

降脂抗氧化合剂对 ApoE^{-/-}小鼠 5-脂氧化酶通路表达的影响

钱卫东^{1,2}, 方祝元^{2*}, 胡春萍³, 庞中化³, 曹鹏³, 王振盛¹

(1. 江苏省常州市武进中医医院, 江苏常州 213161; 2. 南京中医药大学, 南京 210046;
3. 江苏省中医药研究院, 南京 210028)

[摘要] **目的:**探讨降脂抗氧化合剂对 ApoE 基因敲除小鼠(ApoE^{-/-}小鼠)5-脂氧化酶(5-LO)通路表达的影响。**方法:**采用高脂饲料连续喂养 12 周 ApoE^{-/-}小鼠,建立动脉粥样硬化动物模型,将已经形成动脉粥样硬化的 ApoE^{-/-}小鼠分为模型对照组、降脂抗氧化合剂低剂量组、降脂抗氧化合剂高剂量组、阳性药(辛伐他汀)对照组,每组 10 只。同时选用同遗传背景正常 C57BL/6J 小鼠 10 只,作为正常对照组,予饲喂普通饲料。阳性药(辛伐他汀)对照组以 0.05 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig,降脂抗氧化合剂低、高剂量组分别含生药 17.41,69.66 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig,正常对照组及模型对照组分别给予同体积的蒸馏水,连续 ig 28 d 后,心脏取血用于酶联免疫测定,取腹主动脉,采用 HE 染色对腹主动脉的形态学改变进行观察;提取腹主动脉 RNA,进行 RT-PCR 检测 5-LO 基因的表达量;同时采用 ELISA 方法检测血清中白三烯 B4(LTB4)及白三烯 D4(LTD4)的蛋白含量。**结果:**与正常组比较,模型组的动脉硬化病变、组织 5-LO、血清 LTB4 及 LTD4 水平都有明显加重或升高($P < 0.01$)。与模型组比较,高剂量的降脂抗氧化合剂较低剂量的降脂抗氧化合剂可以更显著下调 5-LO 的基因表达量($P < 0.01$),病理切片 HE 染色显示给药降脂抗氧化合剂后,高剂量给药组血管的组织形态较模型组有明显改变,和阳性药组结果类似,显示出药物对动脉粥样硬化具有较好的治疗效果;血清 ELISA 法结果显示高剂量的降脂抗氧化合剂可以显著降低血液 LTB4 及 LTD4 水平,与模型组间比较差异显著($P < 0.01$)。**结论:**降脂抗氧化合剂可降低组织 5-LO 的水平,改善动脉粥样硬化血管组织形态,减少脂质沉积,还可以降低血清 LTB4 及 LTD4 水平,改善炎症,达到治疗动脉粥样硬化的目的。

[关键词] 降脂抗氧化合剂; 5-脂氧化酶; 半胱氨酰白三烯; 炎症反应; 粥样斑块

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0137-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170137

Effect of Jiangzhi Kangyanghua Mixture on Expression of 5-lipoxygenase Pathway in Apolipoprotein E-deficient Mice

QIAN Wei-dong^{1,2}, FANG Zhu-yuan^{2*}, HU Chun-ping³, PANG Zhong-hua³, CAO Peng³, WANG Zhen-sheng¹

(1. Changzhou Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changzhou 213161, China;

2. Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China;

3. Jiangsu Provincial Academy of TCM, Nanjing 210028, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Jiangzhi Kangyanghua mixture on expression of 5-lipoxygenase (5-LO) pathway in apolipoprotein E-deficient mice (ApoE^{-/-} mice). **Method:** Male ApoE^{-/-} mice ($n = 40$; 8 weeks old) were obtained and were given a high-fat diet. These mice were divided into four groups as follows: model group, low dose of Jiangzhi Kangyanghua mixture group (17.41 g·kg⁻¹·d⁻¹), high dose of Jiangzhi Kangyanghua mixture group (69.66 g·kg⁻¹·d⁻¹) and positive drug group (simvastatin, 0.05 g·kg⁻¹·d⁻¹). The ten normal C57BL/6J mice with same genetic background were as normal control group, fed with common diet. All mice were administered orally for a month. Then, all mice were killed, the serum and

[收稿日期] 20140213(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273713);江苏省中医药局科技项目(LZ13142)

[第一作者] 钱卫东,主任医师,副教授,从事中西医结合心血管病的临床和实验研究,Tel:13961413767,E-mail:qwd213161@163.com

[通讯作者] *方祝元,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合心血管病的临床和实验研究,Tel:025-85811065,E-mail:jsfy@jssmail.com.cn

abdominal aorta were saved. HE staining of abdominal aorta was established, also 5-LO mRNA expression level was detected by RT-PCR. The serum protein of leukotrienes B4 (LTB4) and leukotrienes D4 (LTD4) were detected by ELISA. **Result:** The gene and protein expressions of 5-LO in the aortic plaques ($P < 0.01$), as well as the serum levels of LTB4 and LTD4 ($P < 0.01$) in atherosclerosis group were markedly increased compared with those of the normal control group. Compared with the model group, the expression of Jiangzhi Kangyanghua mixture of high dose could significantly down regulate 5-LO gene ($P < 0.01$), pathological section HE staining showed that the high dose Jiangzhi Kangyanghua mixture changed obviously vascular tissue compared with the model group, which was similar to the positive drug group, showing the mixture had a good therapeutic effect on atherosclerosis; ELISA results showed the high dose Jiangzhi Kangyanghua mixture could significantly reduce the blood LTB4 and LTD4 levels, compared with the model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** These findings demonstrate that Jiangzhi Kangyanghua mixture can reduce the 5-LO level, improve the morphology of atherosclerotic vascular, reduce lipid deposition, but also can reduce the serum LTB4 and LTD4 levels.

[Key words] Jiangzhi Kangyanghua mixture; 5-lipoxygenase; cysteinyl; leukotrienes; inflammation plaque

高脂血症是引起动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS), 从而并发心、脑、肾和外周血管等靶器官损害的重要危险因素^[1]。AS 的发病机制相当复杂, 目前认为炎症反应是 AS 的关键性致病机制之一^[2]。炎症可促进主动脉脂质的异常积聚, 导致 AS 形成^[3]。炎症反应促进了粥样斑块进展和不稳定斑块的形成为破裂, 是导致心脑血管事件发生的重要原因。白三烯 (leukotrienes, LTs) 是参与炎症反应的重要炎性介质, 也在 AS 发生、发展以及斑块易损性中发挥着重要作用^[4-5]。LTs 包括白三烯 B4 (LTB4) 和半胱氨酸白三烯 (cysteinyl leukotrienes, CysLTs, 包括 LTC4, LTD4 和 LTE4)。LTB4 是一种强效的化学趋化因子, 可诱导白细胞及单核细胞黏附聚集于损伤处, 介导炎症反应, 并促进血管内膜增生。近年来研究进一步发现 LTB4 可诱导血管平滑肌细胞迁移和增殖, 促进 AS 形成^[6]。5-脂氧化酶 (5-lipoxygenase, 5-LO) 是生物机体炎症反应过程中关键的中枢酶, 特定引导 LTs 家族炎性介质的生物合成通路^[7]。研究表明, LTs 参与了 AS 及血管重塑, 是 AS 发生的机制之一^[8]。随着研究的深入, 5-LO 通路在 AS 中的作用越来越受到关注。

降脂抗氧化剂是本院自制制剂, 既往的临床研究表明它在降脂的同时有较好的保护内皮功能、抑制炎症反应的作用^[9], 但确切的机制并不清楚。本实验旨在研究 ApoE^{-/-}小鼠 AS 病变组织内 5-LO 的表达及下游产物 LTs 的血清水平变化, 探讨 5-LO 通路与 AS 的关系, 并探讨中药降脂抗氧化剂是否通过影响 5-LO 通路进而达到抗 AS 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 ApoE^{-/-}小鼠, 40 只, 鼠龄 8 周龄, 雄性, 体重 18 ~ 20 g (品系 C57BL/6J, 购自美国 Jackson 实验室), 由南京大学模式实验动物中心提供。同遗传背景 C57BL/6J 小鼠 10 只, 鼠龄 8 周龄, 全雄, 体重 18 ~ 20 g。动物生产合格证号 SCXK (苏) 2002-0001。

1.2 药品及试剂 降脂抗氧化剂, 江苏省药监局批号 (苏药制字 Z2009003), 由常州市武进中医医院提供, 将规定量的制首乌、山楂、瓜蒌、葛根等置多功能提取罐中加水冷浸 30 min, 一煎 1.5 kg 蒸气压力沸后煎煮 2.5 h, 二煎 1.5 kg 蒸气压力沸后煎煮 2 h, 滤过, 合并滤液浓缩至约 1 000 mL, 冷却至 40 °C 以下, 加乙醇沉淀 24 h, 滤液减压回收乙醇后置可倾反应锅中挥尽乙醇至无醇味, 加纯化水稀释至 1 000 mL, 冷藏 24 h, 滤过, 加白糖 50 g、羟苯乙酯 0.3 g 煮沸 5 min 使溶解, 加纯化水调整总量至 1 000 mL, 搅拌 5 min 使均匀, 滤过, 灌装于 250 mL 玻璃瓶中, 灭菌即得。含生药 1 g · kg⁻¹。胆固醇 (成都科龙化工公司), 脂肪酸 (市售猪油熬制), 5-LO 及 β -actin 引物 (成都天泰生物技术有限公司合成)。5-LO 的一抗 (Bioassay Technology 公司), GAPDH 的一抗 (北京博奥森生物技术有限公司), 二抗 (碧云天生物技术研究室)。LTB4 酶联免疫试剂盒 (R&D 公司), LTD4 酶联免疫试剂盒 (BD 公司)。RT-PCR 试剂盒 [宝生物工程 (大连) 有限公司 (TaKaRa)]。

1.3 仪器 ZEISS 型显微镜 (美国 Thermo 公司), Excelsion 脱水机 (美国 Thermo 公司), Shandon 包埋机 (美国 Thermo 公司), RM2235 型切片机 (美国

Thermo 公司),2400 型 PCR 扩增仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

2 方法

2.1 高脂饲料配制 高脂饲料配方为 1.25% 胆固醇,15% 猪油,83.75% 普通饲料。饲料粉经充分混合后由饲料厂加工而成颗粒饲料。

2.2 动脉粥样硬化模型的建立 40 只 ApoE^{-/-}小鼠适应性喂养 1 周后给予高脂饲料,连续喂养 12 周。同时选取相同遗传背景的 8 周龄正常 C57BL/6J 小鼠 10 只,雄性,饲喂普通饲料,作为正常对照组。

2.3 给药方法和剂量 将连续喂养 12 周高脂饲料的 ApoE^{-/-}小鼠解剖 2 只和饲喂普通饲料 C57BL/6J 小鼠 2 只取其腹主动脉做病理,看其是否已经形成 AS。将已经形成 AS 的 ApoE^{-/-}小鼠分为模型对照组、降脂抗氧化剂低、高剂量组、辛伐他汀对照组,每组 10 只。阳性药(辛伐他汀)以 0.05 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig,降脂抗氧化剂低、高剂量组分别按生药 17.41,69.66 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig,空白对照组及模型对照组分别给予同体积的蒸馏水,共计 4 周。空白对照组给予正常饲料喂食,其余各组每天给予高脂饲料。16 周后,小鼠在最后 1 次给药后禁食不禁水过夜,将每组小鼠经 10% 水合氯醛 ip 麻醉,心脏取全血用于酶联免疫测定。取腹主动脉用于病理学分析及 mRNA 提取。

2.4 腹主动脉粥样硬化的病理检测 将小鼠腹主动脉常规脱水后石蜡包埋,自腹主动脉横断面连续切片 30 张,每隔 5 张取 1 张进行 HE 染色,每只小鼠血管取 6 张连续切片的平均值进行分析。经 ZEISS 显微镜观察切片并拍照后,用 Image-J 图像分析。

2.5 检测 5-LO 的 mRNA 表达量 按 RNAisoPlus 试剂盒说明书提取总 RNA。取总 RNA 1 μg 采用两

步法逆转录合成 cDNA,再取逆转录产物 2 μL 进行 PCR 循环。5-LO 上游引物 5'-TCTGACCTATTCCTC-CCTGTGT-3',下游引物 5'-CTCCCTGCTCTTGATG-GACTT-3',PCR 扩增产物长度为 274 bp。内参 β-actin 上游引物 5'-GACCCAGATCATGTTTGAGACC-3',下游引物:5'-GCTAGAGCCAGAGCAGTAATCT-3',PCR 扩增产物长度为 613 bp。PCR 反应条件:94 °C 变性 30 s→60 °C 退火 30 s→72 °C 延伸 1 min,最后 72 °C 终止 5 min,共 30 个循环。反应结束后,取反应产物 5 μL 进行 2% 琼脂糖凝胶电泳,Gelred 染色,凝胶图像分析系统扫描摄图,并分析各组 5-LO 及 β-actin 灰度值,以两者的比值代表 5-LO 转录水平。

2.6 LTB₄ 及 LTD₄ 的 ELISA 检测 将小鼠血液室温静置 30 min,2 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 后取血清。按试剂盒说明书进行检测,应用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度 A₄₅₀,以 A₄₅₀ 作为横坐标,以对照品的浓度值作为纵坐标,从而绘制出标准曲线。在坐标上根据样品 [D(450)] 测出相应浓度值。

2.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件完成数据分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠主动脉病理学的影响 如图 1 所示,在腹主动脉 HE 染色中,可以明显看到模型组的血管中出现了大量的脂质沉积,形成结晶,阻塞了整个血管,出现大量的炎症细胞浸润。降脂抗氧化剂高剂量治疗后,粥样斑块面积明显缩小。阳性药辛伐他汀治疗后,血管壁出现脂质结晶,但血管畅通,显示辛伐他汀具有一定的抗 AS 作用。

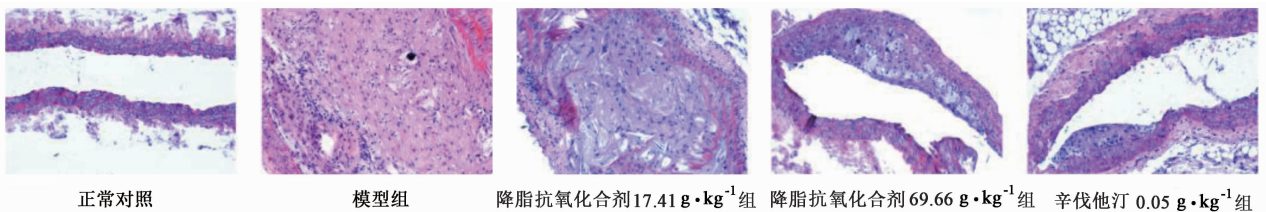


图 1 降脂抗氧化剂对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉病理学的影响(HE, ×50)

3.2 降脂抗氧化剂给药后小鼠 5-LO 的基因相对表达、LTB₄ 及 LTD₄ 水平 如表 1 所示,在模型组小鼠中,5-LO 基因的表达量较正常对照组出现大幅度的上调表达,显示出 5-LO 在 AS 中的重要作用。降脂抗氧化剂高剂量治疗后,5-LO 的表达量明显

下降,较模型组下调表达约 40% 左右,显示出较好的疗效(*P* < 0.01),低剂量治疗组较模型组无显著统计学性差异,阳性药组下降倍数最多,与中药高剂量组相比有统计学意义(*P* < 0.05),显示出阳性药具有较好的降低 5-LO 的作用。

对动脉硬化模型组的 LTB4 及 LTD4 的血清水平 ELISA 结果分析,数据表明,LTB4 的血清表达水平在模型组中有较大幅度的升高。经药物治疗,中药高剂量组及阳性药组 LTB4, LTD4 水

平出现明显下降,显示药物有较好的疗效 ($P < 0.01$),两组相比无统计学差异。LTD4 的变化趋势和 LTB4 一致,显示出实验数据具有较高的一致性。

表 1 降脂抗氧化剂对 ApoE^{-/-}小鼠 5-LO 基因相对表达,LTB4 及 LTD4 浓度的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	5-LO/ β -actin	LTB4/ μ g·L ⁻¹	LTD4/ μ g·L ⁻¹
空白对照	-	0.097 ± 0.010	23.42 ± 2.14	35.07 ± 3.16
模型对照	-	0.591 ± 0.036 ¹⁾	104.24 ± 3.28 ¹⁾	83.41 ± 2.17 ¹⁾
降脂抗氧化剂	17.41	0.548 ± 0.032	90.54 ± 4.86	85.92 ± 5.23
	69.66	0.396 ± 0.027 ²⁾	72.81 ± 4.63 ²⁾	75.01 ± 3.83 ²⁾
辛伐他汀	0.05	0.328 ± 0.022 ³⁾	68.64 ± 2.77 ²⁾	73.25 ± 2.98 ²⁾

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型对照组相比²⁾ $P < 0.01$;与中药高剂量组相比³⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

AS 是引起心脑血管病的共同病理机制,是当前研究的热点。5-LO 是催化花生四烯酸转化成 LTs 的关键酶,它和下游产物 LTB4, LTD4 都是引发 AS 炎症发生、发展以及导致不稳定斑块形成起关键作用的物质。他汀类药物对 AS、易损斑块有一定的稳定作用,但由于肝毒性和肌酶升高等副作用,限制了一些患者的使用。目前,还缺乏公认的理想降脂、抗 AS 和稳定易损斑块的治疗措施^[10]。

中医学没有高脂血症、AS 等病名,根据相关症状,多属“痰浊”、“眩晕”、“胸痹”等范畴^[11]。近年来,中医学界对此进行了大量研究,认为痰凝和血瘀是高脂血症发展到中后期的病理产物,呈痰瘀互结之势,痹阻血脉,沉积血府。化痰祛瘀是常用的治疗方法之一^[12]。在此基础上,适当加用解毒药,可能会起到抗炎、稳定易损斑块的作用,进一步研究有可能提高中医药防治心血管疾病的临床疗效^[13]。

降脂抗氧化剂是本院自制制剂,本院之前的科研表明,该药除降低总胆固醇、甘油三酯外,对氧化型低密度脂蛋白有良好的下调作用^[14]。降脂抗氧化剂组方中,何首乌补肝肾,益精血,壮筋骨;山楂健脾消食,尤消肉食;蒲黄活血化瘀通络;连翘清热解毒;瓜蒌化痰通络。五药合用,共奏活血通络、化痰解毒之功,主治 AS 引起的头昏头晕、高脂血症、胸闷胸痛、心悸气喘等心脑血管疾病^[15]。

本研究发现,降脂抗氧化剂高剂量治疗已经形成 AS 的 ApoE^{-/-}小鼠后,粥样斑块面积明显缩小,血管壁较模型组光滑,内皮细胞增生减缓,炎症细胞浸润减轻,表明该药有较好的抗 AS 作用;5-LO 的表达量较模型组下调约 40%;LTB4 及 LTD4 的血清水

平明显下降,说明降脂抗氧化剂对 ApoE^{-/-}小鼠 5-LO 通路有较好的干预作用,显示出较好的抗 AS 作用。中医药治疗疾病有多靶点、整体、综合调治优势^[16]。本研究探讨了降脂抗氧化剂治疗 AS 的可能机制,为该药的临床运用提供了客观证据,但能否保护靶器官,进而改善预后,还有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Hansson G K. Atherosclerosis-an immune disease: the Anitschkov Lecture 2007 [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(1):2.

[2] Kent S E, Boyce M, Diamant Z, et al. The 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, GSK2190915, attenuates the early and late responses to inhaled allergen in mild asthma [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43(2):177.

[3] Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1):1.

[4] Lee S J, Kim C E, Yun M R, et al. 4-Hydroxynonenal enhances MMP-9 production in murine macrophages via 5-lipoxygenase mediated activation of ERK and p38 MAPK [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 242(2):191.

[5] Seo K W, Lee S J, Kim C E, et al. Participation of 5-lipoxygenase derived LTB₄ in 4-hydroxynonenal-enhanced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells [J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1):56.

[6] Sánchez-Galán E, Gómez-Hernández A, Vidal C, et al. Leukotriene B₄ enhances the activity of nuclear factor- κ B pathway through BLT1 and BLT2 receptors in atherosclerosis [J]. Cardiovascular Research, 2009, 81(1):216.

模拟失重大鼠的抑郁样行为学表现

陈怡西¹, 王琮^{1*}, 张永亮², 陈善广³, 陈晓萍³, 高江晖⁴, 刘新民^{4*}

- (1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000; 2. 西北工业大学生命学院, 西安 710072;
3. 中国航天员科研训练中心 人因工程重点实验室, 北京 100094;
4. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 目的: 研究大鼠尾部悬吊模拟失重所致的抑郁样行为学表现并进行初步的机制探讨。方法: 利用大鼠模拟失重尾吊14 d, 以空场实验、新奇事物实验、新奇抑制摄食实验、强迫游泳和穿梭实验研究大鼠行为学表现, 采用酶联免疫分析大鼠血清皮质酮和促肾上腺皮质激素的含量; 采用蛋白质印迹法检测大鼠大脑皮层脑源性神经营养因子(BDNF)蛋白的变化。结果: 空场试验结果显示, 模型组与对照组相比, 自主活动能力下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、爬壁次数减少[模型组(0.70 ± 0.95)次, 正常组(10.16 ± 3.78)次, $P < 0.01$], 新奇事物和新奇抑制摄食实验潜伏期延长, 强迫游泳的不动时间增加, 穿梭实验主动穿梭次数减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 血清皮质酮、促肾上腺皮质激素水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 大脑皮层中BDNF表达下降($P < 0.01$)。结论: 大鼠尾部悬吊14 d模拟失重可出现抑郁样行为表现。

[关键词] 模拟失重; 抑郁样行为; 皮质酮; 促肾上腺皮质激素; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0141-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170141

[收稿日期] 20131122(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81001655); 人因工程重点实验室开放基金项目(HF2012-K-06); 航天医学基础与应用国家重点实验室开放基金项目(SMFA12K01)

[第一作者] 陈怡西, 在读硕士, 从事神经药理学研究, Tel: 13261860703, E-mail: cyixi714@126.com

[通讯作者] *王琮, 博士, 副研究员, 从事中药神经药理学与航天医学研究, Tel: 0830-3161283, E-mail: wqimplad@126.com;

*刘新民, 博士, 研究员, 从事中药神经药理学与方法学研究, Tel: 010-57833245, E-mail: liuxinmin@hotmail.com

- [7] Yun M R, Im D S, Lee S J, et al. 4-hydroxynonenal enhances CD36 expression on murine macrophages via p38MAPK-mediated activation of 5-lipoxygenase [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(5): 692.
- [8] Vidal C, Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, et al. Lieofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. J Pharmaeol Exp Ther, 2007, 320(1): 108.
- [9] 钱卫东, 方祝元, 蒋卫民, 等. 降脂抗氧化剂对高血压患者高敏C反应蛋白和血管内皮功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3583.
- [10] 胡大一, 马长生. 心脏病学 2012 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 105.
- [11] 熊兴江, 王阶. 血脂异常辨治思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1349.
- [12] 钱卫东, 钱小奇. 高脂血症中医论治法则探讨 [J]. 陕西中医, 2002, 23(8): 712.
- [13] 徐浩. 活血解毒中药抗炎及稳定易损斑块的探索与思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 393.
- [14] 尤忠一, 解金兴, 卞善述, 等. 首乌山楂葛根等中药合剂的调脂作用及降 ox-LDL 作用 [J]. 镇江医学院学报, 2000, 10(2): 234.
- [15] 钱卫东, 陈晓虎. 清热活血法干预急性冠脉综合征炎症反应的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(1): 17.
- [16] Wang J, Xiong X J. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in China [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, Article ID 268542.

[责任编辑] 聂淑琴