

具有 PCSK9 调控作用的天然产物研究进展

刘 艳^{1,2}, 罗 培¹, 吴剑波^{1,2*}

1. 澳门科技大学中医药学院, 中国 澳门

2. 西南医科大学 药物与功能性食品研究中心, 四川 泸州 646000

摘 要: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 对血浆低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的代谢具有调节作用, 使 PCSK9 抑制剂成为心血管领域调脂治疗的热点和生物制剂的开发热点, 但生物制剂不良反应大, 价格昂贵。目前文献报道许多天然产物具有调节 PCSK9 的作用, 综述天然产物对 PCSK9 的调节作用及其作用机制, 以期对 PCSK9 的小分子抑制剂开发提供参考。

关键词: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 天然产物; PCSK9 抑制剂; 调脂作用; 作用机制

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)09-2229-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.032

Advances in natural products with function of PCSK9 regulation and their action mechanism

LIU Yan^{1,2}, LUO Pei¹, WU Jian-bo^{1,2}

1. Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau, China

2. Drug and Functional Foods Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is the highlight of lipid-lowering therapy due to its effect on LDL-C in the cardiovascular field. PCSK9 inhibitor has become the hot spot in biological preparations in these years, but the properties of adverse reaction, high price and injection-methods of biologicals limit its development. Currently, it was reported that many traditional Chinese medicine and natural products had the functions of regulating PCSK9. This paper summarized the regulation and mechanisms of traditional Chinese medicine monomers, active ingredients, compounds and natural products on PCSK9 so as to provide references for the development of small-molecule inhibitors of PCSK9.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; natural products; PCSK9 inhibitor; lipid regulating effect; action mechanism

人类前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是一种新发现的前蛋白转化酶 (proprotein convertases, PCs), 可促进低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 降解, 从而使血低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高。在过去十几年来, 实验和临床研究已经证实, 血清 PCSK9 水平、PCSK9 基因多态性均与血脂异常及患心血管疾病风险密切相关, PCSK9 可独立预测心血管事件风险。近年来, PCSK9 抑制剂是各大制药企业关注的焦点, 欧洲药物管理局 (EMA)、FDA 已经批准 PCSK9 的单克隆抗体用于治疗家族性高胆固醇血症及动脉粥样硬化

性心血管疾病^[1]。

目前 PCSK9 抑制剂的研发多集中于生物制剂, 包括单克隆抗体、小分子干扰 RNA、反义寡核苷酸、基于模拟抗体蛋白药的抗 PCSK9 蛋白、肽疫苗等。然而生物制剂价格昂贵, 需要注射给药, 患者治疗的依从性较差、不良反应较大, 因此, 迫切需要安全性高、不良反应少且可口服的小分子 PCSK9 抑制剂的研发^[2]。

天然产物具有化学结构和生物活性多样、不良反应小的优点, 是创新药物和药物先导物的重要来源。中医药理论体系指导下的中药、中药复方和丰富的天然药物资源, 为开发创新药物奠定了坚实的基础。

收稿日期: 2018-12-13

基金项目: 四川省科技厅重点项目 (18ZDYF3541); 四川省教育厅重点项目 (14ZA0145); 四川省卫生厅应用基础研究项目 (17PJ567)

作者简介: 刘 艳 (1981—), 博士, 研究方向为中药抗血栓及新制剂研究。Tel: 18008213617 E-mail: liuyanlucky@126.com

*通信作者 吴剑波 E-mail: liuyanlucky@126.com

目前,已有大量报道天然产物能通过调节 PCSK9 而防治或改善高脂血症和心脑血管疾病,因此,从天然产物中寻找 PCSK9 的小分子抑制剂具有重要意义,但缺乏较为详细的归纳总结。本文对近 10 年来天然产物调控 PCSK9 的研究进展进行综述,以期小分子 PCSK9 抑制剂的开发提供参考。

1 具有调控 PCSK9 作用的天然产物

从天然产物中寻找和发现调控 PCSK9 的药物或先导化合物成为当前研究的热点领域之一,通过查阅文献笔者发现生物碱类、萜类、多酚类、多糖类、皂苷类等天然产物均具有调节 PCSK9 活性的作用。

1.1 生物碱类

生物碱是一类重要的天然产物,数量众多,具有降血糖、调血脂、广谱抗菌、抗炎等生物活性。近年来,研究发现生物碱具有调控 PCSK9、调节血脂的显著作用。黄连性味苦寒,具有清热燥湿的功效,临床上广泛用于治疗高脂血症。小檗碱(berberine,又称黄连素)是一种异喹啉类生物碱,是黄连的主要有效成分^[3]。现代研究发现小檗碱具有良好的调脂作用,可通过抑制脂质吸收、合成,促进脂质逆转运、清除,下调血脂水平,不良反应小,其机制与他汀类、贝特类调脂药不同^[3-4]。有学者研究表明在促进脂质清除过程中,小檗碱一方面能通过调节细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路稳定肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)表达和通过调节应激活化蛋白激酶(JNK)通路增加 LDLR 启动子的转录活性,增加肝细胞表面 LDLR 的表达,降低 LDL-C 水平,从而抑制 PCSK9 表达;另一方面能使 HepG2 细胞 PCSK9 mRNA 表达下降,呈浓度和时间依赖性,阻断其对 LDLR 的降解作用,从而增加肝细胞表面 LDLR 的密度,起到降低血浆 LDL-C 的作用,可弥补他汀类调脂药的不足^[5-6]。Li 等^[7]研究表明小檗碱能通过下调肝细胞核因子- α (HNF- α)和固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)的表达而显著抑制 PCSK9 的转录。张明光^[8]研究表明小檗碱能减弱氢化可的松降低 LDLR 效应,并使其降低 PCSK9 的效应增强,小檗碱对糖皮质激素所致的 LDL 代谢紊乱具有调节作用。8-羟基二氢小檗碱(Hdber)是小檗碱的一个衍生物,与小檗碱相比,其肠道吸收显著增加,抑制肠道葡萄糖和蔗糖吸收的活性显著增强。在高脂血症大鼠模型中,Hdber 能通过增加肝脏 LDLR 的表达,降低

肝脏 SREBP2 和 PCSK9 的表达,显著降低血清中总胆固醇(TC)、LDL-C、三酰甘油(TG)、游离脂肪酸(FFA)和载脂蛋白 B(ApoB)的水平,且发挥同样调脂作用的 Hdber 用量是小檗碱的 25%^[5,9]。因此,小檗碱和 Hdber 抑制 PCSK9 的作用可作为他汀类药物治疗高脂血症的有效补充,可成为潜在的能与他汀类药物合用的 PCSK9 小分子抑制剂的候选药物。

1.2 萜类

萜类化合物是以异戊二烯单元为基本结构单元的烯烃类化合物及其衍生物。现代中医学认为,高脂血症与中医学中的“瘀证”密切相关,因此,李骏^[10]选择泽漆 *Euphorbia helioscopia* L.、南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb.、王瓜根 *Trichosanthes cucumeroides* (Ser.) Maxim. 3 味具有活血、化瘀、散结作用的中药进行化学成分研究,寻找和开发天然小分子调脂药物和 PCSK9 抑制剂。从以上 3 味中药分离得到的萜类成分中,标记荧光探针 Dil 的低密度脂蛋白(Dil-LDL)细胞吞噬实验结果表明三萜类化合物(3 β ,24S)-eupha-7,25-diene-3,24-diol、rgelin D、齐墩果酸(oleanoic acid)、tripterfrianon A 和 23,24-dihydrocucurbitacin B 既能提高 LDLR 表达,又能明显降低 PCSK9 蛋白的表达,是潜在的天然小分子 PCSK9 抑制剂。动物实验及机制研究显示,23,24-dihydrocucurbitacin B 能增加 LDLR 基因启动子的活性,同时降低 PCSK9 基因启动子的活性,最终影响 mRNA 和蛋白表达水平,发挥降低金黄地鼠血浆中 TC、LDL-C 及 TG 的作用。

齐墩果酸是一种五环三萜类化合物,在橄榄类植物和多种中药中主要以游离脂肪酸或皂苷苷元的形式存在。研究表明,齐墩果酸具有保肝、抗炎、降糖、降压、调血脂、保护内皮和抗动脉粥样硬化等药理作用,目前临床上主要用于急、慢性肝炎的辅助治疗^[11]。李雪飞等^[12]报道齐墩果酸可降低 HepG2 细胞 PCSK9 mRNA 和蛋白水平,从而有可能通过此途径发挥抗动脉粥样硬化的作用。杨红霞等^[13]单独应用阿托伐他汀或齐墩果酸联合阿托伐他汀治疗高脂血症患者 107 例,结果表明与单用阿托伐他汀组比较,联合应用组 TC 和 LDL-C 下降效果更加明显,PCSK9 水平明显降低;提示齐墩果酸通过抑制 PCSK9 表达而强化阿托伐他汀的调脂效果。

齐墩果酸二氟甲酯(difluoromethyl oleanolate, DFMO)是齐墩果酸的一种新型衍生物,何妮娅^[14]

使用 DFMO 干预 HepG2 细胞, 研究表明 DFMO 通过上调 SREBP2 蛋白的表达, 增加 LDLR 的表达; 且能同时下调 HNF1 α 的蛋白表达, 降低 PCSK9 的表达, 减少 LDLR 的降解, 降低 HepG2 细胞内的脂质蓄积和增加细胞脂质摄取。因此 DFMO 能强化他汀类药物的调脂效果, 可作为 PCSK9 小分子抑制剂的又一候选药物。

1.3 多酚类

多酚类化合物是指结构中含有多羟基的芳香性或类芳香性化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、降低胆固醇、预防动脉粥样硬化等生物活性。研究报道, 一些多酚类化合物具有调节 PCSK9 的作用。Kitamura 等^[15-16]研究表明, 绿茶多酚中的有效成分表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 能诱导 HepG2 细胞外 PCSK9 蛋白水平明显降低, 细胞内 PCSK9 蛋白和 PCSK9 mRNA 水平没有明显变化, 同时通过 ERK 信号通路上调 LDLR 水平, 且这种作用与膜联蛋白 A2 (ANXA2, 一种内生的细胞外 PCSK9 抑制剂) 没有联系; 同时证明 EGCG 能弱化他汀类药物诱导的 PCSK9 水平的升高, 因此 EGCG 能强化他汀的调脂效果, 可作为 PCSK9 小分子抑制剂的又一候选药物。

姜黄素 (curcumin) 是一种植物多酚, 主要从姜科、天南星科植物的根茎中提取。Tai^[17]研究表明姜黄素能通过 HNF-1 α 抑制 PCSK9 mRNA 的表达, 从转录水平下调 PCSK9 的表达。研究显示, 姜黄素作用于 HepG2 细胞后, PCSK9 及诱导低密度脂蛋白受体降解蛋白 (IDOL) 表达降低, 表明姜黄素可能通过翻译后水平抑制 LDLR 经溶酶体途径降解。因此, 姜黄素作用于 HepG2 细胞后, 一方面能上调 SREBP2 及其下游靶基因 LDLR 的表达; 另一方面可以下调 PCSK9 和 IDOL 的蛋白表达, 进而减少 LDLR 的降解。两方面协同作用, 上调 HepG2 细胞 LDLR 蛋白含量, 促进细胞摄取 LDL, 使细胞内脂滴增多, 游离胆固醇和 TC 含量升高, 调节脂质代谢^[18-21]。

进一步的研究表明^[22-26], 姜黄素与烟酸均具有降低血浆 LDL-C 的作用, 因此将烟酸羧基替代姜黄素 2 个羟基形成姜黄素烟酸酯 (CurTn), 研究表明 CurTn 通过抑制 PCSK9/IDOL 的蛋白表达调节肝细胞表面 LDLR 的分布, 从而促进 HepG2 细胞摄取 LDL-C。

郅娜等^[27]研究表明白藜芦醇 ig 给药, 对高脂模型小鼠及金黄地鼠的血脂 TC 及 LDL-C 均有改善作用, 进一步研究发现白藜芦醇可能是通过下调 miRNA-27a 及 PCSK9 蛋白表达, 影响肝细胞表面 LDLR 水平, 从而发挥维持胆固醇稳态的作用。

1.4 多糖类

多糖是自然界中含量最为丰富的一种天然高分子聚合物, 具有多组分、多靶点的作用特点, 一直是调节免疫药物研究的热点。邹红钰等^[28]报道黄芪多糖 (astragalus polysaccharide, APS) 体外干预人单核细胞 (THP-1) 源性巨噬细胞后, 能通过过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ (PPAR- β/δ) 通路调节其 PCSK9 的表达。

1.5 皂苷类

绞股蓝总皂苷 (gypenosides, GPs) 是绞股蓝的主要有效成分, 临床及动物实验均表明其能有效降低血脂水平, 调节血脂代谢。吴柳松等^[29]研究发现在高脂血症大鼠模型中, GPs 单独使用或与辛伐他汀联合使用, 均能明显抑制肝脏 PCSK9 mRNA 及蛋白表达, 升高 LDLR 蛋白表达; 且联合应用能增强辛伐他汀调血脂和减轻肝脏脂肪病变的效果, 因此 GPs 可能作为他汀类药物调脂治疗的补充, 增强和改善他汀类药物调脂的疗效, 减少不良反应的发生。

1.6 黄酮类

槲皮素是一种黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化和调节脂质代谢作用^[30]。槲皮素可能通过调节脂质代谢, 增强 RAW264.7 细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇外流和阻滞泡沫细胞形成而改善动脉粥样硬化^[31]。有研究表明槲皮素能抑制肝细胞中 PCSK9 的表达, 促进巨噬细胞胆固醇外流^[32]。另有研究表明槲皮素通过上调 RAW264.7 巨噬细胞的 ABCA1、肝 X 受体 α (LXR- α) 蛋白表达和下调 PCSK9 蛋白表达, 从而抑制氧化修饰低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的脂质沉积^[33]。

1.7 复方制剂

中成药血脂康是由红曲提取物、植物甾醇、黄酮类化合物与洛伐他汀混合组成, 对于他汀类药物不耐受的高血脂患者, 具有较好的效果和耐受性。王敏^[34]研究表明, 血脂康 (5 mg) 联合瑞舒伐他汀 (5 mg) 降脂效果优于单独使用瑞舒伐他汀 (10 mg), 且升高 PCSK9 效应减弱; 联合应用前景优越, 安全性良好。

在“痰瘀同治”的治法下,研究者^[35-36]沿用并继承经典原方二陈汤、四物汤(《太平惠民和剂局方》)及二至丸(《济生方》),自拟活血化瘀方,主要由丹参、当归、陈皮、决明子、山楂、黄连等组成。应用该方对高脂血症大鼠进行治疗,研究发现,活血化瘀方可有效降低高脂血症大鼠血清 TG、LDL-C 水平,具有进一步降低 LDL-C、PCSK9 水平的趋势,这提示活血化瘀方可抑制他汀类药物引起的 PCSK9 反馈性升高,具有潜在的改善他汀类药物调脂效果的作用。

2 天然产物调节 PCSK9 作用机制

2.1 对 PCSK9 转录的调节作用

PCSK9 基因的转录表达主要受 PCSK9 基因启动子区域中 4 个结合位点的影响,即特异性蛋白 1 (Sp1) 结合位点、HNF1 结合位点、组蛋白核因子 P (HINFP) 识别位点和 SREBPs 结合位点^[37]。此

外,许多核受体也可调节 PCSK9 启动子的活性。法尼酯 X 受体 (FXR) 可下调 PCSK9^[38]; 肝 X 受体 (LXR) 可上调 PCSK9^[39]; 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 有 3 种亚型,其中 PPAR α 下调 PCSK9, PPAR γ 上调 PCSK9^[40]。

目前报道的天然产物对 PCSK9 的启动子的不同位点具有调节作用,主要是对 SREBP2、HNF-1 α 、PPAR α 的调节,具体见表 1。

2.2 对 PCSK9 的转录后调节作用

多项研究表明 PCSK9 的天然抑制剂主要有 LDL、膜联蛋白 A2、弗林蛋白酶和前体蛋白转化酶家族成员 5/6A (PC5/6A)^[41]。目前报道的天然药物对 PCSK9 的转录后调节主要是通过影响肝细胞表面 LDLR 水平,调节 LDL 浓度,从而调节 PCSK9 的表达水平,具体见表 1。

表 1 具有调节 PCSK9 作用的天然产物
Table 1 Natural products with function of PCSK9 regulation

类别	成分	模型	药理作用	参考文献
生物碱类	小檗碱 (黄连素)	HepG2 细胞模型	下调 SREBP-2、HNF-1 α , 影响 PCSK9 的转录; 调节 ERK 通路, 稳定肝脏 LDLR 表达; 调节 JNK 通路, 增加 LDLR 启动子的转录活性, 增加 LDLR 蛋白表达	5-8
萜类	8-羟基二氢小檗碱 (Hdber)	高脂血症大鼠模型	降低肝脏 SREBP2 和 PCSK9 的表达	5,9
	(3 β ,24S)-eupha-7,25-diene-3,24-diol)	巨噬细胞 DiI-LDL 吞噬实验模型	降低 PCSK9 蛋白的表达	10
	rgelin D			
	tripterfrianon A			
酚类	23,24-dihydrocucurbitacin B	金黄地鼠高脂血症模型	降低 PCSK9 基因启动子的活性	10
	齐墩果酸	HepG2 细胞模型	降低 HepG2 细胞 PCSK9 mRNA 和蛋白水平	11-13
	齐墩果酸二氟甲酯 (DFMO)	HepG2 细胞模型	下调 HNF-1 α 的蛋白表达, 降低 PCSK9 的表达	14
	表没食子儿茶素 (EGCG)	HepG2 细胞模型	诱导细胞外 PCSK9 蛋白水平明显降低, 细胞内 PCSK9 蛋白和 mRNA 水平无明显变化	15-16
	姜黄素	HepG2 细胞模型	通过 HNF-1 α 抑制 PCSK9 转录水平	17-21
多糖类	白藜芦醇	小鼠及金黄地鼠高脂模型	下调 miRNA-27a 及 PCSK9 蛋白表达	27
	黄芪多糖 (APS)	THP-1 源性巨噬细胞模型	通过 PPAR- β/δ 通路调节 PCSK9 的表达	28
皂苷类	绞股蓝总皂苷 (GPs)	高脂血症大鼠模型	抑制肝脏 PCSK9 mRNA 及蛋白表达, 升高 LDLR 蛋白表达; 且联合应用能增强辛伐他汀调血脂和减轻肝脏脂肪病变的效果	29
其他制剂	血脂康	高脂血症患者	血脂康 5 mg 联合瑞舒伐他汀 5 mg 降脂效果优于单独使用 10 mg 瑞舒伐他汀, 且升高 PCSK9 效应减弱	34-35
	活血化瘀方	高脂血症大鼠	具有进一步降低 LDL-C、PCSK9 水平的趋势, 提示活血化瘀方可抑制他汀类药物引起的 PCSK9 反馈性升高	35-36

3 展望

近年来,心脑血管疾病已经成为全球死因的首位,而血脂异常又是心脑血管疾病的独立危险因素。他汀类药物是临床使用的一线调脂药物,但临床使用存在“6%效应”的限制,2003 年发现 PCSK9 对脂质代谢的作用后,PCSK9 抑制剂迅速发展,可打破他汀类药物的“6%效应”;据报道,PCSK9 单克隆抗体抑制剂降低 LDL-C 幅度达 50%~65%,在强化他汀类药物治疗的中联合应用 PCSK9 抑制剂能进一步降低 LDL-C^[42]。已上市的 2 个 PCSK9 抑制剂均为单克隆抗体,分别为赛诺菲/再生元公司开发的 alirocumab (商品名 Praluent) 和安进公司开发的 evolocumab (商品名 Repatha),用于家族性高胆固醇血症以及对他汀类药物不耐受的患者的治疗。然而生物制剂往往价格昂贵,且由于需要注射给药,患者治疗的依从性较差,因此,可口服的小分子 PCSK9 抑制剂的研发具有广阔前景^[43]。天然产物具有来源丰富、价格低廉、毒副作用小的优势,因此,如果可以从以上天然产物中筛选出天然的 PCSK9 抑制剂,与他汀类药物联合应用,不仅能弱化他汀类药物的“6%效应”,协同强化其调脂效果,也给他汀类药物不耐受患者提供了新的治疗方式,同时也能降低患者的负担,促进中医药的发展。

参考文献

- [1] 郝晨洲,戴辰姍,程卯生,等. PCSK9 抑制剂的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2015, 25(2): 143-148.
- [2] Baum S J, Cannon C P. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(4): 544-550.
- [3] 丁阳平,叶小利,周洁,等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 763-769.
- [4] 王静,林晶晶,沈涛,小檗碱降脂作用机制研究概况 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(3): 257-259.
- [5] De Castro-Oros I, Solà R, Valls R M, et al. Genetic variants of LDLR and PCSK9 associated with variations in response to anti-hypercholesterolemic effects of armolipid plus with berberine [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150785.
- [6] Ochinnikova C C, Garelnabi M. Berberine encapsulated PLGA-PEG nanoparticles modulate PCSK-9 in HepG2 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 18(1): 61-70.
- [7] Li H, Dong B, Park S W, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28885-28895.
- [8] 张明光. 糖皮质激素和小檗碱对低密度脂蛋白代谢及 PCSK9 作用的探讨 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [9] Cao S, Xu P, Yan J, et al. Berberine and its analog, hydroxypropyl-berberine, regulate LDLR and PCSK9 expression via the ERK signal pathway to exert cholesterol-lowering effects in human hepatoma HepG2 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1340-1349.
- [10] 李骏. 具有降脂活性的天然产物的发现及其作用机制研究 [D]. 上海: 中国科学院大学, 中国科学院上海药物研究所, 2018.
- [11] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [12] 李雪飞,江璐,方春敏,等. 四种中药单体对人肝癌 HepG2 细胞枯草溶菌素转化酶 9 表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 264-266.
- [13] 杨红霞,龚慧琴,蒋恒波. 齐墩果酸强化阿托伐他汀降脂效果的临床观察及初步机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(6): 537-540.
- [14] 何妮妮. 齐墩果酸二氟甲酯通过调节 PCSK9 对 HepG2 细胞脂质摄取和蓄积的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [15] 李菲菲,温展鹏,郭玥,等. 绿茶多酚对人肝癌细胞低密度脂蛋白受体功能的影响及机制 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2017, 38(3): 359-363.
- [16] Kitamura K, Okada Y, Okada K, et al. Epigallocatechin gallate induces an up-regulation of LDL receptor accompanied by reduction of PCSK9 via the annexin A2-independent pathway in HepG2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, doi: 10.1002/mnfr.201600836.
- [17] Tai M H. Curcumin enhances cell-surface LDLR level and promotes LDL uptake through downregulation of PCSK9 gene expression in HepG2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(11): 2133-2145.
- [18] 欧露. 姜黄素促进 HepG2 细胞摄取 LDL-C 的机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [19] 欧露,张彩平,刘英,等. PCSK9 及 IDOL 在姜黄素促进 HepG2 细胞摄取 LDL-C 中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1286-1291.
- [20] Cai Y, Lu D, Zou Y, et al. Curcumin protects against intestinal origin endotoxemia in rat liver cirrhosis by targeting PCSK9 [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(3): 772-780.
- [21] Momtazi A A, Banach M, Pirro M, et al. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120(8): 157-169.
- [22] 廖端芳. 姜黄素酯的设计与 PCSK9 介导的调脂机制研究 [A] // 第十二届全国脂质与脂蛋白学术会议论文汇编 [C]. 杭州: 中国生物化学与分子生物学会脂质与

- 脂蛋白专业委员会, 2014.
- [23] 张彩平. PCSK9/IDOL 在姜黄素烟酸酯促进肝细胞摄取 LDL 的作用及机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [24] 张彩平, 孙少卫, 龚勇珍, 等. PCSK9/LDLR 通路介导姜黄素烟酸酯促进 HepG2 摄取脂质 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(9): 825-832.
- [25] 刘 静, 王媚媚, 刘录山, 等. 烟酸姜黄素酯对低剪切应力诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的影响及相关机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(8): 855-861.
- [26] 玄瑛美. 双黄调脂方及其有效成分的降脂作用和相关机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁师范大学, 2017.
- [27] 郇 娜, 杨庆宇. 白藜芦醇对高血脂模型小鼠的预防作用和对模型金黄地鼠的改善作用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4393-4397.
- [28] 邹红钰, 刘增长. 黄芪多糖对 THP-1 细胞前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 表达的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(2): 157-162.
- [29] 吴柳松, 钱民章. 绞股蓝总苷对 PCSK9 基因表达及辛伐他汀降血脂作用的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1): 79-85.
- [30] Lara-Guzman O J, Tabares-Guevara J H, Leon-Varela Y M, *et al.* Proatherogenic macrophage activities are targeted by the flavonoid quercetin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2): 296-306.
- [31] Cui Y, Hou P, Li F, *et al.* Quercetin improves macrophage reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 9-16.
- [32] Mbikay M, Sirois F, Simoes S, *et al.* Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture [J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4(1): 755-762.
- [33] Li S, Cao G, Shen D Z, *et al.* Quercetin protects against ox-LDL-induced injury via regulation of ABCA1, LXRalpha and PCSK9 in RAW264.7 macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 799-806.
- [34] 王 敏. 血脂康联合瑞舒伐他汀降脂疗效和安全性评估及对 PCSK9 和小而密低密度脂蛋白的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [35] 师 帅. 基于 PCSK9/LDLR 通路的冠心病痰浊证脂蛋白代谢调控研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [36] 隋歌川. 化浊祛湿方通过 SREBP-2 调节胆固醇代谢的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [37] 李 莎. PCSK9 与冠心病发生发展关系的临床评价 [D]. 北京: 北京协和医学院中国医学科学院, 2017.
- [38] Langhi C, Singh A, Guo G, *et al.* Activation of the farnesoid X receptor represses PCSK9 expression in human hepatocytes [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(6): 949-955.
- [39] Scotti E, Hong C, Yoshinaga Y, *et al.* Targeted disruption of the idol gene alters cellular regulation of the low-density lipoprotein receptor by sterols and liver x receptor agonists [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(9): 1885-1893.
- [40] Duan Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation by ligands and dephosphorylation induces proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and low density lipoprotein receptor expression [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23667-23677.
- [41] Mayer G, Poirier S, Seidah N G. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(46): 31791-31801.
- [42] Baum S J, Cannon C P. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(4): 544-550.
- [43] Fala L. Repatha (Evolocumab): Second PCSK9 inhibitor approved by the FDA for patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2016, 9: 136-139.