

# 参元丹胶囊对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块的干预作用及胰岛素抵抗标志蛋白 GLUT-4 的影响

张颖 周明学 李思耐 任攀 刘卫红 尚菊菊 刘红旭

**【摘要】 目的** 参元丹胶囊对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)小鼠主动脉斑块的干预作用及胰岛素抵抗标志蛋白葡萄糖转运蛋白-4(glucose transport protein-4, GLUT-4)的影响。**方法** 将 50 只 8 周龄雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠西方类型膳食喂养 6 周后随机分为模型组、立普妥(阳性对照组)、参元丹高剂量组、中剂量组和低剂量组( $n=10$ ),给予药物腹腔注射 6 周。检测其血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清游离脂肪酸、空腹血糖和空腹血清胰岛素水平。行苏木素-伊红染色(hematoxylin and eosin staining, HE),图像分析测量小鼠主动脉 AS 斑块面积。免疫组化法检测各组小鼠主动 AS 斑块内 GLUT-4 的表达。**结果** 与模型组相比,参元丹胶囊中剂量组小鼠血清 TC 水平明显降低( $P<0.01$ )、参元丹胶囊中、低剂量组小鼠血清 TG 水平明显降低( $P<0.05$ )、参元丹胶囊 3 个剂量组 LDL-C 水平明显降低( $P<0.05$ ),参元丹胶囊中、低剂量组 HDL-C 水平明显升高( $P<0.05$ ),参元丹胶囊 3 个剂量组小鼠动脉粥样硬化指数显著降低( $P<0.05$ )、高、中、低剂量组小鼠血清游离脂肪酸浓度显著降低( $P<0.05$ )。参元丹胶囊 3 个剂量组小鼠空腹血糖水平无显著差异( $P>0.05$ ),血清胰岛素水平显著降低( $P<0.05$ ),中剂量组胰岛素抵抗指数显著降低( $P<0.01$ )。与模型组相比,参元丹胶囊中、高剂量组小鼠主动脉斑块内 GLUT-4 表达显著升高( $P<0.05$ )。**结论** 参元丹胶囊可能通过调控 GLUT-4 表达改善胰岛素抵抗,从而达到抗 AS 的作用。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 参元丹胶囊; 血脂异常; 胰岛素抵抗; 葡萄糖转运蛋白-4

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.07.001

**Effects of Shenyuandan capsule on atherosclerotic plaque and the expression of GLUT-4 in atherosclerotic mice** ZHANG Ying, ZHOU Mingxue, LI Sinai, et al. Department of TCM, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 100149, China

Corresponding author: LIU Hongxu, E-mail: lxh\_263.net

**【Abstract】 Objective** To study the effect of Shenyuandan capsule on atherosclerotic plaque and the expressions of insulin resistance marker protein glucose transport protein-4 (GLUT-4) in aorta of atherosclerotic mice. **Methods** Fifty 8 week-old male ApoE<sup>-/-</sup> mice were fed with a western type diet for 6 weeks, and the rats were randomly divided into control group, Lipitor (positive control group), Shenyuandan capsule (high-dose group, SYDC-H, middle-dose group, SYDC-M, and low-dose group, SYDC-L), 10 rats in each group, and have been intraperitoneally injected for 6 weeks. The levels of total

基金项目: 国家自然科学基金(81673744);北京市自然科学基金(7162043);北京市卫生系统高层次卫生技术人才项目(2014-3-100)

作者单位: 100149 首都医科大学附属北京潞河医院中医科(张颖);首都医科大学附属北京中医医院 北京市中医研究所(周明学、李思耐、任攀、刘卫红);首都医科大学附属北京中医医院中医心内科(刘红旭、尚菊菊)

作者简介: 张颖(1979-),女,博士,主治医师。研究方向:中西医结合心内科研究。E-mail: zhyxr15@126.com

通信作者: 刘红旭(1963-),本科,教授。研究方向:心血管疾病的中西医结合研究。E-mail: lxh\_263.net

cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), serum free fatty acid, fasting blood glucose and fasting insulin levels in serum of ApoE<sup>-/-</sup> mice were detected. HE staining was used to measure the area of AS plaque in aortic.

Immunohistochemical method was used to detect the expression of GLUT-4 in plaques of AS mice. **Results**

Compared with the control group, the TC levels of SYDC-M group were significantly reduced, the TG levels of the mice of SYDC-M group and SYDC-L group were significantly decreased, the LDL-C levels of SYDC-L group, SYDC-M group and SYDC-H group were significantly decreased and the HDL-C levels of SYDC-M group and SYDC-L were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The atherosclerosis indexes of SYDC-L group, SYDC-M group and SYDC-H group were decreased significantly ( $P < 0.05$ ). The levels of free fatty acids in serum of SYDC-L group, SYDC-M group and SYDC-H group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in fasting plasma glucose level ( $P > 0.05$ ), the insulin level of SYDC-H group, SYDC-M group and SYDC-L group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and the insulin resistance indexes of SYDC-M group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the expressions of GLUT-4 in the aortic plaques of SYDC-H group and SYDC-M group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenyuandan capsule may be possible to improve the insulin resistance by regulating the expression of GLUT-4, so as to achieve the effect of anti AS.

**【Key words】** Atherosclerosis; Shenyuandan capsule; Dyslipidemia; Insulin resistance; Glucose transport protein-4

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是多种代谢性心脑血管疾病的共同致病基础, 是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 性心血管疾病发生、发展的危险因素之一。大量研究表明: IR 可导致血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖、炎症反应加强及脂质代谢紊乱, 从而促进 AS 的发生和进展<sup>[1]</sup>。参元丹胶囊为北京中医医院研制的院内制剂, 是根据冠心病心绞痛气虚血瘀证的临床特点, 基于中医络病理理论, 以益气逐瘀法为组方原则的经验方剂。既往研究表明参元丹胶囊具有保护缺血心肌抗心肌脂质过氧化、保护缺血再灌注损伤、防止心肌细胞发生凋亡和自噬等药理作用<sup>[2-6]</sup>, 但其是否可通过改善 IR 起到抗 AS 的作用尚未见相关报道。因此, 本实验拟采用西方类型膳食喂养的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (apolipoprotein E knockout, ApoE<sup>-/-</sup>) 为 AS 小鼠模型, 研究参元丹胶囊对 AS 小鼠动脉粥样硬化指数、IR 指数和 IR 标志性蛋白葡萄糖转运蛋白-4 (glucose transport protein-4, GLUT-4) 表达的影响。

## 1 材料

### 1.1 实验试剂和仪器

血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 检测试剂盒 (批号 7007210506)、血清甘油三酯 (triglyceride, TG) 检测试剂盒 (批号 7006210506)、血清低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 检测试剂盒 (批号 7021220605)、血清高密

度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 检测试剂盒 (批号 7020210506) 和小鼠血清血糖试剂盒 (批号 7026210504), 均购自英科新创 (厦门) 科技有限公司。小鼠血清游离脂肪酸试剂盒 (批号 C06610101) 购于英国朗道公司。小鼠血清胰岛素试剂盒 (货号 CK-E00728M) 购于美国 R&D 公司。血生化指标检测采用日本奥林巴斯株式会社全自动生化仪 (AU480)。美国 Image-ProPlus Version 5.0 (IPP) 图像分析软件。

### 1.2 实验药物

阿托伐他汀钙, 商品名立普妥, 上海辉瑞制药有限公司, 批号 H20051408。参元丹胶囊, 批号 Z20053327。

### 1.3 动物及分组

6~8 周龄 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 (品系 C57BL/6J), 8 周龄, 体重 18~20 g, 购自北京维通利华实验技术有限公司, 50 只, 高脂饲养 6 周后, 所有小鼠随机分为模型组、立普妥组 (阳性对照组) 3.34 mg/kg、参元丹胶囊高剂量组 160 mg/kg、中剂量组 80 mg/kg 和低剂量组 40 mg/kg, 每组 10 只。参元丹胶囊高剂量、中剂量和低剂量分别选取临床常用剂量的 2 倍、临床剂量和临床常用剂量的 1/2, 并按成人与小鼠的给药剂量换算系数折算成小鼠用量灌胃给药<sup>[7]</sup>, 每日 1 次, 灌胃给药 6 周。模型组给予等量的生理盐水。高脂饲料配方为脂肪 21% (wt/wt)、胆固醇 0.15% 的西方类型膳食饲料<sup>[8]</sup>。各组动物在喂养 12 周后, 颈椎脱臼法处死, 眶下静脉丛取

血,保留血清,无菌条件下取心脏,心脏用 4% 多聚甲醛固定。

#### 1.4 血脂检测

采用氧化酶法和直接法检测参元丹胶囊对高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平。动脉粥样硬化指数 (atherosclerosis index, AI) = (TC-HDL-C)/HDL-C。

#### 1.5 血清游离脂肪酸、空腹血糖和血清胰岛素水平检测

采用比色法检测小鼠血清游离脂肪酸 (nonesterified fatty acid, NEFA) 水平,采用氧化酶法检测小鼠血清空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 水平,采用 ELISA 法检测小鼠空腹血清胰岛素 (fasting insulin, FIns) 水平。胰岛素抵抗指数 (HOMA insulin resistance index, HOMA-IR) = (FBG × FIns) / 22.5, HOMA-IR > 2.7 为胰岛素抵抗模型制作成功<sup>[9]</sup>。

#### 1.6 组织病理

小鼠心底部横断面连续切片,每隔 50 μm 连续取 6 张切片,切片厚 5 μm。按 Suzuki 等<sup>[10]</sup> 确立的方法,主动脉根部以主动脉瓣为标志选取 4 个切面,分别为:(1)升主动脉最近端横截面,切面形态呈圆形;(2)主动脉瓣起始横截面;(3)主动脉瓣附着部位,并有冠状动脉开口;(4)主动脉瓣完全出现并汇合在一起。在实验中统一选取第三切面,做病理 HE 染色。IPP 图像软件分析测量小鼠主动脉 AS 斑块面积,具体如下:

测量管腔面积 (lumen area, LA)、内弹力膜围绕面积 (internal elastic laminal area, IELa),并计算斑块面积、校正后斑块面积。公式换算如下:斑块面积 (plaque area, PA) (mm<sup>2</sup>) = IELa - LA;校正后斑块面积 = PA / IELa。

#### 1.7 免疫组化法检测

免疫组化染色选取第三切面,采用两步法测定斑块内 GLUT-4 表达 (抗体稀释度为 1 : 100),每组均以 PBS 代替一抗作为阴性对照,在 100 倍镜下每张切片选取 5 个不同的视野,对阳性区域累积面积进行定量测定,最后求取斑块内阳性区域面积占斑块面积的百分比。

#### 1.8 统计学处理

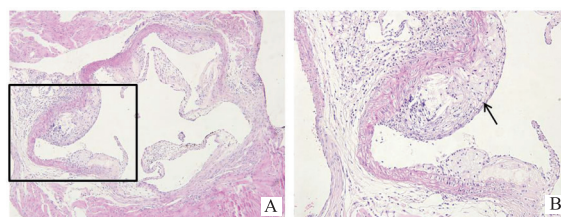
应用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表示,组间比较在方差齐时用方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有显著

性意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠动脉粥样硬化模型的建立

高脂喂养 12 周后, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉出现典型的 AS 斑块,其主动脉管壁上可观察到典型的富含胆固醇结晶和胆固醇酯的 AS 斑块,斑块有成熟的纤维帽覆盖 (图 1B, 黑箭头所示),斑块内及血管外面有大量炎性细胞,主动脉中层结构被破坏,说明复制小鼠 AS 模型建立成功。



注:A 为高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉根部病理形态 HE 染色图 (×100); B 为 A 图的局部放大,黑箭头指示主动脉壁 AS 斑块 (×200)。

图 1 高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉根部动脉粥样硬化模型的建立

### 2.2 参元丹胶囊对高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂和动脉粥样硬化指数的影响

小鼠灌胃 6 周后,与模型组相比,参元丹中剂量组小鼠血清 TC 水平明显降低 ( $P = 0.002$ ),参元丹胶囊中、低剂量组小鼠血清 TG 水平明显降低 ( $P = 0.002, P = 0.006$ )、参元丹胶囊高、中、低 3 个剂量组 LDL-C 水平均明显降低 ( $P = 0.017, P = 0.001, P = 0.012$ ),参元丹胶囊中、低剂量组 HDL-C 水平明显升高 ( $P = 0.004, P = 0.001$ ),参元丹胶囊高、中、低 3 个剂量组小鼠 AI 显著降低 ( $P = 0.0005, P = 0.0004, P = 0.0003$ ),与阳性对照立普妥组相比,参元丹胶囊高剂量和低剂量组小鼠血脂各指标和 AI 均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 参元丹胶囊对高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块面积的影响

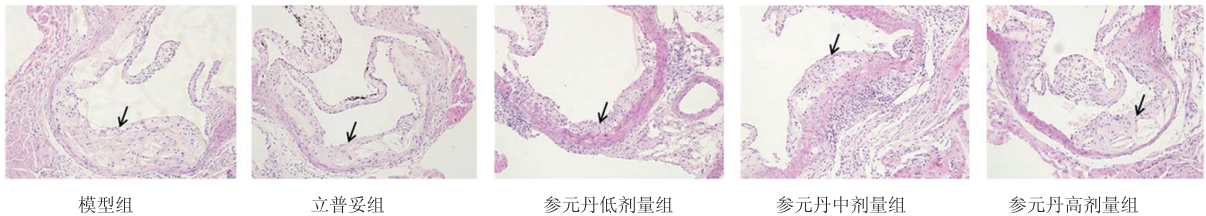
药物干预 6 周后,经 HE 染色和 IPP 图像软件分析结果显示:与模型组相比,参元丹胶囊高、中、低三个剂量组小鼠的校正后主动脉 AS 斑块面积显著降低 ( $P = 0.00001, P = 0.00002, P = 0.00005$ ),与阳性对照立普妥组之间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。见图 2、表 2。



表 1 各组动脉粥样硬化小鼠血脂水平和 AI 的比较( $\bar{x}\pm s$ )

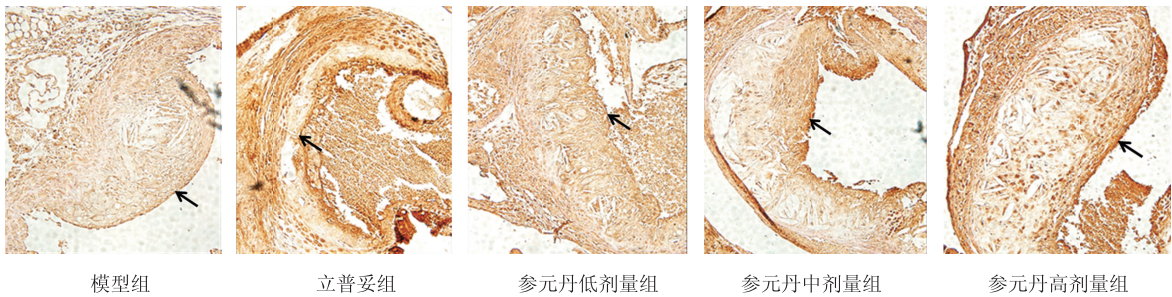
组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	AI
模型组	10	35.90±1.53	1.70±0.26	8.19±1.16	5.12±0.31	6.04±0.58
立普妥组	10	31.05±4.89 <sup>a</sup>	1.18±0.25 <sup>a</sup>	6.35±1.22 <sup>a</sup>	6.04±0.80 <sup>a</sup>	4.28±1.21 <sup>a</sup>
参元丹低剂量组	10	32.64±2.91	1.31±0.28 <sup>a</sup>	6.60±0.89 <sup>b</sup>	6.43±0.80 <sup>a</sup>	4.13±0.66 <sup>a</sup>
参元丹中剂量组	10	30.28±4.46 <sup>a</sup>	1.25±0.44 <sup>a</sup>	6.08±1.62 <sup>a</sup>	6.28±1.41 <sup>a</sup>	3.96±0.93 <sup>a</sup>
参元丹高剂量组	10	33.37±3.96	1.45±0.25	6.68±1.77 <sup>a</sup>	5.22±0.54	5.47±1.15 <sup>a</sup>

注：与模型组相比，<sup>a</sup>*P*<0.05。



注：黑箭头指示 AS 斑块。

图 2 各组动脉粥样硬化小鼠主动脉 AS 斑块面积的比较(HE 染色,×200)



注：黑箭头指示 AS 斑块。

图 3 各组动脉粥样硬化小鼠主动脉 AS 斑块内 GLUT-4 表达比较(HE 染色,×200)

表 2 各组动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块面积及 GLUT-4 表达的比较( $\bar{x}\pm s$ , *n*=10)

组别	校正后斑块面积 (%)	GLUT-4 表达 (%)
模型组	33.30±2.12	12.91±2.19
立普妥组	12.25±1.34 <sup>a</sup>	32.5±2.51 <sup>a</sup>
参元丹低剂量组	14.33±1.20 <sup>a</sup>	16.09±2.65
参元丹中剂量组	14.73±1.51 <sup>a</sup>	31.85±2.03 <sup>a</sup>
参元丹高剂量组	23.42±1.23 <sup>a</sup>	33.84±4.64 <sup>a</sup>

注：与模型组相比，<sup>a</sup>*P*<0.05。

2.4 参元丹胶囊对高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块内 GLUT-4 表达的影响

药物干预 6 周后,免疫组化结果显示:与模型组相比,立普妥组和参元丹胶囊中剂量和高剂量组小鼠主动脉斑块内 GLUT-4 表达面积百分比明显增多 (*P*=0.0003, *P*=0.0002),参元丹胶囊中剂量组和高剂量组与阳性对照药立普妥组比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 2、图 3。

2.5 参元丹胶囊对高脂喂养 12 周 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 NEFA、FBG、FIns 和 HOMA-IR 的影响

药物干预 6 周后,与模型组相比,参元丹胶囊高、中、低三个剂量组小鼠 NEFA 水平显著降低 (*P*=0.0005, *P*=0.0004, *P*=0.0006),FBG 水平均无显著改变 (*P*>0.05),FIns 水平显著降低 (*P*=0.0003, *P*=0.0002, *P*=0.0002),参元丹胶囊中剂量组 HOMA-IR 显著降低 (*P*=0.004)。与阳性对照药立普妥组比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 3。

3 讨论

IR 可通过促进血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖、炎症反应及脂质代谢紊乱,从而促进 AS 的发生和进展<sup>[1]</sup>。既往研究发现参元丹胶囊具有保护缺血心肌、抗心肌脂质过氧化、保护缺血再灌注损伤、防止心肌细胞发生凋亡和自噬等药理作用<sup>[2-6]</sup>,但其是否可通过改善 IR 起到抗 AS 的作用尚未见相关报道。

表 3 各组动脉粥样硬化小鼠 NEFA、FBG、FIns、HOMA-IR 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NEFA( $\mu\text{mol/L}$ )	FBG( $\text{mmol/L}$ )	FIN ( $\text{mIU/L}$ )	HOMA-IR
模型组	10	1227.10 $\pm$ 16.55	5.69 $\pm$ 1.19	22.69 $\pm$ 1.03	5.12 $\pm$ 0.31
立普妥组	10	1182.20 $\pm$ 70.07 <sup>a</sup>	4.26 $\pm$ 1.02	14.49 $\pm$ 1.61 <sup>a</sup>	6.04 $\pm$ 0.80
参元丹低剂量组	10	1144.00 $\pm$ 44.47 <sup>a</sup>	6.32 $\pm$ 0.90	17.93 $\pm$ 2.19 <sup>a</sup>	6.43 $\pm$ 0.80
参元丹中剂量组	10	1111.40 $\pm$ 42.33 <sup>a</sup>	5.40 $\pm$ 2.02	17.86 $\pm$ 1.91 <sup>a</sup>	6.28 $\pm$ 1.41 <sup>a</sup>
参元丹高剂量组	10	1120.10 $\pm$ 30.95 <sup>a</sup>	6.79 $\pm$ 1.30	19.10 $\pm$ 2.58 <sup>a</sup>	5.22 $\pm$ 0.54

注:与模型组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

参元丹胶囊是国家中医心血管病重点专科学科带头人、北京中医医院心血管科刘红旭主任研制的院内制剂,根据冠心病心绞痛气虚血瘀证的临床特点,基于中医络病理论,以益气逐瘀法为组方原则的经验方剂。在重用黄芪、党参益气扶正的基础上,选用水蛭、土鳖虫破血逐瘀,并配以玄参、丹参、地龙、延胡索。从络病论治理论来看,方中水蛭、土鳖虫、地龙均为虫蚁之类,藉其“蠕动之物可以松透病根”而直入络分幽微之所,搜剔血络,透毒外出,则络脉瘀滞瘀毒可除;“邪之所凑,其气必虚”,故又兼顾其络脉空虚,以党参补中益气,黄芪扶助正气,玄参滋而不膩,充养络脉。丹参养血活血,延胡索行气活血止痛,共奏益气逐瘀、行气通络之效<sup>[11]</sup>。本研究结果表明参元丹胶囊可不同程度改善 AS 小鼠的血脂水平和动脉粥样硬化指数,以参元丹中剂量组即临床常用剂量治疗效果为优,说明参元丹胶囊具有较好的调整血脂和抗 AS 作用。

Stern 根据 IR 和 AS 之间的相关性提出了“共同土壤学说”,认为 IR 是心脑血管疾病中众多代谢性异常的致病基础和原始动因<sup>[12]</sup>。IR 可通过影响体内 C 肽及脂联素的水平,导致脂质代谢紊乱及炎症反应的发生,引起 AS<sup>[13]</sup>。本研究结果也表明,参元丹胶囊具有较好的减轻 AS 小鼠空腹血清胰岛素 HOMA-IR 的作用,这说明改善 IR 可能是参元丹胶囊抗 AS 的作用机制之一。

GLUT-4 是一种含 509 个氨基酸的糖蛋白,主要存在于对胰岛素敏感的骨骼肌、心肌和脂肪组织,是这些组织细胞的主要葡萄糖转运体,破坏小鼠肌肉中 Glut4 基因可导致 IR 和葡萄糖耐量减退<sup>[14]</sup>。GLUT-4 是发生 IR 的标志性蛋白之一。高脂饮食可通过影响胰岛素信号转导通路导致外周 IR,如胰岛素受体数目、胰岛素受体底物-1 及 GLUT-4 水平在高脂饮食后均可下降,从而限制了进入细胞内的葡萄糖流量,使得细胞进行糖代谢减少。有研究发现<sup>[15]</sup>,高脂饮食可下调白色脂肪组织中的 GLUT-

4mRNA 的水平,并明显减弱由胰岛素刺激的脂肪细胞 GLUT-4 的转位及葡萄糖的摄取。课题组的研究结果表明,参元丹胶囊可明显增加动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块内 GLUT-4 蛋白的表达,提示参元丹胶囊可能通过增加葡萄糖的转运,改善 IR,进而发挥抗 AS 作用。

综上,参元丹胶囊具有较好的调整血脂、减少主动脉斑块面积、降低血清胰岛素和胰岛素指数,并可升高主动脉斑块内 GLUT-4 表达作用。参元丹胶囊可能通过调控主动脉斑块内 GLUT-4 表达改善 IR,从而达到抗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 AS 的作用,但其具体的作用机制还需深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 沈燕,黎红华. 胰岛素抵抗导致动脉粥样硬化的机制研究[J]. 神经损伤与功能重建,2012,7(5):377-379.
- [2] Shang JJ, Li AY, Yang HZ, et al. Effect of Shenyuandan pharmacology preconditioning on rat's ischemia-reperfusion myocardial infarction size, protein kinase C and heat shock protein 70[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 26(8):1730-1733.
- [3] Wen QX, Yang HZ, Shang JJ, et al. Effect of Shenyuandan on Myocardial Infarct Size, Nitric Oxide Synthase and Protein Kinase C of Myocardial Ischemic Preconditioning Rat[J]. Chinese Journal of Information on TCM, 2010, 17(4):33-35.
- [4] Liu HX, Li AY, Xie XR, et al. Effects of ShenYundan Post Conditioning on Content of Serum SOD, MDA in Rats with Myocardial Ischemia/ Reperfusion[J]. Chinese Journal of micro-circulation, 2011, 21(1):1-25.
- [5] Liu HX, Shang JJ, Chu FY, et al. Protective Effects of Shenyuandan, a Traditional Chinese Medicine, against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury In Vivo and In Vitro[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013:956397.
- [6] 解欣然,张蕾,尚菊菊,等. 参元丹含药血清对缺氧复氧心肌细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):559-562
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:202-204.
- [8] XR Yang, E Wat, YP Wang, et al. Effect of Dietary Cocoa Tea (Camellia pitilophylla) Supplementation on High-fat Diet-Induced

- Obesity, Hepatic Steatosis, and Hyperlipidemia in Mice [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, (3):783860.
- [9] Geloneze B, Vasques AC, Stable CF, et al. HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome study (BRAMS) [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2009, 53 (2): 281-287.
- [10] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection [J]. Nature, 1997, 386 (6622): 292-296.
- [11] 孙晴, 刘红旭. 参元丹治疗冠心病心绞痛络病理论初探[J]. 北京中医药, 2011, 30(6):403-405.
- [12] Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: The “common soil” hypothesis[J]. Diabetes, 1995, 44(44):369-374.
- [13] 沈燕, 黎红华. 胰岛素抵抗导致动脉粥样硬化的机制研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(5):377-379.
- [14] Zisman A, Peroni OD, Abel ED, et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance[J]. Nature Medicine, 2000, 6(8):924-928.
- [15] Takahashi Y, Ide T. Dietary n-3 fatty acids affect mRNA level of Brown adipose tissue uncoupling protein1, and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat [J]. British Journal of Nutrition, 2000, 84(2):175-184.

(收稿日期: 2017-02-22)

(本文编辑: 董历华)