

龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及机制探讨

孙晓丽^{1,2}, 肖燕霞¹, 付帮泽¹, 杨天潇¹, 刘俊杰^{2,3}, 王伟^{2,4*}

(1. 北京城市学院 生物医药学部, 北京 100094; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;

3. 南京浦口中医院, 南京 211800; 4. 广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] 目的:研究龙生蛭胶囊(LSZC)对高脂饮食诱导的载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠动脉粥样硬化(AS)的干预作用。方法:高脂饮食喂养8周建立 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型后,随机分为辛伐他丁组(4 mg·kg⁻¹)、龙生蛭胶囊高、中、低剂量组(1.6、0.8、0.4 g·kg⁻¹),同时设置正常组(C57BL/6J 小鼠,普通饲料喂养)。实验结束,通过苏木素-伊红(HE)和油红 O 染色观察 AS 病变后主动脉病理形态变化;并检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 水平的变化;免疫组化(IHC)法测定主动脉 CD34、F4/80 的水平。结果:与正常组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、MDA、IL-1 β 和 IL-6 含量显著升高($P<0.01$),SOD 水平显著降低($P<0.01$),主动脉出现明显斑块与脂质堆积,内膜破坏严重,CD34、F4/80 表达量显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,龙生蛭胶囊低、中、高剂量组小鼠血清中 TG、LDL-C 含量均明显降低($P<0.05$),主动脉斑块面积减小。龙生蛭胶囊高、中剂量组明显提高 SOD 水平,降低 MDA 水平($P<0.05$, $P<0.01$);龙生蛭胶囊各剂量组均明显降低 IL-1 β 和 IL-6 的水平($P<0.05$, $P<0.01$)。龙生蛭胶囊高、中剂量组血管 CD34、F4/80 阳性染色的表达量明显减少($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠 AS 主动脉斑块形成有一定的干预作用,其机制可能与降低血清 TG、LDL-C 水平发挥降血脂作用、提高 SOD 水平,降低 MDA 水平发挥脂质过氧化损伤、降低 IL-1 β 、IL-6 的水平和抑制动脉血管 CD34、F4/80 表达保护血管免受炎症损伤有关。

[关键词] 龙生蛭胶囊;载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠;动脉粥样硬化;主动脉斑块;脂质堆积

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0086-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220502

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220104.1544.002.html>

[网络出版日期] 2022-01-04 19:42

Effect and Mechanism of Longshengzhi Capsule on Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice

SUN Xiao-li^{1,2}, XIAO Yan-xia¹, FU Bang-ze¹, YANG Tian-xiao¹, LIU Jun-jie^{2,3}, WANG Wei^{2,4*}

(1. Department of Biological Medicine of Beijing City University, Beijing 100094, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Nanjing Pukou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211800, China;

4. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Longshengzhi capsule (LSZC) on high fat diet (HFD)-induced atherosclerosis (AS) in apolipoprotein E knockout (ApoE^{-/-}) mice. **Method:** ApoE^{-/-} mice were fed with HFD for 8 weeks to induce AS. Then the mice were randomized into model group, simvastatin group (4 mg·kg⁻¹), high-dose LSZC group (1.6 g·kg⁻¹), medium-dose LSZC group (0.8 g·kg⁻¹), and low-dose LSZC group (0.4 g·kg⁻¹). C57BL/6J Mice with normal diet were used as the blank control. After 10 weeks, serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density

[收稿日期] 2021-10-12

[基金项目] 北京城市学院“城市新星计划”训练项目(202111418015);北京中医药大学校企合作项目(218007170034)

[第一作者] 孙晓丽,博士,硕士生导师,从事中药防治心血管疾病及中药新药研究,E-mail:sdxhli@126.com

[通信作者] *王伟,博士,研究员,心脑血管药理学研究,E-mail:wangwei26960@126.com

lipoprotein cholesterol (LDL-C), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) were detected. Hematoxylin-eosin (HE) and oil red O were used to detect aortic plaque in each group. The levels of CD34 and F4/80 in aorta were determined by immunohistochemistry (IHC). **Result:** Compared with the blank control, the model group demonstrated obvious aortic plaque, a large amount of lipid accumulation, serious damage of aortic intima, increase in serum levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, MDA, IL-1 β , and IL-6 ($P<0.01$), decrease in SOD level ($P<0.01$), and rise of the expression of CD34 and F4/80 ($P<0.01$). Compared with the model group, LSZC of the three doses all decreased the serum levels of TG and LDL-C ($P<0.05$), and the levels of IL-1 β and IL-6 ($P<0.05$, $P<0.01$), and the high-dose and medium-dose LSZC improved SOD level, decreased MDA content ($P<0.05$, $P<0.01$), and reduced the expression of the CD34 and F4/80 in blood vessels ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** LSZC has certain intervention effect on the formation of aortic plaque in atherosclerosis ApoE^{-/-} mice. The mechanism is that it reduces the levels of serum TG and LDL-C to lower blood lipid, decreases MDA level and improves SOD activity to inhibit lipid peroxidation, lowers the levels of IL-1 β and IL-6 and down-regulates the expression of CD34 and F4/80 to protect blood vessels from inflammatory damage.

[Keywords] Longshengzhi capsule; apolipoprotein E knockout (ApoE^{-/-}) mice; atherosclerosis; aortic plaque; lipid accumulation

动脉粥样硬化(AS)是心脑血管病的主要发病原因。AS是内膜病变开始,先后出现脂质、复合糖类聚集、纤维组织增生、钙质沉着形成斑块等,继发性病变出现斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成^[1]。AS易导致缺血性脑卒中、心肌梗死、缺血性心脏病、心脏性猝死等心血管疾病,产生高致残或致死的严重后果^[2-3]。中国心血管病患者率以及死亡率仍处于上升阶段,心血管病死亡率高于肿瘤及其他疾病居于首位,占居民疾病死亡构成的40%以上,《中国心血管病报告2018》概要中推算出心血管病现患人数2.9亿^[4]。

中医药凭借其特有的优势,在AS的防治中一直发挥着重要作用,尤其是活血化痰类中药,在临床中应用也较为广泛,并且取得了一定疗效^[5-7]。龙生蛭胶囊是在补阳还五汤基础上加減,由黄芪、水蛭、川芎、当归等12味中药制备而成的胶囊剂。功效补气活血,逐瘀通络,常用来治疗脑梗塞恢复期,还能延缓中风高危人群动脉硬化的进展^[8-9]。龙生蛭胶囊虽然在临床报道有一定的抗AS的效果^[10-11],但是针对龙生蛭胶囊对AS药理学方面的研究很少,作用机制也不不明确,因此本文拟选用高脂饮食诱导的载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠AS模型,并采用龙生蛭胶囊干预给药,以考察龙生蛭胶囊对AS小鼠的作用效果,并探讨可能的作用机制,为龙生蛭胶囊的临床应用提供数据支持。

1 材料

1.1 动物 60只雄性5周龄ApoE^{-/-}小鼠,体质量

16~18 g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2016-0006。实验部分均符合北京中医药大学动物伦理委员会标准(伦理委员会批准号BUCM-4-2018090601-3039)。

1.2 药物 龙生蛭胶囊(陕西步长制药有限公司,批号20171250);辛伐他汀片(广东彼迪药业有限公司,批号20171002)。

1.3 试剂 柠檬酸(pH 6.0)抗原修复液、磷酸盐缓冲液(PBS)、苏木素-伊红(HE)染液、一抗(CD34)、一抗(F4/80)、辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔二抗、组化试剂盒DAB显色剂、油红染液、BSA、多聚甲醛(美国Servicebio公司,批号分别为G1202、G0002、G1004、GB13013、GB11027、GB23303、G1211、G1016、G5001、G1101);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒、总超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20180412、20180418、20180526、20180906、20180412、20180418);白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6检测试剂盒(拜尔迪生物科技有限公司,批号分别为L191105284、1331548705)。

1.4 仪器 Neofuge 15R型台式高速冷冻离心机(美国Heal Force公司);DW-86L626型超低温冰箱(海尔集团);Chemray 240型全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科技);S40-SLIDER型荧光显微镜、RM2016型病理切片仪(上海徕卡仪器有限公司);JB-P5型包埋机、JB-L5型冻台(武汉俊杰电子有限

公司);Nikon Eclipse CI型正置光学显微镜、DS-U3型成像系统(日本尼康公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 小鼠适应性喂养1周后随机分组,分为正常组(12只)和AS模型组。正常组喂养普通饲料,AS模型组参考文献[12-14]方法喂食高脂饲料[83.75维持饲料+15%猪油+1.25%胆固醇,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司],连续喂养8周。制备AS模型后,随机分为正常组、模型组、辛伐他汀组和龙生蛭胶囊低、中、高剂量组(中药低、中、高剂量组),每组12只小鼠。辛伐他汀组灌胃剂量为 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,龙生蛭胶囊高、中、低剂量组灌胃剂量分别为 1.6 、 0.8 、 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,正常组和模型,分别灌胃生理盐水,灌胃体积均为 $100\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。连续灌胃10周(灌胃剂量均由临床给药剂量换算得到,中剂量来自于临床等效剂量的换算,低、高剂量分别为中剂量的0.5、2倍)。

2.2 血脂检测 实验结束后,小鼠摘眼球取血, $4\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min (离心半径为 7.5 cm ,下同),取上清液,用全自动生化分析仪检测TC、TG、HDL-C及LDL-C水平。

2.3 血清生化检测 实验结束,摘眼球取血, $4\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min ,取上清液,按照试剂盒方法,检测小鼠血清SOD、MDA、IL-1 β 和IL-6的水平。

表1 龙生蛭胶囊对ApoE^{-/-}小鼠血脂的影响($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Table 1 Effect of Longshengzhi capsule on blood lipids in ApoE^{-/-} mice ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TG	TC	HDL-C	LDL-C
正常组		1.31±0.17	3.69±0.23	0.43±0.09	2.22±0.21
模型组		3.69±0.23 ²⁾	25.79±1.68 ²⁾	5.08±0.49 ²⁾	6.42±0.46 ²⁾
辛伐他汀组	0.004	3.03±0.35 ³⁾	22.13±1.45 ⁴⁾	4.27±0.60 ³⁾	5.36±1.05 ³⁾
中药高剂量组	1.6	3.06±0.27 ³⁾	24.17±4.26	4.58±1.02	5.54±0.87 ³⁾
中药中剂量组	0.8	2.97±0.45 ³⁾	23.94±3.69	4.56±0.80	5.50±0.91 ³⁾
中药低剂量组	0.4	3.05±0.65 ³⁾	21.32±3.41 ³⁾	4.05±0.72 ³⁾	5.14±1.20 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表2和表3同)

3.2 对ApoE^{-/-}小鼠SOD、MDA、IL-1 β 和IL-6的影响 与正常组比较,模型组小鼠血清中MDA、IL-1 β 和IL-1显著升高($P<0.01$),SOD显著降低($P<0.01$);与模型组比较,中药高、中剂量组明显提高SOD水平,降低MDA水平($P<0.05$, $P<0.01$);中药各剂量组均能够明显降低IL-1 β 和IL-6的含量($P<0.05$, $P<0.01$)。见表2。

3.3 对ApoE^{-/-}小鼠主动脉组织结构形态学的影响 小鼠主动脉HE染色结果显示,与正常组比较,模

2.4 病理样本制备 实验结束,处死小鼠,取出主动脉,置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ PBS中清洗3次,一部分小鼠主动脉置于4%多聚甲醛中固定制备石蜡切片,一部分用OCT包埋剂包埋制备冰冻切片,剩下的小鼠主动脉置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中冻存备用。

2.5 病理观察 用制备的石蜡切片进行HE染色,OCT冰冻切片进行油红O染色,显微镜镜检,进行拍照,观察小鼠主动脉血管斑块斑块及脂肪堆积。

2.6 免疫组化染色检测CD34、F4/80表达 将切片进行抗原修复后,3%BSA后进行室温封闭 30 min ,加入PBS稀释(1:1 000)的一抗CD34、F4/80进行 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 湿盒孵育过夜,PBS清洗后,加入二抗室温孵育 50 min ,DAB显色,显微镜镜检,拍照。

2.7 统计学分析 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对ApoE^{-/-}小鼠血脂水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠血清中TG、TC、HDL-C和LDL-C水平均显著升高($P<0.01$);与模型组比较,中药高、中、低剂量组小鼠血清中TG和LDL-C水平明显降低($P<0.05$),仅中药低剂量组小鼠血清中TC和HDL-C的水平明显降低,差异具有明显统计学意义($P<0.05$)。见表1。

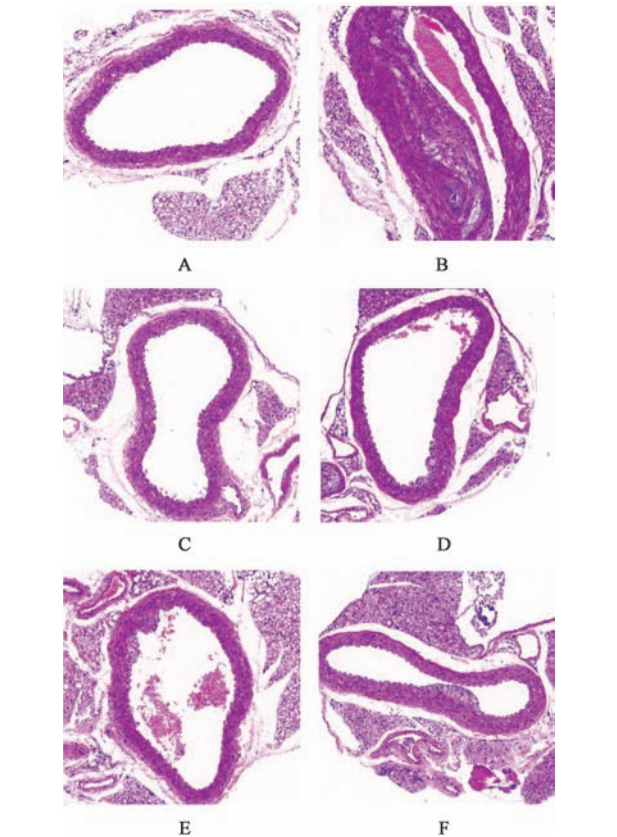
型组小鼠主动脉有明显斑块形成病变范围及程度明显较高。其他各组小鼠主动脉官腔中斑块面积不同程度减小,辛伐他汀和中药各剂量组粥样斑块面积明显减小。见图1。

3.4 对ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块形成的影响 正常组主动脉各层组织正常,内皮完整,未见明显病变。模型组主动脉内皮下脂质沉积,可见斑块形成,部分严重坏死,同时主动脉的血管壁增厚明显,管壁上沉积较多红色脂质,导致管腔狭窄。辛伐他汀

表 2 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠 SOD、MDA、IL-1β 和 IL-6 的影响 (x̄±s, n=12)

Table 2 Effect of Longshengzhi capsule on SOD, MDA, IL-1β and IL-6 in ApoE^{-/-} mice (x̄±s, n=12)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/μmol·L ⁻¹	IL-1β/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹
正常组		99.08±13.05	6.29±1.20	397.10±27.84	205.70±32.19
模型组		58.27±8.02 ²⁾	10.94±2.19 ²⁾	596.20±73.80 ²⁾	428.97±54.36 ²⁾
辛伐他汀组	0.004	81.16±10.17 ⁴⁾	7.42±0.99 ⁴⁾	422.50±51.05 ⁴⁾	263.39±31.58 ⁴⁾
中药高剂量组	1.6	72.16±9.91 ⁴⁾	8.13±1.51 ⁴⁾	497.20±34.46 ⁴⁾	280.49±44.09 ⁴⁾
中药中剂量组	0.8	67.33±8.38 ³⁾	8.60±1.18 ³⁾	512.90±32.57 ⁴⁾	316.94±70.80 ⁴⁾
中药低剂量组	0.4	66.90±10.72	9.99±1.43	520.30±51.62 ³⁾	333.29±64.91 ⁴⁾



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 辛伐他汀组; D. 中药高剂量组; E. 中药中剂量组; F. 中药低剂量组(图2-图4同)

图 1 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉组织形态学的影响 (HE, ×100)

Fig. 1 Effect of Longshengzhi capsule on morphology of aortic tissue in ApoE^{-/-} mice (HE, ×100)

及中药高、中、低剂量均能降低主动脉脂质沉积及抑制 AS 斑块的形成, 其中辛伐他汀及中药高剂量组抑制斑块形成效果尤为明显。见图 2。

3.5 对 ApoE^{-/-}小鼠血管 CD34、F4/80 表达的影响

正常组小鼠主动脉内皮结构清晰, 无挤压变形, 图中细胞核被染为蓝色, 阳性表达为棕黄色, 内皮下较少染成棕黄色的 CD34、F4/80 存在。与正常组比较, 模型组小鼠主动脉内膜可见 CD34、F4/80 的阳性表达明显升高 ($P<0.01$), 尤其是内皮下形成的

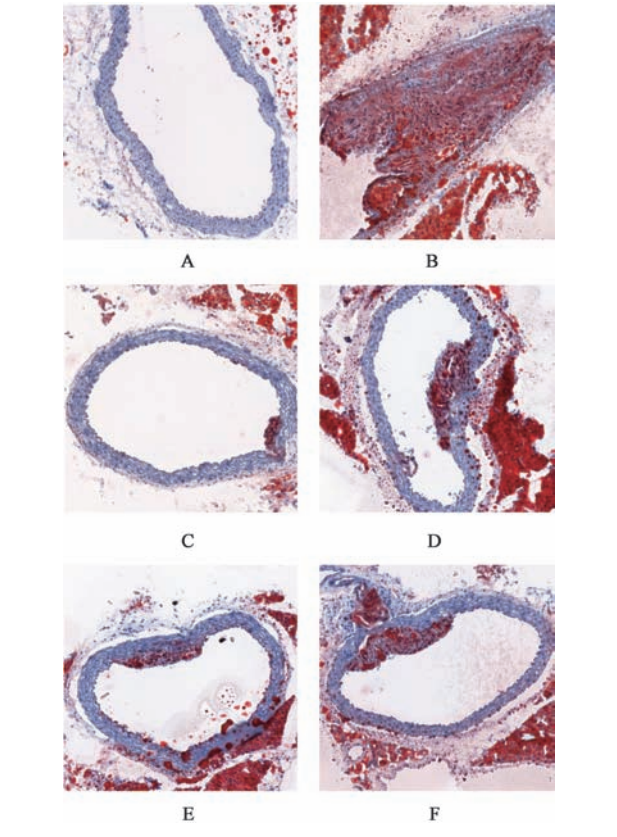


图 2 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉影响 (油红 O, ×100)

Fig. 2 Effect of Longshengzhi capsule on oil red staining in aorta of ApoE^{-/-} mice (oil red O, ×100)

斑块中可见大量 CD34、F4/80 表达。辛伐他汀组和中药高、中、低剂量组小鼠 CD34、F4/80 表达集中于内皮下斑块中, 与模型组比较, 辛伐他汀组和中药高、中、低剂量组小鼠 CD34 阳性表达明显减少 ($P<0.05$, $P<0.01$); 辛伐他汀组和中药高剂量组小鼠 F4/80 阳性表达明显减少 ($P<0.05$, $P<0.01$), 中药中、低剂量组结果差异无统计学意义。见图 3 和图 4, 表 3。

4 讨论

AS 的重要发病机制为血脂代谢异常, 典型病变为动脉血管内膜的脂质沉积、炎症细胞浸润, 以及内膜灶状纤维化导致动脉脂质沉积、斑块形成、内

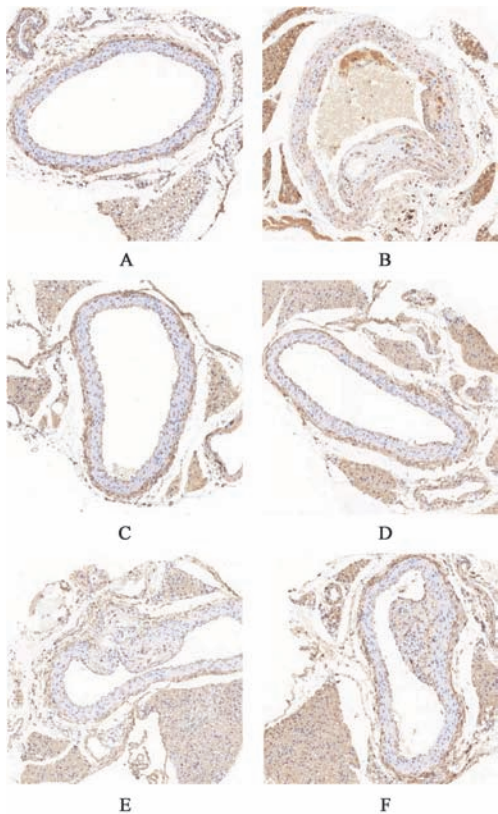


图3 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 CD34 表达的影响(免疫组化, ×100)
Fig. 3 Effect of Longshengzhi capsule on positive expression of CD34 in aortic adventitia of ApoE^{-/-} mice (IHC, ×100)

膜增厚、管腔狭窄^[15-16]。ApoE^{-/-}小鼠是当前用于 AS 研究的经典动物模型,高脂膳食饲养小鼠造成其体内脂质大量累积,由于缺乏 ApoE 基因,小鼠血液循环中脂质代谢受阻,更容易引发 AS 疾病,其组织学形态及病理上与人类疾病极为相近^[17-18]。AS 相关脂质标志物为 TC、LDL、LDL-C、LDL 颗粒数(LDL-P)、载脂蛋白 B、HDL 等^[19-20]。有研究还表明,LDL 浓度升高,能够上调高 HDL 浓度,增加单核细胞数目,加重血管炎症^[21]。在本次实验中,龙生蛭胶囊能够明显降低 AS 小鼠模型血清中 TG、LDL-C 水平,降低 IL-1 β 和 IL-1 水平。有研究表明,AS 发生的过程中,脂质过氧化同样发生,AS 发生时,MDA 产生增多,SOD 活性下降^[22-23],本实验中龙生蛭胶囊能够显著降低 AS 小鼠模型血清中 MDA 水平,提高 SOD 水平。说明龙生蛭胶囊在降低血脂水平的同时还能够降低 AS 发生过程中产生的炎症反应以及脂质过氧化水平。

斑块内血管新生在 AS 的病理生理学机制中起着非常重要的作用,在 AS 斑块早期与晚期受相关因素的影响促进新生血管的形成,但是新生血管容

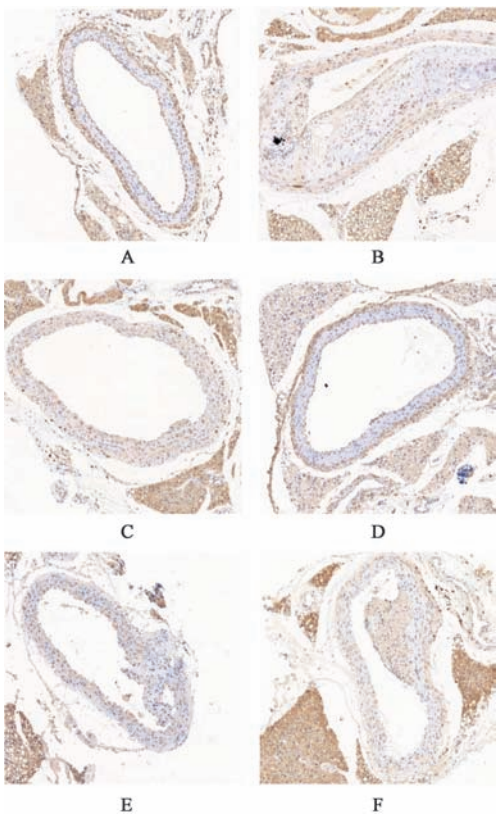


图4 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 F4/80 表达的影响(免疫组化, ×100)
Fig. 4 Effect of Longshengzhi capsule on expression of F4/80 in aortic adventitia of ApoE^{-/-} mice (IHC, ×100)

表3 龙生蛭胶囊对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 CD34 和 F4/80 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Longshengzhi capsule on positive expression of CD34 and F4/80 in aortic adventitia of ApoE ^{-/-} mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	CD34/%	F4/80/%
正常组		6.38±1.31	13.93±1.11
模型组		28.70±4.10 ²⁾	36.12±5.59 ²⁾
辛伐他汀组	0.004	13.22±1.56 ⁴⁾	28.82±1.44 ³⁾
中药高剂量组	1.6	12.87±1.60 ⁴⁾	11.48±0.74 ⁴⁾
中药中剂量组	0.8	22.13±0.87 ⁴⁾	30.23±2.80
中药低剂量组	0.4	23.42±2.61 ³⁾	33.32±2.25

易损伤可能导致斑块内出血引起胆固醇积累和胆固醇结晶,加重血管狭窄^[24]。所以新生血管标志物白细胞分化抗原 CD34 和 AS 斑块进展密切相关^[25-26]。与模型组比较,龙生蛭胶囊组 CD34 表达量明显降低。F4/80 是常用于标记主动脉中的巨噬细胞的特异性表面抗原,而巨噬细胞的数量和炎症表型都会影响 AS 的发展^[27]。本研究结果显示,与正常组比较,模型组小鼠主动脉内膜下 CD34 与巨噬细胞表达量明显升高,血管新生与巨噬细胞均参与

了AS的进展。给予中药低、中、高剂量后,各组小鼠主动脉窦巨噬细胞减少,CD34的表达量也明显减少。提示龙生蛭胶囊可通过抑制斑块内血管新生及减轻主动脉巨噬细胞浸润来改善AS。

综上所述,龙生蛭胶囊对ApoE^{-/-}小鼠AS有一定的干预作用,可以抑制动脉斑块的形成,该作用的机制可能是通过降低AS小鼠血清TG和LDL-C水平来达到降血脂的作用,通过降低MDA水平及提高SOD活性发挥抑制AS发生过程的脂质过氧化水平,通过降低血管CD34、F4/80表达和血清中IL-1 β 、IL-6的水平,保护血管免遭受到炎症损伤并减轻主动脉巨噬细胞浸润;以上结果对龙生蛭胶囊抗AS的作用提供了一定的研究基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:220.
- [2] 侯昀.动脉粥样硬化性疾病的预防[J].柳钢科技,2012,3:48-50.
- [3] 李帅帅,于红红,田维毅.中医药防治动脉粥样硬化炎症反应相关信号通路研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):180-186.
- [4] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [5] 杨静,雷燕,修成奎,等.益气活血化痰中药治疗动脉粥样硬化的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(22):220-227.
- [6] 吴晓宁.活血化痰类中药在颈动脉粥样硬化临床治疗中的应用进展[J].药品评价,2019,16(14):7-9.
- [7] 钟伟,王永刚,于远望,等.活血化痰类中药防治颈动脉粥样硬化的临床研究进展[J].中医药学报,2017,45(2):119-121.
- [8] 程平,李国庆.龙生蛭胶囊联合长春西汀在缺血性脑卒中恢复期患者中的应用[J].临床医学工程,2021,28(6):799-800.
- [9] 方欢乐,陈衍斌.龙生蛭胶囊治疗缺血性脑中风的临床应用进展[J].世界中医药,2020,15(13):2011-2014.
- [10] 闫熙.丹红注射液合并龙生蛭胶囊治疗脑梗塞临床研究[J].现代诊断与治疗,2012,23(6):677-678.
- [11] 张秀玲,宋玉琼,余芾成.步长龙生蛭胶囊治疗急性脑梗死合并高血脂症疗效研究[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(8):121-122.
- [12] 黄凌晶,付春梅,方代龙,等.快速构建不稳定型动脉粥样硬化小鼠模型的方法研究[J].中国新药杂志,2019,28(3):346-352.
- [13] 李静,杨俐萍,朱顺星,等.含黄油的高脂饲料诱导高脂血症小鼠模型特征的研究[J].实验动物科学,2018,35(6):41-46.
- [14] 李妹娟,王和生,王通渤,等.制何首乌中大黄素对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型中JAK2/STAT3通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(18):101-106.
- [15] 刘青,高燕,景赞杭.动脉粥样硬化的临床调脂治疗进展[J].延安大学学报:医学科学版,2015,13(1):66-69.
- [16] 李帅帅,于红红,田维毅.中医药防治动脉粥样硬化炎症反应相关信号通路研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):180-186.
- [17] 樊好飞,张勇,刘婧,等.基因敲除动脉粥样硬化小鼠模型研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(2):138-146.
- [18] 徐鹏博,丁立丹,仇静文,等.基于肝脏代谢组学研究“瓜蒌-薤白”对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响[J].中国中药杂志,2021,46(20):5320-5329.
- [19] 杨娟,许佼,翟科峰.浅谈动脉粥样硬化相关生物标志物研究进展[J].实验与检验医学,2020,38(1):46-49,155.
- [20] 王红松,单晓晓,赵国栋,等.半夏白术天麻汤对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):9-15.
- [21] 任建勋,范晓迪,刘建勋.双参芎连颗粒对ApoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(24):106-111.
- [22] 殷小杰,马晓静,王岚等.三黄泻心汤活血化痰优势方抗动脉粥样硬化的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(22):83-88.
- [23] 黄霞,王守富,刘惠霞,等.冠心止痛胶囊对动脉粥样硬化模型大鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(1):153-157.
- [24] 徐添添,周建庆.动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J].浙江医学,2019,41(4):393-396.
- [25] 景德龙,姜秋燕,肖园园,等.特洛细胞在动脉粥样硬化小鼠颈动脉血管损伤修复中的变化[J].山东医药,2020,60(35):42-45.
- [26] 漆仲文,李萌,朱科,等.四妙勇安汤促进滋养血管成熟化稳定动脉粥样硬化易损斑块机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(5):1998-2001.
- [27] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 709-721.

[责任编辑 周冰冰]