

· 基础研究 ·

通心络对高脂血症兔血管内皮功能的保护作用及机制研究

尹玉洁^{1,2,3} 张倩^{1,2,3} 贾振华^{1,2,3} 张军芳² 王宏涛²
魏聪² 常丽萍² 孙永辉³ 李彩云³

摘要 **目的** 探讨通心络对高脂血症兔血管内皮功能的影响。**方法** 将 48 只新西兰兔随机分为对照组、模型组、通心络低、中、高剂量组和阿托伐他汀组,每组 8 只。对照组给予普通饲料,模型组及药物干预组给予高脂饮食建立高脂血症模型。造模同时分别给予各药物干预组通心络胶囊 0.15、0.3、0.6 g/kg,阿托伐他汀 2.5 mg/kg 灌胃,每日 1 次,连续 4 周。生化法检测各组血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)水平变化,ELISA 法和硝酸还原酶法检测血清内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)水平,HE 染色观察动脉形态学变化,离体血管环检测主动脉内皮舒张功能,采用蛋白免疫印记(Western blot)检测动脉 PI3K、AKT、p-AKT 蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 ET-1 水平升高($P < 0.01$),NO 水平及主动脉舒张率下降($P < 0.01$),颈动脉组织 PI3K、p-AKT 蛋白表达量下调($P < 0.01$);与模型组比较,通心络高剂量组和阿托伐他汀组血清 TC、TG、LDL-C 水平降低,通心络中剂量组血清 TG、LDL-C 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);通心络高、中剂量组和阿托伐他汀组血清 ET-1 水平下降,NO 水平及主动脉舒张率升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),颈动脉组织 PI3K、p-AKT 蛋白表达量上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 通心络能够改善高脂血症兔的血管内皮依赖性舒张功能,具体机制与其激活 PI3K/AKT 信号转导通路相关。

关键词 高脂血症;通心络;内皮依赖性舒张功能;一氧化氮;PI3K/AKT

Protective Effect and its Mechanism of Tongxinluo on Vascular Endothelial Function in Hyperlipidemic Rabbits YIN Yu-jie^{1,2,3}, ZHANG Qian^{1,2,3}, JIA Zhen-hua^{1,2,3}, ZHANG Jun-fang², WANG Hong-tao², WEI Cong², CHANG Li-ping², SUN Yong-hui³, and LI Cai-yun³ 1 Department of Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050090); 2 Yiling Pharmaceutical Research Institute of Hebei, Shijiazhuang (050035); 3 Department of Cardiology, Affiliated Yiling Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091)

ABSTRACT **Objective** To observe the influences of Tongxinluo on vascular endothelial function and its related mechanisms. **Methods** Totally 48 New Zealand rabbits were randomly divided into the control group, the model group, the low-dose Tongxinluo group, the medium-dose Tongxinluo group, the high-dose Tongxinluo group and the Atorvastatin group, 8 in each group. Rabbits in the control group were normally fed, while those in model group and drug intervention groups were fed with high-fat diet in to establish hyperlipidaemia model. While molding, rabbits in each drug intervention group were respectively offered Tongxinluo Capsules 0.15, 0.3 and 0.6 g/kg and Atorvastatin 2.5 mg/kg by gastrogavage, once a day, for consecutive four weeks. Blood lipid (TC, TG, HDL-C, LDL-C) level change were measured by biochemical method. Serum endothelin (ET-1) and nitric oxide (NO) level were detected by ELISA and nitrate reductase method. In addition, HE staining was used to observe arterial morphological and Isolated

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2012CB518606);河北省杰出青年科学基金(No. H2015106063)

作者单位:1. 河北中医学院研究生学院(石家庄 050090);2. 河北以岭医药研究院(石家庄 050035);3. 河北医科大学附属以岭医院心血管病科(石家庄 050091)

通讯作者:贾振华, Tel: 0311-66703020, E-mail: jiatcm@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180122.040

vascular ring was used to test aortic endothelial diastolic function, while protein expression levels of PI3K, AKT and p-AKT in carotid tissue were detected by Western blot. Results Compared with the control group, serum TC, TG, HDL-C, LDL-C, ET-1 level were increased ($P < 0.01$) and NO level and aortic diastole rate were decreased ($P < 0.01$) in the model group, while the relative expression levels of PI3K and p-AKT in carotid tissue were decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, serum TC, TG and LDL-C level were reduced in the high-dose Tongxinluo group and Atorvastatin group, and serum TG and LDL-C level were reduced in the medium-dose Tongxinluo group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum ET-1 level were decreased and NO level and aortic diastole rate were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) as well as the relative expression levels of PI3K and p-AKT in carotid tissue were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the high-dose Tongxinluo group, medium-dose Tongxinluo group and Atorvastatin group. Conclusion Tongxinluo could improve endothelium-dependent diastolic function through activating PI3K/AKT signal transduction pathway.

KEYWORDS hyperlipidemia; Tongxinluo; aortic endothelial diastolic function; nitric oxide; PI3K/AKT

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性病理过程,是多种心血管疾病的共同病理基础^[1],且预后不良。其诱发的急性心血管并发症如中风和心肌梗死等是全球高发病率和死亡率的最主要原因^[2]。AS的基本病变过程为动脉内膜脂质沉积,内膜纤维化,斑块形成,致血管壁变厚,管腔狭窄^[3]。血管内皮功能紊乱与AS病变密切相关^[4],主要特点是一氧化氮(nitric oxide, NO)生物活性降低,内皮依赖性血管舒张功能受损^[5]。通心络胶囊是络病学说指导下研制而成的中药复方制剂具有降脂、抗炎、抗氧化化的功效,能够减少AS晚期斑块内血管新生,预防斑块破裂^[6,7],对于心脑血管疾病具有血液、血管、组织三重保护作用^[8]。本研究通过观察通心络对高脂血症兔的血管内皮依赖性舒张功能的影响,探讨其作用的具体机制。

材料与方法

1 动物 新西兰兔 48 只,雌雄各半,体重(2.0 ± 0.3)kg,购自北京富豪实验动物养殖中心,实验动物许可证号:SCXK(京)2010-0010,单笼饲养于河北省中西医结合医药研究院新药评价中心。温度 20~25℃,相对湿度 40%~70%,12 h/12 h 明暗昼夜节律,定时通风、消毒。本实验经河北省中西医结合医药研究院伦理委员会批准,批号:N2015010。

2 主要试剂及仪器 总胆固醇(TC)试剂盒,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒,甘油三酯(TG)试剂盒(北京九强生物有限公司);血清内皮素-1(endothelin, ET-1) ELISA 试剂盒(英国 Abcam: GR124590-1);NO 试剂盒(南京建成);小鼠抗人 PI3K 单克隆抗体(英国 Abcam: ab28356);兔抗小

鼠非磷酸化 AKT 多克隆抗体(英国 Abcam: ab8805);小鼠抗人磷酸化 AKT 单克隆抗体(美国 Millipore: 05-1003);7080 全自动生化分析仪;DM6000B 型全自动生物显微镜(Leica);Spertra-Max M2 多功能酶标仪(Molecular Devices);620M 四通道血管张力测定系统(丹麦 DMT 公司);Power Lab 数据采集分析系统(澳大利亚埃德公司, Lab Chart);UVP 凝胶成像系统(美国 UVP 公司)

3 药物 通心络药粉(石家庄以岭药业股份有限公司提供,批号:S-130901);阿托伐他汀(20 mg,辉瑞制药有限公司,批号:L14578);高脂饲料(胆固醇 1%,蛋黄粉 7.5%,猪油 5%,基础饲料 86.5%)由北京富豪动物养殖中心加工配制

4 动物分组及给药 适应性喂养 2 周后采用随机数字表法分为:对照组、模型组、通心络低剂量组、通心络中剂量组、通心络高剂量组和阿托伐他汀组。对照组给予正常饲料,模型组及药物干预组给予高脂饮食喂养^[9](胆固醇 1%、猪油 5%、胆固醇 7.5%及基础饲料 86.5%)建立高脂血症模型。各治疗组于造模当天同时给予药物干预,用 0.5%羧甲基纤维素钠混悬液将药物配置成所需浓度,按以下剂量灌胃给药,通心络低剂量 0.15 g/kg、通心络中剂量 0.3 g/kg、通心络高剂量 0.6 g/kg,分别相当于临床成人用量的 2.88、5.77、11.54 倍,阿托伐他汀 2.5 mg/kg,灌胃容积为 3 mL/kg,每日 1 次,连续 4 周。

5 检测指标及方法 标本采集前禁水禁食 12 h,3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)经兔耳缘静脉注射麻醉后,腹主动脉取血,备皮消毒后,行颈部正中切开,迅速分离并取下腹主动脉,生理盐水洗净,分别置入 4%

多聚甲醛溶液及液氮。

5.1 全自动生化仪检测血脂水平 腹主动脉取血后,静置 30 min 后,以 3 500 r/min 离心 10 min,取血清分装至 EP 管,采用自动生化仪测定血清 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。

5.2 HE 染色观察颈动脉形态学变化 将固定后的颈动脉经脱水、石蜡包埋、4 μ m 切片,进行 HE 染色。常规脱水透明:70%乙醇 30 s,80%乙醇 30 s,90%乙醇 30 s,95%乙醇 30 s,无水乙醇 5 min($\times 2$ 次),二甲苯 I 5 min,二甲苯 II 10 min,中性树胶封片。光学显微镜下观察颈动脉形态学变化。

5.3 酶联免疫吸附(ELISA)法和硝酸还原酶法检测 ET-1 和 NO 水平 取血后,静置 30 min 后,以 3 500 r/min 离心 10 min,取血清分装至 EP 管,按照试剂盒说明进行操作,根据标准曲线推算组织匀浆浓度。

5.4 离体血管环的制备与舒张功能测定 动物取血后,迅速取出腹主动脉,置于盛有 4 $^{\circ}$ C 混合气体(95% O₂ + 5% CO₂)饱和 PSS 液的培养皿中。于解剖显微镜下剔除血管周围脂肪、结缔组织,避免损伤内皮细胞,用刀片切成长约 3 mm 的血管环。向恒温 37 $^{\circ}$ C 浴槽内加入 5 mL PSS 溶液,将血管环套在浴槽内两个 L 型的金属针上,一端通过张力换能器连接 Power-Lab 系统,另一端手动调整血管静息张力为 20 mN。持续通入混合气体平衡 60 min(每 15 min 更换一次 PSS 液)。然后用 K-PSS 溶液刺激血管环收缩至最大值,PSS 液洗脱 3~4 次,直至血管环张力稳定,如此反复刺激两次。末次洗脱后向浴槽内加入终浓度为 10⁻⁶ mol/L 的 PE,待血管环张力达峰后加入终浓度为 10⁻⁶ mol/L 的 Ach。舒张功能以 Ach 的舒张幅度占 PE 预收缩幅度的百分比表示^[10]。

5.5 Western blot 法测定 PI3K、AKT、p-AKT 蛋白表达 取出冻存标本,加入细胞裂解液,充分裂解后匀浆后 4 $^{\circ}$ C 离心分离上清,测定蛋白定量;SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,待结束后,将凝胶半干转膜至

PVDF 膜上;封闭液封闭后,分别与 PI3K、AKT、p-AKT 抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;室温洗膜,与稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h,洗膜后,抗体结合区带用化学发光法检测。以 GADPH 为内参,以目的基因吸光度值/GADPH 吸光度值的比值作为所检测标本目的蛋白的相对含量,进行数据统计分析。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行检验,方差齐性两两比较采用 LSD,方差不齐用 Dunnett's T3 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组血脂水平比较(表 1) 与对照组比较,模型组血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平升高($P < 0.01$);与模型组比较,通心络高剂量组和阿托伐他汀组血清 TC、TG、LDL-C 水平降低,通心络中剂量组血清 TG、LDL-C 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组颈动脉 HE 染色情况(图 1) 对照组颈动脉内膜光滑,内皮细胞连续平整,胞核扁平,与内弹力板贴合紧密,中膜以平滑肌细胞为主,走行清晰。模型组血管内膜增生,以单核细胞为主,中膜间隙增宽,平滑肌和弹力纤维排列紊乱。通心络高、中剂量组和阿托伐他汀组颈动脉内膜增生减轻,内皮下泡沫细胞减少,中膜平滑肌走行清晰。

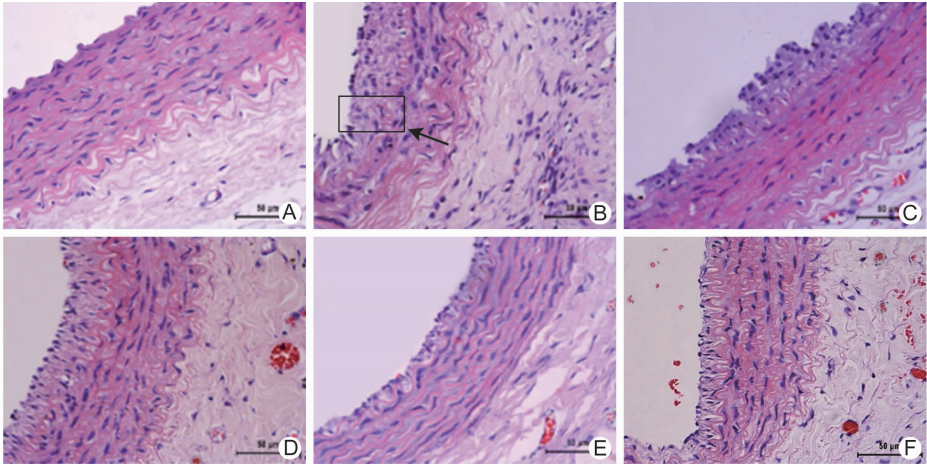
3 各组血清 ET-1、NO 水平比较(表 2) 与对照组比较,模型组血清 ET-1 水平升高,NO 水平下降($P < 0.01$);与模型组比较,通心络高、中剂量组和阿托伐他汀组血清 ET-1 水平下降,血清 NO 水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4 各组主动脉内皮依赖性舒张功能比较(表 3) 与对照组比较,模型组主动脉舒张率降低($P < 0.01$)。与模型组比较,阿托伐他汀组和通心络高、中剂量组主动脉舒张率升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 各组血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	8	2.97 $\pm$ 0.31	0.85 $\pm$ 0.19	0.78 $\pm$ 0.15	1.42 $\pm$ 0.47
模型	8	41.02 $\pm$ 5.48 *	3.11 $\pm$ 0.42 *	2.84 $\pm$ 0.57 *	26.61 $\pm$ 5.48 *
通心络低剂量	8	33.39 $\pm$ 4.86	2.45 $\pm$ 0.52	3.56 $\pm$ 0.70	19.05 $\pm$ 4.31
通心络中剂量	8	31.06 $\pm$ 7.42	2.10 $\pm$ 0.45 ^Δ	3.38 $\pm$ 0.46	15.60 $\pm$ 4.77 ^Δ
通心络高剂量	8	30.18 $\pm$ 4.27 ^Δ	1.74 $\pm$ 0.33 ^{ΔΔ}	3.15 $\pm$ 0.48	15.59 $\pm$ 4.31 ^Δ
阿托伐他汀	8	25.83 $\pm$ 6.54 ^{ΔΔ}	1.60 $\pm$ 0.27 ^{ΔΔ}	3.17 $\pm$ 0.52	13.45 $\pm$ 3.57 ^{ΔΔ}

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为通心络低剂量组;D 为通心络中剂量组;E 为通心络高剂量组;F 为阿托伐他汀组;下同;箭头所指图框为血管内膜增生

图 1 各组兔颈动脉形态学结果 (HE, ×200)

表 2 各组血清 ET-1、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1 (pg/mL)	NO (μmol/L)
对照	8	47.51 ± 5.47	17.50 ± 2.12
模型	8	64.59 ± 5.59 *	11.81 ± 1.78 *
通心络低剂量	8	61.42 ± 7.06	12.64 ± 2.14
通心络中剂量	8	56.25 ± 6.62 ^Δ	13.81 ± 1.41 ^Δ
通心络高剂量	8	55.94 ± 6.77 ^{ΔΔ}	14.58 ± 2.01 ^{ΔΔ}
阿托伐他汀	8	58.11 ± 5.35 ^Δ	14.31 ± 1.73 ^Δ

注:与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

表 3 各组主动脉依赖性舒张功能比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	主动脉舒张率
对照	8	94.57 ± 2.32
模型	8	48.25 ± 13.56 *
通心络低剂量	8	61.45 ± 17.74
通心络中剂量	8	71.74 ± 17.94 ^Δ
通心络高级量	8	74.23 ± 12.44 ^{ΔΔ}
阿托伐他汀	8	69.36 ± 16.49 ^Δ

注:与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

5 各组兔颈动脉组织 PI3K、AKT、p-AKT 蛋白表达比较(表 4,图 2、3) 与对照组比较,模型组颈动脉组织 PI3K、p-AKT 蛋白表达量下调($P < 0.01$);与模型组比较,通心络高、中剂量组与阿托伐他汀组 PI3K、p-AKT 蛋白表达量上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。各组兔颈动脉组织中 AKT 蛋白表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

AS 是一种慢性炎症性病理过程^[11],是多种心血管疾病的共同病理基础,其诱发的急性心血管并发症如

表 4 各组兔颈动脉组织 PI3K、AKT 及 p-AKT 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PI3K	AKT	p-AKT
对照	3	0.91 ± 0.08	0.81 ± 0.03	1.00 ± 0.07
模型	3	0.29 ± 0.03 *	0.81 ± 0.07	0.43 ± 0.03 *
通心络低剂量	3	0.41 ± 0.09	0.84 ± 0.09	0.53 ± 0.03
通心络中剂量	3	0.57 ± 0.06 ^Δ	0.92 ± 0.10	0.72 ± 0.05 ^Δ
通心络高级量	3	0.71 ± 0.03 ^{ΔΔ}	0.82 ± 0.09	0.88 ± 0.04 ^{ΔΔ}
阿托伐他汀	3	0.70 ± 0.08 ^{ΔΔ}	0.81 ± 0.06	0.86 ± 0.06 ^{ΔΔ}

注:与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

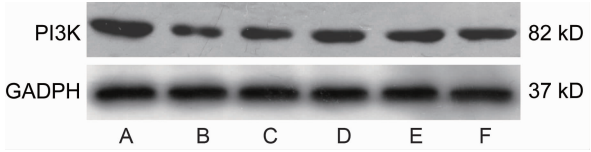


图 2 各组兔颈动脉 PI3K 蛋白表达

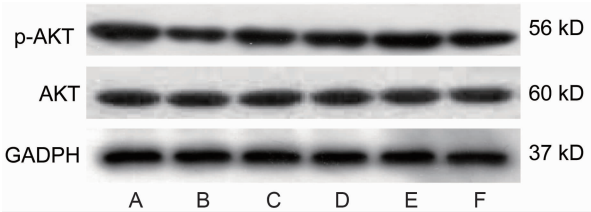


图 3 各组兔颈动脉 AKT、p-AKT 蛋白表达

中风和心肌梗死等是全球高发病率和高死亡率的最主要原因^[2]。研究表明,血管内皮功能紊乱、内皮炎症反应是 AS 病变发展的关键环节^[12,13],是指内皮细胞受多种病理因素(高血脂、氧自由基、吸烟、高血流切应力等)影响而发生内皮功能异常^[14]。其中内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,

eNOS)是舒张因子(EDRF)—NO的生成关键酶,eNOS来源的NO是内皮功能的重要调节分子^[5],能够通过多种途径发挥抗AS作用。而NO的反向调节物—ET主要由血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)分泌,VEC受损引发ET释放增多,血管收缩力增强,促进AS病变进程。NO合成障碍,生物活性降低以及其与ET-1之间平衡失调是内皮功能障碍的主要原因^[14],当ET轴及NO信号系统异常,表达失衡将导致内皮功能紊乱、血管完整结构破坏,进一步发展为炎性浸润、斑块形成等后果。内皮依赖性血管收缩舒张功能是评估血管内皮功能的有效指标^[15]。

NO合成减少的机制可能与PI3K/AKT信号通路转导异常,导致eNOS活性降低有关。PI3K是催化第二信使特征酯类衍生物生成的重要调控酶,PI3K被激活后于细胞膜上生成磷脂酰肌醇三磷酸脂(PIP3),AKT是PIP3的下游靶蛋白,参与调解细胞生长,其活化依赖于PKB-Ser473与Thr308位点的磷酸化^[16],继而激活eNOS-Ser 1177,刺激血管内皮NO生成释放而舒张血管^[17]。研究发现大鼠心肌缺血大鼠^[18]、胰岛素抵抗和2型糖尿病^[19,20]以及Wistar大鼠高同型半胱氨酸血症^[21]实验研究中,均出现PI3K/AKT信号通路转导异常,eNOS活性下降,NO合成降低,内皮依赖性舒张功能受损。以上结果在本研究中得到验证,模型组颈动脉组织PI3K/AKT信号转导通路受到抑制,血清NO水平降低,ET-1含量升高,血管内皮功能紊乱。

高脂血症是诱发AS和心脑血管疾病的独立危险因素,调节血脂异常是防治心脑血管疾病的重要干预措施。基于吴以岭院士提出的脉络—血管系统病概念,AS病变部位在脉,其发病缓慢、病程缠绵,血管内皮功能紊乱,属“久病入络”,归属于脉络病变范畴^[22]。通心络胶囊是以络病理论为指导研制而成的中药复方制剂,由人参、降香、水蛭、全蝎、蜈蚣、麝虫、蝉蜕、冰片等组成,具有益气活血、搜风通络功效。临床与基础研究证实,通心络具有降脂、抗炎、保护内皮细胞、稳定易损斑块等多重作用^[23]。他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,《美国心脏病学会杂志》主编Roberts教授把他汀类药物比喻为抗AS形成发展的“青霉素”^[24],他汀类药物具有降脂、上调内皮细胞eNOS表达、抗炎的作用,能够改善内皮功能^[25],因此采用阿托伐他汀作为阳性药物,以期进一步探讨通心络对血管内皮功能的影响。本实验以新西兰兔为对象,采用高脂饮食喂养损伤血管内皮复制高脂血症模型,研究结果显示,通心络呈剂量依

赖性的降低血清TC、TG和LDL-C的水平,具有调节血脂的作用;通心络高、中剂量组和阿托伐他汀组均能显著上调PI3K的蛋白表达,增强AKT蛋白的磷酸化,通过激活PI3K/AKT通路的表达,促进NO分泌,大幅减少ET-1的表达,改善离体动脉环的内皮依赖性舒张功能,且通心络高、中剂量的作用与阿托伐他汀比较,差异无统计学意义。研究团队前期细胞研究发现缺氧条件下,通心络通过依赖PI3K/Akt/HIF通路,上调HIF-1 α 蛋白表达水平,促进缺氧细胞的增殖活性,抑制细胞凋亡,进而改善内皮细胞的损伤^[26]。本实验从整体动物水平,进一步明确通心络胶囊具有纠正血管功能紊乱、改善离体动脉环的内皮依赖性舒张功能的作用,其机制可能与激活PI3K/Akt信号转导通路,上调NO含量,平衡NO/ET-1的表达有关,进一步反证络病理论在AS早期病变中的指导作用。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Maki KC, Davidson MH, Dicklin MR, et al. Predictors of anterior and posterior wall carotid intima-media thickness progression in men and women at moderate risk of coronary heart disease[J]. J Clin Lipidol, 2011, 5(3): 141–151.
- [2] Dariush Mozaffarian, Emelia J. Benjamin, Alan S. Go, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(4): e29–e322.
- [3] 刘燕, 张军, 蒲强红, 等. 瑞舒伐他汀减轻ApoE^{-/-}小鼠动脉硬化形成与ST6Gal-I表达相关性研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4): 525–530.
- [4] Loyer X, Potteaux S, Vion AC, et al. Inhibition of MiroRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2014, 114(3): 434–443.
- [5] Antoniadou C, Channon KM. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(8): 1195–1197.
- [6] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(6): 2004–2014.
- [7] Ma L, Ni M, Hao P, et al. Tongxinluo mitigates atherogenesis by regulating angiogenic factors and inhibiting vasa vasorum neovascularization in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Oncotarget,

- 2016, 7(13): 16194 – 16204.
- [8] Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(9): 534 – 542.
- [9] 肖维刚, 张秋艳, 郎艳松, 等. 通心络对高脂血症兔甲襞微循环血流速度的影响[J]. *微循环杂志*, 2013, 23(4): 8 – 11.
- [10] 李赫, 王东亮, 赵洪文. 罗格列酮通过激活 PPAR γ 改善肺动脉高压大鼠肺动脉内皮依赖性舒张功能[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(3): 549 – 553.
- [11] Graham A, Allen AM. Mitochondrial function and regulation of macrophage sterol metabolism and inflammatory responses [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(5): 277 – 286.
- [12] Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy [J]. *Int J Impot Res*, 2010, 22(2): 77 – 90.
- [13] Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620 – 636.
- [14] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 8(18): 272 – 276.
- [15] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1472 – 1473.
- [16] 李同达. 温阳益心活血化痰法对冠状动脉粥样硬化大鼠血管内皮保护作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [17] Lin FY, Tsao NW, Shih CM, et al. The biphasic effects of oxidized-low density lipoprotein on the vasculogenic function of endothelial progenitor cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123971.
- [18] 冷雪, 臧安缘, 李其芳. 人参皂苷 Rg1 通过 PI3K /Akt /eNOS 信号通路调控异丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠心肌的抗氧化作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11): 145 – 150.
- [19] 吴静, 雷闵湘, 柳蓝, 等. 胰岛素抵抗和 2 型糖尿病大鼠主动脉内皮依赖性舒张功能及相关活性物质的变化 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 265 – 270.
- [20] 张鹏程, 兰崑, 刘竹青, 等. 有氧运动联合抗阻力运动对糖尿病大鼠血管内皮功能的作用及其对磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶通路的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(3): 264 – 271.
- [21] Liang JQ, Wu K, Jia ZH, et al. Chinese medicine Tongxinluo modulates vascular endothelial function by inducing eNOS expression via the PI-3K/Akt/HIF-dependent signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 517 – 523.
- [22] 刘红利, 李红蓉, 尹玉洁, 等. 通心络对新西兰兔动脉粥样硬化血小板活化的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(6): 1106 – 1111.
- [23] Karalliedde LD, kappaagode CT. The challenge of traditional Chinese medicines for allopathic practitioners [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(6): H1967 – H1969.
- [24] 叶平. 他汀类药物是抗动脉粥样硬化的基石 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11(6): 479 – 480.
- [25] 王雅琼, 高平进. 他汀类药物的血管保护作用 [J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(1): 18 – 20.
- [26] 梁俊清, 徐海波, 陈小娟, 等. 通心络通过 PI-3K /Akt /HIF 信号通路改善血管内皮细胞缺氧损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(5): 846 – 851.
- (收稿: 2017 – 06 – 12 在线: 2018 – 03 – 07)
- 责任编辑: 白 霞