

· 专论 ·

活血化瘀研究的生物力药理学途径

廖福龙

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:从生物力药理学途径研究活血化瘀与调节血流剪应力的关系,探讨剪应力的生物效应及其中药药理学内涵,揭示其抗动脉粥样硬化、抗血栓形成和溶血栓能力的量-效关系,是活血化瘀研究的新课题,也是防治动脉粥样硬化与血栓性疾病的新途径,并有望在“治未病”的预防医学中发挥积极作用。

[关键词] 活血化瘀; 动脉粥样硬化; 血栓形成; 内皮细胞; 剪应力; 生物力药理学; 血液流变学

[中图分类号] R283.6;R284.1;R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050001

Biomechanopharmacological Approach in Researches of Activating Blood Circulation to Remove Blood Stasis LIAO Fu-long (Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Biomechanopharmacology opens a new approach and brings new topics for researches of activating blood circulation to remove blood stasis. To investigate bioresponses come from flow shear stress and Chinese herbal medicines and to determine the dose-response patterns in anti-atherosclerosis, anti-thrombosis and thrombolysis gained from joint effects of shear stress and Chinese herbal medicines, will play active roles in prevention and treatment for atherosclerosis and thrombosis and in preventive medicine generally.

[Key words] activating blood circulation to remove blood stasis; atherosclerosis; thrombosis; endothelial cell; shear stress; biomechanopharmacology; hemorheology

中医对于血瘀证的认识和描述始于《黄帝内经》,《素问》中有“血脉凝”之说。中医“血”的概念与现代医学“血液”的概念相近。中医描述的“血行”,在正常状况下,血之运行“如水之流”;当血在脉中失去常态,即出现“血瘀滞不行”或“血凝而不行”等状态,则发生“血行失度”。而血行不畅、血液停滞、血液凝滞等,均被认为是血瘀证。

20世纪80年代,采用血液流变学研究血瘀证和活血化瘀促进了中西医结合的探讨。血液流变学是Copley A L于1952年提出的一门交叉学科,是研究血液及其成分(红细胞、白细胞、血小板、血浆等)与血管的流动与变形性质的学科,涉及宏观、细胞、亚细胞及分子等多个层次以及血流与血管间的相互作用,旨在阐明血管与血液的流变规律。在血瘀证研究的开始阶段,侧重血液流变性质(尤其是黏度);基本认知是把血液作为在血管管道中流动的液体,当其黏度异常升高时即出现血瘀证。所以,血瘀证的血液流变学的重要表现就是血液高黏滞综合征。它是血液中一系列黏滞因素单独或共同作用的结果,包括血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚

集性、红细胞变形性、血小板聚集等。临床观察表明冠心病绞痛患者血液黏度和血栓形成指标显著升高^[1]。冠心病不同证型可表现不同的血液流变学变化^[2]。活血化瘀是治疗血瘀证的基本治则,其主要功效在于疏通血脉令其调达。中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会选择出常用的活血化瘀药物34种,归为和血、活血与破血3类。活血化瘀方药能减轻冠心病血瘀证患者的血瘀证状,改善患者的血液流变性。研究表明活血化瘀药物对于实验性高黏血症的作用呈现一定规律,即破血药作用最强,活血药次之,养血活血药再次之,攻瘀散血药最弱^[3]。外伤血瘀的大鼠模型表现为高凝-低凝-回复的三时相变化规律,即外伤后先呈现很短的高凝时相,随后低凝时相可持续2~3d,再后为低凝向正常凝血态的回复时相。采用这一动物模型评价活血化瘀药分为4个等级,即零级(对照组)、和血药、活血药和破血药。结果表明不同药性的药物对凝血流变参数的时间与速率有规律性影响。其共性和和血、活血和破血药均有抗凝血的作用,但作用强度以破血药为最^[4]。

[收稿日期] 20150103(099)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473548)

[第一作者] 廖福龙,研究员,从事中药药理学研究, Tel:010-64029890, E-mail: fulong_liao@126.com

近十余年来,血液流变学发展进入新阶段,人们转而关注血流与血管相互作用及其生物学效应。对于血液黏度的认识有了改变,血液黏度升高,一方面提示血液循环可能存在问题;另一方面,在一定条件下对机体有益。临床实践表明失血性休克时采用黏度较高的血浆扩容剂效果较好,再如 2 型糖尿病治疗中红细胞压积和血液黏度一定程度的增加可有降压和降糖疗效^[5-7]。血流剪应力是血流对血管壁或者说对血管内皮细胞的摩擦力。牛顿粘性定律表明剪应力是黏度与剪切率的乘积,提高剪切率(在管径维持不变情况下,意味着增大流速)或黏度,均可增大血流剪应力。在血液流变学发展的新阶段,人们逐步认识到一个重要事实:血液、血流与血管间的相互作用是通过血流剪应力来实现的,剪应力对于血管内皮细胞功能有多方面的调整作用。生物力药理学就是一门生物力学与药理学结合所形成的边缘学科,研究药理学因素(药物)对于体内生物力学因素的干预,同时研究生物力学因素对于药效与药物代谢的影响,以及药物与力学因素的联合生物学效应。当前从维护血管正常功能为切入点,重点研究药物与血流剪应力的联合作用^[8-9]。

血流剪应力对于血管内皮细胞功能的影响较多,血管内皮细胞可分泌多种活性物质,例如与血管紧张度有关的一氧化氮(NO)和内皮素(endothelin,ET),与血栓形成有关的假血友病因子(von willebrand factor,vWF)和前列环素(prostacyclin,PGI₂),与血栓溶解有关的组织型纤溶酶原激活酶(tissue type plasminogen activator enzyme,t-PA)与纤溶酶原激活酶抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1),与黏附有关的细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1),与血管新生有关的内皮细胞生长因子(endothelial cell growth factor,ECGF)。血流剪应力对于内皮细胞的上述分泌功能均有调控作用,剪应力引起的生物效应是由多条信号通路协同完成的,其机制十分复杂^[10]。利用体外培养内皮细胞的蛋白组学研究表明,流动剪应力调节了内皮功能,较高的层流剪应力具有活化抗动脉粥样硬化、抗血栓和抗炎蛋白作用,而较低的振荡流剪应力则会促使内皮功能失常^[11]。因此,从生物学效应角度考虑,剪应力可等效为药理学多靶点药物,它调控着血管的紧张度、血栓形成倾向、血栓溶解能力、细胞黏附和血管新生等功能^[9]。强化体外反搏(enhanced external counterpulsation,EECP)^[12]以及 α_1 受体阻断剂哌唑嗪^[13]提高了冠心病的临床疗效,其作用均与提高血流剪应力有关,机制是力学因素诱导了血管新生^[14],并能预防动脉粥样硬化的发生^[15]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)发生的机制涉及脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激等因素的综合作用,而血流剪应力的作用被认为是关键因素,剪应力不仅在维持血管稳态中起着重要作用,也是 AS 的病理启动因子之一^[16]。AS 好发于动脉分支开口处外侧壁及动脉弯曲处,这些部位正是血流由层流变为涡流、振荡流、甚或停滞,其血流剪应力明显降低。AS 易发处的剪应力约在 4 dyn·cm⁻²;而不易发 AS 部

位的剪应力通常大于 12 dyn·cm⁻²。在正常生理动脉血流及剪应力(>15 dyn·cm⁻²)作用下,血管内皮细胞所分泌的 NO,PGI₂,C 型利钠肽(C type natriuretic peptide,CNP)等,可使血管舒张、抗氧化、抗凝血;而血管收缩因子、生长因子、炎症介质和黏附分子的表达受抑制,因而具有抗 AS 作用。反之,剪应力低下可导致内皮功能紊乱。内皮细胞分泌活性保护因子减少,而分泌 ET,血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme,ACE),血小板转化生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF),炎症介质 MCP-1,ICAM-1,VCAM-1 等血管损伤因子增多,导致 AS 的发生。剪应力与周向张力的共同作用可抗 AS 生成,剪应力达 10 dyn·cm⁻²促进了 PGI₂ 和 NO 的分泌^[17]。还有试验表明动脉壁的重建也取决于剪应力水平^[18]。

如果从 AS 和血栓形成来讨论血瘀证中的生物力药理学改变,其一般规律是异常低的血流剪应力易诱发 AS,而异常高的剪应力易导致血栓形成^[19]。血流剪应力低下不仅是 AS 的病理启动因子,也参与其发生发展的诸多过程。内皮细胞所合成的 PAI-1 是纤溶酶原活化过程的重要调节者,它不仅影响血栓形成与溶解,而且还参与平滑肌细胞增殖迁移和血管重塑等病理过程,与 AS 的发生、发展密切相关^[20]。t-PA 和尿激酶纤溶酶原激活酶(urokinase type plasminogen activator enzyme,u-PA)与血栓调节蛋白共同作用是体内对抗血栓形成的关键机制。一旦 t-PA,u-PA 与 PAI-1 的动态平衡被打乱,可导致血管局部纤维蛋白降解能力降低而易于沉积于这些区域,不利于已形成血栓的溶解。同时,由于炎性细胞如巨噬细胞等的活性及趋化性增高,大量炎性细胞聚集并分泌细胞因子,进一步增加了 PAI-1 的浓度及活性。PAI-1 水平的升高可加速血管平滑肌细胞的迁移和增殖,促进血管重塑与 AS 的发展^[21]。研究表明 AS 斑块中 PAI-1 的 mRNA 水平增加且与 AS 的病变程度呈正相关^[22]。PAI-1 还能使内皮细胞通透性增强,导致内皮依赖性凝血功能和血管黏附分子表达增强,激活凝血过程,加速血栓形成^[23]。故认为 PAI-1 是心血管疾病重要的生物标记物之一^[24]。AS 与血栓形成可呈现时相性的顺序变化,即低剪应力处先形成 AS,之后一旦动脉粥样斑块破损(这与血管狭窄的局部高剪应力有关),斑块释放的物质可诱发血栓形成。动脉血栓形成是一种多因素病理过程,血栓的发生多在动脉狭窄或痉挛部位,异常血流可诱发血栓形成。由于 AS 或内皮损伤导致内皮下组织暴露,血流中血小板黏附、聚集至内皮下胶原。血流剪应力异常升高时,EC 分泌 vWF 增多^[25],vWF 作为配体与血小板膜上的糖蛋白结合,造成剪切诱导的血小板聚集(shear induced platelet aggregation,SIPA);当内皮受损时,vWF 可成为血小板受体与内皮下层相互接触的“桥梁”。综上所述,AS 始于血流的低剪应力,在动脉斑块和血栓部位都可出现由于管腔狭窄导致的局部高剪应力,而位于动脉粥样斑块和血栓后供血区的血管内血流量下降,剪应力则有所下降。

AS 与血栓形成等病理过程中伴有血瘀,活血化瘀期

望以降低血液黏度为治疗手段。然而,血瘀以血行不畅为特点,血流剪应力低下就成为其流变学的必然表现。为此,活血化瘀面临着如何调节血流剪应力水平的新课题,调控内皮细胞分泌功能,进而调控血管的紧张度、血栓形成倾向、血栓溶解能力、细胞黏附和血管新生等生物学效应。故单纯降低血液黏度来活血化瘀不够全面,更需要调整血流剪应力,使其正常化,以改善血管内皮细胞功能,达到活血化瘀的目标。研究活血化瘀与调节血流剪应力的关系,揭示其抗 AS,抗血栓形成和溶血栓能力的量-效关系,探讨剪应力的生物效应与药理学内涵,是活血化瘀研究的新课题,也是防治 AS 与血栓性疾病的新途径。

活血化瘀药物占 2010 年版《中国药典》(一部)收录药物的 10% 以上,并且得到了充分重视和进行了深入的现代药理学研究。以马王堆出土的经典活血化瘀药川芎为例,现代研究证明川芎嗪是其有效成分之一,已进行了人工合成。从 20 世纪 70 年代起,川芎嗪应用于临床抗血栓治疗,取得了良好疗效。本课题组前期研究表明不同剂量的川芎嗪与不同水平的剪应力(由锥板式旋转黏度仪施加)进行组合,分别作用于体外培养的大鼠脑微血管内皮细胞,发现中等剂量的药物与中等水平的剪应力配伍,可明显降低微血管内皮细胞的早期凋亡率^[26]。结果显示当剪应力存在时,川芎嗪对细胞凋亡的抑制并非剂量越大越突出,说明生物力学因素明显地影响和改变了经典的药理学剂量-效应关系。近年研究表明川芎嗪对血流动力学及血管内皮细胞有保护作用。川芎嗪注射液对心肌梗后大鼠缺血心肌血管新生有促进^[27],而对肿瘤的生长与血管新生则有抑制作用^[28]。丹参是常用的活血化瘀药,用于治疗涉及微循环紊乱的多种疾病,具有多种可溶性活性成分,如原儿茶醛、丹酚酸 B 及 3,4 对羟基乳酸等。这些有效成分以及可溶性片段可清除过氧化产物并抑制血管内皮细胞及白细胞所表达的黏附因子,对微循环的改善及缺血再灌注损伤的保护作用已得到广泛研究^[29]。丹参酸 B 与剪应力联合作用可通过 I κ B- α 降解和 p65 的核内移位,抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 诱导的细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活性。首次阐明了丹参酸 B 与剪应力的联合作用可调节 3 种黏附分子 VCAM-1, ICAM-1 及 E 选择素 (E-selectin)^[30]。活血化瘀的研究已深入到基因水平,根据王清任名方研制的血府逐瘀口服液能减轻冠心病血瘀证患者的血瘀证状,改善冠心病血瘀证患者的血液流变性,这种改善作用与血小板膜糖蛋白 II b (platelet membrane glycoprotein II b, GP II b) 及人类血小板抗原-3 (human platelet antigen-3, HPA-3) 的基因多态表型有相关性^[31],但该作用机制是否与体内力学因素相关则有待研究。

活血化瘀手段不应仅限于活血化瘀中药,华佗不仅创立了五禽戏的锻炼方法,倡导“血脉流通,病不得生”的理念^[32]。马王堆汉墓出土的导引图生动描绘了古代的体育保健活动^[33]。锻炼可使机体血液循环加速,并有效提高了血流剪应力^[34]。所以,“血脉流通”调节血流剪应力诱导的生

物效应,可作为“病不得生”的生物力学药理学解读。哈佛大学对 16 936 名男毕业生进行长年追踪调查,结果发现喜欢参加体育活动者的死亡率为根本不参加体力活动者的一半。该结果见于《新英格兰医学杂志》^[35],引起人们对于运动的重视。一份 28 年的随访研究说明中年时运动状况明显影响老年时的代谢综合征^[36]。运动也可干预外周动脉功能^[37]。从生物力学药理学角度观察,体育锻炼提高血流剪应力所行使的药理效果是无法回避的,适量体育活动的人群据此而受益。所以,主动运动是提高全身血流剪应力一个有效手段。中医理论及实践给广大学者提供了有益的启示,针灸、按摩、锻炼等非药物手段均能改善血流状态,从而调节血管内皮细胞功能。其中适度锻炼是自我调节血流剪应力的最简便方式。根据运动促进“血脉流通”的理念,本课题组设计了跑步机或游泳等形式的大鼠运动与给予中药的联合干预实验,研究发现适度运动(每日用跑步机模拟慢跑 1 次,共 12 d)可降低血浆 TNF- α , C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和 ET-1 的水平;川芎嗪可降低 IL-6 水平,而川芎嗪与运动联合干预则呈现协同降低 IL-6 的作用^[38]。大鼠游泳锻炼并辅以服用丹参,穿心莲等中药有效成分的研究表明运动加药物的联合措施可抑制内皮细胞炎症蛋白的表达,对高脂饲料诱导的 AS 具有预防作用^[39-40]。研究均提示血流剪应力具有药物般的生物效应,适度运动与活血化瘀中药的联合应用可调控血流剪应力,具有防治 AS 与血栓形成的潜力,但过度的运动则不利于健康^[41]。

21 世纪初期,人们对于医学的价值进行重新审视与调整,战略性的改变之一就是将对治愈疾病的高技术的追求,转向预防疾病和损伤,促进和维持健康。总之,从治病转向“治未病”。临床观察中开始研究测量与评估血管中血流剪应力的方法^[42-44],可以说这是一个顺应生物力学药理学途径的医学新实践。可以预期从生物力学药理学途径研究活血化瘀将在“治未病”的预防医学中发挥积极作用^[45]。

[参考文献]

- [1] 翁维良,崔晶,王怡. 冠心病心绞痛患者 259 例血液黏度测定[J]. 中华心血管病杂志,1984,12(3):183.
- [2] 李越华,肖沪生. 冠心病中医辨证分型与心功能及血液流变学之间关系的研究[J]. 辽宁中医杂志,2004,31(12):998-999.
- [3] 翁维良,王怡,刘剑刚,等. 血瘀证与活血化瘀研究[M]. 北京:学苑出版社,1996:180.
- [4] Liao F L, Li W, Ding Z, et al. Hemorheological abnormalities of animal models of blood stasis syndrome [J]. Recent Advances in Cardiovascular Disease, 1991, 7(suppl):91-98.
- [5] 赵克森. 重症难治性休克发生机制的若干进展[J]. 解放军医学杂志,2005,30(7):552-554.
- [6] Intaglietta M. Beneficial consequences of increasing and increased blood viscosity: Experimental and clinical

- findings[J]. *Biorheol*, 2008, 45(1/2):19-27.
- [7] Vázquez S B Y, Martini J, Negrete C A, et al. Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: counterintuitive experimental findings [J]. *Biorheol*, 2009, 46(3):181-189.
- [8] Liao F L, Han D. Biomechanopharmacology: a new discipline interfacing hemorheology and pharmacology [J]. *Biorheol*, 2002, 39:652-653.
- [9] Liao F L, Li M, Han D, et al. Biomechanopharmacology—a new borderline discipline[J]. *Trends in Pharmacol Sci*, 2006, 27(6):287-289.
- [10] Zhou J, Li Y S, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10):2191-2198.
- [11] Firasat S, Hecker M, Binder L, et al. Advances in endothelial shear stress proteomics [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2014, 11(5):611-619.
- [12] Soran O, Crawford L E, Schneider V M, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease [J]. *Clin Cardiol*, 1999, 22(3):173-178.
- [13] Zhou A, Egginton S, Hudlicka O, et al. Internal division of capillaries in rat skeletal muscle in response to chronic vasodilator treatment with alpha1-antagonist prazosin[J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 293(2):293-303.
- [14] Wu G F, Du Z M, Hu C H, et al. Microvessel angiogenesis: a possible cardioprotective mechanism of external counterpulsation for canine myocardial infarction [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(14):1182-1189.
- [15] Zhang Y, He X, Chen X, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs [J]. *Circulation*, 2007, 116(5):526-534.
- [16] Malek A M, Alper S L, Isono S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis [J]. *JAMA*, 1999, 282(21):2035-2042.
- [17] Driss A B, Devaux C, Henrion D, et al. Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 101(23):2764-2770.
- [18] Tuttle J L, Nachreiner R D, Bhuller A, et al. Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(3):H1380-1389.
- [19] Kazmierski R. Biomechanic shear stress in carotid arteries and atherosclerosis development [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2003, 57(6):713-725.
- [20] 杨仁华, 陈鹏. PAI-1 与动脉粥样硬化[J]. *昆明医学院学报*, 2012, 33(1B):198-201.
- [21] Bicakcigil M, Tasan D, Tasdelent N, et al. Role of fibrinolytic parameters and plasminogen activator inhibitor1 (PAI-1) promoter polymorphism on premature atherosclerosis in sle patients [J]. *Lupus*, 2011, 20(10):1063-1071.
- [22] Sjolund H, Eitzman D T, Gordon D, et al. Atherosclerosis progression in ldl receptor-deficient and apolipoprotein edeficient mice is independent of genetic alterations in plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *ArteriosclerThromb Vasc Biol*, 2000, 20(3):846-852.
- [23] Naya M, Tsukamoto T, Inubushi M, et al. Elevated plasma plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in hypertension [J]. *Circ J*, 2007, 71(3):348-353.
- [24] 张冬梅, 陈明. PAI-1 与心血管疾病 [J]. *心血管病学进展* 2009, 30(4):696-699.
- [25] Yuan H, Deng N, Zhang S, et al. The unfolded von Willebrand factor response in bloodstream: the self-association perspective [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 15(5):65-74.
- [26] 廖福龙, 韩东, 欧阳志钢, 等. 衰逝波探测川芎嗪与剪应力对内皮细胞膜 PS 异位的影响 [J]. *生物物理学报*, 2003, 19(1):92-99.
- [27] 张淑娟, 王振涛, 韩丽华, 等. 川芎嗪注射液对心梗后大鼠缺血心肌血管新生及 VEGF-mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(7):170-173.
- [28] Wang P, She G, Yang Y, et al. Synthesis and biological evaluation of new ligustrazine derivatives as anti-tumor agents [J]. *Molecules*, 2012, 17(5):4972-4985.
- [29] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2):280-295.
- [30] Xie L X, Durairajan S S, Lu J H, et al. The effect of salvianolic acid B combined with laminar shear stress on TNF-alpha-stimulated adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 44(4):245-258.
- [31] 薛梅, 陈可冀, 马晓娟, 等. 血府逐瘀口服液对冠心病血瘀证患者血液流变学的影响及其与人类血小板抗原 3 基因多态性的相关性 [J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(11):1129-1135.

- [32] 李经纬. 中国医学之辉煌[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 341-345.
- [33] 和中浚, 吴鸿洲. 中华医学文物图集[M]. 成都: 四川人民出版社, 2001: 147.
- [34] Ribeiro F, Alves A J, Duarte J A, et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(3): 214-221.
- [35] Hsieh C C, Hyde R T, Wing A L, et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(10): 605-613.
- [36] Holme I, Tonstad S, Sogaard A J, et al. Leisure time physical activity in middle age predicts the metabolic syndrome in old age: results of a 28-year follow-up of men in the Oslo study[J]. *BMC Public Health*, 2007, 12(7): 154-160.
- [37] Phillips S A, Mahmoud A M, Brown M D, et al. Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, doi: 10. 1016/j. pcard. 2014. 12. 005.
- [38] Yang P, Yu C A, Li G, et al. Biomechanopharmacological effects of exercise and tetramethyparizine on inflammatory cytokines secreted by endothelial cells in rat[J]. *Biorheol*, 2008, 45(1/2): 44-45.
- [39] You Y, Liu W, Li Y, et al. Joint preventive effects of swimming and Shenlian extract on rat atherosclerosis [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 47(3): 187-198.
- [40] 游云, 龚曼, 李玉洁, 等. 剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(23): 261-265.
- [41] Durand M J, Gutterman D D. Exercise and vascular function: how much is too much? [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7): 551-557.
- [42] 陈明, 王超, 黄志芳, 等. 颈总动脉内中膜增厚患者低壁面剪应力分布的探讨[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(3): 208-212.
- [43] Kato T, Funamoto K, Hayase T, et al. Development and feasibility study of a two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated blood flow analysis system for hemodynamics in carotid arteries [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2014, 52(11): 933-943.
- [44] Timmins L H, Molony D S, Eshtehardi P, et al. Focal association between wall shear stress and clinical coronary artery disease progression [J]. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(1): 94-106.
- [45] 韩东, 廖福龙. 活血化瘀、血流、生物力药理学与预防医学[J]. *科学通报*, 2012, 57(20): 1906-1910.

[责任编辑 刘德文]



作者简介 廖福龙, 研究员, 中国中医科学院学术委员会委员, 博士生导师。1965年毕业于中国科学技术大学生物物理专业。1980-1982年在澳大利亚悉尼大学与悉尼医院进修生物流变学。多年来以学科交叉方式开展活血化瘀中药药理学研究, 获国家中医药管理局和北京市科技进步奖各2项, 国家专利2项, 发表论文百余篇, 编写专著12部。自20世纪80年代初期开始从事血液流变学研究, 开拓了生物力学与药理学结合的新领域, 发于药理学顶层杂志《Trends in Pharmacological Sciences》。自1984年始一直担任国际学术刊物《Clinical Hemorheology and Microcirculation》中国编委, 曾任国际临床血液流变学会主席(2005—2008)、国际生物流变学会副主席(2002—2008)、中国药理学会理事、中国中医科学院中药研究所药理学科学学术带头人、中药研究所药理研究室主任等。