

· 基础研究 ·

痰瘀同治方调控 PPAR γ /NF- κ B 通路对大鼠
动脉粥样硬化斑块内血管新生的影响

蔡宏文 缪 静 周鑫斌 武 丽 庄 钦 毛 威

摘要 **目的** 观察痰瘀同治方对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块内血管新生的抑制作用,探讨 PPAR γ /NF- κ B 信号通路在其过程中的调控机制。**方法** 50 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、罗格列酮组、痰瘀同治低剂量组(TY TZ 低组)和痰瘀同治高剂量组(TY TZ 高组),每组 10 只。空白对照组始终喂基础饲料,其余 4 组采用高脂喂养+维生素 D₃ 负荷+球囊损伤动脉内膜建立 AS 大鼠模型。空白对照组和模型组大鼠每天予生理盐水 4 mL 灌胃,罗格列酮组大鼠予罗格列酮 3 mg/(kg·d)灌胃,TY TZ 低组和 TY TZ 高组大鼠分别予痰瘀同治方生药 7.5、30 g/(kg·d)灌胃,各组均持续给药 6 周。检测各组大鼠血脂(TC、TG、LDL-C)、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、IL-1、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)]水平;免疫组化 CD31 染色观察新生血管密度;Western blot 法检测主动脉内 PPAR γ 及 NF- κ B 蛋白表达,并对各组 PPAR γ 与 NF- κ B 蛋白表达水平进行相关性分析。**结果** (1)与空白对照组比较,模型组 TC、CRP、IL-1 和 MCP-1 水平均升高($P < 0.05$);与模型组比较,TY TZ 高组 TC 和 LDL-C 水平降低($P < 0.05$),罗格列酮组 TC 和 TG 水平降低($P < 0.05$),TY TZ 高组和罗格列酮组 CRP、IL-1 和 MCP-1 水平均降低($P < 0.05$)。(2)CD31 染色结果显示:与空白对照组比较,模型组的新生血管表达最丰富($P < 0.05$);与模型组比较,各药物干预组的新生血管密度均下降($P < 0.05$)。(3)与空白对照组比较,模型组 PPAR γ 蛋白表达水平降低($P < 0.05$),NF- κ B 蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与模型组比较,罗格列酮组、TY TZ 高和 TY TZ 低组 PPAR γ 蛋白表达水平均升高($P < 0.05$),NF- κ B 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$)。各组大鼠主动脉 PPAR γ 与 NF- κ B 蛋白表达水平呈负相关($r = -0.635, P < 0.05$)。**结论** 痰瘀同治方具有降脂、抗炎和抑制 AS 斑块内血管新生的作用,PPAR γ /NF- κ B 通路的激活可能是痰瘀同治方抑制斑块内血管新生的作用机制之一。

关键词 痰瘀同治方;动脉粥样硬化;PPAR γ /NF- κ B 通路;新生血管

Effect of Tanyu Tongzhi Recipe on Angiogenesis in Atherosclerosis Plaque Rats by Regulating PPAR γ /NF- κ B Pathways CAI Hong-wen, MIAO Jing, ZHOU Xin-bin, WU Li, ZHUANG Qin, and MAO Wei Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)

ABSTRACT **Objective** To observe the inhibitory effect of Tanyu Tongzhi Recipe (TYTZR) on plaque angiogenesis, and to observe the regulatory mechanism of PPAR γ /NF- κ B pathways in its process. **Methods** Fifty Wistar rats were randomly divided into 5 groups, i.e., the blank control group, the model group, the rosiglitazone group, the low dose TYTZR group, the high dose TYTZR group, 10 in each group. Rats in the blank control group were fed with basic forage, while those in the rest 4 groups were fed with high fat + vitamin D₃ overload + balloon injury of arterial intima to establish atherosclerosis (AS) rat model. Rats in the blank control and the model group were administered with normal saline (4 mL) by gastrogavage. Rats in the rosiglitazone group were fed with rosiglitazone at the daily dose of 3 mg/kg by gastro-

基金项目:浙江省中医药科研基金项目(No. 2013ZA054, No. 2016ZA073);浙江省医药卫生研究计划(No. 2013KYB186)

作者单位:浙江中医药大学附属第一医院内科(杭州 310006)

通讯作者:毛 威, Tel: 0571-86620296, E-mail: maoweilw@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20170315. 044

gavage. Rats in low and high dose TYTZR groups were fed with TYTZR crude drug at the daily dose of 7.5 and 30.0 g/kg respectively by gastrogavage. All treatment lasted for 6 successive weeks. Blood lipids (TC, TG, LDL-C) and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), IL-1, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)] were measured. The density of neovessels was observed by immunohistochemical staining CD31. The protein expression levels of PPAR γ and NF- κ B in aorta were detected by Western blot. Correlation analyses were performed between protein expression levels of PPAR γ and NF- κ B in each group. Results (1) Compared with the blank control group, the levels of TC, CRP, IL-1, and MCP-1 significantly increased in model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of TC and LDL-C significantly decreased in the high dose TYTZR group ($P < 0.05$); the levels of TC and TG significantly decreased in the rosiglitazone group ($P < 0.05$); expression levels of CRP, IL-1, and MCP-1 significantly decreased in the high dose TYTZR group and the rosiglitazone group ($P < 0.05$). (2) CD31 immunohistochemical staining showed that the expression of angiogenesis was the richest in the model group, as compared with the blank control group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the density of neovessels in plaques decreased significantly in each intervention group ($P < 0.05$). (3) Compared with the blank control group, the expression levels of PPAR γ protein decreased ($P < 0.05$) and the level of NF- κ B protein increased ($P < 0.05$) in the model group. Compared with the model group, the protein expression level of PPAR γ increased and the protein expression of NF- κ B decreased in the rosiglitazone group, high and low dose TYTZR groups ($P < 0.05$). Negative correlation existed between the protein expression level of PPAR γ and the protein expression level of NF- κ B ($r = -0.635$, $P < 0.05$). Conclusions TYTZR had the roles of lipid lowering, anti-inflammatory, and antiangiogenic effect. The activation of PPAR γ /NF- κ B pathways might be one of the mechanisms of TYTZR for inhibiting plaque angiogenesis.

KEYWORDS Tanyu Tongzhi Recipe; atherosclerosis; PPAR γ /NF- κ B pathway; angiogenesis

冠心病是严重危害人类健康和生命的常见病,针对其病理基础动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的防治研究始终是医学界的热点。近年发现,斑块内新生血管与 AS 病程进展及斑块的稳定性密切相关,抑制斑块内血管新生有望成为防治 AS 的一个新方向^[1,2]。痰瘀同治是目前临床上防治 AS 的主要治法,本课题组前期研究证实痰瘀同治方能够稳定并消退大鼠 AS 斑块,而且还发现这一作用与激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 有关^[3]。已知 PPAR γ /NF- κ B 通路参与调控体内多种病理性血管新生过程^[4,5]。但 PPAR γ /NF- κ B 通路是否参与 AS 斑块内血管新生这一过程的研究尚未见报道,对其进一步研究可能揭示 AS 新的治疗靶点。因此,本实验将首先探讨痰瘀同治对 AS 斑块内新生血管的抑制作用,然后分析 PPAR γ /NF- κ B 通路在这一过程中的调控机制,从而为临床上推广应用该方及新药开发提供理论和实验依据。

材料与方法

1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠 50 只,8 周龄,体重 150~180 g,由浙江中医药大学动物实验中

心统一代购,并饲养于该中心。动物实验条件合格证:SYXK(浙)2013-0184。

2 药物 痰瘀同治方剂组成:全栝蒌 15 g 薤白 10 g 石菖蒲 10 g 郁金 15 g 丹参 15 g 水蛭 5 g 茯苓 20 g 陈皮 10 g,以上药材购自浙江中医药大学中药饮片厂,由浙江中医药大学中药实验室按比例煎制浓缩成含生药 2 g/mL 的溶液。罗格列酮片(4 mg/片,购自葛兰素史克有限公司,批号:09040145)。

3 主要试剂和仪器 大鼠 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)ELISA 试剂盒、大鼠 IL-1 ELISA 试剂盒、单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)ELISA 试剂盒,均购自上海源叶生物科技有限公司,批号:20140901A。抗 PPAR γ 抗体、抗 NF- κ B 抗体、抗 β -actin 抗体,均购自杭州诚维生物科技有限公司,批号:C00150。ELx800 酶联免疫检测仪:美国 BioTek 公司。Mini-PROTEAN Tetra 垂直电泳仪:美国 Bio-Rad 公司。

4 分组、造模及干预方法 50 只清洁级雄性 Wistar 大鼠,随机分为空白对照组、模型组、罗格列酮组、痰瘀同治低剂量组(TYTZ 低组)和痰瘀同治高剂量组(TYTZ 高组),每组 10 只。空白对照组始终

喂基础饲料,其余各组始终喂高脂饲料(3%胆固醇、0.5%胆酸钠、5%干络素、10%蛋黄粉、8%全脂奶粉、10%猪油、63.5%基础饲料)。参照参考文献[6,7],模型组、罗格列酮组、TYTZ 低组和 TYTZ 高组于喂养开始时一次性腹腔注射维生素 D₃ 40 万 U/kg,空白对照组注射等量生理盐水,模型组、罗格列酮组、TYTZ 低组和 TYTZ 高组于喂养后第 7 天行主动脉球囊拉伤术。0.3%戊巴比妥钠 10 mL/kg 腹腔麻醉,无菌条件下做颈正中切口,分离左颈外动脉,结扎远心端,向心脏方向插入 1.5F 球囊,约进入 8 cm 后充盈球囊,感到阻力后缓慢回拉约 5 cm,放空球囊,再进入 5 cm,充盈、回拉,重复操作 3 次,退出球囊,结扎近心端,逐层缝合,术后肌注青霉素钠 3 天。50 只造模大鼠均存活,造模成功后 4 周开始给药,给药剂量按照动物与人的等效剂量换算公式计算。空白对照组、模型组每天予蒸馏水 4 mL 灌胃。罗格列酮组给予罗格列酮 3 mg/(kg·d)灌胃, TYTZ 低组予痰瘀同治方生药 7.5 g/(kg·d)灌胃, TYTZ 高组予痰瘀同治方生药 30 g/(kg·d)灌胃,相对于临床成人日用量的 5.5 和 20 倍,各组给药时间均为 6 周。

5 检测指标及方法

5.1 血脂检测 采用全自动生化分析仪测定 TC、TG、LDL-C 水平。

5.2 炎症指标检测 ELISA 法检测血清 CRP、IL-1、MCP-1 水平。

5.3 CD31 免疫组化染色检测主动脉新生微血管密度 采用内皮细胞特异性标记物 CD31 行免疫组化染色,CD31 标记的新生血管内皮细胞阳性染色呈棕黄色或棕褐色,采用 Carl Zeiss Imaging Systems 测量的阳性细胞的平均光密度值(mean optical density, MOD)反映新生血管密度。

5.4 Western blot 法检测主动脉 PPAR γ 及 NF- κ B 蛋白水平 取大鼠主动脉标本,提取总蛋白,样品蛋白通过 Bradford 法于分光光度计检测其浓度。每样品孔上样 40 μ g 总蛋白,进行 SDS-PAGE 分析。半干法将蛋白转至 PVDF 膜上,5%脱脂牛奶封闭 3 h,分别加入 1:500 抗 PPAR γ 和 NF- κ B 多克隆抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜,TBST 洗 5 次,加入辣根过氧化物酶标记的二抗孵育后,TBST 洗 5 次,加入化学发光液,同时检测 β -actin 作为内参照。凝胶图像处理系统分析各组目的条带与相应 β -actin 蛋白条带的光密度比值。并对各组 PPAR γ 与 NF- κ B 蛋白表达水平进行相关性分析。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,相关分析采用 *Pearson* 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组血清 TC、TG 及 LDL-C 水平比较(表 1) 与空白对照组比较,模型组 TC 水平升高($P<0.05$),TG 和 LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组比较,罗格列酮组、TYTZ 低组和 TYTZ 高组 TC 水平均降低($P<0.05$),罗格列酮组 TG 水平降低($P<0.05$),TYTZ 高组 LDL-C 水平降低($P<0.05$)。

表 1 各组血清 TC、TG 及 LDL-C 水平比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C
空白对照	10	1.45 $\pm$ 0.08	1.05 $\pm$ 0.21	0.27 $\pm$ 0.03
模型	10	1.82 $\pm$ 0.12 [*]	0.72 $\pm$ 0.23	0.30 $\pm$ 0.04
罗格列酮	10	1.11 $\pm$ 0.12 Δ	0.43 $\pm$ 0.10 Δ	0.26 $\pm$ 0.09
TYTZ 低	10	1.32 $\pm$ 0.10 Δ	0.86 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.03
TYTZ 高	10	1.26 $\pm$ 0.04 Δ	0.84 $\pm$ 0.15	0.23 $\pm$ 0.02 Δ

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

2 各组血清 CRP、IL-1 及 MCP-1 水平比较(表 2) 与空白对照组比较,模型组 CRP、IL-1 和 MCP-1 水平均升高($P<0.05$);与模型组比较,罗格列酮组和 TYTZ 高组 CRP、IL-1 和 MCP-1 水平均降低($P<0.05$),TYTZ 低组 MCP-1 水平降低($P<0.05$)。

表 2 各组血清 CRP、IL-1 及 MCP-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CRP (ng/mL)	IL-1 (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)
空白对照	10	3 128.74 $\pm$ 124.95	206.12 $\pm$ 24.64	1 314.55 $\pm$ 63.72
模型	10	3 573.77 $\pm$ 194.49 [*]	238.70 $\pm$ 11.56 [*]	1 500.60 $\pm$ 66.70 [*]
罗格列酮	10	3 276.55 $\pm$ 194.49 Δ	223.98 $\pm$ 9.37 Δ	1 405.57 $\pm$ 74.88 Δ
TYTZ 低	10	3 342.15 $\pm$ 406.68	225.79 $\pm$ 14.26	1 408.71 $\pm$ 147.44 Δ
TYTZ 高	10	3 308.37 $\pm$ 406.40 Δ	221.07 $\pm$ 16.00 Δ	1 403.61 $\pm$ 85.53 Δ

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

3 各组大鼠主动脉新生血管密度比较(表 3, 图 1) 与空白对照组比较,模型组的 CD31 表达增多($P<0.05$);与模型组比较,罗格列酮组、TYTZ 高、低组 CD31 表达均减少($P<0.05$),其中以 TYTZ 高组趋势最明显。

4 各组主动脉 PPAR γ 、NF- κ B 蛋白水平变化和

表 3 各组大鼠主动脉新生血管密度的比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	n	CD31 MOD
空白对照	10	0.08 ± 0.02
模型	10	0.27 ± 0.02 *
罗格列酮	10	0.24 ± 0.02 Δ
TYTZ 低	10	0.25 ± 0.01 Δ
TYTZ 高	10	0.24 ± 0.01 Δ

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

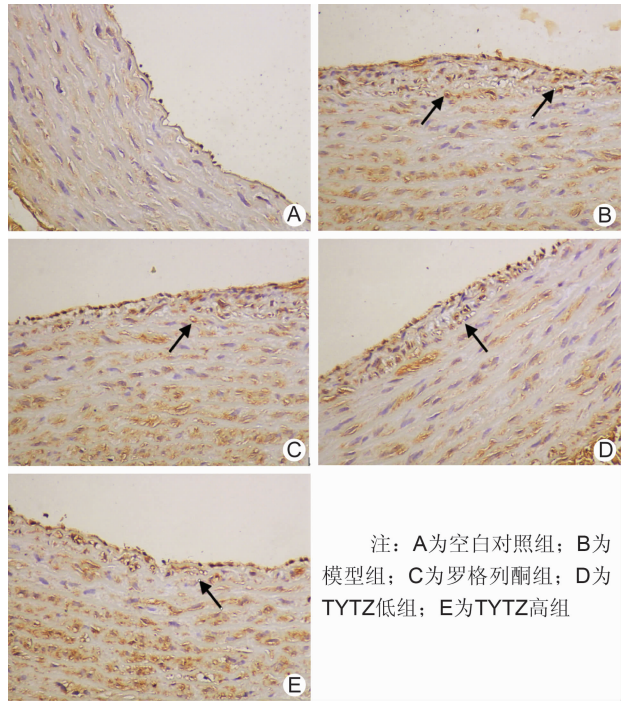


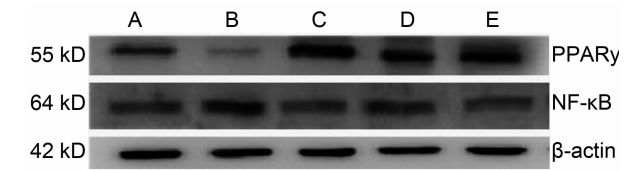
图 1 各组主动脉新生微血管密度变化 (CD31 免疫组化染色, ×400)

相关性分析(表 4,图 2) 与空白对照组比较,模型组的 PPAR γ 蛋白表达水平降低($P < 0.05$),NF- κ B 蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与模型组比较,罗格列酮组、TYTZ 高、低组 PPAR γ 蛋白表达水平均升高($P < 0.05$),NF- κ B 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$)。

大鼠主动脉 PPAR γ 与 NF- κ B 蛋白表达水平呈负相关性($r = -0.635$, $P < 0.05$)。

表 4 各组主动脉 PPAR γ 、NF- κ B 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	PPAR γ	NF- κ B
空白对照	10	0.94 ± 0.16	0.88 ± 0.10
模型	10	0.49 ± 0.17 *	1.17 ± 0.17 *
罗格列酮	10	0.98 ± 0.25 Δ	0.92 ± 0.10 Δ
TYTZ 低	10	0.99 ± 0.12 Δ	1.00 ± 0.14 Δ
TYTZ 高	10	1.15 ± 0.21 Δ	0.86 ± 0.05 Δ

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



注:A 为空白对照组;B 为模型组;C 为罗格列酮组;D 为 TYTZ 低组;E 为 TYTZ 高组

图 2 各组主动脉 PPAR γ 、NF- κ B 蛋白表达电泳图

讨 论

近来研究发现,斑块内新生血管与 AS 斑块的稳定性密切相关^[1]。在生理状态下,动脉壁上的滋养血管网只存在于外膜与中膜外层,但在 AS 起始阶段,血管内皮受损,炎症细胞被激活,诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、MCP-1 等促血管生成因子大量表达,刺激内皮细胞活化、迁移、增殖,滋养血管新生,并延伸至 AS 斑块内,由于斑块内新生血管发育多不成熟,形态不规则,无完整基底膜,通透性大,易破裂出血,红细胞、炎症细胞及活性物质进入斑块,使其容易破裂,导致心血管事件发生^[8]。因此,斑块内血管新生是 AS 不稳定斑块形成的关键,抑制斑块内血管新生有望成为防治 AS 的一个新策略^[9]。

中医学无 AS 和不稳定斑块之病名,但据其病理病机可归属“痰浊”、“瘀血”等范畴^[10]。现代研究亦已证实痰瘀互结与冠心病的高脂血症和血液流变学改变相关,高脂血症是痰浊的病理基础,可引起血液黏度增高,流动性降低,出现瘀血,这种病理状态持续发展终致痰瘀互结,血管内皮受损,AS 形成,AS 斑块即为痰浊瘀血相凝之结块,痰瘀同治已成为临床上防治 AS 的主要治法^[11]。但目前痰瘀同治抗 AS 的研究多局限于调脂,改善斑块厚度、面积和某些炎症指标的观察上,鲜见关于痰瘀同治抑制 AS 斑块内血管新生及其中的具体信号机制的研究。

本实验所用的痰瘀同治方是在经典古方“瓜蒌薤白半夏汤”和“血府逐瘀汤”基础上,结合长期临床实践经验加减而成,用于胸痹辨证为痰瘀互结证的冠心病患者已取得满意疗效^[12]。其方剂组成:全栝蒌、薤白、石菖蒲、郁金、丹参、水蛭、茯苓、陈皮,方中全栝蒌、薤白、石菖蒲祛痰散结,郁金、丹参、水蛭活血止痛,茯苓、陈皮健脾化湿,合而用之具有“除湿祛痰、活血化瘀”的功效。本实验结果表明,痰瘀同治方能够降低 TC、LDL-C 水平,抑制 CRP、IL-1 和 MCP-1 升高,具有降脂和抗炎的作用。

前期工作证实痰瘀同治方能够稳定及消退大鼠

AS 斑块,且发现这一作用与激活 PPAR γ 有关^[3]。这提示 PPAR γ 途径可能是痰瘀同治抗 AS 的关键作用靶点,但其中具体的调控机制还需进一步研究。本实验采用内皮细胞特异性标记物 CD31 行免疫组化染色来反映新生血管的数量。结果发现,模型组的新生血管表达最丰富,与模型组比较,各药物干预组的新生血管密度均显著下降,其中以痰瘀同治高剂量组趋势最明显,因此,可以判定痰瘀同治方具有抑制斑块内血管新生的作用。本实验分析了 PPAR γ /NF- κ B 通路中的 PPAR γ 和 NF- κ B 蛋白在大鼠主动脉斑块中的表达水平。结果发现,较之空白对照组,模型组的 PPAR γ 蛋白表达水平明显降低,NF- κ B 表达则明显升高,提示这两者表达的异常可能是加速 AS 斑块内血管新生的原因,PPAR γ /NF- κ B 通路的激活可能参与到了这一病理过程。相比模型组,痰瘀同治高剂量组大鼠主动脉内 PPAR γ 表达升高,NF- κ B 则明显降低,说明痰瘀同治可升高大鼠主动脉斑块内 PPAR γ 蛋白表达,同时降低 NF- κ B 的表达,相关性分析显示 PPAR γ 和 NF- κ B 蛋白表达呈负相关,这与 PPAR γ /NF- κ B 通路的激活效应相一致,提示痰瘀同治方可能通过调控 PPAR γ /NF- κ B 通路抑制 AS 斑块内的血管新生,最终达到稳定和消退 AS 斑块的作用。上述发现为痰瘀同治方防治 AS 提供了更多的理论和实验依据,也为 AS 的防治研究提供了新的思路。

参 考 文 献

- [1] Staub D, Schinkel AF, Coll B, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(7): 761-771.
- [2] Sadat U, Jaffer FA, van Zandvoort MA, et al. Inflammation and neovascularization intertwined in atherosclerosis: imaging of structural and molecular imaging targets[J]. Circulation, 2014, 130(9): 786-794.
- [3] 刘艳,王坤根,叶武,等. 痰瘀共治对大鼠动脉粥样硬化斑块的影响及其可能机制[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1466-1469.
- [4] Rius C, Abu-Taha M, Hermenegildo C, et al. Trans-but not cis-resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NF- κ B activation and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma up-regulation[J]. J Immunol, 2010, 185(6): 3718-3727.
- [5] Biscetti F, Straface G, Pitocco D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and angiogenesis[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(11): 751-759.
- [6] 陈洁,缪静,周鑫斌,等. 大鼠动脉粥样硬化痰瘀互结病证结合模型的建立及方药干预研究[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9): 22-27.
- [7] Xu X, Mao W, Chai Y, et al. Angiogenesis inhibitor, endostar, prevents vasa vasorum neovascularization in a Swine atherosclerosis model[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(10): 1100-1112.
- [8] Gössel M, Versari D, Hildebrandt HA, et al. Segmental heterogeneity of vasa vasorum neovascularization in human coronary atherosclerosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(1): 32-40.
- [9] Finn AV, Jain RK. Coronary plaque neovascularization and hemorrhage: a potential target for plaque stabilization? [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(1): 41-44.
- [10] 朱红俊,陆曙. 动脉粥样硬化痰瘀化浊论[J]. 中国中医急诊, 2009, 18(1): 70-71.
- [11] 张蕾,张琪,游云,等. 基于代谢组学技术探讨高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀证候的演变规律[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 823-833.
- [12] 戴金,江丹娜,毛威,等. 痰瘀同治颗粒对冠心病痰瘀互结证中医证候和 PPAR γ 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1112-1114.

(收稿:2015-05-04 修回:2016-07-28)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶