

基于 CSE/H₂S 通路探讨葱白提取物干预大鼠动脉粥样硬化的作用及机制

雷 杰 段刚峰 董 莹 陈忠辉 夏 雯

摘要 **目的** 观察葱白提取物(fistular onion bulb, FOB)对动脉粥样硬化大鼠主动脉基质金属蛋白酶(MMP7、MMP9)、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)、胱硫醚 γ 裂解酶(cystathionine γ lyase, CSE)表达的影响,并基于 CSE/H₂S 通路探讨葱白提取物抗动脉粥样硬化的机制。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、葱白提取物组、辛伐他汀组,每组 10 只。高脂饮食加肌内注射维生素 D₃ 建立 SD 大鼠动脉粥样硬化模型,给予葱白提取物、辛伐他汀分别进行干预。通过主动脉 Masson 染色观察病变血管病理形态变化;全自动生化分析仪检测血脂水平;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 ApoB 水平;RT-PCR 检测大鼠主动脉 ICAM-1、VCAM-1、CSE 及心肌 CSE mRNA 表达水平;Western blot 法检测主动脉 MMP7、MMP9、ICAM-1、VCAM-1、CSE 表达水平。**结果** 与模型组比较,葱白提取物、辛伐他汀处理后能抑制血管内膜增生,调节血脂,降低主动脉 MMP7、MMP9 水平,抑制主动脉 ICAM-1、VCAM-1 表达,上调主动脉及心肌 CSE 表达,且两者效果相当。**结论** 葱白提取物能通过调节血脂、抑制 ICAM-1、VCAM-1、MMP7、MMP9 表达而发挥抗动脉粥样硬化作用,其机制可能与促进 CSE 表达、调节 CSE/H₂S 通路相关。

关键词 动脉粥样硬化 葱白提取物 黏附分子 基质金属蛋白酶 胱硫醚 γ 裂解酶

中图分类号 R54 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.013

Effect and Mechanism of Fistular Onion Bulb on Atherosclerosis in Rats Based on CSE/H₂S Pathway. LEI Jie, DUAN Gangfeng, DONG Ying, et al. Department of Cardiovascular Medicine, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei 430022, China

Abstract Objective To observe the effect of fistular onion bulb (FOB) on the expression of MMP7, MMP9, ICAM-1, VCAM-1 and CSE in the aorta of atherosclerotic rats, and explore the anti-atherosclerosis mechanism of FOB based on CSE/H₂S pathway. **Methods** Forty SD Rats were randomly divided into normal group, model group, FOB group and simvastatin group, with 10 rats in each group. The rat model of atherosclerosis was cultured by feeding a high-fat diet and injecting vitamin D₃ intramuscularly. Then, the pathologic change of aorta was observed by Masson staining. The level of blood lipid was detected by an automatic biochemical analyzer. The level of apoB was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of ICAM-1, VCAM-1, CSE mRNA expression were detected by real-time PCR. And MMP7, MMP9, ICAM-1, VCAM-1 and CSE expression in aorta were detected by Western blot. **Results** Compared with model group, FOB and simvastatin actually could inhibit intima hyperplasia, regulate blood lipid, decrease the levels of MMP7 and MMP9, inhibit the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in the aorta, and up-regulate the expression of CSE in the aorta and myocardium. **Conclusion** FOB can regulate blood lipids, inhibit the expression of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) and matrix metalloproteinases (MMP7, MMP9). The mechanism may be related to promoting CSE expression and regulating CSE/H₂S pathway.

Key words Atherosclerosis;Fistular onion bulb(FOB);Adhesion molecule;Matrix metalloproteinases;Cystathionine γ lyase(CSE)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性血管疾病,病变涉及大、中动脉,其特征就在于血管脂质积累、炎症及免疫系统活化、氧化应激、内皮细

胞活化、动脉平滑肌细胞增殖、巨噬细胞活化和泡沫细胞形成等导致内皮功能障碍^[1,2]。动脉粥样硬化相关炎症是由促炎性细胞因子、炎性信号通路和黏附分子介导^[3,4]。目前,胱硫醚 γ 裂解酶(cystathionine γ lyase, CSE)被证实可通过内源性合成硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)来减少血管内膜炎症和抑制黏附分子表达以发挥保护血管的作用,故 CSE/H₂S 途径是预防动脉粥样硬化的重要治疗靶标^[5]。

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2017CFB739)

作者单位:430022 武汉市中西医结合医院心血管内科(雷杰、段刚峰、董莹、夏雯);833400 博乐市中西医结合医院中西医结合科(陈忠辉)

通信作者:夏雯,电子信箱:52944981@qq.com

葱白提取物是从双子叶百合科植物分葱 (*Allium fistulosum* L var. *eaesptosum* Makino) 的近根部的鳞茎中提取的活性成分。前期实验发现,葱白提取物能调节大鼠血脂水平、抑制血管内膜脂质沉着、调节免疫、抑制炎症细胞因子分泌,发挥抗 AS 的作用^[6-8]。但葱白提取物抗 AS 的具体机制目前尚未完全清楚。为此,本实验建立大鼠动脉粥样硬化模型,用葱白提取物进行干预,观察、比较血脂、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)、基质金属蛋白酶(MMP7、MMP9)、CSE 的水平,探讨葱白提取物抗 AS 的作用机制。

材料与方 法

1. 实验动物:健康纯种 SD 大鼠 40 只,3~4 月龄,体质量为 200 ± 20 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,动物合格证编号:HNASLKJ20100330。

2. 实验药品:葱白提取物由双子叶百合科植物分葱的新鲜鳞茎经冷冻干燥和超临界 CO_2 萃取得到,干燥葱白超临界萃取的总得率在 1.85% 左右,相当于每 54g 干燥葱白粉可萃取得到 1g 葱白提取物,主要含有含硫化合物、甾体、皂苷、不饱和脂肪酸等化合物,浓度为 25%^[9,10]。辛伐他汀(舒降之)片由杭州默沙东制药有限公司提供。

3. 实验试剂:血脂检测试剂盒均购自长春汇力生物技术有限公司;ELISA Kit 购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;Trizol 购自美国 Ambion 公司(货号:15596-026);RNase H、5 × HiScript Buffer 购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司(货号:R101-01/02);dNTP、Taq Plus DNA Polymerase、DL2000 DNA marker 购自北京天根生化科技有限公司(货号分别为 CD117、ET105-01、MD114-02);Random Primer (N6) 购自日本 TaKaRa 公司(货号:3801);内参对照(GAPDH)购自杭州贤至生物有限公司(货号:AB-P-R001);一抗:基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase 7, MMP7) 购自武汉三鹰生物技术有限公司(货号:10374-2-AP);基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion, VCAM-1) 购自美国 Affinity 公司(货号分别为 AF0220、DF6082);细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion, ICAM-1) 购自英国 Abcam 公司(货号:Ab179707);CSE 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司(货号:A11727);HRP 标记羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司(货号:BA1054)。

4. 实验仪器:JT-12J 电脑生物组织脱水机购自

武汉俊杰电子有限公司;RM 2016 轮转式切片机购自德国 Leica 公司;BX53 型生物显微镜购自日本奥林巴斯公司;JK-6 生物组织摊烤片机购自武汉俊杰电子有限公司;全自动生化分析仪购自美国 Rayto 公司;离心机购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;电热恒温培养箱购自日本 ASONE 公司;FlexStation 3 多功能酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司;实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司;电转仪购自北京六一仪器厂。

5. 动物分组、造模及给药:将实验动物编号,随机分为正常组、模型组、葱白提取物组、辛伐他汀组,每组 10 只。参照郭延松等^[11]的方法制备动脉粥样硬化模型,第 5 周开始,按照《人和动物及各类动物间药物剂量的换算方法》,以成人每日服用剂量换算为大鼠用药量,葱白提取物组大鼠给予葱白提取物 600mg/kg 灌胃,给药体积 10ml/kg,辛伐他汀组给予辛伐他汀混悬液 600mg/kg 灌胃,给药体积 10ml/kg^[12]。正常组、模型组均给予等容积 0.9% 氯化钠溶液 10ml/kg 灌胃,连续 8 周。

6. 标本采集:第 12 周,各组大鼠禁食过夜,从腹腔注射戊巴比妥麻醉后,腹主动脉取血,继之插管入升主动脉。先用 0.9% 氯化钠溶液冲洗,解剖后取下整段主动脉,部分灌注含 1% 多聚甲醛及 1.25% 戊二醛的 0.1mol/L 磷酸缓冲液备用,部分主动脉置于 -80°C 冰箱备用。

7. 主动脉病理学观察:取大鼠主动脉制备病理切片,进行 Masson 染色。

8. 检测血脂水平:全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平;ELISA 法检测血清载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)水平。

9. RT-PCR 检测大鼠主动脉 ICAM-1、VCAM-1、CSE 及心肌 CSE mRNA 表达水平:Trizol 法提取大鼠主动脉组织 RNA。再依次加入 Oligo(dT) 18 ($10\mu\text{mol/L}$) $2\mu\text{g}$ 、dNTP (2.5mmol/L) $4\mu\text{g}$ 、5 × Hiscript Buffer $4\mu\text{g}$ 、Hiscript Reverse Transcriptase $1\mu\text{g}$ 、Ribonuclease Inhibitor $0.5\mu\text{g}$ 、RNA $4\mu\text{l}$,最后用 ddH_2O 滴定至 $20\mu\text{l}$,分别于 25°C 孵育 5min, 50°C 孵育 15min, 85°C 孵育 5min, 4°C 孵育 10min。实时荧光定量 PCR 检测,将 cDNA 稀释 8 倍,以 Rat GAPDH 为内参,经过 95°C 预变性 10min,再循环重复 95°C 变性

15s、60℃退火延伸 60s 共 40 次,最后 60℃ 60s、95℃ 15s 溶解曲线采集。用 QPCR 算法(相对定量, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)进行相对表达量计算。所用引物序列详见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列表

引物名称	引物序列(5'→3')
β -actin	
上游引物	CACGATGGAGGGCCGGACTCATC
下游引物	TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT
ICAM-1	
上游引物	GAGACGCAGAGGACCTTAACAGT
下游引物	GACGCCGCTCAGAAGAACCA
VCAM-1	
上游引物	TGGCTCCAGACATTTACCCAGTTT
下游引物	GTTCTTTGACAGTCTCCCTTTCTTT
CSE	
上游引物	CCCAGGGATGGTCAGTTTCT
下游引物	TCTAGGCCACAGAAAGTGC

10. Western blot 法检测主动脉 MMP7、MMP9、ICAM-1、VCAM-1、CSE 表达水平:制备蛋白样品,测定蛋白浓度,计算蛋白上样量,5×蛋白上样缓冲液加热使蛋白变性,制备电泳胶进行电泳分离,根据 marker 切下目的条带进行电转移(转膜条件:MMP7:200mA 70min, MMP9、ICAM-1、VCAM-1:200mA 120min 后 300mA 15min, CSE、GAPDH:200mA 90min),用含 5% 脱脂奶粉的 TBST(封闭液)封闭 2h,用封闭液稀释一抗(稀释比例详见表 2),4℃ 孵育过夜,洗去多余一抗,再加入稀释的 HRP 标记羊抗兔二抗(1:50000),室温摇床孵育 2h,洗去多余二抗,显色曝光,晒干胶片,用 BandScan 分析胶片灰度值,以兔多抗 GAPDH 作为内参。

11. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 葱白提取物对各组大鼠血脂水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoB ($\mu\text{g/ml}$)
正常组	2.24 ± 0.12	1.62 ± 0.08	2.06 ± 0.05	1.67 ± 0.03	22.80 ± 3.28
模型组	3.71 ± 0.41*	2.82 ± 0.31*	3.82 ± 0.32*	0.75 ± 0.03*	68.02 ± 5.32*
葱白提取物组	2.02 ± 0.10 [#]	1.39 ± 0.03 [#]	2.35 ± 0.05 [#]	1.42 ± 0.05 [#]	48.14 ± 4.18 [#]
辛伐他汀组	1.93 ± 0.08 [#]	1.46 ± 0.05 [#]	2.21 ± 0.03 [#]	1.56 ± 0.05 [#]	36.85 ± 6.11 [#]

与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

3. 大鼠主动脉 ICAM-1、VCAM-1、CSE 及心肌 CSE 基因 mRNA 表达水平:与正常组比较,模型组大

表 2 Western blot 法检测一抗稀释比例

一抗名称	稀释比例
兔多抗 GAPDH	1:1000
兔多抗 MMP7	1:500
兔多抗 MMP9	1:1000
兔单抗 ICAM-1	1:1000
兔多抗 VCAM-1	1:1000
兔多抗 CSE	1:500

结 果

1. 主动脉 Masson 染色:正常组主动脉管壁厚度均匀,内膜光滑,胶原纤维和平滑肌细胞排列整齐。模型组管壁厚度不均匀,血管内膜增生,胶原纤维呈蓝色染色,血管平滑肌细胞呈红色染色,胶原染色不均,排列紊乱迂曲。与模型组比较,葱白提取物组和辛伐他汀组管壁胶原纤维染色均匀,排列较为整齐,血管内膜增生较轻(图 1)。

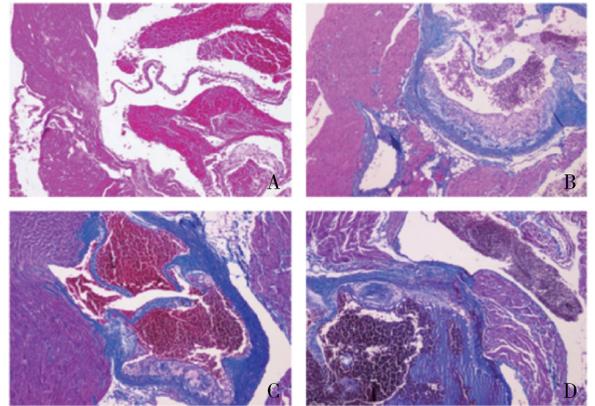


图 1 各组大鼠主动脉组织 Masson 染色(×100)

A. 对照组;B. 模型组;C. 葱白提取物组;D. 辛伐他汀组

2. 血脂水平:与正常组比较,模型组 TC、TG、LDL-C、ApoB 水平均明显升高($P < 0.05$),HDL-C 水平明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较,葱白提取物组和辛伐他汀组 TC、TG、LDL-C、ApoB 水平均明显降低($P < 0.05$),HDL-C 水平明显升高($P < 0.05$),详见表 3。

鼠主动脉 ICAM-1 mRNA、VCAM-1 mRNA 表达均上调,主动脉及心肌 CSE mRNA 表达均下调。与模型

组比较,葱白提取物组与辛伐他汀组主动脉 ICAM - 1 mRNA、VCAM - 1 mRNA 表达均下调,主动脉及心肌 CSE mRNA 表达均上调(表 4)。

表 4 葱白提取物对各组大鼠主动脉 ICAM - 1、VCAM - 1、CSE 及心肌 CSE mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ICAM - 1	VCAM - 1	CSE(主动脉)	CSE(心肌)
正常组				
ΔCt	11.222 ± 1.000	7.249 ± 1.000	8.493 ± 1.000	10.547 ± 1.000
$\Delta\Delta Ct$	0.000	0.000	0.000	0.000
$2^{-\Delta\Delta Ct}$	1.000	1.000	1.000	1.000
模型组				
ΔCt	9.190 ± 3.288	5.469 ± 2.430	11.437 ± 0.113	11.913 ± 0.296
$\Delta\Delta Ct$	-2.031	-1.780	2.944	1.366
$2^{-\Delta\Delta Ct}$	4.088	3.435	0.130	0.388
葱白提取物组				
ΔCt	9.998 ± 2.283	6.222 ± 1.564	10.182 ± 0.366	11.640 ± 0.503
$\Delta\Delta Ct$	-1.223	-1.027	1.689	1.094
$2^{-\Delta\Delta Ct}$	2.335	2.038	0.310	0.469
辛伐他汀组				
ΔCt	10.193 ± 1.690	6.359 ± 1.305	9.102 ± 0.644	11.076 ± 0.736
$\Delta\Delta Ct$	-1.028	-0.890	0.609	0.530
$2^{-\Delta\Delta Ct}$	2.040	1.853	0.656	0.693

4. 主动脉 MMP7、MMP9、ICAM - 1、VCAM - 1、CSE 表达水平:与正常组比较,模型组大鼠主动脉 MMP7、MMP9、ICAM - 1、VCAM - 1 表达均上调,CSE

表达下调。与模型组比较,葱白提取物组和辛伐他汀组主动脉 MMP7、MMP9、ICAM - 1、VCAM - 1 表达均下调,CSE 表达上调(表 5、图 2)。

表 5 葱白提取物对大鼠主动脉 MMP7、MMP9、ICAM - 1、VCAM - 1、CSE 蛋白表达的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	MMP7/GAPDH	MMP9/GAPDH	ICAM - 1/GAPDH	VCAM - 1/GAPDH	CSE/GAPDH
正常组	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.81 ± 0.04
模型组	0.84 ± 0.03 *	0.81 ± 0.02 *	0.66 ± 0.01 *	0.76 ± 0.02 *	0.35 ± 0.01 *
葱白提取物组	0.67 ± 0.02 #	0.65 ± 0.01 #	0.53 ± 0.01 #	0.61 ± 0.02 #	0.56 ± 0.01 #
辛伐他汀组	0.52 ± 0.01 #	0.38 ± 0.02 #	0.42 ± 0.01 #	0.47 ± 0.02 #	0.69 ± 0.03 #

与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$

讨 论

动脉粥样硬化病变过程历经脂质条纹、纤维斑块、粥样斑块,斑块稳定性降低、斑块破裂甚至血栓形成。目前大量研究证实,血脂水平异常对 AS 进展有预测意义^[8]。LDL - C 会导致动脉粥样硬化,而 HDL - C 则能对抗损伤反应这一病理过程^[13]。前期实验已证实葱白提取物具有调节 AS 大鼠血脂水平的作用^[14]。本实验结果也支持葱白提取物具有改善内膜增生、降低血清 TC、TG、LDL - C、ApoB 及升高 HDL - C 含量的作用。

细胞黏附分子是 AS 的炎症成分中的重要元素,有助于单核细胞和淋巴细胞的活化及募集^[15]。ICAM - 1 和 VCAM - 1 是免疫球蛋白超家族成员,

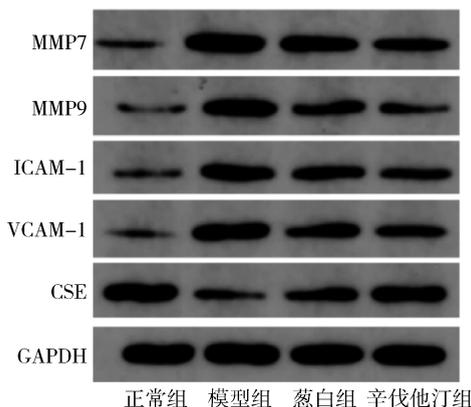


图 2 Western blot 检测各组大鼠 MMP7、MMP9、ICAM - 1、VCAM - 1、CSE 蛋白的表达

ICAM-1 可通过促进内皮细胞激活、增加血管壁内的炎症反应而促进动脉粥样硬化斑块形成^[16]。ICAM-1、VCAM-1 与 AS 的严重程度呈正相关,被证实为 AS 病理变化及斑块进展的潜在机制^[17]。本实验结果提示,葱白提取物能够抑制 ICAM-1 mRNA、VCAM-1 mRNA 及 ICAM-1、VCAM-1 蛋白的表达,从而发挥抗 AS 作用。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 参与了 AS 病变重构,能够引起血管细胞外基质的局灶性破坏,细胞外基质的破坏和无休止的单核-吞噬细胞堆积可以加速斑块破裂^[18,19]。MMP7 由巨噬细胞表达,能促使斑块核心扩张、纤维帽稀疏、血管平滑肌细胞凋亡,是 AS 进展的有害因素^[18]。MMP9 主要来源于单核-吞噬细胞,可降解 AS 斑块纤维帽,参与不稳定斑块形成^[20]。本实验证实,葱白提取物可抑制 MMP7、MMP9 的表达,发挥稳定动脉粥样硬化斑块的作用。

CSE 是脉管系统中主要的 H₂S 产生酶。H₂S 已被证明可以多方面抑制 AS 的进展,如抑制氧化应激、抑制炎症反应、抑制细胞凋亡与一氧化氮相互作用等^[21]。本实验证实,葱白提取物可以提高主动脉及心肌 CSE 的表达水平。有研究证实,外源性补充 H₂S,可使 MMP7、MMP9 表达显著升高,同时能明显抑制肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的 ICAM-1、VCAM-1 表达^[22]。

综上所述,本研究证实葱白提取物能够调节血脂、抑制黏附分子 (ICAM-1、VCAM-1) 和基质金属蛋白酶 (MMP7、MMP9) 表达而发挥抗动脉粥样硬化作用,其机制可能与促进 CSE 表达、调节 CSE/H₂S 通路相关。

参考文献

- 1 Tabaei S, Tabae SS. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2031-2041
- 2 Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 204-212
- 3 Li B, Li W, Li X, et al. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(8): 1216-1227
- 4 Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80
- 5 Mani S, Li H, Untereiner A, et al. Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis [J]. *Circulation*,

- 2013, 127(25): 2523-2534
- 6 郝建军. 辛温通阳中药葱白提取物对动脉粥样硬化大鼠 IL-6/STAT3 信号通路的调节作用及机制研究 [D]. 湖北中医药大学, 2011: 25-73
- 7 柯于鹤, 郝建军, 郑琼莉, 等. 葱白提取物对动脉粥样硬化兔血脂代谢的影响 [J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(4): 79-80
- 8 夏雯, 雷杰, 段刚峰, 等. 葱白提取物对动脉粥样硬化大鼠血管内膜脂质沉着及 Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达的影响 [J]. *中医药信息*, 2019, 36(5): 13-16
- 9 程明, 温荣, 张长弓. 葱白超临界二氧化碳萃取工艺考察 [J]. *医药导报*, 2008, 2: 213-215
- 10 朱旭. 基于通阳理论指导下的葱白不同活性成分的作用比较研究 [D]. 湖北中医药大学, 2015: 29-36
- 11 郭延松, 吴宗贵, 杨军柯, 等. 三种大鼠动脉粥样硬化模型复制方法的比较 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 5: 465-469
- 12 秦川. 医学实验动物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 201-204
- 13 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(5): 507-511
- 14 夏雯, 雷杰, 段刚峰, 等. 葱白提取物对动脉粥样硬化大鼠血管内膜脂质沉着及 Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达的影响 [J]. *中医药信息*, 2019, 36(5): 13-16
- 15 Yin M, Li C, Jiang J, et al. Cell adhesion molecule-mediated therapeutic strategies in atherosclerosis: from a biological basis and molecular mechanism to drug delivery nanosystems [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114471
- 16 Lopez-Pastrana J, Ferrer LM, Li YF, et al. Inhibition of caspase-1 activation in endothelial cells improves angiogenesis: a novel therapeutic potential for ischemia [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17485-17494
- 17 Vogel ME, Idelman G, Konaniah ES, et al. Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by inhibiting endothelial VCAM-1 and ICAM-1 signaling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004820
- 18 Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 93-106
- 19 Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123: 159-167
- 20 王红松, 单晓晓, 赵国栋, 等. 半夏白术天麻汤对 ApoE^(-/-) 小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 9-15
- 21 Lv B, Chen S, Tang C, et al. Hydrogen sulfide and vascular regulation [J]. *J Adv Res*, 2020, 27: 85-97
- 22 潘礼龙. 硫化氢及炔丙基半胱氨酸抗心血管炎症反应研究 [D]. 复旦大学, 2011: 35-62

(收稿日期: 2021-09-22)

(修回日期: 2022-01-07)