

· 基础研究 ·

丹萎片与血府逐瘀颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠
动脉粥样硬化斑块影响的比较研究缪 静¹ 周鑫斌² 毛 威² 陈 洁²

摘要 **目的** 比较丹萎片与血府逐瘀颗粒对 ApoE 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠动脉粥样硬化 (AS) 斑块的影响。**方法** 40 只雄性 ApoE^{-/-} 小鼠随机分为正常组、模型组、他汀组、丹萎组和血府组, 每组 8 只。正常组 ApoE^{-/-} 小鼠喂食基础饲料 12 周, 余各组均采用高糖高脂饮食制备 AS 模型。模型组、他汀组、丹萎组、血府组分别给予生理盐水、阿托伐他汀片混悬液 (1.5 mg/mL)、丹萎片混悬液 (0.34 g/mL)、血府逐瘀颗粒混悬液 (0.64 g/mL) 灌胃干预 8 周。干预结束后, ELISA 检测各组血脂、ox-LDL、内皮素 (ET-1)、IL-6 及 TNF- α 含量; 油红“O”染色观察主动脉内膜斑块; HE 染色观察主动脉病理形态学改变, 并计算内膜厚度及斑块面积; 透射电镜观察主动脉血管平滑肌细胞 (VSMC) 超微结构改变。**结果** 与正常组比较, 模型组血清 TC、TG、LDL-C、ox-LDL、ET-1、IL-6 和 TNF- α 水平升高 ($P<0.01$, $P<0.05$), HDL-C 水平下降 ($P<0.05$), 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, HE 染色内膜增厚, 斑块面积增大, 透射电镜下可见 VSMC 胞浆内肌丝减少, 粗面内质网、线粒体等细胞器增多, 有较多脂滴形成, 呈典型合成型改变; 与模型组比较, 他汀组和丹萎组血清 TC、TG、LDL-C、ox-LDL、ET-1 和 IL-6 水平下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), HDL-C 水平升高 ($P<0.05$), TNF- α 有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 血府组 TC、TG、ox-LDL、ET-1 和 IL-6 水平下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), LDL-C、TNF- α 下降及 HDL-C 升高差异无统计学意义 ($P>0.05$)。油红“O”染色可见各给药组主动脉亦有呈鲜红色的 AS 斑块, 但 AS 脂肪区域面积明显减小, HE 染色可见内膜增厚及斑块面积明显减小, 透射电镜下可见各给药组中膜合成型 VSMC 较模型组明显减少。**结论** 丹萎片和血府逐瘀颗粒均可降低 AS 模型 ApoE^{-/-} 小鼠炎症因子的表达及稳定 AS 斑块, 但丹萎片调节血脂代谢异常的作用优于血府逐瘀颗粒。

关键词 丹萎片; 血府逐瘀颗粒; ApoE 基因敲除小鼠; 动脉粥样硬化

Effects of Danlou Tablet and Xuefu Zhuyu Granule on Atherosclerotic Plaques 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 compare the effect of Danlou Tablet and Xuefu Zhuyu Granule on atherosclerotic plaques in ApoE-gene knockout (ApoE^{-/-}) mice with atherosclerosis (AS). **Methods** Forty male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into five groups, i.e., the control group, the model group, the Atorvastatin group, the Danlou group, the Xuefu group, 8 in each group. Mice in the control group were given basic forage for 12 weeks, while mice in the other four groups were given with high fat forage to build AS model. Then mice in the model group, the Atorvastatin group, the Danlou group, the Xuefu group were administered with normal saline, Atorvastatin suspension (1.5 mg/mL), Danlou Tablet suspension

基金项目: 浙江省基础公益计划项目 (No. LGF19H020003); 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, E-mail: 3316029@zju.edu.cn.

DOI: 10.7661/j.cjim.20200911.041

(0.34 g/mL) and Xuefu Zhuyu Granule suspension (0.64 g/mL) by gastrogavage for 8 successive weeks, respectively. After intervention, serum blood lipids, oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL), endothelin 1 (ET-1), IL-6 and TNF- α levels were detected by ELISA. Intimal plaque in aorta was observed by oil red "O" staining. The pathological changes, intima thickness and area in aorta were observed by HE staining. The vascular smooth muscle cell (VSMC) ultrastructure was detected by transmission electron microscope (TEM). **Results** Compared with the control group, the serum levels of TC, TG, LDL-C, ox-LDL, ET-1, IL-6 and TNF- α increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), HDL-C decreased ($P < 0.05$) in the model group. The fat in AS region stained with oil red "O" was bright red, forming extensive and typical AS mature plaques. The intima thickened and plaque area increased with HE staining. TEM demonstrated decreased intracytoplasmic filaments, increased organelles such as rough endoplasmic reticulum and mitochondria, and more lipid droplets in the cytoplasm of VSMC, which showed typical synthetic changes. Compared with the model group, the serum levels of TC, TG, LDL-C, ox-LDL, ET-1 and IL-6 decreased in the statin group and the Danlou group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the serum levels of HDL-C increased ($P < 0.05$), TNF- α showed a downward trend, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The levels of TC, TG, ox-LDL, ET-1 and IL-6 in Xuefu group decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), there was no significant difference in the decrease of LDL-C, TNF- α and HDL-C ($P > 0.05$). Oil red "O" staining showed that the aorta of each drug group also had bright red AS plaques, but the area of AS fat area was significantly reduced. HE staining showed thickening of intima and plaque area significantly reduced. It can be seen by the TEM that the membrane-synthesized VSMC in each drug-administered group was significantly reduced compared with the model group. **Conclusion** Both of Danlou Tablet and Xuefu Zhuyu Granule can inhibit expression of inflammatory factors and stabilize AS plaque, Danlou Tablet showed a stronger effect in regulating lipid metabolism than Xuefu Zhuyu Granule.

KEYWORDS Danlou Tablet; Xuefu Zhuyu Granule; ApoE-gene knockout mice; atherosclerosis

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 起源于血管内皮细胞损伤、脂质代谢障碍, 继以炎性细胞的入侵、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的异常迁移、增殖。因此, 调节血清血脂代谢、保护血管内皮功能、抑制血管炎症反应、减轻 VSMC 异常增殖是防治 AS 的主要措施^[1,2]。20 世纪以来, 对 AS 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。近年来, 随着痰浊证患者的日渐增多, “从痰论治”或“痰瘀同治”被越来越多的应用于 AS 的中医药防治中^[3]。丹萎片是痰瘀同治的代表方药, 在临床研究发现, 丹萎片可有效改善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, 降低血脂水平作用^[4-6]。本实验从血脂代谢、炎症反应、血管病理形态改变及 VSMC 超微结构改变等方面比较丹萎片与血府逐瘀颗粒对 ApoE 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠 AS 斑块的作用。

材料与方法

1 动物 7 周龄 ApoE^{-/-}小鼠 40 只, 雄性, 体重 (20.90 $\pm$ 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, 实验前所有小鼠在同等条件下适应性喂养 1 周。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. ZSLL-2015-45)。

2 药物 丹萎片 (组成: 栝楼皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金), 吉林康乃尔药业有限公司, 批号: HD20141003, 用生理盐水配制成混悬液 (0.34 g/mL); 血府逐瘀颗粒 (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 (0.64 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、ox-LDL、内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)、IL-6 及 TNF- α ELISA 试剂盒: 中国上海西唐生物科技有限公司, 批号: 1509018, 1850021, 1841523, 1967854, 1509416, 1620328, 1510830, 1611630; 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 Corporation;倒置生物显微镜:型号:DS-1B,中国重庆光电仪器有限公司。

4 动物分组及模型制备 采用随机数字表法将 ApoE^{-/-}小鼠分为 5 组:正常组、模型组、他汀组、丹葵组及血府组,每组 8 只。正常组喂饲基础饲料 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制备 AS 模型^[7],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)。

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^[8]”计算,以临床 10 倍剂量给药^[9],模型组给予生理盐水灌胃,各给药组以相应药物 0.2 mL/(10 g·d)灌胃,连续干预 8 周^[10],正常组不予灌胃干预。

6 检测指标及方法 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。

6.1 血清血脂、ox-LDL、ET-1、IL-6 及 TNF-α 水平比较 眼眶取血后静置 30 min,待血凝,3 000 r/min,离心 10 min,提取血清,ELISA 检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ox-LDL、ET-1、IL-6 及 TNF-α 含量。

6.2 主动脉油红“O”染色 取 OCT 包埋的升主动脉段组织,冰冻切片,油红“O”染色后,光镜下观察主动脉斑块形成情况。

6.3 主动脉组织病理观察 HE 染色后,观察主动脉组织的病理形态学改变,并采用 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。

6.4 主动脉 VSMC 超微结构观察 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%饿酸固定 1.5 h,酒精逐级脱水后,环氧树脂包埋。超薄切片机切片,厚度 50 nm,切片经醋酸铀与柠檬酸铅双重染色后,透射电镜观察主动脉 VSMC 超微结构的改变。

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 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平比较(表 1) 与正常组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C 水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDL-C 水平下降($P < 0.05$);与模型组比较,他汀组和丹葵组血清 TC、TG 和 LDL-C 水平下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDL-C 水平升高($P < 0.05$),血府组 TC 和 TG 水平下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),LDL-C 及 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组 ApoE^{-/-}小鼠 ox-LDL、ET-1、IL-6 及 TNF-α 水平比较(表 2) 与正常组比较,模型组血清

表 1 各组 ApoE^{-/-}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
正常	8	1 107.41±555.65*	386.47±11.14*	506.67±23.25**	617.22±15.78*
模型	8	1 236.38±39.79	428.45±5.31	600.66±9.71	566.67±19.35
他汀	8	1 117.54±20.51*	352.44±11.57**	520.16±20.03**	636.03±16.69*
丹葵	8	1 080.34±25.48**	355.88±16.47**	526.26±14.22**	618.17±8.09*
血府	8	1 118.58±7.86*	367.53±10.37**	553.85±7.75	590.70±8.77

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 各组 ApoE^{-/-}小鼠 ox-LDL、ET-1、IL-6 及 TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ox-LDL (ng/mL)	ET-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
正常	8	4.88±0.06*	10.78±0.22*	145.28±1.01*	73.97±7.54*
模型	8	5.20±0.10	14.17±1.61	166.30±8.21	88.11±1.71
他汀	8	4.52±0.07**	9.06±0.63*	130.86±5.77*	79.74±1.09
丹葵	8	4.56±0.06**	9.28±0.23**	128.05±5.54*	79.77±0.79
血府	8	4.74±0.09**	9.84±0.09**	134.73±1.81**	83.65±1.01

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

ox-LDL、ET-1、IL-6 和 TNF- α 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,他汀组、丹葵组及血府组血清 ox-LDL、ET-1 和 IL-6 水平下降 ($P<0.01$),TNF- α 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

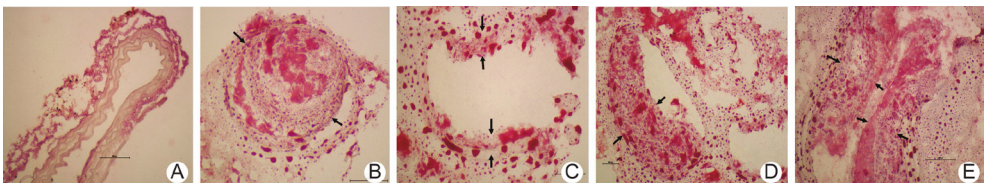
3 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉油红“O”染色比较 (图 1) 正常组主动脉内膜无增厚,无呈鲜红色染色的 AS 斑块;模型组主动脉内膜增厚,AS 区域脂肪呈鲜红色,形成了广泛而典型的 AS 成熟斑块;各给药组主动脉亦有呈鲜红色的 AS 斑块,但与模型组比较,内膜增厚明显减轻,AS 脂肪区域面积也明显减小。

4 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉病理组织学变化 (图 2) 正常组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉内膜较薄,肌束排列有序,内弹力膜完整无分层;模型组主动脉可见内皮细

胞排列紊乱,内皮下间隙增宽,内膜下可见由坏死组织和崩解细胞形成的脂质池,向管腔突起,并有坏死中心形成,斑块底部有柳叶状胆固醇结晶,中膜 VSMC 增大,排列紊乱,并向内膜下迁移,与弹力纤维及胶原组织构成纤薄的纤维帽,形成典型的 AS 斑块;各给药组亦可见典型 AS 斑块,但与模型组比较,内膜增生减轻,脂质沉积减少,斑块面积明显减小。

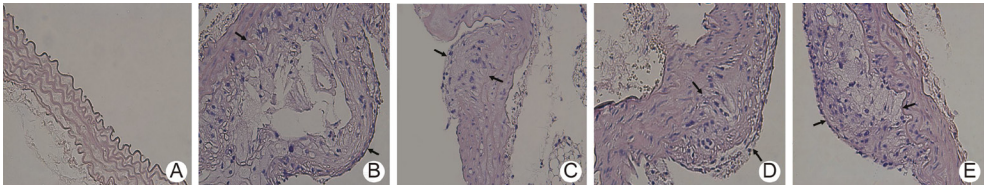
5 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉形态计量学改变 (表 3) 与正常组比较,模型组 ApoE^{-/-} 小鼠内膜厚度及面积增生明显 ($P<0.01$);与模型组比较,他汀组、丹葵组及血府组内膜增生厚度及面积明显减轻 ($P<0.01, P<0.05$)。

6 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 VSMC 超微结构的改变 (图 3) 正常组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中膜 VSMC



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹葵组;E 为血府组;箭头所指为斑块

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



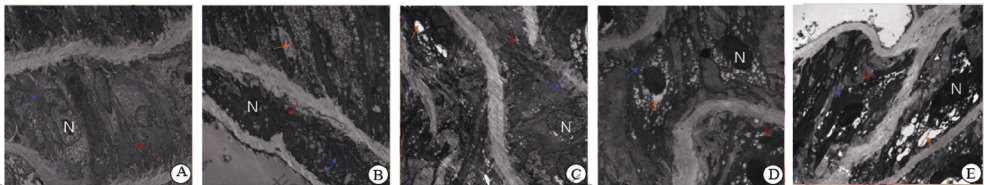
注:A 为正常组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹葵组;E 为血府组;箭头所指为斑块

图 2 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉病理形态学比较 (×40)

表 3 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉内膜增生厚度及面积比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	内膜厚度 (mm)	中膜厚度 (mm)	内/中膜厚度比 (%)	内膜面积 (mm ²)	中膜面积 (mm ²)	内/中膜面积比 (%)
正常	8	0.01±0.00**	0.13±0.00	0.07±0.00**	0.04±0.00**	0.69±0.02	0.06±0.00**
模型	8	0.42±0.11	0.12±0.01	3.50±0.06	0.95±0.09	0.78±0.19	1.27±0.16
他汀	8	0.19±0.09**	0.13±0.00	1.47±0.06**	0.24±0.19**	0.69±0.09	0.36±0.13**
丹葵	8	0.19±0.07**	0.11±0.01	1.58±0.05**	0.18±0.10**	0.64±0.10	0.28±0.15**
血府	8	0.21±0.07*	0.12±0.00	1.86±0.07*	0.31±0.18**	0.63±0.10	0.52±0.14*

注:与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为他汀组;D 为丹葵组;E 为血府组;N 为细胞核;红色箭头所指为粗面内质网;蓝色箭头所指为肌丝;黄色箭头所指为脂质颗粒

图 3 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 VSMC 透射电镜超微结构变化比较 (×1 250)

结构正常,以收缩型为主,呈梭形,细胞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(图 3A);模型组中膜 VSMC 发生明显超微结构改变,以合成型居多,呈短梭形,甚至圆形,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、丹蒾组及血府逐瘀组中膜合成型 VSMC 较模型组明显减少,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。

讨 论

AS 是一种脂质相关的炎症反应—增殖性疾病,主要累及全身动脉,其病理形成过程有多种炎症因子及细胞因子参与^[11]。调节异常脂质代谢,控制炎症反应,减少细胞损伤及增殖是目前治疗 AS 的主要方向^[12,13]。现已证实他汀类药物不仅具有降脂作用,还具有抑制炎症反应^[14]、抗 VSMC 异常增殖^[15]和稳定斑块^[7]等降脂外作用。对 AS 的中医药防治,活血化瘀是应用最广的治法治则,血府逐瘀汤是活血化瘀的代表方剂,由当归、赤芍、红花、桃仁、川芎、生地、柴胡、桔梗、枳壳、牛膝、甘草组成,全方君臣结合,升降有序,活血而不耗血,祛瘀又能生新。实验研究表明血府逐瘀汤发挥抗 AS 的机制与降低血清血脂、ET、Lox-1、TNF- α 、VCAM-1、ICAM-1 及单核细胞趋化因子-1 (mononuclear cell chemotactic factor-1, MCP-1) 水平,抑制炎症反应,改善血管内皮病变有关^[16-18]。临床应用亦证实其可降低心绞痛患者中医证候积分及心血管不良事件发生率^[19,20]。近年来由于 AS 痰瘀互结证型的增多,临床常遵循“痰瘀同治”进行遣方用药。丹蒾片是痰瘀同治代表方药,以益气化痰、活血通络为法组方,主要由瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金等组成。方中攻补兼施,泻实补虚,共奏化痰宣痹,活血化瘀之功效。实验研究证实丹蒾片可通过降低血清中 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C,改善全血黏度及切变率,减轻内膜增生,起到降脂、保护血管内皮的作用^[21-25]。临床研究发现丹蒾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^[26-28]。

既往关于丹蒾片及血府逐瘀汤抗 AS 的独立研究较多,但对于两者抗 AS 的比较研究较少。本实验中

分别用丹蒾片和血府逐瘀颗粒干预 AS 模型 ApoE^{-/-}小鼠,从血脂代谢、炎症因子表达及病理组织学改变等方面比较两者对 AS 斑块的作用。

VSMC 是 AS 斑块的主要细胞成分,血脂代谢紊乱、炎症因子水平升高引起内皮细胞功能障碍,VSMC 被激活,再度获得有丝分裂和增殖的能力,其表型由收缩型转化为合成型,超微结构发生明显的改变,肌丝含量减少,内质网和线粒体增加。实验结果显示,血清血脂代谢异常,炎症因子水平升高,血管内膜增厚,斑块面积显著增加,管腔狭窄,电镜下亦可见 VSMC 发生明显表型改变,血管内粥样病灶或 AS 斑块形成,与既往文献报道一致^[1,13]。经丹蒾片和血府逐瘀颗粒干预后发现,两者对 ox-LDL、ET-1 及 IL-6 等炎症因子的表达均有良好的抑制作用,作用与他汀组相似,但丹蒾片降低血清 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C 的作用较血府逐瘀颗粒强,两者均能明显减轻中膜厚度及斑块面积,改善内/中膜厚度比和内/中膜面积比,缩小主动脉 AS 斑块,增加 VSMC 肌丝含量、减少脂质颗粒形成。表明两者减轻 AS 斑块负荷的作用相似,但丹蒾片调节血脂代谢异常的作用优于血府逐瘀颗粒。

综上所述,丹蒾片和血府逐瘀颗粒均具有良好的稳定 AS 斑块作用,但丹蒾片的脂质调节能力更强,更适用于斑块破裂之前,稳定斑块,减少斑块破裂,以预防和减少心脑血管事件发生。血府逐瘀颗粒有良好的抑制斑块局部和系统性的炎症反应作用,而抗炎对稳定内皮细胞功能,预防血栓形成及血小板聚集具有重要作用,因此更适用于斑块破裂之后,以治疗急性心脑血管事件为主^[29]。根据疾病所处阶段不同,辨证施治,采用不同的治则治法方为上策。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 唐熠达,陈纪林,阮英茆,等. 不同剂量阿司匹林对兔动脉粥样硬化斑块进展的抑制作用[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(8): 52-55.
- [2] 缪静,周鑫斌,毛威,等. 丹蒾片抗动脉粥样硬化模型小鼠主动脉平滑肌细胞增殖的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(7): 811-816.
- [3] 毕颖斐,王贤良,赵志强,等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 2013-2019.
- [4] 吉金荣,高彩霞. 丹蒾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.

- [5] 周敏军. 丹莪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.
- [6] 许祥坤. 丹莪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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 缪静, 周鑫斌, 毛威, 等. 丹莪片及血府逐瘀颗粒抗大鼠动脉粥样硬化作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 80-84.
- [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] 耿兆辉, 寿保栋, 刘辉, 等. 血府逐瘀汤对动脉粥样硬化大鼠血脂及血管活性物质的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2011, 31(3): 304-308.
- [17] 李迎秋, 张国民, 朱义刚, 等. 血府逐瘀汤对动脉粥样硬化家兔主动脉组织单核细胞趋化因子-1 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(12): 1312-1315.
- [18] 姜华, 姜玉姬. 血府逐瘀汤对血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 等炎症因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1052-1054.
- [19] 葛岚, 程晓昱. 血府逐瘀汤对冠心病稳定型心绞痛患者中医证候及 FIB、MMP-9 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 98-101.
- [20] 朱薇. 血府逐瘀汤加减治疗微血管性心绞痛疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(1): 46-48.
- [21] 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.
- [22] 李磊, 刘建勋, 任建勋, 等. 小型猪痰瘀互结证冠心病的方证相应研究[J]. 药学报, 2017, 52(11): 1698-1704.
- [23] 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.
- [24] 王贺, 李志海, 邱承杰, 等. 丹莪片预防兔动脉粥样硬化支架置入术后再狭窄的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 91-96.
- [25] 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.
- [26] Qi JY, Wang L, Gu DS, et al. Effects of Danlou Tablet against murine myocardial ischemia and reperfusion injury *in vivo* [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(8): 613-620.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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: 2.

(收稿: 2019-09-15 在线: 2020-11-27)

责任编辑: 白霞