

· 基础研究 ·

麝香保心丸对 ApoE^{-/-} 小鼠心肌梗死后动脉粥样硬化进程和循环单核细胞亚群的影响陈羽斐¹ 胡 亮^{2,3} 张红旗² 贾剑国⁴ 施海明¹ 罗心平¹ 周国民² 范维琥¹ 沈 伟¹

摘要 目的 观察麝香保心丸对载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠心肌梗死后动脉粥样硬化斑块进程和循环单核细胞亚群(CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{hi} 和 CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{lo})的影响。方法 35 只 6 周龄雄性 ApoE^{-/-} 小鼠,高脂喂养 10 周,选择 10 只小鼠为假手术组(sham 组,等量生理盐水灌胃),25 只小鼠通过结扎左冠状动脉前降支建立心肌梗死模型,将造模成功的 20 只小鼠采用随机数字表法分为心肌梗死组(MI 组,等量生理盐水)和麝香保心丸组[MI+SBP 组,100 mg/(kg·d)],每组 10 只,持续灌胃 4 周。全自动生化仪检测小鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平,油红 O 染色检测主动脉全长斑块面积,F4/80 免疫荧光染色检测主动脉斑块内巨噬细胞含量,流式细胞术分析循环单核细胞亚群比例。结果 与 sham 组比较,MI 组主动脉粥样硬化病变明显加重($P<0.01$),斑块内巨噬细胞含量增加($P<0.01$),单核细胞数量及 Ly6C^{hi} 单核细胞亚群数量明显增加($P<0.01$)。与 MI 组比较,MI+SBP 组主动脉粥样硬化病变明显改善($P<0.01$),斑块中 F4/80⁺ 巨噬细胞含量减少($P<0.01$),单核细胞数量及 Ly6C^{hi} 单核细胞亚群数量减少($P<0.05$, $P<0.01$)。3 组之间 Ly6C^{lo} 单核细胞亚群数量及 TC、TG、LDL-C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 心肌梗死会加速动脉硬化病变进程,麝香保心丸通过减少循环中炎性单核细胞比例和斑块中巨噬细胞含量,调控动脉粥样硬化斑块的炎症反应,且不依赖于血脂水平的变化。

关键词 动脉粥样硬化;麝香保心丸;单核细胞亚群;炎症反应

Effect of Shexiang Baoxin Pill on Atherosclerosis and Circulating Monocyte Subsets in Atherosclerotic ApoE^{-/-} Mice after Myocardial Infarction CHEN Yu-fei¹, HU Liang^{2,3}, ZHANG Hong-qi², JIA Jian-guo⁴, SHI Hai-ming¹, LUO Xin-ping¹, ZHOU Guo-min², FAN Wei-hu¹, and SHEN Wei¹
1 Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040); 2 Department of Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai (200032); 3 Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou (450052); 4 Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To evaluate the protective effect of Shexiang Baoxin Pill (SBP) on atherosclerotic development and the role of circulating monocyte subsets (CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{hi} and CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{lo}) in atherosclerotic ApoE^{-/-} mice after myocardial infarction (MI). **Methods** Thirty-five male ApoE^{-/-} mice at 6 weeks of age were fed with a high-fat diet for 10 weeks, 10 mice recruited in a sham surgery group, administered with equal volume of normal saline by gastrogavage, and the other twenty-five mice received myocardial infarction surgery by ligating left anterior descending branch. Twenty

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81673701, No. 81573710)

作者单位:1. 复旦大学附属华山医院心内科(上海 200040); 2. 复旦大学上海医学院人体解剖与组织胚胎学系(上海 200032); 3. 郑州大学第一附属医院心血管内科(郑州 450052); 4. 复旦大学附属中山医院心内科(上海 200032)

通讯作者:沈 伟, Tel: 021-52887065, E-mail: drshenwei@aliyun.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201102. 053

successfully modeled mice with MI were randomly divided into MI group (equal volume of normal saline) and MI+SBP group (SBP, 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) by random digit table, 10 in each group. All mice were intervened for 4 weeks. TC, TG and LDL-C levels in plasma were measured enzymatically using an automatic analyzer. Aortic lesion areas were evaluated with oil red O staining. The macrophage in plaque of aortic sinus were analyzed by F4/80 immunofluorescence staining. Flow cytometry was used to explore the proportions of circulating monocyte subsets. **Results** Compared with the sham surgery group, aortic lesions were significantly aggravated ($P < 0.01$), macrophage content in plaque was increased ($P < 0.01$), the number of circulating monocytes and the inflammatory Ly6C^{hi} monocyte subset increased ($P < 0.01$) in the MI group. Compared with the MI group, SBP treatment reduced aortic lesions ($P < 0.01$), F4/80-positive macrophages in plaque decreased ($P < 0.01$), monocyte levels and Ly6C^{hi} monocyte subset levels decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in MI+SBP group. There was no statistical difference in Ly6C^{lo} monocyte subset or TC, TG and LDL-C levels among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** MI accelerated atherosclerosis progress. SBP had significantly anti-inflammatory effect in atherosclerosis by reducing the proportion of pro-inflammatory monocytes in circulation and the content of macrophages in plaques accompanied by no changes on plasma lipid profiles.

KEYWORDS atherosclerosis; Shexiang Baoxin Pill; monocyte subsets; inflammation

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是严重危害人类健康的重大疾病。近年来,随着我国经济的迅速发展,生活方式的转变以及人口老龄化的加剧,MI的发病率和病死率呈逐年增长趋势,心血管病死亡占我国总死亡原因的首位^[1]。在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)进程中,炎性细胞破坏动脉壁的脂质斑块,导致其破裂,从而引发MI。虽然及时的血运重建能大大降低MI患者的病死率和病残率,但是心血管事件的再发率仍很高^[2]。新近研究发现,MI后引发的全身系统性炎症反应,会逆向加速斑块的生长和(或)促进斑块的不稳定性,从而加剧已有AS病变的进程^[3]。这种继发于心肌损伤的炎症反应,可能与炎性细胞,主要是单核细胞,浸润AS斑块进而引起斑块生长和斑块不稳定有关^[4]。

麝香保心丸由麝香、苏合香脂、蟾酥、牛黄、肉桂、冰片及人参提取物组成,作为一种治疗AS性疾病的有效药物,麝香保心丸具有缓解心绞痛症状、纠正缺血性心电图的表现、改善心肌缺血的显著效果,并能提高冠心病患者的生活质量,改善远期预后,减少心血管事件的发生^[5, 6]。既往国内研究发现麝香保心丸具有多种抗炎、抗AS作用,但对MI后AS进展过程中斑块局部巨噬细胞的变化以及与循环单核细胞亚群的关系尚未见报道^[7, 8]。因此,本研究采用ApoE^{-/-}小鼠高脂饮食和左前降支结扎术构建MI后AS模型,检测斑块内巨噬细胞密度以及循环单核细胞亚群(CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{hi}和CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ Ly6C^{lo})数量的变化,从而进一步明确麝香保心丸对MI加速AS进程的抗炎保护作用机制。

材料与方法

1 动物 35只6周龄ApoE^{-/-}小鼠,雄性,体重22~25 g,购自常州卡文斯实验动物有限公司,许可证号:SCXK(苏)2016-0010,实验前均经DNA检测为纯合子。本研究通过复旦大学实验动物科学部伦理委员会审批(No. 20160835A214)。

2 药物 麝香保心丸由麝香、苏合香脂、蟾酥、牛黄、肉桂、冰片及人参提取物组成(22.5 mg/丸,上海和黄药业有限公司生产,批号:171001)。

3 主要试剂与仪器 抗CD11b-PE(BD, USA, 批号:557397)、抗Ly6C-BV421(BD, USA, 批号:562727)、抗CD115-BV606(BD, USA, 批号:743640)和抗Ly6G-APC抗体(BD, USA, 批号:560599);FACS Celesta流式细胞仪(BD, USA);卓越450全自动生化分析仪(科华生物);抗F4/80抗体(武汉赛维尔生物,批号:GB11027),DAPI(武汉赛维尔生物,批号:G1012),CY3标记山羊抗兔二抗(武汉赛维尔生物,批号:GB21303);荧光显微镜(ECLIPSE C1, Nikon, Japan),SZ51型体式显微镜(Olympus, Japan),其余常规试剂为国产分析纯。

4 造模及干预方法 6周龄雄性ApoE^{-/-}小鼠35只,高脂喂养(含1.25%胆固醇和22%脂肪)10周后随机分假手术(sham)组10只(仅开胸不结扎左前降支)和MI造模组25只。参照参考文献[3],行左冠状动脉前降支结扎建立MI模型,结扎后心电图和心脏超声证实MI造模成功,左前降支结扎前后心电图对比如

图 1 所示。造模成功小鼠 20 只(造模过程中死亡 5 只,成功率为 80%),采用随机数字表法分为 MI 组和麝香保心丸组(MI+SBP 组),每组 10 只。麝香保心丸组按 100 mg/(kg·d)灌胃,相当于成人剂量的 5 倍(剂量的制定见参考文献[9]),sham 组和 MI 组给予等剂量的生理盐水,连续 4 周,给药期间持续高脂喂养。

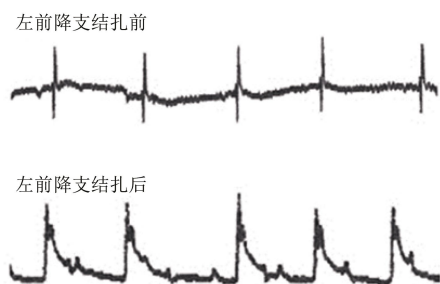


图 1 左前降支结扎前后心电图对比

5 检测指标及方法 MI 术后干预 4 周的小鼠,异氟烷吸入麻醉后,肝门静脉取血,EDTA 抗凝,离心(3 000 r/min, 10 min)后取血浆,用于血脂检测;血细胞用于流式细胞术分析。PBS 心脏灌流,游离心脏及主动脉全长并剥除外膜结缔组织和脂肪组织,置于 4% 甲醛溶液中,用于病理检测。

5.1 血脂水平测定 全自动生化分析仪测定各组血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。

5.2 主动脉油红 O 染色 在体式显微镜下,用显微剪将主动脉纵行剪开,固定,水洗,再用 60% 异丙醇浸泡 10 min。然后用新鲜配制的油红 O 工作液染色 30 min, 60% 异丙醇漂洗 3~5 min, 至背景近乎透明。置于黑色不反光绒布上拍照。每组小鼠选取 5 只小鼠进行染色。采用图像分析软件(Image Pro Plus, IPP)计算斑块面积占比(%)= 主动脉内膜斑块面积 / 血管面积 × 100%。

5.3 F4/80 免疫荧光染色 主动脉窦石蜡切片,厚 5 μm,常规脱蜡至水,抗原修复后,山羊血清封闭 30 min,加入兔抗小鼠抗体 F4/80(1:500),4℃ 孵育

过夜,次日加入 CY3 标记山羊抗兔二抗,室温孵育 1 h,含 DAPI 的防淬灭封片剂封片。采用图像分析软件计算荧光显微镜拍摄视野内 F4/80 阳性面积和斑块面积, F4/80 阳性巨噬细胞含量(%) = F4/80 阳性面积 / 斑块面积 × 100%。

5.4 流式细胞术分析循环单核细胞亚群比例 (图 2) 取 100 μL 抗凝全血加入抗 CD11b-PE、抗 CD115-BV606、抗 Ly6C-BV421 和抗 Ly6G-APC 抗体细胞染色缓冲液吹打混匀,室温避光孵育 40 min,加入 1.5 mL 红细胞裂解液,室温裂解红细胞 5 min,离心后 PBS 重悬,上机检测,FlowJo10. 6. 1 软件分析流式细胞术结果。根据文献报道,认定 CD11b⁺ Ly6G⁻ CD115⁺ 细胞为单核细胞,并根据 Ly6C 表达高低进一步分为 Ly6C^{hi} 和 Ly6C^{lo} 2 个亚群。

6 统计学方法 应用 Graphpad Prism 7.0 统计软件进行数据统计与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 Newman-Keuls 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组主动脉油红 O 染色结果比较 (图 3、4) sham 组小鼠主动脉正常血管内膜为白色,病变斑块经油红 O 染色后为红色。与 sham 组比较,MI 组小鼠主动脉 AS 病变明显加重,主动脉血管内膜上红色斑块面积增多[(12.77 ± 2.43)% vs (20.44 ± 3.00)%, P < 0.01]。与 MI 组比较,MI+SBP 组小鼠主动脉 AS 病变有明显改善[(20.44 ± 3.00)% vs (13.58 ± 1.41)%, P < 0.01]。

2 各组主动脉窦斑块内巨噬细胞密度的变化 (图 5) sham 组、MI 组、MI+SBP 组 F4/80 阳性巨噬细胞含量百分比分别为(6.18 ± 1.15)%、(18.30 ± 2.33)%、(13.21 ± 1.90)%。与 sham 组比较,MI 组主动脉窦斑块内 F4/80 阳性巨噬细胞含量增加(P < 0.01);与 MI 组比较,MI+SBP 组斑块中 F4/80 阳性巨噬细胞含量减少(P < 0.01)。

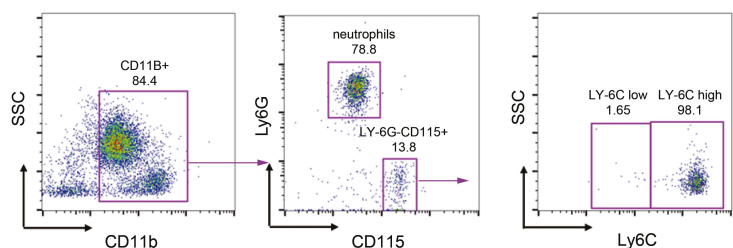
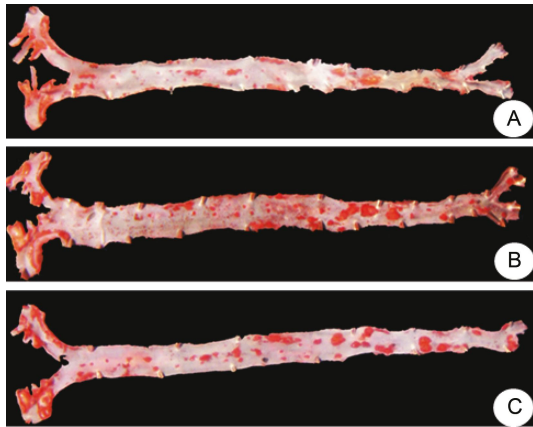
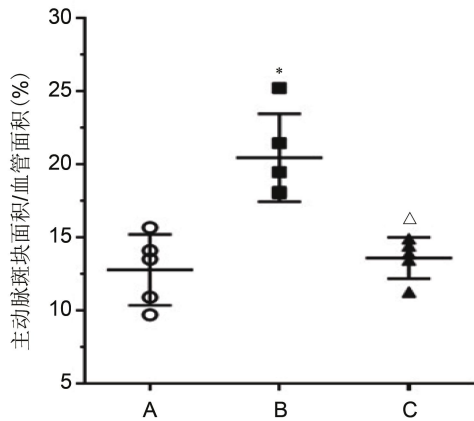


图 2 流式细胞术分析小鼠外周血单核细胞及其亚群



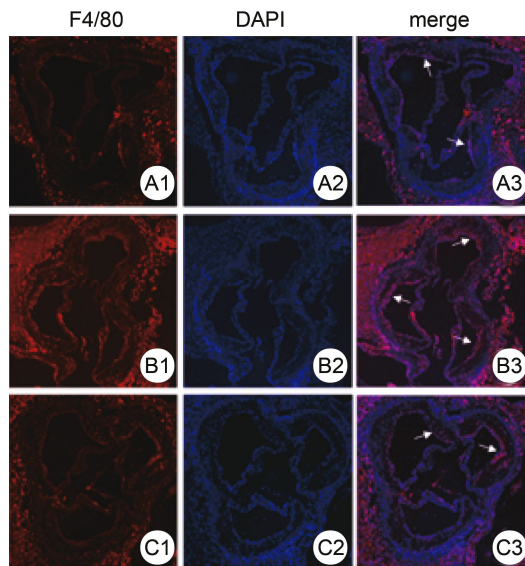
注:A 为 sham 组;B 为 MI 组;C 为 MI+SBP 组

图 3 各组小鼠主动脉油红 O 染色结果



注:A 为 sham 组;B 为 MI 组;C 为 MI+SBP 组;与 sham 组比较, * $P<0.01$;与 MI 组比较, $\Delta P<0.01$; $n=5$

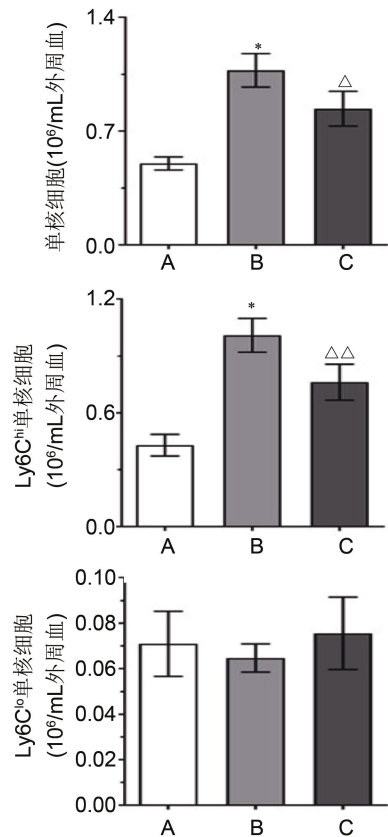
图 4 各组小鼠主动脉斑块面积/血管面积



注:A1~A3 为 sham 组;B1~B3 为 MI 组;C1~C3 为 MI+SBP 组;箭头所指为 F4/80 阳性巨噬细胞

图 5 各组主动脉窦 F4/80 免疫荧光染色结果 ($\times 20$)

3 各组循环单核细胞及其亚群计数(图 6) 与 sham 组比较,MI 组单核细胞数量及 $Ly6C^{hi}$ 单核细胞亚群数量增加 ($P<0.01$)。与 MI 组比较,MI+SBP 组单核细胞数量减少 ($P<0.05$), $Ly6C^{hi}$ 单核细胞亚群数量降低 ($P<0.01$)。各组之间 $Ly6C^{lo}$ 单核细胞亚群数量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。



注:A 为 sham 组;B 为 MI 组;C 为 MI+SBP 组;与 sham 组比较, * $P<0.01$;与 MI 组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$; $n=10$

图 6 各组小鼠循环单核细胞及其亚群计数比较

4 各组小鼠血脂水平比较(表 1) 与 sham 组比较,MI 组小鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);MI+SBP 组小鼠 TC 和 LDL-C 水平降低,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

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

组别	n	TC	TG	LDL-C
sham	10	29.98 ± 2.34	1.88 ± 0.22	23.22 ± 2.08
MI	10	28.67 ± 3.51	1.95 ± 0.31	21.88 ± 4.02
MI+SBP	10	27.10 ± 3.94	1.86 ± 0.19	20.18 ± 4.72

结 论

有研究证据表明 MI 会进一步加速 AS 进程,并且 MI 常伴有局部和全身的炎症反应^[10]。炎症反应可导

致外周循环中白细胞增殖、活化和释放多种炎症介质以及已存在的 AS 斑块进一步生长和破裂,从而导致心血管事件再次发生^[11, 12]。即使在心血管事件临床缓解后,炎症反应仍会持续较长时间。其中,MI 后循环单核细胞增多预示着再发心血管事件的风险增加。初次梗死引发的全身炎症反应在修复受损心肌的同时,却加速已存在的动脉粥样斑块病变发展^[13]。因此,抑制单核细胞活化及其介导的炎症反应是稳定斑块,改善 MI 预后的重要治疗策略。

单核细胞根据其表面标志,主要分为炎症型(经典型)和定居型(非经典型)两个亚群,分别对应于小鼠的 Ly6C^{hi} 和 Ly6C^{lo} 细胞亚群^[14]。Ly6C^{lo} 单核细胞具有抑制炎症和促进组织修复的功能,能稳定斑块,降低 MI 发生的风险。相反地, Ly6C^{hi} 单核细胞被认为是炎症状态下的巨噬细胞前体,是在 MI 发生后,在脾脏和骨髓增殖、并释放进入循环。其通过 CCR2 趋化因子,被血管内皮细胞招募并聚集在内膜下,分化成巨噬细胞,吞噬清除坏死物质,并通过局部增殖,引起过度的炎症反应,从而加剧 AS 的病程进展^[3, 15]。本研究证实 MI 加速 AS 进程,并且与循环中 Ly6C^{hi} 单核细胞水平和斑块内巨噬细胞含量的增多密切相关,提示局部和系统性炎症反应的激活促进 AS 进程发展。

麝香保心丸是根据中医学芳香温通、益气强心的原则,由麝香、苏合香脂、蟾酥、牛黄、肉桂、冰片及人参提取物组成,芳香温通治疗侧重于对“脉”的作用。由于其相对安全、药理作用范围广泛,普遍应用于心血管疾病^[6]。既往的研究发现,麝香保心丸通过保护血管内皮、抑制心肌纤维化、促进血管新生等多个方面发挥抗 AS 的作用^[8, 16-18]。近年发现,麝香保心丸还具有良好的抗炎活性,例如,高尿酸大鼠给予 SBP 干预后,血清炎症因子及趋化因子 CRP、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)水平明显下降^[19]。在 MI 大鼠模型中,SBP 能抑制 MI 后的心室重构,其对心脏保护作用的机制可能与抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,改善血流动力学有关^[19]。此外,麝香保心丸通过抑制炎症反应和氧化应激,减轻单核细胞浸润,从而明显改善高糖诱导心肌细胞损伤、心肌功能障碍^[7, 21, 22]。进一步机制研究显示,麝香保心丸抑制 PI3K/AKT、MAPK/NF- κ B 等信号通路,减轻单核细胞介导的炎症反应^[23-25]。以上既往研究结果提示麝香保心丸有可能通过抑制炎症反应,发挥对 MI 后 AS 的保护作用。

本研究中,通过高脂喂养 ApoE^{-/-} 小鼠联合结扎左前降支术建立 MI 后 AS 模型,分别比较不同实验组

小鼠 AS 斑块面积、斑块内巨噬细胞含量和循环单核细胞亚群计数,证实麝香保心丸通过减少循环中炎症性单核细胞比例和斑块中巨噬细胞含量,调控 AS 斑块的炎症反应,抑制 AS 斑块进程发展,提示麝香保心丸对于冠心病二级预防具有良好的应用前景。另外,脂代谢紊乱是 AS 的独立危险因素,为了分析麝香保心丸的抗 AS 作用是否与降脂有关,比较不同实验组的 TC、TG 和 LDL-C 水平,结果表明三组间血脂水平差异均无统计学意义,提示麝香保心丸对脂质代谢紊乱无明显调控作用。因此,本研究证实麝香保心丸可通过抑制全身系统性炎症反应,减少循环单核细胞过度增多,降低斑块中巨噬细胞供应链,从而减缓 MI 后 AS 的病程。

需要说明的是,本研究只是在动物水平上初步探讨了 SBP 对 MI 后 AS 的干预作用,并证实其通过调控炎症性单核细胞亚群,发挥抗 AS 效应,但对其具体的作用环节和分子机制等问题,仍需进一步研究阐明。

综上所述,AS 和 MI 互为因果可能是 AS 疾病进展的潜在因素,单核细胞亚群分化及其介导的炎症反应在其中发挥重要作用。本研究以中医的整体理论和多靶点的理论为指导思想,充分发挥中药“多途径、多靶点”的作用特点和优势,进一步证实麝香保心丸不仅具有保护血管内皮、抑制心肌纤维化、促进血管新生的作用,还可以通过独立于降脂的免疫调节作用,下调炎症性单核细胞亚群水平,发挥 AS 保护作用。同时,为研究“芳香温通”中成药改善 MI 患者的预后和防治 AS 性心脏病的作用机制基础提供全新的理论视角和研究方向。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Milonas C, Jernberg T, Lindbäck J, et al. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(9): 1229-1234.
- [3] Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis [J]. Nature, 2012, 487(7407): 325-329.
- [4] 陈羽斐,沈伟,施海明. 急性心肌梗死逆向加速动脉硬化进程的机制研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(1): 72-74.

- [5] Lu L, Sun X, Chen C, et al. Shexiang Baoxin Pill, derived from the traditional Chinese medicine, provides protective roles against cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1161.
- [6] 范维琥, 吴宗贵, 施海明. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛中国专家共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 145-153.
- [7] Wei D, Zheng N, Zheng L, et al. Shexiang Baoxin Pill corrects metabolic disorders in a rat model of metabolic syndrome by targeting mitochondria[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 137.
- [8] 沈伟, 范维琥, 施海明, 等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12): 1282-1285.
- [9] 叶子, 李勇, 施海明, 等. 麝香保心丸的小鼠含药血清促鸡胚尿囊膜血管生长的研究[J]. *上海医学*, 2006, 29(5): 300-302.
- [10] Nahrendorf M, Swirski FK. Innate immune cells in ischaemic heart disease: does myocardial infarction beget myocardial infarction? [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(11): 868-872.
- [11] Wright AP, Öhman MK, Hayasaki T, et al. Atherosclerosis and leukocyte-endothelial adhesive interactions are increased following acute myocardial infarction in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 414-417.
- [12] Ruparel N, Chai JT, Fisher EA, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 14(3): 133-144.
- [13] Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(10): 1761-1768.
- [14] Hulsmans M, Sam F, Nahrendorf M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 149-155.
- [15] 许苗苗, 沈伟, 施海明. 单核细胞在冠心病发生发展中的作用研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(4): 244-247.
- [16] 洪奋玲, 张旭升, 黄战军, 等. 麝香保心丸对高同型半胱氨酸血症大鼠内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(14): 1980-1982.
- [17] 孙春玲, 郑侨克, 黄蕾, 等. 麝香保心丸对原发性高血压患者动脉僵硬度的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(3): 415-417.
- [18] 罗心平, 施海明, 范维琥, 等. 麝香保心丸的基础与临床 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(9): 718-720.
- [19] 张小云, 张旭升, 黄战军, 等. 麝香保心丸对高尿酸血症大鼠炎症因子的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(6): 18-19.
- [20] 陈志亮, 顾宁, 赵庆峰, 等. 麝香保心丸对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学及血浆炎症因子的影响 [J]. *中医杂志*, 2012, 53(10): 867-869, 873.
- [21] 杨翼鹰, 陈伟燕, 孙秀亭, 等. 麝香保心丸通过抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号传导通路表达对抗高糖诱导的心肌细胞损伤 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2016, 34(5): 517-522, 527.
- [22] Fan J, Liu D, He C, et al. Inhibiting adhesion events by Panax notoginseng saponins and Ginsenoside Rb1 protecting arteries via activation of Nrf2 and suppression of p38 - VCAM-1 signal pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 423-430.
- [23] Shaikat A, Guo YF, Jiang K, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates Staphylococcus aureus-induced acute lung injury through attenuating NF-kappaB and MAPK activation [J]. *Microb Pathog*, 2019, 132: 302-312.
- [24] Yang J, Li S, Wang L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 805.
- [25] Lee JO, Choi E, Shin KK, et al. Compound K, a ginsenoside metabolite, plays an antiinflammatory role in macrophages by targeting the AKT1-mediated signaling pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(1): 154-160.
- (收稿: 2019-08-18 在线: 2020-11-30)
责任编辑: 白 霞