

# 大鼠颈总动脉粥样硬化易损斑块模型建立与评价

王建辉,李磊,柳芳,史跃,马彦雷,刘建勋\*

(中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

**[摘要]** **目的:**观察三因素不同组合对大鼠颈总动脉粥样硬化斑块稳定性的影响。**方法:**采用三因素,即高脂、高蛋氨酸及球囊拉伤术,通过不同组合建立 4 个模型组,分别为高脂结合球囊拉伤术组,高脂结合高蛋氨酸组,高蛋氨酸结合球囊拉伤术组,高脂、高蛋氨酸结合球囊拉伤术组。各模型组给予相应饲料喂养,第 4 周后各球囊拉伤术组行颈总动脉球囊拉伤术,12 周末测定血脂、血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平及病理形态学相关指标对 4 个模型组进行评价。**结果:**与对照组比较,高脂+高蛋氨酸结合球囊拉伤术组(三因素组)血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),血浆 Hcy、血清 hs-CRP 水平均有显著升高( $P < 0.01$ )。各模型组间比较,三因素组斑块面积以及管腔狭窄率明显。**结论:**高脂、高蛋氨酸结合球囊拉伤术组颈总动脉粥样硬化斑块形成较其他模型组明显,血清 hs-CRP 升高显著,提示粥样硬化斑块不稳定倾向,表明高脂血症、高同型半胱氨酸血症(HHcy)、球囊拉伤术造成内皮损伤三者有协同作用,共同促进颈总动脉粥样硬化进展及易损斑块形成。

**[关键词]** 易损斑块模型;高同型半胱氨酸血症;高敏 C-反应蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0158-05

## Establishment and Evaluation of Vulnerable Atherosclerotic Plaque in Carotid Artery in Rats

WANG Jian-hui, LI Lei, LIU Fang, SHI Yue, MA Yan-lei, LIU Jian-xun\*

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Sciences, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of three factors with different combination on stability of vulnerable atherosclerotic plaque of carotid artery in rats. **Method:** With three factors, high lipid, 2% L-methionine and carotid artery balloon injury, we established four models of vulnerable atherosclerotic plaque of carotid artery with their different combination, they were high lipid with carotid artery balloon injury, high lipid with 2% L-methionine, 2% L-methionine with carotid artery balloon injury, and high lipid, 2% L-methionine with carotid artery balloon injury(three factors model group). Each model group was given the relevant feed, and carotid artery balloon injury was operated at the fourth week. After 12 weeks, the levels of lipid, Hcy, hs-CRP and some plaque indexes were measured to evaluate four models. **Result:** In contrast to control group, the levels of TC, LDL-C, Hcy, and hs-CRP in three factors model group were raised significantly( $P < 0.01$ ). In contrast to the others, the plaque area related indexes(PA, PA/IEL-A, PA/EEM-A) of three factors model group were obvious. **Conclusion:** The atherosclerotic plaque of carotid artery in three factors group was obvious, the level of hs-CRP was raised, it showed that the plaque tended to rupture, and indicated there was synergistic effect among hyperlipemia, hyperhomocysteine (HHcy), and vascular endothelial dysfunction. They worked together to make the formation and

**[收稿日期]** 2011-06-03

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81073085),国家科技重大专项,重大新药创制项目(2009zx09301-005,2009zx09303-003)

**[第一作者]** 王建辉,硕士研究生,从事心脑血管药理学研究,E-mail: wangjianhui1983@126.com

**[通讯作者]** \*刘建勋,研究员,博士生导师,从事心脑血管药理学研究,Tel/Fax:010-62835601,E-mail:liujx0324@sina.com

progress of the atherosclerotic vulnerable plaque of carotid artery.

[**Key words**] model of vulnerable plaque; hyperhomocysteinemia; high-sensitivity c-reactive protein

动脉粥样硬化(AS)易损斑块破裂导致血栓形成是临床心脑血管疾病的主要病因之一,在抗AS的临床治疗中,稳定斑块越来越受到重视,已成为研究者所关注的焦点。

目前,AS动物模型研究已成熟,而易损斑块动物模型尚在研究,至今仍未发现较为理想的、公认的易损斑块动物模型。易损斑块动物模型主要有高脂干预、内皮损伤、炎症激活、分子生物学及基因技术应用等方法,多为单因素或双因素模型模型。其中,分子生物学及基因技术的应用是较为理想的方法,但在现阶段实验研究中普遍应用尚不现实,故本实验采用高脂、高蛋氨酸复合喂养,结合颈总动脉球囊拉伤术的方法,旨在通过脂质代谢紊乱、高同型半胱氨酸血症(HHcy)、内皮损伤三者联合作用,加速动脉粥样硬化斑块进展及易损斑块形成,建立易损斑块和(或)斑块破裂及血栓形成的动物模型。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级SD(Sprague Dawley)大鼠64只,雄性,体重(260±10)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号SCXK(京)2007-0001。SPF级喂养7d后,开始实验。

**1.2 药物及试剂** 痰瘀同治方(TY TZ)药粉由中国中医科学院西苑医院实验研究中心药学室提供,含生药3.69g/g粉;辛伐他汀片(Simvastatin),杭州默沙东制药有限公司,批号09547;叶酸(Folic acid)、维生素B<sub>6</sub>(Vitamin B<sub>6</sub>)、维生素B<sub>12</sub>(Vitamin B<sub>12</sub>),为Sigma进口分装产品,纯度大于99%。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)试剂,中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为101051,114351,090291,100361;高敏C-反应蛋白(hs-CRP)ELISA试剂盒,美国ALPCO公司,批号为2251。高脂饲料配方:93.75%维持鼠料、0.25%丙硫氧嘧啶、1%胆固醇、5%猪油;高蛋氨酸饲料配方:98%维持鼠料、2%L-蛋氨酸;复合饲料配方:91.75%维持鼠料、2%L-蛋氨酸、0.25%丙硫氧嘧啶、1%胆固醇、5%猪油。由北京科澳协力饲料有限公司提供。

**1.3 仪器** 2.0F动脉去栓导管(美国Fogarty公司),全自动生化分析仪(德国Technicon公司),酶

标仪(美国Biotek公司),光学显微镜(日本Olympus产品),ODS2色谱柱(美国Waters产品),16通道Coularray库仑阵列电化学高效液相色谱仪、5600A电化学检测器、582液相泵、542自动进样器、6210碳石墨电极、CTO-324可控温元件箱(美国ESA公司产品)。

## 2 方法

### 2.1 分组与造模

**2.1.1 分组与给药** 将64只大鼠随机分为4组,每组8只。分别为空白对照组(8只)、高脂饲料组(8只)、高蛋氨酸饲料组(8只)、高脂加高蛋氨酸饲料组(40只)。空白对照组正常饲料,高脂饲料组高脂饲料,高蛋氨酸饲料组喂养高蛋氨酸饲料,高脂加高蛋氨酸饲料组喂养高脂加高蛋氨酸复合饲料,持续整个实验。4周末尾尖采血检测血清TC及血浆同型半胱氨酸(Hcy),确定升高后行颈总动脉球囊拉伤术,高脂加高蛋氨酸饲料组随机分为高脂加高蛋氨酸饲料喂养组、高脂加高蛋白加拉伤组(即三因素模型组)、辛伐他汀( $5 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组、维生素( $10.5 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组、痰瘀同治方( $7.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组,各给药组处理同三因素模型组。术后各给药组开始按体表面积换算剂量ig,持续8周。实验结束后,大鼠ip 4%水合氯醛麻醉,腹主动脉取血;钝性分离大鼠右侧颈总动脉,取颈总动脉全长,置于10%中性福尔马林中固定备用。

**2.1.2 大鼠颈总动脉球囊拉伤术** 大鼠分组喂养4周后,禁食12h,不禁水。ip 4%水合氯醛麻醉,沿颈前正中线无菌切开皮肤,在颈前三角区暴露右颈内、外及颈总动脉,结扎右颈外动脉远心端,用微动脉夹阻断右颈总动脉近心端及右颈内动脉血流,于右颈外动脉远心端下用眼科剪剪“V”字形切口,置入2.0F动脉去栓导管(预先用1:15稀释的肝素钠生理盐水浸润)至颈总动脉分叉下3cm,打入0.1~0.2mL气体,使其充分扩张致有轻度阻力感,然后匀速回拉球囊至颈总动脉分叉处,反复拉伤3次,完成后回抽球囊内气体,取出导管,结扎右颈外动脉,恢复血流。无菌缝合切口,局部给予碘伏消毒。

### 2.2 指标检测

**2.2.1 血清脂质测定** 血清TC、TG检测采用酶比

色法, HDL-C, LDL-C 检测采用沉淀法。

**2.2.2 血浆 Hcy 测定** 采用电化学高效液相色谱法。色谱条件: 流动相为 10 mmol·L<sup>-1</sup> 磷酸氢二铵, 12 mmol·L<sup>-1</sup> 辛烷基磺酸钠, 10% 甲醇, pH 2.3 ± 0.01。ESA 582 液相泵流速 1 mL·min<sup>-1</sup>; 电势 +450, +800 mV; 柱温 30 ℃; 进样量 10 μL。

**2.2.3 血清 hs-CRP 测定** 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清 hs-CRP 浓度, 严格按照试剂盒说明书操作。

**2.2.4 病理形态学检查** 选取大鼠右侧颈总动脉中段 1 cm 处包埋, 每组血管置于同一蜡块中, 每组切片 3 张, 厚度为 3~4 μm, 间隔 10 μm。HE 染色后, 光镜 ×10 倍视野下, 选择颈总动脉粥样硬化斑块最大面积玻片, 应用 Anymicro Dss 显微数码图像拍摄系统 V5.1 进行图像采集, 应用 IDA-2000 数字医学图像分析系统进行组织形态学分析(定标为 10 倍像素点长)。所有采集及测量均在相同条件下进行。病理组织学测量参数如下: 斑块部位外弹性膜面积(EEM-A); 斑块部位内弹性膜面积(IEL-A)血管腔面积(LA); 斑块部位血管腔内的面积; 斑块面积(PA); 斑块部位内弹性膜内的面积与斑块部位血管腔内的面积之差; 校正斑块面积(PA/EEM-A); 管腔狭窄率(PA/IEL-A)。

表 2 12 周末各组血脂水平( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

分组	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	AI
空白对照	-	1.29 ± 0.26	0.64 ± 0.14	0.58 ± 0.23	5.36 ± 1.90
三因素模型	-	7.26 ± 2.09 <sup>2)</sup>	0.52 ± 0.08	5.31 ± 2.21 <sup>2)</sup>	25.01 ± 14.85 <sup>2)</sup>
高脂 + 拉伤	-	10.06 ± 2.40 <sup>2)</sup>	0.52 ± 0.21	7.96 ± 2.48 <sup>2)</sup>	40.48 ± 14.61 <sup>2)</sup>
高蛋氨酸 + 拉伤	-	1.42 ± 0.29	0.65 ± 0.09	0.75 ± 0.18	5.02 ± 1.27
高脂 + 高蛋氨酸	-	7.64 ± 2.12 <sup>2)</sup>	0.43 ± 0.04	5.28 ± 2.16 <sup>2)</sup>	21.19 ± 7.19 <sup>2)</sup>
三因素 + 痰瘀同治方	7.8	5.03 ± 1.64 <sup>3)</sup>	0.42 ± 0.08	2.72 ± 1.50 <sup>3)</sup>	25.27 ± 18.34
三因素 + 辛伐他汀	5 × 10 <sup>-3</sup>	4.76 ± 0.62 <sup>4)</sup>	0.42 ± 0.12	2.08 ± 0.79 <sup>4)</sup>	15.89 ± 4.85
三因素 + 维生素 <sup>5)</sup>	10.5 × 10 <sup>-3</sup>	6.23 ± 1.19	0.56 ± 0.17	3.88 ± 1.36	19.08 ± 5.94

注: 与空白对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 给药组与三因素模型组比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01。<sup>5)</sup> 维生素组为叶酸 5 mg·kg<sup>-1</sup>, ViB<sub>6</sub> 5 mg·kg<sup>-1</sup>, ViB<sub>12</sub> 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>(表 3~4 同)。动脉粥样硬化指数 AI = (TC-HDL-C)/HDL-C。

**3.2 血浆 Hcy 变化** 4 周末, 血浆 Hcy 水平明显升高(P < 0.01), 高脂饲料组除外。12 周末, 与对照组比较, 各模型组血浆 Hcy 浓度均升高(P < 0.01), 高脂饲料组除外; 各模型组间比较, 蛋氨酸饲料组血浆 Hcy 升高明显; 与三因素模型组比较, 各给药组血浆 Hcy 浓度降低, 其中以复合维生素组、痰瘀同治方组作用显著(P < 0.05~0.01)。见表 1 和表 3。

**2.3 统计方法** 数据均采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 数据正态性检验采用 One-Sample K-S 检验, 方差齐性检验采用 Levene 检验, 若数据符合正态分布、方差齐, 则应用单因素方差分析判断其显著性, 反之则采用独立样本 t 检验判断其显著性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 血脂水平变化** 4 周末, 各高脂饲料喂养组血清 TC 水平明显升高(P < 0.01), 2% L-蛋氨酸饲料组除外。12 周末, 与对照组比较, 高脂饲料和复合饲料组血脂水平均显著升高(P < 0.01); 各模型组间比较, 高脂饲料组血脂水平最高; 与三因素模型组比较, 各给药组血清 TC, LDL-C, AI 均降低, 痰瘀同治方、辛伐他汀组的作用显著(P < 0.05 或 0.01)。见表 1 和表 2。

表 1 4 周末各组大鼠血脂及血浆 Hcy 变化( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

分组	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	Hcy/μmol·L <sup>-1</sup>
空白对照	1.02 ± 0.12	1.40 ± 0.16
高脂 + 高蛋白蛋氨酸饲料	4.05 ± 0.56 <sup>2)</sup>	14.17 ± 2.96 <sup>2)</sup>
高脂饲料	5.49 ± 0.96 <sup>2)</sup>	1.33 ± 0.22
高蛋氨酸饲料	1.24 ± 0.25	17.40 ± 6.94 <sup>2)</sup>

注: 与空白对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01。

表 3 12 周末血浆 Hcy, 血清 hs-CRP 变化( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

分组	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Hcy/μmol·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/ng·mL <sup>-1</sup>
空白对照	-	1.35 ± 0.25	33.94 ± 8.52
三因素模型	-	15.42 ± 4.55 <sup>2)</sup>	65.21 ± 18.55 <sup>2)</sup>
高脂 + 拉伤	-	1.39 ± 0.06	49.09 ± 10.52 <sup>1)</sup>
高蛋氨酸 + 拉伤	-	17.84 ± 1.87 <sup>2)</sup>	63.15 ± 18.74 <sup>2)</sup>
高脂 + 高蛋氨酸	-	16.70 ± 4.14 <sup>2)</sup>	41.06 ± 9.50
痰瘀同治方	7.8	8.35 ± 5.09 <sup>3)</sup>	51.23 ± 18.06
辛伐他汀	5 × 10 <sup>-3</sup>	13.77 ± 5.46	51.34 ± 10.18
维生素 <sup>5)</sup>	10.5 × 10 <sup>-3</sup>	6.49 ± 3.55 <sup>4)</sup>	49.11 ± 21.89

**3.3 血清 hs-CRP 浓度** 与空白对照组比较,各模型组血清 hs-CRP 水平均升高 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ );各模型组间比较,三因素模型组 hs-CRP 水平最高 ( $P < 0.01$ );与三因素模型组比较,各给药组血清 hs-CRP 均有不同程度降低。见表 3。

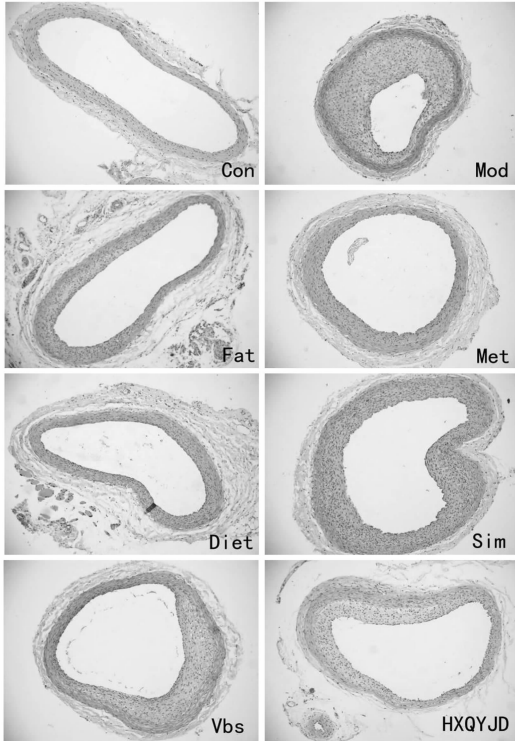
**3.4 病理形态学检查** 与对照组比较,各模型组颈

总动脉均有不同程度动脉粥样硬化斑块形成,其中三因素模型组更明显。与三因素模型组比较,各给药组斑块面积、校正面积及斑块管腔狭窄率均不同程度改善,其中以辛伐他汀组、TYTZ 组的作用明显 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。见表 4 和图 1,2。

表 4 12 周末各组大鼠动脉粥样硬化斑块形态学变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

分组	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	斑块面积/ $\mu m^2$	校正斑块面积/%	管腔狭窄/%
空白对照	-	-	-	-
三因素模型	-	79 680.25 ± 46 517.58	34.34 ± 18.87	48.02 ± 27.53
高脂 + 拉伤	-	50 850.54 ± 37 360.48	16.48 ± 10.39 <sup>1)</sup>	22.05 ± 13.62 <sup>1)</sup>
高蛋白 + 拉伤	-	47 823.05 ± 20 785.38	16.12 ± 6.20 <sup>1)</sup>	21.47 ± 8.23 <sup>1)</sup>
高脂 + 高蛋白	-	7 280.73 ± 1 109.49 <sup>1)</sup>	4.49 ± 0.26 <sup>2)</sup>	6.70 ± 0.37 <sup>2)</sup>
痰瘀同治方	7.8	33 121.15 ± 33 377.13 <sup>1)</sup>	15.84 ± 15.43 <sup>1)</sup>	24.25 ± 20.75
辛伐他汀	$5 \times 10^{-3}$	31 135.01 ± 17 117.60 <sup>1)</sup>	11.46 ± 5.96 <sup>2)</sup>	16.54 ± 9.43 <sup>1)</sup>
维生素 <sup>5)</sup>	$1.05 \times 10^{-3}$	66 313.24 ± 47 321.90	23.81 ± 16.41	31.46 ± 22.29

注:与三因素组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ,<sup>5)</sup>维生素同表 1 注。



Con 为空白对照组,Mod 为三因素模型组,Fat 为高脂 + 拉伤模型组,Met 为 2% L-蛋氨酸 + 拉伤模型组,Diet 为高脂 + 2% L-蛋氨酸模型组,TYTZ 为痰瘀同治方组,Sim 为辛伐他汀组,V<sub>B</sub>S 为 B 族维生素组。

图 1 12 周末各组大鼠右颈总动脉病理形态学改变 (HE, ×10)

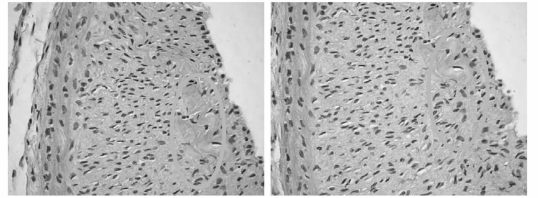


图 2 三因素模型组典型病理形态学改变——内弹性模断裂埋藏 (HE, ×40)

#### 4 讨论

近年来,大量实验研究发现动脉粥样硬化易损斑块与高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 密切相关,故本实验假设在动脉粥样硬化的经典模型——高脂饲养结合球囊拉伤的基础上,给予 2% L-蛋氨酸喂养,导致 HHcy 形成,三因素共同作用建立一种动脉粥样硬化易损斑块模型。研究结果显示:高脂拉伤组血清 TC, LDL-C, AI 较其他模型组高,蛋氨酸拉伤组血浆 Hcy 较其他模型组高,但三因素模型组动脉粥样硬化斑块形成较其他模型组明显,管腔狭窄率近 50%,在动脉粥样硬化形成中,多因素较单因素对斑块形成及进展更有意义。结果表明脂质代谢紊乱、HHcy、内皮损伤三因素有协同作用,共同促进斑块发生、进展,其机制可能与活化炎症反应有关。hs-CRP 是炎症的重要标记物,其升高与易损斑块相关,临床上多用 hs-CRP 来评价斑块的易损性,研究发

现<sup>[1-2]</sup>斑块破裂 hs-CRP 水平显著升高,提示急性冠脉事件发生的危险性显著增加。实验发现 12 周末三因素模型组血清 hs-CRP 浓度较对照组增加近 1 倍,表明三因素模型组斑块易损性较其他模型组明显,故选取三因素模型作为大鼠颈总动脉粥样硬化易损斑块模型进行深入研究。

动脉粥样硬化性疾病属于祖国医学痰浊瘀阻之证,而急性心脑血管疾病类似于祖国医学中风、真心痛等疾患。过食肥甘导致机体气血津液运行失常,痰浊瘀血痹阻脉络,痰瘀互结化火生毒,毒邪为患病情急剧进展,导致心脑血管疾病的发生。根据易损斑块病机,选取化痰通脉药物基础上,应用黄连、栀子清热解毒药,能起到解毒稳斑的作用。一系列实验研究表明,活血解毒中药可通过降低血清 hs-CRP、斑块中核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,起到稳定斑块的作用<sup>[3-5]</sup>。研究发现解毒中药大黄、黄连提取物具有很好的稳定斑块的作用<sup>[6]</sup>。实验前期研究表明 TYTZ 有显著抗 AS 作用,其作用途径与调节血脂、抗炎、保护 PON-1 活性有关<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,痰瘀同治方通过调节脂质代谢,降低血浆 Hcy、血清 hs-CRP,缩小斑块面积及改善管腔狭窄率等途径起到稳定斑块的作用。

大鼠颈总动脉球囊拉伤术采用经颈外动脉介入操作。注意事项有:①颈外动脉起始部位有数支与颈内动脉连通的交通支,所以在分离颈外动脉时操作应尽量准确、轻柔,避免反复分离造成交通支断裂出血、局部肌肉渗血及颈外动脉血管痉挛,影响手术视野及操作;②颈外动脉应分离完全,充分暴露颈外动脉主干,以免在操作时导管误入夹层;③颈外动脉

分离后,其血管可操作长度较小,很难重复手术,因此球囊介入应准确迅速,避免重复操作;④行颈总动脉球囊拉伤术大鼠体重约 300 g 为最佳,体重过小则手术耐受性差,体重过大则颈总动脉较深不易进行手术操作。

### [参考文献]

- [1] Yeh E T, Anderson H V, Pasceri V, et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications[J]. Circulation, 2001, 104:974.
- [2] Willerson J T. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 44:469.
- [3] 张京春,陈可冀,郑文高,等.解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF- $\kappa$ B 与 MMP-9 表达的调控作用[J].中国中西医结合杂志,2007,27(1):40.
- [4] 张京春,陈可冀,刘剑刚,等.解毒活血配伍方药对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血清超敏 C 反应蛋白的影响[J].中国中西医结合杂志,2008,28(4):330.
- [5] 文川,徐浩,黄启福,等.几种活血中药对 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国病理生理杂志,2005,21(5):864.
- [6] 周明学,徐浩,陈可冀,等.几种活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样斑块稳定性的影响[J].中国病理生理杂志,2008,24(11):2097.
- [7] 李磊,刘建勋,李欣志,等.痰瘀同治方对兔动脉粥样硬化对氧磷酶活性及炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(8):53.

[责任编辑 何伟]