

· 基础研究 ·

四妙勇安汤对 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠
IL-6 和 MCP-1 的影响[△]宋珂¹, 侯彦宏², 苏都娜³, 杨会⁴, 白云绮¹, 李慧⁴, 姜利霞¹, 赵一舟¹, 吴爱明¹, 图雅², 聂波^{1*}

1. 北京中医药大学 东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中医药发展研究中心, 北京 100700;

3. 内蒙古赤峰市安定医院, 内蒙古 赤峰 024000; 4. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100029

[摘要] 目的: 研究四妙勇安汤对高脂饲料喂养的 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的干预作用。方法: 采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠 14 周制备动脉粥样硬化模型, 成模后随机分为 5 组: 模型组, 阳性药组(阿托伐他汀, 2.57 mg·kg⁻¹), 四妙勇安汤高剂量组(34.9 g·kg⁻¹)、四妙勇安汤中剂量组(23.14 g·kg⁻¹)和四妙勇安汤低剂量组(11.61 g·kg⁻¹), 分别灌胃给药 12 周, 同时以 C57BL/6 小鼠为正常对照组, 给予去离子水灌胃 12 周。采用生化仪检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量; HE 染色观察主动脉血管形态, 并测量主动脉内膜厚度(IT)、中膜厚度(MT)、血管管腔面积(LA)、粥样斑块面积(PA)、内中膜厚度比(IT/MT)、管腔狭窄率(PA/LA); 采用流式高通量多因子检测技术检测血清中白介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)炎症细胞因子表达。结果: 与对照组相比, 模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 明显提高, HDL-C 明显降低, PA、IT 及 IT/MT 明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 四妙勇安汤能够明显降低 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 PA、IT 及 IT/MT($P < 0.01$), 并明显降低 IL-6 及 MCP-1 表达($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$), 但对血脂水平无明显的影响。结论: 四妙勇安汤可以通过抑制炎症反应防治动脉粥样硬化, 而不依赖血脂水平的变化。

[关键词] 四妙勇安汤; 动脉粥样硬化; ApoE^{-/-}小鼠; 病理; 白介素-6; 单核细胞趋化蛋白-1**[中图分类号]** R289; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)04-0441-07**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20181221001Effect of Simiao Yongan Decoction on IL-6 and MCP-1 in ApoE^{-/-} Atherosclerotic MiceSONG Ke¹, HOU Yan-hong², SU Du-na³, YANG Hui⁴, BAI Yun-qi¹, LI Hui⁴, LOU Li-xia¹,
ZHAO Yi-zhou¹, WU Ai-ming¹, TU Ya², NIE Bo^{1*}1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital,
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Research Center for Chinese Medicine Development, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. China Anding Hospital, Chifeng City, Inner Mongolia, Chifeng 024000, China;

4. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

[Abstract] **Objective:** To study the intervention effect of Simiao Yongan decoction on atherosclerotic inflammatory response in ApoE knockout mice fed with high fat diet. **Methods:** ApoE^{-/-} mice were fed with high-fat diet for 14 weeks to prepare atherosclerosis model. After modeling, they were randomly divided into 5 groups: model group, positive drug group (atorvastatin, 2.57 mg·kg⁻¹), Simiao Yongan decoction high dose group(34.9 g·kg⁻¹), Simiao Yongan decoction medium dose group(23.14 g·kg⁻¹) and Simiao Yongan low dose group(11.61 g·kg⁻¹), respectively, administered by stomach 12 weeks. At the same time, C57BL/6 mice were used as the normal control group, and deionized water was administered for 12 weeks. Using biochemical analyzer to detect triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) content; HE staining to observe aortic vascular morphology, and measurement of aortic intima thickness(IT), medial thickness(MT), vascular lumen area

[△] [基金项目] 国家自然科学基金青年基金课题(81403365); 国家自然科学基金面上项目(81874446)

* [通信作者] 聂波, 研究员, 研究方向: 中医药防治动脉粥样硬化及其作用机制, 中药药效物质质量标准及药物代谢; Tel: (010)84013190, E-mail: nieboww_1977@163.com

(LA), atheroma area (PA) intima-media thickness ratio (IT/MT), lumen stenosis rate (PA/LA); interleukin-6 (IL-6) and mononuclear serum, and expression of inflammatory cytokines by monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured by flow-through high-throughput multifactor detection. **Results:** Compared with the control group, serum TC, TG and LDL-C in the model group were significantly increased, HDL-C was significantly decreased, and PA, IT and IT/MT were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, Simiao Yongan decoction significantly reduced PA, IT and IT/MT ($P < 0.01$) in ApoE^{-/-} mice, and significantly decreased IL-6 and MCP-1 expression ($P < 0.01$, $P < 0.05$), but had no significant effect on blood lipid levels. **Conclusion:** Simiao Yongan decoction can prevent atherosclerosis by inhibiting inflammatory response, independent of changes in blood lipid levels.

[**Keywords**] Simiao Yongan decoction; atherosclerosis; ApoE^{-/-} mice; pathology; IL-6; MCP-1

《中国心血管病报告 2017》发布心脑血管疾病目前仍然是人类死亡的首要原因,而动脉粥样硬化(arterosclerosis, AS)是作为其发生发展的最重要的病理基础。AS被认为是一种慢性炎症性的脂类在血管内皮下沉积的代谢疾病^[1],病因病机尚未完全明确,而炎症反应贯穿于AS起始、进展及斑块破裂血栓形成的全过程,是斑块不稳定发生破裂的中心环节^[2]。其中炎性细胞因子在AS的发生发展中的相互作用也成为AS研究中的一个新领域。

鉴于AS炎症反应与中医毒邪致病特点的相似之处,本课题在既往的中医痰瘀病机基础上,提出从毒论治理念,采用具有解毒活血作用的四妙勇安汤干预AS病变。目前,四妙勇安汤在AS相关疾病的临床应用日益广泛。王立茹^[3]认为在明确有颈动脉粥样硬化的患者长期加服适量加味四妙勇安汤可能有助于减轻颈动脉粥样硬化的进展,稳定斑块从而减轻脑梗死的发病率。还有以四妙勇安汤为主方加减,治疗血栓闭塞性脉管炎、动脉硬化性闭塞症、下肢深静脉血栓、雷诺氏病、糖尿病周围血管神经病变等周围血管性疾病均能取得满意的疗效^[4-5]。

既往研究工作从动物及细胞水平均证实四妙勇安汤干预AS有效,对相关炎性因子具有调节作用^[6-7]。本研究采用经典的“西方膳食”^[8]诱导ApoE^{-/-}小鼠构建动脉粥样硬化疾病模型,观察四妙勇安汤对小鼠主动脉的病理改变,以及白介素-6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)炎症因子的影响,进一步研究四妙勇安汤防治AS斑块疗效及可能的抗炎作用机制,为临床中对AS疾病的中医治疗开拓多途径、多靶点的用药思路。

1 材料

1.1 动物和饲料

C57BL/6小鼠,雄性,7周龄,体质量18~20 g, SPF级; ApoE^{-/-}小鼠,雄性,7周龄,体质量

18~20 g, SPF级;小鼠均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2012-0001。室温保持22~24℃,相对湿度50%,12 h交替照明,饮水不限,自由摄食。本研究获得北京中医药大学东直门医院动物伦理委员会的批准下进行[编号:京中内(2016)06号]。高脂饲料配方为21%脂肪+0.15%胆固醇+78.85%基础饲料,均购自北京科澳协力饲料有限公司,许可证号为:SCXK(京)2014-0010,饲料均经⁶⁰Co γ照射灭菌处理。

1.2 药物及试剂

阿托伐他汀钙片(立普妥,辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051408,产品批号:N37492);四妙勇安组方:金银花(批号:15051904)90 g、当归(批号:150313061)60 g、玄参(批号:150181431)90 g、甘草(批号:150280731)30 g,购于北京中医药大学东直门医院药房,由本实验室水煎浓缩制备,分装4℃保存;RnD多因子检测试剂盒,货号:LXSAMSM-09,批号:L122950。

1.3 仪器

OLYMPUS BX60 光学显微镜(日本 Olympus 公司), HANGPING JA 1003N 精准天平(上海仪器仪表厂), XTT 型 000037 体视镜(上海勤奋仪器厂), AU5800 全自动生化测定仪(美国 BECKMAN COULTER 公司), Centrifuge 5424R 低温多用途离心机(德国 eppendorf 公司), X-200Luminex 液芯芯片(澳大利亚 Luminex)。

2 方法

2.1 动物模型建立、分组与给药

所有动物适应性喂养1周后, C57BL/6J 为正常对照组, 给予基础饲料, Apo E^{-/-}小鼠给予高脂饲料喂饲14周后, 随机抽取10只, 检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)

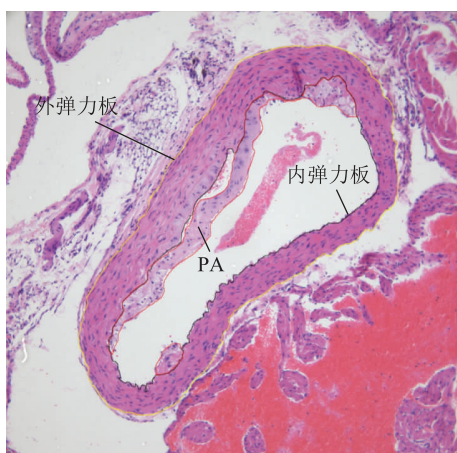
和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),取主动脉行HE染色,观察AS模型形成情况。确定成模后将剩余ApoE^{-/-}小鼠随机分为5组,分别为模型组,阳性药阿托伐他汀组,四妙勇安汤高、中、低剂量组,每组10只。四妙勇安汤高、中、低剂量组及阳性药组均依照“人和动物间接体表面积折算的等效剂量比值”计算各组临床等效剂量换算,分别按照34.9、23.14、11.68、2.57 g·kg⁻¹灌胃给药。除对照组之外,其余各组均继续高脂喂养,对照组和模型组给予等剂量的去离子水,每日1次,连续给药12周。

2.2 血清学指标

给药12周后进行取材,取材前夜禁食不禁水,摘除眼球取血,将其麻醉过量致死,2500 r·min⁻¹,4℃离心20 min,分离血清,应用全自动生化分析仪检测TG、TC、HDL-C和LDL-C含量。

2.3 病理组织学分析

取血后,取其小鼠主动脉根部,置于4%多聚甲醛中固定,手动轮转式切片连续切片,厚度3 μm,进行HE染色。在100倍光镜下对组织切片随机选择3个视野进行观察并采集图像,用Image-Pro Plus 6.0专业图像分析软件进行图像分析。测量指标为内膜厚度(IT)、中膜厚度(MT)、血管管腔面积(LA)、斑块面积(PA),其中IT、PA、IT/MT及PA/LA取其均值入统计学分析。见图1。



注:IT=[(内弹力板周长/π-腔腔周长/π)/2];MT=[(外弹力板周长/π-内弹力板周长/π)/2];LA=内弹力板围绕面积;PA=内弹力板围绕面积-腔腔面积;内中膜比值=IT/MT;主动脉狭窄率=PA/LA×100%。

图1 主动脉PA、IT、PA/LA、IT/MT具体测量方法

2.4 血清细胞因子检测

取血后,4℃离心,分离血清后,采用Luminex

液态芯片检测技术,严格按照X-200Luminex操作方法操作,检测血清中IL-6和MCP-1炎症细胞因子的表达情况。

2.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料进行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间计量资料均数的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法。非正态分布的计量资料采用非参检验, $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠对血脂的影响

高脂喂养14周后,经血脂检测及HE染色后确定模型建立,继续给药12周后,进行血脂检测,结果显示,与正常对照组比较,模型组小鼠血清TC、TG、LDL-C明显提高($P < 0.01$),HDL-C明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组及四妙勇安汤高、中、低剂量组TC、TG、LDL-C及HDL-C无明显的变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图2)。

3.2 各组小鼠对主动脉根部病理形态的影响

HE染色显示:对照组小鼠主动脉内膜完整,内皮细胞及平滑肌细胞排列整齐规则,无AS斑块形成。与正常对照组比较,模型组小鼠主动脉根部内膜明显增厚($P < 0.01$),中膜平滑肌排列紊乱且萎缩变薄,内中膜厚度比值明显增大($P < 0.01$);主动脉斑块内可见大量泡沫细胞和胆固醇结晶沉积,斑块面积明显增大($P < 0.01$),斑块与管腔面积比明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组主动脉根部内膜比较完整,厚度较模型组明显减少($P < 0.01$),中膜平滑肌排列规则,内中膜厚度比值明显减小($P < 0.01$);主动脉内膜局部仅有少量泡沫细胞的形成,斑块面积明显减小($P < 0.01$),仅四妙勇安汤高剂量组的斑块与管腔面积比明显降低($P < 0.01$),其余各给药组差异无统计学意义($P > 0.05$),各给药组的病变程度明显轻于模型组,但四妙勇安汤高、中、低各组与阳性药组的差异无统计学意义。见图3、4。

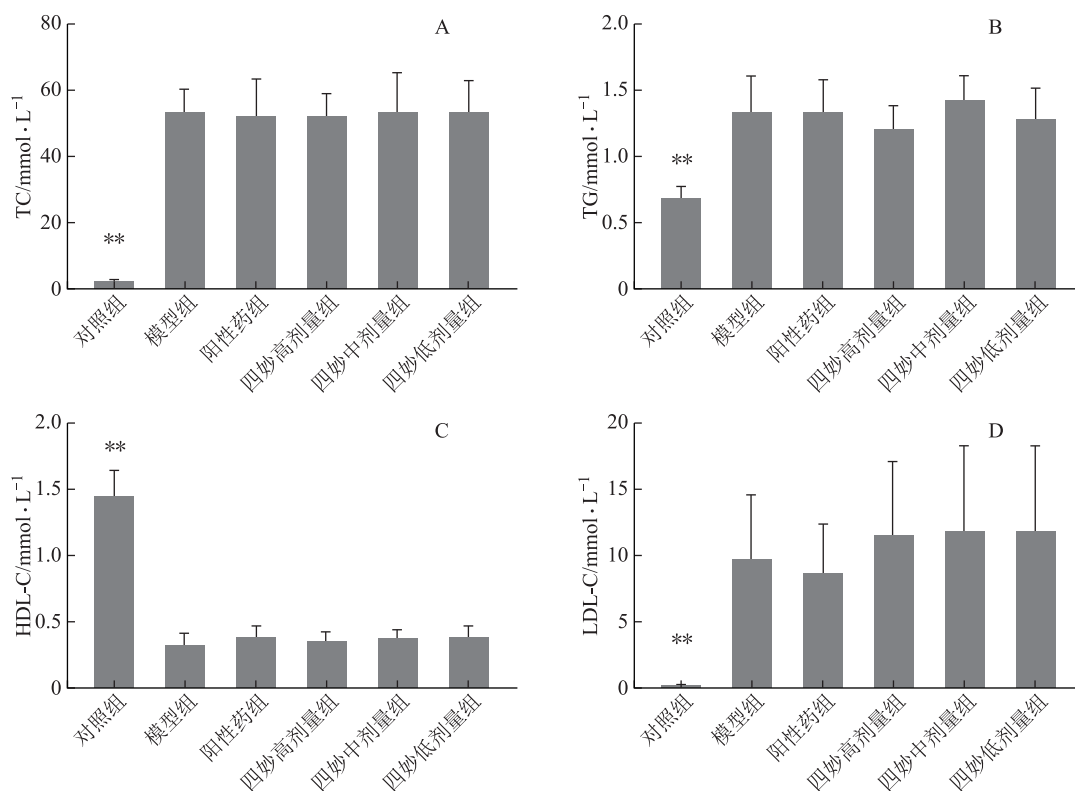
3.3 各组小鼠对MCP-1及IL-6的影响

与对照组比较,模型组IL-6明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性药组明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$),同时四妙勇安汤各剂量组IL-6的表达均明显下降($P < 0.01$),尤以四妙勇

安汤中剂量组更为明显(见图5)。

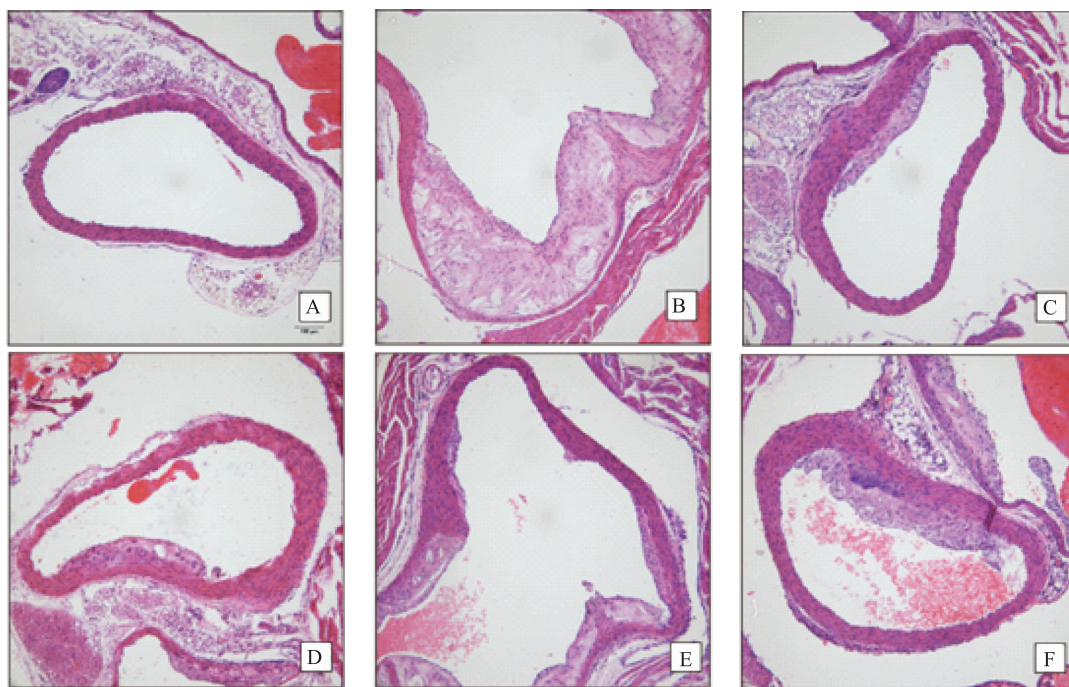
与对照组比较,模型组 MCP-1 明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阳性药组 MCP-1 明显下降,差

异具有统计学意义($P < 0.05$),同时四妙勇安汤高剂量组及低剂量组明显下降($P < 0.01$),四妙勇安汤中剂量组明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见图5)。



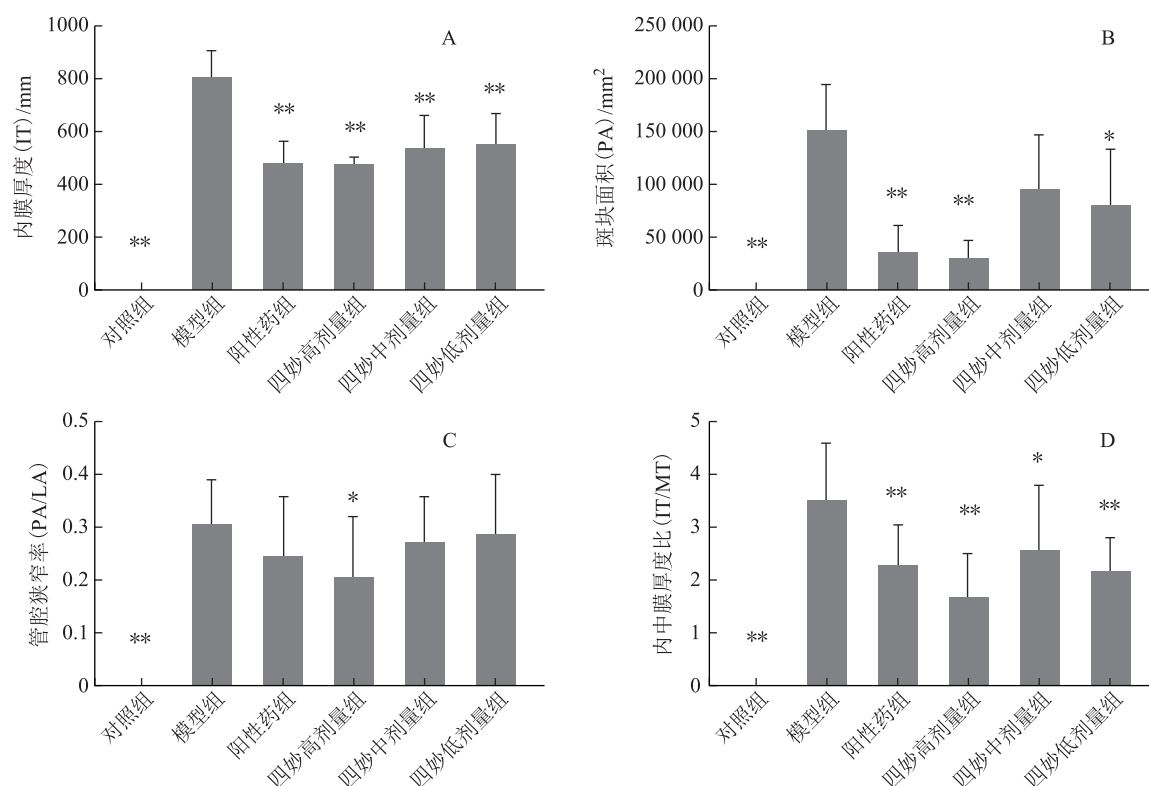
注: A. TC; B. TG; C. HDL-C; D. LDL-C; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 下同。

图2 各组 ApoE^{-/-}小鼠对血脂的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



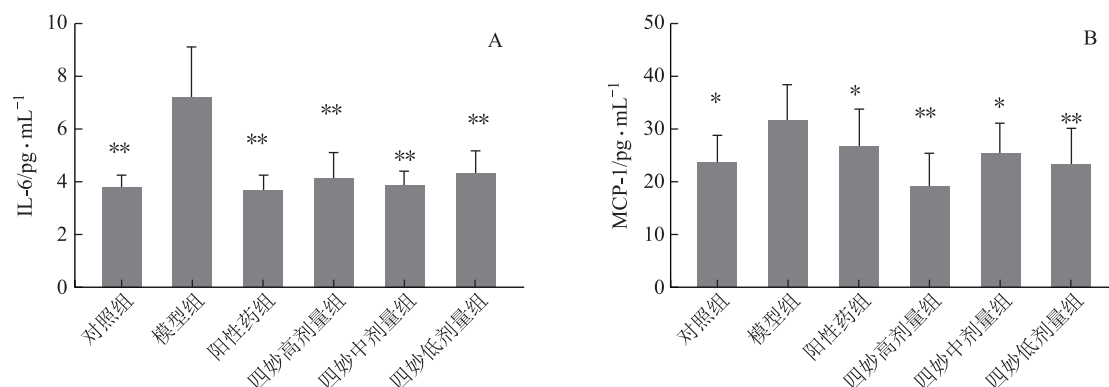
注: A. 对照组; B. 模型组; C. 阳性药组; D. 四妙高剂量组; E. 四妙中剂量组; F. 四妙低剂量组。

图3 各组小鼠主动脉的病理形态影响(苏木素伊红染色, 100×)



注: A. 内膜厚度; B. 斑块面积; C. 管腔狭窄率; D. 内中膜厚度比。

图4 各组小鼠对主动脉 PA、IT、PA/LA、IT/MT 比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



注: A. IL-6; B. MCP-1。

图5 各组小鼠血清 IL-6 和 MCP-1 的比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4 讨论

本研究采用西方饮食高脂饲料配方饲养 ApoE^{-/-}小鼠, 因未予外界物理损伤干预, 充分模拟了正常人的 AS 过程, 是评价 AS 的经典的造模方法, 而且这种高脂血症小鼠的脂纹病变及广泛的纤维斑块损伤, 与人类 AS 病变的发生、发展过程及病变部位均十分相似, 目前已成为探讨高血脂症及其所致 AS 发生、发展机制及研究干预手段的极佳动物模型。越来越多的研究表明, 他汀类药物通过它们的多效性,

如通过改善内皮功能障碍、稳定斑块、抗炎作用等发挥抑制 AS 作用^[9-10], 但有研究报道显示他汀类药物不具有降低 ApoE^{-/-}小鼠的胆固醇作用, 与其缺乏合成胆固醇的 LDLr 和 LDLr 相关蛋白的临界配体 (ApoE) 有关^[11]。在类似的实验条件下, Sparrow 等均证实以上观点^[12-13]。本研究结果与其一致, 他汀类药物不具有降低 ApoE^{-/-}小鼠血脂作用。

在 AS 发生和发展过程中, 动脉内膜是炎症反应最早累及的部位, 尤其是大中型动脉内膜。内膜增厚是 AS 的早期征象, 反映动脉血管对脂质浸润和炎

症的反应。主动脉是AS最常见、最易累及的大血管之一,PA、IT、PA/LA、IT/MT是诊断AS的早期指征,是心脑血管疾病重要的危险因素与预测因子。本研究中主动脉HE染色观察到模型组有典型粥样斑块形成、内膜明显增厚、斑块内大量脂质沉积及炎性细胞浸润,而四妙勇安汤干预后很好地改善这一现象,局部仅有少量泡沫细胞的形成,AS斑块面积明显减小,病变程度明显轻于模型组。与模型组比较,四妙勇安汤高中低剂量组的PA、IT及IT/MT明显降低,具有统计学差异,进一步研究明确四妙勇安汤能够降低斑块面积、减少内膜厚度、有效减轻AS的病变程度。

Tzoulaki等^[14]报道,IL-6是AS进程中的炎症标志物,同时也是心血管疾病的独立危险因素。IL-6能够将急性炎症反应放大,促进慢性炎症反应的产生,是炎症反应的一个中枢性调节因子^[15]。MCP-1是被确认的具有趋化及活化单核/巨噬细胞的重要趋化细胞因子之一^[16]。在AS病变后期,MCP-1能够使斑块趋向不稳定,导致斑块破裂^[17]。最新的研究报道显示,AS斑块中MCP-1的丰度可能表明它在AS的起始、形成和发展中起着至关重要的作用^[18],是加速AS形成的独立危险因素之一^[19]。相关研究表明,IL-6可以使巨噬细胞分泌MCP-1,使单核细胞聚集进入血管内皮下,参与形成粥样硬化斑块^[20];MCP-1能活化白细胞并介导其产生炎症介质,如IL-6等,持续过度的IL-6产生破坏细胞因子网络,促进血管内皮细胞表达ICAM1和VCAM1,并促进内皮细胞分泌趋化因子如MCP-1,进而趋化IL-6本身^[21],使得心血管疾病发生率更进一步提高。

本研究结果显示,与模型组相比,四妙勇安汤高、中、低剂量组血清中IL-6和MCP-1水平明显低于模型组,具有统计学差异($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),说明四妙勇安汤能够有效降低ApoE^{-/-}小鼠AS模型的IL-6和MCP-1的表达,从而抑制炎症稳定AS斑块的作用。

本方以玄参、金银花滋阴清热解毒为君,当归养血活血、化瘀散结为佐,甘草调和诸药为使,系清养结合、瘀毒并驱、标本兼治、共助滋阴解毒活血之法,是解毒活血的代表方。现代药理学研究显示,四妙勇安汤中含有绿原酸、甘草苷、木犀草素等化学成分,具有显著的抗菌消炎、抗氧化、清除自由基、降脂、免疫调节等作用^[22-23],这些药物成分是四妙勇安汤发挥抑制炎症、稳定斑块的主要物

质基础。因此,四妙勇安汤发挥抗AS作用与炎症机制关系密切。

本实验研究以ApoE^{-/-}小鼠为研究对象,采用经典西方膳食构建AS模型,并使用解毒活血法的代表方四妙勇安汤进行早期干预,结果表明,四妙勇安汤可以通过抑制炎症因子IL-6和MCP-1表达,进而抑制AS的炎症反应、降低内膜厚度、减少斑块面积等,从而发挥抑制炎症反应、稳定斑块的药理作用,然而其具体的抗炎分子机制有待于更深层次的研究。

参考文献

- [1] ROSS R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease-NEJM[J]. New J Med,1999,340(2):115.
- [2] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation,2002,105(9):1135-1143.
- [3] 王立茹. 四妙勇安汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病60例[J]. 陕西中医,2010,31(2):131-132.
- [4] 吕贵德. 马同长主任医师治疗血栓闭塞性脉管炎经验介绍[J]. 新中医,2005,37(9):10-11.
- [5] 陈辉. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓形成30例[J]. 中国中医急症,2006,15(1):7.
- [6] 吴圣贤, 聂波, 潘美香, 等. 解毒活血法对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块PPAR- γ 和炎症因子的影响[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(5):1046-1048.
- [7] 徐冰, 聂波, 徐颖, 等. 基于ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型的四妙勇安汤活性部位配伍规律研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(6):1250-1252.
- [8] PLUMP A S, SMITH J D, HAYEK T, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells[J]. Cell,1992,71(2):343-353.
- [9] SORRENTINO S, LANDEMESSER U. Nonlipid-lowering effects of statins[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2005,7(6):459-466.
- [10] ZHOU Q, LIAO J K. Pleiotropic Effects of Statins: Basic Research and Clinical Perspectives[J]. Circ J, 2010, 74(5):818-826.
- [11] ZADELAAR S, KLEEM ANNI R, VERSCHUREN L, et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers[J]. Arterioscl Throm Vas,2007,27(8):1706-1721.
- [12] SPARROW C P, BURTON C A, HEMANDEZ M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol-lowering[J]. Atherosclerosis,2001,151(1):188.
- [13] YANG L, HENG X, GUO R, et al. Atorvastatin Inhibits the

- 5-Lipoxygenase Pathway and Expression of CCL3 to Alleviate Atherosclerotic Lesions in Atherosclerotic ApoE Knock-out Mice[J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2013, 62(2):205-211.
- [14] TZOULAKI I, MURRAY M G D, LEE P A J, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study[J]. *Acc Curr J Rev*, 2005, 14(12):16.
- [15] 杨月仙, 刘波, 张茂林. 单核细胞趋化蛋白-1与动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2011, 14(3):462-465.
- [16] KIZILAY M, MANCINI Ö, LORA M, SHUM-TIM D, et al. A Proinflammatory Secretome Mediates the Impaired Immunopotency of Human Mesenchymal Stromal Cells in Elderly Patients With Atherosclerosis[J]. *Stem Cell Transl Med*, 2017, 6(4):1132-1140.
- [17] HAMLATKHENNAF N, NEGGAZI S, AYARI H, et al. Inflammation in the perivascular adipose tissue and atherosclerosis. [J]. *C R Biol*, 2017, 340(3):156-163.
- [18] BIANCONI V, SAHEBKAR A, ATKIN S L, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Cerr Opin Hematol*, 2018, 14(4):44-51.
- [19] CASTIÑEIRAS LANDEIR MI, RODIÑO JANEIRO BK, PARADELADOBARRO B, et al. Change of concept about the regulation of angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in human endothelial cells[J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 80:20-34.
- [20] ADAR S D, D'SOUZA J, MENDELSON VICTOR K, et al. Markers of inflammation and coagulation after long-term exposure to coarse particulate matter: a cross-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Environ Health Persp*, 2015, 123(6):541-548.
- [21] CLAHSSEN T, SCHAPER F. Interleukin-6 acts in the fashion of a classical chemokine on monocytic cells by inducing integrin activation, cell adhesion, actin polymerization, chemotaxis, and transmigration [J]. *J Leukocyte Biol*, 2008, 84(6):1521-1529.
- [22] 刘征辉, 徐石勇, 赵琳琳, 等. 金银花中抗炎活性成分獐牙菜苦苷和獐牙菜苦苷定量方法的研究[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(3):321-325.
- [23] SOTILLO D V R D, HADLEY M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(12):717-726.

(收稿日期: 2018-12-21 编辑: 王丽英)