

· 药理 ·

p38 MAPK 通路在内脏脂肪素诱导 HUVEC 细胞分泌 TNF- α 的作用及定心方含药血清的影响

崔小冰¹, 周凤华¹, 万强¹, 贾钰华^{1*}, 赵晓山¹, 孙学刚², 杨静华³, 刁建新², 孙晓敏¹

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医分子生物实验室, 广州 510515;
3. 南方医科大学南方医院, 广州 510515)

[摘要] 目的: 观察相对分子质量为 38 kD 有丝分裂原活化蛋白质激酶(p38 MAPK)信号通路在内脏脂肪素(visfatin)诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)作用以及定心方(Dingxin Recipe, DXR)的干预影响。方法: 制备 DXR 含药血清; 用不同质量浓度(0, 50, 100, 200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)及时间点(0, 6, 12, 24, 48 h)的 visfatin 和终浓度 5% 的 DXR 含药血清干预 HUVEC, 采用四氮唑盐(MTT)比色法检测细胞增殖, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定培养上清液中 TNF- α 含量, Western blotting 方法检测细胞 p38 MAPK 及 p-p38 MAPK 蛋白表达。结果: 与正常对照组相比, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 作用 24 h 能显著抑制细胞增殖, 升高细胞上清液中 TNF- α 含量, 增强 p-p38 MAPK 蛋白表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。DXR 能降低 HUVEC 培养上清液中 TNF- α 含量, 减弱细胞 p-p38 MAPK 表达, 与 visfatin 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 定心方通过调控 p38 MAPK 通路保护 visfatin 诱导的 HUVEC 损伤。

[关键词] 内脏脂肪素; p38 MAPK; 定心方含药血清; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0135-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014070135

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000020.html>

[网络出版时间] 2014-01-21 9:21

Role of p38 MAPK Signal Pathway in Course of Visfatin Inducing HUVEC to Secrete TNF- α and Effect of Dingxin Recipe Containing Serum

CUI Xiao-bing¹, ZHOU Feng-hua¹, WAN Qiang¹, JIA Yu-hua^{1*}, ZHAO Xiao-shan¹,
SUN Xue-gang², YANG Jing-hua³, DIAO Jian-xin², SUN Xiao-min¹

(1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;
2. The Key Laboratory of Molecular Biology of State Administration of TCM,
Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;
3. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the role of p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) signal pathway in the course of visfatin inducing human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) to secrete tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the effect of Dingxin recipe (DXR) containing serum. **Method:** Rats were treated with DXR to prepare DXR containing serum methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) method was used to detect the

[收稿日期] 20130930(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072776); 广州市白云区科技计划(2010-kz-39); 广东高校优秀青年创新人才培养项目(LYM09044); 广东省自然科学基金博士启动项目(10451051501004674)

[第一作者] 崔小冰, 硕士研究生在读, 研究心血管病症的中医诊断与防治, Tel: 15521118250, E-mail: cxb2005@126.com

[通讯作者] * 贾钰华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事心血管病的中西医结合诊治研究, Tel: 18520041049, E-mail: jyh@smu.edu.cn

proliferation of HUVEC and the contents of TNF- α a derived from HUVEC culture supernatant were detected by the method of ELISA and the protein expression of p38 MAPK and p-p38 MAPK in HUVEC lysate were detected by the method of Western blotting incorporated into vistration and final concentration 5% DXR containing blood serum, respectively after exerting into different concentration Risfation (0, 50, 100, 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) in different time points (0, 6, 12, 24, 48 h). **Result:** Compared with the control group, Visfatin (100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) could significantly decrease the proliferation of HUVEC and increase the TNF- α contents in HUVEC cultural supernatant. Meanwhile, it could increase p-p38 MAPK protein expression at 24 hours. Compared with the visfatin group, DXR (5%) containing serum could decrease the TNF- α contents in HUVEC cultural supernatant, at the same time, it could restrain p-p38 MAPK expression in HUVEC. **Conclusion:** The p38 MAPK signal pathway plays an important role in HUVEC injury induced by visfatin, the protective mechanism of DXR containing serum is related to the p38 MAPK signal pathway in endothelial cells.

[**Key words**] visfatin; p38 MAPK; Dingxin recipe containing blood serum; tumor necrosis factor- α

内脏脂肪素(visfatin)是一种近几年发现的脂肪细胞因子^[1],与动脉粥样硬化性疾病(atherosclerosis, AS)关系密切,尤其参与AS中炎症因子的分泌^[2]。研究揭示 visfatin 可以增强外周血单核细胞中 TNF- α ^[3]。p38 有丝分裂原活化蛋白质激酶(MAPK)主要对炎性细胞因子和多种类型的细胞应激信号进行传导^[4],并且被证实参与了AS的病理过程^[5],但是否该信号转导通路参与 visfatin 诱导 TNF- α 的产生却未见报道。定心方(Dingxin recipe, DXR)具有益气活血、祛痰燥湿之功效,对冠心病疗效显著^[6]。实验发现,DXR 对 ApoE^{-/-}小鼠 AS 有抑制作用且能降低血清 visfatin 水平^[7]。但其对冠心病作用的相关分子机制不明。本研究拟离体观察 p38 MAPK 信号通路是否参与 visfatin 诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)表达 TNF- α 的过程,同时为进一步阐明 DXR 作用机制提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 60 只 3 月龄 SD 雄性大鼠购于南方医科大学实验动物中心,许可证号 SCXK(粤)2011-0015,饲养于南方医科大学中医药学院动物房,每日添加饲料,更换饮水和垫料。

1.2 试剂 DMEM 高糖培养基(批号 09/2011, Gibco 公司);胎牛血清(FBS,批号 121006,杭州四季青生物公司);MTT 干粉、DMSO(批号 200-664-3, Sigma 公司);p38 MAPK, p-p38 MAPK(批号 09/2012,美国 Cell Signal Technology 公司);TNF- α ELISA 试剂盒(批号 201309,武汉华美生物工程有限公司);重组人 visfatin 细胞因子(批号 0910M365Rb,美国 Peprotech 公司)。

1.3 仪器 超净台(苏净集团安泰公司);低温高速离心机(美国 Thermo Electron 公司);恒温细胞培

养箱(Heraeus 公司);酶标定量测定仪(德国 Thermo);全自动生化仪(意大利爱康);Eclipse Ti 荧光倒置显微镜(日本尼康);SDS 电泳系统(北京君意东方电泳设备有限公司);半干转膜仪(美国 Bio-rad 公司);Kodak Image Station 2000 MM 成像系统(美国 Kodak 公司)。

2 方法

2.1 含药血清制备 DXR(苦参 20 g,黄连 18 g,党参 18 g,酸枣仁 20 g,丹参 15 g,三七 12 g,瓜蒌 12 g,赤芍 12 g,灵芝 10 g,红花 10 g),中药饮片购自南方医院中药房,水煎醇提法制备 DXR 煎液,终质量浓度为 2.31 $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,无菌条件装瓶,置 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。60 只大鼠随机分为空白组和给药组,空白组灌胃蒸馏水,给药组灌胃 DXR 标准煎液,DXR 18.59 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,灌胃前 12 h 禁食不禁水,2 次/d,连续 7 d 给药,末次灌胃后 2 h 行 2% 戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉采血。血标本 4 $^{\circ}\text{C}$ 静置 4 h,3 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 分离血清,56 $^{\circ}\text{C}$ 水浴灭活 30 min,经 0.22 μm 滤膜抽滤除菌, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

2.2 MTT 法检测细胞增殖 将 HUVEC 细胞以每孔 2.5×10^4 个接种于 96 孔板,24 h 后撤除血清,分别加入 0, 50, 100, 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 visfatin 作用 24 h;取 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Visfatin 分别干预 0, 6, 12, 24, 48 h, 每组设 6 个复孔。干预结束后,加入 20 μL MTT(5 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 4 h,再每孔加 150 μL 二甲亚砜置摇床上低速振荡 10 min,使形成的结晶物完全溶解,在酶联检测仪 570 nm 处测量各孔吸光度(A)。

2.3 HUVEC 培养上清液 TNF- α 含量测定 取对数生长的 HUVEC 以 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种于培养皿,实验分组:①正常对照组;②visfatin + SB203580; SB203580(终质量浓度为 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 预孵育细

胞 1 h, 加入终质量浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 刺激 24 h; ③visfatin + DXR 药物血清组: 加入 5% DXR 药物血清预孵育 1 h, 加入终质量浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 刺激 24 h; ④visfatin 组: 加入终质量浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 刺激 24 h; ⑤visfatin + 空白血清组: 加入 5% 空白血清预孵育 1 h, 加入终浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 刺激 24 h。提取细胞培养上清, ELISA 法测定 TNF- α 含量, 具体操作参照试剂盒说明书。各组细胞在干预结束后, 加入 $20 \mu\text{L}$ MTT ($5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 37°C 孵育 4 h 后按 2.2 方法测定细胞增殖。

2.4 检测蛋白表达 实验分组如上, 处理后提取细胞总蛋白, BCA 法检测蛋白含量, 每个孔上样量为 $30 \mu\text{g}$, 加入上样缓冲液, PCR 仪 99.9°C 变性 5 min, 4°C 备用。制备 12% 分离胶和 5% 浓缩胶, 上样电泳, 100 mA 转膜 1 h, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, TBST, TBS 洗膜后一抗 4°C 过夜。次日 TBST, TBS 洗膜后二抗室温孵育 1 h, ECL 法显色成像, 获得图像用 Image Tool 3.0 测定并分析条带吸光度 (IA), 以 β -actin 为内参。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件分析, 数值变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 各组间进一步的比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 不同浓度及时间 visfatin 对 HUVEC 的损伤作用

3.1.1 对 HUVEC 增殖的影响 与正常对照组相比, $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用 24 h 对 HUVEC 增殖无显著抑制作用, $100, 200 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用 24 h 对抑制 HUVEC 增殖具有显著性 ($P < 0.01$), 见表 1。

$100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 在 6, 12 h 无明显抑制 HUVEC 增殖, 24, 48 h 均能显著抑制 HUVEC 增殖 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

3.1.2 对 HUVEC 上清液中的 TNF- α 含量的影响 与正常对照组相比, $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用 24 h 对 HUVEC 上清液中的 TNF- α 表达无明显增高, $100, 200 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用 24 h 增高 TNF- α 具有显著性 ($P < 0.01$), 见表 1。

$100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 作用 6, 12 h 对 HUVEC 上清液中的 TNF- α 表达无明显增高, 在 24, 48 h 均能诱导其表达增高 ($P < 0.01$), 见表 2。

3.1.3 对 HUVEC 中的 p-p38 MAPK 蛋白相对表达的影响 与正常对照组相比, $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作

用 24 h 对 HUVEC 中 p-p38 MAPK 的表达无明显升高, $100, 200 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用 24 h 能显著增高 HUVEC 中 p-p38 MAPK 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见图 1 与表 1。

$100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 作用 6, 12 h HUVEC 中的 p-p38 MAPK 的表达无明显升高, 而作用 24, 48 h 均可显著增高其表达 ($P < 0.01$), 见图 1 与表 2。

表 1 不同浓度的 visfatin 对 HUVEC 的增殖, TNF- α 含量, p-p38 MAPK 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

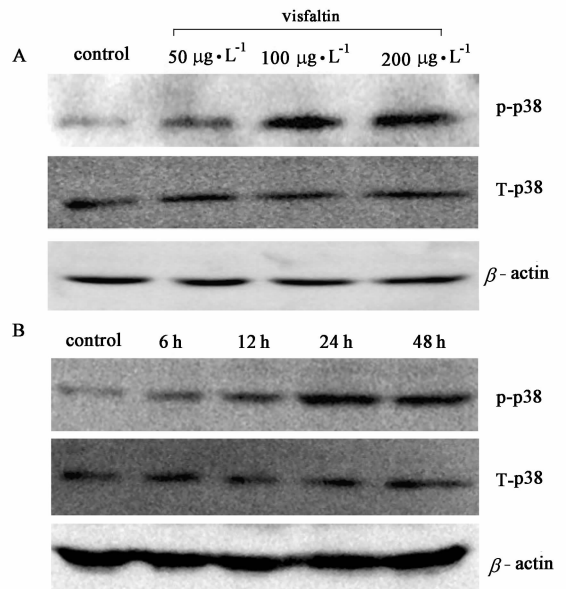
组别	质量浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	细胞增殖 /A	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	p-p38 MAPK / β -actin
正常对照	-	0.81 ± 0.13	57.58 ± 8.33	0.25 ± 0.04
visfatin	50	0.66 ± 0.19	62.03 ± 7.56	0.40 ± 0.14
	100	$0.44 \pm 0.23^{2)}$	$125.92 \pm 10.90^{2)}$	$0.68 \pm 0.24^{2)}$
	200	$0.45 \pm 0.14^{2)}$	$117.86 \pm 14.17^{2)}$	$0.58 \pm 0.23^{1)}$

注: 与正常对照组比 ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ visfatin 作用不同时间对 HUVEC 的增殖, TNF- α 含量, p-p38 MAPK 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

不同时间 /h	细胞增殖 /A	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	p-p38 MAPK / β -actin
0	0.72 ± 0.09	44.67 ± 8.75	0.44 ± 0.03
6	0.63 ± 0.13	50.36 ± 13.40	0.46 ± 0.11
12	0.62 ± 0.10	66.75 ± 12.28	0.52 ± 0.07
24	$0.43 \pm 0.11^{2)}$	$137.58 \pm 33.20^{2)}$	$1.12 \pm 0.20^{2)}$
48	$0.56 \pm 0.16^{1)}$	$120.92 \pm 23.82^{2)}$	$0.93 \pm 0.15^{2)}$

注: 与 0 h 组比 ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。



A. 不同浓度的 visfatin 对细胞中 p-p38 MAPK 的表达影响;
B. $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 visfatin 对 HUVEC 细胞不同时间细胞中 p-p38 MAPK 的表达影响

图 1 Visfatin 对 HUVEC 中的 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响

3.2 DXR 含药血清的干预影响

3.2.1 DXR 含药血清对 HUVEC 细胞的增殖影响 与 visfatin 组相比, 5% 的含药血清和 SB203580 于 24 h 均可以增强由 visfatin 诱导的 HUVEC 增殖, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

3.2.2 DXR 含药血清对 HUVEC 上清液中的 TNF- α 含量的影响 与正常对照组比, visfatin + DXR 药物血清组和 visfatin + 空白血清组 HUVEC 培养上清液 TNF- α 表达显著增高 ($P < 0.01$); 与 visfatin 组比, DXR 药物血清和 SB203580 均可显著性的抑制由 visfatin 诱导的 TNF- α 表达 ($P < 0.01$), 见表 2。

3.2.3 DXR 含药血清对 HUVEC 中的 p-p38 MAPK 影响 与正常对照组相比, visfatin 组和 visfatin + 空白血清组的细胞 p-p38 MAPK 蛋白表达均显著性升高 ($P < 0.05$); 与 visfatin 组比, DXR 含药血清和 SB203580 能显著性的抑制 visfatin 诱导的 p-p38 MAPK 表达 ($P < 0.01$), 见图 2 与表 3。

表 3 DXR 含药血清对 HUVEC 的增殖, TNF- α 含量, p-p38 MAPK 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	细胞增殖 /A	TNF- α /ng·L ⁻¹	p-p38 MAPK /β-actin
正常对照	1.33 ± 0.37	76.47 ± 1.27	0.51 ± 0.08
visfatin + DXR 含药血清	1.38 ± 0.31 ³⁾	76.19 ± 9.14 ³⁾	0.42 ± 0.11 ³⁾
visfatin + SB203580	1.34 ± 0.31 ³⁾	74.53 ± 9.18 ³⁾	0.28 ± 0.07 ³⁾
visfatin	0.77 ± 0.16 ²⁾	109.53 ± 9.37 ²⁾	0.88 ± 0.13 ¹⁾
visfatin + 空白血清	0.75 ± 0.16 ²⁾	104.53 ± 6.36 ²⁾	0.57 ± 0.16 ¹⁾

注: 与正常对照组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与 visfatin 组比³⁾ $P < 0.01$ 。

visfatin 是新发现的脂肪细胞因子, 初步研究发现其与炎症密切相关, 其表达增加在冠心病患者中得到了证实^[10]。且研究发现 2 型糖尿病患者的血浆 visfatin 水平与血管内皮细胞功能成显著负相关^[11], 而众所周知血管内皮损伤是 AS 发生的始动环节之一。因此我们推测, visfatin 可能在 AS 炎症反应过程中扮演了重要角色。目前, 对于 visfatin 调控炎症反应的具体机制尚未深入研究。本研究表明, 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量的 visfatin 作用 24 h 能显著性的抑制 HUVEC 的增殖。

DXR 防治冠心病具有显著的临床疗效, 且具有显著的抗大鼠 AS 作用, 其对 AS 高脂血症大鼠具有显著的降低血脂、LDL-R 表达的作用^[6,12]。本研究表明, 5% 的 DXR 含药血清和 SB203580 作用于 24 h 均可显著增强由 visfatin 损伤的 HUVEC 增殖。

研究发现, 内皮细胞被激活后可促进 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 等大量炎性因子的产生^[13]。而 TNF- α 在 AS 发生发展过程中起着重要作用, 它可以通过损伤内皮细胞、促进凝血、抑制纤溶、促进单核细胞对内皮细胞的黏附以及降低血管平滑肌细胞活性等作用, 参与 AS 发生发展, 几乎能完全抑制血管平滑肌细胞表达间质基因, 使斑块向不稳定方向发展, 其在急性冠脉综合征患者血浆中明显升高^[14]。

p38 MAPK 是 MAPK 家族中的重要成员, p38 MAPK 是通过非磷酸化转化为磷酸化状态, 进而促进下游底物的磷酸化来快速实现信号传递的。研究表明^[15], p38 MAPK 可以调节 TNF- α , IL-1 等炎性因子的产生, 而 p38 MAPK 抑制剂^[16] (如 SB203580) 则可以明显地抑制这些细胞因子的产生, 提示 p38 抑制剂在细胞因子介导的疾病治疗中有潜在的应用价值, 即提示 p38 MAPK 通路在内皮细胞释放炎症因子过程中扮演关键角色。本研究发现, 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ visfatin 在作用 24 h 时即可诱导 HUVEC 细胞 p-p38 MAPK 表达增高, p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580 在有效抑制 p-p38 MAPK 表达的同时, 对 visfatin 诱导的 HUVEC 细胞上清液的 TNF- α 表达也具有拮抗作用, 这充分表 p38 MAPK 通路在 visfatin 导致血管内皮细胞功能损伤过程中发挥关键作用。有研究发现, DXR 可显著降低缺血再灌注损伤大鼠 JNK 和 p38 的表达, 增强 ERK 蛋白的表达, 说明 DXR 可以通过调节 MAPKs 炎症信号通路, 减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤^[17], 动物实验发现 DXR 能降低 ApoE^{-/-}小鼠 AS 血清的 TNF- α 水平^[7], 本研究

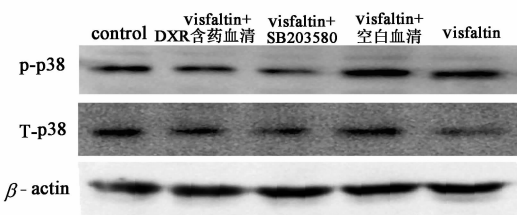


图 2 DXR 含药血清对 HUVEC 细胞中 p-p38 MAPK 表达的影响

4 讨论

冠心病的主要病理基础是 AS, 而 AS 的发病机制至今尚未明确。越来越多的研究证实炎症反应在 AS 的发生发展中起着重要的作用, AS 斑块内的炎症反应促使不稳定斑块的形成和破裂, 在此基础上发生细胞成分的活化并介导血栓形成, 是大多数急性冠脉综合征发生的主要原因^[8-9]。

发现 DXR 含药血清可抑制 visfatin 诱导的 p38 MAPK 磷酸化和活化,且降低 HUVEC 细胞上清液的 TNF- α ,从而改善内皮功能,提示其作用机制与抑制 p38 MAPK 信号转导通路有关。

综上所述, p38 MAPK 介导的信号通路在 visfatin 诱导血管内皮细胞功能失调中发挥关键作用;DXR 含药血清有效保护内皮细胞,其机制与抑制 p38 MAPK 磷酸化和活化,进而影响 p38 MAPK 信号转导通路有关。

[参考文献]

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science,2005,307(5708):426.

[2] Filippatos T D, Randeve H S, Derdemezis C S, et al. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases[J]. Curr Vasc Pharmacol,2010,8(1):12

[3] Dahl T B, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. Circulation,2007,115(8):972.

[4] Brown M D, Sacks D B. Compartmentalised MAPK pathways[J]. Handb Exp Pharmacol,2008(186):205.

[5] Muslin A J. MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Clin Sci (Lond),2008,115(7):203.

[6] 杨萍,贾钰华,李杰. 定心方治疗南方地区冠心病心绞痛患者 148 例[J]. 中医杂志,2008,49(10):909.

[7] 娄林洁,周风华,孙学刚,等. 定心方下调 ApoE 基因敲除小鼠内脏脂肪素表达的研究[J]. 中药药理与临床,2011(6):79.

[8] Munk P S, Larsen A I. Inflammation and C-reactive protein in cardiovascular disease [J]. Tidsskr Nor Laegeforen,2009,129(12):1221.

[9] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Inflammation in atherosclerosis:from pathophysiology to practice[J]. J Am Coll Cardiol,2009,54(23):2129.

[10] Liu S W, Qiao S B, Yuan J S, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2009,71(2):202.

[11] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism,2007,56(4):451.

[12] 姚树慧,贾钰华,王鹏,等. 定心方对高血脂症大鼠低密度脂蛋白受体的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(16):1973.

[13] 刘倩,石颖,殷惠军. p38 MAPK 信号通路与内皮细胞激活[J]. 中国分子心脏病学杂志,2011(5):308.

[14] Ridker P M, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction[J]. Circulation,2000,101(18):2149.

[15] Ji R R, Gereau R T, Malcangio M, et al. MAP kinase and pain[J]. Brain Res Rev,2009,60(1):135.

[16] van den Blink B, Juffermans N P, Ten H T, et al. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition increases cytokine release by macrophages *in vitro* and during infection *in vivo*[J]. J Immunol,2001,166(1):582.

[17] 李杰,贾钰华,杨萍,等. 定心方对缺血再灌注大鼠心肌 MAPK 通路的调节[J]. 辽宁中医杂志,2009(12):2191.

[责任编辑 聂淑琴]

欢迎订阅 2014 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的"中国科技论文统计源期刊"收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已相继被《中国科学引文数据库》、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等知名检索系统收录。

本刊是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、流行病学调查、临床论著、实验研究、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学、综述等。

本刊为月刊,大 16 开国际开本,136 页,国内外公开发行,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部,邮编:100700,电话:010-64014411-3278, E-mail:Lxx@mail.cintcm.ac.cn。