

三七粉调血脂作用及机制研究

董婧婧^{1,2}, 刘艳菊^{1,2*}, 涂济源^{1,2}, 付伟^{1,2}, 邓婕³, 瞿领航^{1,2}

1. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065

2. 湖北省中药炮制工程技术研究中心, 湖北 武汉 430065

3. 湖北中医药大学黄家湖医院, 湖北 武汉 430065

摘要: **目的** 研究三七粉对高脂血症模型大鼠的调血脂作用及其作用机制。**方法** 采用高脂饲料配合高脂乳剂诱导高脂血症大鼠模型, 高脂血症大鼠分别 ig 给予高、中、低剂量 (1.08、0.54、0.27 g/kg) 三七粉, 以脂必妥 (37.8 mg/kg) 和辛伐他汀 (1.8 mg/kg) 为阳性对照, 各组每天给药 1 次, 连续给药 8 周。给药结束后测定各组大鼠血清中总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平, 同时检测血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 活性; 对肝组织进行石蜡切片和 HE 染色, 观察组织病理变化; 采用 RT-PCR 法检测肝组织中低密度脂蛋白受体 (LDLR)、组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶 (沉默调节因子 1, SIRT1) 和肝 X 受体 α 亚型 (LXR- α) 的基因表达, 同时采用 Western blotting 法检测肝组织中胆固醇调节元件结合蛋白-2 (SREBP-2) 及 SREBP 裂解激活蛋白 (SCAP) 的表达水平。**结果** 三七粉显著降低高脂血症大鼠血清中 TC、TG 和 LDL-C 水平及 AST、ALT 活性; 组织学观察结果显示三七粉明显减轻了肝损伤和脂肪肝; 分子水平结果显示, 三七粉能上调 LDLR 和 SIRT1、下调 LXR- α 基因表达。同时, 三七粉显著降低了 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达。**结论** 三七粉具有调血脂、保护肝脏的作用, 这可能与三七粉上调 SIRT1、下调 LXR- α 基因表达, 进而下调 SCAP/SREBP-2 信号通路抑制胆固醇合成, 以及上调 LDLR 的基因表达提高肝脏对血液循环中 LDL-C 的摄取的机制有关。

关键词: 三七粉; 调血脂; 低密度脂蛋白受体; SIRT1; LXR- α ; SCAP; SREBP-2

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)08-1597-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.018

Hypolipidemic effect of powder of *Panax notoginseng* and its mechanism

DONG Jing-jing^{1,2}, LIU Yan-ju^{1,2}, TU Ji-yuan^{1,2}, FU Wei^{1,2}, DENG Jie³, QU Ling-hang^{1,2}

1. The College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. The Research Center of Chinese Medicine Processing Engineering Technology in Hubei Province, Wuhan 430065, China

3. Huangjiahu Hospital, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: **Objective** To investigate the hypolipidemic effects of powder of *Panax notoginseng* (PPN) and explore its possible mechanism. **Methods** Hyperlipidemic rats model was established, and orally given three dosages of PPN for 8 weeks. The levels of serum ALT, AST, TC, TG, and LDL-C were detected. The pathological changes of liver tissues were observed by H&E staining. Gene expressions of hepatic low density lipoprotein receptor (LDLR), SIRT1, and LXR- α were measured with RT-PCR analysis. Protein expression of SREBP-2 and SCAP was determined by Western blotting. **Results** Three dosages of PPN significantly decreased serum ALT, AST, TC, TG, and LDL-C levels. Histological data indicated that PPN notably reduced liver injury and hepatic steatosis in hyperlipidemic rats. In molecular study, mRNA expression of hepatic LDLR and SIRT1 was up-regulated and LXR- α gene expression was down-regulated in PPN treated rats. Additionally, PPN significantly reduced protein expression of SREBP-2 and SCAP. **Conclusion** The positive effect of PPN on hyperlipidemic rats may be related to the inhibition of cholesterol synthesis of PPN through the up-regulation of SIRT1 and down-regulation of LXR- α and SCAP/SREBP-2 signaling pathway. Additionally, PPN could up-regulate hepatic LDLR mRNA expression and improve uptake of LDL-C in circulation.

Key words: powder of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen; blood lipid regulation; LDLR; SIRT1; LXR- α ; SCAP; SREBP-2

收稿日期: 2017-01-19

基金项目: 国家中医药管理局 2015 年中医药部门公共卫生专项资金 (中药科技类) 项目“中药炮制技术传承基地” (湖北中医药大学基地)

作者简介: 董婧婧 (1985—), 女, 在读博士, 主要研究方向为中药炮制工艺原理与质量控制研究。Tel: 13811667040 E-mail: vinckiee2013@126.com

*通信作者 刘艳菊 (1965—), 女, 博士生导师, 教授, 主要研究方向为中药炮制工艺原理与质量控制研究。

Tel: (027)68890231 E-mail: 1416@hbtcm.edu.cn

高脂血症是动脉粥样硬化 (AS) 或冠心病 (CHD) 的重要危险因素, 调脂治疗可以减少 AS 或 CHD 等心血管疾病的发生率^[1]。因此, 寻找新的调血脂药物, 成为一个重要的研究方向。目前, 临床上治疗高血脂的药物非常有限, 中药及其活性成分因其在调血脂方面的特殊功效而备受关注^[2-4]。三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 作为经典的中药使用已经有 2 500 年的历史, 其具有止血散瘀、消肿止痛、补虚强壮等功效, 其主要成分有三七氨酸、三七总皂苷、黄酮、挥发油、氨基酸、糖类等。现代研究表明三七具有止血、保护心肌、抗血栓、调血脂、保护脑组织、增强免疫力、抗癌、抗纤维化以及抗炎等功效^[5-11]。三七粉是《中国药典》2015 年版收录的三七的唯一饮片形式, 具备生三七的化学成分和用药特点, 在中医临床中以其整体直接用药已被广泛应用^[12-13]。关于三七调血脂作用的研究绝大部分集中于其所含的有效部位或成分, 而关于其整体入药方式即三七粉的调血脂作用及机制尚未见系统研究, 故本研究通过高脂饲料配合高脂乳剂诱导高脂血症大鼠模型, 观察三七粉调血脂的作用以及探究其作用机制, 为中医临床三七以全粉入药提供科学依据。

1 材料

1.1 动物与饲料

清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量 180~200 g, 购自安徽省实验动物研究中心, 许可证号 SCXK (皖) 2011-002。饲养条件为环境温度控制在 (21±2) °C, 相对湿度为 (50±5) %, 照明时间为 12 h/d。

高脂乳剂, 自制, 先将猪油 (200 g) 在 60 °C 水浴中融化, 加入胆固醇 (60 g)、丙基硫氧嘧啶 (2 g) 和 3 号胆盐 (20 g) 搅拌溶解, 再缓慢加入聚山梨酯 (100 g), 加入适量水, 边加边搅拌, 变为均一乳状后, 缓慢加入 37 °C 水 (618 g), 边加边搅拌, 即配成 1 000 mL 白色均一乳酪状乳剂。

高脂饲料配方: 猪油 20%、胆固醇 6%、3 号胆盐 2%、丙基硫氧嘧啶 0.2%、聚山梨酯 10%, 61.8% 基础饲料; 委托安徽长临河医药科技有限公司制备。

1.2 药品与试剂

三七粉 (三年生 20 头三七原料来源于康美药业股份有限公司, 批号 20140306, 产地为云南文山, 由原湖北中医药大学药学院许腊英教授鉴定为三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和

根茎; 依《中国药典》2015 年版饮片项下方法进行炮制, 80 目, 制得的三七粉中含有三七总皂苷 13.17%、三七皂苷 R₁ 1.65%、人参皂苷 Rg₁ 7.36%、人参皂苷 Rb₁ 4.16%)。脂比妥片 (成都地奥九泓制药厂, 批号 1306018); 辛伐他汀片 (哈药集团三精明水药业有限公司, 批号 1304001); BCA 蛋白定量试剂盒 (德国 Thermo Fisher 科技公司); 蛋白标记分子 (杭州弗德生物科技有限公司); HRP 标记的二抗 (美国 Cell Signaling Technology 公司); 胆固醇调节元件结合蛋白-2 (SREBP-2 抗体, 英国 Abcam 公司, 货号 ab30682); SREBP 裂解激活蛋白 (SCAP 抗体, 英国 Abcam 公司, 货号 ab190103); 三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 测定试剂盒 (北京北化康泰临床试剂有限公司); 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 测定试剂盒 (南京建成生物科技有限公司); TriIzol 试剂 [宝生物工程 (大连) 有限公司]; 逆转录试剂盒 (Thermo 公司); 2×Taq PCR MasterMix、TIANScript RT 试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有限公司]; ECL 显色剂 (联科生物科技有限公司)。

1.3 仪器

UV-1800 紫外分光光度计 (北京普析通用仪器公司); 普通 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems); 全自动生化分析仪 (南京颐兰贝公司); 电泳仪及水平电泳槽 (日本 Mupid 公司); 3-18K 型台式高速冷冻离心机 (德国 Sigma 公司); 紫外凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 公司); VE-186 型转膜仪 (北京原平皓生物技术公司); 电泳成像系统 (上海天能科技有限公司); 组织匀浆机 (德国 IKA Labortechnik 公司); 石蜡切片机 (德国 Leica 仪器公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

SD 大鼠随机分为 7 组, 每组 15 只。对照组进行普通饲料喂养。其余大鼠按照 10 mL/kg ig 给予高脂乳剂, 每日 1 次, 并且连续 8 周给予高脂饲料喂养。喂养 8 周后, 实验大鼠实施眼眶取血, 用酶法在全自动生化分析仪上测定 TC 水平。模型组大鼠的 TC 水平较对照组显著提高 ($P<0.01$), 说明高脂血症模型制备成功。

选择 60 只造模成功的大鼠随机分为 6 组: 模型组, 脂必妥组, 辛伐他汀组和三七粉高、中、低

剂量组, 每组 10 只。其中, 三七粉高、中、低剂量组分别 ig 给予 1.08、0.54、0.27 g/kg (按照体表面积换算分别相当于 2 倍临床常用量、临床常用量、0.5 倍临床常用量) 的三七粉混悬液 (0.5% CMC-Na 助悬)。而阳性对照药脂必妥及辛伐他汀分别按 37.8 mg/kg 和 1.8 mg/kg ig 给药。对照组和模型组 ig 给予等量的生理盐水。各组给药体积均为 10 mL/kg, 每日 1 次, 造模之后持续给药 8 周。实验结束前 1 d 晚上禁食不禁水。用 3.8% 水合氯醛对实验大鼠麻醉后, 进行腹主动脉采血, 并在 4 °C、3 000 r/min 条件下离心 10 min, 分离血清。切下肝脏, 称肝脏质量, 并立即冷冻或立即固定在 10% 中性福尔马林溶液中。

2.2 血脂相关指标检测

按照试剂盒说明书操作, 取血清检测 TC、TG 和 LDL-C 的水平。

2.3 肝功能相关指标检测

按照试剂盒说明书操作, 检测各组大鼠血清中 AST、ALT 的水平。

2.4 肝组织病理切片及染色

将固定在 10% 中性福尔马林溶液中的肝组织样品包埋于石蜡中, 切成 4 μm 的厚度, 常规处理并用苏木精-伊红 (HE) 染色, 晾干切片, 最后用中性树胶封片。使用光学显微镜确定组织病理学结果, 并且以 200 倍的最终放大倍数对切片进行拍照。

2.5 调血脂相关基因表达的测定

取适量总 RNA 去除基因组 DNA 后, 添加 10× Fast、RT Buffer、RT Enzyme Mix、FQ-RT Primer Mix 后在 42 °C 下保持 15 min, 并在 95 °C 下保持 3 min, 获得 cDNA。混合 1 μL 的 cDNA, 1 μmol/L 的前引物和后引物, 以及适量的 2×Taq PCR MasterMix, 通过 PCR 扩增仪扩增目标产物。qRT-PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min, 94 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 40 s, 72 °C 延伸 50 s, 扩增 30 个循环。得到的 PCR 产物通过含有 EB 的 1% 琼脂糖凝胶进行电泳分离。其光度图像用凝胶成像系统记录, 利用 Quantity One 统计图像的吸光度。以 GAPDH 为内参, 计算目标基因表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Sequences of primer

名称	基因号	引物序列	扩增产物大小/bp
LDLR	NM_010700	正向: 5'-ATCTTCCCAGTGGCCGCTCTA-3' 反向: 5'-CGTTGCCTCACACCAGTTTACCC-3'	305
SIRT 1	NM_019812	正向: 5'-CAGTTCCAGCCATCTCTGTGTAC-3' 反向: 5'-TCGCAGTCTCCAAGAAGCTCTACAT-3'	491
LXR-α	NM_013839	正向: 5'-GGCATGATTGAGAAGTTGGTGG-3' 反向: 5'-GCTATGAGCAGAGCAAATTCAGC-3'	449
GAPDH	NM_001289726	正向: 5'-CAAGGTCATCCATGACAACCTTTG-3' 反向: 5'-GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG-3'	496

2.6 Western-blotting 检测 SREBP-2 及 SCAP 的蛋白表达水平

配制 7.5% 或 10% 的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶, 将 30 mg 肝组织提取物进行免疫印迹分析, 电转移至 PVDF 膜上, 使用对 SREBP-2 (1:3 000) 和 SCAP (1:3 000) 特异性的抗体测定 SREBP-2 和 SCAP 的水平。用 ECL 法显色曝光, 采用全自动化学发光图像分析系统对蛋白条带进行拍照并保存, 用 GelCap 软件分析系统处理结果。

2.7 数据处理和统计分析

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 采用 One Way ANOVA 进行分析。

方差齐即采用 LSD 检验, 方差不齐则采用 Dunnett *t* 检验。

3 结果

3.1 对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响

与对照组比较, 模型组大鼠血清 LDL-C、TG 和 TC 水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 而三七粉高、低剂量组与模型组相比显著降低了模型大鼠血清 LDL-C 水平 ($P < 0.01$); 三七粉高、中剂量组与模型组相比显著降低了模型大鼠血清 TG 水平 ($P < 0.01$); 三七粉高、中、低剂量组与模型组相比均能显著降低模型大鼠血清 TC 水平 ($P < 0.01$)。结果见表 2。

表 2 三七粉对高脂模型大鼠血脂水平和血清 ALT 和 AST 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effects of PPN on blood lipid, ALT, and AST levels in serum of rats fed with a high-fat diet ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	—	3.27±1.19	0.94±0.25	2.53±0.26	30.16±11.04	32.84±10.61
模型	—	5.23±1.31 ^{▲▲}	1.67±0.46 [▲]	3.61±0.41 ^{▲▲}	100.36±51.59 ^{▲▲}	83.47±44.53 [▲]
三七粉	270	3.05±0.94 ^{**}	1.42±0.68 ^{**}	2.26±0.29 ^{**}	44.79±27.06	19.39±5.32 ^{**}
	540	3.92±1.02	1.19±0.31 ^{**}	2.29±0.22 ^{**}	30.82±10.63 ^{**}	34.89±11.81 ^{**}
	1 080	2.92±0.45 ^{**}	0.92±0.14 ^{**}	2.46±0.56 ^{**}	36.27±16.99 ^{**}	23.72±14.21
脂必妥	37.8	3.26±0.83 ^{**}	1.03±0.15 ^{**}	2.28±0.27 ^{**}	43.03±21.59 [*]	15.71±9.69 ^{**}
辛伐他汀	1.8	2.80±0.42 ^{**}	0.88±0.10 ^{**}	2.37±0.17 ^{**}	41.59±4.33 ^{**}	15.78±7.68 ^{**}

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.2 对高脂血症模型大鼠肝功能的影响

检测各组大鼠血清 ALT 和 AST 水平, 模型组血清 ALT 和 AST 值与对照组相比显著增高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 三七粉高、中剂量组与模型组相比显著降低了血清 ALT 水平 ($P < 0.01$); 而三七粉低剂量组的血清 ALT 水平与模型组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。三七粉中、低剂量组血清 AST 水平与模型组相比显著降低 ($P < 0.01$), 但其高剂量组并不能降低血清 AST 水平 ($P > 0.05$)。结果见表 2。

3.3 组织病理学分析结果

在 HE 染色切片中评价每组大鼠的肝组织病理损伤程度。由图 1 可见, 与对照组相比, 模型组的肝脏中的空泡表明肝脂肪变性明显, 脂必妥和辛伐他汀组中观察到肝脏损伤程度减轻。高、中、低剂

量的三七粉均能减轻高脂肪饮食诱导的肝损伤和脂肪肝。

3.4 对肝组织中血脂相关基因表达的影响

由图 2 所示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝脏中 LDLR 和组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶(沉默调节因子 1) SIRT1 基因的表达水平显著下调, LXR- α 基因表达显著上调 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 阳性药辛伐他汀和脂必妥能上调 LDLR、SIRT1 和下调 LXR- α 的基因表达水平 ($P < 0.01$)。同样, 高、中剂量的三七粉显著上调了高脂大鼠肝脏中 LDLR、SIRT1 和下调 LXR- α 的基因表达 ($P < 0.01$)。

3.5 对肝组织中 SREBP-2 和 SCAP 蛋白表达的影响

基于基因检测结果, 进一步观察三七粉对肝组织中脂质代谢相关的蛋白质表达的影响。如图 3 所示, 与对照组相比, 模型组中总 SREBP-2 和 SCAP

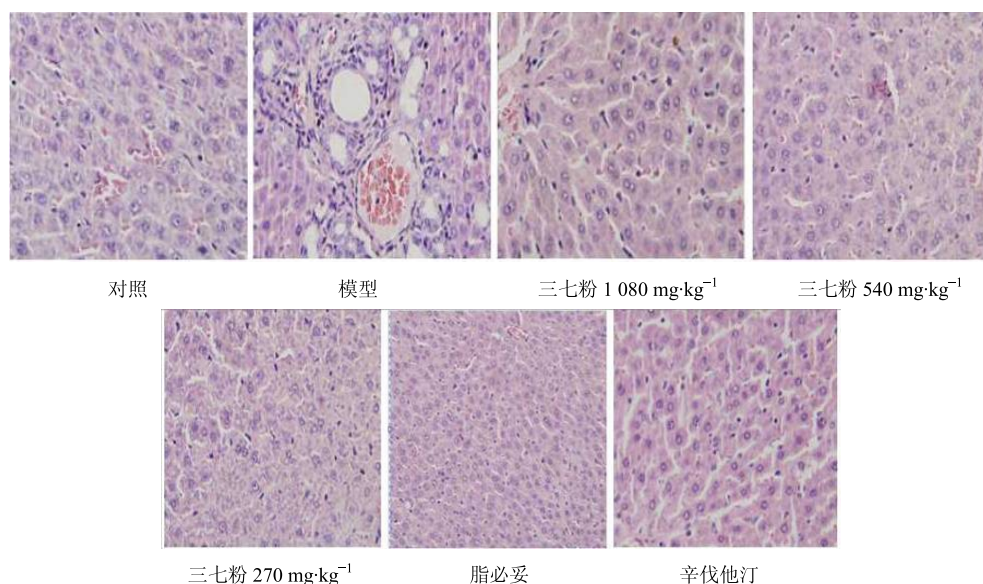


图 1 各组大鼠肝组织 HE 染色结果 (10×40 倍)

Fig. 1 Liver tissue of experimental groups by HE staining (10 × 40)

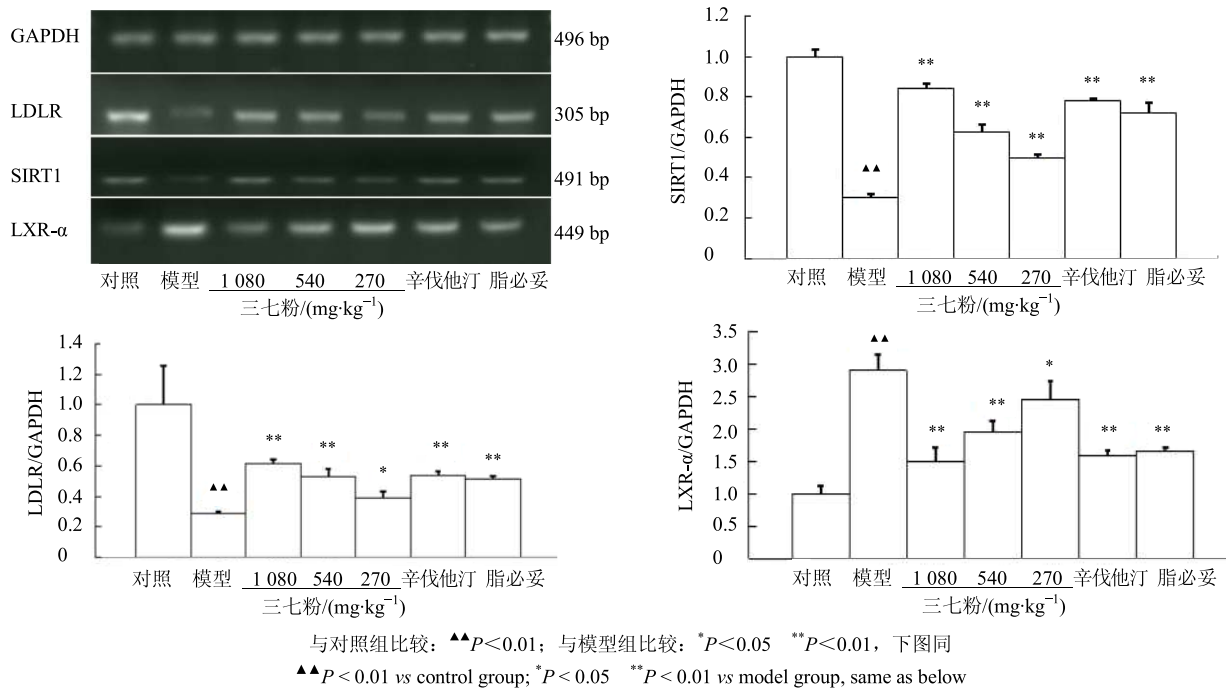


图 2 三七粉对高脂大鼠肝组织中血脂相关基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Effects of PPN on expression of hepatic genes related to blood lipid in liver tissue of rats fed with a high-fat diet ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

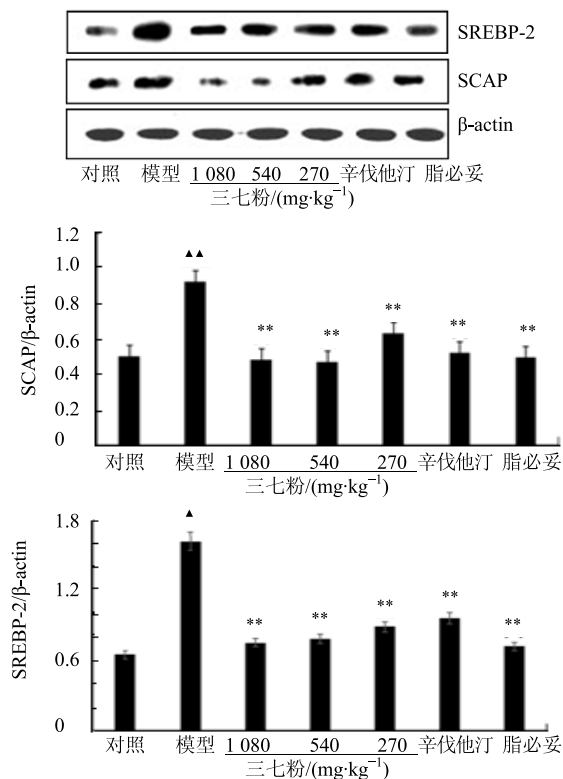


图 3 三七粉对高脂大鼠肝组织 SREBP-2 和 SCAP 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effects of PPN on protein expression of SREBP-2 and SCAP liver tissue of rats fed with a high-fat diet ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

蛋白的表达显著增加 ($P < 0.01$)。三七粉高、中、低剂量组分别显著降低了 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达 ($P < 0.01$)。三七粉高剂量组 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达分别下降了 57% 和 52%，三七粉中剂量组 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达分别下降了 51% 和 48%，三七粉低剂量组 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达分别下降了 45% 和 32%。此外，2 个阳性药脂必妥和辛伐他汀组肝脏中 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达水平也明显下降 ($P < 0.01$)。

4 讨论

他汀和贝特类药物是用于治疗高脂血症的主要药物，但此类药物易出现耐受和副作用使人们的眼光投向传统植物药。产于云南的道地药材三七被广泛用于治疗心血管疾病，同时文献也曾报道其具有调血脂作用^[14]。本实验研究发现三七粉显著降低了高脂血症模型大鼠的血清 TG、TC 和 LDL-C 水平，其调脂效果与脂必妥和辛伐他汀相似。有文献指出，高脂血症能引起肝脏出现脂肪空泡和肝脏脂肪蓄积，同时肝小叶、细胞结构出现损伤^[15]。本实验发现高脂血症模型大鼠的肝脏细胞出现脂肪蓄积。与脂必妥和辛伐他汀相似，三七粉能减少肝脏脂肪堆积，提示其可能具有改善肝脏脂肪病变的作用。作为肝损伤标志性指标的血清 AST 和 ALT 在

高脂血症模型大鼠中均显示升高, 出现明显的肝脏损伤特征。研究发现, 三七粉明显降低模型大鼠的转氨酶水平, 说明三七粉能保护高脂诱发的大鼠肝损伤。

LDL-C 的降解主要是通过 LDLR 途径进行代谢^[16]。研究表明, 高脂血症模型大鼠的 LDLR 基因表达减少。因此, 富含 TG 的 VLDL 残粒大部分转变成 LDL-C, 从而诱发脂质代谢异常^[17]。实验结果表明, 三七粉显著上调了高脂模型大鼠肝脏 LDLR 基因表达。三七粉降低 LDL-C 的量可能与上调 LDLR 基因表达相关。长期以来, 学者们对于三七的调血脂作用主要集中在三七提取物调控 SREBP-2、HMGCoAR、PPAR- α 、FXR/LXR 和 ABCA1 介导的信号通路以及一类 miRNA 调控的机制上^[18-21]。SREBP-2 及 SCAP 的上调能导致脂质合成水平的增强^[22]。本研究结果显示, 高脂血症大鼠模型的肝脏中 SREBP-2 及 SCAP 的蛋白表达明显提高。然而, 三七粉能逆转 SREBP-2 及 SCAP 的蛋白表达增加, 从而缓解胆固醇过量生成。这说明三七粉可能通过抑制 SCAP/SREBP-2 信号通路, 影响下游的胆固醇合成; 同时上调 LDLR, 提高肝脏对 LDL 的摄取。再进一步的研究中, NAD⁺依赖的去乙酰化酶 SIRT1 在高脂血症大鼠的肝脏中表达受到抑制。研究报道, 三七能调节下游的 SREBPs 的表达影响脂质代谢^[23], 并下调血浆中 LDL-C 的水平缓解机体动脉粥样硬化^[24]。本研究发现三七粉能上调 SIRT1 的 mRNA 表达。三七粉可能上调了 SIRT1 进而影响 SCAP/SREBP-2 信号通路。此外, LXR 作为控制胆固醇的转运、吸收和分解的感受器为治疗高胆固醇血症提供了新的可能性^[25]。LXR- α 抑制后能上调 CYP71 增加胆固醇的分解; 上调肠转运体 (AB-CA1、ABCG5 和 ABCG8) 抑制食物胆固醇的吸收; 上调胆固醇流出转运体 (ABCA1 和 ABCG1) 和载脂蛋白 (ApoE) 增加外周组织胆固醇转运。进一步的机制研究表明, 三七粉显著下调了高脂血症大鼠肝脏中 LXR- α 基因表达水平。三七粉可能通过 LXR- α 介导的通路抑制了胆固醇的吸收与增加胆固醇降解及向外周组织转运。

综上所述, 三七粉能降低高脂饮食诱发的高脂血症大鼠的血清 TG、TC、LDL-C 水平来调血脂, 并且改善高脂血症相关的肝脏损伤。其作用可能与三七粉上调 SIRT1、下调 LXR- α 基因表达, 进而下调 SCAP/SREBP-2 信号通路抑制胆固醇合成, 以及

上调肝脏 LDLR 的基因表达提高肝脏对血液循环中 LDL-C 的摄取有关。

参考文献

- [1] 李 慧, 杨中林. 橙皮苷降血脂作用的实验研究 [J]. 中医药学报, 2010, 38(1): 23-24.
- [2] 程志红, 萧 伟, 王振中, 等. 泽泻调血脂活性成分及其药理和临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(22): 3420-3426.
- [3] 刘 斐, 陈 虹, 钟 明, 等. 毕谷总皂苷对实验性高脂血症大鼠血脂代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 211-214.
- [4] 孙雅文, 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
- [5] Ji W, Gong B Q. Hypolipidemic effects and mechanisms of *Panax notoginseng* on lipid profile in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 113(2): 318-324.
- [6] 王 阶, 许 军, 衷敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 312-316.
- [7] Liu R, Qin M, Hang P, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on the activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 in rats *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8): 1113-1118.
- [8] Gao B, Shi H L, Li X, et al. p38 MAPK and ERK1/2 pathways are involved in the pro-apoptotic effect of notoginsenoside Ft1 on human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Life Sci*, 2014, 108(2): 63-70.
- [9] Dai J P, Chen X X, Zhu D X, et al. *Panax notoginseng* saponins inhibit areca nut extract-induced oral submucous fibrosis *in vitro* [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(6): 464-470.
- [10] Li Z, Li H, Zhao C, et al. Protective effect of notoginsenoside R1 on an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by up-regulating insulin degrading enzyme and inhibiting abeta accumulation [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(3): 360-369.
- [11] 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.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] 卢 勇. 中药三七粉治疗高脂血症疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(16): 95-97.
- [14] Liu M H, Yang B R, Cheung W F, et al. Transcriptome analysis of leaves, roots and flowers of *Panax notoginseng* identifies genes involved in ginsenoside and alkaloid biosynthesis [J]. *Bmc Genomics*, 2015, 265(16): 1-12.

- [15] Liu H Z, Liu Z L, Zhao S P, *et al.* Protective mechanism of *Panax notoginseng* saponins on rat hemorrhagic shock model in recovery stage [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3): 1719-1724.
- [16] He P, Zeng B, Zhang X L, *et al.* Protective effect of apoptosis signal-regulating kinase1 inhibitor against mice liver injury [J]. *Asian Pacific J Trop Med*, 2016, 9(3): 278-282.
- [17] Goldstein J L, Brown M S. The LDL receptor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 431-438.
- [18] Chen Z, Li C, Yang C, *et al.* Lipid regulation effects of raw and processed *Notoginseng Radix et Rhizome* on steatotic hepatocyte L02 cell [J]. *Bio Med Res Int*, 2016, 1155(10): 2919034-2919034.
- [19] Wu J H, Leung P H, Kwan Y W, *et al.* Suppression of diet-induced hypercholesterolaemia by saponins from *Panax notoginseng* in rats [J]. *J Funct Foods*, 2013, 5(3): 1159-1169.
- [20] Jia Y, Li Z Y, Zhang H G, *et al.* *Panax notoginseng* saponins decrease cholesterol ester via up-regulating ATP-binding cassette transporter A1 in foam cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1): 297-302.
- [21] Jia C L, Xiong M Q, Wang P W, *et al.* Notoginsenoside R1 attenuates atherosclerotic lesions in ApoE deficient mouse model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): 1-9.
- [22] Goldstein J L, DeBose-Boyd R A, Brown M S. Protein sensors for membrane sterols [J]. *Cell*, 2006, 124(1): 35-46.
- [23] Walker A K, Yang F, Jiang K, *et al.* Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP [J]. *Genes Devel*, 2010, 24(13): 1403-1417.
- [24] Miranda M X, van Tits L J, Lohmann C, *et al.* The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in Apoe(-/-) mice by reducing hepatic Pcsk9 secretion and enhancing Ldlr expression [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(1): 51-59.
- [25] 张声生, 吴震宇, 陈剑明, 等. 三七总皂苷改善高脂诱导脂肪肝大鼠模型氧化应激及胰岛素抵抗的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(1): 56-61.