

丹蒞片及血府逐瘀颗粒抗大鼠动脉粥样硬化作用及机制研究

缪 静¹ 周鑫斌¹ 毛 威² 陈 洁² 徐晓明²

摘要 **目的** 观察丹蒞片及血府逐瘀颗粒对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)模型大鼠血脂、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖及胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路的影响,探讨其抗 AS 的可能机制。**方法** 40 只雄性 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、他汀组、丹蒞组、血府组,每组 8 只。正常组大鼠喂食基础饲料 12 周,余 4 组均采用高糖高脂饮食加维生素 D3 腹腔注射方法复制 AS 模型。模型组、他汀组、丹蒞组、血府组分别给予生理盐水、阿托伐他汀混悬液(0.18 mg/mL)、丹蒞片混悬液(45 mg/mL)、血府逐瘀颗粒混悬液(1 g/mL)灌胃干预 8 周。采用 ELISA 法检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、PDGF 水平,HE 染色观察胸主动脉病理学改变,Western blot 法检测大鼠胸主动脉血管内 ERK1/2、pERK1/2 蛋白表达。**结果** 与正常组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C、PDGF,血管 ERK1/2 及 pERK1/2 蛋白表达水平升高($P < 0.05$)。HE 染色可见血管内膜明显不规则增厚,内皮下泡沫细胞聚集,脂质沉着,中膜 VSMC 排列紊乱,形成典型 AS 斑块。与模型组比较,各给药组 TC、PDGF 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),他汀组及丹蒞组 TG、LDL-C 水平降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),他汀组、丹蒞组及血府组血管 ERK1/2 及 pERK1/2 蛋白表达降低($P < 0.01$)。HE 染色可见各给药组亦形成典型 AS 斑块,但内膜增生明显减轻,钙化灶面积明显减小。**结论** 丹蒞片及血府逐瘀颗粒均能减小斑块面积,减轻大鼠 AS 病变程度,延缓 AS 病情进展,其作用机制可能是通过降低血清血脂水平,减少 PDGF 释放,抑制 ERK 信号通路活化及 VSMC 增殖。

关键词 血府逐瘀颗粒;丹蒞片;动脉粥样硬化;胞外信号调控激酶信号通路;平滑肌细胞

Effects of Xuefu Zhuyu Granule and Danlou Tablet on Anti-atherosclerosis Rats and Potential Mechanisms MIAO Jing¹, ZHOU Xin-bin¹, MAO Wei², CHEN Jie², and XU Xiao-ming² 1 First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 2 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)

ABSTRACT **Objective** To observe anti-atherosclerotic effect of Xuefu Zhuyu Granule (XZG) and Danlou Tablet (DT) on blood lipids, platelet derived growth factor (PDGF), vascular smooth muscle cells (VSMCs) proliferation, extracellular signal-regulated kinase (ERK) signal pathway in atherosclerosis (AS) model rats, and to explore their potential mechanisms. **Methods** Forty male Wistar rats were randomly divided into five groups, i.e., the normal control group, the model group, the Atorvastatin group, the DT group, the XZG group, 8 in each group. Rats in the normal control group were fed with basic forage for 12 weeks, while rats in the other four groups were fed with high fat forage plus intraperitoneal injection of vitamin D3 to build AS model. Then rats in the model control group, the Atorvastatin group, the DT group, the XZG group were administered with normal saline, Atorvastatin suspension (0.18 mg/mL), DT suspension (45 mg/mL), and XZG (1 g/mL) by gastrogavage for 8 successive weeks, respectively. After intervention serum levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, and PDGF were detected by ELISA. Pathologi-

基金项目:浙江省中医药管理局基金资助项目(No.2014ZB042)

作者单位:1.浙江中医药大学第一临床医学院(杭州 310053);2.浙江中医药大学附属第一医院心内科(杭州 310006)

通讯作者:毛 威, Tel: 0571-87034117, E-mail: maoweilw@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.01.0080

cal changes in thoracic aorta were observed by HE staining. Protein expression levels of ERK1/2 and pERK1/2 in thoracic aorta were measured by Western blot. Results Compared with the normal group, serum TC, TG, LDL-C, PDGF levels, and expression levels of ERK1/2 and pERK1/2 significantly increased ($P < 0.05$) in the model control group. HE staining showed irregular intimal thickness, accumulated endothelial foam cells, lipids deposited, disarranged media VSMCs, forming typical AS plaque. Compared with the model group, TC and PDGF levels decreased in all medicated groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum levels of TG and LDL-C significantly decreased in the Atorvastatin group and the DT group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Expressions of ERK1/2 and pERK1/2 significantly decreased in the Atorvastatin group, the DT group, and the XZG group ($P < 0.01$). HE staining also showed typical AS plaque in three medicated groups, but with reduced pathological degree of endometrial hyperplasia and plaque area. Conclusions XZG and DT could reduce the plaque area and attenuate pathological degree of AS in model rats, thereby postponing the progress of AS. Its mechanism might be achieved through reducing serum lipids and release of PDGF, inhibiting ERK signal pathway activation and VSMC proliferation.

KEYWORDS Xuefu Zhuyu Granule; Danlou Tablet; atherosclerosis; extracellular signal-regulated kinase signal pathway; vascular smooth muscle cell

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 主要病理基础是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS), AS 发病机制复杂, 以内皮细胞功能紊乱、胆固醇堆积、血管慢性炎症、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 异常增殖为特征。其中 VSMC 异常增殖在 AS 斑块形成中发挥重要作用, 胞外信号调控激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路是促进 VSMC 增殖的重要通路, 可被血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等激活剂激活, 阻断 ERK 信号通路可抑制 VSMC 增殖^[1]。对于 CHD 的中医药防治, 血府逐瘀汤作为活血化瘀代表方, 是临床及实验研究应用最多的中药方剂。丹菱片是痰瘀同治的代表方药, 可以改善 CHD 心绞痛患者临床症状, 抑制炎症反应, 稳定和减小 AS 斑块及抗氧化作用^[2-4]。本实验通过建立大鼠 AS 模型, 采用 ELISA、HE 染色和 Western blot 法观察丹菱片及血府逐瘀颗粒对大鼠血清血脂、PDGF 水平, ERK1/2 及 pERK1/2 蛋白表达及斑块大小的影响, 观察血府逐瘀颗粒及丹菱片对 ERK 信号通路、VSMC 增殖、AS 斑块的影响。

材料与方法

1 动物 雄性 SPF 级 Wistar 大鼠 40 只, 5~6 周龄, 体重 (160 ± 10) g, 由浙江中医药大学动物实验中心提供, 许可证号: SYXK (浙) 2013-0184。实验前所有大鼠在同等条件下适应性喂养 1 周。

2 药物 丹菱片 (组成: 栝蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金), 由吉林康乃尔药业有限公司提供成品药粉, 批号: HD20141003, 用

生理盐水配制成混悬液 (浓度: 45 mg/mL); 血府逐瘀颗粒 (组成: 桃仁、红花、当归、赤芍、生地、川芎、枳壳、桔梗、柴胡、牛膝、甘草), 6 g/袋, 内蒙古康恩贝药业有限公司, 批号: Z20050019, 用生理盐水配制成混悬液 (1 g/mL); 阿托伐他汀钙片, 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 (0.18 mg/mL); 维生素 D3, 1 mL: 7.5 mg (30 万 IU), 四川华蜀动物药业有限公司, 批号: CG-057。

3 试剂及仪器 大鼠 TC、LDL-C、TG、HDL-C、PDGF 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; 10% 中性甲醛: 中国杭州龙山精细化工有限公司, 批号: L00236; 抗 pERK1/2 及 ERK1/2 多克隆抗体及辣根过氧化物酶结合的鼠抗羊二抗: Cell Signaling Technology, 美国, 批号: 0043, 0036, 1203; RIPA 蛋白裂解液: 中国江苏碧云天生物技术公司, 批号: P0013B; 蛋白酶抑制剂: 中国北京普利莱基因技术有限公司, 批号: WB00362。酶标测试仪: 型号: ELX808, 美国 Bio-Tek Instruments Inc.; 石蜡切片机, 型号: HM325, 美国 Thermo Electron Corporation; 倒置生物显微镜, 型号: DS-1B, 中国重庆光电仪器有限公司; 小型垂直电泳仪, 型号: 041BR123477, 美国 Bio-Rad Laboratories; 超低温冰箱, 型号: 702, 美国 Thermo Electron Corporation; 台式冷冻多用离心机, 型号: CL31R, 美国 Thermo Electron Corporation; 微量台式冷冻离心机, 型号: CL21R, Thermo Electron Corporation, 美国; 紫外分光光度计, 型号: ND-1000, 美国 Nanodrop Technologies Inc.; 蛋白印迹检测系统, 型号: ChemiDoc XRS System, 美国

Bio-Rad Laboratories; 制冰机, 型号: SIM-F140, 日本三洋公司。

4 实验分组及模型制备 40 只大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、阿托伐他汀组(他汀组)、丹萎片组(丹萎组)、血府逐瘀颗粒组(血府组), 每组 8 只。正常组大鼠予基础饲料(面粉 20%, 米粉 2%, 玉米 27%, 麸皮 25%, 豆料 20%, 骨粉 3%, 鱼粉 3%) 喂养 12 周, 余 4 组参考文献[5]采用高糖高脂饮食加维生素 D3 腹腔注射方法复制 AS 模型。高糖高脂饲料(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)喂养 4 周, 同时腹腔注射维生素 D3 70 万 IU/kg, 分 3 次, 首次注射 50 万 IU/kg, 之后 10 万 IU/kg 隔日 1 次。

5 干预方法 根据“人和动物体表面积折算的等效剂量比率表”计算, 以临床等效剂量给药, 模型组用生理盐水灌胃, 各给药组以相应药物[10 mL/(kg·d)]灌胃, 各组均连续干预 8 周, 正常组不予灌胃干预。

6 检测指标及方法 每天观察并记录大鼠的活动度, 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。干预结束后各组大鼠禁食不禁水 12 h, 腹腔注射 4% 水合氯醛(1 mL/100 g)麻醉, 心脏取血后立即游离整段胸主动脉, 横向切取胸主动脉并分为 2 段, 上段标本立即置入 10% 甲醛固定液固定, 用于 HE 染色; 下段标本立即置入液氮冷冻罐中冻存, 备组织蛋白提取使用。

6.1 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 PDGF 检测 心脏取血后静置 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 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 PDGF。

6.2 主动脉病理观察 上段胸主动脉标本于 10% 甲醛固定 1 天, 脱水透明, 浸蜡包埋, 切片(厚度为 5 μ m), HE 染色后观察。

6.3 大鼠动脉内 ERK1/2、pERK1/2 蛋白表达检测 采用 Western blot 法。取出液氮冷冻罐中各组大鼠胸主动脉样本, 提取总蛋白, 样品蛋白通过 Bradford 法于分光光度计检测其浓度。每样品孔上

样 40 μ g 总蛋白, 进行 SDS-PAGE 分析。半干法将蛋白转至 PVDF 膜上, 脱脂奶粉(50 g/L)室温封闭 2 h, 分别加入 1:500 抗 ERK1/2、pERK1/2 多克隆抗体, 4 $^{\circ}$ C 过夜, 用 TBST 洗膜 10 min, 共 5 次, 再加入 1:2 000 HRP 标记的二抗, 室温孵育 1.5 h, 用 TBST 10 min, 共 5 次, ECL 发光, 同时检测 GAPDH 作为内参照, 凝胶成像系统对条带密度扫描, 以 GAPDH 为内参, 测定各样品的蛋白相对表达量。

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, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 正常组大鼠毛发光亮, 进食正常, 体重稳定增长, 活动灵活, 舌苔薄白, 舌质淡红; 模型组大鼠造模 4 周后开始出现精神萎靡, 倦怠少动, 饮食减少, 反应迟钝, 毛发晦暗干枯, 无光泽, 大便稀溏, 体重增长减缓, 舌苔白, 舌质暗红; 各给药组大鼠毛发尚光亮, 反应灵活, 在造模 4 周后进食较前减少, 体重增长较前减缓, 舌苔白, 舌质暗红。

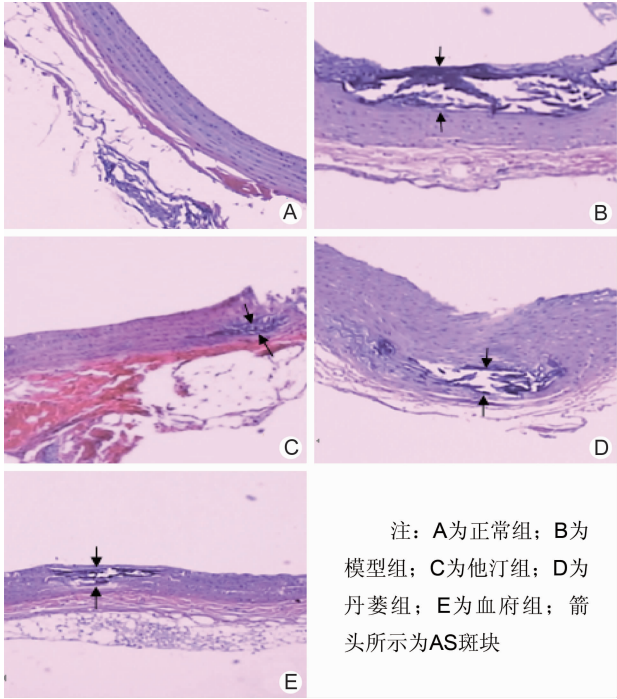
2 各组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 PDGF 比较(表 1) 与正常组比较, 模型组血清 TC、TG、LDL-C 和 PDGF 水平升高($P < 0.05$)。与模型组比较, 各给药组 TC、PDGF 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 他汀组及丹萎组 TG、LDL-C 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 各组大鼠胸主动脉病理结果比较(图 1) 正常组主动脉内膜较薄且 VSMC 排列整齐, 内弹力膜完整无分层。模型组内皮细胞排列不完整, 内膜明显不规则增厚, 内皮下间隙增宽, 泡沫细胞聚集, 脂质沉着, 中膜 VSMC 排列紊乱, 向内膜增生, 同时可见一些淡红色染色的弹力纤维、胶原纤维等间质, 并在此病变的基础上出现了钙化灶, 可见典型 AS 斑块。他汀组、丹萎组和血府组亦可见典型 AS 斑块, 但与模型组比较,

表 1 各组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 PDGF 比较 (pmol/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C	PDGF
正常	8	0.70 $\pm$ 0.06 *	0.267 $\pm$ 0.024 *	0.438 $\pm$ 0.038 *	0.478 $\pm$ 0.043	0.194 $\pm$ 0.012 *
模型	8	0.78 $\pm$ 0.07	0.299 $\pm$ 0.021	0.480 $\pm$ 0.034	0.453 $\pm$ 0.018	0.222 $\pm$ 0.014
他汀	8	0.73 $\pm$ 0.03 *	0.268 $\pm$ 0.024 *	0.450 $\pm$ 0.017 *	0.478 $\pm$ 0.020	0.185 $\pm$ 0.007 **
丹萎	8	0.72 $\pm$ 0.05 *	0.266 $\pm$ 0.023 **	0.449 $\pm$ 0.026 *	0.467 $\pm$ 0.023	0.189 $\pm$ 0.009 **
血府	8	0.73 $\pm$ 0.03 *	0.281 $\pm$ 0.024	0.466 $\pm$ 0.024	0.465 $\pm$ 0.023	0.194 $\pm$ 0.011 **

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$



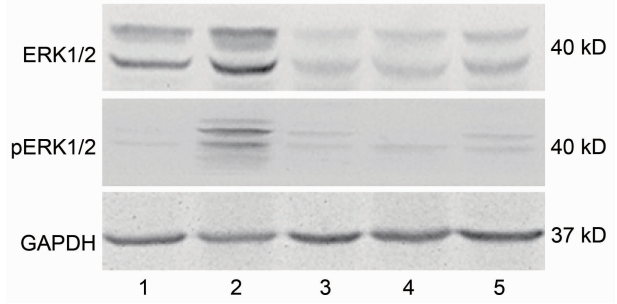
讨 论

CHD 病因涉及高脂血症、高血压、糖尿病、肥胖及吸烟等众多因素,其中脂质紊乱是 AS 发生的始动因素^[6],增高的脂蛋白对动脉内膜产生损伤,促发多种炎症因子和黏附分子产生,促进单核细胞黏附内皮细胞,并移行进入血管壁,分化为巨噬细胞,后者吞噬大量脂质转变为泡沫细胞,堆积在 AS 病灶处,这些细胞可以分泌多种生长因子,其中 PDGF 是一种重要的促细胞分裂剂和化学诱导剂,可以刺激多种细胞分裂和增殖^[7],其通过与特异性受体结合激活多种信号通路,吸引 VSMC 向内膜下迁移、增殖^[8],促进 AS 斑块形成。在这一发展过程中,VSMC 异常增殖是 AS 病灶形成的关键环节之一^[9],作为 AS 病灶的主要细胞成份,VSMC 通过自分泌和旁分泌的方式,释放 PDGF,在病灶内形成 PDGF 链自分泌环路,刺激病灶 VSMC 异常增殖^[10]。在 PDGF 激活的众多信号通路中,与 VSMC 异常增殖密切相关的是 ERK 信号通路,其可介导 PDGF 的细胞内信号传导^[11],调节细胞的增殖、分化、迁移等生物学行为。Ras/Raf/MEK/ERK 是 ERK 信号通路的主要途径^[12],ERK 有 ERK1 和 ERK2 两个亚型,是 Ras 丝裂原信号转导下游的核心元件,ERK 信号传导通路被 PDGF 等强激活剂激活后^[13],ERK1/2 被活化成 pERK1/2,pERK1/2 可促进胞质靶蛋白磷酸化或促进其他蛋白激酶的活化,更重要的是 ERK 激活后从胞浆转位入胞核,在核内激活多种转录因子^[14],如 c-jun、c-myc 和 c-fos 等,增强转录活性,促进调控细胞增殖相关的基因高表达,产生细胞增殖效应。因此,降低血中脂质水平,减轻脂质对内皮的损伤,减少泡沫细胞的产生和 PDGF 的释放,从而抑制 ERK 信号通路的激活,就可以抑制 VSMC 的异常增殖,也可以打破 AS 病灶内 PDGF 链自分泌环路,最终延缓 AS 的发生发展。

图 1 各组大鼠胸主动脉病理结果(HE,×40)

内膜增生明显减轻,巨噬细胞浸润减少,钙化灶面积明显减小。

4 各组 ERK1/2、pERK1/2 蛋白表达比较(表 2)与正常组比较,模型组 ERK1/2 及 pERK1/2 蛋白表达升高($P<0.05$)。与模型组比较,他汀组、丹葵组及血府组 ERK1/2 及 pERK1/2 蛋白表达降低($P<0.01$)。



活血化瘀法是应用最早、使用最多的 CHD 中医治法。研究表明,血府逐瘀汤具有抑制血小板黏附聚集、抑制 VSMC 增生及相关基因表达的作用^[15],可改善心绞痛症状、缺血心电图改变等,同时可降低血 TC、LDL-C 及动脉硬化指数^[16]。但有学者对近 40 年冠心病中医证候特征变迁的文献进行分析发现^[17],痰浊证比例日渐增加,提示随着政治、经济、生活环境发生变化,CHD 的证候特征发生了变化,“因痰致瘀,痰瘀互结”逐渐成为本病重要的病理特点,因此提倡 CHD“从痰论治”或“痰瘀同治”,强调在活血化瘀的基础上加强对痰浊病邪的去除。丹葵片是以栝蒌皮、薤白为君药,

注:1 为正常组;2 为模型组;3 为他汀组;4 为丹葵组;5 为血府组

图 2 各组 ERK1/2、pERK1/2 蛋白表达

表 2 各组 pERK1/2 及 ERK1/2 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	ERK1/2	pERK1/2
正常	8	1.49±0.35*	1.28±0.19*
模型	8	2.57±0.76	2.24±0.61
他汀	8	1.31±0.44**	1.04±0.32**
丹葵	8	1.19±0.26**	0.84±0.07**
血府	8	0.94±0.27**	0.87±0.07**

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

丹参、川芎、赤芍、郁金、黄芪为臣药组成的具有宽胸通阳,化痰散结、活血化瘀功效的痰瘀同治方。研究证实,丹菱片可改善痰瘀互阻型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,抑制炎症反应,具有稳定斑块及抗氧化作用^[18]。

既往关于丹菱片的降脂、抗氧化、抑制炎症反应等研究较多,但对其是否具有抗 VSMC 增殖的作用及其更深入的作用途径与作用机制研究较少。本实验采用高糖高脂饮食加维生素 D3 腹腔注射方法复制大鼠 AS 模型,并对丹菱片及血府逐瘀颗粒对 AS 病变的作用从斑块大小,血脂、PDGF 水平和 ERK1/2、pERK1/2 的蛋白表达等方面进行比较,结果发现,AS 模型大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 PDGF 水平均明显升高,血府逐瘀颗粒与丹菱片对上述血脂、PDGF 水平均有显著抑制作用,且经上述药物干预后,AS 斑块面积及病变严重程度亦较模型组减小。说明痰瘀同治方丹菱片与活血化瘀方血府逐瘀颗粒对大鼠 AS 病变均有一定的缓解作用,均能降低血清血脂水平,抑制 PDGF 释放及 ERK1/2 和 pERK1/2 蛋白表达,减小斑块面积,作用效果与作用方式与阿托伐他汀相似。综上所述,血府逐瘀颗粒与丹菱片均能降低血清血脂、PDGF 水平,具有抗 AS、稳定斑块及延缓 AS 病情发生发展的作用。其抗 AS 作用机制可能是通过降低血清血脂水平,减少 PDGF 释放,抑制 ERK 信号通路的活化和 VSMC 异常增殖,减小 AS 斑块面积,缓解 AS 病变进程,这为临床应用中中医药防治 AS 提供了实验依据。但本实验仅对 ERK 信号通路中的 ERK1/2 进行了相关探索,而信号通路上游各关键点及下游多种转录因子的表达水平及活性状态尚需进行更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Calabro P, Samudio I, Willerson JT. 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.
- [2] 吉金荣,高彩霞,周晓凯. 丹菱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.
- [3] 周敏军. 丹菱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.
- [4] 许祥坤,杨强. 丹菱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.
- [5] 陈隽妍,毛威,倪桂宝,等. 动脉粥样硬化痰瘀互结证大鼠模型的建立[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(26): 3789-3793.
- [6] Gotto AM. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular disease: the Louis F. Bishop Lecture [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(7): 1219-1224.
- [7] Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development [J]. *Development*, 2003, 130(20): 4769-4784.
- [8] Matsui T, Rosenzweig A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI3-kinase and Akt [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(1): 63-71.
- [9] Chang MW, Barr E, Seltzer J, et al. Cytostatic gene therapy for vascular proliferative disorders with a constitutively active form of the retinoblastoma gene product [J]. *Science*, 1995, 267(5197): 518-522.
- [10] Crowley ST, Ray CJ, Nawaz D, et al. Multiple growth factors are released from mechanically injured vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(5 Pt 2): 1641-1647.
- [11] 赵明哲,刘靖华,李玉花,等. ERK 信号通路的信号转导调控机制[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(1): 15-19.
- [12] Mc Cubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant, transformation and drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1263-1284.
- [13] McKinnon RD, Waldron S, Kiel ME. PDGF alpha-receptor signal strength controls an RTK rheostat that integrates phosphoinositol 3-kinase and phospholipase C gamma pathways during oligodendrocyte maturation [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(14): 3499-508.
- [14] Li X, Tsai P, Wieder ED, et al. Vascular smooth muscle cells grown on matrigel. A model of the contractile phenotype with decreased activation of mitogen-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(30): 19653-19658.
- [15] 李静,陈可冀,张靖涛,等. 血管通对实验性动脉粥样硬化家兔血管壁血小板衍化生长因子 A、B 及 c-myc 基因表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(1): 33-35.
- [16] 廖周华,梁岩. 血府逐瘀口服液治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. *医药产业资讯*, 2006, 3(5): 17-18.
- [17] 毛静远,牛子长. 近 40 年冠心病中医证候特征变迁的文献分析 [A]. 第十次中国中西医结合学会心血管病学术大会暨第五次江西省中西医结合学会心血管病学术大会论文汇编 [C]. 2010; 387-388.
- [18] 王师茵,王阶,李霖,等. 丹菱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.

(收稿:2015-01-20 修回:2015-10-09)