·基础研究·

天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证 ApoE$^{(-/-)}$ 小鼠血清炎性细胞因子及 NF-κB p65 信号通路的影响

孙龙飞[1,2] 古丽加玛力·尼亚孜[1] 马文慧[2] 郭龙龙[2] 安冬青[2,3]

摘要 **目的** 观察天香丹对动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)秽浊痰阻证载脂蛋白 E 基因敲除[apolipoprotein E gene knock-out,ApoE$^{(-/-)}$]小鼠血清中炎性细胞因子白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)以及主动脉组织中核因子-κB p65(NF-κB p65)信号通路的影响,探讨天香丹防治 AS 的可能机制。**方法** 48 只 8 周龄 ApoE$^{(-/-)}$小鼠分为正常对照组(12 只,给予普通饲料室温饲养),高脂饲料复合气候箱干预组(36 只)。喂养 12 周后,成功复制 ApoE$^{(-/-)}$小鼠 AS 秽浊痰阻证模型后,分为 3 组:模型组、天香丹组、阿托伐他汀组。12 周后处死各组小鼠,采用酶联免疫双抗夹心(ELISA)法检测血清中 IL-1β 和 TNF-α 含量;蛋白免疫印迹(Western blot)法检测主动脉组织中 NF-κB p65 蛋白表达水平。**结果** 模型组 IL-1β、TNF-α 浓度高于正常对照组($P<0.01$),天香丹组、阿托伐他汀组 IL-1β、TNF-α 浓度低于模型组($P<0.01$);天香丹组与阿托伐他汀组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);此外,模型组主动脉组织中 NF-κB p65 蛋白磷酸化水平高于正常对照组($P<0.01$),天香丹组、阿托伐他汀组 NF-κB p65 蛋白磷酸化水平均低于模型组($P<0.01$);天香丹组与阿托伐他汀组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 天香丹能够防治 AS,其机制可能与抑制 NF-κB p65 信号通路的活性,下调炎性细胞因子 IL-1β、TNF-α 表达水平,进而抑制炎症反应有关。

关键词 天香丹; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 核因子-κB

Effect of Tianxiangdan on Inflammatory Factor and NF-κB p65 Signal Pathway of Atherosclerosis ApoE$^{(-/-)}$ Mice with Phlegm Turbidity Obstruction Syndrome

SUN Long-fei[1,2], Gu-LiJiamali NIYAZI[1], MA Wen-hui[2], GUO Long-long[2], and AN Dong-qing[2,3] *1 CCU, Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi (830000); 2 Department of Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumuqi (830011); 3 Xinjiang Key Laboratory of Famous Prescription and Science of Formulas, Urumqi (830011)*

ABSTRACT Objective To observe the effect of Tianxiangdan (TXD) on expressions of IL-1β, tumor necrosis factor-α (TNF-α), and nuclear factor-κB (NF-κB) p65 in apolipoprotein E gene knock-out [ApoE$^{(-/-)}$] atherosclerosis (AS) mice with phlegm turbidity obstruction syndrome (PTOS), and to explore the possible mechanism of TXD for prevention and treatment of AS. Methods A total of 48 ApoE$^{(-/-)}$ mice (8 weeks old) were divided into the normal control group (A, $n=12$) and the intervention group (B, $n=36$). Mice in the normal control group were fed with common diet at room temperature, while those in Group B were intervened in artificial complex climate box. After 12 weeks feeding, AS model with PTOS were successfully duplicated in mice. Then they were divided into three groups, the model group, the TXD group, and the Atorvastatin group. Mice in each group were scarified 12 weeks later. Serum levels of IL-1β and TNF-α in each group were detected. Furthermore, the expression level of NF-κB p65 in aortic tissue was detected by Western blot. Results Levels of serum IL-1β and TNF-α in the mod-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81160428, No. 81360571)

作者单位:1. 新疆医科大学附属中医医院 CCU(乌鲁木齐 830000);2. 新疆医科大学中医学院中医系(乌鲁木齐 830011);3. 新疆名医名方与特色方剂学重点实验室(乌鲁木齐 830011)

通讯作者:安冬青,Tel:13609920771,E-mail:andongqing@sina.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20170901.260

el group were significantly higher than those in the normal control group ($P<0.01$). Compared with the model group, serum levels of IL-1β and TNF-α were reduced obviously in the TXD group and the Atorvastatin group ($P<0.01$). No statistical difference in serum levels of IL-1β and TNF-α existed between the TXD group and the Atorvastatin group ($P>0.05$). Furthermore, phosphorylation level of NF-κB p65 protein in aortic tissue was higher in the model group than in the normal control group ($P<0.01$). The phosphorylation level of NF-κB p65 protein was lower in the Atorvastatin group and the TXD group than in the model group ($P<0.01$). No statistical difference in the phosphorylation level of NF-κB p65 protein existed between the TXD group and the Atorvastatin group ($P>0.05$). Conclusion　The mechanism of TXD in the prevention and treatment of AS might be associated with suppressing the activation of NF-κB p65 signaling pathways, and down-regulating expression levels of inflammatory cytokines IL-1β and TNF-α, thus further inhibiting inflammatory reactions.

KEYWORDS　Tianxiangdan; atherosclerosis; inflammatory factor; nuclear factor-κB

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病的病理基础,已成为心血管疾病患者死亡的重要原因[1],2016 中国心血管病报告显示,中国心血管病患病率不断上升,目前,我国心血管疾病病死率仍居各种疾病死亡原因的首位[2]。因此,有效防治 AS 对预防心血管疾病的发生具有重要的意义。关于 AS 的发病机制,先后出现脂质浸润学说、内皮损伤学说、炎症反应学说及氧化应激学说等[3,4]。在 AS 发生发展过程中,从脂质条纹到纤维斑块和粥样斑块,乃至不稳定斑块的形成和破裂,都有各种炎性细胞和大量的炎症介质参与[5]。Ross R[6]曾在 1999 年就提出了“AS 是一种慢性炎症性疾病”的概念”。核因子-κB(unclear factor kappaB, NF-κB)信号通路可以通过调控炎性因子介导的炎症反应参与 AS 的形成过程。因此,通过调节炎性信号通路来控制炎症反应以有效延缓斑块形成或稳定斑块防止破裂,这可能成为防治 AS 的新途径。

天香丹是由著名中西医结合心血管专家安冬青教授在继承前人研究的基础上,并结合新疆特殊的地域气候特点及当地居民的饮食生活习惯研制而成。前期大量研究表明,天香丹具有调节脂质代谢[7];保护血管内皮功能,促进血管新生[8];改善大鼠的心肌缺血状态,保护心肌细胞[9];减轻氧自由基损害,改善缺血再灌注损伤[10];调控基质金属蛋白酶 - 9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制剂 - 1(TIMP-1)的表达,稳定易损斑块[11]等作用,目前天香丹防治 AS 的作用与炎性因子及相关信号通路之间的关系研究较少。本实验旨在成功复制 ApoE$^{(-/-)}$小鼠 AS 秽浊痰阻证模型的基础上,研究天香丹对炎性因子及炎性信号通路的影响,探讨天香丹抗 AS 的可能机制。

材料与方法

1　动物　48 只 ApoE$^{(-/-)}$小鼠(品系 C57BL/6J,由北京大学医学实验动物中心从美国 Jackson 实验室引进并培育,清洁级动物室饲养),均为雄性,8 周龄,体重(18 ±2)g,许可证号:SCXK(京)2011 - 0012,饲养于新疆医科大学第一附属医院医学动物实验中心(已通过《AAALAC International》,《实验动物许可证管理办法》和《美国实验动物质量管理办法》认证),本实验通过新疆医科大学第一附属医院动物伦理委员会批准。

2　药物　天香丹由红景天、丹参、唇香草、降香等组成,新疆医科大学附属中医院制剂室制备(每袋 9 g,含生药量 3.125 g,批号:新药制字 ZO4000820);阿托伐他汀钙片(每片 10 mg,辉瑞制药有限公司,生产批号:03171),胆固醇(美国 AMRESCO 公司),猪胆盐(上海蓝季科技发展有限公司生产),丙硫氧嘧啶片(每片 50 mg,德国 RIEMSER Arzneimittel AG 公司)。

3　主要试剂与仪器　小鼠 IL-1β、TNF-α ELISA 试剂盒(eBioscience USA);RIPA Buffer、磷酸酶抑制剂,蛋白酶抑制剂、BCA 蛋白定量分析试剂盒(Thermo,USA);phospho-NF-κB p65、NF-κB p65、GAPDH (CST, USA);鼠抗兔单克隆抗体,兔抗鼠二抗 (Invitrogen,USA)。BIC-400 人工气候箱(上海博讯实业有限公司),低温高速离心机(Eppendrof,德国),多功能酶标仪(Type1500 Thermo,美国),电泳仪 Power PAC300(Bio-Rad,USA),蛋白转膜仪(北京六一仪器厂);凝胶成像仪、蛋白条带图像扫描分析软件 Quantity One v4.62(Bio-Rad USA)。

4　模型建立　将 48 只 8 周龄 ApoE$^{(-/-)}$小鼠分为正常对照组(12 只,给予普通饲料室温饲养,室温 20 ~ 24 ℃、相对湿度 40% ~ 70%),余下 36 只 ApoE$^{(-/-)}$小鼠给予高脂饲料并放在人工气候箱中饲

养[高脂饲料饲养和人工气候箱干预以模拟新疆特殊的饮食习惯及气候特征,将 ApoE$^{(-/-)}$小鼠每天上午 10:00 定时放入人工气候箱,晚上 21:00 取出放回室温环境,人工气候箱系统温度设定为(6±2)℃,相对湿度控制在 25.0% ~ 32.8%,光暗周期为 12 h/d][12],建立动脉粥样硬化秽浊痰阻证模型,喂养 12 周后,随机从正常对照组抽取 2 只、造模组抽取 6 只 ApoE$^{(-/-)}$小鼠,处死,取主动脉根部,HE 染色光镜下观察,见大量泡沫细胞、胆固醇结晶及粥样斑块形成,管腔明显狭窄,ApoE$^{(-/-)}$小鼠活动明显减弱,行动迟缓,喜静嗜睡,皮毛无光泽,进食水较少,体重增长不明显,大便黏腻,证实动脉粥样硬化秽浊痰阻证模型已制备成功[13]。将剩余 30 只 ApoE$^{(-/-)}$小鼠随机分为模型组、天香丹组[2.7 g/(kg·d)]、阿托伐他汀组[6.1 mg/(kg·d)],每组 10 只。

5 给药方法 小鼠实验用药量[g/(kg·d)] = 9.1×成人临床用药量[g/(kg·d)][14],将临床用药量换算为动物实验用药量并将药物溶于蒸馏水,灌胃给药,每日 1 次,每周按体重调整给药量。正常对照组和模型组均给予蒸馏水灌胃 0.2 mL/d,各组小鼠均自由饮水饮食,不限制活动。正常对照组继续置于室温(20 ~24 ℃、相对湿度 40% ~70%)给予普通饲料喂养;模型组、天香丹组和阿托伐他汀组继续人工气候箱干预及给予高脂饮食;各组 ApoE$^{(-/-)}$小鼠于灌胃第 12 周末禁食不禁水 12 h 后,依次进行以下操作:(1)将小鼠麻醉(注射用地西泮 + 氯胺酮 + 阿托品)后摘眼球取血,将血液置于 EP 管中,3 000×g,4 ℃,离心 10 min,分离血清,-80 ℃保存用于血清学指标检测,避免反复冻融。(2)脱臼处死小鼠,打开胸腹腔,取主动脉根部至髂肾动脉分支处动脉组织,生理盐水冲洗,迅速放入 EP 管,标记后投入液氮中速冻后转移至 -80 ℃超低温冰箱保存备 Western blot 检测用。高脂饲料配方:基础饲料 72.5%;猪油 10%;蔗糖 10%;猪胆盐 0.2%;胆固醇 2%;丙硫氧嘧啶 0.12%;蛋黄 5%;21 金维他 0.1%。

6 检测指标与方法

6.1 IL-1β、TNF-α 的表达水平 检测之前将血清样品从 -80 ℃超低温冰箱中取出,置于 4 ℃低温冰箱中,待样品溶化后,用 ELISA 试剂盒检测血清中炎性因子 IL-1β 和 TNF-α 的水平,实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。用酶标仪在 450 nm 波长处测定各孔吸光度值,以浓度值为横坐标,各标准吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,通过标准曲线计算样品中 IL-1β 和 TNF-α 的浓度。

6.2 NF-κB 蛋白表达(NF-κB p65、phospho-NF-κB p65) 用含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取主动脉组织蛋白,BCA 蛋白定量分析试剂盒检测蛋白浓度,取 20 μg 蛋白,12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离 80 V,PVDF 膜电转移,5% w/v BSA 的 TBST 缓冲液室温封闭 1 h,封闭结束后用 TBST 洗膜 3 次,加入鼠抗兔一抗(GAPDH、NF-κB p65、phospho-NF-κB p65 1:1 000)4 ℃孵育摇床上过夜。TBST 洗膜 3 次后,加兔抗鼠二抗 37 ℃孵育 1 h,TBST 洗膜后,BCIP/NBT Chromogenic Substrate 避光显色,用 Quantity One v4.62 软件对条带浓度进行扫描和分析。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较用 *LSD* 法;$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠血清中 IL-1β 和 TNF-α 表达水平比较(表 1) 与正常对照组比较,模型组 IL-1β、TNF-α 浓度升高($P < 0.01$);天香丹组、阿托伐他汀组 IL-1β、TNF-α 浓度均低于模型组($P < 0.01$);与阿托伐他汀组比较,天香丹组 IL-1β、TNF-α 浓度略高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组 ApoE$^{(-/-)}$小鼠血清中 IL-1β 和 TNF-α 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

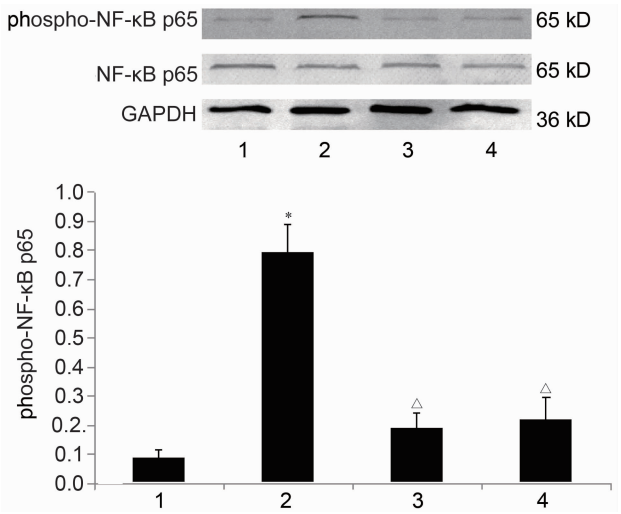
组别	n	IL-1β	TNF-α
正常对照	8	12.33±2.09	8.26±5.04
模型	8	35.39±1.56*	61.74±8.06*
天香丹	8	25.16±1.17△	26.30±5.08△
阿托伐他汀	8	24.60±1.29△	24.24±6.74△

注:与正常对照组比较,*$P < 0.01$;与模型组比较,△$P < 0.01$

2 各组小鼠主动脉组织中 NF-κB 蛋白表达比较(图 1) 模型组主动脉组织中 phospho-NF-κB p65 蛋白水平高于正常对照组($P < 0.01$),天香丹组、阿托伐他汀组 phospho-NF-κB p65 蛋白水平低于模型组($P < 0.01$)。与阿托伐他汀组比较,天香丹组 phospho-NF-κBp65 蛋白水平略低,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

新疆地区动脉粥样硬化性疾病的发病率较中国其他省区偏高,这主要与新疆特殊的气候环境以及当地居民生活饮食习惯密切相关,课题组在继承并发展前



注:1 为正常对照组;2 为模型组;3 为天香丹组;4 为阿托伐他汀组;与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,$^{\Delta}P < 0.01$

图 1　各组 ApoE$^{(-/-)}$小鼠主动脉组织内 phospho-NF-κB p65 蛋白表达比较

人学术思想的基础上,针对新疆特殊气候环境和居民饮食生活特点,提出了秽浊痰阻证是新疆地区 AS 的主要证型[15],并成功研制出临床上治疗 AS 秽浊痰阻证用之有效的一系列方剂,天香丹是其中具有代表性的方剂之一,具有益气补虚、和血通络、化痰散结之功效,在临床防治 AS 性疾病方面具有良好疗效[16]。课题组通过利用人工气候箱来模拟新疆地区特殊的气候环境,并给予高脂饲料饲养 ApoE$^{(-/-)}$小鼠,成功建立了动脉粥样硬化秽浊痰阻证动物模型[13],为进一步实验研究天香丹抗 AS 的机制奠定了基础。

目前普遍认为炎症反应参与 AS 的发生发展,NF-κB 信号通路通过调控炎性因子介导的炎症反应参与 AS 的形成发展过程。NF-κB 是 1986 年 Sen R 等[17]从 B 淋巴细胞中发现的,是由 Rel 家族蛋白(主要是 p50 和 p65 两个亚基)构成的同源或异源性二聚体转录因子,能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的启动子或增强子 κB 序列(GGGACTTTCC)特异性结合。NF-κB 在生理状态下位于细胞质中,其 p65 亚基与 κB 抑制蛋白(IκB)单体结合,覆盖 p50 蛋白的核定位符号,NF-κB 形成的复合体处于失活状态,故不能进核内发挥调节作用。当机体受到外界刺激因素的作用,IκB 发生磷酸化,并从 NF-κB 二聚体上解离,暴露 p50 蛋白的核定位符号,NF-κB 激活并移位进入细胞核,与 DNA 链上特异性部位结合,启动基因转录及蛋白表达,在调控机体的免疫应答、炎症反应及细胞生长等方面发挥重要作用[18]。已有研究发现,在动脉粥样硬化部位及斑块中可发现处于激活状态的 NF-κB,而正常的血管很少或无 NF-κB 的表达,NF-κB 被激活后参与调控与 AS 密切相关因子的基因的激活与转录,促进 AS 的发生、发展,证明 NF-κB 信号通路的激活与 AS 疾病的发生、发展密切相关[19,20]。在本实验中也发现模型组主动脉组织中有激活状态的 NF-κB 表达。另外在 AS 的病理形成过程中,NF-κB 可以调节一系列基因的表达,如细胞因子(TNF-α、IL-1 等)、单核细胞趋化蛋白和黏附分子等,并参与炎症反应,导致硬化斑块的形成,还可以使斑块不稳定破裂[21]。有研究表明,炎性细胞因子 IL-1、TNF-α 受 NF-κB 的调控,其基因的启动子和增强子中存在一个或多个 κB 序列,当 NF-κB 激活后,与 κB 结合位点结合,使 IL-1、TNF-α 基因活化,增强 IL-1、TNF-α 基因转录,使 IL-1、TNF-α 产生和释放增多,IL-1、TNF-α 在炎症免疫反应中起着重要的作用,同时 IL-1、TNF-α 又是 NF-κB 通路的激活剂,又可以反馈作用于 NF-κB 使其进一步活化,激活后的 NF-κB 与 TNF-α、IL-1 等基因启动子上的 κB 结合位点结合,增强 TNF-α、IL-1 等基因转录和表达,放大炎症反应[22,23]。本研究在实验过程中发现模型组炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β 表达水平明显升高,提示炎症反应存在。

本实验提示炎症反应参与 AS 的形成、发展过程中,并且 NF-κB 信号通路被激活。通过天香丹干预治疗发现炎性细胞因子 IL-1β、TNF-α 表达水平降低,以及 NF-κB p65 磷酸化水平被明显抑制,基于本实验以及前期的大量临床与基础研究[7,8,11,24,25],笔者认为天香丹具有抗 AS 的作用,其机制可能是通过抑制 NF-κB 信号通路的磷酸化水平,下调炎性细胞因子 IL-1β、TNF-α 的表达,抑制炎症反应,从而起到抗 AS 的作用。目前有关学者从 p38MAPK、JNK、ERK1/2 以及 NF-κB 多个不同角度进行研究中医药干预炎性信号通路抗 AS 的机制,也有多数学者仅从其中一个角度进行研究,大多数研究结果显示中医药能够通过干预 p38MAPK、NF-κB p65 磷酸化水平来抑制炎症反应,发挥抗 AS 作用[26-28]。因信号通路之间网络交叉,复杂多变,本实验仅研究了天香丹对 NF-κB 信号通路的影响,对于天香丹是否通过干预其他相关信号通路来发挥抗 AS 的作用,课题组在后续的研究中将继续进行深入研究。

参 考 文 献

[1] Lehrke M, Lebherz C. AAV-mediated gene therapy for atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep,

2014, 16(9): 434.
[2] 中国心血管病报告编写组.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521 -530.
[3] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: A classic inflammatory disease [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24 (4): 817 -825.
[4] Charakida M, Neil F, Masi S, et al. Inflammatory disorders and atherosclerosis: New therapeutic approaches[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(37): 4111 -4120.
[5] Chu LM, Lassaletta AD, Robich MP, et al. Resveratrol in the prevention and treatment of coronary artery disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 11(13): 439 -446.
[6] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. Am Heart J, 1999, 138(5Pt2): S419 -S420.
[7] 殷建明, 安冬青, 张晓天, 等. 天香丹治疗脂质代谢紊乱的临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6 (11): 38 -39.
[8] 安冬青, 胡金霞, 赵明芬, 等. 天香丹对冠心病病人血管内皮生长因子及相关因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(8): 662 -664.
[9] 安冬青, 周铭心, 张晓天. 天香丹对心肌缺血大鼠血栓形成及心肌细胞结构的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(5): 434 -437.
[10] 殷建明, 朱江丽, 安冬青, 等. 天香丹颗粒对冠心病心绞痛患者血清中 T-SOD、GSH-Px、MDA、LD 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(7): 13 -15.
[11] 孙龙飞, 安冬青, 马文慧, 等. 天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证 ApoE$^{(-/-)}$小鼠 MMP-9 和 TIMP-1 的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1505 -1508, 1512.
[12] 高振, 阿地力江·阿布力米提, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 关于西北寒燥证证候动物模型建立的思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(1): 6 -7.
[13] 古丽加玛力·尼亚孜, 安冬青, 李梅, 等. 动脉粥样硬化秽浊痰阻证动物模型的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 265 -269.
[14] 徐叔云,卞如濂, 陈修主编. 药理学实验方法[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 809 -810.
[15] 安冬青, 赵明芬, 郑静, 等. 新疆胸痹秽浊痰阻证探源[J]. 新疆中医药, 2007, 25(2): 1 -2.
[16] 安冬青, 赵明芬, 胡金霞, 等. 天香丹治疗胸痹之通补开泄法理论探讨[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30 (5): 429 -433.
[17] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. Cell, 1986, 46(5): 705 -706.
[18] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. Annu Rev Immunol, 1998 (16): 225 -260.
[19] Morita M, Yano S, Yamaguchi T, et al. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF-kappa B activation in human aortic endothelial cells[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(1): 11 -15.
[20] 孙龙飞, 安冬青. 炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1177 -1181.
[21] Kang QF, Liu WH, Liu HX, et al. Effect of Compound Chuanxiong Capsule on inflammatory reaction and PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway in atherosclerosis[J]. Evid-Based Complem Alternat Med, 2015, 10(11): 1 -10.
[22] Zhu T, Zhang L, Ling S, et al. Scropolioside B inhibits IL-1β and cytokines expression through NF-κB and Inflammasome NLRP3 pathways[J]. Med Inflammat, 2014: 819053.
[23] Morello S, Ito K, Yamamura S, et al. IL-1beta and TNF-alpha regulation of the adenosine receptor (A2A) expression: differential requirement for NF-kappa B binding to the proximal promoter[J]. Immunology, 2006, 177(10): 7173 -7183.
[24] 张玲, 安冬青. 天香丹颗粒对不稳定性心绞痛的相关炎性因子的影响[J]. 新疆中医药, 2005, 23(3): 22 -24.
[25] 马文慧, 安冬青. 天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证 ApoE$^{-/-}$小鼠的实验研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 377 -379, 383.
[26] Xiao Y, Wang YC, Li LL, et al. Lactones from *Ligusticum chuanxiong* Hort. reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice via inhibiting over expression of NF-kB-dependent adhesion molecules [J]. Fitoterapia, 2014, 11(95): 240 -246.
[27] Liang CJ, Lee CW, Sung HC, et al. Magnolol reduced TNF-α-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via JNK/p38 and NF-κB signaling pathways[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(3): 619 -636.
[28] Bao MH, Zhang YW, Zhou HH. Paeonol suppresses oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell apoptosis via activation of LOX-1/p38MAPK/NF-κB pathway[J]. Ethnopharmacology, 2013, 146(2): 543 -551.

(收稿: 2017 -03 -16 修回: 2017 -08 -28)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志