

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.001

定心藤总黄酮对高脂血症大鼠降血脂的作用研究*

杨光¹, 杜云龙², 朱开梅², 顾生玖^{2△}

(1. 桂林医学院附属医院心内科, 广西桂林 541001; 2. 桂林医学院药学院, 广西桂林 541004)

[摘要] **目的** 探讨定心藤总黄酮对高脂血症大鼠的降血脂作用。**方法** 选择雄性 SD 大鼠 60 只, 分为 6 组: 正常对照组(NC 组)、模型对照组(MC 组)、辛伐他汀阳性对照组(PC 组)、定心藤总黄酮低剂量组(MIF1 组)、定心藤总黄酮中剂量组(MIF2 组)、定心藤总黄酮高剂量组(MIF3 组)。NC 组给予基础饲料; MC 组、PC 组和 MIF 各亚组给予高脂饲料, 造模同时给予药物干预。喂养 6 周后, 禁食 12 h, 一侧眼球摘除法取血, 分离血清, 测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C); 喂养 12 周后, 禁食 12 h, 心脏采血, 分离血清, 检测血清超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA), 总抗氧化能力(T-AOC)的水平。**结果** MIF 能够降低高脂血症大鼠血清 TC、TG、LDL-C、MDA 和升高 HDL-C、SOD、T-AOC 的水平, 与 NC 组相比, MC 组 TG、TC、LDL-C、MDA 的水平明显升高, HDL-C、SOD、MDA 的水平明显降低($P < 0.05$); 与 MC 相比, MIF 各亚组 TC、TG、LDL-C、MDA 的水平明显降低, HDL-C、SOD、T-AOC 的水平明显升高($P < 0.05$)。**结论** MIF 可能通过提高机体 SOD、T-AOC 和降低 MDA 的水平, 达到降血脂的作用。

[关键词] 定心藤总黄酮; 高脂血症; 抗氧化剂; 动脉粥样硬化**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)04-0433-03

Effects of decreasing lipidemia by mappianthus iodoies flavone in SD rats*

Yang Guang¹, Du Yunlong², Zhu Kaimei², Gu Shengjiu^{2△}

(1. Department of Intenal Medicine-Cardiovascular, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541004, China)

[Abstract] **Objective** To explore effect of decreasing blood lipid by mappianthus iodoies flavone in rats model. **Methods** We selected sixty healthy male SD rats, which were randomly divided into six groups: normal control group (NC), model control group (MC), simvastatin group positive control group (PC), low dose group of mappianthus iodoies flavonoids (MIF1 group), middle dose group of mappianthus iodoies flavonoids (MIF2 group), high dose group of mappianthus iodoies flavonoids (MIF3 group). After 6 weeks, absolute diet 12 h, the rats of blood samples were drawn from orbit and it was collected to detect serum total cholesterol (TC), serum triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). After 12 weeks, absolute diet 12 h, get blood from heart, serum, centrifugal separation measure serum SOD, MDA content, test the content of T-AOC. **Results** Mappianthus iodoies flavonoids can decrease the level of TG, TC, LDL-C, MDA and improve HDL-C, SOD and T-AOC in lipid of lipidemia rats. Especially compared with the NC group, the level of TG, TC, LDL-C, MDA in MC group were increased, and HDL-C, SOD, T-AOC level were decreased in rats fed high fat diet ($P < 0.05$), meanwhile the levels of TC, TG and LDL-C in the treatment groups were decreased, and HDL-C levels were increased ($P < 0.05$); MIF group, which are compared with MC, the level of TC, TG, LDL-C and MDA were significantly decreased and the level of HDL-C, SOD, T-AOC were increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Mappianthus iodoies flavone may improve the level of SOD, T-AOC and decrease the level of MDA to decrease lipid.

[Key words] mappianthus iodoies flavonoids; hyperlipidemia; antioxidant; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是由于各种原因导致的动脉壁内皮细胞完整性破坏, 脂质积聚, 巨噬细胞游移及平滑肌细胞和成纤维细胞增生为主的一种病理过程^[1]; 而导致 As 的危险因素有高血脂、高血压、糖尿病、吸烟等, 有临床研究和实验表明^[2]: 血脂增高能够在缺乏其他危险因素的情况下, 独立地诱发 AS。定心藤(mappianthus iodoies, MI)是广西瑶医常用药材“十八钻”之一^[3], 有研究: 定心藤总黄酮(mappi-

anthus iodoies flavonoids, MIF)具有清除自由基和抗氧化的活性表明^[4], 但其具有降血脂的药物活性, 目前还鲜有文献报道。据此, 本研究通过构建高脂血症动物模型, 探讨 MIF 对高脂血症大鼠血脂的干预作用, 旨在为新药开发和临床利用 MIF 防治动脉粥样硬化提供实验和理论依据。

1 材料与方法**1.1 动物** 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量(180 ±

* 基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科能 159832-46, 桂科合 14123001-22); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20150102-8, 20150102-7, 20150105-6, 20140105-11, 20140122-5, 20140105-5); 广西植物功能物质研究与利用重点实验室开放基金项目(FPRU2015-5)。

作者简介: 杨光(1988-), 在读硕士, 主要从事冠心病的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail: gushengjiu@163.com。

20)g,购自桂林医学院实验动物中心,许可证号 SCXK(桂)2013-0001。

1.2 高脂饲料配方^[5] 3.0%胆固醇,10.0%猪油,0.2%丙基硫氧嘧啶,0.5%胆酸钠,3.3%白糖,83.0%普通饲料,由桂林医学院实验动物中心提供。

1.3 药品与试剂 定心藤来自于中科院广西植物研究所药用植物园,经广西植物研究所曹明副研究员鉴定为茶茱萸科定心藤属植物定心藤的干燥藤茎,MIF 由本实验室从定心藤中提取^[6-7];利用微波辅助提取法提取 MIF,将提取物利用紫外分光光度法,以芦丁为对照品,在波长 510 nm 处测定吸收度计算 MIF 水平(约为 61.2%)。临用前再以生理盐水溶解,配制成 40、80、160 mg/kg 不同剂量稀释液灌胃大鼠。三酰甘油(triglyceride,TG)检测试剂盒(产品编号 6106-2013),胆固醇(total cholesterol,TC)检测试剂盒(产品编号 2864-2013),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-C,LDL-C)检测试剂盒(产品编号 2893-2013)均由德国罗氏诊断有限公司提供;高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-C,HDL-C)检测试剂盒(产品编号 2893-2013)由北京九强生物技术股份有限公司提供;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)检测试剂盒(产品编号 20151024)、丙二醛(malonic dialdehyde,MDA)检测试剂盒(产品编号 20151022)、总抗氧化能力(T-AOC)测试试剂盒(产品编号 20151028)由南京建成生物有限公司提供;辛伐他汀片由汕头金石制药总厂生产(产品编号 20057473);丙基硫氧嘧啶由美仑制药股份有限公司生产(产品编号 M0401A);维生素 D3(产品编号 1114B031)由北京索莱宝生物科技有限公司生产。

1.4 仪器 BT423S 型电子天平(Sartorius AG,德国赛多利斯股份公司),超声波清洗器(上海之信仪器有限公司),小型真空干燥箱、SHB-III 循环水式多用真空泵(郑州长城科贸有限公司),EYELA 旋转蒸发仪(N-1100,上海爱朗仪器有限公司),LegendRT-Plus 型台式离心机(美国 Thermo Fisher Sorvall 公司),Cobas501 全自动生化分析仪(上海罗氏诊断产品有限公司),UV2550 紫外分光光度计(岛津有限公司),酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)。

1.5 方法

1.5.1 实验方法 雄性 SD 大鼠 60 只,分笼饲养,自由取水。饲养温度(20±3)℃,密闭,开灯与闭灯时间各 12 h。适应性饲养 1 周后,每组 10 只,随机分为 6 组:正常对照组(NC 组)、模型对照组(MC 组)、辛伐他汀组(PC 组,阳性对照)、MIF 低剂量组(MIF1 组)、MIF 中剂量组(MIF2 组)、MIF 高剂量组(MIF3 组)。NC 组给予基础饲料;MC 组、PC 组和 MIF 组给予高脂饲料,构建高脂血症动物模型^[8-9],造模同时给予药物干预。NC 组和 MC 组灌胃给予生理盐水 2 mL,1 次/天,PC 组灌胃给予辛伐他汀 10 mg/kg,1 次/d;MIF1、MIF2、MIF3 组分别灌胃给予 MIF(40、80、160 mg/kg),1 次/d;均自由饮水,每周称 1 次大鼠体质量,实验过程中观察老鼠的饮食、饮水、活动量及毛色等情况,于第 1、3、7 周给予腹腔注射维生素 D3(60 万 U/kg)。

1.5.2 血清学检测 大鼠喂养 6 周后,禁食 12 h,一侧眼球摘除法取血,经抗凝处理后,立即离心 10 min(3 000 r/min),取血清,检测血脂。用酶比色法测定 TC,TG,HDL-C;用直接法测

定 LDL-C;喂养 12 周后,禁食 12 h,腹腔注射 3%水合氯醛麻醉,剖开胸腔,心脏采血,离心,分离血清,用黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD,硫代巴比妥酸法测定 MDA 水平,化学法测定 T-AOC 的水平,各指标测定严格参照试剂盒说明书进行操作。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验采用单因素方差分析(One-Way-ANOVA),多组均数间的两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组均数间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般状况 实验期间 MIF1、MIF2 和 MIF3 组大鼠各死亡 1 只,解剖发现:气道黏膜水肿,考虑灌胃过程中损伤气道,导致死亡。NC 组大鼠生长状况良好,毛色有光泽,活动良好,摄食、饮水正常,体质量变化明显;MC 组大鼠开始进食良好,随着高脂饮食时间的延长,进食减少,大鼠毛色渐发黄,光泽度差;MIF1 组大鼠毛色渐发黄,光泽度差,活动较好,进食减少,与 MC 组形态相似;PC 组和 MIF2、MIF3 组实验早期进食良好,随着高脂饮食时间延长,大鼠毛色光泽度良好,进食稍下降,活动量一般。

2.2 各组大鼠干预前和干预后体质量变化 干预前,各组大鼠体质量差异无统计学意义;干预后,与 NC 组相比,其他各组体质量均明显降低($P < 0.05$),与 MC 组相比,PC 组、MIF2 组、MIF3 组体质量增加明显($P < 0.05$),MIF1 组体质量增加不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 定心藤总黄酮干预各组大鼠前后的体质量变化($\bar{x} \pm s, g$)

组别	<i>n</i>	干预前体质量	干预后体质量	体质量增量
NC 组	10	166.80±5.71	327.32±9.33	160.52±9.34
MC 组	10	169.90±8.65	233.26±7.62 ^a	63.36±3.28
PC 组	10	168.50±4.42	272.52±6.73 ^{ab}	104.02±5.50
MIF1 组	9	167.66±6.76	236.64±13.48 ^a	68.97±10.73
MIF2 组	9	165.88±4.96	250.26±5.52 ^{ab}	84.37±6.74
MIF3 组	9	167.44±6.76	267.66±11.37 ^{ab}	100.22±9.97

^a: $P < 0.05$,与 NC 组比较;^b: $P < 0.05$,与 MC 组比较。

2.3 对高脂血症大鼠 6 周后血脂的影响 与 NC 组相比,MC 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 明显升高,HDL-C 明显降低($P < 0.05$),提示造模成功。与 MC 组比较,MIF3 组可明显降低模型大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和升高 HDL-C 的水平($P < 0.05$),其 MIF2、MIF1 组降血脂的效果依次减弱,呈现一定的剂量依赖性。与 MC 组相比,MIF1、MIF2 及 MIF3 组的 TG 水平明显降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);MIF2、MIF3 组的 TC 明显降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),而 MIF1 组的 TC 水平,降低不明显,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),MIF1、MIF2 及 MIF3 组 HDL-C 的水平明显升高,LDL-C 的水平明显降低,具有一定的量效关系,组间差异有统计学意义($P > 0.05$),表明 MIF 可明显降低高脂血症大鼠血清 TG、TC、LDL-C 的水平,升高 HDL-C 的水平。见表 2。

2.4 对高脂血症大鼠 12 周后 SOD,MDA,T-AOC 的影响 与 NC 组相比,MC 组 MDA 的水平明显升高,SOD 和 T-AOC 的水平明显降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);与 MC

组相比, MIF1、MIF2 及 MIF3 组的 MDA 水平明显降低, MIF2、MIF3 组的 SOD 和 T-AOC 水平明显升高, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 定心藤总黄酮对高脂血症大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
NC 组	10	2.07±0.13	0.74±0.13	1.00±0.09	1.40±0.25
MC 组	10	3.75±0.14 ^a	1.65±0.15 ^a	0.77±0.10 ^a	3.17±0.09 ^a
PC 组	10	2.86±0.16	0.95±0.12	1.40±0.13	2.21±0.12
MIF1 组	9	3.64±0.10	1.37±0.15 ^b	1.11±0.08 ^b	2.99±0.19 ^b
MIF2 组	9	3.47±0.16 ^b	1.22±0.12 ^b	1.19±0.07 ^b	2.72±0.10 ^b
MIF3 组	9	3.22±0.11 ^b	1.05±0.10 ^b	1.36±0.12 ^b	2.39±0.10 ^b

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 MC 组比较。

表 3 定心藤总黄酮对高脂血症大鼠 SOD、MDA、T-AOC 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/g)	MDA(nmol/g)	T-AOC(U/mL)
NC 组	10	194.1±18.2	3.86±0.71	7.72±1.39
MC 组	10	128.8±17.5 ^a	12.41±1.01 ^a	3.36±0.49 ^a
PC 组	10	169.5±14.6 ^a	5.65±0.83 ^a	6.36±1.20 ^a
MIF1 组	9	142.2±15.2 ^a	10.62±0.87 ^{ab}	3.91±0.74 ^a
MIF2 组	9	158.4±15.4 ^{ab}	7.40±1.32 ^{ab}	5.30±0.95 ^{ab}
MIF3 组	9	176.2±14.8 ^{ab}	5.03±0.96 ^{ab}	6.77±0.87 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 MC 组比较。

3 讨 论

在 AS 的发病机制中, 高脂血症与 AS 密切相关^[10]。高脂血症时, 血管内皮细胞脂质沉积, 内皮细胞自由基释放增加, 直接损伤动脉壁的抗氧化功能^[11-12]; 同时, 血液中 LDL-C 可以在内皮细胞和巨噬细胞产生的氧自由基和催化酶的作用下, 被氧化为 Ox-LDL, 而 Ox-LDL 又有新的生物活性, 可以加速脂质沉积, 引起血管内皮细胞损伤和功能障碍, 诱导内皮细胞凋亡^[13], 这些作用均是启动 As 发生和发展的重要环节^[14]。

本实验表明: MIF 能够改善高脂血症大鼠的体质量变化, 由表 1 的实验结果可知: MC 组大鼠体质量出现先增加后下降的变化趋势, 且随着时间的延长, 体质量下降趋势明显, 与相关研究报道相符^[15]; 多种原因所致的甲状腺功能低下均伴有体质量下降, 并随病程的延长而加重, 由于配制的高脂饲料中含有抗甲状腺药物, 可导致甲状腺功能低下, 促使体质量出现先增加后下降的趋势, 给予 PC 及高剂量的 MIF 有助于缓解高脂饲料对大鼠体质量所造成的影响; 由表 2 可知, MIF 能够降低高脂血症大鼠的血脂水平, 考虑 MIF 能沟通过减少脂质的吸收、合成和增加脂质的排出达到降血脂的作用, 尽而对大鼠体质量产生影响, 有研究表明^[16]: 黄酮类化合物能够减少脂质的吸收, 增加脂质的排出, 通过激活能量代谢的信号分子来启动脂代谢的分解途径或抑制生脂基因的表达来减少脂质的合成。

SOD、T-AOC 和 MDA 能够反映人体抗氧化酶体系的机能状态, SOD 可对抗氧化自由基对细胞造成的损害; T-AOC 可直接反映机体抗氧化酶的活力, 间接地反映出机体所受的脂质

过氧化损伤程度, 其含量与细胞的抗氧化能力正相关, 与机体脂质过氧化呈负相关; MDA 可以反映脂质过氧化的程度, 研究表明: 紫苏总黄酮^[17]、山楂总黄酮^[18]、藤茶总黄酮^[19]中的总黄酮能够提高机体的抗氧化能力, 减轻脂质过氧化物 MDA 的生成, 维持机体抗氧化酶系的平衡。本研究通过检测血清 SOD、MDA、T-AOC 的水平发现: MC 组大鼠 SOD 和 T-AOC 明显降低, MDA 明显升高, 说明高脂血症大鼠的抗氧化酶遇到了一定程度的损伤, MC 组 TG、TC、LDL-C 明显升高, HDL-C 明显降低, 经过 MIF 干预后, 抗氧化能力和血脂水平得到明显改善, 且血脂水平的变化与抗氧化能力的水平变化呈现一定的相关性, 因此, 本研究初步考虑 MIF 的降血脂机制可能是通过升高 MC 组大鼠 SOD、T-AOC 和降低 MDA 的水平, 提高机体的抗氧化能力, 有效清除自由基, 抵抗脂质过氧化物生成, 减少和抑制 Ox-LDL 的产生, 达到降血脂和抗 As 的作用。

综上所述, MIF 具有一定的降血脂作用, 但其确切的作用机制尚待进一步深入研究, 本文旨在为寻找新的降血脂、抗氧化和预防动脉粥样硬化的天然药物提供理论基础和临床依据。

参考文献

- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease[J]. Front Physiol, 2015, 6: 365.
- Fenning RS, Burgert ME, Hamamdizic D, et al. Atherosclerotic plaque inflammation varies between vascular sites and correlates with response to inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2): e001477.
- 曾立, 尹文清. 定心藤中酚性成分的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 838-840.
- 黄琼, 田玉红, 蒲香. 定心藤总黄酮的提取及抗氧化活性的研究[J]. 中成药, 2012, 34(11): 2242-2244.
- Lin-Lee YC, Tanaka Y, Lin CT, et al. Effects of an atherogenic diet on apolipoprotein E biosynthesis in the rat[J]. Biochemistry, 1981, 20(22): 6474-6480.
- 柯永建, 乐仁昌. 定心藤中总黄酮的超声波提取工艺研究[J]. 海峡药学, 2008, 20(10): 65-67.
- 路倩, 朱开梅, 齐俊斌, 杨光, 等. 瑶族药铜钴总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 128-132.
- 陈美娟, 邱服斌, 张海杰, 等. 建立雄性 SD 大鼠高脂血症模型研究[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(11): 1113-1115.
- 王硕, 侯小利, 周小雷, 等. 甜茶多酚对高脂血症大鼠的降血脂作用及其机制研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1811-1815.
- 卢德赵, 林韬琦, 沃兴德, 等. RAW264.7 细胞中姜黄素抗动脉粥样硬化作用机制的蛋白质组学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1207-1211.
- D'uscio LV, Smith LA, Katusic ZS. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxations in common carotid arteries of apolipoprotein e-deficient mice(下转第 438 页)

羧基化过程中的关键酶,它的缺失能使 cMGP 减少,从而使之减弱对钙离子晶体形成的抑制作用^[6]。研究发现正常膝关节和原发性膝关节 OA 的软骨中均有 GGCX 表达,但骨性关节炎中 GGCX 明显降低;而且 GGCX 的表达与关节软骨的退变程度有关,随着退变程度的加重,GGCX 表达逐渐降低^[7],因此 GGCX 可以抑制 OA 的发生发展,本研究与文献报道相符。

MMP 家族(MMPs)为一种重要酶类,在细胞外基质的生理性和病理性降解过程中起重要作用^[8];MMP13 为 MMPs 一员,可对各种胶原进行有效降解,可分解胶原三螺旋结构^[9]。软骨的退变主要由 II 型胶原纤维降解引起,而 MMP13 也称胶原酶 13,其降解 II 型胶原的能力是其他胶原酶的 10~30 倍^[10],并且其他许多 MMPs 亚型对 II 型胶原的降解也需要通过它们起作用。并且 Hamamura 等^[11]、Kneer 等^[12]研究发现 MMP13 在 OA 关节软骨损害中起一定的作用,通过免疫组织化学方法检测到 MMP13 在 OA 组织中存在高表达现象,且 MMP13 表达水平与 OA 的严重程度正相关。因此,MMP13 具有促进骨性关节炎发生发展的作用。

但 GGCX 与 MMP13 之间是否具有相关性,其是否通过调节 MMP13 的表达来对 OA 的发生发展进行调节国内外未见相关文献报道,本实验研究通过免疫组组织化学检测转染后兔软骨细胞中 GGCX 及 MMP13 表达水平,发现转染组中 GGCX 高表达,而转染组 MMP13 出现低表达,与空白组及阴性对照组比较差异有统计学意义,表明 GGCX 基因成功转染且转 GGCX 基因的兔 OA 软骨细胞中 GGCX 的高表达导致了 MMP13 的低表达。

综上所述,转 GGCX 基因可明显降低其软骨细胞 MMP-13 的表达,且具有降低炎症因子的作用。达到治疗兔 OA 的作用。为将基因治疗运用于体外 OA 提供了良好的实验基础。

参考文献

- [1] 肖巍,杜晓红,李曙波,等. 膝骨关节炎发病机制及腔内治疗概述[J]. 中国民族民间医药,2013,22(3):47-48.
- [2] 张平,蔡道章,刘斌,等. 转 IL-1Ra 和 TGF- β 1 基因治疗兔骨性关节炎的体外实验研究[J]. 中华关节外科杂志,2011,5(3):335-342.
- [3] 邓尚,陈竹. 关节软骨退行性变基因治疗研究进展[J]. 西部医学,2015,27(6):958-960.
- [4] 张阳. 慢病毒载体的研究进展[J]. 福建医科大学学报,2014(6):407-410.
- [5] Alcaraz MJ, Megías J, García-Armandis I, et al. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis[J]. *Biochem Pharmacol*,2010,80(1):13-21.
- [6] Jiang Q, Li Q, Grandpierre AE, et al. Administration of vitamin K does not counteract the ectopic mineralization of connective tissues in Abcc6 (-/-) mice, a model for pseudoxanthoma elasticum[J]. *Cell Cycle*,2011,10(4):701-707.
- [7] 厉亚男. 慢病毒介导 IL-1Ra 基因对人滑膜细胞体外转染的研究[D]. 青岛:青岛大学,2014.
- [8] Reddi Ah. Aging, osteoarthritis and transforming growth factor-beta signaling in cartilage[J]. *Arthritis Res Ther*,2006,8(1):101.
- [9] 付晓玲. GGCX 在原发性膝关节骨性关节炎软骨中的表达及其意义[D]. 长沙:中南大学,2013.
- [10] 长峰,杨开舜. MMP-13、TIMP-1 在兔骨关节炎模型的表达及其意义[J]. 中国现代医生,2009,47(3):39-41.
- [11] Hamamura K, Zhang P, Zhao L, et al. Knee loading reduces MMP13 activity in the mouse cartilage[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2013,14(1):312.
- [12] Kneer W, Rother M, Mazgareanu S, et al. A 12-week randomized study of topical therapy with three dosages of ketoprofen in Transfersomegel (IDEA-033) compared with the ketoprofen-free vehicle (TDT 064), in patients with osteoarthritis of the knee[J]. *J Pain Res*,2013,6:743-753.
- [13] 肖巍,杜晓红,李曙波,等. 膝骨关节炎发病机制及腔内治疗概述[J]. 中国民族民间医药,2013,22(3):47-48.
- [14] Chen Z, Wen L, Martin M, et al. Oxidative stress activates endothelial innate immunity via sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transactivation of microRNA-92a[J]. *Circulation*,2015,131(9):805-814.
- [15] Loughheed M, Lum CM, Ling W, et al. High affinity saturable uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages from mice lacking the scavenger receptor class A type I / II [J]. *J Biol Chem*,1997,272(20):12938-12944.
- [16] Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Acta Med Indones*,2007,39(2):86-93.
- [17] 赵磊,朱开梅,王晓,等. 香蕉皮多酚对高血脂大鼠降血脂作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18

- [18] Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Prog Lipid Res*,2009,48(1):1-26.
- [19] Umar A, Iskandar G, Aikemu A, et al. Effects of cydonia oblonga miller leaf and fruit flavonoids on blood lipids and anti-oxydant potential in hyperlipidemia rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2015,169:239-243.
- [20] 杨华,张知贵,李小慧. 山楂叶总黄酮对高血脂大鼠血脂和血液流变性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):257-259.
- [21] 唐瑛,罗有祖,杨李,等. 藤茶总黄酮对实验性高血脂大鼠的影响[J]. 中国比较医学杂志,2010,20(10):74.

(收稿日期:2016-09-18 修回日期:2016-10-20)

(上接第 435 页)

[J]. *Stroke*,2001,32(11):2658-2664.

- [12] Chen Z, Wen L, Martin M, et al. Oxidative stress activates endothelial innate immunity via sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transactivation of microRNA-92a[J]. *Circulation*,2015,131(9):805-814.
- [13] Loughheed M, Lum CM, Ling W, et al. High affinity saturable uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages from mice lacking the scavenger receptor class A type I / II [J]. *J Biol Chem*,1997,272(20):12938-12944.
- [14] Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Acta Med Indones*,2007,39(2):86-93.
- [15] 赵磊,朱开梅,王晓,等. 香蕉皮多酚对高血脂大鼠降血脂作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18

(13):201-204.

- [16] Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Prog Lipid Res*,2009,48(1):1-26.
- [17] Umar A, Iskandar G, Aikemu A, et al. Effects of cydonia oblonga miller leaf and fruit flavonoids on blood lipids and anti-oxydant potential in hyperlipidemia rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2015,169:239-243.
- [18] 杨华,张知贵,李小慧. 山楂叶总黄酮对高血脂大鼠血脂和血液流变性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):257-259.
- [19] 唐瑛,罗有祖,杨李,等. 藤茶总黄酮对实验性高血脂大鼠的影响[J]. 中国比较医学杂志,2010,20(10):74.

(收稿日期:2016-09-19 修回日期:2016-10-21)