

3 种不同治法的中药复方防治 动脉粥样硬化的机制研究

姜 华¹ 姜玉姬²

摘要 目的 研究补阳还五汤、血府逐瘀汤、四君子汤 3 种不同治法的中药复方含药血清对血管内皮细胞 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号转导通路及下游血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)、TNF- α 、血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等炎症因子的影响, 探讨其防治动脉粥样硬化的机理。**方法** 将 20 只新西兰白兔随机分为正常血清组、补阳还五汤血清组 (6.7 g/kg)、血府逐瘀汤血清组 (3.6 g/kg) 及四君子汤血清组 (1.6 g/kg), 每组 5 只, 给药 7 天, 末次给药 2 h 后, 心脏采血, 每只约取 50 mL 制备药物血清。培养人脐静脉内皮细胞株 ECV304 18 h 后随机分为空白对照组、模型组、西药对照组、补阳还五汤组、血府逐瘀汤组、四君子汤组, 除空白对照组外其他各组用 LPS 刺激 2 h 后, 西药对照组及中药各组给予含 10% 对应含药血清干预 24 h。用荧光定量 PCR 方法和 Western blot 方法测定 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6, TRAF-6)、NF- κ B、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 的基因及蛋白表达。**结果** 与空白对照组比较, 模型组 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF- κ B、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达升高, TLR4、NF- κ B、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 补阳还五汤组、血府逐瘀汤组及西药对照组可以抑制各指标 mRNA 及蛋白表达, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而补阳还五汤组、血府逐瘀汤组各指标 mRNA 表达及蛋白表达较西药对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。四君子汤组各项指标与其他各组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 补阳还五汤和血府逐瘀汤防治动脉粥样硬化作用的机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导通路及下游 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 等炎症因子的表达有关, 而四君子汤无相关作用。

关键词 补阳还五汤; 血府逐瘀汤; 四君子汤; Toll 样受体 4; 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 动脉粥样硬化

Prevention and Treatment of Atherosclerosis by Three Different Chinese Medical Compounds: a Mechanism Study JIANG Hua¹ and JIANG Yu-ji² 1 Department of Integrative Medicine, Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin (133000); 2 Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin (133000)

ABSTRACT Objective To study the effect of Buyang Huanwu Decoction (BHD), Xuefu Zhuyu Decoction (XZD), and Sijunzi Decoction (SD) contained serums on expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B signals, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and to explore possible anti-atherosclerotic mechanisms. **Methods** Twenty New Zealand rabbits were divided into 4 groups at random, i.e., the normal control group, the BHD group (6.7 g/kg), the XZD group (3.6 g/kg), and the SD group (1.6 g/kg), 5 in each group. All medication lasted for 7 successive days. Two h after the final medication, about 50 mL blood was withdrawn from rabbit heart

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81160476)

作者单位: 1. 延边大学附属医院中西医结合科 (吉林延吉 133000); 2. 延边大学附属医院肾内科 (吉林延吉 133000)

通讯作者: 姜 华, Tel: 0433-2660101, E-mail: jianghua62@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1244

for preparing serums. Human umbilical vein endothelial cell ECV304 were cultured *in vitro* for 18 h and randomly divided into the blank control group, the model group, the Western medicine (WM) control group, the BHD group, the XZD group, and the SD group at random. ECV304, except in the blank control group, were stimulated with lipopolysaccharide (LPS) for 2 h. Those in the WM control group and CM groups were treated respectively with corresponding CM contained serum for 24 h. Finally gene and protein expressions of TLR4, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), tumor necrosis factor receptor-associated factor-6 (TRAF-6), NF- κ B, LOX-1, TNF- α , ICAM-1, and VCAM-1 were detected by fluorescent quantitative PCR and Western blot. Results Compared with the blank control group, mRNA expressions of TLR4, MyD88, TRAF-6, NF- κ B, LOX-1, TNF- α , ICAM-1, and VCAM-1 increased significantly; protein expressions of TLR4, NF- κ B, LOX-1, TNF- α , ICAM-1, and VCAM-1 also increased significantly in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, mRNA and protein expressions of each index could be significantly inhibited in the BHD group, the XZD group, and the WM control group ($P < 0.05$). Besides, mRNA and protein expressions of each index could be significantly elevated more in the BHD group and the XZD group than in the WM control group ($P < 0.05$). No statistical difference existed in each index between the SD group and the rest groups ($P > 0.05$). Conclusions The mechanism of BHD and XZD for fighting against atherosclerosis might be associated with inhibiting TLR4/NF- κ B signal transduction pathway and expressions of its downstream inflammatory factors such as LOX-1, TNF- α , ICAM-1, and VCAM-1. But SD showed no associated effect on atherosclerosis.

KEYWORDS Buyang Huanwu Decoction; Xuefu Zhuyu Decoction; Toll-like receptor-4; lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; atherosclerosis

补阳还五汤具有补气活血、通经活络的功效,广泛应用于临床各科疾病的治疗。研究表明补阳还五汤具有良好的抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的作用^[1,2]。而具有活血作用的血府逐瘀汤同样有抗 AS 作用^[3]。前期研究表明,补阳还五汤加减而成的益气活血复方,对血管内皮细胞 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 及下游髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性信号转导通路有明显的抑制作用,并且对下游炎症因子也有抑制作用,从而发挥抗 AS 的作用^[4]。以前期研究结果为基础,本实验选用益气活血法代表方剂补阳还五汤、益气法代表方剂四君子汤及活血法代表方剂血府逐瘀汤,研究 3 种不同治法的方剂对 TLR4/NF- κ B 信号转导通路及下血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)、TNF- α 、血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等炎症因子的影响,比较 3 种不同的中医治法抗 AS 的疗效,从方剂治法的角度探讨 AS 的基本病机,为补阳还五汤在临床上的应用提供实验依据。

材料与方法

重(2.0 ± 0.5) kg, 由辽宁中医药大学实验动物中心提供, 动物许可证号 2009003。用于药物血清的制备。

2 药物 补阳还五汤组成: 生黄芪 120 g 当归尾 6 g 赤芍 5 g 地龙 3 g 川芎 3 g 红花 3 g 桃仁 3 g, 血府逐瘀汤组成: 桃仁 12 g 红花 9 g 当归 9 g 生地 9 g 川芎 5 g 赤芍 6 g 牛膝 9 g 桔梗 5 g 柴胡 3 g 枳壳 6 g 甘草 3 g, 四君子汤组成: 人参 9 g 白术 9 g 茯苓 9 g 甘草 6 g。药物由延边大学附属医院中药药剂科提供。水煎药物 3 次, 之后合并浓缩至补阳还五汤含生药 0.8 g/mL、血府逐瘀汤含生药 0.4 g/mL、四君子汤含生药 0.2 g/mL。

3 细胞株 人脐静脉内皮细胞株 ECV304 由辽宁中医药大学附属医院检验科提供。

4 试剂及仪器 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)为 Gibco 公司产品; 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)为 Sigma 公司产品; 阿托伐他汀纯品(10 mg 粉剂, 用溶剂稀释成相应浓度)为美国 LKT Laboratories 公司产品; 兔抗人 TLR4、NF- κ B、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 抗体和羊抗兔 IgG 为 Santa Cruz 公司产品。ABI 7500 PCR 扩增仪: 德国 Biometra 产品; Chemi Imager 5500 凝胶电泳成像分析系统: 美国 Alpha innotech chemi Imager 产品。

5 中药药物血清制备 20 只新西兰白兔采用完

1 动物 20 只雄性普通级新西兰大耳白兔, 体

全随机化方法分为正常血清组、补阳还五汤血清组、血府逐瘀汤血清组及四君子汤血清组,每组 5 只。3 个中药血清组分别以补阳还五汤 6.7 g/kg、血府逐瘀汤 3.6 g/kg、四君子汤 1.6 g/kg 灌胃(3 组均按成人临床常用浓度,根据“人和动物体表面积折算的等效剂量比率表”计算),连续 7 天。正常血清组以同等量的生理盐水灌胃,在末次给药 2 h 后,心脏采血,每只约取 50 mL,以 2 000 r/min,离心 15 min,离心后抽取上清液,合并同组含药血清,用 0.22 μm 一次性滤器过滤,保存备用。

6 细胞分组和干预方法 以含 10% FBS 的 DMEM 培养液培养人脐静脉内皮细胞株 ECV304 18 h 后随机分为空白对照组、模型组、西药对照组、四君子汤组、血府逐瘀汤组及补阳还五汤组。空白对照组仅用 10% 空白血清干预;模型组用 LPS(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 10% 空白血清干预;西药对照组和各中药组预先用 LPS(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 刺激 2 h 后,继续分别添加不同药物及药物血清干预。具体如下:西药对照组给予阿托伐他汀(10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 干预;四君子汤组给予含 10% 四君子汤药物血清的 DMEM 干预;血府逐瘀汤组给予含 10% 血府逐瘀汤药物血清的 DMEM 干预;补阳还五汤组给予含 10% 补阳还五汤药物血清的 DMEM 干预。24 h 后收集细胞。

7 检测指标及方法

7.1 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达检测 采用实时荧光定量 PCR 提取总 RNA,逆转录,应用荧光定量 PCR 方法测定各个基因表达。扩增条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 min(94 $^{\circ}\text{C}$, 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$, 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$, 30 s) $\times$ 55 个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。以 GAPDH 为内参。引物用 Primer 5.0 软件设计,由大连宝生物工程有限公司合成。TLR4 上游引物:5'-TGC CCC ATC TTC AAT TGT CT-3',下游引物:5'-GGA CTC TGA TCC CAG CCAT-3',扩增产物长度为 99 bp;MyD88 上游引物:5'-TCC TGC TGC TGC TTC AAG AT-3',下游引物:5'-GAC TGC TCG AGC TGC TTA CC-3',扩增产物长度为 106 bp;NF- κB 上游引物:5'-TTG CTG GTC CCA CAT AGT TG-3',下游引物:5'-ATG TAT GTG AAG GCC CAT CC-3',扩增产物长度为 105 bp;TRAF-6 上游引物:5'-GCT GGA TCC ACA GCT GTT TT-3',下游引物:5'-GTC CTC TAC CAG CGC CTT G-3',扩增产物长度为 150 bp;TNF- α 上游引物:5'-AGA TGA TCT GAC TGC CTG GG-3',下游引物:5'-CAG CCT CTT CTC CTT CCT GA-3',扩增

产物长度为 142 bp;LOX-1 上游引物:5'-TGG CAG TCT ATG TCT GCA CC-3',下游引物:5'-CTA TGG CTA CCA CAG GCG AT-3',扩增产物长度为 93 bp;VCAM-1 上游引物:5'-TCA CAG CCC ATG ACA CTA CA-3',下游引物:5'-GGA AAA ACA GAA AAG AGG TGG A-3',扩增产物长度为 130 bp;ICAM-1 上游引物:5'-AGG GTA AGG TTC TTG CCC AC-3',下游引物:5'-TGA TGG GCA GTC AAC AGC TA-3',扩增产物长度为 108 bp;GAPDH 上游引物:5'-CGC TCT CTG CTC CTC CTG TT-3',下游引物:5'-CCA TGG TGT CTG AGC GAT GT-3',扩增产物长度为 81 bp。由计算机自动计算得出 Ct 值,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法进行计算。

7.2 TLR4、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白表达检测 采用 Western blot 法检测。收集细胞后加入 1 $\times$ SDS 上样缓冲液裂解细胞,蛋白浓度由 BCA 法检测。以 60 μg 检测蛋白/每泳道上样,经电泳后电转膜至硝酸纤维素膜,分别加入兔抗人一抗(1:200),4 $^{\circ}\text{C}$ 封闭过夜,TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,加入羊抗兔二抗(1:1 000),置室温 2 h 显色,比较目的条带吸光度值。

8 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达水平比较(表 1) 与空白对照组比较,模型组 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,补阳还五汤组、血府逐瘀汤组及西药对照组可以抑制 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达,差异有统计学意义($P < 0.05$);而补阳还五汤组、血府逐瘀汤组各指标 mRNA 表达较西药对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而补阳还五汤组与血府逐瘀汤组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。四君子汤组与其他各组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

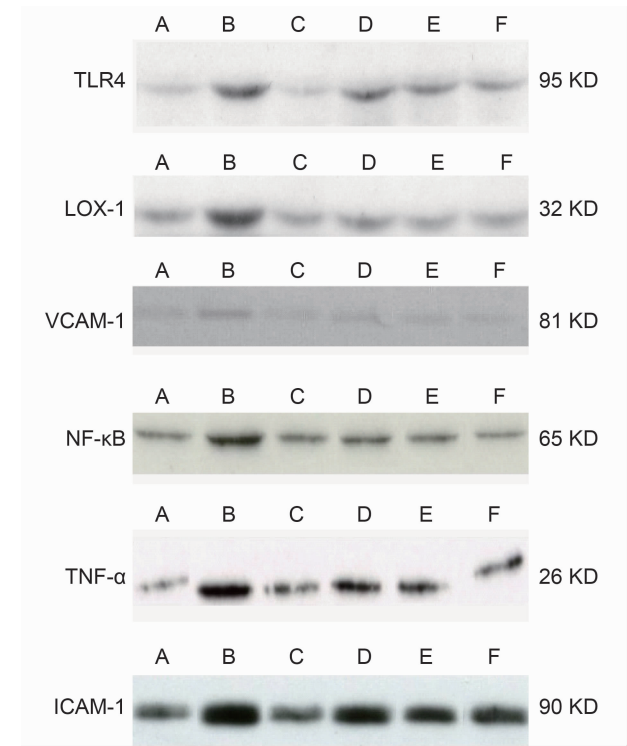
2 各组 TLR4、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白表达水平比较(表 2,图 1) 与空白对照组比较,模型组 TLR4、NF- κB 、LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白表达水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,西药对照组、

表 1 各组 TLR4、MyD88、TRAF-6、NF-κB、LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	n	TLR4	MyD88	TRAF-6	NF-κB	LOX-1	TNF-α	VCAM-1	ICAM-1
空白对照	5	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.11	1.01 ± 0.17	1.01 ± 0.11	1.01 ± 0.14	1.02 ± 0.21	1.01 ± 0.15	1.01 ± 0.12
模型	5	6.66 ± 0.30 *	5.15 ± 0.96 *	5.81 ± 0.43 *	3.85 ± 0.49 *	5.36 ± 0.67 *	4.30 ± 0.53 *	3.82 ± 0.45 *	3.59 ± 0.34 *
西药对照	5	2.61 ± 0.34 Δ	2.00 ± 0.66 Δ	2.93 ± 0.30 Δ	1.75 ± 0.47 Δ	2.14 ± 0.48 Δ	2.06 ± 0.62 Δ	1.71 ± 0.48 Δ	1.73 ± 0.58 Δ
四君子汤	5	6.17 ± 0.49	5.06 ± 0.90	5.24 ± 0.42	3.62 ± 0.62	4.90 ± 0.63	3.96 ± 0.54	3.41 ± 0.81	3.21 ± 0.26
血府逐瘀汤	5	5.06 ± 0.46 $\Delta\Delta$	3.93 ± 0.86 $\Delta\Delta$	4.13 ± 0.74 $\Delta\Delta$	3.13 ± 0.32 $\Delta\Delta$	3.51 ± 0.42 $\Delta\Delta$	3.14 ± 0.47 $\Delta\Delta$	2.86 ± 0.51 $\Delta\Delta$	2.77 ± 0.54 $\Delta\Delta$
补阳还五汤	5	4.41 ± 0.75 $\Delta\Delta$	3.54 ± 0.82 $\Delta\Delta$	3.62 ± 0.47 $\Delta\Delta$	2.64 ± 0.70 $\Delta\Delta$	2.92 ± 0.41 $\Delta\Delta$	2.90 ± 0.25 $\Delta\Delta$	2.35 ± 0.14 $\Delta\Delta$	2.43 ± 0.64 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与西药对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.05$

表 2 各组 TLR4、NF-κB、LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	TLR4	NF-κB	LOX-1	TNF-α	VCAM-1	ICAM-1
空白对照	5	0.29 ± 0.03	0.35 ± 0.02	0.38 ± 0.01	0.45 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.25 ± 0.03
模型	5	0.93 ± 0.06 *	0.90 ± 0.04 *	0.95 ± 0.06 *	0.95 ± 0.04 *	0.93 ± 0.04 *	0.92 ± 0.08 *
西药对照	5	0.38 ± 0.05 Δ	0.45 ± 0.05 Δ	0.56 ± 0.01 Δ	0.54 ± 0.05 Δ	0.43 ± 0.05 Δ	0.35 ± 0.05 Δ
四君子汤	5	0.89 ± 0.05	0.87 ± 0.04	0.81 ± 0.05	0.86 ± 0.06	0.82 ± 0.04	0.85 ± 0.07
血府逐瘀汤	5	0.65 ± 0.04 $\Delta\Delta$	0.60 ± 0.08 $\Delta\Delta$	0.74 ± 0.04 $\Delta\Delta$	0.78 ± 0.03 $\Delta\Delta$	0.68 ± 0.11 $\Delta\Delta$	0.58 ± 0.04 $\Delta\Delta$
补阳还五汤	5	0.56 ± 0.07 $\Delta\Delta$	0.57 ± 0.06 $\Delta\Delta$	0.68 ± 0.04 $\Delta\Delta$	0.66 ± 0.05 $\Delta\Delta$	0.60 ± 0.05 $\Delta\Delta$	0.52 ± 0.06 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,* $P < 0.01$;与模型对照组比较, $\Delta P < 0.05$;与西药对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.05$



注:A 为空白对照组;B 为模型组;C 为西药对照组;D 为四君子汤组;E 为血府逐瘀汤组;F 为补阳还五汤组

图 1 各组 TLR4、NF-κB、LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 蛋白印记图

补阳还五汤组及血府逐瘀汤组各个蛋白表达水平下调,差异有统计学意义($P < 0.05$);而补阳还五汤组、血府逐瘀汤组各蛋白表达较西药对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而补阳还五汤组与血府逐瘀汤组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。四君子汤组

与其他各组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

研究表明,TLR4 参与了 AS 的发生和发展。TLR4 主要是通过其 MyD88 依赖性信号转导通路活化 NF-κB。TLR4 下游 MyD88 依赖性信号转导通路中包括 MyD88、TRAF-6 及 NF-κB 等因子^[5]。研究表明 LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 在 AS 病变过程中起着重要的作用,而通过 TLR4 信号通路激活后的 NF-κB 可引起 LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 等促炎细胞因子的转录和表达^[6-8]。因此抑制 TLR4/NF-KB 信号转导通路和下游 LOX-1、TNF-α、VCAM-1 及 ICAM-1 等炎症因子的表达对 AS 防治有重要的意义。

补阳还五汤具有补气活血、通经活络的功用;血府逐瘀汤具有活血化瘀、行气止痛的功用,均有良好的抗 AS 作用。在前期研究中补阳还五汤加减而成的益气活血复方对 TLR4 及下游 MyD88 依赖性信号转导通路有明显的抑制作用,同时对下游 LOX-1、TNF-α 及 ICAM-1 等炎症因子有抑制作用,从而发挥抗 AS 的作用^[3]。以前期实验为基础,本实验选用益气活血法代表方剂补阳还五汤、益气法代表方剂四君子汤及活血法代表方剂血府逐瘀汤 3 种不同治法的方剂,研究不同治法的方剂对 TLR4/NF-KB 信号转导通路及 LOX-1、TNF-α、VCAM-1、ICAM-1 等炎症因子的影响,比较 3 种不同治法对 AS 的疗效。

结果表明,用 LPS 刺激血管内皮细胞后,TLR4 表达明显升高,并激活下游 MyD88 依赖性信号转导通

路,因此 MyD88、TRAF-6、NF- κ B 表达升高。同时下游 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 表达也显著升高。用中药含药血清干预 24 h 后,补阳还五汤组及血府逐瘀汤组 TLR4、MyD88、TRAF-6 及 NF- κ B 的表达明显下降,同时下游 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 表达也显著下降。说明补阳还五汤和血府逐瘀汤对 TLR4 及下游 MyD88 依赖性信号转导通路有明显的抑制作用,并且对下游 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 等炎症因子有明显的抑制作用。补阳还五汤和血府逐瘀汤可能通过抑制 TLR4 及下游 MyD88 依赖性信号转导通路,抑制 NF- κ B 的激活,从而抑制 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 及 ICAM-1 等炎症因子的表达,最终达到抗 AS 的作用。这可能是两种方剂抗动脉粥样硬化机制。而四君子汤组各项指标的表达无明显变化,说明单纯以益气为主的四君子汤对 AS 无明显疗效。比较补阳还五汤组和血府逐瘀汤组,补阳还五汤组疗效与血府逐瘀汤组无明显差异,说明血府逐瘀汤同样对 AS 有治疗作用,这与血府逐瘀汤有抗 AS 作用的文献报道一致^[9]。

3 种方剂当中有活血作用的补阳还五汤和血府逐瘀汤具有良好的抗 AS 作用,而单纯以益气为主的四君子汤无抗 AS 作用,说明 AS 的治疗应以活血化瘀为治疗原则。这与临床医疗当中 AS 的扩血管、改善微循环、抗血小板聚集的治则吻合。

比较西药对照组与血府逐瘀汤组、补阳还五汤组,西药对照组对各项指标抑制作用最明显,而血府逐瘀汤组和补阳还五汤组的抑制效果较阿托伐他汀组差。在前期实验中,采用益气活血复方高、中、低 3 个浓度组进行实验,实验结果表明 3 个浓度组当中高浓度组效果最好,其次为中浓度组,低浓度组效果最差。说明中药复方的抑制作用有浓度依赖性,即达到一定浓度以后才能

起到作用或作用更显著。在本实验中按方剂的原有计量(中浓度)进行实验,因此可能存在因浓度未达到而影响抑制效果的可能。同时临床中,中药制剂的服用时间一般较长,本实验只干预 24 h 后检测指标,这可能也是影响结果的因素之一。

参 考 文 献

- [1] 尚改萍,文志斌,何晓凡,等. 补阳还五汤抗家兔动脉粥样硬化形成及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(2): 112-114.
- [2] 邱顺辉,章常华,高书亮,等. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化与间隙连接蛋白关系的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 161-165.
- [3] 谢辉,罗尧岳,龙志江,等. 血府逐瘀汤及拆方对动脉粥样硬化血管平滑肌细胞 MKP-1 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2598-2600.
- [4] 姜华,姜玉姬. 益气活血复方对 Toll 样受体 4 信号转导通路及下游炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 219-223.
- [5] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(7): 499-511.
- [6] Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(16): 2859-2872.
- [7] 毛洋,刘小琼,王洪梅,等. 细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 促进兔动脉粥样硬化斑块内血管新生[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 217-222.
- [8] 郭寻竹,宋丽萍. 兔动脉粥样硬化模型血清 TNF- α 与斑块内细胞凋亡的相关性研究[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(2): 174-177.
- [9] 董超,黄威,耿兆辉,等. 血府逐瘀汤对动脉粥样硬化大鼠细胞间黏附分子和脂质过氧化物的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2012, 32(6): 650-654.

(收稿:2014-11-05 修回:2015-07-10)