

心元胶囊对兔颈动脉斑块稳定性及 VEGF 表达的影响

赖正熬 柯 洪

(成都中医药大学附属医院药剂科, 成都, 610072)

摘要 目的:探讨心元胶囊对兔颈动脉斑块稳定性及 VEGF 表达的影响。方法:运用高脂高胆固醇饲料喂养 12 周制备日本大耳白兔动脉粥样硬化模型,分别以阿伐他汀钙(阳性对照)和心元胶囊灌胃给药治疗 4 周,检测各组血脂水平的变化,HE 染色法观察动脉形态学,免疫组化检测 CD105 单克隆抗体在动脉斑块中的表达,RT-PCR 检测 VEGF mRNA 的表达。结果:1)血脂水平变化,与空白组比较,其余各组血清中 TC、TG、LDL-C 均显著升高,HDL-C 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,药物干预组的血脂水平明显改善;2)形态学观察,空白组动脉厚薄均匀,结构完整,内膜、中膜及外膜形状规则,未见异常;模型组可见典型不稳定斑块,动脉内膜明显增厚,管腔变窄;3)CD105 免疫组化显示:空白组几乎没有表达,模型组的表达最强($P < 0.01$),与模型组比较,药物干预组的阳性表达显著减少($P < 0.05$),药物干预组阳性染色面积显著降低。4)VEGF mRNA 的表达显示,与空白组比较,模型组颈总动脉硬化斑块处 VEGF mRNA 表达显著增强($P < 0.01$);与模型组比较,药物干预组均能显著下调粥样硬化处 VEGF mRNA 的表达($P < 0.05$),心元胶囊组的表达略高于阿伐他汀钙组。结论:心元胶囊同阿伐他汀钙一样能有效改善动脉粥样硬化斑块内 CD105 的表达,下调 VEGF mRNA 的表达,从而达到保持斑块稳定甚至减小斑块的目的。

关键词 心元胶囊;斑块稳定性;CD105;VEGF 表达

Effect of Xinyuan Capsule on Stability of Rabbit Atherosclerotic Plaques and Its VEGF Expression

Lai Zhengao, Ke Hong

(Pharmacy Department, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengdu 610072, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Xinyuan Capsule on stability of rabbit atherosclerotic plaque and its VEGF expression. **Methods:** Japanese big ear rabbit were fed high fat and high cholesterol diet for 12 weeks to make atherosclerosis model. Rabbits were respectively treated by atorvastatin calcium (positive control) and Xinyuan Capsule for 4 weeks to detect the change of blood lipid level in each group. Arterial morphology was observed by HE staining, CD105 monoclonal antibody in artery plaques was detected by immunohisto-chemical staining and the expression of VEGF mRNA was detected by RT-PCR. **Results:** 1) There was changes of blood lipid levels compared with the blank group, plasma TC, TG, and LDL-C in all the rest groups were significantly increased and HDL-C decreased, which showed significant difference between each group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); blood lipid level of drug intervention group improved obviously compared with the model group. 2) Artery of rabbits in the blank group was even in thickness, complete in structure, regular in intima and media and adventitia shape without any abnormality, while typical unstable plaque, obvious arterial intimal thickening, channel narrowing showed in the model group. 3) The CD105 immunohisto-chemistry showed merely no expression in the blank group and the expression of the model group was the strongest ($P < 0.01$), and the positive expression of drug intervention group was significantly decreased ($P < 0.05$) and positive staining area decreased significantly, compared with the model group. 4) It was showed that the VEGF in mRNA expression of the total atherosclerotic plaque in the model group was significantly enhanced compared with the blank group ($P < 0.01$), while that of the drug intervention group was significantly decreased compared with the model group ($P < 0.05$). The expression in Xinyuan Capsule group was higher than that of the atorvastatin calcium group. **Conclusion:** The Xinyuan capsule, with the similar effect compared with atorvastatin calcium, may effectively improve the expression of CD105 in atherosclerotic plaques and decrease the expression of VEGF mRNA, to maintain the plaque stability and even reduce plaque.

Key Words Xinyuan Capsule; Plaque stability; CD105; VEGF expression

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.027

心血管疾病的发生率和死亡率逐年递增,并呈向中青年转移之势,是目前导致人类死亡的一大原因^[1]。动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是导致冠心病和缺血性脑卒中的主要原因^[2],血管新生是其重要的病理学特征,可导致斑块不稳定,继而发生斑块破裂、出血,引发严重心血管事件。AS 斑块形成过程中,血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是迄今发现的唯一特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,在血管新生的作用越来越受到重视。心元胶囊主要是由制何首乌、丹参、麦冬等组成的中成药,具有滋肾养心、活血化瘀作用^[3],是防治冠心病、高血脂、高血压的中药制剂,已广泛应用于临床。本研究通过建立兔颈动脉粥样硬化模型,观察心元胶囊对兔主动脉粥样硬化斑块内 VEGF 表达及斑块稳定性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性新西兰大白兔 28 只,体重(2.0 ± 0.2)kg,3 月龄,由成都大学动物实验动物中心提供,饲养条件为室温(22 ± 2)℃,相对湿度(55 ± 5)%。随机分为空白组、模型组、阿伐他汀钙组(做为阳性对照)、心元胶囊组,每组 7 只。

1.2 主要试剂 胆固醇粉(分析纯)(上海生工生物技术有限公司);猪油:市购,自熬;蛋黄粉(陕西天斗);丙基硫氧嘧啶(南通精华制药有限公司);心元胶囊(吉泰安四川药业有限公司),胶囊剂,主要成分为何首乌、丹参、地黄等,取出胶囊内药物,以生理盐水制成含 1.25 g/mL 的药液备用;DAB 显色剂、CD105 单克隆抗体、VEGF 抗体(武汉博士德生物技术有限公司);Trizol RNA 提取试剂(美国 Gibco 有限公司)。

1.3 造模 高脂饲料配方:胆固醇 1%、猪油 5%、蛋黄粉 10%、基础饲料 84%。将猪油加热溶解后,与胆固醇、蛋黄粉,且每 100 g 高脂饲料中加入 20 mg 丙基硫氧嘧啶(约按 10 mg/(kg·d)计算),一起加入基础饲料中拌匀,用饲料制粒机压制成颗粒^[1]。动物称重、编号后,除留作空白组的动物外,其余三组以高脂饲料持续喂养 12 周,每只动物 100 g/d 高脂饲料,普通基础饲料 50 g/d、青菜叶 50 g/d。所有动物自由饮水^[4]。

动脉粥样硬化模型造模成功后,根据成人 60 kg 临床用药量按动物体表面积计算给药量。心元胶囊组每日灌胃 0.9 g/(kg·d);阿伐他汀钙组每日灌胃 2.5 mg/(kg·d),每次灌胃 2 mL。空白组及模型组连续灌胃生理盐水 10 mL/d 4 周,以上各组于每日

上午喂食前灌胃。

1.4 血脂检测 于给药 4 周后对大白兔禁食不禁水 12 h,次日抽取空腹兔耳中央动脉血 6 mL,分置于常规非抗凝生化管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清,置于 -80 ℃ 冰箱冰冻存储备用。采用酶法测定血浆总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG),化学遮蔽法测定高密度胆固醇脂蛋白(HDL-C),低密度胆固醇脂蛋白(LDL-C)^[5]。

1.5 形态学观察 经耳缘静脉注入空气处死动物后,剪取左颈总动脉约 2 cm, PBS 反复轻轻冲洗后置于多聚甲醛液中固定 24 h,常规石蜡包埋,切片、行 HE(伊红/苏木素法)染色,在光镜下观察其病理学改变并拍照^[6]。

1.6 SP 检测 CD105 的表达 采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(Streptavidin Peroxidase, SP)检测斑块内 CD105 的表达^[7]。颈动脉用 10% 的多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋,每个蜡块切 5 μm 厚切片,石蜡切片脱蜡至水化,3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶 10 min,微波修复抗原 10 min,正常羊血清 37 ℃ 封闭 20 min,弃去封闭液,滴加稀释的兔抗大鼠 CD105 一抗(1:250),37 ℃ 孵育 1 h,加入稀释的山羊抗兔 IgG 二抗(1:10 000)37 ℃ 孵育 30 min,加入稀释的山羊抗兔 IgG 二抗(1:10 000)37 ℃ 孵育 30 min,滴加辣根过氧化物酶标记的链亲和素 37 ℃ 孵育 40 min,各步骤之间均以 PBS 冲洗 3 次,DAB 显色 5~10 min,显微镜下观察至出现阳性着色,以蒸馏水冲洗终止反应,苏木精复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片^[8]。动脉壁上所有 CD105 的阳性染色点(棕黄色或棕褐色)的数量除以总斑块面积,使数据标准化,此方法更能客观的评价斑块内阳性表达面积率,而减少了由于斑块大小不同引起的误差。

1.7 RT-PCR 检测 VEGF mRNA 的表达 按照 RN-Mast20 说明书分别提取总 RNA,总 RNA 中的 mRNA 经逆转录合成 cDNA,置于 -80 ℃ 冻存。反应在 50 μL 体系中进行,反应条件:93 ℃ 预变性 2 min;93 ℃ 45 s,55 ℃ 1 min^[4]。VEGF 上游引物:5'-TGCCCACCGA GGAGTTCA3',下游引物:5'-GGCCCTGCTGAG-GTTTGAT 3'。PCR 循环数:VEGF 扩增循环数为 40。每个样本取 2 mL 总 RNA,取固定量的 PCR 产物进行 1.2% 琼脂糖凝胶电泳,用凝胶成像仪进行扫描,得出条带吸光度。用目的基因条带吸光度与标本条带吸光度的比值代表 PRC 扩增产物的相对含量,比较肿瘤组织和正常组织中 VEGF mRNA 的表达情

况。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,正态性分布资料用($\bar{x} \pm s$)描述,方差齐采用单因素方差分析(one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂指标检测 表 1 所示,与空白组比较,其

余各组血清中 TC、TG、LDL-C 均显著升高,HDL-C 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组比较,阿伐他汀钙组与心元胶囊组的 TC、TG、LDL-C 水平显著降低,心元胶囊组略高于阿伐他汀钙组,差异无统计学意义;干预组 HDL-C 水平均较模型组,心元胶囊组略低于阿伐他汀钙组,但差异亦无统计学意义。

表 1 各组血脂变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
空白组	7	1.18 ± 0.34	0.70 ± 0.16	1.55 ± 0.42	0.45 ± 0.13
模型组	6	3.27 ± 1.23 **	6.92 ± 1.39 **	0.47 ± 0.08 **	17.32 ± 4.31 **
阿伐他汀钙组	6	1.24 ± 0.64 $\Delta\Delta$	3.87 ± 1.03 ** $\Delta\Delta$	1.24 ± 0.41 $\Delta\Delta$	10.13 ± 3.46 ** $\Delta\Delta$
心元胶囊组	6	1.73 ± 0.72 * Δ	4.11 ± 1.64 ** Δ	0.93 ± 0.15 ** Δ	11.46 ± 4.22 ** $\Delta\Delta$

注:与空白组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.2 HE 染色结果 图 1 所示,空白组中主动脉壁正常,厚薄均匀,动脉 3 层结构完整,内膜、中膜及外膜形状规则,未见异常^[5];模型组中,可见典型不稳定斑块,动脉内膜明显增厚,管腔变窄;说明造模成功。

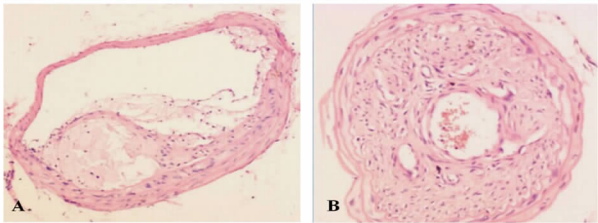


图 1 空白组正常颈动脉与模型组颈动脉 HE 染色图
注:A 为空白组,B 为模型组。

2.3 CD105 的表达 图 2 所示,CD105 免疫组化阳性反应强度显示:空白组几乎没有表达,模型组的表达最强($P < 0.01$),与模型组比较,阿伐他汀钙组及心元胶囊组的阳性表达显著减少($P < 0.05$),各组之间比较差异有统计学意义。表 2 所示,阿伐他汀钙组做为阳性对照组,其阳性染色面积显著降低,心元胶囊组阳性染色面积率亦显著下降,与阿伐他汀钙组比较,无统计学意义。说明,心元胶囊能有效改善动脉粥样硬化斑块内 CD105 的表达,从而达到减小斑块的目的。

表 2 斑块内 CD105 免疫组化阳性面积率($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD105 (%)
空白组	7	0.00
模型组	6	24.31 ± 4.32
阿伐他汀钙组	6	14.63 ± 4.16
心元胶囊组	6	15.72 ± 3.84

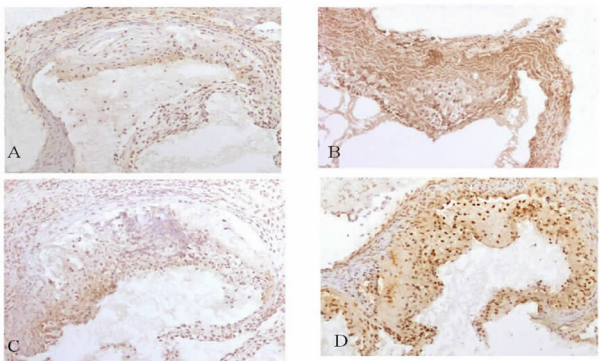


图 2 各组 CD105 免疫组化

注:A 代表空白组,B 代表模型组,C 代表阿伐他汀钙组,D 代表心元胶囊组。

表 3 RT-PCR 检测各组 VEGF mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF mRNA
空白组	7	0.53 ± 0.09
模型组	6	1.96 ± 0.32 **
阿伐他汀钙组	6	0.84 ± 0.13 * $\Delta\Delta$
心元胶囊组	6	1.12 ± 0.21 * Δ

注:与空白组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

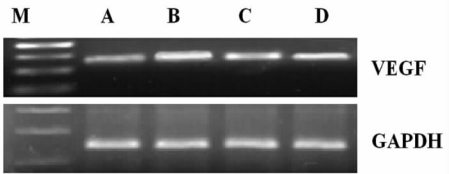


图 3 VEGF mRNA 的表达

注:M 代表 marker,A 代表空白组,B 代表模型组,C 代表阿伐他汀钙组,D 代表心元胶囊组。

2.4 RT-PCR 检测颈动脉 VEGF mRNA 的表达 RT-PCR 结果显示,与空白组比较,模型组颈总动脉硬化斑块处 VEGF mRNA 表达显著增强($1.96 \pm$

0.32), $P < 0.01$; 与模型组比较, 阿伐他汀钙与心元胶囊均能显著下调粥样硬化处 VEGF mRNA 的表达 (0.84 ± 0.13), $P < 0.01$; (1.12 ± 0.21), $P < 0.05$ 。见表 3, 图 3。

3 讨论

动脉粥样硬化性疾病是动脉管壁长期慢性进展性炎症性病变, 其特征由富含脂质的粥样核心内有炎症细胞聚集以及其表面覆盖的纤维帽构成^[9], 从病理学上观察斑块稳定与否与纤维帽的厚度与血管内皮生长因子的含量密切相关。VEGF 是内皮细胞特异性促有丝分裂原, 具有促进内皮细胞增殖, 增加微血管通透性、诱导血管生成等多种功能^[8], As 斑块中 VEGF 表达增加提示 VEGF 可能参与 AS 的发生和发展^[7]。内皮细胞结构和功能损伤是动脉粥样硬化、冠心病介入治疗后再狭窄共有的始动病理机制, 加速损伤内皮的修复可有效抑制动脉粥样硬化的进展和平滑肌细胞的增殖。

心元胶囊主要成分为制何首乌、丹参、麦冬等, 具有补益心之气阴及养血活血功效。心元胶囊治疗冠心病疗效确切, 副作用小, 具有降脂、改善血流动力学、保护内皮、稳定斑块等作用, 适宜作为冠心病二级预防用药^[10]。胆固醇升高是冠心病的主要危险因素, 他汀类药物通过强效降低 LDL-C 及抗感染等降脂作用稳定并逆转斑块, 显著降低心血管疾病发生率^[11-12]。因此, 本研究中选用阿伐他汀钙做为阳性对照组, 对比研究心元胶囊降脂作用, 对斑块稳定性以及 VEGF 表达的影响。

本研究中, 阿伐他汀钙与心元胶囊对造模大白兔进行干预, 血脂水平的结果显示, 与空白组比较, 其余各组血清中 TC、TG、LDL-C 均显著升高, HDL-C 显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明造模成功; 与模型组比较, 阿伐他汀钙组与心元胶囊组的 TC、TG、LDL-C 水平显著降低, 心元胶囊组略高于阿伐他汀钙组, 差异无统计学意义; 干预组 HDL-C 水平均较模型组, 心元胶囊组略低于阿伐他汀钙组, 但差异亦无统计学意义。说明心元胶囊能明显改善高脂动物的血脂水平, 作用显著。HE 染色和 CD105 免疫组化的结果显示, 空白组中主动脉厚薄均匀, 结构完整, 内膜、中膜及外膜形状规则, 未见异常; 模型组中, 可见典型不稳定斑块, 动脉内膜明显增厚, 管腔变窄; 阿伐他汀钙组中, 动脉内膜部分增厚, 结构尚完整, 无断裂及溶解现象, 动脉病变得得到显著改善; 心元胶囊组中, 病变明显改善, 结构基本完整, 但治愈效果稍逊阿伐他汀

钙; 免疫组化的研究中, 空白组几乎没有表达, 模型组的表达最强 ($P < 0.01$), 阿伐他汀钙组及心元胶囊组的阳性表达率较模型组显著减少 ($P < 0.05$); 阿伐他汀钙组做为阳性对照, 阳性染色面积显著降低, 本结果中心元胶囊组阳性染色面积率亦显著下降, 作用与阿伐他汀钙一致, 二者差异无统计学意义。说明, 心元胶囊同阿伐他汀钙一样能有效改善动脉粥样硬化斑块内 CD105 的表达, 从而达到稳定斑块的目的。VEGF 与动脉粥样硬化的进展和斑块不稳定性有密切关系^[7], 本实验进一步对 VEGF mRNA 表达的研究中, 与空白组比较, 模型组颈总动脉硬化斑块处 VEGF mRNA 表达显著增强 (1.96 ± 0.32), $P < 0.01$, 而阿伐他汀钙与心元胶囊均能显著下调粥样硬化处 VEGF mRNA 的表达 (0.84 ± 0.13), $P < 0.01$; (1.12 ± 0.21), $P < 0.05$, 说明 VEGF 高表达能促进动脉粥样硬化斑块的形成, 而心元胶囊能显著降低 VEGF 的表达, 从而减少新生滋养血管的形成, 使动脉粥样硬化斑块趋于稳定。

综上所述, 心元胶囊干预高脂大白兔后, 动脉斑块的形态学与结构均得到显著改善, 斑块处于稳定趋势, 同时能下调 VEGF mRNA 的表达。说明心元胶囊有稳定动脉粥样硬化斑块、抑制 VEGF 表达的作用。

参考文献

- [1] 黎鹏程, 卢丽丽, 皮丕喆, 等. 舒心稳斑颗粒对动脉粥样硬化兔血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 中国医药科技, 2014, 21(5): 494-496.
- [2] 韩誌, 孟明, 刘福林. 辛伐他汀对动脉粥样硬化斑块稳定性和 VEGF 表达的影响[J]. 医学研究与教育, 2010, 9(5): 18-20.
- [3] 郭春艳, 李虹伟, 郑平渝, 等. 心元胶囊对冠心病患者血管内皮功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2008, 44(11): 32-34.
- [4] 王园园, 龙民慧, 周磊磊, 等. 兔动脉粥样硬化动物模型的建立和评价[J]. 实验动物科学, 2008, 25(3): 18.
- [5] 沈伟, 范维琥, 施海明, 等. 红景天对兔主动脉粥样硬化斑块内血管内皮细胞生长因子表达及血管新生的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 2(11): 1022-1025.
- [6] 徐国焱. 拉西地平对兔颈动脉粥样硬化斑块稳定性及 CD36mRNA 表达的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [7] 赵珊珊. 通脉地仙丸对动脉粥样硬化斑块内血管新生及其稳定性影响的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [8] 訾勇, 张敏州, 王磊, 等. 通冠胶囊对大鼠颈动脉球囊损伤术后血管内膜 VEGF 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2138-2140.
- [9] 薛峰, 杜大勇, 李运田, 等. 瑞舒伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块内 CD147 的表达及斑块稳定性的影响[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(4): 258-262.

- healing in a nonunion femoral defect model in rats; a computer tomography micromorphometry study[J]. International orthopaedics, 2013, 37(4):741-745.
- [5] Hussein K A, Zakhary I E, Hailat D, et al. Delayed versus immediate reconstruction of mandibular segmental defects using recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen sponge[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2013, 71(6):1107-1118.
- [6] Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, et al. Release of growth factors and the effect of age, sex, and severity of injury after long bone fracture: A preliminary report[J]. Acta orthopaedica, 2013, 84(1):65-70.
- [7] Ming L G, Chen K M, Xian C J. Functions and action mechanisms of flavonoids genistein and icariin in regulating bone remodeling[J]. Journal of cellular physiology, 2013, 228(3):513-521.
- [8] Nadeem D, Kiamehr M, Yang X, et al. Fabrication and in vitro evaluation of a sponge-like bioactive-glass/gelatin composite scaffold for bone tissue engineering[J]. Materials Science and Engineering, 2013, 33(5):2669-2678.
- [9] Gasiorowska J, Teisseyre A, Uryga A, et al. The influence of 8-prenylnaringenin on the activity of voltage-gated kv1.3 potassium channels in human jurkat t cells[J]. Cellular & molecular biology letters, 2012, 17(4):559-570.
- [10] 黄伟忠, 张莉, 唐景云, 等. 尼古丁对大鼠骨折愈合和骨痂血管内皮生长因子表达的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23):3112-3113.
- [11] Swarnkar G, Sharan K, Siddiqui J A, et al. A naturally occurring naringenin derivative exerts potent bone anabolic effects by mimicking oestrogen action on osteoblasts[J]. British journal of pharmacology, 2012, 165(5):1526-1542.
- [12] Mizuno M, Kobayashi S, Takebe T, et al. Brief report: Reconstruction of joint hyaline cartilage by autologous progenitor cells derived from ear elastic cartilage[J]. Stem Cells, 2014, 32(3):816-821.
- [13] Hoenig E, Leicht U, Winkler T, et al. Mechanical properties of native and tissue-engineered cartilage depend on carrier permeability: a bioreactor study[J]. Tissue Engineering Part A, 2013, 19(13-14):1534-1542.
- [14] Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, et al. Release of growth factors and the effect of age, sex, and severity of injury after long bone fracture: A preliminary report[J]. Acta orthopaedica, 2013, 84(1):65-70.
- [15] 程婉, 许兵, 应航, 等. 抗骨质疏松中药对成骨细胞作用的研究进展[J]. 中医正骨, 2012, 24(2):65-68.
- [16] 吕玉明, 程立明, 裴国献, 等. 骨髓间充质干细胞向成骨细胞诱导分化的实验研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(9):1401-1404.
- [17] 王昌, 汤旭磊, 陈克明, 等. 葛根素在体外对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(33):6102-6106.
- [18] 马小妮, 葛宝丰, 陈克明, 等. 淫羊藿苷调节成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收的机制[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(4):432-438.
- [19] 曾展鹏, 王海彬, 黄枫, 等. 桃红四物汤对骨痂“成骨-破骨细胞共育系”中蛋白的影响[J]. 中药材, 2012, 35(3):456-461.
- [20] 陈熙, 吴伟, 孙忠广, 等. 应力调节经典 Wnt 信号通路影响成骨分化研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(6):616-622.
- [21] 严启新, 赵文娟, 殷明, 等. 骨新康对大鼠成骨细胞及破骨细胞活性的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(10):772-775.
- (2015-03-11 收稿 责任编辑: 张文婷)
- (上接第 670 页)
- [10] 叶新源. 心元胶囊联合辛伐他汀对冠心病二级预防临床研究[J]. 中国当代医药, 2009, 16(24):40-41.
- [11] 王传锋, 贾明兰. 他汀类药物防治动脉粥样硬化的应用[J]. 中国现代医生, 2008, 46(10):29-31.
- [12] 明阳, 李红心, 丰世慧. 心元胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 15(1):16-17.
- (2015-11-05 收稿 责任编辑: 张文婷)