

· 前沿进展 ·

藁本内酯对动脉粥样硬化患者血管平滑肌细胞迁移的影响及其作用机制的研究进展

邓惠坚¹, 张卫², 卢群³

【摘要】 动脉粥样硬化 (AS) 是由多种因素共同作用而导致的慢性炎症反应。血管平滑肌细胞 (VSMCs) 迁移是 AS、冠状动脉血管成形术后再狭窄等的重要病理基础。藁本内酯是一种主要从中药川芎、当归等伞形科植物中提取的代谢成分和主要活性物质, 具有抗炎、抗氧化等多种药理活性, 可通过调控原癌基因 c-Myc 和黏着斑激酶 (FAK) 信号通路等途径而抑制 VSMCs 迁移, 防止心血管疾病的发生、发展。本文综述了藁本内酯对 AS 患者 VSMCs 迁移的影响及其作用机制的研究进展, 旨在为心血管疾病的防治提供参考。

【关键词】 动脉粥样硬化; 肌细胞, 平滑肌; 藁本内酯; 综述

【中图分类号】 R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.028

邓惠坚, 张卫, 卢群. 藁本内酯对动脉粥样硬化患者血管平滑肌细胞迁移的影响及其作用机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2017, 25 (4): 113-116. [www.syxnf.net]

DENG H J, ZHANG W, LU Q. Progress on impact of ligustilide on vascular smooth muscle cells migration of patients with atherosclerosis and the mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (4): 113-116.

Progress on Impact of Ligustilide on Vascular Smooth Muscle Cells Migration of Patients with Atherosclerosis and the Mechanism DENG Hui-jian¹, ZHANG Wei², LU Qun³

1. Clinical Medicine College of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China

3. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is one kind of chronic inflammatory reactions caused by combined action of multiple factors. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) migration plays an important role in AS and restenosis after coronary angioplasty. Ligustilide is the major active material extracted from ligusticum chuanxiong and angelica sinensis, has various pharmacological activities (such as anti-inflammatory effect and anti-oxidation effect), can inhibit the VSMCs migration by regulating protooncogene c-Myc and FAK signal pathway, is helpful to prevent the development and progression of cardiovascular disease. This paper reviewed the progress on impact of ligustilide on VSMCs migration of patients with AS and the mechanism, to provide references for prevention and treatment of cardiovascular disease.

【Key words】 Atherosclerosis; Myocytes, smooth muscle; Ligustilide; Review

动脉粥样硬化 (AS) 是心脑血管疾病的病理学基础, 也是最常见的心脑血管疾病之一, 可严重威胁人们的身心健康。血管平滑肌细胞 (VSMCs) 增殖、迁移是 AS 发生和发展过程中重要环节。近年来, 随着对 AS 发生机制的不断深入研究, 发现藁本内酯在抗 AS 中发挥重要作用, 其通过干预 VSMCs 迁移而缓解或抑制 AS 的形成与进展, 故受到越来越多的重视。

本文综述了藁本内酯对 AS 患者 VSMC 迁移的影响及其作用机制的研究进展, 旨在为心血管疾病的防治提供参考。

1 AS 研究概况

AS 是一类与血脂异常及血管壁成分改变有关的慢性炎症反应。研究表明, 炎症存在于 AS 的发生、发展过程, 当血管内皮细胞功能损伤后内皮细胞合成及分泌的血管活性物质与细胞因子间的平衡会被破坏, 导致白细胞 (尤其是单核细胞和活化的血管内皮细胞) 黏附, 诱导 VSMCs 发生表型转化并迁移到内膜下, 活化的 VSMCs 大量增殖并摄取氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞, 而大量泡沫细胞堆积会引发 AS^[1-4]。VSMCs 是动脉壁最丰富的细胞类型, 其在 AS 的发生、发展中发挥着重要作用, 当血管内皮细胞功能损伤时 VSMCs 由相对

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503282); 广东省科技计划项目 (2014A020212309)

1. 510080 广东省广州市, 广东药科大学临床医学院

2. 510080 广东省广州市, 广东药科大学附属第一医院

3. 510080 广东省广州市, 广东药科大学

稳定的收缩型转向相对活跃的合成型,使其从血管中层迁移到内膜下并大量增殖,导致血管内膜增厚及斑块形成^[5-6]。内膜脂质沉积是AS的基础病变,其会导致大量炎性细胞浸润,内膜灶状纤维化及粥样斑块形成,最终造成管壁变硬、变厚,甚至出现管腔狭窄及闭塞,使心、脑、肾及外周动脉等相应动脉供脏器发生缺血改变,引发冠心病、脑卒中等^[7-8]。

2 藁本内酯研究概况

2.1 成分及理化性质 藁本内酯是从中药当归、川芎等伞形科植物中提取的主要活性成分,对心脑血管、循环系统及免疫功能具有较强的药理作用。藁本内酯是苯酞的典型代表,1960年由Mitsuhashi首次从伞形科藁本属植物 *Ligusticum a-cutilobum* 中分离出来,并命名为Ligustilide,其是具有淡黄色带香味的油状液体,沸点为168~169℃,可溶于乙醇、甲醇、乙醚等有机溶剂,分子式为 $C_{12}H_{14}O_2$,相对分子质量为190.24。藁本内酯的化学结构为不饱和的苯酞结构,易发生脱氢、氧化、水解、降解等化学反应,稳定性较差^[9]。藁本内酯可分为(Z)-Ligustilide和(E)-Ligustilide顺反两种异构体,由于Z型结构为空间优势构象,故比E型结构更稳定、含量更多^[10]。目前,随着藁本内酯分离方法的提高及保存条件的完善,临床有关其药理活性及应用的研究报道越来越多。

2.2 药理作用 研究表明,藁本内酯具有舒张血管、抗炎、抗氧化、抑制细胞增殖等作用^[11];藁本内酯可通过抑制血管内皮细胞生长因子表达而抑制肿瘤新生血管生成,通过调控核转录因子 κB (NF- κB)蛋白表达及细胞内c-Jun N端激酶(JNK)蛋白磷酸化而诱导肿瘤细胞凋亡^[12];藁本内酯可抑制细菌脂多糖介导的神经炎症反应,对脑白质损伤具有保护作用,其作用机制与抑制有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κB 与MAPK信号传导及转录激活子(STAT3)信号通路有关^[13-14];藁本内酯具有预防认知障碍的作用,其可促进成年神经再生、减轻神经系统的毒性作用^[15];藁本内酯具有镇痛作用,其可下调神经生长因子、缓解疼痛^[16-17]。

3 藁本内酯对AS患者VSMCs的影响

VSMCs增殖、迁移和细胞外基质(ECM)的合成是AS、高血压、血管形成术后再次狭窄等疾病发生、发展的病理学基础^[18],故抑制VSMCs增殖、迁移是AS和血管重塑的主要治疗策略^[19]。卢群等^[20]研究表明,藁本内酯可通过降低活性氧(ROS)水平、下调MAPK信号通路而抑制VSMCs增殖。因此,藁本内酯在治疗AS、高血压、血管形成术后再次狭窄等疾病中发挥着重要作用。

近年来,大量动物实验和临床研究表明,VSMCs凋亡是AS及血管形成术后再次狭窄的影响因素,可从新的角度研究AS的发生机制,为AS的防治提供理论基础^[21]。TUCKA等^[22]研究表明,VSMCs凋亡能促进动脉血管重塑和AS形成。AS形成中诱导VSMCs凋亡的因素包括氧化型低密度脂蛋白、活性氧簇、一氧化氮、机械应力及细胞成分等,且巨噬细胞产生的活性氧簇及其分泌的巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子 α 也可促进VSMCs凋亡。王迎超^[23]研究表明,川芎内酯及其主要成分Z-藁本内酯可有效抑制细胞内ROS合成及细胞外信号激酶的磷酸化,并通过抑制肿瘤坏死因子 α 的表达而发挥

抗AS作用。因此,抑制VSMCs迁移可为藁本内酯治疗AS提供新思路。

4 藁本内酯抑制AS患者VSMCs迁移的作用机制

VSMCs作为血管壁中层的重要细胞,正常情况下不会发生迁移,当新生血管和AS斑块形成及血管损伤时VSMCs发生迁移,其迁移和侵袭是心血管疾病的发生机制^[24-26]。AS脂纹病变是由泡沫细胞和T细胞组成,VSMCs向内膜迁移并吞噬脂肪可于血管壁内形成由VSMCs、泡沫细胞和细胞外脂滴组成的纤维帽^[27]。AS及其相关并发症导致的血管内皮细胞功能损伤可造成大量炎性因子合成及分泌,其中血小板源性生长因子能刺激VSMCs的增殖和迁移,促进新生内膜的形成,引发AS和血管术后再狭窄等疾病^[28]。谢哲等^[29]研究了藁本内酯抑制血管紧张素II(Ang II)诱导大鼠胸动脉VSMCs迁移的有效浓度和作用时间,结果显示,有效浓度为10 $\mu g/ml$,作用时间为12 h,且VSMCs迁移与藁本内酯呈剂量依赖关系,即藁本内酯浓度越高其抑制VSMCs迁移越明显;另外,藁本内酯浓度相同,作用时间不同时VSMCs迁移情况不同;提示藁本内酯可抑制Ang II诱导大鼠胸动脉VSMCs迁移。VSMCs迁移主要涉及两方面因素:(1)各种信号分子通过其受体影响细胞内信号通路,导致细胞骨架重组和肌球蛋白轻链磷酸化,为VSMCs迁移提供动力;(2)ECM的降解与合成平衡也是VSMCs迁移的必要条件,且ECM参与了VSMCs表型由收缩型向合成型转变的过程^[30]。

4.1 MAPK通路 MAPK包括JNK、细胞外信号调控的蛋白激酶(ERK)和P38-丝裂原激活蛋白激酶(P38-MAPKs)3种类型,主要依据双磷酸化位点苏氨酸-Xaa-酪氨酸序列的不同来区分。JNK的Xaa是脯氨酸,ERK的Xaa是谷氨酸,P38-MAPKs的Xaa是甘氨酸。研究表明,JNK、ERK与P38-MAPKs均为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可促进细胞分化和增殖^[31]。CAMPBELL等^[32]研究表明,MAPK可促进VSMCs迁移。卢群等^[20]研究表明,藁本内酯能抑制MAPK信号通路,下调P38-MAPKs、ERK表达,使细胞滞留在 G_0/G_1 期。因此,藁本内酯可通过抑制MAPK通路的表达而影响VSMCs迁移。

4.2 黏着斑激酶(FAK)信号通路 FAK作为细胞迁移、黏附所依赖的信号转导途径中的非受体蛋白酪氨酸激酶,是信号通路中的关键激酶,也是调节细胞基质黏附、细胞运动相关信号通路的枢纽点^[33]。研究表明,FAK是细胞内多条信号通路的汇合点,可参与调节VSMCs黏附、增殖和迁移,而VSMCs增殖、迁移的分子基础为通过自分泌或者旁分泌形式而分泌大量的ECM、细胞因子等^[34-35]。杨长春等^[36]研究表明,黄芪、当归可明显抑制由碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)诱导的FAK表达。王岚等^[37]研究表明,黄芪联合藁本属类药物川芎可使藁本内酯血药浓度增多,增强和保持了藁本内酯的药效。因此,藁本内酯可通过抑制b-FGF诱导的FAK信号通路而参与抑制平滑肌细胞的黏附、增殖和迁移。

4.3 ECM的分解 ECM可维持血管壁的完整性,且是机体各脏器发挥基本功能的重要组成部分。研究表明,ECM成分或功能变化可引发多种心血管疾病^[38]。基质金属蛋白酶(MMPs)参与了AS的血管重构、斑块破裂、血栓形成等病

理、生理过程。研究表明, MMPs 能溶解结缔组织和 ECM 的多种成分, 为 VSMCs 迁移创造有利条件^[39]。生理情况下, MMPs 与组织基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 保持着平衡; AS 时 MMPs/TIMPs 失衡^[40]。研究表明, 府逐瘀汤 (川芎、当归等) 可明显抑制 VSMCs 迁移和侵袭, 且不同用药剂量均可下调基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) mRNA 的表达, 上调组织基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) mRNA 的表达^[41-43]。提示血府逐瘀汤通过调节 MMPs/TIMPs 的平衡而抑制 VSMCs 迁移和侵袭, 从而达到防治 AS 和血管再狭窄的目的。当归、川芎是血府逐瘀汤重要成分, 而藁本内酯是从传统中药当归、川芎中提取出来的活性物质, 故藁本内酯可通过调节 MMPs/TIMPs 的平衡而减缓细胞外基质重塑, 抑制 VSMCs 迁移和侵袭。

4.4 c-Myc 途径 c-Myc 是原癌基因家族中的重要一员, 通过与下游 DNA 结合而调控细胞生长、增殖、凋亡、分化及癌变^[44]。c-Myc 可促进细胞生长和转化, 具有调节血管生成和造血等作用, 其在细胞迁移和趋化运动过程中发挥着重要作用。研究表明, VSMCs 迁移与 c-Myc 蛋白有关, 增强 c-Myc 转录活性可促进 VSMCs 迁移^[24-25, 45]。LU 等^[46]研究发现, 苏氨酸 - 58 突变成丙氨酸 (T58A) 磷酸化后能上调 c-Myc 的转录活性, 增加 c-Myc 蛋白的表达及 VSMCs 迁移。谢哲等^[29]研究表明, 藁本内酯能明显抑制大鼠胸动脉平滑肌细胞的迁移, 使细胞迁移时高表达的 MMP-2、c-Myc 蛋白表达下降, 且 c-Myc 与 MMP-2 存在相互作用, 提示藁本内酯可通过调节 c-Myc/MMP-2 信号通路而抑制 Ang II 诱导的 VSMCs 迁移。

5 小结

VSMCs 迁移是 AS 的发生机制, 也是导致支架内再狭窄的主要原因之一。藁本内酯在心血管领域的主要药理作用为抗 AS、改善微循环、舒张血管、抗心肌缺血, 其具有抑制细胞内 ROS 水平和细胞外信号激酶磷酸化等作用, 同时可抑制 VSMCs 凋亡, 减缓或抑制 AS 形成; 但藁本内酯对 AS 患者 VSMCs 迁移是否涉及相关信号分子通路及其作用机制仍需进一步研究证实。

参考文献

[1] 赵迪, 王泽穆, 王连生, 等. 炎症小体在动脉粥样硬化发生发展中的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14 (30): 5983 - 5985, 5922. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.050.

[2] 骆莹莹, 陈述, 王大新, 等. 氧化应激对动脉粥样硬化内皮细胞损伤作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21 (5): 772 - 775. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.05.002.

[3] 王竹, 高永翔. 动脉粥样硬化与巨噬细胞源性泡沫细胞的相关研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31 (6): 853 - 855, 859.

[4] LIU Y, CHEN K J. Atherosclerosis, vascular aging and therapeutic strategies [J]. Chin J Integr Med, 2012, 18 (2): 83 - 87. DOI: 10.1007/s11655-012-0996-z.

[5] YU X, LI Z. MicroRNAs regulate vascular smooth muscle cell functions in atherosclerosis (review) [J]. Int J Mol Med, 2014, 34 (4): 923 - 933. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1853.

[6] CHISTIAKOV D A, OREKHOV A N, BOBRYSEV Y V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis [J]. Acta Physiol (Oxf),

2015, 214 (1): 33.

[7] MONACO C. The tolls and dangers of atherosclerotic disease [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13 (1): 77 - 87.

[8] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29 (7): 487 - 491. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.07.003.

[9] 胡碧薇, 初杰. 藁本内酯实验研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (1): 215 - 217.

[10] 张翠英, 章洪, 戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (10): 2264 - 2266. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2014.10.096.

[11] ZUO A H, WANG L, XIAO H B. Research progress studies on pharmacology and pharmacokinetics of ligustilide [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2012, 37 (22): 3350 - 3353.

[12] 王立宏, 武兴斌, 王利, 等. 藁本内酯抗人肺癌 A549 细胞增殖作用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22 (7): 55 - 59. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.07.016.

[13] KUANG X, WANG L F, YU L, et al. Ligustilide ameliorates neuroinflammation and brain injury in focal cerebral ischemia/reperfusion rats: involvement of inhibition of TLR4/peroxiredoxin 6 signaling [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 71: 165 - 175. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.028.

[14] CHUNG J W, CHOI R J, SEO E K, et al. Anti-inflammatory effects of (Z)-ligustilide through suppression of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B activation pathways [J]. Arch Pharm Res, 2012, 35 (4): 723 - 732. DOI: 10.1007/s12272-012-0417-z.

[15] LI J J, ZHU Q, LU Y P, et al. Ligustilide prevents cognitive impairment and attenuates neurotoxicity in D-galactose induced aging mice brain [J]. Brain Res, 2015, 1595: 19 - 28. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.012.

[16] 杨晶, 袁博, 颜红, 等. 藁本内酯镇痛作用及对非细菌性前列腺炎前列腺组织中 NGF 影响的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34 (9): 27 - 30, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2014.09.008.027.04.

[17] ZHAO L X, JIANG B C, WU X B, et al. Ligustilide attenuates inflammatory pain via inhibition of NF κ B-mediated chemokines production in spinal astrocytes [J]. Eur J Neurosci, 2014, 39 (8): 1391 - 1402. DOI: 10.1111/ejn.12502.

[18] LI J, ZHANG M, MA J. Myricitrin inhibits PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation and migration through suppressing PDGFR β /Akt/Erk signaling [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (11): 21715 - 21723.

[19] CURCIO A, TORELLA D, INDOLFI C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy [J]. Circ J, 2011, 75 (6): 1287 - 1296.

[20] 卢群, 罗少洪. 藁本内酯调控 MAPK 信号通路的血管平滑肌细胞增生 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26 (6): 632 - 634. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8783.2010.06.021.

[21] LACOLLEY P, REGNAULT V, NICOLETTI A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can

- take on multiple roles [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95 (2): 194 – 204. DOI: 10. 1093/cvr/cvs135.
- [22] TUCKA J, YU H, GRAY K, et al. Akt1 regulates vascular smooth muscle cell apoptosis through FoxO3a and Apaf1 and protects against arterial remodeling and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (11): 2421 – 2428. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 114. 304284.
- [23] 王迎超. 川芎内酯及其主要成分 Z-藁本内酯抗动脉粥样硬化作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [24] CHEN J, XU L, HUANG C. DHEA inhibits vascular remodeling following arterial injury: a possible role in suppression of inflammation and oxidative stress derived from vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388 (1/2): 75 – 84. DOI: 10. 1007/s11010 – 013 – 1900 – 7.
- [25] CANTONI S, GALLETTI M, ZAMBELLI F, et al. Sodium butyrate inhibits platelet – derived growth factor – induced proliferation and migration in pulmonary artery smooth muscle cells through Akt inhibition [J]. *FEBS J*, 2013, 280 (9): 2042 – 2055. DOI: 10. 1111/febs. 12227.
- [26] SEHGEL N L, SUN Z, HONG Z, et al. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (2): 370 – 377. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 114. 04456.
- [27] MAIER K G, HAN X, SADOWITZ B, et al. Thrombospondin – 1: a proatherosclerotic protein augmented by hyperglycemia [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 51 (5): 1238 – 1247. DOI: 10. 1016/j. jvs. 2009. 11. 073.
- [28] 朱晋坤, 毛华, 尹扬光, 等. 血小板源性生长因子和血小板源性内皮细胞生长因子在内皮细胞和血管平滑肌细胞中的作用研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 19 (9): 1023 – 1028. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007 – 9572. 2015. 09. 010.
- [29] 谢哲, 张卫, 罗少洪, 等. 藁本内酯对 Ang II 诱导的 A7r5 细胞迁移的影响 [J]. *广东药学院学报*, 2015, 31 (6): 811 – 815. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 – 8783. 2015. 06. 026.
- [30] JOHNSON J L. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103 (4): 452 – 640. DOI: 10. 1093/cvr/cvu171.
- [31] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1 (8): 32 – 34.
- [32] CAMPBELL M, ALLEN W E, SILVERSIDES J A, et al. Glucose – induced phosphatidylinositol 3 – kinase and mitogen – activated protein kinase – dependent upregulation of the platelet – derived growth factor – beta receptor potentiates vascular smooth muscle cell chemotaxis [J]. *Diabetes*, 2003, 52 (2): 519 – 526.
- [33] WANG X J, MAIER K, FUSE S, et al. Thrombospondin – 1 – induced migration is functionally dependent upon focal adhesion kinase [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2008, 42 (3): 256 – 262. DOI: 10. 1177/1538574408314440.
- [34] 李树裕, 王志钢. 粘附斑激酶 (FAK) 及其信号通路研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2009, 25 (12): 6 – 10.
- [35] 武衡, 钟杨, 汤显靖, 等. 黏着斑激酶对血小板源性生长因子刺激的血管平滑肌细胞迁移和黏附的调控 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12 (7): 648 – 651. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 – 0126. 2010. 07. 022.
- [36] 杨长春, 温进坤, 韩梅, 等. 黄芪、当归对血管平滑肌细胞粘着斑激酶表达和细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23 (3): 201 – 203. DOI: 10. 3321/j. issn: 1003 – 5370. 2003. 03. 012.
- [37] 王岚, 成龙, 李慧, 等. 川芎和黄芪合用在心肌缺血大鼠体内藁本内酯血药浓度测定及药代动力学研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (15): 158 – 161. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 – 9903. 2010. 15. 048.
- [38] CHISTIakov D A, SOBENIN I A, OREKHOV A N. Vascular Extracellular Matrix in Atherosclerosis [J]. *Cardiology in Review*, 2013, 21 (6): 270.
- [39] WANG M, KIM S H, MONTICONE R E, et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (4): 698 – 703. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 114. 03618.
- [40] ARPINO V, BROCK M, GILL S E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44 – 46: 247 – 254. DOI: 10. 1016/j. matbio. 2015. 03. 005.
- [41] 林薇, 曹治云, 陈旭征, 等. 血府逐瘀汤对大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响 [J]. *福建中医学院学报*, 2009, 19 (5): 23 – 25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004 – 5627. 2009. 05. 009.
- [42] 林薇, 赵锦燕, 郑良朴, 等. 血府逐瘀汤对大鼠血管平滑肌细胞 MMP-2、TIMP-1 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22 (11): 2667 – 2668. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008 – 0805. 2011. 11. 042.
- [43] 林薇, 赵锦燕, 郑良朴, 等. 不同浓度血府逐瘀汤含药血清对大鼠血管平滑肌细胞增殖、迁移及侵袭的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20 (5): 57 – 60. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 – 7856. 2010. 05. 013.
- [44] HOU Y, OKAMOTO C, OKADA K, et al. c-Myc is essential for urokinase plasminogen activator expression on hypoxia – induced vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75 (1): 186 – 194.
- [45] LIU S J, YIN C X, DING M C, et al. Berberine suppresses in vitro migration of human aortic smooth muscle cells through the inhibitions of MMP-2/9, u-PA, AP-1, and NF- κ B [J]. *BMB Rep*, 2014, 47 (7): 388 – 392.
- [46] LU Q, HONG W. Bcl2 enhances c-Myc – mediated MMP-2 expression of vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Signal*, 2009, 21 (7): 1054 – 1059. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2009. 02. 020.

(收稿日期: 2016 – 12 – 08; 修回日期: 2017 – 03 – 10)

(本文编辑: 李洁晨)