

中药保护血管内皮细胞结构和功能的研究进展

高琳琳¹综述, 王浩²审校

(1. 泰山医学院病理生理学教研室, 山东省泰安市 271000; 2. 山东中医药大学基础医学院, 山东省济南市 250014)

[关键词] 病理学与病理生理学; 中药保护内皮细胞结构和功能; 综述; 内皮素; 动脉粥样硬化

[摘要] 内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的关键因素, 基础和临床工作者进行了大量的单方或复方中药保护血管内皮细胞的研究, 本文综述了清热解毒、调脂降压等多种中药或是通过直接拮抗内皮素、提高内皮细胞抗脂质过氧化能力、抑制内皮细胞的氧化应激对抗内皮细胞损伤、调节粘附蛋白或细胞因子基因的表达加强调动机体或细胞的免疫功能等达到对抗动脉粥样硬化形成的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的始动因素和基本病理环节。内皮是一种具有多种分泌功能的器官, 在调节心血管功能方面具有非常重要的作用。血管内皮细胞合成及释放多种缩血管活性物质, 如内皮素、前列腺素 H₂、血管紧张素 ②等; 舒血管活性物质如前列腺环素、一氧化氮等。内皮细胞功能障碍是心血管疾病的重要的病理生理过程, 它可引起收缩因子和舒张因子比例失调, 主要表现为内皮依赖性舒张功能受损, G 蛋白依赖的细胞外信号转导途径缺陷, 粘附分子水平升高, 而导致血小板聚集、血管平滑肌细胞增殖, 促进血管重构^[1]。近年来, 中医药抗动脉粥样硬化的临床和实验研究皆获得了显著进展。

1 直接拮抗内皮素

1988 年日本学者 Yanagisawa 等^[2]从猪主动脉内皮细胞中提取出来的一种具有多种生物学效应的含有 21 个氨基酸残基的多肽, 命名为内皮素。内皮素是一种强有力的缩血管活性肽, 此外内皮素还能激活有丝分裂原活化的蛋白激酶^[3], 具有促进细胞增殖的作用。生理状态下内皮素仅为 pmol 级水平, 以旁分泌和细胞内分泌方式调节循环系统功能。病理状态下机体内皮素表达调控稳态紊乱, 导致内皮素异常表达和释放。已知内皮素参与了动脉粥样硬化病灶形成的全过程^[4]。

1993 年张继峰等^[5]发现季德胜蛇药水提剂能使因内皮素 1 和去甲肾上腺素收缩的内皮完整血管环舒张, 并随剂量增大作用增强; 七叶一枝花在低剂量时对内皮素 1 引起的内皮完整血管环有显著舒张作用, 增加剂量时出现缓慢收缩反应。对去甲肾上腺素引起的血管亦有类似作用, 去内皮后上述作用消失。半边莲对内皮素 1 和去甲肾上腺素引起的内皮完整血管环和去内皮血管环收缩均有剂量依赖的舒张作用。1997 年王峰等^[6]对抗蛇毒中草药兰花紫胡、石柑子、小

叶三点金、通城虎、半边莲、东风菜、红背丝绸、徐长卿、八角莲和雄黄莲拮抗内皮素 1 和蛇毒 S6b 的作用进行了研究, 发现通城虎、红背丝绸的水提物和醇提物, 小叶三点金、东风菜、徐长卿、雄黄莲的水或醇提物小鼠灌胃后再静脉注射内皮素 1, 小鼠的死亡时间明显地较对照组延长 ($P < 0.05$), 表明这些中草药的成份对内皮素 1 具有一定的拮抗作用, 并且醇提物的作用大于水提物, 其它药物在动物死亡时间上与对照组无显著性差异; 胡政力等^[7]给原发性高血压患者口服自制通汤 (由七叶一枝花、川芎、半边莲、汉防己组成), 发现通汤具有显著降低血浆内皮素的作用。2002 年李瑞峰等^[8]为了探讨半边莲对动脉内皮有保护作用的有效成分, 提取半边莲两种不同组分用于高脂血症大鼠, 利用动脉内皮细胞铺片和免疫组织化学技术观察其对内皮细胞内皮素和内皮源一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 代谢以及对内皮功能和形态的影响。发现应用半边莲 B001 组分 60 天后, 血浆内皮素浓度和动脉内皮细胞内皮素阳性细胞率明显低于高脂对照组 ($P < 0.05$), 血浆 eNOS 浓度显著高于高脂对照组 ($P < 0.05$), 且动脉内皮损伤减轻, 但血脂无明显变化。应用半边莲 A001 组分的高脂血症大鼠血脂浓度、内皮素和 eNOS 无明显变化。提示半边莲 B001 使高脂血症内皮细胞的内皮素合成及释放减少, 并可促进 eNOS 的合成, 缓解高脂血症对血管内皮的持续损伤。

张慧渊等^[9]以正脂丸 (主要组成有白术、泽泻、绞股蓝、山楂、高良姜、鸡内金、三七、蒲黄等), 用血清药理学方法制备不同浓度的正脂丸含药血清, 并以该血清作用于体外培养的人血管内皮细胞, 分别用硝酸还原酶法和放射免疫法检测内皮细胞培养液中一氧化氮和内皮素的含量。结果发现正脂丸可以促进体外培养的内皮细胞生成一氧化氮, 且具有剂量依赖关系。王华亭等^[10]采用光镜、扫描和透射电镜及生物化学技术观察家兔血管成形术后血浆内皮素、血清一氧化氮浓度及血管病理形态学变化。结果发现, 血管成形术后 4 周花刺参组和辛伐他汀组血浆内皮素浓度显著低于模型组, 血清一氧化氮浓度显著高于模型组。模型组成形术段内膜厚度明显高于花刺参组和辛伐他汀组, 管腔狭窄度明显高于花刺参组和辛伐他汀组。扫描电镜观察发现, 模型组血管内

[收稿日期] 2006-03-17

[修回日期] 2006-10-08

[作者简介] 高琳琳, 硕士, 主要研究方向为动脉粥样硬化发病机制, E-mail 为 gao_linlin@sina.com。王浩, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为中西医结合防治心脑血管疾病的基础研究。

皮细胞排列紊乱,细胞联接破坏,有大量血小板和血液中沉积的蛋白颗粒粘附,花刺参组和辛伐他汀组多数血管内皮细胞排列趋于正常,细胞联接方式亦有所恢复,只有极少数血小板附着。提示复方花刺参粘多糖有抑制家兔血管成形术后内膜增生和保护内皮功能的作用。

2 提高内皮细胞抗脂质过氧化能力

内皮细胞是产生促平滑肌细胞增殖诸因子的主要来源,脂质过氧化作用对内皮细胞有明显的损伤作用,可表现为内皮细胞结构和功能的改变及其合成和分泌功能的平衡失调等。因此,探讨具有抗脂质过氧化能力的药物,也可达到防治动脉粥样硬化的目的。

李宝华等^[11]以高脂饲料喂饲大鼠建立高脂血症大鼠模型,结果发现软脉降脂胶囊具有降低低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白胆固醇,提高超氧化物歧化酶活力,减轻脂质过氧化的作用。表明对保护内皮细胞有作用。2003年吴智春等^[12]以长期高胆固醇膳食喂饲的方法复制实验性动脉粥样硬化大鼠模型,以具有抗菌效应的清热解毒方泻心汤为研究对象,结果发现该方具有调脂、抗氧化、影响一氧化氮代谢、保护动脉内皮细胞以及抑制血管平滑肌细胞增殖等作用。

张子新等^[13]将通心络(由人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍和冰片等8种成分组成)应用于动脉粥样硬化血管成形术后的家兔,发现家兔内皮素水平下降,一氧化氮和超氧化物歧化酶水平升高,说明通心络对家兔血管成形术后的内皮损伤有一定的修复作用,能调整和改善内皮功能。吉瑞瑞等^[14]通过建立体外细胞缺氧模型,用MTT法观察淫羊藿苷(icariin, ICA)对缺氧损伤的血管内皮细胞活性的影响、测定细胞中丙二醛含量、超氧化物歧化酶及乳酸脱氢酶活力,结果发现ICA能抑制缺氧引起的血管内皮细胞的减少,降低乳酸脱氢酶活力,并抑制缺氧条件下丙二醛生成,提高超氧化物歧化酶活力;缺氧能诱导血管内皮细胞凋亡,表现为细胞核浓缩,沿核膜排列成块状,DNA琼脂糖凝胶电泳显示典型“梯形条带”,流式细胞仪分析呈现典型凋亡亚二倍体峰。表明ICA能显著抑制缺氧诱导的内皮细胞凋亡。

李越华等^[15]将三七总皂甙不同组分应用于兔动脉粥样硬化模型,结果发现三七有效组分R_x高、低剂量组明显升高血一氧化氮、组织型纤溶酶原激活物,降低血清内皮素、纤溶酶原激活物抑制剂水平,抗脂质过氧化,提高红细胞内超氧化物歧化酶活性。大体形态、光镜、电镜显示,三七有效组分R_x高、低剂量组能减轻动脉粥样硬化病变程度,减少泡沫细胞层数。

顾耘^[16]采用人脐静脉内皮细胞原代培养,加氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)共同孵育造成血管内皮细胞损伤模型,用中药血清药理学方法将药物血清作用于细胞模型,用MTT法测细胞生存率,并设舒降之(辛伐他汀)组进行对照,结果发现ox-LDL组内皮细胞生存率明显降低;软脉煎组和舒降之组均能显著提高细胞生存率;软脉煎组细胞生存率高于舒降之组,提示软脉煎能改善ox-LDL对内皮细胞的毒性作用。

高维明等^[17]用H₂O₂诱导血管内皮细胞损伤,采用四甲基偶氮唑蓝比色法检测山葡萄多酚对细胞增殖的影响,放射免疫法检测其对内皮素1及前列环素释放的影响,结果发现山葡萄多酚不同剂量抗H₂O₂引起的血管内皮细胞增殖,抑制乳酸脱氢酶渗漏,前列环素释放减少和内皮素1释放增加,因此提示山葡萄多酚具有保护血管内皮细胞作用。

王维蓉等^[18]同样用H₂O₂诱导血管内皮细胞株CR-1740损伤,用四甲基偶氮唑蓝比色法检测细胞存活数量,用比色法测细胞培养液中丙二醛含量及乳酸脱氢酶活性,并对细胞进行流式细胞仪测定,结果发现丹参酮 C_{15} 使S期和G₂M期细胞比率剂量依赖性增加,G₀/G₁期细胞比率剂量依赖性减少,还能抑制H₂O₂损伤的CR-1740释放丙二醛含量及乳酸脱氢酶,因此丹参酮可能具有减轻H₂O₂损伤,保护血管内皮细胞的作用。

3 抑制内皮细胞的氧化应激

动脉粥样硬化的发生、发展及动脉硬化斑块破裂的具体机制到目前仍未完全清楚。研究表明,ox-LDL等是引起动脉硬化重要危险因素,ox-LDL作用于内皮细胞,可使内皮细胞功能紊乱,一氧化氮产生减少,并使炎症因子表达升高,使炎症细胞与内皮细胞粘附,促使动脉硬化发生发展,促使动脉硬化斑块由稳定向不稳定发展。1976年Ross^[1]提出损伤反应学说,认为ox-LDL是动脉粥样硬化最重要的损伤启动因子,对于引发粘附的增加和单核细胞、T淋巴细胞从管腔进入动脉壁具有十分重要的作用。已有一些单方或复方应用于基础或临床研究,探讨选择性保护血管内皮细胞,调节内皮细胞功能,因而可能是防治动脉粥样硬化比较理想的方法。

陈冰等^[19]分别以健脾祛痰化痰方——沥水调脂胶囊(由半夏、陈皮、水蛭、川芎等中药组成)含药血清(浓度分别为5%、10%和20%)、ox-LDL(100 mg/L)处理人脐静脉内皮细胞和人脐动脉平滑肌细胞,以流式细胞仪检测两种细胞胞质游离钙离子浓度,以液体闪烁仪检测平滑肌细胞膜蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活性。结果发现,沥水调脂胶囊含药血清对ox-LDL引起的内皮细胞、平滑肌细胞胞质游离钙离子浓度升高及平滑肌细胞PKC活性升高有明显的抑制作用,其中20%含药血清作用最为明显。结果提示,健脾祛痰化痰方可能通过调节钙离子、PKC两种信号传递分子的变化起抗氧化作用,进而抑制内皮细胞凋亡及平滑肌细胞增殖,达到阻止动脉粥样硬化发生的作用。

那娜等^[20]取静脉内皮细胞株ECV304在含有不同浓度葡萄多酚的培养液中培养,用Fenton试剂引发细胞氧自由基损伤,分别于培养12 h、24 h、36 h和48 h采用MTT法测定细胞增殖水平、用流式细胞仪测定细胞凋亡和丙二醛含量等指标。结果发现培养12 h阳性对照组及低、高剂量葡萄多酚组细胞增殖活性差别均有显著性意义($P < 0.05$),24 h细胞凋亡率分别为12.63%、10.17%和5.45%。证实葡萄多酚可有效抑制氧自由基引发的细胞增殖活性损伤与细胞凋亡,对防止内皮细胞氧化损伤有很好的作用。

刘锦等^[21]用 Cu^{2+} 介导的低密度脂蛋白体外氧化方法,发现金雀异黄酮能够浓度依赖性减少硫代巴比妥酸反应物质生成,降低低密度脂蛋白的相对电泳迁移率 ($P < 0.05$); $\alpha\text{-LDL}$ (200 mg/L) 刺激人脐静脉内皮细胞 c-myc mRNA 在 1 ~ 2 h 内表达增高,表达量为对照水平的 3 倍,4 h 回到对照水平以下;金雀异黄酮 (100 $\mu\text{mol/L}$) 能有效抑制 $\alpha\text{-LDL}$ 诱导的 c-myc mRNA 表达增高。结果提示金雀异黄酮不仅能防止低密度脂蛋白发生氧化,而且能够抑制 $\alpha\text{-LDL}$ 诱导的人脐静脉内皮细胞 c-myc mRNA 表达增高。

何书英等^[22]在体外培养的牛主动脉内皮细胞中先加入不同剂量的西红花苷培养 12 h 后,再加入 $\alpha\text{-LDL}$ 继续培养 24 h,结果发现西红花苷可剂量依赖性地抑制乳酸脱氢酶活性及外漏,提高细胞内 NOS 活性,使细胞内一氧化氮含量增加,提示西红花苷对 $\alpha\text{-LDL}$ 诱导的内皮细胞凋亡有抑制作用。张园园等^[23]兔饲以 1% 胆固醇饲料,分别给予舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊,12 周后超声技术测量腹主动脉内皮依赖性血管扩张反应,检测血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、丙二醛、超氧化物歧化酶、一氧化氮及血浆内皮素等,逆转录多聚酶链反应测量血管组织内皮素 1、诱导型一氧化氮合酶和血管紧张素转化酶的基因表达。4 种药物减轻乙酰胆碱血管收缩作用的效果依次为普罗布考、舒降之、祛瘀消斑胶囊和开搏通;总胆固醇和动脉内膜中层厚度与乙酰胆碱注射后动脉内径变化率均为中度负相关关系 (r 分别为 -0.57、-0.47),与动脉粥样硬化模型组比较,普罗布考和开搏通降低诱导型一氧化氮合酶表达量达到显著性水平,普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊均显著降低血管紧张素转化酶表达,各服药组内皮素 1 表达减弱。提示 4 种药物均可显著改善动脉粥样硬化内皮依赖性血管舒张功能,而 NOS、内皮素 1 和血管紧张素转化酶基因表达的减少,过氧化脂质对内皮功能损害的减轻,是内皮依赖性血管扩张反应改善的主要机制。

金明华等^[24]对 60 例老年冠心病心绞痛患者进行临床实验研究,比较四逆汤与抗氧化剂维生素 E 抗血管内皮脂质过氧化损伤作用。探讨四逆汤防治冠心病的可能机制。结果证明四逆汤能改善缺血心电图和临床症状。对部分血脂代谢指标总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及血清载脂蛋白 A/血清载脂蛋白 B 有改善作用。四逆汤具有抗血管内皮功能氧化损伤及调节血管内皮细胞功能的作用,其效果与维生素 E 相似。调节血脂代谢、调节血管内皮细胞功能是四逆汤防治冠心病的可能机制。

4 调节粘附蛋白和(或)炎性细胞因子基因的表达及对抗免疫损伤

近年来研究表明,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,而且,在炎症过程中,相继发现了多种血管内皮细胞表达的粘附分子,并对其结构和功能进行了大量研究,证明血管内皮细胞表达的粘附分子在炎症性疾病的发病过程中对白细胞与血管壁内皮细胞粘附、经内皮迁移及向组织浸润起了关键作用。内皮细胞粘附分子过度表达在多发性损伤、脓毒

血症及多脏器功能不全的发生发展中起重要作用。

张荣怀等^[25]观察银杏黄酮甙对人巨细胞病毒引起的人脐静脉内皮细胞增殖和分泌一氧化氮的影响,发现银杏黄酮甙剂量依赖性抑制人巨细胞病毒促进的人脐静脉内皮细胞增殖,MTT 光吸收值较正常对照组降低,而银杏黄酮甙同时抑制了人巨细胞病毒感染后的一氧化氮分泌量减少,证实银杏黄酮甙通过抗病毒感染抑制内皮细胞增殖、促进一氧化氮分泌达到抗动脉粥样硬化的作用。

鞠韬等^[26]在 $\alpha\text{-LDL}$ 致损伤的脐静脉内皮模型培养液中分别加入由低到高 5 种浓度的丹参粉针剂溶液,发现 $\alpha\text{-LDL}$ 可诱导脐静脉内皮细胞表达基质金属蛋白酶 9 及细胞间粘附分子 1,有效血药浓度内的丹参粉针剂溶液可使基质金属蛋白酶 9 及细胞间粘附分子 1 的表达下降。显示丹参粉针剂可下调 $\alpha\text{-LDL}$ 诱导的内皮细胞基质金属蛋白酶 9 及细胞间粘附分子 1 的表达,对内皮细胞具有保护作用。

吕虎等^[27]研究了茶黄素对 $\alpha\text{-LDL}$ 损伤血管内皮细胞导致单核细胞粘附的影响,结果显示,茶黄素能显著抑制由 $\alpha\text{-LDL}$ 诱导的单核细胞—血管内皮细胞粘附效应以及细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附因子 1 的表达,并呈现浓度剂量正相关性,提示,茶黄素抑制细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附因子 1 的表达是其抑制单核细胞—内皮细胞粘附和抗动脉粥样硬化的作用机制之一。

史国峰等^[28]为探讨健脾祛痰化痰方药沥水调脂胶囊抗氧化损伤、防治动脉粥样硬化发生发展及痰瘀互结的机制,应用健脾祛痰方药沥水调脂胶囊含药血清作用于对弱氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞,用硫代巴比妥法测硫代巴比妥酸反应物值及琼脂糖电泳,测定氧化程度,用细胞酶联免疫法测定内皮细胞表面 P-选择素的表达或酶联免疫法测定平滑肌细胞培养上清液中单核细胞趋化蛋白 1 的含量。结果表明 20% 的含药血清对弱氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞表达的单核细胞趋化蛋白 1 具有一定的抑制作用。10% 含药血清培养基对弱氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞表达 P-选择素具有抑制作用,而沥水调脂胶囊含药血清浓度达 20% 时其抑制作用更为明显。通过抑制细胞炎性因子单核细胞趋化蛋白 1 和血小板活化因子 P-选择素,减轻血管炎性反应和血栓形成,从而对抗动脉粥样硬化形成。

谢全锦等^[29]将补阳还五汤制剂消栓口服液给经皮冠状动脉成形术后家兔灌胃,结果发现术后 7 天治疗组血小板源生长因子受体 mRNA 表达较对照组明显下调,术后 30 天兔胸主动脉内膜厚度明显小于对照组,主动脉内皮血小板源生长因子受体 mRNA 呈明显的浓度梯度分布。提示补阳还五汤可通过抑制血小板源生长因子受体 mRNA 而降低血管壁的病理增殖起到防止再狭窄的作用。

王宝华等^[30]通过实验证实,高脂血清明显损伤内皮细胞的超微结构,高脂血清使细胞表面细胞间粘附分子 1 的表达明显增强,细胞培养液中一氧化氮含量明显减少。当归可以逆转高脂血清的这种作用,使细胞表面细胞间粘附分子 1 的表达降低,细胞培养液中一氧化氮含量增高。从而证明当

归具有拮抗由高脂血清导致内皮细胞损伤的保护作用。

各种致动脉粥样硬化的危险因素如高脂、吸烟等都能引发内皮损伤,使内皮细胞表面粘附分子表达增加,促使白细胞粘附,进而启动并促进动脉粥样硬化的发生发展过程。白细胞粘附于血管内皮的过程是粘附分子依赖的,因而有效地阻断细胞粘附分子的作用或使其表达减少,将对保护血管内皮细胞功能,抑制动脉粥样硬化的发生发展,进而防治血管性疾病产生重要影响。近年来,从天然产物中寻找保护内皮功能的药物成为药物研究的重点内容,如 Carluccio 等^[31]发现橄榄油和红葡萄酒能有效抑制内皮粘附分子的表达。

综上所述,内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的始动因素,没有内皮细胞的损伤即没有细胞因子所致的网络调节紊乱进而导致的多系统功能障碍。因此,内皮细胞的功能、机制及防治已成为目前研究的热点。中医药防治内皮细胞损伤是目前较为关注的领域。许多研究证实,中医药对血管内皮细胞有着较为理想的调控作用,例如,通过直接拮抗内皮素、提高内皮细胞抗脂质过氧化能力抑制内皮细胞的氧化应激及凋亡、调节粘附蛋白或细胞因子基因的表达等达到抗动脉粥样硬化形成的作用。但目前仍存在若干问题。从中医角度看,目前中医对血管内皮细胞的保护研究尚不系统,绝大多数研究都证实了中药对血管内皮细胞有保护和调理作用,但事实上做到辨证论治的还不多。从西医药理和发病机制来看,大量研究只是提到了一氧化氮、内皮素、超氧化物歧化酶、丙二醛等表达水平的变化,很少明确提出中药通过何种环节和方式调节。因此,今后对内皮细胞的研究工作重点应该放在宏观和微观两个方面,做好中医宏观辨证论治、西医药理机制研究,宏观微观相结合不失为一种好方法。

[参考文献]

- [1] Hong H, Aksenov S, Guan X, Follon JT, Waters D, Chen C. Remodeling of small intramyocardial coronary arteries distal to a severe epicardial coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 2 059-065
- [2] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, **332** (6163): 411-415
- [3] Jones LG, Gause KC, Meier KE. Effects of endothelin on mitogen-activated protein kinase activity and protein synthesis in isolated adult feline cardiac myocytes. *Life Sciences*, 1996, **58** (7): 617-630
- [4] Zamora MA, Dempsey EC, Walchak SJ, Stelzner TJ. BQ123, an ETA receptor antagonist, inhibits endothelin212mediated proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993, **9** (4): 329-433
- [5] 张继峰,田青,汤健,苏静怡,唐朝枢,杨连春,等.从抗蛇毒药探寻内皮素拮抗剂的初步报告. *南京医学院学报*, 1993, **13** (4): 365-368
- [6] 王峰,杨连春,刘敏,吉小莉,吕敏,程言亮,等.抗蛇毒中草药拮抗内皮素1和S6b作用的初步研究. *中国中药杂志*, 1997, **22** (10): 620-622
- [7] 胡政力,吴尧忠,陈彦,邢海燕,贾晓斌.“必通汤”降低原发性高血压患者血浆内皮素的初步报告. *江苏中医*, 2000, **21** (2): 10-11
- [8] 李瑞峰,温海涛,李莉,陈融,任冬梅,郭成浩,等.半边莲不同组分对内皮细胞内皮素及内皮源一氧化氮合酶代谢的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 19-22
- [9] 张慧渊,余胜珠,张愷.正脂丸对血管内皮细胞产生一氧化氮、内皮素的影响. *安徽中医学院学报*, 2003, **22** (2): 38-40
- [10] 王华亭,蔡生业,姚成芳,朱宗涛,王丽,张维东.复方花刺参多糖对家兔血管成形术后内皮功能及超微结构的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (5): 497-499
- [11] 李宝华,郑广娟,张文高.软脉降脂胶囊对实验性高脂血症大鼠血脂及MDA、SOD、NO的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, **2** (4): 220-222
- [12] 吴智春,吴凯,王浩,王晶.金匱泻心汤抗动脉粥样硬化的实验研究. *中国老年学杂志*, 2003, **23** (7): 461-462
- [13] 张子新,曾定尹,王旋菲.通心络对动脉粥样硬化家兔血管成形术后血管内皮功能的保护作用. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 569-571
- [14] 吉瑞瑞,李付英,张雪静,段重高,周亚伟.淫羊藿苷对缺氧诱导血管内皮细胞损伤的保护作用. *中国中西医结合杂志*, 2005, **25** (6): 525-529
- [15] 李越华,刘宇,顾仁樾.三七有效组分R_x对兔动脉粥样硬化的实验研究. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2003, **1** (10): 582-587
- [16] 顾耘.软脉煎对氧化低密度脂蛋白造成血管内皮细胞损伤的影响. *中医药学刊*, 2005, **23** (1): 107-108
- [17] 高维明,张会临.山葡萄多酚对血管内皮细胞损伤的保护作用. *中国公共卫生*, 2006, **22** (6): 715-716
- [18] 王维蓉,林蓉,彭宁,韩纯洁.丹参酮Ⅱ_A对过氧化氢损伤人血管内皮细胞的保护作用. *中药材*, 2006, **29** (1): 49-51
- [19] 陈冰,宋剑南,牛晓红,金红,李玉红.血管细胞信号分子钙离子和蛋白激酶C表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (2): 143-146
- [20] 那娜,徐沛龙,钟进义.葡多酚对血管内皮细胞自由基损伤的影响. *营养学报*, 2005, **27** (1): 58-61
- [21] 刘锦,鲁映青.金雀异黄素对低密度脂蛋白氧化修饰及氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞c-myc mRNA表达的抑制作用. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 509-512
- [22] 何书英,钱之玉.西红花苷对氧化性低密度脂蛋白致内皮细胞损伤的保护作用. *中国新药杂志*, 2005, **14** (2): 169-171
- [23] 张园园,张运,张梅,高月花,李秀昌,李贵华,等.舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对缺血性兔动脉粥样硬化血管内皮舒缩功能的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 118-122
- [24] 金明华,吴伟康,秦鉴,陈树清.四逆汤抗血管内皮脂质过氧化损伤作用. *中国临床康复*, 2003, **7** (15): 2 164-165
- [25] 张荣怀,李源,王小明,郭海涛.银杏黄酮甙对人巨细胞病毒促进AS发生发展的保护作用. *中国临床康复*, 2004, **8** (9): 1 714-717
- [26] 鞠钢,程文立,董晔.丹参粉针剂对氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞表达MMP9及ICAM-1的影响. *中日友好医院学报*, 2005, **19** (4): 230-233
- [27] 吕虎,华萍,余继红,蒋显猷,冷和平.茶黄素对 α -LDL诱导单核内皮细胞粘附作用影响的研究. *中药材*, 2005, **28** (4): 304-306
- [28] 史国峰,宋剑南,陈昊,牛晓红,金红.沥水调脂胶囊对弱氧化低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞单核细胞趋化蛋白1及血管内皮细胞P选择素表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 548-551
- [29] 谢全锦,吴伟康,何勤,侯灿.补阳还五汤对受创血管内皮PDGF受体基因表达的调节作用. *中医药信息*, 1997, **1**: 40-41
- [30] 王宝华,欧阳静萍,徐淑珍,魏蕾,刘永明,郑汉巧,等.当归抗高脂血清致内皮细胞损伤的保护作用. *中国病理生理杂志*, 2000, **10** (16): 856
- [31] Carluccio MA, Scialella L, Ancora MA. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: Antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (4): 622-629

(此文编辑 文玉珊)