

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.07.017

# 通心络胶囊对高脂血症兔主动脉管壁微血管增生及舒张功能的影响

肖维刚<sup>1</sup> 张秋艳<sup>2</sup> 王宏涛<sup>2</sup> 张东蛟<sup>2</sup> 田超<sup>2</sup> 贾振华<sup>2,3</sup> 魏聪<sup>2</sup> 吴以岭<sup>1,\*</sup>

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北省石家庄市中山路 361 号, 050017; 2. 河北以岭医药研究院; 3. 河北医科大学附属医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) 资助项目 (2012CB518606)

**摘要** 目的 观察通心络胶囊对血管舒张功能及动脉粥样硬化的影响。方法 将 240 只新西兰兔随机分为正常组、模型组、阿托伐他汀组和通心络高、中、低剂量组, 每组 40 只。正常组给予普通饲料喂养, 其余各组均给予高脂饲料喂养建立高脂血症模型, 在造模同时阿托伐他汀组给予阿托伐他汀溶液 2.5 mg/kg 灌胃, 通心络高、中、低剂量组分别给予通心络胶囊溶液 0.6、0.3、0.15 g/kg 灌胃, 灌胃体积均为 3 ml/kg, 每日 1 次。分别于实验后第 3 天、1 周、2 周、4 周、6 周检测各组血脂水平、主动脉管壁微血管密度及主动脉内皮依赖性舒张功能变化, 并对血管舒张功能与管壁微血管密度进行相关性分析。结果 通心络高、中剂量组和阿托伐他汀组均能有效降低总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 阿托伐他汀组和通心络高剂量组在给药 4 周、6 周时主动脉舒张率明显升高, 管壁微血管密度降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 通心络中剂量组在给药 6 周时主动脉舒张率也升高, 管壁微血管密度降低 ( $P < 0.05$ ); 内皮依赖性血管舒张功能与管壁微血管密度呈负相关 ( $r = -0.824$ ,  $P < 0.01$ )。结论 通心络胶囊通过降低血脂水平、抑制动脉管壁微血管的增生, 来改善血管舒张功能, 从而延缓动脉粥样硬化的进一步发展。

**关键词** 动脉粥样硬化; 通心络胶囊; 高脂血症; 微血管增生; 血管舒张功能

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是引发冠心病和中风共同的病理基础, 防止 AS 的发生发展在一定程度上可以大大减少临床心脑血管事件的发生率<sup>[1]</sup>。近年研究发现, AS 斑块内血管新生是斑块易损的风险因子<sup>[2]</sup>, 抑制 AS 斑块内血管新生能有效增加易损斑块的稳定性<sup>[3]</sup>。通心络胶囊能增加易损斑块的稳定性, 防止斑块破裂, 其作用机制与降脂、抗炎、抗氧化等有关<sup>[4]</sup>。本研究以高脂饲料喂饲新西兰兔模拟人类 AS 早期病变, 观测其主动脉管壁微血管密度和内皮依赖性血管舒张功能动态变化及通心络胶囊干预效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

清洁级新西兰兔 240 只, 雌雄各半, 体重

( $2.0 \pm 0.2$ ) kg, 由北京富豪实验动物养殖中心提供, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2010-0010。单笼饲养于河北省中西医结合医药研究院新药评价中心, 每天 12h 明暗昼夜节律, 温度 20 ~ 25℃, 相对湿度 40% ~ 70%, 换气次数 8 ~ 10 次/h, 每日通风, 定时消毒。

### 1.2 药物与试剂

通心络胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司, 批号 20120924); 阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 批号 1237047); 羧甲基纤维素钠 (天津永大化学试剂开发中心生产, 批号 20120418); 苯肾上腺素 (PE, 批号 SLBC3670V) 和氯化乙酰胆碱 (Ach, 批号 0001433126) 由 Sigma 公司生产; PSS 生理盐溶液 (NaCl 7.598 g, KCl 0.35 g,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.16 g,  $\text{MgSO}_4$  0.14 g,  $\text{NaHCO}_3$  1.25 g, Glucose 1.0 g, EDTA 0.01 g,  $\text{CaCl}_2$  0.235 g, 溶于 1L 双蒸

\* 通讯作者: xiaoyan144@163.com, (0311) 85901553

水中。注:  $\text{CaCl}_2$  需单独配制后加入); K-PSS 刺激液 ( $\text{NaCl}$  4.37 g,  $\text{KCl}$  4.47 g,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.16 g,  $\text{MgSO}_4$  0.14 g,  $\text{NaHCO}_3$  1.0 g, Glucose 1.0 g, EDTA 0.01 g,  $\text{CaCl}_2$  0.235 g, 溶于 1L 双蒸水中。注:  $\text{CaCl}_2$  需单独配制后加入)。总胆固醇 (TC) 试剂盒 (批号: 12-4015P)、甘油三酯 (TG) 试剂盒 (批号: 12-4107P)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 试剂盒 (批号: 12-0813P)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒 (批号: 12-0822P) 均由北京九强生物技术有限公司提供; CD34 兔多克隆抗体 (美国 Biorbyt 公司, 批号 A8349)。

### 1.3 主要仪器

7080 全自动生化分析仪 (日本日立公司); 高速冷冻离心机 (美国索富达公司, Biofuge primo R 型); AL204 精密分析天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); DM6000B 型全自动生物显微镜 (德国莱卡公司); 620M 四通道血管张力测定系统 (丹麦 DMT 公司); PowerLab 数据采集分析系统 (澳大利亚埃德公司, LabChart\_7.3.7 中文版)。

### 1.4 动物分组与给药

实验兔适应性喂养 2 周后, 按随机数字表法分为正常组、模型组、阿托伐他汀组和通心络高、中、低剂量组各 40 只。正常组喂饲普通颗粒饲料, 其余各组喂饲高脂饲料, 参考文献 [6] 制定高脂饲料配方: 胆固醇 1%, 蛋黄粉 7.5%, 猪油 5%, 基础饲料 86.5%, 由河北省实验动物中心加工定制, 每兔每日 100g, 分 2 次喂饲, 自由饮水, 以建立高脂血症动物模型, 实验周期为 6 周, 造模同时给予药物干预。实验前用 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液分别将阿托伐他汀钙片和通心络胶囊配成相应浓度的混悬液, 阿托伐他汀 (2.5 mg/kg)、通心络高剂量 (0.6 g/kg)、中剂量 (0.3 g/kg)、低剂量 (0.15 g/kg), 灌胃体积均为 3 ml/kg, 每日 1 次。分别于给药后 3 天、1 周、2 周、4 周、6 周末每组各处死 8 只动物, 留取血液和组织标本。

### 1.5 检测指标及方法

1.5.1 血脂检测 取材前一晚禁食 12 h, 取血后 3 500 r/min 离心 15 min, 分离血清, 采用日立 7080 全自动生化分析仪检测 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平。

1.5.2 离体血管环的制备与舒张功能测定 采用棒击法对实验兔实施安乐死后, 迅速取出腹主动脉, 部分置入 4% 甲醛溶液中, 留做免疫组织化学检测, 部分置于盛有 4℃ 混合气体 (95%  $\text{O}_2$  + 5%

$\text{CO}_2$ ) 饱和 PSS 液的培养皿中。在解剖显微镜下仔细去除血管周围脂肪和结缔组织, 避免损伤动脉内皮细胞, 用刀片切成长约 3 mm 的血管环。向浴槽内加入 5 ml PSS 溶液, 将血管环套在浴槽内两个 L 型的金属针上, 一端通过张力换能器连接 PowerLab 系统, 另一端手动调整血管静息张力为 20 mN。浴槽恒温 37℃, 持续通入混合气体平衡 60 min, 期间每 15 min 更换 PSS 液一次。然后用 K-PSS 溶液刺激血管环收缩至最大值, 再用 PSS 液洗脱 3 ~ 4 次, 至血管环张力稳定, 如此反复刺激两次。末次洗脱后向浴槽内加入终浓度为  $10^{-6}$  mol/L 的 PE, 待血管环张力达峰后加入终浓度为  $10^{-6}$  mol/L 的 Ach。舒张功能以 Ach 的舒张幅度占 PE 预收缩幅度的百分比表示 [8]。

1.5.3 管壁微血管密度测量 CD34 蛋白为血管内皮细胞的特异性标记物, 定位于胞浆或胞膜。组织标本经固定、脱水、包埋等处理后制成 4  $\mu\text{m}$  厚切片。采用免疫组织化学 SP 法, 切片脱蜡至水, 微波抗原修复, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  孵育、血清封闭后, 依次加入一抗、二抗, DAB 显色, 复染、脱水、封片。光镜下观察, 凡呈现棕黄色单个内皮细胞或内皮细胞群者, 只要与邻近其它组织有明显界线, 就视为一个微血管。参照文献 [7-8], 在 200 倍视野下分别计数管壁微血管数量  $Q$ , 并计算管壁的横截面积  $A$  ( $\text{mm}^2$ ), 取两者的比值作为该切片的管壁微血管密度值, 计算公式为  $Q_A = Q/A$ 。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间比较用单因素方差分析, 方差齐时采用最小显著法 (LSD), 方差不齐用 Dunnett's T3 法。

## 2 结果

### 2.1 各组兔不同时间点血脂水平比较

表 1 示, 与正常组比较, 模型组 TC 和 LDL-C 水平在造模 3 天时即开始明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), TG 和 HDL-C 水平在 2 周时开始明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 阿托伐他汀组和通心络高、中剂量组在灌胃给药 2 周后 TC 和 LDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), TG 水平从 4 周时也开始明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而此 3 组相同时间点各指标组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 通心络低剂量组各时间点降脂作用不明显 ( $P > 0.05$ )。此

外,与模型组比较,各治疗组 HDL-C 水平在各时间点差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.2 各组兔不同时间点主动脉内皮依赖性舒张功能比较

表 2 示,与正常组比较,模型组主动脉舒张率在 4 周、6 周时明显降低 ( $P<0.01$ )。与模型组比较,阿托伐他汀组和通心络高剂量组在给药 4 周、6 周时主动脉舒张率明显升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),通心络中剂量组在给药 6 周后主动脉舒张

率也明显升高 ( $P<0.05$ )。而通心络低剂量组各时间点主动脉舒张率与模型组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.3 各组兔不同时间点管壁微血管密度的比较

表 3 示,与正常组比较,模型组管壁微血管密度在 2 周、4 周、6 周时明显增加 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。与模型组比较,阿托伐他汀组和通心络高剂量组在给药 4 周、6 周管壁微血管密度降低 ( $P<0.05$ ),通心络中剂量组管壁微血管密度在给

表 1 各组兔不同时间点血脂水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 指标    | 时间  | 兔数 | 正常组         | 模型组            | 阿托伐他汀组                      | 通心络高剂量组                     | 通心络中剂量组               | 通心络低剂量组               |
|-------|-----|----|-------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| TC    | 3 d | 8  | 3.10 ± 0.85 | 6.34 ± 1.41*   | 5.22 ± 1.31                 | 5.42 ± 1.58                 | 5.30 ± 1.45           | 5.98 ± 1.72           |
|       | 1 周 | 8  | 2.31 ± 0.97 | 9.53 ± 2.25**  | 7.35 ± 2.04                 | 7.69 ± 1.91                 | 8.10 ± 1.89           | 8.08 ± 2.16           |
|       | 2 周 | 8  | 2.48 ± 0.94 | 11.56 ± 3.13** | 7.26 ± 2.81 $\Delta\Delta$  | 7.84 ± 2.73 $\Delta$        | 8.41 ± 2.39 $\Delta$  | 9.14 ± 2.89           |
|       | 4 周 | 8  | 3.07 ± 0.90 | 41.57 ± 7.28** | 26.28 ± 8.66 $\Delta\Delta$ | 31.26 ± 6.55 $\Delta\Delta$ | 32.36 ± 7.14 $\Delta$ | 33.43 ± 6.91 $\Delta$ |
|       | 6 周 | 8  | 3.01 ± 0.94 | 54.82 ± 8.81** | 39.51 ± 7.36 $\Delta\Delta$ | 44.97 ± 5.53 $\Delta\Delta$ | 47.71 ± 6.82 $\Delta$ | 49.34 ± 6.34          |
| TG    | 3 d | 8  | 0.90 ± 0.29 | 1.17 ± 0.35    | 1.30 ± 0.25                 | 1.14 ± 0.35                 | 1.15 ± 0.79           | 1.25 ± 0.54           |
|       | 1 周 | 8  | 0.94 ± 0.30 | 1.22 ± 0.19    | 1.15 ± 0.34                 | 1.26 ± 0.36                 | 1.07 ± 0.16           | 1.16 ± 0.29           |
|       | 2 周 | 8  | 1.00 ± 0.28 | 1.47 ± 0.35*   | 1.31 ± 0.39                 | 1.51 ± 0.57                 | 1.24 ± 0.29           | 1.27 ± 0.21           |
|       | 4 周 | 8  | 0.82 ± 0.23 | 3.10 ± 0.96**  | 1.69 ± 0.70 $\Delta\Delta$  | 1.74 ± 0.80 $\Delta\Delta$  | 2.05 ± 0.81 $\Delta$  | 2.33 ± 1.01           |
|       | 6 周 | 8  | 0.74 ± 0.19 | 6.46 ± 1.88**  | 4.31 ± 0.81 $\Delta\Delta$  | 4.80 ± 1.73 $\Delta$        | 5.11 ± 1.91           | 5.30 ± 1.46           |
| HDL-C | 3 d | 8  | 0.80 ± 0.13 | 0.83 ± 0.27    | 0.69 ± 0.15                 | 0.95 ± 0.15                 | 0.57 ± 0.14           | 0.73 ± 0.22           |
|       | 1 周 | 8  | 0.84 ± 0.12 | 1.19 ± 0.40    | 1.35 ± 0.74                 | 1.21 ± 0.71                 | 1.13 ± 0.53           | 1.18 ± 0.72           |
|       | 2 周 | 8  | 0.80 ± 0.07 | 1.77 ± 0.43**  | 1.25 ± 0.40                 | 1.47 ± 0.48                 | 1.64 ± 0.71           | 1.71 ± 0.66           |
|       | 4 周 | 8  | 0.77 ± 0.16 | 2.81 ± 0.75**  | 3.05 ± 1.75                 | 3.21 ± 1.00                 | 3.38 ± 1.65           | 3.53 ± 1.93           |
|       | 6 周 | 8  | 0.76 ± 0.16 | 5.15 ± 1.79**  | 6.25 ± 1.57                 | 5.73 ± 1.90                 | 5.81 ± 1.80           | 5.38 ± 1.27           |
| LDL-C | 3 d | 8  | 1.78 ± 0.55 | 3.45 ± 0.79**  | 2.92 ± 0.66                 | 2.92 ± 0.77                 | 2.73 ± 0.98           | 3.06 ± 1.2            |
|       | 1 周 | 8  | 1.76 ± 0.96 | 4.84 ± 1.91**  | 3.32 ± 1.03                 | 3.52 ± 0.94                 | 3.76 ± 1.27           | 3.81 ± 1.54           |
|       | 2 周 | 8  | 1.93 ± 0.93 | 6.92 ± 1.71**  | 4.28 ± 1.71 $\Delta\Delta$  | 4.59 ± 1.73 $\Delta$        | 4.70 ± 1.82 $\Delta$  | 5.11 ± 2.00           |
|       | 4 周 | 8  | 1.60 ± 0.62 | 25.82 ± 6.12** | 13.45 ± 7.32 $\Delta\Delta$ | 17.58 ± 5.53 $\Delta$       | 18.72 ± 7.02 $\Delta$ | 19.65 ± 7.27          |
|       | 6 周 | 8  | 1.58 ± 0.66 | 32.04 ± 7.50** | 21.67 ± 7.94 $\Delta\Delta$ | 24.45 ± 4.85 $\Delta$       | 25.55 ± 7.28 $\Delta$ | 26.50 ± 7.40          |

注:与正常组同时时间点比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 各组兔不同时间点主动脉舒张率比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 兔数 | 3 d           | 1 周           | 2 周           | 4 周                          | 6 周                          |
|---------|----|---------------|---------------|---------------|------------------------------|------------------------------|
| 正常组     | 8  | 94.64 ± 17.49 | 99.12 ± 13.29 | 92.69 ± 4.99  | 92.20 ± 5.84                 | 95.52 ± 2.32                 |
| 模型组     | 8  | 91.84 ± 6.96  | 86.21 ± 9.77  | 69.27 ± 10.05 | 53.55 ± 13.37*               | 49.95 ± 13.56*               |
| 阿托伐他汀组  | 8  | 90.11 ± 5.69  | 83.91 ± 15.32 | 77.18 ± 7.42  | 69.36 ± 16.49 $\Delta$       | 66.18 ± 12.72 $\Delta$       |
| 通心络高剂量组 | 8  | 93.34 ± 26.70 | 90.27 ± 15.38 | 85.53 ± 29.22 | 73.92 ± 18.88 $\Delta\Delta$ | 73.25 ± 12.44 $\Delta\Delta$ |
| 通心络中剂量组 | 8  | 87.53 ± 4.94  | 82.07 ± 21.51 | 70.93 ± 17.79 | 65.16 ± 7.14                 | 70.94 ± 17.94 $\Delta$       |
| 通心络低剂量组 | 8  | 88.18 ± 4.95  | 84.07 ± 12.11 | 72.52 ± 11.11 | 62.68 ± 13.55                | 61.45 ± 17.74                |

注:与正常组同时时间点比较,\* $P<0.01$ ;与模型组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 各组兔不同时间点管壁微血管密度比较 (n/mm<sup>2</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 兔数 | 3 d         | 1 周         | 2 周          | 4 周                  | 6 周                  |
|---------|----|-------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| 正常组     | 8  | 2.62 ± 0.68 | 2.78 ± 0.70 | 2.65 ± 0.54  | 2.72 ± 0.71          | 2.74 ± 0.76          |
| 模型组     | 8  | 2.66 ± 0.44 | 2.96 ± 0.62 | 3.76 ± 0.77* | 5.14 ± 0.41**        | 5.56 ± 0.41**        |
| 阿托伐他汀组  | 8  | 2.70 ± 0.60 | 2.89 ± 0.44 | 3.48 ± 0.85  | 4.22 ± 0.60 $\Delta$ | 4.58 ± 0.47 $\Delta$ |
| 通心络高剂量组 | 8  | 2.83 ± 0.61 | 2.87 ± 0.73 | 3.29 ± 0.86  | 4.08 ± 0.46 $\Delta$ | 4.34 ± 0.79 $\Delta$ |
| 通心络中剂量组 | 8  | 2.76 ± 0.67 | 2.86 ± 0.61 | 3.47 ± 0.60  | 4.40 ± 0.71          | 4.57 ± 0.55 $\Delta$ |
| 通心络低剂量组 | 8  | 2.82 ± 0.90 | 2.89 ± 0.82 | 3.55 ± 0.78  | 4.61 ± 0.72          | 4.99 ± 0.80          |

注:与正常组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

药 6 周后明显降低 ( $P < 0.05$ ); 而通心络低剂量组各时间点与模型组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

#### 2.4 管壁微血管密度与血管舒张功能的相关性

图 1 示, 以模型组管壁微血管密度为自变量, 内皮依赖性血管舒张功能为因变量对二者进行 Spearman 相关性分析, 结果显示相关系数为  $r = -0.824$ ,  $P < 0.01$ 。说明血管舒张功能在一定范围内随着管壁微血管密度的增加而降低, 两者呈显著性负相关关系。

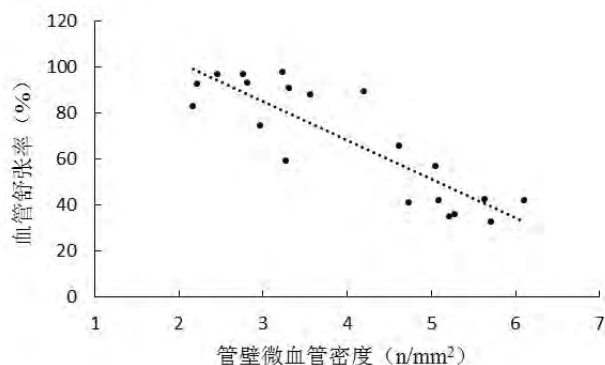


图 1 管壁微血管密度与血管舒张功能相关性分析散点图

### 3 讨论

现代研究表明, 高脂血症是 AS 的独立危险因素, 而且 AS 的严重程度与血浆脂蛋白水平呈线性正相关关系<sup>[1]</sup>。目前国内外对于如何稳定 AS 易损斑块防止其破裂的研究相对较多, 而对于管壁微血管在 AS 早期病变中的作用关注较少。现代医学研究发现, 在弹性动脉和肌性动脉的管壁上存在着管壁微血管, 滋养着中膜外 1/2 至 2/3 的区域<sup>[2]</sup>, 为脉管自身的物质代谢与能量交换平衡提供了保障。而且这些管壁微血管的分布密度与 AS 的易感性密切相关, 在人体冠状动脉管壁上的微血管密度明显高于肾动脉和股动脉<sup>[3]</sup>, 由此可见, 动脉管壁微血管密度与 AS 的发生发展关系密切。本研究通过高脂饮食喂养新西兰兔建立高脂血症动物模型, 结果显示高脂喂养 2 周便可引起兔主动脉管壁微血管增生, 4 周时引发血管舒张功能减退。可见, 管壁微血管增生早于内皮依赖性血管舒张功能减退, 相关性分析表明二者呈显著性负相关关系, 即内皮依赖性血管舒张功能在一定范围内随着管壁微血管密度的增加而降低。提示管壁微血管增生可能促进了 AS 早期病变的发生发展, 抑制管壁微血管增生可能为防治 AS 早期病变提供一个新的研究视点。

《素问·气穴论》曰: “孙络三百五十六会, ……以通营卫”, 说明孙络是营卫二气交会、协调生化之处, 是营卫气血津液输布贯通的枢纽。管壁微血管从脉络的分支级别上应属于“孙络”的范畴, 营卫交会异常必然引起管壁微血管病变, 继而导致其所供养的大血管发生病变。因此, “营卫交会生化异常”是 AS 形成的基本病理环节<sup>[4]</sup>。而保护微血管内皮功能, 使营卫之气得以正常的交会生化是防止甚至逆转 AS 的关键所在。“络以通为用”是络脉病变的总体治疗原则, 通心络胶囊是在中医络病理论指导下研制而成的中药复方制剂, 主要用人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、冰片等中药组成, 具有益气、活血、通络的功能。本研究结果显示, 通心络胶囊除了降低高脂血症兔 TC、TG 和 LDL-C 水平以外, 还能抑制管壁微血管增生, 改善血管内皮功能, 从而发挥抗 AS 的作用, 其改善血管内皮功能的作用机制可能与抑制管壁微血管增生有关。既往研究也发现, 通心络胶囊能促进大鼠脑缺血区域微血管新生<sup>[5]</sup>, 同一个药物对于微血管新生的结果却截然不同, 提示通心络胶囊可能具有抑制病理性血管增生和促进治疗性血管新生的双向调节作用。这可能与中药的多途径、多层次、多环节发挥作用有关, 血管床不同, 其作用机制可能不同。如何借助现代先进的仪器和生物技术, 从分子水平、基因水平阐明其作用的物质基础、作用靶点值得进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. Nature, 1993, 362(6423): 801-809.
- [2] Di Stefano R, Felice F, Balbarini A. Angiogenesis as risk factor for plaque vulnerability [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(10): 1095-1106.
- [3] Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis [J]. Pro Nati Acad Sci, 2003, 100(8): 4736-4741.
- [4] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(6): 2004-2014.
- [5] 周晓慧, 任立群, 高玄, 等. 黄芩茎叶总黄酮对高脂血症兔主动脉 VCAM-1、ICAM-1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(21): 3124-3126.
- [6] 李赫, 王东亮, 赵洪文. 罗格列酮通过激活 PPAR $\gamma$  改善

肺动脉高压大鼠肺动脉内皮依赖性舒张功能 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(3): 549-553.

[7] Tonar Z, Kural T Jr, Kochová P, et al. Vasa vasorum quantification in human varicose great and small saphenous veins [J]. Ann Anat, 2012, 194(5): 473-481.

[8] 褚海波, 严菲, 王涛, 等. 含血栓的曲张大隐静脉管壁滋养血管分布与定量研究 [J]. 中华普通外科学文献, 2012, 6(2): 114-117.

[9] 顾琼琼, 刘向群. 黄芩苷对动脉粥样硬化作用机制的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22): 4501-4503.

[10] Kumar V, Robbins SL. Robbins basic pathology [M]. 8th

ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2007: 340-341.

[1] Hildebrandt HA, Gossel M, Mannheim D, et al. Differential distribution of vasa vasorum in different vascular beds in humans [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 47-54.

[2] 肖维刚, 张秋艳, 庞洁. 从营卫交会生化角度探讨动脉粥样硬化的形成机制 [J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 650-652, 680.

[3] 常丽萍, 秦拔, 魏聪, 等. 通心络超微粉对脑缺血大鼠微血管的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1138-1140, 1144.

## Effects of *Tongxinluo Capsule* (通心络胶囊) on Microvascular Breeding of Aortic Wall and Diastolic Function in Hyperlipemia Rabbits

XIAO Weigang<sup>1</sup>, ZHANG Qiuyan<sup>2</sup>, WANG Hongtao<sup>2</sup>, ZHANG Dongjiao<sup>2</sup>, TIAN Chao<sup>2</sup>, JIA Zhenhua<sup>2,3</sup>, WEI Cong<sup>2</sup>, WU Yiling<sup>1,2</sup>

(1. Hebei Medical University, Hebei Province 050017; 2. Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute; 3. Yiling Hospital of Hebei Medical University)

**ABSTRACT Objective** To observe the effects of *Tongxinluo Capsule* (通心络胶囊, TXL) on diastolic function and atherosclerosis. **Methods** Totally 240 New Zealand rabbits were randomized into the normal group, model group, atorvastatin group and TXL high, medium and low dose groups, with 40 in each. The normal group was given normal diet. The hyperlipidemia models were established with high-fat diet in other groups. The atorvastatin group was gavaged with 2.5 mg/kg atorvastatin solution and TXL high, medium and low dose groups were gavaged with 0.6, 0.3 and 0.15 g/kg TXL solution once daily during modeling. The intragastric volume was 3ml/kg. The lipid levels, microvessel density (MVD) in the aortic wall and changes of endothelium-dependent vasodilation were detected on the 3rd day, 1st week, 2nd week, 4th week and 6th week after experiment. The correlation between diastolic function and MVD was analyzed. **Results** The levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased in the TXL high and medium dose groups and atorvastatin group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Comparing with the model group, the aortic diastolic rate was significantly increased but the MVD was significantly decreased in the TXL high dose group and atorvastatin group on the 4th week and 6th week of administration ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Comparing with the model group, the aortic diastolic rate was significantly increased but the MVD was significantly decreased in the TXL medium dose group on the 6th week of administration ( $P < 0.05$ ). The endothelium-dependent vasodilation and MVD was negatively correlated ( $r = -0.824$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** TXL can improve vasodilation and delay the development of atherosclerosis by reducing lipid levels and inhibiting the microvascular breeding.

**Keywords** atherosclerosis; *Tongxinluo Capsule* (通心络胶囊); hyperlipidemia; microvascular breeding; vasodilation

(收稿日期: 2013-09-05; 修回日期: 2013-12-09)

编辑: 邓 媛