

调脂通脉方对动脉粥样硬化兔模型血管重塑的影响

苏兆铎 郭书文 张璐 马卉 郑敏 武建功 吴佳妮 陈曦 刘文臣 马如凤

【摘要】 目的 探讨调脂通脉方对动脉粥样硬化兔模型血管重塑相关影响因素的调控机制。**方法** 通过高脂饲料饮食及球囊损伤术建立动脉粥样硬化兔模型,54 只兔随机分成 5 组,正常组、模型组、假手术组、阿托伐他汀组(2.2 mg/kg)和调脂通脉方组(8 g/kg);除正常组外,其余四组选择 45 天、90 天两个观察点,45 天时观察动物 30 只,90 天时观察动物 24 只。对各组兔模型左颈总动脉的管腔内径、内中膜厚度和收缩期峰值流速采用超声测量;对颈总动脉作病理学观察;采用酶联免疫吸附测定法检测血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1、PD-ECGF、UA 水平。**结果** 两个时间点,模型组兔血清中 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 表达水平明显高于假手术组($P<0.01$),TIMP-1 低于假手术组($P<0.01$)。调脂通脉方组家兔血清 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 水平较模型组明显下降($P<0.01$),TIMP-1 水平明显升高($P<0.01$),与阿托伐他汀组无明显差异。**结论** 调脂通脉方降低了 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 水平,提高了 TIMP-1 水平,从而影响动脉粥样硬化的血管重塑,进而改善动脉粥样硬化,可能是其作用机制。

【关键词】 调脂通脉中药; 动脉粥样硬化; 血管重塑
【中图分类号】 R972+.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.011

Influences of Tiaozhi Tongmai formula on vascular remodeling in rabbits with atherosclerosis SU Zhaoduo, GUO Shuwen, ZHANG Lu, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Corresponding author: GUO Shuwen, E-mail: guo1163@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the regulatory mechanism of Tiaozhi Tongmai formula on vascular remodeling related factors in rabbits with atherosclerosis. **Method** The rabbit model of atherosclerosis was established by high fat diet and balloon injury. 54 rabbits were randomly divided into normal group, model group, sham operation group, atorvastatin group and Chinese medicine group. Except the rabbits in normal group, the remaining four groups to choose the observation point at 45 day and 90 day after treatment. At 45 days, 30 animals were observed. At 90 days, 24 animals were observed. The lumen diameter and the intima-media thickness and the peak systolic velocity was measured by ultrasound. The common carotid arteries were observed by pathology. The levels of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and uric acid was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result** There are two time points, the expression levels of MMP-1, MMP-2, PD-ECGF and UA in the model group were significantly higher than those in the sham operation group ($P<0.01$), TIMP-1 was lower than that in sham operation group ($P<0.01$). The serum levels of MMP-1, MMP-2, PD-ECGF and UA in the Tiaozhi

基金项目: 国家国际科技合作专项(2011DFA33040)
作者单位: 100029 北京中医药大学基础医学院[苏兆铎(硕士研究生)、郭书文、张璐、武建功、吴佳妮、陈曦、刘文臣、马如凤];北京中医药大学东直门医院皮肤科(马卉);中日友好医院超声诊断科(郑敏)
作者简介: 苏兆铎(1990-),2014 级在读硕士研究生。研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。E-mail: suzhaoduo@126.com
通信作者: 郭书文(1965-),博士,教授,博士生导师。研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。E-mail: guo1163@163.com

Tongmai formula group was significantly lower than those in the model group ($P < 0.01$), the level of TIMP-1 was significantly increased ($P < 0.01$), there was no significant difference from atorvastatin group.

Conclusions Tiaozhi Tongmai formula can reduced the level of MMP-1, MMP-2, PD-ECGF, UA, and increase the level of TIMP-1, therefore influence the vascular remodeling to improve atherosclerosis, this may be the mechanism of its.

【Key words】 Tiaozhi Tongmai formula; Atherosclerosis; Vascular remodeling

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一组最常见的血管硬化疾病,以动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小为特点。目前,对于 AS 的了解尚不全面,仍不能全面解释其发生发展的机制,形成了内皮损伤学说及炎症反应学说等,从不同角度分别阐述了 AS 的形成过程。但可以确定的是,在 AS 过程中始终伴随着血管腔形态、面积改变,血管壁成分、结构改变和血管功能的改变,即血管重塑。因此,改善 AS 可从调控血管重塑着手。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)、血小板衍生内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)等构成了复杂的微环境,这些因子通过活化、释放、促进等作用使血管发生重塑进而影响动脉粥样硬化的形成与发展^[1]。西医常规治疗 AS 的药物有他汀类降脂药及阿司匹林等,均存在不同程度的不良反应。由生黄芪、当归、生山楂、地龙、决明子、泽泻、三七粉组成的调脂通脉方,配伍精当,可有效调节脂代谢,且毒副作用较小。联合高脂饲料饮食及球囊损伤术的方法建立 AS 兔模型,通过该方进行干预,观察 MMP-1、MMP-2、TIMP-1、PD-ECGF、尿酸(uric acid, UA)的变化情况,探讨调脂通脉方改善 AS 的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物和饲料

由北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司提供的健康 6 周龄清洁级新西兰大白兔,体质量(2.0 ± 0.2) kg,许可证编号 SCXK(京)2010-0001。饲养条件:于北京大学医学部普通动物实验室,室内温度 24℃、相对湿度 50%,符合国家二级标准。

高脂饮食饲料:高脂部分(10%蛋黄粉+3%猪油+1%胆固醇)与 86%基础饲料混匀。提供方:北京华阜康生物科技股份有限公司。许可证编号:SCXK(京)2009-0008。

1.2 实验药物

1.2.1 造模药物 乌拉坦(国药集团化学试剂北京有限公司,SCRC301912);速眠新(吉林华牧动物保健,120627);肝素钠注射液(常州千红生化制药有限公司,国药准字 H32022088);盐酸利多卡因注射液(北京益民药业有限公司,国药准字 H11020323);注射用青霉素钾[杭州养宝生物制药有限公司,兽药字(2011)110341253]。

1.2.2 中药 黄芪 20 g、当归 15 g、山楂 30 g、地龙 15 g、决明子 30 g、泽泻 12 g、三七粉 6 g,组成调脂通脉方,共 128 g。按中药复方颗粒剂的规范制备工艺制作,按比例遵循处方称取中药材,加适量水煎煮二次,滤过煎液,合并浓缩至适量,采用喷雾干燥,加入适量辅料,混合均匀,制成颗粒,包装,20 g/剂。调脂通脉方的临床等效剂量:约 7.3 g(生药量)/(kg·d)。由北京中医药大学第三临床医学院提供。

1.2.3 西药 阿托伐他汀,按临床 20 mg/天换算,兔等效剂量为 2.2 mg/(kg·d),每片 20 mg。提供方:辉瑞制药有限公司。编号:国药准字 H19990258。阿托伐他汀为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)选择性抑制剂, HMG-CoA 还原酶可调控细胞内游离胆固醇含量,降低胆固醇,降低血脂,减少 AS 斑块的形成^[2]。

1.3 主要试剂及材料

ELISA 试剂盒,武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO。2.5 mm×2.0 mm 球囊导管,德国贝朗公司。球囊扩张压力泵,美国麦瑞特公司,备皮刀,无菌带线缝合针,持针器,手术台,注射器,棉球,纱布等。

1.4 方法

1.4.1 手术方法 采取球囊损伤术^[3]制备模型。术前准备:禁食 12 小时,可饮水。麻醉:速眠新 0.05 mL/kg,肌肉注射;25%乌拉坦 4 mL/kg,耳缘部静脉注射;兔平稳后,肝素钠 200 IU/kg,耳缘静脉注入。手术过程:将兔仰面固定于操作台,颈部脱毛,消毒,切开颈正中皮肤,钝性分离肌肉,动作

宜轻柔。在甲状软骨上缘水平位置,充分暴露左侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,分离左侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,在左颈外动脉远心端结扎,结扎时尽量靠近远心端。夹闭左颈总动脉和左颈内动脉。在左颈外动脉与颈总动脉分叉之间剪“V”形切口,迅速将球囊插入切口处,直至左颈总动脉。连接手动压力泵,将球囊充气,向回牵拉大约 1 cm,将球囊抽气,再次送入,重复 3 次后取出。将左颈外动脉近心端结扎,打开被关闭的左颈总动脉和左颈内动脉。缝合伤口并包扎。术后措施:青霉素 80 万单位,肌肉注射,持续 3 天。假手术组手术操作过程同上,但不行球囊损伤,仅结扎左颈外动脉。

1.4.2 分组与给药 分组方法:随机数字表法。分为正常组、模型组、假手术组、西药组和中药组。饮食:正常组正常饮食,其他四组高脂饲料饮食。颈动脉球囊损伤术于 2 周后进行,术后分别灌胃相应药物,1 次/天。西药组:阿托伐他汀 2.2 mg/(kg·d),中药组:调脂通脉方 8 g/(kg·d)。正常组、模型组和假手术组无药物干预,灌胃相同体积的蒸馏水。

1.4.3 主要观测指标及测定方法 超声评价动脉粥样硬化模型建立情况:采用 Mindray 公司 M7 便携式彩超诊断仪测量兔左侧颈总动脉,分别测量其管腔内径、内中膜厚度和收缩期峰值流速。

苏木素-伊红(HE)染色:两个时间点处死动物后,将颈总动脉病变明显处剪取 0.5 cm 长的组织,用石蜡组织包埋血管节段标本,手动轮转式切片机连续切 4 μm 片,用 HE 自动染色机做 HE 染色组织切片,用 CellSens 照相系统连接光学显微镜观察并拍摄照片。

ELISA 检测:用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血液中 MMP-1、MMP-2、TIMP-1、PD-ECGF、UA 水平,按试剂盒上的说明进行操作,稀释标准品,依次入孔,将待测样品加入样品孔(100 μL/孔),分别加入稀释后的生物素标记的抗 MMP-1、抗 MMP-2、抗 TIMP-1、抗 PD-ECGF、抗 UA 检测抗体,水浴箱温育,洗板,加辣根过氧化物酶 37℃ 温育 30 分钟,洗板,加显色液,避光温育,加终止液,酶标仪读取 OD 值。观察第 45、90 天指标变化情况。

1.5 统计学处理

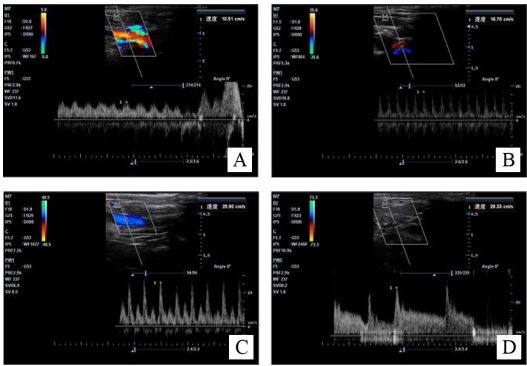
采用 SAS 9.0 统计软件进行分析。用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示所有数据。比较各计量资料样本均数,符合正态分布,使用单因素方差分析。进行双

侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组颈动脉内径、内中膜厚度及血流速度变化情况

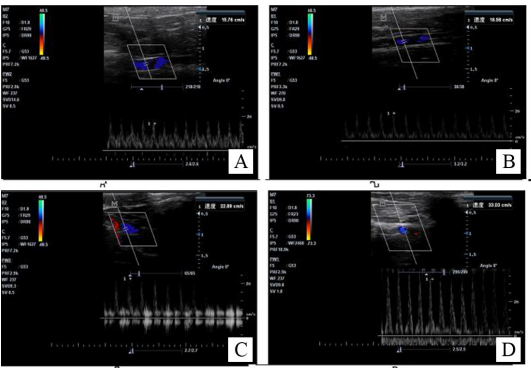
第 45 天,假手术组颈总动脉内径在 0.2~0.23 cm 之间,内中膜厚度 0.04 cm,颈总动脉流速 16.7 cm/s。模型组颈总动脉内径在 0.19~0.21 cm 之间,内中膜厚度 0.08 cm,颈总动脉流速 10.51 cm/s。西药组颈总动脉内径在 0.25~0.31 cm 之间,内中膜厚度<0.08 cm,颈总动脉流速 25.9 cm/s。中药组颈总动脉内径在 0.25~0.31 cm 之间,内中膜厚度<0.08 cm,颈总动脉流速 28.33 cm/s。见图 1。



注:A:模型组;B:假手术组;C:西药组;D:中药组

图 1 45 天频谱多普勒测定兔左颈总动脉的收缩期峰值流速

第 90 天,假手术组内中膜厚度增厚,颈总动脉流速 18.58 cm/s。模型组内中膜厚度增厚,颈总动脉流速 15.76 cm/s。西药组内中膜厚度未增厚,颈总动脉流速 22.89 cm/s。中药组内中膜厚度未增厚,颈总动脉流速 33.03 cm/s。见图 2。



注:A:模型组;B:假手术组;C:西药组;D:中药组

图 2 90 天频谱多普勒测定兔左颈总动脉的

收缩期峰值流速

2.2 各组兔颈动脉病理改变情况

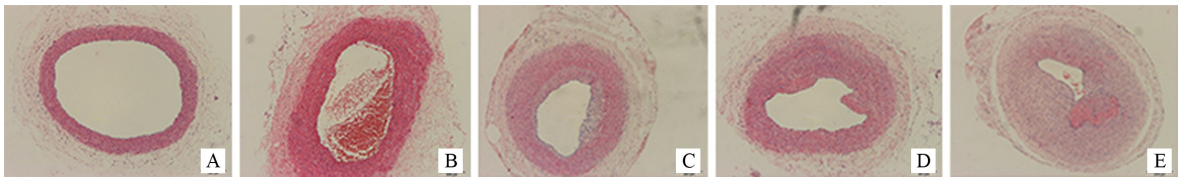
第 45 天,正常组颈总动脉内膜光滑,内皮细胞连续性好且排列规整,未见脂质条纹形成;假手术组可看做单纯高脂饲料造模法,颈动脉内膜较正常组稍增厚,内皮细胞连续性良好,排列规整,未见脂质条纹形成,血管壁无明显变化。与假手术组相比,模型组内皮细胞排列紊乱,可见大量泡沫细胞蓄积,局部管壁增粗、膨隆、变色,部分内膜可见大小不等的圆形或条纹状的脂质斑块。与模型组相比,西药组、中药组可见内膜相对排列规整,仅有少量泡沫细胞蓄积,平滑肌细胞排列整齐,血管壁无明显变化,无脂质沉着。见图 3。

第 90 天,模型组可见增厚的内膜,内弹力板中断、消失,大量的泡沫细胞、脂质及炎细胞浸润内膜,形成明显的脂质斑块,中膜明显萎缩,平滑肌细胞排列紊乱伴随大量胶原沉积。假手术组内膜增厚,不光滑,内皮细胞排列紊乱,可见少量部分泡沫细胞蓄积。西药组和中药组的少量内膜增生,未见

明显的沉积脂质,仅有少量内膜增生性改变;内膜整齐的排列着梭形或椭圆形的平滑肌细胞,胞浆为嗜酸性红染,中药组内膜仅有少量点状突起,西药组无明显变化,结缔组织未见异常变化,未见明显脂质沉积。见图 4。

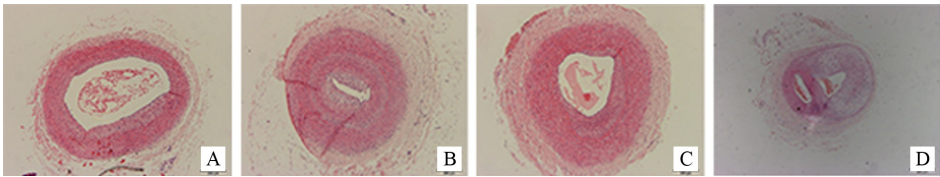
2.3 各组血清中 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 变化情况

第 45 天,与假手术组比较,模型组兔血清中 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 水平明显升高 ($P<0.05$),TIMP-1 水平下降 ($P<0.05$),差异有统计学意义,说明高脂饮食合并球囊损伤术的造模方式较单纯的高脂饮食造模方式效果更好,第 90 天时差距更加明显。第 45 天及第 90 天,中药组家兔血清与模型组比较, MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 水平明显下降 ($P<0.05$),TIMP-1 水平明显升高 ($P<0.05$),差异有统计学意义。中药组与西药组结果无明显差异 ($P>0.05$),表明单纯中药干预可有效改善疾病情况,效果与单纯使用阿托伐他汀干预差别不大。结果见表 1、表 2。



注:A:正常组;B:假手术组;C:模型组;D:西药组;E:中药组

图 3 45 天兔颈动脉病理切片(标尺 200 μm)



注:A:假手术组;B:模型组;C:西药组;D:中药组

图 4 90 天兔颈动脉病理切片(标尺 200 μm)

表 1 45 天各组血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1、PD-ECGF、UA 水平($n=6,\bar{x}\pm s$)

组别	MMP-1 (ng/L)	MMP-2 (ng/L)	TIMP-1 (ng/L)	PD-ECGF (ng/L)	UA (ng/L)
正常组	0.31±0.04	0.74±0.01	64.66±7.08	15.98±3.65	79.27±6.04
模型组 45 天	0.41±0.04 ^a	1.99±0.14 ^a	27.50±2.86 ^a	46.42±6.82 ^a	414.30±15.58 ^a
假手术组 45 天	0.36±0.02	0.77±0.06	58.37±6.31	19.53±3.45	220.70±27.17
西药组 45 天	0.33±0.03 ^b	0.94±0.12 ^b	43.34±8.47 ^b	22.50±4.08 ^b	278.00±16.13 ^b
中药组 45 天	0.37±0.02 ^b	0.98±0.17 ^b	38.56±2.79 ^b	22.83±1.61 ^b	337.70±15.33 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 90 天各组血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1、PD-ECGF、UA 水平($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-1 (ng/L)	MMP-2 (ng/L)	TIMP-1 (ng/L)	PD-ECGF (ng/L)	UA (ng/L)
模型组 90 天	0.45±0.09 ^a	2.01±0.13 ^a	20.66±1.69 ^a	62.33±2.35 ^a	490.6±16.29 ^a
假手术组 90 天	0.33±0.03	1.39±0.16	55.85±4.59	19.54±3.57	265.9±12.85
西药组 90 天	0.34±0.03 ^b	1.48±0.22 ^b	47.64±3.40 ^b	30.23±3.47 ^b	347.9±18.22 ^b
中药组 90 天	0.33±0.06 ^b	1.40±0.35 ^b	48.06±4.29 ^b	36.22±2.39 ^b	385.4±26.64 ^b

注：与假手术组比较，^a $P<0.05$ ；与模型组比较，^b $P<0.05$ 。

3 讨论

在 AS 的发展过程中,“内皮损伤反应学说”^[4]认为 AS 的始动因素为动脉壁内皮损伤^[5]。血管壁在各种刺激因素下受到损伤,继发了炎症反应,在此过程中,黏附于内皮细胞损伤处的血小板、吞噬细胞、内皮细胞释放多种生长因子,刺激平滑肌细胞进入内膜并迅速增殖,低密度和极低密度脂蛋白增多,并进入内膜,伴随一系列的炎症反应,引起 MMPS 活化,改变细胞外基质降解,使蛋白质沉积,血管壁及内膜的成分和结构改变,形成了 AS。

血管重塑(vascular remodeling, VR)是指血管的直径发生慢性变化或血管壁的结构发生改变,分为正性重塑和负性重塑。AS 血管在发生重塑时,主要是损伤后的血管通过炎症反应造成的。VR 参与并影响了 AS 的发生、发展和结局。VR 是在血流动力学改变、内皮细胞的氧化还原反应等因素刺激下,血管产生的一系列代偿效应,伴随着血管外膜成纤维细胞和中膜的平滑肌细胞的改变。在这一过程中,内皮细胞增殖、迁移、凋亡,逐渐形成新的内膜,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)也发生降解,血管的组织、形态和几何学结构发生变化。AS 过程中脂代谢紊乱增加体内氧化应激反应,ECM 代谢失衡,心血管结构重塑、功能受损。血流对血管的剪切力也发生改变,血管内皮受损,黏附聚集于血管壁的血小板释放多种生长因子;受损血管壁处中性粒细胞、单核/巨噬细胞等渗透性增加,继发的炎症反应导致了 MMPs 及 TIMPs 活性改变。UA 含量提高伴随 AS 发展互相影响。

ECM 降解平衡易被 MMP-1 活化打破^[6];在 AS 过程中,MMP-1 被激活而高度表达,加重了炎症反应,且促进炎症因子释放,降解斑块纤维帽,破坏斑块的稳定性,且预示着活跃的 VR。MMP-2 针对降解Ⅳ型胶原,促使平滑肌细胞进入内膜,参与了内膜的增生,改变内膜厚度,降解包绕在中层平滑肌的 ECM,促进中层平滑肌细胞内迁,分泌更多的

ECM,为 AS 形成斑块提供条件;TIMP-1 是 MMP-1 和 MMP-2 的抑制剂,有效抑制 MMP-1 和 MMP-2 活性;调节组织受损时 ECM 的蓄积,恢复 ECM 降解平衡^[7],且 MMPs/TIMP 的值对 AS 的活跃程度更为敏感,值得进一步研究。PD-ECGF 导致血管堵塞,通过诱导内皮细胞增殖^[8],促进内皮细胞及平滑肌的迁移,加重 VR 严重程度。UA 可促进低密度脂蛋白的氧化和脂质过氧化,使脂质蓄积,代谢失衡;高浓度的 UA 直接损伤血管,刺激血管壁炎症反应,加速斑块形成,加快加重 AS 的进程^[9]。

已有大量相关文献^[10-12]证实,单纯给予兔模型高脂饮食 45 天后,兔血中总胆固醇水平即可大量增高,血脂含量明显升高。球囊损伤术后血管内皮细胞层被损伤,脂质更易沉积在血管壁而形成斑块。本实验采用联合高脂饮食和球囊损伤颈动脉内膜建立 AS 兔模型,共选取手术 54 只,选择术后第 45 天、90 天 2 个节点。45 天观察动物 30 只,90 天观察动物 24 只。实验结果可见,通过调脂通脉方干预,明显减少了颈总动脉内膜的脂肪含量,超声显示内中膜厚度未见增厚,峰值速度增加,推测其可调节血管重塑相关因子而调节 AS。ELISA 结果显示,与模型组比较,调脂通脉中药可有效减少血清 MMP-1、MMP-2、PD-ECGF、UA 含量,增加 TIMP-1 含量,与西药组无明显差异,改善内膜细胞的排列,控制内膜细胞增生,从而调节 VR。

中医学把动脉粥样硬化归属于“痰凝”“血瘀”的范畴当中,证属气血亏虚,痰瘀阻络,病系本虚标实,病机为因虚致实,因实致虚,虚实夹杂。脾失健运通常为 AS 的始动因素,脾为后天之本,脾虚不运,气血生化乏源,脾为生痰之源,痰浊内生,瘀阻络脉,成痰瘀互阻之势。针对病机当从脾胃论治,补气健脾,活血化痰^[13],化解胶结日久之痰浊、瘀血,通利血脉。调脂通脉方中黄芪和当归,取当归补血汤之补气生血,以补本虚,祛瘀生新;当归入心、肝、脾经,补血活血,既为补血之圣药,又可活血和血,配伍黄芪补气健脾,祛邪先扶正。血行不利,

而成瘀血,久之则脉道不利,痰浊瘀血丛生。叶桂云“每取虫蚁迅速飞走诸灵,俾飞者升,走者降,血无凝著,气可宣通”,遂用地龙通络,并引诸药归经;配合三七粉活血化瘀,祛瘀通络,山楂行血行气;再伍入利湿消痰、活血化瘀的泽泻及决明子共奏补气活血,通络导滞之功。

从药理学角度讲,黄芪多糖可明显降低血清中总胆固醇、丙二醛、三酰甘油和内皮缩血管肽的含量,减轻内皮缩血管肽对血管造成的损伤^[14],降低血管炎性反应;当归的有效成分阿魏酸钠,可降低血浆甘油三酯水平,改善高脂血症引起的内皮细胞损伤;此外,当归有效成分能增加对细胞内氧自由基的吸收,抑制血小板聚集和血管平滑肌增殖^[15]。三七的有效成分三七总皂苷能减轻有害因子对内皮细胞的损伤,三七总黄酮能促进血液中高密度脂蛋白成倍增加,与血液中的“毒素”发生中和,软化血管^[16]。地龙的活性成分可降血脂并加强胆固醇的转化与排泄^[17];山楂的主要成分能通过多通路的协调作用发挥抗 AS 作用^[18];泽泻可促进 NO 的合成,以舒张血管,通过升高超氧化物歧化酶对抗氧自由基,对血管内皮细胞有一定的保护作用^[19];蒺藜糖苷是决明子发挥增加胆固醇吸收作用的主要成份,此外决明子中的酚类化合物能够抗氧化,防止氧化低密度蛋白聚集^[20]。

由此可得出,调脂通脉方扶正固本,补气活血,化瘀通络,标本兼治,从治病求本的理念上治疗动脉粥样硬化,为临床用药提供参考及思路。

参 考 文 献

[1] 李艳艳. 兔动脉粥样硬化的炎症—血管重塑机制探讨[D]. 天津:天津医科大学,2013.

[2] 谭蓓,关玉庆,孙慧,等. 血管内超声检测阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2015,(5):10-14,20.

[3] 孙晴. 动脉粥样硬化脂质斑块形成评估及调脂通脉颗粒作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

[4] Katja Lakota, Mrak-Poljsak K, Blaz Rozman, et al. Increased Responsiveness of Human Coronary Artery Endothelial Cells in Inflammation and Coagulation[J]. Mediators of Inflammation, 2009,2009(1):75-79(1-5).

[5] Bai X; Wang X; Xu Q. Endothelial damage and stem cell repair in atherosclerosis[J]. Vascular Pharmacology, 2010,52(5-6):

224-229.

[6] R Liu, W Wu, L Chen, et al. Transcriptional expression profiles of the main proteinases and their regulators in coronary artery ectasia patients' mononuclear cells[J]. Acta Cardiol, 2016, 71(2): 157-163.

[7] E. Hopps, G. Caimi. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2015, 19(14): 2583-2589.

[8] Li W, Gigante A, Perez-perez MJ, et al. Thymidine phosphorylase participates in platelet signaling and promotes thrombosis[J]. Circulation Research, 2014, 115(12): 997-1006.

[9] Gur M, Sahin DY, Elbasan Z, et al. Uric acid and high sensitive C-reactive protein are associated with subclinical thoracic aortic atherosclerosis[J]. Journal of Cardiology, 2013, 61(2): 144-148.

[10] 冯斌,杨庭树,张华巍. 高脂饲料喂养与动脉内膜球囊损伤结合建立兔腹主动脉粥样硬化模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(15): 2911-2914.

[11] 黄爱良,黄荣志,黄小倩,等. 动脉粥样硬化动物模型构建的方法与现状[J]. 中国组织工程研究, 2015, (27): 4423-4428.

[12] 刘洋,何春水. 兔动脉粥样硬化改良模型的建立及其评价[J]. 泸州医学院学报, 2015, (4): 408-412.

[13] 周培娟,王乐,王爱成,等. 针刺治疗下肢动脉硬化闭塞症取穴规律分析[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 620-622.

[14] 曾国安,陈玉燕,李博,等. 黄芪多糖对兔动脉粥样硬化内皮细胞功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(10): 1206-1208.

[15] Hsin-Hung Lin, Albert Linton Charles, Chang-Wei Hsieh, et al. Antioxidant effects of 14 Chinese traditional medicinal herbs against human low-density lipoprotein oxidation[J]. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2015, 5(1): 51-55.

[16] 赵文萃,张宁,周慧琴,等. 三七总黄酮对高血脂大鼠血脂的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, (8): 143-147.

[17] 武金霞,武建,隋思强,等. 蚯蚓冻干粉对高血脂小鼠胆固醇转运相关基因的调节作用[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2015, 35(2): 159-164.

[18] 张建永. 丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化及作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2013.

[19] 陈兴娟,尹萌萌,魏建梁,等. 泽泻在心血管疾病治疗中的应用[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(4): 620-622.

[20] Lee YC, Chuah AM, Yamaguchi T, et al. Antioxidant activity of traditional Chinese medicinal herbal materials[J]. Food Sci Technol Res, 2008, 4(4): 205-210.

(收稿日期: 2016-11-05)

(本文编辑: 禹佳)