

· 中医 · 中西医结合 ·

大黄廬虫丸对颈动脉粥样硬化家兔颈动脉狭窄程度、血脂指标及斑块的影响研究

方永军¹, 胡亚莉², 范小璇¹, 兰杨², 徐泽彪¹, 周锋¹, 胡珍渊¹, 韦鹏方¹

【摘要】 目的 探讨大黄廬虫丸对颈动脉粥样硬化(CAS)家兔颈动脉狭窄程度、血脂指标及斑块的影响。**方法** 本实验于2017年11月—2018年1月完成。将40只日本大耳白兔随机分为A、B、C、D、E 5组, 每组8只, 雌雄各4只。采用颈动脉内膜气体干燥损伤法制备CAS模型。A组家兔给予普通饲料喂养, 纯净水灌胃; B组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养, 纯净水灌胃; C组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养, 阿托伐他汀钙+纯净水灌胃; D组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养, 大黄廬虫丸 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +纯净水灌胃; E组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养, 大黄廬虫丸 $3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +纯净水灌胃; 5组家兔均连续灌胃8周。比较5组家兔灌胃8周后颈动脉狭窄程度、血脂指标〔包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)〕及病理形态学。**结果** (1)灌胃8周后, B组家兔颈动脉狭窄程度重于A、C、E组($P<0.05$)。(2)灌胃8周后, B组家兔血清TG、TC、LDL-C水平高于A、C、E组, 血清HDL-C水平低于A、C、E组($P<0.05$); D组家兔血清TG水平低于B组, C组家兔血清TC水平低于E组, D组家兔血清HDL-C水平低于E组($P<0.05$)。(3)HE染色结果显示, A组和C组家兔光镜下动脉形态较为接近; D组和E组家兔动脉内膜均较A组增厚, 但较B组薄; D组家兔相较于E组家兔动脉内膜偏厚, 尚有轻微隆起, 内皮下间隙增宽, 可见迁移的平滑肌细胞。**结论** 大剂量大黄廬虫丸($3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)能有效减轻CAS家兔颈动脉狭窄程度, 与阿托伐他汀治疗效果相似; 但其改善血脂代谢、消融斑块的作用较阿托伐他汀钙略差。

【关键词】 动脉粥样硬化; 颈动脉狭窄; 大黄廬虫丸; 阿托伐他汀钙; 动脉狭窄; 血脂; 斑块

【中图分类号】 R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.017

方永军, 胡亚莉, 范小璇, 等. 大黄廬虫丸对颈动脉粥样硬化家兔颈动脉狭窄程度、血脂指标及斑块的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 81-85. [www.syxnf.net]

FANG Y J, HU Y L, FAN X X, et al. Impact of Dahuang Zhechong pill on degree of carotid stenosis, blood lipid parameters and plaques in rabbits with carotid atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(5): 81-85.

Impact of Dahuang Zhechong Pill on Degree of Carotid Stenosis, Blood Lipid Parameters and Plaques in Rabbits with Carotid Atherosclerosis FANG Yongjun¹, HU Yali², FAN Xiaoxuan¹, LAN Yang², XU Zebiao¹, ZHOU Feng¹, HU Zhenyuan¹, WEI Pengfang¹

1. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Corresponding author: HU Yali, E-mail: Eastwind66@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of Dahuang Zhechong pill on degree of carotid stenosis, blood lipid parameters and plaques in rabbits with carotid atherosclerosis (CAS). **Methods** This experiment was completed from November 2017 to January 2018. A total of 40 Japanese big-ear rabbits were randomly divided into five groups, namely Groups A, B, C, D and E, with eight rabbits (four males and four females) in each group. CAS model was prepared by carotid intima gas drying injury method. Rabbits in Group A were fed with common diet and received gavage of pure water; rabbits in Group B were fed with high-fat diet and received gavage of pure water after preparation of the model; rabbits in Group C were fed with high-fat diet, received gavage of atorvastatin calcium combined with pure water after preparation of the model; rabbits in Group D were fed with high-fat diet, received gavage of low-dose Dahuang Zhechong pill ($1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) combined with pure water after

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-346)

1. 712000 陕西省咸阳市, 陕西中医药大学附属医院 2. 712000 陕西省咸阳市, 陕西中医药大学

通信作者: 胡亚莉, E-mail: Eastwind66@126.com

preparation of the model; rabbits in Group E were fed with high-fat diet, received gavage of high-dose Dahuang Zhechong pill ($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) combined with pure water after preparation of the model. Rabbits in the five groups continuously gavaged for 8 weeks. Degree of carotid stenosis, blood lipid parameters (including TG, TC, LDL-C and HDL-C) and pathological morphology were compared in the five groups after 8 weeks of gavage. **Results** (1) After 8 weeks of gavage, degree of carotid stenosis in Group B was statistically significantly more severe than that in Group A, Group C and Group E ($P < 0.05$). (2) After 8 weeks of gavage, serum levels of TG, TC and LDL-C in Group B were statistically significantly higher than those in Group A, Group C and Group E, while serum HDL-C level in Group B was statistically significantly lower than that in Group A, Group C and Group E ($P < 0.05$); serum TG level of in Group D was statistically significantly lower than that in Group B, serum TC level in group C was statistically significantly lower than that in Group E, and serum HDL-C level in Group D was statistically significantly lower than that in Group E ($P < 0.05$). (3) HE staining results showed that, morphology under light microscope in Group A and Group C was similar; intima in Group D and E was significantly thicker than that in Group A, respectively, but intima in Group D and E was significantly thinner than that in Group B, respectively; intima in Group D was significantly thicker than that in Group E, with slight swelling, widening of subendothelial space and smooth muscle cells migration. **Conclusion** High-dose of Dahuang Zhechong pill ($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) can effectively reduce the degree of carotid stenosis, with a similar therapeutic effect with atorvastatin calcium, however, it is slightly inferior to atorvastatin calcium in adjust the blood lipid metabolism and ablate the plaques.

【Key words】 Atherosclerosis; Carotid stenosis; Dahuang Zhechong pill; Atorvastatin calcium; Arterial stenosis; Blood lipid; Plaque

颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 是一种慢性进展性炎症病理过程, 以颈动脉管壁增厚变硬、弹性消失及管腔缩小为主要特点, 其发病过程包括脂质氧化沉积、炎症细胞迁移、内皮细胞损伤、平滑肌增殖等多个环节^[1]。颈动脉粥样硬化斑块形成是颈动脉狭窄的主要危险因素之一, 易损斑块脱落可导致脑血管急性闭塞, 可严重威胁患者生命安全, 目前 CAS 治疗以调脂、抗血小板聚集、抗氧化及钙拮抗剂等为主要原则^[2]。中医学理论认为, 动脉粥样硬化 (AS) 的主要病机为瘀、痰、湿、毒, 多由肝、脾、肾等脏腑功能失调所致。吴以岭院士认为, AS 由痰、瘀、毒阻滞损伤脉络所致^[3]。国医大师张学文认为, 痰浊阻于脉络, 气机不利, 久则瘀血内生, 痰瘀胶结, 留于颈部脉道, 最终导致颈动脉粥样硬化斑块形成^[4]。大黄廬虫丸是破血逐瘀之峻剂, 由 (熟) 大黄、黄芩、(生) 地黄、廬虫、水蛭、虻蛭、虻虫、桃仁、杏仁、芍药、干漆、甘草 12 味中药提炼而成, 具有祛瘀血、清瘀热、滋阴血、润燥结等功效。近年研究表明, 大黄廬虫丸治疗脑出血、脑梗死、高脂血症、CAS 的效果较好^[5]。目前, 大黄廬虫丸治疗 CAS 的具体作用机制尚不十分清楚。本研究旨在探讨大黄廬虫丸对 CAS 家兔颈动脉狭窄程度、血脂指标及斑块的影响, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本实验于 2017 年 11 月—2018 年 1 月完成。选取 3~4 月龄的同批次健康日本大耳白兔 40 只, 雌雄各 20 只, 体质量 2.0~2.5 kg, 均购自西安交通大学医学院实验动物中心 [动物许可证号: SCXK (陕) 2014-003]。

1.2 主要试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 普通颗粒饲料 (西安交通大学医学院实验动物中心提供), 高脂饲料按胆固醇 2%+花生油 6%+普通颗粒饲料 92% 的比例加工配制, 大黄廬虫丸 (西安正大制药有限公司生产, 国药准字 Z61021089), 阿托伐他汀钙片 (辉瑞

制药有限公司生产, 国药准字 H20051408), 3% 戊巴比妥, 0.9% 氯化钠溶液, 碘伏, 75% 医用酒精, 10% 甲醛, 碘海醇, 注射用青霉素钠 (80 万 U, 哈药集团制药总厂生产, 国药准字 H23021439), 肝素钠注射液 (天津生物化学制药有限公司生产, 国药准字 H12020505), 三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司生产)。
1.2.2 主要仪器 兔台, 电子秤 (万佳利 ACS-30, 产品编号: 324795), 精密电子秤 [塞多利斯科学仪器 (北京) 有限公司生产], 4 F 单弯造影管 (Cordis), 泰尔茂泥鳅导丝, 显微手术器械, 动脉夹, 注射器, 26 G 静脉输液针, 医用氮气, 精密玻璃转子气体流量计, 灌胃针, 普通采血管, Eppendorf 管, 载玻片。低速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂生产, 型号: TDL-80-2B), DSA 血管造影机 (AXIOM Artis dTA), 光学显微镜 (品牌: OLYMPUS, 型号: DP73), 切片机 (德国 MICROM 公司生产, 型号: HM 325), 漂烘片机 (常州市雅博电子设备有限公司生产, 型号: YABO 200)。

1.3 模型制备 参考文献 [6] 行颈动脉内膜气体干燥损伤法制备 CAS 模型, 具体如下: 术前禁食 12 h, 经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥 30 mg/kg 麻醉家兔, 于右侧颈动脉搏动处脱毛 (直径约 15 cm), 消毒后仰卧固定于兔台, 采用无菌手术技术分离右侧颈总动脉 12 mm。动脉夹孤立血管长约 8 mm, 孤立段近端刺入 26 G 静脉输液针并于远端穿出血管后退回针头于管腔内。由穿刺针向被隔离的颈动脉段注入 0.9% 氯化钠溶液 2 ml, 再接医用氮气, 120 ml/min 吹 15 min。之后采用 0.9% 氯化钠溶液置换出管腔内气体, 恢复血流, 压迫止血。术后肌肉注射青霉素 20 万 U。

1.4 分组及给药方法 所有家兔适应性喂养 1 周, 采用随机分层方法分为 A、B、C、D、E 5 组, 每组 8 只, 雌雄各 4 只。5 组家兔饮水 (纯净水) 不限, 自由摄食 100 g/d, 根据人与

家兔用药量换算表(60 kg 成年人与1.5 kg 家兔折算系数为2.30)计算药物用量,每周测量体质量并调整药物用量。A组家兔给予普通饲料喂养,纯净水10 ml 灌胃,1次/d;B组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养,纯净水10 ml 灌胃,1次/d;C组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养,阿托伐他汀钙 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +纯净水10 ml 灌胃,1次/d;D组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养,大黄廬虫丸 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +纯净水10 ml 灌胃,1次/d;E组家兔模型制备后给予高脂饲料喂养,大黄廬虫丸 $3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +纯净水10 ml 灌胃,1次/d。5组家兔均连续灌胃8周。

1.5 数字减影血管造影(DSA) 5组家兔均于灌胃8周后行颈动脉DSA检查,参考沈长银等^[7]造影方法,术前禁食12 h,饮水不限,于右腹股沟区脱毛备皮(直径约8 cm),耳缘静脉注射3%戊巴比妥 30 mg/kg 麻醉家兔,麻醉起效后仰卧固定于自制兔台并移至DSA手术床。切开右侧腹股沟区皮肤长约5 cm,钝锐性结合分离、暴露右股动脉长约3 cm。股动脉切口小并置入泥鳅导丝,4 F单弯造影管尾接旋转止血阀,肝素盐水持续冲洗,在导丝辅助下置入主动脉弓造影并留取图像,采用Photoshop软件精确测量造影片颈动脉最狭窄区最小残腔直径(DMS)和狭窄远端正常颈总动脉直径(DCC),狭窄率=(DCC-DMS)/DCC $\times 100\%$ 。以狭窄率 $<30\%$ 为轻度狭窄,30%~69%为中度狭窄,70%~99%为重度狭窄,100%为闭塞。

1.6 血脂指标检测方法 5组家兔均于灌胃8周后采集耳缘静脉血5 ml并置于普通采血管中,室温下静置2 h,3 000 r/min离心10 min(离心半径13 cm),将上清液转移至1.5 ml Eppendorf管中并置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测。采用酶比色法检测血清TG、TC、LDL-C及HDL-C水平。

1.7 病理形态学 采用放血法处死所有家兔,各组取双侧颈动脉约1 cm,肉眼对比观察其形态差异;留取右侧颈动脉,0.9%氯化钠溶液轻轻冲洗后吸干水分,置于10%甲醛液中固定,石蜡包埋,切成 $5\text{ }\mu\text{m}$ 薄片,行HE染色,光镜下观察其病理学改变并拍照。

1.8 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验;等级资料分析采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉狭窄程度 灌胃8周后,5组家兔颈动脉狭窄程度比较,差异有统计学意义($u=19.647, P=0.001$);其中B组家兔颈动脉狭窄程度重于A、C、E组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1、图1)。

2.2 血脂指标 灌胃8周后,5组家兔血清TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);B组家兔血清TG、TC、LDL-C水平高于A、C、E组,血清HDL-C水平低于A、C、E组,差异有统计学意义($P<0.05$);D组家兔血清TG水平低于B组,C组家兔血清TC水平低于E组,D组家兔血清HDL-C水平低于E组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

表1 5组家兔灌胃8周后颈动脉狭窄程度比较(只)

Table 1 Comparison of degree of carotid stenosis in the five groups of rabbits after 8 weeks of gavage

组别	只数	无	轻度	中度	重度	闭塞
A组	8	8	0	0	0	0
B组	8	0	1	2	3	2
C组	8	3	2	2	0	1
D组	8	0	2	3	2	1
E组	8	2	2	2	1	1

表2 5组家兔灌胃8周后血脂指标比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

Table 2 Comparison of blood lipid parameters in the five groups of rabbits after 8 weeks of gavage

组别	只数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
A组	8	1.226 ± 0.307	3.018 ± 0.215	0.486 ± 0.242	1.984 ± 0.150
B组	8	3.098 ± 0.485^a	5.520 ± 0.554^a	2.533 ± 0.753^a	1.090 ± 0.269^a
C组	8	1.703 ± 0.192^b	4.005 ± 0.736^{bc}	1.362 ± 0.397^b	1.635 ± 0.339^b
D组	8	2.356 ± 0.202^b	5.047 ± 0.752	1.915 ± 0.319	1.371 ± 0.237^c
E组	8	1.777 ± 0.174^b	4.792 ± 0.512^b	1.623 ± 0.429^b	1.658 ± 0.200^b
F值		22.389	42.588	21.165	13.820
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: TG=三酰甘油, TC=总胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$;与E组比较,^c $P<0.05$

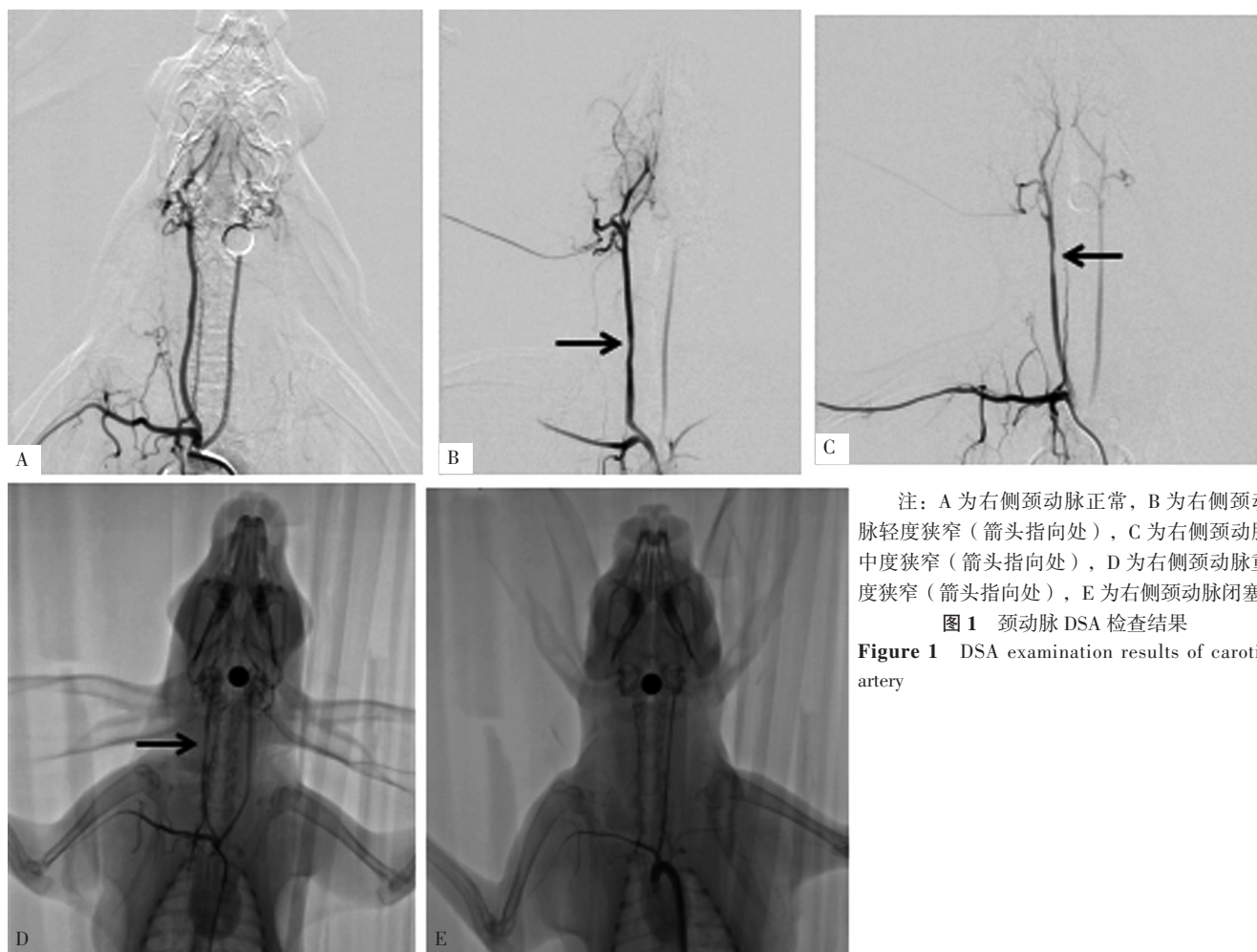
2.3 病理形态学

2.3.1 肉眼观察 A组家兔右侧颈动脉色淡红,柔软有弹性,光泽度良好,管腔内膜光滑;B组家兔右侧颈动脉颜色苍白,明显缺乏弹性,管壁僵硬、增厚,管腔变窄,其内可见淡黄色物质附着,不光滑;C、D、E组家兔右侧颈动脉颜色较B组色偏淡红,触之弹性尚可,其中D组家兔右侧颈动脉管腔内有少量附着物,C组和E组家兔右侧颈动脉管腔未见窄缩。

2.3.2 HE染色 HE染色结果显示,A组家兔动脉管腔无狭窄,管壁各层结构正常,内皮细胞完整,内膜光滑无明显增生,厚薄均匀,形状规则未见异常,中膜弹力纤维正常,平滑肌细胞(SMC)排列整齐、规则且无增殖迁移,外膜无炎性细胞浸润;B组家兔动脉管腔变小,表面凹凸不平,内膜薄厚不一,可见向腔内凸起的脂质斑块,内膜和中膜均出现大量炎性细胞浸润,中膜明显增厚,SMC增殖明显,排列明显紊乱,外膜可见炎性细胞浸润;A组和C组家兔光镜下动脉形态较为接近;D组和E组家兔动脉内膜均较A组增厚,厚薄不一,中膜SMC增殖,但较B组薄,外膜可见少量炎性细胞浸润;D组家兔相较于E组家兔动脉内膜偏厚,尚有轻微隆起,内皮下间隙增宽,可见迁移的SMC(见图2)。

3 讨论

CAS是急性脑梗死的重要发病原因之一,其可引起颈动脉管腔狭窄、脑血供减少,当狭窄持续加重或斑块脱落堵塞脑动脉时可造成脑血供急性阻断、神经系统缺血缺氧性损伤^[8-9]。



注：A 为右侧颈动脉正常，B 为右侧颈动脉轻度狭窄（箭头指向处），C 为右侧颈动脉中度狭窄（箭头指向处），D 为右侧颈动脉重度狭窄（箭头指向处），E 为右侧颈动脉闭塞

图 1 颈动脉 DSA 检查结果

Figure 1 DSA examination results of carotid artery

目前，CAS 的发病机制尚未完全清楚，大量基础和临床研究表明，CAS 的危险因素包括高脂血症、高血压、高血糖（糖尿病）、肥胖、吸烟^[10]、自体生物活性物质（如 5-羟色胺、一氧化氮、内皮素 1 等）代谢紊乱^[11]、慢性应激^[12]等，而解释 CAS 发病机制的学说包括脂质浸润学说（脂源性学说）、血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells, VSMCs）克隆学说、氧化应激学说^[13]、血栓形成学说、损伤反应学说、炎症学说等。近年来随着人们对 CAS 发病机制的研究深入，发现炎症反应参与 CAS 的发生发展过程^[14]。

他汀类药物是临床广泛使用的调脂稳斑、逆转动脉粥样硬化的有效药物，阿托伐他汀钙是其代表药物，能有效降低血脂、稳定动脉粥样硬化斑块，甚至促进斑块消退，抑制炎症反应^[15]。近年来中医药成为防治 CAS 的研究方向，其中活血化瘀药物是研究热点。刘梨等^[16]研究表明，中医药可通过软坚散结作用而稳定斑块，促使斑块面积缩小甚至消退。贾运乔等^[17]研究表明，活血化瘀药物大黄廬虫丸的调脂作用（降低 LDL-C 水平、升高 HDL-C 水平）是其抗 AS 机制。本研究结果显示，B 组家兔颈动脉狭窄程度重于 A、C、E 组，提示大剂量大黄廬虫丸能有效减轻 CAS 家兔颈动脉狭窄程度，与阿托伐他汀钙治疗效果相似。本研究结果还显示，B 组家兔血清 TG、TC、LDL-C 水平高于 A、C、E 组，血清 HDL-C

水平低于 A、C、E 组；D 组家兔血清 TG 水平低于 B 组，C 组家兔血清 TC 水平低于 E 组，D 组家兔血清 HDL-C 水平低于 E 组，提示大剂量大黄廬虫丸能有效改善 CAS 家兔血脂代谢，但较阿托伐他汀钙治疗效果略差。

既往研究表明，大黄廬虫丸除调脂作用外，还可以通过抗脂质过氧化、保护内皮功能、减少血管壁胶原及蛋白合成而减少细胞外基质（ECM）形成、抑制 VSMCs 增殖、促进 VSMCs 凋亡等^[18]，进而阻止 AS 的发生发展。本研究病理形态学分析发现，大黄廬虫丸可在一定程度上抑制血管内膜增厚，维持 SMC 整齐排列，减少脂质沉积、炎症细胞浸润，抑制 SMC 增殖，保护甚至修复血管内皮，提示大剂量大黄廬虫丸能有效消融斑块，但较阿托伐他汀钙治疗效果略差。本研究亦提示抗炎作用可能是大黄廬虫丸抗颈动脉粥样硬化的另一重要作用机制。

综上所述，大剂量大黄廬虫丸（ $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）能有效减轻 CAS 家兔颈动脉狭窄程度，与阿托伐他汀钙治疗效果相似；但其改善血脂代谢、消融斑块的作用较阿托伐他汀钙略差。本研究为动物实验，大黄廬虫丸治疗 CAS 的具体作用靶点、作用机制及实际效果仍有待进一步研究证实。

参考文献

[1] CHARO I F, TAUB R. Anti-inflammatory therapeutics for the

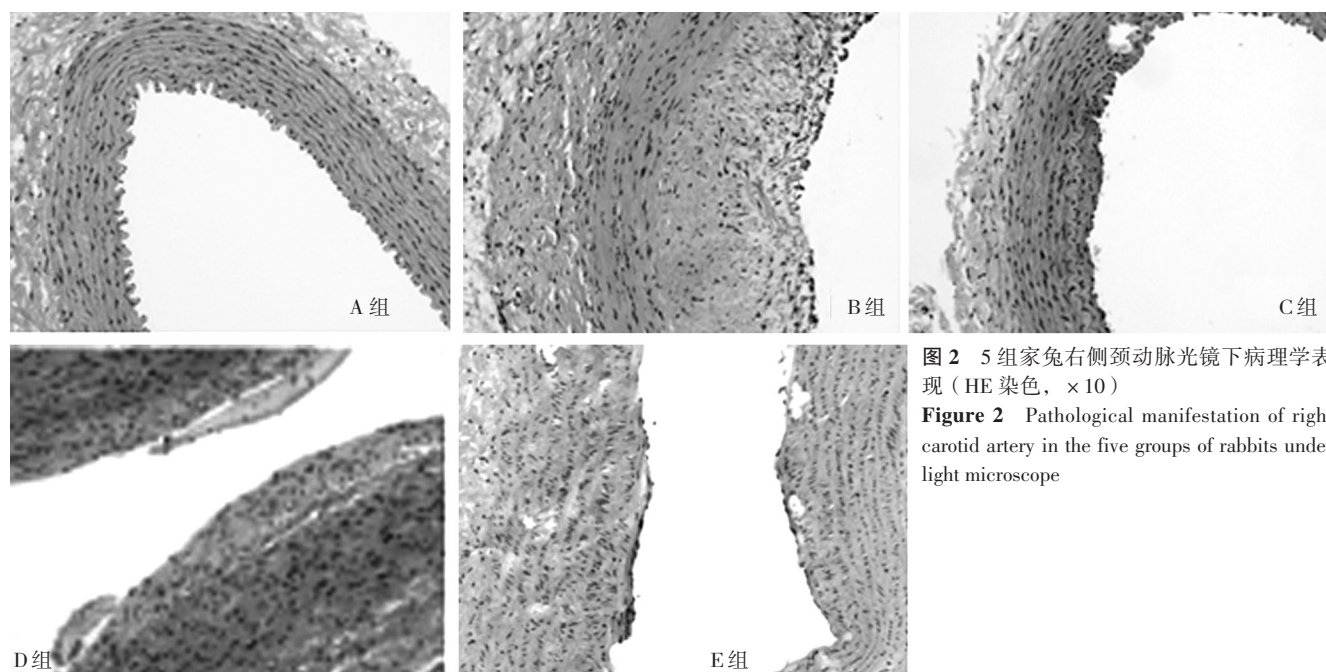


图2 5组家兔右侧颈动脉光镜下病理学表现(HE染色, ×10)

Figure 2 Pathological manifestation of right carotid artery in the five groups of rabbits under light microscope

- treatment of atherosclerosis[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(5): 365-376. DOI: 10.1038/nrd3444.
- [2] 王拥军. 应加强颈动脉粥样硬化的基础和临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 257-258. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7876.2001.05.001.
- [3] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1668.2007.01.002.
- [4] 董斌, 王向东, 张惠云. 张学文治颈动脉硬化斑块经验[N]. 中国中医药报, 2015-01-05(5).
- [5] 江玉娟, 司秋菊. 大黄廬虫丸的临床应用及研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1215-1216. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2009.05.103.
- [6] 徐永革, 周定标, 郑集义, 等. 颈动脉粥样硬化性狭窄动物模型的建立[J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19(4): 255-258. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-2346.2003.04.004.
- [7] 沈长银, 石蓓, 赵然尊, 等. 兔颈动脉粥样硬化狭窄动物模型的制备[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(5): 923-926. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2009.05.037.
- [8] XU R, YIN X, XU W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study[J]. Neurol Sci, 2016, 37(7): 1107-1112. DOI: 10.1007/s10072-016-2557-2.
- [9] LI C, ZHAO G F, HE Q Y, et al. Study on the clinical efficacy of Human Urinary Kallikrein in the treatment of acute cerebral infarction according to TOAST classification[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(4 Suppl): 1505-1510.
- [10] 马亚兵, 高海青. 微量元素与动脉粥样硬化[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2006, 27(6): 274-279.
- [11] WANG C J, LIU J T, GUO F, et al. Endothelin-1 induces the expression of C-reactive protein in rat vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(3): 537-542. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.023.
- [12] 李金平, 胡厚源. 慢性应激与动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(6): 1020-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2009.06.041.
- [13] 李震霄, 邹洪梅. 氧化应激促进动脉粥样硬化机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(8): 702-705.
- [14] 程翔, 廖玉华. 炎症与动脉粥样硬化[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(5): 475.
- [15] 崔维, 臧利敏, 王龙安. 阿托伐他汀对人颈动脉硬化斑块的影响[J]. 医药导报, 2014, 33(6): 752-754. DOI: 10.3870/yydb.2014.06.017.
- [16] 刘梨, 龚后武, 张建影, 等. 中医药治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效的 Meta 分析[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 20-24. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.2015.03.008.
- [17] 贾运乔, 司秋菊, 刘朝霞, 等. 大黄廬虫丸对动脉粥样硬化作用的研究[J]. 河北中医药学报, 2009, 24(4): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5615.2009.04.003.
- [18] 韩纯洁, 刘俊田, 张莹, 等. 大黄廬虫丸抗球囊损伤内皮诱导的家兔动脉粥样硬化作用机制[J]. 中药材, 2011, 34(12): 1919-1922. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2011.12.039.

(收稿日期: 2018-12-25; 修回日期: 2019-04-20)

(本文编辑: 谢武英)