

抵挡汤对糖尿病兔腹主动脉球囊损伤后血管重构的研究

曹明满¹, 吕雄², 陈婧¹, 郑艳华¹, 庞如菲¹, 高洁嫦¹, 肖姬¹

1. 广州医科大学附属第二医院(番禺院区中医科), 广东 广州 511447
2. 广东省第二中医院, 广东 广州 510095

[摘要] 目的: 探讨抵挡汤对糖尿病兔腹主动脉球囊损伤后血管重构的作用及机制。方法: 首先建立糖尿病兔模型, 分为假手术组、模型组、抵挡汤低剂量组、抵挡汤高剂量组、Y-27632组, 除假手术组外, 其他各组兔接受球囊损伤手术, 建立糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤模型。模型组接受生理盐水胃管注入; Y-27632组接受Y-27632胃管注入, 给药剂量为70 mg/(kg·d); 抵挡汤低剂量组、抵挡汤高剂量组分别给予8.1 g/(kg·d)、16.2 g/(kg·d)的抵挡汤胃管注射。术后通过血管影像学、病理学方法观察抵挡汤对糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤后血管内径、内膜、中膜、血流速度等的影响。结果: 与假手术组比较, 模型组动脉内径和血流速度均明显降低, 管腔面积和内膜包绕面积显著减少, 内膜面积和中膜面积显著增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明以动脉内膜增殖及管腔狭窄为特征的糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤后动脉损伤模型造模成功。与模型组比较, Y-27632组的动脉内径显著升高, 抵挡汤高剂量组和抵挡汤低剂量组的动脉内径和血流速度均显著升高, Y-27632组、抵挡汤低剂量组、抵挡汤高剂量组的中膜面积显著降低, 抵挡汤低剂量组和抵挡汤高剂量组的内膜包绕面积均增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与Y-27632组比较, 抵挡汤高剂量组血流速度显著升高, 内膜面积和中膜面积显著降低, 内膜包绕面积显著增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与抵挡汤低剂量组比较, 抵挡汤高剂量组血流速度显著升高, 内膜面积和中膜面积显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 抵挡汤可以改善糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤后的血管重构。

[关键词] 糖尿病血管病变; 抵挡汤; 中药疗法; 血管重构; 疾病模型; 新西兰大耳白兔

[中图分类号] R587.2; R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 08-0011-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.08.004

Didang Tang Can Improve Vascular Remodeling of Diabetic Rabbits with Abdominal Aortic Balloon Injury

CAO Mingman, LV Xiong, CHEN Jing, ZHENG Yanhua, PANG Rufeifei, GAO Jiechang, XIAO Ji

Abstract: Objective: To explore the function and the mechanism of Didang tang on vascular remodeling of diabetic rabbits with abdominal aortic balloon injury. Methods: Adopted diabetic rabbits firstly, and divided the model rabbits into sham-operated group, model group, low and high dose of resistance decoction group, Y-27632 group. Except the sham-operated group, others were given balloon injury surgery to establish abdominal aortic balloon injury models of diabetic rabbits. The model group was given normal saline by gastric tube influx; Y-27632 group was given Y-27632 with the dosage of 70mg/(kg·d) by gastric tube influx; the low and high dose groups of Didang tang were given Didang tang with the dosage of 8.1mg/(kg·d) and 16.2 mg/(kg·d) respectively by gastric tube injection. After surgery, observed the effect of Didang tang on blood vessel diameter, endangium, tunica media, and blood flow velocity of abdominal aortic balloon injury models of diabetic rabbits by angiography and pathological method. Results: Comparing with sham-operated group, the arterial diameter and blood flow velocity of model group were decreased significantly; lumen areas and internal elastic area were reduced significantly, while the areas of intima and tunica media were increased significantly, the differences all being significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Both of the features of intimal proliferation and luminal stenosis indicated that the abdominal aortic balloon injury models of diabetic rabbits were successful. Comparing with model group, arterial diameter of Y-27632 group were increased significantly; both arterial diameter and blood flow velocity of high dose group of Didang tang and low dose group of Didang tang were increased significantly;

[收稿日期] 2017-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目 (81403244)

[作者简介] 曹明满 (1978-), 女, 副主任中医师, 博士后, 研究方向: 经方治疗糖尿病及其并发症的临床及实验研究。

[通讯作者] 吕雄, E-mail: dlv001@163.com.

tunica media of Y-27632 group, low and high dose groups of Didang tang were decreased significantly; internal elastic area of both low and high dose groups of Didang tang was increased significantly, the differences all being significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Comparing with the Y-27632 group, blood flow velocity and internal elastic area of high dose group of Didang tang were increased significantly; the areas of intima and tunica media of high dose group of Didang tang were decreased significantly, the differences all being significant ($P < 0.05$). Comparing with low dose group of Didang tang, blood flow velocity of high dose group was increased significantly; the areas of intima and tunica media of high dose group were decreased significantly, the differences all being significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion: Didang tang can improve the vascular remodeling of abdominal aortic balloon injury models of diabetic rabbits.

Keywords: Diabetic angiopathy; Didang tang; Chinese medicine therapy; Vascular remodeling; Disease model; New Zealand rabbit

下肢动脉病变是外周动脉疾病的一种,表现为下肢动脉的狭窄或闭塞。糖尿病合并下肢动脉病变是导致下肢截肢的主要原因,其发病率较非糖尿病患者高20倍^[1]。糖尿病患者发生下肢动脉病变的风险较非糖尿病患者明显增加,糖尿病下肢动脉病变的发病年龄更早、病情更严重、病变更广泛、预后更差。糖尿病下肢动脉病变的非手术治疗主要是药物治疗,能够在一定程度上缓解症状,但是对于动脉狭窄>70%以上的患者,药物治疗不能从根本上解决问题。血管腔内手术治疗因其创伤小、不需要开放性手术、能快速改善症状等优点成为治疗糖尿病下肢动脉狭窄的主要治疗手段^[2]。目前血管腔内手术治疗面临的主要困境是术后再狭窄再闭塞,由于介入术引起的机械性物理损伤,血管壁内膜受损,最终导致血管重构而出现再狭窄再闭塞^[3]。中医药治疗糖尿病下肢动脉介入术后病变注重全身的整体治疗效果以及身心的综合康复,疗效稳定安全且可以减少并发症的发生,现在已成为我国治疗下肢动脉病变的独特疗法^[4-6]。前期的理论研究及临床研究结果表明,抵当汤证型符合糖尿病下肢动脉病变介入术后瘀阻脉络中医病机特征,对糖尿病下肢动脉病变介入术后患者具有明显疗效^[7-8]。本研究旨在探讨抵当汤对血管损伤后血管重构的影响。

1 材料与方药

1.1 实验动物 36只9月龄的新西兰大耳白兔,来自南方医科大学实验动物中心,批号:44002100004327,体质量约2.5~3 kg,实验动物的饲养环境湿度为50%~60%,温度为(22±2)℃,12h白昼/12h黑夜,高脂高糖饮食。实验动物的饲养和实验过程遵循南方医科大学实验动物中心的动物实验规范。高脂高糖饲料中热量百分比分别为:猪油18%,蔗糖20%,蛋黄3%,基础饲料59%。实验兔高脂高糖饲养12周,链脲佐菌素耳缘静脉注射每周1次,共注射4次(剂量为65 mg/kg)。随机血糖达到250 mg/dl、持续14天的动物被挑选进行下一步的实验,其中2只实验兔死于链脲佐菌素注射。

1.2 主要试剂与仪器 链脲佐菌素(Sigma Chemicals, China Beijing BIOI Technology and Trade Co.Ltd), Y-27632 (BioGems, Ltd. Peprtech brand, 31255 Cedar Valley

Drive, Westlake Village, CA 91362, the United States.)。抗体:抗兔血清RHOA多克隆抗体,抗兔血清ROCK多克隆抗体均购买自Proteintech Group, Inc.抗兔血清PCNA多克隆抗体和抗兔血清多克隆抗体P27均购买自镇江厚普生物科技有限公司(江苏省丹江市吕城工业园)。罗氏血糖仪(活力型)。21GCOOK微型动脉穿刺针(Bloomington, Indiana, the United States)。PT2TM(0.014in)引导导丝来自Boston Scientific Corporation(Massachusetts Natick city, the United States)。PTCA球囊导管(3 mm×18 mm)来自美敦力公司。糖化血红蛋白试剂盒购买自南京建成生物科技有限公司(lot number: 20150603)。总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、血同型半胱氨酸试剂盒购买自BIOSINO BIO-TEC Co. Ltd.(lot number: 143341); ELISA试剂盒购买自Westang Biotechnology Co.Ltd Shanghai。标准饲料和高脂高糖饲料购自广东省实验动物中心。胆固醇购自Sigma Chemical(St. Louis, MO, USA)。

1.3 药物选择及汤剂制备 抵当汤方:水蛭(熬)、虻虫各三十(去翅足,熬)、桃仁二十个(去皮尖)、大黄三两(酒洗),上四味,以水五升,煮取三升,去滓,温服一升,不下,更服。抵当汤方中水蛭以30个为计量,取其平均值,可以得出水蛭30个为45.87 g。有文献提出现代成人每天常用剂量为大黄9~10 g,桃仁4~12 g,水蛭5~60 g,虻虫5~30 g^[9-12]。参考以上用量以及临床实际应用的剂量,本课题组采用的组方剂量是:水蛭30 g,虻虫20 g,桃仁15 g,大黄10 g。桃仁和大黄购自南方医院中药房,水蛭、虻虫购自广州清平中药材批发市场,经过广东省中医药工程技术研究院鉴定。以上药物用纯水漂洗后,浸泡半小时,放入玻璃烧杯中加水至500 mL,于100℃煎煮至300 mL,过滤药渣后得滤液200 mL,再将药渣内加入蒸馏水200 mL继续煎煮至150 mL,过滤药渣后得滤液100 mL。合并2次煎煮液,加热蒸发至50 mL(含生药1 g/mL),4℃冰箱保存备用。

1.4 分组及给药 34只糖尿病兔随机分成5组,分别是模型组、Y-27632组、假手术组、抵当汤低剂量组、抵当汤高剂

量组,假手术组6只,其他各组为7只。模型组接受生理盐水胃管注入;Y-27632组接受Y-27632胃管注入,给药剂量为70 mg/(kg·d);抵挡汤低剂量组、抵挡汤高剂量组分别给予8.1 g/(kg·d)、16.2 g/(kg·d)的抵挡汤胃管注入。置入实验用动物胃管,通过胃管注入各组实验药品,连续给药2周。除假手术组外,其他各组接受腹主动脉内动脉损伤手术,手术后,各给药组继续给药2周。

1.5 糖尿病实验兔腹主动脉腔内球囊损伤手术 参考其他研究者所采用的手术方法^[13-15],苯巴比妥钠(南方医科大学动物实验中心),薇婷脱毛膏(利洁时家化有限公司),外科手术器械一套(广州医疗器械公司),无菌纱布、棉签。首先用3%苯妥英钠1 mL/kg耳缘静脉注射进行麻醉。备皮,用手术刀划开皮肤和皮下组织在腹股沟褶皱处的中间部位,从远端分离寻找股总动脉,以21G的动脉微穿刺针逆行穿刺左侧股总动脉,置入0.014 inch的引导导丝,沿导丝置入3 mm×18 mm PTCA球囊导管,置入左侧髂总动脉约5 cm,以8个大气压充气使得球囊导管末端球囊膨胀。并沿导丝来回拉出和推入球囊3次,拉出球囊和导丝,然后缝合左侧股总动脉穿刺口。术后每天肌肉注射800 000 units青霉素,共注射3天以防止感染。1周后从模型组随机选取一只手术动物,先通过血管超声证实腹主动脉内膜增厚。处死动物取腹主动脉做病理检查,病理检查证实腹主动脉内膜增厚和管腔狭窄,说明兔腹主动脉球囊损伤模型造模成功。在造模过程中,5只实验兔死于手术造模,其中模型组2只,抵挡汤高、低剂量组、Y-27632组各1只。

1.6 腹主动脉血管超声影像学检测 主要仪器设备:彩色多普勒超声诊断仪(GE-CFM 800SV)。对所有已完成腹主动脉腔内球囊损伤手术的实验兔行经腹彩色多普勒超声检查,参考周慧等用的检测方法^[16]。仪器的各项参数在整个实验过程中不变:CPS成像模式,17LSHD线型探头,探头发射和接收频率分别为7.0 MHz和14.0 MHz,机械指数(Mechanical Index, MI)为0.18,超声发射间隔(Pulsing Interval, PI)时间设定为10 s,超声图像保存设定为125 ms/帧。将高频探头置于实验兔腹部,分别测量各组实验兔腹主动脉血流动力学相关参数:舒张末期血管内径(D)、最大血流速度(V_m),每只兔测10次,最后取平均值。

1.7 病理学检测 分别对腹主动脉组织病理切片进行HE染色。腹主动脉切片脱腊:先后以二甲苯(AR)、二甲苯(AR)、100%酒精(AR、无水乙醇)对腹主动脉组织切片进行透明;再先后以100%酒精(AR、无水乙醇)、95%酒精、80%酒精、自来水浸洗对腹主动脉组织切片进行脱蜡过程。脱蜡后用苏木素染液浸染,0.5%盐酸酒精分化片刻(上下3次、颜色由蓝变红),自来水冲洗15 min以上,0.5%伊红酒精浸染1~2 min,水洗1 min;再脱水,先后以石碳酸二甲苯、石炭酸二甲苯、二甲苯、二甲苯进行透明,取出后用中性树胶封固封片。染色结果:核呈蓝黑色,胞浆呈不同程

度的粉红色。Auto ComputerAided Design分析软件(AutoCAD2004, Autodesk, 美国);Image-pro plus 6.0病理图像分析系统(IPP, Media cybernetics, 美国)。每组实验兔的腹主动脉组织随机抽取2张切片,显微镜下观察血管壁形态学结构,用AutoCad图像分析软件分别测量短时间组各组近心端与远心端的中膜、外膜厚度,长时间组近心端内径、管壁厚及壁厚内径比。

1.8 统计学方法 采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,各时间点之间均数的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),多重检验用Newman-Keuls post-test,通过Graph Pad software分析。

2 结果

2.1 各组实验兔动脉内径和血流速度结果比较 见表1。与假手术组比较,模型组动脉内径和血流速度均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,Y-27632组的动脉内径显著升高,抵挡汤高剂量组和抵挡汤低剂量组的动脉内径和血流速度均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与Y-27632组比较,抵挡汤高剂量组血流速度显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与抵挡汤低剂量组比较,抵挡汤高剂量组血流速度显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组实验兔动脉内径和血流速度结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	动脉内径(mm)	血流速度(cm/s)
假手术组	6	2.87±0.20	26.66±1.76
模型组	5	1.98±0.70	19.34±4.32
Y-27632组	6	2.44±0.43	19.66±3.83
抵挡汤低剂量组	6	2.61±0.43	22.53±4.42
抵挡汤高剂量组	6	2.64±0.40	25.99±1.53

与假手术组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与Y-27632组比较,③ $P < 0.01$;与抵挡汤低剂量组比较,④ $P < 0.05$

2.2 各组实验兔腹主动脉损伤区域 HE染色病理结果 见图1。显微镜下观察各组实验兔腹主动脉血管壁形态学结构。假手术组血管内皮光滑完整,中膜含3~4层排列均匀的长梭形平滑肌细胞,未见脱落细胞和内皮细胞突起。模型组管壁不均匀增厚,内膜、中膜凸向管腔,内皮细胞及平滑肌细胞排列随血流发生适应性重排,内皮水肿皱缩,偶可见脱落的细胞核,平滑肌细胞增生,细胞核由长梭状变为多层多形状,排列逐渐紊乱,病理改变主要包括了内膜增殖(30%~40%),平滑肌细胞增生和不规则排列(20%~30%)。Y-27632组的主要病理改变包括内膜增殖(20%~30%),血管平滑肌细胞的不规则排列(10%~20%)。抵挡汤低剂量组的病理改变主要包括内膜增殖(20%~30%),血管平滑肌细胞增生(20%~30%)以及不规则排列(10%~20%)。抵挡汤高剂量组的主要病理改变包括内膜增殖(10%~20%)。

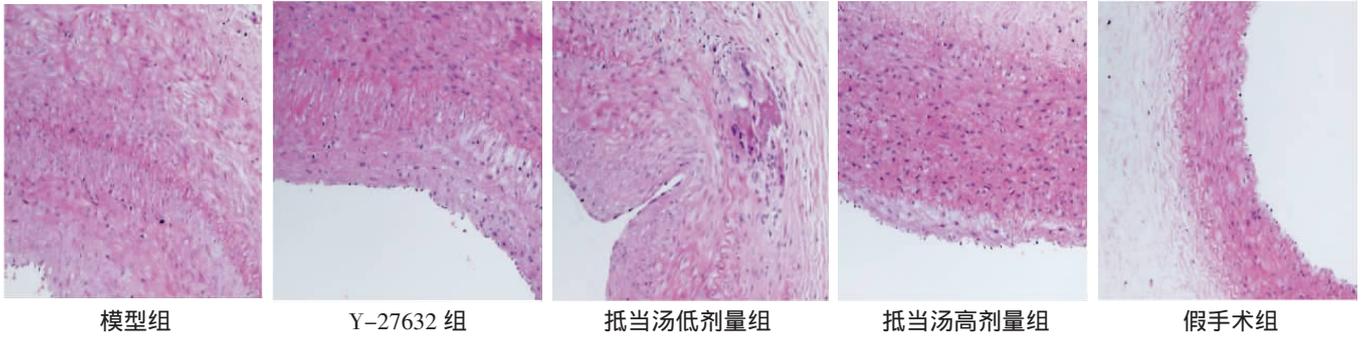


图1 各组实验兔腹主动脉损伤区域 HE 染色病理图片 (×200)

2.3 各组实验兔动脉损伤区横切面各项指标比较 见表2。与假手术组比较,模型组的管腔面积和内膜包绕面积显著减少,内膜面积和中膜面积显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$),说明以动脉内膜增殖及管腔狭窄为特征的糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤模型造模成功。与模型组比较,Y-27632组、抵当汤低剂量组、抵当汤高剂量组的中膜面积显著降低,抵当汤低剂量组和抵当汤高剂量组

的内膜包绕面积均增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明药物干预后有效防治了球囊损伤后动脉中膜的增殖和管腔狭窄。与Y-27632组比较,抵当汤高剂量组内膜面积和中膜面积显著降低,内膜包绕面积增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与抵当汤低剂量组比较,抵当汤高剂量组内膜面积和中膜面积显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 各组实验兔动脉损伤区横切面各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	管腔面积($\times 10^3/\mu\text{m}^2$)	内膜面积($\times 10^3/\mu\text{m}^2$)	中膜面积($\times 10^3/\mu\text{m}^2$)	内膜包绕面积($\times 10^3/\mu\text{m}^2$)	外膜包绕面积($\times 10^3/\mu\text{m}^2$)	内/中膜比率
假手术组	6	83.52 ± 13.83	0	14.11 ± 2.42	83.52 ± 13.83	97.63 ± 15.63	0
模型组	5	41.82 ± 12.54	22.74 ± 8.31	35.82 ± 6.81	52.94 ± 13.39	77.63 ± 14.77	0.65 ± 0.23
Y-27632组	6	51.46 ± 18.83	18.24 ± 8.56	28.94 ± 7.21	60.36 ± 18.88	78.55 ± 16.86	0.66 ± 0.38
抵当汤低剂量组	6	55.43 ± 16.38	17.43 ± 7.99	29.82 ± 6.00	72.86 ± 14.52	84.81 ± 18.02	0.57 ± 0.27
抵当汤高剂量组	6	63.62 ± 22.60	10.18 ± 3.65	18.12 ± 2.34	73.75 ± 20.40	81.74 ± 23.72	0.58 ± 0.26

与假手术组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与Y-27632组比较,③ $P < 0.05$;与抵当汤低剂量组比较,④ $P < 0.01$

3 讨论

抵当汤由水蛭、虻虫、桃仁、大黄四味药组成,有学者开展了中药虻虫纤溶成分及性质研究^[17-20],表明虻虫有两种相对分子质量的纤溶成分存在,既具有纤溶酶的直接水解纤维蛋白的作用,又具有纤溶酶原激活物的间接水解纤维蛋白的作用。《神农本草经》中记述:大黄,味苦寒,归胃、肝、大肠经,主下瘀血,血闭寒热,破症,积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安合五脏。大黄素、大黄酚与大黄酚苷^[21]都具有一定的抗糖尿病的作用,大黄还具有降低血脂、降低胆固醇、提高血浆渗透压等药理作用。桃仁其功效为活血祛瘀,润肠通便,《神农本草经》谓桃仁具有“主治瘀血,血闭癥邪气”的功效,为后世医家治疗血瘀证的方剂配伍奠定了基础。桃仁提取物能明显延长小鼠凝血时间,改善小鼠耳廓微循环,改变急性血瘀模型大鼠血液流变学指标。《伤寒论》和《金匱要略》载水蛭的炮制方法为:“熬”。《说文解字》:“熬,火干也,以火而干五谷之类”,可见熬是只用火使五谷干燥之意,与焙干的意义接近。张锡纯盛赞水蛭“味咸入

血分,于气分丝毫无损”、“破瘀而不伤新血”,仲景方抵当汤、抵当丸、大黄蛭虫丸皆以水蛭为破血逐瘀的主药。

血管弹性回缩、细胞外因子的过表达、血栓形成、血管平滑肌增殖被认为是导致血管内膜损伤后病理性重构的关键环节^[22],而由于血管平滑肌细胞过度增殖导致的内膜增生被认为是血管病理性重构的主要细胞学因素^[23-24]。在此项研究中,本课题组评估了抵当汤对糖尿病实验兔腹主动脉球囊损伤后血管重构的影响,得到一系列数据,并从以上数据中得出以下结论:用抵当汤治疗糖尿病实验兔腹主动脉内膜球囊损伤后引起的局部狭窄,可以增加球囊损伤后动脉内径和动脉血流速度,减轻了因球囊损伤造成的内膜增殖和管腔狭窄,逆转了球囊损伤引起的腹主动脉组织的病理性损害。因此,抵当汤的干预改善了糖尿病实验兔腹主动脉损伤后的血管重构,并呈现一种剂量效应关系,在以16.2 g/(kg·d)剂量效果最明显。这些结果证实了课题组提出的假说,即抵当汤能够改善腹主动脉球囊损伤后的血管重构。本研究的不足之处在于没有阐明抵当汤的具体分子通路和分子生物学机制。

[参考文献]

- [1] Altindas M, Kilic A, Cinar C, et al. The Epidemiology of Foot Wounds in Patients with Diabetes: A Description of 600 Consecutive Patients in Turkey[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50(2): 146-152.
- [2] Conte, MS. Diabetic Revascularization: Endovascular Versus Open Bypass—Do We Have the Answer[J]. *Semin Vasc Surg*, 2012, 25(2): 108-114.
- [3] DeRubertis BG, Pierce M, Ryer EJ, et al. Reduced primary patency rate in diabetic patients after percutaneous intervention results from more frequent presentation with limb-threatening ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(1): 101-108.
- [4] Player MS, Diaz VA, Gregorie SH, et al. Ethnic differences in the relationship of prediabetes with the presence of target-organ disease[J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(5): 403-409.
- [5] Rose G, Duerksen F, Trepman E, et al. Multidisciplinary treatment of diabetic foot ulcers in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal people [J]. *Foot Ankle Surg*, 2008, 14(2): 74-81.
- [6] Cheung N, Bluemke DA, Klein R, et al. Retinal Arteriolar Narrowing and Left Ventricular Remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1): 48-55.
- [7] 曹明满, 曾科学, 吕雄. 六经体系在糖尿病下肢血管病变中的应用初探[J]. *中国民族民间医药*, 2011, 20(12): 50-51.
- [8] 曹明满, 吕雄, 罗仁, 等. 舒正颗粒对糖尿病足介入术后患者疗效的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(2): 110-113.
- [9] 刘宾. 抵当汤对慢性前列腺炎大鼠作用机理的实验研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2007.
- [10] 张艳慧, 蔡冀民, 宋爱华, 等. 抵当汤对血脂异常大鼠 ET-1 mRNA、VCAM-1 mRNA 表达影响[J]. *四川中医*, 2007, 25(2): 21-23.
- [11] 钱俊文, 柴可夫. 加减抵当汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏胰岛素受体基因表达的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2007, 31(3): 295-298.
- [12] 刘敏等. 仲景方中水蛭用药剂量研究[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(21): 77-78.
- [13] Bi Y, Zhong H, Xu K, et al. Combination of Periaortic Elastase Incubation and Cholesterol-Rich Diet: A Novel Model of Atherosclerosis in Rabbit Abdominal Aorta[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(3): 611-614.
- [14] Zhang P, Liu Z, He G, et al. Electrical stimulation inhibits neointimal hyperplasia after abdominal aorta balloon injury through the PTEN/p27Kip1 pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(11): 807-815.
- [15] Xie H, Yang J, Han Y, et al. Inhibition of intimal hyperplasia via local delivery of vascular endothelial growth factor cDNA nanoparticles in a rabbit model of restenosis induced by abdominal aorta balloon injury[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 55-61.
- [16] 周慧, 曹明满, 郑丽丽, 等. 兔腹主动脉狭窄血流动力学模型参数[J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2015, 36(5): 392-396.
- [17] 杨泽宏, 杨星勇, 何清君. 半翅目蝽科昆虫小皱蝽 (*Cyclopelta parva* Distant) 抗菌物质的诱导、提取及活性检测[J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2007, 44(5): 1091-1096.
- [18] 裴炎, 阎光凡. 杭州虻纤溶酶的纯化及其生物活性分析[J]. *动物学报*, 2000, 46(2): 160-166.
- [19] 杨星勇, 闫光凡, 胡开治, 等. 华广虻溶纤活性蛋白 (TAFP) 的性质和对大鼠血液流变学的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2000, 16(3): 352-356.
- [20] 杨星勇, 卢晓风. 五带虻溶纤活性蛋白的纯化和性质[J]. *昆虫学报*, 1998, 41(3): 231-236.
- [21] Ngoc TM, Hung TM, Thuong PT, et al. Inhibition of human low density lipoprotein and high density lipoprotein oxidation by oligostilbenes from rhubarb[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(9): 1809-1812.
- [22] Shibata R, Kai H, Seki Y, et al. Role of Rho-associated kinase in neointima formation after vascular injury[J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 284-289.
- [23] Assoian RK, Marcantonio EE. The extracellular matrix as a cell cycle control element in atherosclerosis and restenosis [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(11 Suppl): S15-18.
- [24] Negoro N, Hoshiga M, Seto M, et al. The kinase inhibitor fasudil (HA-1077) reduces intimal hyperplasia through inhibiting migration and enhancing cell loss of vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 262(1): 211-215.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)