

脉血康胶囊对早期 AS 大鼠脂代谢 及血管壁 LOX-1 表达的影响

胡耀红¹, 杨乔^{2*}, 高丽娟¹

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津医科大学总医院中医科, 天津 300052)

[摘要] 目的: 探讨脉血康胶囊对动脉粥样硬化(AS)大鼠脂质代谢及血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)表达的影响及其可能机制。方法: 将 32 只健康雄性 SD 大鼠随机分正常对照组, 模型组, 脉血康高、低剂量组(1.5, 0.3 g·kg⁻¹)。采用高脂饮食+腹腔注射维生素 D₃ 的方法建立大鼠早期 AS 模型, 治疗组在高脂饮食的同时每天给予相应药物灌胃, 连续喂养 10 周。检测血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、同型半胱氨酸(HCY)、过氧化氢酶(CAT), 用 ELISA 法检测血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及主动脉壁血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)的表达, 取大鼠胸主动脉作病理学观察。结果: 与正常对照组相比, 模型组血清 TC, TG, LDL-C, HCY 显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HDL-C, CAT 显著降低($P < 0.01$), ox-LDL 和 LOX-1 表达(34.17 ± 13.4), (1.58 ± 0.08) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 较正常对照组(20.37 ± 2.5), (1.44 ± 0.08) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 脉血康胶囊可以明显降低 TC, TG, LDL-C, HCY, 升高 HDL-C, CAT($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 下调 ox-LDL(28.92 ± 4.5 , 21.81 ± 3.9) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 LOX-1(1.45 ± 0.07 , 1.39 ± 0.09) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的表达($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。胸主动脉石蜡切片 HE 染色显示模型组内、中膜增厚, 弹力纤维增生, 平滑肌排列紊乱; 与之相比脉血康各组内、中膜增厚不明显, 弹力纤维轻度增粗, 平滑肌细胞排列较整齐。结论: 脉血康胶囊通过调节脂质代谢, 减轻氧化损伤, 降低血清 ox-LDL 水平及下调其特异性受体 LOX-1 的表达等环节, 保护血管内皮, 抑制动脉粥样硬化的发生发展。

[关键词] 脉血康胶囊; 早期动脉粥样硬化模型; 过氧化氢酶; 同型半胱氨酸; 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0157-05

[doi] 10.11653/syfy2014060157

[收稿日期] 20130824(006)

[基金项目] 天津市中医药管理局中医、中西医结合课题

[第一作者] 胡耀红, 硕士, 从事中药对心血管疾病的防治和预防研究, Tel: 13672131917, E-mail: hu13467097938@163.com

[通讯作者] * 杨乔, 副教授, 硕士生导师, 从事中药对心血管疾病的防治和预防的研究, Tel: 18802295935, E-mail: yang_yangqiao@126.com

- [3] 刘建东. 赤霉素乙醇提取物抗炎作用实验研究[J]. 中国医药指南, 2009, 7(2): 40.
- [4] 赵波, 张玉玲, 佟继铭. 赤霉素水提取物抗炎作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2741.
- [5] 佟继铭, 赵波, 张玉玲. 赤霉素水提取物对佐剂性关节炎大鼠抗炎作用及机制研究[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(4): 348.
- [6] 佟继铭, 李兰芳, 宋利萍, 等. 赤霉素镇痛作用研究[J]. 承德医学院学报, 2006, 23(1): 1.
- [7] 亢炎, 佟继铭. 阴离子交换树脂分离纯化赤霉素中的总有机酸[J]. 承德医学院学报, 2009, 26(3): 237.
- [8] 赵春颖, 赵波, 吕英超, 等. 高效液相色谱法同时测定赤霉素中 8 种有机酸含量[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1610.
- [9] 富宏, 陶迎红, 王学美, 等. 经皮穿刺延髓池抽取兔和
- 大鼠脑脊液的方法[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(11): 684.
- [10] 曹远东, 章龙珍, 王梅申, 等. 两种采集 SD 大鼠脑脊液方法的比较[J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(4): 317.
- [11] 李倩楠, 葛晓群. 黄芩苷及黄芩复方制剂解热机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(5): 342.
- [12] 左泽平, 王志斌, 高阳, 等. 柴胡注射液对 LPS 发热大鼠的解热机制的研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 57.
- [13] 蒋玉凤, 张丹卉, 黄启福, 等. 清开灵对内毒素性发热家兔解热机制研究[J]. 中医药实验研究, 2003, 26(5): 53.

[责任编辑] 聂淑琴

Influence of Maixuekang Capsule on Lipid Metabolism and Expression of Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1 in Early Atherosclerosis Rats

HU Yao-hong¹, YANG Qiao^{2*}, GAO Li-juan¹

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Department of Chinese Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence and possible mechanism of Maixuekang capsule on lipid metabolism and expression of lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in early atherosclerosis rats. **Method:** Thirty-two healthy male SD rats were randomly divided into normal control group, model control group, high and low dose groups (1.5, 0.3 g·kg⁻¹·d⁻¹) of Maixuekang capsule. Model control group and Maixuekang capsule groups were intraperitoneally injected by 6 × 10⁵ unit vitamin D₃, and corresponding medicines were ig administrated every day on the basis of high-fat diet for 10 successive weeks. Levels of blood lipid profile, homocysteine (HCY), catalase (CAT) were observed. The expression of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) in serum and LOX-1 in aortic wall were detected by ELISA. The pathology of thoracic aortas were observed. **Result:** In model control, the levels of TC, TG, LDL-C, HCY were increased than normal control ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), HDL-C and CAT were decreased ($P < 0.01$). The expression of ox-LDL and LOX-1 was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in model control (34.17 ± 13.4), (1.58 ± 0.08) μg·L⁻¹ than the normal control (20.37 ± 2.5), (1.44 ± 0.08) μg·L⁻¹. Maixuekang capsule decreased the levels of TC, TG, LDL-C, HCY and increased the levels of HDL-C and CAT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the expression of ox-LDL (28.92 ± 4.5), (21.81 ± 3.9) μg·L⁻¹ and LOX-1 (1.45 ± 0.07), (1.39 ± 0.09) μg·L⁻¹ was attenuated in all the treatment groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In model control, intima-media thickness, elastic fiber proliferation and disordered arrangement of smooth muscle cells were found in thoracic aortas by paraffin section and Hematoxylin staining. By contrast, intima-media thickness were not obvious, elastic fiber was mild widened and arrangement of smooth muscle cells in Maixuekang capsule group. **Conclusion:** The Maixuekang capsule can protect vascular endothelial cell and inhibit atherosclerosis by modulating the lipid metabolism, reducing the oxidative damage, and down-regulating the expression of ox-LDL and LOX-1.

[Key words] Maixuekang capsule; early atherosclerosis mode; catalase; homocysteine; LOX-1

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)以血管内皮损伤引发的收缩与舒张因子、促凝与抗凝物质、炎症与抗炎介质等的失衡为始动环节^[1],正常的内皮细胞可调节血管紧张度,维持血管结构,并可分泌抗凝、抗血小板物质和纤溶蛋白,同时具有抗炎作用,可防止中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞向血管壁黏附聚集^[2]。高脂血症是AS的主要危险因素,长期高脂状态,增高的脂蛋白尤其是氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),其异常聚集及降解障碍是公认的促AS因素,但其确切的机制需要进一步研究。血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1(lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)是氧化低密度脂蛋白

(ox-LDL)的特异性受体,主要在血管内皮表达^[3]。LOX-1介导的ox-LDL在血管内皮细胞的自噬性降解参与了AS的发生发展^[4]。其一方面介导血管内皮细胞摄取并降解ox-LDL,另一方面ox-LDL和LOX-1的相互作用可引起内皮损伤及功能改变^[5],受损的内皮细胞一氧化氮(NO)合成减少,黏附分子表达增加,引发内皮的炎症反应和氧化应激,加速内皮的损伤^[1],这一恶性循环促进了AS的发生发展。

脉血康胶囊以水蛭素为主要成分,有临床观察发现脉血康可以降低纤维蛋白(FIB),降低血黏度,抗凝、抗血栓及改善内皮功能,治疗脑梗塞和冠心病有较好疗效^[6-8]。本课题组已研究证实脉血康胶囊

可以通过调节 NO 和细胞间黏附分子(ICAM),达到保护内皮,抑制动脉粥样硬化的作用^[9]。本实验通过观察脉血康胶囊对早期 AS 大鼠脂质代谢、血清同型半胱氨酸(HCY)、过氧化氢酶(CAT)和 ox-LDL 及主动脉壁 LOX-1 表达的影响,旨在从氧化应激方面进一步探讨其保护血管内皮、抗 AS 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 SD 大鼠 32 只,平均体重(180 ± 20)g,购于中国医学科学院放射研究所实验动物中心,许可证号 SCXK(津)2010-0002。

1.2 药物及试剂 本实验所用药物为脉血康胶囊内容物即水蛭粉(批号 20120916),由贵州信邦制药股份有限公司提供;高脂饲料(配方:普通饲料 70%,蔗糖 10%,猪油 10%,蛋黄粉 10%)由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,普通饲料由天津实验动物中心饲料厂提供;维生素 D₃(批号 120806,上海通用药业股份有限公司);血脂及 HCY 试剂盒(德国罗氏诊断有限公司);CAT 试剂盒(批号 20130308)购自南京建成生物工程研究所;ox-LDL(批号 20130717)和 LOX-1(批号 20121120)试剂盒购自天津楠梓商贸有限公司。

1.3 仪器 Modular P 全自动生化分析仪(德国罗氏诊断有限公司),iMark 酶标仪(美国伯乐),TU-1810 紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),Olympus BX51 正置荧光显微镜及图像采集系统(日本)。

2 方法

2.1 分组及处理 适应喂养 1 周,将大鼠分为 4 组:正常对照组,模型组,脉血康胶囊高、低(1.5, 0.3 g·kg⁻¹)剂量组,每组各 8 只。除正常对照组外,其余各组均喂高脂饲料,次日按 10 mL·kg⁻¹开始 ig 给药,正常对照组和模型组 ig 等容积生理盐水,每天 1 次,连续 10 周,第 3 天,按 6 × 10⁵ U·kg⁻¹ 一次性 ip 维生素 D₃,并于每周称体质量 1 次,以调整给药量。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血清指标 实验末,各组动物禁食禁水 12 h,次日清晨取血 3 mL,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上层血清,于全自动生化仪上测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),HCY 水平;同时用可见光法测血清 CAT 的含量,用 ELISA 法检测血清 ox-LDL 水平,具体步骤均按试剂盒说明书进行。

2.2.2 组织指标 颈椎脱臼处死动物后,剖开胸、腹腔,取肾和生殖器周围脂肪组织称重;取胸主动脉,剥离外膜脂肪组织后于 -80 °C 冰箱保存。取标本待复温后,用预冷生理盐水漂洗,去除血迹,滤纸拭干,称重,将血管浸入冷生理盐水(生理盐水质量为血管的 9 倍),剪碎,在冰水浴中制成 10% 的组织匀浆,离心取上清液,按试剂盒说明用 ELISA 法检测主动脉壁 LOX-1 的表达。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组资料组间比较采用单因素方差分析:方差齐者用 LSD 检验,方差不齐者用 Dunnett's T3 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对早期 AS 大鼠内脏脂肪质量的影响 模型组肾周脂肪和睾周脂肪的质量较正常对照组明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);脉血康用药组较模型组内脏脂肪质量降低,高剂量组内脏脂肪显著减少($P < 0.05$),差异有统计学意义;各治疗组间相比无差异,见表 1。

表 1 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠内脏脂肪质量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$) g

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肾周脂肪	睾周脂肪
正常对照	-	5.05 ± 2.0	4.37 ± 1.0
模型	-	10.27 ± 2.2 ²⁾	7.10 ± 1.1 ¹⁾
脉血康	0.3	9.41 ± 2.5 ¹⁾	6.87 ± 1.7 ¹⁾
	1.5	6.42 ± 3.4 ³⁾	4.72 ± 1.8 ³⁾

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

3.2 对早期 AS 大鼠血脂的影响 与正常对照组相比,模型组 TC、TG 和 LDL-C 增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),HDL-C 显著降低($P < 0.01$);与模型组相比,脉血康各治疗组 TG 和 LDL-C 明显降低,HDL-C 明显升高($P < 0.05$),差异有统计学意义;治疗组 TC 有降低趋势,无统计学差异,见表 2。

3.3 对早期 AS 大鼠血清 HCY 和 CAT 的影响 模型组血清 HCY 较正常对照组显著升高($P < 0.05$);脉血康高剂量组 HCY 较模型组及低剂量组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。模型组血清 CAT 较正常对照组显著降低($P < 0.01$);脉血康高剂量组 CAT 较模型组显著升高($P < 0.05$),治疗组间 CAT 有升高趋势,但差异无统计学意义,见表 3。

3.4 对早期 AS 大鼠血清 ox-LDL 及主动脉壁 LOX-1 表达的影响 模型组较正常对照组 ox-LDL 显著升高($P < 0.01$),脉血康高剂量组较模型组显著降

表 2 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常对照	-	1.58 ± 0.1	1.28 ± 0.5	1.57 ± 0.4	0.22 ± 0.1
模型	-	2.24 ± 0.7 ¹⁾	1.97 ± 0.6 ¹⁾	1.10 ± 0.2 ²⁾	0.67 ± 0.2 ²⁾
脉血康	0.3	1.92 ± 0.4	1.63 ± 0.3	1.15 ± 0.1 ²⁾	0.50 ± 0.2 ²⁾
	1.5	1.89 ± 0.1	1.27 ± 0.1 ³⁾	1.37 ± 0.1 ³⁾	0.48 ± 0.1 ^{2,3)}

表 3 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠血清 HCY 和 CAT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HCY/μmol·L ⁻¹	CAT/U·mL ⁻¹
正常对照	-	8.60 ± 1.14	7.18 ± 0.80
模型	-	10.17 ± 1.17 ¹⁾	4.64 ± 1.68 ²⁾
脉血康	0.3	9.43 ± 1.27	6.44 ± 0.96
	1.5	7.50 ± 1.27 ^{4,5)}	6.83 ± 1.79 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⁾ $P < 0.01$;与低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

低 ($P < 0.01$);组间比较,高剂量组较低剂量显著降低 ($P < 0.05$)。与正常对照组相比,模型组 LOX-1 表达明显增加 ($P < 0.05$);与模型组相比,各治疗组 LOX-1 的表达显著下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),各治疗组间差异无统计学差异,见表 4。

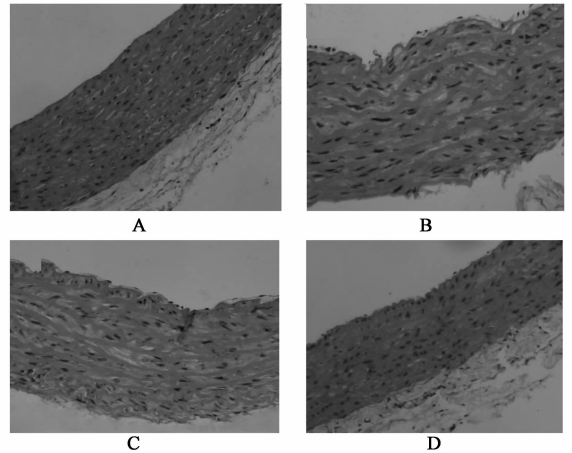
表 4 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠血清 ox-LDL 及主动脉壁 LOX-1 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ox-LDL	LOX-1
正常对照	-	20.37 ± 2.5	1.44 ± 0.08
模型	-	34.17 ± 13.4 ²⁾	1.58 ± 0.08 ¹⁾
脉血康	0.3	28.92 ± 4.5 ¹⁾	1.45 ± 0.07 ³⁾
	1.5	21.81 ± 3.9 ^{4,5)}	1.39 ± 0.09 ⁴⁾

3.5 病理学观察 实验末,正常对照组主动脉血管内膜完整、光滑,内膜下无脂质沉积,中层平滑肌细胞排列整齐;模型组主动脉内皮不完整,内中膜增厚,弹力纤维增生,平滑肌细胞排列紊乱,提示早期 AS 造模成功。脉血康各治疗组内膜较完整,内、中膜增厚不明显,弹力纤维轻度增粗,平滑肌排列较整齐,见图 1。

4 讨论

自噬是存在于真核细胞内的一种通过溶酶体降解途径将受损的细胞结构、衰老的细胞器以及损伤变性的蛋白质进行清除降解的生理过程,是细胞应激情况下维持内环境稳定和细胞生存的重要机制^[10],基础水平的自噬在细胞内环境稳定及损伤性自我修复方面发挥着重要的作用,而自噬的过度激



A. 正常对照组;B. 模型组;
C. 脉血康胶囊 0.3g·kg⁻¹组;D. 脉血康胶囊 1.5g·kg⁻¹组
图 1 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠造模 10 周胸主动脉

病变的影响(HE 染色, ×200)

活可能引起细胞的自噬性死亡^[11]。自噬参与和调节 AS 的发生发展^[10-11],LOX-1 介导了 ox-LDL 诱导的细胞自噬^[12],自噬性细胞死亡可能依赖于 CAT 的降解,认为 CAT 的降解或许导致 H₂O₂ 信号的延长,在自噬性存活向自噬性死亡转化过程中起重要作用^[13]。有报道中药可以通过调控 NOS-NO 系统防治心血管疾病和炎症^[14-15],本课题组之前对脉血康的研究也得到证实^[9],本次研究以探讨脉血康是否可以通过调脂、抗氧化、调节细胞自噬保护血管内皮功能和抗 AS 为目的。

本研究采用高脂饲料联合腹腔注射维生素 D₃ 造模后,发现大鼠胸主动脉呈现明显的脂质沉积和内皮损伤,实验结果表明,脉血康胶囊可以减少内脏脂肪的堆积,降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C,提示脉血康可以通过抑制脂肪的合成、调节高脂状态下脂质代谢紊乱,抑制早期 AS 斑块的形成。

HCY 是蛋氨酸代谢的中间产物,多数研究认为 HCY 通过降解 CAT 增强氧化应激,损伤血管内皮细胞功能,促进 AS 的形成^[16]。CAT 是机体抗氧化酶系的主要成员之一,AS 早期 CAT 活性明显下降,使机体氧化应激加强,加速脂质氧化,尤其是 LDL 氧化生成的 ox-LDL,促进了 AS 的进展。本实验模型

组大鼠血清 HCY 显著升高, CAT 活性明显下降, 脉血康胶囊可以降低 HCY 水平, 升高 CAT 的活性, 减轻机体的氧化损伤, 延缓了 AS 的发展。

LOX-1 是一种细胞膜表面糖蛋白, 血管内皮作为 ox-LDL 进入内皮下损伤血管的主要屏障。AS 早期脂质代谢紊乱和氧化应激致 ox-LDL 产生增加, 超出了血管内皮细胞的自我吞噬和降解能力, 在 ox-LDL 作用下 LOX-1 水平升高, 然后通过激活 NADPH 氧化酶促使 ROS 水平升高, 从而使 ox-LDL 的水平进一步升高^[12], 而 ox-LDL 受体的表达不受胞内 ox-LDL 水平的影响^[17], 因此, ox-LDL 水平的升高不仅不会抑制 LOX-1 的表达, 反过来促进 LOX-1 的表达, 形成一个恶性循环, 这一恶性循环致大量的 ox-LDL 入胞, 入胞的高水平 ox-LDL, 在氧化应激的参与下诱导自噬溶酶体形成上调, 自噬过分激活导致内皮细胞自噬性死亡, 加速内皮损伤, 促进 AS 的发生发展。本研究结果提示脉血康胶囊可能通过降低血清 ox-LDL 水平, 下调其特异性受体 LOX-1 的表达, 减少 ox-LDL 入胞, 抑制自噬的过度激活, 阻止内皮细胞自噬性死亡, 起到保护血管内皮和抗 AS 的作用。

综上所述, 在 AS 早期阶段, 阻止 ox-LDL 与 LOX-1 的特异性结合可能是预防 AS 发生发展的有效措施, 打破 LOX-1 介导的恶性循环将是延缓 AS 进展的一个靶点。脉血康胶囊可通过调节脂代谢降低循环中脂蛋白水平; 降低 HCY 水平, 提高 CAT 活性, 下调 LOX-1 的表达, 抑制 ox-LDL 与 LOX-1 的结合, 调节基础自噬与诱导自噬的平衡起到保护血管内皮、抗 AS 的作用。总之, 自噬在 AS 中的作用可能是未来心血管疾病的一个新的药物治疗靶点, 有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Int Angiol.* 2002, 21 (2):109.
 [2] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (8):272.
 [3] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386 (6620):73.
 [4] 曹勇军, 刘春风. 氧化低密度脂蛋白自噬性降解与 AS

[N]. 动脉粥样硬化与脑血管病, 2011. 11 (2).
 [5] 朱惠莲, 唐志红, 刘静, 等. ox-LDL 诱导血管内皮细胞表达 LOX-1[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2005, 26 (6):612.
 [6] 曹云鹏, 沈雪莉, 杨军. 脉血康胶囊治疗脑梗死的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4 (12):1046.
 [7] 郑立文, 刘晨, 姜丽艳, 等. 脉血康胶囊对老年冠心病患者血液流变学及内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(5):544.
 [8] 严永兴, 梁贞贞, 沈咏慧, 等. 脉血康胶囊对脑梗死恢复期患者疗效及凝血功能的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(23):3667.
 [9] 高丽娟, 杨乔, 王峥, 等. 脉血康胶囊对高脂血症大鼠脂质代谢及黏附分子表达的影响[J]. *中成药*, 2013, 35(1):1.
 [10] Martinet W, De Meyer G R. Autophagy in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscle Rep*, 2008, 10 (3): 216.
 [11] Martinet W, De Meyer G R. Autophagy in atherosclerosis: A cell survival and death phenomenon with therapeutic potential [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (3):304.
 [12] Duerrschmidt N, Zabinryk O, Nowicki M, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1-mediated autophagy in human granulosa cells as an alternative of programmed cell death [J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (8):3851.
 [13] 尤寿江, 石际俊, 张艳林, 等. ROS 介导的自噬及其在相关疾病中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27 (1):187.
 [14] 潘会君, 唐宁, 华晓东, 等. 中药调控一氧化氮合酶—一氧化氮系统的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12):202.
 [15] 甘我挺, 孙丽, 韩欣, 等. 中药对内皮型一氧化氮合酶转录的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (15):323.
 [16] 刘晓军, 蔡东联, 曲丹, 等. 高同型半胱氨酸血症对大鼠血管内皮功能和抗氧化系统的损伤作用[J]. *肠外与肠内营养*, 2009, 16(1):7.
 [17] Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime[J]. *Nat Med*, 2002, 8 (11):1211.

[责任编辑 聂淑琴]