

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.009

血脂康胶囊对高脂模型大鼠 EPCs 功能的影响*

苏绍娟¹ 刘长山² 尹青令¹ 李 宏¹ 刘建华¹ 成 敏^{1△}

(1 潍坊医学院医学研究实验中心 山东 潍坊 261053; 2 潍坊市人民医院 山东 潍坊 261053)

摘要 目的: 高脂血症可增加心血管事件的发生率, 本研究降脂红曲制剂血脂康胶囊对高脂模型大鼠的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)生物学功能的影响。**方法:** 给予 Wistar 大鼠高脂饲料 30 d, 造成高脂大鼠模型, 灌服血脂康胶囊。密度梯度离心法分别分离正常对照组, 高脂模型组和血脂康治疗组大鼠骨髓单核细胞, 应用 EGM-2MV 进行体外培养。以 4~6 代 EPCs 为靶细胞。采用 Edu 标记技术、CCK-8 检测法、粘附能力测定试验、改良的 Boyden 小室、Matrigel 法、荧光定量 RT-PCR 等方法分别检测 EPCs 增殖、粘附、迁移、体外成血管及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等炎症因子的表达。**结果:** 高脂模型组大鼠 EPCs 的增殖、粘附、迁移及成血管能力均明显低于对照组, 但炎症因子 MCP-1 表达则高于对照组; 与高脂模型组 EPCs 比较, 血脂康可明显促进 EPCs 的增殖、粘附、迁移及成血管, 下调 MCP-1 的表达。**结论:** 高脂状态下大鼠 EPCs 的增殖、粘附、迁移及成血管等生物学功能受损, 血脂康能调整脂质代谢, 改善高脂血症大鼠 EPCs 功能, 从而起到保护血管内皮的功能, 减少心血管疾病的发生。

关键词: 内皮祖细胞; 高脂血症; 血脂康; 生物学特性

中图分类号: Q95-3; R285.5; R589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7037-05

The Effects of Xuezhikang on the Functions of Endothelial Progenitor Cells Isolated from Experimental Hyperlipidemic Rats*

SU Shao-juan¹, LIU Chang-shan², YIN Qing-ling¹, LI Hong¹, LIU Jian-hua¹, CHENG Min^{1△}

(1 Medicine Research Center, Weifang Medical University, Weifang, Shandong, 261053, China;

2 Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261053, China)

ABSTRACT Objective: Hyperlipidemia can increase the incidence of cardiovascular events. This study is to investigate the effects of Xuezhikang on the functions of endothelial progenitor cells (EPCs) isolated from experimental hyperlipidemic rats. **Methods:** Wistar rats were fed with high fat diet for 30 d to lead to hyperlipemia, and then Xuezhikang was given by oral gavage. Bone marrow mononuclear cells were collected from normal, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat by density gradient centrifugation and cultured with EGM-2MV medium, respectively. The 4th~6th generation EPCs were chosen as target cells and cell biological functions, such as proliferation, adhesion, migration and the ability of forming tubes were assayed with CCK-8, Edu labeling, adhesion test, Boyden chamber assay and Matrigel respectively. The mRNA expressions of chemokines such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were analyzed by real time RT-PCR. **Results:** The EPCs isolated from experimental hyperlipidemic rats exhibited decreased capabilities of proliferation, adhesion, migration and tube formation. In the mean time, the gene expression of MCP-1 was high. Xuezhikang rescued the functions of EPCs isolated from reated hyperlipidemic rat. Namely, Xuezhikang improved the proliferation, adhesion, migration and tube formation and down-regulated the gene expression of MCP-1 in EPCs isolated from hyperlipidemic rats. **Conclusions:** Hyperlipidemia damages the functions proliferation, adhesion, migration and tube of EPCs. Xuezhikang has antiatherogenic properties and the protection to the functions of EPCs, so that it can protect the vascular endothelial function and reduce the occurrence of cardiovascular disease.

Key words: Endothelial progenitor cells; Hyperlipidemia; Xuezhikang; Function

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R285.5; R589.2 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7037-05

前言

随着人民生活水平的提高,我国高脂血症的患病率逐年增加,而且发病年龄提早。脂质在血管内皮沉积可引起动脉粥样

硬化,进而导致早发性和进行性心脑血管和周围血管病变。因此,高脂血症已被列为心脑血管疾病重要的独立危险因素^[1]。研究显示,高脂血症患者在动脉粥样硬化斑块形成前即有内皮功能障碍^[2]。因此改善血管内皮功能,对防治高脂血症血管并发症

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30900290;31270993);教育部新世纪优秀人才支持计划资助(NCET-10-0922);

山东省高等学校科技计划项目(J11LF17);潍坊市科技发展计划(20120182;201201120;20121228)

作者简介:苏绍娟(1987-),女,硕士研究生,研究方向:细胞功能调控, E-mail: shaojuansu@sina.com

△ 通讯作者:成敏(1976-),女,博士,教授,研究方向:细胞功能调控, E-mail: chengmin1976@wfmc.edu.cn

(收稿日期:2014-04-15 接受日期:2014-05-12)

具有重要意义。

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,可自骨髓动员,归巢到内皮损伤及缺血部位,分化为成熟的内皮细胞参与损伤血管的修复^[3]。文献证实,骨髓EPCs来源的内皮细胞占有新形成的内皮细胞的25%^[4]。孔朝红等^[5]实验证实:高脂状态下,EPCs形态较小,分化、吞噬功能等生物学功能受损。

血脂康是由中药红曲提炼而成的高效降脂药,含有羟甲基戊二酰辅基A(HMG-CoA)还原酶抑制剂、多种不饱和脂肪酸和人体必需的氨基酸等。临床研究表明:血脂康胶囊可抗炎、改善内皮功能、抗动脉粥样硬化,对冠心病有治疗作用^[6,7]。最近研究证实,血脂康可增加外周血EPCs的数量^[8]。为了进一步探讨血脂康对EPCs生物学特性影响,本研究用高脂血症大鼠模型,观察血脂康对骨髓EPCs增殖、粘附、迁移、血管形成及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP1)表达等生物学功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性Wistar大鼠,体重250~300g(山东鲁抗医药股份公司);血脂康胶囊(北大维信生物科技有限公司);高脂饲料(基础饲料81.3%+猪油10%+白糖5%+胆固醇3%+胆酸钠0.5%+丙硫氧嘧啶0.2%,均为质量分数);EGM-2完全培养液(Lonza,美国);胎牛血清(Hyclone,美国);纤维粘连蛋白(Roche,德国);梯度离心液(Histopaque-1083, Sigma, 美国); TRIzol 试剂(Invitrogen, 美国); CCK8 (Dojindo, 日本); Edu 检测试剂盒(广东锐博生物科技有限公司);改良的Boyden小室(江苏海门麒麟医用仪器厂);CO₂培养箱(Thermo, 美国);倒置荧光显微镜(Olympus, 日本);荧光定量PCR仪(Bio-rad, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及分组 实验前按体重随机分为3组,分别为(1)对照组:大鼠仅给予基础饲料喂养。(2)高脂血症模型组:大鼠给予高脂饲料,30d后眼眶取血,分离血清,以酶法经紫外分光光度计测定血清中血脂水平。高脂模型组与正常对照组比较:TC、TG、LDL-C水平升高,HDL-C水平降低,提示大鼠高脂血症造模成功。(3)血脂康治疗组:大鼠高脂血症造模成功后,灌服血脂康胶囊(500 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 14 d。

1.2.2 EPCs的分离培养及鉴定 按本课题组以前建立的方法进行^[9]。以Histopaque-1083密度梯度离心分别分离正常对照组,高脂模型组和血脂康治疗组大鼠骨髓单核细胞,用EGM-2MV培养液重悬细胞,将其接种于包被有纤维粘连蛋白的培养瓶中,置于37℃含5%CO₂的培养箱。4天后更换培养液。取3~4代细胞行DiI-ac-LDL及FITC-UEA-1染色,内皮型细胞表达为双阳性。采用流式细胞术检测内皮细胞标记:VEGFR2、vWF及CD31等,约85%的EPCs上述标记为阳性。

1.2.3 细胞增殖检测 CCK-8法检测细胞的增殖:向96孔板中均匀加入细胞(4000个细胞/100 μL/孔),置37℃ 5% CO₂培养箱48 h后取出,弃去各孔培养基,加入CCK-8试剂和培养液的混合液(按1:10比例),在培养箱内孵育60 min,酶标仪测定各孔在450 nm波长的吸光度。

EdU法测定细胞增殖:以Cell-Light™ EdU原位标记细胞,经细部固定化和破膜通透处理后,Apollo® 荧光染料显色。荧光显微镜下观察拍照。

1.2.4 细胞粘附功能检测 取各组EPCs,以1×10⁵/L接种于预先包被有纤维粘连蛋白的6孔板中,37℃,5%CO₂的培养箱中孵育30 min后弃培养液,以PBS轻洗三次,显微镜(100倍)下随机拍照计数每视野内的细胞数。

1.2.5 细胞迁移功能检测 采用改良的Boyden小室法观察细胞迁移情况:按上述方法离心收集细胞,将150 μ EGM-2MV加入改良Boyden小室下层,中间为8 μm聚碳酸酯微孔滤膜,2×10⁵ EPCs悬液加入上层,37℃,5%CO₂培养箱中孵育10 h。取下滤膜,用棉签轻拭上层未迁移细胞。DAPI染色,荧光显微镜下随机选取5个视野(×100),计数迁移细胞,取其平均数。

1.2.6 体外成血管能力检测 4℃下将Matrigel基质胶(100 μ/孔)加入96孔板,37℃培养箱中孵育1 h。按上述方法收集细胞,以2×10⁵ μL接种于基质胶上,37℃培养箱中放置6~8 h,光学显微镜下观察拍照,采用Image-Pro Plus6.0软件分析各视野血管样结构形成的长度和面积。

1.2.7 RNA提取、MCP-1的荧光定量RT-PCR分析 按TRIzol试剂说明书提取总RNA,-80℃保存备用。根据荧光定量RT-PCR说明书测定炎症因子MCP-1的表达。MCP-1上游引物:5'-CTA TGC AGG TCT CTG TCA CGC TTC-3',下游引物:5'-CAG CCG ACT CAT TGG GAT CA-3'。GAPDH上游引物:5'-GGC ACA GTC AAG GCT GAG AAT-3',下游引物:5'-ATG GTG GTG AAG ACG CCA GTA-3'。

1.2.8 统计学处理 所有实验均重复3~4次。采用SPSS13.0进行统计分析,实验数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间计量资料差异比较采用单因素方差分析检验,两两比较采用LSD检验,P<0.05时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPCs形态学观察

刚分离的单核细胞大多呈悬浮生长,培养7 d的细胞有集落形成,与对照组来源的EPCs比较,高脂模型组大鼠来源的EPCs贴壁生长缓慢,变形细胞数目及形成集落数少,且单个集落较小。2~3周以后,高脂模型组大鼠EPCs细胞增殖能力较差,不能形成典型的"铺路石"样外观。血脂康治疗组EPCs的生长情况尽管略逊于对照组,但明显优于高脂模型组。

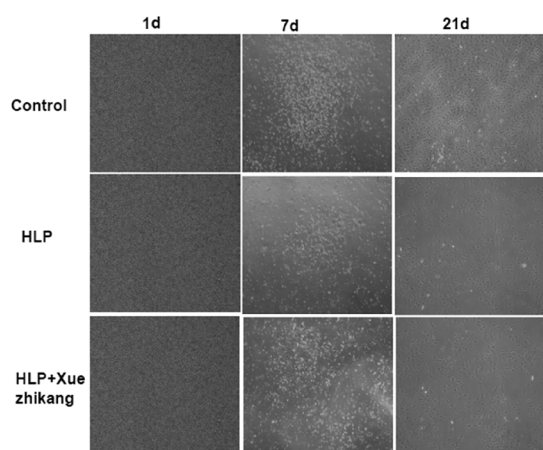
2.2 EPCs增殖能力检测

以CCK-8及EdU标记法检测EPCs的增殖能力,两种检测方法所得结果均显示:高脂模型组大鼠来源的EPCs增殖能力明显低于对照组大鼠来源的EPCs(P<0.01),而血脂康治疗组来源的EPCs增殖能力明显高于高脂模型组(P<0.01)。

2.3 EPCs粘附功能检测

经胰酶消化后的不同EPCs接种于纤维粘连蛋白预处理的培养板中,30 min后观测粘附细胞数,结果显示三组不同来源的EPCs,其粘附能力不同。三组两两比较,对照组大鼠来源的EPCs粘附细胞数最多,其次为血脂康治疗组来源的EPCs,高脂模型组大鼠来源的EPCs粘附细胞数最少。

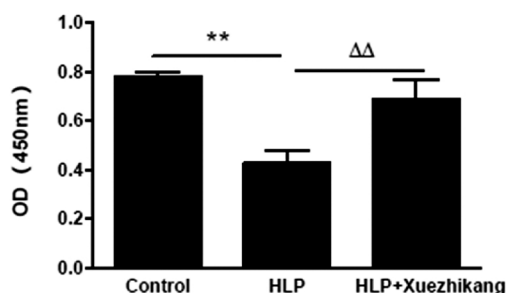
2.4 EPCs迁移能力检测

图1 骨髓来源的细胞形态($\times 100$)Fig.1 Morphology of cells derived from bone marrow ($\times 100$)

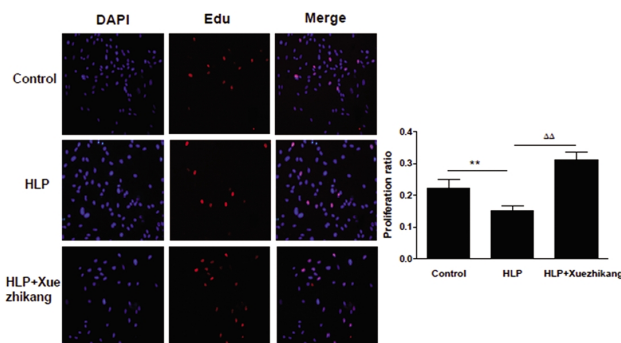
注:观察接种于纤维黏连蛋白基质的从正常大鼠、高脂模型大鼠和经血脂康治疗大鼠骨髓分离细胞的第一天、第七天和第二十一天的形态。

Note: Bone marrow mononuclear cells were isolated from normal, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat and plated on substrates containing fibronectin on the first, seven and twenty-one day.

A



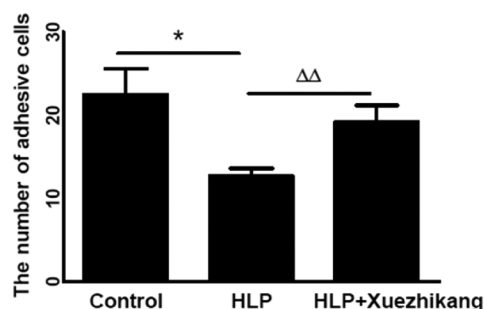
B

图2 分析内皮祖细胞的增殖趋势($\times 100$)Fig.2 The analysis of EPC proliferation ($\times 100$)

注:观察正常组、高脂组和血脂康治疗组的内皮祖细胞的增殖,分别采用 CCK-8(A)和 EDU(B)两种检测方法分析。** $P < 0.01$ 是与正常组比较。 $\Delta\Delta P < 0.01$ 是与高脂血症组比较。

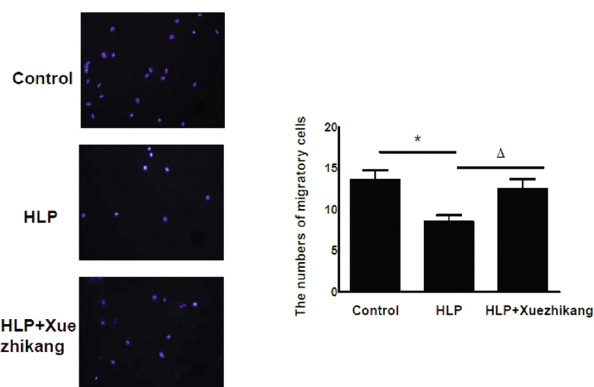
Note: The proliferation of EPCs isolated from control, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat, respectively, was assessed by CCK-8 (A) or EDU incorporation (B) assay. ** $P < 0.01$ vs. control; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. hyperlipidemic (HLP) EPCs.

以改良 Boyden 小室法检测 EPCs 的迁移能力。如图 4 所示,高脂模型组大鼠来源的 EPCs 迁移的细胞数明显少于对照组($P < 0.05$),而血脂康治疗组来源的 EPCs 迁移能力高于高脂组,两者比较,有统计学差异($P < 0.05$)。

图3 内皮祖细胞的粘附能力分析($\times 100$)Fig.3 The analysis of EPC adhesion ($\times 100$)

注:分别从正常大鼠、高脂模型大鼠和血脂康治疗的高脂模型大鼠分离的内皮祖细胞,分别接种于铺有纤维粘连蛋白的培养瓶中,37℃ 孵育 1 小时后轻洗未贴壁细胞,计数贴壁细胞。

Note: EPCs isolated from control, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat, respectively, were seeded on culture surfaces coated with fibronectin and incubated for 1 h at 37°C. After nonadherent cells were removed by washing, adherent cells were counted. * $P < 0.05$ vs. control; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. hyperlipidemic (HLP) EPCs.

图4 内皮祖细胞迁移能力的分析($\times 100$)Fig.4 The analysis of EPC migration ($\times 100$)

注:分别从正常大鼠、高脂模型大鼠和血脂康治疗的高脂模型大鼠分离的内皮祖细胞,将三组细胞接种于下室有 EGM-2MV 的滤膜的上层,孵育 8 小时后,将迁移的细胞 DAPI 染色后分析。

Note: EPCs were isolated from control, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat, respectively. The 4th~6th generation EPCs were placed in the upper chamber, and the lower chamber was filled with EGM-2MV and incubated for 8 h. The migrated cells were stained with DAPI and analyzed. * $P < 0.05$ vs. control; $\Delta P < 0.05$ vs. hyperlipidemic (HLP) EPCs.

2.5 EPCs 体外成血管能力检测

体外成血管实验显示,三组不同来源的 EPCs 均具有体外成血管能力。与对照组大鼠来源的 EPCs 比较,高脂模型组大鼠来源的 EPCs 在 Matrigel 胶上形成的管腔样结构数量明显较少 ($P < 0.01$),细胞连接也比较松散。而血脂康治疗组来源的 EPCs 其成血管能力显著强于高脂模型组 ($P < 0.05$)。

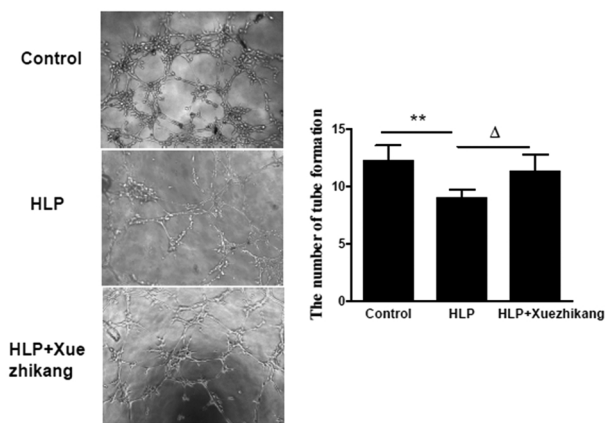


图5 内皮祖细胞体外成血管能力的分析($\times 100$)

Fig.5 The analysis of EPC tube formation capability in vitro ($\times 100$)

注:(A)观察不同来源的内皮祖细胞体外成血管的形态图。(B)图形的数据分析。

Note: (A) Representative images of capillary networks formed by EPCs isolated from control, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat, respectively; (B) Statistical analysis. $**P<0.01$ vs. control; $\Delta<0.05$ vs. hyperlipidemic (HLP) EPCs.

2.6 EPCs 炎症因子 MCP-1 表达检测

收集三组不同来源的 EPCs, 提取 RNA, 利用荧光定量 RT-PCR 检测炎症因子 MCP-1 的表达。结果显示, 与对照组大鼠来源的 EPCs 比较, 高脂模型组大鼠来源的 EPCs MCP-1 的表达高于对照组大鼠来源的 EPCs ($P<0.01$), 血脂康治疗组来源的 EPCs 与高脂模型组比较, MCP-1 的表达明显降低 ($P<0.01$), (图 6)。

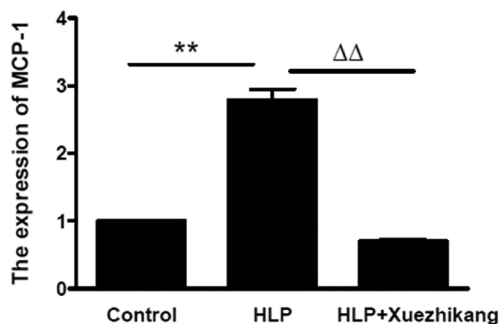


图6 内皮祖细胞的 MCP-1 的基因表达趋势

Fig. 6 The analysis of MCP-1 gene expression of EPCs

注:采用荧光定量 RT-PCR 分析三种不同来源的内皮祖细胞 MCP-1 的表达量。

Note: EPCs were isolated from control, hyperlipidemic or Xuezhikang treated hyperlipidemic rat, respectively. The gene expression of MCP-1 were then determined using real time quantitative RT-PCR. $**P<0.01$ vs. control; $\Delta\Delta<0.01$ vs. hyperlipidemic (HLP) EPCs.

3 讨论

1997 年 Asahara 等^[10]首次从人外周血中分离出 EPCs, 它具有向缺血区定位归巢并分化为成熟的内皮细胞, 促进受损内皮修复、微血管新生等重要作用^[11]。因此, 增加 EPCs 的数量, 改

善其功能是修复内皮损伤及防治心血管疾病的重要策略。然而, 在生理情况下, 绝大部分的 EPCs 存在于骨髓中, 在外周血中它的数量只相当于外周血细胞的 0.01%。故在本研究中我们选择骨髓来源的 EPCs 作为研究对象。

已有大量研究证实脂代谢异常可导致 EPCs 数量及功能的改变, 例如, 高脂血症患者, 外周血 EPCs 数量减少, 且 EPCs 集落生成单位明显降低^[12]。Wang 等研究发现氧化低密度脂蛋白浓度依赖性导致 EPCs 功能的损伤, 加速 EPCs 凋亡^[13]。Rossi F 等发现高密度脂蛋白胆固醇是决定 EPCs 数量的重要因素, 而 EPCs 数量减少是内皮功能紊乱的独立危险因素^[14]。本研究证实, 高脂模型组大鼠来源的 EPCs, 其增殖能力远远低于对照组大鼠来源的 EPCs, 这可能是导致高脂血症患者 EPCs 数量减少重要原因之一。除此之外, 本实验结果还显示高脂模型组大鼠来源的 EPCs, 细胞的粘附、迁移及成血管功能均降低, 这必将影响受损血管的修复, 在一定程度上加剧了高脂诱导的动脉粥样硬化斑块的形成及心脑血管疾病的发生。另外, 炎症因子 MCP-1 表达增高导致血管内皮系统功能的损伤, 极可能是通过诱导中性粒细胞、单核细胞向血管内皮聚集, 从而引起动脉粥样硬化等血管病变。

血脂康降血脂的主要成分是他汀类^[15]。其减少胆固醇的合成主要是通过有效抑制 HMG-CoA 还原酶。其降低血清胆固醇作用主要通过增加肝细胞表面 LDL 受体活性而加速 LDL 的清除^[16]。除此之外, 血脂康中的其他多种成分, 譬如亚油酸, 甾醇等均有不同程度的降脂功效。廖伟等^[17]以 92 例原发性高脂血症患者为研究对象, 检测了血脂康的治疗效果。研究提示: 血脂康不仅可调节血脂, 还能改善高脂血症患者的内皮功能。另有临床观察结果显示血脂康可维持血管壁弹性, 减轻动脉粥样硬化, 其中代表动脉粥样硬化指数的 AI 下降 22%^[18]。Zhao^[7]等研究证实血脂康可通过抑制炎症反应和降脂作用保护内皮功能。本实验结果显示: 血脂康促进高脂血症大鼠来源 EPCs 增殖、粘附、迁移及体外成血管, 下调高脂血症引起的 MCP-1 的过表达, 起到改善高脂血症大鼠来源 EPCs 功能的作用。

综上所述, 增殖、粘附、迁移、体外成血管等指标测定结果均表明高脂状态下大鼠 EPCs 的生物学功能受损, 血脂康能有效改善高脂血症大鼠 EPCs 功能, 进而促进受损内皮的修复, 起到抗动脉粥样硬化等心血管保护作用。但其具体机制亟待进一步深入研究。

参考文献 (References)

- [1] Nikos Werner M.D., Sonja Kosiol M.D., Tobias Schiegl M.D., et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes [J]. The New England Journal of Medicine, 2005, 353(10): 999-1007
- [2] 魏玉杰, 刘惠亮, 何玉辉, 等. 阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化血管内皮细胞膜超微结构影响的研究[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(02): 240-243
- [3] Jin-ju Wang, Shu-zhen Chen, Xiao-tang Ma, et al. Effects of

- Endothelial Progenitor Cell-Derived Microvesicles on Hypoxia/Reoxygenation-Induced Endothelial Dysfunction and Apoptosis [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013:572729
- [4] Di Santo S, Yang Z, Wyler V B M, et al. Novel cell-free strategy for therapeutic angiogenesis: in vitro generated conditioned medium can replace progenitor cell transplantation [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (5): e5643
- [5] 孔朝红, 刘煜敏, 朱江, 等. 高脂大鼠内皮祖细胞生物学特性的实验研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(04): 253-256
Kong Zhao-hong, Liu Yu-min, Zhu Jiang, et al. High in fat rat endothelial progenitor cell biological characteristics of experimental study[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2010, 17(04): 253-256
- [6] Alexandru N, Popov D, Dragan E, et al. Circulating endothelial progenitor cell and platelet microparticle impact on platelet activation in hypertension associated with hypercholesterolemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52058
- [7] Zhao S P, Liu L, Cheng Y C, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2004, 110(8): 915-920
- [8] Wang W, Lang J K, Suzuki G, et al. Statins enhance clonal growth of late outgrowth endothelial progenitors and increase myocardial capillary density in the chronically ischemic heart [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24868
- [9] 吴海燕, 楚海荣, 李宏, 等. 内皮祖细胞条件培养基对 VSMCs 增殖、迁移及粘附功能的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2013, (03): 199-202
Wu Hai-yan, Chu Hai-rong, Li Hong, et al. Endothelial progenitor cells conditioned medium of VSMCs proliferation, migration and adhesion function [J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2013, (03): 199-202
- [10] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275 (5302): 964-967
- [11] Brixius K, Funcke F, Graf C, et al. Endothelial progenitor cells: a new target for the prevention of cardiovascular diseases [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, 13(5): 705-710
- [12] Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, et al. The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101(4): 344-349
- [13] Wang X, Chen J, Tao Q, et al. Effects of ox-LDL on number and activity of circulating endothelial progenitor cells [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2004, 27(3): 243-255
- [14] Rossi F, Bertone C, Montanile F, et al. HDL cholesterol is a strong determinant of endothelial progenitor cells in hypercholesterolemic subjects[J]. *Microvasc Res*, 2010, 80(2): 274-279
- [15] Zhu XY, Li P, Yang YB, et al. Xuezhikang, extract of red yeast rice, improved abnormal hemorheology, suppressed caveolin-1 and increased eNOS expression in atherosclerotic rats [J]. *PLoS One*, 2013, 5(5): e62731
- [16] Yao L, Heuser BJ, Herlea PO, et al. Bone marrow endothelial progenitors augment atherosclerotic plaque regression in a mouse model of plasma lipid lowering[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(12): 2720-31
- [17] 廖伟, 廖永玲, 施守义. 血脂康对血脂及血浆内皮素、血栓烷 B₂、6-酮前列环素水平的影响[J]. *临床荟萃*, 2004, (07): 384-386
Liao Wei, Liao Yong-ling, Shi Shou-yi. Xue zhi kang on blood lipid and plasma endothelin, thrombosis, alkanes B₂, 6 - ketone top ring element level[J]. *Clinical Focus*, 2004, (07): 384-386
- [18] 王素霞. 血脂康与洛伐他汀降脂疗效比较 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, (20): 2707
Wang Su-xia. Xue zhi kang compared with lovastatin lipid-lowering effect [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2004, (20): 2707