

四味余甘子方对高脂血症大鼠抗过氧化及血脂水平的影响

杨如意¹ 周盼盼² 王宏斌¹ 曹昌霞¹ 徐海珍¹
刘永萍¹ 赵文玲¹ 孙兆¹ 王君¹

¹青海大学附属医院中西医结合科, 青海西宁 810001; ²青海大学医学院, 青海西宁 810016
通信作者: 杨如意, Email: 1072736190@qq.com

【摘要】 目的 观察藏药复方四味余甘子方对实验性高脂血症模型大鼠抗过氧化和血脂水平的影响。方法 选择雄性SD大鼠60只,按随机数字表法分为正常对照组、高脂血症模型组、血脂康组、四味余甘子方大、中、小剂量组,每组10只。采用灌服 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 高脂乳剂的方法复制高脂血症动物模型。正常对照组和高脂血症模型组灌胃生理盐水 10 mL/kg 、每日2次;四味余甘子方组以 12.8 、 6.4 、 $4.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 3个剂量灌胃;血脂康组灌胃 $0.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 血脂康混悬液。4周后,观察各组血脂和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶水平的变化。结果 与正常对照组比较,高脂血症模型组血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、MDA、HMG-CoA含量和肝组织HMG-CoA阳性表达、丙氨酸转氨酶(ALT)水平均明显升高[TG(mmol/L): 6.59 ± 0.72 比 4.32 ± 0.36 , TC(mmol/L): 7.10 ± 0.25 比 5.98 ± 0.40 , LDL-C(mmol/L): 4.18 ± 1.30 比 2.33 ± 0.35 , MDA($\mu\text{mol/L}$): 26.05 ± 5.99 比 10.08 ± 1.98 , HMG-CoA含量(ng/L): 54.60 ± 2.90 比 48.73 ± 3.09 , HMG-CoA阳性表达:(57.80 ± 12.30)%比(22.00 ± 4.92)%, ALT(U/L): 106.83 ± 15.75 比 81.97 ± 13.18], SOD、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低[SOD(kU/L): 295.47 ± 37.51 比 345.13 ± 19.76 , HDL-C(mmol/L): 2.32 ± 0.49 比 4.84 ± 0.45 ,均 $P<0.05$]。与高脂血症模型组比较,各给药组TG、TC、LDL-C、MDA和HMG-CoA含量以及肝组织阳性表达均明显降低, SOD、HDL-C均明显升高,且以四味余甘子方大剂量组的变化较四味余甘子方中、小剂量组更显著[TG(mmol/L): 4.70 ± 0.46 比 5.40 ± 0.31 、 5.70 ± 0.41 , TC(mmol/L): 5.80 ± 0.23 比 6.14 ± 0.20 、 6.56 ± 0.32 , LDL-C(mmol/L): 2.56 ± 0.45 比 2.93 ± 0.33 、 3.28 ± 0.32 , HDL-C(mmol/L): 4.58 ± 0.28 比 3.89 ± 0.30 、 3.59 ± 0.08 , SOD(kU/L): 381.45 ± 20.68 比 360.60 ± 30.16 、 325.49 ± 32.13 , MDA($\mu\text{mol/L}$): 16.98 ± 5.39 比 17.89 ± 5.37 、 21.03 ± 6.01 , HMG-CoA含量(ng/L): 50.58 ± 0.77 比 52.16 ± 0.66 、 52.90 ± 0.91 , 肝组织HMG-CoA阳性表达:(27.90 ± 6.03)%比(32.20 ± 7.00)%、(43.00 ± 8.39)%,均 $P<0.05$]。正常对照组大鼠肝脏中央静脉区可见散在分布的阳性细胞;汇管区可见疏松分布的阳性细胞,高脂血症模型组大鼠肝脏中央静脉区阳性细胞增多,汇管区周围见到较多的阳性细胞,四味余甘子方大、中、小剂量组及血脂康组阳性细胞减少。结论 四味余甘子方能调节血脂,防治高脂血症引起的脂质过氧化反应,抑制HMG-CoA的过度表达。

【关键词】 高脂血症; 四味余甘子方; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 大鼠

基金项目:青海省科技计划项目(2017-ZJ-737)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.002

Effects of Siweiyuganzi prescription on anti-peroxidation and blood lipid levels in rats with hyperlipidemia
Yang Ruyi¹, Zhou Panpan², Wang Hongbin¹, Cao Changxia¹, Xu Haizhen¹, Liu Yongping¹, Zhao Wenling¹, Sun Zhao¹, Wang Jun¹

¹Department of Integration of Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai, China; ²Medical College of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai, China
Corresponding author: Yang Ruyi, Email: 1072736190@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of Siweiyuganzi prescription on anti-peroxidation and blood lipid levels in experimental rats with hyperlipidemia. **Methods** Sixty male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into normal control group, hyperlipidemia model group, Xuezhikang group, Siweiyuganzi prescription large, medium and small dose group according to the random number table method, with 10 rats in each group. The hyperlipidemia rat model was established by intragastric feeding with high fat emulsion everyday $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$; normal saline 10 mL/kg was given to the normal control group, twice a day by intragastric feeding; 3 dosages of Siweiyuganzi suspended fluid 12.8 , 6.4 , $4.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ intragastric administrations were given to Siweiyuganzi prescription large, medium and small dose groups respectively; Xuezhikang suspended fluid $0.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ was given to Xuezhikang group intragastrically; the same volume of normal saline was given to hyperlipidemia model group. After 4 weeks, the level changes of blood lipid, serum superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), hydroxymethylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) were observed. **Results** Compared to those in the normal control group, the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), MDA, content and positive expression of HMG-CoA, alanine aminotransferase (ALT) were all higher in hyperlipidemia model group [TG (mmol/L): 6.59 ± 0.72 vs. 4.32 ± 0.36 , TC (mmol/L): 7.10 ± 0.25 vs. 5.98 ± 0.40 , LDL-C (mmol/L): 4.18 ± 1.30 vs. 2.33 ± 0.35 , MDA ($\mu\text{mol/L}$): 26.05 ± 5.99 vs. 10.08 ± 1.98 , HMG-CoA content (ng/L): 54.60 ± 2.90 vs. 48.73 ± 3.09 , HMG-CoA positive expression in liver tissue: (57.80 ± 12.30)% vs. (22.00 ± 4.92)%, ALT (U/L): 106.83 ± 15.75 vs. 81.97 ± 13.18]; SOD and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hyperlipidemia model group were significantly decreased [SOD (kU/L): 295.47 ± 37.51 vs. 345.13 ± 19.76 , HDL-C (mmol/L): 2.32 ± 0.49 vs. 4.84 ± 0.45 , both $P<0.05$]. Compared with the hyperlipidemia model group, the TG, TC, LDL-C, MDA, contents and positive expression of HMG-CoA in each group were significantly reduced, and the SOD and HDL-C were obviously increased, and the changes in the Siweiyuganzi high dose group were

more significant than those of the Siweiyuganzi middle- and low-dose groups [TG (mmol/L): 4.70 ± 0.46 vs. 5.40 ± 0.31, 5.70 ± 0.41, TC (mmol/L): 5.80 ± 0.23 vs. 6.14 ± 0.20, 6.56 ± 0.32, LDL-C (mmol/L): 2.56 ± 0.45 vs. 2.93 ± 0.33, 3.28 ± 0.32, HDL-C (mmol/L): 4.58 ± 0.28 vs. 3.89 ± 0.30, 3.59 ± 0.08, SOD (kU/L): 381.45 ± 20.68 vs. 360.60 ± 30.16, 325.49 ± 32.13, MDA (μmol/L): 16.98 ± 5.39 vs. 17.89 ± 5.37, 21.03 ± 6.01, HMG-CoA content (ng/L): 50.58 ± 0.77 vs. 52.16 ± 0.66, 52.90 ± 0.91, HMG-CoA positive expression in liver tissue: (27.90 ± 6.03)% vs. (32.20 ± 7.00)%, (43.00 ± 8.39)%, all *P* < 0.05]. In the normal control group, there were positive cells scattered in the central vein area and loosely distributed around the portal area in the rat liver; in the hyperlipidemia model group, the positive cells were increased in the central vein area and the cells in relatively great number were seen around the portal area. While the positive cells in Xuezhikang group and in the high, medium and low dose Siweiyuganzi groups were decreased.

Conclusion Siweiyuganzi prescription can regulate the levels of blood lipids, prevent and treat the lipid peroxidation caused by hyperlipidemia, and inhibit excessive expression of HMG-CoA in experimental rats with hyperlipidemia.

【Key words】 Hyperlipidemia; Siweiyuganzi prescription; Superoxide dismutase; Malonaldehyde; Rat

Fund program: Qinghai Provincial Science and Technology Planning Project (2017-ZJ-737)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.002

高脂血症又称为血脂异常,是指血浆中三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低的一类常见疾病^[1],是动脉粥样硬化和心脑血管疾病的主要危险因素^[2]。调节血清脂质水平可以延缓高脂血症的进展^[3]。因此,寻找一种安全有效的降脂药物有重要意义。四味余甘子方是本课题组根据多年临床经验研制的中藏药复方制剂,由余甘子、诃子、毛诃子、藏茵陈等药组成。本实验通过观察四味余甘子方对高脂血症大鼠羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的影响,探讨四味余甘子方的抗氧化作用机制,为高脂血症的治疗提供实验和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及处理:选择雄性SD大鼠60只,体质量(200 ± 20)g,由甘肃中医药大学科研实验中心提供,动物合格证号:SYXK(甘)2015-0005。将大鼠按随机数字表法分为正常对照组、高脂血症模型组、血脂康组、四味余甘子方大、中、小剂量组,每组10只。采用每天灌服配制的高脂乳剂(含胆固醇2%,猪油10%,蛋黄粉5%,吐温-80 0.2%,按乳剂制备方法加蒸馏水配制)^[4] 10 mL · kg⁻¹ · d⁻¹的方法复制高脂血症动物模型。正常对照组和高脂血症模型组灌胃生理盐水 10 mL/kg,每日2次;四味余甘子方组以 12.8、6.40、4.30 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 3个剂量四味余甘子汤灌胃;血脂康组灌胃 0.3 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 血脂康混悬液;连用4周。

1.2 伦理学:本实验动物处置方法符合动物伦理学标准,通过青海大学附属医院伦理委员会审查(审批号:YJ-SL-2017012/01 ~ YJ-SL-2017012/09)。

1.3 检测指标及方法:4周后用戊巴比妥钠麻醉各组大鼠,腹主动脉采血分离血清。用全自动生化分析仪测定血清丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平;用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平;用硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛(MDA)水平;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清TC、TG、LDL-C、HDL-C、HMG-CoA水平;采用免疫组化法测定肝组织HMG-CoA阳性表达,光镜下采集免疫组化图像,采用多功能真彩色细胞图像Image-Pro Plus 6.0分析管理系统(美国Media Cybernetics公司)对肝脏免疫组化层HMG-CoA进行半定量分析。每份样本选取5个视野,计算每个视野内染色区域的平均吸光度(A)值,以均值计算每份样本的A值。

1.4 统计学处理:使用SPSS17.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响(表1):与正常对照组比较,高脂血症模型组血清TG、TC、LDL-C明显升高,HDL-C明显下降(均*P* < 0.05);与高脂血症模型组比较,各给药组

表1 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠血脂及血清SOD、MDA、HMG-CoA水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SOD (kU/L)	MDA (μmol/L)	HMG-CoA 含量 (ng/L)
正常对照组	10	4.32 ± 0.36	5.98 ± 0.40	2.33 ± 0.35	4.84 ± 0.45	345.13 ± 19.76	10.08 ± 1.98	48.73 ± 3.09
高脂血症模型组	10	6.59 ± 0.72 ^a	7.10 ± 0.25 ^a	4.18 ± 1.30 ^a	2.32 ± 0.49 ^a	295.47 ± 37.51 ^a	26.05 ± 5.99 ^a	54.60 ± 2.90 ^a
血脂康组	10	5.34 ± 0.39 ^b	6.51 ± 0.32 ^b	3.08 ± 0.42 ^b	4.01 ± 0.45 ^b	319.58 ± 26.37 ^b	24.86 ± 6.27 ^b	52.60 ± 0.58 ^b
四味余甘子方大剂量组	10	4.70 ± 0.46 ^{bc}	5.80 ± 0.23 ^{bc}	2.56 ± 0.45 ^{bc}	4.58 ± 0.28 ^{bc}	381.45 ± 20.68 ^{bc}	16.98 ± 5.39 ^{bc}	50.58 ± 0.77 ^{bc}
四味余甘子方中剂量组	10	5.40 ± 0.31 ^{bcd}	6.14 ± 0.20 ^{bcd}	2.93 ± 0.33 ^{bcd}	3.89 ± 0.30 ^{bcd}	360.60 ± 30.16 ^{bcd}	17.89 ± 5.37 ^{bcd}	52.16 ± 0.66 ^{bcd}
四味余甘子方小剂量组	10	5.70 ± 0.41 ^{bd}	6.56 ± 0.32 ^{bd}	3.28 ± 0.32 ^{bd}	3.59 ± 0.08 ^{bd}	325.49 ± 32.13 ^{bd}	21.03 ± 6.01 ^{bd}	52.90 ± 0.91 ^{bd}

注:与正常对照组比较,^a*P* < 0.05;与高脂血症模型组比较,^b*P* < 0.05;与血脂康组比较,^c*P* < 0.05;与四味余甘子方大剂量组比较,^d*P* < 0.05

TG、TC、LDL-C 均明显降低, HDL-C 明显升高, 表明血脂康与四味余甘子方均有调节脂质代谢紊乱及增强体内胆固醇清除的作用; 且四味余甘子方大、中剂量组对上述指标的改善效果优于血脂康组。

2.2 四味余甘子方对大鼠血清 SOD、MDA、HMG-CoA 含量的影响(表 1): 与正常对照组比较, 高脂血症模型组大鼠血清 SOD 含量显著降低, MDA 和 HMG-CoA 水平均升高; 与高脂血症模型组比较, 各给药组 SOD 含量均升高, MDA 和 HMG-CoA 均降低 ($P < 0.05$)。高脂血症模型组 SOD 水平降低, 提示高脂血症可影响大鼠的氧化能力, 而给药组 SOD 升高, 提示四味余甘子方和血脂康能提高机体抗氧化能力; 且四味余甘子方大、中剂量组的效果较好。

2.3 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠肝组织 HMG-CoA 阳性表达水平的影响(表 2; 图 1): 正常对照组大鼠肝脏中央静脉区可见散在分布 HMG-CoA 阳性细胞, 汇管区可见疏松分布阳性细胞; 高脂血症模型组大鼠肝脏中央静脉区阳性细胞增多, 汇管区周围可见较多阳性细胞; 四味余甘子方组及血脂康组 HMG-CoA 阳性细胞均较高脂血症模型组减少, HMG-CoA 阳性表达较高脂血症模型组明显降低 ($P < 0.05$), 说明四味余甘子方能抑制 HMG-CoA 的表达, 且作用优于血脂康。

2.4 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠血清 ALT、Cr、BUN 水平的影响(表 2): 高脂血症模型组 ALT 较

正常对照组明显升高; 正常对照组与高脂血症模型组血清 BUN、Cr 及各给药组 ALT、Cr、BUN 与高脂血症模型组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 说明四味余甘子方对高脂血症模型大鼠肝、肾功能无明显影响。

3 讨论

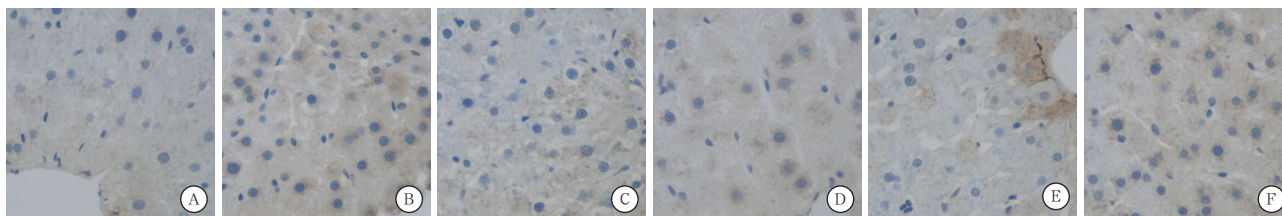
治疗高脂血症的药物有他汀类、贝特类、树脂类、烟酸类等, 虽然种类较多, 但效果并不理想, 不良反应多。而部分中成药具有调节血脂的作用, 且不良反应少, 疗效好。中藏医理论对高脂血症有独特认识。四味余甘子方是以《四部医典》等为重要依据, 结合本课题组长期临床经验总结而成。中藏医学理论认为, 高脂血症与“培根”有关, 认为高脂血症的主要起因是三因学中的培根(五源中的水和土组成)失衡(在饮食、起居、药物等不同条件下), 培根 7 大属性中的重、腻凸显, 导致高脂血症的产生。藏医学的察侧妥瓦证候^[5]与中医的痰浊阻遏证有密切关系, 肝、脾、肾功能失调, 必导致津液输布转化失常, 聚而为痰为饮, 痰湿壅滞血脉, 浸渍脉道, 血脉不畅, 则发生头昏重, 胸闷, 肢麻沉重等症。四味余甘子方以余甘子为君药, 有除湿化痰、凉血清热的的作用, 即“病痰饮者当温药和之”; 诃子具有行气活血、养心安神的功效; 毛诃子具有清热解毒、调和诸药的作用; 藏茵陈有解毒、消浊清道之功效; 诸药合用共奏通畅血脉, 行气凉血

的作用。现代药理学研究也表明, 余甘子具有降血脂、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮功能的作用^[6]。本研究结果显示, 与正常对照组比较, 高脂血症模型组血清 TG、TC、LDL-C 均明显升高, HDL-C 明显下降, 提示模型制备成功。与高脂血症模型组比较, 各给药组 TG、TC、LDL-C 均有不同程度降低, HDL-C 明显升高, 表明四味余甘子方具有

表 2 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠肝组织 HMG-CoA 阳性表达及血清 ALT、BUN、Cr 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	HMG-CoA 阳性表达 (%)	ALT (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	10	22.00 ± 4.92	81.97 ± 13.18	7.01 ± 0.42	49.98 ± 5.71
高脂血症模型组	10	57.80 ± 12.30 ^a	106.83 ± 15.75 ^a	6.68 ± 0.49	51.38 ± 5.57
血脂康组	10	47.90 ± 5.86 ^b	90.37 ± 19.23	6.69 ± 0.75	54.48 ± 5.68
四味余甘子方大剂量组	10	27.90 ± 6.03 ^{bc}	89.45 ± 12.11	6.71 ± 0.75	50.93 ± 6.95
四味余甘子方中剂量组	10	32.20 ± 7.00 ^{bc}	86.71 ± 16.79	6.86 ± 0.69	52.06 ± 6.39
四味余甘子方小剂量组	10	43.00 ± 8.39 ^{bd}	85.08 ± 19.77	5.99 ± 1.08	50.79 ± 5.72

注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与高脂血症模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与血脂康组比较, ^c $P < 0.05$; 与四味余甘子方大剂量组比较, ^d $P < 0.05$



注: A 为正常对照组; B 为高脂血症模型组; C 为血脂康组; D 为四味余甘子方大剂量组; E 为四味余甘子方中剂量组; F 为四味余甘子方小剂量组

图 1 各组大鼠肝组织 HMG-CoA 阳性表达水平比较 (免疫组化 高倍放大)

调节脂质代谢紊乱及增强体内胆固醇清除的功能。且四味余甘子方大、中剂量组降低 TG、TC、LDL-C, 升高 HDL-C 的效果优于血脂康组。本研究结果显示, 与正常对照组比较, 高脂血症模型组血清 SOD 含量显著下降, MDA 和 HMG-CoA 明显升高; 与高脂血症模型组比较, 各给药组 SOD 含量升高, MDA 和 HMG-CoA 降低。提示四味余甘子方有抑制脂质过氧化反应的作用; 高脂血症模型组 SOD 活性下降, 意味着高脂血症机体抗氧化能力下降, 而给药组 SOD 升高, 提示四味余甘子方能增强机体抗氧化酶系统的活性。且四味余甘子方大、中剂量组升高 SOD、降低 MDA 和 HMG-CoA 的效果优于血脂康组。本研究结果显示, 正常对照组大鼠肝脏中央静脉及汇管区周围可见散在分布的 HMG-CoA 阳性细胞, 高脂血症模型组大鼠肝脏中央静脉及汇管区周围可见较多 HMG-CoA 阳性细胞, 四味余甘子方组及血脂康组 HMG-CoA 阳性细胞均减少, HMG-CoA 表达明显降低, 说明四味余甘子方能抑制 HMG-CoA 的表达, 且作用优于血脂康。脂质代谢过程中, 乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中的 TG 被脂蛋白脂酶 (LPL) 分解, 在脂蛋白之间转移 TC、载脂蛋白 (ApoA) 及磷脂 (PHL), 代谢后的 VLDL 转化为中密度脂蛋白 (IDL)^[7]。肝脂酶 (HL) 存在于肝内皮细胞表面, 主要参与 IDL、LDL 转变过程, 肝细胞摄取分解后的 LDL, 并选择性分解 HDL-2 中的 TG 和磷脂, 使 HDL-2 向 HDL-3 转化, HDL-C 能抑制动脉粥样硬化的形成, 此 2 种酶活性降低可导致高血脂症^[8]。

HMG-CoA 还原酶、低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 与体内胆固醇生成密切相关。在体内, 乙酰辅酶 A (CoA) 能合成胆固醇, 而 HMG-CoA 还原酶能催化细胞内 CoA 进一步合成胆固醇, 降低 HMG-CoA 还原酶活性能减慢体内胆固醇的生成速度^[9-10]。LDL 将血中的胆固醇转运到机体周身, 肝细胞表面 LDL-R 可识别运送至肝脏 LDL, 释放出游离 TC。游离 TC 被分解利用, 同时, 被重复使用的 LDL-R, 而有活性的 LDL-R 决定低 LDL 分解代谢的速度^[11-12]。胆汁酸作为胆固醇的代谢产物, 能帮助代谢一些肠道内的脂质, 而胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7 α -1) 是其合成胆汁酸的关键限速酶^[13-14]。本研究表明, 四味余甘子方可降低 HMG-CoA 还原酶, 进而减慢内源性胆固醇合成速度, 以减少血液中的胆固醇; 综合作用后使大鼠血清 TC、LDL-C 水平降低, 而 HDL-C 水平升高, 从而降低由于高胆固醇导致的大鼠动脉

硬化发生的高风险, 且对肝肾功能无明显影响。

综上所述, 四味余甘子方具有抑制 HMG-CoA、增加 SOD、减少 MDA 的生成, 调节脂质代谢的作用, 其作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 朱志刚, 姚映芒. 化痰活血方对实验性高脂血症大鼠的研究 [J]. 环球中医药, 2016, 9 (7): 785-789. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2016.07.003.
- [2] 蒋芦荻, 贺昱旻, 陈茜, 等. 基于分子对接技术的高频降脂药对作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (12): 2413-2419. DOI: 10.4268/cjcm20151229.
- [3] Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary-heart-disease—the scandinavian simvastatin survival study (4s) [J]. Lancet, 1994, 344 (8934): 1383-1389.
- [4] 张秋华, 孙文静. 益气活血方对大鼠的调脂作用与 NO 水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9 (1): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2003.01.009.
- [5] 石现洲, 徐业, 黄文, 等. 藏药溶脂胶囊治疗血脂异常的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (10): 1165-1166. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.10.008.
- [6] Shi XZ, Xu Y, Huang W, et al. Safety and efficacy of Tibetan medicine rongzhi capsule for treatment of dyslipidemia [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2011, 9 (10): 1165-1166. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.10.008.
- [7] 禹爱秀, 黄兴国, 唐湘云. 余甘子中水溶性鞣质的抗动脉粥样硬化作用机制研究 [J]. 实用预防医学, 2007, 14 (2): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2007.02.033.
- [8] Guo AX, Huang XG, Tang XY. Mechanism of Anti-atherogenesis effect of soluble tannins from fructus phyllanthi [J]. Pract Prev Med, 2007, 14 (2): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2007.02.033.
- [9] Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms [J]. Hypertension, 2003, 42 (6): 1075-1081. DOI: 10.1161/01.HYP.0000100443.09293.4F.
- [10] Moen CJ, Tholens AP, Voshol PJ, et al. The Hyplip2 locus causes hypertriglyceridemia by decreased clearance of triglycerides [J]. J Lipid Res, 2007, 48 (10): 2182-2192. DOI: 10.1194/jlr.M700009-JLR200.
- [11] Dorfman SE, Lichtenstein AH. Dietary fatty acids differentially modulate messenger RNA abundance of low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and microsomal triglyceride transfer protein in Golden-Syrian hamsters [J]. Metabolism, 2006, 55 (5): 635-641. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.12.005.
- [12] 程艳芬, 韩爱丽, 云少君, 等. 珊瑚状猴头菌多糖降血脂胆固醇作用及机制 [J]. 营养学报, 2018, 40 (2): 172-176. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2018.02.017.
- [13] Cheng YF, Han AL, Yun SJ, et al. Cholesterol-lowering effect of H. coralloides polysaccharides and its mechanism [J]. Acta Nutr Sin, 2018, 40 (2): 172-176. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2018.02.017.
- [14] Idippily ND, Gan C, Orefice P, et al. Synthesis of Vorinostat and cholesterol conjugate to enhance the cancer cell uptake selectivity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27 (4): 816-820. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.01.025.
- [15] Rinninger F, Heine M, Singaraja R, et al. High density lipoprotein metabolism in low density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. J Lipid Res, 2014, 55 (9): 1914-1924. DOI: 10.1194/jlr.M048819.
- [16] Chiang JY. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms [J]. J Hepatol, 2004, 40 (3): 539-551. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.006.
- [17] Lo SG, Petruzzelli M, Moschetta A. A translational view on the biliary lipid secretory network [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781 (3): 79-96. DOI: 10.1016/j.bbailip.2007.12.002.

(收稿日期: 2019-04-12)