

## · 基础研究 ·

田黄方抑制 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化作用及机制研究罗荣生<sup>1,2</sup> 孙 玲<sup>1,2</sup> 陈可纯<sup>1,2</sup> 郭 姣<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 基于 1-磷酸鞘氨醇 (S1P)/1 型 1-磷酸鞘氨醇受体 (S1PR1) 通路探讨田黄方抑制 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的作用及相关机制。方法 将 40 只 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠随机分为模型组、田黄方低剂量组 (1.5 g/kg)、田黄方高剂量组 (4.5 g/kg) 和阿托伐他汀组 (10 mg/kg), 每组 10 只, 另选具有相同遗传背景的同龄野生型 C57BL/6J 小鼠 10 只为对照组。模型组与药物干预组均给予高脂饲料喂养 8 周, 对照组给予普通饲料喂养。干预组每日灌胃相应药物, 对照组与模型组给予等量生理盐水灌胃。12 周后, 取小鼠血清, 分离主动脉, 保存于 -80 ℃ 冰箱。全自动生化分析仪检测血清中 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平, 高效液相色谱-质谱联用 (HPLC-MS/MS) 检测血清中 S1P 含量; 油红 O 染色法观察主动脉组织形态学变化; RT-PCR 法检测肝脏与胆固醇逆转运相关蛋白 CD36、ABCA1、SR-BI、LXRα 和 S1PR1 mRNA 表达情况。结果 模型组主动脉管腔内及主动脉根部可见较大的 AS 斑块形成, 与模型组比较, 干预组主动脉管腔内及主动脉根部的 AS 斑块面积显著减小 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 模型组小鼠血清中 TG、TC、LDL-C 水平及 CD36 mRNA 表达升高 ( $P < 0.01$ ), HDL-C、S1P 水平及 ABCA1、SR-BI、LXRα 和 S1PR1 mRNA 表达降低 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 各给药组 TG、TC、LDL-C 水平及 CD36 mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), HDL-C 水平及 ABCA1、SR-BI、LXRα mRNA 表达升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 田黄方具有调节血脂和抗 AS 的作用, 其机制可能与其调控 S1P-S1PR1 通路介导胆固醇逆转运有关。

**关键词** 动脉粥样硬化; 田黄方; 胆固醇逆转运

Effect of Tianhuang Formula on Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> Mice and Its Mechanism Study  
LUO Duo-sheng<sup>1,2</sup>, SUN Ling<sup>1,2</sup>, CHEN Ke-chun<sup>1,2</sup>, and GUO Jiao<sup>1,2</sup> 1 Guangdong Metabolic Diseases Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou (510006); 2 Research Center of Liver Regulating for Hyperlipemia, Guangzhou (510006)

**ABSTRACT** Objective To explore the effect of Tianhuang Formula (THF) on inhibiting atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice and its related mechanisms based on sphingosine 1-phosphate (S1P) and sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1PR1) pathway. Methods Totally 40 ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into model group, THF low-dose group (1.5 g/kg), THF high-dose group (4.5 g/kg) and atorvastatin group (AVT, 10 mg/kg), 10 in each group. In addition, 10 wild-type C57BL/6J mice with the same age and genetic background were selected as the control group. The model group and intervention group were fed with high-fat diet, the control group was given normal feeding, all for 8 weeks. The intervention group was given daily gavage with THF and AVT, the control group and the model group were given equal volume of normal saline. After 12 weeks, the serum was taken, the aorta was separated, and stored in a refrigerator at -80 ℃. The levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C in serum were detected by automatic biochemical analyzer. The S1P content in serum was detected by HPLC-MS/MS. The morphological changes of aorta were observed by oil red O staining. The expression of CD36, ABCA1, SR-BI, LXRα and S1PR1 genes in the liver were detected by RT-PCR. Results The aortic lu-

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81530102, No. 81503313); 广东省科技厅项目 (No. 2016B050501003, 2016A030313739)

作者单位: 1. 广东省代谢病中西医结合研究中心 (广州 510006); 2. 国家中医药管理局高脂血症调肝降脂重点实验室 (广州 510006)

通讯作者: 郭 姣, Tel: 020-39352818, E-mail: gyguoyz@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190313.152

men large atherosclerosis plaque formation was observed in the inner and aortic roots in model group. Compared with the model group, the area of atherosclerosis plaque in arterial lumen and aortic root were reduced in intervention group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the levels of serum TG, TC and LDL-C and CD36 mRNA expression in model group increased ( $P < 0.01$ ), the serum levels of HDL-C and S1P, ABCA1, SR-BI, LXRA, S1PR1 mRNA expression decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the levels of serum TG, TC, LDL-C and CD36 mRNA expression in intervention groups decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), the HDL-C and ABCA1, SR-BI, LXRA mRNA expression increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Conclusion THF has the function of regulating blood lipids and anti-atherosclerosis, its mechanism may be related to its regulation of mediating cholesterol reverse transport based on S1P-S1PR1 pathway.

**KEYWORDS** atherosclerosis; Tianhuang Formula; reverse cholesterol transport

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病发生的重要病理基础, AS的形成复杂, 涉及炎症、脂质浸润、氧化应激等多种病理变化<sup>[1]</sup>。既往 AS的研究发现血清中 HDL-C 水平与心血管类疾病发病呈负相关, 并作为独立因素改善 AS<sup>[2]</sup>。HDL-C 通过腺苷三磷酸结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1), 腺苷三磷酸结合盒转运体 G1(ATP binding cassette transporter G1, ABCG1)和清道夫受体 B1(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)等转运蛋白参与胆固醇逆转运, 促进巨噬细胞的胆固醇流出<sup>[3]</sup>。但随着基础研究的深入, 发现单纯增加 HDL-C 并不能降低 AS 风险<sup>[4]</sup>。HDL 的“质量”而非“数量”决定 HDL-C 功能<sup>[5]</sup>。目前 HDL 中已经确定了 50 多种不同蛋白质, HDL 中脂质含量呈高度异质性, 其中 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)是 HDL 中含量最高的脂质, 它既是细胞内信号转导的第二信使, 又可经 ABCA1、ABCG1 和 SR-BI 转运分泌到细胞外, 与 HDL 结合形成成熟的 HDL, 参与抗 AS 作用<sup>[6,7]</sup>。

中药复方在治疗 AS 这一复杂疾病中具有明显优势, 田黄方为广东药科大学郭皎教授多年临床验方, 由黄连、三七组成, 前期研究发现可以抑制血管内皮损伤后内膜的进一步增生<sup>[8]</sup>, 代谢组学研究发现其对高脂血症模型大鼠血脂及血清中 S1P 含量有调节作用<sup>[9]</sup>。但其是否具有抗 AS 作用及其作用机制有待进一步研究。因此, 本实验观察田黄方对 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠主动脉的影响, 并初步探讨其通过调控 S1P-S1P 受体 1(S1P receptor 1, S1PR1)通路介导胆固醇逆转运发挥抗 AS 的可能作用机制。

## 材料与方法

1 动物 40 只 8 周龄, 体重 18 ~ 20 g 的

ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠和 10 只具有相同遗传背景的同龄野生型小鼠(C57BL/6J)购自广东省医学实验动物中心, 实验动物使用许可证号: SYXK(粤)2017-0125。饲养于广东药科大学 SPF 级实验动物中心, 自由饮水与摄食, 本实验通过广东药科大学动物伦理委员会审批(No.gdpulac20140176)。

2 药物 阿托伐他汀(规格, 剂型辉瑞制药有限公司, 批号: L14578)。黄连(产地: 四川)及三七(产地: 云南)购自广州至信药业有限公司(生产批号分别为 050101、050322), 经广东药科大学药物研究所何伟教授鉴定, 符合《中华人民共和国药典》(2015 年版)项下标准。精密称取黄连、三七置于圆底烧瓶, 分别用 8 倍量、6 倍量 70% 乙醇(体积分数, 下同)提取 2 次, 每次 1 h(沸腾后计时), 合并滤液, 减压蒸馏回收乙醇, 制成质量比黄连: 三七为 1:1 的混合液, 终浓度以生药含量计 1 g/mL, 存于 4℃ 备用。

3 试剂与仪器 Trizol RNA 提取试剂盒和 PrimeScript RT Reagent Kit 反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司, 批号: AK3601), 油红 O 染色套装(广州瑞舒生物科技有限公司, 批号: G1120), TG、TC、HDL-C、LDL-C 测定试剂盒(南京建成生物工程有限公司, 批号分别是: AD20180109、AD20180109、AD20180909、AD20180105)。

HM 525 U 型冰冻切片机(美国 Thermo 公司), TBA-120FR 型全自动生化分析仪(日本 Toshiba 公司), ZT-12P 生物组织自动脱水机(湖北省亚光医用电子技术有限公司), 7500 Real-time PCR System (Applied Biosystems), 1260-6530 HPLC-MS(安捷伦科技有限公司), AX10 倒置荧光显微镜(德国 Carl Zeiss AG 股份公司)。

4 动物分组、造模及给药 10 只 C57BL/6J 小鼠为对照组, 给予普通饲料喂养, 40 只 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠应

用随机区组法随机分为模型组、田黄方低剂量组(低剂量组)、田黄方高剂量组(高剂量组)和阿托伐他汀组,每组 10 只,均给予高脂饲料喂养。田黄方高、低剂量组每日分别灌胃田黄方溶液 4.5 g/kg(相当于临床用量 34.6 g)和 1.5 g/kg(相当于临床用量 11.6 g),阿托伐他汀组灌胃阿托伐他汀溶液 10 mg/kg。对照组与模型组均给予等体积生理盐水每日灌胃。12 周后,每组随机选取 8 只小鼠取材,乙醚麻醉后,摘眼球法取小鼠血液并分离血清;分离小鼠腹主动脉、心脏、肝脏,分别保存于 -80 ℃ 超低温冰箱中待测。

- 5 检测指标与方法
- 5.1 血脂水平检测 采用全自动生化分析仪检测小鼠血清 HDL-C、TG、TC、LDL-C 水平。
- 5.2 高效液相色谱-质谱联用(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)检测血清 S1P 含量 参考文献[10] 色谱条件: Kinetex C18 色谱柱(150 mm×2.1 mm i.d., 5 μm particle size and 100 Å pore size);流动相为 A 甲醇(0.1% 甲酸), B 水(含 0.1% 甲酸, 10 mmol/L 乙酸铵),梯度洗脱, 0~2 min, 80%~90% A; 2~2.5 min, 90%~100% A; 2.5~6.5 min, 100% A; 6.5~8 min, 100%~80% A。柱温:室温,进样体积 5 μL。质谱条件:电喷雾离子化正模式,干燥气温度:350 ℃,干燥气流速:6 L/min,雾化气压力 45 psi,鞘气温度 350 ℃,鞘气流速 12 L/min,喷雾电压 4 000 V,喷嘴电压 500 V,毛细管出口电压 100 V,碰撞电压 15 V。
- 5.3 主动脉组织形态学观察 按参考文献[11]方法进行油红 O 染色,用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析。
- 5.4 主动脉瓣部位斑块形态学观察 取带主动脉弓(1~2 mm)的小鼠心脏,按参考文献[10]方法进行 OCT 包埋,切片,染色分析,用 Image-Pro Plus

- 6.0 图片分析软件计算连续 8 个切片斑块面积均值。
- 5.5 RT-PCR 法检测肝脏 CD36、ABCA1、SR-BI、肝核受体(liver X receptor, LXRA)和 S1PR1 mRNA 表达水平 对新鲜冰冻的肝脏组织进行总 RNA 抽提,随后用 PCR 定量测试仪进行逆转录,再用 RT-PCR 法检测各基因的表达,以 β-actin 为内参。引物序列见表 1。
- 6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组比较采用 One-way ANOVA 分析,两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

- 1 各组小鼠血脂水平及 S1P 含量比较(表 2)
- 与对照组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C 均显著升高( $P < 0.01$ ),HDL-C 与 S1P 含量降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,各给药组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均降低,HDL-C 升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),高剂量组 S1P 含量升高( $P < 0.05$ )。
- 2 各组小鼠主动脉病理组织形态学改变(图 1、2)
- 与对照组比较,模型组小鼠主动脉有明显的 AS 形成,油红 O 染色后呈鲜红色,其中斑块主要位于主动脉弓部、腹主动脉与肾支动脉交接处。与模型组比较,各给药组被油红 O 染成鲜红色的区域显著减少,即斑块面积减少。模型组、田黄方高、低剂量组及阿托伐他汀组斑块面积占主动脉内膜面积比例分别为  $(30.3 \pm 3.8)\%$ 、 $(19.3 \pm 6.6)\%$ 、 $(22.7 \pm 3.4)\%$ 、 $(15.1 \pm 4.3)\%$ 。与模型组比较,药物干预组斑块面积比例下降( $P < 0.05$ );与低剂量组比较,阿托伐他汀组斑块面积比例下降( $P < 0.01$ ),其余各药物干预组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

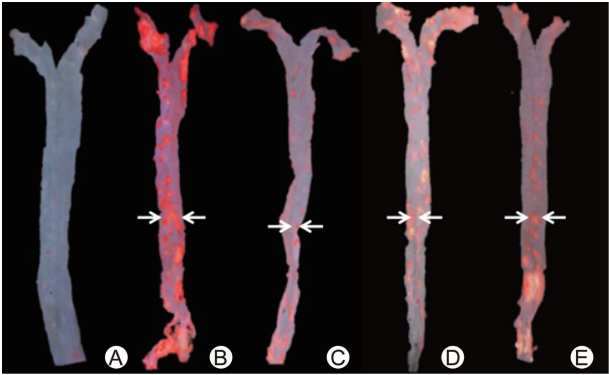
表 1 引物序列

| 基因      | 上游                          | 下游                         | 引物大小(bp) |
|---------|-----------------------------|----------------------------|----------|
| CD36    | 5'-GACAAAGAGACCGCAAATCA-3'  | 5'-ACCAAGCCAAAGAACACACC-3' | 20       |
| ABCA1   | 5'-AAGGGGTGGTGTCTCTCCTC-3'  | 5'-CCTCACATCCTCATCCTCGT-3' | 19       |
| SR-BI   | 5'-GCCTGTTTGTGGGATGAA-3'    | 5'-CTTGCTGAGTCCGTTCCATT-3' | 19       |
| LXRA    | 5'-ATGAGGGAGGAGTGTGTGCT-3'  | 5'-GCAGGACTTGAGGAGGTGAG-3' | 20       |
| S1PR1   | 5'-TTCTCATCTGCTCATTCATCC-3' | 5'-GGTCCGAGAGGCTAGGTTG-3'  | 21       |
| β-actin | 5'-AACAGTCCGCCTAGAAGCAC-3'  | 5'-CTGTGACATCCGTAAAGACC-3' | 20       |

表 2 各组小鼠血脂及 S1P 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n | TC (mmol/L)                | TG (mmol/L)               | LDL-C (mmol/L)             | HDL-C (mmol/L)           | S1P (μg/L)                   |
|-------|---|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 对照    | 8 | 2.30 ± 0.37                | 0.46 ± 0.06               | 0.28 ± 0.06                | 2.18 ± 0.66              | 328.05 ± 65.80               |
| 模型    | 8 | 22.89 ± 1.77*              | 3.37 ± 0.82*              | 18.20 ± 3.15*              | 1.30 ± 0.29*             | 257.40 ± 64.95*              |
| 低剂量   | 8 | 18.35 ± 3.22 <sup>△</sup>  | 2.50 ± 0.96 <sup>△</sup>  | 9.97 ± 2.75 <sup>△</sup>   | 3.17 ± 1.29 <sup>△</sup> | 361.78 ± 177.81              |
| 高剂量   | 8 | 16.13 ± 3.46 <sup>△△</sup> | 1.99 ± 0.83 <sup>△△</sup> | 10.18 ± 3.60 <sup>△△</sup> | 2.99 ± 1.22 <sup>△</sup> | 459.42 ± 160.43 <sup>△</sup> |
| 阿托伐他汀 | 8 | 17.66 ± 1.88 <sup>△△</sup> | 2.08 ± 0.33 <sup>△△</sup> | 9.44 ± 1.83 <sup>△△</sup>  | 2.38 ± 0.74 <sup>△</sup> | 349.42 ± 65.80               |

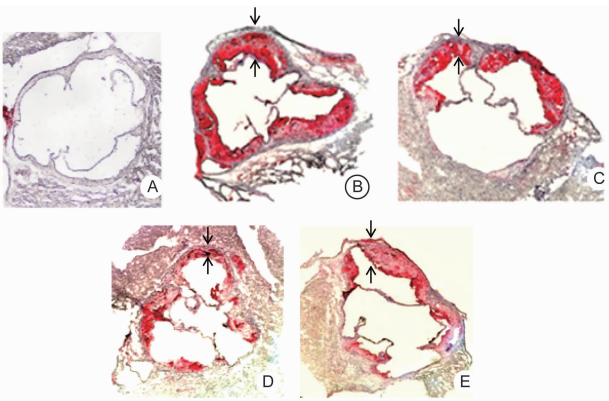
注:与对照组比较, \* $P < 0.01$ ;与模型组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P < 0.01$



注:A 为对照组,B 为模型组,C 为阿托伐他汀组,D 为田黄方低剂量组,E 为田黄方高剂量组;箭头所示油红 O 染成红色部位为 AS 斑块

图 1 各组小鼠主动脉油红 O 染色

模型组小鼠主动脉根部形成了厚厚的一层斑块,油红染色呈鲜红色。模型组、田黄方高、低剂量组及阿托伐他汀组小鼠主动脉根部斑块面积分别为 $(299\,798.33 \pm 38\,894.09)$ 、 $(193\,294.33 \pm 66\,141.06)$ 、 $(229\,859.00 \pm 44\,661.49)$ 、 $(179\,741.16 \pm 25\,475.46)\mu\text{m}^2$ 。与模型组比较,各给药组小鼠斑块面积减少( $P < 0.05$ );与低剂量组比较,阿托伐他汀组斑块面积减少( $P < 0.01$ ),其余各药物干预组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



注:A 为对照组,B 为模型组,C 为阿托伐他汀组,D 为田黄方低剂量组,E 为田黄方高剂量组;箭头所示油红 O 染成红色部位为 AS 斑块

图 2 各组小鼠主动脉根部的冰冻切片油红 O 染色 ( $\times 10$ )

3 各组小鼠肝脏 CD36、ABCA1、SR-BI、LXRa 和 S1PR1 mRNA 表达比较(表 3) 与对照组比较,模型组 CD36 mRNA 表达上调,ABCA1、SR-BI、LXRa 和 S1PR1 mRNA 表达下调( $P < 0.01$ );与模型组比较,药物干预组 CD36 mRNA 表达下调,ABCA1、SR-BI、LXRa mRNA 表达上调,田黄方高剂量组和阿托伐他汀组 S1PR1 mRNA 表达上调( $P < 0.01$ )。

讨 论

AS 是心脑血管疾病发生的主要病理基础,其形成过程复杂,涉及脂质浸润、炎症、氧化应激等多种病理变化。以往研究表明 HDL-C 是 AS 的保护因素,而近年来研究发现单纯增加 HDL-C 并不能有效降低 AS 风险,以升高 HDL-C 水平治疗 AS 的策略效果不理想,如辉瑞公司研发的胆固醇酯转运蛋白抑制剂 torcetrapib,纳入 15 000 例患者进行的临床试验,发现 HDL-C 显著上升,死亡率却增加 59%,心脏不良事件发生率增加 25%<sup>[12]</sup>。可见,HDL 的“质量”而非“数量”决定 HDL-C 功能,研究 HDL 的组成成为研究其抗 AS 功能的重点<sup>[13]</sup>。

HDL 主要在肝脏合成,其蛋白质和脂质含量约各占一半,其中 S1P 是 HDL 中含量最高的脂质,可从头合成或由细胞膜组成成分鞘氨醇在鞘氨醇激酶催化下水解生成,它既是细胞内信号转导的第二信使,又可经 ABCA1、ABCG1 和 SR-BI 转运分泌到细胞外,与 HDL 结合形成成熟的 HDL,参与和调节 HDL 的功能或通过与细胞膜表面的 S1P 受体结合,发挥广泛的生物学效应<sup>[6-8]</sup>。已有大量研究表明 HDL-S1P 在抗 AS 过程中发挥重要作用<sup>[14,15]</sup>,Sattler K 等<sup>[16]</sup>在临床研究发现 HDL-S1P 含量与冠状动脉性心脏病呈负相关。S1P 缺乏的 HDL 不具有心血管保护作用,单纯补充不含 S1P 的 HDL 并不能使该类疾病获益<sup>[12]</sup>。HDL-S1P 发挥动脉保护作用的可能机制之一为其特异性激活 S1PR1,经 S1PR1-PIK3-AKT 信号通路激活 LXRa,LXR 激活可对 AS 产生多方面保护作用<sup>[17]</sup>。

表 3 各组小鼠肝脏 CD36、ABCA1、SR-BI、LXRa 和 S1PR1 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n | CD36                      | ABCA1                     | SR-BI                     | LXRa                      | S1PR1                     |
|-------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照    | 8 | 0.59 ± 0.24               | 3.23 ± 1.47               | 4.09 ± 2.07               | 2.58 ± 0.43               | 5.03 ± 1.39               |
| 模型    | 8 | 1.05 ± 0.27*              | 1.01 ± 0.19*              | 1.06 ± 0.46*              | 1.01 ± 0.26*              | 1.01 ± 0.41*              |
| 低剂量   | 8 | 0.65 ± 0.36 <sup>△</sup>  | 2.27 ± 0.40 <sup>△△</sup> | 1.54 ± 1.03 <sup>△</sup>  | 1.69 ± 0.33 <sup>△△</sup> | 1.52 ± 0.69 <sup>△</sup>  |
| 高剂量   | 8 | 0.58 ± 0.19 <sup>△△</sup> | 3.25 ± 0.76 <sup>△△</sup> | 2.21 ± 0.73 <sup>△△</sup> | 2.19 ± 1.12 <sup>△△</sup> | 4.97 ± 1.84 <sup>△△</sup> |
| 阿托伐他汀 | 8 | 0.39 ± 0.21 <sup>△△</sup> | 2.88 ± 1.45 <sup>△△</sup> | 2.17 ± 0.69 <sup>△△</sup> | 2.04 ± 0.52 <sup>△△</sup> | 4.29 ± 1.24 <sup>△△</sup> |

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

中医学理论认为 AS 斑块为脉道中有形之邪,可以“血瘀”辨证,田黄方由三七、黄连等药组成,三七中皂苷类活性成分,药理作用丰富。中国古代医药典籍《本草纲目》、《本草求真》等中明确记载了三七有活血、止血、定痛等功效,而现代药理研究发现三七在心脑血管疾病、代谢性疾病等方面起到重要作用<sup>[18]</sup>。黄连主要活性成分是生物碱类,其在抗动脉粥样硬化、降血压、降糖、抗炎等均展现出较好的药理作用<sup>[19]</sup>。本研究发现,田黄方能调节 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的血脂水平,增加血清中 S1P 含量;降低腹主动脉和主动脉瓣斑块面积;下调 CD36 mRNA 的表达,减少胆固醇的摄入;上调肝脏 S1PR1、LXRα、ABCA1、SR-BI mRNA 的表达,促进胆固醇逆转运。结果表明,THF 可能通过促进 S1P-S1PR1 通路介导胆固醇逆转运,发挥抗 AS 作用。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

# 参 考 文 献

- [1] Jr YA, Finney AC, Woolard MD, et al. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis [J]. *Biochem J*, 2016, 473(10): 1281-1295.
- [2] Ganjali S, Blesso CN, Banach M, et al. Effects of curcumin on HDL functionality [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 208-218.
- [3] Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2012, 13(4): 213-224.
- [4] Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3090-3010.
- [5] Egom EE, Mamas MA, Soran H. HDL quality or cholesterol cargo: what really matters-spotlight on sphingosine-1-phosphate-rich HDL [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(4): 351-356.
- [6] Sattler K, Gräler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine-1-phosphate-loading [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(13): 1470-1485.
- [7] Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate

as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 201-211.

- [8] 张霞, 王予娇, 曾智恒, 等. 田黄片对血管内皮损伤后内膜增生的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(5): 606-610.
- [9] 罗朵生, 李坤平, 荣向路, 等. 基于代谢组学技术的田黄方配伍机制分析[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(4): 525-530.
- [10] 兰天, 吴腾, 勾红菊, 等. 检测细胞中 1-磷酸鞘氨醇含量 LC-MS/MS 分析方法的建立[J]. *中国医药科学*, 2015, 3(9): 9-11.
- [11] 彭君慧. 基于 miR-33 靶点的天然小分子抗动脉粥样硬化作用研究[D]. 广东药学院, 2013.
- [12] Kosmas CE, Dejesus E, Rosario D, et al. CETP inhibition: past failures and future hopes [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2016, 10: 37-42.
- [13] Gom EE, Mamas MA, Soran H. HDL quality or cholesterol cargo: what really matters-spotlight on sphingosine-1-phosphate-rich HDL [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(4): 351-356.
- [14] Demina EP, Miroshnikova VV, Schwarzman AL. Role of the ABC transporters A1 and G1, key reverse cholesterol transport proteins, in atherosclerosis[J]. *Mol Biol*, 2016, 50(2): 193-199.
- [15] Makoto K, Yutaka. Sphingosine 1-phosphate and atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(1): 16-26.
- [16] Sattler K, Lehmann I, Gräler M, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate (S1P) predicts the severity of coronary artery atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(1): 172-184.
- [17] Kappus MS, Murphy AJ, Abramowicz S, et al. Activation of liver X receptor decreases atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice in the absence of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in myeloid cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(2): 279-284.
- [18] 王莹, 褚扬, 李伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [19] 张志辉, 邓安珺, 于金倩, 等. 黄连碱药理活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(17): 2750-2754.

(收稿: 2018-07-26 在线: 2019-04-04)

责任编辑: 邱 禹