

培元解郁方对慢性应激 BALB/c 小鼠的抗抑郁作用及 TRY-KYN 代谢途径的调节

李海娜¹ 张 静¹ 李丽娜² 范盎然² 于 雪² 王萍萍¹ 刘保秀¹ 畅洪昇¹

(1 北京中医药大学中药学院, 北京, 100102; 2 北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 目的: 研究四逆散、天丝饮、培元解郁方的抗抑郁作用及其对血清皮质酮含量和色氨酸(TRY)-犬尿氨酸(KYN)途径关键代谢酶色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)的影响。方法: 使用束缚加噪声造成小鼠抑郁模型, 采用 Noldus EthoVision XT9 系统采集分析小鼠强迫游泳不动时间, 采用 HPLC-MS/MS 技术检测血清色氨酸(TRY)、犬尿氨酸(KYN)、犬尿烯酸(KA)、喹啉酸(Q)、皮质酮(C)含量, 实时荧光定量 PCR 检测肝组织中 TDO 的 mRNA 表达水平。结果: 束缚加噪声应激 5 d 后可以引起模型组小鼠强迫游泳不动时间延长, 血清皮质酮含量增高, KYN/TRY、KYN/KA 比值升高, KYN/Q 比值降低。四逆散、天丝饮、培元解郁方能缩短小鼠不动时间($P < 0.01$), 降低血清皮质酮含量($P < 0.05$), 提高 KYN/TRY、KYN/Q 比值($P < 0.05$), 降低 KYN/KA 比值。结论: 四逆散、天丝饮、培元解郁方具有抗抑郁药物样作用, 这一作用与对抗应激引发的血清皮质酮升高, 抑制色氨酸-犬尿氨酸代谢途径中的神经毒性代谢产物产生并提高神经保护作用有关。

关键词 四逆散; 天丝饮; 培元解郁方; 抗抑郁; 色氨酸-犬尿氨酸

Antidepressant Effects of Peiyuan Jieyu Decoction on Chronic Stress BALB/C Mice and Its Regulatory Mechanism on TRY-KYN Metabolism

Li Haina¹, Zhang Jing¹, Li Lina², Fan Anran², Yu Xue², Wang Pingping¹, Liu Baoxiu¹, Chang Hongsheng¹

(1 School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2 School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To study the influence of antidepressant effects of Sini Powder, Tiansi Liquid, and Peiyuan Jieyu Decoction on corticosterone and tryptophan 2, 3-double enzyme (TDO) and key metabolism enzyme of the tryptophan-kynurenine (TRY-KYN) pathway. **Methods:** The mice model was established by chronic stress. The immobility time in forced swimming test was acquired and analysed by Noldus EthoVision XT9 system. Tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, quinaldinic acid and corticosterone in serum were detected by HPLC-MS/MS technique. The mRNA expression level of TDO in liver was detected by real-time PCR. **Results:** After five days chronic stress, the immobility time of model group mice was prolonged. The serum corticosterone levels, KYN/TRY and KYN/KA specific value increased and KYN/Q specific value decreased. Tiansi Liquid, Sini Powder and Peiyuan Jieyu Decoction could shorten the immobility time of mice ($P < 0.1$). It could also cut the corticosterone levels ($P < 0.05$); increased KYN/TRY and KYN/Q specific value ($P < 0.05$) and reduced the KYN/KA specific value. **Conclusion:** Sini Powder, Tiansi Liquid and Peiyuan Jieyu Decoction have antidepressant effect. The mechanism may be related to the increase of serum corticosterone induced by stress reaction and the reduce of neurotoxicity during the TRY-KYN metabolism and improvement of nerve protection.

Key Words Sini Powder; Tiansi Liquid; Peiyuan Jieyu Decoction; Anti-depression; TRY-KYN

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.037

本实验将四逆散、天丝饮进行合方, 组成培元解郁方, 采用慢性应激 BALB/C 小鼠抑郁模型, 对 3 个处方的抗抑郁作用进行了观察, 并就其对色氨酸(Tryptophan, TRY)-犬尿氨酸(Kynurenine, KYN)代谢途径及其关键酶 TDO 含量的影响进行了研究, 以明确三者的抗抑郁效应和机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 BALB/C 小鼠, 体重(22 ± 3) g, 60 只, 购自北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司。许可证号: SCXK(京)2011-0004。

1.2 药品和试剂 培元解郁配方颗粒由制巴戟天(批号: 15001781)、北柴胡(批号: 13002303)、盐菟

丝子(批号:15004252)、白芍(批号:13002773)、炙甘草(批号:13002752)、麸炒枳实(批号:120601)组成。天丝饮配方颗粒由制巴戟天、盐菟丝子组成。四逆散配方颗粒由北柴胡、白芍、炙甘草、枳实组成。上述药材饮片颗粒均由北京康仁堂药业有限公司提供。盐酸丙咪嗪片(批号:20140302A),上海信谊九福药业有限公司生产。

皮质酮(Corticosterone,货号 C0388,TCI),DL-犬尿氨酸(货号 61250, Sigma),犬尿喹啉酸(货号 K3375, Sigma),喹啉酸(货号 A11414, Alfa Aesar),色氨酸(货号 T103480, Aladdin),5HT(货号 111656-200401,中检所),甲醇、己腈等均购自 Fisher 公司。Trizol(货号:15596026, Invitrogen),HiFi-MMLV cDNA 第一链合成试剂盒(货号 CW0744),UltraSYBR Mixture(货号 CW0957),均购自 Cwbio 公司。氯仿、异丙醇、乙醇均为分析纯。

1.3 实验仪器 HPLC-MS/MS(美国戴安 Ultimate3000-ABI 公司 3200 Q TRAP),Noldus EthoVision XT9(荷兰 Noldus 公司),荧光定量 PCR 仪(美国 CFX96)。

1.4 分组和给药 将 BALB/C 小鼠随机分为空白组、模型组、阳性药组、四逆散组、天丝饮组、培元解郁方组,每组 10 只。除空白组外,其余小鼠每天上午 8 点至 10 点、下午 16 点至 18 点进行束缚加噪声刺激(25Hz)。连续应激 5 d,应激同时灌胃给药。小鼠给药剂量按临床等效剂量换算,丙咪嗪给药剂量为 50 mg/kg,天丝饮配方颗粒给药剂量为 1.5 g/kg,四逆散配方颗粒给药剂量为 0.8 g/kg,培元解郁配方颗粒给药剂量为 4.6 g/kg。各组小鼠分别于末次应激后进行行为学检测,行为检测结束之后取材,并对所取样品进行相关指标测定。

1.5 强迫游泳实验 将小鼠置于水深 10 cm 的玻璃缸中,玻璃缸高 25 cm,直径 10 cm,水温保持在 25℃,观察 6 min 内小鼠的游泳情况,并记录后 4 min 的累计不动时间,数据由 Noldus EthoVision XT9 采集分析。

1.6 血清色氨酸(TRP)、犬尿氨酸(KYN)、犬尿烯酸(KA)、喹啉酸(Q)、皮质酮(C)含量测定 行为学测试结束后取材。小鼠摘眼球取血,血液于 4℃ 冰箱静置,凝血后离心,转速 2 500 r/min、温度 4℃,时间 15 min,离心后吸取上清并置 -20℃ 冷冻保存。待血清样本融化后(和稀释好的标准品)涡旋 1 min 后取 200 μL,高速 13 200 r/min,冷冻离心 5 min,取上清液用 HPLC-MS/MS 检测犬尿氨酸

(KYN)、色氨酸(TRP)、犬尿烯酸(KA)、喹啉酸(Q)、皮质酮(C)含量,以犬尿氨酸/色氨酸比值表示 TDO 活性,犬尿氨酸/犬尿烯酸反映神经保护作用,犬尿氨酸/喹啉酸比值反映神经毒性作用。

1.7 液相条件 色谱柱 SLab HP-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm),柱温 30℃,流速 0.8 mL/min,流动相 A 为水,流动相 B 为乙腈,进样量为 20 μL。梯度洗脱:0~1 min,流动相 B 体积分数为 95%;1~8 min,流动相 B 体积分数为 95%~40%;8~8.1 min,流动相 B 体积分数为 40%~0%;8.1~10 min,流动相 B 体积分数为 0%;10~10.1 min,流动相 B 体积分数为 0%~95%;10.1~15 min,流动相 B 体积分数为 95%。

1.8 质谱条件 离子源为 +ESI 电喷雾离子源,正离子方式;扫描方式采用 MRM 多反应监测;气帘气:20psi;碰撞气:Medium;喷雾电压: +5 500 V;雾化温度:500℃;雾化气:55 psi;辅助气:60 psi;射入电压:10;碰撞室射出电压:2.0。

1.9 肝 TDO 含量检测 将肝脏置于液氮内速冻,采用一步法抽提肝脏总 RNA,吸取 1 μL 肝脏总 RNA 溶液,用 0.8% 的琼脂糖凝胶进行电泳,用 Hi-Fi-MMLV cDNA 第一链合成试剂盒进行反转录,用 UltraSYBR Mixture 进行扩增,采用荧光定量 PCR 方法检测含量,具体实验操作参考产品说明书。用 2^{-ΔΔCt} 法对数据进行相对定量分析。目的基因引物: TDO F 序列为 AAGGATTCAGGCTAAAACCGACT, TDO R 序列为 TGCACGGTATGACAGTCGTC,扩增产物大小为 146bp。

1.10 统计学方法 采用统计软件 SPSS17.0 对实验数据进行统计,统计后的数据均以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本均数比较用单因素方差分析,若方差齐采用 LSD 法进行组间比较,若方差不齐则采用 Dunnett's T3 法进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 对小鼠强迫游泳行为的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	例数 (n)	慢性应激不动时间 Immobility time(s)
空白组	-	10	188.57 ± 22.49 *
模型组		10	218.79 ± 8.85
丙咪嗪组	50	10	195.88 ± 15.56 *
四逆散组	800	10	200.12 ± 12.14 *
天丝饮组	1 500	10	179.41 ± 20.35 *
培元解郁方组	2 300	10	176.43 ± 32.04 **

注:与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2 结果

2.1 强迫游泳 慢性束缚加噪声刺激能够延长模型组小鼠的强迫游泳不动时间。而与模型组相比较,盐酸丙咪嗪、四逆散、天丝饮、培元解郁方组小鼠游泳不动时间显著缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 TRY-KYN 代谢产物及皮质酮含量 与模型组相比,丙咪嗪、四逆散、天丝饮、培元解郁方组血清皮质酮含量降低。空白组、丙咪嗪、四逆散、天丝饮、培元解郁方组 KYN/TRP 比值增大,差异有统计学意义($P < 0.01$),四逆散、天丝饮、培元解郁方组 KYN/Q 比值增大,差异有统计学意义($P < 0.01$),

培元解郁方组 KYN/KA 比值降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2、表 3。

表 2 对血清皮质酮含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (mg/kg)	例数 (n)	皮质酮含量 ng/mL
空白组	—	8	34.32 ± 10.27
模型组	—	8	41.50 ± 19.24
丙咪嗪组	50	8	23.65 ± 8.80 *
四逆散组	800	8	12.61 ± 9.96 **
天丝饮组	1500	8	19.35 ± 13.70 **
培元解郁方组	2300	8	22.45 ± 3.91 *

注:与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 对慢性应激 BALB/C 小鼠 TRY-KYN 代谢途径的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量(mg/kg)	例数(n)	KYN/TRP	KYN/Q	KYN/KA
空白组	—	8	.0245 ± .0032 **	62.43 ± 17.16	52.76 ± 11.10
模型组	—	8	.0396 ± .0061	36.13 ± 7.43	63.78 ± 10.64
丙咪嗪组	50	8	.0569 ± .0142 **	46.60 ± 9.51	87.66 ± 36.05
四逆散组	800	8	.0552 ± .0111 **	92.02 ± 33.75 **	56.97 ± 13.90
天丝饮组	1 500	8	.0545 ± .0097 **	124.13 ± 41.44 **	46.01 ± 17.98
培元解郁方组	2 300	8	.0457 ± .0075 **	121.23 ± 52.49 **	39.37 ± 5.53 **

注:与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.3 肝脏 TDO mRNA 表达的影响 与空白组比较,慢性应激组 TDO mRNA 表达有所提高,但差异不明显;与慢性应激组比较四逆散、天丝饮、培元解郁方组 TDO mRNA 也有所提高,但差异无统计学意义。见表 4。

表 4 对 TDO mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量(mg/kg)	例数(n)	TDO mRNA
空白组	—	8	1
模型组	—	8	2.158 9 ± 1.151 12
丙咪嗪组	50	8	1.991 7 ± 0.983 23
四逆散组	800	8	2.268 4 ± 1.165 67
天丝饮组	1 500	8	2.991 4 ± 1.560 25
培元解郁方组	2 300	8	3.887 3 ± 3.607 92

3 讨论

本实验所研究的 3 个中药复方分别是四逆散、天丝饮和培元解郁方,其中培元解郁方来自于四逆散和天丝饮的合方。四逆散出自《伤寒论》,是经典的疏肝解郁的祖方^[1]。近年来研究表明:四逆散在多种动物抑郁模型中起到抗抑郁作用,其抗抑郁机制与影响 5-HT 能神经元,促进海马神经元发生和神经营养^[2],保护额叶和海马神经元线粒体的损伤^[3],缓解应激后高度活跃的下丘脑-皮质-肾上腺轴等有关^[4]。天丝饮出自《辨证录》,具有补肾元、定神志的功效,是治疗健忘、惊悸、恐惧等情志病的

基本方。天丝饮由菟丝子和巴戟天组成,研究表明,巴戟天中的巴戟天寡糖和菟丝子中的金丝桃苷均具有较好的抗抑郁作用。中医对抑郁症有虚郁相关的发病和治疗思想,并由此形成了培元解郁的治法^[5],本实验以这一理论为基础来研究四逆散与天丝饮合方抗抑郁作用及其对 TRY-KYN 代谢途径的影响。

实验动物采用 BALB/c 小鼠。BALB/c 小鼠是一个常用的近交系小鼠品系,具有较低的社会性,利用 BALB/c 小鼠能较好的复制人类的一些心身疾病模型^[6-7]。本实验用 BALB/c 小鼠成功的复制了抑郁症模型,模型组动物强迫游泳不动时间延长,表现出“行为绝望”的抑郁状态。

应激指当机体受到各种有害刺激,如缺氧、创伤、手术、饥饿、疼痛、寒冷等时做出相应的应答状态,包括神经、免疫和内分泌等多方面的综合反应,研究表明应激状态下,机体 HPA 轴兴奋性提高,血中 ACTH 浓度立即增加,糖皮质类固醇(GC)分泌也相应增加,从而动员储能,使血糖升高,心血管张力提高,而与此同时免疫功能被抑制。目前常用的应激抑郁模型有慢性不可预见性温和应激、慢性束缚应激、行为绝望、获得性无助、糖皮质激素等。其中慢性束缚应激指长时间剥夺身体的自由活动,束缚制动刺激作为应激源的应激动物模型,是一种慢性

的非耗竭性应激^[8]。研究表明慢性束缚应激可引起动物“行为绝望状态”,即强迫游泳实验或悬尾实验不动时间延长,如采用慢性束缚应激诱导 BALB/c 小鼠抑郁模型,行为学测试显示模型小鼠悬尾不动时间明显延长($P < 0.01$)^[9]。本实验在慢性束缚的基础上又增加了噪声刺激来诱导抑郁模型,以加强诱导抑郁模型的效果,缩短造模时间。强迫游泳实验结果显示慢性应激可以引起模型组小鼠强迫游泳不动时间延长,而四逆散、天丝饮、培元解郁方三个中药复方均能缩短小鼠游泳不动时间,作用效果与丙咪嗪相似,抗抑郁作用较强。

抑郁症的发病涉及到神经-内分泌-免疫多种系统的失衡^[10],目前存在多种假说,其中较为公认的有细胞因子假说,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴假说,单胺能假说,神经可塑性假说等。近年来,色氨酸—犬尿氨酸(TRY-KYN)代谢异常逐渐受到重视。色氨酸是神经递质 5-HT 的合成原料,能够在色氨酸羟化酶作用下合成 5-HT,而在 IDO 或 TDO 的作用下,则发生 TRY-KYN 代谢形成犬尿氨酸等活性产物。当 TRP-KYN 代谢发生异常,5-HT 的合成原料色氨酸耗竭,造成 5-HT 合成降低进而引发 5-HT 能神经元功能障碍;而与此同时 TRP-KYN 代谢产生的犬尿氨酸进一步生成神经元活性代谢产物喹啉酸,喹啉酸的增加使 NMDA 过度激活和自由基的产生,进而引发中枢特定部位神经元变性^[11-12]。TDO 主要存在于肝脏内,是肝脏内色氨酸的主要降解酶。TDO 活性的增强,可促进 TRP-KYN 代谢,而研究表明应激状态下的 HPA 轴兴奋性提高,肾上腺分泌应激激素糖皮质激素类固醇(GC)升高,而持续高水平的糖皮质激素不仅能导致海马损伤而引起抑郁症;还能增加色氨酸-犬尿氨酸通路的降解酶 TDO 的表达和活性^[13],进而促进 TRP-KYN 代谢,导致色氨酸耗竭,造成 5-HT 合成降低,研究表明 5-HT 不足可使杏仁核抑制作用减弱,继而皮质醇产生增多,大脑皮质兴奋,出现情绪不稳或烦躁失眠等抑郁症状^[14]。另外犬尿氨酸神经元活性代谢产物的增加,是 TRP-KYN 代谢异常引发抑郁症的又一原因,犬尿氨酸有 2 种代谢途径,一是在犬尿氨酸羟化酶的作用下生成 3-羟基犬尿氨酸继而在多种酶的催化下生成喹啉酸(Q)。另外一条通路是在犬尿氨酸氨基转移酶的作用下生成犬尿烯酸(KA)。喹啉酸是 NMDA 受体的内源性激动剂,具有很强的神经毒性,其水平升高可能导致轴突的神经退行性疾病^[15],3-羟基犬尿氨酸则引起神经元的凋亡。而犬尿烯酸是

NMDA 受体的内源性拮抗剂,能够对抗喹啉酸产生的神经毒性作用,具有神经保护作用^[16-17]。有研究表明通过脑室外注射犬尿烯酸可缓解促肾上腺皮质激素释放激素诱发的隔离应激雏鸡的异常行为(如觉醒时间延长和鸣叫次数增多)^[18]。

在本实验中,应激组血清皮质酮含量与对照组相比升高,而丙咪嗪、四逆散、天丝饮、培元解郁方组血清皮质酮含量显著降低,表明四逆散、天丝饮、培元解郁方组能够对抗皮质酮,从而减轻其对海马组织的损伤而发挥抗抑郁作用。但是,丙咪嗪、四逆散、天丝饮、培元解郁方并不能通过降低血清皮质酮含量引起 TDO 活性及表达的降低,相反,本研究中,TDO 活性反而明显增强。其原因可能是,TDO 活性还受胰高血糖素、高浓度辅酶(如 NADPH)、甲基吡啶羧酸羧化酶(PAC)、3-羟-2-氨基苯甲酸加氧酶(3-HAAO)、活性雌激素、血红蛋白等含量的影响。在本实验的研究中,上述因素可能通过调节 TDO 的活性而参与到 TRP-KYN 的代谢中来,其机制有待进一步研究。另一方面,四逆散、天丝饮、培元解郁方可以升高 KYN/Q 比值,其中培元解郁方尚可以降低 KYN/KA 比值,表明 3 组方均可以使色氨酸-犬尿氨酸通路具有神经毒性的代谢产物喹啉酸减少,而培元解郁方同时能增加具有神经保护作用的代谢产物犬尿烯酸。提示 3 组方可以促进犬尿氨酸向有利机体的方向代谢,间接的调节 NMDA 受体活性,进而抑制神经毒性,提高神经保护作用。

综上,四逆散、天丝饮、培元解郁方 3 组方具有一定的抗抑郁作用,该作用与对抗皮质酮,同时促进 TRP-KYN 以有利于机体的方式代谢,间接的调节 NMDA 受体活性,抑制 TRP-KYN 通路神经毒性代谢产物产生,提高神经保护作用等有关。其中,四逆散、天丝饮合方组成的培元解郁方在抗抑郁作用及调节 TRP-KYN 代谢产物方面有更好的效应。

参考文献

- [1] 畅洪昇,王庆国,梁吉春.《伤寒论》四逆散证治及组方研究[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(5):3-6.
- [2] 覃朗.四逆散抗抑郁机制研究[J]. 当代医学,2010,16(14):29-30.
- [3] 谢忠礼,刘道新.加味四逆散颗粒对慢性应激小鼠额叶和海马 CA1 区神经元线粒体的影响[J]. 中医学报,2016,31(1):71-74.
- [4] Shanshan Wei, Hejin Yang, Jiawen Huang, et al. Sini Powder extract produces antidepressant-like effects in a chronic social defeat stress model of depression in tree shrews[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2016, 25(6): 458-465.
- [5] 畅洪昇,段晓华,梁吉春,等.中医郁证学说源流探析[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(10):653-658,661.

- [6] Brodtkin ES. BALB/c mice: low sociability and other phenotypes that may be relevant to autism[J]. Behav Brain Res, 2007, 176(1): 53-65.
- [7] Moy SS, Nadler JJ, Young NB, et al. Mouse behavioral tasks relevant to autism: phenotypes of 10 inbred strains[J]. Behav Brain Res, 2007, 176(1): 4-20.
- [8] 唐已婷, 陈家旭. 束缚应激与中医肝的关系[J]. 中国医药学报, 2002, 17(2): 82-83.
- [9] 焦格, 元海军, 陈向伟. 加味逍遥散对慢性束缚应激 BALB/C 小鼠行为学变化的调节研究[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(5): 8-11.
- [10] 马宗国, 江南, 余梦瑶, 等. 抑郁症发病机制及中药治疗研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(6): 548-553.
- [11] Oxenkrug GF. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder; the serotonin hypothesis revisited 40 years later[J]. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2010, 47(1): 56-63.
- [12] Christmas DM, Potokar JP, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2011(7): 431-439.
- [13] Schimke RT, Sweeney EW, Berlin CM. Studies of the stability in vivo and in vitro of rat liver tryptophan pyrrolase[J]. J Biol Chem, 1965, 240(12): 4609-4620.
- [14] Ogłodek, Szota A, Just M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5): 776-781.
- [15] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin[J]. FEBS J, 2012, 279(8): 1356-1365.
- [16] Myint AM, Schwarz MJ, Müller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression[J]. J Neural Transm(Vienna), 2012, 119(2): 245-251.
- [17] Oxenkrug GF. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010(1199): 1-14.
- [18] 王道涵, 王素梅, 卫利, 等. 犬尿酸代谢途径异常与中枢神经系统疾病[J]. 生理科学进展, 2016, 47(1): 43-46.
- (2016-02-22 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 146 页)

- [12] 程嘉艺, 滕丹, 李伟, 等. 沙棘总黄酮对血管内皮细胞保护作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 355-357.
- [13] 邓自辉, 牛阳, 王荣, 等. 枸杞多糖药理作用的研究现状[J]. 临床合理用药, 2011, 4(12B): 164-165.
- [14] Liu Yang, Baoyan Fan, Kangmin Yang, et al. A simple and sensitive method for lipoprotein and lipids profiles analysis of individual micro-liter scale serum samples[J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2012, 165: 133-141.
- [15] James Soh, Jahangir Iqbal, Joyce Queiroz, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion[J]. Nature Medicine, 2013, 19(7): 892-900.
- [16] 熊友谊. 三七总皂苷与氯吡格雷联合应用对高脂血症大鼠血流变学的影响[J]. 安徽科技学院学报, 2016, 30(2): 27-31.
- [17] 关荣春. 高脂血症患者糖化血红蛋白及血流变学的分析研究[J]. 齐齐哈尔医学报, 2016, 37(8): 1049-1050.
- [18] Zhang R, Niu HF, Wang N, et al. Daming capsule restores endothelial dysfunction induced by high-fat diet[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12(21): 1-8.
- [19] Shen XC, Tao L, Li WK, et al. Evidence-based antioxidant activity of the essential oil from Fructus A. zerumbet on cultured human umbilical vein endothelial cells' injury induced by ox-LDL[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12: 1-10.
- [20] 尹绢, 寇光, 邱元芝, 等. 依泽替米贝对高脂血症致老年血管内皮功能破坏的作用及机制探讨[J]. 重庆医学, 2016, 45(19): 2694-2697.
- [21] Zhou X, Zhang W, Liu X, et al. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(4): 667-674.
- [22] MASHUDU MUDAU, AMANDA GENIS, AMANDA LOCHNER, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis[J]. CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA, 2012, 23(4): 222-231.
- (2016-08-01 收稿 责任编辑: 白桦)