

[文章编号] 1000-4718(2005)12-2324-04

## 阿托伐他汀影响自发性高血压大鼠血压的机制探讨\*

葛长江, 胡申江<sup>△</sup>

(浙江大学医学院附属第一医院心内科, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 目的:探讨阿托伐他汀控制自发性高血压大鼠(SHR)高血压的机制,研究阿托伐他汀对SHR血浆内皮素-1(ET-1)和主动脉一氧化氮合酶(NOS)的影响,以及对SHR的主动脉平滑肌细胞(ASMC)凋亡和P27蛋白表达的影响。方法:选用8周龄SHR 12只,随机分为阿托伐他汀治疗组(ATV组,  $n=6$ )和SHR组( $n=6$ ),并以同周龄WKY( $n=6$ )作为对照。ATV组给以阿托伐他汀( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃。10周后观察3组大鼠血压、血清总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)含量变化,血浆ET-1和主动脉NOS活性的改变,以及TUNEL法检测ASMC凋亡率,测定动脉ASMC P27蛋白表达。结果:阿托伐他汀给药10周后,ATV组动脉收缩压显著低于SHR组[( $134.17 \pm 3.60$ )mmHg vs ( $173.33 \pm 3.78$ )mmHg,  $P < 0.01$ ]; ATV组血清TC和TG浓度均显著低于SHR组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ )。同时,阿托伐他汀显著降低SHR血浆ET-1水平[( $130.04 \pm 40.07$ )ng/L vs ( $196.74 \pm 59.69$ )ng/L,  $P < 0.05$ ]和增加SHR主动脉NOS活性[( $0.189 \pm 0.040$ )kU/g protein vs ( $0.124 \pm 0.057$ )kU/g protein,  $P < 0.01$ ]; ATV组ASMC凋亡率显著高于SHR组( $16.94\% \pm 3.08\%$  vs  $9.01\% \pm 2.36\%$ ,  $P < 0.01$ ); ATV组ASMC P27蛋白表达阳性率显著高于WKY大鼠( $33.02\% \pm 5.01\%$  vs  $24.25\% \pm 4.41\%$ ,  $P < 0.05$ ),而SHR组该指标明显低于WKY大鼠( $16.08\% \pm 7.09\%$  vs  $24.25\% \pm 4.41\%$ ,  $P < 0.05$ )。结论:阿托伐他汀控制SHR血压增高,其机制可能与降低SHR的血浆ET-1水平和增高主动脉NOS活性,以及增高ASMC凋亡率和P27蛋白表达阳性率有关。

**[关键词]** 阿托伐他汀; 高血压; 大鼠; 内皮缩血管肽1; 一氧化氮合酶; 主动脉; 细胞凋亡; 蛋白质P27

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A

### Effect of atorvastatin on blood pressure in spontaneously hypertensive rats

GE Chang-jiang, HU Shen-jiang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To explore the mechanisms underlying the effect of atorvastatin on blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). **METHODS:** The effects of atorvastatin on plasma endothelin-1, aortic nitric oxide synthase, aortic smooth muscle cell (ASMC) apoptosis and p27 expression in SHR were evaluated. 12 eight-week-old SHR were randomized into atorvastatin group (ATV,  $n=6$ ) and SHR group ( $n=6$ ). 6 age-matched normotensive Wistar-Kyoto rats (WKY) were served as controls.  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  of atorvastatin was administered to ATV by gavage for 10 weeks. Serum cholesterol and triglycerides were measured, and systolic blood pressure of caudal artery was examined. Plasma endothelin-1 and nitric oxide synthase activity of aortic tissue were measured. ASMC apoptosis rate was detected by TUNEL technique, and positive expression rate of P27 in ASMC was analyzed. **RESULTS:** After 10 weeks, systolic blood pressure in ATV was significantly lower than that in SHR [( $134.17 \pm 3.60$ )mmHg vs ( $173.33 \pm 3.78$ )mmHg,  $P < 0.01$ ]. Compared with SHR, serum cholesterol and triglycerides were significantly lower ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ) in ATV. Additionally, atorvastatin significantly decreased plasma endothelin-1 [( $130.04 \pm 40.07$ )ng/L vs ( $196.74 \pm 59.69$ )ng/L,  $P < 0.05$ ] and increased nitric oxide synthase activity in aortic tissue [( $0.189 \pm 0.040$ )kU/g protein vs ( $0.124 \pm 0.057$ )kU/g protein,  $P < 0.01$ ], compared with SHR. ASMC apoptosis rate was higher in ATV than that in SHR ( $16.94\% \pm 3.08\%$  vs  $9.01\% \pm 2.36\%$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with WKY, positive expression rate of p27 in ASMC from ATV was higher ( $33.02\% \pm 5.01\%$  vs  $24.25\% \pm 4.41\%$ ,  $P < 0.05$ ), whereas that was lower in SHR ( $16.08\% \pm 7.09\%$  vs  $24.25\% \pm 4.41\%$ ,  $P < 0.01$ ). **CONCLUSION:** Atorvastatin may reduce the plasma endothelin-1, up-regulate nitric oxide synthase activity and ASMC P27 expression and facilitate ASMC apoptosis, which may effectively reduce blood pressure in SHR.

**[收稿日期]** 2004-05-26 **[修回日期]** 2004-07-27

\* **[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 30470715); 国家教育部高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20040335118)

<sup>△</sup>通讯作者 Tel: 0571-87236569; E-mail: s0hu0001@hotmail.com

[KEY WORDS] Atorvastatin; Hypertension; Rats; Endothelin - 1; Nitric oxide synthase; Aorta; Apoptosis; Protein P27

长期以来他汀类药物主要作为一种降脂药物应用于临床。然而,近几年来的一些文献报道和我们已完成的一些研究资料均显示,通过他汀类药物(如普伐他汀、阿托伐他汀等)的应用,尚可有效地控制高血压病患者、自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的血压增高<sup>[1,2]</sup>。但是,这一效应的具体机制尚不明确。

高血压的病理过程常与血管内皮功能紊乱密切相关,高血压过程中内皮功能损伤,而内皮损伤后内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的异常分泌,导致血管结构和功能的进一步改变。另一方面,高血压的病理过程常涉及动脉血管的重塑,这一过程与血管平滑肌细胞增殖和细胞凋亡之间失衡有关。已知细胞增殖周期受细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI)如 p27 的负向调控,阿托伐他汀有可能通过影响 P27 蛋白表达以及细胞凋亡,从而在改善 SHR 高血压过程中发挥积极作用。因此,本研究以 SHR 为实验模型,探讨是否阿托伐他汀可能改变 SHR 的 ET-1、NO 合酶(NOS)、ASMC P27 蛋白表达和细胞凋亡的异常状态。

## 材 料 和 方 法

### 1 材料

**1.1 动物** 8 周龄健康雄性自发性高血压大鼠(SHR)12 只,体重 115-122 g(平均体重 118 g±3 g),以及同周龄和体重的健康雄性 Wistar Kyoto 大鼠(WKY)6 只。上述大鼠均购自第二军医大学药理学教研室。

**1.2 主要试剂和仪器** 阿托伐他汀(atorvastatin,商品名立普妥)[辉瑞制药有限公司(中国大连)惠赠]。血清总胆固醇(TC)和总甘油三酯(TG)测定试剂盒(日本第一化学试剂公司);ET-1 检测试剂盒(军事医学科学院放射免疫研究所);NOS 测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);兔抗大鼠 p27(美国 Santa Cruz Biotechnology 公司);辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标志的山羊抗兔二抗和 DAB(3,3'-二氨基联苯胺)显色液(丹麦 Dako 公司);*In Situ* Cell Apoptosis Detection Kit I (BOSTER 公司)。HX-II 大鼠血压心率测定仪(湖南医科大学心血管生理实验室提供)。

### 2 方法

**2.1 实验动物分组和处理** 12 只雄性 SHR 随机分为阿托伐他汀治疗组(ATV 组,  $n=6$ )和 SHR 组( $n=6$ )。WKY( $n=6$ )作为正常对照组。ATV 组大鼠给以

50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>阿托伐他汀加 1 mL 蒸馏水灌胃,SHR 组和 WKY 组每天同时用等量蒸馏水灌胃。大鼠用普通颗粒饲料喂养,自由饮水,共 10 周。测量给药前和给药 10 周后大鼠安静、清醒状态尾动脉收缩压,连续测量 3 次,取均值。

**2.2 实验样品提取** 给药 10 周后,所有大鼠用 2% 戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔注射麻醉后,从左心室抽取动脉血约 1.5 mL,迅速置入含 10% EDTA-2Na 30 μL 和 400 U(40 μL)抑肽酶的试管中,混匀,4 ℃,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,-20 ℃ 冰箱保存待测 ET-1。另外,取 2 mL 动脉血静置后,2 000 r/min 离心 5 min,分离血清,待测定 TC 和 TG 含量。同时,迅速分离、保存主动脉。

**2.3 血清 TC、TG 和 ET-1 测定** 将分离的血清用日立 7600 全自动生化分析仪按试剂盒说明进行 TC 和 TG 含量测定。以 ET-1 检测试剂盒按常规 RIA 法测定血浆 ET-1 放射免疫活性。

**2.4 动脉组织中 NOS 活性测定** 取新鲜的主动脉组织,称重,加入 9 倍组织重量的预冷的生理盐水,0-4 ℃ 匀浆,离心 10 min,取上清 50 μL 用考马斯亮兰法测定蛋白含量。另取上清 80 μL 测定其 NOS 活性,以每毫克组织蛋白每分钟生成 1 nmol NO 为一个酶活力单位(kU/g protein),具体步骤按照 NOS 测定试剂盒说明书操作,主动脉组织中 NOS 活性的计算:

$$\begin{aligned} \text{NOS (kU/g protein)} &= \frac{\text{测定管 } A - \text{空白管 } A}{\text{呈色物摩尔消光系数}} \times \frac{\text{反应液总体积}}{\text{取样量}} \\ &\quad \times \frac{1}{\text{比色光径} \times \text{反应时间}} \div \text{蛋白 mg/L} \\ &= \frac{\text{测定管 } A - \text{空白管 } A}{38.3 \times 10^{-6}} \times \frac{2.41 + a^*}{a^*} \times \\ &\quad \frac{1}{1 \times 15} \div \text{蛋白 mg/L} \end{aligned}$$

$a^*$ : 10% 主动脉组织匀浆 80 μL。

**2.5 ASMC P27 蛋白表达的测定** 胸主动脉 10% 甲醛固定、脱水、透明、石蜡包埋,制成 4 μm 动脉切片,置于空白玻片上 60 ℃ 烤片固定,脱蜡、水化,依次滴加 1:100 的兔抗大鼠 p27、HRP 标志的山羊抗兔 II 抗, DAB 显色反应。实验均设阳性对照与阴性对照,用已知阳性切片作阳性对照,用 PBS 液代替 I 抗作阴性对照。结果的判定:光镜下,正常 ASMC 呈蓝色,阳性 ASMC 呈黄至棕黄色, p27 定位于胞核及胞浆。半定量分析:每只大鼠观察 3 张切片,每张切片计数 5 个高倍视野(×400)中阳性 ASMC 数目,计算其占同类细胞数的百分比,求其均值作为 ASMC P27 蛋白阳性表达率。

**2.6 TUNEL 法检测 ASMC 凋亡** 实验按 BOSTER 公司 *In Situ* Cell Apoptosis Detection Kit I 说明书进

行。主动脉组织切片常规脱蜡、水化,加 TBS 1:200 新鲜稀释蛋白酶 K 37 °C 消化,按每张切片取 TdT 和 DIG-dUTP 各 1 μL,加入 18 μL 标记缓冲液中,混匀加入切片。置样品于湿盒中,37 °C 标记 120 min。用封闭液 1:100 稀释生物素化抗地高辛抗体,50 μL/片加至标本片上,37 °C 反应 30 min。DAB 显色,显微镜观察。阴性对照是以 PBS 取代 TUNEL 反应混合液。结果判断标准:光镜下,正常 ASMC 核呈蓝色,而凋亡阳性 ASMC 核呈棕黄色。半定量分析:每只大鼠观察 5 张切片,每张切片计数 5 个高倍视野(×400)中凋亡阳性 ASMC 核数目及其占总细胞核数目的比例,求其均值作为 ASMC 凋亡阳性率。

### 3 统计学处理

所有参数以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用单因素方差分析。统计处理均采用 SPSS 10.0 软件。

## 结 果

### 1 各组大鼠血清 TC、TG 含量的变化和尾动脉收缩压(SBP)的比较

阿托伐他汀用药 10 周后,ATV 组血清 TC 和 TG 含量显著低于 SHR 组和 WKY 组(均  $P < 0.01$ ) (表 1)。各组大鼠尾动脉收缩压(SBP)的比较见表 2,给药前(8 周龄),ATV 组和 SHR 组大鼠 SBP 无差别,均显著高于 WKY 组(均  $P < 0.01$ )。给药后(18 周龄),ATV 组大鼠 SBP 显著低于 SHR 组( $P < 0.01$ ),SHR 组 SBP 仍明显高于 WKY 组( $P < 0.01$ )。

表 1 各组大鼠血清 TC 和 TG 含量的比较

Tab 1 Serum concentrations of TC and TG of rats in three groups (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	TC	TG
WKY	1.49 ± 0.38	1.09 ± 1.46
SHR	1.53 ± 0.22	1.18 ± 1.55
ATV	1.03 ± 0.16 <sup>△</sup>	0.71 ± 0.19 <sup>△</sup>

<sup>\*</sup>  $P < 0.01$  vs WKY group; <sup>△</sup>  $P < 0.01$  vs SHR group.

### 2 各组大鼠血浆 ET-1 水平和主动脉组织中 NOS 活性的变化

18 周龄大鼠,SHR 组血浆 ET-1 水平显著高于正常对照组( $P < 0.05$ ),主动脉组织 NOS 活性显著低于 WKY 组( $P < 0.05$ )。经 ATV 治疗 10 周后,ATV 组血浆 ET-1 水平明显低于 SHR 组( $P < 0.05$ ),而主动脉组织 NOS 活性显著高于 SHR 组( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 3 各组大鼠 ASMC 凋亡率及 P27 蛋白表达的情况

表 4 显示,ATV 组和 SHR 组 ASMC 凋亡率均显著高于 WKY 组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ),且 ATV 组显著

高于 SHR 组( $P < 0.01$ );并且,SHR 组 ASMC P27 蛋白表达阳性率显著低于 WKY 组( $P < 0.05$ ),而给予 10 周阿托伐他汀治疗后 ATV 组的该指标显著高于 WKY 组及 SHR 组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 2 各组大鼠动脉收缩压的比较

Tab 2 Comparison of SBP in three groups (mmHg,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	8 weeks	18 weeks
WKY	108.33 ± 4.18	119.67 ± 1.63
SHR	153.83 ± 4.40 <sup>*</sup>	173.33 ± 3.78 <sup>*</sup>
ATV	155.69 ± 4.96 <sup>*</sup>	134.17 ± 3.60 <sup>△</sup>

<sup>\*</sup>  $P < 0.01$  vs WKY group; <sup>△</sup>  $P < 0.01$  vs SHR group.

### 表 3 各组大鼠血浆 ET-1 水平和主动脉组织中 NOS 活性比较

Tab 3 Comparison of plasma level of ET-1 and NOS activity of aorta tissue ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	ET-1 (ng/L)	Activity of NOS (kU/g protein)
WKY	123.80 ± 23.17	0.197 ± 0.054
SHR	196.74 ± 59.69 <sup>*</sup>	0.124 ± 0.057 <sup>*</sup>
ATV	130.04 ± 40.07 <sup>△</sup>	0.189 ± 0.040 <sup>△</sup>

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$  vs WKY group; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs SHR group.

### 表 4 各组大鼠 ASMC 凋亡率和 P27 蛋白表达阳性率比较

Tab 4 Comparison of ASMC apoptosis rate and ASMC expression rate of P27 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	ASMC apoptosis rate (%)	ASMC expression rate of P27 (%)
WKY	0	24.25 ± 4.41
SHR	9.01 ± 2.36 <sup>**</sup>	16.08 ± 7.09 <sup>*</sup>
ATV	16.94 ± 3.08 <sup>**△</sup>	33.02 ± 5.01 <sup>△</sup>

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs WKY group; <sup>△</sup>  $P < 0.01$  vs SHR group.

## 讨 论

以往的研究发现,原发性高血压时,无论血管内皮处于休眠或激活状态,都有 NO 释放减少,而内皮功能障碍使内皮细胞合成 NO 功能减弱<sup>[3]</sup>。动物实验研究表明,当持续性给予大鼠 NOS 抑制剂减少 NO 后,动物出现血压升高、血管中膜增厚、血管周围纤维化等改变<sup>[4]</sup>。另一方面,在原发性高血压患者和多种实验性高血压动物中,发现阻力血管的内皮细胞 ET-1 基因表达增强,血浆 ET 水平明显升高,且血浆 ET-1 水平与高血压严重程度有关<sup>[5]</sup>。本研究结果也显示,SHR 组血清 ET-1 水平明显高于 WKY 组,而主动脉组织中 NOS 活性显著低于 WKY 组。提示,SHR 存在血管内皮功能的紊乱。

阿托伐他汀是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A

(HMG - CoA)还原酶的抑制剂,对甲羟戊酸合成的抑制是其重要的药理作用机制。有研究表明,阿托伐他汀通过影响甲羟戊酸通路,使甲羟戊酸合成与释放减少或丧失,上调 NOS mRNA 的表达水平,从而使内皮 NO 合成与释放显著增加<sup>[6,7]</sup>。Wassmann 等<sup>[8]</sup>发现,阿托伐他汀使卡巴胆碱诱导的 SHR 主动脉舒张功能增强而显著降低了 Ang II 诱导的血管收缩,同时使血管壁内皮细胞 NOS 的活性和 mRNA 的表达显著上调。另一方面,Hernandez 等<sup>[7]</sup>的研究表明,阿托伐他汀呈浓度和时间依赖性地抑制 ET - 1 的 mRNA 表达,减少了 ET - 1 水平。

已知细胞增殖与细胞周期调控蛋白有关,细胞增殖是在一系列细胞周期调控蛋白的调控下进行 DNA 合成和有丝分裂。其中 CDK 的抑制蛋白 P27 是调控细胞增殖的主要因子。P27 在细胞静止态表达增强,细胞增生时 P27 水平降低。Tanner 等<sup>[9]</sup>研究发现,猪动脉平滑肌细胞的 P27 增加可引起 CDK2 和 CDK4 失活,终致细胞 G<sub>1</sub> 期生长停止。动脉损伤后,使 P27 过度表达可显著减少血管内膜平滑肌细胞增殖,相反,血管平滑肌细胞 P27 水平的降低可促使细胞过度增殖,甚或超过细胞凋亡,终致动脉血管壁增厚<sup>[9,10]</sup>。

研究表明血管平滑肌细胞增殖与细胞凋亡之间平衡失调,即细胞增殖增加和(或)细胞凋亡减少,共同参与了血管重塑的发生发展过程<sup>[11]</sup>。Baetta 等<sup>[12]</sup>发现,阿托伐他汀通过对细胞增殖周期 G<sub>1</sub> 期、DNA 合成后期(G<sub>2</sub>)及分裂期(M)的阻滞而呈剂量依赖性地显著减少体外培养的血管平滑肌细胞增殖,并导致平滑肌细胞凋亡。同时,Guijarro 等<sup>[13]</sup>也报道,阿托伐他汀等可呈剂量依赖性地诱导人和大鼠血管平滑肌细胞凋亡,且该效应可完全被甲羟戊酸等逆转,而胆固醇等却无上述作用。

本研究采用 SHR 作为实验动物模型发现,阿托伐他汀可以显著降低 SHR 血清 ET - 1 含量,而增加主动脉组织中 NOS 活性。本研究同时发现,SHR 主动脉平滑肌细胞 P27 阳性表达率和 ASMC 凋亡率明显减低,而阿托伐他汀显著增高 ASMC P27 阳性表达率和增加细胞凋亡。这些结果提示,阿托伐他汀控制 SHR 血压增高,其作用环节可能与降低 SHR 的血浆 ET - 1 水平和增高主动脉 NOS 活性有关。同时,阿托伐他汀可能通过上调 SHR 血管平滑肌细胞 P27 蛋白表达,使血管平滑肌细胞退出细胞增殖周期,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖。并且,阿托伐他汀增加 SHR 细胞凋亡,进而逆转血管平滑肌细胞增殖和细胞凋亡间的失衡状态。而这些作用可部分地解释我们以往的报道已显示阿托伐他汀可逆转 SHR 的动脉重塑机制<sup>[2]</sup>,这些作用也使阿托伐他汀产生了

一定的降低 SHR 血压的效应。

#### [参 考 文 献]

- [1] Wilkinson IB, Cockcroft JR. Pravastatin, blood pressure, and stroke[J]. *Hypertension*, 2000, 36(3): E1 - E2.
- [2] Ge CJ, Hu SJ, Wu YS, et al. Effects of atorvastatin on vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Zhejiang University Science*, 2003, 4(5): 612 - 615.
- [3] Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995, 38(2): 87 - 104.
- [4] Moreau P, Takase H, Kung CF, et al. Effect of chronic inhibition of nitric oxide synthesis on vascular structure: remodeling or growth? [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1995, 88(8): 1141 - 1143.
- [5] Touyz RM, Schiffrin EL. Role of endothelin in human hypertension[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2003, 81(6): 533 - 541.
- [6] Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, et al. Improvement of nitric oxide - dependent vasodilatation by HMG - CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(1): 61 - 69.
- [7] Hernandez PO, Perez SD, Navarro AJ, et al. Effects of the 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin - 1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(12): 2711 - 2719.
- [8] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG - CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species[J]. *Hypertension*, 2001, 37(6): 1450 - 1457.
- [9] Tanner FC, Boehm M, Akyurek LM, et al. Differential effects of the cyclin - dependent kinase inhibitors p27 (Kip1), p21 (Cip1), and p16 (Ink4) on vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Circulation*, 2000, 101(17): 2022 - 2025.
- [10] Braun Dullaes RC, Mann MJ, Ziegler A, et al. A novel role for the cyclin - dependent kinase inhibitor p27(Kip1) in angiotensin II - stimulated vascular smooth muscle cell hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(6): 673 - 674.
- [11] Jung F, Haendeler J, Goebel C, et al. Growth factor - induced phosphoinositide 3 - OH kinase/Akt phosphorylation in smooth muscle cells: induction of cell proliferation and inhibition of cell death[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 48(1): 148 - 157.
- [12] Baetta R, Donetti E, Comparato C, et al. Proapoptotic effect of atorvastatin on stimulated rabbit smooth muscle cells[J]. *Pharmacol Res*, 1997, 36(2): 115 - 121.
- [13] Guijarro C, Blanco Colio LM, Massy ZA, et al. Lipophilic statins induce apoptosis of human vascular smooth muscle cells[J]. *Kidney Int Suppl*, 1999, 71: S88 - S91.