

文章编号: 1000-2812 (2022) 03-0023-06

人参皂苷 Rd 对非家族性高血脂 SD 大鼠血管保护的作用机制

呼延丽, 张秀娟, 周 进, 高进贤, 朱菊花, 董彦富

甘肃省人民医院 药剂科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探讨人参皂苷 Rd 对非家族性高血脂 SD 大鼠血管保护作用及机制。**方法** 采用全自动生化仪分析、病理学观察、实时荧光定量聚合酶链式反应、蛋白免疫印迹、酶联免疫吸附测定分别在生化、组织水平上检测。**结果** 与高脂饲料组相比, 人参皂苷 Rd 不同剂量组 (30、35、40、45 mg/kg) 大鼠血清中胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白含量下降、动脉粥样硬化指数改善、血管壁厚度降低、血管腔面积改善; 人参皂苷 Rd 不同剂量组血管组织中一氧化氮合酶、卵磷脂胆固醇酰基转移酶、胆固醇 7-羟化酶 mRNA 和蛋白表达均显著上调; 血清中 NO 含量增加, 而血浆内皮素、血管性血友病因子含量明显下降。**结论** 人参皂苷 Rd 对非家族性高血脂 SD 大鼠血管具有保护作用, 呈剂量依赖性。

关键词: 人参皂苷 Rd; 非家族性; 内皮型一氧化氮合酶; 卵磷脂胆固醇酰基转移酶; 胆固醇 7-羟化酶

中图分类号: R446.1 文献标识码: A doi: 10.13885/j.issn.1000-2812.2022.03.006

Protective effect of ginsenoside Rd on blood vessels of non-familial hyperlipidemia SD rats

Huyan Li, Zhang Xiu-juan, Zhou Jin, Gao Jin-xian, Zhu Ju-hua, DongYan-fu

Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: **Objective** To explore the protective effect of ginsenoside Rd on SD rats with non-familial hyperlipidemia. **Methods** Analyzed the biochemical, tissue levels with an automatic biochemical analyzer, pathological observation, quantitative PCR, Western blotting, and ELISA. **Results** Compared with the high-fat diet group, the levels of cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein, high density lipoprotein in the serum of SD rats in the DRU (30, 35, 40, and 45 mg/kg) groups decreased. Atherosclerosis index improved, blood vessel wall thickness decreased, and blood vessel lumen area improved. Ginsenoside Rd enhanced the levels of mRNA and protein of endothelial nitric oxide synthase, lecithin cholesterol acyltransferase, cholesterol 7-hydroxylase in a dose-dependent relationship, and the concentration of serum NO increased, while the levels of endothelin and von Willebrand factor significantly decreased. **Conclusion** Ginsenoside Rd has a protective effect on the blood vessels of SD rats with non-familial hyperlipidemia in a dose-dependent manner.

Keywords: ginsenoside Rd; non-familial; endothelial nitric oxide synthase; lecithin cholesterol acyltransferase; cholesterol 7-hydroxylase

随着生活水平的提高和膳食结构的改变, 高脂血症是脂质代谢紊乱导致的血液中胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)

收稿日期: 2021-12-30

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JRA626); 甘肃省人民医院内科研基金资助项目 (18GSSY4-34)

作者简介: 呼延丽, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学, email: 2663253121@qq.com;

董彦富, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学, email: 393395098@qq.com, 通信联系人

和脂蛋白水平异常升高,分为家族性和非家族性,其中非家族性高脂血症与糖尿病及心脑血管病等关系密切。脂质代谢过程涉及许多生物活性因子,如卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)、胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7-hydroxylase, CYP7A1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等。研究^[3]表明LCAT是胆固醇代谢的关键酶,在高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白(lecithin cholesterol acyltransferase, LDL)和TG的胆固醇酯化和代谢中起重要作用。CYP7A1能促进胆固醇代谢为胆汁酸,其过度表达可以显著降低喂食高脂肪饮食仓鼠血清中TC和LDL-C水平。NO主要由血管内皮层的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生,在调节血管张力和血流中发挥重要作用^[2-3]。临床上广泛用于非家族性高脂血症的药物主要是他汀类与贝特类,由于价格高昂并可引起横纹肌溶解等严重不良反应^[4],迫切需要更安全、有效的新型降脂药物。人参皂苷Rd是中药人参和三七的主要活性单体之一,具有良好的生物活性,有明显的心脑血管和神经保护作用,这种作用通过其抑制非电压依赖性Ca²⁺通道介导的Ca²⁺内流实现^[5-6]。而Ca²⁺与调控脂质代谢的许多生物因子密切相关,高脂血症会引发Ca²⁺通道开放,导致钙超载,加深胰腺炎,使病情恶化^[7]。高脂血症相关的血管损伤与低水平的NO形成有关,NO通过Ca²⁺调节血管张力实现血管舒张^[8]。

本研究通过对非家族性高脂血症SD大鼠模型,测定血脂指标水平,苏木素-伊红染色观察主动脉的形态学变化,实时荧光定量聚合酶链反应、Western blotting检测主动脉eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA和蛋白表达水平,ELISA检测血管内皮相关因子含量,探讨人参皂苷Rd对血管的保护作用,以期为临床治疗非家族性高脂血症提供科学依据。

1 材料

SD大鼠购于甘肃省中医药大学动物实验中心(SCXK(甘)2015-0002),经检测分析未患有家族性高脂血症病史;人参皂苷Rd标准品购于北京坛墨质检科技有限公司(B21054-20 mg);SYBR Green PCR Kit试剂盒(208054)、Thermo Scien-

tific反转录试剂盒购自上海桥星贸易有限公司(K1622);BCA蛋白定量试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司(R21250-500T);苏木素-伊红染色试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司(G1120);LCAT抗体(ab109417)、CYP7A1抗体(ab234982)、eNOS抗体(ab199956)、羊抗鼠IgG酶标二抗(ab6789)购于美国Abcam公司;NO(DECO2281)、血管性血友病因子(FK-ES1957)、血浆内皮素(QCR0019)ELISA试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司;AB7500型荧光实时荧光定量聚合酶链反应购于美国Applied Biosystems公司;MK3酶标仪购于美国Thermo Fisher科技公司;TAB-120FR型全自动生化分析仪购于日本东芝公司。

2 方法

2.1 高脂血症模型建立与取材

将60只雄性SD大鼠随机分为6组($n=10$):对照组、高脂饲料组、人参皂苷Rd剂量组(DRU30、DRU35、DRU40、DRU45分别代表注射人参皂苷Rd 30、35、40、45 mg/kg剂量组),其剂量选择依据文献^[5]和预实验结果。

SD大鼠适应性饲养1周后,从第2周开始对照组每天使用基础饲料喂养,实验组给予高脂饲料喂养(基础饲料91%、胆固醇2.5%、猪油6%、胆盐0.5%)。从第4周开始干预,人参皂苷Rd剂量组:每天分别用30、35、40、45 mg/kg的人参皂苷Rd溶液灌胃;高脂饲料组每天用相同体积的溶剂灌胃,对照组每天用等量的生理盐水灌胃,持续4周。3%的戊巴比妥钠溶液(0.1 mL/100 g)经腹腔注射麻醉安乐死大鼠后开胸、采血;剪取胸主动脉约2 cm,置于生理盐水EP管内,−80℃储存备用。

2.2 血脂指标分析

取血液2 mL, 4℃, 5 000 r/min离心8 min,利用全自动生化仪测定血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C的水平,并计算动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI):

$$AI = \frac{TC - HDL - C}{HDL - C}$$

2.3 病理学分析

利用苏木素-伊红染色法分析血管改善情况。

取SD大鼠部分胸主动脉,用生理盐水洗去余血后石蜡包埋、切片苏木素—伊红染色。使用图像分析软件系统盲法测量血管壁厚度及管腔面积。

2.4 实时荧光聚合酶链反应分析 eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA 表达情况

取SD大鼠胸主动脉1 cm,按照Trizol法提取总RNA并检测总RNA的浓度与完整性,参照Thermo Scientific反转录试剂盒说明书,合成cDNA。并用SYBR Green PCR Kit试剂盒进行实时荧光聚合酶链反应,以GAPDH为内参,反应条件:95℃ 30 s 循环1次;95℃ 5 s,62℃ 30 s,72℃ 30 s 循环40次;实验设置3个平行复孔,结果用2^{-ΔΔC_t}法分析计算eNOS、LCAT、CYP7A1的表达。引物序列见表1。

表1 引物序列		
目标基因	引物	引物序列(5'→3')
GAPDH	正向	TGCACCACCAACTGCTTAG
	反向	AGTGGATGCAGGGATGATGT
eNOS	正向	GGATTCTGGCAAGACCGATTAC
	反向	RGGTGAGGACTTGTCCTCAAACT
LCAT	正向	CCCAAGGCTGAACTCAGTAACCA
	反向	CGGTCGCACAGCCAGTTTACCA
CYP7A1	正向	GGTTTGAGAATCTATGAATGGTGA
	反向	GCTGGAAAGAAGTCTGAGGAGG

2.5 Western blotting 法测定 eNOS、LCAT、CYP7A1 蛋白表达

将待检测的主动脉组织用磷酸缓冲液清洗3次,3 min/次,加入裂解液,提取总蛋白。用BCA法测定蛋白浓度并将其所有蛋白调节至统一浓度后,总蛋白加入5倍蛋白上样缓冲液后煮沸10 min,加到5%浓缩胶浓缩,12%分离胶分离

SDS-PAGE凝胶分离蛋白,转膜2 h (200 mA)。转印膜封闭1.5 h (5%脱脂乳),洗液清洗转印膜3次(10 min/次),标记基因对应的一抗(eNOS、LCAT、CYP7A1,1 000 倍稀释)室温1.5 h,洗液清洗转印膜3次,加入辣根过氧化物酶标记的相应二抗(1 000 倍稀释),洗液清洗转印膜3次,电化学发光法显影并观察条带,通过Image J 软件分析条带灰度值。

2.6 血管内皮相关因子检测

血清中NO、血浆内皮素、血管性血友病因子的浓度检测,操作步骤按照ELISA试剂盒说明书进行。根据试剂盒给定的8个标准浓度及所测的OD,以标准品浓度作横坐标,OD作纵坐标绘制标准曲线,根据标准曲线计算出各个待测样本的血清浓度。

2.7 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,计量资料采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血脂指标分析

由表2可知,与对照组比较,高脂饲料组TC、TG、LDL-C、HDL-C含量均增加($P < 0.05$);与高脂饲料组相比较,随着人参皂苷Rd剂量的增加,人参皂苷Rd剂量组血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C含量降低($P < 0.05$)。与对照组比较,高脂饲料组AI显著升高;与高脂饲料组比较,随着人参皂苷Rd剂量的增加,人参皂苷Rd剂量组AI逐渐下降,DRU45组可使AI降低至4.72。

表2 人参皂苷Rd对非家族性高血脂大鼠血脂指标变化的影响

组别	胆固醇	甘油三酯	mmol/L	
			低密度脂蛋白胆固醇	高密度脂蛋白胆固醇
对照组	2.077±0.128	0.615±0.022	0.346±0.020	0.577±0.039
高脂饲料组	7.027±0.135 ^a	1.061±0.028 ^a	0.854±0.025 ^a	1.484±0.049 ^a
组3	5.720±0.179 ^b	0.869±0.017 ^b	0.727±0.025 ^b	1.328±0.064 ^b
组4	4.443±0.110 ^b	0.766±0.013 ^b	0.626±0.016 ^b	1.093±0.054 ^b
组5	3.734±0.149 ^b	0.724±0.013 ^b	0.433±0.023 ^b	0.777±0.026 ^b
组6	2.634±0.104 ^b	0.654±0.013 ^b	0.370±0.018 ^b	0.624±0.019 ^b

与对照组比较, a $P < 0.05$; 与高脂饲料组比较, b $P < 0.05$ 。组3、组4、组5、组6分别为人参皂苷Rd 30 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 35 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 40 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 45 mg/kg 剂量组。

3.2 病理学分析

苏木素—伊红染色结果如图1所示,与对照组比较,高脂饲料组大鼠血管壁厚度增加,血管腔面积减少,差异有显著统计学意义($P<0.05$);给予人参皂苷Rd后与高脂饲料组相比,大鼠血管壁厚度明显降低而血管腔面积显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$),且存在剂量相关性。人参皂苷Rd最大剂量可使大鼠血管壁厚度降低至 $(1.15\pm0.26)\mu\text{m}$,血管腔面积逐渐增加至 $(615.34\pm0.47)\mu\text{m}^2$,接近于对照组。

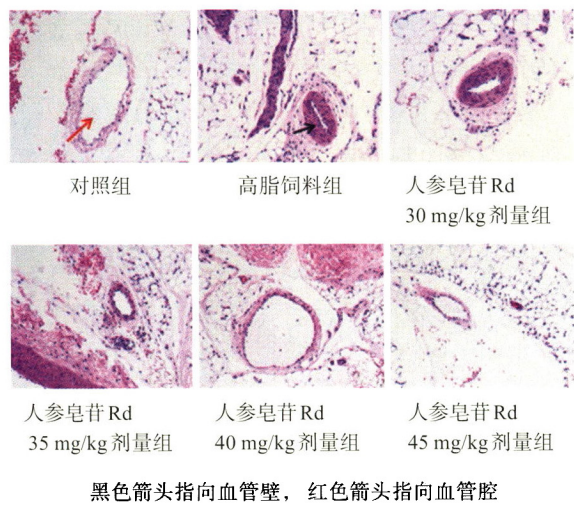
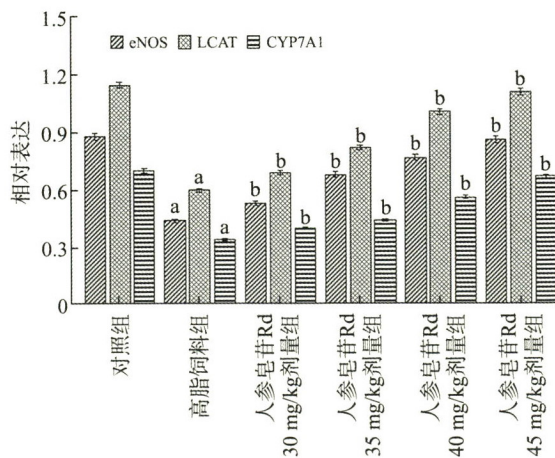


图1 人参皂苷Rd对模型大鼠病理变化的影响(200×)

3.3 eNOS、LCAT、CYP7A1mRNA表达分析

实时荧光定量聚合酶链反应结果如图2显示,与对照组比较,高脂饲料组eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA含量显著降低($P<0.05$);与高脂饲料组比较,随着人参皂苷Rd剂量的增加,大鼠血管组织中eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA含量



与对照组比较, a $P<0.05$; 与高脂饲料组比较, b $P<0.05$

图2 eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA表达分析

呈上升趋势,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 eNOS、LCAT、CYP7A1蛋白表达

Western blotting结果如图3、表3所示,与对照组比较,高脂饲料组eNOS、LCAT、CYP7A1蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与高脂饲料组比较,随着人参皂苷Rd剂量的增加,人参皂苷Rd剂量组大鼠血管组织中eNOS、LCAT、CYP7A1蛋白表达水平呈上升趋势,且差异有统计学意义($P<0.05$)。

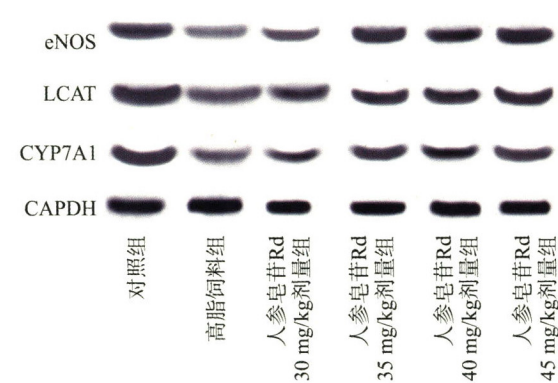


图3 eNOS、LCAT、CYP7A1蛋白表达

表3 人参皂苷Rd对非家族性高血脂大鼠eNOS、LCAT、CYP7A1蛋白的相对表达

组别	eNOS	LCAT	CYP7A1
对照组	1.203±0.115	1.093±0.053	1.386±0.106
高脂饲料组	0.454±0.112 ^a	0.509±0.079 ^a	0.348±0.052 ^a
组3	0.719±0.040 ^b	0.721±0.111 ^b	0.666±0.097 ^b
组4	0.911±0.039 ^b	0.977±0.045 ^b	1.181±0.046 ^b
组5	1.009±0.079 ^b	0.992±0.045 ^b	1.288±0.048 ^b
组6	1.167±0.036 ^b	1.027±0.014 ^b	1.354±0.045 ^b

与对照组比较, a $P<0.05$; 与高脂饲料组比较, b $P<0.05$ 。组3、组4、组5、组6分别为人参皂苷Rd 30 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 35 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 40 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 45 mg/kg 剂量组。

3.5 血管内皮相关因子检测结果

由表4可知,与对照组比较,高脂饲料组NO含量明显降低($P<0.05$),血浆内皮素与血管性血友病因子含量明显升高($P<0.05$);与高脂饲料组比较,随着人参皂苷Rd剂量的增加,人参皂苷Rd剂量组NO含量呈上升趋势,血浆内皮素与血管性血友病因子含量呈下降趋势,且差异有统计学意义($P<0.05$)。表明人参皂苷Rd对大鼠血清中NO释放具有促进作用,对血浆内皮素、血管性血友病因子的分泌具有抑制作用。

表4 人参皂苷Rd对非家族性高血脂大鼠血管内皮相关因子含量的影响

组别	血管性血友病因子/(pg/mL)	一氧化氮/(μmol/L)	血浆内皮素/(ng/L)
对照组	106.693±12.083	31.451±2.954	73.353±6.616
高脂饲料组	176.293±5.727 ^a	15.541±2.509 ^a	104.049±6.729 ^a
组3	159.560±13.148 ^b	18.436±3.571 ^b	92.298±5.95 ^b
组4	142.960±15.613 ^b	22.072±3.174 ^b	85.820±9.686 ^b
组5	116.427±16.520 ^b	27.542±2.661 ^b	79.896±6.208 ^b
组6	110.960±13.120 ^b	30.100±2.912 ^b	76.641±7.55 ^b

与对照组比较, a $P<0.05$; 与高脂饲料组比较, b $P<0.05$ 。
组3、组4、组5、组6分别为人参皂苷Rd 30 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 35 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 40 mg/kg 剂量组、人参皂苷Rd 45 mg/kg 剂量组。

4 讨论

血清总胆固醇每降低1%, 患冠心病的风险就会降低2%^[9]。动脉粥样硬化被认为是许多心脑血管疾病的主要病因, 而高血脂症是动脉粥样硬化发生发展的重要危险因素^[10]。本研究发现, 人参皂苷Rd能够降低非家族性高血脂SD大鼠血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C含量、改善AI, 并且效果显著 ($P<0.05$); 能够降低非家族性高血脂SD大鼠血管壁厚度、改善血管腔面积, 表明人参皂苷Rd对高血脂症具有改善作用。

高血脂症可引起血管内皮细胞损伤, 最终加重血管损伤^[11]。eNOS、LCAT、CYP7A1是血管血脂水平主要调节物, 其中eNOS参与细胞能量代谢等过程, 能够减轻血管动脉粥样硬化损伤, 介导NO释放, 诱导血管舒张^[12]; LCAT能够促进血浆脂蛋白上HDL-C发生酯化, 生成胆固醇酯和溶血卵磷脂, 具有降低高血脂引起的冠心病发病率的作用^[13]; CYP7A1是胆固醇在体内代谢的限速酶, 将胆固醇转化为胆酸或鹅去氧胆酸, 从而降低血脂含量^[14]。本研究结果表明人参皂苷Rd对非家族性高血脂SD大鼠血管组织eNOS、LCAT、CYP7A1 mRNA和蛋白表达具有上调作用。

NO、血浆内皮素及血管性血友病因子是血管内皮损伤标志物^[15-17]。其中血浆内皮素是血管收缩活性因子, NO是血管舒张活性因子, 血管受损时, NO含量降低, 血浆内皮素含量增加, 同时血管性血友病因子释放, 促进血小板凝集, 有利于血栓形成与其他炎症因子的释放, 使病情进一步加重^[18]。本研究结果说明人参皂苷Rd对非家族性

高血脂SD大鼠血管内皮因子NO释放具有促进作用, 对血浆内皮素、血管性血友病因子的分泌具有抑制作用。

人参皂苷Rd对非家族性高血脂SD大鼠血管具有保护作用, 这种保护作用的机制可能是通过上调eNOS、LCAT、CYP7A1表达, 促进NO释放、抑制血浆内皮素和血管性血友病因子分泌途径实现。此研究结果为临床上非家族性高脂血症药物治疗提供理论基础。

参考文献

[1] 陶欢, 刘盛菲, 凌敏. 基于Rho/ROCK信号通路的针刺对高脂血症模型大鼠血管内皮保护机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1134-1136.

[2] Eskandar T, Rajab M, Daryoush R, et al. Molecular mechanisms, prevalence, and molecular methods for familial combined hyperlipidemia disease: A review[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(6): 8891-8898.

[3] Takashima M, Kanamori Y, Kodera Y. Aged garlic extract exerts endothelium-dependent vasorelaxant effect on rat aorta by increasing nitric oxide production[J]. Phytomedicine, 2017, 24: 56-61.

[4] 尹鹏, 严明兰, 郭静. 他汀类药物治疗高血脂症后出现的不良反应以及应对措施观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(71): 229-230.

[5] 周超群, 周珮. 人参皂苷Rd的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(5): 832-836.

[6] 张琛, 赵钢. 人参皂苷Rd的药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 953-958.

[7] 彭雅松, 王东, 李文科. 高脂血症致钙超载对大鼠胰腺炎模型的影响[J]. 西南军医, 2017, 19(2): 10-16.

[8] Yin Dan-dan, Wang Qian-chen, Zhou Xun, et al. Endothelial dysfunction in renal arcuate arteries of obese Zucker rats: The roles of nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factors, and calcium-activated K^+ channels[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204297.

[9] Tuomilehto J. Th-W52:3 Impact age and glucose intolerance on cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis Supplements, 2006, 7(3): 471-479.

[10] Goubergrits L, Affeld K, Fernandez-Britto J, et al. Quantification of shear stress and geometric risk factors in carotid atherosclerosis: review and clinical evidence[J]. Recent Patents on Medical Imaging, 2013, 3(1): 27-43.

[11] 杨振, 洪铁, 刘玉梅, 等. 丹蔘片对高脂血症及血管内皮损伤大鼠的保护作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(6): 37-40.

(下转第31页)

- [3] 梁萍,蒋天安,卜锐,等.多脏器囊肿硬化治疗中国专家共识(2021版)[J].中华超声影像学杂志,2021,30(8):645-654.
- [4] 吴红娜.超声引导下穿刺注射无水酒精治疗卵巢囊肿的效果观察[J].航空航天医学杂志,2021,32(7):810-811.
- [5] 刘战利,蔡丹灵,陈屏.超声引导下介入治疗卵巢巧克力囊肿78例临床观察[J].中国医学工程,2017,25(10):93-95.
- [6] Shao Xiao-hui, Dong Xiao-qiu, Kong De-jiao, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in sclerotherapy for ovarian endometrial cyst[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2018, 44(8): 1828-1835.
- [7] 杨彦飞,翟廷贵.超声引导下肝肾及卵巢囊肿硬化治疗效果的对比[J].实用医学影像杂志,2021,22(3):279-280.
- [8] Kole MB, Frishman GN, Werner EF. Minimally invasive management of ovarian cysts during pregnancy using ethanol sclerosis[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2016, 23(3): 450-452.
- [9] 金晓晴,李慧萍,倪绍洲,等.湖北省急救技能竞赛“急性腹痛”综合病例演练结果分析[J].中华全科医学,2020,18(5):852-855.
- [10] Grundy L, Erickson A, Brierley SM, et al. Visceral pain[J]. Annual Review of Physiology, 2019, 81: 261-284.
- [11] 成睿.无水乙醇注入治疗不同类别盆腔囊肿的临床疗效研究[J].西南国防医药,2017,27(2):178-180.
- [12] 王艳秋,汪龙霞,徐虹,等.超声引导下穿刺治疗盆腔巨大囊肿的疗效分析[J].解放军医学院学报,2018,39(1):36-38.
- [13] Wijnands T, Gtjes APM, Gevers T, et al. Efficacy and safety of aspiration sclerotherapy of simple hepatic cysts: a systematic review[J]. American Journal of Roentgenology, 2017, 208(1): 201-207.

(责任编辑:李晓炜)

(上接第27页)

- [12] 周彬,余舒杰,刘定辉,等.人参皂苷Rb1通过Caveolin-1/eNOS/NO通路抗人脐静脉内皮细胞衰老[J].中药材,2019,42(1):189-195.
- [13] Vitali C, Bajaj A, Rader DJ. Investigating the clinical presentation and progression of familial LCAT deficiency: An analysis of the literature[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2019, 39: 705-715.
- [14] Cao Bei, Sun Run-bin, Yan Geng, et al. Berberine reverses LPS-induced repression of CYP7A1 through an anti-inflammatory effect[J]. Chinese Herbal Medicines, 2019, 11(3): 292-298.
- [15] Li Dong, Yang Peng-yuan, Xiong Qing-hui, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. Journal of Hypertension, 2010, 28(8): 1646-1654.
- [16] Xiang Yao-zu, Hwa J. Regulation of VWF expression, and secretion in health and disease[J]. Current Opinion in Hematology, 2016, 23(3): 288-293.
- [17] 张蕾,阮君山,严令耕,等.内皮素和一氧化氮致血管损伤性疾病的分子机制及药物研发策略[J].中国药理学通报,2012,28(2):20-23.
- [18] Abd ET, Mohamed RH, Hagrass HA. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with ABCA1 (R219K), CETP (TaqIB), and LCAT (4886C/T) genes polymorphism[J]. Journal of Clinical Lipidology, 2014, 8(4): 381-389.

(责任编辑:金红)