

脉抒对高脂血症金黄地鼠血脂及血管内皮功能的影响

范佳文¹ 王青春¹ 董文婕² 高林² 黄永刚² 朱海波¹

(1 天然药物活性物质与功能国家重点实验室、新药作用机制研究与药效评价北京市重点实验室、中国医学科学院 & 北京协和医学院药物研究所,北京,100050; 2 青海睿元药物研究所有限责任公司,西宁,810003)

摘要 目的:观察脉抒(MaiShu,MS)对高脂血症金黄地鼠血脂和血管内皮功能的影响。方法:以高脂膳食诱导高脂血症金黄地鼠模型,给予不同剂量脉抒(低剂量:1 g/kg/d、中剂量:2 g/kg/d、高剂量:4 g/kg/d),观察给药2、4、8周后血清总胆固醇(Total Cholesterol,TC)、三酰甘油(Triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol,HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-high Density Lipoprotein Cholesterol,non-HDL-C)的变化;采用快速蛋白液相色谱(Fast Protein Liquid Chromatography,FPLC)技术分离给药8周后血清中极低密度脂蛋白(Very Low Density Lipoprotein,VLDL)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(High Density Lipoprotein,HDL),并检测其所含的总TC含量;测定肝脏TC、TG含量,计算肝指数;采用全自动血液黏度仪检测8周后全血黏度值;采用离体微血管压力直径灌注系统观察各组金黄地鼠肠系膜小动脉对不同浓度梯度乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)诱导的内皮依赖性舒张反应的变化,评价脉抒对血管内皮功能的影响。结果:脉抒高、中剂量在2、4、8周均能明显降低高脂血症金黄地鼠血清TC含量($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$; $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$),还可以显著降低血清VLDL、LDL、HDL所携带的胆固醇水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),并且能够降低地鼠肝组织TC($P < 0.01$, $P < 0.05$)、TG的含量($P < 0.01$, $P < 0.05$),抑制肝指数($P < 0.01$, $P < 0.05$),改善中切($P < 0.01$, $P < 0.05$)和高切($P < 0.05$, $P < 0.05$)全血黏度,脉抒中剂量还可以改善高脂血症金黄地鼠的血管内皮舒张功能。结论:脉抒具有改善高脂血症金黄地鼠血脂、全血黏度和血管内皮舒张功能的作用。

关键词 脉抒;高脂血症;药效学研究

Effect of MaiShu on Blood Lipid Levels and vascular endothelial function in Golden Hamster with Hyperlipidemia

Fan Jiawen¹, Wang Qinchun¹, Dong Wenjie², Gao Lin², Huang Yonggang², Zhu Haibo¹

(1 State Key Laboratory for Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Beijing Key Laboratory of New Drug Mechanisms and Pharmacological Evaluation Study; Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2 Qinghai Ruiyuan Institute of Materia Limited Liability Company, Xining 810003, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Maishu on blood lipid and vascular endothelial function in golden hamster with hyperlipidemia. **Methods:** The model of golden hamster with hyperlipidemia was induced by a high fat diet and administrated with MaiShu (low dosage: 1 g/kg/d, middle dosage: 2 g/kg/d, high dosage: 14 g/kg/d). Changes of serum TC, TG, HDL-C and non-HDL-C levels were observed after 2, 4, 8 weeks treatment. Serum VLDL, LDL and HDL were separated by FPLC technique after for 8-week treatment and the level of cholesterol in VLDL, LDL, HDL; testing liver index and TC, TG level in liver were tested. The viscosity of whole blood was measured by the automatic blood viscosity meter. The changes of the endothelium-dependent relaxing reaction of golden hamster mesenteric arteriolar induced by acetylcholine was observed to assess the effect of MS on vascular endothelial function. **Results:** MS high and middle dose have the function to decrease serum TC level of hamster with hyperlipidemia after 2, 4, 8 weeks treatment ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$) and the TC level in serum VLDL, LDL, HDL ($P < 0.05$, $P < 0.01$). It also can lower the TC ($P < 0.01$, $P < 0.05$, TG level in hamster liver, inhibit liver index ($P < 0.01$, $P < 0.05$), improve the whole blood viscosity of middle cut ($P < 0.01$, $P < 0.05$) and high cut ($P < 0.05$, $P < 0.05$). Middle dose of MS can also improve the vasodilation function of mesenteric arteriolar in golden hamster model with hyperlipidemia. **Conclusion:** MS has the function of improving blood lipid, whole blood viscosity and vascular endothelial relaxation function in hamster with hyperlipidemia.

Key Words MS; Hyperlipidemia; Pharmacodynamics study

中图分类号: R-332; R259; R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.036

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(编号: 2012ZX09301002-004)

作者简介: 范佳文(1989.12—),女,硕士,研究方向:从事天然药物作用机制研究与药效评价, E-mail: fanjiawen@imm.ac.cn

通信作者: 朱海波(1966.09—),男,博士,教授,研究员,研究方向:从事天然药物作用机制研究与药效评价, E-mail: zhuhaibo@imm.ac.cn

高脂血症又称为脂质代谢异常,是以血液中的TC、TG、LDL-C的含量升高,HDL-C含量降低为特征的系统性疾病^[1-2]。当高脂血症患者血液中胆固醇水平过高,尤其是LDL-C水平增高时,则加速动脉粥样硬化的发生发展^[3-4],而动脉粥样硬化是众多心脑血管疾病的病理基础,降低血中胆固醇水平,改善血脂紊乱,是有效降低心脑血管疾病风险的有效手段。目前上市的调脂类药物包括他汀类、贝特类、烟酸、依折麦布、胆汁酸螯合剂等。他汀类是多数患者的首选治疗药物^[5],然而因其具有无症状性肝损伤和横纹肌溶解等毒性^[6-7],并且部分患者出现他汀耐受现象^[8],因此新型调脂类药物的研发是国内外制药业研究的热点。

脉抒是以黄烷酮醇、2,6-二甲氧基查尔酮、刺芒柄花素、橘皮素、绿原酸、芦丁等为主要成分的一种天然产物复合物,主要原料来源为山楂、沙棘和枸杞子等,不良反应发生率较低。据文献报道,山楂的主要成分总黄酮具有显著的调血脂及保护血管内皮细胞的功能^[9-10],沙棘是一种落叶灌木或小乔木,主要活性成分是沙棘黄酮,有降脂和防止内皮细胞凋亡作用,起到改善心血管疾病的功效^[11-12],枸杞子的主要化学成分是枸杞多糖,具有降低血糖、血脂、免疫调节等作用^[13]。脉抒以黄酮类化合物为主要成分,天然产物山楂、沙棘的活性成分黄酮具有显著的调节血脂和保护血管内皮效应,因此本试验拟研究脉抒对高脂膳食诱导的高脂血症金黄地鼠血脂和血管内皮功能的影响,观察其改善血脂和保护血管内皮作用。

1 材料与方 法

1.1 动物 SPF级雄性叙利亚金黄地鼠70只,5~6周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:SCXK(京)2012-0001。

1.2 药物 脉抒,棕黄色粉末,批号:20150401,青海睿元药物研究有限责任公司提供。辛伐他汀,批号K013298,默沙东制药有限公司;非诺贝特,批号21914,利博尼制药公司。

1.3 试剂及仪器 血清总胆固醇、血清三酰甘油检测试剂盒(批号依次为803RJJ,805RCK,日本积水医疗株式会社);胆固醇(CHO)试剂盒(批号151871,中生北控生物科技股份有限公司);BCA蛋白定量试剂盒(批号QG219586,Thermo scientific);PEG6000(批号BCBK6550V,Sigma-Aldrich);Epoch酶标仪(BioTek Instruments, Inc.);Centrifuge 5804 R多用途低温高速离心机(Eppendorf);Thermo

HERAEUS PICO17 Centrifuge离心机,(Thermo);FA1104B天平(上海越平科学仪器有限公司);JGN-6B型血液粘度计(天津市帝泰科技开发有限公司);离体微血管压力直径测定系统(DMT);乙酰胆碱(批号BCBM4814V,Sigma);去氧肾上腺素(批号:LM30N08,北京百灵威科技有限公司);AKATA Purifier 10 System(GE Healthcare Life Sciences);900 fraction collector(GE Healthcare Life Sciences产品);凝胶蛋白分离柱(GE Healthcare Life Sciences)。

1.4 高脂血症金黄地鼠模型的建立 动物购入适应性喂养一周后,除正常对照组外,其他动物给予高脂饲料喂饲(89.925%基础饲料,10%猪油,0.075%胆固醇)。2周后取血检测血脂水平,按血TC水平分组,每组10只,分别为空白组、模型组、脉抒低/中/高剂量组[1、2、4 g/(kg·d)]、辛伐他汀对照组[4 mg/(kg·d)]、非诺贝特对照组[54 mg/(kg·d)],每天灌胃给药一次,给药体积为1 mL 100 g,连续给药8周,各组动物自由饮水,饮水每3 d进行更换。

1.5 血脂水平检测 于给药后第2、4、8周提前12 h禁食,次日给药半小时后眼内眦静脉取血0.2 mL,静置30 min,4 000 r/min离心10 min,取血清。按试剂盒说明书要求测定血清中TC、TG浓度。同时采用PEG6000沉淀剂沉淀血清中含有apoB的脂蛋白,获得仅含HDL的血清样本,对HDL-C含量进行检测,计算non-HDL-C含量:non-HDL-C = TC-HDL-C。

1.6 血清脂蛋白分离与胆固醇检测 给药八周后,动物眼内眦静脉取血,分离血清,取300 μ L过滤上样。用洗脱液对系统进行平衡后进样,0.3 mL/min洗脱,信号采集波长为280 nm,当洗脱体积达到12 mL时开始收集样品,0.5 mL每管,当白蛋白峰出峰完毕时停止收集洗脱样品。通过此方法可将血清中的极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)分离,采用总胆固醇试剂盒检测各脂蛋白中的总胆固醇含量^[14]。

1.7 肝脂及肝指数测定 从-80 $^{\circ}$ C冰箱中取出肝组织,准确称取50 mg肝脏,加450 μ L裂解液,制备成10%的组织匀浆,冰上静置30 min后,4 $^{\circ}$ C条件下3 000 r/min离心10 min,取上清,一部分利用蛋白定量试剂盒测定肝组织蛋白浓度,另一部分按照TC、TG试剂盒检测肝组织脂质含量,以每克蛋白浓度校正TC、TG含量。肝指数 = 肝脏湿重/地鼠体重 \times 100。

1.8 血黏度检测 给药8周后,动物腹腔麻醉(3%戊巴比妥钠),用柠檬酸钠抗凝管腹主动脉取血至少1 mL,立即取柠檬酸钠抗凝血1 mL在血液粘度计上测定全血高切、中切、低切黏度。

1.9 血管内皮舒张功能检测 于给药8周后,提前12 h禁食,次日给药0.5 h后,戊比妥钠麻醉后,沿腹腔中线打开腹腔,分离肠系膜血管床,于体式显微镜下分离肠系膜小动脉,安装于DMT-120CP离体微血管压力直径灌注系统血管槽玻璃电极上,按相关实验要求进行操作,固定好血管,平衡,采用高钾溶液检测血管内皮完整性,观察血管对不同浓度梯度乙酰胆碱的舒张性反应,评价药物对血管内皮舒张功能的影响。

1.10 统计学方法 数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS18.0统计学软件处理,组间均数的比较采用t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脉抒对高脂血症金黄地鼠血脂水平的影响

与正常组比较,模型对照组血清总胆固醇、三酰甘油含量升高($P < 0.05$),说明高脂膳食诱导高脂血症金黄地鼠模型造模成功。给药2周后,与模型组相比,脉抒高、中2个剂量组血清TC,non-HDL-C含量均降低($P < 0.01, P < 0.01$);给药4周后,与模型组相比,脉抒高、中2个剂量组动物血清TC含量都降低($P < 0.01$);给药8周后,与模型组相比,脉抒高、中2个剂量组血清TC,non-HDL-C含量均降低($P < 0.05, P < 0.01$)。以上结果表明,脉抒中、高剂量具有降低高脂血症金黄地鼠血清总胆固醇含量作用。见图1。

2.2 脂蛋白分离与胆固醇检测 与正常组比较,模型组血中极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白含量(LDL)增多。前3个峰依次为VLDL、LDL、HDL。见图2。

给药8周后,利用FPLC技术将血清中的各种脂蛋白分离出来进行胆固醇含量测定,结果显示:与正常组相比,模型组极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度质蛋白(HDL)中的胆固醇含量都升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,脉抒中剂量降低脂蛋白VLDL,LDL,HDL所携带的胆固醇含量($P < 0.001, P < 0.001, P < 0.01$),脉抒高剂量同样能够减少VLDL,LDL,HDL所携带的胆固醇水平($P < 0.001, P < 0.01, P < 0.05$)。见表1。

以上结果提示脉抒高、中剂量具有降低血清中各种脂蛋白(VLDL、LDL、HDL)所携带的胆固醇含

量的作用。

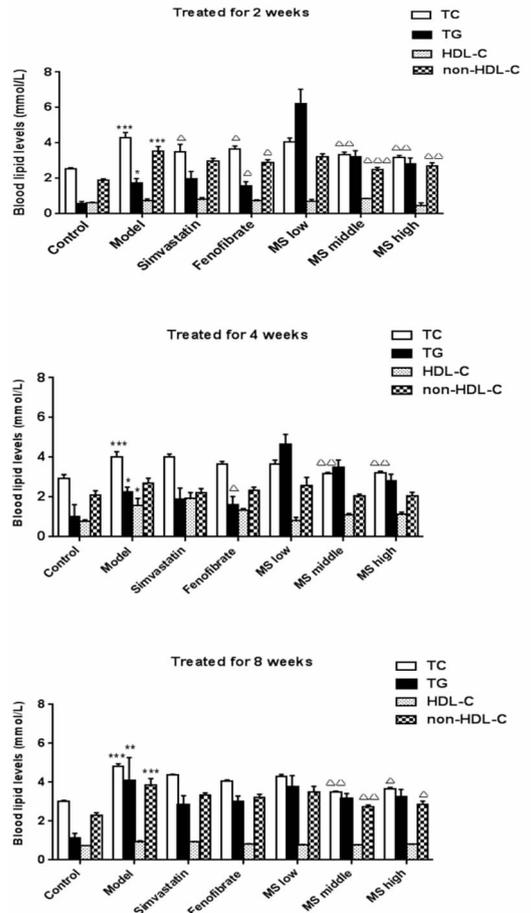


图1 脉抒对高脂血症金黄地鼠2、4、8周血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$,例数=10)

注:与空白组比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与模型组比,Δ $P < 0.05$,ΔΔ $P < 0.01$,ΔΔΔ $P < 0.001$ (图1,图3,图5同)。

2.3 高脂血症金黄地鼠肝指数及肝脂质水平的影响 与正常组比,模型组地鼠肝脏TC、TG含量显著升高($P < 0.01$);与模型组比,脉抒高、中剂量肝组织匀浆中的TC、TG含量明显降低($P < 0.001, P < 0.001, P < 0.05, P < 0.01$),脉抒低剂量对肝脏TC水平没有影响,但降低TG含量($P < 0.01$)。与正常组比,模型组肝指数明显增加($P < 0.05$);与模型组比,脉抒高、中、低剂量均可以降低肝指数($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.001$)。见表2。

2.4 抒对高脂血症金黄地鼠血液黏度的影响 与正常组比,模型组金黄地鼠低切和中切全血黏度上升($P < 0.05$),高切全血黏度显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,脉抒中剂量降低中切和高切全血黏度($P < 0.05, P < 0.01$),脉抒高剂量同样降低中切、高切全血黏度($P < 0.05$),提示脉抒中、高剂量都有改善高脂血症金黄地鼠全血黏度的作用。见表3。

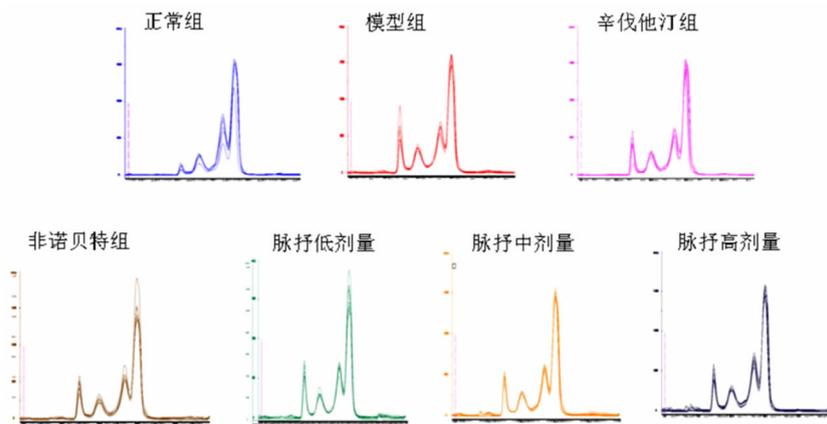


图2 各实验组动物血清脂蛋白洗脱图谱

表1 采用快速脂蛋白分离技术获得的不同脂蛋白中胆固醇含量($n, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	例数	VLDL-C	LDL-C (mmol/L)	HDL-C
正常	—	6	0.021 ± 0.015	0.029 ± 0.018	0.169 ± 0.045
模型	—	7	0.091 ± 0.018***	0.049 ± 0.008*	0.250 ± 0.037**
辛伐他汀	4 mg/kg	7	0.056 ± 0.010 ^{△△}	0.030 ± 0.012 ^{△△}	0.243 ± 0.030
非诺贝特	54 mg/kg	8	0.055 ± 0.015 ^{△△}	0.024 ± 0.009 ^{△△△}	0.224 ± 0.019
脉舒低剂量	1 g/kg	8	0.080 ± 0.022	0.045 ± 0.022	0.224 ± 0.025
脉舒中剂量	2 g/kg	9	0.051 ± 0.008 ^{△△△}	0.023 ± 0.009 ^{△△△}	0.197 ± 0.008 ^{△△}
脉舒高剂量	4 g/kg	9	0.053 ± 0.010 ^{△△△}	0.029 ± 0.010 ^{△△}	0.209 ± 0.028 [△]

注:与空白组比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与模型组比,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$,^{△△△} $P < 0.001$ (表2同)。

表2 脉舒对高脂血症金黄地鼠肝指数及肝脂质水平的影响($\bar{x} \pm SD$,例数 = 10)

组别	剂量	肝脏 TCmmol/g	肝脏 TGmmol/g	肝指数%
正常	—	0.03 ± 0.003	0.06 ± 0.008	3.3 ± 0.007
模型	—	0.084 ± 0.033**	0.106 ± 0.031**	4.2 ± 0.006*
辛伐他汀	4 mg/kg	0.078 ± 0.042	0.077 ± 0.046	3.7 ± 0.003
非诺贝特	54 mg/kg	0.035 ± 0.011 ^{△△}	0.030 ± 0.008 ^{△△△}	3.3 ± 0.003 ^{△△}
脉舒低剂量	1 g/kg	0.054 ± 0.034	0.052 ± 0.029 ^{△△}	3.6 ± 0.003 [△]
脉舒中剂量	2 g/kg	0.053 ± 0.014 [△]	0.072 ± 0.01 ^{△△}	3.5 ± 0.003 [△]
脉舒高剂量	4 g/kg	0.025 ± 0.013 ^{△△△}	0.027 ± 0.021 ^{△△△}	3.1 ± 0.002 ^{△△△}

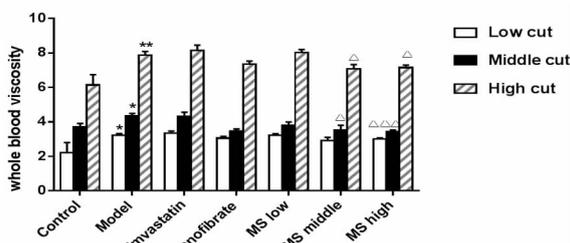


图3 脉舒对高脂血症金黄地鼠全血黏度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

2.5 舒对血管内皮舒张功能的影响 给药8周后,与正常组比,模型组金黄地鼠肠系膜小动脉血管内皮在不同浓度Ach作用下,血管舒张程度明显低于正常组,在Ach浓度为 10^{-8} mol/L,两者差异最为显著($P < 0.05$),与模型组比,脉舒中剂量具有显著改善血管内皮舒张功能的作用,其在Ach $< 10^{-7}$ mol/L时舒张程度与模型组比较差异有统计学意义($P <$

0.05)。见图4,图5。

3 讨论

高脂血症根据血清总胆固醇、三酰甘油和高密度脂蛋白-胆固醇水平分为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症。本实验中的高脂血症模型是混合型高脂血症模型,模型组中的胆固醇和三酰甘油水平均高于正常($P < 0.05$)。

血清中脂质浓度升高,尤其是胆固醇水平异常是各种心血管和代谢紊乱疾病的危险因素^[15],因此降低血中胆固醇水平将有助于减少心脑血管疾病的发生。本试验观察了脉舒不同剂量在不同时间点(2,4,8周)的降脂效应,结果表明:脉舒高、中剂量在2,4,8周均可以降低高脂血症金黄地鼠血清中的TC水平,表明脉舒具有稳定的降TC作用;此外,脉

抒高、中剂量能降低肝脏 TC、TG 含量及肝指数,表明脉舒不仅能够改善血脂,还抑制肝脏脂质堆积,对肝脏有一定的保护作用。脂质不溶于水,必须与载脂蛋白结合形成脂蛋白才能在血液中转运,本研究利用 FPLC 技术分离出血清中的 3 种脂蛋白

(VLDL、LDL、HDL),并检测了各自所结合的胆固醇水平,结果表明:脉抒高、中剂量可以降低 3 种脂蛋白所携带的胆固醇含量,使转运到外周组织的胆固醇减少,进而降低其在外周组织中的堆积以及对器官的损伤。

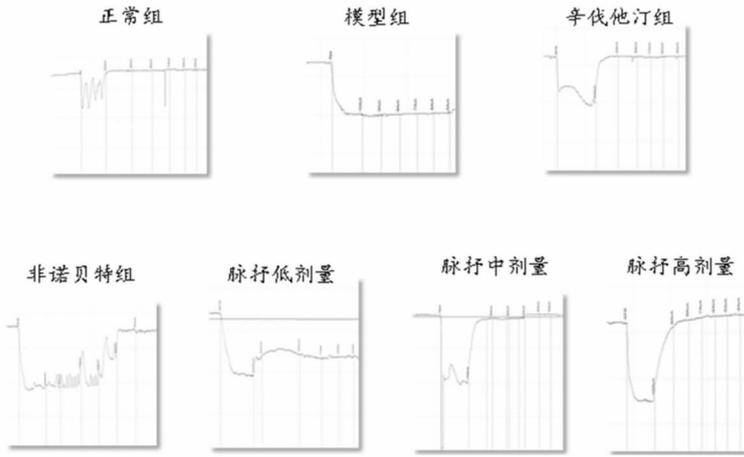


图 4 Ach 浓度梯度对各给药组金黄地鼠肠系膜小动脉的舒张图谱 ($\bar{x} \pm s$, 例数 = 5)

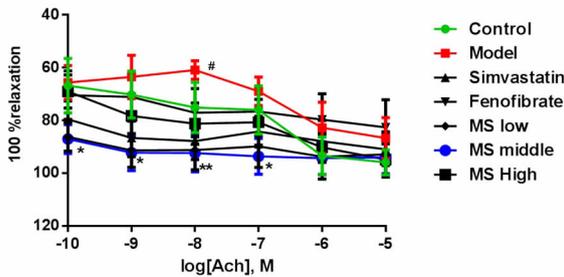


图 5 不同浓度梯度乙酰胆碱对各给药组金黄地鼠肠系膜小动脉舒张作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, 例数 = 5)

血流变异常是高脂血症的重要特征,脂质代谢紊乱可以引起血液黏稠度增高、血液流速减缓和血小板聚集增多等血液流变学的改变^[16-17]。本研究表明脉抒高、中剂量可以降低高、中切全血黏度,提示脉抒降脂效应与血液流变学存在紧密的联系。文献报道高脂血症可以引起脂质堆积在血管壁上,损伤血管内皮细胞,引起内皮细胞功能发生障碍,抑制内皮细胞产生 NO,可能改变血管对血管舒张剂的反应等^[18],内皮细胞功能紊乱已经被证实参与动脉粥样硬化的起始和发展^[19-21],是动脉粥样硬化前期的标志事件^[22],因此改善血脂水平和血管内皮功能,降低动脉粥样硬化的发病率,对心血管疾病的防御和治疗非常重要。本试验结果表明:脉抒中剂量可以改善高脂血症金黄地鼠内皮依赖性的血管舒张功能。

脉抒作为一种天然产物提取物,具有不良反应较少等优点,本研究又证明其具有显著降血清胆固醇、肝脂质作用及改善血管内皮舒张功能,可能具有

潜在的市场应用。脉抒降血清中胆固醇及改善血管内皮舒张功能的作用机制尚有待于进一步研究探讨。

参考文献

[1] Miao Wang, Fei Wang, Yinan Wang, et al. Metabonomics Study of the Therapeutic Mechanism of Gynostemma pentaphyllum and Atorvastatin for Hyperlipidemia in Rats [J]. PLOS ONE, 2013, 8(11): 1-10.

[2] 伊丽古玛. 高脂血症中医研究进展 [J]. 光明中医, 2016, 31(3): 444-447.

[3] Chen JX, Zhao HH, Ma XL, et al. The Effects of Jiang-Zhi-Ning and Its Main Components on Cholesterol Metabolism [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012; 1-10.

[4] 叶振南, 李楠, 盛丹丹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症大鼠血脂及抗脂质过氧化作用的影响 [J]. 现代食品科技, 2014, 30(4): 1-5, 20.

[5] Robert H. Nelson, MD. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease [J]. Prim Care, 2013, 40(1): 195-211.

[6] Razvan T. Dadu, Christie M. Ballantyne. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors [J]. NATURE REVIEWS CARDIOLOGY, 2014, 11: 563-575.

[7] 乐岚, 刘建平. 他汀类药物的不良反应分析及防治对策 [J]. 现代实用医学, 2014, 26(9): 1166-1168.

[8] Kong WJ, Wei J, Parveen Abidi, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nature Medicine, 2004, 10(12): 1344-1351.

[9] 张明, 陈珍. 山楂黄酮提取物降血脂研究 [J]. 安徽农业科学, 2016, 44(16): 109-110, 113.

[10] 王玲, 吴军林, 吴清平, 等. 山楂降血脂作用和机理研究进展 [J]. 食品科学, 2015, 36(15): 245-248.

[11] 宋春梅, 杜鹃, 葛红娟. 沙棘果对高脂饲料大鼠血脂和肝脏的保护作用 [J]. 卫生研究, 2015, 44(4): 158-162.

- [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] 唐巳婷, 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] Oglodek, 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 microliter 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液流变学的影响[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)