

[文章编号] 1000-4718(2015)01-0154-06

• 短篇论著 •

通心络联合阿托伐他汀、阿司匹林对家兔动脉粥样硬化早期血管外膜炎症因子表达的干预*

郎艳松^{1,2}, 秘红英^{1,2}, 刘美之^{1,2}, 袁国强^{3,4,Δ}

[¹ 河北医科大学 河北 石家庄 050017; ² 河北以岭医药研究院 国家中医药管理局重点研究室 (心脑血管络病) 河北 石家庄 050035; ³ 河北医科大学附属以岭医院心血管科(国家中医药管理局 中医络病学重点学科) 河北 石家庄 050091; ⁴ 河北省络病重点实验室 河北 石家庄 050035]

[摘要] 目的: 探讨通心络联合阿托伐他汀、阿司匹林对家兔动脉粥样硬化早期颈动脉外膜炎症因子表达的影响。方法: 高脂饮食复合单侧颈总动脉硅胶管包裹制备兔动脉粥样硬化早期模型。72 只新西兰兔随机分为对照组(control)、模型组(model)、通心络(tongxinluo)组、阿托伐他汀(atorvastatin)组、阿司匹林(aspirin)组和三药联用(three-drug combination)组。每组各 12 只。对照组给予普通饲料,模型组及各用药组家兔均实施单侧颈动脉硅胶管包裹术复合高脂饲料喂养,通心络组给予通心络超微粉混悬液(0.3 g·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,阿托伐他汀组给予阿托伐他汀(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,阿司匹林组给予阿司匹林(12 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,三药联用组给予通心络超微粉混悬液(0.3 g·kg⁻¹·d⁻¹)、阿托伐他汀(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和阿司匹林(12.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,连续给药 4 周后取材。HE 染色判定颈动脉内中膜病理形态变化;生化法检测血脂变化;ELISA 法测定各组家兔颈动脉包裹段外膜单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1β(IL-1β)和 IL-10 表达水平;免疫组化法检测血管外膜 IL-8 表达水平。结果: 模型组与对照组比较,血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平明显增高。除阿司匹林组外,各用药组 TC、TG 和 LDL-C 的水平与模型组比较明显降低。三药联用组较其它用药组 TC、TG 和 LDL-C 的水平明显降低。模型组颈动脉外膜中 MCP-1 和 IL-1β 的表达明显高于对照组,IL-10 的表达减弱。与模型组比较,各用药组颈动脉外膜中 MCP-1 和 IL-1β 的表达减弱,IL-10 的表达增强。三药联用组较其它各用药组 MCP-1 和 IL-1β 的表达明显减弱,IL-10 的表达明显增强。各用药组颈动脉外膜 IL-8 表达减少。结论: 通心络、阿托伐他汀和阿司匹林三药联用可通过降脂、调节血管外膜炎症反应而有效延缓动脉粥样硬化进程,且较单药应用作用更佳。

[关键词] 外膜; 炎症; 动脉粥样硬化; 单核细胞趋化蛋白-1; 白细胞介素-8; 白细胞介素-10

[中图分类号] R543

[文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.01.029

Interventional effects of tongxinluo combined with atorvastatin and aspirin on adventitial inflammation in early stage of atherosclerosis

LANG Yan-song^{1,2}, MI Hong-ying^{1,2}, LIU Mei-zhi^{1,2}, YUAN Guo-qiang^{3,4}

[¹ Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; ² Department of Cardiology, Yiling Medical Institute of Hebei Province, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine (Cardio-cerebral Vascular Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China; ³ Department of Cardiology, Yiling Hospital of Hebei Medical University (Collateral Disease Theory Key Discipline of State Administration of Traditional Chinese Medicine), Shijiazhuang 050091, China; ⁴ Key Laboratory of Collateral Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China. E-mail: yuanguoqiang7508@163.com]

[ABSTRACT] AIM: To investigate the effect of a treatment proposal, which consisted of tongxinluo, atorvastatin and aspirin, on adventitial inflammation of early atherosclerosis in rabbit carotid artery. METHODS: The atherosclerotic model was established in the rabbits with silicone collar, which was positioned around the carotid arterial adventitia + high-

[收稿日期] 2014-07-02 [修回日期] 2014-10-09

* [基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(No. 2012CB518606)

Δ通讯作者 Tel: 0311-85901553; E-mail: yuanguoqiang7508@163.com

cholesterol diet. New Zealand rabbits ($n = 72$) were randomly divided into 6 groups ($n = 12$): control group, model group, tongxinluo group, atorvastatin group, aspirin group, and three-drug combination group. The rabbits in control group were fed with common foodstuffs, and the rabbits in all the other groups were fixed the right carotid arteries with the silicone tube, and were fed with fatty foodstuffs. The rabbits in tongxinluo group, atorvastatin group and aspirin group were given the suspension of tongxinluo supermicropowder ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), atorvastatin ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and aspirin ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) respectively and the rabbits in three-drug combination group were given the suspension of tongxinluo supermicropowder ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), atorvastatin ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and aspirin ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) together. The rabbits in each group were fed with the corresponding medicines for 4 weeks. The tissue slices of carotid artery were observed under light microscope with HE staining. The change of blood lipid was detected by biochemical assay. The protein levels of MCP-1, IL-1 β and IL-10 in the carotid arterial adventitia were detected by ELISA. The immunohistochemical staining was used to detect the protein expression of IL-8 around the carotid arterial adventitia. **RESULTS:** Compared with control group, the contents of TC, TG and LDL-C were significantly increased, and the content of IL-10 was significantly decreased in model group. The levels of TC, TG and LDL-C were significantly decreased in tongxinluo group and atorvastatin group compared with model group, no significant difference between tongxinluo group and atorvastatin group was observed. In the three-drug combination group, the levels of TC, TG and LDL-C were lower than those in atorvastatin group and tongxinluo group. Compared with control group, the contents of MCP-1 and IL-1 β were significantly increased, and the content of IL-10 was significantly decreased in model group. Compared with model group, the contents of MCP-1 and IL-1 β were decreased in tongxinluo group, atorvastatin group and aspirin group, no significant difference between the 3 groups was observed. The content of IL-10 was decreased in three-drug combination group, and the contents of TC, TG and LDL-C were lower than those in tongxinluo group, atorvastatin group and aspirin group. The content of IL-8 was decreased in tongxinluo group, atorvastatin group, aspirin group and three-drug combination group. **CONCLUSION:** The strategy of three-drug combination enhances the effect of regulating the lipid metabolism and inhibiting the adventitia inflammation. It plays an important role to intervene in the process of atherosclerosis.

[KEY WORDS] Adventitia; Inflammation; Atherosclerosis; Monocyte chemoattractant protein 1; Interleukin-8; Interleukin-10

随着对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS) 发病模式研究的不断深入, “由内而外”的炎症发病机制逐渐向“由外而内”转变。外膜炎症浸润程度与 AS 严重程度呈正相关, 外膜炎症细胞分泌多种细胞因子, 影响内膜的变化, 还可以通过神经末梢及直接作用于平滑肌受体影响中膜, 促进 AS 的发生、发展^[1]。在动脉粥样硬化早期血管外膜即有单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 等的表达, 基于 polypill 策略^[2]即在固定药物剂量的基础上联合用药, 减少危险因素的同时未导致不良反应的风险提高, 从而控制心血管病危险因素, 减少心脑血管的发病风险。既往吴以岭院士提出他汀类药物联合应用阿司匹林及中药通心络胶囊, 形成有效防治缺血性心脑血管疾病的通心络联合阿托伐他汀、阿司匹林联合应用的优选方案。我们试图通过本实验研究该方案对动脉粥样硬化早期血管外膜炎症因子表达的影响, 探讨该方案对动脉粥样硬化进程的干预作用。

材 料 和 方 法

1 动物与分组

72 只雌雄各半的健康新西兰白兔, 体重(1.8 ± 0.2) kg, 购自北京富豪实验动物养殖中心。单笼饲养在河北省络病重点实验室。适应性喂养 1 周后随机分为 6 组: 对照(control) 组、模型(model) 组、通心络(tongxinluo) 组、阿托伐他汀(atorvastatin) 组、阿司匹林(aspirin) 组和三药联用(three-drug combination) 组, 每组 12 只。对照组给予普通饲料, 其余各组硅胶管包裹后给予高脂饲料(胆固醇 1%、蛋黄粉 7.5%、猪油 5% 及基础饲料 86.5%, 由河北医科大学实验动物中心加工定制)^[3]。同时根据人与动物用药量体表面积算法, 临灌胃时用 0.5% 的羧甲基纤维素钠水溶液将通心络超微粉、阿托伐他汀和阿司匹林配成相应给药剂量(所用浓度为临床等效量) 的混悬液, 浓度依次为: $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 三药联用组用通心络超微粉混悬液($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、阿托伐他汀

(2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 和阿司匹林(12 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 灌胃。每日定量给予 150 g 普通饲料或高脂饲料喂养,同时灌胃给药,自由饮水,连续喂养 4 周。

2 药品、试剂与仪器

通心络超微粉(石家庄以岭药业股份有限公司,批号:20120924);阿托伐他汀片(辉瑞制药有限公司,批号:1237179);阿司匹林(石药集团欧意药业有限公司,批号:018130311);羧甲基纤维素钠(天津永大化学试剂开发中心,批号:20130418);总胆固醇(total cholesterol,TC)试剂盒、甘油三酯(triglyceride,TG)试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)试剂盒(北京九强生物有限公司);MCP-1 和白细胞介素(interleukin,IL)-10 ELISA 试剂盒(Cloud-Clone);考马斯亮蓝染色试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

3K15 型高速冷冻离心机(Sigma);日立 7080 型全自动生化分析仪(Hitachi);XD711 酶标分析仪(上海迅达医疗仪器公司);MDF-U50V 型 -80 °C 冰箱(SANYO);IF300-150 型制冰机(iLshin)。

3 方法

3.1 硅胶管包裹术 自耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠(1 mL/kg),将新西兰白兔仰卧位固定于手术台上,脱毛后常规消毒,铺洞巾。沿其颈部正中中线剪开皮肤并逐层钝性分离,右侧颈动脉鞘暴露后,仔细游离出右颈动脉约 2.5 cm。用准备好的硅胶管纵向切开后包裹于动脉外,滴加青霉素预防感染,缝合伤口。术后动物自主苏醒。术后每天 2 次、连续 3 d 局部消毒,预防感染。

3.2 样品采集 喂养 4 周后,采集前 12 h 禁食禁水,3% 戊巴比妥钠耳缘静脉注射麻醉(1 mL/kg),腹主动脉取血。严格无菌操作,剃毛后消毒,沿颈部正中中线剪开,快速分离并取下包管侧颈动脉,并一分为二,生理盐水洗净,一部分 10% 甲醛溶液保存,另一部分液氮冻存储备用。剩余组织制作石蜡切片进行苏木精-伊红(HE)染色。

3.3 病理标本光镜观察 取固定标本,脱水、石蜡包埋,切片约 4 μm,HE 染色,光镜观察。

3.4 血脂测定 取全血后 4 °C、3 500 r/min 离心 10 min,取上清液分装入 EP 管,采用全自动生化分析仪测定 TC、TG 和 LDL-C 水平。

3.5 炎症指标测定 检测指标前取出液氮冻存标本,各组动物组织取相同大小,置于预冷的 PBS 液中,去除管周组织,纵向剖开血管,仔细剥离外膜,吸

干称重。放置于试管中加入生理盐水,比例为 1:9,制成 10% 的组织匀浆。3 000 r/min 离心 15 min,取上清液待测。严格按照酶联免疫吸附试剂盒进行操作,酶标仪测吸光度(A)值,根据标准曲线推算组织匀浆中的浓度。考马斯亮蓝法进行蛋白定量,计算每克蛋白中 MCP-1、IL-1β 和 IL-10 的含量。免疫组化法检测血管外膜 IL-8 表达。

4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,数据以均数 ± 标准差(mean ± SD)表示,均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-t 检验,如方差不齐者用 Dunnett's T3 检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组兔颈动脉光镜观察

对照组可见内皮细胞完整,胞核扁平,与内弹力板贴合紧密,中层平滑肌细胞排列整齐;模型组的内皮细胞有脱落,内膜层明显增厚,可见少量泡沫状巨噬细胞形成;各用药组内膜层部分增厚,但动脉损伤程度减轻,以阿托伐他汀组、通心络组及三药联用组改善更为明显,见图 1。

2 血脂

模型组血清的 TC、TG 和 LDL-C 水平与对照组比较显著增高(P < 0.01);除阿司匹林组外,各用药组均有一定降脂作用,与模型组比较差异有统计学意义(P < 0.05),但三药联用组与其它用药组分别比较降脂作用更为突出(P < 0.01);其余各用药组之间两两比较差异无统计学意义,见表 1。

3 外膜炎症指标的变化

与正常组比较,模型组 MCP-1 和 IL-1β 的表达明显增多,IL-10 的表达减少(P < 0.01);各用药组均见 MCP-1 和 IL-1β 表达减少,IL-10 表达增加,与模型组比较差异有统计学意义(P < 0.01);三药联用组与其他用药组分别比较差异均有统计学意义(P < 0.01);其余各用药组之间两两比较差异无统计学意义,见表 2。

与对照组比较,模型组 IL-8 在血管外膜新生滋养血管处表达增多;与模型组比较,各用药组外膜新生滋养血管数量减少(IL-8 在微血管内皮细胞阳性表达呈现棕褐色,凡是呈现棕色的并与临近组织有明显界限,可视为一个微血管^[4]),同时 IL-8 表达减少,见图 2。

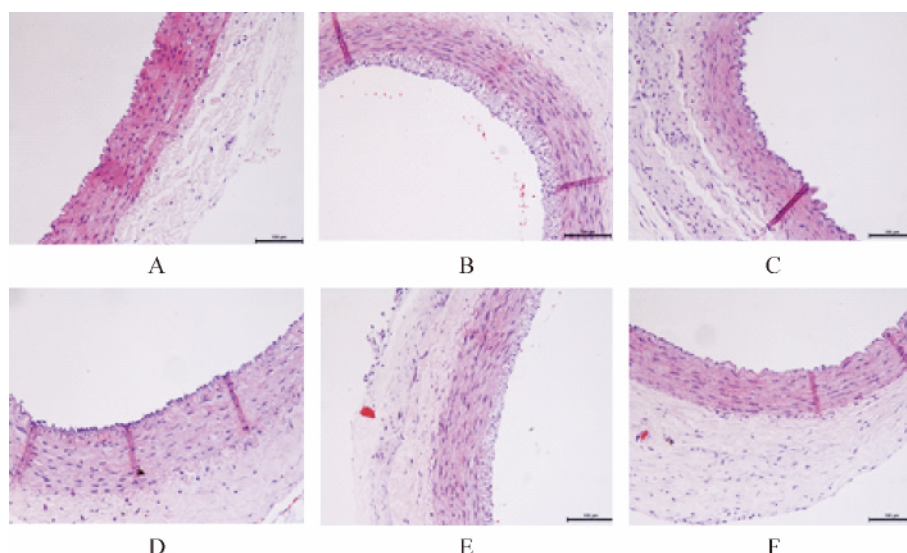


Figure 1. The appearance of carotid artery morphology in various groups (HE staining ,×400) . A: control group; B: model group; C: tongxinluo group; D: atorvastatin group; E: aspirin group; F: three-drug combination group.

图1 各组颈动脉组织 HE 染色情况

表1 各组血脂水平

Table 1. The blood lipid levels in various groups (mmol/L. Mean ± SD. n = 8)

Group	TC	TG	LDL-C
Control	3.08 ± 0.85	0.88 ± 0.24	2.59 ± 0.64
Model	52.55 ± 11.28 **	6.55 ± 1.29 **	11.23 ± 0.46 **
Tongxinluo	37.80 ± 6.70 #△△	3.65 ± 0.63 ##△△	5.97 ± 0.44 ##△△
Atorvastatin	31.50 ± 7.19 ##△△	3.39 ± 0.78 ##△△	5.12 ± 0.37 ##△△
Aspirin	49.43 ± 3.80	5.29 ± 1.60	10.93 ± 0.52
Three-drug combination	23.70 ± 0.83 ##	2.04 ± 0.29 ##	4.10 ± 0.24 ##

** P < 0.01 vs control group; # P < 0.05 , ## P < 0.01 vs model group; △△ P < 0.01 vs three-drug combination group.

表2 各组颈动脉外膜的 MCP-1、IL-1β 和 IL-10 水平

Table 2. The levels of MCP-1 , IL-1β and IL-10 in the adventitia of common carotid artery in various groups (g/L. Mean ± SD. n = 6)

Group	MCP-1	IL-1β	IL-10
Control	3.27 ± 1.69	0.05 ± 0.03	1.99 ± 0.08
Model	25.87 ± 6.69 **	3.62 ± 0.26 **	1.02 ± 0.19 **
Tongxinluo	12.17 ± 2.22 ##△△	1.09 ± 0.13 ##△△	1.56 ± 0.17 #△△
Atorvastatin	12.58 ± 2.35 ##△△	1.04 ± 0.14 ##△△	1.46 ± 0.12 #△△
Aspirin	11.23 ± 2.69 ##△△	0.74 ± 0.30 ##△△	1.52 ± 0.13 #△△
Three-drug combination	6.62 ± 1.07 #	0.17 ± 0.06 ##	2.10 ± 0.40 ##

** P < 0.01 vs control group; # P < 0.05 , ## P < 0.01 vs model group; △△ P < 0.01 vs three-drug combination group.

讨 论

通常实验选用高胆固醇饲料喂养制备动脉粥样硬化模型 新西兰白兔是制备动脉粥样硬化模型的常用动物之一^[5-6] ,本研究中我们联合“颈动脉硅胶管包裹和高脂喂养”在较短时间内制备动脉粥样硬化早期模型^[7]。HE 结果显示 4 周模型组动脉粥样硬化程度与人类动脉粥样硬化早期征象——血管壁内膜层增厚和脂纹形成的病理改变相似^[8]。

近年来对于动脉粥样硬化“由外向内”炎症机制探索不断增多。动脉外膜炎症是诱发动脉粥样硬化发生的早期事件之一^[9]。已有研究表明血管外膜炎症的出现先于动脉粥样硬化病理形态学改变^[10] ,在动脉粥样硬化形成时 ,腹主动脉外膜有大量淋巴细胞和巨噬细胞浸润^[11] ,外膜浸润的炎症细胞除 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞外^[12] ,还有肥大细胞^[13] ,浸润程度与动脉粥样硬化严重程度相对应 ,这些炎症细胞又可分泌 IL-1、IL-8 和 MCP-1 等细

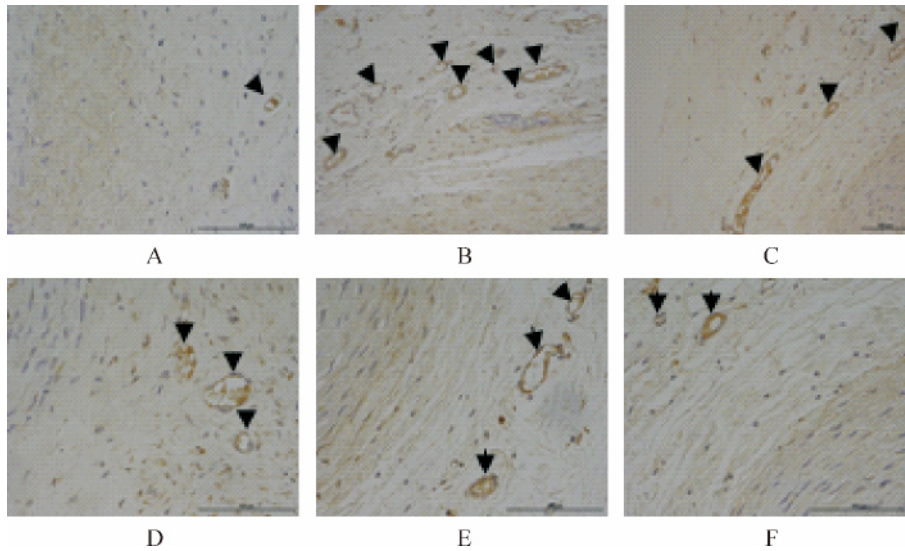


Figure 2. The appearance of IL-8 in carotid arterial adventitia in various groups (IHC ,×400) . A: control group; B: model group; C: tongxinluo group; D: atorvastatin group; E: aspirin group; F: three-drug combination group.

图2 免疫组化检测各组颈动脉外膜 IL-8 表达情况

胞因子^[14]。

在动脉粥样硬化早期 MCP-1 即表达 ,此外受到 TNF- α 、IL-1、干扰素等的刺激诱导时 ,MCP-1 表达均会明显增加^[15] ,其随后出现分泌大量 MCP-1 的巨噬细胞^[16] ,而 MCP-1 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。高脂等干预引起血流机械力的改变诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞生成 MCP-1^[17] ,吸引滋养血管内的单核细胞经血管壁游出并聚集到动脉外膜进而成为巨噬细胞后又释放大量的 MCP-1 ,引起单核细胞迁移进入内膜下 ,大量炎症细胞在血管内膜聚集 ,进而导致动脉内膜层增厚 ,促进动脉粥样硬化的发生发展^[18]。他汀类药物、阿司匹林和通心络均能通过不同作用机制发挥其抗炎作用^[19-20] ,实验结果证实各用药组能够明显减少血管外膜 MCP-1 表达 ,三药联用组作用更为突出。

需要提出的是 ,MCP-1 还能够诱导单核细胞自身合成 ,过程由 IL-10 调节^[21] ,IL-10 作为参与动脉粥样硬化的单一抑炎因子 ,可抑制多种炎症因子的表达 ,同时 IL-10 能抑制单核细胞对内皮细胞的黏附^[22] 在动脉粥样硬化进程中起保护作用。各用药组均能通过增加 IL-10 的表达发挥其保护作用 ,三药联用组效果优于三药单用。

炎症反应发生时 IL-8 在血管内皮细胞大量表达 ,因此在血管外膜可见在滋养血管周围 IL-8 呈现黄褐色表达 ,IL-8 和 MCP-1 作用相似 ,能促使单核细胞在内皮细胞上的滚动转变成强有力的黏附 ,同时 IL-8 也能够促进内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和迁移 ,是一种强有力的促血管生成因子 ,在动脉粥样硬

化中发挥着重要作用^[23]。外膜上的 IL-1 β 能够诱导炎症细胞在外膜的聚集 ,进而导致内皮细胞和平滑肌细胞增殖。实验中各用药组能够减少 IL-8 和 IL-1 β ,减少内皮细胞增殖和迁移 ,其中三药联用组优于三药单用组。以往的临床和基础实验已证实该优选方案在降脂和稳定斑块方面作用明显^[24] ,效果优于三药单用^[25]。本实验结果证实在动脉粥样硬化早期 ,三药联用组的降脂效果明显优于三药单用 ,同时三药联用组能够明显减少血管外膜组织中 MCP-1、IL-8 和 IL-1 β 表达 ,增加 IL-10 表达 ,起到调节血管外膜炎症作用 ,进而延缓动脉粥样硬化进程。

既往研究证实在猪高脂血症模型上 ,新生滋养血管在动脉粥样硬化早期就已出现 ,新生的滋养血管也是促炎物质及促动脉粥样硬化血液成分进入血管壁的通路^[26]。MCP-1 表达受血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor ,PDGF) 调节 ,血管外膜上可见 PDGF β 表达 ,PDGF 也参与血管新生^[27] ,同时 IL-8 也是一种促血管生成因子 ,那么该优选方案能否通过抑制血管外膜炎症及干预外膜滋养血管新生而发挥延缓动脉粥样硬化进程的作用 ,值得我们进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 胡 鹏 ,李建军. 血管外膜炎症和动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志 2003 ,11(7) : 678-680.
 [2] Indian Polycap Study (TIPS) , Yusuf S , Pais P , et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS) : a phase II ,double-blind , randomised trial [J]. Lancet ,

- 2009, 373(9672): 1341-1351.
- [3] 肖维刚,张秋艳,郎艳松,等. 通心络对高脂血症兔甲襞微循环血流速度的影响[J]. 微循环学杂志, 2013, 23(4): 8-11.
- [4] 肖维刚. 动脉管壁“孙络-微血管”滋生在动脉粥样硬化早期病变中的作用及通络干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [5] Yanni AE. The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research[J]. *Lab Animals*, 2004, 38(3): 246-256.
- [6] Madhumathi BG, Venkataranganna MV, Gopumadhavan S, et al. Induction and evaluation of atherosclerosis in New Zealand white rabbits[J]. *Indian J Exp Biol*, 2006, 44(3): 203-208.
- [7] 杨琼,唐志晗,武春艳,等. 异常剪切应力促兔颈总动脉粥样硬化模型的建立[J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(3): 258-261.
- [8] Purushothaman KR, Meerarani P, Moreno PR. Inflammation and neovascularization in diabetic atherosclerosis[J]. *Indian J Exp Biol*, 2007, 45(1): 93-102.
- [9] 王建丽,高春荣,李莉,等. 冠状动脉外膜炎症在动脉粥样硬化病灶形成中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(3): 431-434.
- [10] 胡维诚,李莉,陈融,等. 载脂蛋白E基因敲除小鼠心肌动脉内“微病灶”及外膜炎症[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(11): 1146-1147.
- [11] Parums D, Mitchinson MJ. Demonstration of immunoglobulin in the neighbourhood of advanced atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 1981, 38(1): 211-216.
- [12] Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, et al. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi[J]. *Am Rev Resp Dis*, 1992, 145(4 Pt 1): 918-921.
- [13] Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery[J]. *Circulation*, 1999, 99(3): 361-369.
- [14] 范乐明. 动脉粥样硬化的炎症和免疫机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 1994, 2(1): 51-55.
- [15] Kuseno KF, Nakamura K, Kusano H, et al. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis[J]. *Circ J* 2004, 68(7): 671-676.
- [16] Rayner K, Van Eersel S, Groot PHE, et al. Localisation of mRNA for JE/MCP-1 and its receptor CCR2 in atherosclerotic lesions of the ApoE knockout mouse[J]. *J Vascular Res*, 2000, 37(2): 93-102.
- [17] 杨娴. 血流机械力和动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2000, 21(4): 240-242.
- [18] Marketou ME, Kontaraki JE, Tsakountakis NA, et al. Differential effect of telmisartan and amlodipine on monocyte chemoattractant protein-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression in peripheral monocytes in patients with essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(1): 59-63.
- [19] 李凝旭,李庚山,李建军. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(3): 268-270.
- [20] 潘丽婷,陈桢玥,陆国平. 阿司匹林在动脉粥样硬化中的抗炎作用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2012, 32(4): 519-523.
- [21] Vestergaard C, Gesser B, Lohse N, et al. Monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1) has an autoinductive effect in monocytes, a process regulated by IL-10[J]. *J Dermatol Sci*, 1997, 15(1): 14-22.
- [22] Oslund LJP, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(12): 2847-2853.
- [23] Simonini A, Moscucci M, Muller DWM, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue [J]. *Circulation*, 2000, 101(13): 1519-1526.
- [24] 刘德祺. 通心络治疗颈动脉粥样硬化临床分析[J]. 临床合理用药, 2009, 2(5): 1-3.
- [25] 韩建科,贾振华,王宏涛,等. 通心络、阿司匹林、辛伐他汀联合用药对兔早期动脉粥样硬化防治实验研究[M]//吴以岭. 络病学基础与临床研究(6). 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 372-376.
- [26] Gössl M, Versari D, Lerman LO, et al. Low vasa vasorum densities correlate with inflammation and subintimal thickening: potential role in location—determination of atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 362-368.
- [27] 王振涛,韩丽华,朱明军,等. 黄酮皂苷类中药对促心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生作用及相关生长因子表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(4): 305-307.