

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.17.014

实验研究

血府逐瘀胶囊对动脉粥样硬化模型小鼠主动脉病变及 CD47、PPAR- γ 、NR1H3 表达的影响王曼曼, 贾冬冬, 张馨月, 娄利霞, 吴爱明, 赵一舟, 国情倩, 杨睿, 张冬梅[✉]

北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700

[摘要] 目的 探讨血府逐瘀胶囊治疗动脉粥样硬化(AS)的可能作用机制。方法 30只载脂蛋白E基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠随机分为模型组、血府逐瘀胶囊组、阿托伐他汀组,每组10只,另设10只C57BL/6N小鼠为正常组。除正常组外,其他各组小鼠均给予高脂饲料喂养6周制备AS早期模型。造模成功后血府逐瘀胶囊组给予血府逐瘀汤0.6 g/(kg·d)灌胃,阿托伐他汀组给予阿托伐他汀3.3 mg/(kg·d)灌胃,正常组和模型组给予0.3 ml去离子水灌胃,给药期间除正常组外其余各组继续给予高脂饲料喂养。干预12周后观察小鼠主动脉瓣病理形态学改变和脂质沉积情况;检测血脂指标[包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],并计算TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C和动脉粥样硬化指数(AI);检测小鼠主动脉整合素相关蛋白分子(CD47)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)、肝X受体 α (NR1H3)蛋白表达水平。结果 与正常组比较,模型组小鼠主动脉瓣斑块面积和脂质沉积增多,血清TC、LDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C和AI水平升高,主动脉CD47蛋白表达升高,HDL-C水平降低($P<0.01$)。与模型组相比,血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组主动脉瓣斑块面积和脂质沉积减少,小鼠血清TC、LDL-C水平及CD47蛋白表达下降,NR1H3蛋白表达升高($P<0.01$),血府逐瘀胶囊组PPAR- γ 蛋白表达水平升高($P<0.01$);阿托伐他汀组HDL-C水平升高,TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C和AI显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与阿托伐他汀组相比,血府逐瘀胶囊组CD47蛋白表达水平升高($P<0.05$)。结论 血府逐瘀胶囊治疗AS可能与调控炎症关键分子CD47、PPAR- γ 、NR1H3的表达有关。

[关键词] 动脉粥样硬化;血府逐瘀胶囊;炎症;血脂

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病发生发展的主要原因^[1]。目前,减缓AS的药物以降低血浆胆固醇水平为主,然而诸多研究^[2-3]发现积极抗炎治疗可以降低斑块易损性,减少心血管疾病发生的风险。血府逐瘀胶囊是经典方血府逐瘀汤的胶囊制剂,具有活血化瘀、理气止痛之效。既往研究发现,血府逐瘀汤不仅抑制心肌细胞凋亡,改善心功能,还可降脂抗炎,稳定斑块,从而延缓AS的发展^[4-5]。因此,我们采用高脂饲料喂养载脂蛋白E基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠制备AS模型,以炎症为切入点,通过观察小鼠主动脉病理和生化

指标改变情况探讨血府逐瘀胶囊改善AS的作用及其抗炎机制。本研究通过北京中医药大学东直门医院实验动物福利与伦理委员会审查(批号:20-23)。

1 材料与方法

1.1 动物

ApoE^{-/-}小鼠30只,同品系C57BL/6N小鼠10只,雄性,7周龄,体重18~20 g,SPF级,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(京)2016-0006,分笼饲养于东直门医院重点实验室屏障环境动物室,温度为22~25℃,湿度为45%~55%,采用12 h光照、黑暗交替,自由饮水。动物的饲养条件和实验程序均严格遵守实验动物管理委员会和伦理道德委员会规章制度。

基金项目:北京中医药大学基本科研业务费项目(2019-JYB-XS-167)

✉ 通讯作者:chaweto@126.com

1.2 饲料

基础饲料和高脂饲料购于北京科澳协力饲料有限公司, 生产许可证号为 SCXK (京) 2020-0010。其中, 高脂饲料分装后 -20°C 储存备用, 具体成分为 21% 猪油、0.15% 胆固醇和 78.85% 基础饲料。

1.3 实验药物

血府逐瘀胶囊 (天津宏仁堂药业有限公司, 批号: BL03149); 阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 批号: EA1792)。

1.4 主要试剂与仪器

4% 多聚甲醛固定液 (货号: P1110)、蔗糖 (货号: S8271)、冷冻包埋剂 OCT (货号: 4583)、饱和油红 O 染色液 (货号: G1260-500), 北京索莱宝科技有限公司; 甘油明胶封片剂 (货号: C1213), 北京普利莱基因技术有限公司; HE 染色液 (批号: P20200318), 南京建成科技有限公司; 中性树脂封片剂 (货号: ZYFP-50), 无锡市江原实业技贸总公司; 整合素相关蛋白分子 (CD47) 抗体 (货号: ab175388), Abcam 公司; 肝 X 受体 α (NR1H3) 抗体 (货号: 14351-1-AP)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 抗体 (货号: 16643-1-AP), Proteintech 公司; BCA 蛋白定量试剂盒 (货号: 23227), 赛默飞世尔科技有限公司; RIPA 裂解液 (货号: R0010), 北京索莱宝科技有限公司; ECL 发光液 (货号: NEL105001EA), 美国 Perkin Elmer 公司。

冷冻切片机 (型号: CM1950)、全自动生化测定仪 (型号: CM1950), 德国 LEICA 公司; 光学显微镜 (型号: BX60), 日本 OLYMPUS 公司; 稳压稳流电泳仪 (型号: Powerpac HQ)、垂直电泳槽 (型号: MP3)、半干转电转印仪 (型号: Trans-Blot SD), 美国 Bio-Rad 公司; 低温离心机 (型号: CENTRIFUGE 5424R), 德国 Eppendorf 公司。

1.5 动物造模、分组及给药

将 30 只 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠适应性喂养 1 周, 采用随机数字表法分为模型组、血府逐瘀胶囊组、阿托伐他汀组, 每组 10 只。另取 10 只 C57BL/6N 小鼠作为正常组。正常组小鼠每日给予普通饲料喂养, $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠每日给予高脂饲料 180 g 喂养制备 AS 模型^[6]。6 周后, 每组采用随机数字表法抽取 2 只小鼠进行主动脉病理观察, 在 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠主动脉中观察到内皮损伤, 单核细胞聚集, 泡沫细胞出现, 提示 AS 早期模型形成^[7]。然后按人和动物间体表面积折算的等效剂量比值^[8]计算药物组临床等效剂量进行

干预。血府逐瘀胶囊组以去离子水充分溶解血府逐瘀胶囊内药物, 按 $0.6\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 灌胃给药, 阿托伐他汀组以去离子水溶解阿托伐他汀钙片, 按 $3.3\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 灌胃给药, 模型组和正常组分别给予 0.3 ml 去离子水灌胃, 连续 12 周。给药期间除正常组外其余各组小鼠继续给予高脂饲料喂养。

1.6 观察指标及方法

药物干预 12 周后取材, 取材前禁食不禁水 12 h。采用摘眼球取血法采集小鼠血液, 室温静置 1 h, 4°C 、3000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8.4 cm, 收集上层血清。随后, 无菌剪刀开胸暴露心脏, 用镊子夹住心脏附近的结缔组织将心脏提起并剪断心脏背部血管, 将取下的心脏投入预冷的生理盐水中冲洗浸泡后放入 4% 多聚甲醛溶液中固定备用。最后, 小心移除膈肌及腹腔内脏, 暴露完整的腹主动脉结构, 自髂动脉分叉以下剪断, 沿脊柱向上剪去动脉细小分支使其游离, 在颈部将主动脉上三根分支血管自远端剪断, 于预冷的生理盐水中将主动脉周围结缔组织快速剥离, 将剥离干净的主动脉放入冻存管存于液氮中备用。

1.6.1 血脂水平 各组取 6 只小鼠的血清样本。全自动生化分析仪检测小鼠血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 计算 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和动脉粥样硬化指数 (AI)^[9]。 $\text{AI} = (\text{TC} - \text{HDL-C}) \div \text{HDL-C}$ 。

1.6.2 HE 染色观察小鼠主动脉瓣病理 将固定的小鼠心脏取出脱水, 冰冻包埋, 切片, 厚度为 $5\text{ }\mu\text{m}$ 。冰冻切片室温条件下放置 30 min 进行常规 HE 染色。使用正置显微镜拍摄完整的主动脉瓣 HE 染色图片, 观察小鼠主动脉瓣病理变化。

1.6.3 油红 O 染色观察主动脉斑块内脂质沉积情况 取出冰冻切片, 室温条件下放置 30 min, 进行油红 O 染色。PBS 浸洗 5 min, 苏木素浸染 1 min, 1% 盐酸酒精分化 3 s, 自来水冲洗 8 min 进行返蓝, 60% 异丙醇浸洗 5 min, 油红 O 浸染 15 min, 60% 异丙醇分化 5 s, 蒸馏水洗 1 min, 甘油明胶封片。使用正置显微镜拍摄完整的主动脉瓣油红 O 染色图片, 观察主动脉斑块内脂质沉积情况。

1.6.4 Western Blot 法检测主动脉 CD47、PPAR- γ 、NR1H3 蛋白表达 各组取 4 只小鼠的主动脉。将组织蛋白裂解液加入各组小鼠的主动脉中, 快速研磨, 置冰上 20 min, 然后 4°C 、10000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8.4 cm, 取上清, 采用 BCA 法测

定组织蛋白含量后加上样缓冲液，置于沸水中煮 5 min；分别取 40 μg 蛋白量的组织总蛋白样品上样，80 V 浓缩胶电泳，100 V 分离胶电泳；采用半干电转移仪进行蛋白质的电转移，恒流 30 mA，90 min，5%TBS-T 脱脂奶粉封闭 1 h，CD47、NR1H3 和 PPAR-γ 一抗稀释后孵育过夜，稀释比例分别为 1：2000、1：2000、1：1000，洗膜，CD47、NR1H3 和 PPAR-γ 二抗稀释后孵育 1 h，稀释比例均为 1：2000，再洗膜后，加入 ECL 混合液中 5 min 温育，置于 X 光片盒中；将已曝光的胶片放入显影液中显影，直至出现清晰影像，再将胶片放入定影液中定影，清水冲洗，晾干保存，扫描。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件对扫描图像的目的条带进行灰度分析。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析，数据均符合正态分布以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组均值比较采用方差分析，方差齐者组间比较采用 LSD 法，方差不齐者组间比较采用 Dunnett T^3 法。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

本实验共有 4 只小鼠死亡（模型组 1 只、血府逐瘀胶囊组 2 只、阿托伐他汀组 1 只），2 个血清样本污染（正常组 1 个、模型组 1 个），3 个主动脉样本损坏（正常组 2 个、血府逐瘀胶囊组 1 个）。

2.1 各组小鼠血脂水平比较

表 1 示，与正常组相比，模型组小鼠血清 TC、LDL-C 水平显著升高，HDL-C 水平降低 ($P<0.01$)；与模型组相比，血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组小鼠 TC、LDL-C 水平降低 ($P<0.01$)，阿托伐他汀组 HDL-C 水平升高 ($P<0.01$)；血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组各指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；各组 TG 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 各组小鼠 AS 相关指数比较

表 2 示，与正常组比较，模型组小鼠 TC/

HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 AI 均增高 ($P<0.01$)；与模型组相比，血府逐瘀胶囊组小鼠 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 AI 有降低趋势，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，阿托伐他汀组小鼠 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 AI 降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；阿托伐他汀组与血府逐瘀胶囊组小鼠 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 AI 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 各组小鼠 AS 相关指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C	AI
正常组	6	1.65±0.25	0.19±0.05	0.65±0.25
模型组	6	111.70±32.16 ^{a)}	31.08±8.51 ^{a)}	110.70±32.16 ^{a)}
血府逐瘀胶囊组	6	70.09±34.69	15.60±12.71	69.09±34.69
阿托伐他汀组	6	43.28±12.05 ^{b)}	5.54±1.66 ^{c)}	42.29±12.05 ^{b)}

注：TC，总胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；AI，动脉粥样硬化指数。

a) 与正常组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.05$ ；c) 与模型组比较， $P<0.01$ 。

2.3 各组小鼠主动脉瓣斑块病理情况

图 1 示，正常组小鼠主动脉瓣管腔大小适中，管壁光滑完整，未见异常斑块形成；模型组小鼠主动脉瓣管腔狭窄，大面积斑块形成且病变程度较高，高倍镜下可观察到血管内膜明显增厚，表面隆起并有大量胆固醇结晶，钙化灶及纤维帽生成，泡沫细胞堆积，在严重病灶区还有血栓形成；血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组小鼠主动脉瓣管腔狭窄及斑块病变程度与模型组相比较轻，且主动脉瓣管腔狭窄及斑块病变减轻程度以血府逐瘀胶囊组更显著。

2.4 各组小鼠主动脉瓣脂质沉积情况

图 2 示，正常组小鼠主动脉瓣管壁结构完整，未见明显脂质沉积；模型组小鼠主动脉瓣有明显脂质沉积；血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组小鼠主动脉瓣脂质沉积均较模型组减少，两组间差异不显著。

2.5 各组小鼠主动脉 CD47、PPAR-γ、NR1H3 蛋白表达比较

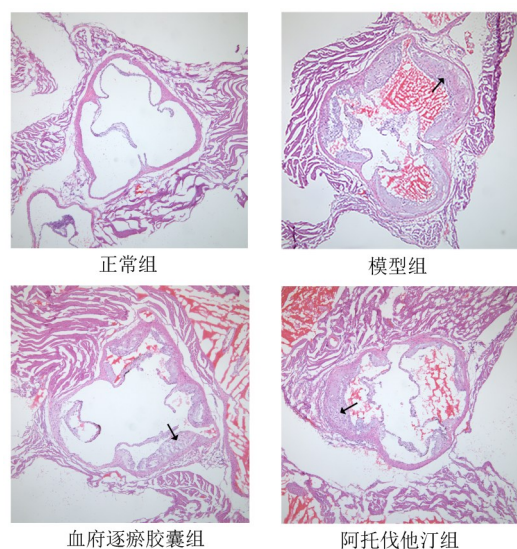
表 3、图 3 示，与正常组比较，模型组 CD47 蛋

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

组别	鼠数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
正常组	6	1.02±0.51	3.00±0.51	0.22±0.10	1.83±0.11
模型组	6	1.20±0.14	49.56±7.14 ^{a)}	13.83±2.00 ^{a)}	0.46±0.10 ^{a)}
血府逐瘀胶囊组	6	1.20±0.17	36.05±5.85 ^{b)}	7.32±3.74 ^{b)}	0.60±0.24
阿托伐他汀组	6	1.21±0.36	32.07±3.21 ^{b)}	4.12±0.86 ^{b)}	0.78±0.19 ^{b)}

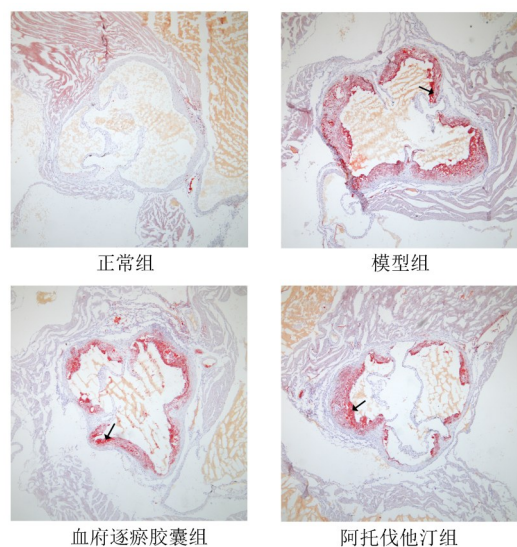
注：TG，甘油三酯；TC，总胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇。

a) 与正常组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.01$ 。



注：图中箭头所指为动脉粥样硬化斑块。

图1 各组小鼠主动脉瓣HE染色结果(×40)



注：图中箭头所指为脂质沉积。

图2 各组小鼠主动脉瓣油红O染色结果(×40)

表3 各组小鼠主动脉CD47、PPAR-γ、NR1H3蛋白

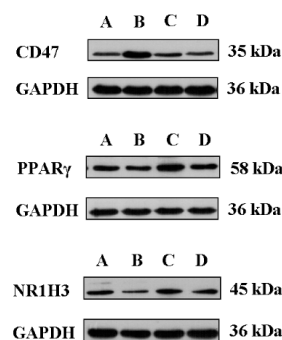
相对表达量比较 (x̄±s)

组别	鼠数	CD47	PPAR-γ	NR1H3
正常组	4	0.19±0.05	0.32±0.15	0.33±0.06
模型组	4	0.77±0.02 ^{a)}	0.33±0.11	0.24±0.12
血府逐瘀胶囊组	4	0.33±0.06 ^{b) c)}	0.67±0.17 ^{b)}	0.46±0.12 ^{b)}
阿托伐他汀组	4	0.22±0.06 ^{b)}	0.45±0.14	0.45±0.06 ^{b)}

注：CD47，整合素相关蛋白分子；PPAR-γ，过氧化物酶体增殖物激活受体γ；NR1H3，肝X受体α。

a) 与正常组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.01$ ；c) 与阿托伐他汀组比较， $P<0.05$ 。

白表达水平升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，血府逐瘀胶囊组和阿托伐他汀组 CD47 蛋白表达降低，NR1H3 蛋白表达水平升高，血府逐瘀胶囊组



注：CD47，整合素相关蛋白分子；PPAR-γ，过氧化物酶体增殖物激活受体γ；NR1H3，肝X受体α；A，正常组；B，模型组；C，血府逐瘀胶囊组；D，阿托伐他汀组。

图3 各组小鼠主动脉CD47、PPAR-γ、NR1H3蛋白电泳图

PPAR-γ 蛋白表达水平升高 ($P<0.01$)；与阿托伐他汀组相比，血府逐瘀胶囊组 CD47 蛋白表达水平升高 ($P<0.05$)，PPAR-γ、NR1H3 蛋白表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

AS属于中医学“脉痹”“脉痛”等范畴。中医学认为，AS是由多种致病因素导致人体脏腑功能紊乱、气血运行失常而引起的疾病，其中血瘀为其主要病因之一^[10-12]。《素问·痹论篇》记载：“痹在于脉则血凝而不流”；《临证指南医案》云：“络主血，久病血瘀”；《医林改错》提出“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”，提示血瘀与人体经络血脉密切相关，血液瘀滞，经脉闭阻可引起AS。因此，根据中医辨证论治的原则，AS应多从“血脉”论治。

血府逐瘀胶囊是血府逐瘀汤的胶囊制剂，由桃红四物汤（熟地黄、桃仁、红花、当归、川芎、白芍）和四逆散（柴胡、枳壳、白芍、甘草）加牛膝、桔梗组成。桃红四物汤以理血药为主，养血活血；四逆散以理气药为主，疏肝理脾；桔梗引药上行以达胸中，牛膝引瘀血下行而通利血脉。两方合用，共奏活血理气之功，使血脉通畅，瘀浊消去^[13]。现代研究^[4-5]表明，该方能够降低血脂水平，减缓炎症反应，改善血液流变学，减少斑块，抗AS。药理学研究也发现，红花黄色素^[14]、川芎嗪^[15]、芍药苷^[16]和当归挥发油^[17]等具有降脂抗炎，抑制AS斑块形成，保护心脏的作用。他汀类药物是目前临床治疗AS的首选药，不仅能高效调节血脂水平，还可减少AS斑块内炎症巨噬细胞数量发挥抗炎作用^[18]。这与血府逐瘀汤的现代治疗

作用相似,故选择阿托伐他汀作为阳性药进行对比研究。

ApoE^{-/-}小鼠是研究 AS 常用的动物模型。研究发现,与普通饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠相比,高脂喂养可使 AS 斑块显著增大,这和人类动脉粥样硬化性心脏病形成的饮食依赖性相似^[19-20]。有研究显示,高脂饲养 6 周时,在 ApoE^{-/-}小鼠主动脉中可观察到单核细胞粘附在内皮上,且内皮下出现零星泡沫细胞的现象,提示此时已进入 AS 初始期^[7]。因此,本研究在 ApoE^{-/-}小鼠高脂饲养 6 周时进行药物干预,观察并分析其动脉病理形态学及生化指标改变情况。因实验周期较长,实验过程中出现小鼠死亡现象,经解剖分析其原因为灌胃手法失误导致小鼠喉头损伤、充血水肿或药物入肺引发窒息而死亡。此外,在动物取材过程中因操作手法不当使部分血清样本污染及主动脉样本损坏。

HE 染色可以观察动脉组织病理形态学改变,油红 O 染色则重点观察 AS 区域脂质堆积情况,两者在临床病理诊断中具有重要意义^[21]。两种染色结果显示,模型组小鼠管壁内斑块形成,管腔狭窄,大量脂质堆积,提示血管内膜损伤,泡沫细胞堆积,AS 病变形成。经血府逐瘀胶囊和阿托伐他汀干预后,小鼠主动脉瓣斑块面积和脂质沉积明显减少,血清 TC 和 LDL-C 水平显著降低,阿托伐他汀组 HDL-C 水平升高,血府逐瘀胶囊 HDL-C 水平具有升高趋势。TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、AI 是临床评价 AS 常用的计算指标,也是预测心血管事件的敏感指标^[22-23]。本研究结果显示,阿托伐他汀显著降低模型小鼠 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、AI。血府逐瘀胶囊使模型小鼠 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 AI 有降低趋势,但程度略逊于阿托伐他汀。上述结果均提示血府逐瘀胶囊可改善血脂水平,抗 AS,保护心脏,与相关研究结果^[24]基本一致。

慢性炎症是 AS 发生发展的另一诱因^[25],积极抗炎治疗可以稳定 AS 斑块,减少心血管疾病发生的风险^[2-3]。CD47、PPAR- γ 、NR1H3 介导的相关通路是炎症反应的关键调控靶点。CD47 作为一种整合素相关蛋白分子,在血管表面广泛表达,尤其在 AS 斑块坏死核心中,抑制其表达可减少肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 分泌,发挥抗 AS 的作用^[26]。PPAR- γ 是过氧化物酶体增殖物激活受体之一,不仅可以调节脂肪代谢,还能影响血管中炎症分子的表达^[27]。研究表明,PPAR- γ 可阻断氧化型低密度

脂蛋白/核因子 κ B (ox-LDL/NF- κ B) 信号通路抑制血管炎症反应,其激动剂阻断黏附因子,促进血管内皮一氧化氮合酶表达,保护内皮损伤,抑制 AS^[28-29]。NR1H3 是肝 X 受体 (LXR) 一个亚型,在高流速的主动脉弓处表达较高^[30]。LXR 活化后具有抗炎作用,其激动剂可抑制巨噬细胞炎症因子白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和 TNF- α 的释放^[31-32]。本实验结果显示,模型小鼠主动脉 CD47 蛋白表达水平明显增高,提示高脂饮食主要通过上调 CD47 促进小鼠血管内皮炎症因子分泌,导致内皮损伤,引发 AS。经血府逐瘀胶囊和阿托伐他汀治疗后,小鼠主动脉 CD47 蛋白表达水平明显下调,NR1H3 蛋白表达水平显著上调,血府逐瘀胶囊还可使 PPAR- γ 蛋白表达水平显著上调,提示两者均可调控 CD47 和 NR1H3 蛋白表达水平抑制相关炎症因子释放,且血府逐瘀胶囊对 CD47 的调控优于阿托伐他汀。此外,血府逐瘀胶囊还可调控 PPAR- γ 蛋白表达水平,减缓血管内皮损伤。

综上所述,血府逐瘀胶囊抗 AS 与炎症关键分子 CD47、PPAR- γ 、NR1H3 的蛋白表达有关。因此,调控 CD47、PPAR- γ 、NR1H3 可以防治 AS,有望成为 AS 治疗的潜在靶点。但本研究也存在不足:1) 纳入样本量较少,结果分析具有一定局限性;2) 主要从体内实验方面对血府逐瘀胶囊抗 AS 与炎症关系进行初步探讨,其结论仍需设计更严谨的体外实验进行验证。我们将从上述炎症关键分子参与相关通路角度进一步对血府逐瘀胶囊具体作用机制进行深入探究。

参考文献

- [1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease [J]. Circ Res, 2016, 118(4):535-546.
- [2] RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1119-1131.
- [3] TARDIF JC, KOUZ S, WATERS DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(26):2497-2505.
- [4] YANG T, LI X, LU Z, et al. Effectiveness and safety of Xuefu Zhuyu decoction for treating coronary heart disease angina: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(9):e14708.

- [5]王茹,王培利,王承龙. 血府逐瘀汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2):432-435.
- [6]GETZ GS, REARDON CA. Animal models of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1104-1115.
- [7]NAKASHIMA Y, PLUMP AS, RAINES EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(1):133-140.
- [8]徐淑云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 202-203.
- [9]CALLING S, JOHANSSON SE, WOLFF M, et al. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):163.
- [10]侯仙明,司秋菊,贾云芳,等. 动脉粥样硬化中医病因病机浅论[J]. 河北中医药学报, 2018, 33(6):9-11, 54.
- [11]刘美之,郎艳松,张鑫月,等. 从痰、瘀、毒论治动脉粥样硬化研究进展[J]. 中医杂志, 2014, 55(9):800-803.
- [12]陶修龙,姚淮芳,宋媛媛. 中医从“瘀”论治动脉粥样硬化[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(3):366-368.
- [13]王海,刘小,高杰,等. 王清任及其五逐瘀汤刍议[J]. 环球中医药, 2016, 9(7):848-850.
- [14]魏紫奕,徐文娟,董姣姣,等. 羟基红花黄色素 A 对动脉粥样硬化早期脂肪酸的调控研究[J]. 药学报, 2018, 53(10):1680-1688.
- [15]王国峰,陆峰,赵霞,等. 川芎嗪抗家兔动脉粥样硬化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14):202-205.
- [16]许文平,王艳艳,孟笑玮,等. 芍药苷对 ApoE^{-/-}小鼠血脂及主动脉斑块的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(4):210-212.
- [17]吴国泰,刘五州,牛亭惠,等. 当归挥发油对高血脂小鼠动脉粥样硬化的保护作用[J]. 中药材, 2016, 39(9):2102-2107.
- [18]王长华,胡大一. 他汀类药物的抗炎效应[J]. 国际心血管病杂志, 2006, 31(4):631-632.
- [19]DAUGHERTY A, TALL AR, MJAPDAEMEN, et al. Recommendation on design, execution, and reporting of animal atherosclerosis studies: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): e53-e79.
- [20]EMINI VB, PERROTTA P, DE MEYER GRA, et al. Animal models of atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 3-13. doi: 10.1016/j.ejphar. 2017. 05. 010.
- [21]宋光乐,郭守东,黄慧慧,等. 动脉粥样硬化组织冷冻切片的染色技术[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(10):1168-1169.
- [22]STEIN EA, SNIDERMAN A, LASKARZEWSKI P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(9A):36K-43K.
- [23]FRONTINI MG, SRINIVASAN SR, XU JH, et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(1):64-68.
- [24]耿兆辉,黄威,高伟敏,等. 血府逐瘀汤对抑制大鼠动脉粥样硬化形成的作用效果研究[J]. 山东农业大学学报(自然科学版), 2011, 42(2):211-214.
- [25]ANGELOVICH TA, HEARPS AC, JAWOROWSKI A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease [J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(8):683-693.
- [26]KOJIMA Y, VOLKMER JP, MCKENNA K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [27]LIM S, LEE KS, LEE JE, et al. Effect of a new PPAR- γ agonist, lobeglitazone, on neointimal formation after balloon injury in rats and the development of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1):107-119.
- [28]陈永熙,王伟铭,周同,等. PPAR- γ 作用及其相关信号转导途径[J]. 细胞生物学杂志, 2006, 28(3):382-386.
- [29]王丽. PPAR- γ 激动剂 PIO 对 ApoE^{-/-}小鼠血管内皮细胞损伤及动脉粥样硬化的保护作用[D]. 扬州:扬州大学, 2016.
- [30]ZHU M, FU Y, HOU Y, et al. Laminar shear stress regulates liver X receptor in vascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 527-533.
- [31]CALKIN AC, TONTONNOZ P. Liver x receptor signaling pathways and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8):1513-1518.
- [32]赵国军,汤石林,田国平,等. 肝 X 受体激动剂 T0901317 对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎性因子释放的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(7):594-598.

(下转第 1684 页)