

束缚应激对大鼠主动脉 5-HT_{1D}和 5-HT_{2A}受体表达的影响及通心络、薤白提取物的干预作用

魏 聪 张彦芬¹ 贾振华^{1,2} 袁国强^{1,2} 张志慧³ 吴以岭

(河北医科大学中西医结合教研室, 河北 石家庄 050091)

【摘要】目的 观察束缚应激对大鼠主动脉 5-HT_{1D}和 5-HT_{2A}受体表达的影响及通心络和薤白提取物的干预作用。方法 健康 Wistar大鼠 60只, 随机分为对照组、束缚应激组、薤白组、通心络组。观察大鼠一般状况、主动脉内皮细胞形态和结构, 检测血中 ET-1和 NO水平, 采用 Real Time PCR和 Western印迹检测主动脉 5-HT_{1D}和 5-HT_{2A}受体基因和蛋白表达。结果 束缚应激所致抑郁状态可导致血管内皮结构和分泌功能损伤, 同时 5-HT_{1D}mRNA和蛋白表达降低, 5-HT_{2A}mRNA和蛋白表达升高; 通心络和薤白提取物可有效保护血管结构和功能, 调节主动脉 5-HT_{1D}和 5-HT_{2A}受体基因和蛋白表达。结论 通心络和薤白提取物可通过增强介导舒血管作用的 5-HT_{1D}mRNA和蛋白表达, 抑制介导缩血管作用的 5-HT_{2A}mRNA和蛋白表达, 从而对抑郁状态大鼠血管内皮功能发挥保护作用。

【关键词】 束缚应激; 内皮功能障碍; 5-HT_{1D}; 5-HT_{2A} 通心络; 薤白提取物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2010)24-3668-04

The effects of restraint stress on the expression of 5-HT_{1D} and 5-HT_{2A} receptors in aorta of rats and the intervention effect of Tongxinluo and Allium extract

WEI Cong, ZHANG Yan-Fen, JIA Zhen-Hua et al.

Integrative Medicine Department, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, Hebei, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of restraint stress on the expression of 5-HT_{1D} and 5-HT_{2A} receptors in aorta of rats and the intervention effect of Tongxinluo and Allium extract. Methods Healthy male Wistar rats were randomly divided into control, restraint stress, Allium extract and Tongxinluo groups. The general condition, morphological changes of endothelial cell in artery, the levels of ET-1 and NO in blood were observed. The real time reverse transcription PCR was used to detect the gene expressions of 5-HT_{1D} and 5-HT_{2A} receptors in artery. The Western blot was used to detect the protein expressions of 5-HT_{1D} and 5-HT_{2A} receptors in artery. Results The damages of the structure and function of endothelial cell were induced by restraint stress; the gene and protein expressions of 5-HT_{1D} receptor were reduced; the gene and protein expression of 5-HT_{2A} receptor were increased. Tongxinluo and Allium extract protected the structure and function of endothelial cell, regulated the gene expressions of 5-HT_{1D} and 5-HT_{2A} receptors in artery. Conclusions Tongxinluo and Allium extract can increase the gene and protein expressions of 5-HT_{1D} receptor and decrease the gene and protein expressions of 5-HT_{2A} receptor, produce the protective effects on endothelial function of depressive state rats.

【Key words】 Restraint stress; Blood vessel endothelial dysfunction; 5-HT_{1D}; 5-HT_{2A}; Tongxinluo capsule; Allium extract

精神抑郁作为一种心理应激已成为缺血性心脑血管病的一个重要致病因素。一项由国际 30 个健康机构共同完成的大型临床研究显示, 在控制年龄、吸烟等冠心病传统危险因素后, 伴抑郁症或有抑郁症状人群的冠心病发病率较对照组增加约 3 倍^[1]。目前认为脑部单胺类神经递质 5 羟色胺 (5-HT) 减少是导致抑郁症的重要机制之一。既往基于快速液相色谱串联离子阱飞行时间质谱分析 (UFLC/MS II-TOF) 方法对采用“束缚法”建立的抑郁大鼠模型进行代谢组学研究发现, 束缚应激大

鼠体内 5-HT 的前体色氨酸代谢异常^[2], 提示束缚应激可引起全身 5-HT 代谢调控的异常。鉴于目前关于 5-HT 调控研究多集中在脑部组织, 而对于血管这一导致缺血性心脑血管疾病的主要病变组织的研究鲜有报道, 本研究重点观察束缚应激大鼠对血管内皮功能的影响, 5-HT_{1D}和 5-HT_{2A}受体在血管局部的表达及通心络和薤白提取物的干预作用。

1 材料与与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 Wistar 大鼠 60 只, 清洁级, 体重 220~250 g 由北京维通利华动物中心提供, 许可证编号: SCXK(京) 2006-2009。动物识别采用 5% 苦味酸标记, 大鼠笼养, 5 只/笼, 饲养于国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病)实验中心, 光照 12 h/d, 温度 20℃~23℃, 相对湿度 40%~60%。

1.1.2 仪器与试剂 分别应用 BX41 型光学显微镜(日本 Olympus 公司)、H-7500 型透射电镜(日本日立公司)对主动脉内皮形态进行光镜、透射电镜观察; 造模所用大鼠束缚盒由国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病)实验中心制作; ABI7300 Real Time PCR System(美国 AB 公司)、UVP 凝胶扫

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2005CB523301); 国家十一五“重大新药创制项目”: 络病理论指导药物开发集成创新技术平台建设资助(2009ZX09313-003)

1 河北以岭医药研究院

2 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病)

3 河北医科大学附属以岭医院

通讯作者: 吴以岭(1949-)男, 硕士, 教授, 主任医师, 主要从事中医络病及心脑血管基础与临床研究。

第一作者: 魏 聪(1979-)女, 在读博士, 主治医师, 主要从事血管病变防治研究。

描系统(美国 UVP公司),电转膜仪、半干转膜仪、垂直电泳仪(美国 BioRad公司),酶标仪(美国 Thermo公司)用于 Real Time PCR和 Western印迹检测。

血清一氧化氮(NO)试剂盒由南京建成生物试剂公司提供(批号 20091106),血浆内皮素(ET)试剂盒由北京普尔伟业生物科技有限公司提供(批号 20091025)。RNA提取试剂 Trizol Reagent(Invitrogen公司产品);逆转录酶、核糖核酸酶抑制剂、dNTP Taq DNA聚合酶、随机引物、琼脂糖均为美国 Promega公司产品;Western印迹检测抗体 5-HT_{1D}、人β肌动蛋白(β-actin)(Santa Cruz公司产品),5-HT_{2A}(Abcam公司产品)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备方法 参考文献^[3,4]并进行改良,采用“束缚法”建立抑郁动物模型,选择合适的大鼠固定盒,呈管状,长约 25 cm筒口外径 7 cm内径 5 cm筒内前端置一直径小于筒的内径并可以前后调节的圆嘴的塑料口,其口为通气口,后端为开关闸门。给予该模型大鼠每日束缚 6 h每周 7 d连续 6 w。

1.2.2 分组与给药 60只大鼠随机分为对照组、束缚应激组、薤白组、通心络组,每组 15只。于适应性饲养 7 d后进行造模,同时通心络、薤白干预组按 1 ml/100 g体重口服灌胃(通心络用量相当于临床用量的 16倍,1.2 g生药/kg薤白 1.2 g生药/kg受试药品均由石家庄以岭药业股份有限公司提供)对照组和束缚应激组给予等量的 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)灌胃,于每日上午 9:00~10:00给药,7次/w至实验末。

1.2.3 观察指标及检测方法

1.2.3.1 各组大鼠一般状况及行为学评价 实验全程观察各组动物精神状况、皮肤毛发、耳尾颜色等一般状况,同时参考文献方法采用尾悬挂方法对各组动物进行行为学评价,于实验末测定尾悬挂不动时间、挣扎次数。操作方法:实验在暗光白噪声的环境条件下进行,操作者握住大鼠的尾巴根部 1/3处,将大鼠头部向下,固定在大鼠尾挂实验架上,由两位实验人员进行操作和记录,每只大鼠观察 5 min。主要观察以下指标:①不动时间:指大鼠处于完全放松静止不动状态的累积时间;②挣扎次数:指大鼠由倒挂向上翻转的总次数^[5]。

1.2.3.2 主动脉内皮细胞形态与结构

1.2.3.2.1 光镜观察 末次给药后 10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,仔细分离并截取胸主动脉,用 4%多聚甲醛溶液固定、脱水、石蜡包埋、切片,HE染色观察主动脉形态学改变。

1.2.3.2.2 透射电镜观察 末次给药后 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,仔细分离并截取约 1 mm³大小标本迅速投入 2.5%戊二醛固定液中固定 2 h以上, PBS充分清洗, 1%锇酸固定,再用 PBS充分清洗,酒精梯度脱水, 100%丙酮脱水,环氧树脂混合物包埋、聚合,用 Leica超薄切片机切片,厚度为 50 nm醋酸铀和柠檬酸铅双重电子染色,透射电镜观察、摄片。

1.2.3.3 血液 ET、NO检测 造模成功后,大鼠经 10%水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔麻醉后,经颈动脉插管采集血液标本,并分为两部分,第一部分注入含有 10%乙二胺四乙酸(EDTA)二钠 30 μl和抑肽酶 40 μl的试管中,混匀, 4℃, 3 000 r/min离心 10 min放射免疫分析法检测 ET-1;第二部分常规分离血清后,

硝酸还原酶法检测 NO。严格按照试剂盒说明进行操作。

1.2.3.4 Real Time PCR检测主动脉 5-HT_{1D}、5-HT_{2A} mRNA表达水平 取约 100 mg血管组织, Trizol一步法提取组织总 RNA 42℃反转录 50 min合成第一链 cDNA采用染料法(Syber Green B)进行实时荧光定量 PCR检测。扩增完毕后,进入 SDS v1.3软件结果分析界面,以 GAPDH为内参照基因,与对照组相比,得到各组目的基因表达的定量值(RQ值),将 RQ值用于统计分析。所用引物序列如下:引物:5-HT_{1D}, 71 bp TG-TAICTCCATCCACCGCTTTCACCGCAGTCAGACAT; 5-HT_{2A}, 119 bp CTGGATTTACCTGGATGIGCTCTTCTGGAGTGAAGCGCTG。

1.2.3.5 Western印迹检测主动脉 5-HT_{1D}、5-HT_{2A}蛋白表达水平 各组实验结束后留取主动脉组织,用 PBS洗去组织表面残留血液,取 100 mg主动脉组织标本,加入组织裂解液下匀浆, 4℃离心分离上清,采用改良酚试剂法进行蛋白定量。取各组蛋白样品进行十二烷基硫酸钠(SDS)、聚丙烯酰胺凝胶电泳,半干转膜后封闭,经一抗结合后洗膜,二抗结合,洗膜后采用增强型电化学发光法(ECL)显色。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 3.0统计软件包,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较用单因素方差分析(One-way ANOVA),多个样本均数间的两两比较用最小显著差法(LSD),若方差不齐则采用 Satterthwaite-检验行两两比较。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状况 实验过程中对照组大鼠饮食饮水正常,活泼好动、反应灵敏,毛色鲜亮有光泽。束缚应激组造模初期表现为打斗、撕咬、尖叫等情绪过激行为,但随着造模时间的延长,动物表现为摄食量、饮水量减少,体重增长缓慢,精神萎靡不振,贴边扎堆,反应迟钝,皮毛欠光泽等行为和体征变化。薤白组和通心络组动物一般状况优于束缚应激组。尾悬挂实验显示与对照组比较,束缚应激组不动时间显著增加、挣扎次数显著减少(均 $P < 0.01$)与束缚应激组比较,薤白组和通心络不动时间减少、挣扎次数增加($P < 0.05$ $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组大鼠主动脉光镜下病理变化 对照组内皮细胞完整连续,与内皮下层紧密连接,中膜、外膜结构正常;束缚应激组内皮细胞肿胀,内膜增生,可见炎细胞浸润,内弹力膜可见断裂,内膜下肿胀,炎细胞浸润,血管壁层次清晰,可见内弹性膜及中膜弹性纤维。薤白组和通心络组内皮细胞略肿胀,血管壁层次清晰,可见轻微肿胀,内弹性膜及中膜弹性纤维明显可见。见图 1。

2.3 各组大鼠主动脉透射电镜病理变化 对照组血管内皮细胞形态规则,连接紧密,基底膜完整,细胞核及细胞器存在,线粒体结构无异常;束缚应激组核周隙扩张肿胀,细胞器减少,细胞核周可见空泡,核膜模糊不清;薤白组线粒体嵴和膜部分融合消失,核周隙扩张,核膜部分缺损;通心络组线粒体部分嵴和少部分膜融合,模糊不清,粗面内质网有脱颗粒现象。见图 2。

2.4 各组大鼠血液 ET-1、NO水平 与对照组比较,束缚应激组大鼠血清 ET-1水平显著升高($P < 0.05$),血浆 NO水平显著降低($P < 0.05$),与束缚应激组比较,薤白组、通心络组大鼠血

清 ET-1水平显著降低 ($P < 0.05$ $P < 0.01$) 通心络组血浆 NO水平均显著升高 ($P < 0.05$)。见表 2

$P < 0.01$), 5-HT_{2A} mRNA表达显著降低 (均 $P < 0.01$)。见表 3

表 1 各组大鼠尾悬挂实验结果 ($\bar{x} \pm s$, n=15)

组别	不动时间 (s)	挣扎次数 (次)
对照组	96.40 ± 14.51	64 ± 17
束缚应激组	115.69 ± 20.14 ²⁾	49 ± 10 ²⁾
薤白组	103.13 ± 13.44 ³⁾	58 ± 9 ³⁾
通心络组	98.29 ± 16.46 ⁴⁾	61 ± 10 ⁴⁾

与对照组比较: 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$; 与束缚应激组比较: 3) $P < 0.05$ 4) $P < 0.01$; 下表同

表 2 各组大鼠血液 ET-1 NO水平 ($\bar{x} \pm s$, n=15)

组别	ET-1 (pg/ml)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	124.46 ± 18.13	62.65 ± 15.79
束缚应激组	154.42 ± 17.29 ¹⁾	41.07 ± 7.16 ¹⁾
薤白组	127.20 ± 13.17 ³⁾	50.74 ± 8.76
通心络组	118.40 ± 14.73 ⁴⁾	59.61 ± 13.91 ³⁾

2.5 各组主动脉 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} mRNA表达 与对照组比较, 束缚应激组大鼠主动脉 5-HT_{1D} mRNA表达显著降低, 5-HT_{2A} mRNA显著升高 (均 $P < 0.01$); 与束缚应激组比较, 薤白组和通心络组大鼠主动脉 5-HT_{1D} mRNA表达显著升高 ($P < 0.05$)

表 3 各组大鼠 5-HT_{1D}与 5-HT_{2A} mRNA表达 ($\bar{x} \pm s$, n=3)

组别	5-HT _{1D}	5-HT _{2A}
对照组	1.10 ± 0.152	0.99 ± 0.076
束缚应激组	0.45 ± 0.021 ²⁾	7.01 ± 1.559 ¹⁾
薤白组	0.69 ± 0.108 ³⁾	3.29 ± 0.824 ⁴⁾
通心络组	0.74 ± 0.064 ⁴⁾	2.24 ± 0.881 ⁴⁾

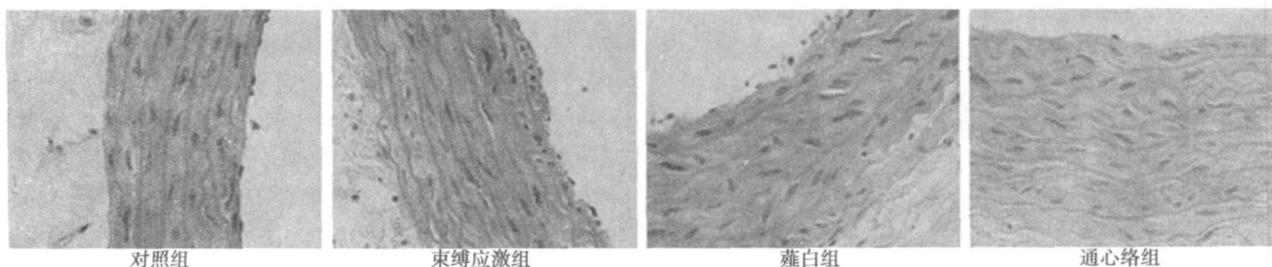


图 1 各组大鼠主动脉 HE染色 (×200)

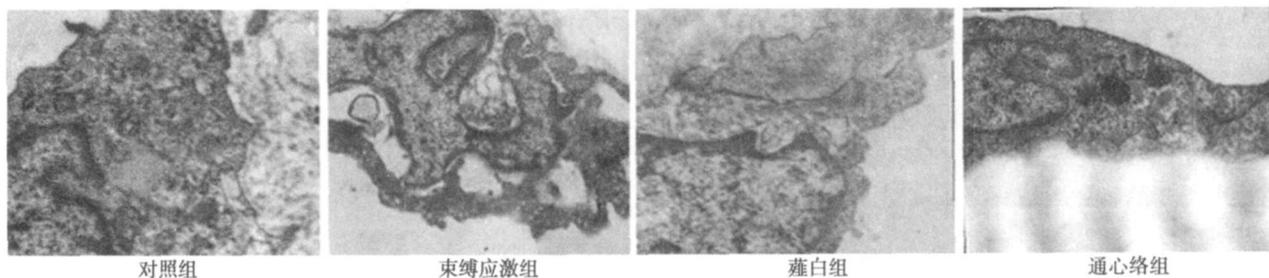
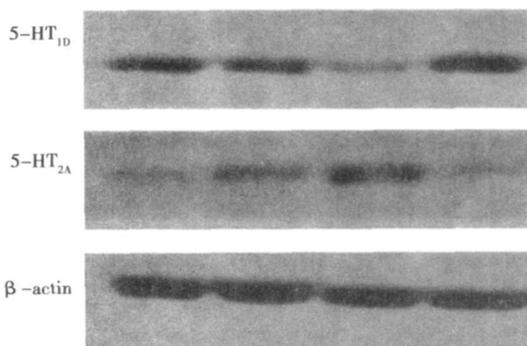


图 2 各组大鼠主动脉内皮细胞透射电镜 (×20 000)



1. 通心络组; 2. 薤白组; 3. 束缚应激组; 4. 对照组

图 3 各组主动脉 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}蛋白表达

2.6 各组主动脉 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}蛋白表达 与对照组比较, 束缚应激组大鼠主动脉 5-HT_{1D}蛋白表达显著降低, 5-HT_{2A}蛋白表达显著升高 (均 $P < 0.01$); 与束缚应激组比较, 薤白组和通心络组大鼠主动脉 5-HT_{1D}蛋白表达显著升高, 5-HT_{2A}蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$ $P < 0.01$)。见图 3

3 讨论

WHO资料显示以持久的情绪低落、活动能力减退、思维与认知功能迟缓为主要临床特征的抑郁症在全球呈逐年升高趋势, 预计到 2020年其产生的社会经济负担将仅次于心脑血管疾病^[6]。随着现代生活节奏加快、社会地位、人际交往及工作学习环境的变化, 情绪抑郁等社会心理因素在心脑血管疾病发病中的作用日益突显, 且共患率日益增高。意大利一项流行病学

调查表明, 5 632例 65岁以上的老年人经 4年随访, 患有抑郁症者致命性心血管事件发生率及心血管病死亡率均高于非抑郁症者, 提示抑郁症可显著增加心血管疾病的危险^[7]。脑血管疾病与抑郁症也密切相关, 其因果关系可能是双相的, 情绪抑郁可导致脑血管病发生发展, 而脑梗死可加重抑郁等心境障碍, 抑郁症与心脑血管病之间形成了一个复杂的螺旋式因果链。

大量研究表明单胺类神经递质尤其是 5-HT系统功能和神经传递功能紊乱是导致抑郁症的重要病理机制, 目前选择性 5-HT再摄取抑制剂和 5-HT受体调节剂已被用于抑郁症的治疗。但关于 5-HT代谢调控机制的研究多围绕脑部组织进行, 而对于缺血性心脑血管疾病主要病变组织的血管则未进行深入的研究。血管内皮作为血液与间质组织间的一层半透性生物膜处于易损伤的功能性界面, 不仅具有生理屏障功能, 而且是人体最大的内分泌器官, 分泌多种血管活性物质, 内皮依赖性血管舒张功能下降及内皮结构损伤是引起缺血性心脑血管疾病的始动病理环节。本研究采用“束缚法”模拟抑郁应激建立大鼠模型, 动物经过连续 6^w束缚应激出现典型的抑郁表现, 光镜、电镜病理观察发现主动脉内皮细胞结构受损, 内皮分泌的舒血管物质 NO显著降低, 缩血管物质 ET-1水平显著升高, 提示束缚应激可直接导致血管内皮结构与功能的损伤。

现有研究表明中枢和外周 5-HT代谢自成体系, 外周 5-HT主要被血小板摄取, 当血小板活化时以游离形式释放入血, 外周 5-HT是一种血管活性物质和弱的小板聚集诱导剂, 其对血管功能的调节取决于 5-HT浓度、受体亚型、内皮细胞结构功能以及交感神经张力等多种因素, 其中对血管舒缩反应取决于血管上受体的类型和分布。目前已发现的 5-HT受体至少有 7种 (5-HT₁~5-HT₇), 其中与抑郁症的关联性研究集中在 5-HT₁和 5-HT₂受体, 且这两个受体均参与了 5-HT对血管的舒缩反应, 前者主要介导 5-HT的血管舒张作用, 后者介导血管收缩作用。有研究表明 5-HT导致的内皮源性舒张可被 5-HT_{1B}受体拮抗剂抑制, 表明参与的内皮受体属 5-HT_{1B}亚型^[8]; 同时 5-HT能诱导出可被酮色林、沙格雷酮等 5-HT_{2A}拮抗剂所拮抗的收缩效应^[9], 可见 5-HT_{1B}和 5-HT_{2A}受体成为 5-HT介导内皮依赖性血管舒缩反应的主要受体。本研究结果证实束缚应激大鼠主动脉组织 5-HT_{1B}受体 mRNA和蛋白表达显著降低, 5-HT_{2A}受体 mRNA和蛋白表达显著升高, 同时伴有血管内皮结构与功能损伤, 提示束缚应激引起的抑郁状态可能通过 5-HT_{1B}和 5-HT_{2A}受体 mRNA和蛋白表达异常介导血管内皮功能障碍。

复方通心络胶囊是中医络病理论指导下研制的治疗心脑血管疾病的代表性中成药, 实验研究表明通心络对血管病变内皮功能障碍、AS血管痉挛、血管堵塞或闭塞等病理环节均表现出广泛的药效作用^[10]。对 19篇通心络治疗冠心病随机对照研究 (通心络组 1 005例, 对照组 869例, 共计 1 874例) 进行 Meta分析显示, 通心络临床疗效和心电图疗效优于对照西药^[11]。对 37篇通心络治疗脑血管病随机对照研究 (通心络组 1 764例, 对照组 1 572例, 共计 3 336例) 的 Meta分析显示, 通心络可提高脑血管病患者的治疗总有效率^[12]。中医认为情绪抑郁与气

机郁滞有关, 采用理气类药物可取得良好疗效, 薤白作为具有理气作用的单味中药, 也是中医用于冠心病 (胸痹心痛) 的要药, 早在《黄帝内经》中已有“心病者宜食……薤”的记载 (《灵枢·五味》), 药理学和临床研究亦证实薤白及其配伍复方具有良好的治疗冠心病的作用。本研究采用通心络和薤白提取物干预束缚应激大鼠, 结果显示通心络和薤白提取物均可增强介导舒血管作用的 5-HT_{1B}mRNA和蛋白表达, 抑制介导缩血管作用的 5-HT_{2A}mRNA和蛋白表达, 从而对抑郁状态大鼠血管内皮功能发挥保护作用, 其中通心络的作用略优于薤白提取物。

综上所述, 束缚应激模拟的大鼠抑郁状态可导致血管局部 5-HT_{1B}和 5-HT_{2A}受体 mRNA和蛋白表达异常, 其介导的血管舒缩反应异常可能是导致血管内皮结构与功能障碍的原因之一, 通心络和薤白提取物可有效保护抑郁状态大鼠血管内皮功能, 其机制与调节 5-HT受体表达有关。

4 参考文献

- Gonzalez-Camino A, Blumentals WA, Russo LJ, et al. Dose panic disorder increase the risk of coronary heart disease: A cohort study of a national managed care database [J]. *Psychosom Med* 2005; 67(5): 688-91.
- Zhang F, Jia Z, Gao P, et al. Metabonomics study of urine and plasma in depression and excess fatigue rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap time of flight mass spectrometry [J]. *Molecular Biosystems* 2010; 6(5): 852-61.
- Shihara Y, Iijima H, Yagi Y, et al. Inhibition of decrease in natural killer cell activity in repeatedly resulant stressed mice by a biological response modifier derived from cultured mycelia of the basidiomycete tricholoma matsutake [J]. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11(1): 41-8.
- Al-Mohaisen M, Carrounel A, Kalin JM. Repeated immobilization stress increases total cytosolic glucocorticoid receptor in rat liver [J]. *Steroids* 2000; 65(1): 8-15.
- 唐已婷, 陈家旭. 三种中药复方对慢性束缚应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节 [J]. *北京中医药大学学报*, 2002; 25(3): 23-6.
- Spieß HJ, Hubner L, Jechmann B, Hajek G. Depression: a widespread disease. Epidemiology care situation, diagnosis, therapy and prevention [J]. *Deutscher Med Wochenschrift* 2006; 131(1-2): 35-40.
- Marzari C, Maggi S, Manzaio E, et al. Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian longitudinal study on aging [J]. *Journal of Affective Disorders* 2005; 60(1): 85-92.
- Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo J. 血管医学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 96.
- Sanders-Bush E, Fennessy H, Hazelwood L. Serotonin 5-HT₂ receptors: molecular and genomic diversity [J]. *Mol Cell Intery* 2003; 3(6): 319-30.
- 吴以岭. 络病理论科学求证 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 67-369.
- 何穗智, 吴伟康, 邓卓燊, 等. 通心络胶囊治疗冠心病随机对照试验的系统评价 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2007; 28(5): 573-7.
- 何穗智, 邓卓燊, 吴伟康, 等. 通心络胶囊治疗脑血管病随机对照试验的 Meta分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007; 24(2): 168-73.

(2010-08-19 收稿 2010-09-18 修回)

(编辑 袁左鸣)