

· 综述 ·

中药对血管平滑肌细胞的影响

张海燕^{1,2}, 邬伟魁¹, 贺娅¹, 宋伟¹, 李芳¹, 郑琴¹, 杨明^{1,3*}

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003; 3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 整理和分析中药对血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的影响。血管疾病对患者的危害较大, VSMC 的表型转化、过度增殖和迁移是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、血管成形术后再狭窄和高血压等血管疾病形成的主要环节,故研究中药对 VSMC 的调节作用对血管疾病的防治意义重大。对中药促使 VSMC 表型转化、抑制细胞异常增殖和迁移及其分子机制、基础动物实验等方面的研究文献报道进行总结,并对血管平滑肌细胞与内皮细胞、内皮祖细胞及巨噬细胞之间的关系进行分析。结果表明,中药在 AS 等血管疾病的防治中具有良好的效果,但由于其成分复杂,作用机制难以明确、质量难以控制及毒副作用限制了其在临床中的应用,故结合中药血清药理学等方法,加强中药活性单体化合物对 VSMC 调节作用的深入研究或将给血管疾病的防治带来新的希望。

[关键词] 血管疾病; 血管平滑肌细胞; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0273-06

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110906.1109.010 **[网络出版时间]** 2011-09-06 11:09

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110906.1109.010.html>

Effect of Traditional Chinese Medicine on Vascular Smooth Muscle Cells

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, HE Ya¹, SONG Wei¹, LI Fang¹, ZHENG Qin¹, YANG Ming^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine(TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China; 3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Literatures about the effect of traditional Chinese medicine on vascular smooth muscle cells (VSMC) have been analyzed. Atherosclerosis (AS) has big damage on humans. Phenotypic, excessive proliferation and migration of vascular smooth muscle cells are the key to pathogenic mechanism of diseases, so studying the effect of traditional Chinese medicine on VSMC is significant on prevention of atherosclerosis. This paper mainly reviews promoting phenotypic of traditional Chinese medicine on vsmc, inhibiting excessive proliferation and migration and its mechanism, basic animal experiment, also discusses the relationship of VSMC with endothelial cells and endothelial progenitor cells and macrophage. Research has showed that traditional Chinese medicine has good effect on vascular diseases, because of its complicated composition, difficult to definite its mechanism and to control its quality, and its side effect which limit its application in clinic. Therefore, combing with serum

[收稿日期] 20110324(018)

[基金项目] 中医药行业科研专项项目(200708006);“十一五”重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393,2009ZX09310-005)

[第一作者] 张海燕, 讲师, 在读博士, 从事中药制剂、心血管材料研究, Tel:0791-7118108, E-mail: haiyansl@163.com

[通讯作者] * 杨明, 教授, 博士, 从事中药新制剂、新技术、新工艺研究, Tel:0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

pharmacology and strengthening studying on active monomer compounds of traditional Chinese medicine may bring new hopes for AS.

[Key words] vascular disease; vascular smooth muscle cell; atherosclerosis

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的增殖、迁移和表型转化在心血管疾病的发生发展中起重要作用,是形成高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、经皮冠状动脉介入术后血管再狭窄等心血管疾病的共同病理基础之一^[1]。刺激因子能引起大动脉血管中层平滑肌细胞的变性与增殖,动脉壁平滑肌细胞的增生是粥样硬化斑块形成过程中的一个关键因素。动脉中膜平滑肌细胞增殖及其向内膜的迁移以及表型的转变、肌源性泡沫细胞的形成,是AS病变的重要病理学特征之一,在AS发生发展中起着十分重要的作用。中药对VSMC的调节作用在AS等血管疾病的防治研究中具有重大意义。

1 促使细胞表型转化

VSMC的增殖和迁移是高血压、肺动脉高压等血管疾病发生发展的共同病理特征,而VSMC表型转化在VSMC增殖和迁移过程中发挥了重要作用,因此研究VSMC表型转化对该类疾病的防治具有重要意义。车贤达等^[2]用流式细胞术测定血管平滑肌细胞系的收缩型特异性分子标志物 α -平滑肌肌动蛋白和平滑肌肌球蛋白重链表达的变化,发现麝香保心丸能促使VSMC的表型从合成型向收缩型转化。周媛媛等^[3]报道,大黄酸能抑制IL-6诱导的VSMC表型转化,这可能与调节MMP3/TIMP1及PCNA的表达有关。另有研究发现,益气活血汤^[4]影响平滑肌细胞表型转变可能与PDGF表达有关。

2 抑制细胞异常增殖

VSMC增殖是AS斑块形成和发展的关键病理环节和重要特征之一^[5]。抑制细胞增殖对以VSMC异常增殖为靶标的AS等心脑血管疾病的预防和治疗具有积极作用。据报道,雷公藤甲素^[6]、姜黄素酯化物^[7]、藜本内酯^[8]、木贼提取物^[9]、三七总皂苷^[10]、疏肝活血汤^[11]、糖通方^[12]、通冠胶囊^[13]能有效抑制VSMC异常增殖,中药对以下因子诱导的VSMC异常增殖具有有效的调节作用。

2.1 人碱性成纤维生长因子和人表皮生长因子 裴波等^[14]使用人碱性成纤维生长因子和人表皮生长因子诱导VSMC增殖,实验证实泽兰具有抑制人冠状动脉平滑肌细胞增殖的作用。

2.2 血小板源性生长因子 最近报道,补阳还五汤及其有效组分^[15]可抑制血小板源性生长因子(PDGF)诱导的VSMC异常增殖,其作用机制可能与细胞外信号调节激酶转导通路有关^[16]。三七总皂苷^[15]也有以上类似作用。川芎嗪可通过抑制黏附信号传递及黏附分子的表达呈剂量依赖性地抑制PDGF诱导的大鼠VSMC异常增殖^[17]。小檗碱^[18]亦可抑制VSMC异常增殖。另有研究发现,人参总皂苷对血小板源

性生长因子BB型(PDGF-BB)所致VSMC增殖有一定影响^[19]。

大黄蛭虫丸(DHZCW)方出自张仲景所著《金匮要略》,由熟大黄等12味药材组成,具有抗AS作用,其作用机制之一与抑制VSMC增殖、并诱导其凋亡有关^[20]。DHZCW抑制VSMC增殖与抑制PDGF表达、诱导其凋亡有关^[21]。为探讨各功效组分对VSMC增殖与凋亡的影响,张莹等^[22]按照DHZCW的功效组成进行拆方研究,结果表明,DHZCW拆方通过多组分、多靶点、多途径的整合调节纠正VSMC的异常增殖、诱导VSMC的凋亡,进而调节VSMC增殖和凋亡之间的平衡,发挥防治AS的作用;具有活血化瘀功效的拆方1号可能是平衡增殖与凋亡速率、控制VSMC数量,行使防治AS血瘀症的有效组分。该研究进一步阐明了DHZCW抗AS作用机制与功效组成的关系,为深入研究其有效成分及作用机制奠定基础。

2.3 血清 赵文红等^[23]报道,阿魏酸通过可逆性的延迟细胞对数生长期,影响细胞生长,有效抑制血清诱导的VSMC增殖。

2.4 内皮素 三七花提取物(三七花总皂苷)可干预内皮素(endothelin, ET)诱导的VSMC增殖,并呈一定的剂量依赖性和时效依赖性^[24],表明三七花总皂苷能有效促进异常增殖VSMC的凋亡。

2.5 半胱氨酸 据报道,淫羊藿苷可抑制半胱氨酸诱导的兔VSMC增殖,并促进其凋亡^[25],这为淫羊藿苷降血脂、预防动脉粥样硬化的作用机制及其药效提供了实验依据。

2.6 血管紧张素 II (Ang II) 天麻钩藤饮可能通过升高一氧化氮(NO)^[26]和NOS水平抑制血管紧张素II诱导的VSMC增殖^[27],异钩藤碱^[28]可能是其物质基础之一。大豆异黄酮可呈剂量依赖性的抑制Ang II诱导的VSMC增殖,该作用可能通过上调iNOS基因表达、升高NO水平实现的^[29]。舒脉胶囊及其拆方药物血清对Ang II诱导的VSMC增生具有明显的抑制作用,并能促进NO和丙二醛(MDA)的分泌,限制超氧化物歧化酶(SOD)的表达^[30]。冠通方及其拆方含药血清可抑制Ang II诱导的大鼠VSMC异常增殖^[31]。一定浓度的蜂胶水提液可能通过限制细胞由G₁期向S期转变及增殖细胞核抗原的表达来抑制血管紧张素II诱导的血管平滑肌细胞的增殖^[32]。镇肝息风汤含药血清^[33]可通过调节VSMC增殖和凋亡之间的失衡,从而抑制Ang II诱导的细胞增殖。

2.7 氧化低密度脂蛋白 补肾益气方及其拆方^[34]可抑制氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的VSMC异常增殖。怀牛膝总皂苷能显著抑制oxLDL诱导的VSMC增殖,作用呈浓

度依赖性^[35],提示其具有抑制血管内膜增厚和斑块形成的作用。葛根素^[36]对 α LDL诱导增殖的VSMC具有抑制作用,可能与下调cyclin E、上调p27蛋白、抑制血管平滑肌细胞核抗原(PCNA)的表达有关^[37]。丹参多酚酸盐^[38]可通过抑制 α LDL刺激的细胞因子(IL-18, IL-1及ICAM-1)分泌对VSMC免疫学功能发挥调控效用。鸢尾苷元^[39]通过抑制 α LDL诱导的VSMC单核细胞趋化蛋白-1和细胞间黏附因子-1的过度表达发挥抗细胞增殖作用。番茄红素^[40]抑制牛胸主动脉VSMC的增殖作用,可能与其强抗氧化性能够抑制细胞中的脂质过氧化和 α LDL的形成有关。川芎嗪^[41]呈剂量依赖性抑制 α LDL诱导的VSMC增殖。

3 抑制细胞迁移

低浓度血府逐瘀汤含药血清^[42-43]有促进VSMC迁移的作用,高浓度血府逐瘀汤含药血清有抑制VSMC迁移的作用,其作用可能与上清液的NO水平有关。丹参可抑制VSMC迁移^[44],丹参酮II_A^[45]、丹参及其提取物丹酚酸B^[46]均可抑制VSMC迁移,其中以160 mg·L⁻¹丹酚酸B抑制作用最强;高剂量丹酚酸B组抑制平滑肌迁移的作用强于丹参组和丹酚酸B低剂量组,提示合适剂量的丹酚酸B可以更好地抑制VSMC的迁移。一定浓度的欧亚旋覆花总黄酮(TFB)呈剂量依赖性明显抑制VSMC迁移^[47]。另外,钩藤^[48]、桃红四物汤含药血清^[49]亦有抑制VSMC迁移的作用。

4 分子机制研究

研究中中药对血管平滑肌细胞增殖、迁移抑制作用的报道日渐增多。据报道,荷叶提取物^[50]通过抑制VSMC增殖和迁移延缓AS进程。近年来,不少研究对其分子机制进行了探讨,并取得一定的成效,为中药在心血管疾病防治中的应用提供了科学依据。

4.1 抑制细胞增殖机制 姜黄素能够抑制肺微血管平滑肌细胞的增殖,使细胞周期停滞在G₀/G₁期。这可能是通过下调p300活性和上调p53相关信号通路实现的^[51]。人参皂苷^[52]通过阻止VSMC由G₀/G₁期进入S期而抑制PDGF-BB所致的增殖,其作用机制可能与其提高eNOS mRNA表达、降低c-fos和CyclinD1 mRNA高表达有关。小豆蔻明^[53]对磷脂酸诱导的增殖具有抑制作用,可降低哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mTOR) mRNA的表达,同时减少Raptor, Rictor mRNA的含量,其机制与mTOR通路密切相关。固本化痰通脉方^[54]呈浓度依赖方式阻滞细胞周期的进行,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖,其机制可能是通过调控血管平滑肌细胞细胞周期素D₁的活性发挥的。大豆苷元^[55]可能通过上调转化生长因子 β 诱导蛋白36(TSC236)基因的表达,发挥抑制VSMC增殖的作用。丹皮酚^[56]可能通过抑制PCNA的表达明显抑制血管平滑肌细胞增殖,从而调控动脉粥样硬化病变过程。豆豉^[57]可能通过调节突变型p53和Fas蛋白的表达来平衡早期动脉粥样硬化血管平滑肌细胞凋亡与增殖。不同浓度的含姜黄素薄膜均能明显抑制平滑肌细胞增殖,且当薄膜中姜黄素浓度为8wt%时,抑制效果最显著^[58]。

原花青素作用后人冠状动脉平滑肌细胞Caspase-9、Caspase-3活性明显升高,原花青素可能通过线粒体信号通路抑制VSMC的生长并诱导其凋亡,且其作用呈剂量依赖性^[59]。粟米草皂苷对大鼠VSMC细胞增殖有显著的抑制作用,其机制可能与下调线粒体转录因子A(mtTFA)mRNA表达有关^[60]。熊果酸可以抑制大鼠VSMC增殖,此作用可能与其抑制p38 MAPK信号传导通路激活,从而下调c-fos蛋白表达有关^[61]。葡萄糖调节蛋白基因78(GRP78)基因参与AS病变成形,GRP78在AS细胞质中表达上调可能是淫羊藿苷诱导VSMC凋亡作用靶点之一^[62]。

4.2 抑制细胞迁移机制 三七总皂苷^[63]可抑制VSMC的迁移,该作用与抑制迁移相关基因基质金属蛋白酶2,9(matrix metalloproteinases 2 and 9, MMP-2, MMP-9)及骨桥蛋白(osteopontin, OPN)基因的表达有关。葛根素为异黄酮类化合物,现代药理研究表明葛根素在心血管中具有多种功能。葛根素抑制VSMC迁移^[64],但其原因复杂,不仅仅与MMP-2, MMP-9有关。这将成为今后研究的焦点。

5 基础动物实验研究

三七绞股蓝药对及其总皂苷配伍使兔AS模型血脂降低,主动脉膜厚度减小,具有抗血管重构的作用^[65]。三七总皂苷呈剂量依赖性抑制糖尿病大鼠VSMC增殖,并能抑制NF- κ B的核转移^[66],提示三七总皂苷可能有抑制糖尿病大血管病变作用,而此作用可能与抑制NF- κ B激活有关。白藜芦醇^[67]的相关研究也得到了类似的结果。

淫羊藿苷使大鼠颈动脉损伤部位血管内膜、中膜面积明显减小;大鼠颈动脉球囊损伤术后狭窄模型新生内膜区细胞凋亡率显著增高^[68]。淫羊藿苷可能通过促进VSMC的凋亡而减轻球囊损伤后新生内膜的增生。黄芩苷^[69]可预防球囊损伤诱导的血管新生内膜肥厚,明显降低内膜/中膜面积比值;明显减少PCNA、细胞间黏附分子和血管黏附分子蛋白的表达。黄芩苷可通过抑制VSMC增殖而阻止球囊损伤诱导的大鼠血管内膜增生。

6 问题与展望

值得注意的是,中药对VSMC的影响不是孤立的,VSMC的数量和功能与内皮细胞(EC)和内皮祖细胞(EPC)关系密切。多数报道在探索中药对心血管疾病的治疗作用机制研究中,都只是孤立地研究一种细胞,今后有必要加强2种细胞或多细胞共培养模式的探索,以更好地探索中药多成分、多途径、多靶点的特点和血管细胞多功能、相互作用的特性,以期得到更接近真实的结果。

6.1 血管平滑肌细胞与内皮细胞 血管内皮细胞和平滑肌细胞是血管壁中2种主要的细胞,两者在结构和功能上有着密切的关系,AS的发生源于循环因子和血管壁细胞间的相互作用,EC损伤等所导致的分泌功能失调和VSMC的异常增殖而引起的血管腔狭窄和痉挛是AS等多种血管疾病发生发展的共同病理基础^[70]。进一步深入探讨其机制在心血管疾病的治疗方面具有重要的研究价值。

川芎具有抗内皮细胞损伤和抑制平滑肌细胞增殖的作用^[71-72]。川芎嗪可抑制平滑肌细胞增殖,同时不影响血管内皮化^[73],此特点很适合用于血管药物洗脱支架载药。据报道^[74],川芎嗪洗脱支架可抑制新生内膜超常增生,降低支架内在狭窄,或将给冠脉支架带来新的突破。

6.2 血管平滑肌细胞与内皮祖细胞 有学者^[75]认为 EPC 这种多功能祖细胞可能抑制 VSMC 的病理性增殖,从而达到治疗血管性疾病的目的,然而 EPC 如何参与调控 VSMCs 增殖尚不清楚。如能发现 EPC 参与调控 VSMC 增殖的具体机制,不仅丰富了血管性疾病的治疗方法,还能揭示 EPC 移植治疗高血压等血管性疾病的新的分子机制,具有重要的临床意义。

6.3 血管平滑肌细胞与巨噬细胞 巨噬细胞是机体重要的免疫细胞,具有抗炎、抗肿瘤、抗感染和免疫调节等多重作用。据报道,巨噬细胞与动脉粥样硬化等疾病存在一定的关联,通过各种策略对巨噬细胞进行有效的调节,对维持 VSMC 和机体正常的功能有重要意义。

7 结语

中药在 AS 等血管疾病的防治中具有良好的效果,但由于其成分复杂,作用机制难以明确、质量难以控制及毒副作用,限制了其在临床中的广泛应用,中药活性单体化合物对 VSMC 调节作用的深入研究将弥补这些不足。目前,我国已经从传统中药中获得了多种具有 VSMC 调节作用的单体化合物,但对其作用及机制的研究还有待深入。加强活性单体化合物在 AS 等血管疾病动物模型上的研究,进一步明确其作用机制和安全性,有望开发成为具有中国自主知识产权的新药。值得注意的是,中药复方制剂的化学成分比较复杂,可运用中药血清药理学的方法,进一步制备含药血清进行细胞培养,观察中药对血管细胞的影响,这对治疗心血管疾病的中药复方新药开发意义重大。

[参考文献]

[1] Zargham R. Preventing restenosis after angioplasty: a multistage approach [J]. Clin Sci, 2008,114(4):257.
[2] 车贤达, Liang S X, Jiang X M, 等. 麝香保心丸对血管平滑肌细胞表型转化的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010,26(11): 2149.
[3] 周媛媛,沈捷,马向华,等. 大黄酸对 IL-6 诱导的血管平滑肌细胞增殖及 PCNA, MMP-3/TIMP-1 mRNA 的影响 [J]. 江苏医药, 2010,36(20):2438.
[4] 林萍,杨关林,周鑫,等. 益气活血汤抑制实验兔 PDGF 表达和血管平滑肌细胞表型转变的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009,11(7):200.
[5] Qin C C, Liu Z H. In atherogenesis, the apoptosis of endothelial cell itself could directly induce overproliferation of smooth muscle cells [J]. Med Hypotheses, 2007,68(2):275.

[6] Tao R, Lu L, Zhang R Y, et al. Triptolide inhibits rat vascular smooth muscle cell proliferation and cellcycle progression via attenuation of ERK1/2 and Rb phosphorylation [J]. Exp Mol Pathol, 2011, 90(2):137.
[7] 黄燕芬,洪行球,袁小凤. 姜黄素酯化物抗平滑肌细胞增殖和调血脂作用研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008,32(4):440.
[8] Lu Q, Qiu T Q, Yang H. Ligustilide inhibits vascular smooth muscle cells proliferation [J]. Eur J Phar, 2006, 542(1/3):136.
[9] 甄艳军,侯建明,姜秀娟,等. 木贼提取物对大鼠动脉粥样硬化早期血管平滑肌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2006,26(12):1665.
[10] 王建玲,吴露,张伟,等. 三七总皂苷对大鼠主动脉球囊损伤后血管内膜增生及 PCNA 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009,34(6):735.
[11] 赏楠,杨关林,孙秀业. 疏肝活血汤抑制动脉粥样硬化家兔 IGF-1 和 TG 表达的报告 [J]. 医学综述, 2008,14(3):474.
[12] 范冠杰,罗广波,唐咸玉,等. 糖通方对体外培养糖尿病大鼠髂动脉血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009,29(4):340.
[13] 林晓忠,程康林,邹旭,等. 冠冠胶囊对动脉内膜损伤后胶原表达及血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 新中医, 2007,39(11):101.
[14] 聂波,李佳彦,王硕仁,等. 泽兰对人冠状动脉平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010,8(9):1078.
[15] 李花,陈刚,邓常清. 补阳还五汤及其有效组分和三七总皂苷含药血浆抗血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖的作用 [J]. 中西医结合学报, 2009,7(11):1078.
[16] Chen G, Wu L, Deng C Q. The effects of Buyang Huanwu decoction and its effective components on proliferation-related factors and ERK1/2 signal transduction pathway in cultured vascular smooth muscle cells [J]. J Ethnopharmacol, 2011,135(1):7.
[17] 狄柯坪,张玲. 川芎嗪抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010,30(17):2449.
[18] Liang K W, Yin S C, Ting C T, et al. Berberine inhibits platelet-derived growth factor-induced growth and migration partly through an AMPK-dependent pathway in vascular smooth muscle cells [J]. Eur J Phar, 2008,590(1/3):343.
[19] 黄警,黄燮南,张纾,等. 人参总皂苷对 PDGF-BB 所致血管平滑肌细胞增殖周期的影响 [J]. 中国药理学通

- 报,2010,26(6):787.
- [20] 李静莉,刘俊田,苟伟,等. 大黄蛭虫丸抗家兔动脉粥样硬化机理研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(5):32.
- [21] Zhang Y H, Liu J T, Wen B Y, et al. Mechanisms of inhibiting proliferation of vascular smooth muscle cells by serum of rats treated with Dahuang Zhechong pill[J]. *J Ethnopharmacol*,2009,14(1):125.
- [22] 张莹,韩纯洁,刘俊田. 大黄蛭虫丸对球囊损伤内皮诱导的家兔动脉粥样硬化的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(5):4.
- [23] 赵文红,李静,胡蒋宁,等. 阿魏酸对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用研究[J]. 营养学报,2010,32(6):579.
- [24] 苑素云,周端,王佑华,等. 三七花提取物对 ET-1 诱导的人主动脉血管平滑肌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 河南中医,2010,30(12):1172.
- [25] 马一君,魏晏,朱静媛,等. 淫羊藿苷对半胱氨酸刺激的血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1474.
- [26] Wang S, Chen Y, He D, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by serum from rats treated orally with Gastrodia and Uncaria decoction, a traditional Chinese formulation[J]. *J Ethnopharmacol*,2007,114(3):458.
- [27] 杨蕾. 天麻钩藤饮对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞 A7r5 增殖的影响[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(4):379.
- [28] Zhang F, Sun A S, Yu L M, et al. Effects of isorhynchophylline on angiotensin II-induced proliferation in rat vascular smooth muscle cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(12):1673.
- [29] 许银燕,张芬芬,王俐. 大豆异黄酮对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 南京医科大学学报,2010,30(12):1713.
- [30] 董建勋,余胜,路广林,等. 舒脉胶囊对血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增生及 NO, SOD, MDA 的影响[J]. 中华中医药杂志,2010,25(5):752.
- [31] 李丹,何宜荣,刘濮华,等. 冠通方及其拆方含药血清对 Ang II 诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(9):59.
- [32] 桑慧,王家富,商战平,等. 蜂胶水提液影响血管紧张素 II 促血管平滑肌细胞增殖的作用[J]. 中国临床康复,2006,10(35):57.
- [33] 吴艳霞,孟云辉,涂晋文,等. 镇肝息风汤含药血清对人脐动脉平滑肌细胞增殖和凋亡作用的实验研究[J]. 中国中医急症,2006,15(9):1009.
- [34] 徐品初,林水森,金国琴,等. 补肾益气方及其拆方对 ox-LDL 所致“AS”症血管平滑肌细胞病理模型的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(2):62.
- [35] 邹小明,周大兴,丁志山,等. 怀牛膝总皂苷对 ox-LDL 诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖与迁移的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(3):416.
- [36] 沈晓君,魏群,陈芳,等. 葛根素对血管平滑肌细胞周期相关蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(1):69.
- [37] 宁尚秋,王绿娅,王伟,等. 葛根素对血管平滑肌细胞增殖及增殖细胞核抗原和凋亡抑制蛋白表达的影响[J]. 心肺血管病杂志,2010,29(1):56.
- [38] 吴兴利,高玉玲,李金珉,等. 丹参多酚酸盐对氧化低密度脂蛋白促血管平滑肌细胞分泌作用的影响[J]. 东南大学学报,2010,29(2):169.
- [39] 王金凤,杨翠燕,张艳萍,等. 鸢尾苷元抗血管平滑肌细胞增殖及抗动脉粥样硬化机制的研究[J]. 解放军药学学报,2010,26(3):203.
- [40] Chen L P, He S Y, Zheng H, et al. Effects and mechanisms of lycopene on the proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(3):218.
- [41] 高琳琳. 川芎嗪对氧化型低密度脂蛋白诱导脐动脉平滑肌细胞增殖的作用[J]. 中国临床康复,2006,10(43):98.
- [42] 林薇,曹治云,陈旭征,等. 血府逐瘀汤对大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. 福建中医学院学报,2009,19(5):23.
- [43] 林薇,赵锦燕,郑良朴,等. 不同浓度血府逐瘀汤含药血清对大鼠血管平滑肌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中国比较医学杂志,2010,20(5):57.
- [44] Jin U H, Kang S K, Suh S J, et al. Inhibitory effect of *Salvia miltiorrhiza* BGE on matrix metalloproteinase-9 activity and migration of TNF- α -induced human aortic smooth muscle cells[J]. *Vasc Pharmacol*,2006,44(5):345.
- [45] 张海宏,陈玉成,梁玲,等. 丹参酮 II_A 对体外兔血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2008,39(2):188.
- [46] 张凤瑞. 丹参和丹酚酸 B 对脐动脉平滑肌细胞迁移能力的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30(21):3113.
- [47] 耿红梅,王燕,曹利慧,等. 欧亚旋覆花总黄酮对血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国老年学杂志,2009,29(1):4.
- [48] Ha K T, Kim K W, Suh S J, et al. Inhibitory effect of *Uncaria sinensis* human aortic smooth muscle cell migration is based on matrix metalloproteinase-9

- inhibitory activity[J]. *Environ Toxicol Phar*,2007, 24 (3):218.
- [49] 易善清,胡苏华,谢明,等.桃红四物汤含药血清对血管平滑肌细胞迁移 β_3 整合素及基质金属蛋白酶 9 表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*,2008,18(6):714.
- [50] Ho H H, Hsu L S, Chan K C, et al. Extract from the leaf of *nucifera* reduced the development of atherosclerosis via inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010,48(1):159.
- [51] 廖华,张鹏,孙爱军,等.姜黄素对大鼠肺微血管平滑肌细胞周期和增殖能力的影响[J]. *中国分子心脏病学杂志*,2010,10(5):306.
- [52] 黄警,黄燮南,张纾,等.人参总皂苷对 PDGF-BB 所致血管平滑肌细胞增殖周期的影响[J]. *中国药理学通报*,2010,26(6):787.
- [53] 郑炜,史道华,纪相福,等.小豆蔻明对人脐动脉平滑肌细胞增殖的影响及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2010,35(17):2318.
- [54] 王平,程静,田代志,等.固本化痰通脉方含药血清对大鼠血管平滑肌细胞增殖及细胞周期素 D1 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2007,13(9):22.
- [55] 孙海燕,王绿娅,吕树铮,等.大豆苷元对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用及 TSC236 基因表达的影响[J]. *中国药理学杂志*,2008,43(22):1706.
- [56] 戴敏,李后开.丹皮酚对动脉粥样硬化家兔血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中国药理学通报*,2006,22(5):587.
- [57] 牛丽颖,田鹏娜,李清,等.豆豉对早期动脉粥样硬化大鼠主动脉平滑肌细胞凋亡的影响[J]. *大豆科学*, 2009,28(1):156.
- [58] 任玲,王进,唐家驹,等.含姜黄素的(丙交酯-乙交酯)共聚物薄膜对血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *生物医学工程学杂志*,2008,25(4):874.
- [59] 罗小平,杨进,程宇,等.原花青素对人冠状动脉平滑肌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *临床合理用药*,2010,3(20):20.
- [60] 熊建军,龚帧,吴周环,等.粟米草皂苷对血管平滑肌细胞增殖的影响及机制探讨[J]. *山东医药*,2010,50(18):27.
- [61] 王建梅,向敏,吴萍萍,等.熊果酸抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖的作用及其机制[J]. *中国药科大学学报*,2010,41(1):66.
- [62] 沈晓君,魏晏,何航.淫羊藿苷对动脉粥样硬化病灶血管平滑肌细胞葡萄糖调节蛋白 78 基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*,2010,15(5):771.
- [63] 苏明,温进坤,郑斌,等.三七总皂苷对血管平滑肌细胞迁移的抑制作用及机制探讨[J]. *中国药理学通报*,2010,26(10):1326.
- [64] 柴欣楼,王伟,王绿娅,等.葛根素对血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. *世界中医药*,2010,5(3):217.
- [65] 于涓,陈德兴.三七绞股蓝药对及其总皂苷配伍对兔动脉粥样硬化模型主动脉的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2010,16(8):120.
- [66] 杨静,刘维宾,刘萍,等.三七总皂苷对糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中药药理与临床*, 2010,26(3):22.
- [67] 李佳,姜鲜,章卓,等.白藜芦醇对糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *重庆医学*,2010,39(14):1822.
- [68] 高爱社,苗丽.淫羊藿苷对大鼠颈动脉损伤后新生内膜增生和平滑肌细胞凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2010,16(18):163.
- [69] 呼海娟,韩梅,孙荣华,等.黄芩苷抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖和新生内膜肥厚[J]. *基础医学与临床*, 2010,30(12):1252.
- [70] 李磊,戴敏.动脉粥样硬化血管内皮分泌功能失调与平滑肌细胞增殖[J]. *中国药理学通报*,2010,26(2):155.
- [71] Hou Y Z, Zhao G R, Yang J, et al. Protective effect of *Ligusticum chuanxiong* and *Angelica sinensis* on endothelial cell damage induced by hydrogen peroxide[J]. *Life Sci*,2004,75:1775.
- [72] Hou Y Z, Zhao G R, Yuan Y J, et al. Inhibition of rat vascular smooth muscle cell proliferation by extract of *Ligusticum chuanxiong* and *Angelica sinensis* [J]. *J Ethnopharmacol*,2005,100:140.
- [73] Yang L R, Xu X Y. Effect of rat serum containing different concentrations of tramethylpyrazine on proliferation of vascular endothelial cells *in vitro* [J]. *Chin J Clin Rehabil*,2005,9:223.
- [74] Ma G, Ding S, Feng Y, et al. Tetramethylpyrazine-eluting stents prevented in-stent restenosis in a porcine model [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(2):201.
- [75] 方立,陈美芳,余国龙,等.内皮祖细胞对血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中南大学学报:医学版*,2010,35(1):52.

[责任编辑 邹晓翠]