

炎症与动脉粥样硬化关系的新认识及有关中药的研究进展

张娜, 李林森*

中央民族大学 中国少数民族传统医学国家民委-教育部重点实验室, 北京 100081

摘要: 在慢性疾病过程中, 免疫炎症反应的存在已是不可争辩的事实, 其在动脉粥样硬化的整个发病过程中所发挥的重要作用也得到了广泛的认同。通过对国内外有关动脉粥样硬化炎症机制方面的文献整理, 对慢性免疫炎症在动脉粥样硬化中的显著作用有了更深入了解。重点综述了巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞以及肿瘤坏死因子- α , 单核细胞趋化因子-1 和基质金属蛋白酶等炎症因子致动脉粥样硬化的发病机制, 协同不同性质的中药对动脉粥样硬化的干预作用, 以期治疗动脉粥样硬化提供参考。

关键词: 动脉粥样硬化; 免疫细胞; 炎症反应; 炎症因子; 中药

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)04-0302-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.016

New cognization on relationship between inflammation and atherosclerosis and research progress in related Chinese materia medica

ZHANG Na, LI Lin-sen

State Nationalities Affairs Commission and Department of Educational Key Laboratory of Minority Traditional Medicine, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Immune inflammatory reaction is widespread in the chronic diseases and affects deeply on atherosclerosis. Through researching the domestic and international paper on atherosclerosis inflammatory mechanisms, more in-depth understanding is achieved in the chronic immune inflammation in atherosclerosis. This paper reviews the macrophages, dendritic cells, tumor necrosis factor- α , monocyte chemotactic factors-1, and matrix metalloproteinase to study the pathogenesis of atherosclerosis. At the same time, researching the intervention effect of different kinds of Chinese materia medica on atherosclerosis, in order to further study the therapeutic mechanism of atherosclerosis inflammation.

Key words: atherosclerosis; immune cell; inflammatory reaction; inflammatory factor; Chinese materia medica

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性心血管疾病, 高脂症、高血压、吸烟等多种因素均可导致其发生, 目前得到广泛认可的发病机制是以脂质浸润学说和损伤反应学说为基础的炎症理论^[1]。在1976年首先由著名学者 Ross^[2]提出, 主要认为 AS 是脂质积累于动脉内壁而形成的局部斑块的病理变化过程, 主要经由炎症反应介导, 并伴有氧化应激的发生。巨噬细胞、树突状细胞等免疫炎症细胞与多种炎症因子之间的相互作用在 AS 的发生、发展过程中占有重要的位置, 基于炎症细胞因子的多靶点、较复杂等作用特点, 众多学者将 AS 的治疗角度放在中药方面。本文综述致炎的巨噬细

胞和树突状细胞、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)、各种趋化因子以及基质金属蛋白酶(MMP)等细胞因子引起 AS 的作用机制, 以及中药对 AS 的治疗作用。

1 与 AS 有关的致炎免疫细胞

1.1 巨噬细胞

AS 主要是通过单核-巨噬细胞“入侵”动脉壁上的“病理性”脂蛋白而引起的^[2]。在正常状态下, 血液中存在一定数量的单核细胞, 当机体发生早期病变时, 血管内皮在脂蛋白和氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)的作用下释放单核细胞趋化因子(MCP-1), 趋化单核细胞迁移入血管内膜, 转变为泡沫化的单

收稿日期: 2013-05-02

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81102663)

作者简介: 张娜(1987—), 女, 在读硕士, 研究方向为动脉粥样硬化基础研究。Tel: 18010198195 E-mail: 150319nana@sina.com

*通信作者 李林森(1977—), 男, 彝族, 博士, 硕士生导师, 研究方向为民族医药防治动脉粥样硬化的基础研究, 彝族医学理论研究。
Tel: (010)68533254-846 E-mail: lilinsen_112@163.com

核-巨噬细胞,进而释放大量的前炎症因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,加重局部病灶的炎症反应。AS 的晚期则主要产生易损性的 AS 斑块,大量的巨噬细胞和巨噬细胞源泡沫细胞聚集,合成与分泌蛋白水解酶,主要为 MMPs,具有水解细胞外基质(ECM),参与新生血管重构,导致胶原的降解-合成的动态失衡,引起 AS 斑块的纤维帽破裂、出现溃疡等病理现象。研究发现,在人体易损斑块破裂区域聚集的巨噬细胞中含有环氧化酶-2(COX-2)、前列腺素(PGE₂)和 MMPs^[3]。巨噬细胞可以通过自身合成的 COX-2 介导 PGE₂/环腺苷酸(cAMP)依赖途径产生 MMP-2 和 MMP-9,进而发挥作用。综上可知,单核-巨噬细胞在 AS 发生和发展的过程中发挥重要作用,可能成为抑制免疫炎症反应发生、预防和治疗 AS 的一个新靶点。

1.2 树突状细胞

免疫炎症反应在 AS 发生和发展中发挥的重要作用正日益受到重视^[4]。树突状细胞是目前发现的功能最强的专职性抗原提呈细胞(APC)。正常情况下,有少量的树突状细胞存在于血管的内膜上,被认为是血管管壁中的重要成分,发挥免疫作用^[5]。当发生病变时,动脉内膜上可见大量树突状细胞,脂纹和纤维斑块中数量最多。这些树突状细胞通过突起包绕泡沫化的单核-巨噬细胞,同时插入其胞浆中,这就提示树突状细胞可能参与 AS 的免疫炎症反应。

Bobryshev 等^[6]研究发现,在主动脉的 AS 高发区,内膜层广泛分布着树突状细胞,并和单核-巨噬细胞、淋巴样细胞等免疫细胞接触,但是与内皮细胞的接触消失,说明树突状细胞可能参与了 AS 的早期发病。在发生 AS 的部位,树突状细胞的高度分布与聚集可由氧化修饰的脂蛋白、新生抗原和尼古丁等物质诱导产生。Perrin-Cocon 等^[7]应用不同浓度、不同氧化程度的 Ox-LDL 作用于体外培养的树突状细胞,显示 Ox-LDL 可促进树突状细胞的成熟,增强其激活 T 细胞的功能,并且与 Ox-LDL 浓度和氧化程度的增高成正相关。综上可知,在机体发生 AS 时,高浓度的树突状细胞可能促进 AS 的发生。

2 与 AS 有关的炎症因子

炎症伴随着 AS 的整个发生、发展过程,大量炎症因子通过引发炎症反应,加重动脉粥样硬化。其中,具有代表性的炎症因子主要包括肿瘤坏死因子家族,白介素家族、各种趋化因子以及基质金属蛋白酶及其抑制物等。

2.1 TNF- α

TNF 作为一类具有多种生物学活性的细胞因子,包括 3 种,其中 TNF- α 主要由单核-巨噬细胞产生。在发生 AS 时,血液中 TNF- α 的合成明显增多^[8]。TNF- α 通过诱导细胞坏死、新生血管形成以及血栓形成促进 AS 易损斑块的发生,被认为是病理变化过程中发生内膜增生以及内皮功能紊乱的重要炎症因子^[9-10]。在 AS 发生、发展的整个过程中 TNF- α 均发挥着重要作用^[11]。发生病变时,对于巨噬细胞, TNF- α 作为前炎症因子,通过诱导急性炎症因子 C-反应蛋白(CRP)产生黏附分子,其中细胞黏附分子-1(ICAM-1)促进巨噬细胞的产生,加重 AS 的发生。对于主动脉血管平滑肌细胞(VSMC), TNF- α 可以通过抑制其胶原基因的表达,导致其破裂、凋亡、斑块不稳定,进一步激活炎症细胞,诱导 MMPs 的合成,基质降解,加重斑块的易损性。TNF- α 作为一种前炎症因子,大量的研究已被报道,但是具体的致炎,致病机制还有待进一步的研究。

2.2 MCP-1

MCP-1 作为趋化因子家族中的一员,具有趋化单核细胞向血管内膜迁移,活化为巨噬细胞,诱导早期 AS 的发生。Cochran 等^[12]首先发现了 MCP-1 因子。机体内的多种细胞可以分泌 MCP-1,直接或间接参与了 AS 的整个免疫炎症过程^[13]。有研究发现,血浆 MCP-1 水平的升高会增加发生冠状 AS 的风险^[14]。内皮细胞作为预防 AS 的初始因素,大量的脂质因素聚集此部位导致其发生损伤, MCP-1 促使单核-巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞聚集于动脉壁,引起炎症反应,导致 AS 易损斑块的形成。血管平滑肌细胞的增生和向血管内膜的迁移是 AS 晚期病变的代表因素, MCP-1 对其具有趋化增殖的作用,同时通过诱导组织因子的表达,促进血栓形成^[15]。Hartung 等^[16]研究发现, MCP-1 可作为一种重要因子,用于推测斑块的易损性。同时,有学者发现 MCP-1 的浓度与 AS 的炎症程度呈现正相关。提示 MCP-1 的水平高低可能作为评价 AS 治疗效果的一个重要指标^[17]。

2.3 MMPs

AS 的形成过程与 ECM 的降解-合成的动态失衡有着重要的联系, MMPs 是调节 ECM 最重要的酶类,多种前炎症因子可以诱导单核-巨噬细胞、内皮细胞等产生 MMPs,加重 AS 的病理变化。MMPs

是一类酶活性依赖锌离子的蛋白酶超家族^[18],其活性主要受到酶原激活、转录水平以及抑制物的调控。MMPs 过度表达可引起 AS、脑血栓等相关疾病。Galis 等^[19]研究发现,IL-1 β 和 TNF- α 可以通过刺激 VSMC,导致 MMPs 的分泌,诱发 ECM 的降解-合成发生失衡。在 AS 病变部位的巨噬细胞、SMC、内皮细胞中检测到了 MMPs 的存在,表明 MMPs 参与了 AS 的发生、发展过程。

VSMC 增殖及其向血管内膜的迁移是 AS 斑块形成的关键因素之一,其发生除受到细胞自身的基因表达调控外,还与 ECM 的代谢密切相关,MMPs 在此过程中发挥了重要作用。MMPs 家族包括多种细胞因子,如“经典型”的 MMP-2 和 MMP-9,新型的 MMP-14 等^[20]。血小板源性生长因子(PDGF)诱导 VSMC 的增殖过程与 MMP-2 的活性密切相关,bFGF 诱导的 VSMC 增殖则与 MMP-2 和 MMP-9 均具有相关性^[21]。对这些细胞因子的深入研究可能为 AS 的防治提供新的思路。

3 中药对动脉粥样硬化的干预作用

辨证论治是中医的精髓和治病的原则^[22],近年来,通过对中医的辨证论治进行研究,发现可以根据中医活血化癥法、清热解毒法、益气活血法等方法的医学理论,采用对应的中药或中成药对 AS 进行防治。

3.1 清热解毒类

中医研究中,清热解毒类的中药主要适用于痈肿疔疮、斑疹丹毒、瘟毒发颐、咽喉肿痛、热毒下痢、蛇虫咬伤以及其他急性热病等^[23]。在西医范畴,则可将上述症状归为炎症类的疾病。由于 AS 的病理变化主要是围绕炎症发生发展的,所以认为具有清热解毒作用的中药同时具有治疗 AS 的作用。中医理论认为炎症因子属于中医学中“毒”的范畴^[24]。

清热祛瘀颗粒由瓜蒌、浙贝母、丹参、三七、鸡血藤、山楂、王不留行组方,用中药有效部位做成的颗粒剂。程文立等^[25]研究了清热祛瘀颗粒对糖尿病 ApoE 基因敲除小鼠冠状动脉 AS 的影响。清热祛瘀颗粒水溶液 180 mg/kg ig 给药 16 周后可以显著降低模型小鼠体内单核-巨噬细胞、冠脉周围炎症细胞的含量,与糖尿病 AS 模型组小鼠比较差异显著($P<0.01$)。因此认为清热祛瘀颗粒可显著抑制糖尿病动脉粥样硬化小鼠冠状动脉血管内、外膜的炎症反应及炎症因子的表达,减缓冠状动脉粥样硬化的进展。

致炎因子 C 反应蛋白(CRP)的异常程度与 AS 程度密切相关。林培政等^[26]采用临床经验方王氏连朴饮(川连、厚朴、石菖蒲、法半夏、淡豆豉、山栀组方)及加味连朴饮(王氏连朴饮基础上加丹参、赤芍)的水煎液治疗湿热模型家兔,剂量均为 7.5 g/kg 连续 ig 给药 3 周。结果显示,王氏连朴饮和加味连朴饮组均表现出明显的降低血脂与干预 AS 相关细胞的作用,与对照组相比差异显著($P<0.01$)。

临床实践发现 AS 的炎症反应具有中医学毒邪煎熬、血凝成瘀、痰瘀成毒等特点,继而造成脏腑的功能障碍,津液不能正常运转代谢的表现,提示可以通过清热解毒类中药辨证论治。

3.2 益气活血方

益气活血法最初来源于《黄帝内经·素问》,记载有“定其血气,各守其乡,血实者宜决之,气虚者宜掣引之”等论述。现代医学研究发现益气活血类方药主要具有扩张血管、抑制炎症反应以及抗氧化应激等作用,继而达到干预动脉粥样硬化的作用。

益气解毒活血方由人参、大黄、瓜蒌组方,是姜良铎教授的经验方,在临床上可以明显改善动脉粥样硬化患者的临床症状,并有降低高敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)水平的作用。吴圣贤等^[27]采用新西兰兔 AS 模型研究了益气解毒活血方的作用机制。将人参 0.64 g/kg、大黄 0.43 g/kg、瓜蒌 2.14 g/kg 细粉配成 50 mL 混悬液 ig 给药,用药 11 周后能够明显的抑制 AS 相关炎症因子的表达,与模型组相比有统计学差异($P<0.05$)。其机制可能是通过抑制炎症反应,降低 Hs-CRP、ICAM-1、血管细胞黏附因子(VCAM-1)、MCP-1 等炎症因子的水平起到延缓 AS 进程的作用。

周明学等^[28]探讨活血益气化痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠 AS 斑块炎症反应的影响。基因敲除小鼠予高脂饮食喂养 13 周后,形成成熟的 AS 斑块后随机分为 6 组:活血组给予丹参酮 0.6 g/kg、益气组给予西洋参总皂苷 0.27 g/kg、化痰组给予瓜蒌提取物 4.505 g/kg、阳性对照组给予辛伐他汀 9.01 mg/kg、模型组、正常组给予生理盐水,均 ig 给药,1 次/d。相应处理 6 周后,处死动物取主动脉根部染色、测量并计算脂质核心占斑块总面积的百分比以及斑块内脂质成分与胶原成分的比值,免疫组织化学染色法观察主动脉根部粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 TNF- α 的蛋白表达,实时荧光定量法检测主动脉内核转录因子- κ B(NF- κ B)

的表达。结果发现与模型组相比, 益气化痰水提液组小鼠动脉斑块内 GM-CSF 表达明显减少 ($P < 0.01$), 但是对 TNF- α 表达无明显影响。提示中药可能通过干预 AS 炎症反应达到改善斑块内部成分以及稳定易损性斑块的作用。临床实践提示可以通过益气活血类中药对 AS 进行辨证论治。

3.3 活血化癥法

中医理论认为 AS 斑块为脉道中有形之邪, 可以“血癥”辨证, 因此, 可以利用活血化癥方剂作为主要治疗处方。大量研究显示, 活血化癥中药可以通过调节血脂代谢, 改善血液流变学以及稳定或消退 AS 斑块等方法来对抗 AS, 具有多方面、多途径的特点^[29]。

调肝导浊方为临床经验方, 主要由炙何首乌、柴胡、草决明、泽泻、蒲黄、姜黄、丹参等组方。张红霞等^[30]用 AS 家兔进行研究, 发现调肝导浊方水提醇沉液 16.5 g/kg 连续 ig 给药 12 周后, 与模型组相比 AS 家兔肝脏总胆固醇、三酰甘油、丙二醛等含量明显下降 ($P < 0.01$), 同时超氧化物歧化酶活性显著增高 ($P < 0.01$), 且作用效果高于阳性药洛伐他汀 1.05 mg/kg 组 ($P < 0.05$)。

通心络胶囊是根据中医络病理论研制而成的含多种虫类的中药复方制剂, 其主要成分有人参、全蝎、水蛭、蜈蚣、土鳖虫、蝉蜕、冰片、赤芍等, 具有益气活血、解痉通络之功效。韩召展等^[31]研究了通心络胶囊对颈 AS 及其内皮功能的影响, 以洛伐他汀作为阳性对照药口服 20 mg, 每晚 1 次, 治疗组在常规治疗基础上口服通心络胶囊 3 粒, 3 次/d。给药 3 个月后中药组血脂和血浆内皮素 (ET) 含量较治疗前明显降低, 一氧化氮 (NO) 浓度升高, 有效的降低了斑块的面积。任会远等^[32]从氧化应激角度探讨通心络治疗 AS 机制, 同样发现与治疗前相比, 通心络胶囊组可以有效的干预实验组 Ox-LDL 以及 MDA 等水平 ($P < 0.01$)。

AS 作为一种慢性炎症反应, 从脂纹形成到斑块破裂的全过程炎症因子贯穿始终^[33-34]。活血化癥中药可以通过氧化应激、调节血脂等角度对 AS 进行辨证论治。

4 结语

AS 可以认为是一种慢性免疫炎症性疾病, 其发病原因复杂, 一般认为单核-巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞等免疫细胞以及白介素家族、TNF- α 等前炎症因子贯穿其整个发病过程。目前, 某些炎

症标志物已被用来评估 AS 患者的临床疗效, 降低这类炎症标志物的水平可能降低 AS 等心血管事件的发生率, 同时为防治这些疾病提供新的思路^[35]。但是, 迄今为止针对 AS 炎症治疗方面的化学合成药作用效果并不明显, 因此对于研究中药抗 AS 炎症反应的发生就显得至关重要。但是, 中药多靶点、多成分的特点为药效研究设置了很大的制约, 同时也为其提供了巨大的空间。相信随着药理学和分子生物学的迅猛发展, AS 的具体机制将得到更加深入的研究, 同时更多药效明显的中药单体、复方等将会发现, 为 AS 的防治提供更多新型药物。

参考文献

- [1] 邵文祥. Ox-LDL 在动脉粥样硬化形成早期的作用机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [2] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Eng J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [3] Cipollone F, Prontera C, Pini B, *et al*. Overexpression of functionally coupled collagenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E2-dependent plaque instability [J]. *Circulation*, 2001, 104(8): 921-927.
- [4] 李大主. 树突状细胞在动脉粥样硬化发病机制和防治中的作用 [D]. 武汉: 华中科技大学同济医学院, 2006.
- [5] Bobryshev Y V, Lord R S. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in atheroresistant and atheroprone areas of the normal aorta [J]. *Arch Histol Cytol*, 1995, 58(3): 307-322.
- [6] Bobryshev Y, Taksir T, Lord R S, *et al*. Evidence that dendritic cells infiltrate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Histol Histopathol*, 2001, 16: 801-808.
- [7] Perrin-Cocon L, Coutant F, Agaoglu S, *et al*. Oxidized low-density lipoprotein promotes mature dendritic cell transition from differentiating monocyte [J]. *J Immunol*, 2001, 167(7): 3785-3791.
- [8] Barath P, Fishbein M C, Cao J, *et al*. Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by in situ hybridization [J]. *Am J Pathol*, 2001, 137(3): 503-509.
- [9] Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor- α antibody on the murine model viral myocardial induced by encephalomyocarditis virus [J]. *Circulation*, 2004, 89(2): 846-851.
- [10] 石胜伟. 冠脉斑块稳定性与炎症因子及 NF- κ B 的相关

- 性研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [11] Ridker P M, Rifai N, Pfeffer M, *et al.* Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2000, 101: 2149-2153.
- [12] Cochran B H, Reffel A C, Stiles C D. Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor [J]. *Cell*, 1983, 33(3): 939-947.
- [13] 刘含嫣, 霍清萍. 单核细胞趋化蛋白-1 与动脉粥样硬化及中医药防治 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(2): 218-221.
- [14] Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, *et al.* Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2005, 69(12): 1484-1489.
- [15] Deo R, Kher A A, McGuire D K, *et al.* Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9): 1812-1818.
- [16] Hartung D, Petrov A, Haider N, *et al.* Radiolabeled monocyte chemotactic protein-1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(11): 1816-1821.
- [17] Hoogeveen R C, Morrison A, Boerwinkle E, *et al.* Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis risk in communities study [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 183(2): 301-307.
- [18] 张永波. 黄芩三七有效成分对动脉粥样硬化模型基质金属蛋白酶及其抑制物表达影响的实验研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2007.
- [19] Galis Z S, Muszynski M, Stiklova G K, *et al.* Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion [J]. *Circ Res*, 1994, 75: 181-189.
- [20] 周新福. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化斑块破裂研究进展 [J]. 医学堡, 2008, 14(9): 1305-1307.
- [21] Kenagy R D, Hart C E, Stetler S W G, *et al.* Primate smooth muscle cell migration from aortic explants is mediated by endogenous platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor acting through matrix metalloproteinases 2 and 9 [J]. *Circulation*, 1997, 96(10): 3555-3560.
- [22] 胡虹. 中医内病外治之我见 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 255.
- [23] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 455.
- [24] 术红燕, 宋慧玲, 孙爱丽, 等. 清热解毒饮对 2 型糖尿病大鼠炎症因子水平的干预 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(6): 1162-1163.
- [25] 程文立, 王勇, 陈敏, 等. 清热祛瘀颗粒对糖尿病 ApoE 基因敲除小鼠冠状动脉粥样硬化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 210-212.
- [26] 林培政, 杨开清. 清热化湿消瘀法对湿热模型兔肝脏清道夫受体基因表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 15-17.
- [27] 吴圣贤, 姜良铎, 王建云. 益气解毒活血法对动脉粥样硬化进程中高敏 C 反应蛋白及相关促炎因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(9): 627-631.
- [28] 周明学, 陈浩, 潘琳, 等. 活血益气化瘀中药对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(4): 496-499.
- [29] 王远航, 李微. 活血化瘀中药在动脉粥样硬化形成中对血管内皮细胞功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(3): 431-432.
- [30] 张红霞, 陈静, 范英昌. 调肝导浊中药调脂及抗氧化损伤的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(7): 33-34.
- [31] 韩召展, 董会文, 刘爱军, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化及其内皮功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(3): 256-258.
- [32] 任会远, 董会文, 韩召展, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化及其氧化应激产物的影响 [J]. 河北中医, 2010, 32(8): 1217-1218.
- [33] 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 兔动脉粥样硬化模型炎症反应规律分析与评价 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2500-2505.
- [34] Shibata N, Glass C K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): 277.
- [35] 李俊涛, 王高频. 对动脉粥样硬化炎症机制认识的新进展 [J]. 新医学, 2009, 40(11): 762-764.