

· 基础研究 ·

肝豆灵片对 Wilson 病模型 TX 小鼠血管损伤因子及 ICAM-1、VCAM-1 表达的影响

江海林¹ 杨文明² 唐露露¹ 陈永华²

摘要 目的 探讨肝豆灵片(GDL)对 Wilson 病模型 TX 小鼠血管损伤因子、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血管细胞黏附分子(VCAM-1)表达的影响。**方法** 将 40 只 TX 小鼠采用随机数字表法分为模型组, GDL 高、中、低剂量组, 青霉胺组, 每组 8 只。另选取 8 只正常的 DL 小鼠作为对照组。对照组及模型组小鼠灌胃生理盐水, 肝豆灵各剂量组及青霉胺组灌胃对应剂量肝豆灵及青霉胺。各组均连续灌胃 4 周。ELISA 法检测血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血管假血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)、血管内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR), HE 染色、透射电镜观察大脑中动脉区域脑组织中内皮血管形态学变化, 免疫组织化学观察大脑中动脉区域脑组织中内皮血管 ICAM-1、VCAM-1 表达变化。**结果** 与对照组比较, 模型组 Hcy、vWF、TM、EPCR 水平升高($P < 0.01$), ICAM-1、VCAM-1 表达明显增高($P < 0.01$)。与模型组比较, 青霉胺组 Hcy、vWF、TM、EPCR 水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$), GDL 高、中剂量组 Hcy、vWF、TM、EPCR 数值降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), GDL 低剂量组 Hcy 水平下降($P < 0.01$); 同时 GDL 高、中、低剂量组和青霉胺组 ICAM-1、VCAM-1 表达减少($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与青霉胺组比较, GDL 高、中剂量组 Hcy、TM、EPCR 数值降低($P < 0.01$, $P < 0.05$), GDL 高剂量组 vWF 水平下降($P < 0.05$); 同时 GDL 高、中量组 ICAM-1、VCAM-1 表达减少($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较, 模型组小鼠存在血管损伤变化, 各用药组血管损伤较模型组轻。**结论** WD 动物模型 TX 小鼠存在血管损伤, 肝豆灵具有一定的血管保护作用, 可以减轻血管内皮损伤。

关键词 肝豆状核变性; 肝豆灵; 血管损伤; 细胞间黏附分子-1; 血管细胞黏附分子

Effect of Gandouling Pills on Vascular Injury Factor and Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in TX Mice JIANG Hai-lin¹, YANG Wen-ming², TANG Lu-lu¹, and CHEN Yong-hua² 1 Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); 2 Department of Neurology, First Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of Gandouling (GDL) Pills on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) of TX mice. **Methods** Totally 40 TX mice were randomly divided into model group, penicillamine group, high, middle and low dose GDL group. Mice of same genetic background were selected as normal group, 8 in each group. Mice in the normal group and the model group were administered with normal saline by gastrogavage, while those in the GDL group and the penicillamine group were administered with GDL and penicillamine by gastrogavage respectively. Each group received continuous gavage for 4 weeks. Serum levels of Hcy, vWF, TM, EPCR were examined by ELISA. Endothelial vascular morphology in brain tissue of middle cerebral artery was observed by HE staining and transmission electron microscope. expression levels of ICAM-1 and VCAM-1 were detected by Immunohistochemistry. **Results** Compared with the normal group, serum levels of Hcy, vWF, TM and EPCR were obviously increased in the model group. The expression levels of ICAM-1 and VCAM-1 was increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, serum levels of Hcy, vWF, TM and EPCR were reduced in the high, middle dose GDL group ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81373599)

作者单位: 1. 安徽中医药大学研究生院(合肥 230038); 2. 安徽中医药大学第一附属医院脑病科(合肥 230031)

通讯作者: 杨文明, Tel: 0551-62838522, E-mail: yangwm8810@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190809.253

Serum levels of Hcy was reduced in the low dose GDL group ($P < 0.05$). The expression levels of ICAM-1 and VCAM-1 were reduced in GDL group and penicillamine group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the penicillamine group, serum levels of Hcy, TM and EPCR were reduced in the high, middle dose GDL group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Serum levels of vWF was reduced in the high dose GDL group ($P < 0.05$). The expression levels of ICAM-1 and VCAM-1 were reduced in the high and middle dose GDL group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the normal group, vascular injury was obviously seen in the model group. After treated, vascular injury was alleviated. Conclusion GDL can protect TX mice from vascular endothelial injury.

KEYWORDS Wilson disease; Gandouling Pill; vascular injury; intercellular cell adhesion molecule-1; vascular cell adhesion molecule-1

Wilson 病 (Wilson disease, WD), 又称为肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病, 由于 ATP7B 基因发生突变, 导致机体铜转运障碍, 铜沉积在肝、脑等组织脏器中, 临床表现为肝损害, 神经系统症状等^[1,2], WD 血管内皮细胞的损伤往往被忽视。此病归属于中医学“颤证”、“臌胀”、“黄疸”等范畴, 痰、瘀是本病的核心环节, 一直贯穿本病始终。安徽中医药大学第一附属医院脑病科团队根据 WD 痰瘀互结的病因病机, 研制具有活血豁痰功效的肝豆灵片, 应用于本病的治疗, 临床取得了良好的疗效, 可以有效的改善 WD 临床症状^[3,4]。为了阐明肝豆灵改善 WD 血瘀的作用机制, 本实验采用同样具有 ATP7B 基因突变背景的 TX 小鼠作为理想动物模型, 应用肝豆灵片干预治疗, 以驱铜药青霉胺作为对照组, 观察 TX 小鼠血管损伤因子表达的变化, 进一步探讨探讨肝豆灵干预 WD 的机制。

材料与方法

1 动物 TX 小鼠种鼠来自美国 Jackson 实验室, SPF 级环境饲养, 并进行传代繁殖, 以基因检测结果选取子代雌性 TX 小鼠 40 只, 野生型即 DL 小鼠 8 只, 4 月龄, 体重 18 ~ 22 g, 本实验经过安徽中医药大学动物实验中心伦理审核 (No. 2018AH-08)。

2 药物 肝豆灵片药物主要成分: 大黄、黄连、丹参、鸡血藤、莪术、姜黄、郁金, 规格: 0.3 g/片, 药物购于安徽中医药大学第一附属医院 (批号: 20150413), 将药片研成粉末每 0.29 g 融于 10 mL 蒸馏水配成混悬液; 青霉胺药物规格: 0.125 g/片, 生产厂家: 上海医药集团有限公司信谊制药总厂 (批号: 052150703), 药物购于安徽中医药大学第一附属医院, 将药物研成粉末每 0.1 g 融于 10 mL 蒸馏水中配成混悬液。

3 主要试剂及仪器 小鼠同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 试剂盒 (批号: E-15624), 小鼠血管假血友病因子 (von Willebrand Factor, vWF) 试剂盒 (批号:

E-15241), 小鼠血栓调节蛋白 (TM) 试剂盒 (批号: E-15241), 小鼠血管内皮细胞蛋白 C 受体 (endothelial cell protein C receptor, EPCR) 试剂盒 (批号: E-15033) 均购于上海源叶生物技术有限公司, 细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1, 批号: AE062401), 血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1, 批号: AE070707) 购于北京博奥森公司, 通用型二步法检测试剂盒 (PV-6000, 批号: 1515D0408) 购于北京中杉金桥公司, JEM-1230 型透射电子显微镜 (日本电子株式会社)。

4 动物分组及给药 动物适应性喂养 2 周后, 采用随机数字表法将 TX 小鼠随机分为模型组, 肝豆灵高、中、低剂量组, 青霉胺组, 另选 8 只 DL 小鼠为对照组。GDL 中剂量组和青霉胺组给药剂量按照给药组按体重 70 kg 成人日用量的 9.01 倍进行换算, 肝豆灵高、中、低剂量组按 1.16、0.58、0.29 g/(kg·d) 灌胃 4 周; 青霉胺组按照 0.1 g/(kg·d) 进行灌胃, 持续 4 周; 模型组、对照组分别予以等容量的生理盐水进行灌胃 4 周, 过程中无小鼠死亡。

5 检测指标及方法 最后一次灌胃后禁食 24 h, 六组均予次日用 10% 水合氯醛按 0.004 mL/g 体重腹腔注射麻醉后, 腹主动脉取血约 1 mL, 肝素抗凝, 离心血浆后, 检测血管损伤标志物。并剥离脑组织分别置于 4% 多聚甲醛中和 2.5% 戊二醛 4 °C 固定, 用于组织病理学检测。

5.1 血浆学指标检测 酶联免疫吸附 ELISA 法检测血浆 Hcy、vWF、TM、EPCR 水平, 按照试剂盒说明进行操作并制定标准曲线。

5.2 病理学观察 将小鼠脑组织分离取出后, 用 4% 多聚甲醛固定 3 h, 依次经过脱水, 包埋, 切片 5 μm, 脱蜡后, 进行 HE 染色, 脱水、透明、封片, 光学显微镜下观察。将 TX 小鼠脑组织 1 mm × 1 mm × 1 mm 大小固定于 2.5% 戊二醛 6 h 后, 按透射电镜制片步骤制片。

5.3 免疫组化检测 二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱

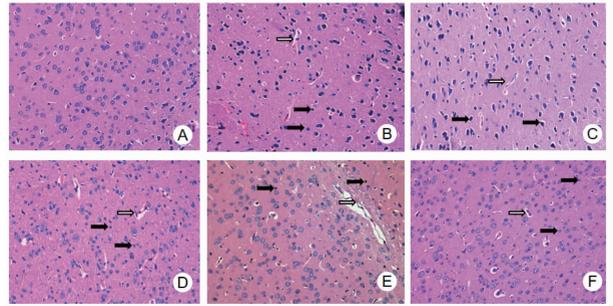
水,柠檬酸缓冲液抗原高压热修复,一抗(ICAM-1/VCAM-1),37℃,孵育1h;二抗(通用型二步法检测试剂盒),37℃,孵育30min;DAB显色,复染细胞核;酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片;观察免疫组织化学结果:ICAM-1和VCAM-1阳性反应为血管壁的棕黄色或棕褐色深染,镜下(×400)随机观察血管丰富区域不重叠的5个视野,分别计数ICAM-1、VCAM-1阳性血管平均数。

6 统计学方法 实验数据采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

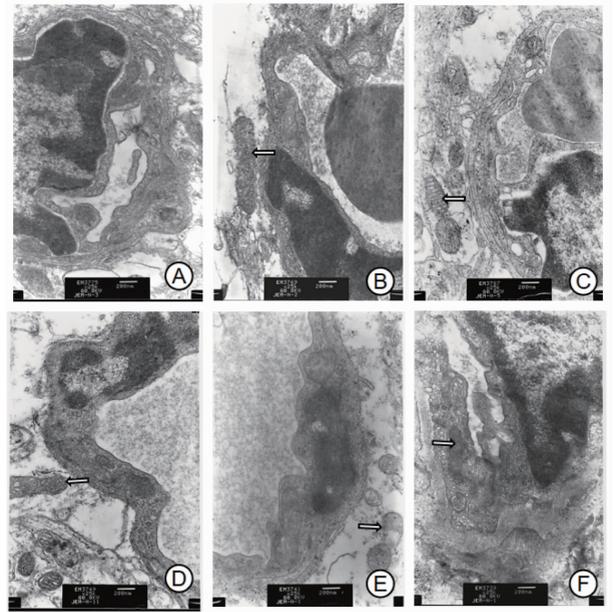
1 各组Hcy、vWF、TM、EPCR水平比较(表1)与对照组比较,模型组Hcy、vWF、TM、EPCR水平升高($P < 0.01$);与模型组比较,青霉素组Hcy、vWF、TM、EPCR水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$),GDL高、中剂量组Hcy、vWF、TM、EPCR数值降低($P < 0.05, P < 0.01$),GDL低剂量组Hcy水平下降($P < 0.01$)。与青霉素组比较,GDL高、中剂量组Hcy、TM、EPCR数值降低($P < 0.05, P < 0.01$),GDL高剂量组vWF水平下降($P < 0.05$)。

2 脑血管病理学改变(图1、2) 肉眼观测下,各组小鼠大动脉血管及脑组织无明显变化。HE染色,对照组镜下观察未见异常;模型组、GDL高、中、低剂量组、青霉素组脑血管内皮细胞不同程度水肿变性,神经元不同程度变性及坏死,损伤以模型组为著,青霉素组、GDL高、中、低剂量组相比模型组损伤轻。透射电镜观测脑组织脑血管内皮细胞,对照组未见异常;其余各组可见血管内皮细胞不同程度变性及坏死,线粒体空泡化,嵴模糊甚至消失,以模型组损伤最重,经治疗的青霉素组、GDL高、中、低剂量组改善,且以GDL高、中组改善明显。



注:A为对照组;B为模型组;C为GDL高剂量组;D为GDL中剂量组;E为GDL低剂量组;F为青霉素组;图2~4同;空心箭头所指为受损的脑血管内皮细胞;实心箭头所指为受损的神经元

图1 各组脑组织血管内皮病理结果 (HE, ×400)



注:空心箭头所指为受损的细胞器

图2 各组大脑中动脉区域血管内皮细胞超微结构 (×25 000)

3 各组ICAM-1、VCAM-1表达比较(表2,图3、4) 与对照组比较,模型组ICAM-1、VCAM-1表达明

表1 各组Hcy、vWF、TM、EPCR水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy (μmol/L)	vWF (ng/L)	TM (μg/L)	EPCR (μg/L)
对照	8	20.50 ± 2.15	814.11 ± 102.44	28.67 ± 3.13	92.34 ± 9.48
模型	8	30.60 ± 7.23*	1 067.45 ± 162.67*	36.98 ± 4.88*	113.33 ± 12.60*
GDL 高剂量	8	21.89 ± 4.23 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	851.71 ± 213.61 $\Delta\Delta\Delta$	28.76 ± 2.47 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	96.89 ± 12.09 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
GDL 中剂量	8	23.32 ± 1.86 $\Delta\Delta$	883.58 ± 103.47 Δ	29.93 ± 3.42 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	99.64 ± 11.05 $\Delta\Delta$
GDL 低剂量	8	24.94 ± 2.12 $\Delta\Delta$	938.80 ± 94.77	33.88 ± 5.13	104.10 ± 9.91
青霉素	8	27.52 ± 3.39	1 022.92 ± 140.72	36.93 ± 6.94	112.44 ± 10.75

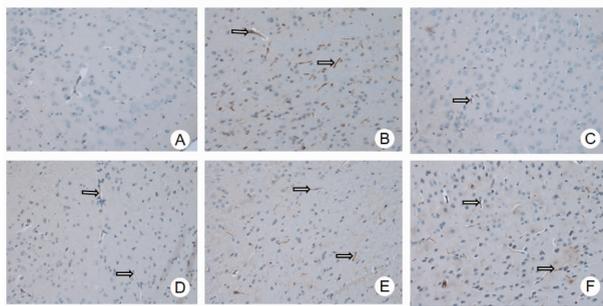
注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;与青霉素组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

显增高($P < 0.01$);与模型组比较,GDL 高、中、低剂量组和青霉胺组 ICAM-1、VCAM-1 表达减少($P < 0.05$, $P < 0.01$);与青霉胺组比较,GDL 高、中量组 ICAM-1、VCAM-1 表达减少($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 各组 ICAM-1、VCAM-1 表达比较
(阳性血管数/400 倍视野, $\bar{x} \pm s$)

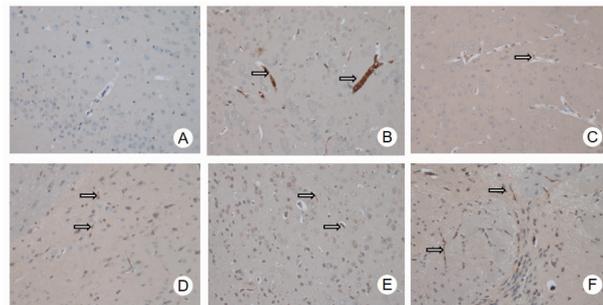
组别	n	ICAM-1	VCAM-1
对照	8	1.25 ± 1.04	0.88 ± 0.64
模型	8	21.50 ± 4.21*	19.25 ± 3.45*
GDL 高剂量	8	10.88 ± 2.75 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	10.38 ± 1.77 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
GDL 中剂量	8	12.13 ± 2.23 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	11.50 ± 1.20 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
GDL 低剂量	8	15.13 ± 2.64 $\Delta\Delta$	13.38 ± 1.41 $\Delta\Delta$
青霉胺	8	16.25 ± 3.92 Δ	14.13 ± 2.70 $\Delta\Delta$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与青霉胺组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$



注:空心箭头所指为阳性血管

图 3 各组小鼠大脑中动脉区域血管内皮细胞 ICAM-1 表达比较 (免疫组化染色, $\times 400$)



注:空心箭头所指为阳性血管

图 4 各组小鼠大脑中动脉区域血管内皮细胞 VCAM-1 表达比较 (免疫组化染色, $\times 400$)

讨 论

WD 的血管损伤报道国内外较少,临床报道主要集中于肝、脑、肾等组织的铜离子氧化应激损伤,理论上全身铜离子代谢障碍,铜离子可以沉积在任何组织器官中,血管内皮细胞也不例外。曾有研究报道 WD 患者脑组织毛细血管基底膜在电镜下可见高电子密度

物质沉积,考虑为铜离子沉积所致^[5],这项研究为 WD 血管损伤提供了病理学依据。铜离子作为具有氧化还原性的金属阳离子,还可以催化 LDL 氧化及脂质过氧化,使内皮细胞受损^[6]。同时还有研究报道,大部分未经治疗或治疗不规律的 WD 患者合并有 Hcy 增高^[7]。Hcy 作为血管损伤的危险因素之一^[8],与 WD 的关系,目前尚不完全清楚,推测是 WD 的慢性肝损伤导致 Hcy 甲基化或转硫途径代谢障碍而使血中 Hcy 异常升高^[9]。研究表明 Hcy 和铜诱导氧化应激反应,可以诱导内皮细胞凋亡,损伤血管^[10]。

中医虽无 WD 的病名,但根据 WD 的临床表现,WD 的病位主要在肝和脑髓,津液与血的正常运行维系着机体阴阳的平衡,津血同源,互相滋生补充,病理状态下,津停成痰,血停成瘀,同时由痰致瘀,由瘀致痰,痰瘀互结,阻滞气机升降,痰瘀互结是 WD 发病的主要病机^[11,12]。临证中,可以观测到 WD 患者存在皮肤紫斑,齿衄,鼻衄,肌肤甲错等瘀血证候,除凝血功能和脾亢继发的血小板减少外,还存在血管损害,血管损害继发了局部脏器血流动力学的改变,临床上已有部分报道,以脑组织血流量减少为主^[13]。根据 WD 瘀血的病因病机,提出从瘀论治 WD,创制了活血豁痰功效的肝豆灵用于治疗 WD,临床上应用可以改善中医证候,提高临床疗效^[4,14,15]。

本实验中模型组血浆 Hcy、vWF、TM、EPCR 的升高,其数值升高的程度与血管损伤呈正相关,与空白对照组相比,提示血管存在损伤,青霉胺组与模型组比较,4 项血管损伤指标均有下降,但无统计学差异,提示 4 周驱铜治疗可能过短,尚不能有效逆转 TX 小鼠血管损伤,有待进一步长疗程实验观察确定单纯驱铜是否具有减轻血管损伤的作用;肝豆灵高、中、低剂量组与模型组比较,4 项血管损伤指标不同程度下降,提示肝豆灵具有血管保护的功,减轻 TX 小鼠血管损伤。

ICAM-1、VCAM-1 表达阳性提示大脑中动脉区域血管内皮细胞受到损伤,经过青霉胺排铜治疗后,ICAM-1、VCAM-1 阳性表达的数目较模型组少,说明驱铜可以通过减轻大脑中动脉区域血管内皮细胞铜离子的沉积的损伤,与血浆检测结果比较,可能与脑血管内皮细胞铜沉积较多,驱铜治疗有效的减轻内皮细胞损伤,故 ICAM-1、VCAM-1 表达减少;经过肝豆灵不同剂量干预后,ICAM-1、VCAM-1 较模型组表达减少均有统计学差异,提示肝豆灵可以降低脑血管内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达。结合血浆血管损伤因子指标,肝豆灵血管保护的作用要优于青霉胺单纯驱铜治疗,可能与肝豆灵组方中,多种中药成分通过多靶

点,多途径保护血管内皮相关。肝豆灵片与青霉胺的排铜机制代谢组学研究发现,肝豆灵较青霉胺还通过调节体内鸟氨酸循环、支链氨基酸、3-羟基丁酸的代谢,可能是其改善铜沉积所造成组织损伤的机制之一^[15]。

WD 病因病机复杂,中医学已经认识到痰饮与瘀血贯穿本病始终,临证中以痰瘀互结证最为常见^[16]。肝豆灵片是根据上述理论所创制,方中大黄、丹参、鸡血藤、莪术、姜黄、郁金等中药均具有活血化瘀的功效,药理学研究表明方中多味中药具有抗氧化应激,保护血管内皮细胞的作用,丹参中的丹参酮IIA 可下调损伤的内皮细胞的 vWF 和 TM mRNA 的表达,保护血管内皮细胞^[17];姜黄中的姜黄素可以通过活化 PPAR- γ /HO-1 通路抑制炎症反应,减轻 ox-LDL 对血管内皮细胞的损伤^[18];郁金中的郁金醇具有抗氧化应激活性,对内皮损伤具有保护作用^[19]。本实验证实 WD 动物模型 TX 小鼠存在血管损伤,肝豆灵可以减轻血管损伤,为临床进一步治疗 WD 提供了新的思路。TX 小鼠血管损伤是否继发血流动力学改变,以及铜代谢障碍血管损伤的具体分子机制和肝豆灵是否通过抗氧化应激等途径保护血管内皮细胞还有待于进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9565): 902.
- [2] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 103-113.
- [3] 陈永华, 杨文明, 张波, 等. 解毒化瘀方肝豆灵片治疗肝豆状核变性的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 390-393.
- [4] 徐磊, 蔡永亮, 蒋怀周, 等. 肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 173-177.
- [5] 梁秀龄, 刘焯霖, 陈嵘, 等. 肝豆状核变性的系列研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 1996, 13(3): 161-165.
- [6] 汤慧. 铜与动脉粥样硬化[J]. 生命的化学, 2005, 25(2): 145-147.
- [7] 余小玲, 胡文彬, 吴君霞, 等. 肝豆状核变性与血浆同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 安徽医学, 2014, 8(10): 1347-1351.
- [8] Pang H, Han B, Fu Q, et al. Association of high homocysteine levels with the risk stratification in hypertensive patients at risk of stroke[J]. Clin Ther, 2016, 38(5): 1184-1192.
- [9] 王翼洁, 胡文彬, 余小玲, 等. 肝豆状核变性患者血浆同型半胱氨酸与脂蛋白(a)、叶酸等的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(20): 3593-3597.
- [10] Endo N, Nishiyama K, Okabe M, et al. Vitamin B6 suppresses apoptosis of NM-1 bovine endothelial cells induced by homocysteine and copper[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1770(4): 571.
- [11] 方淑珍, 杨文明, 韩辉, 等. 痰瘀主论肝豆状核变性[J]. 中医临床杂志, 2013, 25(11): 970-972.
- [12] 汪美霞, 汪长春. 杨文明从痰瘀论治肝豆状核变性[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(7): 983-985.
- [13] 张传凤, 黄建军, 李传富, 等. 磁共振灌注加权成像在肝豆状核变性诊断中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(6): 766-769.
- [14] 方媛, 张静, 陈怀珍, 等. 肝豆灵片联合二巯丙磺酸钠对痰瘀互结型肝豆状核变性患者血清丙二醇、超氧化物歧化酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 180-184.
- [15] 蒋怀周, 王键, 董继扬, 等. 代谢组学技术比较肝豆灵片与青霉胺的排铜机制[J]. 中成药, 2016, 38(1): 12-18.
- [16] 韩辉, 郑明翠, 吴丽敏, 等. 肝豆状核变性中医证型与 ATP7B 基因突变的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 799-804.
- [17] 彭志允, 陈利国, 范志勇, 等. 丹参酮IIA 对血管内皮细胞损伤后 vWF 和 TM mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 708-710.
- [18] 胡勇, 苏晓红, 朱火兰, 等. 姜黄素减轻氧化型低密度脂蛋白诱导的人主动脉内皮细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(8): 1359-1364.
- [19] 何洁英, 王汝上, 何洁宝, 等. 郁金醇提取物对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 223-225.

(收稿: 2018-08-10 在线: 2019-09-06)

责任编辑: 汤 静