

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.002
文章编号: 1005-8982(2020)08-0007-06

白芍总苷对大鼠球囊损伤再狭窄的作用及机制研究*

罗特丹, 姜昕, 周冲冲, 李鹏

(深圳市人民医院 老年病科, 广东 深圳 518020)

摘要: 目的 分别应用白芍总苷灌胃及白芍总苷浸泡球囊法观察大鼠球囊损伤前后及白芍总苷干预对Th17、Treg细胞的影响。**方法** 将SD大鼠随机分为对照组、球囊损伤组、白芍总苷灌胃组及白芍总苷浸泡球囊组。对照组采用生理盐水灌胃4d后行假手术, 术后生理盐水灌胃13d; 球囊损伤组采用生理盐水灌胃4d后在左侧颈总动脉行球囊损伤, 术后生理盐水灌胃13d; 白芍总苷灌胃组采用白芍总苷灌胃4d后行球囊损伤, 术后白芍总苷灌胃13d; 白芍总苷浸泡球囊组采用生理盐水灌胃4d后行球囊损伤, 术前将球囊浸泡于白芍总苷稀释液中4h, 术后生理盐水灌胃13d。各组术后14d取左侧颈总动脉, 采用流式细胞术分别检测各组脾脏中Th17、Treg细胞占CD4⁺T细胞的百分比, 计算Th17/Treg细胞比例, 损伤血管行苏木精-伊红染色, 观察内膜变化。**结果** 球囊损伤组管腔面积较对照组小, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较对照组大($P < 0.05$); 白芍总苷灌胃组管腔面积较球囊损伤组高, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较球囊损伤组减小, 但高于对照组($P < 0.05$); 白芍总苷浸泡球囊组管腔面积较白芍总苷灌胃组大, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较白芍总苷灌胃组小, 但高于对照组($P < 0.05$)。球囊损伤组Th17细胞占CD4⁺T细胞的百分比、Th17/Treg高于白芍总苷灌胃组、白芍总苷浸泡球囊组及对照组($P < 0.05$); 白芍总苷浸泡球囊组低于白芍总苷灌胃组, 而高于对照组($P < 0.05$)。白芍总苷灌胃组Treg细胞占CD4⁺T细胞的百分比高于球囊损伤组及对照组($P < 0.05$), 白芍总苷浸泡球囊组Treg细胞占CD4⁺T细胞的百分比高于白芍总苷灌胃组($P < 0.05$)。**结论** 白芍总苷通过调节Th17、Treg细胞数量调节细胞免疫失衡, 减轻球囊损伤后血管狭窄, 且白芍总苷浸泡球囊法较白芍总苷灌胃法效果更佳。

关键词: 白芍总苷 / 中草药; 血管内膜; 血管中膜

中图分类号: R318

文献标识码: A

Studies on effects of total glucosides of paeony on restenosis and mechanism in rats after carotid artery balloon injury*

Te-dan Luo, Xin Jiang, Chong-chong Zhou, Peng Li

(Department of Geratology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Objective To observe the changes in Th17 / Treg cells in rats after carotid artery balloon injury and the intervention of total glucosides of paeony. **Methods** SD rats were equally and randomly divided into 4 groups: the control group, the balloon injury group, the total glucosides of paeony gavage group and the total glucosides of paeony immersion group. The control group received sham operation. The left common carotid artery was injured by balloon in the balloon injury group and the total glucosides of paeony gavage group. The artery was injured by balloon immersed total glucosides of paeony in the total glucosides of paeony immersion group. The total glucosides of paeony gavage group was administered total glucosides of paeony daily by gavage, which began 4 days before operation continued until harvesting. The control group, the balloon injury group and the total glucosides of paeony immersion group were administered normal saline daily by gavage. The rats were executed under anesthesia at 14 days after operation. The proportions of Th17 and Treg cells in

收稿日期: 2019-10-28

* 基金项目: 深圳市科技计划项目 (No:201607017)

the spleen of rats were detected by flow cytometry. The left common carotid artery was stained with hematoxylin-eosin, and neointimal were assayed. **Results** The lumen area in the balloon injury group was smaller than that in the control group, and the intimal area and intima / media area ratio were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The lumen area in the total glucosides of paeony gavage group was larger than that in the balloon injury group, and the intimal area and intimal area / media area ratio in the balloon injury group were lower than those in the balloon injury group, but higher than those in the control group ($P < 0.05$). The lumen area in the total glucosides of paeony immersion group was larger than that in the total glucosides of paeony gavage group, and the intimal area and intima-media area ratio were smaller than those in the total glucosides of paeony gavage group, but higher than those in the control group ($P < 0.05$). The percentage of Th17 cells in CD4⁺T cells and Th17/Treg in balloon injury group were higher than those in total glucosides of paeony gavage group, total glucosides of paeony immersion group and control group ($P < 0.05$), while those in total glucosides of paeony immersion group were lower than those in total glucosides of paeony gavage group, but higher than those in control group ($P < 0.05$). The percentage of Treg cells in CD4⁺T cells in total glucosides of paeony gavage group was higher than that in balloon injury group and control group, and the percentage of Treg cells in CD4⁺T cells in total glucosides of paeony immersion group was higher than that in total glucosides of paeony gavage group. **Conclusions** Total glucosides of paeony can regulate the balance of Th17 and Treg cells, may contribute to lighten the restenosis of injured vessels. Local application of balloon immersed total glucosides of paeony was better than gavage to inhibit the restenosis of inflammatory vessels.

Keywords: total glucosides of paeony / chinese herbal medicine; endangium; tunica media

随着中国老龄化程度的加速, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的患病率及病死率逐年增加。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)通过开通狭窄冠状动脉能明显降低冠心病患者的病死率, 改善预后, 因此在临床中得到广泛的应用, 但发生术后再狭窄仍然是影响PCI疗效的重要原因。有研究表明, PCI造成损伤血管局部炎症反应是术后再狭窄的根本原因, 而Th17和Treg细胞免疫失衡引起的炎症失控在多种疾病中扮演着重要角色, 但是否在再狭窄的发生、发展中发挥作用尚无相关报道^[1-3]。白芍总苷作为临床中被广泛应用的非特异性抗炎药能否通过调节Th17和Treg细胞的凋亡, 发挥抑制PCI术后再狭窄的作用亦无相关研究。如今药物涂层球囊在PCI中占据一席之地, 有研究显示, 药物球囊与第二代洗脱支架相比在治疗再狭窄方面无明显区别^[4]。

本实验旨在通过复制大鼠颈动脉球囊损伤模型, 应用药物浸泡球囊方法模拟药物涂层球囊, 研究白芍总苷干预前后Th17、Treg细胞数量及内膜的变化, 为治疗再狭窄寻找新方法。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与主要试剂

SPF级14~16月龄雄性SD大鼠[SCXK(粤)2019-0035]36只由广东省医学实验动物中心提供。Th17和Treg细胞检测试剂盒购自美国eBioscience公

司, 白芍总苷购自宁波立华制药有限公司(批号:H20055058)。

1.2 方 法

1.2.1 复制大鼠颈动脉球囊损伤模型 36只大鼠被随机、等量分成对照组、球囊损伤组、白芍总苷浸泡球囊组及白芍总苷灌胃组, 每组9只。各组大鼠模型复制前4d用生理盐水灌胃, 20 ml/d, 白芍总苷灌胃组用200 mg/(kg·d)白芍总苷生理盐水灌胃, 20 ml/d。各组大鼠模型复制前12h皮下注射低分子肝素, 球囊浸泡组的球囊浸泡于5 g/L白芍总苷生理盐水4h。各组术前麻醉后, 在左颈总动脉靠心脏一端阻断血流, 切开颈外动脉。对照组做假手术, 只结扎颈外动脉再缝合切口。其余组复制球囊损伤模型: 用规格2.0 mm × 10.0 mm的Medtronic球囊导管从切口处插入至颈总动脉约1.5 cm, 用200 kPa压力充盈球囊, 向远离心脏一端拖拉导管, 剥脱动脉内膜, 抽除气体后, 再送向近心脏一端, 如此重复3次, 移去导管, 结扎切口, 去掉颈总动脉血管夹, 恢复阻断血流, 缝合伤口。术后24h再次皮下注射低分子肝素预防血栓。术后肌肉注射青霉素3d预防感染。术后白芍总苷灌胃组用200 mg/(kg·d)白芍总苷生理盐水灌胃, 20 ml/d, 共13d, 其余组用生理盐水灌胃, 20 ml/d, 共13d。模型复制过程中由于损伤严重死亡5只, 标本取材时因发现血栓导致颈总动脉栓塞而剔除1只。最终纳入实验共30只, 对照组、球囊损伤组、白芍总苷灌胃组及白芍总苷浸泡球囊组分别为9、6、7和8只。

1.2.2 指标检测 ①标本取样: 术后 14 d, 在麻醉下取各组大鼠左颈总动脉球囊损伤部位, 长度约 1.5 cm, 以 2 根血管作为 1 个样本。取 0.5 cm 长的损伤血管置于 4% 多聚甲醛中固定, 制成石蜡标本。每个标本按距心脏近、中及远端连续切 $4\mu\text{m}$ 厚的切片 10 张, 苏木精-伊红染色后, 用显微镜观察动脉管腔变化。取大鼠脾脏用于流式细胞仪分析。②病理学检测血管内膜变化: 应用 Quantiment 520 型计算机图像分析仪分别测量各组血管的管腔、内膜及中膜横断面面积^[5]。③流式细胞仪检测 Th17、Treg 细胞分别占 CD4⁺T 细胞的百分比: 无菌分离大鼠脾脏, 使用无菌注射器活塞部分研磨脾脏, 细胞过滤器上过滤, 离心后去上清, 制成单细胞悬液, 调整细胞浓度至 2×10^7 个/ml, 将 $100\mu\text{l}$ 细胞悬液加入流式管中, 标记细胞外标荧光抗体 (CD3 PE-Cy5、CD4-FITC 及 CD25 PE-CY5.5), 混匀后 4℃ 避光孵育 30 min, 加染色缓冲液 2 ml 后离心洗涤 2 次, 弃上清液, 加入固定穿膜液 1 ml 后 4℃ 避光孵育 30 min 进行穿膜。加入穿膜缓冲液 2 ml 离心洗涤 2 次后弃上清, 加入流式内标荧光抗体 (PE 标记的 Foxp3, APC-CY7 标记的 IL-17A) 4℃ 避光孵育 30 min, 用穿膜缓冲液洗 2 ml 离心洗涤 2 遍后弃上清, 加入染色缓冲液, 流式细胞仪检测并分析 Th17 (CD3⁺CD4⁺IL-17A⁺) 及 Treg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) 的比例, 应用 Flowjo 7.6.1 软件分析数据。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步的两两比较用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组主动脉内膜增生程度比较

各组管腔面积、内膜面积及内膜面积/中膜面积比值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组内膜光滑无增厚, 仅由一层扁平的血管内皮细胞组成; 球囊损伤组新生内膜形成导致内膜增厚, 新生内膜主要由大量增殖的血管平滑肌 (vascular smooth muscle, VSM) 细胞构成, 增生的 VSM 细胞排列无序紊乱, 管腔面积较对照组小, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较对照组大 ($P < 0.05$); 白芍总苷灌胃组新生内膜较球囊损伤组薄, 管腔狭窄程度较球囊损伤组明显减轻, 管腔面积较球囊损伤组大, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较球囊损伤组小, 但高于对照组 ($P < 0.05$)。白芍总苷浸泡球囊组内膜较白芍总苷灌胃组薄, 增生的 VSM 细胞较白芍总苷灌胃组少, 管腔面积较白芍总苷灌胃组大, 内膜面积及内膜面积/中膜面积比值较白芍总苷灌胃组小, 但高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

表 1 各组主动脉内膜增生程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	管腔面积 /mm ²	内膜面积 /mm ²	中膜面积 /mm ²	内膜面积 /中膜面积
对照组	9	0.846 \pm 0.012	0.033 \pm 0.028	0.343 \pm 0.013	0.085 \pm 0.011
球囊损伤组	6	0.472 \pm 0.016 ^①	0.481 \pm 0.017 ^①	0.331 \pm 0.013 ^①	1.436 \pm 0.048 ^①
白芍总苷灌胃组	7	0.634 \pm 0.014 ^{①②}	0.254 \pm 0.015 ^{①②}	0.343 \pm 0.021 ^{①②}	0.753 \pm 0.014 ^{①②}
白芍总苷浸泡球囊组	8	0.735 \pm 0.016 ^{①②}	0.188 \pm 0.012 ^{①②}	0.363 \pm 0.015 ^{①②}	0.543 \pm 0.033 ^{①②}
<i>F</i> 值		5.741	4.853	1.165	4.519
<i>P</i> 值		0.008	0.017	0.133	0.022

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与球囊损伤组比较, $P < 0.05$ 。

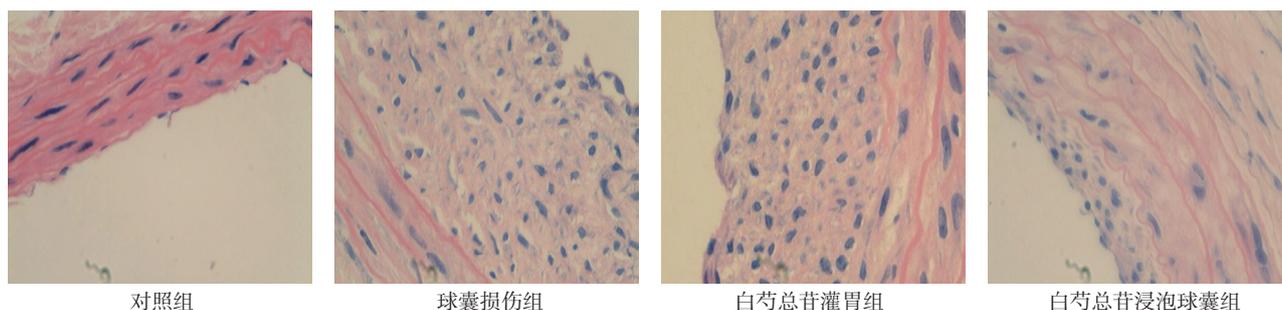


图 1 各组颈动脉球囊损伤后的病理切片 (HE 染色 $\times 400$)

2.2 各组 Th17、Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比及 Th17/Treg 比较

各组 Th17、Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比及 Th17/Treg 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。球囊损伤组 Th17 占 CD4⁺T 细胞的百分比、Th17/Treg 高于白芍总苷灌胃组、白芍总苷浸泡

球囊组及对照组 ($P < 0.05$); 且白芍总苷浸泡球囊组低于白芍总苷灌胃组, 而高于对照组 ($P < 0.05$)。白芍总苷灌胃组 Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比高于球囊损伤组及对照组 ($P < 0.05$), 且白芍总苷浸泡球囊组高于白芍总苷灌胃组 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2、3。

表 2 各组 Th17、Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比及 Th17/Treg 比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th17 占 CD4 ⁺ T 细胞百分比	Treg 占 CD4 ⁺ T 细胞百分比	Th17/Treg
对照组	9	0.27 ± 0.05	0.33 ± 0.06	0.79 ± 0.10
球囊损伤组	6	1.24 ± 0.07 ^①	0.52 ± 0.07 ^①	2.52 ± 0.12 ^①
白芍总苷灌胃组	7	1.02 ± 0.06 ^{①②}	0.88 ± 0.08 ^{①②}	1.28 ± 0.08 ^{①②}
白芍总苷浸泡球囊组	8	0.87 ± 0.06 ^{①②③}	1.05 ± 0.08 ^{①②③}	0.91 ± 0.11 ^{①②③}
F 值		5.274	4.526	4.381
P 值		0.018	0.023	0.026

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与球囊损伤组比较, $P < 0.05$; ③与白芍总苷灌胃组比较, $P < 0.05$ 。

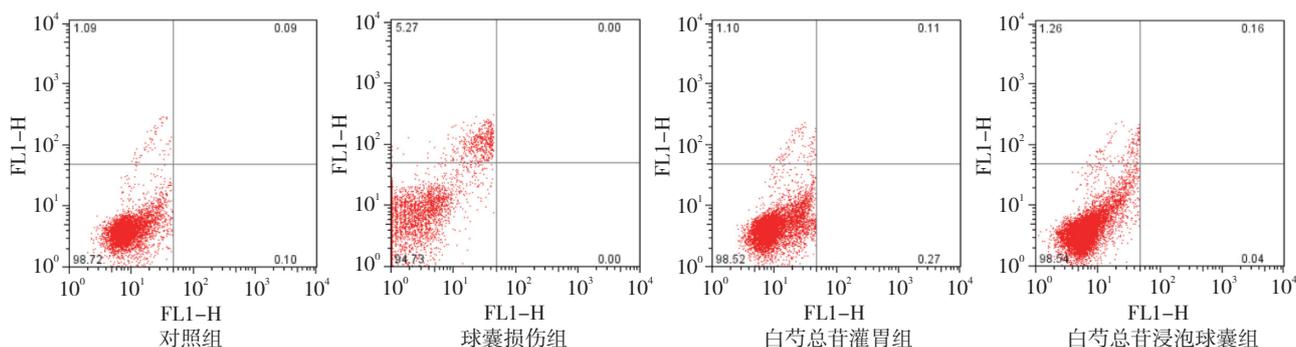


图 2 各组大鼠脾脏中 Th17 细胞比例

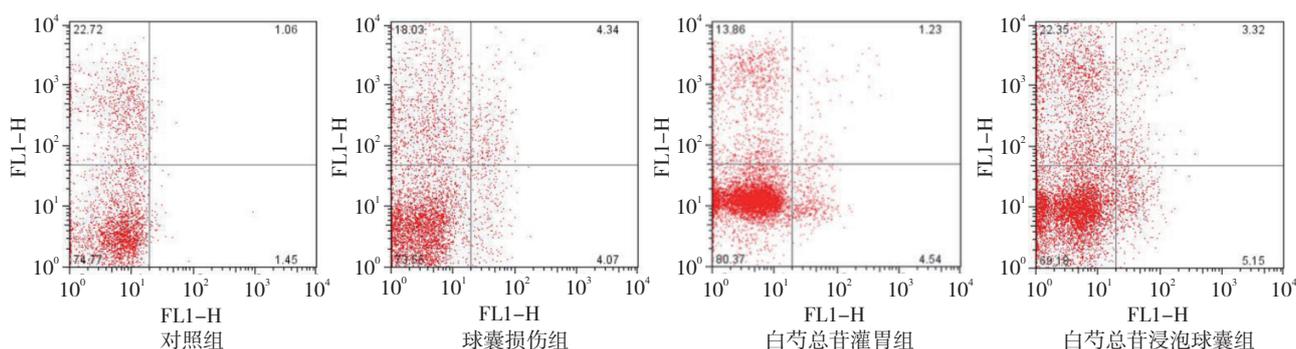


图 3 各组大鼠脾脏中 Treg 细胞比例

3 讨论

PCI 术后血管再狭窄的过程实质上是血管对损伤所致炎症反应的修复过程, PCI 所致局部内皮细胞损伤及功能障碍诱发的炎症反应释放多种炎症细胞因子, 促进 VSM 细胞分化、增生并向损伤部位移行, 使

血管重建最终导致再狭窄, 因此可以认为炎症是再狭窄的始发因素^[6]。

有研究显示, 各种导致动脉粥样硬化的危险因素均可引起血管内 Th17 细胞的增加, 由 Th17 细胞分泌的 IL-17A 能介导白细胞黏附于血管内皮之上, 最终

促进炎症的发展^[7-9]。有研究发现球囊损伤能通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)途径引起IL-17A的大量分泌,并作用于VSM细胞,致使球囊损伤后局部管腔狭窄,间接表明Th17细胞增多在再狭窄中占有重要的地位^[5]。笔者发现球囊损伤后损伤血管内膜面积与Th17细胞比例相关,表明球囊损伤可使Th17细胞数量增加并促进VSM细胞向损伤部位的迁移及增殖,最终引起管腔狭窄。其机制可能是局部损伤所致Th17细胞大量激活,Th17通过NF- κ B途径引起IL-17A、IL-6等促炎因子的分泌,产生局部炎症瀑布,使炎症进一步扩大,最终导致血管内膜增厚。

Treg细胞是一类对慢性炎症疾病具有重要保护作用的T细胞亚群,能通过分泌如IL-10等抑制炎症的细胞因子及抑制效应T细胞的增殖,达到抑制炎症的效果^[10]。Treg细胞可通过抗巨噬细胞和血管内皮细胞炎症活性而抑制动脉粥样硬化的发展^[11]。多项临床试验表明,动脉粥样硬化性疾病与各种信号通路介导的细胞凋亡途径引起Th17/Treg细胞失衡相关^[12-13]。而Th17/Treg失衡,将导致免疫失衡,并引起一系列炎症反应。笔者发现球囊损伤后Treg细胞比例较对照组明显增加,且Treg细胞比例与球囊损伤后管腔面积相关,考虑球囊损伤引起局部炎症,机体通过上调Treg细胞比例抑制IL-6等炎症因子进一步产生,并促进IL-10等抑炎因子的分泌,避免球囊损伤造成的炎症反应的级联扩大而抑制再狭窄。并且随着炎症的扩大,通过负反馈机制使Treg细胞激活增多,但由于Treg细胞增多所产生的抑炎效果不足以完全抵消由于Th17细胞增多所带来的促炎效果,最终球囊损伤引起的局部炎症反应所致再狭窄仍不可避免发生,这从球囊损伤后Th17细胞的变化幅度较Treg细胞变化幅度大中得以证实。因此纠正球囊损伤后Th17/Treg细胞失衡在阻止再狭窄的发生中具有重要意义。

白芍总苷是从中药白芍中提取出的有效成份,是目前临床广泛应用的一种免疫调节剂。有研究报道白芍总苷能通过抑制NF- κ B等通路减少Th17细胞分化,最终减轻炎症导致的临床症状^[14]。LIN等^[15]研究发现,白芍总苷能通过降低Foxp3基因启动子区域甲基化水平及脱甲基作用,促进Foxp3的表达,提高Treg占CD4⁺T细胞的百分比。有实验发现,白芍总苷能通过调节Th17/Treg细胞平衡达到治疗炎症性疾病的目的^[16-17]。本研究中无论是应用灌胃的方法使白芍总苷作用于全身,还是应用球囊浸泡的方法使白芍

总苷作用于局部,在降低球囊损伤后脾脏Th17细胞水平的同时还能提高Treg细胞水平,使Th17/Treg降低,且Th17/Treg与狭窄程度及VSM细胞增生程度相关。提示白芍总苷能通过上述信号途径负向调节球囊损伤后大鼠Th17/Treg细胞平衡,发挥抗炎和免疫调节的作用,达到抑制再狭窄的目的。本研究中白芍总苷上调Treg细胞的能力较下调Th17细胞明显,可能是白芍总苷先通过上调Treg细胞至一定程度后,再通过Th17/Treg免疫系统负向调节Th17细胞的分化。而且还发现,应用白芍总苷浸泡球囊的方法,同样能调节Th17/Treg细胞免疫失衡,以达到抑制球囊损伤后再狭窄的目的,且效果好于白芍总苷灌胃。结果提示可将白芍总苷作为药物球囊涂层局部使用,其较全身使用能更好地抑制球囊损伤后的再狭窄,且无明显不良反应。考虑其原因为局部使用白芍总苷较全身使用时损伤部位白芍总苷浓度更高,故能更好地调节Th17/Treg细胞免疫失衡而抑制炎症。但无论应用何种方法干预,对照组管腔面积最大,考虑白芍总苷虽然能通过调节Th17/Treg细胞免疫失衡减少炎症的进一步扩大,但并不能完全消除炎症引起的VSM细胞增生。

目前已经进入药物洗脱支架时代,但因支架的金属网格残留特点仍可导致再狭窄的发生。且在多项研究中药物洗脱支架仍有争论,一项关于现阶段使用的药物洗脱支架安全性的荟萃分析发现,对比金属裸支架,药物洗脱支架有更多的晚期血栓风险^[18]。因此无论从临床上还是社会经济学方面考虑都迫切需要寻找一种新的药物,以减少再狭窄的发生。白芍总苷或可作为球囊的药物涂层应用于PCI术中,通过调节Th17/Treg细胞免疫失衡,抑制炎症介导的VSM细胞的增殖及向损伤部位的迁移,减少支架内内膜增生,达到减少再狭窄发生的目的,因此期待通过大规模临床试验来验证白芍总苷作为药物球囊的涂层,减少PCI术后再狭窄的发生。

参 考 文 献:

- [1] INOUE T, CROCE K, MOROOKA T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(10): 1057-1066.
- [2] FENG T T, ZOU T, WANG X, et al. Clinical significance of changes in the Th17/Treg ratio in autoimmune liver disease[J].

- World J Gastroenterol, 2017, 23(21): 3832-3838.
- [3] MA L, XUE H, GAO T, et al. Notch1 signaling regulates the th17/treg immune imbalance in patients with psoriasis vulgaris[J/OL]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: DOI: 10.1155/2018/3069521.
- [4] 孙美珠, 刘宏斌, 黄党生, 等. 紫杉醇涂层球囊与第二代药物洗脱支架治疗支架内再狭窄患者的临床分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1095-1098.
- [5] 董少红, 罗特丹, 刘华东, 等. 罗格列酮对大鼠颈动脉球囊损伤后白细胞介素 -2、10、17A mRNA 表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2010, 12(26): 931-934.
- [6] MCDONALD R A, HALLIDAY C A, MILLER A M, et al. Reducing in-stent restenosis: therapeutic manipulation of mirna in vascular remodeling and inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(21): 2314-2327.
- [7] ENGELBERTSEN D, RATTIK S, WIGREN M, et al. IL-1R and MyD88 signalling in CD4⁺ T cells promote Th17 immunity and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1): 180-187.
- [8] LIM H, KIM Y U, SUN H, et al. Proatherogenic conditions promote autoimmune T helper 17 cell responses in vivo[J]. Immunity, 2014, 40(1): 153-165.
- [9] GRIFFIN G K, NEWTON G, TARRIO M L, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation[J]. J Immunol, 2012, 188(12): 6287-6299.
- [10] WEI X D, ZHANG J H, GU Q C, et al. Reciprocal expression of il-35 and il-10 defines two distinct effector treg subsets that are required for maintenance of immune tolerance[J]. Cell Rep, 2017, 21(7): 1853-1869.
- [11] GARETTO S, TROVATO A E, LLEO A, et al. Peak inflammation in atherosclerosis, primary biliary cirrhosis and autoimmune arthritis is counter-intuitively associated with regulatory T cell enrichment[J]. Immunobiology, 2015, 220(8): 1025-1029.
- [12] MA Y H, YUAN X L, DENG L, et al. Imbalanced frequencies of Th17 and Treg cells in acute coronary syndromes are mediated by IL-6-STAT3 signaling[J/OL]. PLoS One. 2013, 8(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0072804.
- [13] LI Q, WANG Y P, WANG Y, et al. Distinct different sensitivity of Treg and Th17 cells to Fas-mediated apoptosis signaling in patients with acute coronary syndrome[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(2): 297-307.
- [14] ZHAO M, LIANG G P, TANG M N, et al. Total glucosides of paeony induces regulatory CD4(+)CD25(+) T cells by increasing Foxp3 demethylation in lupus CD4(+) T cells[J]. Clin Immunol, 2012, 143(2): 180-187.
- [15] LIN H, ZHANG W, JIANG X, et al. Total glucosides of paeony ameliorates TNBS-induced colitis by modulating differentiation of Th17/Treg cells and the secretion of cytokines[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8265-8276.
- [16] PENG J, LU X, XIE K, et al. Dynamic alterations in the gut microbiota of collagen-induced arthritis rats following the prolonged administration of total glucosides of paeony[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 204.
- [17] 童芳. 白芍总苷对 EAT 小鼠 Treg/Th17 免疫平衡的影响 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2018: 36-37.
- [18] 刘志涛, 何国祥. 冠状动脉支架内血栓与药物洗脱支架的安全性 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30(2): 246-249.

(李科 编辑)

本文引用格式: 罗特丹, 姜昕, 周冲冲, 等. 白芍总苷对大鼠球囊损伤再狭窄的作用及机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 7-12.