

稳斑护脉颗粒对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的分子机制

张保亭¹ 颜麒麟¹ 颜德馨¹ 李 智¹ 于永春¹ 黄国平¹ 汤德生² 叶 新³

摘要 目的 研究稳斑护脉颗粒稳定动脉粥样硬化斑块的分子机制,观察其对动脉粥样斑块纤维帽中胶原纤维降解与合成失衡状态的影响。方法 采用高脂饮食的家兔动脉粥样硬化模型,以免疫组织化学染色、原位杂交方法,检测造模前后和服药前后动脉粥样硬化家兔新生内膜中巨噬细胞 CD68、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、平滑肌细胞 α 肌动蛋白(SMC- α -actin)和 I 型胶原(Collagen Type I)蛋白、mRNA 表达水平的变化。结果 家兔高脂饮食 7 周后,主动脉新生内膜中巨噬细胞 CD68 蛋白、MMP-1 蛋白和 mRNA 表达水平显著上升,同时,主动脉中膜的平滑肌细胞迁移至新生内膜导致新生内膜中的 SMC- α -actin 蛋白、Collagen Type I 蛋白和 mRNA 水平略有上升。服用稳斑护脉颗粒和辛伐他汀 8 周后,家兔主动脉新生内膜中巨噬细胞 CD68 蛋白、MMP-1 蛋白和 mRNA 表达水平明显回落($P < 0.01$),同时,稳斑护脉颗粒组新生内膜中 SMC- α -actin 蛋白、Collagen Type I 蛋白和 mRNA 表达进一步增加($P < 0.01$),而辛伐他汀组家兔主动脉新生内膜中 SMC- α -actin 蛋白、Collagen Type I 蛋白和 mRNA 表达呈下降趋势(分别 $P > 0.05$, $P < 0.05$),整个过程中,家兔主动脉新生内膜巨噬细胞 CD68 和 MMP-1 蛋白表达以及 SMC- α -actin 和 Collagen Type I 蛋白表达的变化均呈正相关(分别为 $r = 0.952$, $P < 0.01$; $r = 0.793$, $P < 0.01$)。结论 稳斑护脉颗粒通过上调纤维帽合成因素与下调纤维帽降解因素的双向靶标,而辛伐他汀通过下调纤维帽降解因素的单向靶标,来影响动脉粥样硬化家兔斑块纤维帽中胶原纤维降解与合成的失衡状态,从而达到稳定斑块的作用。

关键词 稳斑护脉颗粒;辛伐他汀;斑块稳定;胶原纤维;家兔;中药

Molecular Mechanism of Effect of Wenban Humai Granule on Stability of Atheromatous Plaque ZHANG Bao-ting, YAN Qian-lin, YAN De-xin, et al *Department of TCM, Shanhai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai (200072)*

Objective To explore the molecular mechanism of Wenban Humai granule (WHG) in stabilizing atheromatous plaque, by observing its effect on the collagen degradation and synthesis imbalance manner in the fibrous cap of the plaque. **Methods** Atherosclerosis (AS) rabbit model established by feeding high fat diet. The changes of protein and mRNA expression of macrophage CD68, metalloproteinase-1 (MMP-1), α -smooth muscle actin (α -SMA) and collagen I (C-I) in model rabbits' neo-genetic intima were determined by immunohistochemical stain and in situ hybridization methods before and after treatment as well as before and after modeling. **Results** After being fed with high fat diet for 7 weeks, the protein and mRNA expression of macrophage CD68, MMP-1 in neo-genetic intima of aorta in the model rabbits significantly increased, these changes could be significantly restored after 8 weeks treatment with WHG or simvastatin. At the same time, the expressions of α -SMA protein and C-I protein and mRNA slightly increased due to the immigration of SMC in aortic media to neo-genetic intima, these expressions could be further increased after WHG treatment but showed a reducing trend after simvastatin treatment ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). In the whole course, positive correlation was shown between protein expressions of CD68 and MMP-1 ($r = 0.952$, $P < 0.01$) and also between these of α -SMA and C-I ($r = 0.793$, $P < 0.01$). **Conclusion** WHG affects the collagen degradation and synthesis imbalance in the fibrous cap of the plaque to stabilize plaque through bi-directional regulation, up-regulating synthesis

基金项目:上海市卫生局资助项目(No.2002J007B)

作者单位:1. 同济大学附属上海市第十人民医院中医科(上海 200072);2. 上海第二医科大学药理教研室;3. 同济大学医学院药理教研室

通讯作者:张保亭,博士, Tel:021-66300588 转 3554, E-mail:zbtzg@vip.sina.com

thesis factors and down-regulating degradation factors, while simvastatin perform its action on plaque stability by down-regulating degradation factors alone.

Key words Wenban Humei granule; simvastatin; plaque stabilization; collagen; rabbit; Chinese herbs

动脉粥样硬化斑块破裂,继发血栓形成是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的共同病理特征^[1-5],斑块纤维帽胶原纤维降解增加与合成不足,使纤维帽变薄,是导致斑块破裂的主要原因^[6,7]。本研究就稳斑护脉方对动脉粥样硬化家兔主动脉斑块纤维帽中胶原纤维降解因素巨噬细胞(CD68 分子)及其分泌的基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)的蛋白与 mRNA 表达,以及胶原纤维合成因素平滑肌细胞 α -actin(SMC- α -actin)与 I 型胶原(Collagen Type I)蛋白与 mRNA 表达的影响进行了实验研究,现报告于下。

材料与方法

1 材料 巨噬细胞(CD68)单克隆抗体、I 型胶原单克隆抗体购自北京中山生物技术有限公司。平滑肌 α -actin 单克隆抗体购自 MBI 公司。基质金属蛋白酶-1(MMP-1)单克隆抗体购自美国 Antibody Diagnostica 公司。二抗购自 DAKO 公司。DAB 显色试剂盒购自 Gene 公司。MMP-1 原位杂交检测试剂盒、Collagen Type I 原位杂交检测试剂盒均购自博士德公司。20 $\times$ 脱蜡-修复液由上海中达医学应用研究所提供。胆固醇购自中国医药集团上海化学试剂公司。稳斑护脉颗粒:由制附子、当归、白芍、生蒲黄、枳壳、桔梗、炙甘草按 1:2:3:2:1:1:1 的比例由同济大学附属第十人民医院药剂科制备,每克颗粒含生药 1.1 g。辛伐他汀(舒降之)由杭州默沙东制药有限公司生产。普通级新西兰纯种家兔 39 只,雄性,体重(2.0 $\pm$ 0.1)kg,由同济大学医学院动物实验中心提供。

2 分组及动脉粥样硬化模型建立 家兔适应性饲养 1 周,称重,空腹耳静脉采血,做血脂测定,根据血脂水平随机分为空白对照组(9 只),高脂模型组(10 只),稳斑护脉组(10 只),辛伐他汀组(10 只),实验开始除空白对照组外,其余 3 组均给予高脂饲料(按 1%胆固醇,5%猪油,10%蛋黄粉,84%普通饲料比例),每只 100 g/d,吃完后再给普通饲料共 7 周,在空白对照组、高脂模型组各取 1 只实验兔,处死,取主动脉,分别作冰冻切片,光镜下观察造模情况。除空白对照组外,其余各组继续给予高脂饲料每只 50 g/d,另外稳斑护脉组给予稳斑护脉颗粒 4.7g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹(相当于生药 5.1g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),辛伐他汀组给予辛伐他汀 20mg $\cdot$

kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,药物与饲料混合,吃完后再给普通饲料,继续 8 周,实验结束。整个过程中除观察模型处死家兔外,高脂模型组死亡 2 只,辛伐他汀组死亡 1 只,稳斑护脉组死亡 1 只家兔。

3 标本制备 2%戊巴比妥 2 ml/kg 耳缘动脉注射麻醉,左心室抽血,取出升主动脉至主动脉弓约 1.5 cm,DEPC 处理洗净,分为 3 段:一段置 10%福尔马林中固定,制备石蜡切片(4 μ m),用于免疫组织化学检测。另两段用去 RNA 酶的铝箔分包,置于液氮中,制备冰冻切片(10 μ m),用于原位杂交检测。

4 免疫组织化学染色 石蜡切片经过抗原修复、0.01 mol/L PBS(pH7.2)冲洗 3 次,3 min,每张切片滴加一滴一抗(分别为小鼠抗巨噬细胞 CD68 单克隆抗体或小鼠抗 MMP-1 单克隆抗体或小鼠抗平滑肌细胞 α -actin 单克隆抗体或小鼠抗 I 型胶原单克隆抗体),室温孵育 3 h,0.01 mol/L PBS(pH 7.2)洗 3 次,3 min,以磷酸盐缓冲液替代一抗做空白对照实验,再滴加一滴二抗(为 Envision TM⁺ Peroxidase 标记抗小鼠 IgG),室温 30 min,0.01 mol/L PBS(pH 7.2)洗 3 次 $\times$ 3 min,然后经过 DAB 显色、苏木素复染、酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。

5 原位杂交检测 采用多相寡核苷酸探针(MMP-1 mRNA、Collagen Type I mRNA 探针序列由博士德公司设计),地高辛标记。冰冻切片经过 1% H₂O₂/甲醇去除内源性过氧化物酶、胃蛋白酶消化、预杂交(39 $^{\circ}$ C, 3 h)、杂交(39 $^{\circ}$ C, 过夜),以不含探针的预杂交液代替杂交液做空白对照实验。杂交后洗涤、封闭、DAB 显色、逐级酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。

6 图像处理和统计学方法 免疫组化、原位杂交图像采用细胞免疫组织化学分析系统 2.0(华东理工大学自动化所)分析阳性染色区域在整个视野所占面积百分比,用四点定值法分析视野中阳性染色细胞数。采用 SPSS 10.0 统计软件,组间比较用方差分析(post hoc. by one-way ANOVA),两变量变化相关性分析采用一元线性回归分析(simple liner regression)。

结 果

1 家兔动脉粥样硬化模型的建立 见图 1。光镜下,喂饲普通饲料家兔主动脉内膜完整、连续,内皮

细胞排列整齐、有序,内膜层薄而完整。喂饲高脂饲料 7 周时家兔主动脉内膜明显增厚,伴有大量富含脂肪的泡沫细胞形成,细胞核被挤压至边缘。内皮细胞排列凌乱、不连续,部分已脱落至血管腔。大量平滑肌细胞迁移至新生内膜。

2 各组家兔主动脉内膜巨噬细胞 CD68 蛋白表达比较 见图 2 及表 1。空白对照组主动脉内膜巨噬细胞 CD68 蛋白染色呈阴性;高脂模型组服用高脂饲料 7 周后,家兔主动脉内膜明显增厚,并且在新生内膜中 CD68 蛋白染色阳性面积比显著增加,与空白对照组比较,差异有显著性($P<0.01$);服用稳斑护脉颗粒和辛伐他汀 8 周后,家兔新生内膜中 CD68 蛋白表达均明显降低,与高脂模型组比较,差异有显著性($P<0.01$)。

表 1 各组家兔主动脉内膜巨噬细胞 CD68 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	CD68
空白对照	8	0.0±0.0*
高脂模型	7	84.7±4.8
稳斑护脉	9	3.0±1.4*
辛伐他汀	9	3.5±1.9*

注:与高脂模型组比较,* $P<0.01$

3 各组家兔主动脉内膜 MMP-1 蛋白和 mRNA 表达比较 见图 3、图 4 及表 2。空白对照组兔主动脉内膜 MMP-1 蛋白和 mRNA 的表达都极其微量,高脂模型组家兔主动脉新生内膜中的 MMP-1 蛋白和 mRNA 均显著升高,与空白对照组比较差异有显著性($P<0.01$);而稳斑护脉颗粒和辛伐他汀组家兔主动脉新生内膜 MMP-1 蛋白和 mRNA 均明显下调,与高脂模型组比较,差异均有显著性($P<0.01$)。一元线性回归分析显示家兔主动脉内膜巨噬细胞 CD68 与 MMP-1 蛋白表达呈正相关关系($r=0.952, P<0.01$)。

表 2 各组家兔主动脉内膜 MMP-1 蛋白和 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	MMP-1 蛋白(%)	MMP-1 mRNA 阳性细胞数(个)
空白对照	8	0.6±0.5*	5.6±3.9*
高脂模型	7	79.7±3.0	734.0±57.2
稳斑护脉	9	2.0±1.3*	16.2±6.5*
辛伐他汀	9	2.0±1.4*	21.5±6.4*

注:与高脂模型组比较,* $P<0.01$

4 各组家兔主动脉 SMC- α -actin 蛋白表达比较 见图 5 及表 3。空白对照组家兔主动脉 SMC- α -actin 蛋白表达主要在中外膜,内膜分布少量,而高脂模型组中膜的 SMC 迁移至新生内膜,SMC- α -actin 蛋白染色阳性面积比和阳性细胞数都有所增加,与空白对照组比较,差异有显著性($P<0.01$);稳斑护脉组主动脉新生内膜中 SMC- α -actin 蛋白染色阳性面积比和阳性细

胞数进一步增加,与高脂模型组及辛伐他汀组比较,差异均有显著性($P<0.01$);而用辛伐他汀组家兔主动脉新生内膜的 SMC- α -actin 蛋白染色阳性面积比和阳性细胞数都有下降的趋势,与高脂模型组比较,差异无显著性($P>0.05$)。

表 3 各组家兔主动脉内膜 SMC- α -actin 蛋白阳性面积比和阳性细胞数表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	SMC- α -actin 阳性面积比(%)	SMC- α -actin 阳性细胞数(个)
空白对照	8	6.6±2.2*	456±61*
高脂模型	7	17.7±4.0	768±68
稳斑护脉	9	29.5±3.9* [△]	1 390±106* [△]
辛伐他汀	9	14.8±4.0	677±92

注:与模型组比较,* $P<0.01$,与辛伐他汀组比较,[△] $P<0.01$

5 各组家兔主动脉 Collagen Type I 蛋白和 mRNA 表达比较 见图 6、图 7 及表 4。空白对照组家兔 Collagen Type I 蛋白和 mRNA 表达主要位于中外膜,内膜分布极少,而高脂模型组家兔主动脉新生内膜中 Collagen Type I 蛋白染色和 mRNA 明显增加,与空白对照组比较,差异有显著性($P<0.01$);稳斑护脉组家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I 蛋白和 mRNA 染色阳性细胞数进一步增加,且密集分布在斑块纤维帽区,与高脂模型组比较,差异有显著性($P<0.01$);辛伐他汀组家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I 蛋白和 mRNA 均有所下降,与高脂模型组($P<0.05$)及稳斑护脉组($P<0.01$)比较,差异均有显著性。一元线性回归分析显示家兔主动脉内膜 SMC- α -actin 蛋白与 Collagen Type I 蛋白的表达呈正相关关系($r=0.793, P<0.01$)。

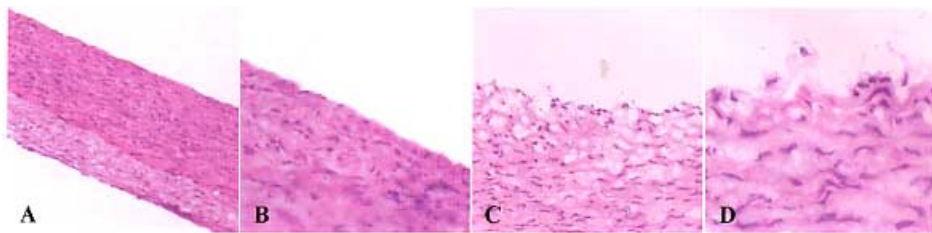
表 4 各组家兔主动脉内膜 Collagen Type I 蛋白和 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	Collagen Type I 蛋白(%)	mRNA 阳性细胞数(个)
空白对照	8	4.1±1.6**	19.4±3.0**
高脂模型	7	16.7±3.3	182.7±29.2
稳斑护脉	9	47.3±4.1** [△]	475.2±35.5** [△]
辛伐他汀	9	11.8±3.8*	145.2±28.0*

注:与高脂模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与辛伐他汀组比较,[△] $P<0.01$

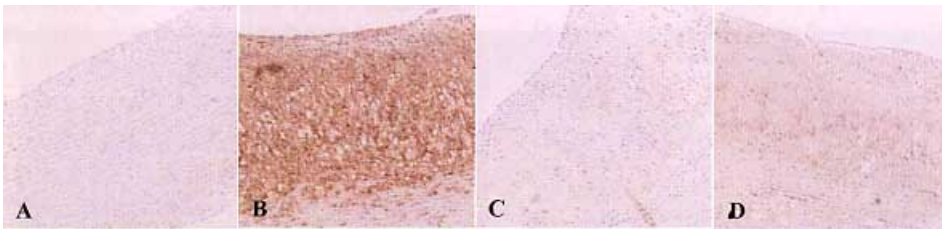
讨 论

稳斑护脉方中附子鼓舞心阳,当归、生蒲黄活血化瘀,枳壳、桔梗理气开郁,升清降浊,共奏温阳活血,理气化瘀之功,集中体现了颜德馨教授治疗急性冠状动脉综合征之阳虚观点、气血平衡观点和瘀血论观点。而冠状动脉粥样斑块破裂继发血栓形成引起急性冠脉综合征已被国内外众多学者公认为 ACS 发病的共同



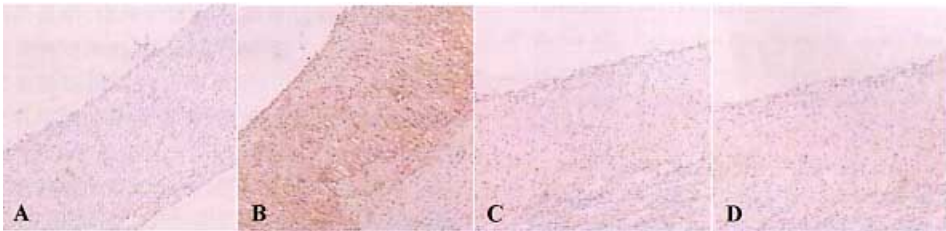
注:A 和 B 普通饲料组(A.HE,×100; B.HE,×200),主动脉内膜完整、连续,内皮细胞排列整齐、有序,内膜层薄而完整;C 和 D 高脂饲料组(C.HE,×100; D.HE,×200),主动脉内膜明显增厚,泡沫细胞形成,内皮细胞排列凌乱、不连续,部分已脱落至血管腔,大量平滑肌细胞迁移至新生内膜。

图 1 家兔高胆固醇饮食 7 周时主动脉形态的病理变化



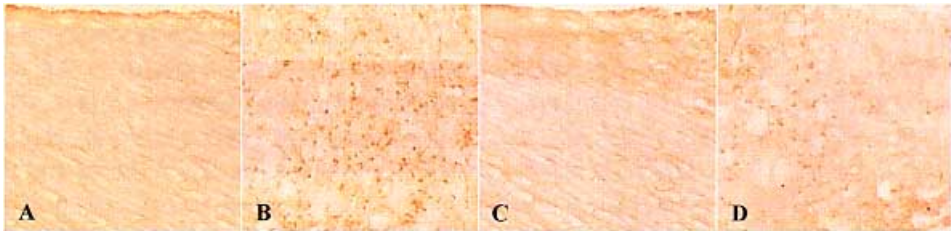
注:A 空白对照组,家兔主动脉内膜巨噬细胞 CD68 染色呈阴性;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜巨噬细胞 CD68 染色阳性区域明显增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉新生内膜巨噬细胞 CD68 染色阳性区域显著下降;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 CD68 表达也显著下降(SABC 染色,×100)

图 2 动脉粥样硬化家兔主动脉内膜巨噬细胞 CD68 分子免疫组织化学染色



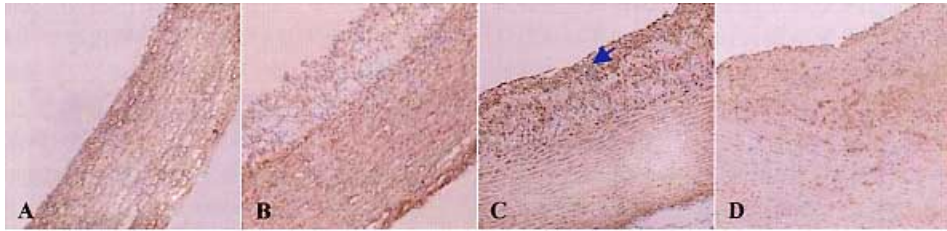
注:A 空白对照组,家兔主动脉内膜 MMP-1 蛋白表达极其微量;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 染色阳性区域明显增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 染色阳性区域显著下降;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 染色阳性区域也显著下降(SABC 染色,×100)

图 3 动脉粥样硬化家兔主动脉内膜MMP-1蛋白免疫组织化学染色



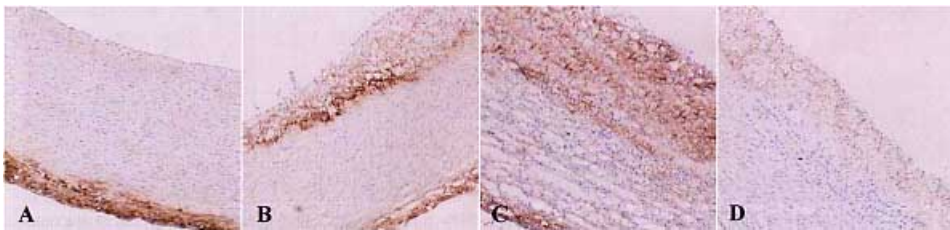
注:A 空白对照组,家兔主动脉内膜 MMP-1 mRNA 表达极其微量;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 mRNA 染色细胞明显增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 mRNA 染色细胞显著下降;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 MMP-1 mRNA 阳性染色细胞也显著下降(SABC 染色,×200)

图 4 动脉粥样硬化家兔主动脉内膜MMP-1 mRNA原位杂交检测



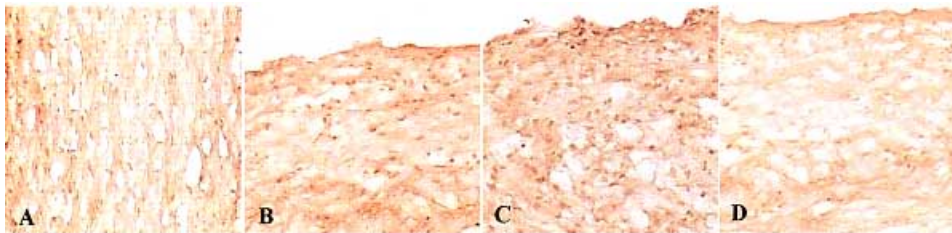
注:A 空白对照组,家兔主动脉内膜 SMC- α -actin 蛋白表达主要位于中外膜,内膜表达呈少量阳性染色;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜 SMC- α -actin 阳性染色区域有所增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉内膜 SMC- α -actin 阳性染色区域进一步增加,且密集分布于斑块纤维帽区;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 SMC- α -actin 阳性染色细胞区域有所下降(SABC 染色, $\times 100$)

图 5 动脉粥样硬化家兔主动脉 SMC- α -actin 免疫组织化学染色



注:A 空白对照组,家兔主动脉 Collagen Type I 蛋白表达主要位于外膜;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I 染色阳性区域明显增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I 阳性染色区域进一步增加;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I 阳性染色区域下降(SABC 染色, $\times 100$)

图 6 动脉粥样硬化家兔主动脉 Collagen Type I 免疫组织化学染色



注:A 空白对照组,家兔主动脉 Collagen Type I mRNA 表达主要位于中外膜;B 高脂模型组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I mRNA 阳性染色细胞明显增加;C 稳斑护脉组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I mRNA 阳性染色细胞进一步增加;D 辛伐他汀组,家兔主动脉新生内膜 Collagen Type I mRNA 阳性染色细胞有所下降(SABC 染色, $\times 200$)

图 7 动脉粥样硬化家兔主动脉 Collagen Type I mRNA 原位杂交检测

病理基础^[1-5],斑块胶原纤维帽的稳固与否则是斑块破裂的关键因素^[6,7],胶原纤维帽主要由斑块内平滑肌细胞分泌的 I 型和 III 型胶原组成,它们可被斑块内的炎性细胞(巨噬细胞)分泌的基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)所降解,从而使纤维帽变薄,削弱斑块的稳定性,所以斑块内胶原纤维帽降解增加及合成不足可能是纤维帽变薄、斑块破裂的主要原因^[6,7]。我们在本实验中观察了稳斑护脉方对动脉粥样硬化家兔主动脉斑块纤维帽胶原纤维降解与合成失衡状态的干预机制。

实验显示稳斑护脉颗粒可以大幅度降低家兔主动脉新生内膜中升高的巨噬细胞 CD68 蛋白表达,使整个内膜空泡明显减少,呈整齐连续的排列,同时 MMP-1 蛋白和 mRNA 的表达也大幅度下降,据回归分析显示,CD68 和 MMP-1 蛋白表达的下调有明显的正相关,并且 MMP-1 mRNA 的下调与 MMP-1 蛋白表达的下调也呈明显正相关,说明稳斑护脉颗粒可能通过抑制 MMP-1 的基因转录过程,从而使 MMP-1 的蛋白表达水平下降。辛伐他汀组也获得了同样的降低主动脉内膜巨噬细胞 CD68 蛋白表达的作用,同时也伴随

着 MMP-1 蛋白和 mRNA 表达的大幅度下降,这可能是他汀类药物稳定斑块,降低临床急性心血管事件的非调脂途径。稳斑护脉颗粒与辛伐他汀对于巨噬细胞 CD68 分子和基质金属蛋白酶 1(MMP-1)的下调作用是它们稳定斑块的共同途径。

通过本研究还观察到,稳斑护脉颗粒可以进一步上调家兔主动脉新生内膜中已经升高的平滑肌细胞 α -actin 蛋白和 Collagen Type I 蛋白、mRNA 的表达,回归分析显示,平滑肌细胞 α -actin 蛋白与 Collagen Type I 蛋白的上调以及内膜中 Collagen Type I 蛋白与 mRNA 表达的升高均呈正相关,从分布区域来看,纤维帽区的平滑肌细胞 α -actin 和 Collagen Type I 表达明显增高、密集,形成一连续的胶原帽围绕脂质核心,这表明斑块已经变的更加稳定了。数据显示,稳斑护脉颗粒对内膜 Collagen I 表达的促进作用可能来源于其对 Collagen I mRNA 的促转录途径。有趣的是,辛伐他汀降低了家兔主动脉内膜平滑肌细胞 α -actin 蛋白和 Collagen Type I 蛋白、mRNA 的表达,但辛伐他汀对内膜斑块中巨噬细胞和 MMP-1(纤维帽降解因素)的大幅度下降,远远超出其对平滑肌细胞和 I 型胶原(纤维帽合成因素)的抑制程度。所以,辛伐他汀仍能获得较好的斑块稳定作用。

本结果显示,稳斑护脉颗粒和辛伐他汀都能获得较好的斑块稳定作用,但途径有所异同。相同的是,二者均能明显抑制斑块内巨噬细胞和 MMP-1 的表达,下调斑块纤维帽的降解因素,阻止斑块纤维帽继续变薄,从而使斑块趋于稳定。不同的是,稳斑护脉颗粒在下调纤维帽降解因素的同时,还能上调纤维帽的合成因素(平滑肌细胞和 I 型胶原),从而在阻止纤维帽继续变薄的同时增加纤维帽的厚度,使斑块变的更加坚

固,不易破裂。而辛伐他汀对平滑肌细胞和 I 型胶原的表达呈现抑制作用,但这种轻度的抑制作用被巨噬细胞和 MMP-1 的大幅度下调所抵消了,故辛伐他汀也能获得较好的斑块稳定作用。总的来说,稳斑护脉颗粒具有上调纤维帽合成因素与下调纤维帽降解因素的双向靶标,而辛伐他汀具有下调纤维帽降解因素的单向靶标,至于二者改善 ACS 患者症状,降低急性心血管事件的优势需要进一步的临床试验来证实。

参 考 文 献

- 1 Constantinides P. Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966;6:1—6.
- 2 Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring — The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53(4):363—373.
- 3 Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50(2):127—134.
- 4 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326(5):310—318.
- 5 Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844—2850.
- 6 Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69(5):377—381.
- 7 Loree HM, Kamm RD, Stringhellow RG, et al. Effects of fibrous cap thickness of peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71(4):850—858.

(收稿:2004-09-15 修回:2004-11-08)

《陈可冀医学选集——七十初度》一书出版

《陈可冀医学选集——七十初度》一书已由北京大学医学出版社正式出版。大 16 开本,265 万余字,定价 180.00 元,每册另加邮寄费 18.00 元,欢迎邮购。书款可由邮局或银行汇至本刊邮购部,开户银行:中国工商银行北京分行海淀支行海淀分理处,帐号:04509004609872;本刊地址:北京西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮编:100091。

