

# 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂及 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响

李亚梅<sup>1,2</sup>, 吴萍<sup>1</sup>, 谢雪姣<sup>1</sup>, 姚海伦<sup>3</sup>, 宋露萍<sup>1,2</sup>, 廖端芳<sup>1,2\*</sup>

1. 湖南中医药大学干细胞中药调控与应用研究室, 长沙 410208;
2. 湖南中药粉体与创新药物国家重点实验室培育基地, 长沙 410007;
3. 南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 目的: 考察铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂、炎症相关蛋白的影响, 探讨其抗动脉粥样硬化的作用机制。方法: 将 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠以高脂饲养 4 w 构建 AS 小鼠模型, 分别用辛伐他汀(3 mg·kg<sup>-1</sup>)、铁皮石斛(1.5, 3 g·kg<sup>-1</sup>) 对小鼠灌胃给药, 8 w 后处死, 酶法检测血清血脂; ELISA 检测血清中 TNF- $\alpha$ , IL-6 表达; 苏丹 IV 染色观察主动脉瓣处斑块形成情况; HE 和油红 O 染色观察小鼠主动脉管腔内粥样斑块; 免疫组化法检测 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在主动脉壁的表达。结果: 铁皮石斛可显著降低小鼠血清中 TG, TCHOL, LDL-C 水平, 下调血清中 TNF- $\alpha$ , IL-6 表达; 可明显减少 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉瓣处粥样斑块的面积和 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉管腔内粥样斑块的面积, 可明显降低 TNF- $\alpha$ , IL-6 在主动脉内表达。结论: 铁皮石斛能有效降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清中有关脂质含量, 降低血清和主动脉内 TNF- $\alpha$ , IL-6 的表达, 降低炎症反应的发生, 缓解动脉粥样硬化损伤。

**[关键词]** 铁皮石斛; 动脉粥样硬化; 血脂; TNF- $\alpha$ ; IL-6; 主动脉

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0270-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013180270

## Effects of Dendrobii Officinalis Caulis on Serum Lipid, TNF- $\alpha$ and IL-6 in Apolipoprotein E-Deficient Mice

LI Ya-mei<sup>1,2</sup>, WU Ping<sup>1</sup>, XIE Xue-jiao<sup>1</sup>, YAO Hai-lun<sup>3</sup>, SONG Lu-ping<sup>1,2</sup>, LIAO Duan-fang<sup>1,2\*</sup>

1. Division of Stem Cell Regulation and Application with Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
2. State Key Laboratory Breeding Base of Chinese Medicine Powders and Innovation Drugs in Hunan, Changsha 410007, China;

3. Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate effects of Dendrobii Officinalis Caulis on serum lipid and inflammation-related proteins in ApoE<sup>-/-</sup> mice, and explore its anti-atherosclerotic mechanisms. **Method:** ApoE<sup>-/-</sup> mice were fed a high-cholesterol diet for 4 weeks to induce atherosclerosis mode, then they were given simvastatin (3 mg·kg<sup>-1</sup>), Dendrobii Officinalis Caulis (1.5, 3 g·kg<sup>-1</sup>) by gavage, respectively. They were sacrificed after treated with drugs for 8 weeks continuously, and plasma lipid was determined by enzymatic method, expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 was measured by ELISA, aortic plaques formation was stained with sudan IV, aortic lumen of atherosclerotic plaques were stained with oil red O and Hematoxylin-eosin, and expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 in aortic arches was detected with immunohistochemical method. **Result:** Dendrobii Officinalis Caulis could reduce TG, TCHOL, LDL-C levels in serum significantly and reduce expression of TNF- $\alpha$  and IL-6; It also could inhibit or slow down formation of atheromatous plaque in aortic valve and aortic arch atherosclerotic plaque areas of ApoE<sup>-/-</sup> mice, then decreased expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 in aortic arch. **Conclusion:** Dendrobii Officinalis

**[收稿日期]** 20130301(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173047)

**[第一作者]** 李亚梅, 硕士, 从事中药药理学研究, Tel: 14789786167, E-mail: liyamei163@163.com

**[通讯作者]** \* 廖端芳, 博士, 教授, 博士生导师, 从事心血管药理方向研究, Tel: 0731-88458002, E-mail: dfliao66@yahoo.com.cn

Caulis could reduce serum lipid content, inhibit expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum and aortic of ApoE<sup>-/-</sup> mice, and then reduced inflammatory reactions and relieved atherosclerotic damage.

[ **Key words** ] Dendrobii Officinalis Caulis; atherosclerosis; serum lipid; TNF- $\alpha$ ; IL-6; aorta

铁皮石斛具有滋阴清热、生津益胃、润肺止咳等功效<sup>[1]</sup>。现代药理研究表明其具有抗炎<sup>[2]</sup>、降血脂<sup>[3-4]</sup>、增强机体免疫<sup>[5]</sup>等药理作用。脂质代谢异常和炎症反应是动脉粥样硬化(AS)发生和发展的主要危险因素, Virchow的动脉粥样硬化脂质浸润学说<sup>[6]</sup>和经 Ross完善的炎症学说<sup>[7]</sup>在 AS的发病机制中占主导地位。研究表明脂质代谢紊乱和炎症反应在 AS发生和发展过程中是相伴而生的, 炎症可导致细胞脂质代谢紊乱, 脂质代谢紊乱又可导致或加重炎症反应<sup>[8-11]</sup>。因此对动脉粥样硬化的有效防治方式为对其脂质代谢进行调节, 同时抑制促炎因子的表达或促进抗炎因子的表达。迄今未见铁皮石斛对动脉粥样硬化作用的相关报道, 本实验应用 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠建立 AS模型, 以铁皮石斛的抗炎、降脂、调节免疫为切入点, 通过检测铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂、脂质沉积斑块及炎症反应相关蛋白的影响, 探讨铁皮石斛对动脉粥样硬化的干预作用及机制。

## 1 材料

5415R型冷冻离心机(芬兰雷勃), Siemens-advia 2400型全自动生化仪(德国拜耳), ELX800型酶标仪(Bio-Tek公司), AL104型电子天平(Mettler Toledo公司), Shandon325型石蜡切片机(英国Shandon公司), Motic B5型显微摄像系统(麦克奥迪实业集团公司), LEICA DM LB2型双目显微镜(德国LEICA公司), Leica1900型冰冻切片机(德国Leica公司), WD-9412A型恒温箱(北京六一仪器厂)。

胆固醇(TC, Solar-bio公司), 猪油(自制), 辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司), 多聚甲醛(天津市大茂化学试剂厂), 磷酸缓冲盐(PBS, Solar-bio公司), 油红O、苏丹IV(Sigma公司), 甘油三酯(TG)、总胆固醇(TCHOL)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)试剂盒(湖南永和阳光科技有限责任公司), 小鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 酶联免疫吸附实验试剂盒(Mouse TNF- $\alpha$  ELISA)、小鼠白介素-6酶联免疫吸附实验试剂盒(Mouse IL-6 ELISA)均购自RD公司, 包埋剂(O·C·T compound Tissue-Tek, 美国樱花公司), 兔源 TNF- $\alpha$ 抗体、兔源 IL-6抗体(Abcam公司), DAB试剂盒、羊抗兔辣根过氧化物酶标记二抗(PV-6001)(北京中杉金桥), 其他试剂

均为国产分析纯。

铁皮石斛(湖南龙石山铁皮石斛有限公司提供, 经湖南中医药大学药学院周日宝教授鉴定为兰科植物铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo. 的干燥茎, 打粉后过 140 目筛备用)。

高脂饲料(胆固醇 1%, 猪油 5%, 普通饲料 94%, 由湖南中医药大学实验动物中心加工制作), 小鼠用垫料(湖南斯莱克景达实验动物有限公司), 7~8 周龄雄性 ApoE 基因敲除小鼠 56 只, 体重 19~21 g, 品系 C57BL/6J, 由北京大学医学部实验动物中心从美国 Jackson 实验室引进、繁育, 许可证号 SCXK(京)2011-0012。

## 2 方法与结果

**2.1 动物模型的建立及给药** 56 只 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠适应性喂养 1 w 后, 随机抽取小鼠 12 只, 普通饲料喂养, 作为空白对照组; 其余 44 只高脂饲料(1% 胆固醇, 5% 猪油)喂养, 予自由饮水。4 w 后, 随机抽取小鼠 6 只(阴性组 2 只, 模型组 4 只), 检测小鼠血脂, 对小鼠心脏主动脉和主动脉瓣行油红 O 染色, 证实 AS 模型已制备成功。按小鼠体重, 采用随机区组方法将动物分为 4 组, 每组 10 只, 分别为模型组、辛伐他汀组、铁皮石斛低、高剂量组。

空白对照组与模型组小鼠均灌胃给予等体积的生理盐水, 辛伐他汀组小鼠给予辛伐他汀按 3 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃, 铁皮石斛低、高剂量组小鼠分别给予铁皮石斛细粉 1.5, 3.0 g·kg<sup>-1</sup>灌胃, 灌胃体积均为 20 mL·kg<sup>-1</sup>, 配制药液的溶剂均为生理盐水。铁皮石斛的给药剂量按 2010 年版《中国药典》用量(9~12 g), 取 10 g 换算为鼠用量, 铁皮石斛细粉未经提取, 直接细粉溶解后给药。

**2.2 取材及试验检测** 各组动物连续灌胃给药 8 w 后, 禁食不禁水 12 h, 经眼眶静脉丛取血, 血液静置 2 h 后, 4 000 r·min<sup>-1</sup>离心 5 min, 取上清即血清, -20℃保存, 用于血脂及其他相关因子的检测。用 4% 多聚甲醛从小鼠左心室灌流 30 min, 剥离主动脉, 常温保存于 4% 多聚甲醛中 24 h 后取出, 用 O·C·T compound 包埋置于 -20℃冰箱中, 待用于冰冻切片。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行统计, 通过单因素方差分析多重比较中 Games-Howell 方法进行检验。因动物在饲养过程中有死亡

及个别小鼠采血不足,数据统计分析时,每组小鼠有 8 个有效数据,应用 Image-pro plus 6.0 对图片进行分析。

**2.4 小鼠血清 TG, TCHOL, HDL-C, LDL-C 含量测定** 应用全自动生化仪,参照相应的检测试剂盒说明书检测 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度。铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血清血脂水平的影响见表 1,发现与阴

性组相比,模型组血清 TG 明显升高,TCHOL 和 LDL-C 均极明显升高,表明模型组出现脂质代谢紊乱。与模型组相比,辛伐他汀组血清 TG 降低显著,TCHOL 和 LDL-C 均降低极显著;铁皮石斛低剂量组血清 TG 降低显著,TCHOL 和 LDL-C 均降低极显著;铁皮石斛高剂量组 TG, TCHOL, LDL-C 均降低显著,说明辛伐他汀降脂效果明显,铁皮石斛也具有相似降脂功效。

表 1 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

mol·L<sup>-1</sup>

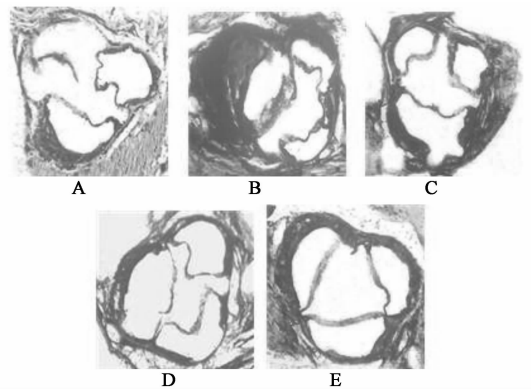
组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TG	TCHOL	HDL-C	LDL-C
空白对照	-	0.48 ± 0.09 <sup>4)</sup>	8.18 ± 1.02 <sup>4)</sup>	3.76 ± 0.44 <sup>4)</sup>	5.45 ± 1.07 <sup>4)</sup>
模型	-	0.74 ± 0.22 <sup>1)</sup>	10.97 ± 0.78 <sup>2)</sup>	4.96 ± 0.66 <sup>2)</sup>	7.35 ± 0.91 <sup>2)</sup>
辛伐他汀	3 × 10 <sup>-3</sup>	0.58 ± 0.17 <sup>3)</sup>	8.16 ± 1.14 <sup>4)</sup>	3.85 ± 0.46 <sup>3)</sup>	5.58 ± 0.95 <sup>4)</sup>
铁皮石斛	1.5	0.51 ± 0.08 <sup>3)</sup>	7.93 ± 0.73 <sup>4)</sup>	3.62 ± 0.34 <sup>4)</sup>	5.24 ± 0.47 <sup>4)</sup>
铁皮石斛	3.0	0.54 ± 0.09 <sup>3)</sup>	8.73 ± 1.13 <sup>3)</sup>	4.17 ± 0.49	5.83 ± 0.75 <sup>3)</sup>

注:与空白对照组相比<sup>1)</sup>P < 0.05, <sup>2)</sup>P < 0.01;与模型组相比<sup>3)</sup>P < 0.05, <sup>4)</sup>P < 0.01。

**2.5 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血清 TNF-α 和 IL-6 含量的影响** 按 ELISA 试剂盒(RD 公司)说明书操作,检测血清中 TNF-α, IL-6 含量。结果各组(阴性组、模型组、辛伐他汀组、低剂量组、高剂量组)中 TNF-α 质量浓度分别为(54.6 ± 22.3)(503.1 ± 95.3)(189.1 ± 50.4)(203.8 ± 38.0)(293.5 ± 41.5) μg·L<sup>-1</sup>, IL-6 质量浓度分别为(313.4 ± 121.2), (711.2 ± 97.2), (392.1 ± 37.7), (314.8 ± 111.6), (447.2 ± 229.1) ng·L<sup>-1</sup>。说明与阴性组相比,模型组血清 TNF-α 和 IL-6 的表达显著上升(P < 0.01);与模型组相比,辛伐他汀组血清 TNF-α 和 IL-6 表达明显下降(P < 0.01);铁皮石斛高低剂量组血清 TNF-α 表达均下降(P < 0.01);铁皮石斛低剂量组血清 IL-6 表达下降(P < 0.01)。

**2.6 小鼠主动脉瓣苏丹 IV 染色** 取出已用包埋剂包埋的小鼠心脏,待包埋剂融化后将心脏从心尖起剪去约 1/3(沿与心脏纵轴垂直方向),用 O·C·T compound 将其包埋,将心尖朝下使其垂直固定在冰冻切片机的组织托上,自主动脉根部向心尖方向进行低温(-15℃)冰冻连续 10 μm 切片。边切片边用显微镜观察,待临近主动脉瓣位置处,切片置于防脱玻片上,切片置于-20℃密封保存待用。取出主动脉瓣冰冻切片,解冻后置于 70% 乙醇中洗 15 s,用 0.1% 苏丹 IV 染色 5 min, 70% 乙醇洗 30 s,水洗 30 s,晾干后苏木素复染 30 s,水洗,晾干,甘油-明胶封片,采集图像后-20℃密封保存,苏丹 IV 能将脂质染成红色,心脏主动脉瓣是 AS 病变的高发病灶处。铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉瓣脂质沉积斑

块的影响见图 1,显示空白对照组小鼠主动脉瓣腔内可见少脂质堆积,病变面积占整个主动脉瓣的(3.84 ± 0.46)%,模型组小鼠主动脉瓣的腔内可见大量脂质堆积,斑块面积占主动脉瓣面积的(12.28 ± 1.17)%,辛伐他汀组、铁皮石斛低剂量和高剂量组小鼠主动脉瓣的腔内脂质沉积斑块明显减少,病变面积分别为(3.45 ± 0.69)%, (4.17 ± 0.37)%, (5.13 ± 0.57)%。



A. 空白对照组; B. 模型组; C. 辛伐他汀组;  
D. 铁皮石斛低剂量组; E. 铁皮石斛高剂量组(图 2~5 同)

图 1 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉瓣脂质沉积斑块的影响

**2.7 小鼠主动脉油红 O 大体染色** 用显微镊和显微剪将已固定好的主动脉外的脂肪组织剥离,在 PBS 溶液中纵向剖开后,用 0.3% 油红 O 溶液染色 15 min, 75% 乙醇漂洗分色 15 min,自来水冲洗后固定,观察主动脉内脂质染色情况,数码相机采集图片。油红 O 能特异性结合脂质而产生肉眼可见的红色,对小鼠主动脉行油红 O 大体染色,能对整条

主动脉做全局观察,结果见图 2。发现模型组小鼠主动脉弓和主动脉干管腔内均可见大量脂质堆积,病变面积占主动脉面积的(25.01  $\pm$  3.21)%,空白对照小鼠主动脉病变面积占主动脉面积的(4.34  $\pm$  0.48)%,而辛伐他汀、铁皮石斛高低剂量均能有效地减少小鼠主动脉弓和主动脉干管腔内脂质沉积斑块,其病变面积占主动脉面积分别为(7.10  $\pm$  1.23)%,(12.42  $\pm$  1.74)%,(8.3  $\pm$  0.97)%。

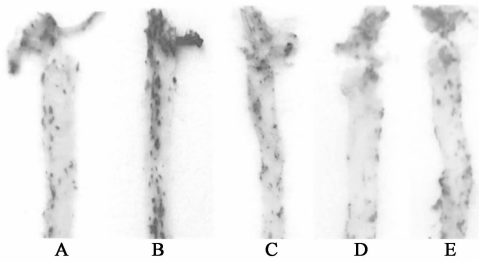


图 2 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉油红 O 染色的影响

**2.8 小鼠主动脉 HE 染色** 将已固定的主动脉取出,用显微剪和显微镊剔除血管外的结缔脂肪组织等,于梯度乙醇中脱水后,二甲苯透明,浸蜡包埋成石蜡块,取出石蜡块连续 4  $\mu$ m 切片备用。取主动脉切片(4  $\mu$ m)于二甲苯中脱蜡 2 次,每次 10 min,酒精梯度(100%,95%,85%,70%)洗脱各 5 min,经水转入苏木精染液染色 10 min,70%酒精分色 10 s,流水冲洗 20 min,蒸馏水短洗,0.5%伊红染液染色 5 min,酒精梯度(70%,85%,95%,100%)脱水各 2 min,二甲苯透明 2 次,每次 10 min,晾干,用中性树胶封片,采集图像后长期保存。对小鼠主动脉石蜡切片进行 HE 染色,结果见图 3,发现模型组小鼠主动脉内可见大量脂质斑块且有斑块破裂增生的迹象,辛伐他汀组、铁皮石斛低剂量和高剂量组小鼠主动脉内脂质沉积斑块明显减少。

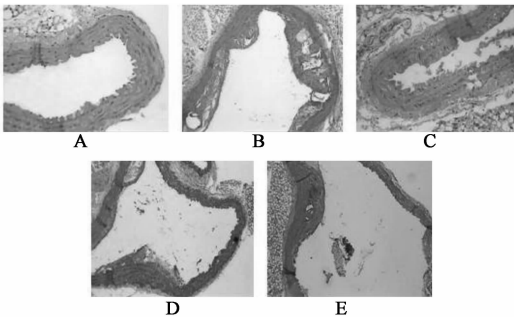


图 3 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 HE 染色的影响

**2.9 小鼠主动脉内 TNF- $\alpha$ ,IL-6 表达** 取主动脉切片,脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10 min,用水冲洗,PBS 溶液洗 2 次,每次 5 min;将切片放入 PBS 缓冲液中,置微波炉内加热使容器内液体温度保持在 95

℃左右 10 min,取出,室温放置 15 min;5% 正常山羊血清(PBS 稀释)封闭,室温孵育 10 min;倾去血清,勿洗,加稀释后的一抗(TNF- $\alpha$  稀释比例 1:400,IL-6 稀释比例 1:400),37 ℃孵育 2 h,PBS 洗 3 次,每次 5 min,滴加 PV-6001 二抗,37 ℃孵育 30 min,PBS 洗 3 次,每次 5 min,DAB 显色 2 min,自来水充分冲洗,苏木精复染,水洗晾干,中性树胶封片,采集图像后长期保存。主动脉 TNF- $\alpha$  免疫组化结果见图 4,显示模型组小鼠主动脉内 TNF- $\alpha$  阳性表达(黄褐色颗粒物)明显高于阴性组,阴性组的吸光度值比值(0.003 9  $\pm$  0.000 3),模型组的吸光度值比值(0.012 6  $\pm$  0.000 7);而辛伐他汀和铁皮石斛高、低剂量均能显著减少主动脉斑块内 TNF- $\alpha$  的阳性表达,吸光度值比值分别为 0.004 9  $\pm$  0.000 5,0.008 2  $\pm$  0.000 7,0.005 7  $\pm$  0.000 4。主动脉 IL-6 免疫组化结果见图 5,发现模型组小鼠主动脉内 IL-6 的阳性表达(黄褐色颗粒物)明显高于阴性组,其中阴性组吸光度值比值 0.001 1  $\pm$  0.000 1,模型组吸光度值比值 0.005 5  $\pm$  0.000 4,而辛伐他汀和铁皮石斛高、低剂量均能显著减少主动脉斑块内 IL-6 的阳性表达,光密度值比值分别为 0.001 4  $\pm$  0.000 2,0.002 5  $\pm$  0.000 3,0.002 3  $\pm$  0.000 2。

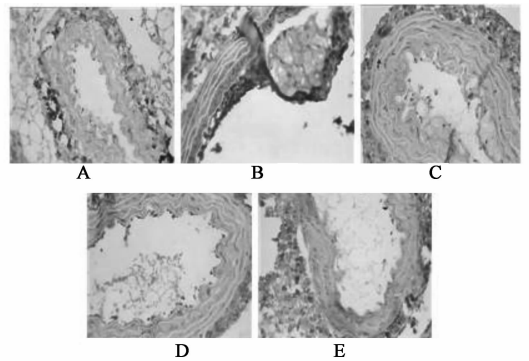


图 4 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 TNF- $\alpha$  免疫组化的影响

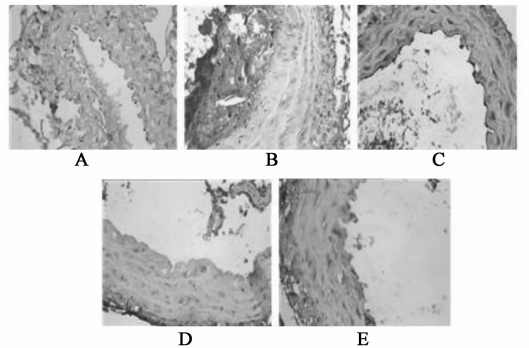


图 5 铁皮石斛对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 IL-6 免疫组化的影响

### 3 讨论

铁皮石斛的主要化学成分为多糖和生物碱<sup>[12]</sup>。吕圭源等<sup>[3]</sup>发现铁皮石斛鲜品可降低慢性酒精性肝损伤模型小鼠血清胆固醇,侯少贞等<sup>[2]</sup>研究表明铁皮石斛具有抗炎功能,而脂质代谢异常与炎症是动脉粥样硬化的高危因素<sup>[13-16]</sup>。本实验表明铁皮石斛能有效改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的脂质代谢,且减弱小鼠体内的炎症反应。

在机体的脂质代谢过程中,血脂(TG、LDL-C)过高会促使脂质大量进入动脉壁,引起动脉壁局部聚集大量巨噬细胞吞噬脂质而形成泡沫细胞,使血管内膜增厚,从而导致 AS。而在脂质代谢紊乱引起的 AS 发生和发展过程中炎症反应亦相伴而生。在参与炎症反应的炎症因子中,TNF- $\alpha$  是一种参与炎症启动且诱导 CRP,IL-6 等其他炎症因子的合成而维持炎症全过程的关键因子<sup>[18]</sup>;IL-6 则是一种参与炎症期细胞因子表达而引起局部炎症<sup>[19]</sup>,同时激活巨噬细胞的分化和浸润而加快 AS 发生<sup>[20]</sup>的多功能的循环介质因子。

通过从调脂和抗炎两方面进行研究,发现铁皮石斛对 AS 模型小鼠脂质代谢有改善作用,包括降低 TG、TCHOL 和 LDL-C,但效果不呈剂量依赖关系(低剂量组效果优于高剂量组);模型组 HDL-C 比其他组高,有可能是炎症导致的失功能性 HDL-C 升高<sup>[21]</sup>。铁皮石斛还可降低血清和主动脉内 TNF- $\alpha$  和 IL-6 蛋白的表达,发挥其抗炎作用。

#### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:266.

[2] 侯少贞,李焕彬,郭建茹,等. 铁皮石斛镇痛与抗炎作用研究[J]. 动物医学进展,2012,23(10):49.

[3] 吕圭源,陈素红,张利丹,等. 铁皮石斛对小鼠慢性酒精性脂肪肝损伤模型血清 2 种转氨酶及胆固醇的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):192.

[4] 苏敏,施红. 石斛复方制剂对衰老家兔血脂和血黏度的影响[J]. 海峡药学,1998,10(1):13.

[5] 李钦,陈爱君,张信岳. 铁皮石斛颗粒增强免疫功能作用研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(1):53.

[6] Dargel R. The lipid infiltration theory of atherosclerosis [J]. Z Med Lab Diagn,1989,30(5):251.

[7] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. N Engl J Med,1999,340(2):115.

[8] Staels B. Cardiovascular biology: a cholesterol tether [J]. Nature,2002,417(6890):699.

[9] Georgiadis A, Papavasiliou E, Lourida E, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of

patients with early rheumatoid arthritis; effect of early treatment-a prospective, controlled study [J]. Arthritis Res Ther,2006,8(3):R82.

[10] McGillicuddy F C, Moya M L, Hinkle C C, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport *in vivo* [J]. Circulation,2009,119(8):1135.

[11] LI Y, Schwabe R F, YAO P M, et al. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6: model of NF- $\kappa$ B- and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis [J]. J Biol Chem,2005,28(23):21763.

[12] 管惠娟,张雪,姚新生,等. 铁皮石斛化学成分的研究 [J]. 中草药,2009,40(12):1873.

[13] Carmine P, Lamberto M, Stefano M, et al. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function [J]. Eur Heart J,2008,29(9):1110.

[14] Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. N Engl J Med,2005,352(16):1685.

[15] 胡永华,李立明. 冠心病危险因素研究进展 [M]. 北京:北京医科大学出版社,2001:13.

[16] Sharrett A R, Ballantyne C M, Coady S A, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. Circulation,2001,104(10):1108.

[17] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. Nat Rev Immunol, 2009,10(1):36.

[18] Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, et al. Hydroxyl radical generation, levels of TNF- $\alpha$ , and progression to heart failure after acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol,2004,43(11):2000.

[19] Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Chronic treatment with IL-18 induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs *in vivo* [J]. Immunity, 1997,6(3):315.

[20] Bermadez E A, Rifai N, Buring J, et al. Interrelationships among circulating IL-6, CRP, and traditional cardiovascular risk factors in women [J]. Arterioscl Throm Vas,2002,22(10):1668.

[21] Undurti A, HUANG Y, Lupica J A, et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle [J]. J Biol Chem, 2008, 284(54):30825.

[责任编辑 全燕]