

山楂叶黄酮对高脂血症小鼠的调脂保肝作用及其对肝组织 HMGCR、LDLR 表达的影响

胡慧明^a, 官扬^a, 翁家俊^a, 陈金平^a, 吴茂兰^a, 崔燊^a, 邵峰^b, 朱彦陈^{c*} (江西中医药大学, a.科技学院, b.现代中药制剂教育部重点实验室, c.计算机学院, 南昌 330004)

摘要: 目的 观察山楂叶黄酮(hawthorn leaf flavonoids, HLF)对实验性高脂血症模型小鼠血脂水平、肝功能及、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)表达的影响。方法 KM 小鼠 50 只, 随机分为正常对照组、模型对照组、HLF 低剂量组(1.5 g·kg⁻¹)、HLF 高剂量组(3.0 g·kg⁻¹)、辛伐他汀组, 每组 10 只。正常对照组给予基础饲料, 其他各组给予高脂饲料, 实验期间自由采食饮水, 各组灌胃给予相应药物, 连续 5 周。分别于造模给药 2 周、5 周后, 各组小鼠眼眶取血检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平, 末次给药采血后解剖取肝脏, HE 染色法观察小鼠肝组织病理形态学变化, 免疫组化法检测肝组织 HMGCR、LDLR 的表达水平。结果 与正常对照组比较, 造模 5 周后, 模型对照组小鼠血清 TC、TG、LDL-C、ALT 及 AST 显著升高, HDL-C 显著降低, 肝脏脂肪变性明显, 肝组织 HMGCR 表达水平升高、LDLR 表达水平下降。与模型对照组比较, 给药 5 周后, HLF 1.5、3.0 g·kg⁻¹ 剂量组小鼠血清 TC、TG、LDL-C、ALT 及 AST 显著降低, HDL-C 显著升高, 肝组织病理变化均改善, 肝组织 HMGCR 表达水平下降、LDLR 表达水平升高, 其中以 3.0 g·kg⁻¹ 更为显著。结论 HLF 能降低高脂血症模型小鼠血脂水平, 改善肝功能, 减轻肝脏脂肪病变, 其作用机制可能是通过下调 HMGCR 表达抑制胆固醇生物合成, 并上调 LDLR 表达促进胆固醇的代谢, 进而调节脂质代谢紊乱。

关键词: 高脂血症; 山楂叶黄酮; 血脂; 肝功能; 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; 低密度脂蛋白受体

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)21-2599-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.007

引用本文: 胡慧明, 官扬, 翁家俊, 等. 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠的调脂保肝作用及其对肝组织 HMGCR、LDLR 表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2599-2604.

Effects of Hawthorn Leaf Flavonoids on Regulating Lipid and Protecting Liver and the Expression of HMGCR and LDLR in Hyperlipidemia Mice

HU Huiming^a, GUAN Yang^a, WENG Jiajun^a, CHEN Jinping^a, WU Maolan^a, CUI Can^a, SHAO Feng^b, ZHU Yanchen^{c*} (Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, a.College of Science and Technology, b.Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, c.College of Computer Science, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of hawthorn leaf flavonoids(HLF) on regulating lipid and protecting liver and the expression of HMG-CoA reductase(HMGCR) and low density lipoprotein receptor(LDLR) in hyperlipidemia mice. **METHODS** Fifty KM mice were randomly divided into the normal control group, model control group, low dose(1.5 g·kg⁻¹) and high dose(3.0 g·kg⁻¹) of HLF groups, simvastatin group. Except the normal control group fed basic food, the other groups were given high-fat diet. During the experiment, all mice free drunk water for 5 weeks. Animals were administered with corresponding drugs for 5 weeks. The blood was collected after the administration 2 weeks and 5 weeks respectively from the orbit to detect total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), aspartate aminotransferase(AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels. The liver was dissected after the last administration of blood sampling to observe the histopathological changes of the liver tissues by HE staining. The expression levels of HMGCR and LDLR in the liver tissues were detected by immunohistochemistry. **RESULTS** Compared with the normal control group, serum levels of TC, TG, LDL-C, ALT and AST were significantly increased while HDL-C level was decreased in the model control group whose the expression level of HMGCR was significantly increased in liver tissue after

基金项目: 江西省重点研发计划项目(20201BBG71005); 江西省自然(青年)科学基金项目(20202BABL216072); 江西省卫生计生委中医药科研计划(2018A340, 2018A341); 江西省药品监督管理局科研项目(2019JS20)

作者简介: 胡慧明, 女, 博士 Tel: (0791)86588532 E-mail: huhm913@163.com ***通信作者:** 朱彦陈, 男, 副教授 Tel: (0791)87118652 E-mail: 80226700@qq.com

the modeling 5 weeks, and liver steatosis was severe. Meanwhile, the expression level of LDLR in liver tissue was significantly reduced in the model control group. Compared with the model group, serum levels of TC, TG, LDL-C, ALT and AST were significantly decreased while HDL-C level was increased in HLF 1.5 and 3.0 g·kg⁻¹ doses of groups whose the expression level of HMGCR was significantly reduced in liver tissue after the administratin of 5 weeks. Meanwhile, the expression level of LDLR in liver tissue was significantly increased in HLF group. The effect was more significant in 3.0 g·kg⁻¹ group than 1.5 g·kg⁻¹. The liver tissue in the model group showed fatty degeneration, while pathological changes of liver tissue were improved in HLF different doses of groups. **CONCLUSION** The HLF can reduce blood lipid level, improve liver function and reduce liver steatosis in hyperlipidemia model mice, which suggested that it has better function of regulating lipid and protecting liver. The mechanism might be related to the down-regulation of HMGCR expression to inhibit cholesterol biosynthesis and up-regulating of LDLR expression to promote cholesterol metabolism, which regulate lipid metabolism disorder.

KEYWORDS: hyperlipidemia; hawthorn leaf flavonoids; blood lipid; liver function; HMG-CoA reductase; low density lipoprotein receptor

山楂为蔷薇科植物山里红 *Crutaegus pinnatifida* Bge.var. *major* N. E. Br.或山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实,具有消食健胃,行气散瘀,化浊降脂之功效。山楂属于药食两用的大品种中药,临床应用广泛,现代药理研究表明其具有降血脂^[1]、降血糖^[2]、抗动脉粥样硬化^[3]、抗氧化^[4]、降血压^[5]、抗肿瘤^[6]等作用。山楂含有黄酮类、有机酸类、三萜类、多糖类等多种化学成分,其中黄酮类成分是其主要有效成分^[7]。为了进一步探究山楂叶黄酮(hawthorn leaf flavonoids, HLF)对小鼠血脂水平的调节作用及肝脏的保护作用,本实验通过采用高脂饲料喂养小鼠建立高脂血症动物模型,考察 HLF 对高脂血症模型小鼠血脂水平、肝功能的影响,并探求其对胆固醇生物合成酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)及内吞性受体低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)表达的作用,为其临床治疗高脂血症相关疾病尤其是代谢性疾病或心血管疾病提供参考,同时也为山楂资源的综合利用开发提供科学的理论依据,进一步提高其市场应用价值。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 KM 小鼠 50 只,♀♂各半,体质量 18~22 g,购自江西中医药大学实验动物中心,生产许可证号:SCXK(赣)2018-0003,动物质量合格证号:0001952。饲养条件为温度 22~26 °C,湿度 60%~70%,每日更换水、饲料。

1.2 药物与试剂

HLF(南京泽朗生物科技有限公司,批号:ZLSC18091702;含量≥90%);辛伐他汀片(天津怀仁制药有限公司,批号:20180605);将 HLF 用蒸馏水配制成 0.15, 0.3 g·mL⁻¹ 2 种不同浓度的混悬液;辛伐他汀片,给药前用蒸馏水配制成

0.2 mg·mL⁻¹ 的混悬液。高脂饲料(猪油 10%、胆固醇 2%、三号胆盐 1%、蛋黄粉 10%)购自南通特洛菲饲料科技有限公司(批号:19040106);总胆固醇(TC)试剂盒(批号:2019011501)、甘油三酯(TG)试剂盒(批号:2018091801)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号:2018091901)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂(批号:2018082701)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒(批号:2018121103)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定试剂盒(批号:2018111401)均购自安徽伊普诺康生物科技股份有限公司;HMGCR 抗体(批号:H15F07)和 LDLR 抗体(批号:M14L06)均购自恩晶生物。

1.3 仪器

AU480 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司);CoverStainer 组织染色机(丹麦 Dako Denmark A/S 公司);HI1210 摊片机(德国 Leica 公司);DM1000 生物显微镜(德国 Leica 公司);电热恒温鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

将 50 只小鼠随机分为正常对照组、模型对照组、HLF 1.5 g·kg⁻¹组、HLF 3.0 g·kg⁻¹组、辛伐他汀组(2 mg·kg⁻¹),每组 10 只。正常对照组给予基础饲料,其他各组给予高脂饲料,实验期间自由采食饮水,连续 5 周。在小鼠造模的同时,各组每天分别给予相应药物灌胃,给药剂量为 0.01 mL·g⁻¹,每日 1 次,连续给药 5 周。正常对照组及模型对照组给予相应体积的蒸馏水。

2.2 血脂水平及血清肝功能测定

分别于造模给药 2 周、5 周后,各组小鼠眼眶取血 0.5~0.8 mL,3 500 r·min⁻¹离心 10 min,取血清,用全自动生化仪检测 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT 及 AST 水平。

2.3 肝组织病理形态学观察

末次取血后,脱臼处死,解剖取肝脏,切取肝组织 10%甲醛固定,包埋切片,采用 HE 染色法进行肝脏病理形态学观察,并对其进行肝脏病理评分^[8-9]:肝细胞形态整齐,肝细胞索排列整齐,无脂肪变性,无炎症细胞浸润等病理改变,为 0 分;肝细胞索排列紊乱,偶见脂滴空泡,有轻微的炎症细胞浸润,为 1 分;肝细胞有轻度肿胀,较多脂滴空泡或炎症细胞浸润,为 2 分;肝窦消失,肝细胞重度肿胀,有大量脂滴空泡或炎症浸润,为 3 分。

2.4 肝组织 HMGCR 及 LDLR 表达

采用免疫组化法,在光学显微镜下观察拍照,应用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件,根据阳性细胞的染色面积和强度对肝组织 HMGCR 及 LDLR 进行半定量分析,平均光密度值(AOD)=积分光密度(OD)/面积(Area)。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用单因素方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并以 GraphPad Prism 5.0 对数据进行分析作图。

3 结果

3.1 HLF 对高脂血症小鼠血脂水平的影响

与正常对照组比较,高脂饲料喂养 2 周及 5 周后,模型对照组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均显著升高($P < 0.01$),HDL-C 显著降低($P < 0.01$)。与模型对照组比较,给药 2 周后,HLF 1.5 g·kg⁻¹剂量组小鼠血清 TC、LDL-C 显著降低($P < 0.01$);HLF 3.0 g·kg⁻¹剂量组及辛伐他汀组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均显著降低($P < 0.01$),HDL-C 显著升高($P < 0.01$);给药 5 周后,HLF 1.5 和 3.0 g·kg⁻¹剂量组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均显著降低($P < 0.01$),HDL-C 显著升高($P < 0.01$);辛伐他汀组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均显著降低($P < 0.01$),HDL-C 显著升高($P < 0.01$)。结果见图 1~2。

3.2 HLF 对高脂血症小鼠血清 ALT 和 AST 的影响

与正常对照组比较,高脂饲料喂养 5 周后,模型对照组小鼠血清 ALT、AST 均显著升高($P < 0.01$)。与模型对照组比较,给药 5 周后,HLF 1.5 和 3.0 g·kg⁻¹剂量组小鼠血清 ALT、AST 显著降低($P < 0.01$);辛伐他汀组小鼠血清 ALT、AST 有降低趋势,但差异无统计学意义。结果见图 3。

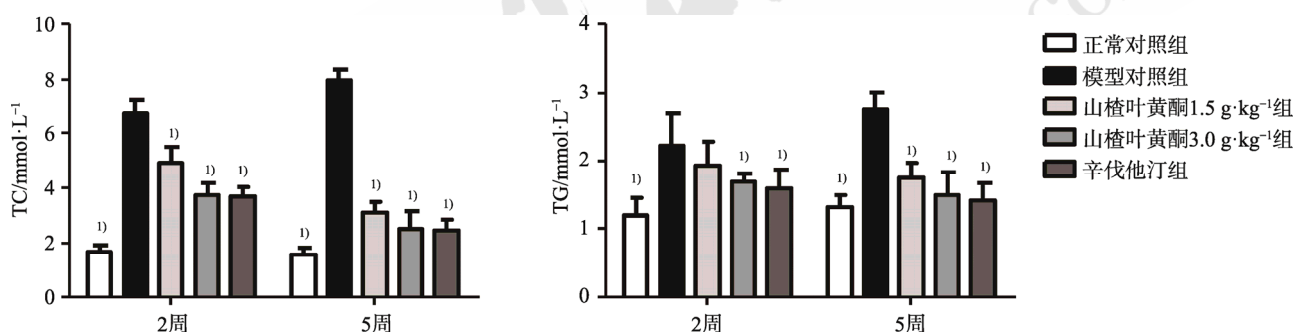


图 1 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠血清 TC 和 TG 水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
与模型对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the levels of serum TC and TG in hyperlipidemia mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Compared with the model control group, ¹⁾ $P < 0.01$.

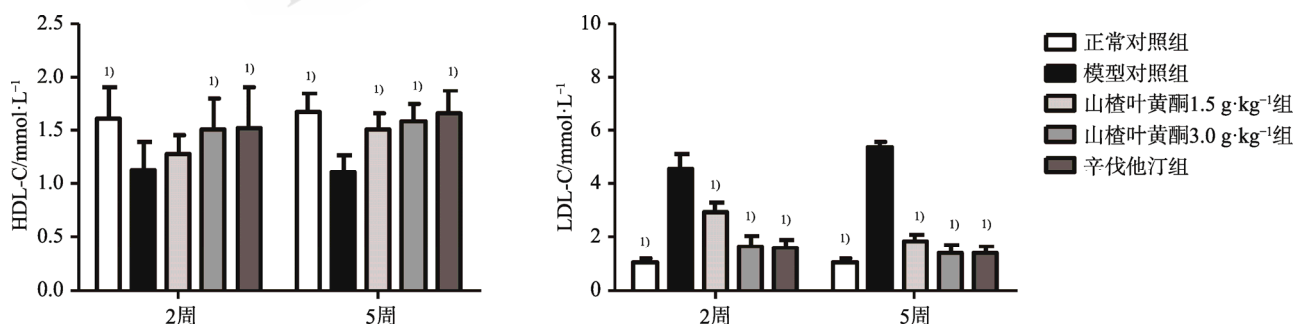


图 2 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠血清 HDL-C 和 LDL-C 水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
与模型对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 2 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the levels of serum HDL-C and LDL-C in hyperlipidemia mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Compared with the model control group, ¹⁾ $P < 0.01$.

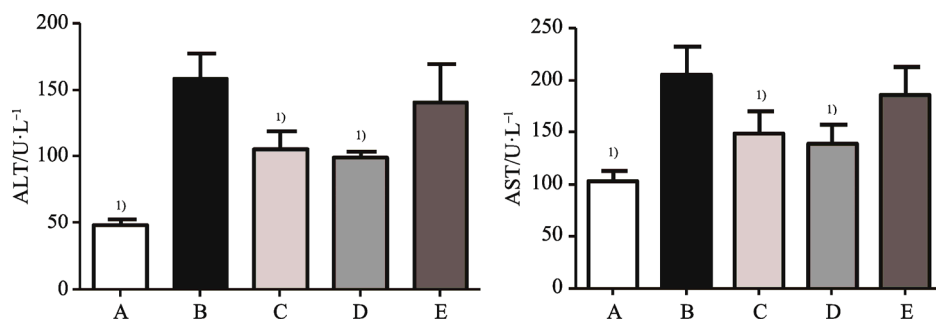


图3 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠血清 ALT 和 AST 水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

A-正常对照组; B-模型对照组; C-山楂叶黄酮 1.5 g·kg⁻¹组; D-山楂叶黄酮 3.0 g·kg⁻¹组; E-辛伐他汀组; 与模型对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the levels of serum ALT and AST in hyperlipidemia mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

A-normal control group; B-model control group; C-hawthorn leaf flavonoids 1.5 g·kg⁻¹ group; D-hawthorn leaf flavonoids 3.0 g·kg⁻¹ group; E-simvastatin group; compared with the model control group, ¹⁾ $P<0.01$.

3.3 肝组织病理形态学变化

HE 染色结果显示, 正常对照组小鼠肝组织形态学正常, 肝细胞索呈放射状排列, 肝细胞未见病理变化。模型对照组小鼠细胞索排列紊乱, 脂滴空泡较多, 肝细胞重度肿胀, 有炎性细胞浸润, 出现弥漫性气球样变, 部分细胞核有变形消失趋势。HLF 1.5 和 3.0 g·kg⁻¹剂量组小鼠肝组织气球样变、肿胀程度减轻, 肝细胞内汇管区炎细胞浸润减轻, 范围明显减小。辛伐他汀组小鼠肝组织气球样变、肿胀程度减轻, 脂滴空泡减少, 偶见部分炎性细胞浸润。结果见表 1 和图 4。

表 1 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠肝组织病理评分的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 1 Effect of hawthorn leaf flavonoids on liver pathological score in hyperlipidemia mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	病理评分/分
正常对照组	—	0.00±0.00 ¹⁾
模型对照组	—	2.57±0.27
山楂叶黄酮组	1.5	1.60±0.21 ¹⁾
	3.0	1.83±0.24 ¹⁾
辛伐他汀组	0.002	2.00±0.42 ¹⁾

注: 与模型对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the model control group, ¹⁾ $P<0.01$.

3.4 HLF 对高脂血症小鼠肝组织 HMGCR 表达的影响

正常对照组偶见肝细胞胞浆褐色阳性表达; 模型对照组多数肝细胞胞浆黄褐色阳性表达; HLF 1.5 g·kg⁻¹剂量组部分肝细胞胞浆淡褐色阳性表达; HLF 3.0 g·kg⁻¹剂量组和辛伐他汀组少数肝细胞胞浆淡褐色阳性表达。各组 HMGCR 平均光密度提示: 与正常对照组比较, 模型对照组 HMGCR 阳性表达显著升高($P<0.01$), 与模型对照组比较, 各给药组 HMGCR 阳性表达下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结果见表 2 和图 5。

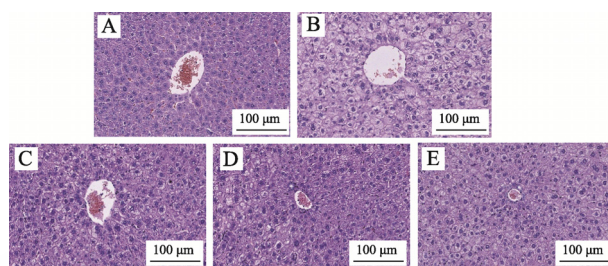


图 4 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠肝组织病理形态学的影响(HE, 200×)

A-正常对照组; B-模型对照组; C-山楂叶黄酮 1.5 g·kg⁻¹组; D-山楂叶黄酮 3.0 g·kg⁻¹组; E-辛伐他汀组。

Fig. 4 Effects of hawthorn leaf flavonoids on hepatic histomorphology in hyperlipidemia mice(HE, 200×)

A-normal control group; B-model control group; C-hawthorn leaf flavonoids 1.5 g·kg⁻¹ group; D-hawthorn leaf flavonoids 3.0 g·kg⁻¹ group; E-simvastatin group.

3.5 HLF 对高脂血症小鼠肝组织 LDLR 表达的影响

正常对照组肝细胞胞膜褐色阳性表达; 模型对照组肝细胞胞膜淡褐色阳性表达; HLF 1.5 g·kg⁻¹剂量组肝细胞部分胞膜棕褐色阳性表达; HLF 3.0 g·kg⁻¹剂量组肝细胞胞膜棕褐色阳性表达; 辛伐他汀组肝细胞胞膜褐色阳性表达。各组 LDLR 平均光密度提示, 与正常对照组比较, 模型对照组 LDLR 阳性表达显著降低($P<0.01$), 与模型对照组比较, 各给药组 LDLR 阳性表达升高($P<0.01$)。结果见表 2 和图 6。

4 讨论

高脂血症是脂质代谢紊乱的一种常见病, 也是诱发脂肪肝和动脉粥样硬化的主要因素^[10-11]。长期“饮食不节, 过食膏粱厚味”易形成高脂血症, 导致脂质代谢紊乱^[12]。已有研究表明, 胆固醇的合成、分解、代谢及逆转运与高脂血症密切相关, 肝脏是胆固醇生物合成的主要器官, 当肝组织被脂肪堆积, 浸润变性时, 就易加剧脂代谢

表 2 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠肝组织 HMGCR 和 LDLR 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the expression of HMGCR and LDLR in liver tissues of hyperlipidemia mice($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	HMGCR OD 值	LDLR OD 值
正常对照组	—	0.138 $\pm$ 0.016 ²⁾	0.297 $\pm$ 0.025 ²⁾
模型对照组	—	0.205 $\pm$ 0.015	0.154 $\pm$ 0.017
山楂叶黄酮组	1.5	0.159 $\pm$ 0.016 ¹⁾	0.251 $\pm$ 0.011 ²⁾
	3.0	0.116 $\pm$ 0.007 ²⁾	0.318 $\pm$ 0.007 ²⁾
辛伐他汀组	0.002	0.108 $\pm$ 0.014 ²⁾	0.283 $\pm$ 0.016 ²⁾

注: 与模型对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the model control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

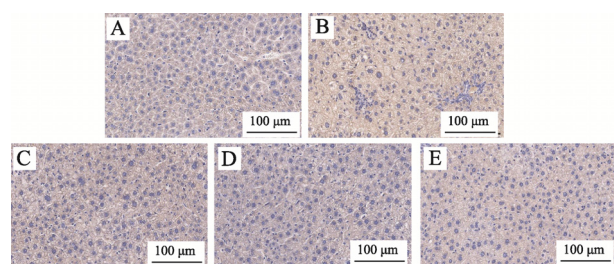


图 5 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠肝组织 HMGCR 表达的影响(IHC, 200 $\times$)

A—正常对照组; B—模型对照组; C—山楂叶黄酮 1.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D—山楂叶黄酮 3.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E—辛伐他汀组。

Fig. 5 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the expression of HMGCR in liver tissues of hyperlipidemia mice(IHC, 200 $\times$)

A—normal control group; B—model control group; C—hawthorn leaf flavonoids 1.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; D—hawthorn leaf flavonoids 3.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; E—simvastatin group.

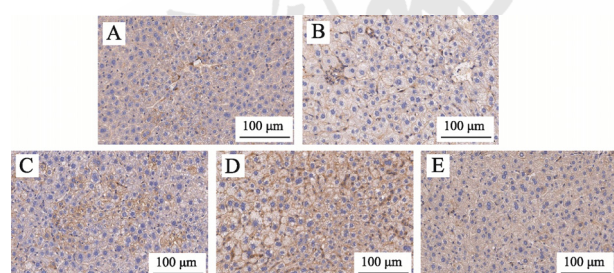


图 6 山楂叶黄酮对高脂血症小鼠肝组织 LDLR 表达的影响(IHC, 200 $\times$)

A—正常对照组; B—模型对照组; C—山楂叶黄酮 1.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D—山楂叶黄酮 3.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E—辛伐他汀组。

Fig. 6 Effects of hawthorn leaf flavonoids on the expression of LDLR in liver tissues of hyperlipidemia mice(IHC, 200 $\times$)

A—normal control group; B—model control group; C—hawthorn leaf flavonoids 1.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; D—hawthorn leaf flavonoids 3.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group; E—simvastatin group.

紊乱^[13]。流行病学研究发现^[14], 临床上女性血脂异常患病率高于男性。另有研究表明^[15-16], 高脂饲料喂养 $\text{♀} \cdot \text{♂}$ 动物均易形成高脂血症, 导致脂代谢紊乱, 可见, 性别对实验性高脂血症动物模型的建立无明显影响。故在本研究中选用 $\text{♀} \cdot \text{♂}$ 各

半小鼠, 通过模拟人类“饮食不节, 过食膏粱厚味”的不良生活习惯, 采用高脂饲料喂养小鼠建立高脂血症动物模型, 导致模型动物血脂异常和肝功能指标异常, 同时肝脏出现一定程度的脂肪病变。

山楂属于药食两用的大品种中药, 具有消食健胃、行气散瘀、化浊降脂之功效, 临床应用广泛。本研究结果显示, HLF 能改善高脂血症模型小鼠血脂水平, 降低血清 TC、TG、LDL-C 水平, 升高 HDL-C 水平; 同时还能降低高脂血症模型小鼠血清 ALT、AST 水平, 减轻肝组织气球样变、肿胀程度, 改善炎症细胞浸润或脂肪病变。提示其能改善脂质代谢紊乱, 具有一定的调脂保肝作用。

HMGCR 在胆固醇生物合成中发挥关键作用^[17]。人体胆固醇的主要来源是胆固醇的自身合成, 其中肝脏是其生物合成的主要器官。肝脏从头合成胆固醇的过程中, HMGCR 是胆固醇合成过程中催化 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 转化为甲羟戊酸的限速酶^[18]。因此, 抑制 HMGCR 的活性或表达则能减少体内胆固醇的合成, 从而调节脂代谢紊乱。本研究结果显示, 与模型对照组比较, HLF 不同剂量组小鼠肝组织 HMGCR 表达明显下调, 可能是其产生调血脂作用的重要靶点。

在肝脏中, HMGCR 的竞争抑制剂能诱导 LDLR 表达, 故 LDLR 基因表达受到 HMGCR 浓度调控^[19]。LDLR 在胆固醇代谢中发挥重要作用, 其内吞作用能降低血清胆固醇^[20]。当血浆 LDL 与 LDLR 结合后, 通过胞饮或内吞方式进入细胞, 再与溶酶体融合, 促使胆固醇酯在相应水解酶的作用下被水解成游离胆固醇和脂肪酸, 这对于调节体内胆固醇代谢起着至关重要的作用^[21-22]。因此, 上调 LDLR 的表达则能促进肝脏游离胆固醇的清除^[11,23]。本研究结果显示, 与模型对照组比较, HLF 不同剂量组小鼠肝组织 LDLR 表达明显上调, 提示其可能是通过促进胆固醇代谢来进一步改善脂质代谢紊乱。

综上所述, HLF 能降低高脂血症模型小鼠血脂水平, 改善肝功能, 减轻肝脏脂肪病变, 具有一定的调脂保肝作用, 其作用机制可能是通过下调肝脏 HMGCR 表达抑制胆固醇生物合成, 并上调肝脏 LDLR 的表达, 加速胆固醇的代谢, 进而调节脂质代谢紊乱。中国山楂资源丰富, 其调脂保肝作用将为临床防治高脂血症及相关疾病尤其

是代谢性疾病或心血管疾病提供科学依据和新思路,也将为降血脂中药新药或保健食品研发提供参考和理论依据,并对拓展山楂的应用市场具有重要意义。

REFERENCES

- [1] YANG M, SHAO F, GU L F, et al. Evaluation of hypolipidemic and antioxidant effects in phenol-rich fraction of *Crataegus pinnatifida* fruit in hyperlipidemia rats and identification of chemical composition by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Phcog Mag, 2017, 13(52): 725.
- [2] AIERKEN A, BUCHHOLZ T, CHEN C, et al. Hypoglycemic effect of hawthorn in type II diabetes mellitus rat model [J]. J Sci Food Agric, 2017, 97(13): 4557-4561.
- [3] DONG P, PAN L, ZHANG X, et al. Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice [J]. J Ethnopharmacol, 2017(198): 479-488.
- [4] ALIREZALU A, SALEHI P, AHMADI N, et al. Flavonoids profile and antioxidant activity in flowers and leaves of hawthorn species (*Crataegus* spp.) from different regions of Iran [J]. Int J Food Prop, 2018, 21(1): 452-470.
- [5] ZHENG X, LI X, CHEN M, et al. The protective role of hawthorn fruit extract against high salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats: Impact on oxidative stress and metabolic patterns [J]. Food Funct, 2019, 10(2): 849-858.
- [6] WEN L R, GUO R X, YOU L J, et al. Major triterpenoids in Chinese hawthorn "*Crataegus pinnatifida*" and their effects on cell proliferation and apoptosis induction in MDA-MB-231 cancer cells [J]. Food Chem Toxicol, 2017(100): 149-160.
- [7] KURKIN V A, MOROZOVA T V, PRAVDIVTSEVA O E, et al. Quantitative determination of total flavonoids in blood-red hawthorn leaves [J]. Pharm Chem J, 2019, 52(10): 850-854.
- [8] WANG Y F, WANG Q Y, SUN H L, et al. Effects of Tongbi Capsule on blood lipids and blood rheology in hyperlipidemia rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med(中药药理与临床), 2018, 34(6): 159-162.
- [9] FU Z Y, MA C X. Effect of Angelica Polysaccharide on liver injury induced by cisplatin chemotherapy in H22 ascites tumor mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med(中药药理与临床), 2018, 34(3): 68-72.
- [10] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [11] ZHAO Y, YANG Y, XING R, et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in LDLR and Apoe deficient rats [J]. Atherosclerosis, 2018, 271: 26-35.
- [12] NI Z C, LIANG H, WANG N N, et al. Effect of Shugan Tiaozhi Fang on blood lipid, liver and kidney function and microcirculation in hyperlipidemia model rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(4): 395-399.
- [13] TESSARI P, CORACINA A, COSMA A, et al. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(4): 291-302.
- [14] YIN Y C, YAN C R, LI G Q, et al. The correlation between dyslipidemia with gender and chronic disease in middle and elderly population [J]. Chin J Clin Healthc(中国临床保健杂志), 2014, 17(4): 352-354.
- [15] ZHANG T, LIN P, LU J M, et al. Gender difference of hyperlipidemias induced by HIGH-FAT diet in sprague-dawley rats [J]. Lab Animal Sci(实验动物科学), 2015, 32(2): 7-14.
- [16] LIU J, LU D X, QI R B, et al. Influence of sex on hyperlipidemia model in mice [J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2010, 20(9): 16-18.
- [17] AFONSO M S, MACHADO R M, LAVRADOR M, et al. Molecular pathways underlying cholesterol homeostasis [J]. Nutrients, 2018, 10(6): 760.
- [18] 廖雅成, 宋保亮. 胆固醇的代谢调控与细胞内运输机制[J]. 科技导报, 2016, 34(13): 53-59.
- [19] 张培东. 氧化修饰高、低密度脂蛋白对胆固醇合成及逆转运基因 SREBP-2 和 ABCA1 表达的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [20] SINGH V, KAUL S, CHANDER R, et al. Stimulation of low density lipoprotein receptor activity in liver membrane of guggulsterone treated rats [J]. Pharmacol Res, 1990, 22(1): 37-44.
- [21] GOLDSTEIN J L, BROWN M S. The LDL receptor [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(4): 431-438.
- [22] KLEE E W, ZIMMERMANN M T. Molecular modeling of LDLR aids interpretation of genomic variants [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4): 533-540.
- [23] GO G, MANI A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis [J]. Yale J Biol Med, 2012, 85(1): 19-28.

收稿日期: 2019-10-30

(本文责编: 曹粤锋)