

# 三七总皂苷通过调节 TLR4/SYK 信号抑制 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化泡沫细胞的形成

赵培<sup>1</sup>, 李永辉<sup>2</sup>, 高伟<sup>1</sup>, 马倩<sup>1</sup>, 于悦卿<sup>1</sup>, 王洁<sup>1</sup>, 路永刚<sup>1</sup>, 帖彦清<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>河北省人民医院检验科,石家庄 050051; <sup>2</sup>河北省疾病预防控制中心职业卫生与职业病防治所,石家庄 050000

**摘要:**三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)是从五加科人参属植物三七根部提取的有效活性成分,临床广泛应用于动脉粥样硬化的治疗,但其相关机制尚不完全清楚,本课题对ApoE基因敲除(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠的体内实验研究发现PNS具有明显的改善血脂的功能,并对小鼠动脉粥样硬化斑块的形成具有抑制作用,其分子机制与TLR4/SYK信号通路相关;进一步通过体外细胞实验发现PNS能够抑制小鼠斑块内巨噬细胞的吞噬能力和CD36的表达,从而抑制泡沫细胞的形成。因此我们认为三七总皂苷可通过调节TLR4/SYK信号抑制ApoE<sup>-/-</sup>小鼠泡沫细胞的形成从而抑制动脉粥样硬化的进展。

**关键词:**三七总皂苷;TLR4/SYK;动脉粥样硬化;泡沫细胞

中图分类号:R543.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)8-1267-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.8.001

## *Panax notoginseng* saponins inhibited the formation of atherosclerotic foam cells in ApoE knockout mice by regulating TLR4/SYK signaling

ZHAO Pei<sup>1</sup>, LI Yong-hui<sup>2</sup>, GAO Wei<sup>1</sup>, MA Qian<sup>1</sup>, YU Yue-qing<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>, LU Yong-gang<sup>1</sup>, TIE Yan-qing<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Laboratory, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

<sup>2</sup>Institute for Occupational Health and Occupational Disease Prevention, CDC of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract:** *Panax notoginseng* saponins (PNS) is an active ingredient extracted from the roots of *Panax notoginseng*, which is widely used in the treatment of atherosclerotic diseases. However, its related mechanism is not completely clear. In this study, we found that PNS has the function of improving blood lipid and inhibiting the formation of atherosclerotic plaque in ApoE<sup>-/-</sup> mice. Its molecular mechanism is related to TLR4/SYK signaling pathway. Furthermore, *in vitro* cell experiments showed that PNS could inhibit macrophage phagocytosis and CD36 expression in mouse plaques. Therefore, we believe that PNS can inhibit the formation of foam cells in ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting TLR4/SYK signaling so as to inhibiting the progression of atherosclerosis.

**Key words:** PNS; TLR4/SYK; atherosclerosis; foam cells

心血管疾病是全世界死亡的主要原因。大多数心血管疾病的根本原因是动脉粥样硬化。血管壁被脂质尤其是氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)堆积从而导致动脉粥样硬化<sup>[1]</sup>。虽然许多细胞参与了动脉粥样硬化的发展和进展,但巨噬细胞是泡沫细胞的主要来源,是动脉粥样硬化病变的关键因素<sup>[2]</sup>。在各种病理因素反复刺激

下,单核细胞向病变部位聚集并向内皮下移动并分化为巨噬细胞,吞噬周围的脂质成分等相关物质形成泡沫细胞,导致血管动脉粥样硬化斑块的形成。相关研究表明<sup>[3]</sup>,巨噬细胞摄取脂蛋白的能力主要是通过TLR4/SYK信号的调节而发挥作用的。三七总皂苷是从五加科人参属植物三七根部提取的有效活性成分,其主要作用是活血化瘀,通脉活络,具有抗炎、保护血管内皮细胞、抗血栓等作用<sup>[4]</sup>。既往研究表明<sup>[5]</sup>,三七总皂苷能对颈动脉内膜的增厚与动脉粥样硬化斑块的增大过程进行有效的抑制,其机制可能与CD40-CD40L信号通路相关,临床广泛

应用于心脑血管疾病。但其对动脉粥样硬化泡沫细胞影响机制的研究尚无统一论。我们分别从体内实验观察各组动脉粥样硬化斑块大小、血清中血脂的表达水平、TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 和蛋白的表达水平;以及体外实验评估各组巨噬细胞的吞噬功能,进而探讨三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化泡沫细胞的形成及动脉粥样硬化进程的影响及分子机制,为动脉粥样硬化性疾病的防治提供实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物的来源

SPF 级 8 周龄 C57BL/6J-ApoE 雄性小鼠共 30 只,体重 20~22 g,购自卡文斯实验动物有限公司(中国常州)[生产许可证号 SCXK(苏)2016-0010],饲养于河北省人民医院 SPF 级环境中,室温:22±2 °C,湿度:45%~55%,每笼 5~6 只。以 12 h 的明暗循环用高脂饮食喂养(含 21% 脂肪、19.5% 酪蛋白和 1.25% 胆固醇)。动物实验在河北省人民医院实验动物中心[SYXK(冀)2015-0065]进行,该动物实验经过了河北省人民医院医学伦理委员会的批准(201922)实验严格遵循 3R 原则,给予人道关怀。

### 1.2 主要材料及试剂

TLR4(ab22048)、SYK(ab40781)、p-ERK1/2(ab229912)、ERK1/2(ab176660)均购自 Abcam 公司;PNS(规格:每瓶 50 mg,批号:20130613)购自南京泽朗医药科技有限公司;小鼠巨噬细胞 RAW264.7(编号:KCB200603YJ,中国科学院典型培养物保藏中心昆明细胞库);DMEM 培养基(批号:197285,Gibco 公司);胎牛血清(批号 42Q1627K, Gibco 公司);0.25% 胰蛋白酶(批号 MR29724, MPBiomedicals);倒置光学显微镜(型号:DMI3000B)、组织包埋机(型号:EG11508)、石蜡切片机型号(型号:RM2135)均购自 Leica 公司;透射电镜(型号:KW-06,日本三菱公司);Western 用电泳槽(型号:DYCZ-24DN 型)、转移电泳仪(型号:DYY-7B 型)及恒温循环器(型号:WD-9412A 型)均购自北京六一生物科技有限公司;全自动凝胶成像系统(型号:8845-S 型,美国 Bio-rad 公司);电子天平(型号:MP200A 型,上海精科仪器厂);制冰机(型号:SIM-F124 型,日本 5 ANYO 有限公司);小鼠抗 CD36 单克隆抗体(批号:ab213064, Abcam 公司);山羊抗小鼠 488 单克隆抗体(批号:ab150113, Abcam 公司)。

## 2 实验方法

### 2.1 动物实验方法

#### 2.1.1 实验动物的处理及分组

将 8 周龄雄性 C57BL/6J-ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机抽取 10 只小鼠作为对照组(给予常规饲养,未予特殊治疗),余 20 只小鼠给予高脂饲料饲养(用含 21% 脂肪、19.5% 酪蛋白和 1.25% 胆固醇的饲料喂养)6 周,建立早期动脉粥样硬化小鼠模型,将其随机分为模型组(每天用相同体积的生理盐水灌胃 4 周,2 次/日,n=10)和 PNS 组(每天用 200 mg/kg PNS 灌胃 4 周,2 次/日,n=10),4 周后水合氯醛腹腔麻醉 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠后,眼球取血、离心,留取血清,上机检测;解剖开腹腔和胸腔后,用生理压下冰生理盐水从左心室灌注后分离出双侧颈动脉,制成病理切片进行如下指标检测。

#### 2.1.2 小鼠血脂水平检测

水合氯醛腹腔麻醉 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠后,眼球取血、离心(以 4 °C、2 500 g 的条件下离心 20 min),留取血清,全自动生化仪检测小鼠血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

#### 2.1.3 小鼠斑块中 TLR4/SYK 相关基因表达检测

将上述眼球取血后的小鼠解剖开腹腔和胸腔后,充分暴露颈动脉,显微镜下剥离颈动脉周围结缔组织,取下颈动脉组织,通过 Q-PCR 检测各组小鼠颈动脉粥样硬化斑块中 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的表达。按照以下步骤进行操作:RNA 提取采用 trizol 一步法提取总的 RNA,按照试剂盒说明进行;反转录条件为 37 °C 15 min,85 °C 30 s;检测 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 基因表达,扩增条件为 94 °C 40 s,70 °C 5 s,60 °C 15 s,72 °C 10 s,40 个循环;所得 Ct 值经转换后用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  相对定量法获得每一个样本基因相对表达量的数值。用 GAPDH 作为内参。引物如下:TLR4 的上游引物:TGGGAGCCTTTCTG-GACTAT,下游引物:TTGATGTAGAACCCGCAAGTC;SYK 的上游引物:CTGCCACTACCCTCCCC, SYK 的下游引物:CAGCACCTTCCTTCG;ERK1/2 的上游引物:GACACAGCACCTCAGCAA, ERK1/2 的下游引物:GGAGATCCAAGAATACCG;GAPDH 的上游引物:GGAGGTGGAGGTGGAGTC, GAPDH 的下游引物 GAAGATGGTGTAGGGATTTC。

### 2.1.4 小鼠斑块中 TLR4/SYK 相关蛋白表达检测

将上述所取颈动脉粥样硬化组织提取蛋白,用 SDS-PAGE 电泳后再转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,加入一抗后于冰箱中孵育过夜,TBST 充分洗涤后加入相应二抗室温孵育 1 h,ECL 显色并保存图片,通过 Western blot 检测各组小鼠颈动脉粥样硬化斑块中 TLR4、SYK、p-ERK1/2、ERK1/2 蛋白的表达情况,以 GAPDH 为内参校正目的蛋白表达量。

### 2.1.5 通过 MOVAT 染色评估颈动脉组织病理学及斑块面积

将上述取下的颈动脉组织浸泡于福尔马林中进行固定,然后进行脱水置蜡、包埋及制成石蜡切片,最后将切片脱蜡置水进行 MOVAT 染色。镜下计算颈动脉斑块面积,即颈动脉脂质斑块面积与管腔面积的百分比(在 100 倍光镜视野下进行图像采集,用 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析软件对颈动脉染色片子进行图像分析并测量斑块面积)。

## 2.2 细胞实验方法

### 2.2.1 细胞的培养及分组

将小鼠来源的巨噬细胞 RAW264.7 复苏后培养于 DMEM 完全培养基(10% 胎牛血清 + 1% 青、链霉素 + 90% DMEM 培养基)培养于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中,每 2 天换一次液,4~5 天传代,将 RAW264.7 细胞分为:对照组(未做其他任何处理的 DMEM 培养基)、模型组(仅给予 50 mg/L ox-LDL 处理的 DMEM 培养基)和 PNS 组(1 mg/L PNS + 50 mg/L ox-LDL 处理的 DMEM 培养基),继续培养待进行下一步实验。

### 2.2.2 通过荧光微球吞噬实验观察巨噬细胞的吞噬功能

将培养的 RAW264.7 细胞经胰酶消化制成悬浮液,将细胞爬片放置于 6 孔板后加入细胞悬液,置于常规培养箱中 4 h,使细胞贴于爬片上,每孔加入 1 200 μL 2% FBS 培养基,继续孵育 8 h,然后每孔加入 0.25 μL ox-LDL(终浓度为 50 mg/L)和 1 μL 单分散荧光微球,PNS 组给予 1 mg/L PNS 处理培养基,而对照组未做其他任何处理。继续孵育 16 h 后免疫荧光采集图像。

### 2.2.3 通过免疫荧光观察巨噬细胞 CD36 的荧光强度

首先将贴壁的 RAW264.7 胰酶消化后制成细

胞悬液,将无菌细胞爬片放置于六孔板底部后滴加 500 μL 细胞悬液,置于 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱孵育 2 h 使 RAW246.7 贴于细胞爬片上;添加 1 200 μL 含 2% FBS 的培养基,继续孵育 8 h。0.1% Triton 进行细胞打孔,双氧水孵育 30 min(去除过氧化物酶),含有 Tween-20 的 3% 牛血清白蛋白/TBS 缓冲液封闭 2 h,抗 CD36 的一抗孵育过夜。第二天,用 TBS 缓冲液清洗两次,二抗孵育 30 min,用 TBS 缓冲液清洗两次,再用 1 μg/mL DAPI 复染。在 100 × 的油镜下使用 Zeiss 显微镜及运用 Axio Vision 4.8 软件对图像进行观测和获取。所有操作步骤都在室温下进行。分别观察三组细胞,每次至少检验 100 个形态学完整的细胞。

## 2.3 统计学方法

数据采用 SPSS 21 软件进行统计学分析,作图采用 Graphpad 5.01 软件进行分析。WB 条带的分析用 ImageJ 1.8.0 软件进行分析。计量资料均以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。本实验应用单因素方差分析多组之间数据,采用 LSD 法进行组间两两比较, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 实验结果

### 3.1 动物实验结果

#### 3.1.1 各组小鼠血清中 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 的表达水平

与对照组相比,模型组小鼠血清中 TG、TC 及 LDL-C 表达明显升高,HDL-C 表达明显降低;与模型组相比,PNS 组小鼠血清中 TG、TC 及 LDL-C 表达明显降低,HDL-C 表达明显升高,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 1)。

#### 3.1.2 小鼠斑块中 TLR4/SYK 相关基因表达检测

采用 Q-PCR 检测各组小鼠颈动脉粥样硬化斑块中 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的表达,与对照组相比,模型组小鼠斑块内 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的表达明显升高;与模型组相比,PNS 组小鼠斑块内 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的表达明显降低,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 2)。

#### 3.1.3 小鼠斑块中 TLR4/SYK 相关蛋白表达检测

与对照组相比,模型组小鼠颈动脉斑块内 TLR4、SYK、p-ERK1/2 蛋白的表达明显升高,ERK1/2 蛋白表达无明显变化;与模型组相比,PNS 组小鼠

颈动脉斑块内 TLR4、SYK、p-ERK1/2 蛋白的表达明显降低,ERK1/2 蛋白表达无明显变化;组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见图 3)。

### 3.1.4 MOVAT 染色评估各组小鼠颈动脉组织病理学及斑块面积

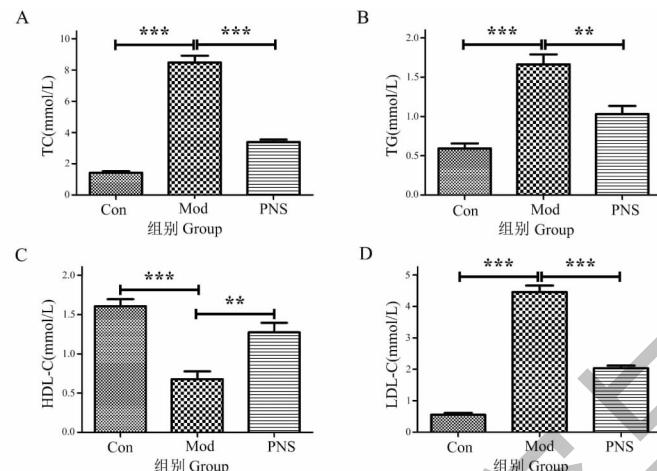


图 1 各组小鼠血清中 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 的表达水平

Fig. 1 Expression levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C in serum of mice in each group

注: \*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ , 下同。Note: \*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ , the same below.

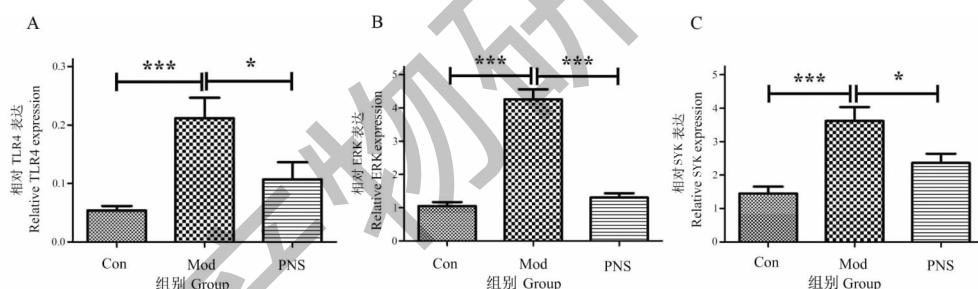


图 2 各组小鼠颈动脉粥样硬化斑块中 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的表达

Fig. 2 mRNA expressions of TLR4, SYK and ERK1/2 in carotid atherosclerotic plaques in mice in each group

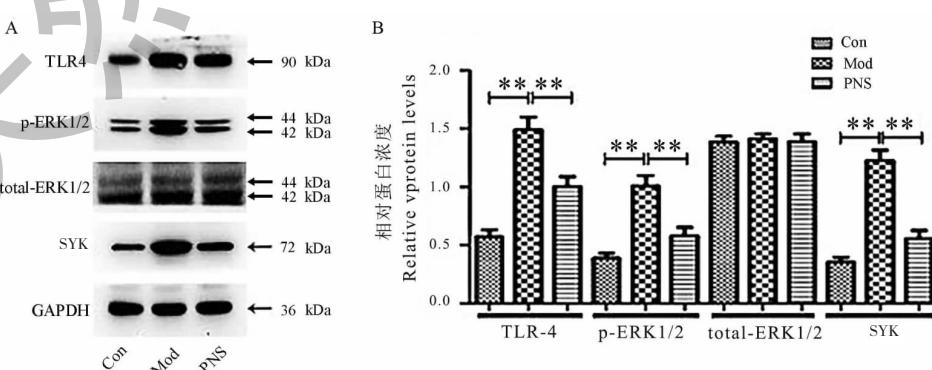


图 3 各组小鼠斑块内 TLR4、SYK、p-ERK1/2 蛋白的表达情况

Fig. 3 Expression of TLR4, SYK and p-ERK1/2 proteins in plaques of mice in each group

模型组小鼠颈动脉粥样硬化病变范围最大,其次为 PNS 组、对照组,各组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见图 4)。

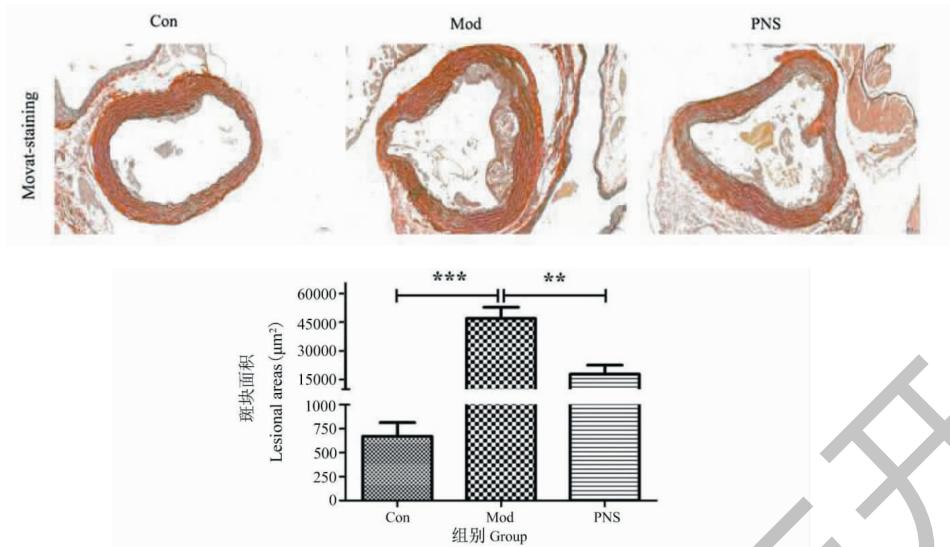


图 4 各组小鼠颈动脉斑块面积  
Fig. 4 Carotid plaque area of mice in each group

### 3.2 细胞实验结果

#### 3.2.1 免疫荧光观察巨噬细胞 CD36 的荧光强度

与对照组相比,模型组小鼠斑块内巨噬细胞中

CD36 的表达量最高,与模型组相比,PNS 组小鼠斑块内巨噬细胞中 CD36 的表达量明显减弱,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 5)。

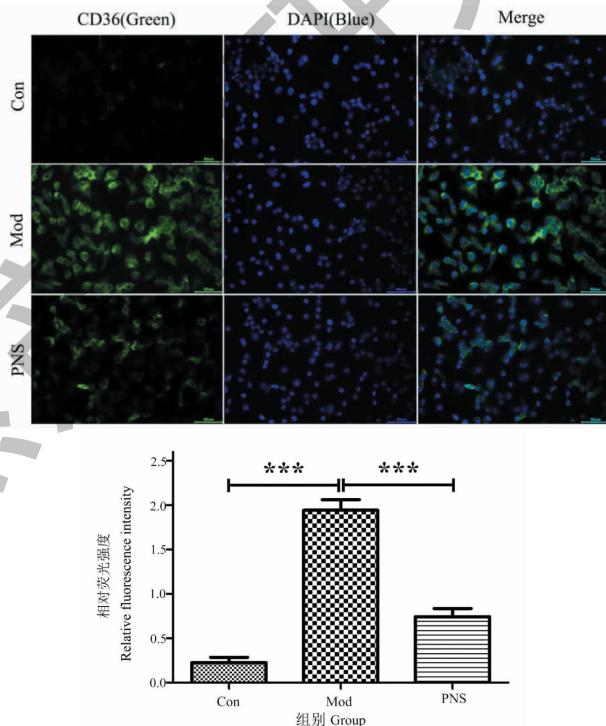


图 5 巨噬细胞 CD36 的荧光强度  
Fig. 5 Fluorescence intensity of macrophages CD36

#### 3.2.2 荧光微球吞噬实验观察巨噬细胞的吞噬功能

与对照组相比,模型组小鼠斑块内巨噬细胞吞

噬能力最强,与模型组相比,PNS 组小鼠斑块内巨噬细胞吞噬能力明显降低,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 6)。

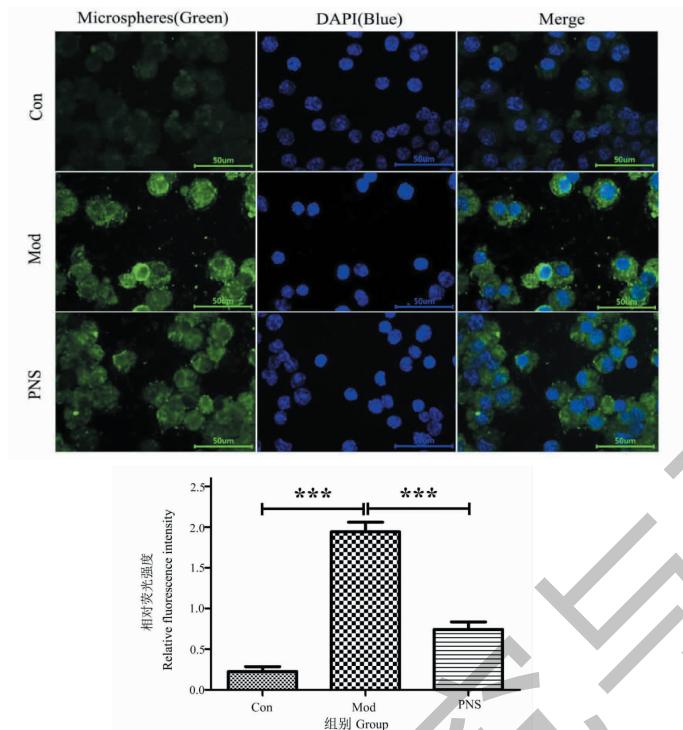


图 6 巨噬细胞的吞噬功能

Fig. 6 Phagocytic function of macrophages

#### 4 讨论

AS 是心脑血管疾病(如:缺血性心脏病等)的主要病理基础。其中,低密度脂蛋白(尤其是氧化型低密度脂蛋白)的大量存在与巨噬细胞内胆固醇的蓄积是泡沫细胞形成的主要原因<sup>[6]</sup>。目前针对 AS 尚无有效的治疗方法,因此寻求一种有效的治疗药物是临床亟待解决的问题。

PNS 是从植物三七的根中提炼出的有益物质,其主要作用是抗炎、抑制血小板聚集,并且对血管内皮细胞具有一定的保护作用。相关研究表明,三七皂苷具有脑缺血再灌注后神经细胞保护<sup>[7]</sup>、抗动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>、抗卒中<sup>[9]</sup>等多方面的作用。本研究针对早期 AS 斑块形成的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠给予 PNS 灌胃治疗,发现 PNS 组小鼠颈动脉斑块面积及斑块内泡沫细胞等成分明显减少,这与上述相关研究结果一致。进一步的研究发现经 PNS 灌胃治疗后小鼠血清中 TG、TC、LDL 的表达明显降低且 HDL 表达明显升高。这与既往研究 PNS 具有明显降血脂的能力<sup>[10]</sup>相一致。鉴于 PNS 以上的既往研究和本实验, PNS 可对血管动脉粥样硬化斑块的形成产生抑制作用,但其中的作用机制尚未完全探明。本研究通过探究 PNS 是如何通过影响泡沫细胞形成而抑制

ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化斑块形成的,以期获得 PNS 对动脉粥样硬化的作用及其相关机制。

巨噬细胞摄取大量脂质类物质并堆积在胞内形成泡沫细胞,这是形成 AS 的主要因素。氧化修饰的低密度脂蛋白(oxidized low density lipoproteins, ox LDL)是巨噬细胞泡沫化的重要诱因。相关研究表明<sup>[11]</sup>, LDL 也可发生弱氧化修饰,其修饰后的产物为最小氧化的 LDL(mm LDL)同样加速巨噬细胞吞噬脂质类物质而形成泡沫细胞。而 TLR(尤其是 TLR4)在参与上述动脉粥样硬化中泡沫细胞形成的过程发挥着重要的作用。Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)是白介素 1 受体/toll 样受体超家族的一部分, TLR4 是 TLR 亚家族的一员,其主要表达于巨噬细胞、嗜中性粒细胞和树突细胞上。在动脉粥样硬化早期,机体内的 LDL-C 即可氧化或弱氧化为 ox LDL 和 mm LDL, 巨噬细胞表面的 TLR4 可识别 ox-LDL、mm LDL 及其活性产物,引起 TLR4 与 SYK 结合并发生磷酸化<sup>[12,13]</sup>,进而引起下游信号通路 Ras、Raf、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)的激活,从而增强巨噬细胞对于 LDL、ox LDL 等脂质类物质的吞噬作用增强并在细胞内聚集增多,产生泡沫细胞,导致动脉粥

样硬化的形成及不稳定斑块的破裂<sup>[14]</sup>。为了验证 PNS 是否通过上述机制发挥抑制动脉粥样硬化形成。因此,本研究通过给予小鼠不同方式处理进而检测小鼠体内 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 的水平,结果发现:PNS 组小鼠体内 TLR4、SYK、ERK1/2 mRNA 和 p-ERK1/2 蛋白的表达较模型组明显下降;同时,我们给予 RAW246.7 巨噬细胞不同方式处理进而观察 RAW246.7 巨噬细胞的吞噬功能,结果发现:未给予 PNS 处理的巨噬细胞其吞噬脂质的能力明显强于经 PNS 处理的巨噬细胞,说明 PNS 能够抑制巨噬细胞吞噬脂质类物质的能力,最终阻止巨噬细胞向泡沫细胞的转化。既往研究表明<sup>[15]</sup>,动脉粥样斑块中 TLR4 表达明显增加,巨噬细胞内 CD36 表达也相应增强,促使巨噬细胞摄入 ox-LDL,加速泡沫细胞的破裂和斑块的不稳定。基于上述既往研究,我们通过进一步检测 RAW246.7 巨噬细胞内 CD36 含量进一步评估 PNS 对巨噬细胞的影响。通过研究发现给予 PNS 处理的巨噬细胞内 CD36 含量明显下降,说明 PNS 能够通过抑制巨噬细胞内 CD36 的表达从而抑制 AS 的进程。综上所述,PNS 能够抑制巨噬细胞吞噬脂质的能力和巨噬细胞内 CD36 的产生,其机制可能与抑制 TLR4/SYK 信号通路有关。

通过实验我们发现,经过 PNS 溶液灌胃的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂明显下降,颈动脉血管内粥样硬化病变范围变小,巨噬细胞吞噬脂质能力降低且泡沫细胞明显减少,斑块内 TLR4、SYK、ERK 的表达均受到抑制。因此,我们证实 PNS 具有降血脂、抑制动脉粥样硬化泡沫细胞形成的作用,其机制可能与抑制巨噬细胞内 TLR4/SYK 信号通路有关。

## 参考文献

- 1 Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism [J]. Cell Immunol, 2018, 330:27-42.
- 2 Zhao L, Varghese Z, Moorhead JF, et al. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis [J]. Br Med Bull, 2018, 126(1):101-112.
- 3 Chen R, Gao Y, Gu N. Effects of astragalus polysaccharide on phosphorylated level of TLR4, Syk, Erk, Paxillin and phagocytic function of THP-1-derived macrophage [J]. China J Tradit Chin Med Pharm( 中华中医药杂志 ), 2016, 31:1679-1683.
- 4 Li YH, Wei Y, Cheng WH, et al. Protective effects of combination of *Panax notoginseng* total saponins and safflower total flavonoids on myocardium ischemia and reperfusion injury [J]. Mod Tradit Chin Med Mater World Sci Technol (世界科学技术-中医药现代化), 2019, 21:1346-1352.
- 5 Fan AY, Yu X, Wang X, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on macrophage inflammation in mice [J]. World Chin Med( 世界中医药 ), 2020, 15:1098-1101.
- 6 Ma Y, Fu JH. Advances on mechanism of lipid inflammation in atherosclerosis [J]. Med Res Edu( 医学研究与教育 ), 2019, 36(2):1-7.
- 7 Geng JH, Liu ZH, Wang Y, et al. Protective effect of panax notoginseng saponins on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Stroke( 中国卒中杂志 ), 2017, 12:808-811.
- 8 Zheng JL, Li ZJ, Sun KW, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on serum inflammation factors and aortic cholesterol transportation genes in diabetic rats with high-fat diet [J]. Zhejiang Med J( 浙江医学 ), 2018, 40:1662-1666.
- 9 Wu D, Zheng YC, Ding N, et al. Similarities and differences between *Ginkgo biloba* and *Panax notoginseng* in treatment of ischemic cerebrovascular disease [J]. China J Chin Mater Med( 中国中药杂志 ), 2020, 45:3063-3072.
- 10 Wu JL, An SJ, Chang H. Effects of *Panax notoginseng* saponins on PCSK9-LDLR expression and blood lipid metabolism in golden hamsters [J]. Chin J Pathophysiol( 中国病理生理杂志 ), 2020, 36(1):140-145.
- 11 Chen R, Gao Y, Gu N. Effect of ningxintong granule - containing serum on the phosphorylated level of TLR4, Syk, ERK, paxillin and phagocytic function of THP-1-MΦ [J]. Lishizhen Med Mater Med Res( 时珍国医国药 ), 2016, 27:784-787.
- 12 Roshan MH, Tambo A, Pace NP. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Int J Inflam, 2016, 1532832.
- 13 Ye Z, Zhong L, Zhu S, et al. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2019, 10: 507-521.
- 14 Chen R, Gao Y, Gu N. Research progress of minimally oxidized low density lipoprotein/Toll-like receptor-4 pathway leading to atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler( 中国动脉硬化杂志 ) 2015, 23:954-958.
- 15 Liu YH, Wang JW, Wu JZ. Recognition and inflammation signal transduction of TLR4-TLR10-CD36 may be involved in natural low density lipoprotein oxidation [J]. Chin J Arterioscler( 中国动脉硬化杂志 ), 2019, 27:921-929.