

补阳还五汤对脑缺血模型大鼠血清中CD40和CD40L含量的影响^Δ

朱永坤^{1*}, 黄志恩², 潘春予¹, 姚 晖^{2#}, 黎钻弟¹, 陈 艳³(1. 东莞市第三人民医院药学部, 广东 东莞 523326; 2. 佛山市第二人民医院药学部, 广东 佛山 528000; 3. 浙江工业大学药学院, 杭州 310014)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3479-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.08

摘要 目的: 研究补阳还五汤对脑缺血模型大鼠血清中CD40和CD40L含量的影响。方法: 将大鼠随机分为假手术(生理盐水)组、模型(生理盐水)组、阳性对照[硫酸氢氯吡格雷6.75 mg/(kg·d)]组和补阳还五汤高、低剂量[26、6.5 g/(kg·d)]组, 每组20只。采用大脑中动脉线栓法建立大鼠局灶性脑缺血模型, 术后第2天开始ig给药, 连续给药14 d。观察各组大鼠脑组织的病理改变, 酶联免疫法测定血清中CD40、CD40L含量。结果: 模型组大鼠病灶侧脑组织呈缺血样病理改变, 阳性对照组和补阳还五汤高剂量组大鼠病灶侧脑组织较模型组均有改善, 补阳还五汤低剂量组大鼠病灶侧脑组织病理改变与模型组相似。与假手术组比较, 模型组大鼠血清中CD40、CD40L含量增加; 与模型组比较, 阳性对照组和补阳还五汤高剂量组大鼠血清中CD40L含量减少, 差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 其余差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 补阳还五汤能改善脑缺血模型大鼠脑细胞形态、减轻脑缺血组织损伤, 其机制可能与降低CD40L含量有关。

关键词 补阳还五汤; 脑缺血; 大鼠; CD40; CD40L

The Effects of Buyang Huanwu Decoction on the Contents of CD40 and CD40L in the Serum of Rats with Cerebral Ischemia

ZHU Yong-kun¹, HUANG Zhi-en², PAN Chun-yu¹, YAO Hui², LI Zuan-di¹, CHEN Yan³(1. Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Dongguan, Guangdong Dongguan 523326, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second People's Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528000, China; 3. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Buyang huanwu decoction on the contents of CD40 and CD40L in the serum of rats with cerebral ischemia. METHODS: Rats were randomized into a sham-operation (normal saline) group, a model (normal saline) group, a positive control [6.75 mg/(kg·d) clopidogrel hydrogen sulfate] group and Buyang huanwu decoction high-dose and low-dose [26 and 6.5 g/(kg·d)] groups, with 20 rats in each group. Suture occlusion of middle cerebral artery was used to establish the rat models of focal cerebral ischemia, which were given drugs ig on the 2nd day after the operation and for 14 consecutive days. Then pathological changes in the cerebral tissues of all groups of rats were observed and the contents of CD40 and CD40L in the serum thereof were detected by euzyme-linked immunosorbent assay. RESULTS: The rats in the model group demonstrated ischemia-like pathological change in the cerebral tissue on the side of lesion. The ischemia-like cerebral tissue on the side of lesion in the positive control group and Buyang huanwu decoction high-dose group were improved compared to the model group. The pathological change in the cerebral tissue on the side of lesion in Buyang huanwu decoction low-dose group was similar to that in the model group. The contents of CD40 and CD40L in the serum of rats in the model group were higher than in the sham-operation group. The content of CD40L in the serum of rats in positive control group and Buyang huanwu decoction high-dose group were lower than the model group. There were statistical differences ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Except as described above, no other statistically significant differences ($P > 0.05$) were noted. CONCLUSIONS: Buyang huanwu decoction can improve brain cell morphology and reduce cerebral ischemic tissue injury in model rat with cerebral ischemia by a mechanism which may be related to decreasing the content of CD40L.

KEYWORDS Buyang huanwu decoction; Cerebral ischemia; Rat; CD40; CD40L

补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》, 处方为生黄

^Δ 基金项目: 广东省中医药管理局建设中医药强省科研课题 (No. 20121088)

* 副主任药师。研究方向: 医院药学管理、临床药学。E-mail: dg-szlzyk@126.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、药理学。E-mail: fsyaohui@126.com

芪120 g、当归尾6 g、赤芍4.5 g、地龙3 g、桃仁3 g、红花3 g、川芎3 g, 具有益气、活血、通络等作用, 可改善脑缺血局部微循环, 减轻脑水肿及氧自由基损伤, 促进神经功能恢复, 是治疗脑梗死和脑梗死后遗症的经典名方^[1-2]。脑卒中是我国的第一大死因, 据统计2010年我国就有170万人死于脑卒中^[3]。脑卒中事件中约80%的患者为缺血性卒中患者, 主要表现为动脉粥样硬化化和血栓形成, 引起管腔狭窄或闭塞后脑部血液供

应障碍,导致脑组织缺血、缺氧性坏死。脑卒中具有高发病率、高致残率等特点,治疗费用高,对患者、患者家庭和社会均造成沉重的负担。有研究表明,动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要病理基础,而CD40和CD40配体(CD40L)细胞因子主要参与调控免疫、炎症、氧化应激、高凝等诸多生理状态,在动脉粥样硬化的发生、发展和斑块破裂等环节中发挥着重要的作用^[4]。本文即采用局灶性脑缺血大鼠模型,研究补阳还五汤对脑缺血模型大鼠血清中CD40和CD40L含量的影响,探讨其对急性脑梗死损伤的保护机制。

1 材料

1.1 仪器

HSS-1 数字式超级恒温浴槽(成都仪器厂);BP121S 电子天平(德国 Sartorius 公司);医用低温电冰箱(日本 Hitachi 公司);Eclipse Ti 荧光倒置显微镜(日本 Nikon 公司);MQX200 微孔板扫描酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);低速控温离心机(美国 Thermo 公司)。

1.2 药品与试剂

补阳还五汤颗粒剂(广东一方制药有限公司,批号:312506T,规格:2.0 g:10 g);硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,批号:2A183,规格:每片 75 mg];2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)(美国 Sigma 公司);10%水合氯醛(上海白鹤化工厂);大鼠 CD40、CD40L 酶联免疫吸附试剂盒(美国 RB 公司);其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠,♂,体质量 200~250 g,由浙江省医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号为 SCXK(沪)2008-0016。大鼠在安静环境饲养,自由进食及饮水,光照周期采用自然节律。实验过程中对动物的饲养、给药、手术及取材,均遵循实验动物管理规定。

2 方法

2.1 模型的复制与评价

采用大脑中动脉线栓(MCAO)法^[5]复制大鼠局灶性脑缺血模型。大鼠用 10%水合氯醛(300 mg/kg)ip 麻醉,仰位固定后,颈正中切口,钝性分离右侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA),并分离迷走神经。由 CCA 分叉处向头端依次游离,并结扎右侧 CCA 近心端、ECA 及其所有分支动脉,使其主干游离备用。然后分离右侧 ICA,沿 ICA 向下分离翼腭动脉,根部结扎该分支,仅保留 ICA 入颅骨主干。在 ECA 近端各线,用无损伤动脉夹暂时夹闭其远端,CCA 分叉处做一切口,插入 4~0 尼龙线,推进 17~20 mm 时可感阻力,表明栓线头端已经通过大脑中动脉(MCA)的起始处,阻断 MCA 部分血流来源,缝合皮肤,此时即完成一侧 MCAO。假手术组除不插线外,其余步骤同上。术后将大鼠置于铺好清洁垫料的饲养箱内自由饮水进食。分别于术后 4、8、24 h 对大鼠进行神经功能评分,根据 Zea Longa 的五分制评分标准^[6],最高分为 5 分。0 分:无神经损伤症状;0.5 分:竖毛,轻度运动障碍;1 分:不能伸展对侧前爪,运动障碍;2 分:行动不协调,屈曲姿势,旋转运动;3 分:向对侧倾倒;4 分:痉挛,昏睡,意识丧失;5 分:死亡。分数越高,动物行为障碍越严重。当评分符合 2、3、4 分,并且与正常大鼠存在明显差异,则可证明模型复制成功。

2.2 分组与给药

将大鼠随机分为假手术(生理盐水)组、模型(生理盐水)组、阳性对照[硫酸氢氯吡格雷 6.75 mg/(kg·d)]组和补阳还五汤高、低剂量[26、6.5 g/(kg·d)]组,每组 20 只。各组大鼠按

“2.1”项下方法复制模型,术后第 2 天开始分别按体表面积等效量换算比率计算人临床常用剂量的 2、0.5 倍 ig 相应药物,给药体积为 10 ml/kg,连续给药 14 d。

2.3 指标检测

2.3.1 大鼠的精神状态和一般状况 给药期间密切观察各组大鼠精神状态、活动情况,每周称体质量,记录神经功能评分和体质量变化。

2.3.2 大鼠脑组织病理学变化 取每组大鼠 3~4 只,处死后取脑组织以 4 ℃冰生理盐水冲洗,除去血液,滤纸吸干,先放在 10%的中性福尔马林里泡 24 h 后制成病理切片,苏木精-伊红(HE)染色后于 Eclipse Ti 荧光倒置显微镜下观察脑组织的病理学变化。

2.3.3 大鼠血清中 CD40 和 CD40L 含量 各组大鼠末次给药后 2 h,腹主动脉取血约 5 ml,3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 30 min,吸取上层血清于 -20 ℃下保存。采用酶联免疫吸附法,按试剂盒操作检测各组大鼠血清中 CD40、CD40L 含量。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。各组数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠神经功能评分

术后 4 h,与假手术组比较,各组大鼠清醒后表现出明显的神经运动功能障碍,提鼠尾可见其左前肢收紧贴胸壁,左侧肢体肌力下降,行走时偏向左侧,各组大鼠严重程度相似。术后 8、24 h 后,大鼠死亡率大大增加。术后 1 d,各组大鼠神经功能评分为 2~4 分,并与正常大鼠存在明显差异。综合考虑,每组选取 6 只大鼠进行后续给药实验。

连续给药 14 d 后,假手术组、模型组、阳性对照组和补阳还五汤高、低剂量组大鼠的神经功能评分分别为 0、(0.25 ± 0.53)、(1.6 ± 0.69)、(1.5 ± 0.53)、(2.3 ± 0.48)分。与假手术组比较,模型组大鼠的神经功能评分增加;与模型组比较,阳性对照组和补阳还五汤高、低剂量组大鼠的神经功能评分减少,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

3.2 大鼠的一般状况

模型组大鼠一般状态较差,活动较少,大多数体质量下降。与模型组比较,补阳还五汤高剂量组和阳性对照组大鼠上述症状有不同程度地改善,体质量增加,给药第 7~14 天时体质量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.3 大鼠脑组织病理学变化

假手术组大鼠脑组织内神经元细胞、胶质细胞、血管均形态正常、结构完整,细胞密度大,间质无水肿;神经元胞核呈圆形或椭圆形,核仁清晰,无神经变性坏死等病理改变。模型组大鼠病灶侧脑组织神经元、胶质细胞的细胞间隙和细小血管间隙显著增宽,神经细胞呈空泡样变,细胞数量减少、丢失,皮质深层神经元胞浆及胞膜形态不规则、边界不清,呈缺血样病理改变。阳性对照组大鼠病灶侧脑组织神经元、胶质细胞的细胞间隙和细小血管间隙部分增宽,皮质深层神经元胞浆及胞膜形态相对规则,缺血灶减少。补阳还五汤高剂量组大鼠病灶侧脑组织神经元、胶质细胞的细胞间隙和细小血管间隙较显著增宽,神经纤维网呈空泡样变,但较模型组有改善。补阳还五汤低剂量组大鼠病理改变与模型组相似。各组大鼠脑组织的病理切片见图 1。

3.4 大鼠血清中 CD40、CD40L 含量变化

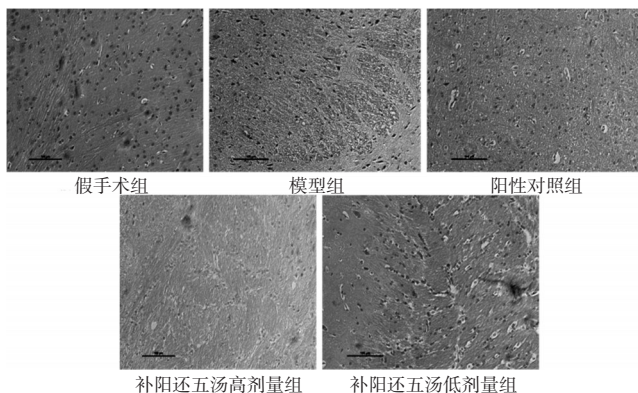


图1 各组大鼠脑组织的病理切片图(HE, ×200)

Fig 1 Pathological sections of brain tissues of all groups of rats(HE, ×200)

与假手术组比较,模型组大鼠血清中CD40、CD40L含量均增加;与模型组比较,阳性对照组和补阳还五汤高剂量组大鼠血清中CD40L含量均减少,差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其余差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清中CD40、CD40L含量的测定结果见表1。

表1 各组大鼠血清中CD40、CD40L含量的测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=6$, ng/ml)

Tab 1 Contents of CD40 and CD40L in the serum of all groups of rats($\bar{x} \pm s$, $n=6$, ng/ml)

组别	CD40	CD40L
假手术组	18.08 ± 1.00	195.77 ± 4.68
模型组	23.51 ± 3.13*	258.33 ± 4.03*
阳性对照组	20.98 ± 2.22	190.69 ± 6.87 ^{##}
补阳还五汤高剂量组	20.64 ± 1.73	234.67 ± 16.92 [#]
补阳还五汤低剂量组	22.36 ± 1.68	249.40 ± 10.35

注:与假手术组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

Note: vs. sham-operation group, * $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

4 讨论

脑缺血后,梗死中心区的脑细胞产生大量的炎性介质,释放自由基和细胞毒性物质,诱导中性粒细胞和内皮细胞黏附,介导缺血瀑布反应^[6-7]。其中在急性脑缺血时,炎症反应可能对机体的转归和预后造成不良的影响^[8],在缺血性脑卒中的发生、发展过程中也起着重要的作用。本课题组多年来对补阳还五汤对血小板活化因子(PAF)的体内外影响做了大量的研究工作,探讨了该方对血小板功能以及PAF代谢、受体活性等的影响,揭示了该方能够通过降低体内PAF含量、抑制PAF受体活性和血小板聚集等作用而抑制血栓形成^[9-13]。近年来研究发现,补阳还五汤对脑组织的保护作用可能与抑制局部炎症反应、降低炎症因子等水平密切相关^[14-15]。

CD40-CD40L作为炎性和免疫反应中的重要信号转导系统通路,参与调控免疫、炎症、高凝等多种病理生理状态,可激活炎症反应、活化血小板,导致内皮功能障碍等^[16],在炎症反应中具有重要的调节功能。多项研究证实,CD40-CD40L系统通路在动脉粥样硬化性脑梗死疾病发生和发展的各个阶段均起着重要的作用。其中,CD40L^[16-17](即CD154)是一种II型跨膜蛋白(39 kD的跨膜糖蛋白),属于肿瘤坏死因子 α (TNF- α)超家族,主要表达于活化的CD4⁺T细胞和血小板。CD40蛋白^[17]是一种I型跨膜受体,属于肿瘤坏死因子受体(TNF-R)超家族,

在B细胞膜表面、其他免疫细胞、上皮细胞、皮纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、血小板上均有表达。当CD40被CD40L所激活后即启动炎症反应信号传导,导致转录因子NF- κ B激活,诱导促炎细胞因子产生,增加黏附分子和基质金属蛋白酶(MMPs)等表达^[18]。因此,CD40-CD40L系统通路和脑缺血后炎症反应的关系密切,针对脑缺血后炎症反应CD40-CD40L系统通路的研究也逐渐成为新药开发的研究靶点^[16]。血清中CD40L是由活化血小板膜上脱落后形成的可溶性形式,据估计血清中的CD40L约95%来自血小板^[18-19],其可启动内皮细胞的多种炎症反应。血清CD40L水平的升高是血小板活化和不稳定斑块的标志,对心脑血管事件的发生是一个有效的、独立的预测指标。

本研究发现,补阳还五汤对MACO术后脑缺血模型大鼠脑组织细胞有保护作用,表现为与模型组比较,阳性对照组和补阳还五汤高剂量组血清中CD40L的含量均显著降低。补阳还五汤高剂量能显著降低CD40L含量水平,从而可导致血小板活化水平下降,这与课题组前期发现补阳还五汤能显著抑制PAF活性结果相一致。另外,阳性对照组和补阳还五汤高、低剂量组血清中CD40含量与模型组比较无统计学差异,其原因可能是CD40主要表达于血小板、B细胞等免疫细胞膜表面,酶联免疫吸附所检测的血清中已除去免疫细胞和血小板,而血清中存在的CD40含量较低,以致组间差异不大。

综上,本研究证实补阳还五汤能改善脑缺血模型大鼠脑组织形态、减轻脑缺血组织损伤,其机制可能与降低CD40L含量有关。

参考文献

- [1] 周赛男, 蔺晓源, 易健, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠神经功能及细胞形态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 251.
- [2] 张丽萍. 补阳还五汤防治脑血管疾病的药理学研究现状[J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2 629.
- [3] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 882): 1 987.
- [4] 张毕奎. CD40/CD40L系统在脑梗塞疾病发生发展中的作用及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [5] 郭晓利, 肖伟. 线栓法大鼠中动脉闭塞脑缺血动物模型的影响因素探析[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 239.
- [6] 张加英, 倪光夏. 缺血半暗带的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1 312.
- [7] 田兆华, 刘柏炎. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠血管新生的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(3): 193.
- [8] 李春阳, 王晓磊. 脑梗塞后炎性因子与细胞凋亡动态变化的研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(4): 389.
- [9] Mu Q, Liu P, Hu X, et al. Neuroprotective effects of Buyang Huanwu decoction on cerebral ischemia-induced neuronal damage[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(17): 1 621.
- [10] 蔡俊, 张继平, 姚晖, 等. 补阳还五汤对急性脑缺血再灌注大鼠脑组织AKT和p-AKT蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 122.
- [11] Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, et al. Characterization of serum platelet activating factor (PAF) acetylhydrolase: correlation between deficiency of serum PAF acetyl-

三七活血片抗软组织损伤、镇痛与抗炎药理作用研究[△]

陈文学*,于德伟,杨 铭,杨 明[#](吉林省中医药科学院,长春 130012)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3482-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.09

摘要 目的:研究三七活血片的抗软组织损伤、镇痛与抗炎药理作用。方法:通过大鼠软组织损伤模型观察三七活血片(2.0、1.0、0.5 g/kg)的抗软组织损伤作用,进行损伤证候评分并测定大鼠血清中前列腺素E₂(PGE₂)、白细胞介素6(IL-6)含量;通过小鼠热板、扭体实验(2.0、1.0、0.5 g/kg)观察三七活血片的镇痛作用,测定小鼠舔足次数、扭体次数及痛阈值;通过小鼠足肿胀、耳肿胀实验观察三七活血片的抗炎作用,测定小鼠足肿胀度、耳肿胀度。结果:2.0、1.0 g/kg剂量下,三七活血片可降低模型大鼠损伤证候评分,可减少小鼠足肿胀度和耳肿胀度;2.0、1.0、0.5 g/kg剂量下,三七活血片可减少模型大鼠血清中PGE₂、IL-6含量与小鼠舔足次数、扭体次数,升高痛阈值。结论:三七活血片具有一定的镇痛、抗炎的作用,对软组织损伤有较好的修复作用。

关键词 软组织损伤;三七活血片;抗炎;镇痛

Study on the Anti-soft Tissue Injury, Antalgic and Anti-inflammatory Pharmacological Actions of Sanqi Huoxue Tablets

CHEN Wen-xue, YU De-wei, YANG Ming, YANG Ming (Jilin Institute of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study anti-soft tissue injury, antalgic and anti-inflammatory pharmacological actions of Sanqi huoxue tablets. METHODS: The anti-soft tissue injury of Sanqi huoxue tablets (2.0, 1.0, 0.5 g/kg) were observed with soft tissue injury model rat, the damage syndrome score was calculated, and the contents of prostaglandin E₂ (PGE₂) and interleukin 6 (IL-6) were determined. Mouse hot-plate test and mouse writhing test (2.0, 1.0 and 0.5 g/kg) were conducted to observe the antalgic effects of Sanqi huoxue tablets. Licking foot times, twisting times and the pain threshold value were determine. Mouse paw swelling test and mouse auricle swelling test were carried out to observe the anti-inflammatory effect. Paw swelling and auricle swelling were determined. RESULTS: 2.0 and 1.0 g/kg Sanqi huoxue tablets decreased the damage syndrome score, reduced paw swelling and auricle swelling. 2.0, 1.0 and 0.5 g/kg Sanqi huoxue tablets reduced the contents of PGE₂ and IL-6 in serum of rats and licking foot times and twisting times, and increased the pain threshold value of mice. CONCLUSIONS: Sanqi huoxue tablets have antalgic and anti-inflammatory effects and can repair the soft tissue injury.

KEYWORDS Soft tissue injury; Sanqi huoxue tablets; Anti-inflammatory effect; Antalgic effect

急性软组织损伤是在外力作用下皮肤、皮下深筋膜、韧带、关节囊、肌肉、肌腱、神经及血管受到的闭合性、病理性损害,临床主要表现为机体局部疼痛、肿胀、功能障碍及皮下出现青紫瘀斑或血肿^[1-2]。常见症状有急性腰扭伤、落枕、四肢关节扭伤等^[3]。急性软组织损伤由于其发病广泛,如医治不当,

往往进一步发展为折磨患者终生的慢性疾患,影响其身心健康及生活质量。笔者拟研究三七活血片的抗软组织损伤、镇痛与抗炎作用,旨在为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

- hydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children [J]. *J Clin Invest*, 2007, 82: 1 983.
- [12] 刘俊娥,张继平,姚晖.补阳还五汤含药血清对缺氧缺糖损伤PC12细胞形态和活力的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 186.
- [13] 张继平,宫丽,姚晖,等.补阳还五汤大鼠含药血清对家兔血小板PAF受体活性的影响[J].*临床医学工程*, 2009, 16(9): 14.
- [14] 郭乐,周赛男,蔺晓源,等.补阳还五汤对脑缺血后大鼠NF-κB/P50表达的影响[J].*中医药信息*, 2014, 34(4): 98.

- [15] 谭峰,黄任锋,方美凤,等.补阳还五汤对气虚血瘀型脑梗死患者运动功能与基质金属蛋白酶-9表达的影响[J].*中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(12): 924.
- [16] 吴甜,郭韧,张毕奎. CD40/CD40L基因及其多态性与动脉粥样硬化的研究进展[J].*中南大学学报*, 2012, 37(4): 413.
- [17] 曾秀丽,张存泰,徐仁德,等. CD40/CD40L系统在动脉粥样硬化发生发展中的作用[J].*临床心血管病杂志*, 2011, 27(9): 649.
- [18] 崔现军,鲁卫星.信号系统与缺血性冠状动脉疾病的关系[J].*中国心血管杂志*, 2008, 13(3): 220.
- [19] Nannizzi-Alaimo L, Rubenstein MH, Alves VL, et al. Cardiopulmonary bypass induces release of soluble CD40 ligand[J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2 849.

(收稿日期:2015-04-10 修回日期:2015-06-12)

(编辑:邹丽娟)

[△] 基金项目:吉林省科技支撑计划(No.20130727005YY)

* 研究实习生,硕士。研究方向:中药药理学。E-mail: cwxue2011@163.com

[#] 通信作者:研究员。研究方向:中药药理学及新药开发。E-mail: 212876760@qq.com