

·综述·

中药组分及有效成分干预动脉粥样硬化易损斑块相关信号通路的研究进展

李 晓¹, 刘剑刚¹, 刘龙涛¹, 李 浩¹, 郭 刚² (1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

摘要: 易损斑块的稳定性是继发性血栓是否形成的主要原因, 及时识别易损斑块并进行有效的治疗对预防急性冠状动脉综合征(ACS)具有重要意义。中药组分及有效成分对影响动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)易损斑块形成的相关信号通路的作用研究已经取得了一定的成果, 对 Toll-like receptor4(TLR4)、核转录因子 κ B(NF- κ B)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、酪氨酸蛋白激酶信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)等信号通路具有一定的干预作用, 并已从分子水平阐释了中药组分及有效成分稳定 As 易损斑块的作用机制。

关键词: 动脉粥样硬化; 中药组分; 易损斑块; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)02-0231-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.030

Advancement of Constituents and Active Ingredients of Chinese Herbs in Affecting Signal Pathway for Vulnerable Plaques in Atherosclerosis

LI Xiao¹, LIU Jiangang¹, LIU Longtao¹, LI Hao¹, GUO Gang² (1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012 Shandong, China)

Abstract: The stability of the vulnerable plaques is the main reason for whether secondary thrombosis can generate. It is significant to timely identify the vulnerable plaques and conduct effective treatments to prevent acute coronary syndrome(ACS). Some achievements have gained in the field of how active ingredients of Chinese herbs affect the signal pathways which participate in the generation of vulnerable plaques in atherosclerosis(As). Researches have showed that some active ingredients do have intervention effects on the signal pathways, such as Toll-like receptor 4 (TLR4) signal pathway, nuclear factor kappa B(NF- κ B) signal pathway, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) signal pathway, and tyrosine protein kinase signal transducer and transcription activator(JAK-STAT) signal pathway. And they have also explained the mechanisms of these active ingredients in stabilizing vulnerable plaques at the molecular level.

Keywords: Atherosclerosis; Constituents of Chinese herbs; Vulnerable plaques; Signal pathway

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)被认为是一种由脂质诱导的炎症性疾病, 涉及血管壁、免疫细胞、脂蛋白和细胞因子等^[1]。As 后期的斑块破裂和血栓形成可以导致急性临床事件, 是高血压、脑卒中等心脑血管疾病的重要危险因素。斑块破裂可能是由于纤维帽的细胞外基质合成和崩解之间失衡, 导

致纤维帽中胶原和其他基质耗竭, 引起纤维帽变薄, 致使纤维帽自发破裂或在各种因素作用下引起破裂。尽管斑块破裂的研究广泛, 但是参与斑块破裂的信号机制和破裂的动态过程尚未完全清楚。目前认为, 影响 As 易损斑块形成和发展的相关信号通路包括: Toll-like receptor 4(TLR4)通路、核转录因子 kappa B

收稿日期: 2013-10-08

作者简介: 李晓, 女, 硕士研究生, 研究方向: 老年心脑血管疾病临床与基础研究。Email: lixiao20060627@126.com。通讯作者: 刘龙涛, 副主任医师, 从事中西医结合心血管病临床和基础研究

基金项目: 国家自然科学基金课题(81102721); 山东省科技攻关计划(2010GSF10289)。

(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)通路、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、TNF受体途径、MAPK及JUN激酶途径等。随着中药研究的不断深入,中药组分及有效成分对AS易损斑块稳定性相关信号传导通路的干预作用越来越受到重视,而且取得了一定的研究成果。本文就中药组分及有效成分干预As易损斑块的相关细胞因子及信号通路的研究作一概述。

1 TLR4 信号通路的中药组分干预

Toll样受体(TLR)最早于1996年在果蝇中发现,有学者^[2]在1997年首次发现了与果蝇Toll蛋白同源的人Toll蛋白基因及其编码的Toll样受体蛋白——TLR4。Toll样受体家族包括TLR1~TLR13。TLR4定位在细胞膜表面,主要分布在血管内皮细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞、胰岛内分泌细胞、心肌细胞及树突状细胞上^[3]。TLR4有多种配体,其中已证实部分与As的形成和发展有关,如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)。炎症因子作用于TLR4信号通路显示出促As形成的作用。

TLR4信号通路大致分为2条:髓样分化因子88(Myeloid Differentiation Factor 88, MyD88)依赖性通路(早期炎症反应通路)和MyD88非依赖型通路(晚期炎症反应通路)。研究表明,TLR4可参与As斑块形成到破裂的各个阶段,如ox-LDL激活巨噬细胞中的TLR4,促使巨噬细胞吞饮氧化脂质,转化为泡沫细胞,促进泡沫细胞在病灶部位的聚集及As斑块面积的增大,并参与细胞外基质的降解和弱化纤维帽,增加斑块的不稳定性及促进斑块破裂^[1,3]。

川芎嗪(Ligustrazine)是一种生物碱,是中药川芎中提取的主要有效成分之一。川芎嗪能够显著抑制高脂饮食大鼠血管TLR4的表达,同时,显著抑制其As斑块的形成,其抑制作用很可能是通过抑制TLR4的表达实现的^[4]。体外研究^[5]表明,青心酮(3,4-dihydroxyacetophenone)能够显著降低LPS诱导的C57BL/6小鼠胸主动脉血管平滑肌细胞、内皮细胞以及小鼠巨噬细胞RAW264.7中TLR4 mRNA的表达,减少As病灶的形成,有利于易损斑块的稳定。

2 NF- κ B 信号通路的中药组分干预

1986年首次从成熟的B淋巴细胞核中提取到NF- κ B,此后,NF- κ B在人体的造血系统中首次被发现,随后研究发现它存在于多数细胞中^[6]。多项研

究显示,NF- κ B介导的信号转导通路参与AS从斑块的形成到破裂的各个阶段。NF- κ B多由白细胞受体等激活,如Toll样受体,并伴随多种促炎因子,如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达^[7]。内皮细胞中NF- κ B的激活触发很多黏附分子,如细胞间黏附分子(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子(VCAM-1)、P-选择素、E-选择素、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6和TNF- α 等,对基质金属蛋白酶(MMPs)1-9,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等的表达也有重要影响,进而调节炎症细胞在血管壁的侵入和定居,以及平滑肌细胞的迁移,改变细胞外基质,调节As斑块血栓形成^[8]。

张京春等^[9]运用ApoE^{-/-}小鼠研究发现,解毒活血中药配伍(虎杖提取物和芍药胶囊)能降低其主动脉NF- κ B与MMP-9表达。体外研究^[10]发现,穿心莲内酯(andrographolide)可以抑制大鼠巨噬细胞源性泡沫细胞中ox-LDL诱导的细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2、丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)以及NF- κ B的活化,这可能是其抑制AS的潜在机制。在NF- κ B系统的参与下,科罗素酸(corosolic acid)可以通过介导MCP-1和趋化因子受体2(CCR2)的表达来抑制ApoE^{-/-}小鼠AS^[11]。三七总皂苷(panax notoginseng triterpenes)能抑制ApoE^{-/-}小鼠中的RAGE/MAPK信号通路,抑制NF- κ B的活化,降低促炎因子,如动脉斑块中的VCAM-1、ICAM-1以及MCP-1的表达,提示其可能通过抗氧化、抗炎作用来达到抑制As,稳定斑块的目的^[12]。李金平等^[13]研究显示,与模型组相比,ApoE^{-/-}小鼠腹腔注射南蛇藤素,可显著降低主动脉斑块内MMP-9以及巨噬细胞移动抑制因子(MIF)的表达。

3 PPAR 通路的中药组分干预

PPARs是隶属于核激素受体家族的配体激活的转录因子,包括3种亚型PPAR α 、PPAR γ 和PPAR δ/β ,由不同基因编码调节多种靶基因。PPARs的激活可以促使胆固醇从巨噬细胞内流出^[14],从而升高高密度脂蛋白(HDL),避免细胞内脂质过载,减少泡沫细胞及斑块形成,提高斑块稳定性。PPARs尚可以通过MAPK信号通路调节转录抑制,与NF- κ B竞争联合调控子,参与一些基因的负性调节作用,通过与激活子蛋白-1(AP-1)和信号传导及转录激活因子(STAT)等其他转录因子的物理作用抑制转录。PPAR γ 与PPAR α 有很多相似的作用,是

炎症、AS 等重要调控因子^[15]。

丹酚酸 B(salvianolic acid B) 对人单核细胞诱导型树突状细胞(h-monDC)作用研究表明, 丹酚酸 B 可以触发 PPAR γ 的激活, 促进 PPAR γ 核转移, 减轻 ox-LDL 诱导型 TLR4 和 MyD 88 的上调, 抑制下游 p38-MAPK 信号级联反应^[16]。有研究^[17]发现, 与模型组相比, 黄连提取物(主要为小檗碱)可增加 ApoE^{-/-}小鼠斑块中 PPAR- γ mRNA 的表达, 显著减少 As 易损斑区内埋藏的纤维帽数目。ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)是 ATP 结合盒转运家族中的一员, 调节 HDL 代谢和胆固醇转运。Akio Iio 等^[18]研究发现一种柑橘类橙皮素(hesperetin)能够通过激活 LXR α 和 PPAR γ 上调 ABCA1 表达, 促进 ApoA-I 介导的胆固醇从巨噬细胞中流出。白藜芦醇(resveratrol, Res)对 As 的调节作用依赖 PPAR γ 和腺苷 2A 受体通路, 调节胆固醇代谢酶细胞色素 p450 27-羟化酶, 促进 apoE-1 和 HDL 介导的胆固醇流出, 下调 ox-LDL 摄入, 减少泡沫细胞的形成^[14]。丹参酮(tanshinone) II A 能够下调 ApoE^{-/-}小鼠斑块中 CD68 的蛋白表达, 降低血清 ox-LDL 水平及主动脉中胆固醇的含量, 下调主动脉中 CD36、清道夫受体 A(SR-A)以及 PPAR γ 的 mRNA 表达。体外试验亦显示, 其对 CD36 的下调作用可能涉及对 PPAR γ 的拮抗^[19]。升麻根茎提取物(7, 8-didehydrocimigenol)能够发挥与 PPAR γ 激活剂——曲格列酮相似的作用, 升高 TNF- α 诱导的内皮细胞中 PPAR γ 的表达, 抑制免疫球蛋白 K 轻链基因增强子(IKB)的磷酸化, 显著抑制 NF- κ B 的活性, 选择性抑制 VCAM-1 而不是抑制 ICAM-1 的表达^[20]。

4 JAK-STAT 信号转导通路的中药组分干预

酪氨酸蛋白激酶信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)信号通路由多种细胞因子组成, 对基因表达的调节和细胞激活、增殖、分化起着重要作用。JAKs 家族包括 JAK1-JAK4, STATs 家族包括 STAT1-STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6 等 7 个成员。JAK-STAT 信号转导通路是一条参与 As 的促炎信号通路, 影响着易损斑块的稳定性。JAK-STAT 负调控因子(SOCS)蛋白是受体信号转导的细胞内调控子, 包括 CIS、SOCS1-SOCS7, 主要作用于 JAK-STAT 信号通路, SOCS 的表达能够抑制 STAT 活性, 从而降低此通路的后续促炎反应^[21]。

厚朴酚(Magnolol)是中药厚朴中的抗菌有效成分, 能够抑制牛主动脉内皮细胞中 STAT3 下游中

IL-6 激活的 Tyr705 和 Ser727 的磷酸化, 而不影响 JAK1/JAK2/ERK1/2 的磷酸化, 显著减少 STAT3 与 IL-6 response element(IRE)域的结合, 抑制 IL-6 诱导的 ICAM-1 启动子的活化及 ICAM-1 在内皮细胞表面的表达, 减少单核细胞对 IL-6 激活的 ECs 的黏附, 从而抑制 STAT3 激活发挥作用的细胞周期蛋白 D1 和 MCP-1, 抑制影响易损斑块的信号通路^[22]。体外研究^[23]发现, 丹酚酸 B 能够抑制牛主动脉内皮细胞中 IFN- γ 诱导的 JAK2 (Tyr-1007/1008) 和 STAT1 (Tyr701 和 Ser727)磷酸化, 同时也能够抑制 STAT1 下游的靶点 CXC 趋化因子 IP-10、Mig 和 I-TAC, 使单核细胞黏附率下降, 上调活化的 STAT 抑制蛋白(PIAS1)和 SOCS1 的表达, 有利于对 JAK-STAT 信号通路的抑制作用。橙皮素(Hesperidins)具有抑制炎症、抗氧化和降血脂的作用, 研究发现橙皮素能够减轻 p38MAPK 的磷酸化及其下游的 STAT1 的激活, 影响 As 斑块的形成^[24]。

5 其他信号通路的中药组分干预

Fas/FasL 系统是体内介导细胞凋亡的一对糖蛋白分子, 是可直接启动细胞发生凋亡的信号传导途径之一, 贯穿于 As 发生发展乃至斑块破裂的全过程。白藜芦醇(Resveratrol)是多酚类化合物, 是虎杖根茎的提取物。白藜芦醇可作用于 Fas/FasL 凋亡途径的激活来达到抑制 As 斑块内细胞凋亡的目的, 延缓 As 的进程^[25]。银杏内酯 B(Ginkgolide B)是较强的血小板活化因子拮抗剂, 能够显著减少 ApoE^{-/-}小鼠 As 主动脉斑块中的 P-选择素、血小板因子 4(PF4)、RANTES 和 CD40L 表达, 其功用与阿司匹林相似, 可能与抑制激活血小板的 PI3K/Akt 通路有关, 进而抑制 As 斑块的不稳定性^[26]。丹参提取物可通过 PI3K/Akt-MEK1-Nrf2 通路诱导血红素氧化酶 -1(HO-1)表达, 从而降低细胞内活性氧的产生, 发挥保护性作用^[27]。C-反应蛋白(CRP)是非特异性炎症反应中最主要和最为关注的炎性标志物之一, 参与多条信号通路的起始过程。在 As 的发生发展及易损斑块的破裂过程中起着重要的作用。研究^[28]显示 CRP 可以刺激大鼠血管平滑肌细胞中 IL-6 的分泌, 抑制 PPAR γ mRNA 和蛋白表达, 诱导 TLR4 的表达, 促进 NF- κ B(p65)的核转移, 从而诱导炎症反应^[29]。ApoE^{-/-}小鼠腹腔注射南蛇藤素可显著减少主动脉壁 CRP 的表达。5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)是调节白三烯生成的关键酶, 白三烯 B4 是其产物之一, 有强烈的促炎作用, 一方面参与泡沫细胞的形

成, 另一方面影响粥样斑块的发展及稳定性。研究表明, 青心酮可以降低 ApoE^{-/-}小鼠血清及主动脉硬化斑块中 5-LO 的表达, 并减少 As 病灶形成的数目及面积^[30]。

抑制内质网应激也是预防 As 的一个潜在治疗靶点, 通过干预 JNK 和 PPAR γ 依赖性通路联接清道夫受体信号、巨噬细胞表型和泡沫细胞的形成对不稳定斑块具有抑制作用^[31]。Junichi I 等^[32]采用人 THP-1 细胞株和鼠 RAW 264.7 细胞株进行培养, 结果显示, 在 7 种被检测的饱和或不饱和脂肪酸中, 棕榈酸 (Palmitic acid) 上调凝集素样 ox-LDL 受体 (LOX-1) 表达的作用最强, 但对 LOX-1 的上调仅发生在蛋白水平; 能促进 RAW 264.7 细胞对 ox-LDL 的吸收, 但当细胞内转染 siRNA 对抗 LOX-1 时, 此效应消失。p38MARK 和 ROS 信号的抑制会使由棕榈酸诱导的 LOX-1 上调, 而对 TLR4 等的抑制则不会发生此现象, 提示棕榈酸的作用更可能由 ROS-p38 通路介导, 而不是 TLRs。

6 展望

综上所述, As 的形成和发展与多种信号通路相关, 中药组分及有效成分的分离提取研究使得中药对 As 在分子水平的干预作用机制更加明确。中药组分及有效成分对信号传导具有多靶点效应, 使得药物干预具有多方向性和特异性。但多种信号通路之间并不是完全独立的, 而是彼此衔接或交叉, 如 TLR4 位于 NF- κ B 的上游, CRP 对 NF- κ B、TLR4、PPAR γ 等均有影响。而干预某个环节会导致多条信号通路的关系发生改变, 如 PPAR α 激活物 (非诺贝特) 在诱导抗炎分子 PPAR α 、6-keto-PGF1 α 产生的同时, 能够降低血管紧张素 II 诱导的促炎介质如 TLR4、MMP-9 和 TNF- α 的产生, 并且介入到 TLR4 依赖性信号通路 (TLR4-IP-10-PKC-NF κ B), 进而对抗 As^[33]。这也为中药组分及有效成分发挥多种作用提供了干预途径, 尤其中药组分配伍具有增效的作用。这对 As 的治疗提供作用靶点和药理机制的阐述具有重要意义, 为指导临床药物的应用提供科学依据和应用前景。

参考文献:

- [1] Dekkera W, Chenga C, Pasterkamp G, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 314-320.
- [2] 刘美霞, 张文高, 刘龙涛, 等. Toll 样受体 4 在泡沫细胞形成中的作用及中药干预研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(4): 466-469.
- [3] Higashimori M, Tatro JB, Moore KJ, et al. Role of Toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 50-57.
- [4] 戴婷, 罗超, 张曼, 等. 川芎嗪对大鼠动脉粥样硬化形成中 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. *山西医药杂志*, 2013, 42(1): 6-8.
- [5] 张代娟, 刘同美, 刘江月, 等. 青心酮对载脂蛋白 E 缺陷小鼠主动脉粥样硬化形成及斑块中主要细胞的 TLR4 表达的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(1): 1-5.
- [6] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factor interact with the immunoglobulin enhancer sequence[J]. *Cell*, 1986, 46: 706.
- [7] Pamukcu B, Gregory L, Shantsila E. The nuclear factor-kappa B pathway in atherosclerosis: A potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease[J]. *Thrombosis Research*, 2011, 128(2): 117-123.
- [8] Pamukcu B, Lip GY, Devitt A, et al. The role of monocytes in atherosclerotic coronary artery disease[J]. *Annals of Medicine*, 2010, 42(6): 394-403.
- [9] 张京春, 陈可冀, 郑广娟, 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- κ B 与 MMP-9 表达的调控作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 21(1): 40-44.
- [10] LI FX, LI SS. Effects of andrographolide on the activation of mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B in Mouse peritoneal macrophage-derived foam cells[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2012, 18(5): 391-394.
- [11] Chen H, Yang J, Zhang Q, et al. Corosolic acid ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by regulating the nuclear factor- κ B signaling pathway and inhibiting monocyte chemoattractant protein-1 expression[J]. *Circulation Journal*, 2012, 76(4): 995-1003.
- [12] Dou L, Lu YG, Shen T, et al. Panax notoginseng saponins suppress RAGE/MAPK signaling and NF-kappaB activation in apolipoprotein-E-deficient atherosclerosis-prone mice[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2012, 29: 875-882.
- [13] 李金平, 程军, 田卓, 等. 南蛇藤素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠斑块内胶原、巨噬细胞移动抑制因子和基质金属蛋白酶 9 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(10): 801-804.
- [14] Voloshyna I, Hai O, Littlefield MJ, et al. Resveratrol mediates anti-atherogenic effects on cholesterol flux in human macrophages and endothelium via PPAR γ and adenosine[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 698(1-3): 299-309.
- [15] Yu XH, Li XX, Zhao GJ, et al. Ox-LDL up-regulates Niemann-Pick type C1 expression through ERK1/2/COX-2/PPAR α signaling pathway in macrophages[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, 44(2): 119-128.
- [16] Sun AJ, Liu HY, Wang SJ, et al. Salvianolic acid B suppresses maturation of human monocyte-derived dendritic cells by activating PPAR γ [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 164(8): 2042-2053.
- [17] 周明学, 徐浩, 陈可冀, 等. 黄连提取物对 ApoE 基因敲除小鼠

- 主动脉易损斑块 Perilipin 和 PPAR- γ 基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(6): 532-536.
- [18] Akio I, Kenji O, Munekazu I, et al. Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages[J]. Journal of Natural Products, 2012, 75(4): 563-566.
- [19] Tang FT, Cao Y, Wang TQ, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through down-regulation of scavenger receptor expression[J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 650(1): 275-284.
- [20] Lidiya M, Min SJ, Young MK, et al. 7, 8-didehydrocimigenol from Cimicifugae rhizoma inhibits TNF- α -induced VCAM-1 but not ICAM-1 expression through upregulation of PPAR- γ in human endothelial cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(1): 166-172.
- [21] Munoz OG, Martin-Ventura J, Hernandez-Vargas P, et al. Suppressors of cytokine signaling modulate JAK/STAT-mediated cell responses during atherosclerosis[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2009, 29: 525-531.
- [22] Chen SC, Chang YL, Wang DL, et al. Herbal remedy magnolol suppresses IL-6-induced STAT3 activation and gene expression in endothelial cells[J]. British Journal of Pharmacology, 2006, 148(2): 226-232.
- [23] Chen SC, Lin YL, Huang B, et al. Salvianolic acid B suppresses IFN- γ -induced JAK/STAT1 activation in endothelial cells[J]. Thrombosis Research, 2011, 128(6): 560-564.
- [24] Choi JS, Choi YJ, Shin SY, et al. Dietary flavonoids differentially reduce oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells: Role of MAPK-and JAK/STAT-Signaling[J]. The Journal of Nutrition, 2008, 138(6): 983-990.
- [25] 朱鹏立, 尚秀玲, 蒋娜, 等. 白藜芦醇对动脉粥样硬化兔 Fas/FasL 凋亡途径的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(12): 945-948.
- [26] Liu XY, Zhao GX, Yan Y, et al. Ginkgolide B Reduces atherogenesis and vascular inflammation in ApoE^{-/-} mice[J/OL]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0036237>.
- [27] Lee SE, Jeong SI, Yang H, et al. Extract of Salvia miltiorrhiza (Danshen) induces Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression as a cytoprotective action in RAW 264.7 macrophages [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 139(2): 541-548.
- [28] 程军, 李金平, 田卓, 等. 南蛇藤素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉壁 C 反应蛋白及组织因子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(5): 341-344.
- [29] Liu N, Liu J, Ji Y, et al. C-reactive protein triggers inflammatory responses partly via TLR4/IRF3/NF- κ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. Life Sciences, 2010, 87(11-12): 367-374.
- [30] 张代娟, 宫英芳, 刘江月, 等. 青心酮对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞 5-脂氧合酶的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 243-246.
- [31] Jisu O, Riek A, Weng S, et al. Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophage differentiation and foam cell formation[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(15): 11629-11641.
- [32] Junichi I, Ryoko T, Akiko Y, et al. Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells[J]. Atherosclerosis, 2010, 209(1): 118-124.
- [33] Ji Y, Liu J, Liu N, et al. PPAR α activator fenofibrate modulates angiotensin II-induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via the TLR4-dependent signaling pathway[J]. Biochemical Pharmacology, 2009, 78(9): 1186-1197.

(编辑: 梁进权)

(上接第 230 页)

- 影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(21): 26-30.
- [10] 刘玲梅, 张梅, 刘艳红, 等. 替罗非班对大鼠心肌梗死再灌注后 NF- κ B 激活的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10): 1892-1897.
- [11] 吕媛, 陈韵岱, 骆景光, 等. NF- κ B 激活在兔急性心肌梗死再灌注后无复流中的意义[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(47): 601-605.
- [12] 曾璟, 经武. 前列腺素 E₁ 对兔急性心肌梗死再灌注后 P-选择素及无复流的影响[J]. 滨州医学院学报, 2009, 32(27): 90-92.
- [13] 齐晓云, 徐萍, 李春华. 组织因子途径抑制物对兔急性心肌梗死再灌注后无复流的影响[J]. 中国医科大学学报, 2010, 25(7): 635-638.
- [14] 袁杰, 刘巧丽, 王广友, 等. IL-17 和 ICAM-1 在大鼠心肌缺血再灌注后无复流现象中的表达[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(5): 401-404.
- [15] 夏大梅. 高同型半胱氨酸血症与鼠急性心肌梗死再灌注后无复流的关系[D]. 长春: 吉林大学, 2011: 14.
- [16] 谭凤梅. 下肢缺血同处理对心肌缺血一再灌注后无复流现象的影响及其机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2013: 5-10.
- [17] 韩蕾, 鲍百丽. 阿魏酸钠对大鼠心肌缺血再灌注后无复流的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(14): 1607-1610.
- [18] 葛兰, 周欣, 姬文婕. 中性粒细胞核酸网在大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[C]. 中华医学会第十五次全国心血管病学术大会论文汇编, 2013: 404.

(编辑: 梁进权)