

海洋活性物质 2, 3-吡啶酮抗鹌鹑实验性 动脉粥样硬化作用及其机制

刘占涛, 岳 旺, 赵永娟, 杨志宏, 仲伟珍

(青岛大学医学院药理学教研室, 山东省青岛市 266021)

[关键词] 药理学; 2, 3-吡啶酮; 高脂血症; 洛伐他汀; 病理组织学检查; 动脉粥样硬化; 鹌鹑

[摘要] 目的 研究 2, 3-吡啶酮对实验性动脉粥样硬化的抑制作用, 并初步探讨其作用机制。方法 取雄性鹌鹑随机分为空白对照组、高脂组、洛伐他汀组、2, 3-吡啶酮小剂量组、中剂量组和高剂量组。除空白组喂饲基础饲料外, 其余组均喂饲高脂饲料, 各用药组同时灌胃给药, 连续用药 8 周。于用药第 5 周和 8 周末测定血清及组织中脂质含量, 对主动脉、冠状动脉、肝脏进行肉眼及光镜组织学检查, 检测 2, 3-吡啶酮对血清总超氧化物歧化酶、血清谷胱甘肽过氧化物酶、血清总抗氧化能力及脂质过氧化物丙二醛含量的影响。结果 连续灌胃给药 8 周末时, 与高脂组比较 3 种剂量的 2, 3-吡啶酮均可降低血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 的水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 升高高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A 的水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 2, 3-吡啶酮组主动脉壁、肝脏及心肌中胆固醇和甘油三酯含量也明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 病理检测结果发现, 2, 3-吡啶酮组冠状动脉和主动脉内膜粥样硬化斑块的病变程度较高脂组明显减轻; 2, 3-吡啶酮可升高血清总超氧化物歧化酶、血清谷胱甘肽过氧化物酶的含量和血清总抗氧化能力, 降低脂质过氧化物丙二醛的含量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 2, 3-吡啶酮预防性用药可抑制动脉粥样硬化形成, 其作用机制与其降血脂和抗氧化作用有关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Effects and Mechanisms of 2, 3-Dioxindoline on Experimental Atherosclerosis in Quails

LIU Zhan-Tao, YUE Wang, ZHAO Yong-Juan, YANG Zhi-Hong, and ZHONG Wei-Zhen

(Department of Pharmacology, the Medicine College of Qingdao University, Qingdao 266021, China)

[KEY WORDS] 2, 3-Dioxindoline; Hyperlipidemia; Lovastatin; Histopathology; Atherosclerosis; Quail

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of 2, 3-dioxindoline on experimental atherosclerosis in quail and its possible mechanisms. **Methods** Atherosclerosis model in quail was established and divided randomly as group of 2, 3-dioxindoline (20, 60, 120 mg/kg), lovastatin (79.5 mg/kg), model and control. The lipid levels in serum were detected at the end of 5th and 8th week respectively. The aorta, myocardium and liver were examined histopathologically and so were the level of total superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and total antioxidant capacity (T-AOC) while reduced malondialdehyde (MDA) in serum at the end of 8th week. **Results** At the eighth weekend compared with model group, 2, 3-dioxindoline decreased the levels of total cholesterol (TC) ($P < 0.01$), triglyceride (TG) ($P < 0.01$), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and apolipoprotein B ($P < 0.05$, $P < 0.01$), increased high density lipoprotein cholesterol (HDL) and apolipoprotein A in serum.

At the same time, TC and TG in the liver, myocardial and aortic wall were reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the degree of atherosclerotic lesion in aorta and coronary artery and fatty degeneration of liver in 2, 3-dioxindoline group was reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the level of the serum SOD, GSH-Px and T-AOC was increased while MDA level was reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** Beforehand administration of 2, 3-dioxindoline can inhibit atherosclerotic lesion probably due to decreasing blood lipid level and antioxidation.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展与血脂升高、脂蛋白代谢紊乱以及机体内的氧化与抗氧化平衡密切相关, 因此降低异常升高的血脂及抗氧化是防治 As 和心脑血管疾病的主要手段之一。2, 3-吡啶酮是存在于海洋生物和动植物中的天

然活性物质^[1], 化学结构明确, 是单一成分, 现已可人工合成。本实验利用实验性 As 模型, 通过预先给药的方式, 观察 2, 3-吡啶酮的调血脂和抗氧化作用, 并分析其抗 As 的可能机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

2, 3-吡啶酮由青岛大学药物研发基地提供, 酚剂, 以 1.25% 西黄耆胶稀释至所需浓度; 洛伐他汀

[收稿日期] 2006-04-03

[修回日期] 2006-09-18

[基金项目] 青岛市科技局资助项目(项目编号: 03-3-hlr-14)

[作者简介] 刘占涛, 讲师, 研究方向为心血管药理学。通讯作者岳旺, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, 联系电话为 0532-83812449, E-mail 为 qdztlou@yahoo.com.cn。

由鲁南制药股份有限公司提供,批号 20030906,粉剂;胆固醇进口分装,由上海化学试剂公司提供;血清脂质测定试剂盒(胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白)由南京建成生物工程有限公司提供;载脂蛋白 A、B 测定试剂盒由上海明华体外诊断试剂有限公司提供。AC ④全自动生物化学分析仪由美国 Landmark 公司生产。

1.2 动物分组及粥样硬化模型的建立

取朝鲜鹌鹑 120 只,体重 90~110 g,雄性,由青岛大学医学院动物管理科提供。随机分为 6 组:空白对照组;④高脂组;④洛伐他汀组:给予洛伐他汀 79.5 mg/kg; ~ 组为吡啶小、中和大剂量组:分别给予 2,3-吡啶 20、60 和 120 mg/kg。空白对照组喂饲基础饲料,其余组均喂饲高脂饲料建立粥样硬化模型(高脂饲料含 1%胆固醇、14%猪油和 6%花生油,其它成分同基础饲料)。各用药组均口服灌胃给药,连续用药 8 周,实验期间各组均有 1~2 只鹌鹑死亡。

1.3 血清脂质含量测定

各组鹌鹑于第 5 周和 8 周末时,禁食 12 h,称体重,颈静脉取血 2 mL,分离血清,采用酶法测定血清中血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 A (apolipoprotein A) 和载脂蛋白 B (apolipoprotein B) 水平。

1.4 主动脉、肝脏及心肌中脂质含量的测定

于实验第 8 周末将动物处死,取出主动脉、肝脏及心脏,经匀浆、离心、脂质提取液抽提,采用酶法测定主动脉、心肌和肝脏中 TC 和 TG 的含量。

1.5 病理形态学检查

实验结束时将动物全部处死,取出主动脉、心脏及肝脏,取自主动脉弓至髂动脉分叉处一段血管,在背侧面纵向剪开后,肉眼观察主动脉内膜粥样斑块的分布特点。取出肝脏,肉眼观察肝脏表面颜色,称重计算肝脏系数。取出心脏,将冠状沟以下部分切下,制作标本。将主动脉、心肌和肝脏标本经常规福尔马林固定后,石蜡包埋、切片、HE 及苏丹 ④染色,在光镜下进行病理形态学观察。比较各组动物主动脉和冠状动脉的 As 病变程度及肝脏脂肪变程度,按文献[2]中关于病变定量分级的标准和方法进行分级,比较各组动物主动脉和冠状动脉的 As 病变及肝脏脂肪变程度。

1.6 生物化学测定

于实验第 8 周末将动物处死,取血分离血清,按

测定试剂盒说明,分别测定鹌鹑血清总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、血清谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、血清总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)及脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量。

1.7 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均数间比较采用 t 检验,病理学检测数据采用秩和检验。

2 结果

2.1 各组血清脂质含量的比较

与对照组比较,第 5 周时高脂组血清 TC、TG 和 LDLC 明显升高($P < 0.01$),并持续整个实验期(8 周),表明动物已形成高脂血症。与高脂组比较,第 5 周时吡啶各组 TC 和 TG 降低($P < 0.01$),大剂量和中剂量组 LDLC 水平有所降低($P < 0.01$),大剂量组 HDLC 水平升高($P < 0.05$)。第 8 周时,与高脂组比较,吡啶各组血清 TC、TG、LDLC 和载脂蛋白 B 的水平均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDLC 和载脂蛋白 A 水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 1, 表 2)。

表 1. 用药 5 周末 2,3-吡啶对鹌鹑血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

分 组	TC (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)
对照组	1.21 $\pm$ 0.19	5.79 $\pm$ 1.25	1.56 $\pm$ 0.35	3.64 $\pm$ 0.77
高脂组	3.11 $\pm$ 0.39 ^a	55.36 $\pm$ 11.32 ^a	34.25 $\pm$ 5.25 ^a	3.37 $\pm$ 0.83
洛伐他汀组	2.71 $\pm$ 0.29 ^b	39.03 $\pm$ 7.99 ^b	24.14 $\pm$ 4.29 ^a	4.35 $\pm$ 1.30
吡啶小剂量组	2.01 $\pm$ 0.38 ^b	43.32 $\pm$ 6.46 ^b	26.17 $\pm$ 4.97 ^b	4.63 $\pm$ 1.46
吡啶中剂量组	2.01 $\pm$ 0.40 ^b	38.51 $\pm$ 12.18 ^b	17.13 $\pm$ 3.62 ^b	4.64 $\pm$ 0.89
吡啶大剂量组	1.92 $\pm$ 0.39 ^b	31.92 $\pm$ 7.40 ^b	12.29 $\pm$ 3.15 ^b	4.85 $\pm$ 0.87 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 各组主动脉、肝脏及心肌中脂质含量的比较

高脂组主动脉组织中 TC 和 TG 含量明显高于对照组,而吡啶大、中、小剂量组及洛伐他汀组 TC 和 TG 水平均比较低,与高脂组差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 3)。

2.3 病理形态学改变

2.3.1 肝脏脂肪变 高脂组动物的肝脏无论肉眼还是显微镜下观察均可看到明显的脂肪变,触之有油腻感,镜下可见肝细胞内含有大量脂肪滴,肝脏系数高于正常对照组($P < 0.01$),根据文献[3]肝脏脂肪变的分级标准,吡啶各组脂肪变明显轻于高脂组,肝脏系数也小于高脂组($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 4, 图 1)。

表 2. 用药 8 周末 2,3-吡啶酮对鹌鹑血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分组	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	载脂蛋白 A (g/L)	载脂蛋白 B (g/L)
对照组	1.37 ± 0.21	5.53 ± 0.91	1.22 ± 0.30	3.28 ± 0.71	1.90 ± 0.43	0.98 ± 0.18
高脂组	3.31 ± 0.62 ^c	60.66 ± 13.65 ^c	39.41 ± 5.99 ^c	3.95 ± 0.80	2.01 ± 0.48	31.23 ± 5.41 ^b
洛伐他汀组	2.28 ± 0.55 ^b	28.23 ± 5.60 ^b	15.24 ± 4.40 ^b	4.95 ± 1.10 ^a	2.97 ± 0.60 ^a	13.76 ± 3.98 ^b
吡啶酮小剂量组	2.02 ± 0.34 ^b	33.61 ± 8.10 ^b	15.12 ± 3.10 ^b	5.23 ± 0.52 ^b	2.83 ± 0.32 ^a	13.62 ± 2.56 ^b
吡啶酮中剂量组	1.88 ± 0.48 ^b	30.96 ± 8.94 ^b	10.89 ± 2.29 ^b	5.45 ± 1.22 ^b	3.31 ± 0.63 ^b	9.80 ± 2.03 ^b
吡啶酮大剂量组	1.72 ± 0.41 ^b	28.78 ± 7.76 ^b	7.39 ± 1.80 ^b	5.40 ± 0.65 ^b	3.24 ± 0.39 ^b	6.65 ± 1.60 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组比较。表 3. 用药 8 周末 2,3-吡啶酮对主动脉、肝脏及心肌中脂质含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	主动脉 (mg/10 mg)		心肌 (mg/100 mg)		肝脏 (mg/100 mg)	
	TC	TG	TC	TG	TC	TG
对照组	4.71 ± 0.99	7.58 ± 1.83	5.25 ± 0.67	8.57 ± 1.23	6.80 ± 0.49	13.64 ± 3.44
高脂组	7.76 ± 1.65 ^c	9.19 ± 2.05 ^d	8.51 ± 1.64 ^c	16.54 ± 2.56 ^c	23.69 ± 4.51 ^c	19.57 ± 4.95 ^d
洛伐他汀	6.13 ± 1.03 ^a	6.67 ± 1.32 ^b	5.84 ± 0.86 ^b	11.79 ± 2.83 ^b	16.14 ± 3.44 ^b	14.90 ± 2.41 ^a
吡啶酮小剂量组	6.25 ± 0.95 ^b	6.17 ± 1.71 ^b	6.14 ± 1.23 ^b	14.91 ± 3.21	17.10 ± 2.72 ^b	17.26 ± 3.46
吡啶酮中剂量组	5.96 ± 0.93 ^b	4.56 ± 1.13 ^b	6.09 ± 0.99 ^b	12.83 ± 3.63 ^a	14.97 ± 2.24 ^b	15.38 ± 3.80
吡啶酮大剂量组	5.02 ± 0.66 ^b	4.37 ± 1.04 ^b	5.79 ± 0.48 ^b	10.26 ± 2.98 ^b	13.45 ± 2.72 ^b	14.21 ± 2.39 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.01$, d: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 4. 用药 8 周末 2,3-吡啶酮对肝脏脂肪变性分级及肝脏系数的影响

分 组	n	脂肪变性分级						肝脏系数(%)
		0	1	2	3	4	合计	
对照组	16	6	9	1	0	0	11	1.65 ± 0.31
高脂组	18	0	0	2	4	10	56 ^c	2.71 ± 0.61 ^c
洛伐他汀组	18	2	5	6	5	0	32 ^b	2.33 ± 0.37 ^a
吡啶酮小剂量组	16	2	3	3	6	2	37 ^b	2.54 ± 0.40
吡啶酮中剂量组	18	2	6	5	5	0	31 ^b	2.31 ± 0.44 ^a
吡啶酮大剂量组	18	3	7	5	3	0	26 ^b	2.18 ± 0.45 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3.2 主动脉粥样硬化病变

空白对照组动物主动脉内壁光滑,光镜下见动脉壁结构完整,肌束层次清楚,其他各组动物的主动脉有不同程度的 As 病变,以高脂组最为严重,肉眼可见隆起于内膜表面的灰黄色斑块,其长轴与主动脉纵轴平行。镜下可见内皮细胞脱落,内膜增厚,多灶性内膜下泡沫细胞聚集,可形成脂质斑块,内见梭形细胞、少量坏死、胆固醇针样结晶及炎细胞浸润,内膜下层中平滑肌细胞呈不同程度增殖,中膜平滑肌肌层分离断裂,呈不规则纵向排列。病变多在二级以上,而 2,3-吡啶酮各组及洛伐他汀组 As 病变多在 1 级以下,病变程度较轻,内膜厚度及内膜下层中泡沫细胞数目明显减少

(表 5, 图 1)。

2.3.3 冠状动脉病变 高脂组冠状动脉可见管壁增厚、内膜斑块突出于管腔内,多数占管腔面积的 1/3~ 1/2 以上,使管腔狭窄,内皮下和肌层内可见散在泡沫细胞和平滑肌细胞,粉染蛋白沉积,心内膜下心肌脂变伴灶性坏死、黏液变,内弹力膜断续或消失。各给药组及洛伐他汀组病变程度明显轻于高脂组,内膜斑块较小,泡沫细胞不明显,心肌脂变不明显,多数占管腔面积的 1/4 以下或仅见内膜有轻度脂质浸润,病变多在 1 级以下(表 5, 图 1)。

2.4 抗氧化作用

吡啶酮大、中剂量组 T-SOD、GSH-Px、T-AOC 明

显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 小剂量组与高脂组比较差异无显著性($P > 0.05$), 2,3-吡啶酮三剂量组鹌

鹌血清中丙二醛含量低于对照组($P < 0.01$) (表 6)。

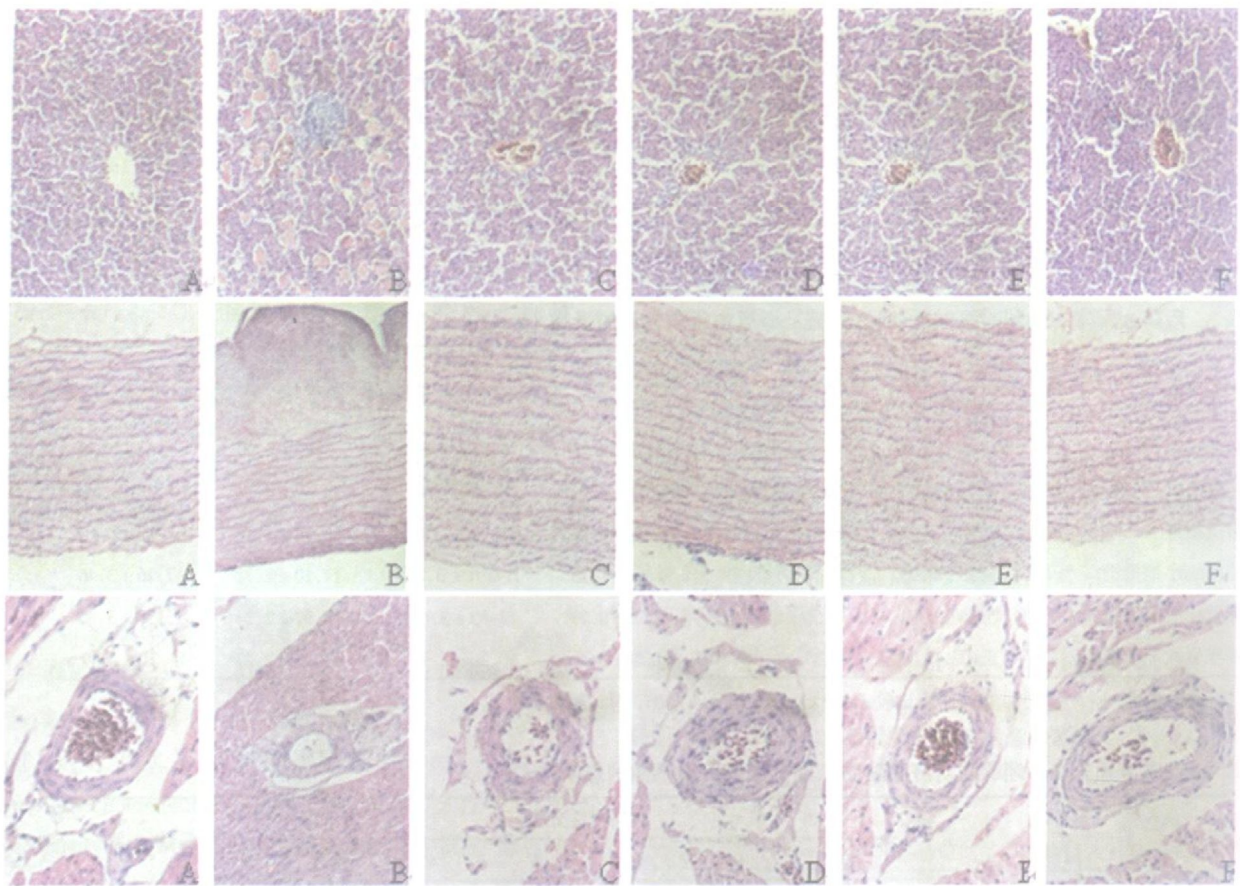


图 1. 用药 8 周末肝脏 (上, HE × 400)、主动脉内膜 (中, HE × 200) 和冠状动脉(下, HE × 400) 光学显微镜图像 A 为正常组, B 为高脂组, C 为洛伐他汀组, D 为吡啶酮小剂量组, E 为吡啶酮中剂量组, F 为吡啶酮大剂量组。

表 5. 用药 8 周末 2,3-吡啶酮对鹌鹑主动脉和冠状动脉病变的影响

分 组	主动脉分级						冠状动脉分级						
	0	1	2	3	4	合计	0	0.5	1	2	3	4	合计
对照组	4	12	0	0	0	12	8	7	1	0	0	0	4.5
高脂组	0	4	2	2	8	46 ^c	4	7	5	0	0	0	8.5 ^c
洛伐他汀组	0	2	10	4	0	34	5	10	1	0	0	0	6
吡啶酮大剂量组	7	2	4	3	0	19 ^b	11	5	0	0	0	0	2.5 ^b
吡啶酮中剂量组	2	5	6	3	0	26 ^b	9	7	0	0	0	0	3.5 ^a
吡啶酮小剂量组	3	4	5	4	0	26 ^b	5	8	3	0	0	0	7

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

根据 As 发生机制的脂源性学说, 脂代谢紊乱是形成 As 的多种原因的重要危险因素, 已知血清 TC、TG、LDLC 及其载脂蛋白 B 水平持续升高与 As 发病

率呈正相关。高脂血症时, 低密度脂蛋白增加被认为是导致内皮损伤最主要的因素^[4,5], HDLC 及其载脂蛋白 A1 可促使细胞内 TC 清除, 抑制内皮细胞和平滑肌细胞对 LDLC 的摄取, 减少泡沫细胞形成, 防

表 6. 用药 8 周末 2,3-吡啶酮对血清总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、总抗氧化能力及丙二醛含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	T-SOD (ku/L)	丙二醛 ($\mu\text{mol/L}$)	GSH-Px (ku/L)	T-AOC (ku/L)	
对照组	50.97 $\pm$ 8.23	10.83 $\pm$ 2.12	591.3 $\pm$ 135.0	9.76 $\pm$ 2.59	
高脂组	46.98 $\pm$ 9.51	19.30 $\pm$ 4.79 ^c	604.1 $\pm$ 152.2	9.03 $\pm$ 2.44	
洛伐他汀组	79.5	62.81 $\pm$ 9.03 ^b	10.18 $\pm$ 2.92 ^b	785.08 $\pm$ 101.72 ^a	13.78 $\pm$ 3.89 ^a
吡啶酮小剂量组	20	51.73 $\pm$ 6.35	10.09 $\pm$ 2.50 ^b	743.5 $\pm$ 124.9	9.88 $\pm$ 2.36
吡啶酮中剂量组	67.33 $\pm$ 8.62 ^b	9.49 $\pm$ 2.70 ^b	802.1 $\pm$ 178.6 ^a	12.41 $\pm$ 2.89 ^a	
吡啶酮大剂量组	69.86 $\pm$ 7.96 ^b	7.03 $\pm$ 2.44 ^b	837.2 $\pm$ 150.6 ^a	14.69 $\pm$ 2.89 ^b	

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与高脂组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组比较。

止 As 的发生发展, 因此, 降低 TC、TG、LDLC 及载脂蛋白 B, 升高 HDLC 及载脂蛋白 A 是药物防治 As 的重要途径^[6]。本实验发现, 2,3-吡啶酮预防用药可降低血清 TC、TG、LDLC 及载脂蛋白 B 水平, 减少氧化型 LDL 的形成, 并可升高血清 HDLC。可以看出, 2,3-吡啶酮能有效地纠正动物高脂血症的脂质代谢紊乱, 具有良好的防治高脂血症的作用。

近 10 年来, 随着抗氧化剂对动脉粥样硬化防治的认识^[7], 抗氧化特性对 As 的防治作用备受国外学者的关注。丙二醛为氧自由基氧化细胞膜上磷脂形成的脂质过氧化物(LPO)的稳定存在形式, 可反映机体内脂质过氧化的程度。SOD、GSH-Px 是体内清除 O_2^- 的主要酶, 催化 O_2^- 歧化为 H_2 和 O_2 , 对机体的氧化与抗氧化平衡起着重要作用。该平衡遭到破坏, 可产生大量自由基, 超过机体清除能力时, 即可造成组织细胞的损伤^[8, 9]。本实验发现 2,3-吡啶酮连续用药, 可使鹌鹑血清 SOD、GSH-Px、总抗氧化能力(T-AOC)水平升高, 2,3-吡啶酮可降低血清丙二醛含量, 提示 2,3-吡啶酮可提高机体清除氧自由基的能力, 减少脂质过氧化物的产生, 具有一定抗氧化作用, 可减轻脂质过氧化物对动脉壁的直接损伤, 保护了血管内皮细胞的完整性, 在一定程度上抑制了 As 的发生及减轻病变的程度。

2,3-吡啶酮抗 As 作用未见报道, 2,3-吡啶酮作为一种天然活性物质, 毒性低, 安全性高, 在防治 As

的临床应用方面具有广阔的前景, 但 As 发病机制非常复杂, 为多因素参与, 导致药物防治 As 作用机制的多样性。2,3-吡啶酮预防用药的抗 As 作用除了与降低血脂及抗氧化作用有关外, 还可能与其它作用也有密切关系, 因此其确切作用机制还有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] GiFTunes MS, Hay ME, Fenical W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus[J]. *Science*, 1989, **246**: 116-118
- [2] 刘兆平, 吴葆杰. 动脉粥样硬化实验模型. 见张均田主编, 现代药理实验方法[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998; 1 259-262
- [3] Ruwart MJ, Rush BD, Snyder KF, Peters KM, Appelman HD. 16, 16-dimethyl prostaglandin E 2 delays collagen formation in nutritional injury in rat liver[J]. *Hepatology*, 1988, **8**: 61-64
- [4] Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, De Cesare D, Cuccurullo. Low-density lipoprotein oxidation and vitamins E and C in sustained and white coat hypertension[J]. *Hypertension*, 1998, **31**: 621-626
- [5] 蔡曼波. 脂蛋白酯酶活化剂 NO 1886 的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2004, **20** (3): 251-254
- [6] Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C. Regression of coronary artery disease as result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B[J]. *New Engl J Med*, 1990, **323** (19): 1 289-298
- [7] Rimm EB, Stamfer MJ, Ascherit A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men[J]. *N Engl J Med*, 1993, **328**: 1 450-453
- [8] 赵艳芳, 秦永文, 王学敏, 缪明永. 曲美他嗪对大鼠缺血再灌注心肌线粒体的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 171-174
- [9] 徐慧, 郑杨, 佟倩. 卡托普利晚期预处理保护人内皮细胞缺氧氧损伤的作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 291-295

(此文编辑 朱雯霞)