

· 实验研究 ·

四生降脂疏肝汤诱导LXR α -ABCA1 信号通路减少非酒精性脂肪性 肝病大鼠的脂质沉积

张智伟¹, 郑清清¹, 江保中², 周雨³, 佟萍⁴, 常亚辉⁴

摘要 **目的** 通过非酒精性脂肪肝大鼠模型探究四生降脂疏肝汤改善肝脏脂质沉积的作用机制, 为四生降脂疏肝汤治疗 NAFLD 提供实验依据。**方法** 使用高脂饲料构建 NAFLD 大鼠模型, 实验分为正常组、模型组、中药高剂量组、中药低剂量组, HE 染色观察肝脏的油脂蓄积情况, 并测定血清中 TG、TC、LDL-C、HDL-C、TNF- α 、IL-13 含量。使用 Western blotting 检测四生降脂疏肝汤对 LXR α 和 ABCA1 蛋白影响。**结果** 大体及 HE 染色观察肝脏显示四生降脂疏肝汤显著降低了大鼠肝脏的脂质蓄积, 抑制 TNF- α 分泌 ($P<0.05$)、促进 IL-13 分泌 ($P<0.01$), 并降低大鼠血清中 LDL-C 的含量 ($P<0.05$)。四生降脂疏肝汤增加了 LXR α 和 ABCA1 蛋白表达水平 ($P<0.01$)。**结论** 四生降脂疏肝汤可显著改善大鼠肝脏脂质蓄积, 激活 LXR α -ABCA1 信号通路促进脂质外排可能是四生降脂疏肝汤缓解 NAFLD 的重要机制。

关键词 四生降脂疏肝汤; 非酒精性脂肪性肝病; 脂质沉积; LXR α -ABCA1 信号通路

DOI 10.20065/j.cnki.btcn.20240098

Effect of Sisheng Jiangzhi Shugan Tang in Lowering Lipid Deposition in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inducing LXRI-ABCA1 Signaling Pathway

ZHANG Zhiwei¹, ZHENG Qingqing¹, JIANG Baozhong², ZHOU Yu³, TONG Ping⁴, CHANG Yahui⁴

(1. Beijing Fengtai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing 100072, China; 2. Beijing Mentougou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102300, China; 3. Beijing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing 100089, China; 4. School of Traditional Chinese Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract Objective To explore the mechanism of Sisheng Jiangzhi Shugan Tang in improving lipid deposition in the liver through rat models with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and

基金项目: 中医基础理论研究所第十五批(2021年度)基本科研费自主选题项目(YZ-202132); 北京市丰台中西医结合医院2022年院所协同创新科研专项基金资助项目(YS2022-04)

作者单位: 1. 北京市丰台中西医结合医院(北京100072); 2. 北京市门头沟区中医医院(北京102300); 3. 北京中西医结合医院(北京100089); 4. 河北北方学院中医学院(河北张家口075000)

通信作者: 周雨, E-mail: zhouyu870324@126.com

provide experimental evidence for the treatment of NAFLD with Sisheng Jiangzhi Shugan Tang.

Methods A high-fat diet was used to construct rat models with NAFLD, which were divided into a normal group, a model group, a high-dose group of traditional Chinese medicine (TCM), and a low-dose group of TCM. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the accumulation of oil in the liver, and serum content of TG, TC, LDL-C, HDL-C, TNF- α , and IL-13 was measured. Western blotting was used to detect the effect of Sisheng Jiangzhi Shugan Tang on LXRA and ABCA1 protein. **Results** The results of gross and HE staining observation of the liver showed that Sisheng Jiangzhi Shugan Tang significantly reduced lipid accumulation in rat liver, inhibited TNF- α secretion ($P < 0.05$), promoted IL-13 secretion ($P < 0.01$), and lowered LDL-C content in rat serum ($P < 0.05$). Sisheng Jiangzhi Shugan Tang increased the expression level of LXRA and ABCA1 protein ($P < 0.01$). **Conclusion** Sisheng Jiangzhi Shugan Tang can significantly improve lipid accumulation in rat liver, and the activation of the LXRA/ABCA1 signaling pathway to promote lipid efflux may be an important mechanism by which Sisheng Jiangzhi Shugan Tang alleviates NAFLD.

Keywords Sisheng Jiangzhi Shugan Tang; non-alcoholic fatty liver disease; lipid deposition; LXRA deposition; liver disease

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以肝脂肪变性为特征的一系列疾病, 是全球慢性肝病的一种常见的病因^[1-3]。目前, NAFLD 患病率逐年升高, 并呈现低龄化趋势, 全球 NAFLD 患病率已经突破 25%, 预计到 2030 年其患病率可增至 33.5%, 已成为全球重大公共卫生问题^[4-6]。在我国, 随着人民生活水平的提高, NAFLD 发病率也呈逐年递增趋势。患者往往忽视治疗, 恐有 15% ~ 25% 的非酒精性脂肪性肝炎发展成肝硬化^[7]。

近年来随着人民物质生活水平的提高, 饮食结构的转变, 高油、高糖饮食以及缺乏运动引起的肥胖问题日益严峻, 我国成人中超重、肥胖的人群呈迅速上升趋势^[8]。2004—2010 的 6 年间我国 18 ~ 69 岁人群的超重率由 19.6% 升至 28.0%, 肥胖人群由 3.3% 升至 5.2%^[9]。且每年分别以 4.3% 和 9% 的速度增加^[12]。肥胖导致的血脂异常, 高血糖、高血压等代谢紊乱情况, 以及遗传因素都与 NAFLD 发病密切相关^[10], 严重威胁人们的身体健康。另外过思、过怒等情志失调因素也是促使肥胖形成的原因, 而肥胖本身还会影响人们的形象, 导致情志状态不佳, 从而形成恶性循环。

在中医理论中, 肥胖属“痰证”“水肿”等疾病, 内因先天不足, 外因过食肥甘至脾虚湿阻、阴阳失调, 该病多属本虚标实。病理因素以痰浊为主。体质学说中的痰湿质是超重、肥胖体质类型, 也是基于体质调节腹型肥胖和预防并发症的关键。

现代医学无特效防治 NAFLD 的药物, 仅能改善生活方式和对症治疗并发症。大部分患者停药后容易出现临床症状和化验指标的反复。也有不少化验指标阴性而存在食欲不佳、胁肋部疼痛、困重乏力等症状的 NAFLD 患者, 临床上对此并没有很好的解决方法, 用药方案匮乏。而中医药对于 NAFLD 的防治以人为本, 可以达到患者自我症状和理化指标的双重改善, 优势明显, 前景广阔^[11]。四生降脂疏肝汤治疗痰湿内阻型 NAFLD 疗效明确^[12], 方中含有玫瑰花、合欢花等调节情志的药物, 可从情志角度调整患者状态。

目前对于四生降脂疏肝汤治疗 NAFLD 的机制研究尚无报道。本研究通过高脂饲料构建 NAFLD 大鼠模型, 观察四生降脂疏肝汤对 NAFLD 大鼠肝脏脂质代谢的影响来评估该方改善脂质沉积的作用, 并通过 LXRA-ABCA1 信号通路探讨其作用机制。

材料与方法

1 实验试剂

蛋白裂解液、蛋白酶抑制剂、BCA 蛋白浓度测定试剂盒（均采购自上海雅酶生物医药科技有限公司），ABCA1 抗体（采购自英国 Cohesion Biosciences），LXR α 抗体、GAPDH 抗体、Goat anti-rabbit IgG 抗体（均采购自上海泊湾生物科技有限公司），血脂四项、TNF- α 、IL-13（均采购自厦门仑昌硕生物科技有限公司）。

2 仪器设备

超净工作台（ThermoFisher 公司），酶标仪（Molecular Devices 公司），离心机（Eppendorf 公司），电泳仪、电转仪（上海雅酶生物医药科技有限公司），凝胶成像系统（Bio-rad 公司）。

3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠，购于北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司，动物许可证号：SCXK（京）2020-0002。实验动物于中国中医科学院基础理论研究所 SPF 级动物房进行饲养。

4 研究方案

4.1 动物与饲养

为排除性别差异对实验的影响，本次研究选取 48 只 SPF 级 SD 雄性大鼠，体重 200 ± 20 g。动物饲养在温度约为 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $40\% \sim 60\%$ ，室内风速约 $0.1\text{m/s} \sim 0.2\text{m/s}$ ，自然采光的动物室内，每笼 5 只喂养，每周称重。

4.2 高脂饲料配制

本实验所选用复合型高脂饲料，由 81.3% 基础饲料、3% 胆固醇、0.2% 丙基硫氧嘧啶、0.5% 胆酸钠、5% 白糖及 10% 猪油配制而成。

4.3 分组药物干预

动物购回后，适应性喂养一周。称重后随机分为空白对照组、模型组、中药高剂量组、中药低剂量组，每组 12 只，除空白组外均给予高脂饲料喂养，8 周每组随机取 2 只大鼠肝脏行 HE 染色，确定成模后开始灌胃，连续灌胃 6 周后取材。

随机方法：将 48 只大鼠按体重从轻到重依次

编号为 1 ~ 48 号，再用 SPSS19.0 统计软件生成随机分组数字表，完全随机分为 4 组。

4.4 方药组成

生薏苡 60 g，生荷叶 40 g，生黄芪 30 g，生山楂、焦山楂、茯苓各 20 g，炒白术 30 g，决明子、陈皮、玫瑰花、合欢花各 10 g，法半夏、醋莪术各 9 g。

4.5 给药剂量设计

本实验中，按照 $1\text{mL}/100\text{g}$ 的灌胃量，生药量为 3g/mL 给药。各给药组实验大鼠以成年人（体重按 60kg 计）常规用药剂量（ 278g/d ，即 4.63g/kg/d ）的等效剂量（ $278 \times 0.018 \times 5$ ，大鼠体重按 200g 计，即 25.02g/kg/d ）为给药低剂量，高剂量为低剂量的 2 倍，按含药量计算浓度，从而得到高低剂量组每天的给药剂量分别相当于生药 25.02 、 50.04g/kg （大鼠体重），灌胃体积均为 $1\text{mL}/100\text{g}$ 次，中药高低剂量组给予中药灌胃，空白组、模型组采用等体积生理盐水灌胃，每 12h 进行 1 次。

5 材料处理与观察指标

5.1 实验动物标本的取材

每周称取体重，第 8 周尾尖取血。第 14 周取材：腹腔注射舒泰 50mL/kg 麻醉，仰卧固定于鼠板上，颈部及胸部备皮，用玻璃分针剥离大鼠完整肝脏，用生理盐水轻轻冲洗后，立即放入 10% 中性福尔马林液中固定及液氮中，用于病理学及 Western blot 的检测。之后，剪开大鼠腹部正中皮肤以及肌肉，分离出腹主动脉，取血大约 6mL 。室温血液自然凝固 20min ，然后 4°C 3000r/min 离心 20min ，分离出血清， -20°C 冰箱保存。

5.2 血清指标的检测

血清样本处理：从 -20°C 的冰箱取出，如出现沉淀，应再次离心。操作步骤：应用酶联免疫吸附法检测血清中 TG、TC、HDL-C、LDL-C、TNF- α 、IL-13 的含量。首先提前 30 分钟把血清标本取出，按照试剂盒操作说明操作。检测时间点，第 8 周检测血脂四项。第 14 周检测血脂四项、TNF- α 和 IL-13。

5.3 Western blot 检测及大鼠肝脏 ABCA1、LXR- α 蛋白表达

称重 20g 肝组织，高效细胞裂解液提取蛋白，

BCA 试剂盒测定蛋白浓度, 定量后, 根据结果加上样缓冲液调整各组蛋白浓度, 沸水浴煮 5 min 使蛋白变性, SDS-PAGE 电泳, 转至 PVDF 膜, 封闭, 依次孵育一抗、二抗, 洗膜, 加入显影剂, Chemi Doc XRS 化学发光成像系统显色、曝光, Image Lab 软件分析条带灰度值。

6 统计学处理

利用 Graph Pad Prism 9 软件绘制图表及进行统计学分析, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示; 两组均数比较采用 *Student's t* 检验, 多组均数比较采用 One-way ANOVA 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 四生降脂疏肝汤对 AS 大鼠肝脏脂质代谢的影响

肝脏大体观察空白组大鼠肝脏为红褐色, 表面光滑, 边缘锐利, 形态正常; 模型组大鼠肝脏为灰黄色, 表面触之伴有油腻感, 边缘较钝且肿大, 有花斑块形成, 部分可见少量白色脂肪沉积; 各给药组大鼠肝脏色泽逐渐恢复正常, 上述肝脂变程度得到明显改善, 且与用药剂量相关。(见图 1)



图 1 各组大鼠肝脏情况

肝脏 HE 染色所示, 空白组小鼠肝脏细胞排列正常; 模型组的肝脏细胞排列紊乱, 肝窦变少, 出现大量脂肪空泡; 与模型组比较, 中药低、高剂量组肝脏损伤程度较模型组显著减轻, 脂肪空泡减少, 肝窦损伤有所恢复。(见图 2)

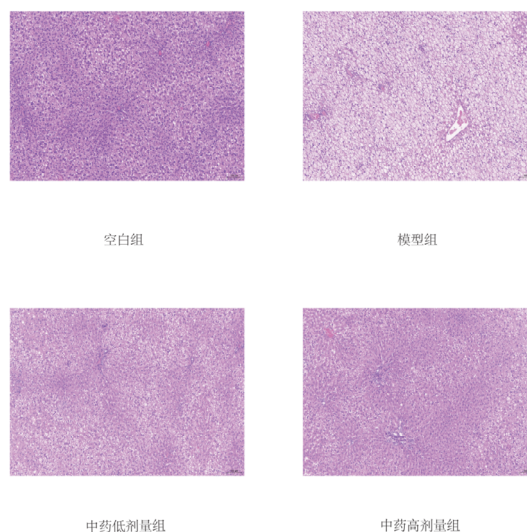


图 2 各组大鼠肝细胞情况

2 四生降脂疏肝汤对脂肪肝大鼠血清 TNF- α 、IL-13 的影响

与正常对照组相比, 模型组 TNF- α 表达升高, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$); IL-13 表达降低, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 各浓度含药血清可以降低血清 TNF- α 含量, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并升高 IL-13 含量, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。(见图 3)

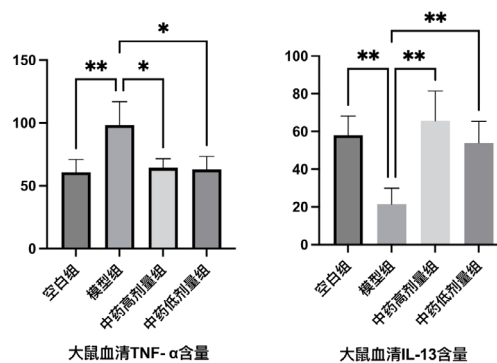


图 3 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-13 含量情况

3 四生降脂疏肝汤对脂肪肝大鼠肝脏 ABCA1、LXR α 蛋白表达的影响

与正常对照组相比, 模型组 LXR α 、ABCA1 下降, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 各剂量组中药组促进 ABCA1、LXR- α 蛋白的表达, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。(见图 4、5)

4 四生降脂疏肝汤对脂肪肝大鼠血脂的影响

对比用药干预前中药高剂量组可显著降低大

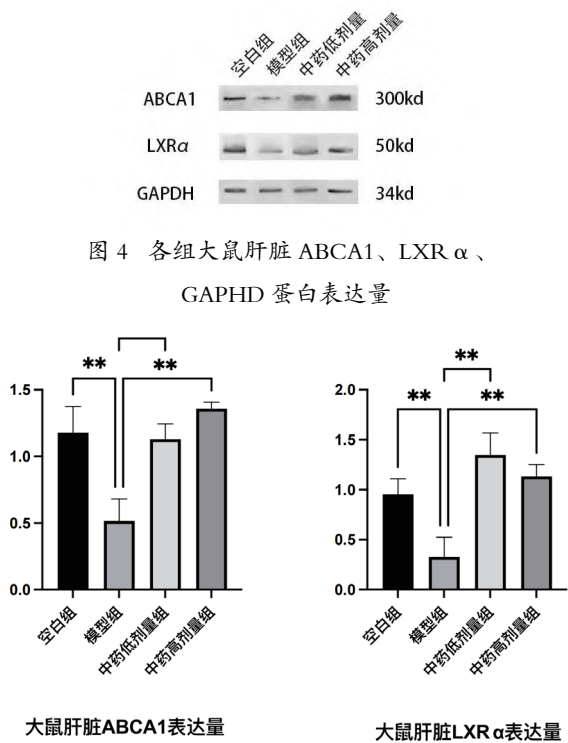


图 4 各组大鼠肝脏 ABCA1、LXR α、GAPDH 蛋白表达量

图 5 各组大鼠肝脏 ABCA1、LXR α 表达量

鼠血清 LDL，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(见表 1)

讨 论

NAFLD 是指除酒精及其他明确病因以外的一种肝脏代谢性应激损伤疾病，主要表现为肝细胞脂肪变性、脂肪堆积，本病的发病与遗传易感、胰岛素抵抗等因素密切相关。历代中医典籍中并无 NAFLD 的相关论述。现代中医各家认为，本病主要由肝脏细胞聚集过多脂质所致，根据其症状

及主要临床特点可归属于“痰浊”“瘀血”“积聚”等范畴，且目前国家中医药管理局已将脂肪性肝病的中医病名定义为“肝癖”。

王新亮^[13]应用王琦院士制定的《中医体质调查量表》，采用问卷调查的方式对 300 例 NAFLD 患者进行体质类型分类，发现患者中 4 种体质居多，痰湿质占比高达 (42.0%)，其次分别是气虚质 (15.3%)、湿热质 (14.0%)、血瘀质 (11.7%)，且患者的年龄、BMI、饮食习惯等因素与体质类型具有相关性，并提示 30 ~ 50 岁的 NAFLD 患者以痰湿质居多；肥胖、超重及喜食肥甘厚味者多为痰湿质。

四生降脂疏肝汤为北京市中医药“薪火传承 3+3 工程”基层老中医传承工作室指导老师、北京中医药传承“双百工程”指导老师、第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师王京奇主任医师临床经验方。本方为传承百年的减肥方，是由王主任之师——北京名医杨润芳在其外祖父鲍培元的减肥方基础上逐渐演化过来，《燕山医话》曾有记载。

王主任临床 10 余年长期应用本方，结合自身经验及痰湿质患者特点进行加减变化。方中重用生薏苡仁行湿健脾，清肠胃之湿；生荷叶多着水面，叶上脉络广布，能走络行水，属轻清之品，起化湿祛浊之用，二药药食同源，功专力宏，共为君药。黄芪益气补中，又防其微温之性过燥，故生用；生山楂、焦山楂消食行气散瘀，祛中焦之食积和瘀滞，上三药共为臣药。陈皮健脾理气，且可与半夏燥中焦之湿，化聚脾之痰；白术、茯苓助黄芪健脾补气之余，兼有化浊渗湿之功，无寒热之

表1 用药前后各组大鼠血脂情况

	指标	空白组	模型组	中药低剂量组	中药高剂量组
用药前	TC	2.23	7.64	6.26	6.17
	TG	0.24	0.91	0.57	0.41
	HDL	1.32	2.23	1.93	1.84
	LDL	0.86	7.01	3.59	4.07
用药后	TC	2.46	7.91	7.69	7.74
	TG	0.27	0.31	0.43	0.49
	HDL	1.39	2.69	1.14	1.12
	LDL	1.05	6.51	3.29	3.24 *

注：与本组用药前比较，* $P < 0.05$

偏性,可调诸药寒温之性,为使。莪术入肝脾两经,入血走气,行气活血,又可消积除胀;决明子性偏寒凉,可清泄胃肠积热;玫瑰花、合欢花行气止痛,醒脾疏肝,共为佐药。本方以化湿健脾益气为核心,湿浊化、脾气充,则肝气舒。四生降脂疏肝汤从化浊健脾、补气祛痰的角度改善机体“瘀、毒、痰”的状态,适合治疗痰湿内阻证,该证型与现代医学的炎症、胰岛素抵抗、高脂血症的病理状态有很大的相关性。

研究^[14]显示:胰岛素抵抗、高脂血症、氧化应激是脂肪肝的病理基础。本课题组前期临床研究^[12, 15, 16]显示,四生降脂疏肝汤具有通过降脂及改善胰岛素抵抗治疗脂肪肝的作用。方中黄芪、荷叶、山楂、茯苓、决明子、陈皮、半夏等药物均有报道^[17-21]。

PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路与脂代谢密切相关。ABCA1 以 ATP 作为能量运输胆固醇和磷脂等分子,在胆固醇的转运过程中发挥重要作用,在 NAFLD 患者中,肝脏 ABCA1 蛋白水平显著降低^[22]。而 ABCA1 受到肝 X 受体(liver Xreceptor, LXR)的调控,激活 LXR 可增加 ABCA1 的表达量,并增加肝细胞转运出胆固醇的能力^[23]。Tang 等^[24]研究发现,山柰酚通过激活 PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路对肥胖、糖尿病、非酒精性肝炎等代谢性疾病发挥治疗作用。Ge 等^[25]研究报道,甜菜碱可以通过上调 PPAR γ /LXR α 表达改善胰岛素抵抗,抑制大鼠体重增加和降低血清脂质水平,并防止果糖喂养大鼠的肝脏脂质蓄积。因此激活 LXR α -ABCA1 通路成为降脂药物研究的热点。

全莎等研究^[26]显示, TNF- α 能明显抑制 LXR α 启动子的活性,影响其调控胆固醇外流的作用,干扰脂质代谢过程。IL-13 具有诱导巨噬细胞向替代活化型巨噬细胞转化,进而下调免疫应答,从而抑制炎症反应。

本研究显示, NAFLD 模型大鼠肝脏 LXR α 、ABCA1 蛋白表达水平显著降低,血脂代谢紊乱, LXR α 表达下调影响 ABCA1 的表达,进而影响肝细胞中胆固醇流出水平,致使脂质代谢紊乱,胆

固醇积聚于肝脏,进而诱发脂质沉积、炎性以及纤维化等,导致 NAFLD 的发生。

实验研究发现给予四生降脂疏肝汤进行干预后, NAFLD 大鼠血清 TNF- α 含量降低、IL-13 含量升高,血浆脂质水平得到改善,肝脏 LXR α 、ABCA1 蛋白表达水平呈升高趋势, HE 染色观察肝细胞肿胀减轻,脂肪空泡及脂质沉积减少。考虑其激活了 LXR α -ABCA1 通路,促进肝脏胆固醇流出,进而降低积聚引发的炎症,并下调免疫应答,延缓 NAFLD 发展进程。

综上所述,四生降脂疏肝汤可显著改善大鼠肝脏脂质蓄积,激活 LXR α -ABCA1 信号通路促进脂质外排可能是四生降脂疏肝汤缓解 NAFLD 的重要机制。

参考文献

- [1] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22 (1): 63.
- [2] 郭思敏, 陈林珍, 陈美琳, 等. 基于网络药理学和斑马鱼模型探究复方益肝灵对非酒精性脂肪肝的保护作用及机制 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58 (7): 584-591.
- [3] 谢建寰, 李冬春, 刘春风, 等. 健脾消脂方对非酒精性脂肪肝(脾虚湿盛型)患者 TGF-1、SOD、GGT 及血脂水平的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38 (22): 2735-2739.
- [4] DEPRINCE A, HAAS JT, STAELS B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease [J]. Mol Metab, 2020, 42 (12): 101092.
- [5] LI H, YU XH, OU X, et al. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis [J]. Prog Lipid Res, 2021, 83 (6): 101109.
- [6] 李静, 尚平平, 田雪, 等. 哈巴俄苷调控脂多糖/

- Toll 样受体 4/核转录因子- κ 改善小鼠非酒精性脂肪性肝病的研究 [J/OL]. 中国新药与临床杂志: 1-11 [2023-04-28].
- [7] 吴孟超, 李梦东. 实用肝病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 242-253.
- [8] P, GRODON-LARSEN, H, et al. Overweight dynamics in Chinese children and adults [J]. Obesity Reviews, 2014, 15 (Suppl 1): 37-48.
- [9] JIANG Y, XU Y, Bi Y, et al. Prevalence and trends in overweight and obesity among Chinese adults in 2004-10: data from three nationwide surveys in China [J]. Lancet, 2015 (386): 77-82.
- [10] 姜勇. 我国成人超重肥胖流行现状、变化趋势及健康危害研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2013: 7-85.
- [11] 马琼, 石安华, 赵茜, 等. 中医药调控线粒体功能防治非酒精性脂肪肝病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (19): 5113-5120.
- [12] 张智伟, 周雨, 王京奇. 王京奇主任医师治疗非酒精性脂肪肝病经验举隅 [J]. 新中医, 2012, 44 (8): 221-222.
- [13] 王新亮. 非酒精性脂肪肝病影响因素与中医体质类型相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [14] 周雨, 张智伟, 王京奇. 从“二次打击”学说探讨中药防治非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23 (18): 109-111.
- [15] 阎晓悦, 任鑫, 王京奇, 等. 穴位埋线联合中药治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39 (2): 173-178.
- [16] 王京齐, 张景, 薛凤敏, 等. 四生降脂方治疗非酒精性脂肪肝64例临床观察 [J]. 北京中医药, 2008 (3): 207-208.
- [17] 周凤军, 付鹏, 张鑫, 等. 黄芪提取物对大鼠颈动脉粥样硬化斑块及血清SDF-1、CXCR4、VEGF的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27 (12): 2115-2119.
- [18] 况军, 王巍. 荷叶碱对小鼠动脉粥样硬化血管炎症及基质金属蛋白酶的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31 (1): 97-100.
- [19] 周小琳, 冯晟楠. 山楂红曲荷叶汤对动脉粥样硬化模型大鼠血管平滑肌细胞的影响 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (26): 3-6.
- [20] 刘传亮, 李蕾. 枸杞子、决明子复方中药制剂对豚鼠动脉粥样硬化预防机制的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (28): 1-2.
- [21] 曹程浩, 董晓瑞, 黄斌. 丹参饮合二陈汤加减对颈动脉粥样硬化血管内膜损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (7): 86-91.
- [22] VEGA-BADILLO J, GUTIERREZ-VIDAL R, HERNANDEZ-PEREZ H A, et al. Hepatic miR-33a/miR-144 and their target gene ABCA1 are associated with steatohepatitis in morbidly obese subjects [J]. Liver Int, 2016, 36 (9): 1383-1391.
- [23] SATOM, KAWATAY, ERAMIK, et al. LXR agonist increases the lymph HDL transport in rats by promoting reciprocally intestinal ABCA1 and apo A-I mRNA levels [J]. Lipids, 2008, 43 (2): 125-131.
- [24] TANG H, ZENG Q, TANG T, et al. Kaempferide improves glycolipid metabolism disorder by activating PPAR γ in high-fat diet-fed mice [J]. Life Sci, 2021 (270): 119133.
- [25] GE C X, YU R, XU M X, et al. Betaine prevented fructose-induced NAFLD by regulating LXR α / PPAR α pathway and alleviating ER stress in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 5 (770): 154-164.
- [26] 全莎, 陈曜, 赵蕾, 等. TNF- α 对HepG2细胞LXR α 介导的胆固醇外流的影响及其分子机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29 (2): 193-199.

收稿日期: 2024-01-17

责任编辑: 李岱