

## 【实验研究】

# 芪黄疽愈方对 ASOLE 大鼠肝脏脂质代谢相关因子表达的影响\*

张 静<sup>1</sup>, 葛建立<sup>2△</sup>, 张 欣<sup>2</sup>, 张敏妹<sup>1</sup>, 何建明<sup>2</sup>, 李晓东<sup>3</sup>, 马云龙<sup>2</sup>, 孙云朝<sup>2</sup>, 楚信强<sup>2</sup>, 白建英<sup>1</sup>

(1. 河北中医学院, 石家庄 050200; 2. 河北省中医院, 石家庄 050011; 3. 石家庄市中医院, 石家庄 050051)

**摘要:** 目的: 观察芪黄疽愈方对下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis occlusive disease of the lower extremities, ASOLE) 大鼠肝脏脂质代谢相关因子 B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- $\alpha$  及单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达的影响。方法: 高脂饮食联合隐动脉内膜损伤法制作大鼠 ASOLE 模型, Western 印迹检测肝脏 SR-B I, ELISA 检测肝脏 PPAR- $\alpha$ 、MCP-1。结果: 与空白组比较, 模型组 SR-B I 表达明显降低, 芪黄疽愈方处理后表达明显升高; 模型组 PPAR- $\alpha$  较空白组显著性降低, 芪黄疽愈方处理升高 PPAR- $\alpha$  水平, 其中高、中浓度组与模型组有显著性差异; 与空白组比较, 模型组 MCP-1 显著性升高, 芪黄疽愈方处理降低 MCP-1 水平, 其中高浓度组较模型组显著性下降。结论: 芪黄疽愈方能够升高 SR-B I、PPAR- $\alpha$ , 降低 MCP-1 水平, 可能与其调节脂质代谢从而抑制炎症反应具有相关性。

**关键词:** 芪黄疽愈方; 下肢动脉硬化闭塞症; 肝脏; 脂质代谢; 细胞因子

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1006-3250(2020)12-1784-03

## Affects of Qihuang Juyu Formula on The Expression of Liver Lipid Metabolism Related Factors in ASOLE Rats

ZHANG Jing<sup>1</sup>, GE Jian-li<sup>2△</sup>, ZHANG Xin<sup>2</sup>, ZHANG Min-mei<sup>1</sup>, HE Jian-ming<sup>2</sup>, LI Xiao-dong<sup>3</sup>, MA Yun-long<sup>2</sup>, SUN Yun-chao<sup>2</sup>, CHU Xin-qiang<sup>2</sup>, BAI Jian-ying<sup>1</sup>

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; 2. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 3. Shijiazhuang Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract:** Objective: To observe affects of Qihuang Juyu Formula (QJF) on the expression of scavenger receptor class B type I (SR-B I), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$  and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the liver of rats with arteriosclerosis obliterans of lower extremities (ASOLE). Methods: ASOLE rats were induced by saphenous artery intimal injury in combination with high fat diet. SR-B I in liver was assayed using Western Blot. Meanwhile, PPAR- $\alpha$  and MCP-1 in liver were evaluated by ELISA. Results: Compared with the blank group, the expression level of SR-B I in the model group was decreased obviously. It was increased by the treatment of QJF in a dose dependent manner. The expression level of PPAR- $\alpha$  in the model group was significantly lower than in the blank group. It was increased by the treatment of QJF. There was a significant difference between the high/medium concentration group and the model group. The expression level of MCP-1 in the model group was significantly higher than in the blank group. Treatment with QJF decreased its expression level and the difference between the high concentration group and the model group was significant. Conclusion: QJF can increase the expression level of SR-B I, PPAR- $\alpha$  and decrease MCP-1 level, which may be related to its regulation of lipid metabolism and inhibition of inflammation.

**Key words:** Qihuang Juyu Formula; Arteriosclerosis obliterans of the lower extremities; Liver; Lipid metabolism; Cytokine

\*基金项目: 河北省中医药管理局项目(2018046)-芪黄疽愈方调节 ASO 大鼠脂质代谢及对 SR-B I、LDL-R、PPAR- $\alpha$  受体的影响; 河北省中医药管理局项目(2017036)-芪黄疽愈方调节大鼠 ASO 炎症细胞因子的实验研究

作者简介: 张 静(1993-), 女, 河北人, 在读硕士研究生, 从事周围血管疾病的临床与研究。

△通讯作者: 葛建立(1959-), 男, 河北人, 主任医师, 教授, 硕士研究生, 从事周围血管疾病的临床与研究, Tel: 18831198316, E-mail: 2408750867@qq.com。

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis occlusive disease of the lower extremities, ASOLE) 是动脉硬化在下肢的特殊表现<sup>[1-2]</sup>。动脉硬化发病原因及形成机制复杂<sup>[2-4]</sup>。肝脏 B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class b type I, SR-B I)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等对动脉硬化的形成具有重要调控作用<sup>[5-7]</sup>。课题组既往的临床研究证

实<sup>[8]</sup>, 芪黄疽愈方能够有效改善 ASOLE 患者临床症状, 但具体生物学机制尚不明确。本研究以 ASOLE 大鼠为实验对象, 通过观察芪黄疽愈方对肝脏 SR-B I、PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 等因子表达的影响, 探讨其治疗 ASOLE 的分子生物学机制。

## 1 材料

### 1.1 动物

清洁级 Wistar 大鼠 58 只, 9 $\pm$ 1 个月龄, 体质量 200 $\pm$ 20 g, 由河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号 1704031, 由河北中医学院实验楼喂养。饲养环境为独立的不锈钢通气笼, 每笼 5 只, 动物房温度 23 $^{\circ}$ C~25 $^{\circ}$ C, 相对湿度 40%~70%, 明暗光照各 12 h 交替进行。实验用普通全价颗粒饲料和高脂饲料均购自河北医科大学实验动物中心。本实验已通过河北中医学院实验动物伦理委员会审查。

### 1.2 药物

芪黄疽愈方中药饮片由红花、鸡血藤、海藻、浙贝母、鬼箭羽、麝虫、延胡索、黄芪、黄精、牛膝组成, 由国药乐仁堂石家庄药材有限公司生产; 维生素 D3 针剂由上海通用药业股份有限公司生产。

### 1.3 试剂

兔抗 SR-B I 一抗( Abcam, 货号: ab52629); 山羊抗兔二抗-HRP( Easybio, 货号: BE0106); ECL 显色试剂盒( Thermo, 货号: 34094); PPAR- $\alpha$  酶联免疫检测试剂盒、MCP-1 酶联免疫检测试剂盒, 货号: ml0045637、ml0022423, 购自上海纪宁实业有限公司。

### 1.4 仪器

Western Blot 电泳仪基础电源 PowerPac<sup>TM</sup> Basic ( BIO-RAD 公司); 近红外双色激光成像系统 ( Odyssey 公司); HBS-1096C Pro 自动酶标仪( 上海珂淮仪器有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组及造模

动物适应性喂养 1 周后, 随机取 10 只作为正常组, 余下大鼠采用高脂饮食加隐动脉内膜损伤的方法<sup>[9]</sup>制作 ASOLE 模型。1% 戊苯巴比妥钠( 1 ml/200 g) 腹腔注射麻醉, 左后肢消毒, 从腹股沟中点向后肢内侧纵行切开皮肤, 分离并暴露隐动脉, 用动脉夹阻断隐动脉远近端约 1.8 $\pm$ 0.1 cm, 取胰岛素注射器 1 支, 沿隐动脉血管长轴由远端向近端刺入血管腔, 将 0.25 mL 注射用无菌蒸馏水缓慢注入阻断部位血管, 5 min 后取下针头和动脉夹, 压迫止血并缝合切口。并在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素 D3 针剂( 3 $\times$ 10<sup>5</sup> u/kg), 每隔 30 d 重复 1 次。采用随机数字表法将 ASOLE 大鼠分为模型组、芪黄疽愈方高浓度组、中浓度组、低浓度组各 12 只。实验期间模型组和中药组持续高脂饲料( 83.5% 基础饲料, 5% 猪油, 1% 胆固醇, 0.5% 胆酸钠及 10% 蛋黄粉<sup>[10]</sup>) 喂养, 空白组普通饲料喂养, 均自由饮水。

### 2.2 给药方法

芪黄疽愈方组成: 红花 12 g, 鸡血藤 15 g, 海藻 12 g, 浙贝母 12 g, 鬼箭羽 12 g, 麝虫 9 g, 延胡索 12 g, 黄芪 20 g, 黄精 12 g, 牛膝 9 g。按原方的组方比例, 并根据体表面积比率折算出 200 g 大鼠的等效用剂量作为其用量, 另取其 1/2 剂量和 2 倍剂量作为芪黄疽愈方低浓度和芪黄疽愈方高浓度组。由河北省中医院煎药室煎制, 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存 1 周内使用; 芪黄疽愈方中浓度组的药物最终浓度 0.4 g 生药/mL, 低浓度组 0.2 g 生药/mL, 高浓度组 0.8 g 生药/mL, 实验过程中每次中药制剂均按同一标准进行。

造模后 1 周, 模型组和中药组( 芪黄疽愈方低浓度组、中浓度组、高浓度组) 分别给予生理盐水( 1 ml/100 g) 或相应浓度中药灌胃( 1 ml/100 g), 每日 1 次, 连续 12 周, 空白组大鼠则不予处理。

### 2.3 标本采集及处理方法

取材前夜禁食水。10% 水合氯醛溶液( 0.3 ml/100 g) 腹腔麻醉, 剪开皮肤摘取肝脏组织, 切割标本后, 一部分匀浆充分后离心 20 min 左右( 2000~3000 r/min), 仔细收集上清液用于 ELISA 检测; 一部分直接装入冻存管中, -80 $^{\circ}$ C 保存, 待行 Western 印迹法检测。

### 2.4 指标检测

2.4.1 一般状态 观察大鼠的一般状态, 包括精神状态、毛色、活动灵敏度、饮食、饮水及体质量。

#### 2.4.2 Western 印迹法测定肝脏 SR-B I 表达

制备 SDS-PAGE 胶板, 根据蛋白定量结果, 加入相应体积的总蛋白样品与 5 $\times$ 蛋白质凝胶电泳上样缓冲液混合, 于 95 $^{\circ}$ C 变性 10 min 后迅速置于冰水中冷却, 依次加样。恒压电泳, 恒流湿转, 封闭 1 h 后依次与一抗( 兔抗 SR-B I, 1:1000 稀释) 孵育过夜, 洗涤后放入二抗( 山羊抗兔) 孵育 1 h, 曝光显色后扫描处理, 所得条带吸光度值分别与对应内参计算比值获得相对吸光度值<sup>[11-12]</sup>。

2.4.3 ELISA 法检测肝脏 PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 表达 根据试剂盒说明书严格操作, 采用 ELISA 法检测肝脏 PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 表达水平。加样、加酶、温育( 37 $^{\circ}$ C, 60 min) 配液、洗涤、显色( 37 $^{\circ}$ C, 15 min)、终止, 450 nm 波长检测吸光度值( OD 值)<sup>[13]</sup>。

### 2.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差(  $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用多样本两两比较秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 大鼠一般状态

实验发现, 空白组大鼠毛色光泽, 活动灵敏, 饮食、饮水量正常, 体质量随饲养时间延长而增加; 模型组、中药组大鼠在最初 1 个月增长迅速, 后增长速

度减缓,其精神萎靡,活动欠灵敏,毛色暗淡,食量相对正常组也减少。直至实验药物干预 12 周结束时,除模型组、中药低浓度组各死亡 1 只外,其余各组均无大鼠死亡。

### 3.2 各组大鼠肝脏组织 SR-B I 表达水平比较

图 1 示,与空白组比较,模型组 SR-B I 的表达明显降低;与模型组比较,中药各浓度组 SR-B I 的表达明显升高,且 SR-B I 的表达水平随中药浓度增加而升高。

### 3.3 各组大鼠肝脏组织 PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 水平比较

与空白组比较,模型组大鼠肝脏 PPAR- $\alpha$  显著性下降( $P < 0.01$ )。中药处理有效升高大鼠肝脏 PPAR- $\alpha$  水平,效果与药物浓度呈正相关;高、中浓度组较模型组显著性升高( $P < 0.01$ ),低浓度组较

模型组虽有上升但无统计学意义。

与空白组比较,模型组大鼠肝脏 MCP-1 显著性上升( $P < 0.05$ )。中药处理有效降低大鼠肝脏 MCP-1 水平,效果与药物浓度呈正相关;高浓度组较模型组显著性降低( $P < 0.01$ ),中、低浓度组较模型组虽有下降但差异无统计学意义(见表 1)。

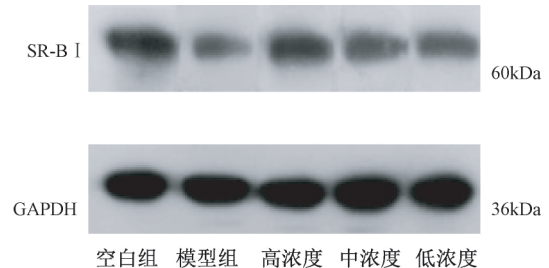


图 1 各组大鼠肝脏组织 SR-B I 蛋白免疫印迹条带图

表 1 各组大鼠肝脏组织 PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 检测结果比较

组别	鼠数	PPAR- $\alpha$ (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)	SR-B I
空白组	10	777.95 $\pm$ 107.01	420.78 $\pm$ 96.47	1.00
模型组	11	588.13 $\pm$ 98.87 <sup>**</sup>	555.82 $\pm$ 80.04 <sup>*</sup>	0.46
芪黄疽愈方低浓度组	11	595.56 $\pm$ 20.35 <sup>**</sup>	529.08 $\pm$ 149.43	0.61
芪黄疽愈方中浓度组	12	787.10 $\pm$ 97.60 <sup>&amp;&amp;, <math>\Delta\Delta</math></sup>	463.56 $\pm$ 81.00	0.64
芪黄疽愈方高浓度组	12	789.96 $\pm$ 119.94 <sup>&amp;&amp;, <math>\Delta\Delta</math></sup>	342.34 $\pm$ 28.34 <sup>&amp;&amp;, <math>\Delta\Delta</math>, #</sup>	0.87

注:与空白组比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较:<sup>&&</sup> $P < 0.01$ ;与低浓度组比较: <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P < 0.01$ ;与中浓度组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

## 4 讨论

脂代谢异常导致高炎症状态是动脉硬化形成的核心机制<sup>[3,14]</sup>。肝脏是机体调节血脂水平的主要脏器之一<sup>[5,15-17]</sup>。通过调节血脂改变机体炎症状态是其参与动脉硬化形成、预防、治疗的重要机制<sup>[3,14,18]</sup>。肝脏 SR-B I、PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 在调节血浆胆固醇、脂肪酸等血脂水平及机体炎症状态中发挥了重要作用。SR-B I 参与肝细胞选择性摄取血浆结合胆固醇(主要为高密度脂蛋白胆固醇),也是协助肝细胞将代谢后的胆固醇通过胆汁,经胆道、肠道排出体外的重要分子<sup>[5,17]</sup>。肝细胞内活化的 PPAR- $\alpha$  通过调节参与脂肪酸转运、结合、活化过氧化物酶和线粒体的脂肪酸  $\beta$  氧化的相关基因,促进脂肪酸的摄取、利用和分解代谢<sup>[6,19]</sup>。MCP-1 具有趋化单核细胞等功能<sup>[20,21]</sup>。单核-巨噬系统具有转运血脂的功能,同时也是参与炎症的重要细胞<sup>[7]</sup>。因而,肝脏 SR-B I、PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 在调节血脂、降低机体炎症水平、抗动脉硬化中扮演着重要角色。

高脂饮食加隐动脉内膜损伤是目前较为成熟且被广泛接受研究 ASOLE 的模型方法<sup>[9]</sup>。本实验利用该模型研究芪黄疽愈方治疗 ASOLE 的作用机制。模型组血管壁结构破坏且显著性增厚,可见泡沫细胞浸润血管壁等,基本符合动脉硬化的病理表现,验证了此方法的有效性。进一步实验发现,芪黄疽愈方显著性升高肝细胞 SR-B I、PPAR- $\alpha$  表达,降低肝脏 MCP-1 水平。结合课题组既往的研究报道<sup>[22]</sup>,即调节血脂参与芪黄疽愈方治疗 ASOLE 的

机制,说明调节肝脏 SR-B I、PPAR- $\alpha$ 、MCP-1 表达是其调节血脂降低机体炎症状态,治疗 ASOLE 的具体机制之一。

本病属于中医学“脱疽”范畴。中医认为,癥积阻络不通、气血周流受阻是导致 ASOLE 的病机关键,故治疗 ASOLE 需以消癥通络为基本法则。目前研究证实,活血、消癥、通络、益气的单味中药具有抗动脉硬化、促进下肢血液循环的作用。药理学研究表明,红花主要成分为羟基红花黄色素 A 等,可以降低胆固醇,防止动脉硬化及机体代谢紊乱<sup>[23-24]</sup>。鸡血藤醇提物有较好的调节血脂和抗脂质过氧化作用<sup>[25]</sup>;浙贝母能降低全血黏度,抑制红细胞聚集<sup>[26]</sup>;海藻可有效提高高密度脂蛋白水平,加速低密度脂蛋白代谢,阻止氧化低密度脂蛋白所引发的对内皮细胞的损伤<sup>[27]</sup>。“芪黄疽愈方”是本院治疗 ASOLE 的经典方剂,方中红花、鸡血藤活血化癥通络,浙贝母、海藻化痰散结,四药合用消癥通络为君药;鬼箭羽、廬虫、延胡索协助主药增强活血化癥之效为臣药;黄芪、黄精益气养阴固本为佐药;使以牛膝引血下行。诸药合用,标本兼治,使癥积得化,经络畅通,诸症悉除。早期临床应用“芪黄疽愈方”治疗 ASOLE 取得了满意疗效,但作用机理不明。课题组在前期临床研究的基础上,以“芪黄疽愈方”对 ASOLE 大鼠进行干预,进一步检测组方药效,探讨作用机理。结果表明,芪黄疽愈方能够有效促进 SR-B I 蛋白表达,升高 PPAR $\alpha$ ,降低 MCP-1,通过调

(下转第 1869 页)

风论治中风后半侧舞蹈症的经验,希望广大医林同道有所启迪。

#### 参考文献:

- [1] 黄如训,梁秀龄,刘焯霖.临床神经病学[M].北京:人民卫生出版社,1998:366.
- [2] 史文文.脑梗死致半侧舞蹈症50例临床分析[J].黑龙江医药,2013,26(4):677.
- [3] 王新德,陈海波.半侧舞蹈病[A].汤洪川,包礼平,曹起龙,等.实用神经诊断治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,2000:470-471.
- [4] 王东钢,周华民,钱江南,等.急性脑梗死所致半身舞蹈症5例

报告[J].中风与神经疾病杂志,2004,21(1):79.

- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:489.
- [6] 楼英.医学纲目[M].于燕莉,校注.北京:中国医药科技出版社,2011:226.
- [7] 王肯堂.证治准绳·杂病证治准绳(一)[M].倪和宪,点校.北京:人民卫生出版社,2014:187.
- [8] 吴鞠通.温病条辨[M].南京中医药大学温病学教研室,编.北京:人民卫生出版社,2005:198.
- [9] 张璐.张氏医通[M].王兴华,张民庆,刘华东,等整理.北京:人民卫生出版社,2006:277.

收稿日期:2020-04-27

(上接第1786页)

节脂质代谢、降低炎症反应,治疗ASOLE,但其深入的作用机制尚待进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] JING ZP, MAO HJ, DAI WH. Endovascular Surgery and Devices [M]. Springer, Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd. and Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2018: 137-150.
- [2] ZHANG K, SONG W, LI D, et al. The Association between Polymorphism of CARD8 rs2043211 and Susceptibility to Arteriosclerosis Obliterans in Chinese Han Male Population [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 173-180.
- [3] RAGGI P, GENEST J, GILES JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 98-108.
- [4] AKAGI D, HOSHINA K, AKAI A, et al. Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans Who Did Not Undergo Arterial Reconstruction [J]. Int Heart J, 2018, 59(5): 1041-1046.
- [5] PENG J, LI XP. Apolipoprotein A-IV: A potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediators, 2018, 139: 87-92.
- [6] LIU Y, COLBY JK, ZUO X, et al. The Role of PPAR- $\delta$  in Metabolism, Inflammation, and Cancer: Many Characters of a Critical Transcription Factor [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): e3339.
- [7] MORIYA J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. Journal of Cardiology, 2019, 73(1): 22-27.
- [8] 葛建立,李晓东,张欣,等.“芪黄疽愈方”治疗糖尿病肢体动脉闭塞症80例临床研究[J].江苏中医药,2016,48(9):49-52.
- [9] 车兆义,宋清斌,张继文,等.大鼠动脉硬化闭塞模型两种构建方法的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(50):9841-9844.
- [10] 石鹤坤,张宏,杜青云,等.三种高脂乳剂诱导实验性大鼠高脂血症模型的比较[J].中国比较医学杂志,2012,22(9):55-57.
- [11] HE J, SHIN H, WEI X, et al. NPC1L1 knockout protects against colitis-associated tumorigenesis in mice [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 189.
- [12] LIANG X, XU X, WANG F, et al. E-cadherin knockdown increases beta-catenin reducing colorectal cancer chemosensitivity only in three-dimensional cultures [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1517-1527.
- [13] 张惠洁,郭卫东,屈振杰. TACE联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效观察及血清 VEGF、bFGF 水平的变化 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 21(23): 3164-3168.

- [14] CONTE MS, POMPOSELLI FB, CLAIR DG, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication [J]. J Vasc Surg, 2015, 61(3 Suppl): 2S-41S.
- [15] NGUYEN P, LERAY V, DIEZ M, et al. Liver lipid metabolism [J]. Journal of animal physiology and animal nutrition, 2008, 92(3): 272-283.
- [16] ABU-BAKAR L, ISMAIL N, SEVAKUMARAN V, et al. Compound from marine echinoderm as a new drug in treating hypercholesterolemia via reverse cholesterol transport [J]. Atherosclerosis, 2018, 275: e170.
- [17] CUCHEL M, ROHATGI A, SACKS FM, et al. JCL roundtable: High-density lipoprotein function and reverse cholesterol transport [J]. Journal of Clinical Lipidology, 2018, 12(5): 1086-1094.
- [18] SORCI-THOMAS MG, THOMAS MJ. High density lipoprotein biogenesis, cholesterol efflux, and immune cell function [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(11): 2561-2565.
- [19] CHEN J, MONTAGNER A, TAN NS, et al. Insights into the Role of PPAR $\beta/\delta$  in NAFLD [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): e1893.
- [20] SAVAS EM, SAMADI A, BAYKAL HS, et al. Assessment of macrophage apoptosis inhibitor (AIM), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and C reactive protein (CRP) levels in patients with metabolic syndrome [J]. 20th European Congress of Endocrinology, 2018, 56: 547.
- [21] IBI M, HORIE S, KYAKUMOTO S, et al. Cell-cell interactions between monocytes/macrophages and synovocyte-like cells promote inflammatory cell infiltration mediated by augmentation of MCP-1 production in temporomandibular joint [J]. Bioscience Reports, 2018, 38(2): BSR20171217.
- [22] 张欣,刘远,葛建立,等.芪黄疽愈方对大鼠肢体动脉硬化闭塞症的实验研究[J].首都医科大学学报,2016,37(3):352-355.
- [23] YUE SJ, XIN LT, FAN YC, et al. Herb pair Danggui-Honghua: mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach [J]. Scientific reports, 2017, 7: 40318.
- [24] 靳宏光,姜琛,田宇丹.羟基红花黄色素A对兔动脉粥样硬化影响的实验研究[J].上海中医药杂志,2011,45(4):67-68.
- [25] 卢识礼,吴柏毅,肖宗崇,等.鸡血藤醇提取物对高脂血症大鼠血脂及抗脂质过氧化作用的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(3):387-390.
- [26] 蒋文跃,杨宇,李燕燕.化痰药半夏、瓜蒌、浙贝母、石菖蒲对大鼠血液流变性的影响[J].中医杂志,2002,43(3):215-216.
- [27] 赵东生,应辰骏,赵文元.海藻酸抗动脉粥样硬化实验研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(10):32-34.

收稿日期:2020-02-19