

胶原代谢对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响及中医药论治的研究进展[△]

焦慧琳*, 乔康哲, 李林森[#](中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1999-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.42

摘要 目的:为中医药防治动脉粥样硬化(AS)及其继发症的研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对胶原代谢与AS斑块稳定性的关系及中医药论治的研究进展进行归纳、总结。结果与结论:既往中医药治疗多从补益肝脾肾、活血化痰通络、清热解毒等角度对AS进行干预,并多从降脂、抗炎症反应、抗氧化等角度进行作用机制研究,但对AS斑块稳定性的研究与认识不足,有关调节胶原代谢影响AS斑块稳定性的研究报道较为少见。作为影响AS斑块稳定性的重要因素,胶原代谢的平衡可能为中医药防治AS提供一个新的研究方向和思路。

关键词 胶原代谢;动脉粥样硬化斑块;稳定性;中医药论治

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是引发心肌梗死、心力衰竭、脑卒中等心脑血管疾病的主要原因,主要病发于中动脉和大动脉血管分叉处^[1],一般以脂质斑块的沉积并伴随血管平滑肌的迁移为特征。随着我国人民生活水平的提高、膳食结构的改变、吸烟人口数量的逐年增加、人口老龄化加剧等问题的出现,AS的发病率呈现逐年上升的趋势。研究显示,全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达1 500万,居各种疾病致死因首位^[2]。由此可见,AS的防治对心脑血管疾病的干预治疗具有重要意义。

AS的发病机制较为复杂,与血脂、血液循环以及炎症因子等诸多因素有着密切的关系。研究显示,临床急性心血管疾病的主要病理基础是AS斑块的形成与破裂继发血栓形成,因此增加斑块的稳定性对AS及其引发的并发症的防治具有重要意义。决定斑块稳定性的一个重要因素为斑块纤维帽的厚度程度和完整性,细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)中主要成分胶原是斑块纤维帽的重要内组成分,其合成减少或降解增加均可引起斑块内组成分的改变,从而导致纤维帽变薄,使斑块稳定性下降,故其代谢的平衡对AS斑块的稳定性具有重要的意义。本文拟对胶原代谢与斑块稳定性的关系,以及中医药论治的研究进展作一简要概述,以期对中医药防治AS及其继发症的研究提供参考。

1 胶原与AS斑块稳定性的关系及胶原代谢的调控因素

1.1 胶原的组成及分类

ECM是一种可以与细胞相互作用并调控其活动的动态结构,可对细胞的形态与功能、黏附与迁移、增生与分化、存活与死亡等生物学行为进行调节。ECM主要构成成分为胶原、以纤维形式存在的弹性蛋白、蛋白多糖、玻璃酸和糖蛋白等,其

成分及功能的改变会引发相关疾病的发生^[3]。因此,胶原代谢的动态平衡对于AS斑块的稳定性具有重要作用,明确ECM中胶原的代谢及调节机制对于稳定斑块具有重要意义。

胶原是一类由3个不同亚基组成的异源三聚体糖蛋白,是构成ECM的骨架结构。目前,至少已发现29种基因表型不同的胶原,被44个基因分别在不同组织中所编码^[4]。根据分子及空间结构的不同,胶原可分为纤维性和非纤维性两大类,其中纤维性胶原占主要部分,主要包括I、II、III、V、XI、XIV、XVII型^[4]。I型与III型胶原属于“间隙胶原”,这两种胶原占血管壁胶原总含量的80%~90%,为血管壁提供抗张强度,其含量与类型的改变是影响斑块稳定性的重要因素。有研究显示,经药物干预可以通过增加AS斑块内I型胶原的含量及通过改变III型/I型胶原比值促使不稳定斑块向稳定斑块逆转^[5]。可见,胶原的代谢平衡直接影响着斑块的稳定性。

1.2 影响胶原合成的因素

胶原的合成是一个复杂的生物过程,包括一系列的翻译后修饰:肽链的折叠、分泌、加工修饰、交联聚合等。其中脯氨酸和赖氨酸依赖于羟化酶的羟基化,对于胶原的结构及其生物活性都是极为重要的影响因素,是前胶原转化为具有功能性胶原蛋白的关键步骤。

1.2.1 脯氨酸4羟化酶(Prolyl-4-hydroxylase, P4H) P4H是一种重要的翻译后修饰酶,在胶原的形成过程中,组成胶原链并稳定其三螺旋结构^[6]。抑制P4H可产生不稳定前胶原,无法被分泌加工形成胶原,从而减少胶原的合成^[7]。P4H在大多数组织包括平滑肌细胞、内皮细胞中表达,研究发现P4H可被一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、转化生长因子(TGF)- β 、胰岛素样生长因子(IGF)-1、碱性成纤维细胞生长因子(β FGF)和某些细胞因子调节。

P4H由 α 和 β 亚基构成,其中 α 亚基是功能性胶原合成和分泌的限速酶^[8]。有研究发现,主动脉瘤及夹层患者P4H α_1 降低, I型胶原减少^[9];动物实验证实增加P4H α_1 的活性可增加主动脉的ECM,减少血管内压力产生的血管扩张,减少动脉瘤及夹层的形成^[10]。冯民^[11]通过实验研究发现白介素(IL)-6组斑块中P4H α_1 表达减少,提示IL-6可能通过抑制P4H α_1 的表达改变

[△] 基金项目:国家自然科学基金(青年科学基金)资助项目(No.81102663)

* 硕士研究生。研究方向:民族医药基础研究。电话:010-68939905。E-mail:jhljj@163.com

[#] 通信作者:副研究员,硕士生导师。研究方向:民族医药基础研究。电话:010-68939905。E-mail:lilinsen_112@163.com

了斑块的稳定性。综上所述, P4H α_1 的表达对于胶原合成的调节及AS斑块的稳定性具有重要意义。

1.2.2 赖氨酸羟化酶(Lysyl hydroxylase, LH) LH是一种存在于内质网腔中的膜结合蛋白,广泛存在于人体组织中。在Fe³⁺、O₂、 α -酮戊二酸、维生素C的参与下催化-X-Lys-Gly-序列中赖氨酸的羟化,从而影响胶原的合成^[12]。赖氨酸的羟化,不但能够促使胶原蛋白分子之间共价键交联的形成,还能催化其糖基化,对胶原的形成具有重要的意义。目前,在对AS的研究中以LH调节胶原代谢未见报道,其不失为干预AS斑块易损性的一个研究靶点。

1.3 影响胶原降解的因素

1.3.1 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs是一类活性依赖于锌离子的蛋白水解酶家族,多以酶原形式存在,激活后可以降解胶原及大部分ECM成分。MMPs通过降解ECM导致血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMC)侵袭和移行至内膜,与此同时单核细胞入侵,加速氧化低密度脂蛋白(LDL)渗透,利于血管内斑块的形成^[13]。

按发现的顺序, MMPs家族已命名至MMP-28,其中在人类中已发现有23种^[14]。MMPs按其作用底物特异性可以分为5类:(1)间质胶原酶(Collagenases),主要为MMP-1、8、13等,是降解I、II、III、IV、V、X、XI等间质胶原的起始酶和限速酶。(2)明胶酶(Gelatinase),主要为MMP-2、9,其中MMP-2可降解I、II、III型胶原;MMP-9可降解IV、V、X、XI等胶原。(3)基质分解素(Stromelysins),主要为MMP-3、7、10、11、12,可降解多数ECM成分,包括蛋白多糖、层黏连蛋白。(4)模型基质金属蛋白酶(Membrane type MMPs, MT-MMPs),主要为MMP-14、15、16、17,可以直接降解几种ECM成分及激活其他MMPs,如MMP-2,由于其分布在细胞表面,被认为在细胞迁移中的作用更为重要^[15]。(5)剩余的MMPs不属于前几类,暂归于其他。由上述对MMPs的分类可以看出,对胶原起降解作用的主要有MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-13、MT-MMPs等。

1.3.2 内源性组织金属蛋白酶抑制剂(Tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) 在健康生理状态下, MMPs与TIMP之间保持着一种动态平衡,协调着ECM的降解与重建。活化的MMPs受特定的TIMP抑制, TIMP通过其半胱氨酸残基与活化MMP的锌离子活性中心相结合,从而阻断MMP与底物结合。现已发现4种TIMP(TIMP-1、2、3、4)^[16]。MMPs与TIMP之间的平衡决定了MMPs表现出的活性,其表达比值的失衡使得MMPs表现出对胶原的降解作用,从而使得斑块的稳定性降低。

综上所述,无论胶原含量还是胶原类型的改变都对AS斑块的稳定性具有重要的影响,胶原合成相关酶类P4H、LH及胶原降解酶类MMPs的表达调控着胶原代谢的平衡,明确胶原代谢的调控机制对于AS斑块稳定性的研究具有重要的意义。

2 中医药论治AS斑块的研究进展

易损性AS斑块形成于AS的慢性发展过程中,我国传统医学并无AS的病名,但根据其临床症状,中医学认为AS属眩晕、中风、头痛、胸痹、真心痛等疾病范畴。张艳等^[17]认为, AS是气虚在前,气虚不能运血,血脉不通,血液瘀滞;血水同源,血脉不行,痰湿不能运化,痰凝气滞,痰郁化火,火热之极可成热毒;痰湿内蕴,湿热之邪长期不解也可成湿热毒;邪气长期

蕴结不解亦可化为毒。朱明等^[18]认为, AS中医病机有脾虚不运,肝肾气虚衰弱,气虚血瘀、痰浊内生毒邪以致病湿热内蕴。可见, AS病机实属标实本虚之证,标实为痰湿、血瘀、热毒,本虚为肝、脾、肾不足。治则有益气活血法、清热化痰法、清热解毒法等。

2.1 益气活血法

《医林改错》有云:“元气既虚,必不能达于脉管,血管无气,必停留而瘀。”有现代研究认为,气虚血瘀证的病理变化主要表现在内皮功能障碍^[19],而动脉壁的内皮损伤也正是AS形成和发展的一个重要始动环节。由此可见,气虚血瘀是AS重要的病机之一。

周明学等^[20]通过活血、益气、化痰中药对ApoE基因敲除小鼠主AS斑块炎症反应的影响发现,活血组较模型组斑块内脂质成分与胶原成分比值明显降低,同时益气、化痰组均有不同程度的降低;活血组小鼠主动脉AS斑块内核转录因子(NF- κ B)mRNA的表达较模型组降低,得出活血、益气、化痰中药可通过改善AS斑块内部成分以稳定易损斑块的结论。

文川等^[21]通过几种活血中药对基因缺陷小鼠AS斑块的影响研究发现,中药赤芍组、川芎组、桃仁组、酒军组的斑块纤维帽与模型组相比明显增厚;继而在6种活血中药对ApoE基因缺陷小鼠AS斑块胶原沉积及代谢的影响研究中发现,川芎组与桃仁组主动脉根部AS病灶内胶原显著增生, TIMP-1/MMP-1比值丹参组和赤芍组较模型组显著升高,从而得出川芎通过显著增加I型胶原含量使斑块更趋于稳定,赤芍、丹参可能通过调节TIMP-1/MMP-1合成和分解平衡来增加斑块的稳定性^[22]。由上可见,通过益气活血的方法对AS斑块进行干预可使AS斑块的稳定性增高;通过增加胶原含量可使斑块更趋于稳定,显示出中医药在防治AS中具有一定的疗效。

2.2 消痰化痰法

血脂过高、脂质代谢失调是导致AS及斑块形成与发展的因素之一。《内经》的膏脂学说中认为,膏脂与津液本属同源,饮食不节、过食肥甘厚味,或贪图安逸、嗜烟酒成癖,致脾胃受损、湿困中焦、胃失受纳、脾失运化、水谷难以化生精微,聚而为痰湿。

刘彦珠等^[23]运用健脾消痰化痰方治疗高脂血症患者可降低血清总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),减少血清过氧化脂质(LPO)含量,增加血清超氧化物歧化酶(SOD)的活力,以达到降脂、保护动脉内膜免受自由基损伤、抑制AS斑块的作用。

张芬梅等^[24]通过健脾降浊通脉方治疗AS的临床观察发现,健脾降浊通脉方可通过健脾、化痰、降浊达到降低血脂、减少血小板聚集、改善微循环的作用,同时还提高了机体免疫功能,从而使得AS斑块得到有效的防治。

王亚红等^[25]在探讨健脾消痰化痰法中药复方降脂通脉方防治AS的实验中,降脂通脉方能通过降低血清中TC、LDL,从而抑制AS斑块的形成。由此可见,消痰化痰法多通过降低血脂保护动脉内膜的作用实现对AS的有效防治。

2.3 清热解毒法

《金匱要略》云:“毒,邪气蕴结不解之谓。”毒邪作为一种致病因素,有外来之毒、内生之毒之分。内生之毒常发生于内伤杂病的基础上,多由诸邪蓄积,交结凝滞而成。

于俊生等^[26]提出了AS斑块与痰浊、瘀血、毒邪密切相关的“痰瘀毒”相关病机学说,认为痰浊、瘀血、毒邪三者并不是孤

立存在的,而是具有密切关系。津血同源,痰瘀相关,痰瘀互结郁久腐化,久则凝聚成毒,从而形成痰瘀毒互相胶结的病理局面。张京春等^[27-28]结合AS现代炎症学说提出了毒邪当为不稳定斑块的中医病机之一。

张京春等^[29-30]利用ApoE基因缺陷小鼠分别灌服虎杖苷(解毒组)、芎芎胶囊(活血组)和虎杖提取物加芎芎胶囊(解毒活血配伍组)观察解毒活血中药配伍对超敏C反应蛋白(hs-CRP)、NF- κ B和MMP-9表达水平的调控作用。结果显示,解毒活血配伍可降低ApoE基因缺陷小鼠主动脉hs-CRP、NF- κ B和MMP-9表达,且优于单纯解毒和活血组。

Peng L等^[31]通过高脂饮食诱导的兔AS斑块模型研究四妙勇安汤对斑块稳定性的影响发现,四妙勇安汤可以通过降低TG和脂蛋白胆固醇(LDL-C),增加斑块纤维帽厚度和肌动蛋白含量,减少脂质核心与MMP-9的表达,从而达到稳定斑块的作用。

由于许多清热解毒中药具有抗炎、杀菌、抑制病毒及增强免疫等作用,因此推测中医相关清热解毒法可从AS的炎症反应本质出发,从而达到稳定斑块的目的。相关研究表明,有些清热药具有降血脂、降压、抗血凝等作用,可减少内皮红细胞损伤,减少自由基、抗氧化,从而减少诱发AS因素^[32],达到防治AS的作用。

3 结语

AS斑块中不稳定斑块及其继发的心脑血管事件是国内外心脑血管疾病领域研究的热点和重点。胶原作为AS斑块中的主要负荷物质,其组成及含量的变化均会引起斑块稳定性的变化。胶原对维持AS斑块的稳定性至关重要,这也为增强斑块稳定性、预防由斑块破裂引发的各种心脑血管并发症提供了一条新的思路。

目前,现代医学对于AS的治疗准则多为调节血脂、抗氧化、抗炎等途径,但针对于稳定AS斑块尚无安全有效的药物;既往中医药治疗多从补益肝脾肾、活血化痰通络、清热解毒等角度对AS进行干预,并从降脂、抗炎症反应、抗氧化等角度进行作用机制研究,但对AS斑块稳定性的研究与认识不足,有关调节胶原代谢影响斑块稳定性的研究报道较为少见。由此可见,作为影响AS斑块稳定性的重要因素,胶原代谢的平衡可为中医药防治AS提供一个新的研究方向和思路。

参考文献

[1] Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *BMC Med*, 2013, 1(11): 117.
[2] 王南卜,曹梦函,王凌.“治未病”理论在防治动脉粥样硬化性疾病中的应用[J]. *陕西中医*, 2013, 34(1): 52.
[3] Jarvelainen H, Sainio A, Koulu M, et al. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy[J]. *Pharmacol Rev*, 2009, 61(2): 198.
[4] Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen[J]. *Essays Biochem*, 2012, 52: 113.
[5] 潘琳,周明学,徐浩,等. III型/I型胶原比值在动脉粥样硬化斑块稳定性评价中的意义[J]. *中国体视学与图像分析*, 2009, 14(4): 386.
[6] Gorres KL, Raines RT. Prolyl-4-hydroxylase [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45(2): 106.
[7] Rocnik EF, Chan BM, Pickering JG. Evidence for a role

of collagen synthesis in arterial smooth muscle cell migration [J]. *Clin Invest*, 1998, 101(9): 1 889.

[8] Annunen P, Autio-Harmainen H, Kivirikko KI. The novel type II prolyl 4-hydroxylase is the main enzyme form in chondrocytes and capillary endothelial cells, whereas the type I enzyme predominates in most cells [J]. *Biol Chem*, 1998, 273(11): 5 989.
[9] Raveendran M, Senthil D, Utama B, et al. Cigarette suppresses the expression of P4Halpa and vascular collagen production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(2): 592.
[10] Nissi R, Autio-Harmainen H, Marttila P, et al. Prolyl 4-hydroxylase isoenzymes I and II have different expression patterns in several human tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 2001, 49(9): 1 143.
[11] 冯民. IL-6与动脉粥样硬化斑块易损性及的关系及影响胶原代谢的机制[D]. 济南: 山东大学, 2009.
[12] Kivirikko KI, Pihlajaniemi T. Collagen hydroxylases and the protein disulfide isomerase subunit of prolyl 4-hydroxylases[J]. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 1998(72): 325.
[13] 王月琴,戴敏. 高糖诱导内皮细胞损伤致动脉粥样硬化的分子机制研究进展[J]. *安徽医药*, 2012, 16(5): 564.
[14] Johnson C, Galis ZS. Matric metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(1): 54.
[15] Rajavashish TB, Xu XP, Jovinge S. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators[J]. *Circulation*, 1999, 99(24): 3 103.
[16] 刘春丽. 动脉粥样硬化斑块不稳定性因素的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(15): 2 636.
[17] 张艳,杨关林,于睿,等. 动脉粥样硬化中医虚瘀痰毒病因病机实质研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(6): 1 513.
[18] 朱明,陆曙. 动脉粥样硬化中医病机探析[J]. *陕西中医*, 2007, 28(12): 1 655.
[19] 刘洪,李荣亨. 气虚血瘀证与血管内皮细胞相关因子的研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(7): 553.
[20] 周明学,徐浩,潘琳,等. 活血、益气、化痰中药对ApoE基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(4): 496.
[21] 文川,徐浩,黄启福,等. 几种活血中药对ApoE缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(5): 864.
[22] 文川,徐浩. 6种活血中药对ApoE基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块胶原沉积及代谢的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(5): 550.
[23] 刘彦珠,刘维琴,秦腊梅,等. 健脾消痰化痰法对高脂血症患者脂质过氧化的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 1997, 20(3): 50.

药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展

熊 萱^{1,2*}, 张 远², 边 原²(1.四川大学华西药学院临床药理学系,成都 610041;2.四川省医学科学院/四川省人民医院药学部,成都 610072)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2002-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.43

摘要 目的:为药物基因组学应用于肿瘤化疗研究提供参考。方法:查阅国内外相关文献,对药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展进行整理、综述。结果与结论:虽然药物基因组学在肿瘤化疗方面的研究进展迅速,但由于缺乏大规模的临床数据,大多数检测项目的临床意义尚待验证,加之检测技术成本较高等原因,药物基因组学在临床应用的可靠性和有效性需要进一步论证。

关键词 药物基因组学;肿瘤;化疗药物

近年来,由于环境污染、食品及日用品安全问题和人口老龄化的加剧等,我国恶性肿瘤的患病人数和死亡人数均成加速增长趋势。根据美国个体化医疗促进协会(Personalized Medicine Coalition)发布的《个体化医疗手册》(第3版)统计显示,平均75%的患者单一服用某种抗肿瘤药物疗效不佳。抗肿瘤药物的疗效和毒性反应个体差异大,这可能是机体遗传多样性所致。药物基因组学旨在根据患者的遗传信息“量体裁衣”,筛选出对患者最有效的治疗方案。与其他领域相比,药物基因组学在肿瘤化疗中作用更为突出,体现在:第一,肿瘤化疗一般都会产生毒副作用,其中较严重的毒副作用甚至会危及生命,比如骨髓抑制和器官毒性。第二,多数肿瘤疾病进展迅速,如果缺乏有效的治疗,疾病本身会发展到无可挽救的境地。第三,肿瘤化疗药物的治疗窗狭窄、个体差异大,此类药物应给予应答较好、毒副反应较低的患者。第四,肿瘤化疗药物价格高昂,而药物基因筛查可以在一定程度上控制对肿瘤患者的过度治疗,节省医疗资源,为患者节约开支。目前,不少抗肿瘤药物将药物基因筛查作为必需或推荐项目,由此可见药物基因组学在肿瘤治疗中的重要性。笔者通过查阅国内外相关文献,对其中药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展进行整理、综述。

1 烷化剂:环磷酰胺(Cyclophosphamide, CPA)

CPA是一种前药,在体内主要经CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4转化成为活性代谢产物4-羟基环磷酰胺,小部分CPA也可经CYP3A4形成N-去氯乙酰化产物和具有神经毒性的氯乙醛。4-羟基环磷酰胺可转化成同种异构体醛磷酰胺,而醛磷酰胺可经过非酶途径转化成磷酰胺芥子气和丙烯醛。磷酰胺芥子气是一种DNA交联剂,是CPA发挥抗肿瘤作用的重要物质,而丙烯醛与膀胱毒性相关。醛磷酰胺主要通过乙醛脱氢酶(ALDH),主要是ALDH1A1转变成无活性的羧磷酰胺(CP)。CPA其他代谢产物可与谷胱甘肽相结合解毒,该反应由谷胱甘肽巯基转移酶(GST,主要是GSTP1)催化。CYP2B6是将CPA转化成4-羟基环磷酰胺的主要代谢酶,目前发现多个基因多态性位点,研究较为深入的有CYP2B6*4(Lys262Arg)、*5(Arg487Cys)、*6(Gln172His)。CYP2B6*4在各个主要种族中均有较高的突变率,亚洲人群约为15%,而黑种人高达约50%。该突变可导致蛋白表达增高。Rocha V等^[1]在一项以107名白血病患者为对象的研究中发现,CYP2B6*4与CPA所致的黏膜炎、出血性膀胱炎相关。CYP2B6*5携带者酶表达量下降,在接受CPA治疗的狼疮性肾炎患者中效果不佳^[2]。有报道称,CYP2B6*6可导致酶表达量和活性降低,在一项455名接受CPA治疗的白血病患者中发现,那些携带至少1个等位基因突变的患者比野生型更难达到预期的效果^[3]。除CYP2B6*6之外,CYP2C9*2、

- [24] 张芬梅,张慧岭,陈雪玲,等. 健脾降浊通脉方治疗动脉粥样硬化的临床观察[J]. 四川中医,2007,25(4):45.
[25] 王亚红,秦建国,郭维琴,等. 降脂通脉方抗高脂血症及动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(2):98.
[26] 于俊生,陈兆昌. 动脉粥样硬化从痰瘀毒论治探讨[J]. 山东中医杂志,2002,21(8):451.
[27] 张京春,陈可冀,张文高,等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(10):869.
[28] 张京春,陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):

366.
[29] 张京春,陈可冀,郑广娟,等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白E基因敲除小鼠主动脉NF- κ B与MMP-9表达的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(1):41.
[30] 张京春,陈可冀,刘剑刚,等. 解毒活血配伍方药对载脂蛋白E基因敲除小鼠血清超敏C反应蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):330.
[31] Peng L, Li M, Xu YZ, et al. Effect of Si-Miao-Yong-An on the stability of atherosclerotic plaque in a diet-induced rabbit model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1):241.
[32] 万文成,罗海燕,陈洁文,等. 清热解毒开窍醒脑防治脑缺血实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2001,11(1):5.

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:028-87393317。E-mail:derboer01@hotmail.com

(收稿日期:2014-05-07 修回日期:2014-06-16)

(编辑:陶婷婷)