



# 球囊损伤联合高脂及维生素 D<sub>3</sub> 致大鼠 动脉粥样硬化的方法学优化

杨钦钦, 马全鑫, 奚晓青, 张利棕, 方明笋, 朱科燕, 陈方明, 陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心, 杭州 310053)

**【摘要】** 目的 比较腹腔注射维生素 D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) 1、2、3 周后实行球囊手术对动脉粥样硬化形成的影响, 探寻大鼠动脉粥样硬化造模的优化方法。方法 选取雄性 SD 大鼠 36 只, 随机分为正常组、模型组 1、模型组 2、模型组 3, 正常组 6 只, 其余每组 10 只。对照组饲喂普通饲料, 模型组 1、2、3 在实验开始时饲喂高脂饲料并腹腔注射 VD<sub>3</sub> 40 万 IU/kg, 分别于 1、2、3 周后行左侧颈总动脉球囊损伤手术, 术后第 0、2 周再注射 VD<sub>3</sub> 10 万 IU/kg。手术 4 周后, 处理动物, 测定 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平, 检测血清中炎症因子 hsCRP、IL-6、TNF $\alpha$  含量, 观察 HE 染色的胸主动脉病理变化, 分析血管壁厚度、斑块面积 (PA)、血管横截面积 (CVA) 及校正斑块面积 (PA/CVA)。结果 与正常对照组相比, 模型组 2、3 中 TC、LDL-C 含量显著升高 ( $P < 0.05$ ); 模型组 1、2、3 的 hsCRP、IL-6 及 TNF $\alpha$  水平较对照组明显升高 ( $P < 0.05$ ), 模型组 3 的 hsCRP、IL-6 及 TNF $\alpha$  水平明显高于模型组 1 ( $P < 0.05$ ); 病理观察显示模型组 1、2、3 均出现不同程度的 AS 斑块, 血管壁厚度及 PA/CVA 均显著大于对照组 ( $P < 0.05$ ); 模型组 3 有大量脂质泡沫沉积, 而且 PA、CVA 及 PA/CVA 相比于模型组 1、2 均明显增加 ( $P < 0.05$ )。结论 大鼠在高脂饮食和 VD<sub>3</sub> 腹腔注射基础上于 3 周后行颈总动脉球囊损伤手术, 是诱导动脉粥样硬化模型的理想优化方法。

**【关键词】** 球囊损伤; 高脂; 维生素 D<sub>3</sub>; 动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 01-0035-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.001.006

## Methodological research of establishing atherosclerosis model with balloon injury plus high-fat diet and vitamin D<sub>3</sub> in rats

YANG Qin-qin, MA Quan-xin, XI Xiao-qing, ZHANG Li-zong, FANG Ming-sun, ZHU Ke-yan, CHEN Fang-ming, CHEN Min-li  
(Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

**【Abstract】 Objective** To compare the effects of forming atherosclerosis by conducting balloon injury operation after 1th, 2th and 3th week of Vitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) i. p., exploring the best method for atherosclerosis modeling. **Methods** 36 male rats were selected for balloon-injured carotid artery. SD rats were divided into 4 groups randomly: control group (n = 6), Model group1 (n = 10), Model group2 (n = 10), Model group3 (n = 10). Control group were fed up with common diet. Model groups were fed up with high-fat diet and injected  $4.0 \times 10^5$  IU/kg VD<sub>3</sub> through enterocoelia in the beginning, followed by the balloon-injured left carotid artery operation after 1th, 2th and 3th week respectively and  $1.0 \times 10^5$  IU/kg VD<sub>3</sub> injection at 0th, 2th week after operation. The rats were killed at 4th week after operation. The serum levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C were checked. ELISA was used to detect the content of hsCRP, IL-6 and TNF $\alpha$ . HE staining was used to observe the pathological changes in the thoracic aorta, and the thoracic aorta thickness, plaque area (PA), cross-

**【基金项目】** 国家科技重大专项子课题(2012zx09103101-008)。

**【作者简介】** 杨钦钦(1988-), 女, 硕士生, 研究方向: 中药药理与比较医学, E-mail: qqy\_mengxiangz8@163.com。

**【通讯作者】** 陈民利(1963-), 女, 教授、硕士, 研究方向: 实验动物与比较医学, E-mail: cmli991@126.com。

sectional area of vessel(CVA) and the ratio of PA to CVA(PA/CVA) were analyzed. **Results** After 4 weeks of operation, levels of TC and LDL-C were significantly increased in Model group2 and 3 compared with that of the control group ( $P < 0.05$ ). Furthermore, contents of hsCRP, IL-6 and TNF $\alpha$  of model groups were also seriously higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and that of Model group 3 were the highest. Typical AS plaques were observed in different degrees in model groups, and thoracic aorta thickness and PA/CVA were obviously increased than that of control group ( $P < 0.05$ ). Model group 3 turned out masses of lipid foam cells accumulated, and PA, CVA and PA/CVA were significantly increased than that of Model group2 or 3. **Conclusion** The AS model can be established successfully in rats with ballon injury after 3 weeks of high-fat diet plus VD<sub>3</sub> i. p., which is the ideal method to induced atherosclerosis model.

**【Key words】** Balloon injury; High-fat diet; Vitamin D<sub>3</sub>; Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性动脉炎症性疾病,可引发多种心血管疾病,严重威胁人类生命健康。因此,建立一种脂质代谢和斑块与人类相仿的实验性 AS 模型,对探明病因、发病机制及防治均具有重要意义。高脂饲喂、维生素 D<sub>3</sub> (vitamin D<sub>3</sub>, VD<sub>3</sub>)注射和球囊损伤术是常用的一种 AS 造模手段,其原理是基于“内皮损伤反应学说”球囊直接损伤了大鼠动脉内皮,脂质易于浸润沉积,符合临床 AS 疾病的发生发展过程,可形成与人类 AS 类似的较成熟斑块硬化 AS 模型<sup>[1]</sup>。内膜损伤能造成内膜脱落,同时给予高脂饲料及 VD<sub>3</sub> 负荷促使脂质及钙盐沉积,加速大鼠 AS 的形成<sup>[2]</sup>。但目前,各类文献报道的方法不一,VD<sub>3</sub> 注射剂量、注射时间以及行球囊手术的时间不尽相同,形成的 AS 模型也有差异。我们在前期研究发现 VD<sub>3</sub> 腹腔注射剂量、时间、注射方式及实行球囊手术的时间直接影响 AS 的形成。为此,我们在前期研究的基础上结合相关参考文献<sup>[3]</sup>,将高脂饲喂、VD<sub>3</sub> 注射和球囊损伤术联合应用的造模方法进行了优化研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及实验环境

SPF 级雄性 SD 大鼠 36 只,体重 220 ~ 250 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司【SCXK(沪)2012-0002】;饲养在浙江中医药大学动物实验中心屏障系统【SYXK(浙)2013-0184】;每笼 3 只饲养,自由饮食和饮水;并按实验动物使用的“3R”原则给以人道主义关怀。

### 1.2 主要试剂与仪器

维生素 D<sub>3</sub> 注射液,上海通用药业股份有限公司,国药准字 H31021404;总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C),上海申能德赛诊断技术有限公司,批号分别为 07068/00000877、07069/00000994、18890/00001066、

18991/00001244;大鼠白细胞介素 6(IL-6) ELISA 试剂盒、大鼠超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) ELISA 试剂盒、大鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) ELISA 试剂盒,杭州诚维生物科技有限公司,批号分别为:E2014082604、E2014082602、E2014082603。PTCA 球囊扩张导管(直径 2F,美国 Medtronic 公司),7020 型全自动生化分析仪(日本日立公司),Thermo 光谱扫描多功能酶标仪(美国 Thermo 公司),ST5010 染色机(德国 Leica 公司),80I 相差显微镜(日本 Nikon 公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 动物分组与模型制备

36 只雄性 SD 大鼠,经适应性饲养后,随机分为 4 组,即正常对照组(control group)6 只、模型组 1(model group 1)10 只,模型组 2(model group 2)10 只和模型组 3(model group 3)10 只。正常对照组喂普通饲料。模型组在实验开始时均以高脂饲料(胆固醇 1%、猪油 10%、蛋黄粉 10%、3 号胆盐 0.5%、基础饲料 78.5%)喂养,同时在腹腔注射 40 万 IU/kg 的 VD<sub>3</sub> 注射液。之后,模型组 1、2、3 分别于 VD<sub>3</sub> 注射 1、2、3 周后行大鼠主动脉球囊损伤术,在术后第 0、2 周分别注射 10 万 IU/kg VD<sub>3</sub> 注射液。

#### 1.3.2 大鼠主动脉内膜球囊损伤手术<sup>[4-5]</sup>

模型组大鼠用 3% 的戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔麻醉,颈部剃毛,背部固定于鼠板。碘酒消毒颈部皮肤,无菌条件下作颈部正中开口,钝性分离大鼠左侧颈总动脉,结扎远心端,动脉夹夹闭近心端,暂时阻断左侧颈总动脉近心及远心端血流。在两端之间的动脉壁上约呈 45° 显微剪剪开一“V”形开口,向近心端仔细轻柔插入 2.0 mm × 20 mm 直径球囊导管,松开动脉夹,使球囊进入近心端动脉,并向颈总动脉起始部推送 8 ~ 10 cm。手推式压力泵注入生理盐水,将球囊充盈,用 4 ~ 6 ATM 加压球囊,然后,回抽球囊(以回来时有明显阻力感,又可以拉动球囊为宜),当球囊回撤至切口处时球囊完全减

压,然后再将球囊导管推送入主动脉,再次充盈球囊、回撤减压,使之与动脉内膜摩擦,造成内膜机械损伤。如此来回摩擦 5 次后,释放球囊气体,退出导管,结扎近心端颈总动脉。然后,生理盐水冲洗伤口,并洒上青霉素钠以防感染,缝合肌肉和皮肤,碘酒再次消毒皮肤,将动物放入护理框中保暖护理待其苏醒。术后,每天观察各模型组动物状况且每周称重,高脂饲料继续喂养 4 周。

### 1.3.3 血清中血脂检测

球囊手术后第 4 周实验结束,各组动物禁食 12 h 后,用 3% 戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔麻醉,打开腹腔,腹主动脉取血 10 mL,静置 30 min,3000 r/min 离心 10 min,取上清分成 3 份,其中一份用全自动生化仪测定 TG、TC、HDL-C、LDL-C 数值。另外两份置 -80℃ 冰箱中冻存备用。

### 1.3.4 血清中炎症因子 hsCRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 检测

取一份 -80℃ 中冻存的血清,采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附法(ELISA)分别测定上清液中 hsCRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的含量。

### 1.3.5 血管组织病理学观察及主动脉内膜增生的检测

术后第 4 周取材,动物麻醉取血后,暴露出心脏及整条主动脉,取出胸主动脉(损伤部位主动脉弓下面一段血管)约 1.0 cm,生理盐水冲洗干净。然后,将标本置于 4% 甲醛溶液中固定 1~2 d,石蜡包埋后行病理切片,HE 染色后在光镜下观察血管病理形态学改变情况。同时,观察内膜增生程度及斑块形成情况,采用 Image Pro Plus 6.0 专业图像分析软件进行分析,计算血管壁厚度、斑块面积(PA)、血管横截面积(CVA)及校正斑块面积(PA/CVA)。

## 1.4 统计学方法

实验数据以平均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料组间比较采用 One-way ANOVA(单因素方差分析)检验。 $P < 0.05$ ,表示统计学有意义。

## 2 结果

### 2.1 一般状况

本实验中共 26 只大鼠,有 6 只大鼠死亡,手术中死亡 4 只,均因胸腔血管破裂出血致死;术后死亡 2 只,其原因可能是手术中出血较多恢复力较差而死。其中模型组 1 在手术中死亡 3 只,手术后死亡

1 只;模型组 2 在手术中及手术后各死亡 1 只;模型组 3 动物全部存活。正常对照组无死亡,动物精神状态良好,毛色较白有光泽,进食量稳定,行为活跃。模型组动物毛色偏黄粗糙,体型较正常组肥胖,少动,精神欠佳,饮食尚可。

### 2.2 血脂水平

与正常对照组相比,模型组 1、2、3 大鼠在球囊手术四周后血清 TC 显著升高( $P < 0.05$ );各模型组血清 LDL-C 水平较对照组明显上升( $P < 0.05$ );模型组 1、3 血清 HDL-C 较对照组显著降低( $P < 0.05$ ),模型组 2 无显著变化( $P > 0.05$ );各模型组血清 TG 水平与正常对照组相比有升高的趋势,但无显著性差异( $P > 0.05$ )(表 1)。

### 2.3 血清中 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量检测

与正常对照组相比,各模型组大鼠血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  含量均显著升高( $P < 0.05$ )。与模型组 1 相比,模型组 3 血清中 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  含量均显著增加( $P < 0.05$ ),模型组 2 无显著性差异( $P > 0.05$ )(图 1)。

### 2.4 主动脉病理学变化

#### 2.4.1 胸主动脉组织学观察(彩插均见彩插 1)

胸主动脉 HE 染色显示,正常组大鼠血管管腔呈光滑椭圆形,血管壁分为内膜、中膜和外膜,三层界限清晰,内膜平整完好,血管组织结构正常,未见明显病理改变(图 2A、A1)。与正常组相比较,各个模型组胸主动脉均见典型的 AS 斑块形成。模型组 1 大鼠血管内膜轻微增生,管腔略狭窄,斑块中可见一定的泡沫细胞、脂质沉积和胆固醇结晶(图 2B、B1)。模型组 2 大鼠血管内膜比模型组 1 增生较严重,弹力纤维排列疏松,斑块突入管壁致管腔更狭窄,有较多的泡沫细胞和脂质沉积(图 2C、C1)。模型组 3 的内膜增生程度及管腔狭窄度最大,内弹力板排列紊乱变性坏死,脂质斑块内可见大量泡沫细胞聚集、胆固醇晶体沉积及炎症细胞浸润,脂核相对较大(图 2D、D1)。

#### 2.4.2 胸主动脉内膜增生情况

与正常对照组相比较,球囊手术 4 周后,各个模型组大鼠的胸主动脉厚度、CVA 显著增加( $P < 0.05$ )。与模型组 1 相比较,模型组 2、3 的胸主动脉厚度、PA、CVA 及 PA/CVA 均明显升高( $P < 0.05$ )。模型组 3 相比于模型组 2,其胸主动脉厚度、PA、CVA 及 PA/CVA 亦显著增加( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 1 各组大鼠术后 4 周血脂水平变化 (mmol/L)

Tab.1 The changes of lipids in serum of every group rats at the 4th week after operation (mmol/L)

组别 (Groups)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照组 (Control group)	1.56 ± 0.09	0.43 ± 0.19	0.83 ± 0.03	0.28 ± 0.04
模型组 1 (Model group1)	2.98 ± 0.96 *	0.58 ± 0.24 *	0.64 ± 0.10 *	1.59 ± 0.79 *
模型组 2 (Model group2)	3.49 ± 1.13 *	0.62 ± 0.39 *	0.74 ± 0.14	1.92 ± 0.97 *
模型组 3 (Model group3)	3.75 ± 1.23 *	0.53 ± 0.27 *	0.64 ± 0.11 *	2.27 ± 1.06 *

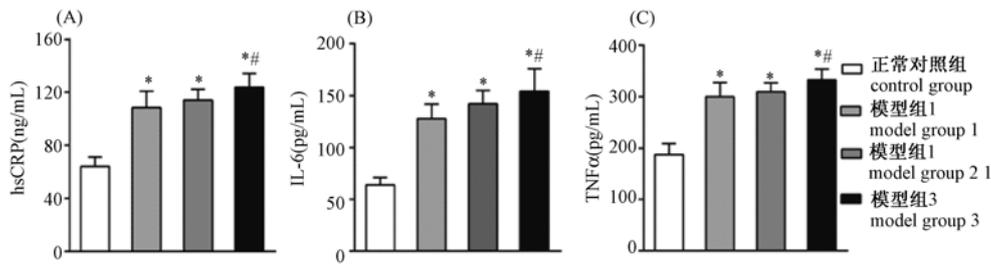
注: \* : 与正常对照组相比,  $P < 0.05$ 。Note: Compared with the control group,  $P < 0.05$ .注: \* : 与正常对照组相比,  $P < 0.05$ ; # : 与模型组 1 相比,  $P < 0.05$ 。图 1 血清中 hs-CRP、IL-6、TNF $\alpha$  含量比较Note: \* : Compared with the control group,  $P < 0.05$ ; # : compared with the model group 1,  $P < 0.05$ .Fig.1 Comparison of the content of hs-CRP, IL-6, TNF $\alpha$  in serum

表 2 各组大鼠胸主动脉厚度及斑块大小比较

Tab.2 Comparison of thoracic aorta thickness and plaque size of every group rats

组别 (Groups)	胸主动脉厚度 ( $\mu\text{m}$ ) Thoracic aorta thickness ( $\mu\text{m}$ )	PA ( $\text{mm}^2$ )	CVA ( $\text{mm}^2$ )	PA/CVA (%)
正常对照组 (Control group)	114.19 ± 1.37	—	0.63 ± 0.01	—
模型组 1 (Model group1)	132.28 ± 0.46 <sup>a</sup>	0.033 ± 0.002	0.72 ± 0.13 <sup>a</sup>	4.58 ± 0.24
模型组 2 (Model group2)	149.16 ± 2.10 <sup>ab</sup>	0.086 ± 0.010 <sup>b</sup>	0.79 ± 0.23 <sup>ab</sup>	10.92 ± 1.35 <sup>b</sup>
模型组 3 (Model group3)	165.25 ± 1.61 <sup>abc</sup>	0.116 ± 0.004 <sup>bc</sup>	0.82 ± 0.17 <sup>abc</sup>	14.13 ± 0.51 <sup>bc</sup>

注: a: 与正常对照组相比,  $P < 0.05$ ; b: 与模型组 1 相比,  $P < 0.05$ ; c: 与模型组 2 相比,  $P < 0.05$ 。Note: a: Compared with the control group,  $P < 0.05$ ; b: compared with the model group 1; c: compared with the model group 2,  $P < 0.05$ .

### 3 讨论

高脂饲料、VD<sub>3</sub> 腹腔注射联合颈总动脉球囊损伤方法建立 AS 模型已较多地应用于 AS 研究<sup>[2]</sup>, 但各类文献报道的 VD<sub>3</sub> 注射剂量、注射时间等不尽相同, 对 VD<sub>3</sub> 注射后行球囊手术的时间也缺乏统一认识<sup>[6-7]</sup>, 而这些因素的改变都会导致 AS 的病理进程产生差异。我们前期研究发现在 VD<sub>3</sub> 腹腔注射后不同时间实行球囊手术, AS 形成的程度也不同。由此可知 AS 模型的形成与各实验因素相关, 本实验主要从 VD<sub>3</sub> 注射剂量、注射方式 (注射时间与分次剂量)、手术时间等方面对 AS 模型制作进行了优化。文献报道一次性注射大剂量 VD<sub>3</sub> 7.0 × 10<sup>4</sup> IU/kg 会引起动物腹泻、厌食消瘦、死亡率升高等<sup>[8]</sup>, 我们将 VD<sub>3</sub> 首次注射剂量优化为 4.0 × 10<sup>4</sup> IU/kg, 动物状态普遍良好; 周红等<sup>[3]</sup> 发现在造模初期仅一次注射 VD<sub>3</sub> 会导致 AS 模型不明显、不易形成典型的

血管病变, 我们在术后第 0、2 周继续分次补充注射 VD<sub>3</sub>, 提高了模型成功率; 本实验将 VD<sub>3</sub> 注射后第 1、2、3 周做球囊损伤手术动物经对比发现注射 VD<sub>3</sub> 后第 3 周行颈动脉球囊手术可降低动物的死亡率, AS 模型较为理想和稳定; 大鼠术后立即采取保暖、补水、注射抗生素、祛痰等护理措施, 遵从了动物福利原则, 有利于动物恢复并提高了大鼠的成活率。

AS 的发生与血脂异常密切相关。本实验结果显示各模型组大鼠在球囊手术 4 周后血清 TG、TC 和 LDL 升高, HDL 降低, 这与余颜等<sup>[9]</sup> 报道的实验结果相符, 表明各模型组动物血脂代谢出现了紊乱。其中模型组 3 的血脂异常更为明显。通过病理观察进一步发现各模型组均形成了不同程度的粥样斑块, 内膜普遍增厚, 血管壁斑块向管腔突出, 斑块中含有泡沫细胞、平滑肌细胞、胆固醇结晶及炎症细胞。而模型组 3 内膜增厚的幅度最大, 形成的斑块也最为明显。从血脂及病理形态学结果可看

出在 VD<sub>3</sub> 注射后 1、2、3 周行球囊手术均能形成 AS 模型,而且在 VD<sub>3</sub> 注射后第 3 周行球囊手术则更有利于血脂沉积及斑块形成。

近来研究表明 AS 主要是在血管内皮细胞损伤的基础上发生的一系列慢性炎症反应<sup>[10-12]</sup>,其中 IL-6、TNF $\alpha$ 、hsCRP 已作为 AS 发展过程中的重要炎症标志物<sup>[13-14]</sup>。本实验结果显示各模型组大鼠术后 4 周血清 hsCRP、IL-6、TNF $\alpha$  含量均显著升高,说明在 VD<sub>3</sub> 注射后第 1、2、3 周行球囊手术的动物均出现了明显的炎症反应。此外,我们发现 VD<sub>3</sub> 注射后第 3 周行球囊手术大鼠血清中炎症介质含量最高,在这长期慢性炎症刺激下平滑肌细胞(SMC)大量迁移增殖,血管壁大幅增厚及泡沫细胞增多,更能促进 AS 斑块演变发展。故我们推论在腹腔注射 VD<sub>3</sub> 后第 3 周行球囊手术更好,更有利于 AS 模型的建立。

综上所述,以高脂饲料为诱导联合腹腔注射 VD<sub>3</sub> 和球囊手术的方法成功复制出了斑块成熟的 AS 模型。本实验研究结果表明,在大鼠腹腔注射 VD<sub>3</sub> 3 周后进行球囊手术并在术后第 0、2 周继续腹腔注射 VD<sub>3</sub> 是一个较为优化的 AS 造模方法。该模型具有血脂高、炎症反应程度高、斑块明显、动物死亡率低、模型稳定等优点。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 李迎新,黄霖. 动脉粥样硬化动物模型制作方法的介绍[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(5): 70-73.
- [ 2 ] 郭延松,吴宗贵,杨军柯,等. 三种大鼠动脉粥样硬化模型复制方法的比较[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(5): 465-469.
- [ 3 ] 周红,吴晓燕,袁艺标,等. 三种剂量维生素 D<sub>3</sub> 结合高脂饲

料建立大鼠动脉粥样硬化模型的比较[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 995-998.

- [ 4 ] Tulis DA. Histological and morphometric analyses for rat carotid balloon injury model[J]. Methods Mol Med, 2007, 139: 31-66.
- [ 5 ] 陆红玲,汤阳,黄跃,等. 颈动脉球囊损伤对高同型半胱氨酸诱导兔动脉粥样硬化病变的形成无明显影响[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(4): 43-46.
- [ 6 ] 钟武,关霞,龙汉安,等. 球囊损伤加高脂喂养建立大鼠髂动脉粥样硬化模型[J]. 中外医疗, 2008, 7(21): 004-005.
- [ 7 ] 徐伟华. 大鼠动脉粥样硬化模型细胞凋亡的研究及药物干预[D]. 山东大学, 2006.
- [ 8 ] 赵娟,李相军,孙波. 维生素 D<sub>3</sub> 联合高脂饲料建立大鼠动脉粥样硬化模型[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3569-3571.
- [ 9 ] 余颜,张国明,蔺晓源,等. 苦丁茶对动脉粥样硬化大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 220-222.
- [ 10 ] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 204-212.
- [ 11 ] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
- [ 12 ] Björkegren JL, Hägg S, Talukdar HA, et al. Plasma cholesterol-induced lesion networks activated before regression of early, mature, and advanced atherosclerosis[J]. 2014, PLoS Genet, 2014, 10(2): e1004201.
- [ 13 ] 董西刚,孙林,张戈. 易损斑块的血清标记物研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 568-572.
- [ 14 ] 刘虹,徐庆科,夏伟,等. 冠心病与炎症因子 IL-6, IL-8, IL-10, hs-CRP 及 TNF 的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(9): 1446-1447.

[修回日期]2014-11-24