

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240923.1424.006\(2024-09-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240923.1424.006(2024-09-23))

益心通痹合剂干预动脉粥样硬化的机制研究*

聂 谦,赵 珏,韩明君,张宏才,张德来,谢 文[△]

(成都中医药大学附属医院心内科,成都 610000)

[摘要] **目的** 探讨益心通痹合剂干预动脉粥样硬化(AS)的相关分子机制。**方法** 将 36 只 SD 大鼠分为正常对照组、模型对照组、低剂量益心通痹合剂组、中剂量益心通痹合剂组、高剂量益心通痹合剂组及阿托伐他汀组,每组 6 只,除正常对照组外其余组采用高脂维生素 D3 混合饲料灌胃法建立大鼠 AS 模型。低、中、高剂量益心通痹合剂组大鼠分别灌胃 10、20、40 g/kg 的益心通痹合剂,阿托伐他汀组灌胃 5 mg/kg 阿托伐他汀,正常对照组和模型对照组大鼠灌胃安慰剂,1 次/d,连续干预 14 d。采用 HE 染色观察大鼠主动脉组织的病理变化,全自动生化分析仪检测大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)水平,ELISA 检测主动脉组织白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,Western blot 检测主动脉组织基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 和心肌组织 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)及相关 X 蛋白(Bax)表达。**结果** 与正常对照组比较,模型对照组大鼠主动脉管壁明显增厚,血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平升高,主动脉组织 MMP-2、MMP-9、IL-6、TNF- α 及 ICAM-1 表达升高,心肌组织 Bax 表达升高、Bcl-2 表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型对照组比较,中、高剂量益心通痹合剂组和阿托伐他汀组上述指标均有明显改善($P < 0.05$),低剂量益心通痹合剂组除 Bax、IL-6、ICAM-1 表达外其他指标均无差异($P > 0.05$)。**结论** 益心通痹合剂可能通过抑制炎症及细胞凋亡来抑制 AS 的发生、发展,其机制与 IL-6/TNF- α 和 MMP-2/MMP-9 表达异常有关。

[关键词] 益心通痹合剂;动脉粥样硬化;炎症因子;基质金属蛋白酶

[中图分类号] R259

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)20-3048-07

Study on mechanism of Yixin Tongbi Mixture in intervention of atherosclerosis*

NIE Qian, ZHAO Jue, HAN Mingjun, ZHANG Hongcai, ZHANG Delai, XIE Wen[△]

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the molecular mechanism of Yixin Tongbi Mixture in the intervention of atherosclerosis (AS). **Methods** Thirty-six SD rats were divided into the normal control group, model control group, low dose Yixin Tongbi Mixture group, medium dose Yixin Tongbi Mixture group, high dose Yixin Tongbi Mixture group and atorvastatin group, 6 cases in each group. Except the normal control group, the other groups adopted the high fat vitamin D3 mixed feed gavage for constructing the rat AS model. The low dose, medium dose and high doses Yixin Tongbi Mixture groups were gavaged by 10, 20, 40 g/kg Yixin Tongbi Mixture. The atorvastatin group was gavaged by 5 mg/kg atorvastatin; and the normal control group and model control group were gavaged by placebo once a day for consecutive 14 d. The pathological changes of aortic tissues were observed by HE staining. The levels of serum TC, TG, HDL and LDL were detected by automatic biochemical analyzer. The expression levels of IL-6, TNF- α and ICAM-1 in aortic tissue were detected by ELISA. The expression levels of MMP-2 and MMP-9 in aortic tissue and Bax and Bcl-2 protein expression levels in cardiac tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the normal control group, the aortic wall of the model control group rats was significantly thickened, and the levels of serum TC, TG, HDL and LDL were increased. The expression levels of MMP-2, MMP-9, IL-6, TNF- α and ICAM-1 in the aortic tissues

* 基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项项目(2017YFC1700403);四川省中医药管理局科学技术研究专项项目(2024MS165);四川省中医医院基金项目(20ZJ08)。[△] 通信作者, E-mail: xiewenjiaoshou@126.com。

were also increased. The expression level of Bax in the myocardial tissues was increased, while the expression level of Bcl-2 was decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model control group, the above indicators in the medium dose and high doses Yixin Tongbi Mixture groups and atorvastatin group were significantly improved ($P < 0.05$). Except Bax, IL-6 and ICAM-1 expression levels, the other indicators in the low dose Yixin Tongbi Mixture group had no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** Yixin Tongbi Mixture could inhibit the AS occurrence and development by inhibiting inflammation and cellular apoptosis, and its mechanism is related to the abnormal expression of IL-6/TNF- α and MMP-2/MMP-9.

[Key words] Yixin Tongbi Mixture; atherosclerosis; inflammatory factors; matrix metalloproteinase

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管事件的高危因素和主要病理基础^[1], 越来越受到关注, 预计到 2030 年其患病率将上升 18%^[2]。根据病变的位置通常将 AS 分为颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)、冠状动脉粥样硬化、下肢动脉粥样硬化等, 其中颈动脉是全身性 AS 最常见的受累部位之一, 20%~25% 的患者颈动脉颅外段的 AS 与脑梗死的发生密切相关^[3]。AS 是成人心血管疾病的主要病理原因, 可导致心肌梗死或中风, 甚至死亡^[4]。AS 相关疾病, 如缺血性心脏病和中风具有较高的发病率和死亡率, 而且预后不良^[5], 给患者带来了沉重的身体和经济负担。因此, 探索 AS 的发病机制及其有效治疗方法具有重要意义。

AS 斑块的形成及易损斑块的脱落、破裂、血小板聚集、血栓的形成是临床心血管疾病的主要发病机制^[6]。AS 斑块主要由纤维帽和脂质组成, 其特征是平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)增殖和炎症细胞浸润^[7]。国内外大量研究认为 AS 是一种慢性炎症疾病^[8], 炎症反应贯穿于 AS 发展的所有阶段, 与各种并发症的发生密切相关^[9]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是已知的最重要的基质降解酶, 可通过降解内皮细胞的基底膜, 促进免疫相关巨噬细胞和血管 SMCs 在内膜内的迁移^[10], 而巨噬细胞通过多种途径侵袭组织, 并可对 AS 斑块造成损伤^[11], 揭示 MMP 可通过调节细胞免疫影响 AS 斑块的恶化程度。近年来, 越来越多的临床研究尝试了基于抗炎和免疫调节的新疗法, 发现西药在调节脂质、抗炎和抗血小板聚集方面有一定的疗效, 但临床应用时存在肌肉疼痛、肝肾毒性、转氨酶增加、药物生产成本高、作用靶点单一等缺陷^[12]。而传统中药在治疗 AS 方面具有明确的疗效且副作用较小^[13], 从整体角度来看, 中药可以影响疾病发生、发展的多个方面。目前中药通过免疫炎症相关途径预防和治疗 AS 是当前研究的热点。大量研究发现, 气虚、痰瘀是 CAS 患者最常见的症状, 治疗时多采用活血、祛瘀、祛痰、益气的方法^[3]。益心通痹合剂主要由黄芪、丹参、川芎、

薤白 4 味药组成, 其中黄芪具有补气益气、养血活血和化痰的功效, 丹参能活血化瘀, 川芎行气活血、祛风止痛, 薤白有宽胸理气、通阳散结的功效, 4 味药同用可以益气补虚、活血通脉, 改善气虚血瘀的症状^[14]。临床研究发现, 益心通痹合剂在防治冠状动脉粥样硬化性疾病、房颤合并冠心病方面具有确切的疗效^[15], 然而目前益心通痹合剂治疗 AS 的作用机制尚不清楚。因此, 本研究基于相关炎症因子和 MMP 表达探究益心通痹合剂治疗 AS 的疗效及其分子机制, 为传统中药在临床上治疗 AS 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

36 只雄性健康 SD 大鼠, 体重 180~200 g, 购于成都中医药大学实验动物研究中心[许可证号: SCXK(川)2019-11]。所有动物被独立饲养在温度 20~25 ℃和湿度 20%~55% 的环境中, 按照实验室大鼠标准喂养。动物实验已获得成都中医药大学动物伦理委员会批准(审批号: 20231229012)。

1.2 主要实验试剂与仪器

阿托伐他汀片(辉瑞制药有限公司, 规格: 10 mg/片, 批准文号: EG6187), 高脂饲料(大鼠基础饲料配方中添加 1%胆固醇、0.35%胆酸、5%猪油), 维生素 D3(上海生物制品研究所, 生产批号: 077K1414), 灭茵注射用水(四川科伦药业股份有限公司, 国药准字: H20123337, 规格: 2 mL/支)。ELISA 检测试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司, 货号: ZC-37988、ZC-39024、ZC-37328), BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司, 货号: P0009), β -actin、MMP-2、MMP-9、B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2 gene, Bcl-2)及相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司, 货号: AC026、A19080、A0289、A19684、A19693)。

倒置生物显微镜[徕卡显微系统(上海)贸易有限公司, 型号: DM11], 台式低速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司, 型号: TDZ4-WS), 酶标仪[(美谷分子仪器(上海)有限公司, 型号: spectra max PLUS 384], 电子

恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司,型号:DZ-KW-4),垂直电泳槽(北京君意东方电泳设备有限公司,型号:JY-SCZ4+),电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司,型号:JY200C),水平脱色摇床(江苏科析仪器有限公司,型号:TY-80A),化学发光凝胶成像仪 5200(上海天能科技有限公司),高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司,型号:KZ-III-F)。

1.3 方法

1.3.1 益心通痹合剂制备

称取黄芪 30 g、丹参 30 g、川芎 18 g、薤白 18 g,将其水浴加热浓缩至含生药 2 g/mL,4 ℃ 保存备用。

1.3.2 AS 模型建立及分组

36 只 SD 大鼠适应性饲养 1 周,分为正常对照组(6 只)和模型组(30 只)。模型组采用高脂维生素 D3 混合饲料灌胃法建立 AS 模型:给予大鼠连续 3 d 灌胃 7 000 U/g 的维生素 D3 并联合高脂饮食,3 d 后停止维生素 D3 灌胃,并继续给予高脂饮食 18 d,取腹主动脉组织进行 HE 染色观察到管壁明显增厚则判断造模成功。将造模成功的 SD 大鼠分为模型对照组、低剂量益心通痹合剂组、中剂量益心通痹合剂组、高剂量益心通痹合剂组及阿托伐他汀组。低、中、高剂量益心通痹合剂组分别以 10、20、40 g/kg 的益心通痹合剂灌胃,阿托伐他汀组以 5 mg/kg 阿托伐他汀灌胃,模型对照组和正常对照组以灭菌注射用水灌胃,1 次/d,连续干预 14 d。

1.3.3 HE 染色观察病理变化

干预结束后 24 h 内将大鼠脱颈处死,采集主动脉组织,4%中性甲醛溶液固定,浓度梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,成片,HE 染色,在显微镜下观察病理变化,包括整体结构、动脉斑块形态的改变情况,拍照并保存。

1.3.4 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)水平

干预结束后采集腹主动脉血液并抗凝摇匀,2 000 r/min 离心 15 min,分离出血清后用全自动生化分析仪检测 TC、TG、HDL、LDL 水平。

1.3.5 ELISA 检测白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)表达

干预结束后 24 h 内将大鼠脱颈处死,采集主动脉组织,使用试剂盒测定 IL-6、TNF- α 和 ICAM-1 表达。

1.3.6 Western blot 检测 MMP-2、MMP-9、Bax 及 Bcl-2 表达

干预结束后 24 h 内将大鼠脱颈处死,采集心肌组织和主动脉组织,使用总蛋白提取试剂盒提取总蛋白,并用 BCA 法进行定量检测。各组取等量蛋白质用的聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离,分离后的蛋白质转移至聚偏二氟乙烯膜上,5%的脱脂奶粉封闭 1 h 后加入 β -actin、MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 抗体,4 ℃ 孵育过夜后 TBST 清洗,然后二抗孵育,TBST 清洗,ECL 暗室显色。显色后的蛋白使用 Bio-Rad 全功能成像系统采集图像,Image-Pro Plus 分析吸光度,以 β -actin 为内参,计算各组蛋白质的相对表达量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。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,两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 益心通痹合剂对主动脉斑块形成的影响

与正常对照组比较,模型对照组大鼠的主动脉管壁明显增厚;外膜层较厚,未见明显坏死或炎症细胞浸润;中膜层大面积坏死,坏死区域弹性纤维断裂,排列疏松,SMCs 坏死,坏死细胞的细胞核固缩、崩解,细胞质溶解,局部形成钙化灶,质地较硬;内膜层局部明显增厚,形成较大钙化灶,周围伴有纤维组织增生和较多软骨细胞形成,内皮细胞脱落,弹性纤维断裂,揭示造模后病理程度明显加重。与模型对照组比较,阿托伐他汀组和高剂量益心通痹合剂组大鼠外膜层较厚,结缔组织以胶原纤维为主,未见明显坏死或炎症细胞浸润;中膜层排列较疏松,形成较多空隙;内膜层较薄,部分内皮细胞脱落于管腔。阿托伐他汀组和高剂量益心通痹合剂组大鼠主动脉组织的病变程度最轻,中剂量益心通痹合剂组次之,低剂量益心通痹合剂组病理改变程度略微减轻,见图 1。

2.2 益心通痹合剂对肝功能、血脂、血液流变学的影响

与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平升高($P < 0.01$);中、高剂量益心通痹合剂组和阿托伐他汀组大鼠血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平低于模型对照组($P < 0.05$);低剂量益心通痹合剂组大鼠血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平与模型对照组无明显差异($P > 0.05$),见图 2。

2.3 益心通痹合剂对 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 表达的影响

与正常对照组比较,模型对照组大鼠主动脉组织 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 表达升高($P < 0.01$);中、高剂量益心通痹合剂组和阿托伐他汀组大鼠主动脉组织 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 表达低于模型对照组($P <$

0.01);低剂量益心通痹合剂组大鼠主动脉组织 IL-6、ICAM-1 表达低于模型对照组($P<0.05$),但 TNF- α 表达无差异($P>0.05$),见图 3。

2.4 益心通痹合剂对 Bax、Bcl-2 表达的影响

与正常对照组比较,模型对照组大鼠心肌组织 Bax 表达升高,Bcl-2 表达降低($P<0.01$);与模型对照组比较,中、高剂量益心通痹合剂组和阿托伐他汀组大鼠主动脉组织 Bax 表达降低,Bcl-2 表达升高($P<0.01$);低剂量益心通痹合剂组大鼠心肌组织 Bax 表

达低于模型对照组($P<0.05$),见图 4。

2.5 益心通痹合剂对 MMP-2、MMP-9 表达的影响

与正常对照组比较,模型对照组大鼠主动脉组织 MMP-2 及 MMP-9 表达升高($P<0.01$);与模型对照组比较,中、高剂量益心通痹合剂组和阿托伐他汀组大鼠主动脉组织 MMP-2 及 MMP-9 表达降低($P<0.05$);低剂量益心通痹合剂组 MMP-2 及 MMP-9 表达与模型对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 5。

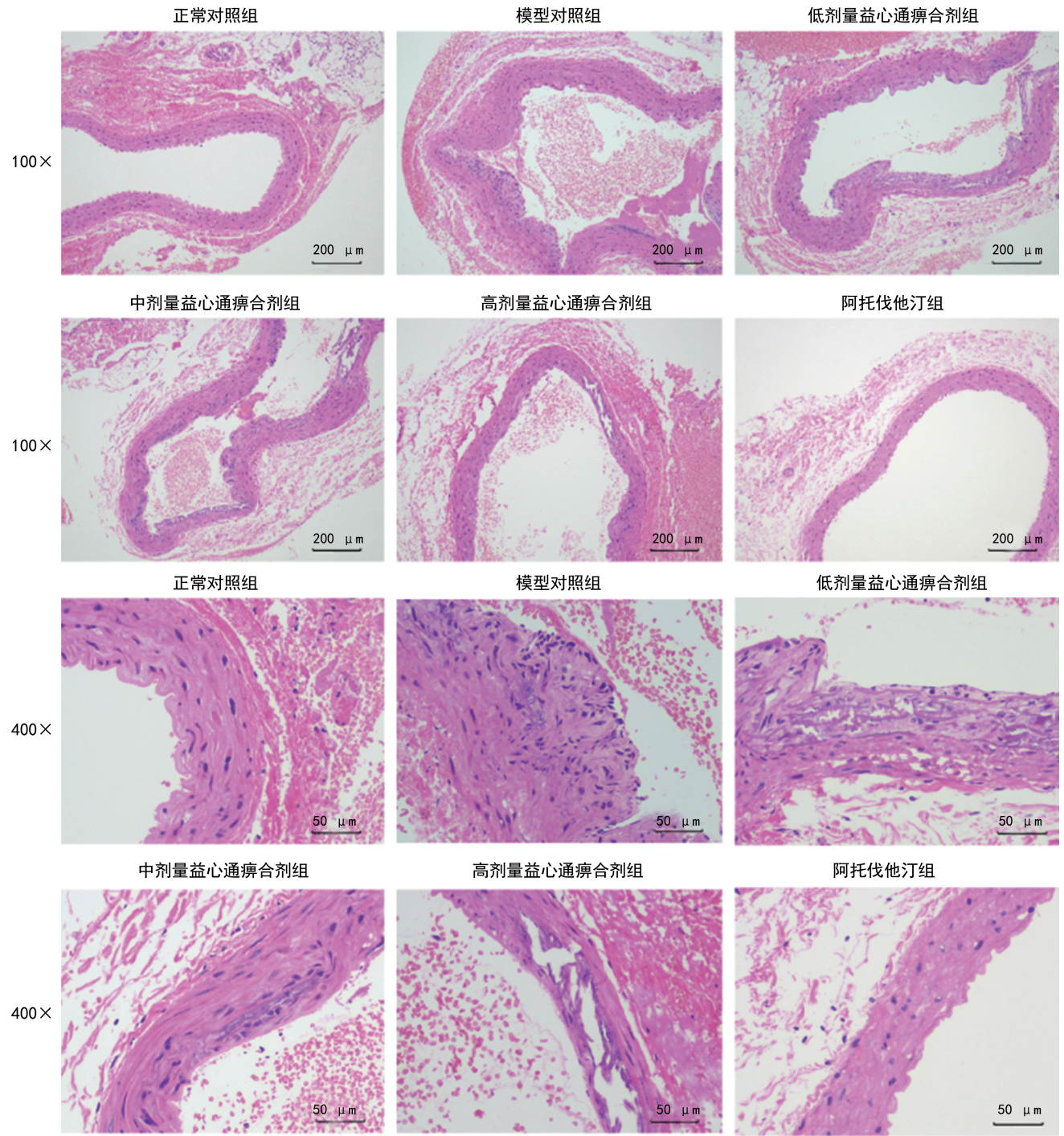
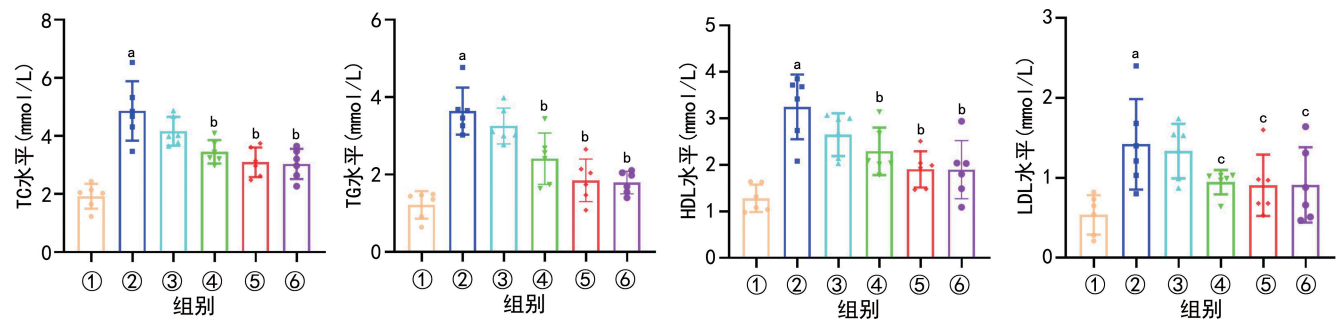
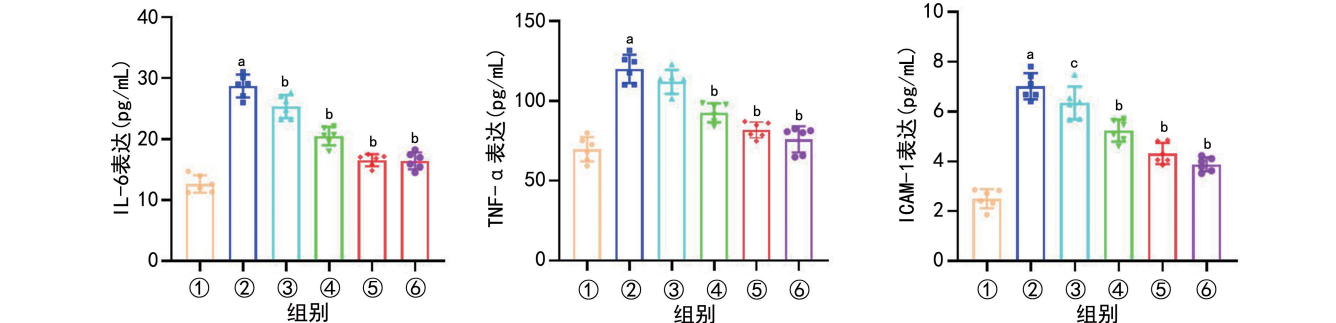


图 1 各组大鼠主动脉组织病理学变化(HE 染色)



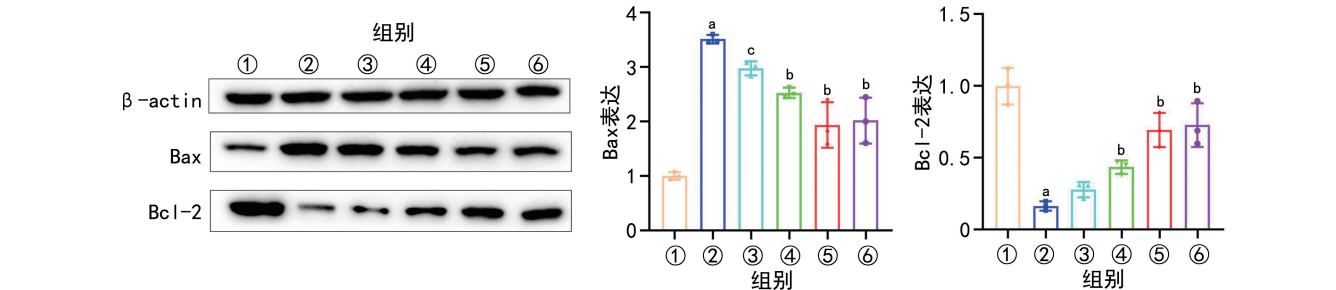
^a: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.01$, ^c: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ①: 正常对照组; ②: 模型对照组; ③: 低剂量益心通痹合剂组; ④: 中剂量益心通痹合剂组; ⑤: 高剂量益心通痹合剂组; ⑥: 阿托伐他汀组。

图 2 各组大鼠血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平



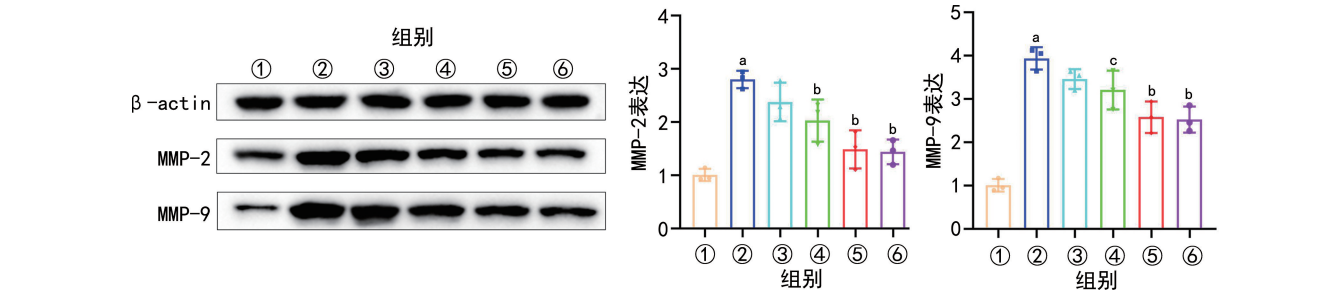
^a: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.01$, ^c: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ①: 正常对照组; ②: 模型对照组; ③: 低剂量益心通痹合剂组; ④: 中剂量益心通痹合剂组; ⑤: 高剂量益心通痹合剂组; ⑥: 阿托伐他汀组。

图 3 各组大鼠主动脉组织 IL-6、TNF-α、ICAM-1 表达



^a: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.01$, ^c: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ①: 正常对照组; ②: 模型对照组; ③: 低剂量益心通痹合剂组; ④: 中剂量益心通痹合剂组; ⑤: 高剂量益心通痹合剂组; ⑥: 阿托伐他汀组。

图 4 各组大鼠心肌组织 Bax 及 Bcl-2 表达



^a: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.01$, ^c: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ①: 正常对照组; ②: 模型对照组; ③: 低剂量益心通痹合剂组; ④: 中剂量益心通痹合剂组; ⑤: 高剂量益心通痹合剂组; ⑥: 阿托伐他汀组。

图 5 各组大鼠主动脉组织 MMP-2 及 MMP-9 表达

3 讨 论

AS 是动脉硬化性血管病中最常见、最重要的一种疾病,主要病理变化为动脉内膜增厚和粥样物质斑块的形成,其形成和发展是一系列炎症反应的过程,

在 AS 的不同阶段均伴随着炎症反应的发生,而炎症因子在炎症反应中发挥着重要作用^[16-17]。在 AS 的产生过程中许多炎症因子均有参与,包括 IL-6、TNF-α 和 ICAM-1 等。IL-6 和 TNF-α 是由巨噬细胞、血管

内皮细胞和 SMCs 等分泌的能够促进炎症的细胞因子,其中 IL-6 可以诱导 AS 的急性炎症反应,引起纤溶酶原激活性降低,导致血小板不断聚集,增加血栓发生率;TNF- α 与感染、炎症反应等有关,能进入血管内膜中活化巨噬细胞,形成泡沫细胞或脂质池^[18]。ICAM-1 是一种主要由动脉内皮细胞分泌的糖蛋白,其表达下调时可有效缓解 AS 的形成^[19]。本研究发现益心通痹合剂可明显降低上述促炎因子的表达,揭示益心通痹合剂具有抗炎的作用。

AS 的形成与血脂水平异常密切相关,可能是其形成的独立危险因素,其中 LDL 和 TC 是诊断 AS 的关键证据。血脂水平由 TC、TG、HDL 及 LDL 等指标共同反映,LDL 在血管内皮损伤后可氧化为 ox-LDL 刺激内皮细胞产生大量的炎症因子,从而导致血管收缩紧张,并损伤内皮功能,而 HDL 具有降低机体胆固醇水平和抗氧化及抗炎作用^[19]。脂类物质作为人体的三大营养物质之一,有助于维持人体正常的生理功能,当脂质代谢紊乱、脂质水平异常时往往会导致一系列疾病的发生^[20]。脂质异常患者的 AS 发生率高于正常患者,TC 及胆固醇脂大量沉积在动脉内膜和中膜是 AS 形成的病理基础^[21]。血脂中高胆固醇对 AS 的形成影响最大,降低胆固醇可使卒中的相对危险性降低^[22]。本研究也发现益心通痹合剂可有效降低 AS 大鼠的血脂水平。

研究表明,MMP 可以作为预测斑块易损性的参考。MMP-1/2/9 表达可用于判断易损斑块的恶化程度^[23]。其中 MMP-2 和 MMP-9 可水解细胞外基质(extracellular matrix,ECM)中的胶原蛋白和弹性蛋白,在 ECM 的合成与降解平衡中起到关键作用,与斑块的形成和稳定性密切相关。研究发现,MMP-9 可通过介导血管 SMCs 的增殖、凋亡及 ECM 降解参与 AS 的发生、发展,其与颈动脉内膜中层增厚及斑块的不稳定性有着密切的联系,MMP-9 高表达可作为颈内 AS 稳定性的检测指标^[24]。MMP-2 可通过 ECM 从而在不稳定斑块形成的病理生理过程中扮演重要角色,被认为是治疗 AS 的靶分子^[25]。抑制 MMP-2/MMP-9 表达可以降低炎症反应,从而提高粥样斑块的稳定性^[26]。本研究采用灌胃高脂维生素 D3 混合饲料的方法建立大鼠 AS 模型,发现造模后主动脉管壁明显增厚,并且主动脉组织 MMP-2 及 MMP-9 表达明显上调,而经不同剂量的益心通痹合剂干预后,上述指标均有改善,其中高剂量益心通痹合剂组的效果较好。

综上所述,益心通痹合剂可有效降低 AS 大鼠的主动脉管壁的厚度,抑制炎症反应,其机制可能与 IL-6/TNF- α 和 MMP-2/MMP-9 表达异常相关。

参考文献

- [1] PRANDONI P, CIAMMAICHELLA M, MUMOLI N, et al. An association between residual vein thrombosis and subclinical atherosclerosis: cross-sectional study[J]. *Thromb Res*, 2017, 157: 16-19.
- [2] VALANTI E, DALAKOURA-KARAGKOUNI K, SIASOS G, et al. Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis[J]. *Metabolism*, 2021, 116: 154461.
- [3] JIA L, DU Y, CHAO C, et al. Effectiveness and safety of treating carotid atherosclerotic plaques with the method of nourishing qi, promoting blood circulation and expelling phlegm: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1059737.
- [4] LI J, DING F, QIAN X, et al. Anti-inflammatory cytokine IL10 loaded cRGD liposomes for the targeted treatment of atherosclerosis[J]. *J Microencapsul*, 2021, 38(6): 357-364.
- [5] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [6] SHABANI M, BAKHSHI H, OSTOVANEH M R, et al. Temporal change in inflammatory biomarkers and risk of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Heart Fail*, 2021, 8(5): 3769-3782.
- [7] PANG J, CHENG W, PENG J, et al. Efficacy of Qingre Huayu Fang on atherosclerotic vulnerable plaque in apolipoprotein E knockout mice: proteasome pathway involvement[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(3): 432-437.
- [8] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [9] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [10] NOSRATI R, KHEIROURI S, GHODSI R, et al. The effects of zinc treatment on matrix metalloproteinases: a systematic review[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 56: 107-115.
- [11] RUDDY J M, IKONOMIDIS J S, JONES J A. Multidimensional contribution of matrix metalloproteinases to atherosclerotic plaque vulnerability: multiple mechanisms of inhibition to promote sta-

bility[J]. J Vasc Res, 2016, 53(1/2): 1-16.

[12] BACKES J M, RUISINGER J F, GIBSON C A, et al. Statin-associated muscle symptoms-managing the highly intolerant[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(1): 24-33.

[13] SUN H, QU W, CHEN G, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine on carotid artery atherosclerosis in adults: a network meta-analysis protocol [J]. Medicine, 2021, 100(3): e24406.

[14] 聂谦, 葛文君, 黄爱玲, 等. 益心通痹合剂对胸痹心痛病(劳力性心绞痛)合并冠脉慢血流患者 ALDH2 不同表型疗效的随机对照研究[J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45(1): 52-56.

[15] 张宏才, 许勇, 聂谦, 等. 益心通脉汤防治糖尿病合并冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄的疗效观察[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2013, 15(5): 1056-1060.

[16] 李琦, 温进坤, 韩梅. 黄芪, 当归对血管内皮剥脱后内膜增生的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(11): 758-760.

[17] BARTON M, MINOTTI R, HAAS E. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2007, 101(8): 750-751.

[18] 宗道然. 长春西汀治疗老年冠心病的疗效及其对炎症因子 TNF- α , MCP-1, IL-18 及血液流变学的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(11): 122-123.

[19] 梁紫君. ICAM-1、VEGF、ox-LDL 与颅内大动脉粥样硬化性狭窄的相关性研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.

[20] 王伟铭, 陈楠, 王朝晖. 肾脏疾病中的脂质异常及其危险因素分析[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(6): 588-591.

[21] SCULL C M, TABAS I. Mechanisms of ER stress-induced apoptosis in atherosclerosis[J]. Arterio-scler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(12): 2792-2797.

[22] 宋兴辉, 周海鸥, 孙阳, 等. 高脂高胆固醇饮食对 3 基因突变小鼠动脉粥样硬化性病变的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10): 1887-1891.

[23] JIN Y, LU J, LIU F, et al. MiR-4291 stabilized the vulnerable atherosclerotic plaques by degrading the MAPK1/ERK2 in ApoE^{-/-} mice [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(22): 1243.

[24] SIGALA F, GEORGOPOULOS S, PAPALAMBROS E, et al. Heregulin, cysteine Rich-61 and matrix metalloproteinase 9 expression in human carotid atherosclerotic plaques: relationship with clinical data[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32(3): 238-245.

[25] 黄汝哨. 血清 MMP-2 及基因多态性对颈动脉斑块易损性及动脉粥样硬化性脑梗死的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.

[26] DONG M, ZHOU C, JI L, et al. AG1296 enhances plaque stability via inhibiting inflammatory responses and decreasing MMP-2 and MMP-9 expression in ApoE^{-/-} mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 489(4): 426-431.

(收稿日期: 2024-02-18 修回日期: 2024-06-29)
(编辑: 唐 璞)

(上接第 3047 页)

al. Erythrocyte membrane-camouflaged nanoparticles as effective and biocompatible platform; either autologous or allogeneic erythrocyte-derived [J]. Mater Today Bio, 2022, 15: 10079-10085.

[31] LUO L, ZENG F, XIE J, et al. A RBC membranecamouflaged biomimetic nanoplatfrom for enhanced chemo-photothermal therapy of cervical cancer[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(18): 4080-4092.

[32] XU J L, LI D X, KANG L, et al. Systematic evaluation of membrane-camouflaged nanoparticles in neutralizing clostridium perfringens ϵ -toxin [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 95.

[33] 尹力玄, 王爱萍, 李亚平, 等. 基于细胞膜和细胞

的仿生递药系统改善肿瘤免疫治疗效果[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(3): 544-557.

[34] 姜月, 高源, 张聚良. 细胞膜仿生技术在乳腺癌应用中的研究进展[J]. 重庆医学, 2024, 53(10): 1573-1577.

[35] 邹帅军, 王超, 王蓓蕾, 等. 细胞膜包裹纳米颗粒的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(11): 813-823.

[36] SUN H, SU J, MENG Q, et al. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors [J]. Adv Mater, 2016, 28(43): 9581-9588.

(收稿日期: 2024-01-28 修回日期: 2024-05-28)
(编辑: 袁皓伟)