

中药防治血脂异常进展

郭 明 高铸烨 王培利 史大卓

(中国中医科学院西苑医院心血管科, 中国中医科学院心血管病研究所, 北京, 100091)

摘要 动脉粥样硬化类疾病直接威胁人类健康和生命。降血脂药物的临床应用是心脑血管疾病治疗领域的里程碑, 但是随着应用时间的延长及几种降血脂药物的联用, 其不良反应如肝损伤、肾损伤、肌肉系统损伤的发病率大增, 因此寻找新的安全有效的降血脂药物, 成为目前心脑血管疾病防治领域的国际性关注点。传统中药中部分单体和复方具有明确的降血脂、抗动脉粥样硬化的临床疗效, 从中筛选出高效、低副作用的降脂药物近年来引起国内外学者的极大关注。本文对近来国内外中药降脂治疗作用的研究进展做一评述。

关键词 血脂异常; 中药; 作用机制; 心脑血管疾病

A Review of Chinese Medicine Herbs and Formulas for Treating Dyslipidemia

Guo Ming, Gao Zhuye, Wang Peili, Shi Dazhuo

(Cardiovascular Department, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Atherosclerotic diseases directly threaten people's health and lives, and oral lipid-lowering drugs are a milestone in the therapy of cardiovascular and cerebrovascular diseases. But along with prolonging treatment by dual or combining usage of several hypolipidemic drugs, the incidence of many adverse reactions, such as hepatic injury, nephropathy damages, muscular system damage are increasing. Developing novel classes of lipid-lowering agents possessing high efficiency and fewer adverse effects have been the focus of preventing cardiovascular and cerebrovascular diseases all over the world. Screening the high efficient with fewer adverse effects hypolipidemic drugs from Chinese herb and formulas which has clear effect on serum lipid attracts great attention among scientists. This article reviews the progress of hypolipidemic mechanism of Chinese herb and formulas.

Key Words Chinese herb and formulas; Hypolipidemic Mechanism; Cardiovascular and cerebrovascular disease

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.008

血浆中总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白增高同时高密度脂蛋白减少定义为血脂异常。血脂异常是心肌梗死、脑卒中等致残、致死性动脉粥样硬化性疾病的重要独立危险因素之一^[1]。根据 2004 年美国国家胆固醇教育计划第三次成人治疗组工作报告 (NCEP-ATP III) 以及 2007 年我国发布的《中国成人血脂异常防治指南》确定了以降低低密度脂蛋白胆固醇为治疗血脂异常的首要目标, 并强调充分治疗血脂异常是降低缺血性心血管事件危险性的关键^[2]。大量的循证医学证据表明他汀类药物^[3] (羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 抑制剂) 治疗明显降低心肌梗死、卒中等心脑血管事件的发生率和死亡率。

随着他汀预防和治疗心脑血管病的强化应用及几种降脂药物的联合应用, 其有效性与安全性的问题备受关注。他汀类药物的诸多不良反应也是制约其临床应用的重要方面。具体表现为对肝肾功能 (转氨酶升高、肌酐升高、蛋白尿)、肌肉系统 (肌肉疼痛、无力、痉

挛、肌酸激酶升高), 以及对神经系统和肿瘤发生的作用^[4]。因此, 探索更加安全、高效的降脂药物一直是预防心脑血管疾病基础与临床研究的热点。

探索中药降脂一直是我国中西医结合领域研究的重点, 一些中药复方在临床试验中显示出一定的降脂作用。胆固醇水平的增高是唯一不需要其他危险因子协同而足以诱发和推进动脉粥样硬化的发生发展^[5]。中西医学在对动脉粥样硬化易损斑块的防治方面, 有“稳定病变”与“通其血脉”的共同看法, 因此, 对中医药防治心血管病进行探索具有实际意义^[6]。

表 1 常用的复方降脂中药的成分

复方名称	组成	商标
血脂康胶囊	红曲米	中国专利药物
大明胶囊	大黄、决明子、丹参、陈皮、茯苓、人参	中国专利药物
消脂灵汤	芦荟、黄芩、决明子、山楂、荷叶、丹参、何首乌、黄芪、夏枯草	
冠心丹参滴丸	丹参、三七、冰片	中国专利药物
冠心康汤	黄芪、丹参、栝楼、薤白等	

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 (编号: 2009ZX09502-031); 国家自然科学基金 (编号: 81030063, 81303150); 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (编号: 200707001, 201007001)

通信作者: 高铸烨、史大卓, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 邮编: 100091, Tel: 010-62835392, E-mail: zhuyegao@126.com

由于目前的降脂西药存在有效性安全性的问题,所以传统的中药筛选出高效、低副作用的降脂的药物引起了广泛关注,开展降脂中药(包括单体和复方)作用机制或靶点的实验研究及其对心脑血管疾病治疗效用的随机对照的临床试验正日益成为各国研究的热点。

1 传统中药降脂的作用机制

1.1 抑制外源性脂质的吸收 胆固醇的吸收主要在小肠中进行,肠道中的胆固醇主要来源于三方面:食物、肝脏分泌的胆汁、脱落的小肠上皮细胞。胆汁来源的胆固醇为游离形式,食物中的胆固醇部分是酯化的,必须经过消化液中的胆固醇酯酶的作用水解为游离胆固醇才能被吸收。被吸收的胆固醇大部分在小肠黏膜中被酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(Acyl Coenzyme A:cholesterolacyltransferase, ACAT)催化并重新酯化^[7],形成胆固醇酯,最后与载脂蛋白一起组成乳糜微粒,经由淋巴系统进入血循环^[8]。肝脏细胞中的胆固醇由位于细胞顶面的转运蛋白 ABCG5/G8 外排到胆汁中,胆汁中的胆固醇一部分被肝细胞的尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick C1 Like 1, NPC1L1)重吸收回肝脏,另一部分随胆汁到达肠腔,和食物中的胆固醇一起被小肠吸收^[9]。研究结果表明:蒽醌类化合物及其衍生物,能促进肠蠕动,减少脂类在肠道停留时间,减少三酰甘油和胆固醇在肠道的吸收。含有这类化合物的中药如何首乌^[10]、大黄^[11]、虎杖^[12]、决明子^[13]等能促进肠蠕动,抑制胆固醇在肠道的再吸收,并能促进胆固醇代谢。另外中药蒲黄中所含有的谷固醇与胆固醇结构相似,可竞争性抑制肠道对胆固醇的吸收,使胆固醇排除肠道增加^[14]。

1.2 抑制内源性脂质的合成 血浆中的胆固醇大部分是体内合称而不是直接从食物中吸收。中药通过抑制胆固醇生物合成途径中的一个或几个环节而减少胆固醇的合成^[15]。这些作用靶点包括:HMG-CoA 还原酶、PPAR、清道夫受体 A 类(class A Scavenger Receptor, SR-A)、低密度脂蛋白受体(Low-density Lipoprotein Receptor, LDLR)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, LCAT)等。这些已经为筛选降脂中药降低胆固醇合成机制研究提供依据。

1.2.1 HMG-CoA 还原酶 羟甲基戊二酸单酰 CoA(HMGCoA)还原酶能促使体内由乙酰 CoA 转变生成的 HMG CoA 进一步转变为甲基二羟戊酸(MVA),此反应是整个胆固醇合成途径中的限速反应。HMG CoA 还原酶是内源性胆固醇合成的限速酶,抑制其活性可导致细胞内胆固醇水平减少,从而激活甾醇调节因子

结合蛋白-2(sterol regulatory elements binding proteins-2, SREBPs-2)转录因子,其结合 LDLR 基因上的启动子激活 LDLR 的转录,从而增加 LDLR 的数目而使血浆 LDL-C 降低^[16]。临床上广泛应用的降脂药他汀类就是利用这一经典途径。中药如:泽泻^[17]、决明子^[13]、荷叶^[18]、黄芪^[19]、红曲^[20]等均可明显降低 HMG-CoA 还原酶的表达水平,明显抑制胆固醇的合成,具体很好的降脂的疗效。

1.2.2 PPARs (Peroxisome Proliferator-activated Receptors) PPARs 是一种核转录因子,亚型 PPAR α 对脂质代谢影响较大,与 RXR 结合形成异二聚体,此与特定基因的启动子结合以增强其转录,于是促进编码一些特定蛋白以加强脂代谢。如升高 LPL 活性,抑制 apoC-III,降低 TG。还能通过调节 apoAI、apoAII、LPL、ABCAI 和 SR-B1 等基因,综合升高 HDL-C 水平。如 PPARs 能通过激活 LXR α ,促进 ABCAI 的表达和促进胆固醇流出,因此表现出升高 HDL 和抗 AS 作用^[21]。最近发现激动 PPAR δ 可升高 HDL-C,调节胆固醇代谢^[21],因此有可能成为降脂的一个新的突破点。有研究显示:山楂叶总黄酮^[22]激活 PPAR,作用于 PPRE(Peroxisome Proliferator Response Element),改变下游目的基因对脂蛋白酯酶(LPL)的表达,达到降三酰甘油的作用。

1.2.3 清道夫受体 低密度脂蛋白在病理条件下沉积在血管壁并被自由基氧化或其他化学基团修饰,巨噬细胞在其表面受体介导下对修饰的 LDL 内吞,导致动脉管壁内泡沫细胞聚集和脂质斑块形成,修饰 LDL 能与多种跨膜蛋白结合,这些蛋白被统称为清道夫受体(Scavenger Receptor, SR)^[23],SR-A 类介导巨噬细胞对氧化修饰的 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)的摄取,平滑肌细胞在氧化应激的情况下可表达这种受体而形成泡沫细胞,导致 AS 形成^[24]。研究显示:川芎嗪^[25]、丹参酮^[26]通过影响 ox-LDL 对 γ -干扰素活性位点(GAS)元件(SRad-SRap)调控系统的上调作用来抑制 SR-AI 基因的过量表达,从而减少 oxLDL 的吸收和泡沫细胞的形成,减慢 As 病变的继续发展。

1.2.4 低密度蛋白受体 LDLR(Low-density Lipoprotein Receptor)是 LDL 受体家族中的主要的受体。LDLR 能与含 apoE 或 apoB100 的脂蛋白结合。LDLR 在脂蛋白代谢中具有十分重要的意义。肝脏是受体介导的 LDL 胆固醇清除发生的主要场所,血液中 70% 的胆固醇有 LDL 和 VLDL 携带,而其中 90% LDL 是通过 LDLR 途径清除的^[27]。LDLR 的缺失会导致严重的高胆固醇血症。上调 LDLR 基因的表达能降低血浆 LDL

-C 的水平。研究发现:大豆异黄酮^[28]可以降低血浆胆固醇的水平,增加 LDLR mRNA 的表达,增加对 LDL 的分解。含有酯键的绿茶多酚^[29]可以直接抑制泛素蛋白酶体途径增加 SREBP-2 和 LDLR 的表达,从而达到 LDL 的目的。中药复方冠心康^[30]可明显增强高脂血症大鼠肝低密度脂蛋白受体基因表达,从而加快血中低密度脂蛋白的清除,起到调控血脂水平的作用。

1.2.5 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)是由肝脏合成释放入血液,LCAT 以游离或与脂蛋白结合的形式存在,LCAT 在胆固醇逆向转运(Reverse Cholesterol Transport,RCT)中有着积极的作用,过分的表达 LCAT 能升高 HDL 水平,LCAT 完全缺失如 LCAT 基因敲除小鼠及部分缺失如人类的鱼眼病则是 HDL 水平降低。如人 LCAT 基因上 TC 缺失可使 Pro(260)转录终止,从而导致 HDL-C 水平降低^[31]。研究表明:姜黄素^[32]、车前子^[33]可通过增强 LCAT 活性增强胆固醇转化为胆固醇酯,促进胆固醇的逆向转运,从而降低血中胆固醇的含量。

1.3 抗脂质的氧化,保护血管内皮细胞 脂质过氧化反应在 CHD 和 AD 发生、发展中同样具体重要的作用^[34]。根据自由基学说,过氧化脂质(LPO)是体内脂质在氧自由基(OFR)的作用下,经化学反应生成的一类氧化物。其分解产物能诱导蛋白质氧化破坏或交联是某些酶变性失活,并与不饱和脂肪酸作用是细胞膜功能受损。MDA(丙二醛)是机体内脂质过氧化反应的重要代谢产物,对细胞具有严重的毒性作用,血清中 MDA 的含量在一定程度上反映了机体内自由基产生和消除的情况。此外,MDA 还可氧化修饰 LDL 形成 OX-LDL,它对血管内皮细胞有直接毒性作用,可与血管内皮细胞及循环中巨噬细胞表面 OX-LDL 受体结合,进入血管内膜层,继而形成泡沫细胞。有研究显示:绞股蓝总皂苷^[35]可以显著提高机体 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性,SOD、CAT、GSH-Px 是机体内关键的抗氧化酶,同时抑制 MDA 的产生或加快其清除。白藜芦醇(Resveratrol,Resv)是中药虎杖的主要有效成分之一,Frankel^[36]等于 1993 年首次报道了 RES 对 Cu^{2+} 诱导的 LDL 氧化修饰具有抑制作用,且强于维生素 E 的抗氧化作用。又有研究显示^[37] Resv 可能通过捕获自由基,从而阻止脂质过氧化链式反应不断扩展,从而有抑制低密度脂蛋白氧化反应作用。

1.4 减轻胰岛素的抵抗,促进脂质的代谢 近来国内外学者研究显示,胰岛素抵抗是脂质代谢异常的原发因素^[38]。正常情况下,胰岛素通过 PI-3K 及磷脂蛋白 70 核糖体蛋白 S6 激酶信号传导途径增强脂肪组织

中 LPL(脂蛋白酯酶)的活性,并抑制肝脂酶及激素敏感脂肪酶的活性,从而调节血脂。LPL 是催化 CM 和 VLDL 中的 TG 水解的限速酶,介导肌肉及脂肪组织对血浆 FFA 的摄取;肝脂酶选择性地作用于 HDL 的亚型 HDL2 使之或还原成 HDL3,或直接被肝胆清除,致 HDL 水平下降,同时分解脂肪组织,使之释放 TG 及 FFA 增多。

在胰岛素抵抗的情况下,常见的血脂异常或脂蛋白异常是 TG、FFA、富含 TG 的脂蛋白(VLDL,IDL)水平升高。高密度脂蛋白(HDL)水平降低。机理在一方面糖代谢障碍,另一方面 LPL 活性下降,从而使 VLDL 增多。同时 HL 被激活,导致 HDL 下降,因而产生血脂紊乱^[39]。因此,通过减轻胰岛素抵抗,也是降脂的手段之一。

随着对中药治疗胰岛素抵抗的逐步深入,有研究葛根素^[40]通过抑制脂源性细胞因子 TNF- α 对胰岛素敏感性、血脂代谢和 RAS 的作用,从而降血压、血脂,改善紊乱的脂质代谢,减轻及减缓 B 细胞功能损害和细胞凋亡。在黄芩茎叶总黄酮(SSTF)^[41]、黄连素^[42]、党参多糖^[43]、复方丹参滴丸^[44]等的减低胰岛素抵抗降脂机制研究中亦发现同样的研究结果。

2 降脂中药对心血管疾病治疗作用的临床评价研究

随着循证医学方法被引入中医药临床疗效的评价以来,国内外很多学者尝试采用这一国际金标准,通过严格设计的随机双盲安慰剂对照的临床试验或 Meta 分析来评价中药对血脂紊乱的干预效应,为降脂中药临床扩大使用提供了一系列的循证医学证据。

血脂康(Xuezhikang capsules)是从中药红曲中提炼精制而成的,它包含有 13 中天然的他汀、不饱和脂肪酸、麦角固醇、氨基酸、黄酮类、生物碱、微量元素等。为了评价其患者高脂血症冠心病患者治疗的有效性和安全性。国内学者们对血脂康治疗高脂血症的临床随机对照实验(RCTs)做了一个系统评价^[45]。一共纳入了 22 项研究,共涉及患者 6520 例。结果表明,与安慰剂和空白对照组(西医治疗)能明显提高冠心病、心梗、血管重建患者的生存率。与烟酸肌醇组相比服用血脂康的患者能明显的降低 TC、TG 和 LDL。而且与空白对照组能提升 HDL-C 的水平,较他汀类较弱^[45]。

由于临床中他汀类的不良反应,天然的产品更加的被国内外学者重视。在中国,能够提高生活质量的红曲米已经被用了两千多年。在对国内冠心病患者的二级预防的研究方面,一个多中心随机对照安慰剂实验旨在阐明血脂康在冠心病二级预防的长期的治疗效

果和安全性。该实验供纳入 66 个医学中心的 4870 患者。平均随访时间 4.5 年,结果显示血脂康能明显降低心血管事件和死亡率,改善脂蛋白的调节^[46]。

以活血化瘀为主大明胶囊 (Daming capsules, DMC)、消脂灵胶囊国内有相关的 RCT 试验报道^[47]。一项比较 DMC 和普伐他汀治疗高脂血症患者的影响 RCT 试验^[48],纳入 60 例患者,结果显示:对比普伐他汀,大明胶囊在降 TC 和肌酐方面有明显的作用。另一项观察消脂灵的临床疗效的 RCT 试验^[49],纳入 68 例患者,结果显示:对比普伐他汀,消脂灵能明显降低患者的 LDL、收缩压和舒张压、升高 HDL-C、降低餐后血糖,并能改善头痛、胸痛、呕吐、肢体麻木的症状。研究结果显示虽然纳入的 RCT 的质量不高,但其降血脂并且改善患者症状的方面优于普伐他汀。

3 思考与展望

由上可知,近 20 年来,中药降脂预防并治疗心脑血管病方面取得了很大的进展,但同时也存在一些问题。临床研究方面,绝大部分研究局限于小样本的疗效观察,鲜有规范的前瞻性、多中心、大样本、随机对照研究,是中药治疗高脂血症的临床疗效评价尚缺乏高级别的证据。但需要说明的是在临床实际应用中,还应该强调中医辨证论治的原则,避免滥用,并适当配伍其他治法方药,以提高临床疗效。实验研究方面,降脂中药单体或者有效成分有明确的化学结构。多年来学者对中药降脂的机制进行了相对广泛和较深入的研究。降脂中药复方具有多靶点、多效应的整体干预优势,但因组成药味较多,有效成分复杂,作用机制不易阐明,也是研究的难点所在。目前对中药复方的研究少有同时具备体内及体外实验的研究设计,研究结果说服力不强。众所周知,血脂紊乱是个复杂的多因素过程,其中涉及到胆固醇的吸收、合成和转运等各个方面。随着脂蛋白蛋白质组学、分子生物学研究的不断深入,比如:LCMS/MS 的飞速发展使从 HDL 中发现蛋白质数量从 13 增长到 53 个,包括除 apoB100 和 apoB48 以外的所有载脂蛋白^[50-51]。Rezzae^[52]首次证实了 HDL 含有多种载脂蛋白和蛋白质能够参与多种生物学功能,包括脂质代谢和运输、炎症标记物、生长因子、激素结合等。血脂清对高血压病合并代谢综合征患者载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 的随机对照研究显示,血脂清颗粒能改善高血压病合并代谢综合征患者的血脂紊乱,降低 ApoB/ApoA1 比值^[53]。相信未来中药降脂机制及靶点群不断阐明,必然会为降脂中药新药的研发提供坚实的技术平台,进而为降低心脑血管疾病的死亡率做出新的贡献。

参考文献

- [1] 胡大一,王家宏. 我国血脂异常防治现状[J]. 中国实用内科杂志, 2009,29(01):2-4.
- [2] 叶平,孙晓楠. 综合评价基础上的规范化降脂治疗[J]. 中国动脉硬化杂志,2008,16(04):253-255.
- [3] Mckenney J M. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks[J]. Am J Cardiol, 2005,96(4A):60E-66E.
- [4] 全其广,胡大一. 他汀类药物的安全性问题[J]. 中国实用内科杂志, 2007,27(09):655-657.
- [5] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis. the road ahead[J]. Cell,2001,104(4):503-516.
- [6] 陈可冀. 活血化瘀方药降低心血管风险的可能性探索[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(05):389.
- [7] Song B L, Wang C H, Yao X M, et al. Human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 gene expression in intestinal Caco-2 cells and in hepatocellular carcinoma[J]. Biochem J,2006,394(Pt 3):617-626.
- [8] Hui D Y, Howles P N. Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine[J]. Semin Cell Dev Biol,2005,16(2):183-192.
- [9] 张莹钰,宋保亮. 饮食胆固醇吸收的研究进展[J]. 生物物理学报, 2012,28(07):573-582.
- [10] 张学思,刘其礼. 何首乌降血脂和抗动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 国际医药卫生导报,2007,13(16):155-157.
- [11] Xu Z P, Lu Z J, Chen J H, et al. [The effect of rhubarb ethanol-extract on hyperlipidemia and liver fatty in rabbits][J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi,2007,23(3):375-380.
- [12] Du J, Sun L N, Xing W W, et al. Lipid-lowering effects of polydatin from Polygonum cuspidatum in hyperlipidemic hamsters[J]. Phytomedicine,2009,16(6-7):652-658.
- [13] Chen J, Zhao H, Yang Y, et al. Lipid-lowering and antioxidant activities of Jiang-Zhi-Ning in Traditional Chinese Medicine[J]. J Ethnopharmacol,2011,134(3):919-930.
- [14] 李震,王慧娟,郭东贵. 蒲黄药理活性的研究进展[J]. 医药论坛杂志,2008,29(09):121-124.
- [15] 张勇,尚德静,李庆伟. 中药降血脂的研究进展[J]. 辽宁师范大学学报:自然科学版,2004,27(02):201-205.
- [16] 谢伟东,孙立红,雷帆,等. 脂蛋白代谢的分子生物学研究进展[J]. 中国药理学通报,2003,19(02):121-125.
- [17] Dan H, Wu J, Peng M, et al. Hypolipidemic effects of Alismatis rhizome on lipid profile in mice fed high-fat diet[J]. Saudi Med J,2011,32(7):701-707.
- [18] Wu C H, Yang M Y, Chan K C, et al. Improvement in high-fat diet-induced obesity and body fat accumulation by a Nelumbo nucifera leaf flavonoid-rich extract in mice[J]. J Agric Food Chem,2010,58(11):7075-7081.
- [19] 程允就. 黄芪多糖对高脂血症大鼠降脂作用及其机理的实验研究[D]. 广州:中山大学,2010.
- [20] Li Z, Seeram N P, Lee R, et al. Plasma clearance of lovastatin versus chinese red yeast rice in healthy volunteers[J]. J Altern Complement

- Med, 2005, 11(6): 1031-1038.
- [21] Staels B. New roles for PPARs in cholesterol homeostasis[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2001, 22(9): 444.
- [22] 严瑾, 沃兴德, 范春雷, 等. 山楂叶总黄酮对 PPAR γ -PPRE 信号调控系统的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(8): 625-628.
- [23] 陈莉娜, 戴亚蕾. 清道夫受体与动脉粥样硬化[J]. 同济大学学报: 医学版, 2007, 28(01): 96-99.
- [24] Mietus-Snyder M, Gowri M S, Pitas R E. Class A scavenger receptor up-regulation in smooth muscle cells by oxidized low density lipoprotein. Enhancement by calcium flux and concurrent cyclooxygenase-2 up-regulation[J]. J Biol Chem, 2000, 275(23): 17661-17670.
- [25] 范春雷, 高丽萍, 沃兴德, 等. 川芎嗪对爪蟾卵母细胞外源清道夫受体基因表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(06): 746-751.
- [26] 高丽萍, 沃兴德, 范春雷, 等. 丹参酮对爪蟾卵母细胞外源清道夫受体-AI 基因表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(10): 744-747.
- [27] 张锐, 张绍芬. 低密度脂蛋白受体及其调节机制研究进展[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2009, 30(1): 29-33.
- [28] Kirk E A, Sutherland P, Wang S A, et al. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice[J]. J Nutr, 1998, 128(6): 954-959.
- [29] Kuhn D J, Burns A C, Kazi A, et al. Direct inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway by ester bond-containing green tea polyphenols is associated with increased expression of sterol regulatory element-binding protein 2 and LDL receptor[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1682(1-3): 1-10.
- [30] 刘萍, 张静生. 冠心病对高脂血症大鼠肝低密度脂蛋白受体基因表达的影响[J]. 中医杂志, 2003, 44(10): 777-779.
- [31] Kasid A, Rhyne J, Zeller K, et al. A novel TC deletion resulting in Pro(260) - -> Stop in the human LCAT gene is associated with a dominant effect on HDL-cholesterol[J]. Atherosclerosis, 2001, 156(1): 127-132.
- [32] 沃兴德, 崔小强, 唐利华. 姜黄素对食饵性高脂血症大鼠血浆脂蛋白代谢相关酶活性的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(3): 223-226.
- [33] Romero A L, West K L, Zern T, et al. The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs[J]. The Journal of nutrition, 2002, 132(6): 1194-1198.
- [34] Keaney J J, Vita J A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action[J]. Prog Cardiovasc Dis, 1995, 38(2): 129-154.
- [35] 周亮, 许玉萍, 魏源, 等. 绞股蓝总皂苷对实验性高脂血症大鼠血脂和脂质过氧化水平的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2008, 24(02): 205-208.
- [36] Frankel E N, Waterhouse A L, Kinsella J E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol[J]. Lancet, 1993, 341(8852): 1103-1104.
- [37] 邹建刚, 黄元铸, 陈琪, 等. 白藜三醇对人低密度脂蛋白氧化修饰的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7(01): 15-18.
- [38] Anding J D, Kubena K S, McIntosh W A, et al. Blood lipids, cardiovascular fitness, obesity, and blood pressure: the presence of potential coronary heart disease risk factors in adolescents[J]. J Am Diet Assoc, 1996, 96(3): 238-242.
- [39] 彭绵, 马艳芬, 陈澍. 脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗相关性研究进展[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2004, 25(06): 278-280.
- [40] 庆方, 潘尧锵, 肖柳英, 等. 葛根素增强胰岛素抵抗-高血压大鼠胰岛素敏感性作用机制研究[J]. 中国现代应用药理学, 2006, 23(S3): 868-871.
- [41] 刘智, 周晓霞, 苏佩清, 等. 黄芩茎叶总黄酮治疗 2 型糖尿病性高脂血症大鼠的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(01): 5-7.
- [42] 陆灏, 叶伟成, 丁学屏. 黄连素对实验大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 辽宁中医学院学报, 2002, 4(4): 259-260.
- [43] 傅盼盼, 洪铁, 杨振. 党参多糖对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2414-2416.
- [44] 陈频, 徐向进, 史道华. 复方丹参滴丸对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中成药, 2008, 30(4): 489-493.
- [45] Shang Q, Liu Z, Chen K, et al. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 636547.
- [46] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(12): 1689-1693.
- [47] Liu Z L, Liu J P, Zhang A L, et al. Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): D8305.
- [48] Jing A, Li-Mei Z, Yan-Jie L, et al. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial to compare the efficacy and safety profile of damping capsule in patients with hypercholesterolemia[J]. Phytother Res, 2009, 23(7): 1039-1042.
- [49] 田霞. 消脂灵治疗高脂血症的临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(05): 103-104.
- [50] Oberg A L, Vitek O. Statistical design of quantitative mass spectrometry-based proteomic experiments[J]. J Proteome Res, 2009, 8(5): 2144-2156.
- [51] Karlsson H, Leanderson P, Tagesson C, et al. Lipoproteomics II: mapping of proteins in high-density lipoprotein using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. Proteomics, 2005, 5(5): 1431-1445.
- [52] Rezaee F, Casetta B, Levels J H M, et al. Proteomic analysis of high-density lipoprotein[J]. Proteomics, 2006, 6(2): 721-730.
- [53] 欧凌君, 陈文鑫, 刘德桓, 等. 血脂清对高血压病合并代谢综合征患者载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 的影响[J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 498-501.

(2013-11-07 收稿)