

· 基础研究 ·

黄连解毒汤调控 apoE^{-/-} 小鼠血脂及低密度脂蛋白亚组分水平的研究李国力^{1, 2} 孙慧娟³ 陶旭光³ 曾 辉^{1, 2} 马雅奎³

摘要 目的 观察黄连解毒汤对高脂饮食载脂蛋白 E 基因敲除 (apoE^{-/-}) 小鼠血脂水平、血脂组分比例和低密度脂蛋白 (LDL) 亚组分水平的影响。**方法** 24 只 apoE^{-/-} 小鼠随机分为阴性对照组 (普通饮食)、模型组 (高脂饮食)、中药组 [高脂饮食 + 黄连解毒汤 5 g/(kg·d) 灌胃]、西药组 [高脂饮食 + 阿托伐他汀 3 mg/(kg·d) 灌胃], 另设 6 只 C57BL/6 小鼠为正常对照组给予普通饮食。4 周后, 常规生化检测血浆血脂水平; Quantimetrix Lipoprint 系统检测血浆脂质组分比例和 LDL 亚组分水平。**结果** 与正常对照组比较, 阴性对照组小鼠血清总胆固醇 (TC)、LDL、LDL1~7 水平、血浆极低密度脂蛋白 (VLDL)、中密度脂蛋白 (IDL) 和 LDL 比例升高, 高密度脂蛋白 (HDL) 水平及比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与阴性对照组比较, 模型组小鼠 TC、LDL、LDL1~7 水平、VLDL 比例、小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) /LDL 升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 中药组和西药组小鼠 VLDL 比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 中药组 LDL 比例升高 ($P<0.05$), 中药组 LDL7 水平降低 ($P<0.05$), 西药组小鼠 LDL5~7 水平降低 ($P<0.05$)。**结论** 高脂饮食可导致 apoE^{-/-} 小鼠血脂水平升高, sdLDL 特别是 LDL7 水平升高, 黄连解毒汤干预可降低 LDL7 水平。

关键词 黄连解毒汤; apoE 基因敲除小鼠; 血脂; 低密度脂蛋白亚组分; 中药

Effect of Huanglian Jiedu Decoction on Regulating Blood Lipids and Low Density Lipoprotein Subfractions in Plasma of apoE^{-/-} Mice

LI Guo-li^{1, 2}, SUN Hui-juan³, TAO Xu-guang³, ZENG Hui^{1, 2}, and MA Ya-luan³ 1 Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100015); 2 Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing (100015); 3 Institute of Basic Theory, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700)

ABSTRACT Objective To observe the effects of Huanglian Jiedu Decoction (HJD) on plasma lipid level, proportion of plasma lipid components and level of low density lipoprotein (LDL) subfractions in high fat diet (HFD) apolipoprotein E gene knockout (apoE^{-/-}) mice. **Methods** Twenty-four apoE^{-/-} mice were randomly divided into negative control group (chow diet), model group (HFD), Chinese medicine group [HFD + HJD 5 g/(kg·d) by gavage] and Western medicine group [HFD + atorvastatin 3 mg/(kg·d) by gavage], another 6 C57BL/6 mice were set as normal control group and fed chow diet. After 4 weeks, the levels of plasma lipids were detected by routine biochemical method, proportion of plasma lipid components and LDL subfractions level were detected by Quantimetrix Lipoprint system. **Results** Compared with the normal control group, the levels of total cholesterol (TC), LDL, LDL1~7, the proportion of very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density lipoproteins (IDL) and LDL in plasma increased, the level and proportion of high density lipoprotein (HDL) decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the negative control group, the levels of TC, LDL, LDL1~7, the proportion of VLDL and small and dense low density lipoprotein (sdLDL) /LDL in the model group increased ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the model group, the proportion of VLDL in the Chinese medicine group

基金项目: 中国中医科学院自主选题研究项目 (No.YZ-1702)

作者单位: 1. 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所 (北京 100015); 2. 新发突发传染病研究北京市重点实验室 (北京 100015); 3. 中国中医科学院中医基础理论研究所 (北京 100700)

通讯作者: 马雅奎, Tel: 010-64089027, E-mail: yaluanma@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20220228.096

and the Western medicine group decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), the proportion of LDL in the Chinese medicine group increased ($P<0.05$), and the level of LDL 7 in the Chinese medicine group decreased ($P<0.05$), the level of LDL 5~7 in Western medicine group decreased ($P<0.05$). **Conclusions** HFD could induce hyperlipidemia, increase level of sdLDL, especially LDL7 in apoE^{-/-} mice. HJD could reduce the level of LDL7.

KEYWORDS Huanglian Jiedu Decoction; apoE^{-/-} mice; lipid; low density lipoprotein subfractions; Chinese herbal medicine

血脂代谢异常是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的危险因素, 进而导致冠心病 (coronary heart disease, CHD) 和脑梗死等心脑血管疾病, 严重损害人类健康, 影响生活质量^[1]。但是部分 CHD 患者血脂水平正常^[2-4]。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是血浆中主要的胆固醇携带脂蛋白, 血中异常升高的 LDL 是 AS 发生的重要病因, 近期研究发现, LDL 存在多种亚组分, 根据体积从大到小, 密度从低到高, LDL 可分为 7 种亚组分 (LDL1~7)。其中, LDL3~7 为小而密低密度脂蛋白 (small dense LDL, sdLDL)^[4]。sdLDL 颗粒较小, 容易通过血管内皮被动脉壁摄取, 且 sdLDL 易被氧化、修饰形成氧化型低密度脂蛋白, 促进 AS 斑块形成^[5]。临床研究发现, sdLDL 升高的血脂异常可使患者发生冠心病的风险增加 3~5 倍^[6]。sdLDL 作为 AS/CHD 危险因素, 还可以用于预测血清 LDL 水平正常 (低于 120 mg/dL 或 3.1 mmol/L) 患者 AS/CHD 的发生^[7]。这提示应从 LDL 亚组分对 LDL 致病机制和药物疗效进行分析。

笔者前期研究发现, 在高脂饮食饲喂的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apo E)^{-/-} 小鼠中, 发现黄连解毒汤可减轻全身和血管局部炎症反应, 抑制、延缓 AS 斑块形成, 但是无明显改变血脂水平^[8, 9]。本研究从 LDL 亚组分角度出发, 探讨黄连解毒汤是否通过影响 LDL 亚组分发挥治疗作用。

材料与方法

1 动物 C57BL/6 小鼠 6 只及 apoE^{-/-} 小鼠 24 只, 雌性, 8 周龄, 体重 (20±2) g。实验用鼠购于北京大学实验动物中心, 动物许可证号: SCXK (京) 2017-0018, 并饲养于 SPF 条件下, 本研究通过中国中医科学院中医基础理论研究所动物伦理审批 (No. 2018-071)。

2 药物 黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子按 3:2:2:3 比例组成, 饮片购于北京同仁堂药店 (药物批号: 黄连: 20140208、黄芩: 20140111、黄柏: 109213101、栀子: 13121901), 药材均经鉴定合格, 按常规方法煎煮取汁, 浓缩成相当于黄连解毒汤生药 0.5 g/mL。阿托伐他汀, 20 mg/片, 批号: S36972,

辉瑞制药有限公司。

3 试剂及仪器 胆固醇 (cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、LDL 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 试剂盒购于四川 Maccura 公司 (批号分别为: CH0101152、CH0101151、CH0101162、CH0101161); Lipoprint LDL System 试剂盒, 美国 Quantimetrix 公司 (批号: 961030A)。Beckman CX4 全自动生化分析仪, 美国贝克曼·库尔特公司; 脂蛋白分类检测仪, 美国 Quantimetrix 公司。

4 动物分组及干预方法 6 只 C57BL/6 小鼠给予普通饮食为正常对照组。24 apoE^{-/-} 小鼠采用配对比法随机分为阴性对照组 (普通饮食)、模型组 (高脂饲料)、中药组 (高脂饲料 + 黄连解毒汤组)、西药组 (高脂饲料 + 阿托伐他汀组), 每组 6 只。高脂饲料含 78.85% 基础饲料, 0.15% 胆固醇, 21% 脂肪。干预组小鼠根据体重每天给予临床等效剂量^[10], 其中中药组给予黄连解毒汤 5 g/(kg·d), 西药组给予阿托伐他汀 3 mg/(kg·d), 其他小组采用等量纯净水灌胃。所有小鼠均干预 4 周。

5 检测指标及方法 干预 4 周的 C57BL/6 及 apoE^{-/-} 小鼠, 异戊烷吸入麻醉, 小鼠摘眼球采 EDTA 抗凝血, 800 r/min 离心 10 min 后取血浆, 用于血脂检测, 所有实验均重复 3 次。

5.1 血脂水平测定 采用过氧化酶法测定血浆 TC; 脂肪酶/甘油磷酸酯氧化酶-过氧化物酶比色法测定 TG; 直接法测定 LDL 和 HDL。

5.2 血浆脂质组分比例测定 采用 Quantimetrix Lipoprint 系统和 LDL 亚组分试剂盒, 检测血浆极低密度脂蛋白 (very low density lipoproteins, VLDL)、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoproteins, IDL) C-A、LDL1~7 和 HDL 比例, 并计算含量。

6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析, 研究中呈正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的差异采用独立样本 t 检验比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 各组小鼠血脂水平比较 (表 1) 与正常对

照组比较, 阴性对照组小鼠 TC 和 LDL 水平升高, HDL 水平降低 ($P<0.01$); 与阴性对照组比较, 模型组小鼠 TC 和 LDL 水平升高 ($P<0.01$)。其余各组各指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 各组小鼠血浆血脂水平 (mg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	TG	LDL	HDL
正常对照	6	0.84 ± 0.07	0.57 ± 0.13	0.10 ± 0.04	0.35 ± 0.09
阴性对照	6	2.90 ± 0.04*	0.60 ± 0.11	0.37 ± 0.07*	0.11 ± 0.07*
模型	6	6.64 ± 1.15 [△]	0.67 ± 0.08	1.07 ± 0.16 [△]	0.18 ± 0.13
中药	6	5.83 ± 0.81	0.64 ± 0.09	1.00 ± 0.10	0.17 ± 0.11
西药	6	5.94 ± 0.43	0.86 ± 0.32	0.88 ± 0.19	0.16 ± 0.08

注: 与正常对照组比较, * $P<0.01$; 与阴性对照组比较, [△] $P<0.01$

2 各组小鼠血浆脂蛋白组分比较 (图 1, 表 2) 各组血浆脂蛋白谱, 包括 VLDL、IDL C-A、LDL1-7 和 HDL 共 12 种脂蛋白组分。与正常对照组比较, 阴性对照组血浆 VLDL、IDL 和 LDL 比例升高, HDL 比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与阴性对照组比较, 模型组小鼠 VLDL 比例升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 中药组和西药组小鼠 VLDL 比例降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 中药组 LDL 比例升高 ($P<0.05$)。

3 各组小鼠血浆 LDL 组分比较 (表 3、4) 与阴性对照组比较, 模型组小鼠 sdLDL/LDL 升高

($P<0.05$); 与模型组比较, 中药组和西药组小鼠 sdLDL/LDL 比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

与正常对照组比较, 阴性对照组 LDL1~7 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与阴性对照组比较, 模型组血浆 LDL1~7 水平升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, 中药组 LDL7 水平降低 ($P<0.05$), 西药组 LDL5~7 水平降低 ($P<0.05$)。

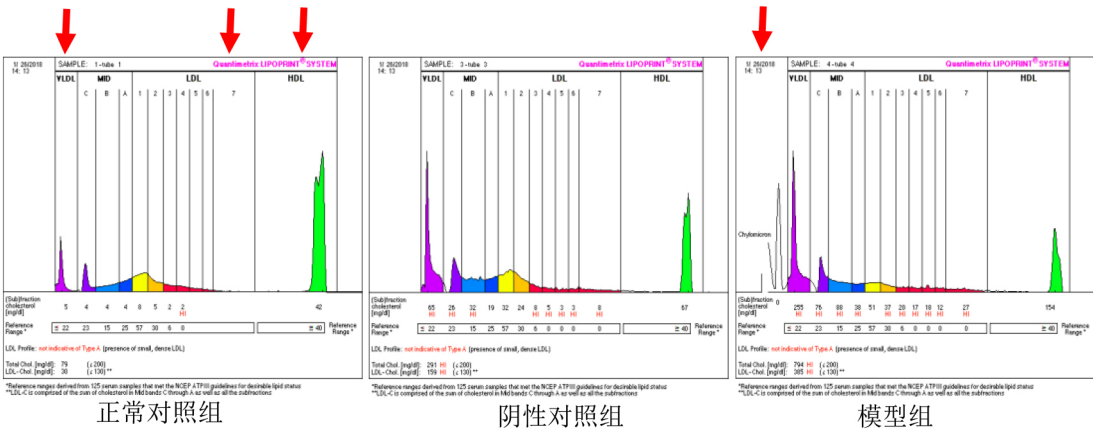
表 3 各组小鼠血浆 sdLDL/LDL 比例 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	sdLDL/LDL
正常对照	6	39.15 ± 12.12
阴性对照	6	41.85 ± 6.60
模型	6	49.08 ± 2.86*
中药	6	49.13 ± 3.16
西药	6	49.00 ± 4.88

注: 与阴性对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, [△] $P<0.05$

讨 论

脂蛋白是一类由富含固醇脂、甘油三酯的疏水性内核和由蛋白质、磷脂、胆固醇等组成的外壳构成的球状微粒。根据颗粒直径和密度大小, 将脂蛋白可分为乳糜微粒 (chylomicrons, CM)、VLDL、IDL、LDL 和 HDL 5 类^[1]。载脂蛋白 E (apolipoprotein E,



注: 小鼠血浆脂蛋白谱图, 在 Quantimetrix Lipoprint 系统检测范围内, 从左到右依次为 VLDL (紫色)、IDL C-A (深紫红、浅蓝、蓝)、LDL1~7 (浅黄、黄、红) 和 HDL (绿色) 共 12 种脂蛋白组分; 上图从左到右分别为正常对照组、阴性对照组和模型组小鼠血浆脂蛋白谱图; 箭头所示分别为: 正常对照组小鼠血浆 VLDL 比例低于阴性对照组小鼠, 正常对照组小鼠血浆不含 LDL7, 并且 HDL 比例高于阴性对照组小鼠, 模型组小鼠血浆出现乳糜微粒

图 1 小鼠血浆脂蛋白谱

表 2 各组小鼠血浆血脂比例比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	VLDL	IDL	LDL	HDL
正常对照	6	11.28 ± 3.87	13.80 ± 3.39	16.78 ± 3.69	57.48 ± 5.34
阴性对照	6	24.57 ± 3.49*	27.22 ± 2.64*	23.48 ± 4.61*	24.67 ± 3.85*
模型	6	30.50 ± 2.30 [△]	25.68 ± 3.03	21.28 ± 2.21	22.85 ± 2.94
中药	6	24.12 ± 2.21 ^{△△}	25.48 ± 3.29	24.94 ± 2.13 [△]	24.78 ± 4.48
西药	6	24.36 ± 3.62 [△]	28.46 ± 4.34	23.08 ± 0.92	24.08 ± 3.09

注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与阴性对照组比较, [△] $P<0.05$; 与模型组比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$

表 4 各组小鼠血浆 LDL 亚组分水平比较 (mg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	LDL1	LDL2	LDL3	LDL4	LDL5	LDL6	LDL7
正常对照	6	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
阴性对照	6	0.13 ± 0.04**	0.09 ± 0.02**	0.04 ± 0.01*	0.03 ± 0.01*	0.03 ± 0.01**	0.02 ± 0.00**	0.04 ± 0.01**
模型	6	0.32 ± 0.06 [△]	0.22 ± 0.05 [△]	0.12 ± 0.02 [△]	0.09 ± 0.02 [△]	0.09 ± 0.01 [△]	0.06 ± 0.01 [△]	0.17 ± 0.03 [△]
中药	6	0.30 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.13 ± 0.01 [▲]
西药	6	0.28 ± 0.07	0.17 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.01 [▲]	0.05 ± 0.01 [▲]	0.13 ± 0.02 [▲]

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与阴性对照组比较, [△] $P < 0.01$; 与模型组比较, [▲] $P < 0.05$

apo E) 主要存在于 CM、VLDL、IDL 和部分 HDL 中, 是 LDL 受体和肝细胞 CM 残粒受体的配体, 介导细胞识别和摄取 LDL 和 CM, 参与脂蛋白代谢, apoE^{-/-} 小鼠因缺乏 apoE, 不能介导细胞识别和摄取 LDL 和 CM, 使血浆中游离的 LDL 和 CM 增多^[11]。

本研究采用 Quantimetrix Lipoprint 系统结合聚丙烯酰胺凝胶电泳, 能够将脂蛋白谱分离获得 4 类 12 种组分, 特别是对 LDL 进行了更为细致的区分^[4]。研究结果显示, 与正常对照组比较, 对照组小鼠所有的 LDL 亚组分, 包括 LDL1 到 LDL7 在内, 均明显升高, 说明 apo E 的缺失对 LDL 亚组分的影响是普遍的。

越来越多的研究揭示 sdLDL 具有更强的致 AS 能力。首先, sdLDL 体积小, 其与蛋白聚糖亲和力更高, 更容易渗透到血管内皮下, 形成胆固醇沉积^[5, 7, 12], 并且 sdLDL 与肝脏 LDL 受体亲和力低, 在血浆中存留时间更长^[4, 5, 7]。其次, sdLDL 缺乏维生素 E 等抗氧化物, 容易被氧化成为氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)^[4, 5, 7], 且 sdLDL 能降低抗氧化酶 paraoxonase1 (PON1) 活力, 导致 LDL 被氧化修饰成 ox-LDL^[13]。研究发现, 临床上 sdLDL 可以预测 AS 患病^[14], 并且 sdLDL 与其他 AS 高危因素密切相关, 包括炎症、血栓、血液学标识和前驱糖尿病, 是有应用前景 CHD 危险的因子^[15, 16]。

临床采用低剂量阿托伐他汀短期治疗 AS 患者, 不仅降低 sdLDL 水平, 而且增加大而轻的 LDL, 逆转 AS 患者的 LDL 表型, 降低其 CHD 风险^[17]。实验研究发现高脂血症大鼠 sdLDL 浓度增加, 化痰祛瘀方干预加速脂质的分解和代谢, 降低 sdLDL 浓度, 减少 AS 发生的风险^[18]。本研究结果发现, 高脂饮食增高了 sdLDL/LDL 比值, 说明高脂饮食对 sdLDL 带来了进一步的影响。

黄连解毒汤方出《肘后备急方》, 名见《外台秘要》引崔氏方^[19]。由黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味中药构成, 为清热解暑法的经典代表方。方中黄连为君, 清泻心火、兼泻中焦之火; 黄芩为臣, 清肺热,

泻上焦之火; 佐以黄柏, 泻下焦之火; 使以栀子, 通泻三焦之火。其广泛用于治疗各类实热火毒、三焦热盛之证, 相当于现代医学范畴的微生物感染引起的多种急性感染性疾病^[20]。药理研究发现黄连解毒汤还具有降压、降糖、降脂、抗 AS 等作用^[21]。目前, 临床上, 黄连解毒汤及其中成药制剂也用于治疗高脂血症和 AS^[22-25]。笔者前期研究发现, 黄连解毒汤干预 18 周能抑制高脂饲养 apoE^{-/-} 小鼠主动脉血管 AS 形成^[9], 并且证明了这种作用与降低单核细胞和粒细胞活化, 减轻全身和血管局部炎症反应有关^[8, 9]。但是, 未发现黄连解毒汤具有明确的降脂作用, 与本研究结果类似。但本研究发现, 黄连解毒汤干预 4 周后, 血浆 LDL7 水平明显降低, 提示黄连解毒汤对 LDL 亚组分有影响。但 LDL7 减少与黄连解毒汤抑制 AS 发生以及降低外周血炎症型单核细胞比例、NLR、粒细胞活化等指标是否有直接关系尚需进一步深入研究。

本研究采用 Lipoprint LDL 系统进行脂蛋白分类检测, 可以观察到各种组分在血脂中的占比情况; 通过生化检测 LDL 水平, 进一步得到 LDL 亚组分 LDL1~7 水平。黄连解毒汤和对照药物阿托伐他汀都降低了 sdLDL 的水平, 都通过下调 sdLDL 这一共同作用机制, 抑制 AS^[18]。因此, 鉴于 sdLDL 在 AS 中的重要作用, 尤其在 CHD 急性冠脉综合征和心肌梗塞中突出的预警作用^[24, 7], 进一步研究如何降低临床患者 sdLDL 水平, 具有重要的临床意义。未来, 课题组将进一步在临床中应用黄连解毒汤, 并观察其临床疗效, 为黄连解毒汤临床治疗高脂血症 /AS 提供新的临床证据。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual

- histology intravascular ultrasound studies[J].BMC Med, 2015, 13 (229): 1–20.
- [2] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136 905 hospitalizations in get with the guidelines [J]. Am Heart J, 2009, 157: 111–117.
- [3] Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - The Framingham Heart Study [J]. Can J Cardiol, 1988, Suppl A: 5A–10A
- [4] Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia ? [J]. Curr Med Chem, 2014, 21 (25): 2892–2901.
- [5] Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EMM, et al. Metabolism and proteomics of large and small dense LDL in combined hyperlipidemia: effects of rosuvastatin [J]. Lipid Res, 2017, 58: 1315–1324.
- [6] Berneis K, Rizzo M. LDL-C size: does it matter ? [J]. Swiss Med Week, 2004, 134: 720–724.
- [7] Higashioka M, Sakata S, Honda T, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in a Japanese community [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26: 1–14.
- [8] 马雅奎, 王蓓蓓, 韩俊燕, 等. 黄连解毒汤对高脂饮食 apoE^{-/-}小鼠全身和主动脉血管局部免疫反应影响的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (11): 1551–1556.
- [9] 孙慧娟, 朱镠雯, 张玥, 等. 黄连解毒汤调控 apoE^{-/-}小鼠粒细胞释放中性粒细胞捕捉网的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25 (8): 1052–1055.
- [10] 徐叔云主编. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 94.
- [11] 赵水平主编. 临床血脂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 6–7, 35–36.
- [12] Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis [J]. Circulation, 2004, 109: 1112–1117.
- [13] Park KW, Park JJ, Kang J, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphism does not affect clopidogrel response variability but is associated with clinical outcome after PCI [J]. PloS one, 2013, 8 (2): e52779.
- [14] Thambiah CS, Mohamed Pesri NA, Mazalan N, et al. A pilot study on pattern B lipoprotein profile in Malaysia [J]. Malays J Pathol, 2020, 42 (2): 215–225.
- [15] Hsu SH, Jang M, Torng P, et al. Positive association between small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and biomarkers of inflammation, thrombosis, and prediabetes in non-diabetic adults [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26: 624–635.
- [16] Díaz-Ruiz M, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, et al. Metabolic disorders and inflammation are associated with familial combined hyperlipemia [J]. Clin Chim Acta, 2019, 490: 194–199.
- [17] 姚雨宏, 徐瑞霞, 马春艳, 等. 短期低剂量阿托伐他汀对低密度脂蛋白和高密度脂蛋白亚组分的影响 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18 (1): 2348–2351.
- [18] 杜莹, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛痰方对高脂血症大鼠 sd-LDL 的影响及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (8): 1935–1939.
- [19] 邓中甲主编. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 100–102.
- [20] 赵军艳, 姚树坤, 张瑞星. 清热燥湿中药在急性炎症中的运用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11 (11): 847–848.
- [21] 方雪琴. 黄连解毒汤药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37 (10): 2254–2259.
- [22] Sekiya N, Kogure T, Kita T, et al. Reduction of plasma triglyceride level and enhancement of plasma albumin concentration by Oren-gedoku-to administration [J]. Phytomedicine, 2002, 9 (5): 455–460.
- [23] Cho KH, Kang HS, Jung WS, et al. Efficacy and safety of chunghyul-dan (qingwie-dan) in patients with hypercholesterolemia [J]. Am J Chin Med, 2005, 33 (2): 241–248.
- [24] 夏丽娅. 黄连解毒胶囊治疗不稳定型心绞痛 32 例 [J]. 中国药业, 2006, 15 (15): 62–63.
- [25] 王稳平. 基础治疗结合黄连解毒汤对冠心病病人颈总动脉粥样硬化斑块和炎症因子的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (24): 3151–3153.

(收稿: 2020-05-08 在线: 2022-03-28)

责任编辑: 邱禹