

# 剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响

游云<sup>1</sup>, 龚曼<sup>1</sup>, 李玉洁<sup>1</sup>, 郭宇飞<sup>1</sup>, 杨洪军<sup>1</sup>, 廖福龙<sup>1</sup>, 张根明<sup>2\*</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 观察流动剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症通路 E 选择素 (E-selectin) 及核因子 NF- $\kappa$ B 的影响。方法: 本研究采用生物力药理学研究方法, 2 × 2 析因设计分组, 利用 BioFlux 1000 控剪应力微流培养系统, 以 2 水平剪应力 (1, 10 dyn·cm<sup>-2</sup>) 联合 2 剂量参莲提取物对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVECs) 进行预处理 10 h, 以免疫荧光法分析流动剪应力与药物对肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 引起的内皮炎症蛋白表达的影响。结果: 剪应力与药物在抑制内皮细胞膜表达 E-selectin 方面, 具有交互作用, 10 dyn·cm<sup>-2</sup> 剪应力可以显著提高药效。作为单因素, 流动剪应力及参莲提取物均可抑制 TNF- $\alpha$  诱导的血管内皮细胞 NF- $\kappa$ B 表达, 二者未见交互作用。结论: 血流剪应力可影响药效, 参莲提取物与正常血流剪应力联合作用可通过 NF- $\kappa$ B 路径抑制 E-selectin 表达。

**[关键词]** 剪应力; 参莲提取物; 人脐静脉血管内皮细胞; 血管内皮细胞; 生物力药理学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0261-05

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0934.021.html>

**[网络出版时间]** 2012-10-12 9:34

## Shear Stress Combined with *Shenlian* Extracts Regulates E-selectin Expression via NF- $\kappa$ B Pathway in Endothelial Cells

YOU Yun<sup>1</sup>, GONG Man<sup>1</sup>, LI Yu-jie<sup>1</sup>, GUO Yu-fei<sup>1</sup>, YANG Hong-jun<sup>1</sup>, LIAO Fu-long<sup>1</sup>, ZHANG Gen-ming<sup>2\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China;

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the joint effect of shear stress and Shenlian (SL) extracts on E-selectin and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) expression in endothelial cells. **Method:** 2 × 2 factorial design was employed to analyze the interactions between shear stress and SL extracts. Bioflux1000 microfluidic device was used to control two levels of shear stress. E-selectin and NF- $\kappa$ B expression stimulated by tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were detected by using immunofluorescence method after pretreatment 10 hours with different level, of shear stress and SL extract. **Result:** There was an interaction associated with each factor in regulating E-selectin expression. Combined treatment of SL extract with 10 dyn·cm<sup>-2</sup> shear stress led to a synergistic decrease in E-selectin expression in endothelial cells. As a single factor, SL extract or shear stress alone could decrease NF- $\kappa$ B expression significantly. **Conclusion:** Shear stress may influence the SL extract's atheroprotective effect through downregulation of E-selectin via NF- $\kappa$ B in endothelial cells.

**[Key words]** shear stress; Shenlian extract; HUVECs, biomechanopharmacology

**[收稿日期]** 20120727(472)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30801530); 中国中医科学院自主课题(ZZ20090109)

**[第一作者]** 游云, 博士, 副研究员, 从事中药药理研究, Tel: 64014411-2948, E-mail: youyunrice@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 张根明 博士, 主任医师, 从事心脑血管疾病的治疗及基础研究, Tel: 010-84013148, E-mail: zhanggenming@163.com

血液在血管内的流动,对血管内皮细胞产生了平行于血流方向的剪应力(即血流对血管内皮的摩擦力),以及垂直于血流方向的应力(包括压力与牵张力),其中血流剪应力与血管相互作用及其生物学效应是当前的研究热点。动脉粥样硬化(AS)的形成是多方面因素综合作用的结果,血管内皮的损伤是其发生的启动环节。作为一把双刃剑,局部血流剪应力低下能促进 AS 的易感性,而适当调整血流剪应力则可防治 AS 的发生与发展。研究发现,促进 AS 发生(炎症、促凝)和预防 AS(抗氧化、抗凝)的基因同时表达在动脉粥样硬化敏感区;血流剪应力对于维持内皮细胞稳态具有积极效应<sup>[1]</sup>。

血管内皮细胞功能障碍是与 AS 的发生、发展密切相关,其中黏附分子(E-selectin, ICAM-1 等)的表达异常是内皮功能障碍的重要表现之一<sup>[9]</sup>。参莲提取物是根据中医临床经验,针对 AS 形成发展过程中的炎症反应网络,采用具有活血化瘀、清热解毒作用的中药丹参及穿心莲提取物的组分配伍制成,由丹参总酚酸、丹参酮和穿心莲内酯按照一定比例制备;实验研究表明参莲提取物可以通过炎症通路防治 AS<sup>[2-3]</sup>。本课题组既往研究表明,不同水平血流剪应力(以定量运动改善整体血流剪应力)与不同剂量的参莲提取物在改善早期 AS 大鼠的血液流变性、血脂水平及抑制血浆炎症因子分泌等方面具有协同作用,明显减轻病变程度,例如 2.56 g·kg<sup>-1</sup>参莲提取物联合游泳 1 h 组在降低红细胞压积,全血黏度以及低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C 等方面优于单因素各组。从整体动物水平证明了提高血流剪应力可能会提高药效<sup>[4]</sup>。

本研究利用 Bioflux1000 控剪应力微流培养装置<sup>[5]</sup>,建立了不同流动条件下肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )诱导的血管内皮细胞炎症模型,观察参莲提取物联合不同水平剪应力对内皮细胞 E 选择素(E-selectin)及核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的影响,从炎症通路研究药物与剪应力的协同作用机制。

## 1 材料

**1.1 受试药物** 丹参总酚酸(由天津天士力公司叶正良研究员馈赠),丹参酮 IIa(上海第一生化药业有限公司,批号 110340),穿心莲内酯(中国药品生物制品检定所,批号 110797-200307)。

**1.2 细胞株及培养试剂** 原代人脐静脉内皮细胞(HUVECs)(ScienCell, CA, 美国,批号 5051)。内皮细胞专用培养基(ScienCell, CA, 美国,批号 7492),

1640 培养基(北京协和细胞资源中心,批号 110504),TNF- $\alpha$ , Peprotech 批号 0906CY25),新生牛血清(Gibco 批号 608759),pH 7.2 磷酸盐缓冲液(PBS,赛默飞世尔生化公司,批号 20130731),胰蛋白酶(Gibco 批号 774768)。

**1.3 试剂** 二甲基亚砜(北京化工厂,批号 20110110),Fibronectin (sigma, 批号 058k7550),兔抗 NF- $\kappa$ B p65 (A) 抗体(Santa Cruz Bio, 批号 c1111),E-selectin 兔抗人抗体(Wuhan Boster,批号 BA0615),兔 IgG SABC-FITC 免疫组化试剂盒(Wuhan Boster,批号 06F10AN)。

**1.4 仪器** Bioflux1000 控剪应力微流细胞培养系统及全自动分析工作站(Fluxion, CA, USA),MCO-15AC 二氧化碳培养箱(三洋),PTS-6A 离心机(北京时代北利)。

## 2 方法

**2.1 分组** 本实验为双因素两水平析因实验(2 × 2 析因设计),剪应力与药物为双因素。每个因素又分 2 个水平,流动剪应力分为 2 个水平(1, 10 dyn·cm<sup>-2</sup>);药物分为不给药(0)及给药 2 个水平,给药剂量根据预实验以及既往实验结果<sup>[3]</sup>设定为:丹参酮 17 mg·L<sup>-1</sup> + 丹酚总酚酸 3 mg·L<sup>-1</sup> + 穿心莲内酯 5 mg·L<sup>-1</sup>。共设 4 个组,各组 n = 6。

**2.2 药物与流动预处理及 TNF- $\alpha$  损伤模型的建立**

采用 BioFlux 1000 控剪应力微流培养系统在流动条件下培养内皮细胞<sup>[1]</sup>。HUVECs 培养于在 Bioflux 48 孔板(Fluxion, CA, USA)。简言之,铺被 Fibronectin (100 mg·L<sup>-1</sup>)于 48 孔微流培养板,50  $\mu$ L 内皮细胞悬液(2 ~ 3 × 10<sup>6</sup>/mL)加至 outlet 孔,施加 2 dyn·cm<sup>-2</sup>剪应力 10 s,使细胞在观察通道分布并生长。再加入 1 mL 内皮细胞培养基至 inlet 孔,利用液体压力差维持培养基流动内皮细胞的生长,37 °C 孵箱过夜。第 2 天,微流观察通道的细胞达到 80% ~ 90% 融合后,将含有 HEPES (10 mmol·L<sup>-1</sup>)的参莲提取物培养基分别加至各孔。分别施加 1, 10 dyn·cm<sup>-2</sup>剪应力,使不同水平剪应力与不同剂量药物预处理细胞 10 h。然后吸弃培养基,加入含 2.5  $\mu$ g·L<sup>-1</sup> TNF- $\alpha$  的培养基在 37 °C 与内皮细胞共培养 1 h。阴性对照组加入含等体积 PBS 的培养基。

**2.3 免疫荧光法检测 E-selectin 和 NF- $\kappa$ B** 在 0.5 dyn·cm<sup>-2</sup>流动条件下,以 PBS 将细胞表面培养基洗掉。加入新鲜配制的 4% 多聚甲醛固定 15 min,蒸馏水冲洗。加入 0.1% triton 室温下孵育 10 min,

增加细胞膜通透性。加入 BSA 室温孵育 1 h 封闭非特异结合位。加入 NF- $\kappa$ B p65 抗体,4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日依次加入生物素化的二抗、FITC 室温孵育 1 h, PBS 冲洗未结合的 FITC,在 Nikon Ti-s 倒置荧光显微镜,通过 QICAM CCD 采图观察药物与剪应力对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响(增益值设为 20,曝光时间 500 ms)。

E-selectin 位于细胞膜,在检测过程中未加入 triton 孵育,其余过程同上。

**2.4 统计方法** 以 Bioflux Montage Intensity Module 对图像进行荧光强度量化分析,数据输入 GraphPad Prism 5.0 统计软件,采用双因素析因设计计量资料的方差分析进行统计学处理。 $P < 0.05$  设为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 剪应力联合参莲提取物对血管内皮 E-selectin 表达的影响** 与阴性对照(图 1A)相比,2.5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  TNF- $\alpha$  可以明显增强 HUVECs 黏附蛋白 E-selectin 表达(图 1B~1E)。不同处理组血管内皮 E-selectin 平均荧光强度分析见表 1。免疫荧光强度双因素方差分析结果见表 2。表明,对于内皮细胞表达 E-selectin,参莲提取物与剪应力具有明显交互(interaction)作用( $P < 0.001$ )。在 1  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动

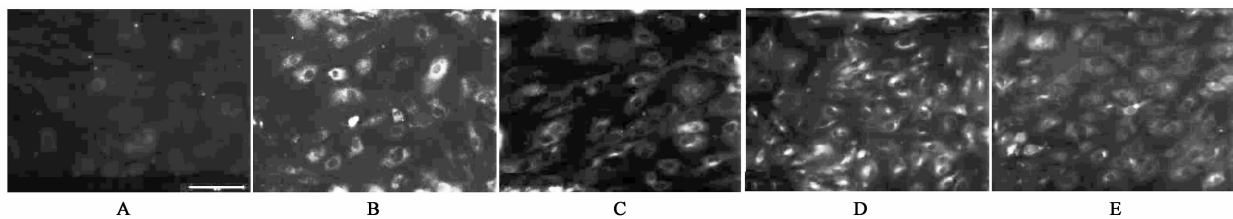
条件下,参莲提取物对 HUVECs 表达 E-selectin 未见明显效应( $P = 0.493$ );而在 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件下,参莲提取物与不给药组比较,可以明显抑制 E-selectin 表达,其平均荧光强度分别为  $59.39 \pm 4.59$  vs  $73.37 \pm 4.18$ 。

**3.2 剪应力联合中药参莲对血管内皮 NF- $\kappa$ B 表达的影响** 与阴性对照(图 2A)相比,2.5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  TNF- $\alpha$  可以明显诱导 HUVECs 核因子 NF- $\kappa$ B 表达(图 2B~2E)。不同处理组血管内皮 NF- $\kappa$ B 平均荧光强度见表 1。双因素方差分析结果(表 3)表明,对于内皮细胞核因子 NF- $\kappa$ B 的表达,参莲提取物与剪应力未见明显交互作用( $P = 0.299$ );但是作为单因素,参莲提取物与剪应力均可明显抑制血管内皮细胞 NF- $\kappa$ B 的表达。作为单因素,高剪应力可以明显抑制 NF- $\kappa$ B 的表达( $P = 0.035$ );参莲提取物也可以明显抑制 NF- $\kappa$ B 的表达( $P = 0.021$ )。在 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  剪应力条件下,药物抑制 NF- $\kappa$ B 表达的效果最优(平均荧光强度为  $29.91 \pm 4.12$ )。

### 4 讨论

本研究主要采用生物力药理学方法<sup>[6]</sup>,研究中参莲联合血流剪应力对血管内皮细胞 E-selectin 和 NF- $\kappa$ B 炎症通路的影响。

在炎症反应部位,活化的巨噬细胞、单核细胞、



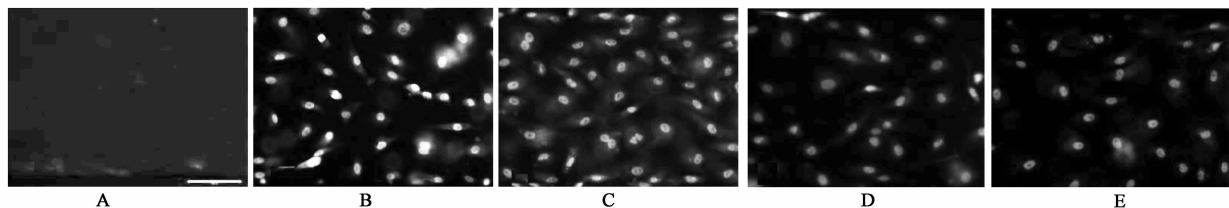
A. HUVECs 未经 TNF- $\alpha$  处理,E-selectin 几乎不表达;

B~D. TNF- $\alpha$  刺激 HUVECs 高表达 E-selectin;其中 B 为 1  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件,未加药组;C 为 1  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件联合参莲处理组;

D 为 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件,未加药组;E. 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件联合参莲处理组

血管内皮细胞 E-selectin 荧光蛋白的表达。标尺为 100  $\mu\text{m}$

图 1 剪应力联合参莲提取物对血管内皮 E-selectin 表达的影响



A. HUVECs 未经 TNF- $\alpha$  处理,NF- $\kappa$ B 几乎不表达; B~D. TNF- $\alpha$  刺激 HUVECs 高表达 NF- $\kappa$ B;

其中 B 为 1  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件,未加药组;C 为 1  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件联合参莲处理组;D 为 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件,

未加药组;E 为 10  $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$  流动条件联合参莲处理组血管内皮细胞 NF- $\kappa$ B 荧光蛋白的表达。标尺为 100  $\mu\text{m}$

图 2 血流剪应力联合参莲提取物对 HUVECs 细胞的 NF- $\kappa$ B 表达的影响

表 1 参莲提取物与剪应力对血管内皮细胞表达 E-selectin 和 NF- $\kappa$ B 的荧光强度 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参莲提取物 /g·kg <sup>-1</sup>	剪应力 /dyn·cm <sup>-2</sup>	E-selectin	NF- $\kappa$ B
0	1	62.27 ± 7.30	50.18 ± 13.90
0	10	73.37 ± 4.18	34.98 ± 4.24
1	1	67.75 ± 1.92	36.04 ± 14.34
1	10	59.39 ± 4.59	29.91 ± 4.12

表 2 参莲提取物与剪应力对血管内皮细胞表达 E-selectin 双因素方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
参莲提取物主效应	568.0	1	568.0	0.486	0.493
剪应力主效应	108.4	1	108.4	4.678	0.043
参莲提取物 × 剪应力交互作用	11.26	1	11.26	24.52	<0.001
残差	463.4	20	23.17		
合计	1 151	23			

表 3 参莲提取物与剪应力对血管内皮细胞表达 NF- $\kappa$ B 的双因素方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
参莲提取物主效应	123.4	1	123.4	6.296	0.021
剪应力主效应	553.7	1	553.7	5.103	0.035
参莲提取物 × 剪应力交互作用	683.2	1	683.2	1.137	0.299
残差	2 170	20	108.5		
合计	3 530	23			

纤维母细胞等可释放炎症细胞因子,血管内皮细胞受到炎症细胞因子的刺激后其表面表达大量的黏附蛋白。黏附蛋白(E-selectin, ICAM-1 等)能够介导白细胞在内皮细胞表面的滚动和黏附,辅助白细胞游走于血管内皮下层进入炎症部位,在炎症疾病中具有重要作用<sup>[10]</sup>。有文献报道,人 AS 斑块 E-selectin 高表达,并且在粥样硬化斑块区的酯质核心及破裂斑块的“肩区”均有大量炎症细胞的浸润,提示 E-selectin 在 AS 疾病中具有重要作用<sup>[7]</sup>。流体低剪应力作用于脐静脉内皮细胞可导致黏附分子 E-selectin 表达上调,这在 AS 发生中起重要作用<sup>[8]</sup>。本研究发现剪应力与药物在抑制内皮细胞膜表达 E-selectin 方面具有交互作用 ( $F = 24.52, P < 0.001$ ), 10 dyn·cm<sup>-2</sup>剪应力条件下,药物表现出明显效应。

NF- $\kappa$ B 是一种具有多向性调节作用的蛋白分

子,存在于胞浆中,一旦活化则可转位进细胞核中与目标基因启动区域中特定序列结合而调控基因转录。在血管内皮细胞中 NF- $\kappa$ B 参与白细胞黏附分子(E-selectin, VCAM-1 和 ICAM-1 等)、细胞因子(IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等)基因的转录调控<sup>[11]</sup>。实验表明 TNF- $\alpha$  可以通过活化 NF- $\kappa$ B 促进内皮细胞 E-selectin 的表达<sup>[12]</sup>。本研究发现中药参莲与剪应力可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化而抑制黏附蛋白 E-selectin 的表达,从而发挥预防 AS 的效应。本实验中 1 dyn·cm<sup>-2</sup>属于偏低的流动剪应力,10 dyn·cm<sup>-2</sup>则属于正常水平的血流剪应力。实验结果说明正常水平的流动剪应力有利于中药参莲药效的发挥。由于缺乏运动者的血流剪应力水平可能低于正常,而适度运动使血流剪应力水平有所提高。所以,适度运动对于药效的影响值得重视<sup>[13]</sup>,并需要进一步研究。

综上所述,本文从生物力药理学途径证明了正常水平的血流剪应力可以提高参莲提取物抑制炎症蛋白表达的效应,血流剪应力与药物具有交互作用。参莲提取物联合正常水平血流剪应力可能有利于防治动脉粥样硬化的发生与发展。

### [参考文献]

[1] 游云 廖福龙. 动脉粥样硬化防治中的生物力药理学研究[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(6): 453.

[2] Li Yujie, Chen Ying, You Yun et al., Effects of Shenlian Extracts on Atherosclerosis by Inhibition of the Inflammatory Response[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(4): 344.

[3] 李玉洁. 基于炎症反应的参莲提取物防治 AS 作用机制研究[D]. 中国中医科学院博士后研究报告, 2010: 47.

[4] Yun You, Weihong Liu, Yujie Li, et al. Joint preventive effects of swimming and Shenlian extract on rat atherosclerosis [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011, 47(3): 187.

[5] 张毅, 林岭, 廖福龙, 等. 数控剪应力微流装置评价血管通注射液对胶原诱导血小板黏附与聚集的影响[J]. 中国药物警戒, 2011, 7(12): 715.

[6] Liao FL, Li M, Han D, et al. Biomechanopharmacology: a new borderline discipline[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27: 287.

[7] Rahman A, Kefer J, Bando M, et al. E-selectin expression in human endothelial cells by TNF- $\alpha$ -induced oxidant generation and NF- $\kappa$ B activation [J]. Am J Physiol, 1998, 275: L533.

## 原生痛的镇痛抗炎作用研究

董珍珍<sup>1</sup>, 高原<sup>1</sup>, 蔡润兰<sup>1</sup>, 宗传杰<sup>1</sup>, 刘洪美<sup>1</sup>, 解素花<sup>2\*</sup>

(1. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 药用植物研究所, 北京 100193;  
2. 北京同仁堂技术开发有限公司, 北京 100075)

**[摘要]** 目的: 研究原生痛的急性毒性和镇痛抗炎作用。方法: 以 Bliss 法计算原生痛单次 ig 小鼠的 LD<sub>50</sub>; 以小鼠扭体法、热板法及大鼠压痛法测定其镇痛作用; 以角叉菜胶致大鼠足肿胀模型、小鼠腹腔毛细血管通透性模型及佐剂致大鼠关节炎模型观察原生痛抗炎作用。结果: 原生痛 LD<sub>50</sub> 为 30.10 g·kg<sup>-1</sup>; 95% 的可信限为 25.85 ~ 34.66 g·kg<sup>-1</sup>。小鼠 0.184, 0.369 g·kg<sup>-1</sup> 和大鼠 0.184 g·kg<sup>-1</sup> 以上剂量, 对化学刺激性、热刺激性或机械刺激性疼痛均有明显的镇痛作用。对非特异急性炎症模型或佐剂性关节炎模型也有显著的抗炎作用。结论: 原生痛一次性给药镇痛作用突出, 且有较宽的安全窗, 适用于风湿性关节炎等病症疼痛明显者缓急之用。

**[关键词]** 原生痛; 镇痛; 抗炎

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0265-05

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0933.017.html>

**[网络出版时间]** 2012-10-12 9:33

## The Analgesic and Anti-inflammatory Actions of Yuanshengtong Formula

DONG Zhen-zhen<sup>1</sup>, GAO Yuan<sup>1</sup>, CAI Run-lan<sup>1</sup>, ZONG Chuan-jie<sup>1</sup>, LIU Hong-mei<sup>1</sup>, XIE Su-hua<sup>2\*</sup>

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences  
and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;  
2. Beijing Tongrentang Technologies Co., Ltd., Beijing 100075, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the analgesic and anti-inflammatory actions of Yuanshengtong formula (YSTF), as well as the acute toxicity of YSTF. **Method:** The median lethal dose (LD<sub>50</sub>) of YSTF to mice was calculated with Bliss method. Writhing method and hot plate method in mice and tenderness test in rats were used

**[收稿日期]** 20120709(438)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项“十二五”课题(2012ZX09301-002-001); 国家自然科学基金(81173645)

**[第一作者]** 董珍珍, 硕士生, 从事中药药理研究, Tel: 010-57833511, E-mail: dongzhenzhen33@126.com

**[通讯作者]** \* 解素花, 高级工程师, 从事中药新药及保健品研制开发工作, Tel: 010-87632654, E-mail: xiesuhua@tongrentang.com

[8] Huang R B, Eniola-Adefeso O. Shear stress modulation of IL-1 $\beta$ -induced E-selectin expression in human endothelial cells [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31874.  
[9] 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.  
[10] 阎艳丽, 吉梅, 宋晓宇, 等. 当归芍药散对血脂异常大鼠抗氧化能力及动脉壁血管细胞黏附分子-1 基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 25.

[11] 马悦颖, 刘建勋, 李澎, 等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤人脐静脉内皮细胞 NF- $\kappa$ B 和 ICAM-1 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 140.  
[12] Makó V, Czúcz J, Weiszó Z, et al. Proinflammatory activation pattern of human umbilical vein endothelial cells induced by IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and LPS [J]. Cytometry A, 2010, 77(10): 962.  
[13] 游云, 张毅, 廖福龙. 血流剪应力、生物力药理学与疾病防治 [J]. 微循环学杂志, 2010, 20(3): 53.

[责任编辑 何伟]