# 芒果苷单钠盐对高胆固醇血症大鼠肝脂质代谢及 PCSK9/LDLR 途径的影响

宋红岩[1]，王树根[1*]，李梦冉[2]，杨晓晖[3]，李然[4]，马晓迎[5]

1. 沧州市中心医院 药学部，河北 沧州　061000
2. 沧州师范学院 生命科学学院，河北 沧州　061000
3. 沧州医学高等专科学校 实验中心，河北 沧州　061000
4. 沧州市中心医院 伦理委员会办公室，河北 沧州　061000
5. 沧州市中心医院 肾内科，河北 沧州　061000

**摘　要：目的**　观察芒果苷单钠盐对高胆固醇血症大鼠肝脂质代谢及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）/低密度脂蛋白受体（LDLR）的作用。**方法**　选取 SD 大鼠 40 只，将其按体质量随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组，每组 10 只。除对照组外，其余各组采用高脂饲料喂养法建立高胆固醇血症模型。造模成功后，阿托伐他汀钙片组 ig 阿托伐他汀钙片 5 mg/kg，芒果苷单钠盐组 ig 80 mg/kg 芒果苷单钠盐，给药 8 周后，观察各组体质量及肝脏指数变化，生化法检测各组血脂指标[三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）]，肾功能、血清酶指标[肌酐（CRE）、血清尿素（UREA）、肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）]及肝组织游离胆固醇（FC）、总胆汁酸（TBA）的含量，苏木精－伊红染色（HE）观察大鼠肝组织形态学变化，RT-PCR 检测肝组织中白细胞介素-1β（*IL-1β*）和 *CD68* mRNA 表达，Western blotting 及 RT-PCR 检测肝组织中 PCSK9、LDLR 的蛋白及 mRNA 表达。**结果**　与模型组相比，各给药组大鼠体质量和肝脏指数明显降低（$P<0.05$）；血清中 TC、LDL-C 及 CRE、UREA、CK、LDH 水平显著降低，HDL-C 水平显著升高（$P<0.05$）；肝组织中 FC 含量降低，TBA 含量升高（$P<0.05$）；肝脏脂肪变性改善明显；肝组织 *IL-1β*、*CD68* mRNA 表达明显减少（$P<0.05$），同时显著降低了 PCSK9 的蛋白和 mRNA 水平，提升了 LDLR 的蛋白和 mRNA 水平（$P<0.05$）。**结论**　芒果苷单钠盐可有效调节高胆固醇血症大鼠肝胆固醇代谢，减轻高脂造成的心肾功能损害，其作用可能与调节肝脏 PCSK9/LDLR 信号通路的表达，改善脂质代谢紊乱相关。

**关键词**：芒果苷单钠盐；高胆固醇血症；脂质代谢；前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；低密度脂蛋白受体

**中图分类号**：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 5515(2023)08 - 1843 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.006

# Effects of mangiferin monosodium salt on liver lipid metabolism and PCSK9/LDLR pathway in hypercholesterolemic rats

SONG Hong-yan[1], WANG Shu-gen[1], LI Meng-ran[2], YANG Xiao-hui[3], LI Ran[4], MA Xiao-ying[5]

1. Department of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China
2. College of Life Sciences, Cangzhou Normal University, Cangzhou 061000, China
3. Experimental Center of Cangzhou Medical College, Cangzhou 061000, China
4. Ethics Committee Office, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China
5. Department of Nephrology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China

**Abstract: Objective**　To observe the effects of mangiferin monosodium salt on hepatic lipid metabolism and PCSK9/LDLR in hypercholesterolemic rats. **Methods**　Forty SD rats were selected and randomly divided into 4 groups according to their body mass: control group, model group, Atorvastatin Calcium Tablets group, and mangiferin monosodium salt group, with 10 rats in each group. In addition to the control group, the other groups were fed with high-fat diet to establish hypercholesterolemia model. After the

**收稿日期**：2023-03-13

**基金项目**：河北省中医药管理局中医药类科研计划项目（2022615）

**作者简介**：宋红岩，男，硕士，研究方向为药物制剂与机理。E-mail: shy1991czszxyy@163.com

***通信作者**：王树根，男，硕士，研究方向为药物作用机理与代谢。E-mail: shugenwang1991@163.com

establishment of the model, the Atorvastatin Calcium Tablets group was ig Atorvastatin Calcium Tablets 5 mg/kg, mangiferin group was ig mangiferin 80 mg/kg, mangiferin monosodium salt group was ig 80 mg/kg mangiferin monosodium salt, respectively. After 8 weeks of administration, observe the changes of body mass and liver index in each group. Detect the four items of blood lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C) in serum, renal function, serum enzyme indexes (CRE, UREA, CK, LDH), and the contents of FC and TBA in liver tissue by biochemical method. HE staining was used to observe the morphological changes of rat liver. The mRNA expression of *IL-1β* and *CD68* in liver tissue were detected by RT-PCR. Western blotting and RT-PCR were used to detect the protein and mRNA expression of *PCSK9* and *LDLR* in liver tissues. **Results** Compared with the model group, the body mass and liver index of rats in each group were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of TC, LDL-C, CRE, UREA, CK, LDH in serum were significantly decreased, but HDL-C was increased ($P < 0.05$). The content of FC in liver tissue was decreased, and the content of TBA was increased ($P < 0.05$). The liver steatosis was significantly improved. mRNA Expression of *IL-1β* in liver tissue was significantly increased, and *CD68* was significantly decreased ($P < 0.05$). The protein and mRNA level of PCSK9 was significantly decreased, and the levels of LDLR was increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Mangiferin monosodium salt can effectively regulate the liver cholesterol metabolism in hypercholesterolemic rats and reduce the damage of heart and kidney function caused by hyperlipidemia, which may be related to regulating the expression of PCSK9/LDLR signal pathway in the liver and improving the disorder of lipid metabolism.

**Key words:** mangiferin monosodium salt; hypercholesterolemia; lipid metabolism; PCSK9; LDLR

高胆固醇血症是指血浆胆固醇及低密度脂蛋白（LDL）水平升高，引发脂质代谢异常和内皮细胞损失的一种常见代谢性疾病，是动脉粥样硬化性心血管疾病等诸多心脑血管疾病主要危险因素[1]。流行病学研究证实，高胆固醇是动脉粥样硬化性心血管疾病的关键病理基础，也是引起动脉粥样硬化性心血管疾病发病率上升的关键原因[2]。降低脂质水平、改善脂质堆积情况对动脉粥样硬化性心血管疾病的发生发展具有一定的延缓作用[3]。胆固醇不溶于水，在血液中的运输主要以脂蛋白颗粒介导，LDL 是运载胆固醇的主要载体，其在血管组织中过度积累，可造成一系列心脑血管问题[4]。研究证实，增加低密度脂蛋白受体（LDLR）的活性可降低 LDL 浓度，从而降低动脉粥样硬化性心血管疾病患病风险[5]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）与 LDLR 亲和力较强，可与肝脏 LDLR 结合，并诱导 LDLR 在溶酶体中降解，减少 LDLR 的再循环，通过靶向调节 PCSK9/LDLR 通路可有效改善胆固醇代谢和血脂异常[6]。

芒果苷是知母根茎中提取的活性成分，具有较强的抗炎、抗氧化活性和降糖、调脂功能，然而由于芒果苷水溶性差，生物利用度低，难以制备稳定药液，使其临床应用受限[7-8]。本研究前期参考邓家刚等[9]方法合成芒果苷单钠盐，提高了其溶解性。在此基础上，本实验通过建立高胆固醇血症大鼠模型，观察芒果苷单钠盐对大鼠脂代谢和胆固醇代谢的调节作用，并探讨其调控 PCSK9/LDLR 信号通路发挥作用的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 50 只，雄性，4 周龄，体质量 180～220 g，由河北省实验动物中心提供[生产许可证号 SCXK（冀）2021-002]，实验开始前 1 周于温度（25±2）℃、相对湿度（45±5）%的 SPF 级动物房中适应性喂养，保持 12 h 光照与黑暗各半。动物实验经沧州市中心医院实验动物伦理委员会审核通过，伦理审批号 2022-102-01。

### 1.2 实验仪器

AU480 全自动生化分析仪（美国 Beckman Coulter 公司），GENIOSPLOS 酶标仪（瑞士 Tecan 公司），RM 2235 石蜡切片机（德国 Leica 公司），DM750 光学显微镜（德国 Leica 公司），DYY-Ⅲ-8B 电泳仪（上海纳识生物科技有限公司），Bio-Profil GDS 凝胶成像系统（法国 URMAT 公司），ABI750 荧光定量 PCR 仪（美国 ABI 公司）。

### 1.3 药品和试剂

阿托伐他汀钙片（规格 20 mg/片，批号 220221）购自齐鲁制药有限公司；芒果苷单钠盐为实验室自制，质量分数 95%；大鼠基础饲料、高脂饲料（猪油 4.5%、胆固醇 2%，胆酸盐 0.3%）购自北京科澳协力饲料有限公司；苏木精－伊红染色（HE）试剂盒（批号 228107）购自上海生工生物工程有限公司；PCSK9、LDLR、β-actin 鼠单克隆抗体（批号 058107、059653、052041）购自美国 Santa Cruz 公司，；RNA 提取、反转录试剂盒（批号 DR061A、D531A）购自日本 TaKaRa 公司；基因上下游引物（货号 S0618）

由上海捷瑞生物工程有限公司提供。

### 1.4　模型建立和分组治疗

SD 大鼠适应性喂养 1 周后称体质量标记，按体质量随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组，每组各 10 只。对照组给予普通饲料喂养，其余各组给予高脂饲料连续喂养 4 周以复制高胆固醇血症模型，以血清总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平显著升高为模型成功标准。模型制备成功后，阿托伐他汀钙片组参照文献报道[10]ig 给予阿托伐他汀钙片生理盐水混悬液 5 mg/kg 干预，芒果苷单钠盐组根据前期实验结果 ig 给予 80 mg/kg，1 次/d，给药 8 周；对照组、模型组 ig 等体积生理盐水。ig 期间，对照组给予普通饲料喂养，其余大鼠继续给予高脂饲料。

### 1.5　体质量和肝脏指数观察

各组于末次给药后称量大鼠体质量，处死后称取肝组织，去除包膜，称取肝脏湿质量，计算肝脏指数：肝脏指数＝肝湿质量/体质量。

### 1.6　血脂及血清酶水平检测

末次给药后，各组大鼠禁食不禁水 12 h，麻醉后经腹主动脉采血并处死，血液样本置于无菌试管，3 000 r/min（离心半径 4 cm）离心 15 min 后取血清，分装放置于−20 ℃保存待测。临测前于室温下平衡 1 h，3 000 r/min 离心 15 min，采用自动生化分析仪检测血清中三酰甘油（TG）、TC、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、LDL-C 以及肌酐（CRE）、血清尿素（UREA）、肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）的水平。

### 1.7　肝组织游离胆固醇（FC）、总胆汁酸（TBA）检测

末次给药后，各组大鼠禁食不禁水 12 h，麻醉取血后处死，取部分肝组织，加入预冷生理盐水后，匀浆机制成 10%肝组织匀浆，3 000 r/min 离心 15 min 去除杂质，取组织上清冻存于−20 ℃备用。组织上清于室温下平衡 1 h，3 000 r/min 离心 15 min，采用自动生化分析仪检测 FC 和 TBA 的含量。

### 1.8　肝组织病理学观察

大鼠麻醉处死后取肝组织，切取部分边缘齐整的组织置于 10%福尔马林溶液中浸泡，固定 48 h 后经各级乙醇脱水，二甲苯透明，于液体石蜡中包埋，切片机作 5 μm 厚切片，经苏木精染色，1%盐酸乙醇分化，伊红染色后，再进行脱水及封片，于正置光学显微镜下观察肝组织病理形态改变并摄像。

### 1.9　肝组织 PCSK9、LDLR 蛋白表达检测

大鼠麻醉处死后取肝组织 100～200 mg 分装保存于−80 ℃待测，检测前将组织解冻，无菌剪剪碎成若干碎块，加入 RIPA 裂解液于冰上裂解，采用 BCA 法测定裂解上清蛋白浓度，根据蛋白浓度加入 RIPA 和 Loading Buffer 稀释。制胶后上样 10 μL 蛋白样品，电泳分离，转膜后加入 5%封闭液封闭，滴加一抗（PCSK9、LDLR、β-actin 鼠单克隆抗体，1∶1 000 稀释）于 4 ℃过夜，滴加二抗（HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体，1∶5 000 稀释）于室温孵育 2 h，加入显影剂后，凝胶成像系统曝光拍照，Image J 软件分析各蛋白条带灰度值，以 β-actin 为内参，计算 PCSK9、LDLR 的蛋白相对表达量。

### 1.10　肝组织白细胞介素-1β（*IL-1β*）、*CD68*、*PCSK9*、*LDLR* mRNA 表达检测

大鼠麻醉处死后取肝组织 50 mg 分装保存于−80 ℃待测，检测前将组织解冻，无菌剪剪碎成若干碎块，Trizol 一步法提取肝组织总 RNA，紫外分光光度法检测总 RNA 浓度，取 2 μg 组织 RNA 逆转录提取 cDNA，以 cDNA 为模板，检测 *IL-1β*、*CD68*、*PCSK9*、*LDLR* mRNA 表达。IL-1β 上游引物：5’-TGGCAACTGTCCCTGAACTC-3’，下游引物：5’-GTCGAGATGCTGCTGTGAGA-3’；CD68 上游引物：5’-AATGTGTCCTTCCCACAAGC-3’，下游引物：5’-GGCAGCAAGAGAGATTGGTC-3’；PCSK9 上游引物：5’-GGAACCTGGAGCGGATTACC-3’，下游引物：5’-GTCACACTTGCTGGCCTGTC-3’；LDLR 上游引物：5’-ACGGCGTCTCTTCCTATGAGA-3’，下游引物：5’-CCCTTGGTATCCGCAACAGA-3’；β-actin 上游引物：5’-CACGATGGAGGGGCCGACCATC-3’，下游引物：5’-TAAAGACCTCTATGCCAACCAGT-3’。反应条件为：95 ℃、2 min，变性、退火、延伸各为 95 ℃、5 s，60 ℃、30 s，72 ℃、15 s，交替重复 40 个循环，以 β-actin 为内参，目的基因 mRNA 相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析。

### 1.11　统计学分析

实验数据采用 SPSS 20.0 软件分析，两组间比较采用两独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对 *t* 检验，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 2　结果

### 2.1　体质量和肝脏指数变化

与对照组相比，模型组大鼠体质量、肝脏指数增加明显（$P<0.05$）；与模型组相比，阿托伐他汀

钙片组、芒果苷单钠盐组体质量、肝脏指数均明显下降（$P<0.05$），见表 1。

**表 1 各组体质量、肝脏指数比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）**

**Table 1 Comparison of weight and liver index in each group ( $\bar{x}\pm s$, $n=10$ )**

| 组别 | 剂量/(mg·kg$^{-1}$) | 体质量/g | 肝脏指数/% |
|---|---|---|---|
| 对照 | — | 308.55±33.48 | 2.03±0.45 |
| 模型 | — | 441.60±50.21$^{*}$ | 3.71±0.63$^{*}$ |
| 托伐他汀钙片 | 5 | 324.38±22.35$^{\#}$ | 2.54±0.52$^{\#}$ |
| 芒果苷单钠盐 | 80 | 335.61±26.40$^{\#}$ | 2.83±0.49$^{\#}$ |

与对照组比较：$^{*}P<0.05$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$

$^{*}P<0.05$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$ *vs* model group

### 2.2 血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平

与对照组相比，模型组血清中的 TC、LDL-C 水平明显升高，HDL-C 水平明显降低（$P<0.05$）；与模型组大鼠相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组的血清 TC、LDL-C 的水平明显下降，HDL-C 水平明显升高（$P<0.05$），见表 2。

### 2.3 肝脏 FC、TBA 含量

与对照组相比，模型组肝组织中 FC 含量明显升高，TBA 含量明显降低（$P<0.05$）；与模型组大鼠相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组肝组织中 FC 含量明显下降，TBA 含量升高（$P<0.05$），见表 3。

**表 2 各组血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）**

**Table 2 Comparison of serum levels of TC, TG, HDL-C, and LDL-C in each group ( $\bar{x}\pm s$, $n=10$ )**

| 组别 | 剂量/(mg·kg$^{-1}$) | TC/(mmol·L$^{-1}$) | TG/(mmol·L$^{-1}$) | HDL-C/(mmol·L$^{-1}$) | LDL-C/(mmol·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照 | — | 1.65±0.24 | 0.43±0.38 | 1.26±0.81 | 0.29±0.08 |
| 模型 | — | 3.89±0.43$^{*}$ | 0.52±0.21 | 0.63±0.42$^{*}$ | 1.27±0.25$^{*}$ |
| 托伐他汀钙片 | 5 | 3.06±0.35$^{\#}$ | 0.42±0.54 | 1.07±0.54$^{\#}$ | 0.43±0.32$^{\#}$ |
| 芒果苷单钠盐 | 80 | 3.28±0.40$^{\#}$ | 0.48±0.65 | 0.95±0.39$^{\#}$ | 0.67±0.45$^{\#}$ |

与对照组比较：$^{*}P<0.05$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$

$^{*}P<0.05$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$ *vs* model group

**表 3 各组肝组织 FC、TBA 含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）**

**Table 3 Comparison of FC and TBA contents in liver tissues of each group ( $\bar{x}\pm s$, $n=10$ )**

| 组别 | 剂量/(mg·kg$^{-1}$) | FC/(mmol·L$^{-1}$) | TBA/(mmol·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| 对照 | — | 0.82±0.23 | 5.70±0.89 |
| 模型 | — | 2.07±0.38$^{*}$ | 2.41±0.52$^{*}$ |
| 托伐他汀钙片 | 5 | 1.06±0.55$^{\#}$ | 4.53±0.58$^{\#}$ |
| 芒果苷单钠盐 | 80 | 1.23±0.20$^{\#}$ | 4.02±0.70$^{\#}$ |

与对照组比较：$^{*}P<0.05$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$

$^{*}P<0.05$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$ *vs* model group

### 2.4 血清 CRE、UREA、CK、LDH 水平

与对照组相比，模型组大鼠血清中 CRE、UREA、CK、LDH 水平明显升高（$P<0.05$）；与模型组相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组血清 CRE、UREA、CK、LDH 的水平明显下降（$P<0.05$），见表 4。

### 2.5 肝组织病理形态学变化

HE 染色显示，对照组大鼠肝脏结构良好，肝小叶完整，轮廓清晰，肝细胞排列规整，未见脂肪变性；模型组大鼠肝细胞索紊乱，可见中性粒细胞浸润及肝细胞肿胀，伴空泡样脂肪变性；与模型组相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组干预后均缓解了大鼠肝脏损伤，肝细胞索排列较模型组整齐，脂肪变性减轻，见图 1。

**表 4 各组血清 CRE、UREA、CK、LDH 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）**

**Table 4 Comparison of serum levels of CRE, UREA, CK, and LDH in each groups ( $\bar{x}\pm s$, $n=10$ )**

| 组别 | 剂量/(mg·kg$^{-1}$) | CRE/(mmol·L$^{-1}$) | UREA/(mmol·L$^{-1}$) | CK/(U·L$^{-1}$) | LDH/(U·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照 | — | 41.35±4.17 | 5.97±0.83 | 819.33±92.42 | 984.29±135.42 |
| 模型 | — | 76.93±7.49$^{*}$ | 10.04±0.75$^{*}$ | 1 205.20±159.14$^{*}$ | 1 723.89±170.94$^{*}$ |
| 托伐他汀钙片 | 5 | 48.28±5.03$^{\#}$ | 6.80±0.56$^{\#}$ | 861.35±116.92$^{\#}$ | 1 065.53±154.08$^{\#}$ |
| 芒果苷单钠盐 | 80 | 53.36±5.42$^{\#}$ | 7.01±0.40$^{\#}$ | 910.87±105.09$^{\#}$ | 1 168.72±120.34$^{\#}$ |

与对照组比较：$^{*}P<0.05$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$

$^{*}P<0.05$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$ *vs* model group

### 2.6 肝组织 *IL-1β*、*CD68* mRNA 表达

与对照组相比，模型组大鼠肝组织中 *IL-1β*、*CD68* mRNA 表达显著增加（$P<0.05$）；与模型组

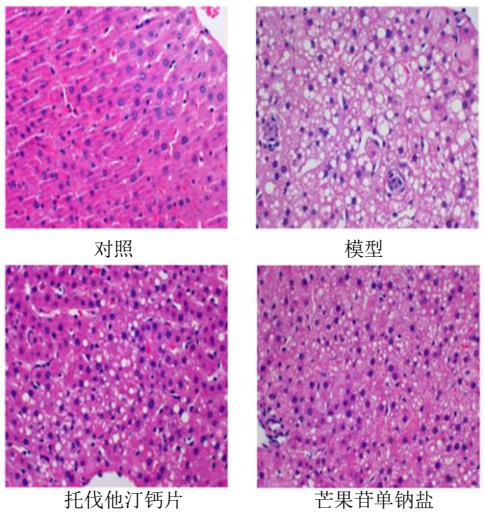


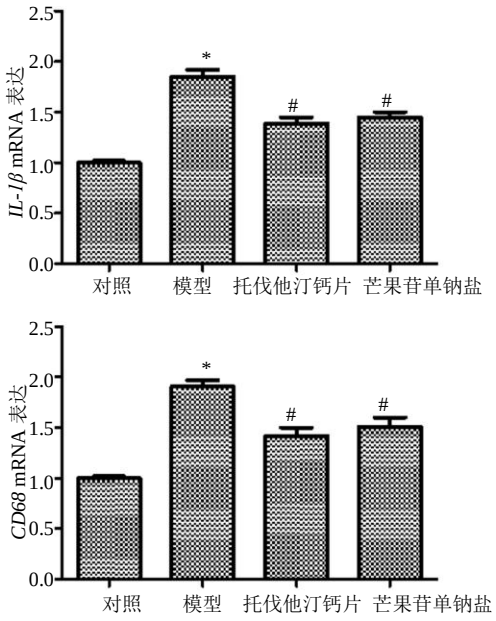

**图 1　各组肝组织病理形态学变化（HE，×200）**

**Fig. 1　Histopathologic changes of liver tissue in each group (HE, ×200)**

相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组肝组织中 *IL-1β*、*CD68* mRNA 表达明显减少（$P<0.05$），见图 2。

### 2.7　各组肝组织 PCSK9、LDLR 的蛋白及 mRNA 表达

与对照组相比，模型组肝组织中 PCSK9 的蛋白和 mRNA 水平均显著升高，LDLR 的蛋白和 mRNA 水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，阿托伐他汀钙片组、芒果苷单钠盐组肝组织中 PCSK9 的蛋白和 mRNA 水平明显降低，LDLR 的蛋白和 mRNA 水平明显升高（$P<0.05$），见图 3。

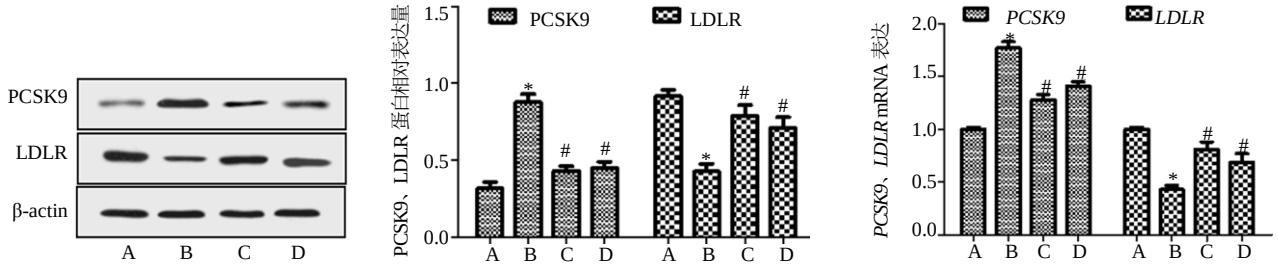



与对照组比较：*$P<0.05$；与模型组比较：#$P<0.05$

*$P < 0.05$ *vs* control group; #$P < 0.05$ *vs* model group

**图 2　各组肝组织 *IL-1β*、*CD68* 的 mRNA 表达（ $\bar{x} \pm s$, $n = 5$）**

**Fig. 2　mRNA Expression of *IL-1β* and *CD68* in liver tissues of each group ( $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ )**




A-对照　B-模型　C-阿托伐他汀钙片　D-芒果苷单钠盐　与对照组比较：*$P<0.05$；与模型组比较：#$P<0.05$

A-control　B-model　C-Atorvastatin Calcium Tablets　D- mangiferin monosodium salt　*$P < 0.05$ *vs* control group; #$P < 0.05$ *vs* model group

**图 3　各组肝组织 PCSK9、LDLR 的蛋白及 mRNA 表达（ $\bar{x} \pm s$, $n = 5$）**

**Fig. 3　Protein and mRNA expressions of PCSK9 and LDLR in liver tissues of each group ( $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ )**

## 3　讨论

长期高胆固醇可引起脂质代谢紊乱，导致 LDL、极低密度脂蛋白（VLDL）过度积累，损伤内皮细胞并刺激炎性细胞因子释放，促使单核细胞分化形成巨噬细胞，巨噬细胞将过度积累的脂质吞噬，最终形成泡沫细胞，在动脉粥样硬化性心血管疾病病变的发展中起到重要作用[11]。因此，降低 LDL-C 水平，减少脂质积累已成为降低动脉粥样硬化性心血管疾病发病风险的中心目标[12]。

LDLR 是分布于内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞及肝脏中的一种膜镶嵌式糖蛋白，主要通过对 LDL、VLDL 等脂蛋白的内吞作用将血液中的 LDL-C 摄取入细胞，并直接分解代谢[13]。有报道表明，血液中约有 70%的 LDL-C 通过 LDLR 介导的内吞作用清除[14]。在机体 LDLR 数量或功能出现异常时，可造成胆固醇水平异常，引发动脉粥样硬化性

心血管疾病等心血管疾病[15]。PCSK9 是一种具有脂质代谢调节作用的基因，通过与细胞表面的 LDLR 结合形成 PCSK9/LDLR 复合物，PCSK9/LDLR 随后转运至溶酶体隔室，诱导 LDLR 降解，减少 LDLR 再循环，从而降低血清 LDL 的清除率，导致 LDL-C 水平升高[16]。目前 PCSK9 已作为动脉粥样硬化性心血管疾病的新兴治疗靶点成为研究热点。在高胆固醇血症模型中，通过抑制 PCSK9，上调 LDLR 的表达水平可达到降低血脂水平，改善胆固醇代谢的作用[17]。

芒果苷又名知母宁，是由知母根茎中提取分离的双苯吡酮类黄酮类活性成分，现代药理研究表明，其具有抗炎、抗病毒、抗氧化活性及降糖、保肝、调节血脂等功能，在心血管、呼吸及中枢神经系统疾病中可发挥作用[18]。有研究将芒果苷进行结果修饰转化成钠盐，得到芒果苷单钠盐，改善了其溶解性[9]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中，芒果苷单钠盐可有效改善小鼠糖脂代谢，减轻胰岛素抵抗[19]。本实验采用 SD 大鼠制备高胆固醇血症模型，连续 ig 芒果苷单钠盐，结果显示，芒果苷单钠盐能够有效改善大鼠脂代谢异常，降低血液中 TC、LDL-C 水平及肝组织中 FC 含量，提升肝组织 TBA 的含量；HE 染色结果可见，经治疗后大鼠肝脏脂肪变性明显改善，证实了其调脂、改善肝脏脂质堆积作用。同时，大鼠血清相关酶类 CRE、UREA、CK、LDH 的水平均有较为显著地降低，提示芒果苷单钠盐可改善高脂引起的肾脏功能和心肌血氧功能损害。

巨噬细胞激活后可分泌 IL-1β 等炎性因子，造成肝脏炎性浸润[20]。本研究中，经芒果苷单钠盐干预后大鼠肝组织中 *IL-1β* 和巨噬细胞标记物 *CD68* 的 mRNA 水平均明显降低，提示芒果苷单钠盐可通过抑制巨噬细胞活化减轻肝脏炎症反应，发挥调脂和保肝的双重作用。进一步探究其对 PCSK9/LDLR 途径的作用发现，模型组肝组织中 PCSK9 的蛋白和 mRNA 表达较对照组显著增多，LDLR 的蛋白和 mRNA 表达明显减少，芒果苷单钠盐干预后，明显下调了 PCSK9 表达水平的升高，同时上调了 LDLR 的水平。

综上所述，芒果苷单钠盐可有效降低高脂饲料引起的脂质代谢紊乱，改善肝脏脂质堆积和炎症，减轻心肾功能损害，其作用机制可能与调控肝脏 PCSK9/LDLR 信号通路相关。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Civeira F, Arca M, Cenarro A, *et al*. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(6): 813-821.

[2] Jacob E, Hegele R A. Monogenic versus polygenic forms of hypercholesterolemia and cardiovascular risk: Are there any differences? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(6): 419-426.

[3] Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, *et al*. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: A network meta-analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(5): 777-784.

[4] Luthra G, Shahbaz M, Almatooq H, *et al*. Exploring the efficacy of alirocumab and evolocumab in reducing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in patients with familial hypercholesterolemia: A systematic review [J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e28930.

[5] Wang J K, Li Y, Zhao X L, *et al*. Ablation of plasma prekallikrein decreases low-density lipoprotein cholesterol by stabilizing low-density lipoprotein receptor and protects against atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2022, 145(9): 675-687.

[6] Brousseau M E, Clairmont K B, Spraggon G, *et al*. Identification of a PCSK9-LDLR disruptor peptide with *in vivo* function [J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(2): 249-258.

[7] 刘旭, 谭丹妮, 向琴, 等. 芒果苷对 MKR 小鼠肥胖症合并 2 型糖尿病的作用 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(11): 1639-1646.

[8] 卫智权, 阎莉, 邓家刚, 等. 芒果苷对脂多糖诱导的慢性炎症大鼠 MAPK 通路及血清细胞因子的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 52-58.

[9] 邓家刚, 袁叶飞. 芒果苷单钠盐的制备及其与芒果苷的药效比较 [J]. 华西药学杂志, 2008(1): 17-18.

[10] 任天舒, 李林鹏, 姜远英. 高胆固醇血症大鼠自由基代谢紊乱及阿托伐他汀的干预作用 [J]. 药学实践杂志, 2007, 25(3): 143-144.

[11] Sniderman A D, Glavinovic T, Thanassoulis G. Key questions about familial hypercholesterolemia: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(10): 1023-1031.

[12] Tandirerung F J. The clinical importance of differentiating monogenic familial hypercholesterolemia from polygenic hypercholesterolemia [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(11): 1669-1677.

[13] Calvier L, Herz J, Hansmann G. Interplay of low-density lipoprotein receptors, LRPs, and lipoproteins in pulmonary

hypertension [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(2): 164-180.

[14] Song R, Han S, Gao H, *et al*. Crocin alleviates cognitive impairment associated with atherosclerosis via improving neuroinflammation in LDLR$^{-/-}$ mice fed a high-fat/cholesterol diet [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(3): 1284-1296.

[15] Ilyas I, Little P J, Liu Z, *et al*. Mouse models of atherosclerosis in translational research [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(11): 920-939.

[16] Seidah N G, Garçon D. Expanding biology of PCSK9: Roles in atherosclerosis and beyond [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(10): 821-830.

[17] 鲁海菲，于露，杨秀芬，等. 双蒎调脂汤对高胆固醇血症模型大鼠肝组织 HNF1α/PCSK9/LDLR 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 44-51.

[18] 黎梓霖，金惠杰，方佳，等. 芒果苷对胰岛素抵抗 HepG2 细胞糖脂代谢的影响 [J]. 中国药房，2021, 32(9): 1082-1088.

[19] 张立，吴俊标，朱秋玲. 芒果苷单钠盐对链脲佐菌素所致 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37(24): 3650-3654.

[20] Rong W, Liu C, Li X, *et al*. Caspase-8 promotes pulmonary hypertension by activating macrophage-associated inflammation and IL-1β (Interleukin 1β) production [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(5): 613-631.

**[责任编辑　高源]**