

· 综述 ·

血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展

李丹,李玉洁,杨庆,陈颖,翁小刚,邹丽娟,朱晓新*
(中国中医科学院中药研究所,北京 100700)

〔摘要〕 对血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的关系、治疗方法及中药通过调节血管内皮功能障碍治疗 As 的研究进行文献整理和分析。以血管舒缩、内皮功能障碍、As 等为主题词进行文献检索,总结血管内皮功能障碍与 As 的关系及近 10 年来国内外治疗血管内皮功能障碍的研究进展。总结了动脉粥样硬化与血管内皮功能障碍之间的关系,调节血管内皮功能障碍从而治疗动脉粥样硬化的方法大致有保护内皮的天然物质替代疗法、内皮种植及基因治疗、补充外源性一氧化氮(NO)、拮抗内皮素(ET)等;并总结了中药单味药、中药复方通过调节血管内皮功能治疗 As 的研究进展。结果表明:血管内皮细胞分泌的血管舒缩物质如 NO/ET 与 As 关系的深入研究治疗是防治 As 发生和发展的重要研究方向。中药在保护内皮功能、调节内皮活性物质分泌方面具有显著作用,但发挥调节血管功能障碍药效的物质基础和作用机制研究缺乏深度,进一步探讨中药抗 As 的作用机制,发挥中药复方多靶点调节的优势,开发基于调节血管功能障碍的抗 As 的中药,在中医药防治心脑血管疾病研究领域具有广阔前景。

〔关键词〕 内皮功能障碍;动脉粥样硬化;一氧化氮;内皮素

〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)08-0272-05

Research Progress of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis

LI Dan, LI Yu-jie, YANG Qing, CHENG Yin, WENG Xiao-gang, ZOU li-juan, ZHU Xiao-xin*
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

〔Abstract〕 This paper presented the reseach progress of the relationship between vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis via literature review and analysis on therapeutic regulation on vascular endothelial dysfunction for treatment of atherosclerosis using traditional Chinese medicine. Through the keywords of vasomotor, endothelial dysfunction, atherosclerosis, etc. thirty eight literature introducing the relationship between endothelial dysfunction and atherosclerosis, and summing up the research progress of treatment of endothelial dysfunction in the recent decade was collected and reviewed. The methods of treating atherosclerosis through regulating vascular endothelial dysfunction were summarized generally as the complementary therapy of natural substances for restoration of endothelial function, endothelial plantation and gene therapy, exogenous nitric oxide (NO), endothelin antagonists, etc. ; the progress on treating atherosclerosis through regulating NO and endothelin (ET) using Chinese single herb and formulas was presented. The results show that the methods of regulating the vascular endothelial dysfunction were diversified, the further study on the relationship between atherosclerosis and vasomotor substances such as NO/ET is the important research direction. The traditional Chinese medicine has significant role in the protection of endothelial dysfunction andregulating the endothelial secretion of active substances, but it lacks

〔收稿日期〕 2011-12-08
〔基金项目〕 科技部重大新药创制综合性中药新药研究开发技术大平台项目(2009 ZX093 01-005-2-4);国家自然科学基金面上项目(30973901);国家直属科研院所技术开发研究专项资金(NCSTE-2007-JKZX-301);中国中医科学院自主选题项目(ZZ20090207)
〔第一作者〕 李丹,硕士,从事中药学研究,Tel:15811262810, E-mail:lidan0000@ 126. com
〔通讯作者〕 * 朱晓新,博士,研究员,从事中药药理和药代动力学研究,Tel:010-64056154, E-mail: zhuxx59@ yahoo. com. cn

the depth on the material basis and mechanism that regulating vascular dysfunction, efficacy, so it will has broad prospects in the fields of preventing and treating cardiovascular disease to further explore the anti-atherosclerotic mechanisms of traditional Chinese medicine, playing the advantages of multi-target regulation of Chinese herbal compound, developing the anti-atherosclerosis traditional Chinese medicine based on the regulation of vascular dysfunction.

[**Key words**] endothelial dysfunction; atherosclerosis; nitric oxide; endothelin

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种心脑血管疾病的共同病理基础。As 疾病普遍存在内皮功能障碍,成为导致或加重 As 的重要因素之一^[1],其中内皮介导的一氧化氮(nitric oxide, NO)合成障碍^[2],内皮素(endothelin, ET)和 NO 平衡失调是内皮功能障碍的主要原因之一。调节 NO 和 ET 平衡,有利于维持血管的功能正常及结构完整,从起始环节干预 As 的形成,可有效防治 As 导致的心脑血管疾病。

1 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化

正常的内皮细胞可调节血管紧张度,维持血管结构,并可分泌抗凝、抗血小板物质和纤溶蛋白,同时具有抗炎作用,可防止中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞向血管壁黏附聚集。

血管内皮功能障碍指内皮细胞在病理因素(如高血脂、氧自由基、吸烟、高血流切应力等)刺激下发生的内皮功能异常。血管张力调节障碍和黏附分子的表达异常是内皮功能障碍的两个重要表现,血管内皮依赖性舒张反应减弱甚至消失,其原因是内皮细胞合成释放的内皮衍生松弛因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)发生了变化。EDRF 的主要成分 NO 分泌异常及活性降低等,导致的血管痉挛、异常收缩、血栓形成及血管增生,不仅是 As 形成之前的一个早期表现,在 As 的发展过程中也起着极为重要的作用。黏附分子的表达异常可导致内皮细胞表面的异常高黏附性,黏附于内皮的单核细胞迁移至动脉内皮下间隙,分化、摄取脂质转化为泡沫细胞,促进 As 的发生发展。

NO 是以 L-精氨酸为基质,通过 NO 合成酶(nitric oxide synthase, NOS)的作用生成。诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)主要分布于巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞等,在生理条件下不表达,只在内毒素和神经因子刺激时表达,又称病理性 NOS^[3];内皮型 NOS(eNOS)^[4]是与内皮产生的舒张因子(EDRF)-NO 的生成有关的酶,主要在内皮合成,其催化合成的 NO 通过多种途径发挥抗 As 作用^[5]:包括强烈的舒血管作用,抑制血小板在血管内皮黏附和聚集,细胞保护作用,抑制平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)增殖^[6],同时 NO 可抑制内皮-单核细胞黏附^[7]。在 As 状态或炎症细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)刺激下, NOS 的表达明显降低引起 NO 合成减少,相关动物实验发现给予 NOS 抑制剂会明显加速 As 进程^[8]。

NO 的反向调节物是内皮素 ET-1,主要由血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)分泌^[9],血浆 ET-1 水平与 As 的严重程度呈明显的正相关。VEC 损伤后,ET 释放增

加,血管收缩增强,同时促进 SMC 增生,引起粥样斑块形成和扩大。NO 生物学活性降低导致 ET 相对增多,引起血管收缩、血管重塑和机能障碍^[10]。研究证实 As 患者血浆 ET 浓度较正常人明显升高,增高程度与病变程度有关,大量的 ET 引起冠状动脉强烈而持久的收缩,心肌缺血加重,诱发心绞痛或心肌梗死。

2 血管内皮功能障碍的治疗

2.1 保护内皮的天然物质的替代疗法 L-精氨酸是 EC 合成 NO 的重要底物,研究显示其能恢复血脂异常伴 As 患者的阻力血管冠状小动脉的内皮依赖性血管舒张功能,提示口服精氨酸能逆转 EC 功能障碍^[11]。

2.2 内皮种植及基因治疗 该法可能成为改善内皮功能最有前景的治疗方法。许多学者正研究将自体血管内皮细胞培养后经导管种植在剥脱内皮的血管上,从而达到改善内皮功能的目的;另有学者将 eNOS 基因转移到自身的冠脉血管内皮上,以期合成更多的 NO。Atouchin D N^[12]建立了 eNOS 基因敲除鼠和 eNOS S1177 突变鼠,用于评价 As 过程中不同程度的内皮细胞功能障碍。iNOS 转基因可有效抑制 As 早期胆固醇增高引起的内皮细胞功能损伤,抑制 As 的形成^[13]。eNOS 转基因 ApoE(-/-)小鼠能恢复内皮依耐性血管舒张功能,减少斑块面积、内膜/中膜比,延缓减轻 As 病变程度^[14]。

2.3 外源性 NO 的应用 当 VEC 分泌 NO 减少,给以外源性的 NO 可改善内皮功能,最常用的是外源性的硝酸酯类药物。

2.4 内皮素拮抗剂 Reriani M 等^[15]的双盲临床实验证实,ET-1 受体拮抗剂可显著改善冠状动脉粥样硬化患者的内皮功能,证实了内源性内皮素在人类早期 As 形成中发挥重要作用。

2.5 抗氧化剂 人工合成的抗氧化剂包括普罗布考(probucol)、丁羟甲苯(BHT)、苯二胺(DPPA)等,其机制可能是防止 LDL 氧化、减少 NO 降解及单核细胞吸附等。此外,积极的抗氧化维生素治疗,可通过清除超氧化阴离子等氧源性自由基,降低氧化压力,减少脂质过氧化和内皮毒性物质的生成,增加 NO 的含量或提高其生物利用度,逆转和改善内皮功能障碍。

2.6 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 血管紧张素 II(AngII)为强氧化剂,可改变 LDL 和受体的结合方式,增加内皮对 LDL 的摄取,降解缓激肽,促使氧自由基的产生,使 NO 的合成和释放减少,导致内皮功能失调。动物和人体实验显示^[16],ACEI

可抑制 AngII 的产生从而改善内皮功能预防早期 As。

2.7 降脂疗法 如服用羟甲戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂、他汀类药物、考来烯胺、透析等。目前认为他汀类药物通过上调内皮细胞 eNOS 的表达、提高 NO 的生物活性改善受损的血管内皮功能,且具有稳定 As 斑块,防止其扩大的作用,如辛伐他汀可降低内皮中 NO 的生物药效率和内皮中 eNOS 的含量,从而提高体内的 LDL。有研究^[17]探讨 iNOS、NO 系统在 As 进程中的变化、相互关系及辛伐他汀、氨氯地平对 As 中 iNOS-NO 的影响,结果表明 As 进程中,辛伐他汀、氨氯地平可以通过下调血红素加氧酶/NO 系统而延缓 As 进程。

雌激素具有血管活性,能恢复 As 内皮依耐性舒张作用,这种作用部分与加强 NO 的生物利用度有关^[18]。

3 中药调节血管内皮功能障碍研究

3.1 中药单味药研究 丹参调节血管张力、抗 As 形成的机制之一是维持 NO/ET 平衡^[19]。丹酚酸 B 和丹参酮 II_A 能调节家兔 As 模型血清 NO 及甘油三酯 [TG] 浓度,减轻 As 斑块形成^[20];丹参酮 II_A 还可通过降低缩血管因子 ET-1 和血栓素 A₂ 的含量调节血管舒缩功能,有效发挥抗 As 作用^[21]。丹皮酚能升高血清 NO 及降低血浆 ET,保护高脂血症大鼠动脉内皮细胞从而逆转内皮功能障碍减轻 As 的进程^[22]。西红花酸能显著增加高脂家兔血清 NO 的含量,改善血管舒张功能,其机制与提高血管壁内 eNOS 基因表达水平、增加 NO 生成有关^[23]。三七有效组分 Rx 能明显升高兔 As 模型的 NO、降低血清 ET 水平,保护血管内皮细胞、调节内皮功能,干预 As 的形成和发展^[24]。黄芪多糖对兔 As 模型有明显的预防和治疗作用,其作用与免疫调节、调节内皮舒缩有关^[25]。蒺藜总皂苷可降低 As 家兔血脂和血浆 ET-1 水平,提高血清 NO 及动脉壁组织 NOS 的表达^[26]。牡荆素鼠李糖苷扩张血管、保护损伤的心肌组织作用可能与其从基因、蛋白水平影响内皮细胞增加 NO 和 ET-1 分泌量有关^[27]。川芎嗪能减轻缺氧所产生的氧自由基对细胞的损伤,保护血管内皮细胞正常的自分泌功能^[28]。蜈蚣可通过调节 NO/ET 的平衡,防止内皮细胞的增殖,提示其具有保护血管内皮细胞功能的作用^[29]。虎杖可呈剂量依赖性地改善紊乱的 NOS 系统功能,从而减轻 As 病变^[30]。酒大黄干预能抑制 As 兔主动脉 iNOS 及其 RNA 的过度表达,减少 NO 的产生,降低血脂,有利于延缓 As 进程^[31]。

3.2 中药复方研究 芪丹煎通过调节 ET-1 和 NOS 之间的协调平衡,改善 As 所致的心血管舒缩功能障碍,起到防治 As 引起心血管疾病的作用^[32]。

有研究观察四逆汤预防性用药对家兔实验性 As 脂代谢及血管内皮功能的影响,可明显缩小主动脉内膜脂质斑块面积,降低血浆 ET-1 浓度,提高血清 NO 及载脂蛋白 A 的含量,具有较好的抗 As 作用,作用机制可能与调节脂代谢,保护血管内皮细胞功能有关^[33]。

通过用高脂血清造人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 损伤模型,温脉通全方及其拆方均能使高脂损伤的 HUVEC 形态趋

于正常,活性增强,减轻细胞膜损伤,使 HUVEC 培养上清中 NO 含量增加、ET-1 含量减少,具有保护血管内皮功能抑制 As 发展的作用^[34]。

通心络胶囊可通过抗凝、降低血清 ET 和部分细胞黏附分子水平、提高 NO 水平等途径改善血管内皮功能^[35],不仅对血管内皮损伤进程有拮抗作用,而且对血管内皮损伤后功能的恢复同样起到作用^[36]。

复方丹参滴丸治疗后血脂、CRP、ET 降低,NO 升高,进而改善内皮细胞功能^[37]。参芍胶囊可通过升高 As 大鼠心肌组织中 NO 含量、降低 ET-1 水平,改善心肌重构^[38]。复方丹七胶囊具有调节血脂和保护血管内皮细胞功能的作用,能不同程度地提高血浆及血管壁中 NO 的含量;提高血管壁中 eNOS 的含量,对 iNOS 的抑制及 iNOS/eNOS 有显著影响,其疗效可能主要与三七、丹参、瓜蒌改善血管内皮功能、升高 NO 含量、降低 ET-1、保护 eNOS 的活性,抑制 iNOS 产生有关^[39]。

通过复制 As 模型,各组家兔分别喂调脂胶囊、洛伐他汀、单纯高脂饲料、普通饲料,检测血中 NO 等含量,结果表明调脂胶囊能调节血管舒缩功能,保护血管免受损伤,起到抗 As 的作用^[40]。有学者观察柔通煎对 As 家兔血清的影响,结果表明该方抗 As 作用与能显著调节实验性 As 家兔血清的 NO、血浆 ET-1 的合成与释放密切相关^[9]。

通过建立家兔 As 模型,从血清 NO、ET-1 的水平,动脉病变处碱性纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor-basic, bFGF) 表达及组织形态学观察表明,益气活血通脉颗粒抑制 As 形成的主要机制之一是保护内皮细胞功能、维持内皮细胞产生的 ET-1、NO 的平衡状态^[41]。

脂复康胶囊对家兔高脂血症有显著疗效,具有保护血管内皮功能,从而具有防治 As 的作用^[42]。

保心丸通过增加 6-酮-PGF_{1α} 的含量、调节 6-酮-PGF_{1α}/TXB₂ 比值,保护内皮细胞功能,从而抑制 AS^[43]。

4 总结

As 时存在血流介导的内皮功能障碍,血管内皮及其产生的 NO/ET 是调整血管功能正常的关键因素之一。NO/ET 系统发生变化会导致 As 的发生、发展和复杂化。对 VEC 分泌的血管舒缩物质与 As 关系的深入研究是防止 As 发生和发展的重要研究方向,调节 NO/ET 合成分泌平衡有利于维持血管的功能正常及结构完整,从起始环节干预 As 的形成,可有效防治 As 导致的心脑血管疾病。

调节血管内皮功能障碍从而治疗 As 的方法大致有保护内皮的天然物质替代疗法、内皮种植及基因治疗、补充外源性 NO、拮抗内皮素、抗氧化疗法、应用血管紧张素转换酶抑制剂、中药预防和治疗 As 等,这些方法均为 As 的防治提供了有效手段。

中药预防和治疗 As 方面的研究表明,多种中药在保护内皮功能、调节内皮活性物质分泌方面具有显著作用,且多同时能降血脂、抗氧化、调节凝血/抗凝系统,从而有效降低 As 早期事件发生率,减轻 As 病变程度。但对于中药发挥调

节血管功能障碍药效的物质基础和作用机制研究尚缺乏深度,应从整体组织器官水平,深入到细胞、分子、基因表达与调控水平,从分子生物学角度揭示中药抗 As 的作用机制。更应充分利用我国的中药资源,运用祖国传统医学丰富的经验和理论,运用现代分子生物学技术及药理研究技术,进一步探讨中药抗 As 的作用的有效成分及靶点,发挥中药复方多靶点调节的优势,开发基于调节血管功能障碍的抗 As 的中药制剂,在中医药防治心脑血管疾病研究领域具有广阔前景。

[参考文献]

- [1] 邱雅慧. 血管内皮细胞的功能以及损伤修复与动脉粥样硬化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(10):1927.
- [2] 吕炳强, 范英昌, 孙连胜. 丹酚酸 B、丹参酮 IIA 对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮及甘油三酯的影响[J]. 天津中医学院学报, 2006, 25(1):32.
- [3] 孙静. NO 通路 with 动脉粥样硬化[J]. 成都医学院学报, 2007, 2(1):71.
- [4] 李景文. 血管内皮的收缩和舒张因子研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2004, 2(1):61.
- [5] 栗军, 刘状元. 动脉粥样硬化后血管舒缩功能的改变[J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(5):501.
- [6] Mujinya-Ludunge K, Viswambharan H, Driscoll R. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer restores endothelium-dependent relaxations and attenuates lesion formation in carotid arteries in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(2):102.
- [7] Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function[J]. Front Biosci, 2011, 16(1):1873.
- [8] Zancan V, Santagati S, Bolego C, et al. 17 beta-estradiol decreases nitric oxide synthase II synthesis in vascular smooth muscle cells[J]. Endocrinology, 1999, 140(5):2004.
- [9] 第五永长, 严雅怡. 柔通煎对实验性动脉粥样硬化家兔血清 NO、血管 ET-1 含量的影响[J]. 现代中医药, 2005, 25(6):12.
- [10] Boutque S L, Davidge S T, Adams M A. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(6):R1288.
- [11] 尚晋. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化[J]. 福建医药杂志, 2006, 28(6):105.
- [12] Atochin D N, Huang P L. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction[J]. Pflugers Arch, 2010, 460(6):965.
- [13] Raman K G, Gandle R E, Rohland J. Early hypercholesterolemia contributes to vasomotor dysfunction and injury associated atherogenesis that can be inhibited by nitric oxide[J]. J Vasc Surg, 2011, 53(3):754.
- [14] Sweazea K L, Walker B R. High fat feeding impairs endothelin-1 mediated vasoconstriction through increased inos-derived nitric oxide[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(7):470.
- [15] Reriani M, Raichlin E, Prasad A. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis[J]. Circulation, 2010, 122(10):958.
- [16] 董波, 黄定九. 血管紧张素 II 对单核细胞趋化因子及黏附分子表达的影响[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(4):104.
- [17] 戴琳, 于清霞. 辛伐他汀、氨氯地平对实验性兔动脉粥样硬化进程中 NOS/NO 系统的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(3):739.
- [18] 李建军. 血管内皮功能障碍及其检测与防治[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(2):175.
- [19] 刘红. 丹参对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮、血浆内皮素和脂质过氧化物的影响[J]. 湖北中医杂志, 2001, 23(8):11.
- [20] 崔广智, 金树梅, 范英昌. 丹酚酸对人脐静脉内皮细胞株细胞血管舒缩因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 9(18):2346.
- [21] 范英昌, 金树梅, 赵佳峰, 等. 丹参酮 II_A 对 EVC304 细胞血管舒缩因子的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(4):215.
- [22] 戴敏, 刘青云, 訾晓梅, 等. 丹皮酚对高脂血症大鼠动脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2):39.
- [23] 唐富天, 钱之玉, 郑书国. 西红花酸对高血脂家兔血管舒张功能的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(6):721.
- [24] 李越华, 刘宇. 三七有效组分 Rx 对兔动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(10):582.
- [25] 杨五彪, 陈群力. 黄芪多糖对兔动脉粥样硬化血管内皮细胞功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(8):914.
- [26] 殷惠军, 张波, 史大卓, 等. 蒺藜总皂苷对动脉粥样硬化 ET/NO 和 NOS 影响的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(9):771.
- [27] 朱晓新, 李连达, 刘建勋, 等. 牧荆素鼠李糖苷对内皮细胞血管舒缩因子表达影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(7):566.
- [28] 张志琳, 包仕尧, 邵国富, 等. 川芎嗪对缺氧后血管

内皮细胞功能保护作用的实验研究[J]. 江苏医药杂志,2001,27(5):346.

[29] 司秋菊,王鑫国,王亚利,等. 蜈蚣对动脉粥样硬化家兔血管内皮细胞功能的影响[J]. 中药药理与临床,2002,18(6):28.

[30] 秦俭,陈运贞,周岐新,等. 虎杖对高脂血症动脉粥样硬化兔 NOS 系统的在体干预[J]. 重庆医科大学学报,2005,30(4):501.

[31] 陈俊红,陈俊荣,牟兆新,等. 酒大黄对动脉粥样硬化兔血脂和 NO 及主动脉 iNOS 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):160.

[32] 李志华,周俊琴,李海英,等. 芪丹煎对动脉粥样硬化家兔内皮素及一氧化氮合酶含量的影响[J]. 疑难病杂志,2007,6(9):534.

[33] 吴伟康,黄河清,谭红梅,等. 四逆汤对动脉粥样硬化家兔脂质代谢及血管内皮功能的影响[J]. 第一军医大学学报,2000,20(2):143.

[34] 郝钰,杭小同. 温脉通对高脂致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(4):229.

[35] 黄照和,潘兴寿,黄显南,等. 急性冠脉综合症病人血清黏附分子和 C 反应蛋白水平及通心络的干预作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(1):7.

[36] 朱烨,唐元升. 通心络胶囊对血管内皮损伤的保护作用[J]. 山东医药,2011,51(17):113.

[37] 郑希杰,潘涛. 中西药对冠心病内皮功能作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(5):601.

[38] 李亚芹,问慧娟,刘文敏. 参芍胶囊对动脉粥样硬化大鼠心肌重构的影响[J]. 山东医药,2010,50(4):21.

[39] 潘国栋,方宏秀,黄修涛. 复方丹七胶囊对 As 家兔 NO/ET 系统的影响[J]. 湖北中医杂志,2006,28(12):13.

[40] 朱明军,曾垂义. 调脂胶囊对动脉粥样硬化家兔血管内皮的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(11):982.

[41] 杨爱东,郭永洁,余星,等. 益气活血通脉颗粒对动脉粥样硬化模型家兔 NO、ET、bFGF 的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(1):51.

[42] 聂淑琴,李铁林,薛宝云,等. 脂复康胶囊对家兔实验性高脂血症及动脉粥样硬化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2000,6(5):23.

[43] 樊永平,王绵之,施雪筠. 保心丸对实验性动脉粥样硬化及高脂血症动物的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,1997,3(5):7.

[责任编辑 古云侠]