

黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血压及其内皮祖细胞 NO 分泌功能的影响

马晓聪¹, 许明东¹, 岳桂华^{2*}, 郑景辉³, 唐莎莎³

(1. 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学, 南宁 530001; 3. 广西中医药大学 附属瑞康医院, 南宁 530011)

[摘要] **目的:**观察黄连解毒汤(HLJDT)对自发性高血压大鼠(SHR)血压及其内皮祖细胞(EPCs)一氧化氮(NO)分泌功能的影响,并探讨其作用机制。**方法:**60只雄性12周龄SHR随机分为5组,分别为模型组,卡托普利阳性药组,HLJDT低、中、高剂量组,每组12只,12只同周龄雄性WKY大鼠作为正常组。正常组和模型组予生理盐水 $ig(20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1})$,其余各组分别给予卡托普利 $ig(1.35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$,HLJDT低剂量 $ig(13.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$,HLJDT中剂量 $ig(27\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$,HLJDT高剂量 $ig(54\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$,均1次/d,连续2周。用药前及预处理结束后当天采用BP-6大鼠无创血压测试仪测定各组大鼠尾动脉收缩压,采用密度梯度离心法分离培养骨髓来源的EPCs,经Dil-ac-LDL和FITC-UEA-I双染色鉴定后,分别采用细胞计数试剂盒(CCK-8)检测法、迁移小室(Transwell)小室、黏附实验及NO检测分析各组EPCs增殖、迁移、黏附能力及NO分泌功能。**结果:**与正常组比较,模型组SHR血压明显升高,SHR内皮祖细胞数量,增殖能力,迁移能力,黏附能力及NO分泌功能明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,HLJDT可以降低SHR血压,HLJDT低、中、高剂量组SHR内皮祖细胞数量,增殖能力,迁移能力,黏附能力及NO分泌功能均有增加($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**HLJDT能降低SHR血压,并且能增加EPCs的数量,提高EPCs的增殖、迁移、黏附能力及NO分泌功能。

[关键词] 内皮祖细胞; 内皮功能; 黄连解毒汤; 细胞数量; 细胞功能; 一氧化氮分泌

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0123-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016160123

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160628.1413.028.html>

[网络出版时间] 2016-06-28 14:13

Influence of Huanglian Jiedu Tang on Function of NO Secretion in Endothelial Progenitor Cells and Blood Pressure in Spontaneous Hypertension Rats

MA Xiao-cong¹, XU Ming-dong¹, YUE Gui-hua^{2*}, ZHENG Jing-hui³, TANG Sha-sha³

(1. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanning 530001, China;

2. Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China;

3. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of TCM, Nanning 530011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Huanglian Jiedu Tang (HLJDT) on function of NO secretion of endothelial progenitor cells (EPCs) and blood pressure in spontaneous hypertension rats (SHR). **Method:** The 60 male 12-week-old SHR were randomly divided into five groups: model control group, captopril positive control group, HLJDT low-dose group, HLJDT middle-dose group, HLJDT high-dose group, with 12 rats in each group. Another 12 male Wistar-Kyoto (WKY) rats were used as blank group. WKY control group and model group were given normal saline $ig(20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1})$, while the remaining groups were respectively given captopril ig

[收稿日期] 20150821(025)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81060294);广西自然科学基金项目(2013GXNSFAA019218,2013GXNSFAA019126)

[第一作者] 马晓聪,在读硕士,从事中西医结合心血管疾病的基础与临床研究,Tel:15578307198,E-mail:mxc20092009@163.com

[通讯作者] *岳桂华,博士,教授,主任医师,从事中西医结合心血管疾病的基础与临床研究,Tel:15577116736,E-mail:sdygh1969@163.com

($0.00135\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), HLJDT low-dose *ig* ($0.0135\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), HLJDT middle-dose *ig* ($0.027\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), HLJDT high-dose *ig* ($0.054\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) for 2 weeks. On the day before the administration and after the pretreatment, BP-6 rat noninvasive blood pressure tester was used to determine each group's caudal artery systolic blood pressure; the density gradient centrifugation separation method was adopted to isolate and culture endothelial progenitor cells from bone marrows. The cultured EPCs were identified by Dil-ac-LDL and FITC-UEA-I double-staining, and then assayed with CCK-8, Transwell chamber and adhesion function test and NO test, in order to analyze EPC proliferation, migration, adhesion capacity and NO secretion of each group. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed significant increase in SHR blood pressure, and significant decrease in the number of EPCs, proliferation, migration capacity, adhesion capacity and NO secretion ($P < 0.01$); compared with the model group, HLJDT can decrease the SHR blood pressure, and the number of EPCs, proliferation, migration capacity, adhesion capacity and NO secretion were increased in all of HLJDT groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** HLJDT can decrease SHR blood pressure, and increase the number of EPCs, and EPCs proliferation, migration capacity, adhesion capacity and NO secretion.

[**Key words**] endothelial progenitor cell; endothelial function; Huanglian Jiedu Tang; number of cells; cell function; nitric oxide secretion

原发性高血压是临床常见的心血管危险因素之一,其病理过程涉及血管内皮的损伤,而血管内皮本身具有维持血管收缩与舒张、平滑肌增殖平衡等功能。血管内皮、内皮细胞功能障碍及内皮功能障碍所致的 NO 失衡与高血压发生发展关系密切^[1-2]。研究表明高血压患者内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 数量及功能均有不同程度的减少和损伤^[3]。

EPCs 是内皮细胞的前体细胞,其主要来源于骨髓、外周血及脐带血等不同的组织。既往研究报道, EPCs 在血管新生与修复中发挥重要作用^[4]。血管内皮具有维持血管张力、参与管壁炎症修复、调节血管生长及调控血小板聚集和凝血等功能,而血管内皮功能的障碍直接影响内皮祖细胞的数量和功能的变化^[5]。研究表明清热解毒代表方黄连解毒汤 (Huanglian Jiedu Tang, HLJDT) 不仅能降低自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 进行性血压增高的趋势,而且可以改善 SHR 的内皮功能不全,升高内皮型一氧化氮合酶 (eNOS), 改善炎症反应^[6]。这种内皮功能不全的改善是否能影响内皮祖细胞数量及功能的变化尚不清楚,既往中医药研究多集中在动脉硬化或内皮损伤基础上,但对动脉硬化危险因素高血压 EPCs 研究相对较少。

因此,本研究以 HLJDT 干预 SHR 为切入点,进一步探讨 HLJDT 对 SHR 血压及其骨髓来源 EPCs 数量、功能 (增殖、迁移、黏附) 及 NO 分泌功能的影响,为中医药防治高血压 EPCs 受损提供丰富的科学依据。

1 材料

1.1 动物 12 周龄雄性 SHR 60 只,体重 (220 ± 20) g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001。同周龄雄性 WKY 大鼠 12 只,体重 (220 ± 20) g,广西医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(桂)2014-0002。

1.2 药物及试剂 HLJDT (由黄连、黄柏、黄芩、栀子按 3:2:2:3 比例组成),所有药材均由广西中医药大学药师罗远鉴定,按吴洪元等^[7]文献报道的方法煎煮,取汁浓缩成浸膏 (1 g 浸膏相当于 1.5 g HLJDT 生药),卡托普利片 (山西亚宝药业集团股份有限公司,批号 14020937),Fn (美国 Millipore 公司,批号 FC010),大鼠淋巴细胞分离液 (天津灏洋生物制品科技有限责任公司,批号 LTS1083),EGM-2 MV Bullet 试剂盒 (美国 Lonza 公司,批号 CC-3202),FITC-UEA-1 (美国 Sigma 公司,批号 L9006),Dil-Ac-LDL (美国 Molecular Probes 公司,批号 L-3484),迁移小室 (Transwell,美国 Corning 公司,批号 3428),胰蛋白酶-EDTA 消化液 (美国 Hyclone 公司,批号 T1300),细胞计数试剂盒 (CCK-8,日本同仁公司,批号 CK04),一氧化氮 (NO) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号 A012)。

1.3 仪器 DMI3000B 型倒置荧光显微镜 (德国 Leica 公司),ST16R 型离心机 (美国 Thermo 公司),SW-CJ-2F 型超净工作台 (中国苏州安泰空气净化公司),U1 型激光共聚焦显微镜 (日本尼康公司),HHW-420 型电热恒温水浴箱 (江苏金坛市医疗仪器厂),Epoch2 型酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司),BP-

600A 型大鼠无创血压测试仪(成都泰盟科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 将 60 只 12 周龄雄性 SHR 随机分为 5 组,分别为模型组、卡托普利阳性药组、HLJDT 低、中、高剂量组,每组 12 只,雄性 12 周龄 WKY 大鼠 12 只作为正常组。自由饮水、进食,适应环境 3 d 后进入实验,各组大鼠 *ig* 预处理均在每天同一时间同样条件下进行。正常组和模型组予生理盐水 *ig* ($20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),其余各组分别给予卡托普利 *ig* ($1.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),HLJDT 低剂量组按剂量 $0.0135 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给药,HLJDT 中剂量组按剂量 $0.027 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给药,HLJDT 高剂量组按剂量 $0.054 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给药,均 1 次/d,连续 2 周。

2.2 血压测量 所有动物适应性饲养 3 d,清醒、半限制状态下于用药前 1 d 及预处理结束后当天使用 BP-600A 大鼠无创血压测试仪尾套法测定各组大鼠尾动脉收缩压,取 3 次血压读数的平均值。

2.3 大鼠 EPCs 的分离与培养 处死大鼠,在无菌条件下使大鼠股骨、胫骨两端暴露,祛除两端干骺端,用一次性注射器抽取 PBS 液冲洗骨髓腔收集细胞悬液。采用密度梯度离心法收集细胞,将各组细胞分别以 1×10^6 个/cm 的密度接种在含有 Fn 包被的 25 cm^2 培养瓶中,放置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 5% CO_2 培养箱中培养。3 d 后首次换液,去除未贴壁的细胞,后期每隔 3~4 d 换液。

2.4 EPCs 鉴定 将骨髓来源的单个核细胞培养,二次贴壁细胞接种于盖玻片培养后,弃贴壁细胞上清,加入含 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ Dil-Ac-LDL 的 EGM-2MV 培养液于培养箱中孵育 10 h,PBS 浸洗,用 4% 多聚甲醛固定 20 min,再加入 $2.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ FITC-UEA-1,孵育 1 h 后用 PBS 浸洗,避光干燥封片保存,在荧光显微镜下观察细胞吞噬 Dil-Ac-LDL 及结合 FITC-UEA-1 的能力,Dil 标记的乙酰化低密度脂蛋白与荆豆凝集素标记的 UEA-1 双染阳性细胞为正在分化的 EPCs。

2.5 指标检测

2.5.1 细胞计数 将各组 2 次贴壁细胞置于倒置荧光显微镜计数(双盲法,随机选取 200 倍视野下双染阳性细胞并计数,取 3 次结果平均值)。

2.5.2 增殖能力 采用 CCK-8 法检测 EPCs 的增殖能力,用 0.25% 胰酶消化并收集各组 2 次贴壁细胞,用无菌 PBS 冲洗 1 次,按每孔含 EPCs $100 \mu\text{L}$ 的培养基接种于 96 孔板中,同时设正常组(不加细

胞),分别于 2,4,6,8,10 d 加入 CCK-8 溶液 $10 \mu\text{L}$,于培养箱中孵育 4 h,测定各孔在 450 nm 波长处的吸光度 *A*,重复 3 次取平均值,分别以时间,*A* 为横轴和纵轴绘制细胞生长曲线。

2.5.3 迁移能力 将等量 EPCs 加入 Transwell 小室上室中,下室加入含 $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ VEGF 的培养基,培养 24 h,用棉签祛除上室中的细胞,于 4% 多聚甲醛固定,吉姆萨染色,倒置显微镜下($\times 200$)随机选择 5 个视野计数迁移至下层的细胞。

2.5.4 黏附能力 将等量的 EPCs 接种于 96 孔板中,每组设定 3 个复孔,孵育 12 h,移除上清液和非贴壁细胞后,加入 PBS,倒置显微镜下($\times 200$)随机选取 5 个视野计数细胞贴壁情况,每孔计数 5 个视野,取其均值。

2.5.5 NO 分泌量 将各组二次贴壁细胞消化,接种于 96 孔板培养后,采用硝酸还原酶法检测各孔上清 NO_3^- 和 NO_2^- 含量和,按照试剂盒步骤计算 NO 含量。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两配对比较采用 LSD-*q* 检验,预处理前后自身比较采用配对设计 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 HLJDT 预处理前后对 SHR 血压的影响 预处理前各组 SHR 血压无显著性差异,但高于正常组($P < 0.01$)。预处理后与正常组比较,各组 SHR 血压明显高于正常组($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 SHR 血压显著低于模型组($P < 0.01$);与卡托普利阳性药组比较,HLJDT 低、中剂量组血压具有明显差异($P < 0.01$);与各组预处理前后比较,正常组血压无显著性改变;模型组血压随时间的变化血压渐进性升高($P < 0.01$);卡托普利阳性药组与 HLJDT 高剂量组均有明显的降压作用($P < 0.01$);HLJDT 中剂量与低剂量实验观察组血压无明显差异。见表 1。

3.2 EPCs 鉴定 倒置荧光显微镜下观察,二次贴壁接种的细胞摄取 Dil-Ac-LDL 呈红色,结合 FITC-UEA-1 呈绿色,双染阳性细胞即被鉴定为正在分化的 EPCs。见图 1。

3.3 对 EPCs 增殖能力的影响 与正常组比较,各组细胞增殖能力均减弱;与模型组比较,卡托普利阳性药组、HLJDT 中、高剂量组增殖能力均增加;与卡托普利阳性药组比较,HLJDT 低剂量组增殖能力降

表 1 HLJDT 预处理前后对大鼠血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of HLJDT on rats blood pressure before and after pretreatment ($\bar{x} \pm s, n = 12$) mmHg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	预处理前血压	预处理后血压
正常	-	116.83 ± 3.15	117.23 ± 3.06
模型	-	169.71 ± 3.90 ²⁾	194.80 ± 4.05 ^{2,8)}
卡托普利	0.001 35	170.23 ± 3.55 ²⁾	153.66 ± 3.12 ^{4,8)}
HLJDT	0.013 5	171.55 ± 3.92 ²⁾	170.50 ± 3.06 ^{4,6)}
	0.027	168.42 ± 4.08 ²⁾	165.36 ± 2.13 ^{4,6)}
	0.054	169.35 ± 4.10 ²⁾	152.97 ± 2.10 ^{4,8)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与卡托普利阳性药组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$;与各组内预处理前后比较⁷⁾ $P < 0.05$, ⁸⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

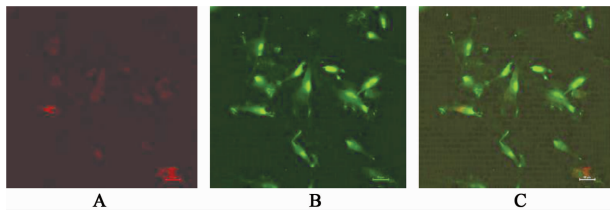


图 1 激光共聚焦下鉴定 EPCs
A. 摄取 Dil-Ac-LDL 的 EPCs 呈红色荧光; B. 结合 FITC-UEA-1 的 EPCs 呈绿色荧光; C. 双染色呈阳性荧光

图 1 激光共聚焦下鉴定 EPCs

Fig. 1 Identification of EPCs by laser confocal

表 2 HLJDT 预处理对 SHR EPCs 数量、功能及 NO 分泌的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of SHR EPCs number, function and nitric oxide production after pretreatment ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	细胞贴壁数量/个	迁移细胞数/个	黏附细胞数/个	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	40.5 ± 3.9	169.78 ± 22.42	36.45 ± 4.12	62.5 ± 4.6
模型	-	10.7 ± 1.6 ²⁾	43.64 ± 11.83 ²⁾	8.19 ± 1.65 ²⁾	41.6 ± 2.2 ²⁾
卡托普利	0.001 35	39.2 ± 3.8 ⁴⁾	161.90 ± 22.46 ⁴⁾	34.18 ± 2.55 ⁴⁾	59.5 ± 4.5 ⁴⁾
HLJDT	0.013 5	13.5 ± 1.2 ^{4,6)}	60.71 ± 7.53 ^{3,6)}	12.17 ± 1.65 ^{4,6)}	42.1 ± 3.3 ⁶⁾
	0.027	30.6 ± 2.1 ⁴⁾	160.10 ± 15.70 ⁴⁾	31.35 ± 4.26 ⁴⁾	55.5 ± 4.2 ⁴⁾
	0.054	38.8 ± 3.2 ⁴⁾	167.20 ± 19.36 ⁴⁾	35.53 ± 2.31 ⁴⁾	58.3 ± 5.1 ⁴⁾

4 讨论

EPCs 作为内皮细胞的前体细胞具有促进血管新生和内皮修复的功能。热(火)毒是原发性高血压中医发病的重要证素,是热(火)邪发展到一定程度的产物,治以清热解毒立论,以达到清热毒解目的^[8]。HLJDT 各组成药物均有降压,保护血管,防止动脉硬化的作用,其主要有效成分主要通过调节内皮活性物质的分泌及平衡达到保护血管内皮细胞作用^[9-10],因此本研究以 HLJDT 干预 SHR 为基础进一步探讨其是否通过增加骨髓来源 EPCs 数量、改善 EPCs 功能及 NO 分泌功能进而动员 EPCs 分化为成熟的内皮细胞修复受损血管内皮这一机制达到对抗高血压的目的。

低;与 HLJDT 低剂量组比较,HLJDT 中、高剂量组增殖能力增加;与 HLJDT 中剂量组比较,HLJDT 高剂量实验观察组增殖能力相当。见图 2。

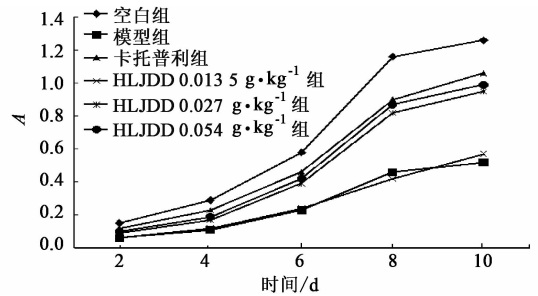


图 2 HLJDT 对 EPCs 增殖能力的影响

Fig. 2 Effects of multiplication capacity of EPCs

3.4 对 EPCs 贴壁数量、迁移能力、黏附细胞数及 NO 分泌的影响 与正常组比较,模型组细胞贴壁数量、迁移能力、黏附细胞数及 NO 分泌均明显减少 ($P < 0.01$);与模型组比较,卡托普利阳性药组和 HLJDT 低、中、高剂量组细胞贴壁数量、迁移能力、黏附细胞数及 NO 分泌均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与卡托普利阳性药组比较,HLJDT 低剂量组细胞贴壁数量、迁移能力、黏附细胞数及 NO 分泌均具有明显差异 ($P < 0.01$)。见表 2。

本研究表明,治疗前各组 SHR 血压无差异性,需要说明的是,因 12 周龄 SHR 高血压模型已基本确定,模型组 SHR 血压随月龄增加逐渐升高,18 周龄时血压可达到 200 mmHg 以上。治疗 2 周后,与模型组比较,HLJDT 各观察组均具有显著的降压作用,这与以往研究结果一致^[11]。

中药补阳还五汤和血府逐瘀汤均能不同程度地通过保护血管内皮细胞和 NO 分泌达到增加由血管内皮损伤引起的心血管疾病 EPCs 的数量及其功能改善^[12-13]。本研究发现,HLJDT 能明显增加 SHR 内皮祖细胞的数量、增殖、迁移和黏附功能,且与药物量效存在着相关性,以 HLJDT 高剂量组作用最为显著。EPCs 数量的增加及功能的改善

可能是通过血压的降低和动员分化成熟的 EPCs 到外周血修复受损的血管内皮,改善血管内皮功能而实现。

正常内皮细胞可以通过释放内皮衍生因子调节血管平滑肌细胞以维持血管张力,NO 是内皮舒张功能的重要标志物之一^[11],有研究提示高血压时血管内皮 NO 分泌不足^[14]。高血压与内皮功能障碍所致的 NO 合成、释放平衡的失调密切相关,因此提高 NO 的分泌功能对高血压的治疗具有重要意义。本研究结果显示,HLJDT 均能不同程度地提高 EPCs 的 NO 分泌功能。据此推测,HLJDT 通过提高 EPCs 的 NO 分泌功能,进而协调由内皮功能障碍所致的 NO 合成与释放的平衡来保护血管内皮细胞,达到降低血压的效果。

综上所述,HLJDT 不仅可以降低 SHR 血压,而且能够通过增加 EPCs 的数量和改善 EPCs 的功能动员骨髓分化成熟的 EPCs 完成血管内皮的修复,此外,HLJDT 可以通过增加 EPCs 的 NO 分泌功能,缓解由内皮功能障碍所致的 NO 合成与释放平衡来保护血管内皮细胞,进而有效防止高血压所致的心血管危险事件发生。但是,HLJDT 动员骨髓分化成熟的 EPCs 到外周血完成血管内皮修复的分子机制尚不明确,仍需进一步研究和探讨。

[参考文献]

[1] Schiffrin E L. Vascular endothelin in hypertension[J]. *Vascul Pharmacol*,2005,43(1):19-29.
[2] Spencer C G, Martin S C, Felmeden D C, et al. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in "high risk" hypertensives: a substudy of the Anglo-Scand inavian Cardiac Outcomes Trial[J]. *Int J Cardiol*,2004,94(2/3):293-300.
[3] Fadini G P, Agostini C, Sartore S, et al. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis

[J]. *Atherosclerosis*,2007,194(1):46-54.
[4] Timmermans F, Plum J, Yöder M C, et al. Endothelial progenitor cells: identity defined[J]. *J Cell Mol Med*, 2009,13(1):87-102.
[5] Shannon E, Watson T, Lip G Y. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders[J]. *J AM Coll Cardiol*,2007,49(7):741-752.
[6] 张志伟,岳桂华. 黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血管内皮功能的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2011,22(5):1071-1073.
[7] 吴洪元,姜晓群,陈贤琼. 黄连解毒胶囊提取工艺研究[J]. *中成药*,1998,20(11):1-3.
[8] 许扬,秦蒙,赵英凯,等. 黄连解毒汤及配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*,2008,14(2):74-77.
[9] 郭重仪. 黄连解毒汤有效成分对内皮细胞作用的研究进展[J]. *实用药物与临床*,2012,15(3):176-178.
[10] 乔晓莉,赵倩,肖学风. 黄连解毒汤研究概况[J]. *天津药学*,2008,20(1):65-67.
[11] 张志远,岳桂华,罗远. 黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血栓前状态的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(2):105-108.
[12] 刘锟,李坤,董国华,等. 补阳还五汤对外周血内皮祖细胞数量和功能的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2011,15(6):1044-1049.
[13] 高冬,林薇,郑良朴,等. 血府逐瘀汤动员大鼠骨髓内皮祖细胞的实验研究[J]. *中西医结合心脑血管杂志*,2007,5(9):829-831.
[14] Klingbeil A U, John S, Schneider M P, et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*,2003,16(2):123-128.

[责任编辑 周冰冰]