

· 基础研究 ·

丹蒞片对 ApoE 基因敲除小鼠
动脉粥样硬化的疗效研究缪 静¹ 周鑫斌² 毛 威² 陈 洁²

摘要 目的 观察丹蒞片对 ApoE 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠动脉粥样硬化(AS)的作用。方法 32 只雄性 ApoE^{-/-}小鼠随机分为空白组、模型组、他汀组、丹蒞组,每组 8 只。空白组喂饲基础饲料,余各组采用高糖高脂饲料连续喂饲 12 周制备 AS 模型。模型组、他汀组及丹蒞组于第 5 周时分别给予生理盐水、阿托伐他汀混悬液(1.5 mg/mL)、丹蒞片混悬液(0.34 mg/mL)连续灌胃干预 8 周。干预结束后,ELISA 检测血清血脂、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)及 IL-6 含量;油红“O”染色观察主动脉内膜斑块;HE 染色观察小鼠主动脉内膜厚度及斑块面积;透射电镜观察血管平滑肌细胞(VSMC)结构。结果 与空白组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C、IL-6、ET 水平、内膜厚度、面积及内/中膜厚度面积比升高($P<0.05$, $P<0.01$),HDL-C、NO 水平下降($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,他汀组和丹蒞组血清 TC、TG、LDL-C、ET 水平、内膜厚度、面积及内/中膜厚度面积比下降($P<0.05$, $P<0.01$),NO 水平升高($P<0.05$, $P<0.01$),丹蒞组血清 IL-6 水平下降($P<0.01$)。模型组油红“O”染色 AS 区域脂肪呈鲜红色,形成广泛而典型的 AS 成熟斑块,透射电镜下可见 VSMC 胞浆内有较多的吞噬大量脂质形成的空泡,细胞间胶原纤维增生明显,呈典型合成型改变,他汀组和丹蒞组 AS 脂肪区域面积减少,主动脉合成型 VSMC 减少。结论 丹蒞片可显著降低血清血脂、炎症因子水平,保护血管内皮功能,抑制 VSMC 异常增殖,从而延缓 AS 的发生发展。

关键词 丹蒞片; ApoE 基因敲除小鼠; 动脉粥样硬化

Effects of Danlou Tablet on Atherosclerosis in ApoE-gene Knockout Mice MIAO Jing¹, ZHOU Xin-bin², MAO Wei², and CHEN Jie² 1 Department of Critical Care Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou(310016); 2 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310006)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Danlou Tablet (DLT) on atherosclerosis (AS) in ApoE-gene knockout(ApoE^{-/-}) mice. **Methods** Totally 32 male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into 4 groups, blank group, model group, atorvastatin group, DLT group, 8 in each group. Mice in the control group were given basic forage, while mice in the other three groups were given high fat forage 12 weeks to establish AS model. Then mice in the model group, atorvastatin group and DLT group were administered with normal saline, atorvastatin suspension(1.5 mg/mL), and DLT suspension(0.34 g/mL) by gastrogavage respectively from 5th week to 12th week. After intervention, serum blood lipids, nitric oxide(NO), endothelin(ET) and IL-6 levels were tested by ELISA. Intimal plaque in aorta was observed by oil red O staining. Intima thickness and area in aorta were observed by HE staining. The vascular smooth muscle cell (VSMC) structure was tested by transmission electron microscope(TEM). **Results** Compared with the blank group, the serum levels of TC, TG, LDL-C, IL-6, ET, intima thickness and area, intima/medial membrane thickness and area ratio increased($P<0.05$, $P<0.01$), levels of HDL-C and NO decreased($P<0.05$, $P<0.01$) in the model group. Compared with the model group, the serum levels of TC, TG, LDL-C,

基金项目:浙江省教育厅科研项目(No. Y201327471);浙江省中医药科技计划项目(No. 2014ZB043)

作者单位:1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院重症医学科(杭州 310016); 2. 浙江中医药大学附属第一医院心内科(杭州 310006)

通讯作者:陈 洁, Tel: 0571-86620295, Email: 3316029@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20200515.096

ET, intima thickness and area, intima/medial membrane thickness and area ratio decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), level of NO increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in atorvastatin and DLT group, while the serum level of IL-6 decreased ($P < 0.01$) in DLT group. The fat of AS region stained by oil red O in model group was bright red, and it forming extensive and typical AS mature plaques. TEM showed that there were large number of vacuoles in the cytoplasm of VSMC which engulfed much lipids. The proliferation of intercellular collagen fibers was obvious, which showed typical synthetic changes. Compared with the model group, the area of AS fat area and number of VSMC in atorvastatin and DLT groups decreased. **Conclusion** DLT can prevent the genesis and development of AS through lowering the plasma blood lipids and inflammatory factors levels, protecting vascular endothelial function and inhibiting the proliferation of VSMC.

KEYWORDS Danlou Tablet; ApoE-gene knockout mice; atherosclerosis

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是多因素引起的慢性疾病,脂质代谢紊乱^[1]、血管慢性炎症^[2]、内皮功能障碍^[3]、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 异常迁移、增殖^[4]等相互影响,共同促进 AS 的发生发展。近年来,AS 的中医药防治中,“从痰论治”或“痰瘀同治”应用日益广泛。丹蒺片是痰瘀同治的代表方药,在临床研究发现,丹蒺片可以改善冠心病心绞痛患者临床症状,减少发作次数,改善心电图 ST 段下移程度,降低血脂水平^[5-7]。本实验从血脂代谢、血管炎症反应、内皮功能及 VSMC 增殖等方面综合观察丹蒺片对 ApoE 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠 AS 斑块的作用,现报道如下。

材料与方法

1 动物 7 周龄 ApoE^{-/-} 小鼠 32 只,雄性,体重 (20.90±3.03) g,购自南京大学模式动物研究所,动物许可证号:SCXK(苏)2015-0001;由浙江中医药大学实验动物中心全封闭 SPF 状态下隔离饲养,动物许可证号:SYXK(浙)2013-0184。本实验已通过浙江中医药大学实验动物管理和伦理委员会批准 (No. ZS-LL-2015-45)

2 药物 丹蒺片 (组成:栝楼皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金),0.3 g/片,由吉林康乃尔药业有限公司生产,批号:HD20141003,用生理盐水配制成混悬液 (0.34 g/mL);阿托伐他汀片,20 mg/片,辉瑞制药有限公司,批号:045912K,用生理盐水配制成混悬液 (1.5 mg/mL)。

3 试剂及仪器 ApoE^{-/-} 小鼠 TC、TG、LDL-C、HDL-C、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮素 (endothelin, ET) 及 IL-6 ELISA 试剂盒,中国上海西唐生物科技有限公司,批号:1509018、1850021、1841523、1967854、1620328、1967854、1620328; 10% 中性甲

醛,中国杭州龙山精细化工有限公司,批号:L00236; 25% 戊二醛,中国杭州四季青生物工程材料有限公司,批号:G5882。超薄切片机,型号:Power Tome XL,美国 RMC 公司;透射电镜,型号:TECNAI10, Royal Dutch Philips Electronics Ltd.;超低温冰箱,型号:702,美国 Thermo Electron 公司;倒置生物显微镜,型号:DS-1B,中国重庆光电仪器有限公司。

4 分组及模型制备 适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法将 ApoE^{-/-} 小鼠分为 4 组:空白组、模型组、他汀组、丹蒺组,每组 8 只。空白组喂饲基础饲料 12 周 (面粉 20%、米粉 2%、玉米 27%、麸皮 25%、豆粕 20%、骨粉 3%、鱼粉 3%)。余各组采用高糖高脂饮食喂饲 12 周制备 AS 模型^[8],喂饲高糖高脂饲料 12 周 (10% 蛋黄粉、10% 蔗糖、10% 猪油、1.25% 胆固醇、0.5% 胆盐、68.25% 基础饲料)。主动脉油红 O 染色观察发现,除空白组外,余各组的主动脉均形成了典型的 AS 斑块,所有小鼠均造模成功。

5 干预及取材 根据“人和动物体表面积折算的等效剂量比率表^[9]”计算,以临床 10 倍剂量给药^[10]。造模第 5 周时,模型组和各给药组以生理盐水及相应药物 [0.2 mL/(10 g·d)] 灌胃,连续干预 8 周,空白组不予灌胃干预。干预结束后各组 ApoE^{-/-} 小鼠禁食不禁水 12 h,4% 水合氯醛 (10 mL/kg) 腹腔注射麻醉,眼眶静脉丛取血,取血完毕后立即游离整段胸主动脉,横向切取胸主动脉并分为 3 段,升主动脉段立即予 OCT 包埋冰冻切片,用于油红“O”染色,主动脉弓段立即置入 10% 甲醛固定液固定,用于 HE 染色;降主动脉段立即置入 2.5% 戊二醛固定液固定,用于透射电镜观察。

6 检测指标及方法

6.1 一般情况 每天观察并记录小鼠的活动度,对外界反应的灵敏度,精神状态,皮毛光泽,舌苔舌质,二便情况等。

6.1 ELISA 检测血脂、NO、ET 及 IL-6 水平 最后一次给药后 12 h 眼眶静脉丛取血,静置 30 min,待血凝,3 000 r/min,离心 10 min,提取血清,采用 ELISA 法检测血清血脂、NO、ET 及 IL-6 含量。

6.2 油红“O”染色观察主动脉斑块 油红“O”染色后,光镜下观察各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块形成情况。

6.3 HE 染色测定血管内膜、中膜面积 HE 染色后,光镜下观察各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉形态,并用 Image ProPlus 6.0 专业图像分析软件测定血管内膜和中膜面积,并计算内膜和中膜面积比。采用 Image ProPlus 6.0 软件进行图像分析,计算管腔面积、内外弹力板围绕面积,内膜和中膜厚度。内膜厚度(mm) = $\sqrt{\text{内弹力板围绕面积}/\pi} - \sqrt{\text{管腔面积}/\pi}$,中膜厚度(mm) = $\sqrt{\text{外弹力板围绕面积}/\pi} - \sqrt{\text{内弹力板围绕面积}/\pi}$,新生内膜面积(mm²) = 内弹力板围绕面积 - 管腔面积。每个标本随机取 3 张切片,每张切片测量 3 次,取平均值。

6.3 透射电镜观察主动脉 VSMC 组织样品取材后,迅速固定于 2.5% 戊二醛中,充分固定并经缓冲液漂洗后,再用 1% 锇酸固定 1.5 h,酒精逐级脱水后,环氧树脂包埋。超薄切片机切片,切片经醋酸铀与柠檬酸铅双重染色后,透射电镜观察。电镜下鉴别 VSMC 的标准:基底膜的存在,肌丝及相关的致密体。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行正态分布检验和方差齐性检验后,多组间比较采用 One-Way-ANOVA,两组间比较采用 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠一般情况比较 空白组小鼠毛发光亮,进食正常,体重增长稳定,活动敏捷,舌苔薄白,舌质淡红;模型组小鼠造模 4 周后开始出现饮食减少,精神萎靡,反应迟钝,颈部出现溃疡、结痂(实验后期尤为严重),毛发晦暗干枯,无光泽,局部脱毛,大便稀溏,体重增长减缓,舌苔白,舌质暗红;他汀组、丹参组小鼠造模 4 周后反应较灵活,进食较前减少,体重增长减缓,

毛发尚光亮,实验后期亦出现少量脱毛,颈部局灶溃疡,舌苔白,舌质暗红。

2 各组小鼠血清血脂、NO、ET 及 IL-6 水平比较(表 1、2) 与空白组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C、IL-6 和 ET 水平升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),HDL-C、NO 水平下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,他汀组和丹参组血清 TC、TG、LDL-C 和 ET 水平下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),NO 水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),丹参组血清 IL-6 水平下降($P < 0.01$)。两给药组间各指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组小鼠血清 NO、ET 及 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO(nmol/mL)	ET(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
空白	8	82.80±5.69	59.28±2.67	202.65±46.78
模型	8	52.11±3.89**	65.69±5.21*	371.87±46.32**
他汀	8	54.84±1.69 [△]	58.89±2.98 [△]	344.83±41.25
丹参	8	60.09±1.05 ^{△△}	56.37±0.99 ^{△△}	290.17±19.98 ^{△△}

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

3 各组小鼠主动脉油红 O 染色比较(图 1) 油红 O 染色光镜下观察可见,空白组主动脉内膜无增厚,无呈鲜红色染色的 AS 斑块;模型组主动脉内膜增厚,AS 区域脂肪呈鲜红色,形成了广泛而典型的 AS 成熟斑块;他汀组和丹参组主动脉亦有呈鲜红色的 AS 斑块,但与模型组比较,内膜增厚明显减轻,AS 脂肪区域面积也明显减小。

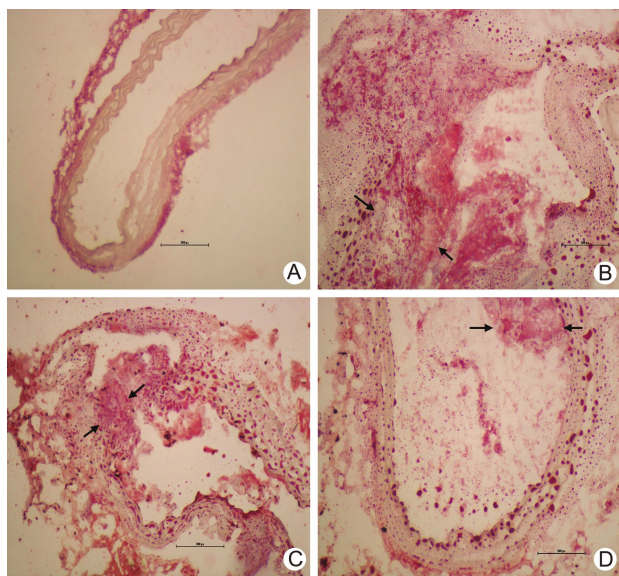
4 各组小鼠主动脉 HE 染色及血管内膜、中膜厚度、面积比较(图 2,表 3、4) 模型组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉可见由坏死组织和崩解细胞形成的脂质池,向管腔突起,内皮细胞排列不完整,内皮下间隙增宽,内膜明显呈环状弥漫性增厚,内膜下可见大量泡沫细胞聚集,脂质沉着,中膜 VSMC 排列紊乱,纤维帽纤薄,同时可见一些淡红色染色的弹力纤维、胶原纤维等间质,可见典型 AS 斑块;空白组主动脉内膜较薄且 VSMC 排列整齐,内弹力膜完整无分层;他汀组、丹参组亦可可见典型 AS 斑块,但与模型组比较,内膜增生减轻,斑块面积明显减小。

与空白组比较,模型组 ApoE^{-/-}小鼠内膜厚度、面积及内/中膜厚度、面积比增加($P < 0.01$);与模型组比

表 1 各组小鼠血清血脂水平比较 (pmol/mL, $\bar{x} \pm s$)

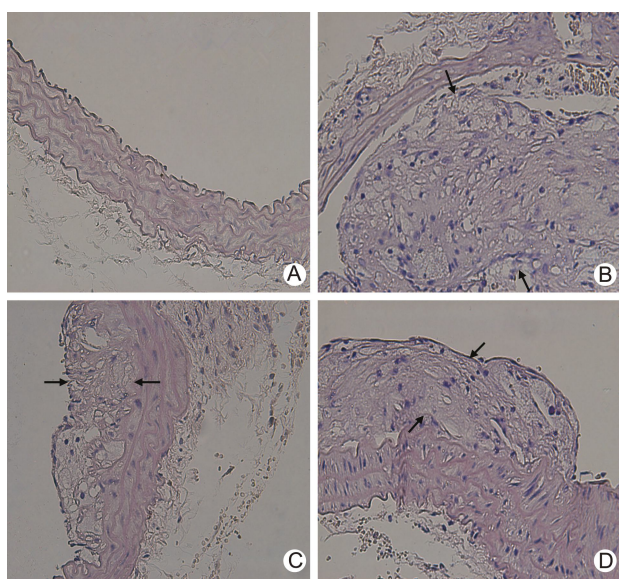
组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白	8	7 442.63±364.02	2 668.35±133.47	3 101.58±86.60	2 491.03±74.05
模型	8	7 983.43±157.57*	3 538.97±176.14**	4 459.90±226.80**	2 284.03±140.88*
他汀	8	7 418.06±250.08 [△]	3 227.30±92.08 ^{△△}	4 201.90±147.49 [△]	2 382.73±81.22
丹参	8	7 469.85±66.20 [△]	3 230.41±98.86 ^{△△}	4 164.62±67.48 [△]	2 422.40±127.03

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹菱组;箭头所指为斑块

图 1 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉油红 O 染色结果比较 (×20)



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹菱组;箭头所指为斑块

图 2 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 HE 染色结果比较 (×40)

表 3 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉内、中膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	内膜厚度(mm)	中膜厚度(mm)	内/中膜厚度比(%)
空白	8	0.01±0.00	0.13±0.00	0.07±0.00
模型	8	0.42±0.11*	0.12±0.01	3.50±0.06*
他汀	8	0.19±0.09 [△]	0.13±0.00	1.47±0.06 [△]
丹菱	8	0.19±0.07 [△]	0.11±0.01	1.58±0.05 [△]

注:与空白组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.01$

表 4 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉内、中膜面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

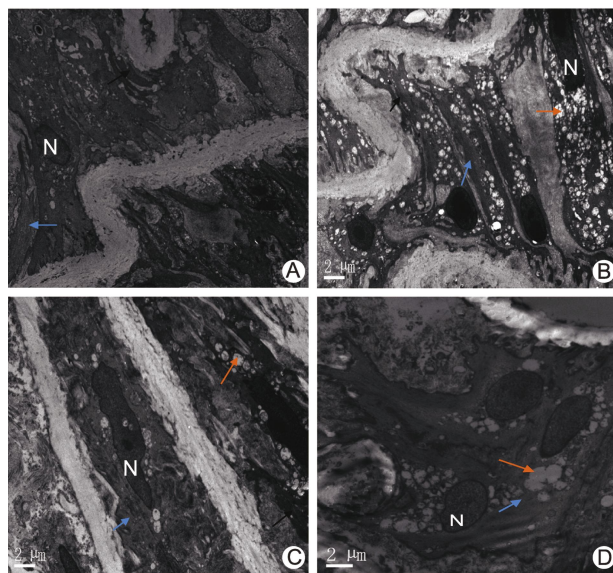
组别	n	内膜面积(mm ²)	中膜面积(mm ²)	内/中膜面积比(%)
空白	8	0.04±0.00	0.69±0.02	0.06±0.00
模型	8	0.95±0.09*	0.78±0.19	1.27±0.16*
他汀	8	0.24±0.19 [△]	0.69±0.09	0.36±0.13 [△]
丹菱	8	0.18±0.10 [△]	0.64±0.10	0.28±0.15 [△]

注:与空白组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.01$

较,他汀组与丹菱组内膜厚度、面积及内/中膜厚度、面积比减少($P<0.01$),两给药组之间内膜厚度及面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

6 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 VSMC 比较(图 3)

空白组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉中膜 VSMC 形态正常,以收缩型为主,细胞呈梭形,胞浆内充满大量肌丝和致密体,仅在核周围有少量粗面内质网、游离核糖体和线粒体;模型组中膜 VSMC 发生明显形态改变,以合成型 VSMC 居多,呈短梭形,甚至圆形,并发生一系列超微结构改变,表现为胞体肥大,核浆比例增大,高尔基体十分发达,粗面内质网增多、扩张,线粒体丰富,游离核糖体增多,胞浆内肌丝减少,脂质颗粒增多,有较多泡沫细胞存在;他汀组和丹菱组中膜合成型 VSMC 较模型组减少,核浆比例及胞浆内高尔基体、粗面内质网、线粒体等与生物合成有关的细胞器增加亦不如模型组明显,肌丝及致密体较多,胞浆内脂质颗粒较模型组明显减少。



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹菱组;N 为细胞核;黑色箭头所指为粗面内质网,蓝色箭头所指为肌丝,红色箭头所指为脂质颗粒

图 3 各组 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 VSMC 透射电镜观察结果比较 (×1 750)

讨 论

AS 是一种炎症—增殖性疾病,多种炎症因子及细胞因子参与斑块的形成与进展^[11]。对炎症因子的干预进而控制炎症反应所诱发的内皮细胞激活、VSMC 增殖是目前治疗 AS 的重要手段之一^[12,13]。研究证实他汀类药物除降脂作用外,还具有抑制炎症反应^[14]、抗 VSMC 异常增殖^[15]和稳定斑块^[12]等作用。AS 的中医药防治,活血化瘀是应用最广的治法治则,但其治疗靶点侧重于斑块破裂之后,以治疗心脑血管事件为主要目的。痰瘀同治既治瘀又治痰,强调治痰,治疗靶点侧重于斑块破裂之前,立足于稳定斑块,减少斑块破裂,以预防和减少心脑血管事件发生为主要目的^[16]。丹蒺片是痰瘀同治代表方药,具有宽胸通阳、化痰散结、活血化瘀之功效,全方以丹参活血化瘀,栝蒌皮化痰散结,共为君药;薤白宽胸通阳,赤芍活血通络,黄芪补气行气,共为臣药;郁金理气、骨碎补补肾,葛根升清、泽泻降浊,调理气血运行,共为佐药;川芎血中气药,引诸药开胸中痹塞为使药。实验研究证实丹蒺片可降低血清中 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C,抑制 ET 的分泌,降低血管紧张素 II 含量,从而起到降脂及保护血管内皮的作用^[17-19]。临床研究发现丹蒺片可改善急性冠脉综合征患者血胆红素水平及降低体内尿酸、血脂、hs-CRP 水平,抑制炎症反应,改善患者心肌缺血、胸闷等症状^[20-22]。

既往关于丹蒺片对 AS 影响的研究均局限于某一作用点,而对 AS 的整体作用如何,相关报道较少。血脂代谢紊乱及升高的炎症因子造成内皮细胞损伤是 AS 的始动环节^[1,2],损伤的血管内皮细胞可释放多种生长调节因子激活动脉中膜的 VSMC 经内弹力膜的窗孔迁入内膜^[4],吞噬脂质形成肌源性泡沫细胞,并发生增殖、转化,分泌细胞因子,从而引起血管壁一系列 AS 病理改变,表明 AS 是一动态发展变化的连续过程。参照既往研究,选择单一剂量丹蒺片灌胃干预^[23],从血脂代谢紊乱、炎症因子、内皮功能及 VSMC 增殖等整体水平观察其对 AS 斑块的作用。

本实验结果显示,模型组血清血脂、炎症因子水平升高,NO 表达减少,血管内膜厚度及斑块面积明显增加,管腔狭窄,电镜下亦可见 VSMC 胞浆肌丝含量减少,内质网和线粒体增多,脂质颗粒增加。提示血脂代谢紊乱、炎症因子水平升高引起内皮细胞功能障碍,激活 VSMC 并促进其增殖,促使血管内粥样病灶或纤维脂质斑块形成,推动 AS 的发生发展,与既往文献报道一致^[11]。经丹蒺片干预后,血清血脂、炎症因子水平

下降,NO 水平上升,血管内膜厚度及斑块面积减小,电镜下可见 VSMC 胞浆中肌丝及致密体增多,脂质颗粒减少。表明丹蒺片可通过减轻血脂代谢紊乱及血管炎症反应,保护血管内皮功能,抑制 VSMC 的激活、减弱 VSMC 的增殖活性,从而减小血管内膜厚度及斑块面积,进而减缓 AS 的进展,其疗效与阿托伐他汀相当。

研究结果显示丹蒺片可改善 AS 模型 ApoE^{-/-}小鼠血脂代谢紊乱,减轻炎症反应,减缓内膜异常增生,减小斑块面积,对 AS 病理过程的不同环节具有良好的治疗作用。但还需对其具体作用机制做进一步深入研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Helkin A, Stein JJ, Lin S, et al. Dyslipidemia Part 1-review of lipid etabolism and vascular cell physiology[J]. Vasc Endovascular Surg, 2016, 50(2): 107-118.
- [2] Hedin U, Matic LP. Recent advances in therapeutic targeting of inflammation in atherosclerosis [J]. J Vasc Surg, 2019, 69(3): 944-951.
- [3] Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 620-636.
- [4] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4): 692-702.
- [5] 吉金荣, 高彩霞. 丹蒺片治疗肥胖型冠心病心绞痛的临床观察[J]. 光明中医, 2012, 27(12): 2456-2457.
- [6] 周敏军. 丹蒺片治疗痰瘀互阻型冠心病心绞痛患者 70 例临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(18): 98.
- [7] 许祥坤. 丹蒺片治疗痰瘀互阻型老年冠心病心绞痛的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 10(33): 5126-5127.
- [8] 杨琳, 董莉, 陶红, 等. 鼠类动脉粥样硬化模型的制备[J]. 心肺血管病杂志, 2013, 32(6): 806-808.
- [9] Voisin EM, Ruthsatz M, Collins JM, et al. Extrapolation of animal toxicity to humans: interspecies comparisons in drug development[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1990, 12(2): 107-116.
- [10] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [11] Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really

- understand it yet? [J]. Eur Heart J, 2000, 21 (12): 958-960.
- [12] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin [J]. Diabetologia, 2006, 49(4): 744-747.
- [13] Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways [J]. Circulation, 2004, 110(21): 3335-3340.
- [14] Rosenson RS. Pluripotential mechanisms of cardioprotection with H-MG-COA reductase inhibitor therapy [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2002, 165 (2): 361-366.
- [15] Jaschke B, Michaelis C, Milz S, et al. Local statin therapy differentially interferes with smooth muscle and endothelial cell proliferation and reduces neointima on a drug-eluting stent platform [J]. Cardiovasc Res, 2005, 68(3): 483-492.
- [16] 吴宗贵. 痰瘀同治与动脉硬化 [A]. 中国中西医结合学会. 全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会论文汇编 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2011: 134-135.
- [17] 杨振, 洪铁. 丹莪片对高脂血症及血管内皮损伤大鼠的保护作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(6): 491-494.
- [18] 刘玉梅, 杨振. 丹莪片对动脉内皮损伤大鼠 ET、AngII、NOS 的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 403-405.
- [19] 陈洁, 蔡宏文, 缪静, 等. 丹莪片抗痰瘀互结型动脉粥样硬化大鼠炎症反应及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 703-708.
- [20] 王师菡, 王阶, 李霁, 等. 丹莪片治疗痰瘀互阻型冠心病心绞痛的疗效评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1051-1055.
- [21] 鲜玉琼, 李岩松, 夏静雯, 等. 丹莪片治疗痰瘀互结型非血运重建急性冠脉综合征的临床观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(2): 129-133.
- [22] 金欢亮, 钱佳. 丹莪片对急性冠脉综合征病人血清胆红素及尿酸的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(4): 451-453.
- [23] 刘建勋, 林成仁, 任建勋, 等. 小型猪痰瘀互结证冠心病“痰、毒、瘀”病机演变规律的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4138-4143.
- (收稿: 2019-01-25 在线: 2020-06-09)
责任编辑: 邱 禹

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

