

## ·实验研究 Experimental research·

巴马小型猪颈动脉粥样硬化性狭窄模型建立  
技术探讨

李腾飞, 时程程, 余 笋, 龙树海, 马 骥, 李 臻, 任建庄, 韩新巍

**【摘要】 目的** 探讨血管内介入法构建猪颈动脉粥样硬化(AS)狭窄模型的方法和要点,并观察天冬酰胺内肽酶(AEP)表达水平。**方法** 按照随机数字表法将 24 头巴马小型猪分成实验组(12 头)和对照组(12 头)。术前实验组给予高脂饲料喂养,8 周末全身麻醉下经股动脉行颈动脉内大球囊过度扩张,构建颈动脉狭窄模型;对照组仅给予基础饲料喂养。入组时和造模后第 1、8、16、24 周末分别行体重称量和血脂水平检验,采用彩色多普勒超声和 DSA 监测评估颈动脉狭窄形成。术后 24 周处死实验猪,收集狭窄处标本,苏木素伊红(HE)染色观察病理学改变,免疫组化染色分析 AEP 表达水平。总结血管内介入法构建猪颈动脉 AS 狭窄模型的技术操作要点。**结果** 高脂喂养后,实验组体重和血脂水平均较对照组升高(均  $P<0.05$ )。术后 24 周,彩色多普勒超声和 DSA 证实实验组 12 头猪颈动脉 AS 狭窄模型构建成功,狭窄率为  $(33.21\pm13.17)\%$ ;与对照组相比,实验组狭窄组织病理学检查证实有明显的 AS 斑块形成。实验组颈动脉狭窄组织中 AEP 高表达,阳性细胞比率为  $(79.41\pm11.34)\%$ ,吸光度值为  $0.73\pm0.11$ ,阳性评分 12 分;对照组中 AEP 低表达,阳性细胞比率为  $(27.13\pm17.34)\%$ ,吸光度值为  $0.41\pm0.14$ ,阳性评分为 6 分,两组比较差异有统计学意义(均  $P<0.01$ )。**结论** 24 周高脂饲养和大球囊过度扩张诱导颈动脉内膜损伤,可确切可靠地建立巴马小型猪颈动脉 AS 狭窄模型。AEP 在巴马小型猪颈动脉 AS 狭窄病变中高表达,可能参与了 AS 斑块的形成。

**【关键词】** 动脉粥样硬化性狭窄;球囊扩张;巴马小型猪;颈动脉;天冬酰胺内肽酶

中图分类号:R543 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-12-1179-06

**Discussion on the model building technology of Bama mini-pig carotid artery atherosclerotic stenosis**

LI Tengfei, SHI Chengcheng, YU Sun, LONG Shuhai, MA Ji, LI Zhen, REN Jianzhuang, HAN Xinwei.  
Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University & Interventional  
Institute of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xinwei, E-mail: xinwei\_han@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the methods and key points of establishing a pig carotid atherosclerotic stenosis(AS) model by endovascular intervention, and to observe the expression level of asparagine endopeptidase (AEP). **Methods** By using random digital table method, 24 Bama mini-pigs were divided into experimental group( $n=12$ ) and control group( $n=12$ ). Before surgery, high-fat diet was given to the pigs of the experimental group for 8 weeks, then, under general anesthesia an oversized balloon was used to make an excessive dilatation of the carotid artery via femoral artery approach so as to create carotid stenosis model. For the pigs of the control group only a common basic diet was given. Body weight and serum lipid levels were determined at enrollment as well as at the end of post-modeling one, 8, 16 and 24 weeks. The formation of carotid artery stenosis was monitored and evaluated by using color Doppler ultrasound and DSA. Experimental pigs were sacrificed at 24 weeks after surgery, the specimens of stenotic site were collected, pathological changes were examined by hematoxylin-eosin(HE)staining, and AEP expression levels were analyzed by immunohistochemical

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.12.009

基金项目: 国家自然科学基金(81801806),河南省医学科技攻关计划省部共建青年项目(KYDZ2020120441),河南省医学教育研究项目(Wjlx2021286)

作者单位: 450052 河南郑州 郑州大学第一附属医院放射介入科,郑州大学介入治疗研究所

通信作者: 韩新巍 E-mail: xinwei\_han@163.com

staining. The technical manipulation points of endovascular intervention procedure to establish the pig carotid AS model were summarized. **Results** Both the body weight and serum lipid level in experimental group after high-fat feeding were obviously increased when compared with those in the control group (both  $P < 0.05$ ). Twenty-four weeks after procedure, color Doppler ultrasound and DSA examinations proved that the carotid AS stenosis model was successfully established in the 12 pigs of experimental group, with a stenosis ratio of  $(33.21 \pm 13.17)\%$ . Compared with the control group, in the experimental group pathological examination confirmed the obvious formation of AS plaque. In the experimental group, the AEP expression was high, the positive cell ratio was  $(79.41 \pm 11.34)\%$ , the optical density value was  $0.73 \pm 0.11$ , and the positive score was 12 points, while in the control group, the AEP expression was low, the positive cell ratio was  $(27.13 \pm 17.34)\%$ , the optical density value was  $0.41 \pm 0.14$ , and the positive score was 6 points; the differences in the above indexes between the two groups were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** By using high-fat feeding and excessive dilatation of the carotid artery to induce the carotid artery intimal injury, the carotid artery AS model in Bama mini-pigs can be accurately and reliably established in 24 weeks. The high expression of AEP in Bama mini-pig carotid artery AS lesion may indicate that AEP may probably participate in the formation of atherosclerotic plaque. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1179-1184)

**【Key words】** atherosclerotic stenosis; balloon dilation; Bama mini-pig; carotid artery; asparagine endopeptidase

颅内动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性斑块所致狭窄与缺血性脑卒中发生、发展密切相关,狭窄部位不稳定斑块破溃、脱落造成远端血管栓塞或因血流动力学改变诱发局部血栓形成是引起缺血性脑卒中的主要机制<sup>[1-3]</sup>。近年来随着神经介入诊疗水平提高和颅内介入器械革新,球囊扩张和颅内支架植入成为药物治疗之外重要的替代治疗手段之一<sup>[4-5]</sup>。然而介入操作对血管内皮的机械损伤及修复机制尚未明确,部分患者仍可出现支架内再狭窄。可能的发病机制包括血栓形成、内皮细胞增殖抑制、促进血管平滑肌细胞迁移及血管壁内氧化应激、炎症反应等<sup>[6-7]</sup>。有研究报道天冬酰胺内肽酶(asparaginyle endopeptidase, AEP)主要由巨噬细胞分泌,作为炎症反应调控的关键细胞因子,与AS形成关系密切<sup>[8]</sup>。本研究通过高脂饮食投喂和血管内球囊过度扩张诱导损伤巴马小型猪颈动脉内膜,建立颈动脉AS狭窄模型,在模型斑块内检测AEP,探讨AEP对颈动脉斑块形成的影响,并总结模型构建的技术操作要点。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

24头健康广西巴马小型猪,3~4月龄,体质量14.6~23.3 kg,购自河南春盈生物技术公司。采用随机数字表法分为实验组和对照组各12头。动物编号后采用单圈饲养,确保喂养区域周边环境温度、湿度、投喂频率及每次投喂量均相同,饮水不受限

制。全部动物在动物实验中心喂养8周,其中对照组给予基础饲料喂养,配方:玉米60.0%,花生饼15.0%,小麦麸10.2%,国产鱼粉10.0%,骨粉1.0%,预混料3.2%,食盐0.5%,维诺复合益生菌0.1%。实验组给予高盐、高脂饲料喂养,配方:基础饲料50.0%,蛋黄粉19.0%,猪油15.0%,花生油15.0%,食盐1.0%。

### 1.2 主要试剂及仪器

阿托品(批号:62103222,华源众生药业公司),盐酸赛拉嗪(批号:兽药字070031777,敦化圣达动物药品公司),咪达唑仑(批号:H10980025,江苏恩华药业公司),七氟醚(批号:20052131,上海恒瑞医药公司),三酰甘油比色法测试盒(批号:E-BC-K261-M,武汉伊莱瑞特生物科技有限公司),总胆固醇比色法试剂盒(批号:E-BC-K109-M,武汉伊莱瑞特生物科技有限公司),AEP多克隆抗体(批号:67017-1,武汉三鹰生物技术公司),球囊扩张导管(美国Cordis公司),DSA机(Artis Zeego,德国Siemens公司),数字病理切片扫描仪(Nanozoomer-SQ,日本滨松光子学商贸公司),全自动生化分析仪(日本东芝公司)等。

### 1.3 麻醉建立

术前12 h禁食不禁水,术日晨检测体质量。入室后,在笼子中肌肉注射阿托品0.5 mg、盐酸赛拉嗪0.1 mL/kg、咪达唑仑0.1 mg/kg进行麻醉前诱导。后行气管插管,连接麻醉机辅助呼吸,潮气量10 mL/kg,呼吸频率18次/min,吸呼比1:1.5,氧气流量2 L/min。术中采用七氟醚维持麻醉。

## 1.4 模型建立

术前 7 d 所有实验猪均给予双联抗血小板药物(阿司匹林 300 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d)准备。全身麻醉成功后,猪取平卧位固定,超声引导下 Seldinger 法穿刺右股动脉并置入 8 F 动脉鞘,经鞘分别引入 5 F 猪尾导管及椎动脉导管(Cook 公司,美国)行主动脉弓造影(碘海醇,10 mL/s,总量 15 mL)和双侧颈总动脉造影(碘海醇,4 mL/s,总量 6 mL),测量颈总、颈内动脉直径并重新引入 8 F 导引导管(Cordis 公司,美国)至左颈总动脉中段;选择直径 7.0 mm 球囊导管(额定压 6 atm)(Aviator, Cordis 公司,美国)沿导丝经导引导管进入左颈外动脉起始处,扩张球囊压力至 10 atm,持续 30~60 s,回撤压力泵卸掉球囊压力并间歇 60 s 后重复上述操作 3 次,后保留球囊内压力 3 atm 来回拖拉球囊 5~6 次对血管内膜进行损伤;复查造影证实球囊扩张成功后,退出全部器械及血管鞘。局部压迫 20 min 以上止血,常规普通绷带八字交叉加压固定后,外用弹力绷带固定,预防绷带松动。术后禁饮食 6 h 并给予庆大霉素(8~12 万 U/12 h,肌肉注射)3 d 预防感染。

## 1.5 实验室检查及影像学评估

入组时和造模后第 1、8、16、24 周末,分别对两组实验猪称重并采集耳缘静脉血,使用酶联比色法监测猪总胆固醇(total cholesterol, TC)和三酰甘油(TG)水平。术后 24 周末处死实验猪前,采用彩色多普勒超声观察颈动脉狭窄情况,再次经股动脉穿刺插管造影并使用 DSA 后处理工作站后处理软件测量目标血管狭窄程度。

## 1.6 标本处理和病理学检查

24 周末 DSA 复查造影后,耳缘静脉注射氯化钾处死所有实验猪,暴露并游离目标颈动脉,取颈动脉球囊扩张损伤处血管,肝素化 0.9%氯化钠溶液清洗并放入 4%多聚甲醛溶液中固定 48 h 后进行脱水、浸蜡、包埋,制备厚度约 4  $\mu$ m 石蜡切片;苏木素

伊红(HE)染色观察常规病理学改变,多克隆抗体免疫组化染色分析 AEP 表达水平,后者镜下观察采用链霉亲和素-生物素复合物(SABC)法,阴性对照选用磷酸缓冲液(PBS)作为一抗,细胞质或胞核呈棕黄色染色定义为阳性表达;通过赛维尔图像软件分析系统智能化读取组织测量区域,计算并统计出目标区域内各层次阳性细胞数(参照标准:无染色定义为阴性,计为 0 分;淡黄色或浅黄色为弱阳性,计为 1 分;棕黄色为中阳性,计 2 分;棕褐色为强阳性,计为 3 分),总细胞数,阳性细胞累积吸光度(IA)值,阳性像素面积及组织面积,分别计算阳性率(阳性细胞数/细胞总数)、阳性细胞密度(阳性细胞数/待测组织面积)、平均吸光度值(阳性细胞 IA 值/阳性像素面积)、组织化学评分(H-Score),以反映阳性强弱程度。

## 1.7 统计学方法

SPSS 26.0 软件完成数据统计分析。连续变量以均数 $\pm$ 标准差表示,两组比较用重复测量方差分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

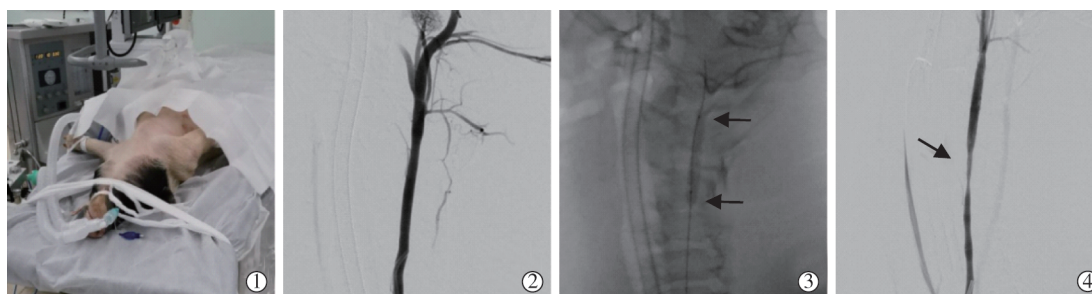
所有实验组动物成功建模(图 1),未发生穿刺点出血、感染及患病死亡。

### 2.2 两组动物体质量和血脂变化

两组实验猪分别喂养后体质量均较各自入组前明显增长(均  $P<0.01$ ),实验组各时点体质量增长幅度显著高于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 1。对照组喂养前后 TC 和 TG 值无显著变化;实验组 TC 和 TG 值在高脂喂养 8 周后显著升高(均  $P<0.01$ ),随后处于稳定状态,各时点 TC 和 TG 值增高水平显著高于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 2、3。

### 2.3 实验组颈动脉狭窄超声和 DSA 观察

在高脂饲养 32 周,即颈动脉球囊扩张损伤后第



①实验猪气管插管全身麻醉;②球囊扩张前左颈总动脉造影;③直径 7 mm、长度 3 cm 球囊充盈扩张左颈总动脉;④24 周后 DSA 示左颈总动脉中段狭窄形成,最狭窄处为 46.21%

图 1 实验猪颈动脉 SA 狭窄模型建立



表 1 两组实验猪建模前后体质量变化

( $\bar{x} \pm s$ , kg)

组别	入组前	术前	术后				F 值	P 值
			1 周末	8 周末	16 周末	24 周末		
实验组 (n=12)	21.05±2.46	30.65±2.08	31.58±2.15	40.86±1.83	51.03±1.41	61.43±1.88	710.19	<0.01
对照组 (n=12)	20.20±2.26	25.95±2.69	26.50±2.62	28.95±2.75	33.45±2.82	38.67±2.67	68.07	<0.01
t 值	0.24	4.95	5.34	12.46	19.47	24.16		
P 值	0.81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

组间总体重复测量方差分析结果:  $F=125.79, P<0.01$ 

表 2 两组实验猪建模前后 TC 变化

( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	入组前	术前	术后				F 值	P 值
			1 周末	8 周末	16 周末	24 周末		
实验组 (n=12)	2.15±0.26	4.66±0.54	7.54±0.65	7.76±0.68	7.69±0.68	7.67±0.64	186.40	<0.01
对照组 (n=12)	2.25±0.23	2.30±0.24	2.13±0.27	2.24±0.26	2.34±0.27	2.44±0.22	2.38	<0.01
t 值	1.56	14.12	26.65	25.54	24.98	26.91		
P 值	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

组间总体重复测量方差分析结果:  $F=749.83, P<0.01$ 

表 3 两组实验猪建模前后 TG 变化

( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	入组前	术前	术后				F 值	P 值
			1 周末	8 周末	16 周末	24 周末		
实验组 (n=12)	0.30±0.05	0.48±0.06	0.46±0.05	0.45±0.07	0.44±0.10	0.50±0.09	10.47	<0.01
对照组 (n=12)	0.30±0.07	0.34±0.06	0.36±0.07	0.39±0.05	0.35±0.04	0.36±0.06	0.54	0.74
t 值	2.61	4.21	4.17	2.51	2.22	4.28		
P 值	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.04	<0.01		

组间总体重复测量方差分析结果:  $F=16.45, P<0.01$ 

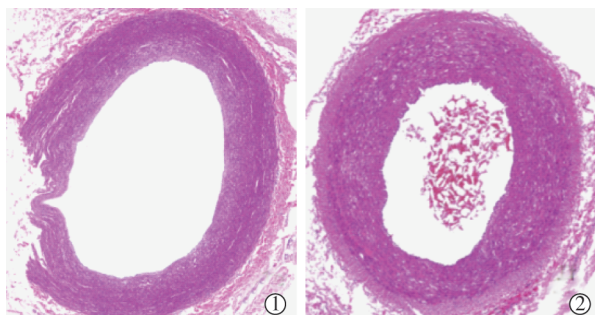
24 周, 颈动脉超声提示实验组颈动脉球扩处有不同程度狭窄形成, DSA 测量狭窄程度为  $(33.21 \pm 13.17)\%$ 。

#### 2.4 病理观察

光镜下观察显示, 对照组猪颈动脉内膜完整, 管壁光滑, 内弹力板无断裂并可见排列整齐的内皮细胞紧贴于表面, 中膜平滑肌细胞均呈梭形, 整齐排列, 无明显脂质沉积(图 2①); 实验组损伤侧颈动脉均出现 AS 性改变, 表现为内膜增厚并突入管腔, 近中膜层处可见大量泡沫细胞浸润并明显脂质沉积, 部分斑块内可见钙化灶(图 2②)。

#### 2.5 免疫组化结果

实验组 AEP 多克隆抗体强阳性表达, 主要在



①对照组颈动脉管壁光滑柔顺, 内膜完整无增厚, 未见 AS 斑块形成; ②实验组颈动脉均出现 AS 改变, 表现为内膜增厚并突入管腔, 近中膜被大量泡沫细胞浸润及脂质沉积, 管腔明显狭窄

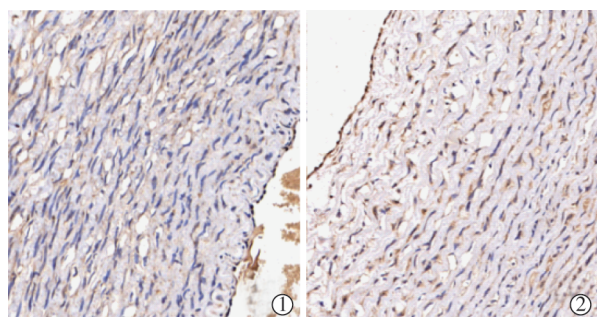
图 2 两组病理观察结果 (HE×100)

皮细胞和巨噬细胞, 阳性细胞比率为  $(79.41 \pm 11.34)\%$ , 密度  $(1\ 439 \pm 421)$  个/ $\text{mm}^2$ , 吸光度值为  $0.73 \pm 0.11$ , H-Score 为  $(176.13 \pm 43.21)$  分, 阳性评分 12 分(图 3①); 对照组 AEP 多克隆抗体很少阳性表达, 阳性细胞比率为  $(27.13 \pm 17.34)\%$ , 密度  $(725 \pm 378)$  个/ $\text{mm}^2$ , 吸光度值为  $0.41 \pm 0.14$ , H-Score 为  $(78.23 \pm 47.43)$  分, 阳性评分为 6 分(图 3②)。两组比较差异有统计学意义 (均  $P<0.01$ )。

### 3 讨论

目前巴马小型猪 AS 狭窄模型最常应用于心血管疾病研究, 其 AS 病理生理学特征和血浆脂蛋白概况与人类较为相似, 且病变病理特点和分布与人类接近<sup>[9]</sup>。目前国内外多项研究均通过高脂饮食方式成功构建单纯 AS 动物模型, 但基于颈动脉狭窄的巴马小型猪 AS 动物模型报道较少<sup>[10-12]</sup>。本研究通过全程高脂饮食、颈内动脉球囊过度扩张诱导损伤血管内膜构建巴马小型猪 AS 狭窄模型, 最大限度模拟 AS 所致颈动脉狭窄这一自然演变过程, 使得后续血管内介入治疗研究更贴合临床, 更能真实反映后续支架植入, 如生物可降解颅内支架解除狭窄的病理生理改变过程。

AS 所致血管狭窄是一个多因素参与的复杂缓



①对照组 AEP 多克隆抗体较少阳性表达; ②实验组 AEP 多克隆抗体强阳性表达

图 3 两组免疫组化染色结果( $\times 400$ )

慢的病理生理过程<sup>[13-14]</sup>。尽管单纯球囊扩张可造成血管内皮形态和功能性损伤,这也是 AS 发生的始动环节,但后续病理反应主要表现为血小板急剧聚集反应和内膜炎症增生修复<sup>[9]</sup>。内膜增厚以细胞外基质和平滑肌细胞为主,而脂质沉积相对较少,与典型 AS 斑块截然不同,且随时间推移病变会自我修复。所以,确保建模过程中动物体内高脂血状态持续维持至关重要。本研究中实验组动物与对照组相比,血浆 TC 水平在高脂饲养 9 周末升高至( $7.54 \pm 0.65$ ) mmol/L,为基础值的 3.51 倍,此后基本稳定于这一高值;血浆 TG 浓度在第 8 周末升高为基础值的 1.6 倍,之后适度下降但仍高于基础值。这与既往文献中报道基本一致<sup>[15]</sup>。本研究中 HE 染色显示实验组动脉内膜内脂质沉积明显,斑块表面可见纤维帽形成,致管壁狭窄;免疫组化显示实验组 AEP 蛋白在斑块内强阳性表达,对照组血管壁 AEP 蛋白较少阳性表达,表明 AEP 参与巴马小型猪 AS 发生和发展,与 AS 相关狭窄形成密切相关。

选择合适的实验动物动脉内膜损伤方式和适当尺寸、扩张压力的球囊是本研究难点之一。体质量 15 kg 左右巴马小型猪颈动脉内径基本为 5~6 mm,前期预实验中依次采用直径 6~8 mm 球囊对其血管内膜进行扩张损伤,结果显示直径为 7 mm 球囊对血管内膜扩张损伤最为满意,病理检查证实病变处血管内膜及弹力板连续性可被成功损坏,而直径太大或太小的球囊易出现血管损伤不足或造成血管夹层,甚至破裂出血造成实验失败。为了尽量使内膜破坏均匀,实际操作中使用了直径为 7 mm、额定压 6 atm 的球囊进行过度扩张(实际扩张压力 8 atm),充盈后保持 2~3 min,同时调整球囊角度并充盈球囊来回牵拉 2~3 次。8 周后血管造影和彩色多普勒均证实球囊损伤处血管狭窄形成。同时发现实验组球囊损伤处 10/12 标本病理改变为血管内膜增厚,脂质沉积

明显,近中膜可见大量泡沫细胞浸润和增生紊乱的平滑肌细胞,部分可见富含脂质的坏死核心;有 3 例标本中观察到钙化病灶形成。虽然实验组颈动脉内弹力板断裂可能主要源于大球囊过度扩张所致机械损伤,但在斑块中可观察到钙化病灶,提示局部病灶病理改变有可能正由纤维斑块向 AS 斑块过渡。这表明,采用球囊过度扩张结合体内持续高血脂水平能最大限度模拟 AS 所致狭窄的病理生理过程。

本研究通过大球囊过度扩张和全程高脂饮食成功构建的巴马小型猪 AS 颈动脉狭窄模型有以下优点:①操作相对简单,模型易重复;②实验动物血管直径相对较粗,易于进行后续介入相关血管内操作;③最大程度模拟了 AS 相关颈动脉狭窄病理生理进程,使实验研究更贴近临床;④观察到 AEP 在 AS 病变中高表达,为后续 AS 所致颈动脉狭窄的病理生理机制研究提供了指导。

#### [参考文献]

- [1] Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis[J]. Lancet, 2014, 383: 984-998.
- [2] Ntaios G, Wintermark M, Michel P. Supracardiac atherosclerosis in embolic stroke of undetermined source: the underestimated source[J]. Eur Heart J, 2021, 42: 1789-1796.
- [3] Padalia A, Sambursky JA, Skinner C, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with stent placement versus best medical therapy alone in symptomatic intracranial arterial stenosis: a best evidence review[J]. Cureus, 2018, 10: e2988.
- [4] Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, et al. The WOVEN trial: wingspan one-year vascular events and neurologic outcomes[J]. J Neurointerv Surg, 2021, 13: 307-310.
- [5] Yu W, Jiang WJ. Stenting for intracranial stenosis: potential future for the prevention of disabling or fatal stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3: 140-146.
- [6] Arbustini E, Favalli V, Narula J. Functionally incomplete re-endothelialization of stents and neoatherosclerosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10: 2388-2391.
- [7] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 56.
- [8] Lunde NN, Holm S, Dahl TB, et al. Increased levels of legumain in plasma and plaques from patients with carotid atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2017, 257: 216-223.
- [9] Daugherty A, Tall AR, Daemen MJAP, et al. Recommendation on design, execution, and reporting of animal atherosclerosis studies: a scientific statement from the American heart association [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37: e131-e157.
- [10] 田玉龙,钟红珊.五指山小型猪在心血管系统疾病建模中的应用[J].介入放射学杂志,2016,25:363-366.
- [11] Van Der Heiden K, Hoogendoorn A, Daemen MJ, et al. Animal

- models for plaque rupture: a biomechanical assessment[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115: 501-508.
- [12] Tao Y, Zhang L, Yang R, et al. Corilagin ameliorates atherosclerosis by regulating MMP-1, -2, and -9 expression in vitro and in vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174200.
- [13] Farahi L, Sinha SK, Lusis AJ. Roles of macrophages in atherogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 785220.
- [14] Liang S, Zhang J, Ning R, et al. The critical role of endothelial function in fine particulate matter - induced atherosclerosis [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17: 1-24.
- [15] Deng L, Fu D, Zhu L, et al. Testosterone deficiency accelerates early stage atherosclerosis in miniature pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet: urine <sup>1</sup>H NMR metabolomics targeted analysis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 1245-1255.
- (收稿日期:2022-01-27)  
(本文编辑:边 倩)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: [www.keaipublishing.com/JIM](http://www.keaipublishing.com/JIM)

邮箱: [j\\_intervent\\_med.@163.com](mailto:j_intervent_med.@163.com)