

本文引用: 韩利平, 王天珩, 曹利波, 等. 川芎嗪对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 673-682. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.004.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0673-10

· 实验研究 ·

川芎嗪对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的影响及机制

韩利平, 王天珩, 曹利波, 杨昊煜

邯郸市第一医院药学部, 河北省邯郸市 056002

[摘要] **[目的]** 探讨川芎嗪(TMP)对动脉粥样硬化(As)斑块的影响及潜在机制。**[方法]** 43只 ApoE^{-/-}小鼠通过高脂饮食8周的方法制备 As 动物模型,3只用于造模结局验证,40只随机分为模型组、TMP 低剂量(25 mg/kg)组、TMP 中剂量(50 mg/kg)组、TMP 高剂量(100 mg/kg)组和阿托伐他汀(AT, 2.6 mg/kg)组,每组8只;另取8只 C57BL/6J 小鼠设为对照组。灌胃给药8周后,生物化学法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平,计算 As 指数;ELISA 法检测血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平;HE 染色评估主动脉病理学改变;油红 O 染色评估主动脉斑块状况,计算斑块面积百分比;Masson 染色评估主动脉纤维化状况,计算胶原面积百分比;免疫组织化学(IHC)法检测主动脉单核细胞/巨噬细胞抗体2(MOMA-2)、 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,计算斑块易损指数;RT-qPCR、Western blot 法检测主动脉过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、核因子 κ B p65(NF- κ B p65)的 mRNA 和蛋白表达。**[结果]** 与对照组相比,模型组小鼠血清 TC、TG、LDL、ox-LDL、TNF- α 、IL- 1β 、MCP-1、ICAM-1 水平和 As 指数均显著升高,HDL 水平显著降低($P < 0.05$);主动脉表现出内膜不均匀增厚、泡沫细胞和脂肪细胞堆积、大量斑块形成、管腔狭窄、炎性细胞浸润等病理学改变,主动脉斑块面积百分比、胶原面积百分比、MOMA-2 和 α -SMA 阳性面积百分比、斑块易损指数均显著升高($P < 0.05$);主动脉 PPAR γ mRNA 和蛋白表达水平显著降低,NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$)。与模型组相比,TMP 中、高剂量组和 AT 组血清 TC、TG、LDL、ox-LDL、TNF- α 、IL- 1β 、MCP-1、ICAM-1 水平和 As 指数均显著降低,HDL 水平显著升高($P < 0.05$);主动脉病理学改变明显改善,斑块面积百分比、胶原面积百分比、MOMA-2 阳性面积百分比、斑块易损指数均显著降低, α -SMA 阳性面积百分比显著升高($P < 0.05$);主动脉 PPAR γ mRNA 和蛋白表达水平显著升高,NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。并且,TMP 对 As 小鼠各项检测指标(MCP-1 除外)的作用呈现一定的剂量依赖性。TMP 高剂量组对 As 小鼠各项检测指标(LDL、As 指数除外)的调控作用与 AT 组相当或优于 AT 组。**[结论]** TMP 具有缩小 As 小鼠斑块面积、提高易损斑块稳定性的作用,这可能与调节 PPAR γ /NF- κ B 信号通路从而改善脂质代谢和抑制炎症反应有关。

[关键词] 动脉粥样硬化; 川芎嗪; PPAR γ /NF- κ B 信号通路; 炎症反应; 脂代谢

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Effect and mechanism of tetramethylpyrazine on atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice

HAN Liping, WANG Tianheng, CAO Libo, YANG Haoyu

Department of Pharmacy, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and potential mechanisms of tetramethylpyrazine (TMP) on atherosclerotic plaques. **Methods** 43 ApoE^{-/-} mice were used to establish the animal model of atherosclerosis (As) by high-fat diet for 8 weeks, 3 of which were used for model outcome verification, and another 40 model mice were randomly divided into model group, TMP low dose (25 mg/kg) group, TMP medium dose (50 mg/kg) group, TMP high dose (100 mg/kg) group and atorvastatin (AT, 2.6 mg/kg) group, with 8 mice in each group; another 8 C57BL/6J mice were set as control group. After gavaging administration for 8 weeks, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG),

[收稿日期] 2024-11-30

[修回日期] 2025-02-12

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目(20220509)

[作者简介] 韩利平,主管药师,研究方向为药理学,E-mail:han198706@163.com。通信作者王天珩,硕士,副主任药师,研究方向为药理学,E-mail:hdsyywj@163.com。

low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) in the serum were detected by biochemical methods, and the As index was calculated. The levels of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in serum were detected by ELISA method. The pathological changes of aorta was evaluated by HE staining. The aortic plaque formation was evaluated by oil red O staining, and the plaque area percentage was calculated. The aortic fibrosis was evaluated by Masson staining, and the collagen area percentage was calculated. The expression of monocyte macrophage antibody-2 (MOMA-2) and α -smooth muscle actin (α -SMA) in the aorta was detected by immunohistochemistry (IHC) method, and the plaque vulnerability index was calculated. The mRNA and protein expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65) in aorta were detected by RT-qPCR or Western blot method.

Results Compared with control group, the levels of TC, TG, LDL, ox-LDL, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, ICAM-1 in serum and As index of the mice were significantly increased in model group, while the level of HDL was significantly decreased ($P < 0.05$). The aorta showed pathological changes such as uneven thickening of the intima, accumulation of foam cells and fat cells, formation of a large number of plaques, lumen stenosis and infiltration of inflammatory cells; the percentage of aortic plaque area, percentage of collagen area, MOMA-2 and α -SMA positive area, plaque vulnerability index were all significantly increased ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression of PPAR γ in aorta were significantly decreased, and the mRNA and protein expression of NF- κ B p65 were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with model group, the levels of TC, TG, LDL, ox-LDL, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, ICAM-1 in serum and As index of the mice were significantly decreased in the TMP medium, high dose group and AT group, the level of HDL was significantly increased ($P < 0.05$). The pathological changes of aorta were significantly improved. The plaque area percentage, collagen area percentage, MOMA-2 positive area percentage and plaque vulnerability index were significantly decreased, and the α -SMA positive area percentage was significantly increased ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression of PPAR γ in aorta were significantly increased, the mRNA and protein expression of NF- κ B p65 were significantly decreased ($P < 0.05$). Moreover, TMP exhibited a certain dose-dependent effect on various detection indicators (except MCP-1) in As mice. The regulatory effect of TMP high dose group on various detection indicators (except LDL and As index) in As mice was comparable or superior to those of AT group.

Conclusion TMP can reduce the area of As plaque and improve the stability of vulnerable plaque in As mice, its mechanism may be related to regulating PPAR γ /NF- κ B signaling pathway, improving lipid metabolism and inhibiting inflammatory response.

[**KEY WORDS**] atherosclerosis; tetramethylpyrazine; PPAR γ /NF- κ B signaling pathway; inflammatory response; lipid metabolism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性进行性炎症性病变,以脂质聚集形成 As 斑块、内膜增厚和管腔狭窄为主要特征,易损斑块破裂、血小板聚集、血栓形成导致动脉狭窄或闭塞,是引发急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、心源性猝死等急危心血管疾病的主要原因,严重威胁着患者的生命健康。As 发病机制复杂,其中脂代谢紊乱和炎症反应被认为在 As 发展过程中起着至关重要的作用^[1-2]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 为配体激活型核因子超家族成员,在血管内皮细胞、平滑肌细胞等广泛表达,能够通过调节脂肪相关基因表达和脂肪细胞分化,促进细胞内胆固醇流出和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)清除,从而改善脂质代谢;通过下调核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达与活化而抑制炎症反应^[3]。研究表明,通过药物调节

PPAR γ /NF- κ B 信号通路可改善 As 动物模型脂质代谢并抑制炎症反应,从而逆转或阻滞 As 进展^[4-6]。川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是由中药川芎提取的一种酰胺类生物碱,为川芎的主要活性成分,具有调脂、抗炎和抗氧化等多种药理学作用,目前主要用于缺血性脑血管疾病的治疗。有研究报道, TMP 能够有效降低冠心病大鼠总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等血脂指标,并提高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平^[7]; TMP 可促进巨噬细胞中胆固醇流出,抑制 ox-LDL 诱导的炎症反应和巨噬细胞源性泡沫细胞形成^[8-9];并且, TMP 能够通过调节 PPAR γ /NF- κ B 信号通路抑制多囊卵巢综合征大鼠炎症反应^[10]。动物实验和临床研究结果显示, TMP 对 As 症状具有一定的改善作用^[11-12],但对 As 斑块的影响及相关作用机制的报道尚不多见。本研究旨在探讨 TMP

对 As 斑块的影响,并基于 PPAR γ /NF- κ B 信号通路探讨其潜在机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

43 只清洁级雄性 ApoE^{-/-}小鼠(8 周龄,体重 18~21 g)和 8 只清洁级雄性 C57BL/6J 小鼠(8 周龄,体重 18~21 g)购自北京维通利华实验动物公司[许可证号:SCXK(京)2021-0011]。饲养于通风良好、温度(24 \pm 1) $^{\circ}$ C、湿度 45%~65%、12 h 光照黑暗循环的动物房中,食水不限。本研究获得邯郸市第一医院伦理委员会批准[批准号:HDYYLL(K)2023-014]。

1.2 药物与试剂

TMP(规格 50 mg,批号 202304A017)购自丽珠集团利民制药厂;阿托伐他汀(atrovastatin, AT)(规格 10 mg,批号 20221109)购自齐鲁制药(海南)有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(货号 G1120)、油红 O 染色试剂盒(货号 G1261)、Masson 染色试剂盒(货号 G1340)、通用 SP 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)试剂盒(货号 SP0041)购自北京索莱宝公司;TC(货号 A111-1-1)、TG(货号 A110-1-1)、LDL(货号 A113-1-1)、HDL(货号 A112-1-1)、ox-LDL(货号 H248-1-2)试剂盒和一步法 RT-qPCR 试剂盒(货号 N116)购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(货号 JM-02415M2)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)(货号 JM-02323M2)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)(货号 JM-02365M1)、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)(货号 JM-02466M2)试剂盒购自江苏晶美公司;TRIzol 总 RNA 提取液(货号 G3013)、RIPA 裂解液(货号 G2002)、BCA 蛋白定量试剂盒(货号 G2026)、ECL 试剂盒(货号 G2074)购自武汉赛维尔公司;单核细胞/巨噬细胞抗体 2(monocyte macrophage antibody-2, MOMA-2)(货号 ab33451)购自英国 Abcam 公司; α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)(货号 AF1032)、PPAR γ (货号 AF6284)、NF- κ B p65(货号 AF5006)、GAPDH(货号 AF7021)抗体购自美国 Affinity 公司;IgG 二抗(货号 bs-0295G)、辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗(货号 bs-0295G-HRP)、DAB 显色剂(货号 bs-80295G-

HRP)购自北京博奥森公司。

1.3 仪器

2K15 型离心机、SkyHigh 型酶标仪(美国 Thermo 公司);EG1150C 型石蜡包埋机、RM2016 型切片机(德国 Leica 公司);AU5800 型全自动生物化学分析仪(美国 Beckman 公司);PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司);552BR 型电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);TE77XP 型转膜仪(美国 Hoefer 公司)。

1.4 模型制备与分组

8 只 C57BL/6J 小鼠设为对照组,常规饲料喂养。43 只 ApoE^{-/-}小鼠参照文献[13]报道的方法,通过高脂饮食(84.9% 常规饲料+10% 猪油+5% 胆固醇+0.1% 丙基硫氧嘧啶)喂养 8 周制备 As 动物模型,完成后随机取 3 只小鼠,通过 HE 染色进行主动脉病理学检查,均发现泡沫细胞堆积、As 斑块形成和炎症细胞浸润,认为造模成功;剩余 40 只成模小鼠随机分为模型组、TMP 低剂量组、TMP 中剂量组、TMP 高剂量组和 AT 组,每组 8 只。对照组和模型组每天灌胃 0.9% 氯化钠溶液, TMP 低、中、高剂量组分别每天灌胃 25、50、100 mg/kg 的 TMP(分别相当于人临床剂量的 0.5、1、2 倍), AT 组每天灌胃 2.6 mg/kg 的 AT(相当于临床剂量),灌胃体积均为 10 mL/kg,连续给药 8 周。

1.5 标本采集

末次给药 12 h 后,摘眼球取血,室温静置 1 h 后 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,-20 $^{\circ}$ C 保存。麻醉后颈椎脱臼处死,解剖、分离胸主动脉至腹主动脉末端,剥离周围组织并用 0.9% 氯化钠溶液冲洗干净后,取主动脉根部,纵向剖开、展平后 4% 多聚甲醛固定;取部分剩余主动脉管-20 $^{\circ}$ C 保存,其余部分 4% 多聚甲醛固定。

1.6 生物化学法检测血清 TC、TG、LDL 和 HDL 水平并计算 As 指数

取保存的血清,按试剂盒说明,通过全自动生物化学分析仪检测血清 TC、TG、LDL 和 HDL 水平。按以下公式计算 As 指数^[14]:As 指数=(TC 水平-HDL 水平)/HDL 水平。

1.7 ELISA 法检测血清 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平

取保存的血清,按 ELISA 试剂盒说明,通过酶标仪检测血清 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平。

1.8 HE 染色法评估主动脉病理学改变

取 4% 多聚甲醛固定 3 天后的主动脉管组织,梯度乙醇脱水、浸蜡包埋后制备石蜡切片(厚度

4 μm),按照试剂盒说明行常规 HE 染色(苏木精染色 5 min,自来水冲洗 1 min 后 1% 盐酸乙醇分化 5 s,伊红染色 2 min),封片后显微镜下观察主动脉病理学改变。

1.9 油红 O 染色评估主动脉斑块状况并计算斑块面积百分比

取 4% 多聚甲醛固定 3 天后的主动脉根部组织,展平并固定在黑色蜡块上,浸入油红 O 染色液中 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温避光染色 30 min,75% 乙醇分化 1 s,苏木精染色 3 min,60% 异丙醇漂洗,封片后通过显微镜观察并拍照(粥样斑块呈红色)。通过 Image J 软件计算斑块面积百分比,斑块面积百分比=(红染面积/总面积) \times 100%。

1.10 Masson 染色评估主动脉纤维化状况并计算胶原面积百分比

取“1.8”项下制备好的主动脉组织石蜡切片,按照试剂盒说明行 Masson 染色,封片后 400 倍显微镜下观察主动脉纤维化状况(胶原纤维呈蓝色)。通过 Image J 软件计算胶原面积百分比,胶原面积百分比=(蓝染面积/总面积) \times 100%。

1.11 IHC 法检测主动脉 MOMA-2 和 α -SMA 蛋白表达并计算斑块易损指数

取“1.8”项下制备好的主动脉石蜡切片水化处理, H_2O_2 猝灭过氧化氢酶、乙二胺四乙酸修复抗原、山羊血清封闭,加稀释后一抗 MOMA-2(1:500)、 α -SMA(1:500) 孵育过夜,冲洗后加 HRP 标记二抗稀释液(1:1000) 室温孵育 30 min,冲洗后加 DAB 显色,苏木精复染,封片后 400 倍显微镜下观察,黄褐色为阳性表达。运用 Image J 软件分析 MOMA-2 和 α -SMA 阳性面积百分比,然后计算斑块易损指数^[15],斑块易损指数=(MOMA-2 阳性面积百分比+斑块面积百分比)/(α -SMA 阳性面积百分比+胶原面积百分比) \times 100%。

1.12 RT-qPCR 法检测主动脉 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的 mRNA 表达

取“1.5”项下-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存的主动脉组织 100 mg, TRIzol 法提取总 RNA,反转录为 cDNA(反应体系 20 μL ;反应条件为 42 $^{\circ}\text{C}$ 90 min,70 $^{\circ}\text{C}$ 5 min),然后进行 PCR 扩增(扩增条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,循环 40 次)。引物序列为 PPAR γ 上游 5'-GCCAACCTGTGTCCTTCTCCT-3',下游 5'-CCCATCTTGCTACATCAGTGA-3',产物长度 173 bp;NF- κ B p65 上游 5'-AAATCCAACGCAGGGGTC-3',下游 5'-CATGCAAGCGGATGGGTC-3',产物长度 151 bp;内参

GAPDH 上游 5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3',下游 5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3',产物长度 126 bp。应用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 公式计算 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的 mRNA 相对表达水平。

1.13 Western blot 法检测主动脉 PPAR γ 、NF- κ B p65 蛋白表达

取“1.5”项下-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存的主动脉组织 100 mg,加 RIPA 裂解液提取总蛋白、BCA 法测定浓度后,10% SDS-PAGE 电泳分离蛋白、转膜、封闭处理后,加稀释后一抗 PPAR γ (1:1000)、NF- κ B p65(1:1000)、GAPDH(1:2000)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)洗膜后加 IgG 二抗稀释液(1:3000) 室温孵育 1 h,PBS 洗膜后加 ECL 显色,应用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,然后以 GAPDH 为内参计算 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的蛋白相对表达水平。

1.14 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较应用单因素方差分析,方差齐时两组间比较应用 LSD- t 检验,方差不齐时应用 Dunnett's T3 检验;模型组与对照组斑块面积百分比比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TC、TG、LDL、HDL 水平及 As 指数

与对照组相比,模型组 TC、TG、LDL 水平和 As 指数升高了 53.37%、59.49%、78.91% 和 477.27%,HDL 水平降低了 46.94%(均 $P<0.05$)。与模型组相比,TMP 低剂量组 HDL 水平升高了 15.38%,As 指数降低了 26.77%(均 $P<0.05$),其他指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$);TMP 中、高剂量组和 AT 组 TC 水平降低了 18.80%、27.60% 和 29.60%,TG 水平降低了 15.08%、26.98% 和 32.54%,LDL 水平降低了 16.73%、30.42% 和 38.78%,As 指数降低了 52.23%、68.24% 和 74.80%,HDL 水平升高了 38.46%、57.69% 和 73.08%(均 $P<0.05$);TMP 上述作用呈剂量依赖性($P<0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低、中剂量组 TC 水平升高了 29.55% 和 15.34%,TG 水平升高了 41.18% 和 25.88%,LDL 水平升高了 53.42% 和 36.02%,HDL 水平降低了 33.33% 和 20.00%,As 指数升高了 190.63% 和 89.58%(均 $P<0.05$);TMP 高剂量组 LDL 水平及 As 指数升高了 13.66% 和 26.04%(均 $P<0.05$),其他指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1)。

表 1. 各组小鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 水平及 As 指数比较

Table 1. Comparison of the levels of TC, TG, LDL, HDL in serum and As index of mice in each group

分组	n	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	As 指数
对照组	8	1.63±0.14	0.79±0.06	1.47±0.15	0.98±0.10	0.66±0.09
模型组	8	2.50±0.24 ^a	1.26±0.11 ^a	2.63±0.28 ^a	0.52±0.06 ^a	3.81±0.47 ^a
TMP 低剂量组	8	2.28±0.21 ^c	1.20±0.09 ^c	2.47±0.24 ^c	0.60±0.07 ^{bc}	2.79±0.35 ^{bc}
TMP 中剂量组	8	2.03±0.20 ^{bce}	1.07±0.10 ^{bce}	2.19±0.23 ^{bce}	0.72±0.07 ^{bce}	1.82±0.26 ^{bce}
TMP 高剂量组	8	1.81±0.17 ^{bcd}	0.92±0.08 ^{bcd}	1.83±0.20 ^{bcd}	0.82±0.08 ^{bcd}	1.21±0.17 ^{bcd}
AT 组	8	1.76±0.15 ^b	0.85±0.07 ^b	1.61±0.15 ^b	0.90±0.10 ^b	0.96±0.14 ^b

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P<0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P<0.05$,与 AT 组比较。

2.2 血清 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平

与对照组相比,模型组 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平升高了 89.25%、102.52%、187.10%、114.46% 和 112.12% (均 $P<0.05$)。与模型组相比,TMP 中、高剂量组和 AT 组 ox-LDL 降低了 23.30%、34.09% 和 26.70%,TNF- α 水平降低了 23.45%、35.38% 和 25.84%,IL-1 β 水平降低了 35.40%、50.05% 和 41.82%,MCP-1 水平降低了 20.06%、32.68% 和 24.24%,ICAM-1 水平降低了

28.31%、40.71% 和 29.76% (均 $P<0.05$);TMP 上述作用(除 MCP-1 外)呈现剂量依赖性($P<0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低剂量组 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平升高了 23.26%、21.09%、56.45%、18.52% 和 28.63% (均 $P<0.05$);TMP 中剂量组各指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$);TMP 高剂量组 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平降低了 12.86%、14.15% 和 15.58% (均 $P<0.05$),其他指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$;表 2)。

表 2. 各组小鼠血清 ox-LDL 和 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平比较Table 2. Comparison of the levels of ox-LDL and TNF- α , IL-1 β , MCP-1, ICAM-1 in serum of mice in each group

分组	n	ox-LDL/(mmol/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-1 β /(ng/L)	MCP-1/(ng/L)	ICAM-1/(ng/L)
对照组	8	0.93±0.11	69.41±8.25	12.95±1.60	183.07±24.73	104.06±11.85
模型组	8	1.76±0.21 ^a	140.57±18.62 ^a	37.18±5.05 ^a	392.61±52.84 ^a	220.73±26.09 ^a
TMP 低剂量组	8	1.59±0.18 ^c	126.24±15.08 ^c	33.84±4.69 ^c	352.75±50.16 ^c	199.41±21.57 ^c
TMP 中剂量组	8	1.35±0.17 ^{bc}	107.61±13.25 ^{bc}	24.02±3.18 ^{bc}	313.84±46.27 ^b	158.25±18.46 ^{bc}
TMP 高剂量组	8	1.16±0.13 ^{bcd}	90.84±11.76 ^{bcd}	18.57±2.74 ^{bcd}	264.30±44.53 ^{bcd}	130.87±16.13 ^{bcd}
AT 组	8	1.29±0.15 ^b	104.25±12.84 ^b	21.63±2.59 ^b	297.46±43.08 ^b	155.03±19.24 ^b

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P<0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P<0.05$,与 AT 组比较。

2.3 主动脉病理学改变

对照组小鼠主动脉内膜光滑、厚度均匀,细胞排列整齐紧密,未见粥样斑块。模型组可见主动脉内膜不均匀增厚、泡沫细胞和脂肪细胞堆积、大量粥样斑块形成、管腔狭窄、炎症细胞浸润等病理学改变。与模型组相比,TMP 低、中、高剂量组和 AT 组小鼠主动脉上述病理学改变不同程度减轻,其中 TMP 高剂量组和 AT 组内膜欠光滑、可见少量粥样斑块和少量炎症细胞浸润,其改善效果优于其他组(图 1)。

2.4 主动脉斑块状况及斑块面积百分比

对照组小鼠主动脉未见粥样斑块;模型组主动

脉可见大量粥样斑块形成;与模型组相比,TMP 低、中、高剂量组和 AT 组粥样斑块数量不同程度减少。与对照组相比,模型组小鼠主动脉斑块面积百分比显著升高($P<0.05$)。与模型组相比,TMP 中、高剂量组和 AT 组斑块面积百分比降低了 43.42%、89.41% 和 76.98% (均 $P<0.05$);TMP 上述作用呈现剂量依赖性($P<0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低、中剂量组斑块面积百分比升高了 284.26% 和 145.79% (均 $P<0.05$);TMP 高剂量组斑块面积百分比降低了 53.99% ($P<0.05$;图 2 和表 3)。

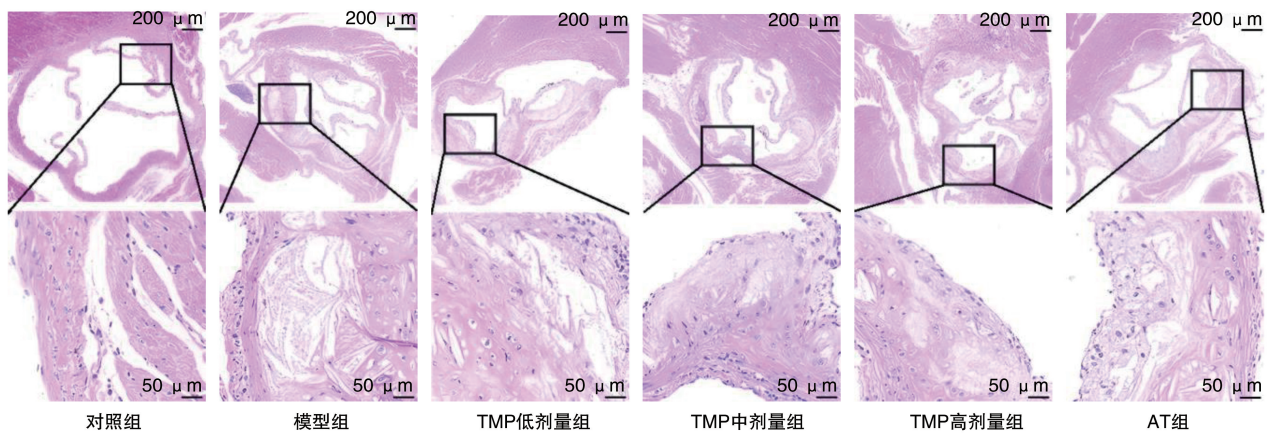


图 1. 各组小鼠主动脉 HE 染色

Figure 1. HE staining of the aortas of mice in each group

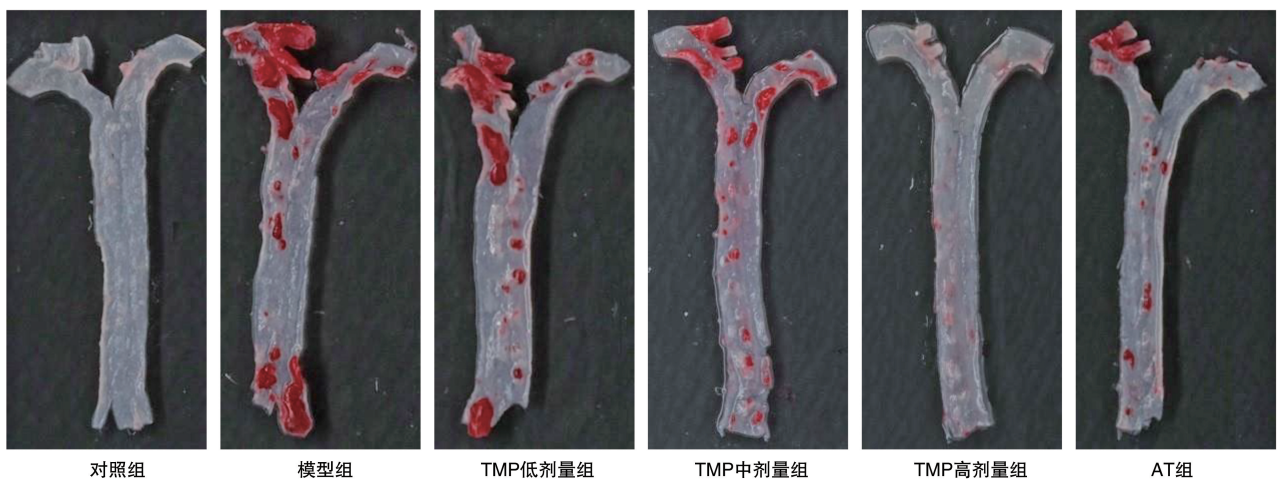


图 2. 各组小鼠主动脉油红 O 染色

Figure 2. Oil red O staining of the aortas of mice in each group

2.5 主动脉纤维化状况及胶原面积百分比

对照组小鼠主动脉可见少量散在分布的着蓝色的胶原纤维;模型组主动脉可见大量胶原纤维沉积;与模型组相比,TMP低、中、高剂量组和AT组胶原纤维沉积状况不同程度减轻。与对照组相比,模型组小鼠主动脉胶原面积百分比升高了352.91% ($P < 0.05$)。与模型组相比,TMP中、高剂量组和

AT组胶原面积百分比降低了31.12%、60.79%和51.15% (均 $P < 0.05$);TMP上述作用呈现剂量依赖性 ($P < 0.05$;图3和表3)。与AT组相比,TMP低、中剂量组胶原面积百分比升高了88.60%和41.01% (均 $P < 0.05$);TMP高剂量组胶原面积百分比降低了19.73% ($P < 0.05$;图3和表3)。

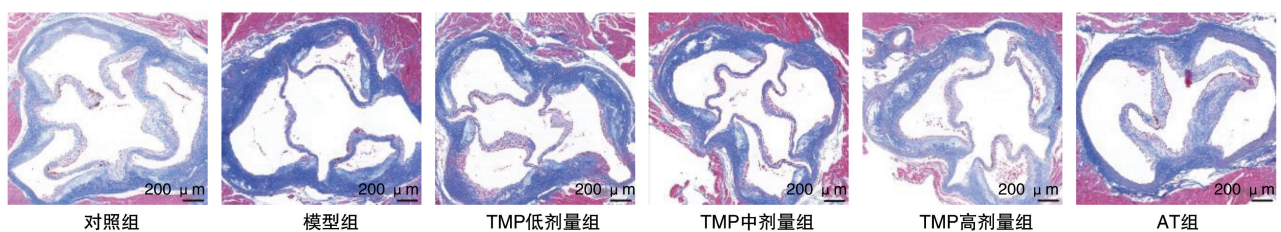


图 3. 各组小鼠主动脉 Masson 染色

Figure 3. Masson staining of the aortas of mice in each group

表 3. 各组小鼠主动脉斑块面积百分比和胶原面积百分比比较

Table 3. Comparison of aortic plaque area percentage and collagen area percentage of mice in each group

分组	n	斑块面积百分比	胶原面积百分比
对照组	8	0.00±0.00	9.28±1.16
模型组	8	39.75±4.78 ^a	42.03±5.09 ^a
TMP 低剂量组	8	35.16±3.92 ^e	38.72±4.81 ^e
TMP 中剂量组	8	22.49±3.05 ^{bce}	28.95±4.20 ^{bce}
TMP 高剂量组	8	4.21±0.71 ^{bcd}	16.48±2.37 ^{bcd}
AT 组	8	9.15±1.24 ^b	20.53±2.86 ^b

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P<0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P<0.05$,与 AT 组比较。

2.6 主动脉 MOMA-2、 α -SMA 蛋白表达及斑块易损指数

与对照组相比,模型组小鼠主动脉 MOMA-2、 α -

SMA 阳性面积百分比和斑块易损指数升高了 1001.72%、397.60% 和 426.92% (均 $P<0.05$)。与模型组相比,TMP 低、中、高剂量组和 AT 组 MOMA-2 阳性面积百分比降低了 17.44%、37.21%、56.08% 和 48.69%, α -SMA 阳性面积百分比升高了 87.44%、236.33%、405.22% 和 192.46%,斑块易损指数降低了 22.63%、53.28%、80.29% 和 63.50% (均 $P<0.05$);TMP 上述作用呈现剂量依赖性 ($P<0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低剂量组 MOMA-2 阳性面积百分比升高了 60.91%, α -SMA 阳性面积百分比降低了 35.91%,斑块易损指数升高了 112.00% (均 $P<0.05$);TMP 中剂量组 MOMA-2 阳性面积百分比、斑块易损指数升高了 22.37% 和 28.00% (均 $P<0.05$), α -SMA 阳性面积百分比差异无统计学意义 ($P>0.05$);TMP 高剂量组 MOMA-2 阳性面积百分比降低了 14.41%, α -SMA 阳性面积百分比升高了 72.75%,斑块易损指数降低了 46.00% (均 $P<0.05$;图 4 和表 4)。

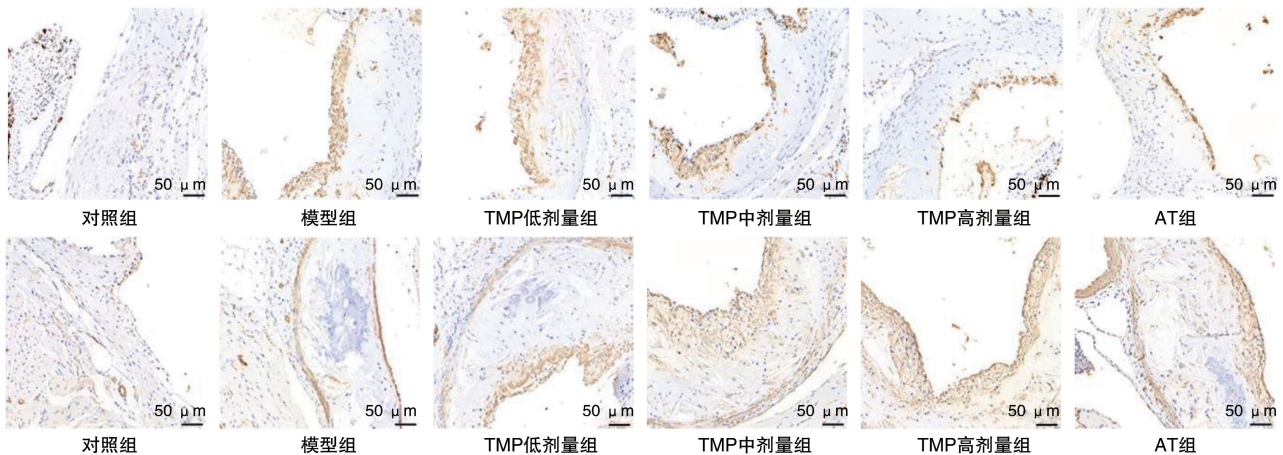


图 4. 各组小鼠主动脉免疫组织化学染色结果

上图为 MOMA-2 蛋白表达 IHC 染色,下图为 α -SMA 蛋白表达 IHC 染色。

Figure 4. Immunohistochemical staining results of aorta in each group of mice

表 4. 各组小鼠主动脉 MOMA-2、 α -SMA 阳性面积百分比及斑块易损指数比较

Table 4. Comparison of MOMA-2, α -SMA positive area percentage of aortas and the plaque vulnerability index of mice in each group

分组	n	MOMA-2 阳性面积百分比/%	α -SMA 阳性面积百分比/%	斑块易损指数
对照组	8	2.91±0.37	2.08±0.24	0.26±0.04
模型组	8	32.06±4.18 ^a	10.35±1.21 ^a	1.37±0.21 ^a
TMP 低剂量组	8	26.47±3.92 ^{bc}	19.40±2.63 ^{bc}	1.06±0.17 ^{bc}
TMP 中剂量组	8	20.13±2.85 ^{bce}	34.81±4.76 ^{bc}	0.64±0.10 ^{bce}
TMP 高剂量组	8	14.08±2.01 ^{bcd}	52.29±7.40 ^{bcd}	0.27±0.05 ^{bcd}
AT 组	8	16.45±2.28 ^b	30.27±4.39 ^b	0.50±0.09 ^b

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P<0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P<0.05$,与 AT 组比较。

2.7 主动脉 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的 mRNA 表达

与对照组相比,模型组小鼠主动脉 PPAR γ mRNA 表达水平降低了 72.70%,NF- κ B p65 mRNA 表达水平升高了 264.29%(均 $P < 0.05$)。与模型组相比,TMP 低、中、高剂量组和 AT 组 PPAR γ mRNA 表达水平升高了 47.66%、112.15%、193.46% 和 101.87%,NF- κ B p65 mRNA 表达水平降低了 15.41%、33.33%、52.38% 和 32.21%(均 $P < 0.05$);TMP 上述作用呈现剂量依赖性($P < 0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低剂量组 PPAR γ mRNA 表达水平降低了 26.85%,NF- κ B p65 mRNA 表达水平升高了 24.79%(均 $P < 0.05$);TMP 中剂量组各指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);TMP 高剂量组 PPAR γ mRNA 表达水平升高了 45.37%,NF- κ B p65 mRNA 表达水平降低了 29.75%(均 $P < 0.05$;图 5)。

2.8 主动脉 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的蛋白表达

与对照组相比,模型组小鼠主动脉 PPAR γ 蛋白表达水平降低了 88.04%,NF- κ B p65 蛋白表达水平升高了 433.33%(均 $P < 0.05$)。与模型组相比,TMP 低剂量组 PPAR γ 蛋白表达水平升高了 72.73% ($P < 0.05$),NF- κ B p65 蛋白表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);TMP 中、高剂量组和 AT 组 PPAR γ 蛋白表达水平升高了 263.64%、690.91% 和 363.64%,NF- κ B p65 蛋白表达水平降低了 40.63%、76.56% 和 59.38%(均 $P < 0.05$);TMP

上述作用呈现剂量依赖性($P < 0.05$)。与 AT 组相比,TMP 低、中剂量组 PPAR γ 蛋白表达水平降低了 62.75% 和 21.57%,NF- κ B p65 蛋白表达水平升高了 111.54% 和 46.15%(均 $P < 0.05$);TMP 高剂量组 PPAR γ 蛋白表达水平升高了 72.55%,NF- κ B p65 蛋白表达水平降低了 42.31%(均 $P < 0.05$;图 6)。

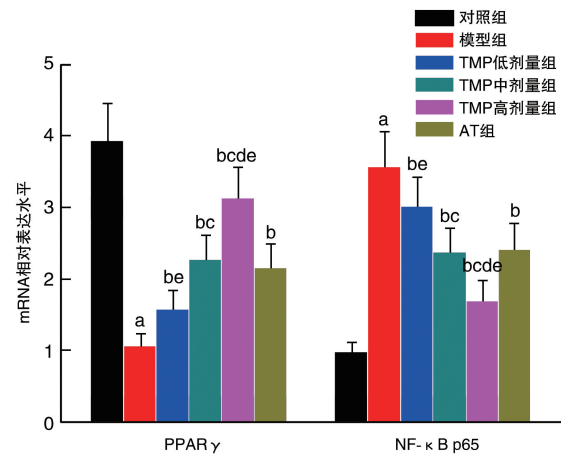


图 5. 各组小鼠主动脉 PPAR γ 和 NF- κ B p65 的 mRNA 表达比较($n=8$)

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较;c 为 $P < 0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P < 0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P < 0.05$,与 AT 组比较。

Figure 5. Comparison of the mRNA expression of PPAR γ , NF- κ B p65 in aortas of mice in each group ($n=8$)

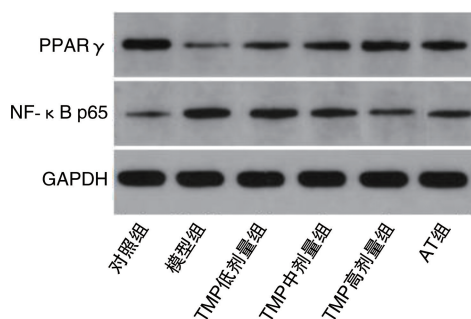


图 6. 各组小鼠主动脉 PPAR γ 、NF- κ B p65 的蛋白表达比较($n=8$)

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较;c 为 $P < 0.05$,与 TMP 低剂量组比较;d 为 $P < 0.05$,与 TMP 中剂量组比较;e 为 $P < 0.05$,与 AT 组比较。

Figure 6. Comparison of the protein expression of PPAR γ , NF- κ B p65 in aortas of mice in each group ($n=8$)

3 讨论

As 是引发冠心病、心肌梗死和缺血性脑卒中等心脑血管疾病的病理基础,临床上通过支架植入或内

膜剥脱等介入手术纠正动脉狭窄、改善血运,但不能改变 As 生物学过程;通过他汀类药物调节血脂、阿司匹林或氯吡格雷抗血小板聚集等药物治疗,能够一定程度上稳定斑块、保护内皮血管,但长期用药可导致

肌溶解、肝损伤等广泛不良反应^[16]。因此,寻找更加安全、有效的 As 新型治疗方案至关重要。

脂代谢紊乱和炎症反应是 As 发生发展的关键因素,ApoE^{-/-}能够促使单核细胞、巨噬细胞等聚集,引发炎症并促进炎症细胞浸润,促进 As 发生发展^[17]。主要由巨噬细胞分泌的 TNF- α 、IL-1 β 和 MCP-1 是 As 过程中重要的促炎因子,并且 TNF- α 可损伤血管内皮细胞导致血管功能紊乱,MCP-1 可趋化单核细胞、巨噬细胞等向损伤部位聚集而形成炎症级联反应,被认为是 As 炎症级联反应的起始细胞因子^[18]。ICAM-1 可促进炎症细胞浸润而加重炎症损伤。ApoE^{-/-}小鼠高脂饮食喂养引发炎症反应和主动脉 As 斑块形成,是目前常用且公认的 As 动物模型制备方法,具有操作简单、成模时间短、病理特征与人类相似的优势^[19]。基于此,本研究采用高脂饮食喂养 ApoE^{-/-}小鼠 8 周的方法制备 As 动物模型。结果显示,经 TMP 或 AT 治疗能够减轻 As 小鼠血脂紊乱状况(降低 TC、TG 和 LDL 水平,提高 HDL 水平)并降低 As 指数,降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 和 ICAM-1 等炎症因子水平,说明 TMP 具有改善 As 小鼠脂代谢并抑制炎症反应的作用,这与刘志勇等^[20]报道相似。HE、油红 O 和 Masson 染色结果显示,经 TMP 或 AT 治疗可明显改善 As 小鼠主动脉病理学改变,减少主动脉 As 斑块数量和胶原纤维沉积,降低斑块面积百分比和胶原面积百分比,与陈雨晗等^[21]报道一致。TMP 高剂量组对 TC、TG、HDL、MCP-1 的调控作用与 AT 组相当,并且 TMP 高剂量组对 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1、斑块面积百分比、胶原面积百分比及主动脉病理学改变的作用明显优于 AT 组。说明 TMP 具有改善 As 小鼠主动脉组织病变和缩小 As 斑块面积的作用,可能与改善脂代谢和抑制炎症反应有关。

易损斑块破裂形成血栓是引发急性心血管事件的主要原因。He 等^[22]报道过量脂质在血管内膜蓄积,单核/巨噬细胞系统诱导 LDL 氧化形成 ox-LDL,巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后转化为泡沫细胞,降低 As 斑块稳定性而形成易损斑块,从而加剧急性心血管事件风险。因此,ox-LDL 常作为 As 易损斑块的检测指标。许心蕊等^[15]发现通过药物干预降低 ox-LDL 水平能够降低斑块易损指数、增加斑块稳定性,起到一定的抗 As 作用。胶原纤维在维持 As 斑块稳定性、阻止斑块破裂方面发挥着关键作用。本研究结果显示,经 TMP 或 AT 治疗可降低 As 小鼠 ox-LDL 水平,降低主动脉 MOMA-2(巨噬细胞标志物)水平并提高 α -SMA(平滑肌细胞标志物)水平,明显降低斑块易损指数;TMP 高剂量组对 ox-LDL

的调控作用与 AT 组相当,并且 TMP 高剂量组对主动脉 MOMA-2、 α -SMA 水平及斑块易损指数的改善作用明显优于 AT 组。说明 TMP 具有提高 As 小鼠易损斑块稳定性的作用。

PPAR γ 为过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 家族成员之一,被称为“脂肪感受器”和“脂肪酸氧化驱动器”,在维持脂质代谢稳态方面发挥着重要作用^[23]。NF- κ B 以二聚体形式存在,其中 p65/p50 形式含量最为丰富,活化并核转位后 p65 亚基可调控下游炎症因子基因转录表达而促进炎症反应,因此,抑制 NF- κ B 表达或活化入核是抗炎治疗的重要靶点^[24]。研究证实,NF- κ B 为 PPAR γ 下游分子,其活化及入核过程受 PPAR γ 抑制,所以 PPAR γ 对炎症反应具有负向调控作用^[25]。本研究结果显示,经 TMP 或 AT 治疗可提高 As 小鼠主动脉 PPAR γ mRNA 和蛋白表达水平,降低 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达水平;TMP 高剂量组对主动脉 PPAR γ 、NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达调控作用明显优于 AT 组。提示 TMP 调节 PPAR γ /NF- κ B 信号通路可能是其缩小 As 斑块面积、提高易损斑块稳定性的重要分子机制。

综上所述,TMP 具有缩小 As 小鼠斑块面积、提高易损斑块稳定性的作用,这可能与调节 PPAR γ /NF- κ B 信号通路,从而改善脂代谢和抑制炎症反应有关。本研究为 TMP 应用于 As 的治疗提供了实验依据,但中药发挥药理学作用的机制较为复杂,TMP 能否通过其他通路对 As 小鼠起到保护作用尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] POZNYAK A V, KASHIRSKIKH D A, POSTNOV A Y, et al. Sialic acid as the potential link between lipid metabolism and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Braz J Med Biol Res, 2023, 56: e12972.
- [2] TANG Y Q, LI Z W, FENG Y F, et al. Mk2206 attenuates atherosclerosis by inhibiting lipid accumulation, cell migration, proliferation, and inflammation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 897-907.
- [3] 危一飞, 李紫阁, 白天宇, 等. 基于 PPAR γ /NF- κ B 信号通路探讨防己黄芪消肿方干预代谢综合征表型骨关节炎作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(8): 76-83.
WEI Y F, LI Z G, BAI T Y, et al. Discussion on the mechanism of intervention of fangji huangqi xiaozhong prescription in metabolic syndrome phenotype osteoarthritis based on PPAR γ /NF- κ B signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(8): 76-83.
- [4] 谭丽萍, 韩凤珍, 胥明霞. 马齿苋多糖调节 PPAR γ /NF- κ B 通路对大鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 330-334.
TAN L P, HAN F Z, XU M X. Effects of portulaca polysaccharide on atherosclerotic plaque in rats by regulating PPAR γ /NF κ B pathway[J]. Hebei Med J, 2023, 45(3): 330-334.

- [5] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茺菟丸通过 PPAR γ /NF- κ B 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化防治动脉粥样硬化[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 243-250.
SONG W, ZHANG Z Y, WANG K, et al. Zhuyu pills promote polarization of macrophages toward M2 phenotype to prevent atherosclerosis via PPAR γ /NF- κ B signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(1): 243-250.
- [6] WANG M, XIANG Q, SUN W, et al. Qihuang zhuyu formula attenuates atherosclerosis via targeting PPAR γ to regulate cholesterol efflux and endothelial cell inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2226168.
- [7] 董小莉, 马立宁, 王苗. 川芎嗪对冠心病大鼠的血管保护作用研究[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 340-344.
DONG X L, MA L N, WANG M. Effect of ligustrazine on vascular protection in rats with coronary atherosclerotic heart disease [J]. China Med, 2021, 16(3): 340-344.
- [8] 于妍. 川芎嗪对巨噬源性泡沫细胞形成的抑制作用研究[J]. 中国药房, 2015(22): 3096-3098.
YU Y. Study on the inhibitory effect of ligustrazine on the formation of macrophage-derived foam cells [J]. China Pharm, 2015(22): 3096-3098.
- [9] MEI J, XU F, ZHOU Q, et al. Tetramethylpyrazine and paeoniflorin synergistically attenuate cholesterol efflux in macrophage cells via enhancing ABCA1 and ABCG1 expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 4304790.
- [10] 周知, 涂志华, 黎业娟, 等. 川芎嗪对多囊卵巢综合征大鼠卵巢功能及 PPAR- γ /NF- κ B 通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(1): 251-254.
ZHOU Z, TU Z H, LI Y J, et al. Effect of ligustrazine on ovarian function and PPAR- γ /NF- κ B pathway in polycystic ovary syndrome rats[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(1): 251-254.
- [11] 马慧, 任卫英, 袁颖, 等. 川芎嗪激活核因子相关因子-2 (Nrf-2) 抑制高脂饮食喂养的 Apo-E 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(1): 90-95.
MA H, REN W Y, YUAN Y, et al. The inhibitory effects of tetramethylpyrazine (TMP) on atherosclerosis in Apo-E knock-out and high-fat-diet fed mice by activating nuclear factor E2-related factor-2 (Nrf-2) [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2015, 42(1): 90-95.
- [12] 田燕, 林腾飞, 胡明. 丹参川芎嗪和参芎葡萄糖治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛的成本-效果分析[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(1): 5-15.
TIAN Y, LIN T F, HU M. Cost-effectiveness analysis of danshen ligustrazine injection versus shenqiong glucose injection for coronary heart disease angina[J]. China J Pharm Econ, 2017, 12(1): 5-15.
- [13] 王丽, 方天富, 包剑锋, 等. 铁皮石斛对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的影响及机制研究[J]. 心脑血管病防治, 2024, 24(6): 13-16.
WANG L, FANG T F, BAO J F, et al. Effect and mechanism of Dendrobium officinale on atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice [J]. Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis, 2024, 24(6): 13-16.
- [14] 徐天舒, 张芸阳, 柴王静, 等. 大蒜素调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化作用[J]. 中草药, 2024, 55(19): 6636-6644.
XU T S, ZHANG Y Y, CHAI W J, et al. Allicin ameliorates atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice via TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(19): 6636-6644.
- [15] 许心蕊, 高照, 张晴玥, 等. 异甘草素通过激活 PPAR- γ 信号通路调控 ox-LDL 稳定动脉粥样硬化斑块[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(18): 1367-1374.
XU X R, GAO Z, ZHANG Q Y, et al. Isoliquiritigenin regulated ox-LDL through activating the PPAR- γ signaling pathway to stabilize atherosclerosis plaques[J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(18): 1367-1374.
- [16] 《冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物治疗管理路径专家共识》编写组. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物治疗管理路径专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(6): 1-18.
Writing Committee of Expert Consensus on the Medication Therapy Management Pathway in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease. Expert consensus on the medication therapy management pathway in patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. Clin Med J, 2023, 21(6): 1-18.
- [17] ZHAO Y, YANG Y, XING R, et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in LDLR and ApoE deficient rats [J]. Atherosclerosis, 2018, 271: 26-35.
- [18] 董亚兰, 胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 304-312.
DONG Y L, HU D S. Characteristics and application of inflammatory response in atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 304-312.
- [19] 罗诗雯, 罗权焯, 聂娟, 等. 基于中西医临床病证特点的动脉粥样硬化动物模型分析[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(8): 115-127.
LUO S W, LUO Q Y, NIE J, et al. Animal model analysis of atherosclerosis based on clinical symptoms in traditional Chinese medicine and Western medicine [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8): 115-127.
- [20] 刘志勇, 任德启, 郭健, 等. 益气活血清热解毒方对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 3997-4001.
LIU Z Y, REN D Q, GUO J, et al. Protective effect of Yiqi Huoxue Qingre Jiedu recipe on atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(16): 3997-4001.
- [21] 陈雨晗, 任权娜, 汪坤, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨益气通脉方对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠主动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(7): 835-842.
CHEN Y H, REN Q N, WANG K, et al. Mechanism of Yiqi Tongmai Formula in treatment of atherosclerosis of aorta in ApoE $^{-/-}$ mice based on TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2024, 44(7): 835-842.
- [22] HE L, CHEN Q, WANG L, et al. Activation of Nrf2 inhibits atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice through suppressing endothelial cell inflammation and lipid peroxidation [J]. Redox Biol, 2024, 74: 103229.
- [23] ZHANG Y, XU J, ZHOU D, et al. Swimming exercise ameliorates insulin resistance and nonalcoholic fatty liver by negatively regulating PPAR γ transcriptional network in mice fed high fat diet [J]. Mol Med, 2023, 29(1): 150.
- [24] XU R, MA L, CHEN T, et al. Sphorolipid suppresses LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells through the NF- κ B signaling pathway [J]. Molecules, 2022, 27(15): 5037.
- [25] HOU J, WANG X, ZHANG J, et al. Chuanxiong renshen decoction inhibits alzheimer's disease neuroinflammation by regulating PPAR γ /NF- κ B pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 3209-3232.

(此文编辑 许雪梅)