

参芍口服液调控 TLR4/MyD88 通路改善糖尿病大鼠心肌炎症损伤

张红利¹, 贾春新¹, 李海鸥¹, 周洪霞¹, 张春来^{2*}

(1. 华北理工大学/河北省慢性疾病重点实验室/唐山市慢性病临床基础研究重点实验室, 河北 唐山 063000;
2. 唐山市工人医院, 河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 探讨参芍口服液在糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)大鼠结构功能损伤中的作用及其可能机制。**方法** 一次性腹腔注射大剂量链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型。测定血浆心肌酶(CK、LDH)、超敏C反应蛋白(hsCRP)的变化,左心室插管测定大鼠心功能,苏木素-伊红染色、透射电镜观察大鼠心肌病理改变,免疫组织化学法检测 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化蛋白(MyD88)及核因子 κ B P65(NF- κ B P65)表达。**结果** 治疗 6 周后,DCM 大鼠左心室舒张和收缩功能明显改善;心肌纤维及线粒体肿胀、断裂、坏死减少,结构紧密,排列整齐;CK、LDH、hsCRP 含量降低($P < 0.05$),且 hsCRP 与 CK、LDH 呈正相关($r = 0.753, r = 0.819, P < 0.05$);TLR4、MyD88、NF- κ B P65 表达明显下调($P < 0.05$)。而参芍口服液干预的正常大鼠上述指标无明显改变($P > 0.05$)。**结论** 参芍口服液可减轻糖尿病心肌病大鼠心肌损伤,改善心脏舒张和收缩功能,其机制可能与抑制 TLR4/MyD88 信号通路诱导的炎症反应有关。

【关键词】 参芍口服液;糖尿病心肌病;心功能;TLR4/MyD88;炎症

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 08-0028-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.08.006

Shenshao decoction improves myocardial inflammatory injury in diabetic rats by regulation of TLR4/MyD88 pathway

ZHANG Hong-li¹, JIA Chun-xin¹, LI Hai-ou¹, ZHOU Hong-xia¹, ZHANG Chun-lai^{2*}

(1. North China University of Science and Technology/Hebei Key Laboratory for Chronic Diseases/Tangshan Key Laboratory for Preclinical and Basic Research on Chronic Diseases, Tangshan 063000, China; 2. Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000)

【Abstract】 Objective To investigate the improving effects of Shenshao decoction on myocardial structure and function in diabetic cardiomyopathy, and its effect on expression of TLR4/MyD88-dependent pathway signal in diabetic cardiomyopathy. **Methods** Diabetes mellitus was induced in 8-week-old male Wistar rats by a single intraperitoneal injection of streptozotocin. The changes of plasma myocardial enzyme (CK, LDH) and high sensitive C reactive protein (hsCRP) were measured. Cardiac function was measured by left ventricular intubation. Hematoxylin and eosin staining and electron microscopy were used to observe the changes of myocardial morphology and ultrastructure in rats. Expression of Toll-like receptor 4(TLR4), myeloid differentiation protein 88(MyD88), and nuclear factor- κ B P65(NF- κ B P65) were tested by immunohistochemistry. **Results** After 6 weeks of treatment, the left ventricular diastolic and systolic functions were obviously improved; the degrees of myocardial fibers and mitochondrial damage were obviously relieved; the content of CK, LDH and hsCRP decreased ($P < 0.05$), and hsCRP was positively correlated with CK and LDH ($r = 0.823, r =$

[作者简介] 张红利(1989-),女,硕士研究生。E-mail: hongli2618@sina.com

[通讯作者] 张春来,教授,硕士研究生导师。E-mail: 120zcl@sina.com

0.819, $P < 0.05$). The expressions of TLR4, MyD88, NF- κ B P65 were significantly decreased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the above mentioned indicators between the control group and control + Shenshao decoction group ($P > 0.05$). **Conclusions** Shenshao decoction can reduce the myocardial injury in diabetic cardiomyopathy and improve cardiac diastolic and systolic functions. The mechanism may be related to attenuated inflammation by TLR4/MyD88 dependent signaling pathway.

[Key words] Shenshao decoction; Diabetic cardiomyopathy; Cardiac function; TLR4/MyD88; Inflammation; Rats

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病主要的心血管并发症之一,是糖尿病患者心力衰竭发生率和死亡率的主要病因^[1]。目前,DCM 的发病机制及诊治方面的研究尚有许多未知领域和难点。近年研究认为,DCM 是心肌在长期高血糖状态下发生的一种慢性炎症性疾病^[2]。研究报道,糖尿病患者的血清和糖尿病动物模型的心肌组织中,多种炎症因子的表达水平显著升高^[3],因此,DCM 早期进行抗炎治疗是防治 DCM 的一个新靶点。TLR4 作为炎症反应的重要受体,是免疫防御系统中的重要一员,是免疫反应与慢性炎症的桥梁^[4]。既往有研究证实,TLR4 参与了许多炎症性疾病的发生与发展,包括肾小球肾炎、神经炎症、炎症性肠病等。但 TLR4 是否介导了 DCM 早期炎症损伤的发生发展尚未有研究报道。

参苓口服液是在补阳还五汤的基础上研制的速效、高效中药制剂。课题组前期研究表明,参苓口服液可改善动脉粥样硬化、减轻炎症反应、抗心肌缺血等^[5,6],但其作用于 DCM 发挥抗炎作用的确切机制并不明确。本实验通过建立 2 型糖尿病心肌病大鼠模型,观察参苓口服液对 DCM 大鼠心肌早期炎症损伤的影响,以期对 DCM 的防治提供新的方向。

1 材料和方法

1.1 实验动物

50 只 SPF 级 8 周龄雄性 Wistar 大鼠,体重 120 ~ 160 g,购自华北理工大学动物中心[SCXK(京)2015-0038]。动物饲养于华北理工大学动物中心[SYXK(冀)2015-0038]屏蔽环境下,环境温度:(22±2)℃,相对湿度:50%~60%,光照:12 h/12 h 明暗交替,噪音<50 db;自由饮食水,并在试验过程中按实验动物使用的“3R”原则给人以人道主义关怀,适应性饲养 1 周后进行正式实验。

1.2 主要试剂与仪器

高脂饲料(普通饲料 78.8%,胆固醇 1%,牛胆盐 0.2%,蛋黄粉 10%,猪油 10%)购自华北理工大学动物中心;链脲佐菌素购自 Sigma 公司;参苓口服

液(丹参 250 g,黄芪 250 g,赤芍药 150 g,当归 150 g,川芎 75 g,桃仁 125 g,红花 75 g,水蛭 187.5 g,地龙 250 g,清半夏 125 g)由河北省唐山市工人医院制剂室提供;TLR4 antibody、NF- κ B P65 antibody 购自 Abcam 公司;MyD88 antibody 购自 Santa Cruz 公司。

血糖测量仪及试纸(美国强生公司);Medlab 生物信号采集处理系统;组织包埋机(德国莱卡公司,型号 EG1150H);组织切片机(德国莱卡公司,型号 RM2245);显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 BX53);超薄切片机(德国莱卡公司,型号 UC-6);透射电子显微镜(日本日立公司,型号 H7650),全自动生化分析仪(日本日立公司,型号 7600-110)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物分组与处理

50 只 Wistar 大鼠随机分为对照组 20 只和实验组 30 只,对照组全程给予普通饲料,实验组全程给予高脂饲料。实验组大鼠按 70 mg/kg 一次性快速腹腔注射链脲佐菌素(溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液, pH 4.5),正常对照组按体重腹腔注射等量柠檬酸缓冲液。注射后 3 d、7 d 分别测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),两次 FBG ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠入选标准。1 周后将对照组随机分为空白组(control group,生理盐水 8 mL/d),正常干预组(Con + HS group,参苓口服液 8 mL/d);实验组随机分为模型组(DCM group,生理盐水 8 mL/d),低剂量组(DCM + LS group,参苓口服液 4 mL/d),高剂量组(DCM + HS group,参苓口服液 8 mL/d),每组各 10 只(实验中若出现死鼠,则予补充该组大鼠)。药物剂量依据预实验及既往文献确定。持续灌胃干预 6 周,直至实验结束(共 12 周)。

1.3.2 左心室插管测定心功能

给药结束后(第 12 周末),大鼠禁食 12 h,测血糖,称重,按照 50 mg/kg 注射 2% 戊巴比妥钠溶液麻醉,仰位固定,颈正中切口,气管插管,心前区去毛,暴露心脏,将单压力导管插入左心室,连接 Medlab 生物信号记录仪记录左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末期压力(left ventricular

end diastolic pressure, LVEDP)、左心室最大收缩/舒张速率 (maximum rate of myocardial contraction and maximum rate of myocardial diastole, $\pm dp/dt_{max}$)。

1.3.3 测定大鼠动脉血中 CK、LDH、hsCRP 含量

腹主动脉取血,将抽取的动脉血迅速注入含有酶抑制剂的抗凝管中,摇匀,12 000 r/min,4℃ 离心 15 min,分离血浆,-80℃ 冰箱保存,全自动生化分析仪测定血浆 CK、LDH、hsCRP 水平。

1.3.4 HE 染色及透射电镜观察大鼠心肌病理改变

动物处死后,进行组织取材,一部分用生理盐水洗去血液后浸于 4% 多聚甲醛中固定,后进行脱水、透明、包埋、切片,HE 染色,光镜下观察心肌细胞形态;一部分修剪成米粒大小,浸于 2.5% 戊二醛溶液中,送至华北理工大学电镜中心检测,观察心肌细胞超微结构,每张切片观察 10 个视野。

1.3.5 免疫组织化学法检测 TLR4、MyD88、NF-κB P65 表达

取心肌组织石蜡切片,进行脱蜡、修复、封闭后加入一抗 TLR4 antibody、MyD88 antibody、NF-κB P65 antibody (均为 1:100),4℃ 过夜;加二抗,DAB 显色,封片,在同一条件下光镜观察并照相,随机选择 10 个视野,采用 Image Pro 6.0 图像分析系统测定样本的累积光密度值 (intergrated optical density, IOD)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,实验数据采用平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。相关性分析采用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 各组大鼠的一般情况

实验过程中 Con 组及 Con + HS 组大鼠精神状态良好,反应灵敏。DCM 组大鼠则出现多饮、多食、多尿及消瘦的症状,精神萎靡,反应迟钝,易激惹,毛发杂乱、污秽。Con + LS 组及 Con + HS 组大鼠精

神状态则较模型组改善。

实验结束时,DCM 组大鼠血糖较 Con 组明显升高,差异有显著性 ($P < 0.05$)。Con + LS 组及 Con + HS 组血糖水平仍高于 Con 组 ($P < 0.05$) 且与 DCM 组相比差异无显著性 ($P > 0.05$),参芍口服液干预的正常大鼠血糖水平与 Con 组相当 ($P > 0.05$),表明参芍口服液不具有明显的降糖作用。

DCM 组大鼠体重明显低于 Con 组,心体比则高于 Con 组 ($P < 0.05$)。Con + LS 组及 Con + HS 组体重、心体比较 DCM 组略有改善,但与 Con 组相比仍明显异常 ($P < 0.05$) 且与 DCM 组比差异无显著性 ($P > 0.05$)。参芍口服液干预对正常大鼠体重、心体比无影响 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 参芍口服液对 DCM 大鼠模型心功能的影响

与 Con 组比较,DCM 组大鼠左心室收缩压 (LVSP)、左心室舒张末期压力 (LVEDP) 及左心室最大收缩/舒张速率 ($\pm dp/dt_{max}$) 绝对值下降 ($P < 0.05$)。Con + LS 组及 Con + HS 组 LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt_{max}$ 绝对值则较 DCM 组升高 ($P < 0.05$)。而参芍口服液对正常大鼠心功能差异无显著性 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 各组大鼠血浆心肌酶、hsCRP 的变化及相关性

与 CON 组相比,DCM 组血浆 CK、LDH、hsCRP 含量明显升高 ($P < 0.05$),Con + LS 组及 Con + HS 组则较 DCM 组降低 ($P < 0.05$),且 hsCRP 与 CK、LDH 呈正相关 ($r=0.753, r=0.819, P < 0.05$),见表 3。

2.4 参芍口服液对 DCM 大鼠模型病理改变的影响

HE: Con 组大鼠心肌纤维排列整齐、紧密,胞核均一,边界清晰;DCM 组大鼠心肌纤维断裂、肿胀,排列紊乱、疏松,胞核不均,边界不清晰,可见局灶性坏死;Con + LS 组及 Con + HS 组大鼠上述病理改变在一定程度上有所改善,且参芍口服液对正常大鼠无影响,见图 1。

表 1 各组大鼠的一般情况 ($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab. 1 General conditions of rats in the 5 groups

	血糖/mmL/L Blood glucose	体重/g Body weight	心质量/mg Heart weight	心体比 Body weight/heart weight
空白组 Control group	6.4 $\pm$ 1.7	425.8 $\pm$ 41.0	1043.2 $\pm$ 39.5	2.48 $\pm$ 0.32
正常干预组 Con + HS group	6.0 $\pm$ 1.5	420.4 $\pm$ 43.2	1054.5 $\pm$ 35.4	2.51 $\pm$ 0.24
模型组 DCM group	27.6 $\pm$ 2.5 *	213.7 $\pm$ 38.3 *	625.6 $\pm$ 24.6 *	2.94 $\pm$ 0.35 *
低剂量组 DCM + LS group	26.9 $\pm$ 2.8 *	224.8 $\pm$ 40.5 *	641.3 $\pm$ 23.7 *	2.87 $\pm$ 0.26 *
高剂量组 DCM + HS group	25.5 $\pm$ 3.0 *	231.6 $\pm$ 30.4 *	653.8 $\pm$ 20.2 *	2.82 $\pm$ 0.28 *

注:与空白组相比,* $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 2 参芍口服液对各组大鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab.2 The effect of Shenshao decoction on cardiac function of rats in the 5 groups

	左心室收缩压/kPa LVPS	左心室舒张末期压力/kPa LVEDP	左心室最大收缩速率/kPa/s + dp/dt _{max}	左心室最大舒张速率/kPa/s - dp/dt _{max}
空白组 Control group	19.8 ± 1.9	-1.56 ± 0.83	1462 ± 274	-1246 ± 291
正常干预组 Con + HS group	19.9 ± 1.7	-1.59 ± 0.79	1488 ± 267	-1256 ± 307
模型组 DCM group	16.9 ± 1.3 *	-0.63 ± 0.18 *	822 ± 209 *	-734 ± 218 *
低剂量组 DCM + LS group	18.9 ± 2.6 #	-1.52 ± 0.37 #	1328 ± 204 #	-1174 ± 176 #
高剂量组 DCM + HS group	19.3 ± 0.9 #	-1.53 ± 0.87 #	1477 ± 554 #	-1304 ± 432 #

注:与空白组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the diabetic cardiomyopathy group, # $P < 0.05$.

表 3 参芍口服液对各组大鼠心肌酶、hsCRP 的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab.3 The effect of Shenshao decoction on myocardial enzyme and hsCRP of rats in the 5 groups

	肌酸激酶/U/L CK	乳酸脱氢酶/U/L LDH	超敏 C 反应蛋白/mg/L HsCRP
空白组 Control group	35 ± 7	124 ± 22	1.3 ± 0.41
正常干预组 Con + HS group	38 ± 2	124 ± 17	1.3 ± 0.49
模型组 DCM group	64 ± 3 *	237 ± 29 *	5.9 ± 1.52 *
低剂量组 DCM + LS group	47 ± 3 #	165 ± 27 #	2.4 ± 0.77 #
高剂量组 DCM + HS group	41 ± 6 #	146 ± 26 #	1.7 ± 0.59 #

注:与空白组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the diabetic cardiomyopathy group, # $P < 0.05$.

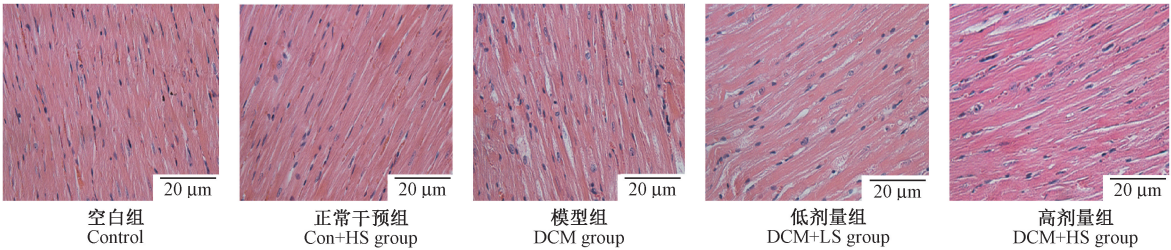


图 1 各组大鼠心肌组织 HE 染色($\times 400$)

Fig.1 Myocardial changes of the rat heart in the 5 groups. HE staining

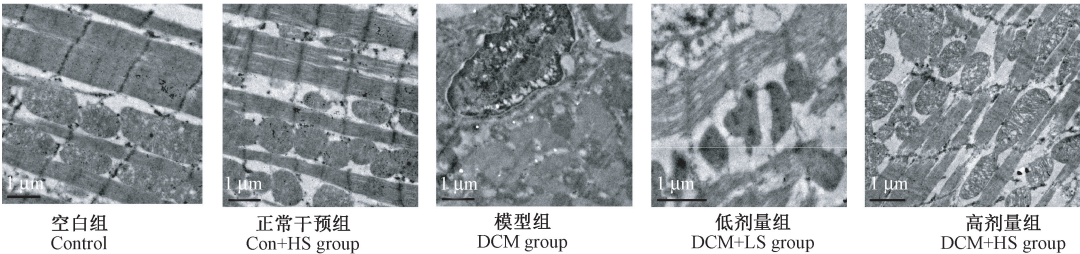


图 2 各组大鼠心肌组织透射电镜观察($\times 8000$)

Fig.2 Electronmicrographs of rat cardiomyocytes in the 5 groups

电镜:Con 组心肌纤维排列整齐,含有大量肌丝,肌小节 Z 线清晰可见,胞质中含有丰富的线粒体,呈圆形或椭圆形,嵴完整且排列有序;DCM 组肌原纤维片状坏死、溶解,胞核固缩、坏死,线粒体肿胀、变性溶解,嵴断裂,形成空泡区;参芍口服液干预各组心肌病变减轻,且 Con + HS 组较 Con + LS 组改善明显,见图 2。

2.5 参芍口服液对 DCM 大鼠心肌 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 表达的影响

TLR4、MyD88、NF- κ B p65 阳性表达信号为黄色至棕黄色颗粒,在 DCM 组中心肌细胞胞质中可见大量棕黄色颗粒,其累积光密度(IOD)较 Con 组显著升高($P < 0.05$)。经参芍口服液干预后,TLR4、MyD88、NF- κ B p65 表达减少,且 Con + HS 组下降较 Con + LS 组更为显著。参芍口服液干预的正常大鼠心肌组织中 MyD88、NF- κ B p65 表达较正常大鼠下降,但其累积光密度差异无显著性($P > 0.05$),见图 3 ~ 6。

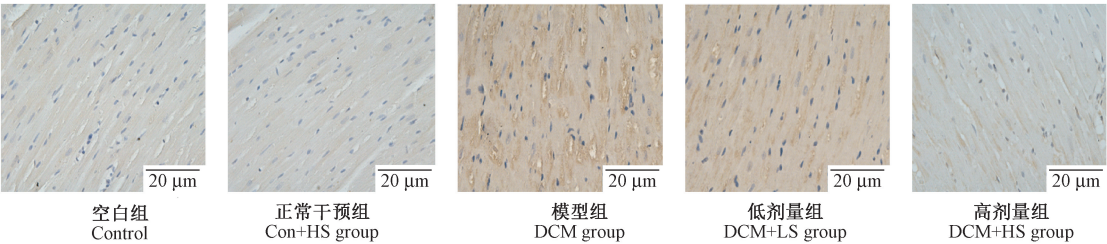


图 3 TLR4 在各组中的表达(×400)

Fig. 3 Expression of TLR4 in rat cardiomyocytes in the 5 groups

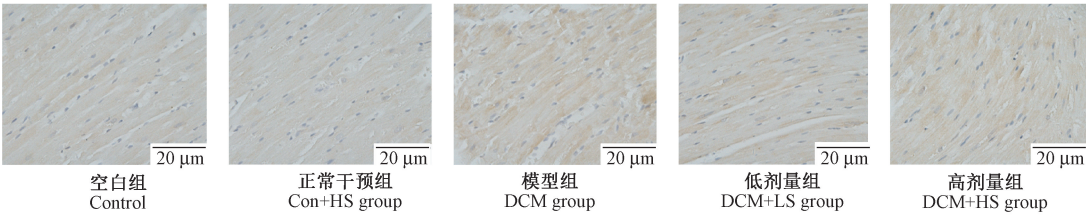


图 4 MyD88 在各组中的表达(×400)

Fig. 4 Expression of MyD88 in rat cardiomyocytes in the 5 groups

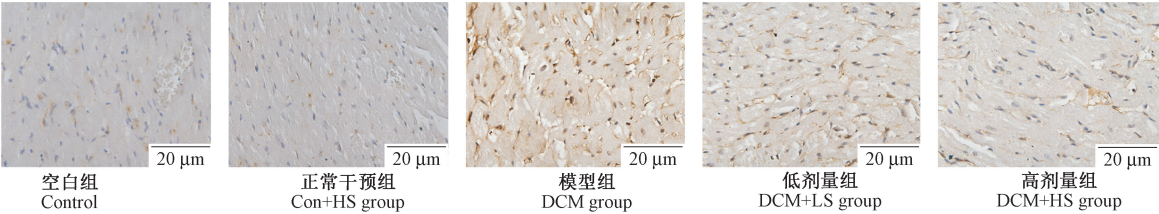
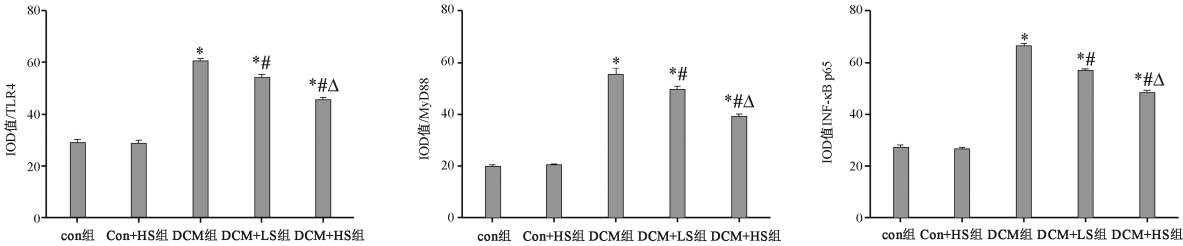


图 5 NF-κB p65 在各组中的表达(×400)

Fig. 5 Expression of NF-κB p65 in rat cardiomyocytes in the 5 groups



注:与空白组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$;与参芍口服液低剂量组相比, Δ $P < 0.05$ 。

图 6 TLR4、MyD88、NF-κB p65 在各组表达的累积光密度值

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the diabetic cardiomyopathy group, # $P < 0.05$; Compared with the control + low dose Shenshao decoction group, Δ $P < 0.05$.

Fig. 6 Intergrated optical density of TLR4, MyD88, NF-κB in myocardium of rats in the 5 groups

3 讨论

研究发现,免疫炎症参与糖尿病心肌病早期病理过程,是 DCM 发生发展的重要病因之一^[7,8]。Toll 样受体是作为先天免疫系统重要的一员,已证实动脉粥样硬化、病毒性心肌炎、扩张型心肌病、心脏移植排斥反应和脓毒症所致的左心室功能障碍中可发挥重要作用^[9]。TLR4 是 Toll 样受体家族中介导炎症反应的主要受体之一^[10],张雨薇等^[11]

通过实验证明沉默 TLR4 基因可减轻 STZ 糖尿病小鼠的心肌损伤;他汀类药物可通过抑制 TLR4 信号通路,阻断炎症介质和细胞因子释放,发挥对糖尿病大鼠心肌的保护作用^[12]。李跃华等^[13]发现 MyD88 依赖性 NF-κB 信号途径在心肌肥大过程中发挥重要作用。故推测 TLR4/MyD88 通路可能在 DCM 早期炎症损伤中也发挥重要作用。机体在长期高糖条件下产生 AGEs、FFA 等物质作为内源性配体激活 TLR4,TLR4 活化后其 TIR 结构域发生构象

变化,可与 MyD88 的 TIR 结构域结合^[14],最终使 NF- κ B/I- κ B 三聚体中的 I- κ B 磷酸化而失活, NF- κ Bp65 解离发生核移位、活化进入细胞核内,促进相关基因转录^[15],导致下游炎症因子如 IL-6、TNF 等表达增强,产生炎症级联反应,最终导致心肌损伤。本实验中,DCM 组 hsCRP 明显升高,且与心肌酶水平呈正相关,提示糖尿病心肌损害与炎症反应存在联系。免疫组织化学结果进一步显示,DCM 组大鼠的心肌组织中 NF- κ B 随着 TLR4 和 MyD88 的表达提高而上调,与预期结果一致,提示 TLR4-NF- κ B 炎症信号通路参与了 DCN 早期炎症损伤的发生与发展,且其信号转导可能是通过 MyD88 依赖性途径进行的。

参芍口服液以活血化瘀为治疗原则,兼以补气通络,可以增加外周血流量,抑制炎症、保护血管内皮等^[16]。薛忠文等^[17]证实参芍口服液可降低动脉粥样硬化大鼠主动脉 IL-1 β , IL-17A, IL-23 的表达水平,通过抑制大鼠炎症反应减轻主动脉粥样斑块的进展。并有研究证实,参芍口服液可降低心肌梗死^[18]及冠状动脉粥样硬化^[5]大鼠外周血 VCAM-1 的表达。实验中参芍口服液干预后糖尿病大鼠炎症标志物 hsCRP 与炎症因子 IL-6 含量降低,且 TLR4、MyD88、NF- κ B 的表达较模型组明显下调,提示参芍口服液可能通过抑制 TLR4 炎症反应通路减轻了糖尿病大鼠心肌组织炎症反应的程度,近而发现糖尿病大鼠的心肌病理损伤减轻,表现为心肌细胞排列整齐、紧密,断裂、肿胀减少,透射电镜可见心肌纤维呈束状排列,坏死及溶解区少见,可见 Z 线;同时糖尿病大鼠的心功能也得到改善,因此得出参芍口服液可能通过抑制 TLR4/MyD88 介导的下游炎症因子的表达,对 DCM 大鼠心肌炎症损伤及功能起保护作用这一结论。

本实验证实在糖尿病心肌病大鼠模型中,TLR4/MyD88 依赖性信号通路高表达,并推测参芍口服液可能是通过抑制该通路来抑制 NF- κ B 表达,继而抑制免疫炎症的级联反应,提示参芍口服液可能通过抑制糖尿病大鼠心肌炎症反应从而达到保护心脏结构及功能的作用,但其具体机制尚需进一步研究与证实。本实验为参芍口服液治疗糖尿病心肌病的作用机制提供了新的方向,同时也提出了对 TLR4/MyD88 依赖性信号通路进行干预可能成为治疗糖尿病心肌病的新靶点。

参考文献:

[1] Isfort M, Stevens SC, Schaffer S, et al. Metabolic dysfunction in

diabetic cardiomyopathy[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(1):35-48.

[2] Drimal J, Knezl V, Navarova J, et al. Role of inflammatory cytokines and chemoattractants in the rat model of streptozotocin-induced diabetic heart failure[J]. Endocr Regul, 2008, 42(4):129-135.

[3] Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetologia, 2007, 50(9):1977-1986.

[4] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6):805-820.

[5] 薛忠文, 董天威, 张琦, 等. 参芍口服液对冠状动脉粥样硬化大鼠主动脉 IL-8、VCAM-1、ICAM-1 表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(11):2077-2081.

[6] 张琦, 刘晓堃, 李映雪, 等. 参芍口服液对冠状动脉介入治疗后再狭窄的影响[J]. 中国动脉粥样硬化杂志, 2013, 21(10):903-906.

[7] Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, et al. Cardioprotective and anti-inflammatory effects of interleukin converting enzyme inhibition in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes, 2007, 56(7):1834-1841.

[8] Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(6):500-507.

[9] Vallejo JG. Role of Toll-like receptors in cardiovascular diseases[J]. Clin Sci, 2011, 121(1):1-10.

[10] Akira S, Takeda T. Toll-like receptor signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(7):499-500.

[11] 张雨薇, 马建, 郑秀芬, 等. 沉默 TLR4 基因对 STZ 糖尿病小鼠心肌损伤的影响[J]. 中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编, 2011.

[12] 吕莎莎, 刘宽芝. 辛伐他汀降低 2 型糖尿病大鼠心肌 TOLL 样受体 4 表达[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(1):64-67.

[13] 李跃华, 哈团柱, 陈琪, 等. MyD88 依赖性核因子- κ B 在心肌肥大发生过程中的作用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(4):267-272.

[14] Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(5):979-987.

[15] Kawai T, Akira S. Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(11):460-469.

[16] 陈晨, 刘倩, 高华. 活血化瘀药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2011, 25(6):603-605.

[17] Xue ZW, Shang XM, Lv SS, et al. Effects of Shenshao decoction on the inflammatory response in the aorta of a rat atherosclerotic model[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(5):347-352.

[18] 张春来, 尚小明, 许丹, 等. 心肌梗死大鼠外周血中血管内皮因子水平与参芍宽心合剂的干预作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(45):9039-9042.

[收稿日期] 2017-02-08