

· 药理 ·

双参芎连颗粒对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的干预作用

任建勋, 范晓迪, 刘建勋*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 北京 100091)

[摘要] 目的:研究双参芎连颗粒对高脂饲料喂养的 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的干预作用。方法:采用 C57BL/6 小鼠做为正常组 (BLA), ApoE^{-/-} 小鼠随机分为 4 组:动脉粥样硬化模型组 (MOD), 普罗布考治疗组 (PRO, 216 mg·kg⁻¹), 双参芎连颗粒高剂量治疗组 (SSXL-H, 1.6 g·kg⁻¹) 以及双参芎连颗粒低剂量治疗组 (SSXL-L, 0.8 g·kg⁻¹)。各组 ApoE^{-/-} 小鼠均给予高脂饲料喂养 2 周后采用生化法进行血脂测定,并灌胃相应的药物。给药 8 周后再次进行血脂检测。同时采用超声法检测主动脉弓内膜厚度;采用油红 O 染色的方法分析主动脉斑块面积进行计算斑块面积/血管内表面积;采用流式高通量多因子检测技术检测血清中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α , 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 α , IL-10, 以及单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 等炎症细胞因子的表达。结果:双参芎连颗粒能够减少 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中-内膜厚度,降低主动脉斑块面积/血管内表面积,抑制 TNF- α 和 MCP-1 炎症因子表达,但是对血脂水平无明显的影响。结论:双参芎连颗粒可以通过对炎症反应的抑制作用而防治动脉粥样硬化,且不依赖与血脂水平的变化。

[关键词] 双参芎连颗粒; 动脉粥样硬化; 炎症反应; ApoE 基因敲除小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0106-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240106

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1026.020.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 10:26

Intervention Effect of Shuangshen Xionglian Granule on Atherosclerotic Inflammation in ApoE^{-/-} Mouse

REN Jian-xun, FAN Xiao-di, LIU Jian-xun*

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Shuangshen Xionglian (SSXL) granule on atherosclerotic inflammation in ApoE^{-/-} mice with high-fat diet. **Method:** C57BL/6 mice were used as normal control group (BLA). ApoE^{-/-} mice were randomly divided into 4 groups: model group with atherosclerosis (MOD), probucol treatment group (PRO, 216 mg·kg⁻¹), SSXL high dose group (SSXL-H, 1.6 g·kg⁻¹) and SSXL low dose group (SSXL-L, 0.8 g·kg⁻¹). After 2 weeks of high-fat diet, blood lipids were measured by biochemical method and ApoE^{-/-} mice were treated with different drugs. Blood lipids were measured again after 8-week treatment. Aortic intima thicknesses in ApoE^{-/-} mice were analyzed by ultrasonic methods. Aortic plaque areas were observed by oil red O staining and ratio of plaque area/intravascular area was calculated. The expression

[收稿日期] 20170713(002)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573650)

[第一作者] 任建勋, 博士, 从事心脑血管疾病的中药药理学研究, Tel:010-62835608, E-mail: rjx131@sina.com

[通讯作者] * 刘建勋, 博士, 研究员, 从事心脑血管药理学研究, Tel:010-62835601, E-mail: liujx0324@sina.com.cn

levels of tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 1α , IL-10 and monocyte chemoattractant protein (MCP) -1 in serum were detected by flow type high throughput multi-factor detection technique. **Result:** SSXL granule could decrease aortic intima thicknesses in ApoE $^{-/-}$ mice, reduce ratio of plaque area/intravascular area, inhibit the expression of TNF- α and MCP-1, but with no significant effects on changes of blood lipids. **Conclusion:** SSXL granule had obvious anti-atherosclerotic effect by suppressing inflammation but not depending on blood lipids level.

[**Key words**] Shuangshen Xionglian granule; atherosclerosis; inflammation; ApoE $^{-/-}$ mice

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是临床缺血性心脑血管病的主要病理基础。目前研究表明, AS 是血管内皮损伤导致的一种慢性的炎症性疾病。多种危险因素如高胆固醇血症、肥胖、胰岛素抵抗、高血压或吸烟等持续作用, 都可通过诱导内皮损伤, 促进脂质进入内皮下被氧化; 单核巨噬细胞通过对氧化脂质的浸润和吞噬作用, 转化为泡沫细胞; 同时激活 T 淋巴细胞免疫反应, 由此形成复杂的免疫炎症反应网络, 涉及多种炎性细胞因子和趋化因子表达水平的提高。同时炎症反应过程还可释放多种生长因子, 促进血管平滑肌细胞的增生和向内膜下迁移, 最终形成动脉粥样硬化病变。因此针对炎症反应的治疗已成为防治动脉粥样硬化的一种重要途径^[1]。双参芎连颗粒主要由丹参、川芎、人参、山楂、黄连、泽泻、红曲等 7 味中药组成, 是在参考西苑医院治疗冠心病的长期临床基础上, 借鉴循证药理学研究方法, 通过正交设计和剂量筛选而研制的治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的中药复方, 前期研究显示, 双参芎连颗粒能够通过控制核转录因子- κ B (NF- κ B) p65 核移位而降低下游炎症反应, 从而抑制中国小型猪冠状动脉粥样硬化斑块的发生和发展^[2-3]。本研究进一步通过观察双参芎连颗粒对高脂饲料喂养 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的影响, 从 AS 不同的角度进一步证实药物干预炎症反应的作用和机制, 为随后的临床研究奠定坚实的基础。

1 材料

1.1 动物 C57BL/6 小鼠, 18 只, SPF 级, 健康雄性, 体重 18 ~ 22 g, 合格证号 SCXK(京)2014-0004; ApoE 基因敲除小鼠, 90 只, 雄性, 4 ~ 5 周龄, 体重 18 ~ 22 g, 北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2014-0004。实验操作均符合中华人民共和国《实验动物管理条例》。

1.2 药物 双参芎连颗粒 (丹参、川芎、人参、山楂、黄连、泽泻、红曲, 经乙醇提取后喷雾干燥, 制备浸膏粉, 含生药 2.42 g·g $^{-1}$, 由中国中医科学院中药研究所提供, 批号 20140214); 普罗布考 (中国山东

齐鲁制药有限公司, 批号 4090421KL)。

1.3 试剂 Aimplex 小鼠单因子检测试剂盒, 包括小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1), 白细胞介素-1 α (IL-1 α) 及 IL-10 (北京旷博生物技术股份有限公司, 批号均为 B311185); 油红 O (美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 031M0142V); PEG6000 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 BCBK6550V); 甘油三酯 (TG) 检测试剂盒 (日本积水医疗株式会社, 批号 805RCK, 903RKL, 814RKL); 总胆固醇 (TC) 检测试剂盒 (日本积水医疗株式会社, 批号 803RJJ, 813RAM, 813RLL)。基础饲料与高脂饲料, 均由北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2009-0008。基础饲料配方为 21% 面粉, 10% 米粉, 20% 玉米, 20% 豆粉, 25% 麸皮, 2% 骨粉, 2% 鱼粉。高脂饲料配方为 78.6% 基础饲料, 10% 猪油, 10% 蛋黄粉, 1% 胆固醇, 0.4% 胆盐。

1.4 仪器 Vevo 770 型小动物超声仪 (加拿大 Visual Sonics 有限公司), Accuri C6 型流式细胞仪 (美国 BD 公司), SZ51 型体式显微镜 (日本奥林巴斯有限公司), Centrifuge 5804 R 型多用途低温高速离心机 (德国 Eppendorf 有限公司), FA1104B 型天平 (上海越平科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 动物适应性喂养 3 d 后, 除 C57BL/6 小鼠做为正常组给予基础饲料外, ApoE $^{-/-}$ 小鼠给予高脂饲料喂饲 2 周后随机分为模型组, 阳性药普罗布考组, 双参芎连颗粒高、低剂量组, 7 只/组。双参芎连颗粒高、低剂量组分别按照 0.8, 1.6 g·kg $^{-1}$ 灌胃给药, 剂量来自与临床等效剂量的换算, 分别相当于 50%, 100% 临床等效剂量。阳性药普罗布考组按 216 mg·kg $^{-1}$ 灌胃给药。正常组和模型组给予等剂量的生理盐水, 每日 1 次, 连续 10 周。各组动物自由饮食。

2.2 血脂检测 分别于给药 2, 4, 8 周提前 12 h 禁食, 次日给药 30 min 后眼内眦静脉取血 0.2 mL, 静

置 30 min; 4 500 × g 离心 10 min, 吸取上清。按 TC, TG 试剂盒说明书要求, 测定各样本吸光度 A, 计算血清中 TC 和 TG 浓度。同时采用 PEG6000 沉淀剂沉淀血清中含有 ApoB 的脂蛋白, 获得仅含高密度脂蛋白(HDL)的血清样本并采用 TC 检测试剂盒对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量进行检测, 计算低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量, LDL-C = TC - HDL-C - TG/5。

2.3 主动脉中-内膜厚度测量 超声检测主动脉弓内膜厚度和斑块形成, 给药 10 周后, 动物禁食 12 h, 异氟烷麻醉, 应用 707B 探头在心脏测试模式下获得小鼠主动脉弓最大腔面处长轴 B 模式图。

2.4 全长主动脉油红 O 染色 给药 10 周后隔夜禁食, 从内眦取血, 处死动物, 分离全长主动脉, 4% 多聚甲醛固定, 过夜, 流水清洗血管, PBS 清洗 3 遍并振荡过夜, 于体式显微镜下将血管外部脂肪剥离干净, 储存在 PBS 中, 4 °C 短时间存放, 备用。取出血管, 用滤纸吸干血管上残余的 PBS, 室温下于丙二醇 5 mL 中脱水 2 min, 然后用油红 O 工作液染色 3 h, 85% 丙二醇清洗 4 次, PBS 清洗 3 次, 在体式显微镜下将血管剖开, 固定、拍照。采用 Image-Pro Plus 软件对剖开血管的内表面积进行统计, 同时统计血管内被油红 O 染成红色的斑块面积, 计算斑块面积/血管内表面积。

2.5 血清细胞因子检测 给药 10 周后隔夜禁食, 从小鼠眼眶取血。常温静置 30 min, 3 000 r · min⁻¹ 转速离心 15 min, 分离上层血清, 分装置

1.5 mL 离心管中, 置 -20 °C 冰箱冷冻保存。采用流式高通量多因子检测技术检测血清中炎症细胞因子表达。参考 FAN 等^[4]报道的方法, 应用 Aimplex 大鼠 TNF-α, IL-1α, IL-10, 以及单核细胞趋化蛋白(MCP-1)单因子检测试剂盒, 采用 BD FACS Accuri C6 流式细胞仪进行血清炎症细胞因子的水平检测。

2.6 统计学方法 实验数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计, 各组实验数据通过方差齐性检验(homogeneity of variance test)后, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差(One-way ANOVA)分析; 两两比较采用两独立样本 t 检验(t-test)分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠血脂的影响 高脂饲料喂养 4 周后, 与正常组比较, 模型组以及双参芎连颗粒低、高剂量组 LDL-C, TC 和 HDL-C 水平显著增高(P < 0.01); 同时普罗布考组 LDL-C 和 TC 水平也明显增高(P < 0.01)。与模型组比较, 普罗布考组小鼠血中 LDL-C 水平显著降低(P < 0.01), 同时双参芎连颗粒高、低剂量组小鼠血中 HDL-C 含量显著增高(P < 0.01)。高脂饲料喂养 10 周后, 与正常组比较, 模型组 LDL-C, TC, HDL-C 和 TG 水平显著增高(P < 0.01); 同时参芎连颗粒低、高剂量组以及普罗布考组 LDL-C, TC 和 TG 水平也明显增高(P < 0.01)。与模型组比较, 普罗布考组小鼠血中 LDL-C 和 TC 水平显著降低(P < 0.01)。见表 1, 2。

表 1 双参芎连颗粒对第 4 周 ApoE^{-/-} 小鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	n	LDL-C	TC	HDL-C	TG
正常	-	16	0.42 ± 0.19	2.64 ± 0.16	2.04 ± 0.24	1.02 ± 0.33
模型	-	18	29.60 ± 8.39 ¹⁾	34.68 ± 6.94 ¹⁾	4.94 ± 4.02 ¹⁾	0.68 ± 0.40
普罗布考	216	17	21.30 ± 6.21 ^{1,2)}	23.98 ± 7.27 ¹⁾	2.57 ± 2.62	0.57 ± 0.28
双参芎连颗粒	800	17	26.88 ± 6.55 ¹⁾	36.14 ± 6.74 ¹⁾	9.08 ± 3.40 ^{1,2)}	0.88 ± 0.33
	1 600	16	27.47 ± 8.11 ¹⁾	38.70 ± 6.46 ¹⁾	11.07 ± 5.86 ^{1,2)}	0.79 ± 0.36

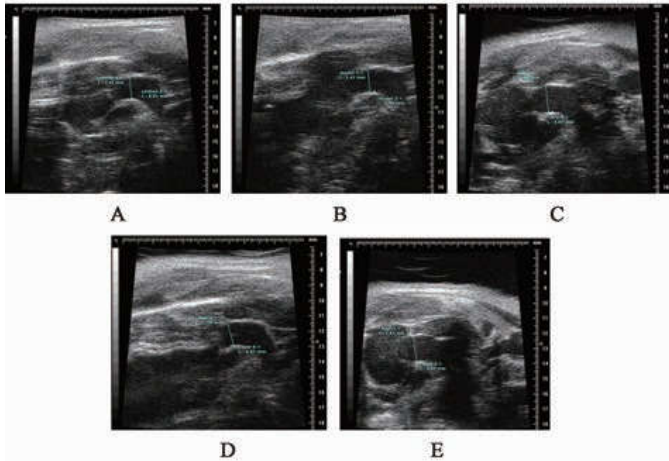
注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.01; 与模型组比较²⁾ P < 0.01。

表 2 双参芎连颗粒对第 10 周 ApoE^{-/-} 小鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	n	LDL-C	TC	HDL-C	TG
正常	-	16	0.49 ± 0.34	2.64 ± 0.25	2.08 ± 0.32	0.21 ± 0.09
模型	-	18	29.55 ± 5.88 ¹⁾	34.74 ± 6.00 ¹⁾	4.93 ± 3.12 ¹⁾	1.36 ± 1.06 ¹⁾
普罗布考	216	17	25.76 ± 4.83 ^{1,2)}	28.22 ± 4.26 ^{1,3)}	2.26 ± 2.54	0.98 ± 0.76 ¹⁾
双参芎连颗粒	800	17	32.24 ± 5.11 ¹⁾	37.08 ± 4.62 ¹⁾	4.53 ± 4.07	1.55 ± 0.68 ¹⁾
	1 600	16	29.03 ± 7.05 ¹⁾	34.19 ± 7.27 ¹⁾	4.94 ± 3.54	1.25 ± 0.60 ¹⁾

注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.01; 与模型组比较²⁾ P < 0.05, ³⁾ P < 0.01。

3.2 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中-内膜厚度的影响 血管超声检测结果显示,与正常组 C57BL/6 小鼠相比,模型组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉弓部小弯处血管中-内膜厚度明显增加 ($P < 0.05$);同时与模型组比较,普罗布考、双参芎连颗粒高、低剂量组小鼠主动脉弓部小弯处血管中-内膜增厚程度显著降低 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 3。



A. 正常组; B. 模型组; C. 普罗布考组; D. 双参芎连颗粒低剂量组; E. 双参芎连颗粒高剂量组 (图 2 同)

图 1 各组 ApoE^{-/-} 小鼠治疗 10 周后主动脉弓超声

Fig. 1 Ultrasonic images of aorta arch of ApoE^{-/-} mouse in 10th week

表 3 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中-内膜厚度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Shuangshen Xionglian granule on aortic intima-media thickness in ApoE^{-/-} mouse ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	主动脉弓小弯内-中膜厚度/mm
正常	-	6	0.094 ± 0.016
模型	-	8	0.140 ± 0.059 ¹⁾
普罗布考	216	7	0.098 ± 0.014 ²⁾
双参芎连颗粒	800	7	0.096 ± 0.020 ²⁾
	1 600	6	0.088 ± 0.020 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

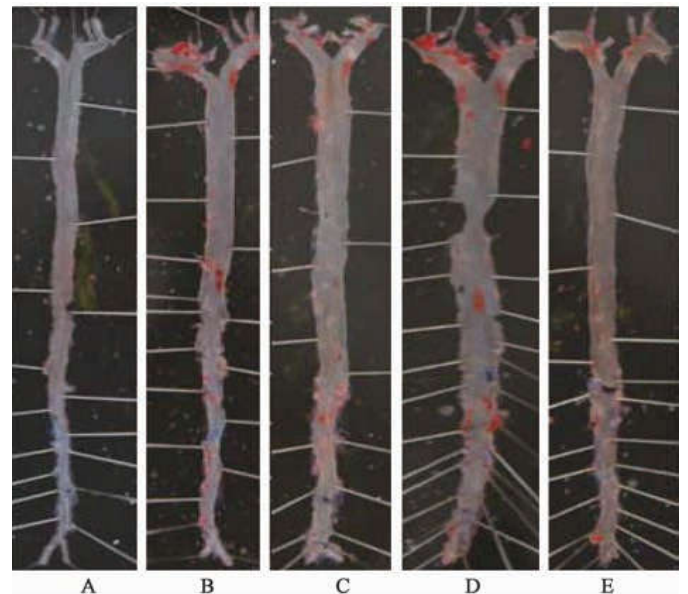
3.3 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉斑块面积的影响 全长主动脉油红 O 染色结果显示,正常组动物全长主动脉血管内壁光滑,无异常突起物;与正常组比较,模型组动物主动脉弓处、腹主动脉处出现大量斑块,斑块面积比明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较,普罗布考组动物全长主动脉血管内斑块明显减少 ($P < 0.05$);同时双参芎连颗粒高剂量组动物全长主动脉斑块面积比也明显减少 ($P < 0.01$)。见表 4,图 2。

表 4 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉斑块面积/血管内表面积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of Shuangshen Xionglian granule on area of aortic plaque in ApoE^{-/-} mouse ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	面积比/%
正常	-	6	-
模型	-	8	5.28 ± 2.51
普罗布考	216	7	3.29 ± 1.14 ¹⁾
双参芎连颗粒	800	7	3.68 ± 2.20
	1 600	6	2.18 ± 0.52 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。



A. 正常组; B. 模型组; C. 普罗布考组; D. 双参芎连颗粒低剂量组; E. 双参芎连颗粒高剂量组

图 2 各组 ApoE 基因敲除小鼠治疗 10 周后全长主动脉内的斑块变化 (油红 O, ×5)

Fig. 2 Aortic plaques of ApoE^{-/-} mouse in 10th week (oil red O, ×5)

3.4 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠多种炎症因子表达的影响 与正常组比较,模型组 IL-1 α 和 IL-10 水平有上升的趋势,而 MCP-1 和 TNF- α 明显升高 ($P < 0.05$);同时普罗布考组 IL-10 和 TNF- α 水平与空白组比较有明显的升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,普罗布考组以及双参芎连颗粒低、高剂量组 MCP-1 水平明显下降,具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时双参芎连颗粒高剂量组 TNF- α 水平与模型组比较有明显的升高 ($P < 0.05$)。见表 5。

4 讨论

AS 目前认为是一种慢性炎症反应性疾病。血脂代谢紊乱是诱导 AS 形成最重要的危险因素之一。血脂代谢紊乱不仅诱导巨噬细胞对脂质的吞噬形成泡沫细胞,而且其诱导的炎症损伤过程贯穿于动脉粥样硬化斑块的形成和发展当中^[5]。目前认

表 5 双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠多种炎症因子表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	IL-1 α	IL-10	MCP-1	TNF- α
正常	-	6	2.34 \pm 0.50	9.54 \pm 1.30	16.26 \pm 3.51	4.97 \pm 0.94
模型	-	8	2.67 \pm 0.53	9.92 \pm 0.90	24.27 \pm 17.64 ¹⁾	9.58 \pm 5.57 ¹⁾
普罗布考	216	7	3.17 \pm 1.91	11.76 \pm 2.41 ²⁾	13.12 \pm 3.60 ³⁾	12.09 \pm 5.62 ²⁾
双参芎连颗粒	800	7	2.90 \pm 1.95	8.90 \pm 2.98	12.56 \pm 5.96 ³⁾	6.92 \pm 1.95
	1 600	6	2.54 \pm 1.20	9.47 \pm 2.24	10.77 \pm 3.02 ^{1,4)}	5.45 \pm 0.58 ³⁾

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⁾ $P < 0.01$ 。

为导致 AS 的多种危险因素(高脂血症、高血压、糖尿病和感染等)都可以促进炎症反应。虽然脂质代谢紊乱在 AS 发病机制中有重要作用,但是血液中 LDL-C 和 TG 水平的升高可以通过激活单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞释放多种炎症细胞因子,导致 AS 炎症反应^[6]。本研究采用 ApoE^{-/-} 小鼠通过高脂饲料喂养的方式建立脂质代谢紊乱诱导的 AS 动物模型。通过 4 周和 10 周血脂水平的改变可以看出,持续的高脂饮食刺激作用, ApoE^{-/-} 小鼠血脂会不断升高,在给药 8 周时(高脂喂饲 10 周)时,模型组动物血中 LDL-C 比正常组高 30 倍,TC 高 15 倍,这是一种极端的高血脂状态,是造成 ApoE^{-/-} 小鼠在短时间内出现动脉粥样硬化的主要因素。但是在这种极端血脂升高情况下,很难观察到药物的调血脂作用。因此该动物模型不是一个观察药物调血脂作用的良好模型,但用于评价药物是否对这种高血脂诱导出现的动脉粥样硬化具有治疗作用是被国内外所认可的。

本研究结果显示,通过长期给予 ApoE^{-/-} 小鼠喂养高脂饲料,在 LDL-C 和 TG 水平明显升高的同时,血管内膜出现明显的增厚,在主动脉弓处、腹主动脉处出现大量动脉粥样硬化斑块,斑块面积占主动脉面积百分比明显升高。进一步说明严重、持续的脂质代谢紊乱对于诱导 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的发生发展具有重要的促进作用。前期研究显示,双参芎连颗粒不仅存在调节血脂的作用,而且能够抑制 AS 过程炎症反应^[7]。本研究则显示,双参芎连颗粒在调节 ApoE^{-/-} 小鼠血脂水平方面的作用并不显著,但是对动脉粥样硬化有明显的抑制作用,表现在与模型组比较,主动脉弓内膜厚度以及油红 O 染色红色的斑块面积和明显增加斑块面积/血管内表面积。因此可以认为,双参芎连颗粒对动脉粥样硬化病理过程的中炎症反应存在一定的抑制作用。通过采用流式高通量多因子检测技术进行多种

不同细胞因子筛选证实,双参芎连颗粒治疗组血清 MCP-1 和 TNF- α 水平明显下降。目前认为构成动脉粥样硬化病变的血管内膜主要细胞,如平滑肌细胞和内皮细胞,均能表达 MCP-1,通过其受体 CCR2,特异性地作用于外周血中的单核细胞,招募其迁移至内皮下,构成 AS 发生发展的重要机制。研究显示血浆 MCP-1 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病之间存在明显的相关性。MCP-1 随动脉粥样硬化程度增加而增加,是冠心病的独立危险因素之一^[8]。而阻断 MCP-1 作用也是阻止早期血管炎症反应和稳定斑块的重要方法^[9]。此外, TNF- α 主要由单核细胞和巨噬细胞产生,其不仅参与 AS 的炎症反应过程,而且可以加重脂质代谢紊乱,诱导胰岛素抵抗^[10]。在 AS 发展过程中促进细胞凋亡和平滑肌增殖,激活血小板黏附和聚集功能,增加血栓形成的风险^[11-12]。尽管 TNF- α 有可能是一个重要的治疗靶点,但是目前仍然缺乏相关度的研究证据来证实。本研究通过双参芎连颗粒对 ApoE^{-/-} 小鼠血脂的影响,以及抗 AS 作用、抗炎反应的研究显示,双参芎连颗粒可以通过直接的抗炎作用抑制动脉粥样硬化的发生和发展。研究发现,双参芎连颗粒主要成分丹酚酸、丹参酮、小檗碱都有一定抗炎作用。但是这些成分仅仅是复方中的一部分单体,而中药复方的药效是多成分共同作用的结果。因此对于双参芎连颗粒抗动脉粥样硬化的药理作用物质基础及作用机制还有待于进一步的研究,为随后的临床研究奠定坚实的基础。

[参考文献]

[1] Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis; the next frontier for therapy [J]. Am J Pathol, 2017, 187(6):1211-1221.
[2] 任建勋, 李磊, 林成仁, 等. 痰瘀同治方对小型猪冠状动脉粥样硬化炎症反应的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2):285-290.
[3] 马悦颖, 刘建勋, 李澎, 等. 痰瘀同治方含药血清对

- ox-LDL 损伤的人脐静脉内皮细胞产生 NO, caveolin-1 和 eNOS 的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (7):974-978.
- [4] FAN X, WANG J, HOU J, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy *via* AMPK/mTOR signaling pathway [J]. J Transl Med, 2015, 13(92):1-11.
- [5] Usman A, Ribatti D, Sadat U, et al. From lipid retention to immune-mediate inflammation and associated angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(8):739-749.
- [6] WANG S, Miller B, Matthan N R, et al. Aortic cholesterol accumulation correlates with systemic inflammation but not hepatic and gonadal adipose tissue inflammation in low-density lipoprotein receptor null mice [J]. Nutr Res, 2013, 33(12):1072-1082.
- [7] 林成仁, 李磊, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对小型猪痰瘀互结证冠心病血液流变性及血脂的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2):300-303.
- [8] 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.
- [9] LIN J, Kakkar V, LU X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(28):4580-4588.
- [10] WANG X Q, LIU Z H, XUE L, et al. C1q/TNF-related protein 1 links macrophage lipid metabolism to inflammation and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2016, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.024.
- [11] CHEN Z W, QIAN J Y, MA J Y, et al. TNF- α -induced cardiomyocyte apoptosis contributes to cardiac dysfunction after coronary microembolization in mini-pigs [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(10):1953-1963.
- [12] Orüm H, Pamuk G E, Pamuk O N, et al. Does anti-TNF therapy cause any change in platelet activation in ankylosing spondylitis patients? A comparative study [J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(2):154-159.

[责任编辑 邹晓翠]