

## 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎症因子表达的影响

贾连群, 杨关林\*, 任路, 冯峻屹, 陈文娜, 曹阳, 张林  
(辽宁中医药大学, 沈阳 110032)

**[摘要]** 目的: 观察化痰祛痰方药及其拆方对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导人脐静脉内皮细胞 EA. hy926 炎症因子表达的影响。方法: SD 大鼠随机分为空白对照组、全方组、补气组、化痰组、祛痰组, 生理盐水和相应中药予以 ig, 第 9 天腹主动脉采血, 分离血清。体外培养 EA. hy926 细胞, 随机分为①正常对照组、②LPS 刺激组、③全方组、④补气组、⑤化痰组、⑥祛痰组、⑦空白血清对照组。其中②组加入终浓度为  $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  LPS, ③~⑦组用相应含药血清(浓度为 10%)预处理 24 h 后加入终浓度为  $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  LPS, 各组细胞培养 24 h 后进行各项指标测定。RT-PCR 法检测核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) mRNA 表达; ELISA 法检测 TNF- $\alpha$  蛋白的表达; 免疫荧光细胞化学法检测 NF- $\kappa\text{B}$  蛋白的表达。结果: 经 LPS 刺激后 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达与正常组比较均明显升高( $P < 0.01$ )。全方组 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达与刺激组相比明显受抑制( $P < 0.01$ ); 拆方各组中, 化痰组 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达显著减少。补气、祛痰、空白血清对照组 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达显著高于全方组; 而化痰组 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达与全方组相比较无统计学差异。结论: 化痰祛痰方药及化痰拆方可显著抑制内皮细胞炎症因子 NF- $\kappa\text{B}$  和 TNF- $\alpha$  的表达, 这可能是其抗动脉粥样硬化的作用机制之一。

**[关键词]** 化痰祛痰方; 动脉粥样硬化; 炎症

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0144-05

## Effect of Huayu Qutan Recipe and Its Separated Recipes on Inflammation Factors in EA. hy926 Cells Induced by Lipopolysaccharide

JIA Lian-qun, YANG Guan-lin\*, REN Lu, FENG Jun-yi, CHEN Wen-na, CAO Yang, ZHANG Lin  
(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the influence of Huayu Qutan recipe and its separated recipes on the expression of inflammatory factors in cultured human umbilical veins endothelial cells EA. hy 926 induced by LPS. **Method:** SD rats were equally divided into five groups in random: the control group, Huayu Qutan recipe group, Buqi recipe group, Huayu recipe group and Qutan recipe group. They were ig given daily with normal saline and recipes respectively. Blood drawn from abdominal aorta of the rats 2 h after ending of the treatments on the 9<sup>th</sup> day, and the serum was taken for testing. EA. hy926 cells were cultured and equally divided into seven groups randomly: the normal control group, LPS stimulating group, Huayu Qutan recipe group, Buqi recipe group, Huayu recipe group, Qutan recipe group as well as normal serum control group. Then the mRNA levels of NF- $\kappa\text{B}$  and TNF- $\alpha$  were tested by RT-PCR. The protein levels of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa\text{B}$  were detected by ELISA technique and fluorescent immunocytochemistry method, respectively. **Result:** The expression of NF- $\kappa\text{B}$  and TNF- $\alpha$  were both increased

**[收稿日期]** 20101118(014)

**[基金项目]** 中国博士后科学基金项目(20090451279); 辽宁省教育厅创新团队基金项目(2009T068); 辽宁省科技厅博士启动基金项目(20091052)

**[第一作者]** 贾连群, 副教授, 在站博士后, 研究方向: 中药防治心血管疾病分子生物学机制, Tel: 024-31207093, E-mail: jliq-8@163.com

**[通讯作者]** \* 杨关林, 教授, 博士后合作导师, 研究方向: 中西医结合防治心脑血管疾病

compared to normal group after stimulation of LPS ( $P < 0.01$ ). The expression of NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$  in Huayu Qutan recipe group and Huayu recipe group were obviously inhibited compared to that of LPS stimulating group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The molecular mechanism of Huayu Qutan recipe and Huayu recipe against atherosclerosis is probably related with the inhibition of expression of NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ .

[**Key words**] Huayu Qutan recipe; atherosclerosis; inflammation

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心、脑血管疾病的主要病理基础。目前认为,AS是一种在发病起始和整个过程中都伴有免疫反应的慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。免疫炎症反应是导致AS发生和发展的重要因素,脂多糖作为机体典型的天然免疫激活剂,是重要的致炎因子。内皮细胞功能障碍是AS形成的早期病变,内皮细胞的损伤是AS发生发展的病理基础<sup>[2]</sup>。

前期临床研究发现,化痰祛痰方药对冠心病不稳定型心绞痛具有良好的治疗效果<sup>[3]</sup>,动物实验证实化痰祛痰方药能显著降低AS家兔血浆P-选择素(P-selectin, Ps)、内皮素1(endothelin-1, ET-1)水平,升高一氧化氮(nitric oxide, NO)水平<sup>[4]</sup>。本实验拟通过研究化痰祛痰方药及其拆方对LPS诱导内皮细胞炎症因子表达的影响,进一步探讨化痰祛痰方药治疗AS性心血管疾病的分子生物学机制。

## 1 材料

**1.1 动物及细胞株** 雄性SD大鼠40只,SPF级,体重(300±10)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2006-0009;人脐静脉内皮细胞EA.hy926购自中国科学院上海细胞库。

**1.2 药物制备** 化痰祛痰方(全方)由党参30g、黄芪30g、绞股蓝30g、丹参15g、茯苓15g、半夏15g、菖蒲20g、川芎20g、赤芍15g、郁金15g组成;补气方由党参、黄芪、绞股蓝组成;化痰方由丹参、川芎、赤芍、郁金组成;祛痰方由茯苓、半夏、菖蒲组成,以上药材均购于辽宁中医药大学附属医院。各组方药分别浸泡1h后,武火煮沸,文火煮20min,过滤,重复煎3次,合并滤液,浓缩至全方含生药1.79g·mL<sup>-1</sup>,补气方含生药0.75g·mL<sup>-1</sup>,化痰方含生药0.54g·mL<sup>-1</sup>,祛痰方含生药0.42g·mL<sup>-1</sup>,各组煎剂冷却后4℃保存。

**1.3 试剂** DMEM/HIGH GLUCOSE培养基(批号NUM0220)、胎牛血清(批号NUK0201)购自美国Hyclone公司。LPS(批号150601-200965)为美国Sigma公司产品。RT-PCR Kit(批号BK4001)、Trizol

(批号BK2302)购自TaKaRa公司。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、核转录因子- $\kappa$ B(nuclear-transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)及 $\beta$ -actin引物均由TaKaRa公司合成。ELISA试剂盒购自深圳依诺金生物科技有限公司(批号080415)。SABC试剂盒购自武汉博士德公司,兔抗人NF- $\kappa$ B多克隆抗体、二抗IgG-FITC购自美国Santa Cruz公司。其余试剂均为分析纯。

## 2 方法

**2.1 细胞培养** 使用含10%胎牛血清的DMEM/HIGH GLUCOSE培养基,在37℃5%CO<sub>2</sub>条件下培养EA.hy926细胞。每2d换1次液,4~6d传代1次,3次传代后进行实验。

**2.2 含药血清制备** 雄性SD大鼠40只,随机分为5组:空白对照组、全方组、补气组、化痰组、祛痰组,空白对照组4只,其余每组各9只。ig给药,每日1次,连续8d。动物给药量按生药量计为全方组17.9g·kg<sup>-1</sup>,补气组7.5g·kg<sup>-1</sup>,化痰组5.4g·kg<sup>-1</sup>,祛痰组4.2g·kg<sup>-1</sup>,空白对照组ig等量生理盐水。第9d大鼠ig后2h(灌药前禁食不禁水12h),腹主动脉采血,离心后分离血清,合并同组含药血清,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤后分装,-86℃保存备用。

**2.3 细胞分组及干预** 培养的EA.hy926细胞随机分为7组:①正常对照组:仅用DMEM完全培养基培养,不加任何药物。②LPS刺激组:培养液中加入终浓度为10mg·L<sup>-1</sup>LPS。③全方组;④补气组;⑤化痰组;⑥祛痰组;⑦空白血清对照组。③~⑦组用各组含药血清(浓度为10%)预处理24h后加入10mg·L<sup>-1</sup>LPS。各组细胞继续培养24h后进行各项指标测定。含药血清药物含量的计算公式如下<sup>[5]</sup>:含药血清药物生物药含量(g·kg<sup>-1</sup>·U<sup>-1</sup>)=剂量(g·kg<sup>-1</sup>)/含药血清在体外实验系统的稀释倍数(U)。

**2.4 RT-PCR法检测NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  mRNA表达**

**2.4.1 利用Primer Premier 5.0软件设计PCR引**

物。PCR 引物设计见表 1。

表 1 PCR 引物

基因	引物	退火 温度/℃	产物 长度/bp
NF-κB	Sense: 5'-TGCACCTAGCTGCCAAAGAA-3'	55	376
	Antisense: 5'-TCTGCTCCTGCTGCTTTGAGA-3'		
TNF-α	Sense: 5'-CTCATCTGCGCTGCCTGCT-3'	55	356
	Antisense: 5'-CCGGAGCTGCTGACCTCCG-3'		
β-actin	Sense: 5'-CTCGTCATACTCTGCTTG-3'	59	473
	Antisense: 5'-AAATCGTGCGTGACATTA-3'		

**2.4.2 细胞总 RNA 的提取** 各组细胞处理结束后加入 1 mL Trizol 裂解,转移至 1.5 mL 离心管中,加入 0.2 mL 氯仿,离心,吸取上层水相,加等量的异丙醇沉淀 RNA,离心,缓慢加入 75% 乙醇洗涤,离心,空气风干后加入 DEPC 水溶解。紫外分光光度计测定 260 nm 及 280 nm A 值,计算 RNA 的浓度和纯度同时电泳检测。取 0.5 μg RNA 用于 RT-PCR。

**2.4.3 cDNA 合成** 按反转录试剂盒说明书进行,10 μL 体系中含 MgCl<sub>2</sub> (25 mmol·L<sup>-1</sup>) 2 μL,10 × RT Buffer 1 μL, dNTP Mixture (10 mmol·L<sup>-1</sup>) 1 μL, RNase Inhibitor (40 U·μL<sup>-1</sup>) 0.25 μL, Oligo dT-Adaptor Primer 0.5 μL (2.5 nmol·L<sup>-1</sup>),总 RNA 样本 1 μL, RNase Free dH<sub>2</sub>O 3.75 μL, AMV Reverse Transcriptase XL 0.5 μL (5 U·μL<sup>-1</sup>)。反应条件:30 ℃ 10 min,50 ℃ 30 min,99 ℃ 5 min,5 ℃ 5 min,共 1 个循环。

**2.4.4 半定量 RT-PCR** 25 μL 体系中含 5 × PCR Buffer 5 μL, RNase Free dH<sub>2</sub>O 14.35 μL, NF-κB, TNF-α 及 β-actin 的上下游引物各 0.25 μL, RNA 逆转录得到的 cDNA 5 μL, EX Taq HS 0.15 μL。循环参数为 94 ℃ 预变性 2 min,94 ℃ 变性 30 s,退火温度(见表 1)30 s,72 ℃ 延伸 1 min 进行 30 个循环,72 ℃ 延伸 10 min 后 4 ℃ 保存。各组取 10 μL PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,在 Gelpro32 凝胶成像系统上进行分析,以各组目的基因条带与 β-actin 条带 A 表示相应基因 mRNA 的相对表达水平,实验重复 3 次。

**2.5 ELISA 法检测 TNF-α 的表达** 各组细胞处理结束后收集培养液于酶标板,37 ℃ 孵育 2 h,清洗液洗板 300 μL/孔洗板, TNF-α 抗体 100 μL/孔 37 ℃ 孵育 2 h,洗板,酶结合物 100 μL/孔 37 ℃ 孵育 30 min,洗板,分别加显色液 A 和 B 各 50 μL/孔,37 ℃

孵育 30 min,终止液 100 μL/孔,酶标仪检测 450 nm 波长处吸光度(A)。

**2.6 免疫荧光细胞化学法检测 NF-κB 的表达** 各组细胞处理后用 4% 多聚甲醛固定 30 min,5% BSA 封闭 20 min,加入 1:100 抗 NF-κB 抗体 4 ℃ 过夜。FITC 标记的羊抗兔 IgG 室温孵育 30 min(避光),荧光显微镜观察并拍照。阴性对照组中一抗用 PBS 代替,其余条件相同。

**2.7 统计学处理** 采用 SPSS13.0 进行分析,实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。各组间数据的比较用单因素方差分析检验差异显著性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对 LPS 诱导 EA. hy926 细胞 NF-κB 和 TNF-α mRNA 的影响** RT-PCR 结果表明经 LPS 诱导,EA. hy926 细胞 NF-κB 和 TNF-α 的表达增多,显著高于正常组 ( $P < 0.01$ )。与 LPS 刺激组相比,全方组 NF-κB 和 TNF-α 的表达显著减少 ( $P < 0.01$ );拆方各组中,补气组 NF-κB 和 TNF-α 的表达也有下调,但无统计学意义;而化痰组 NF-κB 和 TNF-α 表达显著下降 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。与全方组比较,补气、祛痰、空白血清对照组 NF-κB 和 TNF-α 的表达升高,而化痰组 NF-κB 和 TNF-α 的表达无统计学差异。结果见表 2。

表 2 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对 LPS 诱导 EA. hy926 细胞 NF-κB 和 TNF-α mRNA 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

分组	终浓度 /g·kg <sup>-1</sup> ·U <sup>-1</sup>	NF-κB mRNA /β-actin	TNF-α mRNA /β-actin
正常对照	-	0.30 ± 0.17 <sup>2)</sup>	0.72 ± 0.26 <sup>2)</sup>
LPS 刺激 <sup>5)</sup>	-	0.77 ± 0.25	1.33 ± 0.38
全方	105.92	0.51 ± 0.20 <sup>2)</sup>	0.89 ± 0.22 <sup>2)</sup>
补气	44.38	0.76 ± 0.32 <sup>4)</sup>	1.11 ± 0.31 <sup>3)</sup>
化痰	31.95	0.56 ± 0.24 <sup>2)</sup>	0.96 ± 0.39 <sup>1)</sup>
祛痰	24.85	0.72 ± 0.29 <sup>4)</sup>	1.12 ± 0.35 <sup>3)</sup>
空白血清对照	-	0.74 ± 0.21 <sup>4)</sup>	1.24 ± 0.30 <sup>4)</sup>

注:与 LPS 刺激组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与全方组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ;LPS 终浓度为 10 mg·L<sup>-1</sup> (表 3 同)。

**3.2 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对 LPS 诱导 EA. hy926 细胞 TNF-α 表达的影响** 与正常对照组相比,LPS 刺激组 EA. hy926 细胞 TNF-α 水平明显升高 ( $P < 0.01$ )。与 LPS 组比较,全方可显著抑制 TNF-α 的表达 ( $P < 0.01$ );拆方各组中,补气组

TNF- $\alpha$ 的表达略有减少;祛痰、化痰组 TNF- $\alpha$  表达显著下降( $P < 0.05, P < 0.01$ )。与全方组比较,补气、祛痰、空白血清对照组 TNF- $\alpha$  的表达升高,而化痰组 TNF- $\alpha$  的表达无统计学差异。结果见表 3。

**3.3 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对 LPS 诱导 EA. hy926 细胞 NF- $\kappa$ B 表达的影响** 免疫荧光细胞化学法检测结果显示,阴性对照组几乎未检测到荧光,正常对照组荧光很弱,LPS 刺激组 NF- $\kappa$ B 荧光呈强阳性,全方组和化痰组荧光较弱,补气组和祛痰组荧光相对较强。提示全方及化痰药可抑制 NF- $\kappa$ B 表达。结果见图 1。

表 3 化痰祛痰方药及其拆方含药血清对 LPS 诱导 EA. hy926 TNF- $\alpha$  表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

分组	终浓度 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照	-	5.91 $\pm$ 0.56 <sup>2)</sup>
LPS 刺激	-	25.81 $\pm$ 10.49
全方	105.92	16.18 $\pm$ 7.35 <sup>2)</sup>
补气	44.38	22.36 $\pm$ 9.62 <sup>4)</sup>
化痰	31.95	18.27 $\pm$ 8.01 <sup>2)</sup>
祛痰	24.85	20.41 $\pm$ 8.86 <sup>1,3)</sup>
空白血清对照	-	24.35 $\pm$ 9.21 <sup>4)</sup>

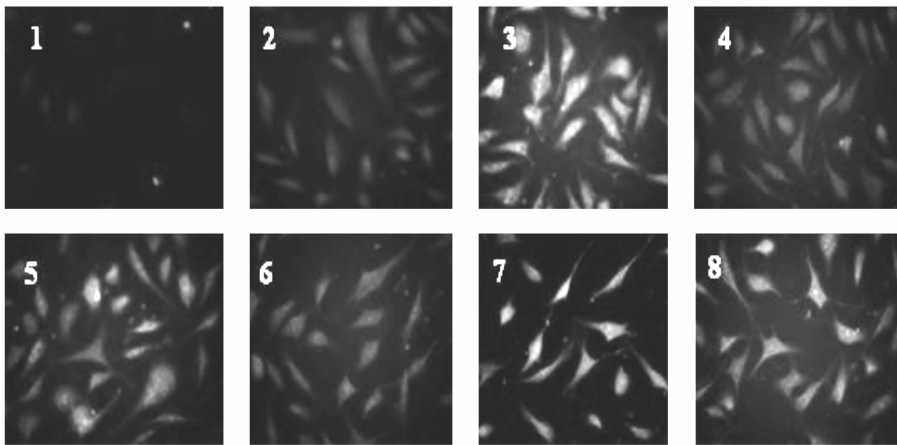


图 1 EA. hy926 细胞 NF- $\kappa$ B 免疫荧光表达

1. 阴性对照组;2. 正常对照组;3. LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  刺激组;4. 全方 105.92  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$  + LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  组;
5. 补气 44.38  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$  + LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  组;6. 化痰 31.95  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$  + LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  组;
7. 祛痰 24.85  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$  + LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  组;8. 空白血清对照 + LPS 10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  组

#### 4 讨论

对 AS 发病机制的阐释主要有脂质浸润学说、内皮损伤反应学说、血小板聚集和血栓形成学说以及单克隆平滑肌细胞增生学说。其中内皮损伤反应学说和由此衍生而来的炎症理论,较为全面地解释了 AS 的形成发展过程<sup>[6]</sup>。内皮损伤反应学说认为 AS 各种主要危险因素最终都损伤动脉内膜,而粥样硬化病变的形成是动脉内膜对损伤做出的炎症-纤维增生性反应的结果。血管内皮细胞受损和功能减退是 AS 发生的启动环节,故研究利用体外培养内皮细胞进行实验。

化痰祛痰方药组方不仅建立在中医药学的原则和理论之上,同时建立在对现代中药药理的研究之上,该方具有“补中寓通、补不壅滞、通不损正、气血并重”的特点。方中重用党参、黄芪、绞股蓝健

脾补中益气,肺为贮痰之器,脾为生痰之源,绞股蓝既能健脾除湿,以杜绝生痰之源,又能化痰止咳,以肃洁贮痰之器;配合茯苓既能健脾,又能渗湿,使湿无所聚,痰无由生;丹参功擅活血祛瘀,为治疗血阻滞之要药,川芎、郁金、赤芍活血行气散瘀;佐以石菖蒲、郁金,化痰和胃,活血行气,使气机畅通。诸药合用,共奏祛痰化痰之功,使瘀化则津液自通,痰邪自散,痰散则脉络通利,瘀不能生。前期研究发现,化痰祛痰方药抗 AS 作用为多靶点的,其中包括抗炎作用,本实验进一步从功能拆方的角度对其抗炎作用的分子生物学机制进行探讨。

本研究发现,LPS 刺激后,NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的表达增加,全方可显著抑制 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的表达;拆方各组中,化痰药对 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的抑制作用明显,补气、祛痰药则作用相对较弱。结果提示化痰

祛痰方药有明确的抗炎作用,可抑制炎症因子的表达。拆方研究的结果表明化痰中药有更明显的抗炎作用,分析原因可能与其组方成分有关。丹参作为传统的活血化瘀药,广泛应用于心脑血管疾病的防治。研究发现丹参有抗炎、抗肿瘤、抗氧化损伤以及中枢抑制等多种药理作用<sup>[7]</sup>。现代药理对丹参提取物的研究发现,多种丹参提取物具有抗 AS 作用。Fang 等<sup>[8]</sup>检测了兔 AS 斑块中 CD40, VCAM-1, IL-1 的蛋白水平,发现丹参酮 II<sub>A</sub> 处理可以降低斑块中这些炎症因子的表达。Wu 等<sup>[9]</sup>也发现丹参酮 II<sub>A</sub> 可以降低 IL-2 和 IFN- $\gamma$  的表达水平,说明丹参酮具有一定的抗炎作用及免疫调节作用。

LPS 存在于革兰阴性细菌细胞壁外膜,是革兰阴性细菌诱发炎症的主要因子。目前认为,LPS 刺激信号在靶细胞信号传导通路为: Toll 样受体 4 (TLR4)  $\rightarrow$  胚胎蛋白 MyD88  $\rightarrow$  IL-1 受体相关激酶 (IRAK)  $\rightarrow$  核因子  $\kappa$ B 抑制物 (I  $\kappa$ B)  $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B, 进而诱导 TNF- $\alpha$ , IL 等的表达<sup>[10]</sup>, 上述途径被称为 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路。TNF- $\alpha$  是 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路中的下游信号分子,表达量的多少可以直接反映炎症的严重程度,我们发现化痰祛痰全方及拆方化痰药能显著下调 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  的表达,提示抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路活化可能是化痰祛痰方药发挥抗炎作用进而干预 AS 发生、发展的机制之一。

#### [参考文献]

[ 1 ] Kaperonis E A, Liapis C D, Kakasis J D, et al. Infammation and atherosclerosis [ J ]. Eur J Vasc

Endovasc Surg,2006,31(4):386.  
[ 2 ] 崔广智,金树梅,赵桂峰,等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对 TNF- $\alpha$  诱导的 ECV304 细胞 NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B- $\alpha$  表达及粘附分子 ICAM1, VCAM1 mRNA 表达的影响 [ J ]. 中国药理学通报,2007,23(12):1671.  
[ 3 ] 杨关林,王宇宏,刘君. 化痰祛痰颗粒剂对 UAP 血浆 Ps PAI-1 C-RP 血清 NO 及血脂的影响 [ J ]. 辽宁中医杂志,2003,30(8):630.  
[ 4 ] 赵钢,杨关林,李志明. 化痰祛痰颗粒剂干预对动脉硬化家兔血清 P 选择素及 PAI-1 水平的影响 [ J ]. 辽宁中医杂志,2004,31(4):346.  
[ 5 ] 周雍明,朴炳奎,郑红刚,等. 肺瘤平膏及其拆方含药血清对人外周血树突状细胞迁移功能影响及机制研究 [ J ]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):152.  
[ 6 ] 任涛,李枚娟,王焱. 动脉粥样硬化与炎症反应关系的研究进展 [ J ]. 中国老年学杂志,2010,30(10):1464.  
[ 7 ] 刘虹彬,温进坤,韩梅,等. 丹参对血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶和骨桥蛋白基因表达及细胞增殖的影响 [ J ]. 中国中西医结合杂志,2002,22(10):764.  
[ 8 ] Fang Z Y, Lin R, Yuan B X. Tanshinone II<sub>A</sub> downregulates the CD40 expression and decreases MMP-2 activity on atherosclerosis induced by high fatty diet in rabbit [ J ]. J Ethnopharmacol,2008,115(2):217.  
[ 9 ] Wu M H, Tsai W J, Don M J, et al. Tanshinlactone A from Salvia miltiorrhiza modulates interleukin-2 and interferon- $\gamma$  gene expression [ J ]. J Ethnopharmacol, 2007,113(2):210.  
[ 10 ] 贾连群,王启明,柳春,等. 高密度脂蛋白亚类抗脂多糖作用的研究 [ J ]. 细胞与分子免疫学杂志,2007,23(7):616.

[责任编辑 聂淑琴]