

· 基础研究 ·

芎苳胶囊含药血清对 RAW264.7 源性
泡沫细胞胆固醇流出的影响梅 俊¹ 周庆兵² 徐凤芹²

摘要 **目的** 观察芎苳胶囊大鼠含药血清中脂质对 RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出的影响。**方法** 采用 80 mg/L 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导巨噬细胞 24 h,建立 RAW264.7 源性泡沫细胞模型,添加大鼠含药血清,将细胞分为对照组(正常巨噬细胞)、模型组(80 mg/L ox-LDL)、正常血清组(10%正常大鼠血清)及正常血清对照组(80 mg/L ox-LDL + 10%正常大鼠血清)、辛伐他汀组(80 mg/L ox-LDL + 10%辛伐他汀血清)、芎苳胶囊血清组(80 mg/L ox-LDL + 10%芎苳胶囊血清)。通过油红 O 染色观察细胞内胆固醇分布;以胆固醇检测试剂盒检测正常血清组、辛伐他汀血清组、芎苳胶囊血清组血清总胆固醇(TC)及游离胆固醇(FC)含量,检测各组细胞内 TC 及 FC 含量。**结果** 模型组细胞形态及染色结果符合泡沫细胞标准;正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组、芎苳胶囊血清组细胞内均含有大量脂滴,且各组细胞内脂质着色无明显差异。与正常血清组比较,辛伐他汀血清、芎苳胶囊血清组 TC 差异均无统计学意义($P > 0.05$),辛伐他汀血清组 FC 含量升高($P < 0.01$),芎苳胶囊血清组 FC 含量降低($P < 0.05$)。与对照组比较,模型组、正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组细胞内 TC、FC 含量均增加($P < 0.01$),芎苳胶囊血清组细胞内 TC 含量无明显增加($P = 0.09$),FC 含量明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较,芎苳胶囊血清组细胞内 TC 含量有所降低($P = 0.034$),FC 含量浓度差异无统计学意义($P = 0.478$);与正常血清对照组比较,芎苳胶囊血清组 TC 含量降低($P = 0.026$),FC 含量差异无统计学意义($P = 0.354$)。**结论** 大鼠源性血清本身含有大量脂质,可造成 RAW264.7 细胞出现胆固醇蓄积,甚至泡沫化,掩盖了芎苳胶囊可能促进泡沫细胞胆固醇流出的作用,不适用于探索 RAW264.7 源性泡沫细胞胆固醇流出的药物研究。

关键词 芎苳胶囊;含药血清;泡沫细胞;胆固醇流出

Effect of Xiongshao Capsule Containing Serum on Cholesterol Efflux in Foam Cells from RAW264.7 Cells MEI Jun¹, ZHOU Qing-bing², and XU Feng-qin² 1 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 Institute of Gerontology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of lipids in Xiongshao Capsule-containing serum (XCS) derived from rats in the research on cholesterol efflux in foam cells from RAW264.7 macrophages. **Methods** RAW264.7 macrophages were treated with 80 mg/L oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) for 24 h in order to obtain macrophage foam cells. The foam cells were intervened with drug-containing serum derived from rats. The macrophages were assigned to control group (normal macrophages), model group (80 mg/L ox-LDL), normal serum group [10% normal rat serum (NRS)], normal serum control group (80 mg/L ox-LDL and 10% NRS), simvastatin containing serum (SS) group (80 mg/L ox-LDL and 10% SS), XCS group (80 mg/L ox-LDL and 10% XCS). The distribution of cholesterol in cells were evaluated by Oil red O staining. The contents of total cholesterol (TC) and free cholesterol (FC)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81473529);中国中医科学院自主课题资助项目(No. 220808043)

作者单位:1. 中国中医科学院研究生院(北京 100700);2. 中国中医科学院西苑医院老年医学研究所(北京 100091)

通讯作者:徐凤芹, Tel: 010-62835916, E-mail: 18800021979@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20190304. 041

were assessed using commercial kits. Results The cell morphology and staining results of the model group met the foam cell standard. A large number of lipid droplets were found in all groups except control group, and there was no significant difference in lipid staining between the groups. Compared with the NS group, there was no statistical difference in TC of SS and XCS group ($P > 0.05$), while more FC existed in SS group ($P < 0.01$), yet less in XCS group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the cellular contents of TC and FC increased in the model group, NS group, NS control group and SS group (All $P < 0.01$), there was no significant increase in cellular TC of XCS group ($P = 0.09$), but FC of XCS group was markedly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the contents of cellular TC significantly decreased in XCS group ($P = 0.034$), but there was no statistical difference in FC of XCS group ($P = 0.478$). Compared with NS control group, the contents of cellular TC significantly decreased ($P = 0.026$), but no obviously difference in FC of XCS group ($P = 0.354$). Conclusion XCS derived from rats contains a large number of lipids which can cause cholesterol accumulation, even froth in RAW264.7 cells, and belies the effect of Xiongshao Capsule on the cholesterol efflux in foam cells, it may not be suitable used in the study of cholesterol outflow in foam cells from RAW264.7 macrophages.

KEYWORDS Xiongshao Capsule; drug-containing serum; foam cells; cholesterol efflux

中药复方防治动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)研究已历时数十年,其抗 AS 疗效在临床及动物实验中均已被明确验证^[1-3]。自 20 世纪 90 年代开始,随着血清药理学概念及实验方法的确立,中药含药血清药理研究方法逐渐成为中药复方在体外细胞实验中的主要方法。其中在抗 AS 研究领域,含药血清药理研究方法也同样被视为中药复方干预泡沫细胞胆固醇流出的有效手段^[4],如李彤等^[5]使用含药血清药理研究方法观察黄连解毒汤调控巨噬细胞和泡沫细胞亚型分化的作用。

然而本课题组在预实验中发现,大鼠血清中含有一定浓度的脂质,会对药物疗效产生一定的干扰,可能不适合用于探索泡沫细胞胆固醇流出的研究。辛伐他汀具有明确的抗 AS 作用,同时在体外实验中也证实具有促进 RAW264.7 源性泡沫细胞胆固醇外流的作用^[6],常被用作研究胆固醇外流的阳性对照药。芎芎胶囊是陈可冀院士根据“血府逐瘀汤”精简而来,实验发现其在不影响脂蛋白水平时能够促进胆固醇跨膜转运,抗 AS 作用确切^[7]。

因此,为了进一步探索大鼠含药血清中脂质在泡沫细胞胆固醇流出研究中的影响,本实验选用 RAW264.7 巨噬细胞细胞株作为研究材料,在通过氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导成为泡沫细胞后,加入一定浓度的辛伐他汀及芎芎胶囊含药血清进行干预,并特别设立正常血清组(只加入正常大鼠血清处理 RAW264.7 细胞),进而观察大鼠源性含药血清对 RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞的影响。现将结果报道如下。

材料与方法

1 动物与细胞 24 只 SPF 级 8 周龄 Wistar 雄性大鼠,体重(190~210)g,采购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2016-0006,饲养于中国中医科学院中医临床基础医学研究所动物室(符合《中华人民共和国卫生部实验动物环境设施标准》二级标准),实验前适应性饲养 1 周,自由摄食饮水,喂养环境温度恒定为 18~22℃,湿度恒定为 50%~60%。本实验由中国中医科学院中医临床基础医学研究所动物实验伦理委员会审查通过(No. 2017-068)。RAW264.7 细胞采购自国家实验细胞资源共享服务平台(北京总部, No. 201706073535)。

2 药物 芎芎胶囊(每粒胶囊含生药川芎 5 g、赤芍 2.5 g),复方水煎浓缩液(中国中医科学院西苑医院制剂室协助制备);辛伐他汀片(20 mg/片,杭州默沙东制药有限公司,批号:M023632)。

3 主要试剂及仪器 主要试剂:细胞培养液(DEME 高糖培养液+10%胎牛血清),DEME 高糖培养液(美国 HyClone 公司,批号:AGK568431)及胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号:1914970),ox-LDL(广东奕源生物科技公司,批号:2018-02-13);0.25%含 EDTA 胰蛋白酶消化液(南京恩晶生物科技有限公司,批号:EG20180129),油红 O 染料(Sigma 公司,批号:SLBP5248V),总胆固醇(total cholesterol, TC)及游离胆固醇(free cholesterol, FC)检测试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司,批号:E100520180228, E100620180224),BCA 蛋白浓度

测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0012S);主要仪器:超净台(哈东联公司,型号:SCB-1360),恒温 CO₂ 培养箱(日本 SANYO 公司,型号:MCO-15AC),水浴锅(邦西仪器公司,型号:HH-8),低温离心机(德国 Eppendorf 公司,型号:Eppendorf centrifuge 5810R),倒置相差显微镜(德国 Leica 公司,型号:DMIRB),酶标仪(美国 BioTek 公司,型号:Synergy H1),细胞计数仪(深圳博大博聚科技公司,型号:JSY-SC-021H)。

4 含药血清的制备 24 只 Wistar 大鼠适应性喂养 7 天后,对大鼠进行标记,并按随机数字表法分为生理盐水组、辛伐他汀组、芍药胶囊组,每组 8 只。据《药理实验方法学》^[8]中动物与人体剂量折算系数表,以成人推荐每日正常用量(辛伐他汀 20 mg/d;芍药胶囊,每天 3 次,每次 2 粒)计算,给药量相当于成人日用量的 5.98 倍,即辛伐他汀 2 mg/(kg·d)、芍药胶囊生药剂量 4.5 g/(kg·d),生理盐水组 8 mL/d,每天给药 2 次,每次 8 mL,连续给药 3 天,末次给药后 1 h 麻醉,对各组大鼠进行腹主动脉采血,室温静置 30 min,4 ℃ 3 000 r/min 离心 15 min,将血清按组别分类,提取组内所有大鼠血清至 1 支 50 mL 离心管中,56 ℃ 水浴 30 min,0.22 μm 除菌滤器过滤后,得到正常大鼠血清、辛伐他汀血清、芍药胶囊血清,分装冻存于 -20 ℃ 冰箱备用。

5 RAW264.7 细胞的处理 RAW264.7 细胞呈类圆形,于细胞培养液中贴壁生长,接种于 96 孔培养板,ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞成为泡沫细胞后,实验分为 6 组,每组 3 个复孔,分别为对照组(正常巨噬细胞)、模型组(80 μg/mL ox-LDL)、正常血清组(10% 正常大鼠血清)及正常血清对照组(80 μg/mL ox-LDL + 10% 正常大鼠血清)、辛伐他汀组(80 μg/mL ox-LDL + 10% 辛伐他汀血清)、芍药胶囊血清组(80 μg/mL ox-LDL + 10% 芍药胶囊血清),每孔 100 μL,适应性培养 24 h 后,吸出培养液,对照组及正常血清组加入 100 μL 细胞培养液,其余 4 组均加入含 80 μg/mL ox-LDL 的 100 μL 培养液进行泡沫细胞造模,孵育 24 h 后吸出培养液,并用 PBS 洗涤 2 次,对照组与模型组分别加入 100 μL 细胞培养液,其余 4 组分别加入含有 10% 各组血清的细胞培养液^[3],再次孵育 24 h 后,用 PBS 洗涤 2 次后进行油红 O 染色,显微镜下观察各组之间染色效果。

6 油红 O 染色方法 以异丙醇配制浓度为 0.5 w/v 油红原液,以油红原液:去离子水 = 3:2 比例稀释为所需油红染液,滤纸过滤 2 次,室温放置

10 min。先小心轻缓吸出 96 孔板中培养液,加 4% 多聚甲醛固定 30 min;吸出多聚甲醛残液后,加入油红 O 染液 50 μL/孔染色 10 min,覆盖住板底;用自来水缓慢漂洗,除去多余的染料以对背景进行脱色,而后倒置显微镜下观察。

7 血清及细胞内 TC 及 FC 含量测定 方法同 5,另将 RAW264.7 细胞接种于 6 孔板中,分为 6 组,分别为对照组、模型组、正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组、芍药胶囊血清组,每孔 2 mL,适应性培养 24 h 后,对照组、正常血清组加入 2 mL 细胞培养液,其余各组加入含 80 μg/mL ox-LDL 的 2 mL 培养液,经过 24 h 孵育,弃培养液,PBS 洗涤 2 次,对照组、模型组加入 2 mL 培养液,正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组、芍药胶囊血清组依次加入含有 10% 正常血清的 2 mL 培养液、含有 10% 正常血清的 2 mL 培养液、含有 10% 辛伐他汀血清的 2 mL 培养液、含有 10% 芍药胶囊血清的 2 mL 培养液,孵育 24 h 后,PBS 洗涤 2 次,用 0.25% 含 EDTA 胰蛋白酶消化液消化后收集细胞,按照脂质测定试剂盒说明书分别检测各组细胞内 TC、FC,检测正常血清组、辛伐他汀血清组、芍药胶囊血清组血清 TC 及 FC 含量,而后根据 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测结果校正细胞内 TC、FC。每组重复 4 次。

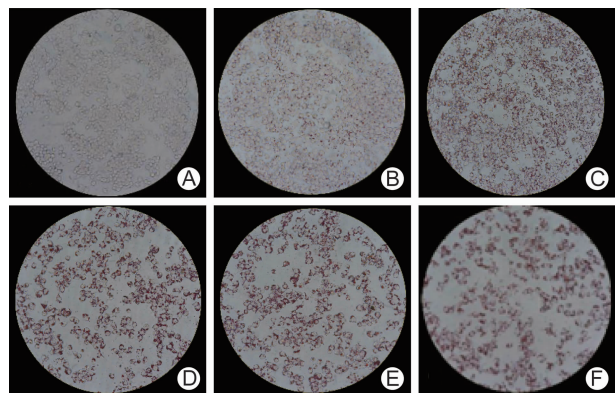
8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,各组 TC 及 FC 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 One-Way ANOVA 分析,组间比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组细胞油红 O 染色结果比较(图 1) 对照组细胞无着色;模型组细胞形态呈类圆形,细胞形态呈空泡样,胞内可见大量红色脂滴,符合泡沫细胞标准;与对照组比较,正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组及芍药胶囊血清组细胞内均含有大量红色脂滴,且正常血清对照组、辛伐他汀组及芍药胶囊血清组细胞内脂质着色无明显差异。

2 各组血清 TC 及 FC 比较(表 1) 与正常血清组比较,辛伐他汀血清组、芍药胶囊血清组 TC 差异均无统计学意义($P > 0.05$),辛伐他汀血清组 FC 含量升高($P < 0.01$),芍药胶囊血清组 FC 含量降低($P < 0.05$)。

3 各组细胞内 TC 及 FC 比较(表 2) 与对照组比较,模型组、正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组 TC、FC 含量均增加($P < 0.01$),芍药胶囊血清



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为正常血清组;D 为正常血清对照组;E 为辛伐他汀血清组;F 为芎芍胶囊血清组

图 1 各组细胞油红 O 染色结果 ($\times 200$)

表 1 各组血清 TC 及 FC 比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	FC
正常血清	3	484.11 $\pm$ 52.02	203.61 $\pm$ 11.60
辛伐他汀血清	3	486.82 $\pm$ 42.54	252.17 $\pm$ 9.66 **
芎芍胶囊血清	3	547.05 $\pm$ 22.92	178.57 $\pm$ 11.07 *

注:与正常血清组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

组 TC 含量差异无明显增加($P = 0.09$), FC 含量增加($P < 0.05$)。与模型组比较, 芎芍胶囊血清组 TC 含量降低($P = 0.034$), FC 含量差异无统计学意义($P = 0.478$); 正常血清组、正常血清对照组、辛伐他汀血清组 TC、FC 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常血清对照组比较, 芎芍胶囊血清组 TC 含量降低($P = 0.026$), FC 含量差异无统计学意义($P = 0.354$), 辛伐他汀血清组 TC、FC 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组细胞内 TC 及 FC 比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	FC
对照	4	26.72 $\pm$ 3.71	22.88 $\pm$ 3.62
模型	4	43.05 $\pm$ 5.41 **	34.69 $\pm$ 3.88 **
正常血清	4	38.82 $\pm$ 3.97 **	30.66 $\pm$ 3.80 **
正常血清对照	4	44.09 $\pm$ 8.84 **	35.90 $\pm$ 5.55 **
辛伐他汀血清	4	44.27 $\pm$ 7.86 **	40.16 $\pm$ 4.02 **
芎芍胶囊血清	4	33.88 $\pm$ 2.70 Δ ▲	32.21 $\pm$ 1.21 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与正常血清对照组比较, ▲ $P < 0.05$

讨 论

本次实验根据文献及前期研究经验以 80 $\mu\text{g/mL}$ ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞建立泡沫细胞^[10], 采用具有明确抗 AS 作用的辛伐他汀、芎芍胶囊复方制备含药血清, 旨在探索大鼠源性含药血清中脂质对泡

沫细胞胆固醇流出研究的影响, 油红 O 染色结果发现模型组、正常大鼠血清组、正常大鼠血清对照组、辛伐他汀血清组、芎芍胶囊血清组细胞内均可见大量红色脂滴, 出现泡沫化特征, 其中正常大鼠血清组、正常大鼠血清对照组、辛伐他汀血清组、芎芍胶囊血清组细胞内脂质着色显著多于模型组, 且各组之间未见明显差异, 提示采用血清干预后的细胞内脂质含量可能高于模型组, 辛伐他汀含药血清、芎芍胶囊血清不能促进泡沫细胞胆固醇外流, 反而造成 RAW264.7 细胞脂质沉积更加严重。本实验以空白细胞、模型细胞及一定浓度的 3 组血清(10% 正常血清、10% 辛伐他汀血清及 10% 芎芍胶囊血清)分别干预空白细胞、泡沫细胞后细胞内的 TC、FC, 但干预措施中仅有 3 组血清中的脂质含量不明确, 故实验对 3 组血清中的 TC、FC 进行了检测, 结果发现大鼠含药血清本身含有大量脂质, 其中正常大鼠血清内 TC、FC 浓度分别为 (484.11 $\pm$ 52.02)、(203.61 $\pm$ 11.60) $\mu\text{mol/L}$ 。模型组、正常血清组、正常大鼠血清对照组、辛伐他汀血清组细胞内 TC、FC 较对照组增加, 且组间差异无统计学意义, 提示大鼠源性血清可造成 RAW264.7 细胞泡沫化。

有研究证实辛伐他汀与芎芍胶囊均有促进泡沫细胞胆固醇外流^[11,12], 然而本次含药血清体外实验与动物实验结果不一致, 原因在于胆固醇体外体内代谢的差异性。在实验动物体内, 胆固醇主要通过胆固醇逆转运途径完成代谢, 即外周动脉硬化斑块或泡沫细胞中通过高密度脂蛋白转运到肝脏中, 代谢转化为胆汁排出体外^[13]。而在体外实验中, 泡沫细胞的胆固醇外流主要依靠 ABCA1 的主动运输和脂质的被动扩散^[14], 当细胞处于胆固醇丰富的培养基中, 细胞内外胆固醇会存在一定的浓度差, 使细胞被动摄取培养基中的胆固醇。因此在观察胆固醇流出的体外实验研究中, 泡沫细胞诱导完成后, 加入药物干预的环节中, 应更换培养液, 尽可能排除残余脂质对细胞内外胆固醇浓度差的干扰, 减少对实验结果的影响, 以一般的化药为例, 研究人员会使用磷酸缓冲盐溶液或者不含脂质的培养基对细胞洗涤 2~3 次^[15]。而本次体外实验的干预措施为大鼠含药血清, 大鼠血清含有较多脂质, 细胞外胆固醇含量高于细胞内, 可增加泡沫细胞对胆固醇的摄取, 出现胆固醇蓄积, 甚至泡沫化。因此, 采用大鼠含药血清的给药方式, 就会出现药物成分与血清中的脂质共同存在, 影响给药效果, 掩盖辛伐他汀、芎芍胶囊可能促进泡沫细胞胆固醇流出的作用, 造成体外实验与动物实验结果的不一致。

职玉娟^[16]、燕珊^[17]、王光明等^[18]在中药复方含

药血清干预泡沫细胞的实验中,油红染色结果均提示正常大鼠血清可导致巨噬细胞泡沫化,但三项研究均未检测细胞内 TC 和 FC 含量,未能客观评价中药复方含药血清是否会导致巨噬细胞泡沫化。

本研究采用油红 O 染色以呈现细胞内脂质分布,并对正常大鼠血清及细胞内 TC、FC 进行定量分析,全面评价含药血清对 RAW264.7 细胞的影响,发现正常大鼠血清本身含有一定的脂质,大鼠含药血清的体外实验方式会导致药物与脂质共存,影响药物对泡沫细胞胆固醇外流的实验结果。因此,含药血清药理学研究法可能不适合作为理想的体外实验给药方式用来观察复方中药对泡沫细胞胆固醇流出的影响。

中药复方对泡沫细胞影响的体外细胞实验方法中,目前主要有三种给药方式:含药血清药理学研究方法、中药复方水煎提取物、中药的单体有效组分等。三种给药方式各有利弊,含药血清药理学研究方法优势在于其模拟了中药复方在体内的代谢过程,然而血清本身含有许多活性因子和脂质,而且药物之间的量效关系较差,严重干扰了实验结果的可靠性,因此相比较含药血清药理学研究方法,中药复方水煎提取物或中药的单体有效组分可能更适合作为观察影响泡沫细胞胆固醇流出的干预药物。

利益冲突:除前文所列资助基金外,本研究成果未受其他公司赞助;本文所有作者及其配偶、子女或工作伙伴不存在影响研究结果的财务关系。

参 考 文 献

- [1] 余一鸣,胡永慧,张莉野,等. 中药调血脂的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3636-3644.
- [2] 袁蓉,王燕,丛伟红,等. 芎芎胶囊治疗心血管病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(4): 640-643.
- [3] 胡楠,张威,于睿,等. 中药复方治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2089-2093.
- [4] 张灵娜,林兵,宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望[J]. 中草药, 2015, 46(17): 2662-2666.
- [5] 李彤,韩俊燕,王蓓蓓,等. 黄连解毒汤调控单核、巨噬细胞及泡沫细胞分化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1096-1102.
- [6] Yang X, Yin M, Yu L, et al. Simvastatin inhibits oxLDL-induced proatherogenic effects through calpain-1-PPAR γ -CD36 pathway[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(12): 1-8.
- [7] 张艳虹. 芎芎胶囊对动脉粥样硬化兔胆固醇逆向转运及炎症反应的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [8] 魏伟,吴希美,李元建,等主编. 药理实验方法学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 69-71.
- [9] 李仪奎. 中药血清药理学实验方法的若干问题[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 31-34.
- [10] 周云,沃兴德,卢德赵. RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立及鉴定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 687-690.
- [11] 祝骥,滕耀红,王萍儿,等. 川芎嗪对泡沫细胞胆固醇逆转运的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1255-1259.
- [12] 唐菀泽,马卫列,丁航,等. 氧化芍药苷对泡沫细胞胆固醇流出的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(16): 6-11.
- [13] Miller NE, Vile AL, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit[J]. Nature, 1985, 314(6006): 109-111.
- [14] van der Velde AE, Groen AK. Shifting gears: liver SR-BI drives reverse cholesterol transport in macrophages[J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2699-2701.
- [15] 刘芳. ABCG1 基因表达对巨噬细胞功能影响及在动脉粥样硬化中作用的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2014.
- [16] 职玉娟,黄水清. 黄芪、当归药对及当归补血汤对小鼠巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(2): 200-202, 206, 283.
- [17] 燕珊,陈群,王剑. 3 种化痰方剂含药血清超滤组分对 THP-1 源性巨噬细胞活性及泡沫化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(1): 81-85, 187.
- [18] 王光明,李明强,王琪,等. 连梅方含药血清抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞泡沫化及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 564-567.

(收稿:2018-04-05 在线:2019-05-27)

责任编辑:白霞