小鼠 12 周, 结果显示不同浓度的 aliskiren 均能显著降低主动脉弓及主动脉根部的斑块面积。Imanish 等发现^[18]aliskiren 不仅明显抑制兔动脉粥样硬化斑块的进展, 并且显著改善内皮细胞功能, 促进 NO 的产生。与既往研究结果相似, 我们研究也证实 aliskiren 可以显著抑制小鼠动脉粥样硬化斑块的进展, 且 aliskiren 抑制动脉粥样硬化斑块进展的同时, 改善斑块内成分, 增加斑块的稳定性, 而 aliskiren 与

氟伐他汀联合用药不但显著降低斑块面积, 而且进一步改善了斑块的稳定性。值得注意的是, 虽然胍屈嗪组与 aliskiren 组虽然降压幅度相似, 但胍屈嗪没有明显抑制斑块进展以及改善斑块的稳定性, 提示 aliskiren 对动脉粥样硬化的保护作用可能独立于降压作用。

动脉粥样硬化不稳定斑块的特点是具有薄的纤维帽、较大的脂质池、高水平炎症细胞和炎症介质、低水平胶原蛋白和平滑肌细胞等^[19,20]。敲除血管紧张素 II 受体 1a (angiotensin II type 1 receptor, AT1Ra) 可以显著抑制小鼠动脉粥样硬化斑块的破裂^[9], 提示 RAS 系统与斑块稳定性密切相关。本研究结果显示 aliskiren 显著降低斑块内巨噬细胞浸润及炎症因子的表达, 增加斑块内细胞外基质蛋白(胶原蛋白及弹力纤维)的含量, 提示 aliskiren 可能通过改善斑块内成分, 增加斑块的稳定性。既往动物实验显示动脉粥样硬化斑块进展和斑块内新生血管的形成密切相关^[21,22]。当血管发生动脉粥样硬化时, 血管壁滋养血管网变得更加密集, 并向血管中层及内膜下发展, 斑块内部新生血管形成。新生血管不仅能促进斑块内炎症细胞的浸润, 还能诱导斑块内部出血、斑块破损, 斑块的易损性增加^[22,23]。Molton 等学者^[21]用血管新生抑制剂对 ApoE^{-/-} 小鼠进行研究, 结果显示血管新生抑制剂 Endostatin 和 TNP-470 显著降低斑块内新生血管的形成以及斑块面积, 提示新生血管可能是诱发动脉粥样硬化斑块进展的主要致病机理。斑块内新生的血管数量成为判断斑块是否稳定的一项重要因素, 减少斑块内的血管新生成为治

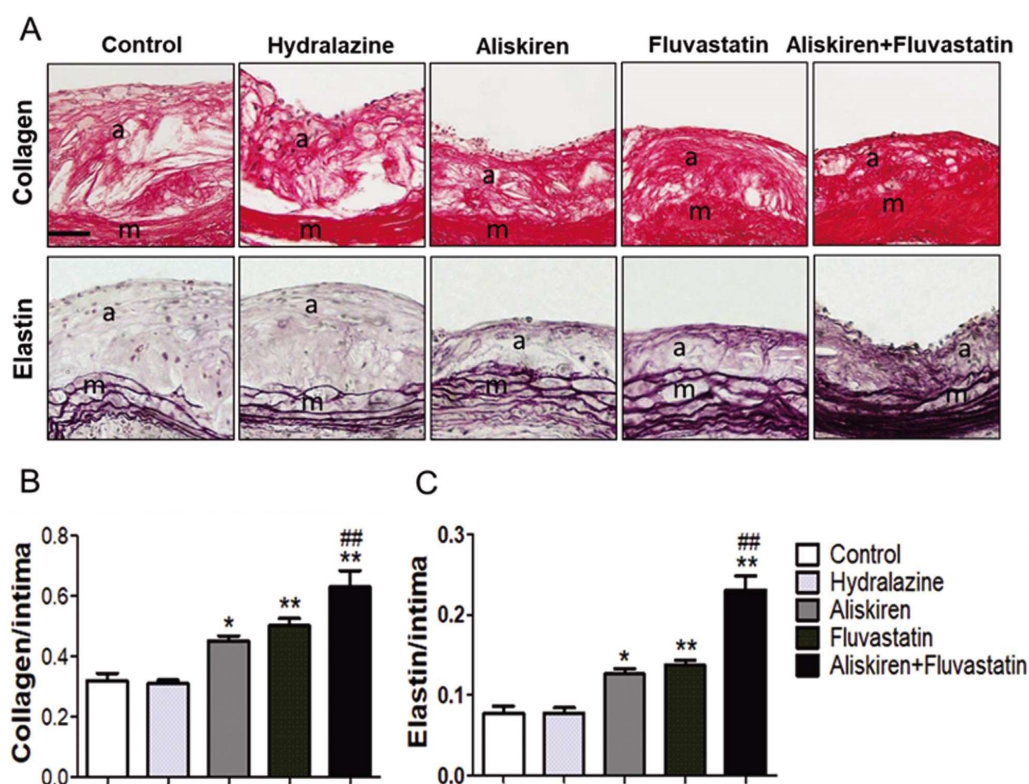


图4 各组小鼠斑块内胶原蛋白和纤维蛋白表达的比较

Fig.4 Comparison of the collagen and elastin content in the atherosclerotic plaques among different groups

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=8$. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, compared with control group; # $P<0.01$, compared with aliskiren group.a, atheroma; m, media. Scale bar: 100 μm .

疗动脉粥样硬化的新靶点。本研究结果显示 aliskiren 可以显著减少斑块内新生血管形成,提示 aliskiren 可能部分通过抑制斑块内新生血管形成改善斑块的稳定性。

他汀作为一种安全有效的降脂药物,目前已广泛应用于临床,是治疗动脉粥样硬化性疾病的首选药物,在冠心病的一、二级预防中发挥了重要作用^[24-27]。除了对血脂的调节作用,他汀类药物还有抗炎反应、抗氧化应激、减轻血管内皮损伤等多种心血管保护作用^[24]。Li 等^[28] 研究显示小剂量氟伐他汀(3mg/kg/day)虽然对胆固醇无明显影响,但可以降低动脉粥样硬化斑块的面积和斑块内脂质沉积,其作用可能通过抑制炎症和细胞间粘附分子的表达相关。进一步研究显示小剂量缬沙坦(0.1 mg/kg/day)或者更低剂量的氟伐他汀(1 mg/kg/day)单独使用均无降低动脉粥样硬化斑块的作用,但两者合用却可以显著降低动脉粥样硬化斑块的进展,提示 RAS 系统抑制剂和他汀类药物在抗动脉粥样硬化性疾病中可能起协同治疗作用^[28,29]。本研究结果显示与 aliskiren 单用组比较,aliskiren 联合小剂量氟伐他汀可以进一步减低斑块面积、降低斑块内炎症细胞浸润和新生血管形成、增加斑块内细胞外基质蛋白(胶原蛋白及弹力纤维)的含量,显著改善斑块的稳定性。既往研究显示他汀治疗会增加胰岛素抵抗和增加 2 型糖尿病的发病风险,而 RAS 抑制剂可以改善胰岛素抵抗,与他汀联合用药可以发挥协同治疗作用^[30,31]。

综上所述,Aliskiren 能够抑制动脉粥样硬化斑块的进展,减少斑块内新生血管形成,改善斑块的稳定性,而其与氟伐他汀联用的治疗效果更佳。

参考文献(References)

- [1] van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, et al. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A): 3-14
- [2] Ranjbar R, Shafiee M, Hesari A, et al. The potential therapeutic use of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of inflammatory diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2277-2295
- [3] Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): e108-e116
- [4] Daugherty A, Cassis L. Angiotensin ii-mediated development of vascular diseases[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(3): 117-120
- [5] Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(5): 773-785
- [6] Elgendy IY, Huo T, Chik V, et al. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients: A meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(5): 576-585
- [7] Hoang V, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: A meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(2): 189-198
- [8] Morisawa N, Sugano N, Yamakawa T, et al. Successful long-term ef-

- fects of direct renin inhibitor aliskiren in a patient with atherosclerotic renovascular hypertension[J]. CEN Case Rep, 2017,6(1): 66-73
- [9] Wu H, Cheng XW, Hu L, et al. Renin inhibition reduces atherosclerotic plaque neovessel formation and regresses advanced atherosclerotic plaques[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 739-747
- [10] Kazi DS, Penko JM, Bibbins-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: Review of evidence and recommendations for clinical practice [J]. Med Clin North Am, 2017, 101 (4): 689-699
- [11] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 acc/aha guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive summary[J]. Circulation, 2019, CIR0000000000000677. [Epub ahead of print]
- [12] Malhotra K, Safouris A, Goyal N, et al. Association of statin pretreatment with collateral circulation and final infarct volume in acute ischemic stroke patients: A meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2019, 282: 75-79
- [13] Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, et al. Effect of mmp-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoe-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(5): 1120-1125
- [14] 敬馥宇, 陈明. 血管紧张素受体拮抗剂在心血管病中应用研究的进展[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(04): 96-101
- [15] Kim YH, Her AY, Jeong MH, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: Comparison between STEMI and NSTEMI[J]. Atherosclerosis, 2019, 280: 166-173
- [16] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(12): 1082
- [17] Lu H, Rateri DL, Feldman DL, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice [J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 984-993
- [18] Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes[J]. Hypertension, 2008, 52(3): 563-572
- [19] Aono J, Suzuki J, Iwai M, et al. Deletion of the angiotensin ii type 1a receptor prevents atherosclerotic plaque rupture in apolipoprotein e-/- mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(6): 1453-1459
- [20] Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques[J]. Atherosclerosis, 2018, 272: 118-128
- [21] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or tnp-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein e-deficient mice [J]. Circulation, 1999, 99 (13): 1726-1732
- [22] Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(8): 4736-4741
- [23] Parma L, Baganha F, Quax PHA, et al. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 816: 107-115
- [24] 王康, 徐亚伟, 彭文辉, 等. 心血管疾病在他汀类药物多效性中的获益[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3149-3153
- [25] 宫柏琪, 高凌根, 马晶莹, 等. 阿托伐他汀钙对无动脉硬化原发性高血压患者血脂和颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(15): 2941-2943
- [26] Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting[J]. Circulation, 2017, 135(22): 2091-2101
- [27] Zhong P, Wu D, Ye X, et al. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: A multi-treatment meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2517-2526
- [28] Li Z, Iwai M, Wu L, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective at1 receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis [J]. Hypertension, 2004, 44(5): 758-763
- [29] Horiuchi M, Cui TX, Li Z, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin ii type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation [J]. Circulation, 2003, 107 (1): 106-112
- [30] Lee HY, Sakuma I, Ihm SH, et al. Statins and renin-angiotensin system inhibitor combination treatment to prevent cardiovascular disease [J]. Circ J, 2014, 78(2): 281-287
- [31] Koh KK, Sakuma I, Hayashi T, et al. Renin-angiotensin system inhibitor and statins combination therapeutics - what have we learnt? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(7): 949-953