

DOI:10. 16305/j. 1007-1334. 2016. 11. 022

冠心康对高脂血症大鼠肝脏胆固醇稳态分子表达的动态影响

章怡祎¹, 刘 萍², 张 娜², 徐华英²

1. 上海中医药大学附属龙华医院重症监护室(上海 200032); 2. 上海中医药大学附属龙华医院内科(上海 200032)

【摘要】 目的 观察冠心康对高脂血症大鼠肝脏胆固醇稳态分子表达的动态影响。**方法** 96 只大鼠随机取 24 只作正常对照组, 给予普通饲料; 另 72 只给予高胆固醇饮食, 并随机分为 3 组: 模型组, 辛伐他汀组, 冠心康组。于第 4、8、12 周处死大鼠, 采用生化法检测血脂水平, 实时荧光定量 PCR 及 Western blotting 方法检测低密度脂蛋白受体(Ldlr)、1 型清道夫受体(Srb1)、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(Hmgcr)、固醇调节元件结合蛋白 2(Srebp2) 基因及蛋白水平。**结果** 与模型组比较, 冠心康治疗 4 周、8 周、12 周后血清胆固醇及低密度脂蛋白有下降趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较, 冠心康可显著上调高脂血症大鼠肝脏 Ldlr 基因及蛋白表达水平($P < 0.05$); 并于治疗 4~8 周和 8~12 周后, 显著上调高脂血症大鼠肝脏 Srebp2 基因及蛋白表达水平($P < 0.05$), 且随着时间延长表达逐渐上升。**结论** 冠心康可动态调节高脂血症大鼠肝脏 Ldlr 基因及蛋白表达从而调节血脂水平, 且可能通过调节 Srebp2 基因及蛋白水平, 调节胆固醇稳态, 调节血脂水平。

【关键词】 胆固醇稳态; 高脂血症; 冠心康; Srebp2; Ldlr

Dynamic effects of Guanxinkang on the molecule expression of hepatic cholesterol homeostasis in hyperlipidemia rats

ZHANG Yi-yi¹, LIU Ping², ZHANG Na², XU Hua-ying²

1. *Intensive Care Unit, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032*; 2. *Department of Internal Medicine, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032*

Abstract: Objective To observe the dynamic effects of Guanxinkang on the molecule expression of hepatic cholesterol homeostasis in hyperlipidemia rats. **Methods** 96 SD rats were randomly divided, among which 24 rats were set as the normal control group and treated with normal diet, 72 rats were treated with high cholesterol diet to induce hyperlipidemia and then randomly divided into the model group, simvastatin group, Guanxinkang group. Rats were sacrificed at 4th, 8th and 12th week. The levels of blood lipid were detected by biochemistry, the gene and protein expression levels of low-density lipoprotein receptor(Ldlr), scavenger receptor class B type 1(Srb1), HMG-CoA Reductase(Hmgcr) and sterol regulatory element-binding protein 2(Srebp2) were determined by real-time fluorescence quantitative PCR and Western-blot. **Results** Compared with the model group, the serum levels of cholesterol and low density lipoprotein were decreased after the treatment with Guanxinkang for 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with the model group, Guanxinkang significantly up-regulated the gene and protein expression level of Ldlr in the liver of hyperlipidemia rat ($P < 0.05$), and significantly up-regulated the gene and protein expression level of Srebp2 in the liver of hyperlipidemia rat after treatment for 4-8 weeks and 8-12 weeks ($P < 0.05$), with a time-dependent manner. **Conclusion** Guanxinkang can dynamically regulate the gene and protein expression of Ldlr in the liver of hyperlipidemia rats to control the blood lipid level, and may regulate the cholesterol homeostasis by adjusting the gene and protein level of Srebp2.

Keywords: cholesterol homeostasis; hyperlipidemia; Guanxinkang; Srebp2; Ldlr

高胆固醇血症是引起心血管疾病与代谢类疾病的独立风险因子, 尽早积极主动地调节高胆固醇血症具有重要的医学意义。研究表明, 胆固醇合成、吸收增

加, 或是排泄、分解、利用减少, 均可导致胆固醇稳态的破坏, 从而使血胆固醇水平升高^[1]。我们课题组以往的研究表明, 冠心康具有调节血脂、抗动脉粥样硬化的作用^[2-4], 但尚未从整体观角度动态观察冠心康调节肝脏胆固醇代谢稳态的作用。基于此, 本研究从肝脏胆固醇稳态相关基因信号通路环节, 研究冠心康对高胆固醇血症状态下的肝脏胆固醇代谢的动态影响, 探讨冠心康可能作用靶点。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金资助项目(81302928); 上海市科委实验动物研究资助项目(12140902600)

[作者简介] 章怡祎, 女, 博士, 副主任医师, 主要从事中西医结合心血管疾病的诊治研究

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SD 雄性大鼠 96 只, SPF 级, 5 周龄, 体重(150 ± 10) g, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物生产许可证号码: SCXK(沪)2013-0016。

1.1.2 药物与试剂 中药复方冠心康(生黄芪 30 g、全瓜蒌 15 g、薤白 12 g、制半夏 12 g、益母草 30 g、丹参 12 g), 购自上海中医药大学附属龙华医院中药房; 辛伐他汀(20 mg/片, 批号: 20130812), 杭州默沙东制药有限公司。

血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒, 均购自南京建成生物工程研究所; Trizol, 美国 Life Technologies 公司; 反转录试剂盒 PrimeScript® RT reagent Kit 和 PCR 试剂盒 SYBR® Premix Ex Taq® (Tli RNaseH Plus) II, 日本 TaKaRa Bio 株式会社; Srb1、Sreb2 抗体, 英国 Abcam 公司; LDLR 抗体, 美国 Cayman chemical 公司; β -actin 抗体, 美国 Sigma-Aldrich 公司; BCA 蛋白质定量检测试剂盒, 上海碧云天生物技术有限公司; 免疫印迹化学发光试剂 ECL 试剂盒, 美国 Pierce 公司。

1.1.3 仪器 Elx800 型酶标仪, 美国 Bio-TEK 公司; Elx50 型自动洗板机, 美国 Bio-TEK 公司; 5417R 型冷冻台式离心机, 德国 EPPENDORF 公司; ABI7500 Fast 型实时荧光定量 PCR 系统, 美国 Applied Biosystems 公司; FluorChem M 多色荧光/化学发光成像系统, 美国 ProteinSimple 公司。

1.2 分组、造模及干预 96 只大鼠采用随机数字表随机取 24 只作正常对照组, 给予普通饲料; 另 72 只给予高胆固醇饮食[高脂饲料配方为 3% 胆固醇(30 g/kg)、0.5% 胆酸钠(5 g/kg)、0.2% 丙基硫氧嘧啶(2 g/kg)、5% 精制糖(50 g/kg)、10% 猪油(100 g/kg)], 并随机分为模型组 24 只, 辛伐他汀组 24 只, 冠心康组 24 只。

正常组与模型组均给予蒸馏水灌胃, 辛伐他汀组按每日 1.5 μ g/g 灌胃给药, 冠心康组按每日生药含量 21.6 g/kg 灌胃给药。分别在如下 3 个时间窗口灌胃。第 1 时间窗口(高胆固醇血症形成初期): 给予高胆固醇摄入 4 周, 从第 0~4 周给药; 第 2 时间窗口(高胆固醇血症形成期): 给予高胆固醇摄入 8 周, 从第 5~8 周给药; 第 3 时间窗口(高胆固醇血症进展期): 给予高胆固醇摄入 12 周, 从第 9~12 周给药。在满 4 周、8 周和 12 周时, 分别对大鼠腹腔麻醉, 腹主动脉取血后分离主动脉、肝脏, -80 °C 保存。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血脂含量 按照总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒所提供的方法进

行操作, 检测 TC、TG、HDL-C 含量, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量根据 Friedwald 公式计算: $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/2.2)$ 。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测 Ldlr、Srb1、Hmgcr、Sreb2 基因表达 上下游引物序列采用 Primer3 (v.0.4.0) 在线软件合成(见表 1), 委托 Life Technologies 公司上海合成部完成。按照 Trizol 试剂盒说明书抽提肝脏总 RNA; 逆转录反应体系 20 μ l, 反应条件为 37 °C × 15 min, 85 °C × 5 s, 4 °C; PCR 扩增反应体系为 20 μ l, 反应程序为 95 °C × 30 s, 95 °C × 3 s, 60 °C × 30 s, 40 cycles。基因相对表达量分析方法: 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析^[5], 以正常组作为对照组, 以 Gapdh 和 β -actin 基因 Ct 均值作为内参组, $\Delta Ct = Ct_{目的基因} - Ct_{内参基因}$ (其中, Ct 值为扩增 n 个循环基因的荧光数值), $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{实验组} - \Delta Ct_{对照组}$, 目的基因相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

表 1 大鼠上、下游引物序列

基因	mRNA_ID	引物序列(5' to 3')	产物(bp)
Ldlr	NM_175762	上游 5'-AGGACGAGATCCACATTTGC-3'	154
		下游 5'-GTGAGAAAGCGTCTTCCTG-3'	
Srb1	NM_031541	上游 5'-GTTCGTTGGGATGAACGACT-3'	188
		下游 5'-ATTCGGGTGTCATGAATGGT-3'	
Hmgcr	NM_013134	上游 5'-AGAATATAGCCGCTGGGATG-3'	136
		下游 5'-GACATACAGCCAAAGCAGCA-3'	
Sreb2	NM_001033694	上游 5'-CACCTGTGGAGCAGTCTCAA-3'	113
		下游 5'-TGCCAGAGTGTGTCTCTCAG-3'	
Gapdh	NM_017008	上游 5'-TGCCACTCAGAAGACTGTGG-3'	129
		下游 5'-TTCAGCTCTGGGATGACCTT-3'	
β -actin	NM_031144	上游 5'-AGCCATGTACGTAGCCATCC-3'	115
		下游 5'-ACCCTCATAGATGGGCACAG-3'	

1.3.3 Western blotting 检测 Ldlr、Sreb2 蛋白表达 采用 RIPA 裂解液裂解肾上腺组织, 依据 BCA 蛋白质定量试剂方法进行蛋白定量, 采用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白, 并进行 PVDF 转膜与 5% 脱脂奶粉封闭, 加入一抗(Srb1 抗体 1:1 000 稀释、Ldlr 抗体 1:1 000 稀释、Sreb2 抗体 1:500 稀释、 β -actin 抗体 1:10 000 稀释)4 °C 过夜, 用 TBST 洗涤, 再加入相应辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:2 000 稀释)孵育, TBST 洗涤, ECL 化学发光显影, 最后用 FluorChem M 多色荧光/化学发光系统扫描成像与半定量分析。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件分析处理实验数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析或重复测量数据的方差分析对实验指标进行统计。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对高脂血症大鼠血脂的影响 与正常对照组比

较,喂养高脂饲料各组大鼠血清 TC 水平在 3 个时间窗口均显著升高($P<0.05$);且随着造模时间延长,血清 TC 水平逐渐升高。与高脂模型组比较,辛伐他汀治疗 0~4 周可显著下调血清 TC 水平($P<0.05$);冠心康治疗后血清 TC 有下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

与正常对照组比较,模型组大鼠血清 TG 在第 8 周显著升高($P<0.05$);其他时间窗口各组 TG 均无显著性变化($P>0.05$)。见表 3。

与正常对照组比较,模型组大鼠血清 HDL-C 在第 12 周显著下降($P<0.05$);其他时间窗口各组 HDL-C 均无显著性变化($P>0.05$)。见表 4。

与正常对照组比较,3 个时间窗口各组高脂饲料喂养大鼠血清 LDL-C 均显著上升($P<0.05$);与模型组比较,辛伐他汀治疗 0~4 周后 LDL-C 显著下降($P<0.05$);冠心康治疗后 LDL-C 有下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 2 各组大鼠血清 TC 含量比较($n=6,\bar{x}\pm s,\text{mmol/L}$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	1.63±0.23	1.79±0.22	2.33±0.17
高脂模型组	6.25±0.97**	8.09±0.58**	16.42±2.42**
辛伐他汀组	4.12±1.32**	6.14±0.69**	13.12±1.34**
冠心康组	4.92±1.23**	7.16±0.57**	14.50±2.48**

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂模型组比较,# $P<0.05$

表 3 各组大鼠血清 TG 含量比较($n=6,\bar{x}\pm s,\text{mmol/L}$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	0.68±0.06	0.71±0.08	0.88±0.14
高脂模型组	0.96±0.24	1.29±0.28*	1.06±0.20
辛伐他汀组	0.72±0.18	0.93±0.18	0.80±0.19
冠心康组	0.81±0.22	0.83±0.16	0.83±0.23

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$

表 4 各组大鼠血清 HDL-C 含量比较($n=6,\bar{x}\pm s,\text{mmol/L}$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	0.71±0.13	0.75±0.17	0.96±0.19
高脂模型组	0.88±0.16	0.64±0.17	0.71±0.18*
辛伐他汀组	0.83±0.15	0.59±0.18	0.77±0.17
冠心康组	0.65±0.17	0.62±0.21	0.92±0.13

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$

表 5 各组大鼠血清 LDL-C 含量比较($n=6,\bar{x}\pm s,\text{mmol/L}$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	0.61±0.23	0.72±0.26	0.97±0.09
高脂模型组	4.93±0.94**	6.86±0.66**	15.23±2.46**
辛伐他汀组	2.96±1.34***	5.13±0.56**	11.99±1.53**
冠心康组	3.90±1.21**	6.16±0.60**	13.20±2.41**

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂模型组比较,# $P<0.05$

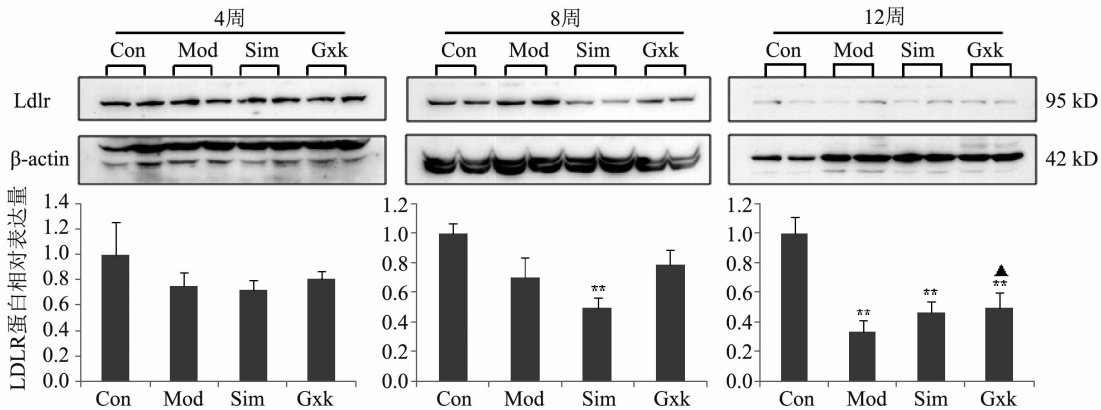
2.2 对高脂血症大鼠肝脏 Ldlr 基因及蛋白表达的影响 与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 Ldlr 基因表达在第 8 周和 12 周显著下降($P<0.05$);与高脂模型组比较,冠心康治疗 8~12 周后 Ldlr 基因表达显著上调($P<0.05$)。见表 6。

表 6 各组大鼠肝脏 Ldlr 基因表达($n=6,\bar{x}\pm s$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	1.00±0.12	1.00±0.20	1.00±0.16
高脂模型组	0.87±0.17	0.55±0.12*	0.28±0.08**
辛伐他汀组	0.72±0.25	0.67±0.22*	0.38±0.11**
冠心康组	0.73±0.21	0.66±0.18*	0.53±0.14**

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂模型组比较,# $P<0.05$

肝脏 Ldlr 蛋白表达检测结果显示,造模第 12 周各组大鼠肝脏 Ldlr 蛋白表达显著低于正常组($P<0.05$);与模型组比较,冠心康治疗 8~12 周后 Ldlr 蛋白表达显著上调($P<0.05$)。见图 1。



注:Con 为正常对照组,Mod 为高脂模型组,Sim 为辛伐他汀组,Gxk 为冠心康组;与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂模型组比较,▲ $P<0.05$

图 1 各组大鼠肝脏 Ldlr 蛋白相对表达量

2.3 对高脂血症大鼠肝脏 *Srb1* 基因表达的影响 与正常对照组比较,辛伐他汀组大鼠肝脏 *Srb1* 基因表达在第 12 周显著下降($P<0.05$)。见表 7。

表 7 各组大鼠肝脏 *Srb1* 基因表达比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	1.00 ± 0.22	1.00 ± 0.20	1.00 ± 0.26
高脂模型组	0.92 ± 0.20	1.05 ± 0.22	0.87 ± 0.23
辛伐他汀组	0.85 ± 0.23	0.93 ± 0.22	0.60 ± 0.16 *
冠心康组	0.84 ± 0.26	0.82 ± 0.18	0.98 ± 0.24

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$

2.4 对高脂血症大鼠肝脏 *Srebp2* 基因及蛋白表达的影响 与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 *Srebp2* 基因表达在第 8 周和 12 周均显著下降($P<$

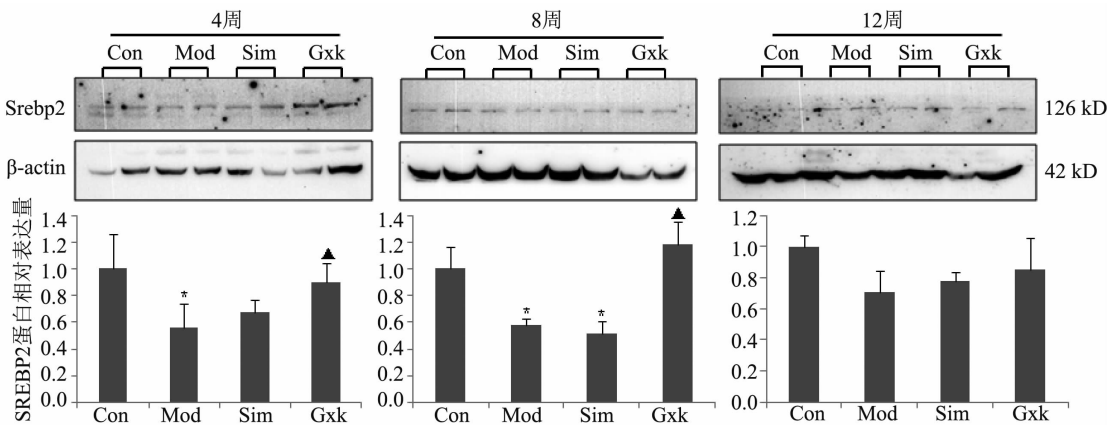
0.05);与模型组比较,冠心康治疗 4~8 周和 8~12 周后 *Srebp2* 基因表达显著上调($P<0.05$)。见表 8。

表 8 各组大鼠肝脏 *Srebp2* 基因表达比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	1.00 ± 0.27	1.00 ± 0.29	1.00 ± 0.24
高脂模型组	0.77 ± 0.18	0.64 ± 0.14 *	0.56 ± 0.13 *
辛伐他汀组	0.75 ± 0.16	0.70 ± 0.12	0.72 ± 0.17
冠心康组	0.99 ± 0.32	1.07 ± 0.21 #	0.84 ± 0.09 #

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$;与高脂模型组比较, # $P<0.05$

肝脏 *Srebp2* 蛋白表达检测结果显示,造模第 4 周、8 周大鼠肝脏 *Srebp2* 蛋白表达显著低于正常组($P<0.05$);与模型组比较,冠心康治疗 4~8 周和 8~12 周后 *Srebp2* 蛋白表达显著上调($P<0.05$)。见图 2。



注:Con 为正常对照组,Mod 为高脂模型组,Sim 为辛伐他汀组,Gxk 为冠心康组;
与正常对照组比较, * $P<0.05$;与高脂模型组比较, ▲ $P<0.05$

图 2 各组大鼠肝脏 *Srebp2* 蛋白相对表达量

2.5 对高脂血症大鼠肝脏 *Hmgcr* 基因表达的影响 与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 *Hmgcr* 基因表达在第 4 周和 12 周显著下降($P<0.05$);与模型组比较,冠心康与辛伐他汀治疗后对 *Hmgcr* 基因表达无显著影响($P>0.05$)。见表 9。

表 9 各组大鼠肝脏 *Hmgcr* 基因表达比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	4 周	8 周	12 周
正常对照组	1.00 ± 0.18	1.00 ± 0.26	1.00 ± 0.25
高脂模型组	0.53 ± 0.08 *	0.82 ± 0.24	0.44 ± 0.13 *
辛伐他汀组	0.42 ± 0.11 *	0.34 ± 0.04 *	0.32 ± 0.06 *
冠心康组	0.50 ± 0.11 *	0.72 ± 0.12	0.43 ± 0.09 *

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$

3 讨论

高胆固醇血症是引起心血管疾病与代谢类疾病的独立风险因子^[6]。高胆固醇血症在我国的患病率逐渐升高,临床上采用中西医结合防治该病是控制高胆固醇血症的有效措施。

本研究采用高胆固醇饲料,建立高脂血症大鼠模型,并与正常对照组比较,喂养高脂饲料各组大鼠血清

总胆固醇和低密度脂蛋白在 3 个时间窗口均显著升高($P<0.05$);且随着造模时间延长,血清胆固醇水平逐渐升高。结果显示,高脂血症模型成立,与既往及国内外研究一致^[7-9]。且与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 *Ldlr* 基因表达在第 8 周和 12 周显著下降($P<0.05$),证实高脂血症大鼠体内 *Ldlr* 基因表达随着造模时间延长逐渐降低,并与高脂血症形成密切相关。

胆固醇的代谢受到多种因素精密调节,使血胆固醇水平稳定在一定水平,形成“稳态”。胆固醇合成、吸收增加,或是排泄、分解、利用减少,均可导致胆固醇稳态的破坏,从而使血胆固醇水平升高。血液中高胆固醇对机体产生重要的影响,比如胆固醇代谢异常会导致脂肪肝、动脉粥样硬化等疾病的发生。生理状态下,机体如需保持胆固醇的稳态,有多条信号通路参与维稳。研究表明^[10-12],3 条主要信号转导途径的调控构成了脂代谢的复杂而精细的调控网络,即过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 信号途径、肝 X 受体 (LXRs) 信号途径和固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs)

信号途径等。胆固醇是细胞膜和血浆脂蛋白的重要组成部分,调控膜的流动性和通透性。生理状态下,胆固醇代谢主要在肝脏用于合成胆汁酸而被代谢,各种原因引起的上述信号分子异常表达,将导致肝脂代谢紊乱,引起胆固醇“稳态”被破坏^[13-15]。

本研究表明,与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 Srebp2 基因表达在第 8 周和 12 周均显著下降($P < 0.05$);肝脏 Srebp2 蛋白表达检测结果显示,造模第 4 周、8 周大鼠肝脏 Srebp2 蛋白表达显著低于正常对照组($P < 0.05$);与正常对照组比较,各组高脂饲料喂养大鼠肝脏 Hmgcr 基因表达在第 4 周和 12 周显著下降($P < 0.05$)。表明各组高脂血症大鼠存在 SREBPs 信号失调,且随着造模时间变化而变化,从而使胆固醇“稳态”遭到破坏。

我们课题组以往的研究表明,以《金匱要略》中瓜蒌薤白半夏汤为基础加减化裁而成的冠心康具有益气健脾、祛痰降浊、活血化瘀之功效,对临床高脂血症疗效确切,且对高脂血症模型大鼠与 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的形成均具有一定的防控作用,尤其对胆固醇与低密度脂蛋白的下调作用显著^[2-4]。与高脂模型组比较,冠心康治疗后血清胆固醇和 LDL 有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。但与模型组比较,冠心康治疗 8~12 周后 Ldlr 基因表达显著上调($P < 0.05$)。表明冠心康可通过调节 Ldlr 基因,调节血清胆固醇及 LDL 水平,且与用药时间相关。

对于 SREBPs 相关通路的研究表明,与模型组比较,冠心康治疗 4~8 周和 8~12 周后 Srebp2 基因及蛋白表达显著上调($P < 0.05$)。但与模型组比较,冠心康治疗后对 Hmgcr 基因表达无显著影响($P > 0.05$)。表明冠心康可能通过对 Srebp2 基因及蛋白的调节,平衡胆固醇稳态,且其调节功能与用药时间及造模周期密切相关。

综上所述,冠心康可调节高脂血症大鼠肝脏 Ldlr 基因及蛋白表达,且可通过调节 Srebp2 基因及蛋白水平,调节胆固醇稳态,其作用与造模及用药时间密切相关,但其进一步机制仍需探讨。

参考文献:

- [1] Stancu CS, Carnuta MG, Sanda GM, *et al.* Hyperlipidemia-induced hepatic and small intestine ER stress and decreased paraoxonase 1

expression and activity is associated with HDL dysfunction in Syrian hamsters[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015,59(11):2293-2302.

- [2] 刘萍,张静生.冠心康对高脂血症大鼠血脂影响的研究[J]. *中成药*, 2003,25(9):757-758.
- [3] 章怡祎,刘萍,高虹,等.冠心康对脂质损伤的人血管内皮细胞保护机制的研究[J]. *中医药学刊*, 2005,23(8):1418-1419.
- [4] 毛美娇,胡俊萍,陈富荣,等.冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化小鼠血脂及炎症标志物的影响[J]. *中西医结合学报*, 2011,9(3):306-312.
- [5] 章怡祎,刘萍.冠心康对动脉粥样硬化大鼠主动脉 LXR α , ABCA1 基因表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010,18(8):614-616.
- [6] Lee SD, Tontonoz P. Liver X receptors at the intersection of lipid metabolism and atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2015,242(1):29-36.
- [7] Scherrer DZ, Zago VH, Parra ES, *et al.* Asymptomatic individuals with high HDL-C levels overexpress ABCA1 and ABCG1 and present miR-33a dysregulation in peripheral blood mononuclear cells[J]. *Gene*, 2015,570(1):50-56.
- [8] Lahrach H, Essiarab F, Timinouni M, *et al.* Association of apolipoprotein E gene polymorphism with end-stage renal disease and hyperlipidemia in patients on long-term hemodialysis[J]. *Ren Fail*, 2014,36(10):1504-1509.
- [9] Yang F, Vought BW, Satterlee JS, *et al.* An ARC/Mediator subunit required for SREBP control of cholesterol and lipid homeostasis[J]. *Nature*, 2006,442(7103):700-704.
- [10] Zelcer N, Hong C, Boyadjan R, *et al.* LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor[J]. *Science*, 2009,325(5936):100-104.
- [11] Varin A, Thomas C, Ishibashi M, *et al.* Liver X receptor activation promotes polyunsaturated fatty acid synthesis in macrophages; relevance in the context of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015,35(6):1357-1365.
- [12] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, *et al.* MiR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(27):12228-12232.
- [13] Brown MS, Ye J, Goldstein JL. Medicine. HDL miR-ed down by SREBP introns[J]. *Science*, 2010,328(5985):1495-1496.
- [14] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, *et al.* MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Science*, 2010,328(5985):1570-1573.
- [15] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, *et al.* MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis[J]. *Science*, 2010,328(5985):1566-1569.

编辑:季春来

收稿日期:2016-08-02