

· 基础研究 ·

化痰化瘀通络法对糖尿病大鼠心肌微血管和细胞外间质的影响及机制研究

蔡正银^{1,2} 储全根^{1,2} 储俊^{2,3} 轩云^{1,2} 程捷^{1,2}

摘要 **目的** 观察化痰化瘀通络法对糖尿病大鼠心肌微血管和细胞外间质的影响并探索部分机制。**方法** 将糖尿病成功造模的 40 只清洁级 SD 大鼠随机分为:模型组(DCM 组)、糖基化终末产物特异性蛋白交联抑制剂(ALT-711)组、化痰化瘀组(RPDBS 组)、化痰组(RP 组)、化瘀组(DBS 组),每组 8 只,另选 10 只正常 SD 大鼠作对照组(NC 组)。3 周后各组开始灌胃相应药物 8 周,麻醉状态下取材。光镜观察心肌组织的形态变化和细胞外间质胶原的沉积情况,透射电镜观察心肌微血管的超微结构;免疫组织化学法检测心肌组织中 I 型胶原蛋白(Col I)、III 型胶原蛋白(Col III)和基质金属蛋白酶 1(MMP-1)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)蛋白的表达。**结果** 光镜显示,与 DCM 组比较,各治疗组心肌细胞变性坏死程度情况改善,心肌胶原纤维增生减少,排列基本均匀,RPDBS 组治疗效果优于 RP 组和 DBS 组;透射电镜结果显示,与 DCM 组比较,各治疗组心肌微血管内皮细胞和基底膜的破坏程度均改善,且 RPDBS 组改善情况优于 RP 组和 DBS 组;免疫组织化学法显示,与 NC 组比较,DCM 组 Col I、Col III、MMP-1、TIMP-1 蛋白表达升高($P<0.01$, $P<0.05$);与 DCM 组比较,各治疗组均下调了 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达水平($P<0.01$, $P<0.05$),其中 RPDBS 组较 RP 组和 DBS 组蛋白表达水平下调明显($P<0.01$)。**结论** 化痰化瘀通络法能够改善糖尿病大鼠心肌微血管及细胞外间质病变,其机制可能与下调心肌组织 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达水平,调节 MMP-1/TIMP-1 平衡,改善心肌细胞外基质代谢有关。且化痰化瘀通络法合用疗效优于化痰法和化瘀法单独应用。

关键词 化痰化瘀通络; 心肌微血管; 细胞外间质; 机制

Effect and Mechanism of Resolving Phlegm, Dispersing Blood Stasis and Dredging Collaterals on Myocardial Microvasculature and Extracellular Matrix in Diabetic Rats CAI Zheng-yin^{1,2}, CHU Quan-gen^{1,2}, CHU Jun^{2,3}, XUAN Yun^{1,2}, and CHENG Jie^{1,2} 1 College of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei(230038); 2 Key Laboratory of Xin'an Medical Science, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei(230038); 3 Research and Experimental Center of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei(230038)

ABSTRACT Objective To explore the effects and mechanism of resolving phlegm, dispersing blood stasis and dredging collaterals (RPDBS) on myocardial microvasculature and extracellular matrix in diabetic rats. **Methods** 40 clean SD diabetic rats were randomly divided into 4 groups: diabetic cardiomyopathy (DCM) group, Advanced glycosylation end products (AGEs) specific protein cross-linking inhibitor (ALT-711) group, RPDBS group, resolving phlegm (RP) group and dispersing blood stasis (DBS) group, 8 rats in each group, and 10 normal SD rats were selected as normal control (NC) group. After 3 weeks, the rats of each group were disposed by intragastric administration of corresponding drugs for 8 weeks, and the samples were taken under anesthesia. The morphological changes of myocardial tissue and the

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81774189); 安徽省教育厅优秀拔尖人才培养项目(No. gxgwx2019027); 安徽省科技攻关项目(No. 1704f0804032)

作者单位: 1. 安徽中医药大学中医学学院(合肥 230038); 2. 安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室(合肥 230038); 3. 安徽中医药大学科研实验中心(合肥 230038)

通讯作者: 储全根, Tel: 0551-68129300, E-mail: 286428483@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200701. 075

deposition of collagen in extracellular matrix were observed under light microscopy, the ultrastructure of myocardial microvessels was surveyed under transmission electron microscopy, and the expressions of collagen I (Col I), collagen III (Col III), matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) proteins in myocardial tissue were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with DCM group, the degree of degeneration and necrosis of cardiac myocytes in each treatment group was improved, the proliferation of collagen fibers in myocardium was reduced and arranged uniformly. The therapeutic effect of RPDBS group was better than that of RP group and DBS group. The results of transmission electron microscopy showed that the degree of destruction of myocardial microvascular endothelial cells and basement membrane in each treatment group was higher than that of DCM group. The improvement of RPDBS group was better than that of RP group and DBS group. Compared with NC group, the expression levels of Col I, Col III, MMP-1 and TIMP-1 were increased in DCM group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with DCM group, the expression levels of Col I, Col III, MMP-1 and TIMP-1 were decreased in all treatment groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The expression levels of Col I, Col III and TIMP-1 in RPDBS group were significantly lower than those in RP group and DBS group ($P < 0.01$). **Conclusions** Removing phlegm, dispersing blood stasis and dredging collaterals can improve myocardial microvascular and extracellular interstitial lesions in diabetic rats, the mechanism may be related to down-regulation of MMP-1 and TIMP-1 protein expression in myocardial tissue, regulation of MMP-1/TIMP-1 balance and improvement of extracellular matrix metabolism in myocardium. The combined therapy of removing phlegm, dispersing blood stasis and dredging collaterals is superior to that of resolving phlegm and resolving blood stasis alone.

KEYWORDS resolving phlegm, dispersing blood stasis and dredging collaterals; myocardial microvasculature; extracellular stroma; mechanism

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病的重要并发症之一,是导致糖尿病患者死亡率增加的重要因素^[1]。其主要病理改变是心肌细胞肥大、间质纤维化和过碘酸—雪夫反应 (periodic acid-schiff stain, PAS) 阳性的物质浸润,冠状小动脉基底膜增厚,心肌内可见微血管病变^[2]。在高糖环境下,晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 在 DCM 发生和发展进程中发挥着始动和中心作用^[3]。AGEs 是经糖基化反应而形成的复合物,本身有“痰浊”之特点,AGEs 可在心肌微血管和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积,通过直接和间接作用导致微血管内皮细胞受损和基底膜增厚、ECM 中胶原沉积和纤维化等多种病理改变,改善心肌细胞外基质代谢有关造成气血运行不畅或闭塞,形成“瘀阻”,属于中医学“瘀”的范畴^[4]。两者相互交联,形成了 DCM 心肌病变中“痰瘀互结”的病机。现代医学认为 ECM 合成与降解失衡与心肌纤维化形成关系密切,其中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 与基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的调节起着重要的作用^[5]。研究表明,单纯化痰与单纯化瘀法通过多种通路对糖尿病微血管病变有一定的

防治作用^[6,7]。本课题结合既往研究结果,以“化痰化痰通络”为干预手段,以具有化痰通络作用的抵当汤和化痰作用的小陷胸汤合方 (简称抵挡陷胸汤) 为代表方剂,同时设目前公认可以裂解 AGEs 及其交联结构^[8-10] 的 AGEs 特异性蛋白交联抑制剂 (alagebrium chloride, ALT-711) 组和化痰宽胸作用的小陷胸汤组、活血化瘀作用的血府逐瘀汤组作为对照,观察该法对糖尿病大鼠心肌微血管和细胞外间质、I 型胶原蛋白 (collagen I, Col I)、III 型胶原蛋白 (collagen III, Col III) 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达的影响。

材料与方法

1 动物 体重为 220 ± 20 g, 鼠龄约为 12 周的雄性清洁级 SD 大鼠 60 只,购于安徽医科大学实验动物中心,许可证编号: SCXK-(皖) 2017-0001。实验通过安徽中医药大学实验动物中心伦理审批 (No. AHUCM-rats-2019014)。

2 药物 抵挡陷胸汤组成: 虻虫 10 g 水蛭 10 g 桃仁 15 g 制大黄 10 g 清半夏 10 g 黄连 5 g 全栝蒌 30 g; 小陷胸汤组成: 黄连 5 g 清半夏 10 g 全栝蒌 30 g; 血府逐瘀汤组成: 桃仁 12 g 红花 9 g 当归 9 g 生地黄 9 g 牛膝 9 g 川芎 4.5 g 桔梗

4.5 g 赤芍 6 g 枳壳 6 g 甘草 6 g 柴胡 3 g。统一购于安徽中医药大学国医堂门诊部。制备方法:加 10 倍量水煎煮两次,并于 70 ℃ 水浴浓缩至 1 g(生药)/mL,利用甲醇加热回流提取后浓缩,真空冷冻干燥器挥干其中水分的方法,制备冻干粉。ALT-711, 50 mg/支,由 Med Chem Express USA 生产,批号:HY-106024B。

3 主要试剂与仪器 链脲佐菌素(美国 Sigma 公司,批号:S17049-1 g);血清 ELISA 试剂盒(中国南京建成生物工程研究所,批号:20181211);组织 Elisa 试剂盒(中国武汉基因美生物科技有限公司,批号:GR2019-02);Col I(中国 Boster 公司,批号:D-C2-08E15B);Col III(中国 Boster 公司,批号:15217);MMP-1(中国 Bioss 公司,批号:AH08297356);TIMP-1(中国 Bioss,批号:AG06298789)。显微镜,型号:CX41,日本 OLYMPUS 公司;透射电镜,型号:JEM-1230 型,日本 JEOL 公司;酶标仪,型号:MB-530,中国深圳汇松科技发展有限公司。

4 方法

4.1 造模与干预方法 将 60 只 SD 大鼠适用性喂养 1 周,根据随机数字表法将其中 10 只大鼠作为空白对照组(NC 组),其他大鼠按剂量为 60 mg/kg 单次腹腔注射链脲佐菌素溶液,3 天后,尾静脉法测随机血糖>16.7 mmol/L 者认为糖尿病模型造模成功^[11],继续饲养 3 周,制备 DCM 模型^[12],其中 40 只造模成功,造模成功率 80%。将造模成功的大鼠按照随机数字表法随机分为模型组(DCM 组)、ALT-711 组、化痰化瘀组(RPDBS 组)、化痰组(RP 组)、化瘀组(DBS 组),每组 8 只。参照《药理实验方法学》中大鼠与人剂量折算方法^[13],RPDBS 组、RP 组和 DBS 组:分别用 2 mL 蒸馏水配成剂量为 8.10、4.05、6.30 g/(kg·d)相应汤剂进行灌胃;ALT-711 组:用 2 mL 蒸馏水配成溶液按剂量 3.00 mg/(kg·d)灌胃;NC 组及 DCM 组:等体积量蒸馏水灌胃;灌胃时间固定于每日上午 9 点,于第 8 个周末腹腔注射 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后取材。

4.2 观察大鼠一般情况 观察各组大鼠的一般情况,包括饮食情况、行为状况、精神状态、皮毛光泽顺滑度的变化。

4.3 形态学观察 取左室心尖组织 2 块,置 10% 中性福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋厚度为 4 μm 的切片,分别行 HE 染色和 Masson 三色染色后封片,在显微镜下观察心肌组织的形态学变化和心肌间质胶原纤维的增生情况;取左室心尖组织一块,体积约为:1 mm×1 mm×1 mm,置于 2.5% 戊二醛后入 1% 锇酸中固定,丙酮脱水,环氧丙烷置换,环氧树脂包埋、切片,透射电镜下观察心肌超微结构并摄片。

4.4 免疫组织化学法检测心肌组织 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达 常规石蜡包埋、切片 4 μm 后将组织切片依次进行如下染色,二甲苯脱蜡三次分别 15 min,无水乙醇,100%、95%、80% 乙醇和蒸馏水各 15 min,3% 双氧水-甲醇溶液室温下孵育 20 min,在避光条件下依次滴加对应的标有荧光素的一抗、二抗,等进行核染色。封片后,静待 30 min,在荧光显微镜下观察 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达。阳性判定标准:每组标本切片随机选取 6 个高倍视野,借助数字扫描 Case Viewer 软件读片,JD801 分析系统测定各组切片阳性颗粒的平均灰度值反映 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达水平。

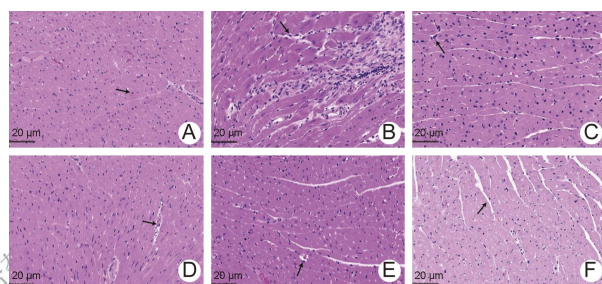
5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 进行分析,组间比较采用单向方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 大鼠一般情况 第 8 周灌胃结束,DCM 组大鼠活动减少,精神倦怠,反应迟钝,毛色暗淡偏黄,形体消瘦,饮食饮水量均增加明显;各治疗组较 DCM 组大鼠活动量增加,精神一般,毛色转亮,形体与饮食情况均有所改善,DCM 组和 RP 组各大鼠死亡 2 只,ALT-711 组大鼠死亡 1 只。

2 心肌形态观察

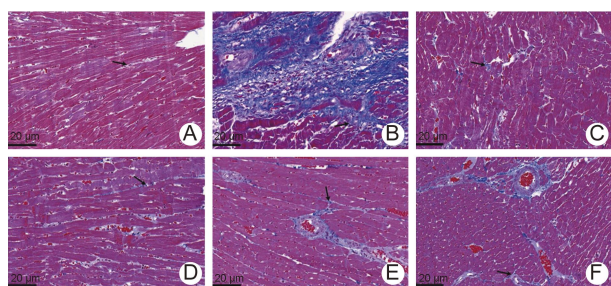
2.1 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果比较 (图 1) NC 组可见心肌纤维排列整齐,无肥大断裂,细胞核多数位于细胞中央,呈圆形或椭圆形,肌纤维之间有薄层结缔组织血管淋巴管等结构正常无明显增生;DCM 组平滑肌增厚,肌纤维排列杂乱,部分肌丝有明显断裂,细胞核有不同程度的变性及固缩,胞浆肿胀,肌纤维间质水肿胶原纤维增生;ALT-711 组和 RP-DBS 组心肌纤维排列与走行及周围结构更为趋向于 NC 组的表现,但仍有轻度的肌丝断裂,细胞核的变形,肌间质纤维增生程度减轻;RP 组和 DBS 组心肌纤维



注:A 为 NC 组;B 为 DCM 组;C 为 ALT-711 组;D 为 RP-DBS 组;E 为 RP 组;F 为 DBS 组;箭头所指为典型变化处
图 1 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果比较 (×400)

维化排列和走向及周围结构较 DCM 组整齐,但肌丝的断裂,细胞核的变形,间质纤维弥漫程度没有 RPD-BS 组改善明显。

2.2 各组大鼠心肌组织的 Masson 三色染色结果比较(图 2) 光镜下 NC 组心肌纤维完整,细胞形态规则,胶原纤维主要分布在血管周围,心肌细胞间有少量的胶原纤维,着色淡;DCM 组与 NC 组比较:心肌纤维排列紊乱,心肌间隙增宽,有大量纵横交错的胶原纤维,排列紊乱,分布不均,相互连接成网状;ALT-711 组和 RPD-BS 组心肌纤维排列基本规则,胶原纤维量要明显少于 DCM 组,而 RP 组和 DBS 组胶原纤维沉积量较多,改善不如 RPD-BS 组明显。



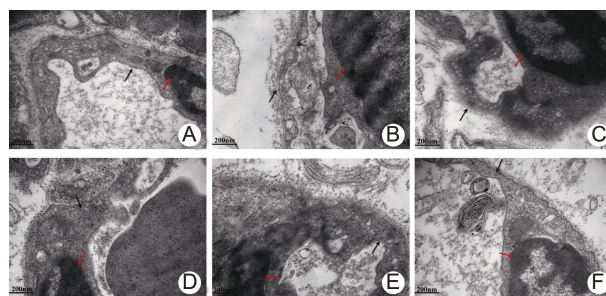
注:A 为 NC 组;B 为 DCM 组;C 为 ALT-711 组;D 为 RPD-BS 组;E 为 RP 组;F 为 DBS 组;箭头所指为典型变化处

图 2 各组大鼠心肌组织的 Masson 三色染色结果比较 ($\times 400$)

2.3 各组大鼠心肌组织透射电镜结果比较(图 3) NC 组心肌细胞膜结构完整,微血管细胞间紧密连接清晰可见,吞饮小泡丰富,间质无水肿,无明显胶原沉积。DCM 组大鼠心肌结构破坏,血管基底膜厚薄不等、疏松,密度不均,间隙增宽,染色质边集,内皮细胞核固缩,内皮细胞胞质内的吞饮小泡结构明显减少,间质水肿明显,并有胶原纤维浸润。ALT-711 组和 RPD-BS 组大鼠心肌结构基本正常,血管基底膜结构基本正常,可见桥粒样结构,吞饮小泡增多,无水肿,胶原沉积减少。RP 组与 DBS 组大鼠部分心肌结构破坏,部分血管基底膜变薄及溶解、细胞间连接略增宽,内吞小泡少,无间质水肿。其中 RPD-BS 组结构改善明显较 RP 组和 DBS 组好。

3 各组大鼠心肌组织 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白表达水平的变化(图 4) 免疫组织化学结果显示,NC 组胞浆内可见少量点状散在的棕黄色染色物质,提示 Col I、Col III 和 MMP-1、TIMP-1 蛋白主要表达部位在胞浆;与 NC 组比较,DCM 组大鼠心肌细胞的胞浆和胞膜则满布棕黄色物质,呈片状分布,Col I、Col III、MMP-1、TIMP-1 蛋白表达升高

($P < 0.01$, $P < 0.05$);与 DCM 组相比,ALT-711 组和 RPD-BS 组棕黄色物质区域明显减少,呈点状分布;RP 组与 DBS 组图片中的棕黄色物质仍有小面积带状分布;各治疗组 Col I、Col III、MMP-1、TIMP-1 蛋白表达降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);RPD-BS 组改善效果均优于 RP 组和 DBS 组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。



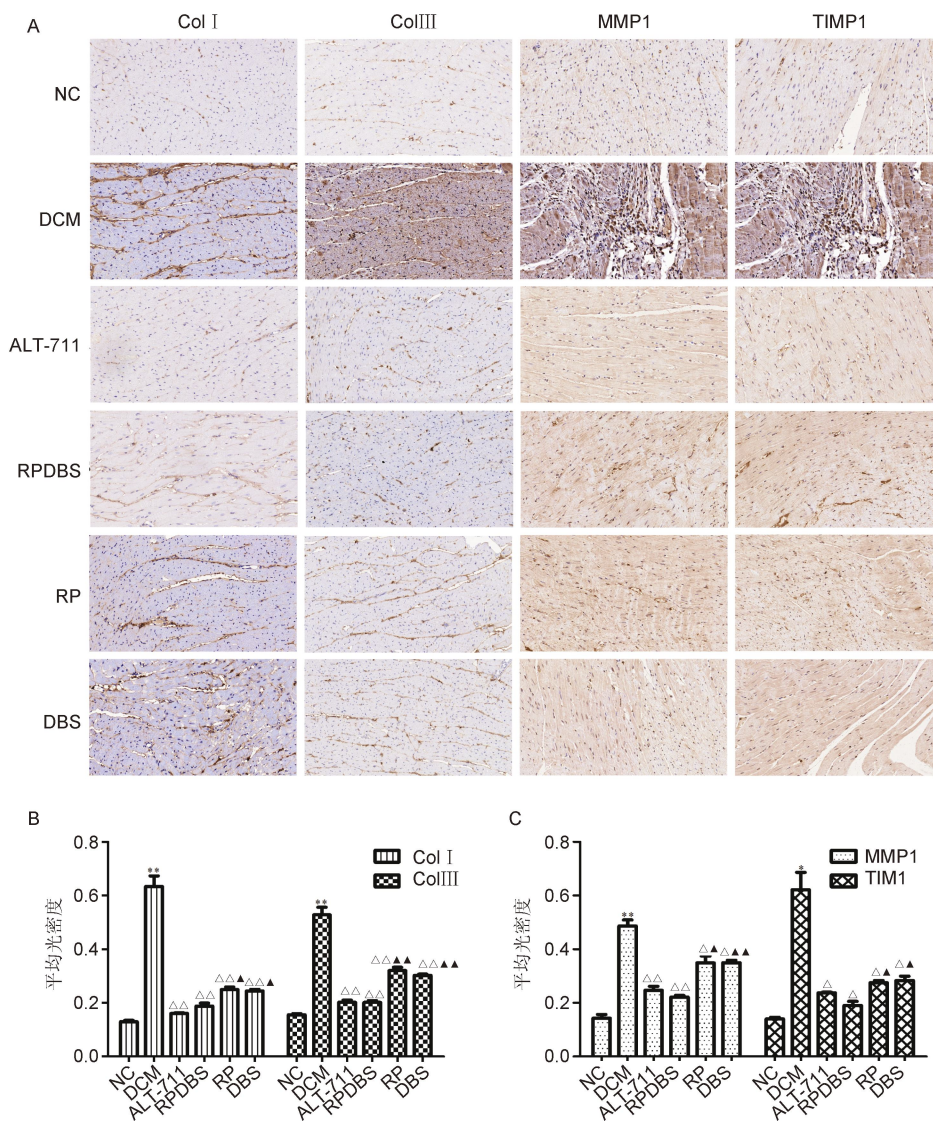
注:A 为 NC 组;B 为 DCM 组;C 为 ALT-711 组;D 为 RPD-BS 组;E 为 RP 组;F 为 DBS 组;红色箭头指向内皮细胞;黑色箭头指向基底膜

图 3 各组大鼠透射电镜下心肌超微结构比较 ($\times 6000$)

讨 论

AGEs 是一组蛋白质、脂质或核酸的氨基基团与还原糖的醛基发生非酶糖基化反应而形成的一系列成分混杂的复合物总称,具有中医学“痰浊”特点。其致病作用广泛,并可通过两种途径导致 DCM 心肌组织的病理改变:一是直接修饰蛋白质、脂质、核酸等的结构来改变其功能(直接作用)^[14]。在 DCM 的病程中,AGEs 的直接病理作用表现在:(1)对心肌细胞的影响^[15];(2)对微血管内皮细胞和基底膜的损伤,包括形态学上的可见的结构变化和功能改变,是 DCM 微血管病变的重要始动环节^[16];(3)形成修饰蛋白造成的损伤^[17]。AGEs 能够导致胶原的糖基化、脂质的糖基化以及血红蛋白的糖基化等,糖尿病患者心肌组织中 ECM 较其他组织更易被糖基化修饰,ECM 中的蛋白被修饰后会失去原有的功能^[18]。二是结合其特异性的 AGEs 受体(receptor for advanced glycosylation end products, RAGE)来激活细胞内多种信号转导,参与组织内氧化应激、炎症反应和血栓形成的过程(间接作用)^[14]。两种途径共同作用导致 DCM 中主要病理改变的发生,如心肌细胞肥大^[19]、微血管内皮细胞受损和基底膜增厚^[20]、ECM 重构^[21]等,这些改变使得气血运行不畅或闭塞,其所引发的病理改变,与中医“痰瘀互结”病机相吻合。

近年来,众多学者认为 MMPs 是重要的 ECM 降解酶系统,其活性下降是引起 ECM 成分在心肌间质积



注:A 为各组蛋白免疫组化染色($\times 400$);B 为 Col I、Col III 水平比较;C 为 MMP-1、TIMP-1 水平比较;与 NC 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 DCM 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$;与 RPDBS 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

图 4 各组免疫组织化学蛋白表达结果

聚,进而引起心肌纤维化的主要原因,其主要抑制物为 TIMPs^[5,22]。MMP-1 又称为间质胶原酶,主要降解 ECM 含量最多的 Col I、Col III。MMP-1 表达增加可能反映心肌胶原降解代谢活跃,而 TIMP-1 的持续高表达导致胶原在代谢中降解不足,使心肌间质胶原纤维含量增加,而发生过度沉积^[23-25]。

中医学认为,络脉是细小的经络,遍布五脏六腑,四肢百骸,是气血运行的通道。吴以岭提出了“孙络—微血管”的观点^[26]。根据 DCM 的心肌病变特点,其微血管的病变存在“络脉瘀阻”当无异议。需要提出的是,血管之外的组织也包含有络脉,对此,王永炎等认为脉外之组织存在“气络”^[27,28]。这一概念的

提出,很好地解释了血管内外均存在络脉。因此,“络脉瘀阻”既指“血络”之损,又包含“气络”之变;既包括心肌微血管,也包括心肌细胞外间质。其中抵当汤由水蛭、虻虫、桃仁、大黄组成。方中水蛭咸苦平,虻虫苦微寒,二药均有破血逐瘀通络之功。小陷胸汤中栝蒌甘寒,可宽胸化痰;半夏辛温,化痰散结;黄连苦寒,泻热解毒;三药同用,可起“化痰宽胸”之效。综合以上药物,本方总体药性偏寒,既着眼局部病变,又兼顾 DM 多有内热之基本病机。两方合用,共奏“搜剔络道瘀痰同治”之功。

既往防治 DCM 的研究报道对“瘀”关注较多,对“痰”关注较少,因对化痰通络治法研究较多,而采

用痰瘀同治研究较少。笔者既往采取化痰通络法干预 DCM 的心肌病变,发现具有化痰通络作用的抵当汤能改善糖尿病大鼠心肌纤维化的病理程度,对 DCM 模型大鼠心肌组织微血管也具有较好的保护作用^[29-31]。根据 AGEs 致病具有因“痰”致“瘀”的特点,结合久病入络说,本课题采用“化痰化痰通络”法,有针对性地防治 AGEs 所引发的心肌微血管和 ECM 病变。因既往已观察过以抵当汤为代表的化痰通络法^[29],故本课题将化痰通络与化痰法结合为痰瘀同治法,并以具化痰宽胸作用的小陷胸汤和具活血化痰作用的血府逐瘀汤为对照。实验结果表明,采用化痰化痰通络法,对 DCM 大鼠的心肌微血管和 ECM 病变均具有较好的干预作用,无论是光镜还是电镜下,心肌细胞,微血管内皮细胞受损、基底膜的病变与模型组相比有所减轻,ECM 沉积(Col I、Col III 蛋白)减少,而以化痰化痰通络的抵当陷胸汤组疗效最好,与 ALT-711 效果相当。比课题组以往的单纯化痰通络法为优,也比以血府逐瘀汤为代表的单纯活血化痰法和以小陷胸汤为代表的化痰宽胸法为优。说明痰瘀同治是干预 AGEs 所致的糖尿病微血管和心肌纤维化病变的有效手段。检测心肌组织 MMP-1、TIMP-1 蛋白,各治疗组的 MMP-1、TIMP-1 蛋白水平都有不同程度下降,而 MMP-1 蛋白下降更加明显,以化痰化痰兼通络组数值最低,推测化痰化痰通络能够改善糖尿病大鼠心肌微血管及细胞外间质病变,其机制可能与调节 MMP-1/TIMP-1 平衡,改善心肌细胞外基质代谢有关。

利益冲突:本研究无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, et al. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota [J]. *J Card Fail*, 2014, 20(5): 304-309.
- [2] Factor SM, Borczuk A, Charron MJ, et al. Myocardial alterations in diabetes and hypertension[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 31 Suppl: S133-S142.
- [3] Hou J, Zheng D, Fung G, et al. Mangiferin suppressed advanced glycation end products (AGEs) through NF- κ B deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 94(3): 332-340.
- [4] 金峰, 储全根, 李敏. 从“痰”论治糖尿病心肌病[J]. *安徽中医学院学报*, 2011, 30(1): 6-8.
- [5] Mchomvu EF, Cheng YZ. Matrix metalloproteinases and their effects in myocardial fibrosis[J]. *J Hunan Normal Univ (Med Sci)*, 2006, 3(3): 75-81.
- [6] 施岚尔, 聂课朝, 张文婧, 等. 基于网络药理学的小陷胸汤治疗 2 型糖尿病的药理机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4): 198-206.
- [7] 侯光敏, 李华文, 张玥. 抵当汤实验研究概况[J]. *江苏中医药*, 2018, 50(3): 83-85.
- [8] Toprak C, Sirmagul B, Yigitaslan S. Functional effects of alagebrium (ALT-711)-isolated rat carotid artery[J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(3): 188-192.
- [9] Wang L, Tian W, Uwais Z, et al. AGE-Breaker ALT-711 plus insulin could restore erectile function in streptozocin-induced type 1 diabetic rats [J]. *J Sex Med*, 2014, 11(6): 1452-1462.
- [10] Zhang B, He K, Chen W, et al. Alagebrium (ALT-711) improves the anti-hypertensive efficacy of nifedipine in diabetic-hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(10): 901-907.
- [11] 左风云, 董岭, 杨英. 大鼠 1 型与 2 型糖尿病模型的对比研究[J]. *疾病监测与控制*, 2015, 9(6): 383-385.
- [12] 刘文旗, 戴红艳, 邢明青, 等. 糖尿病心肌病动物模型的建立[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(27): 4265-4270.
- [13] 徐淑云主编. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 192.
- [14] Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2012, 4(4): 90-102.
- [15] 苏中州, 吴铨. 晚期糖基化终末产物在糖尿病心肌病发病机制中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(14): 2597-2599.
- [16] 潘良利, 程颢. 糖尿病微血管形成障碍所涉及的重要组织结构与晚期糖基化终末产物的关系[J]. *感染、炎症、修复*, 2015, 16(3): 189-192.
- [17] Nenna A, Nappi F, Avtaar S, et al. Pharmacologic approaches against advanced glycation end products (AGEs) in diabetic cardiovascular disease [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2015, 4(2): e26949.
- [18] 付文良, 李广平. 晚期糖基化终产物在糖尿病血管并发症中的作用机制[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2007, 15(6): 478-481.
- [19] Shang Y, Zhang X, Leng W, et al. Increased fractal dimension of left ventricular trabeculations is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(4): 665-673.
- [20] Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonekura H, et al. Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 902: 170-172.
- [21] Vennece F, Jessica C, Charity F, et al. Type II diabetes promotes a myofibroblast phenotype in

- cardiac fibroblasts [J]. Life Sci, 2013, 92(11): 669-676.
- [22] 杨立群. 吡格列酮对 2 型糖尿病大鼠心肌组织中 MMP-1、TIMP-1 及胶原表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [23] Zhao T, Chen H, Xu F, et al. Liraglutide alleviates cardiac fibrosis through inhibiting P4h α -1 expression in STZ-induced diabetic cardiomyopathy [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51(3): 293-300.
- [24] Meng L, Uzui H, Guo H, et al. Role of SGLT1 in high glucose level-induced MMP-2 expression in human cardiac fibroblasts [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6887-6892.
- [25] Ban CR, Twigg SM, Franjic B, et al. Serum MMP-7 is increased in diabetic renal disease and diabetic diastolic dysfunction [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(3): 335-341.
- [26] 吴以岭. “脉络—血管系统”相关性探讨 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.
- [27] 王永炎, 杨宝琴, 黄启福. 络脉病与病络 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(4): 1-2.
- [28] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 络脉概念诠释 [J]. 中医杂志, 2005, 46(8): 566-568.
- [29] 王玲, 储全根, 张凯, 等. 抵当汤对糖尿病大鼠心肌微血管病变的影响 [J]. 江西中医药, 2017, 48(12): 27-29.
- [30] 储全根, 张凯, 刘新萍, 等. 抵当汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌 Ang II 含量和 TGF- β /Smads 信号通路的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(2): 408-410.
- [31] 张凯, 储全根, 刘新萍, 等. 抵当汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌病变的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(13): 1165-1169.
- (收稿: 2019-07-10 在线: 2020-07-30)
责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩
王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍
吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良
刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励
李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛 李焕荣 杨任民
杨宇飞 杨秀伟 连 方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 邱 峰 张大钊
张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊
周霁祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣
洪传岳 栗原 博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭 军
郭 艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄 熙 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄
梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培
戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhc/zxyjhc/ch/index.aspx>)