

## 高血压与心脏病

DOI: 10.11699/cyxh20130821

# 瑞舒伐他汀对高同型半胱氨酸血症大鼠主动脉 Bcl-2 与 Bax 表达的影响

张政军<sup>1</sup>, 贾绍斌<sup>2</sup>, 刘 静<sup>1</sup>, 侯建军<sup>1</sup>, 汪 浩<sup>1</sup>, 李 录<sup>1</sup>

(1. 宁夏医科大学研究生学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院心脏中心, 银川 750004)

**【摘要】目的:**观察瑞舒伐他汀对高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, Hhcy) Wistar 大鼠主动脉组织 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell leukemia/lymphoma-2, Bcl-2)和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关蛋白 X(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达的影响。**方法:**应用 ADVIA2400 全自动生化仪检测正常对照组, Hhcy 组和瑞舒伐他汀组大鼠的血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇和血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度; HE 染色观察主动脉病理变化; 应用免疫组化和实时荧光定量 PCR 检测主动脉组织 Bcl-2、Bax 表达。**结果:**瑞舒伐他汀组大鼠血浆 Hcy 浓度( $10.47 \pm 0.07$ )  $\mu\text{mol/L}$  低于 Hhcy 组( $85.38 \pm 0.2$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 瑞舒伐他汀组大鼠主动脉损伤较 Hhcy 组减轻; 免疫组化显示瑞舒伐他汀组大鼠主动脉 Bcl-2 蛋白表达比 Hhcy 组降低, Bax 蛋白表达比 Hhcy 组升高, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实时荧光定量 PCR 法显示瑞舒伐他汀组大鼠主动脉 Bcl-2 mRNA 表达较 Hhcy 组明显降低, 而 Bax mRNA 表达却升高( $P < 0.05$ )。**结论:**瑞舒伐他汀可能通过降低血浆 Hcy 浓度及影响主动脉组织 Bcl-2、Bax 基因表达, 从而延缓和改善 Hhcy 大鼠主动脉粥样硬化的进程及程度。

**【关键词】**瑞舒伐他汀; 动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸; B 细胞淋巴瘤/白血病-2; B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关蛋白 X

**【中国图书分类法分类号】**R543.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2012-09-24

## Effects of rosuvastatin on Bcl-2 and Bax expressions in aorta of rats with hyperhomocysteinemia

ZHANG Zhengjun<sup>1</sup>, JIA Shaobin<sup>2</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, HOU Jianjun<sup>1</sup>, WANG Hao<sup>1</sup>, LI Lu<sup>1</sup>

(1. Postgraduate College, Ningxia Medical University; 2. Center of Cardiology, General Hospital, Ningxia Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of rosuvastatin on expressions of B cell leukemia/lymphoma-2(Bcl-2) and Bcl-2-associated X protein(Bax) in aortas of Wistar rats with hyperhomocysteinemia(Hhcy). **Methods:** Serum triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol and plasma homocysteine(Hcy) concentrations were detected by ADVIA2400 automatic biochemical analyzer, pathological changes of aorta were observed by HE staining and Bcl-2 and Bax expressions of aortic tissues were detected by immunohistochemistry and RT-qPCR detection. **Results:** Plasma Hcy concentration was lower in rosuvastatin group than in Hhcy group, ( $10.47 \pm 0.07$ )  $\mu\text{mol/L}$  vs. ( $85.38 \pm 0.2$ )  $\mu\text{mol/L}$ , with statistically significant differences( $P < 0.05$ ). Aortic injury was less severe in rosuvastatin group than in Hhcy group. Immunohistochemistry demonstrated that Bcl-2 protein expressions were lower in rosuvastatin group than in Hhcy group and Bax protein expressions were higher in rosuvastatin group than in Hhcy group, with statistically significant differences( $P < 0.05$ ). RT-qPCR assay showed Bcl-2 mRNA was decreased in rosuvastatin group than in Hhcy group and Bax mRNA was increased in rosuvastatin group than in Hhcy group( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Rosuvastatin can delay Hhcy rat aortic atherosclerosis hardening process through decreasing plasma Hcy concentration and influencing aortic tissue Bcl-2 and Bax gene expressions.

**【Key words】**rosuvastatin; atherosclerosis; homocysteine; B cell leukemia/lymphoma-2; Bcl-2-associated X protein

血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的独立危险因素之一<sup>[1]</sup>。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia,

Hhcy)可能通过影响主动脉细胞氧化-还原状况, 产生氧自由基引起损伤, 致主动脉血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡与增殖失调, 导致主动脉毒性损伤, 诱发 AS<sup>[2]</sup>。血管平滑肌细胞凋亡与增殖紊乱是致 AS 的重要途径之一, B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell leukemia/lymphoma-2, Bcl-2)及 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关蛋白 X(Bcl-2-associated X protein, Bax)是调节凋亡的重要位点,

作者介绍: 张政军, Email: 26270513@qq.com,

研究方向: 冠心病临床与基础。

通信作者: 贾绍斌, Email: jsbxn@163.com。

基金项目: 宁夏回族自治区科技攻关资助项目(编号: 宁科技字 2011-25 号)。

对血管平滑肌细胞凋亡起关键的调节作用,Bcl-2 还通过自身 Bcl-2 同源结构域 3(Bcl-2 homology domain3,BH3)同 Bax 形成异二聚体,从而使凋亡基团在细胞内定位重新分布,影响细胞凋亡过程。瑞舒伐他汀是否通过影响 Hhcy 大鼠的主动脉 Bcl-2 及 Bax 表达变化延缓 Hhcy 大鼠主 AS 的进程的研究报道甚少。因此,本研究旨在探讨灌胃瑞舒伐他汀是否影响 Hhcy 大鼠的主动脉 Bcl-2 及 Bax 表达变化,从而影响 AS 的程度。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验对象及材料

1.1.1 实验动物 健康雄性 Wistar 大鼠 33 只,6 周龄,体重(145±10)g 左右,购于兰州大学实验动物中心[合格证号:SCXK(甘)2009-0004]。无特定病原体级饲养,自然光照,定时通风,环境清洁,室温 19℃~23℃,相对湿度为 70%~80%。

1.1.2 实验药物 自由进食标准饲料由中国科澳协力有限公司实验动物研究中心提供;蛋氨酸灌胃为 DL-蛋氨酸,由住友化学(中国)有限公司-登记许可证号:(2008)外饲准字 069 号提供;瑞舒伐他汀片剂 10 mg/片,由美国阿斯利康公司提供。

### 1.2 方法

1.2.1 动物模型分组 适应性饲养 2 周后,将 Wistar 大鼠 33 只按照完全随机设计,随机分为 3 组:对照组大鼠普通饲料喂养 11 只,同剂量饮水灌胃 26 周处死;Hhcy 组 11 只;大鼠普通饲料喂养同时将 DL-蛋氨酸溶于生理盐水,给予灌胃[1 g/(kg·d)],26 周处死;瑞舒伐他汀组 11 只:大鼠普通饲料喂养,将 DL-蛋氨酸溶于生理盐水灌胃 20 周,继续灌胃 DL-蛋氨酸,同时加灌胃瑞舒伐他汀[10 mg/(kg·d)]灌胃 6 周,处死大鼠。

1.2.2 标本制备 将大鼠禁食 24 h,麻醉后,抽取血液 10 ml 左右,注入抗凝管,离心 10 min(5 000 r/min),取血浆分装入标记好的 EP 管中,放入-80℃冰箱冻存。分离主动脉,在平左心耳下缘水平取胸主动脉约 1 cm 放入甲醛固定。余胸主动脉标本立即放入液氮罐中速冻,后放入-80℃冰箱冻存。

1.2.3 血清甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、血浆 Hcy 水平 在宁夏医科大学实验中心使用拜耳 ADVIA2400 全自动生化仪检测。

1.2.4 胸主动脉病理检查 甲醛固定,常规石蜡包埋切片,HE 染色,物镜 40 倍放大倍数下拍照观察主动脉组织病理改变,采用 Leica Application Suite 图像处理软件标记比例尺。

1.2.5 胸主动脉免疫组化 兔抗大鼠 Bcl-2、Bax 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司),SP-0023 Histostain™-Plus Kits 免疫组化染色试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司),石蜡切片常规脱蜡后,严格按照说明书采用 SP 法操作,分别进行 Bcl-2、Bax 免疫组化表达实验,阳性染色以染色强度高于非特异性染色背景,胞膜和细胞质中出现明显棕黄色或深棕黄

色颗粒,物镜 40 倍放大倍数下拍照,采用 Leica Application Suite 图像处理软件标记比例尺。为了避免单一阳性细胞数以及阳性强度计分的缺点,采用免疫反应积分(immunoreactive score,IRS)打分的方法,将 IRS 作为每张切片的积分,IRS=阳性细胞百分比(percentage of positive cells,PP)×染色强度(staining intensity,SI)。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测大鼠主动脉组织 Bax 和 Bcl-2 mRNA 相对表达量 应用 Promega Z3100-SV Total RNA Isolation System 操作说明抽提大鼠胸主动脉总 RNA 后,SYBR ExScript™ RT-PCR Kit 逆转至 cDNA;PCR 引物(上海英维捷基生物公司合成)序列:β-actin(153 bp):上游 5'-GTGGGGCGCCCCAGCACCA-3',下游 5'-CTCCTTAATGTCA-CGCACGATTC-3';Bcl-2(96 bp):上游 5'-TGAACCGGCA-TCTGCACAC-3',下游 5'-CGTCTTCAGACAGCC-AGGAG-3';Bax(98 bp):上游 5'-TCCACCAAGAAGCTGAGCGAG-3',下游 5'-GTCCAGGCCCATGATGCTTCT-3'。PCR 扩增条件:预热 50℃ 2 min,95℃ 2 min,94℃ 5 s,55℃ 10 s,72℃ 10 s,45 个循环;然后 95℃ 0 s,55℃ 15 s,95℃ 0 s,40℃ 0 s。通过 LightCycler® II real-time PCR 系统(罗氏公司)自带软件测定 Δct 值表示目标基因与同时扩增的内参基因表达。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。所有计量资料行方差齐性检验,对于具有正态性且方差齐的资料,用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行完全随机设计方差分析,总体差异有统计学意义情况下再采用 SNK-*q* 行组间两两比较;对于非正态分布资料,采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,行非参数秩和检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 大鼠血浆 Hcy、血清 TG、TC、LDL 水平测定

各组间血清 TG、TC 数水平符合正态性分布且方差齐,故采用单因素方差分析,各组间血清 TG( $F=0.110, P=0.896$ )差异无统计学意义;各组间血清 TC( $F=2.967, P=0.067$ )差异无统计学意义;各组间 Hcy、LDL-C 水平不符合正态性分布,故采用 Kruskal-Wallis-H 检验,Hhcy 组血浆 Hcy 水平明显高于对照组( $Z=-3.974, P<0.05$ ),瑞舒伐他汀组血浆 Hcy 水平低于 Hhcy 组( $Z=-3.974, P<0.05$ ),差异具有统计学意义;Hhcy 组与对照组间 LDL-C 水平( $Z=-0.134, P=0.790$ ),瑞舒伐他汀组与 Hhcy 组 LDL-C 水平( $Z=-0.301, P=0.763$ ),差异均无统计学意义,见表 1。

### 2.2 大鼠主动脉病理结果

Hhcy 组主动脉内膜局部粗糙,内膜下可见泡沫细胞,炎性细胞浸润,中膜平滑肌细胞增生排列紊乱,弹力纤维融合,形成 AS 早期形态学变化。瑞舒伐他汀组主动脉内膜完整,未见平滑肌细胞排列紊乱,见图 1。

### 2.3 免疫组化检测主动脉组织 Bcl-2 和 Bax 表达结果

各组间 Bcl-2 积分、Bax 积分不符合正态性分布,故采用 Kruskal-Wallis-H 检验,Hhcy 组 Bcl-2 免疫反应积分高于对照组( $Z=-3.975, P<0.05$ ),瑞舒伐他汀组 Bcl-2 免疫反应积分低于 Hhcy 组( $Z=-3.978, P<0.05$ ),差异有统计学意义;Hhcy 组

表 1 各组大鼠血浆 Hcy、血清 LDL-C、TG、TC 水平测定结果 (  $n=11$  )  
Tab.1 Plasma Hcy, serum LDL-C, TG, TC concentration in each group (  $n=11$  )

| 组别               | 例数 | Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                    |                    | LDL-C ( $\text{mmol/L}$ ) |        |       | TG ( $\text{mmol/L}$ ) | TC ( $\text{mmol/L}$ ) |
|------------------|----|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|--------|-------|------------------------|------------------------|
|                  |    | $M$                       | $Q_1$              | $Q_3$              | $M$                       | $Q_1$  | $Q_3$ | $\bar{x} \pm s$        | $\bar{x} \pm s$        |
| 对照组              | 11 | 4.89                      | 4.83               | 4.93               | 0.33                      | 0.32   | 0.35  | $1.30 \pm 0.08$        | $1.77 \pm 0.04$        |
| Hhcy组            | 11 | 85.36                     | 85.22 <sup>a</sup> | 85.50 <sup>a</sup> | 0.32                      | 0.32   | 0.35  | $1.29 \pm 0.07$        | $1.81 \pm 0.05$        |
| 瑞舒伐他汀组           | 11 | 10.47                     | 10.40 <sup>b</sup> | 10.52 <sup>b</sup> | 0.32                      | 0.32   | 0.36  | $1.28 \pm 0.08$        | $1.81 \pm 0.04$        |
| Z 值 <sup>a</sup> | 11 |                           | -3.974             |                    |                           | -0.134 |       |                        |                        |
| Z 值 <sup>b</sup> | 11 |                           | -3.974             |                    |                           | -0.301 |       |                        |                        |
| F 值              |    |                           |                    |                    |                           |        |       | 0.110                  | 2.967                  |
| P 值 <sup>a</sup> | 11 |                           | < 0.05             |                    |                           | > 0.05 |       | > 0.05                 | > 0.05                 |
| P 值 <sup>b</sup> | 11 |                           | < 0.05             |                    |                           | > 0.05 |       | > 0.05                 | > 0.05                 |

注: Hhcy 组与对照组比较, a,  $P<0.05$ ; 瑞舒伐他汀组与 Hhcy 组比较, b,  $P<0.05$

Bax 免疫反应积分低于对照组 ( $Z=-3.986$ ,  $P<0.05$ ), 瑞舒伐他汀组 Bax 免疫反应积分高于 Hhcy 组 ( $Z=-3.989$ ,  $P<0.05$ ), 差异

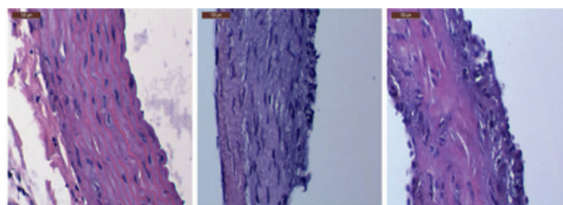


图 1 大鼠主动脉组织石蜡切片 HE 染色结果 (  $400 \times$  )  
Fig.1 HE staining of paraffin sections of aortic tissues (  $400 \times$  )

表 2 Bcl-2、Bax 在瑞舒伐他汀组、Hhcy 组及对照组中的表达  
Tab.2 Expressions of Bcl-2 and Bax in rosuvastatin group, Hhcy group and control group

| 组别               | 例数 | Bcl-2 积分 |                   |                   | Bax 积分 |                   |                   |
|------------------|----|----------|-------------------|-------------------|--------|-------------------|-------------------|
|                  |    | $M$      | $Q_1$             | $Q_3$             | $M$    | $Q_1$             | $Q_3$             |
| 对照组              | 11 | 1.13     | 1.02              | 1.63              | 6.70   | 6.70              | 7.00              |
| Hhcy 组           | 11 | 6.10     | 5.70 <sup>a</sup> | 6.50 <sup>a</sup> | 1.56   | 1.54 <sup>a</sup> | 1.62 <sup>a</sup> |
| 瑞舒伐他汀组           | 11 | 2.80     | 2.70 <sup>b</sup> | 3.20 <sup>b</sup> | 3.43   | 3.42 <sup>b</sup> | 3.44 <sup>b</sup> |
| Z 值 <sup>a</sup> | 11 |          | -3.975            |                   |        | -3.986            |                   |
| Z 值 <sup>b</sup> | 11 |          | -3.978            |                   |        | -3.989            |                   |
| P 值 <sup>a</sup> | 11 |          | < 0.05            |                   |        | < 0.05            |                   |
| P 值 <sup>b</sup> | 11 |          | < 0.05            |                   |        | < 0.05            |                   |

注: a, Hhcy 组与对照组比较,  $P<0.05$ ; b, 瑞舒伐他汀组与 Hhcy 组比较,  $P<0.05$

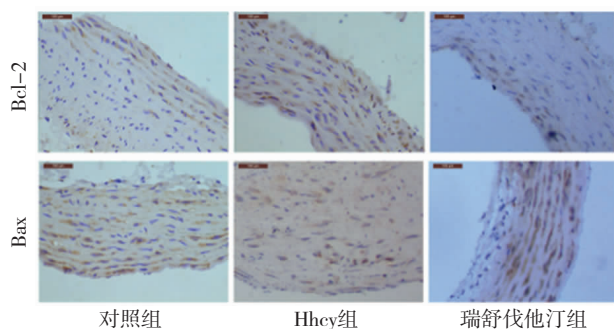


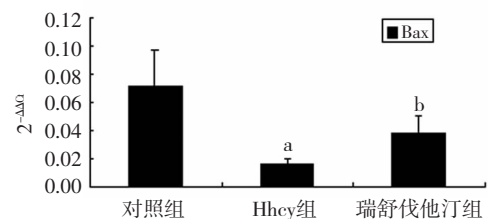
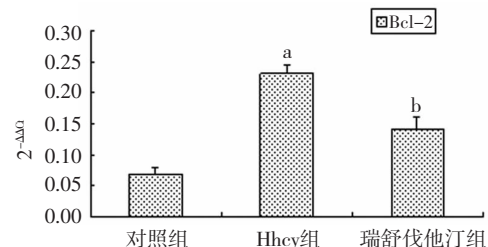
图 2 Bcl-2 和 Bax 在大鼠主动脉组织表达 (  $400 \times$  )

Fig.2 Expressions of Bcl-2 and Bax in rat aortic tissues (  $400 \times$  )

有统计学意义, 见表 2、图 2。

2.4 荧光定量 PCR 检测主动脉组织 Bcl-2 和 Bax mRNA 相对表达水平

根据公式通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 Bcl-2 和 Bax mRNA 相对表达水平。结果显示主动脉组织瑞舒伐他汀组较 Hhcy 组 Bcl-2 mRNA 表达水平降低, 高于对照组,  $P<0.05$ ; 瑞舒伐他汀组 Bax



a, Hhcy 组与对照组比较,  $P<0.05$ ; b, 瑞舒伐他汀组与 Hhcy 组比较,  $P<0.05$

图 3 大鼠主动脉组织 Bcl-2、Bax mRNA 表达  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  值比较

Fig.3 Comparison on  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  values of Bcl-2 and Bax mRNA expressions in rat aortic tissues among groups  
mRNA 表达较 Hhcy 组升高, 低于对照组,  $P<0.05$ , 见图 3。

### 3 讨论

Hcy 是 AS 的独立危险因素, Hhcy 可能通过影响内皮细胞功能、影响血液纤溶系统及血小板活性、影响平滑肌细胞增殖与凋亡等多种途径致 AS, 但具体机制及如何药物控制治疗仍没有完全明确<sup>[3]</sup>。AS 重要的病理学特征之一是 VSMC 的增殖, VSMC 凋亡减弱, 可能是其参与 AS 形成的分子机制之一<sup>[4]</sup>。Hhcy 影响 VSMC 增殖与凋亡, 可能通过氧化还原受体, 影响信号传导通路; 诱导细胞凋亡影响 VSMC 的

增殖与凋亡或通过对内皮细胞和 VSMC 之间的相关影响,改变血管平滑肌细胞活性<sup>[5]</sup>。

瑞舒伐他汀除具有高效的降脂作用外,近年来,瑞舒伐他汀独立于降脂效果以外的多效性作用,改善 AS 的作用研究是新的热点。2006 年的 ASTEROID 实验是第 1 次证实瑞舒伐他汀可以使冠状 AS 逆转的研究报道。目前,唯一被大型临床试验证明可以逆转粥样斑块的他汀类药物只有瑞舒伐他汀,很多研究已经证实瑞舒伐他汀可以对抗 AS 的氧化应激反应及影响细胞凋亡,促进动脉血管平滑肌细胞凋亡,稳定 AS 斑块等,对 Hcy 的血管毒性作用起到防护和逆转作用<sup>[6]</sup>。本实验结果显示,本研究制备 Hhcy 组 Hcy 水平较对照组增高,形成大鼠 Hhcy,血脂指标无异常,Hhcy 组大鼠动脉组织 HE 染色显示形成 AS 早期形态学变化。进一步证明 Hcy 作为独立危险因素与 AS 密切相关,这与 Ansari 等<sup>[7]</sup>为期 30 d 的 Hhcy 在大鼠的血液变化,产生血液 Hcy 的增加等实验结论一致。瑞舒伐他汀组 Hcy 水平较 Hhcy 组降低,动脉组织损伤明显减轻,与 Monetti 等<sup>[8]</sup>曾报道在载脂蛋白 E 缺陷小鼠可以转化的瑞舒伐他汀抗 AS 和抗炎的特性等研究一致。提示瑞舒伐他汀减轻及改善大鼠主 AS 损伤可能与降低 AS 独立危险因素 Hhcy 有关。

Bcl-2 基因是一种原癌基因,它具有抑制凋亡的作用,有研究显示延缓细胞凋亡与 Bcl-2 基因高表达有关,Bcl-2 还可以降低和阻止各种理化因素引起的细胞凋亡,减弱 DNA 裂解、染色质固缩及细胞皱缩的发生<sup>[9]</sup>;Bax 是一种 Bcl-2 家族中定位于线粒体表面并破坏在正常状态下抗凋亡的 Bcl-2 蛋白的功能,促进凋亡发生的基因<sup>[10]</sup>。文献<sup>[11]</sup>报道,当细胞内 Bcl-2/Bax 异二聚体的含量增高达到一定程度,细胞凋亡减弱;而细胞内 Bax 同源二聚体增多时,细胞则可以在信号诱导下调亡。本研究显示,Hhcy 组较对照组大鼠动脉 Bcl-2 mRNA 转录增加,免疫组化积分增加,Bax mRNA 转录降低,免疫组化积分减低;Hcy 浓度与大鼠动脉 Bcl-2 表达呈正相关。与 Bax 负相关,更提示 Bcl-2 和 Bax 表达在影响细胞凋亡致 AS 的研究中的重要性。瑞舒伐他汀组大鼠动脉组织较 Hhcy 组 Bcl-2 mRNA 转录降低,免疫组化积分较 Hhcy 组减少,Bax mRNA 转录增加,免疫组化积分增高,提示瑞舒伐他汀减轻及改善 Hhcy 致大鼠主 AS 损伤可能通过对大鼠动脉 Bcl-2、Bax 表达的调节影响从而影响 VSMC 增殖与凋亡的作用,也可能是从而改变 Bcl-2/Bax 同源,异源二聚体比率影响 VSMC 凋亡的作用。但并不表示这是唯一的途径或靶点,Hhcy 致 AS 机理以及瑞舒伐他汀治疗 AS 本身就是多个途径,因此瑞舒伐

他汀对动脉组织细胞保护机制如何以及更深层次机理还需要更多的研究。

综上所述,本研究通过建立 Hhcy 动物模型并以瑞舒伐他汀进行干预,结果显示瑞舒伐他汀可使 Bcl-2 表达减低,Bax 表达升高,从而降低 Bcl-2/Bax 比率,影响 VSMC 增殖与凋亡减轻动脉组织 AS 程度。提示瑞舒伐他汀有可能通过影响 Bcl-2 和 Bax 表达而改善 Hhcy 对大鼠的致 AS 作用,这可能为临床瑞舒伐他汀治疗 Hhcy 血症导致的 AS 提供基础实验依据,具体机制值得进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Datta S, Pal S K, Mazumda H, et al. Homocysteine and cerebrovascular accidents[J]. J Indian Med Assoc, 2009, 107(6): 345-346.
- [2] Nigam G K, Ansari M N, Bhandari U. Effect of rosuvastatin on methionine-induced hyperhomocysteinemia and haematological changes in rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 103(3): 287-292.
- [3] Acikel S, Dogan M, Akdemir R. Homocysteine-lowering therapy for preventing atherothrombotic events: its role in high risk population[J]. Int J Cardiol, 2010, 144(2): 326-328.
- [4] Tyagi N, Givvimani S, Qipshidze N, et al. NHydrogen sulfide mitigates matrix metalloproteinase-9 activity and neurovascular permeability in hyperhomocysteinemic mice[J]. Neurochem Int, 2010, 56(2): 301-307.
- [5] 丛广志, 贾绍斌, 陈大鹏, 等. 高同型半胱氨酸血症对动脉组织 Bcl-2 基因甲基化影响[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(4): 302-306.
- [6] Cong G Z, Jia S B, Chen D P, et al. Effects of hyperhomocysteinemia on Bcl-2 gene methylation of aorta in rats[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2012, 28(4): 302-306.
- [7] Chhatrwalla A K, Nicholls S J, Nissen S E. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy[J]. Future Cardiol, 2006, 2(6): 651-654.
- [8] Ansari M N, Nigam G K, Bhandari U. Effect of folic acid on hematological in methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats[J]. Indian J Pharm Sci, 2009, 71(3): 270-275.
- [9] Monetti M, Canavesi M, Camera M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(5): 441-449.
- [10] Kwak H J, Park K M, Lee S, et al. Preconditioning with low concentration NO attenuates subsequent NO-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells via HO-1-dependent mitochondrial death pathway[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 217(2): 176-184.
- [11] Mora S, Glynn R J, Boekholdt S M, et al. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin)[J]. Am Coll Cardiol, 2012, 59(17): 1521-1528.
- [12] 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax 比率与细胞“命运”[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14(4): 393-396.
- [13] Wang W D, Chen Z T. Bcl-2/Bax ratio and the life or death fate of cells[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2007, 14(4): 393-396.

(责任编辑: 关蕴良)