

ความสัมพันธ์ของการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวกับการไหลเวียนเลือดที่
บริเวณม่านตาในหนูเบาหวาน : ผลของวิตามินซี



นางสาว ทิพวรรณ เรืองเจริญ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาสรีรวิทยา (สหสาขาวิชา)


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4510-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP OF LEUKOCYTE ADHESION TO IRIS BLOOD
FLOW IN DIABETIC RATS : ROLE OF VITAMIN C



Miss Tippawan Rungjaroen

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Physiology (Inter-department)

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-4510-9

Copyright of Chulalongkorn University

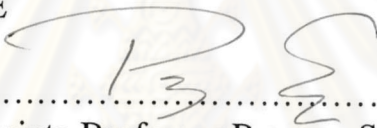
Thesis Title RELATIONSHIP OF LEUKOCYTE ADHESION TO
IRIS BLOOD FLOW IN DIABETIC RATS : ROLE
OF VITAMIN C

By Miss Tippawan Rungjaroen
Field of study Physiology
Thesis Advisor Associate Professor Suthiluk Patumraj, Ph.D.
Thesis Co-advisor Assistant Professor Ngamjit Kasetsuwan, M.D.,M.Sc.
 Amporn Jariyapongskul, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

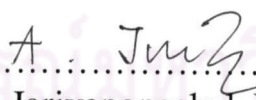
.....Dean of the Graduate school
(Professor Suchada Kiranandana, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE


.....Chairman
(Associate Professor Prasong Siriviriyakul, M.D.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Suthiluk Patumraj, Ph.D.)


.....Thesis Co-advisor
(Assistant Professor Ngamjit Kasetsuwan, M.D.,M.Sc.)


.....Thesis Co-advisor
(Amporn Jariyapongskul, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Pakitthi Tayaniti, M.D.)

ทิพวรรณ เรื่องเจริญ: ความสัมพันธ์ของการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวกับการไหลเวียนเลือดที่บริเวณม่านตาในหนูเบาหวาน : ผลของวิตามินซี (RELATIONSHIP OF LEUKOCYTE ADHESION TO IRIS BLOOD FLOW IN DIABETIC RATS : ROLE OF VITAMIN C) อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช, อ. ที่ปรึกษาร่วม: ผ.ศ. พญ. งามจิตต์ เกษสุวรรณ และ อ. ดร. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล; 121. หน้า ISBN 974-17-4510-9.

เพื่อทดสอบผลของการให้วิตามินซีต่อความสัมพันธ์ของการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวกับการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตาในหนูเบาหวาน โดยวิธีฉีดสารสเตรปโตโซโคซินเข้าทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวในขนาดความเข้มข้น 55 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว หนูวิสตาร์ เพศผู้ น้ำหนัก 200-250 กรัม ได้ถูกแบ่งแบบสุ่มเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุม (CON) กลุ่มเบาหวาน (STZ) และกลุ่มเบาหวานที่ได้รับวิตามินซี (STZ-Vit C) การให้วิตามินซีเสริมโดยให้สัตว์ทดลองดื่มน้ำ ซึ่งผสมวิตามินซีในขนาดความเข้มข้น 1 กรัมต่อน้ำ 1 ลิตร อย่างอิสระ

ทำการทดลองหลังจากสัตว์ทดลองได้รับการฉีดสารละลายซิเตรทบัฟเฟอร์หรือสเตรปโตโซโคซินไปแล้ว 8, 12, 16, 24 และ 36 สัปดาห์ วันที่ทำการทดลองก้าน้ำหนักตัว ระดับน้ำตาลในเลือด กลไกซีเลทเท็ดอีโมโกลบิน ระดับวิตามินซีในพลาสมา ความดันเลือดแดงขณะหยุดตัวและคลายตัว การไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตา และการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวที่เอนโดทีเลียม ของสัตว์ทดลองทุกกลุ่ม จะถูกรวบรวมและประเมินผล หลังจากสิ้นสุดการทดลองทำการตัดเก็บตาทันทีเพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์หาระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์และการตรวจทางฮิสโต

จากผลการทดลองพบว่าในหนูกลุ่มเบาหวานทั้งที่ 8, 12, 16, 24 และ 36 สัปดาห์ ระดับน้ำตาลในเลือด กลไกซีเลทเท็ดอีโมโกลบิน และ ระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่น้ำหนักตัวและระดับวิตามินซีในพลาสมามีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ระยะเวลาเดียวกัน อย่างไรก็ตามในหนูเบาหวานที่ได้รับวิตามินซีเสริม มีระดับน้ำตาลในเลือด กลไกซีเลทเท็ดอีโมโกลบิน และ ระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่น้ำหนักตัวและระดับวิตามินซีในพลาสมามีค่าสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวาน อย่างไรก็ตามเฉพาะในกลุ่ม 36 สัปดาห์เท่านั้นที่ระดับน้ำตาลในพลาสมามีค่าต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้หนูกลุ่มเบาหวานทั้ง 8, 12, 16, 24 และ 36 สัปดาห์ การไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตามีค่าลดลง แต่การเกาะติดของจำนวนของเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ในหนูเบาหวานที่ได้รับวิตามินซีเสริมการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตามีค่าเพิ่มขึ้น แต่ลดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาว เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวาน เฉพาะในกลุ่ม 24 และ 36 สัปดาห์ ค่าความสัมพันธ์ระหว่างการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตาและการเกาะติดของเม็ดเลือดขาว (ต่อพื้นที่ทำการสังเกต) ในบริเวณหลอดเลือดดำส่วนปลายทั้ง 5 ช่วงเวลา ที่ได้ทำการวัดในหนูกลุ่มเบาหวานโดยเปรียบเทียบกับสมการเส้นตรง $y = -0.447x + 32.80$, $r = -0.317$ ($p < 0.034$) อย่างไรก็ตามค่าการเปรียบเทียบระหว่างการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวและการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตาในหนูเบาหวานที่ได้รับวิตามินซีเสริมมีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรง โดยใช้สมการ $y = -1.862x + 47.10$ และมีค่าปัจจัยความสัมพันธ์, $r = -0.517$ ($p < 0.001$)

โดยสรุปการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงการบาดเจ็บของเอนโดทีเลียมที่เกิดจากระดับน้ำตาลในเลือดสูงในภาวะเบาหวาน มีผลทำให้ปริมาณการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวมีค่าเพิ่มขึ้น ไปมีผลต่อการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตาลดลง อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 2 ตัวแปรนี้พบว่า การอุดตันของเม็ดเลือดขาวในหลอดเลือดไม่ใช่สาเหตุหลักของความผิดปกติในการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณม่านตา เป็นที่น่าสนใจว่าจากผลการทดลองครั้งนี้อาจกล่าวได้ว่าไม่เพียงแต่การให้วิตามินซีเสริมสามารถป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมที่เกิดจากภาวะเบาหวาน แต่ยังเป็นสารที่นำมาใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดเรื้อรังในผู้ป่วยภาวะเบาหวานที่นำไปสู่การขาดเลือดได้อย่างดีเยี่ยม

หลักสูตร สาขาวิชา สรีรวิทยา
สาขาวิชา สรีรวิทยา
ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต..... ทิพวรรณ เรื่องเจริญ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... อัมพร จาริยะพงศ์สกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... อ. อัมพร เกษสุวรรณ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... อ. งามจิตต์ เกษสุวรรณ

4389070020 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEYWORD: VITAMIN C/ STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS/ LEUKOCYTE ADHESION/ IRIS BLOOD FLOW/ ROLE OF VITAMIN C
 TIPPAWAN RUNGJAROEN: RELATIONSHIP OF LEUKOCYTE ADHESION TO IRIS BLOOD FLOW IN DIABETIC RATS : ROLE OF VITAMIN C
 THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. SUTHILUK PATUMRAJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSIST. PROF. NGAMJIT KASETSUWAN, M.D.,M.SC. AMPORN JARIYAPONGSKUL, Ph.D., 121 pp. ISBN 974-17-4510-9

To study the effects of vitamin C on the relationship between leukocyte adhesion and iris blood flow in diabetic rats the animal model of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats (a single intravenous injection of STZ; 55 mg/kg BW) was used. Male Wistar Furth rats weighing 200-250 g were divided randomly into three groups of control (CON), streptozotocin (STZ) and streptozotocin supplementation with vitamin C (STZ-Vit C). The supplementation of vitamin C was performed by allowing the animals free assessed to drinking water added 1 g/L of ascorbic acid (Sigma, Chemical Co., USA).

The experiments were performed at 8, 12, 16, 24 and 36 weeks after injection of STZ. On the day of experiment, body weight (BW), blood glucose (BG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), plasma vitamin C, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), iris blood-flow perfusion, and leukocyte-endothelial cell interaction were evaluated for all groups. At the end of each experiment, the eye was isolated immediately for malondialdehyde measurement and for histological examination.

The results showed that all groups of 8, 12, 16, 24 and 36 weeks STZ groups had the significantly increase in blood glucose (BG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and MDA, but decrease in BW and plasma vitamin C levels as compared to their age-match control groups. However, STZ-Vit C was significantly decreased in blood glucose (BG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and MDA but increased in BW and plasma vitamin C levels as compared to STZ group. However, only on 36 weeks that significant of BG C result was observed.

Moreover, all groups of 8, 12, 16, 24 and 36 weeks STZ groups have the significantly decrease in regional iris blood-flow perfusion but increase in number of leukocyte adhesion. STZ-Vit C was significantly increase regional iris blood-flow perfusion but decrease leukocyte adhesion as compared to STZ group only in 24 and 36 week groups. The result of relationship between iris blood-flow perfusion (AU) and leukocyte adhesion (cellsper field of view) on postcapillary venule of all five monitored time points of diabetic rats demonstrated that the correlation was able to represent by the linear equation of $y = -0.447x + 32.80$, $r = -0.317$ ($p < 0.034$). However, the correlation between leukocyte adhesion and iris blood-flow perfusion on STZ-Vit C has become more correlation with $r = -0.517$ ($p < 0.001$), and by the equation of $y = -1.862x + 47.10$.

In conclusion, the present study has demonstrated that the endothelial dysfunction induced by diabetes has been resulted to the increase in leukocyte adhesion and to the decrease in regional iris blood-flow. However, the correlation between those two parameters indicated that leukocyte vaso-occluded was not simply major cause of abnormalities of such iris blood-flow perfusion. Interestingly, this finding has suggested that not only vitamin C supplementation can prevent the diabetic-induced endothelial impairment but also might be a great therapeutic agent for preventing retinopathy as a consequence of ischemia in diabetic eye.

Department Inter-Department (Physiology)

Field of study Physiology

Academic year 2003

Student's signature..... *Tippawan Rungjaroen*

Advisor's signature..... *Suthiluk Patumraj*

Co-advisor's signature..... *Ngamjit Kasetsuwan*

Co-advisor's signature..... *A. Jariyapongsukul*

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest and sincere gratitude and appreciation to Assoc. Prof. Dr. Suthiluk Patumraj, my advisor, for her valuable guidance, supervision, encouragement and kindness which has enabled me to carry out my study successfully. I am greatly indebted to Assist. Prof. Ngamjit Kasetsuwan and Dr. Amporn Jariyapongskul, my co-advisors, for their valuable suggestions, helpful criticism, and kindness through out my study Chulalongkorn University.

I am also very grateful to the members of the thesis committee for their magnificent comments and the correction of this thesis. I would like to extend my appreciation to the staff and my friends of the Physiology Department for their help and friendship.

I also would like to thanks Dr. Daroonwan Chakraphan for her thoughtful advice and training me about malondialdehyde measurement technique.

Finally, I am extreamly grateful to my parents for their love, understanding and encouragement throughout my long period study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TABLE OF CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT(THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	x
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiii
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
II. REVIEW LITERATURE.....	6
III. MATERIALS AND METHODS.....	38
IV. RESULTS.....	48
V. DISCUSSION.....	78
VI. CONCLUSION.....	95
REFERENCES.....	97
APPENDIX.....	115
BIOGRAPHY.....	121

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Micronutrients and endogenous antioxidant involve in free radical defense.....	18
2. Possible sources of oxidative stress in diabetes mellitus.....	19
3. Means \pm SD of body weight of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ) and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	53
4. Means \pm SD of blood glucose (mg/dl) of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	55
5. Means \pm SD of glycosylate hemoglobinn (%) of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	57
6. Means \pm SD of plasma vitamin C (mg/dl) of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	59
7. Means \pm SD of malondialdehyde (nmole/g wet wt.) of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	61
8. Means \pm SD of leukocyte adhesion (per field of view)of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	63

LIST OF TABLES (Continue)

TABLE	PAGE
9. Means \pm SD of systolic blood pressure of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	70
10. Means \pm SD of diastolic blood pressure of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	71
11. Means \pm SD of mean arterial blood pressure of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	72
12. Means \pm SD of iris blood-flow perfusion (AU) of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ), and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-Vit.C).....	73
13. Correlation r and p value of iris blood-flow perfusion and leukocyte adhesion of control rats (CON), streptozotocin rats (STZ) and streptozotocin rats supplementation with vitamin C (STZ-vit C).....	75
14. Procedure for enzymatic-assisted plasma ascorbic acid determination.....	116

LIST OF FIGURES

FIGURES

	PAGE
1. Sequential multistep model of leukocyte/endothelial adhesion.....	14
2. Major sources of free radicals of free radicals in body and the consequences of free radical damage.....	15
3. Machanisms of increased oxidative stress in diabetes.....	20
4. Nonenzymatic glycosylation of proteins.....	21
5. The polyolpath way.....	22
6. Interconvertibility of ascorbic acid by oxidation and reduction.....	25
7. Possible use of ascorbate in reducing damage from radicals.....	27
8. Demonstration of the normal eye anatomy.....	32
9. Diagram of experimental animal groups.....	40
10. The method of measuring the regional iris blood-flow perfusion.....	46
11. Schematic of a setup for intravital microscopy of iris vessel in the rat.....	47
12. Effect of vitamin C supplementation on the body weight.....	54
13. Effect of vitamin C supplementation on the blood glucose.....	56
14. Effect of vitamin C supplementation on the glycosylated hemoglobin.....	58
15. Effect of vitamin C supplementation on the plasma vitamin C.....	60
16. Effect of vitamin C supplementation on malondialdehyde level.....	62

LIST OF FIGURES (Continue)

FIGURES

	PAGE
17. Effect of vitamin C supplementation on the leukocyte adhesion.....	64
18. Intravital microscopic demonstration of leukocyte adhesion in the postcapillary venule of rats 8 weeks in control and STZ rats with and without vitamin C supplementation.....	65
19. Intravital microscopic demonstration of leukocyte adhesion in the postcapillary venule of rats 12 weeks in control and STZ rats with and without vitamin C supplementation.....	66
20. Intravital microscopic demonstration of leukocyte adhesion in the postcapillary venule of rats 16 weeks in control and STZ rats with and without vitamin C supplementation.....	67
21. Intravital microscopic demonstration of leukocyte adhesion in the postcapillary venule of rats 24 weeks in control and STZ rats with and without vitamin C supplementation.....	68
22. Intravital microscopic demonstration of leukocyte adhesion in the postcapillary venule of rats 36 weeks in control and STZ rats with and without vitamin C supplementation.....	69
23. Effect of vitamin C supplementation on the iris blood-flow perfusion	74
24. Correlations leukocyte adhesion of 8-36 week in diabetic rat.....	76

LIST OF FIGURES (Continue)

FIGURES

PAGE

25. Hematoxylin and eosin stain.Histlogical change of
iris section from 24 weeks of control and STZ rats with
and without vitamin C supplementation.....77
26. Scheme illustrating the major mechanism for vitamin C uptake.....81
27. Picture demonstrate the abnormality
of arteriolar vascular wall microaneurysm.....89
28. Diagram demonstrates the proposed mechanism
for which vitamin C can effects of vitamin C.....91
29. Hypothesis for relationship on iris blood-flow perfusion
and leukocyte adhesion.....94

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

AA	=	ascorbic acid
ABP	=	arterial blood pressure
Ach	=	acetylcholin
AGE	=	glycosylation end-product
AMD	=	age related macular degeneration
ANG	=	angiotensin
AR	=	aldose Reductase
BG	=	blood glucose
BFGF	=	basic fibroblast growth factor
BW	=	body weight
°C	=	degree celsius
cAMP	=	cyclic adenosine monophosphate
CAT	=	catalase
cGMP	=	cyclic guanosine 3', 5' monophosphate
cNOS	=	constitutive nitric oxide synthase
DAG	=	diacylglycerol
DHAA	=	dehydroascarbic acid
DBP	=	diastolic blood pressure
EC	=	endothelial cell
EDCFs	=	endothelial derived constricting factors
ED	=	endothelial dysfunction
EDFFs	=	endothelial derived relaxing factors
EDHF	=	endothelial hyperpolarizing factor

LIST OF ABBREVIATIONS (Continue)

e.g.	=	exempli gratia (for example)
eNOS	=	endothelial nitric oxide synthase
GPX	=	glutathione peroxidase
GR	=	glutathione reductase, GSH-reductase
GSH	=	glutathione peroxides
GLI	=	global lab image
GLUT1	=	glucose transporters 1
ET-1	=	endothelin-1
FTC-dx	=	fluorescein isothiocyanate-labeled dextrane
H [•]	=	hydrogen radical
H ₂ O ₂	=	hydrogen peroxide
HbA _{1c}	=	hemoglobin A1C
HNO ₂	=	nitrous acid
HOCl	=	hydrochlorous acid
HOO	=	hydroperoxyl
ICAM	=	intracellular adhesion molecule
IDDM	=	insulin-dependent diabetes, type 1 diabetes
i.e.	=	id est (that is)
IGF-1	=	insulin-like growth factor 1
iNOS	=	inducible nitric oxide synthase
IP ₃	=	inositol 1,4,5- triphosphate

LIST OF ABBREVIATIONS (Continue)

LO	=	alkoxyl
LOO	=	peroxyle
LOONO	=	alkyl peroxyxynitrites
LDF	=	laser doppler flowmetry
MAP	=	mean arterial blood pressure
MDA	=	malondialdehyde
ml	=	milliliter
μm	=	micrometer
NADPH	=	nicotine-adenine dinucleotide phosphate
NIDDM	=	non insulin-dependent diabetes, type 2 diabetes
N_2O_3	=	dinitrogen trioxide
NADPH	=	nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate
NANC	=	nonadrenergic noncholinergic
NF-kB	=	nuclear factor-kappa B
NO	=	nitric oxide
NOS	=	nitric oxide synthase
O_2	=	oxygen
O_3	=	ozone
OD	=	optical density
OFR	=	oxygen- derived free radicals
OH^\bullet	=	hydroxyl radical

LIST OF ABBREVIATIONS (Continue)

PBS	=	phosphate-buffer saline
PIP ₂	=	phosphatidylinositol 1-4, 5-biphosphate
PKC	=	protein kinase C
PLA2	=	phospholipase A2
PMN	=	polymorphonuclear neutrophil
rGSH	=	reduced glutathione
ROS	=	reactive oxygen species
RS	=	reactive species
R6G	=	rhodamine 6G
SD	=	standard deviation
SOD	=	superoxide dismutase
STZ	=	streptozotocin
SBP	=	systolic blood pressure
TBA	=	thiobarbituric acid
TBARS	=	thiobarbituric acid reactive substance
VCAM	=	vascular cell adhesion molecule
VSMC	=	vascular smooth muscle cell