

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-08-0594-05

## 淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠主动脉脂联素受体表达的影响

徐玉顺, 沈思钰, 蔡辉, 赵智明

(南方医科大学南京临床医学院 南京军区南京总医院, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 淫羊藿总黄酮; 高脂血症; 脂联素; 脂联素受体

[摘要] 目的 探讨淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠主动脉脂联素受体 1 和 2 表达的影响。方法 清洁级 SD 大鼠 35 只, 随机分为高脂饮食组 (26 只) 和对照组 (9 只)。高脂饮食组高脂饮食喂养 12 周后, 随机分为模型组 (8 只) 和高脂饮食加淫羊藿总黄酮低剂量组 (9 只)、高脂饮食加淫羊藿总黄酮高剂量组 (9 只), 检测血脂水平及观察主动脉病理变化, 通过 ELISA 检测血清脂联素水平, 通过荧光定量 PCR 法检测主动脉脂联素受体 1 和 2 基因的表达, Western blotting 检测脂联素受体 1 和 2 蛋白的表达。结果 造模 12 周后, 高脂饮食组甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高; 给药 4 周后, 与模型组比较, 淫羊藿总黄酮低剂量组和高剂量组甘油三酯和总胆固醇水平明显降低 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 淫羊藿总黄酮能减轻高脂饮食所致的内膜增厚和平滑肌细胞增殖, 淫羊藿总黄酮组血清脂联素水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且淫羊藿总黄酮高剂量组较淫羊藿总黄酮低剂量组明显升高 ( $P < 0.05$ ); 淫羊藿总黄酮组脂联素受体 1 和 2 mRNA 的表达较模型组明显升高 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 且淫羊藿总黄酮高剂量组脂联素受体 1 mRNA 的表达较低剂量组明显升高 ( $P < 0.05$ ); 淫羊藿总黄酮组脂联素受体 1 和 2 蛋白的表达较模型组明显升高 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。结论 淫羊藿总黄酮能降低高脂血症大鼠血脂水平, 并升高血清脂联素水平及主动脉脂联素受体 1 和 2 的表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Influence of Total Flavonoids of Epimedium on Adiponectin Receptors Expression in Hyperlipidemia Rats

XU Yu-Shun, SHEN Si-Yu, CAI Hui, and ZHAO Zhi-Ming

(School of Clinical Medicine, Southern Medical University &amp; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

[KEY WORDS] Total Flavonoids of Epimedium; Hyperlipidemia; Adiponectin; Adiponectin Receptor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influence of total flavonoids of epimedium on adiponectin receptors expression in hyperlipidemia rats and the mechanism of protection in hyperlipidemia rats. **Methods** 35 male SD rats were randomly divided into two groups: high cholesterol diet group ( $n = 26$ ) and control group ( $n = 9$ ). Rats of high-fat diet group were fed with high-fat diet for 12 weeks, then 26 SD male rats were randomly divided into three groups: model group, high hyperlipidemia group with low dose total flavonoids of epimedium (100 mg/kg) group, hyperlipidemia group with high dose total flavonoids of epimedium (200 mg/kg) group. Serum lipid levels of all rats were measured and the aorta was taken for pathologic analysis. Serum adiponectin was detected by ELISA. The expression of both adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and adiponectin receptor 2 (AdipoR2) on the aorta were analyzed by real-time PCR and Western blotting. **Results** After 12 weeks of feeding, as compared with full diet group, the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in high cholesterol diet groups were significantly increased ( $P < 0.01$ ), which indicated that the hyperlipidemia model was estimated. After 4 weeks' treatment, as compared with high hyperlipidemia model group, the levels of TC, TG in total flavonoids of epimedium groups were obviously lower ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ). Aortic intimal hyperplasia and smooth muscle cells proliferation in rats fed with high cholesterol diet were decreased in high hyperlipidemia with total flavonoids of epimedium groups. As compared with high hyperlipidemia model group, the serum levels of adiponectin with total flavonoids of epimedium were increased ( $P < 0.05$ ), moreover, these changes were more significant in high dose treated group ( $P < 0.05$ ), and the expression of both AdipoR1 mRNA and AdipoR2 mRNA were significantly increased ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), moreover, the expression of AdipoR1 mRNA were significant in high dose treated group. The expression levels of both AdipoR1 and AdipoR2 protein in total flavonoids of epimedium group were significantly higher than that of hyperlipidemia model group. **Conclusion** Total flavonoids of epimedium can reduce the levels of serum lipids, but increase the levels of serum adiponectin and the mRNA and protein expression of both AdipoR1 and AdipoR2 on the aorta in hyperlipidemia rats.

[收稿日期] 2010-07-02

[修回日期] 2010-08-10

[基金项目] 中国博士后基金 (20090461491) 资助

[作者简介] 徐玉顺, 硕士研究生, 研究方向为血脂代谢, E-mail 为 xuyushun2008@yahoo.cn; 通讯作者蔡辉, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂代谢及充血性心力衰竭的基础和临床研究, E-mail 为 caihui@163.com; 沈思钰, 副主任医师, 副教授。

高脂血症为动脉粥样硬化形成的重要危险因素,主要是增高氧化型低密度脂蛋白和胆固醇对动脉内皮功能性损失,影响内皮功能。脂联素为白色脂肪组织分泌的重要产物,为体脂含量呈负相关的脂肪细胞因子,已证实其具有广泛的生物学活性,如增加胰岛素敏感性,抗炎,调节血脂,维持内皮细胞完整性等,低脂联素血症日渐成为心血管疾病特别是动脉粥样硬化的独立危险因素。血管内皮有脂联素受体表达,脂联素主要通过其受体起作用,提高脂联素水平有助于改善内皮细胞功能,并为其抗动脉粥样硬化提供依据<sup>[1]</sup>。

淫羊藿总黄酮从小檗科淫羊藿中提取出的有效成分,主要药理学成分为淫羊藿苷,其具有降脂、抗氧化、抗炎、改善内皮等功能,在抗动脉粥样硬化过程中有着重要作用<sup>[2-4]</sup>。本研究通过高脂饲料喂养形成高脂血症大鼠模型,并观察淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠脂联素水平及主动脉脂联素受体表达的影响,以探讨淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠主动血管的保护作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及试剂

刚断乳的 SD 雄性大鼠 35 只,平均体重 60 g 左右,清洁级,由南京军区南京总医院动物实验中心提供[实验动物使用许可证号 SYXK(苏)2003-0032]。淫羊藿总黄酮由南京泽朗医药公司合成。脂联素 ELISA 试剂盒购于美国 R&D 公司;甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;变性液(异硫氰酸胍, Trizol)、RT-PCR 试剂盒、AMV 逆转录酶试剂盒及 70% 乙醇购于南京凯基生物科技发展有限公司;琼脂糖购于 Sigma 公司;氯仿和异戊醇购于台山市新宁制药有限公司;PCR 引物由南京凯基生物科技发展有限公司合成。Western blotting 羊抗小鼠和羊抗兔 HRP、 $\beta$ -actin 和 ECL 检测试剂盒购于南京凯基生物科技发展有限公司;脂联素受体 1 和 2 单克隆抗体购于 Santa Cruz 公司。

### 1.2 高脂大鼠模型的建立及淫羊藿总黄酮的干预

所有大鼠根据体重随机分为配方高脂饲料(鱼粉 3%、猪油 12%、白蔗糖 5%、鸡蛋 10%、胆固醇 2%、胆酸盐 0.5%、甲基硫氧嘧啶 0.2% 和 67.3% 基础塑料)组( $n=26$ )和普通饲料组(简称对照组, $n=9$ ),高脂饮食组进食量控制在 0.15 g/(g·d),分

早、中、晚三餐定时定量分别给予,第 12 周末从大鼠眶后静脉抽血检测血脂以确定模型是否复制成功。再将高脂饲料组大鼠根据体重随机分为模型组( $n=8$ )、高脂饮食+淫羊藿总黄酮低剂量组(100 mg/kg  $n=9$ )、高脂饮食+淫羊藿总黄酮高剂量组(200 mg/kg  $n=9$ )。12 周后给予连续灌胃,干预 4 周。对照组和模型组予相应溶剂灌胃,灌胃 4 周,药物干预 4 周后处死大鼠。

### 1.3 检测指标

实验第 12 周末从大鼠眶后静脉取血 3~5 mL,室温静置 1 h 后,3000 r/min 离心 5 min,分离血清置 -20℃ 冰箱保存,待检测血脂水平。16 周末实验结束后,禁食 24 h 于次日上午 8 时,用 20% 氯胺酮,以 0.01 mL/g 剂量腹腔注射麻醉后,剪开胸腹腔,暴露心脏,左心室穿刺取血 5 mL,室温静置 1 h 后,3000 r/min 离心 5 min,分离血清测血液指标;摘取心脏,于冰盘中分离主动脉作组织病理学检查。

### 1.4 血脂指标检测

TG、TC 用酶法测定, HDL 和 LDL 用选择性沉淀法测定。

### 1.5 主动脉病理学检测

大鼠主动脉弓与胸主动脉交界处取材,10% 中性甲醛固定,石蜡包埋,水平横切面制备石蜡切片,厚度 4  $\mu$ m,苏木素伊红染色,200 倍光镜观察。

### 1.6 血清脂联素检测

采用 ELISA 法检测脂联素水平,每份标本测 2 次取平均值。

### 1.7 荧光实时聚合酶链反应检测主动脉脂联素受体 mRNA 的表达

将血管组织按每 100 mg 加 1 mL Trizol 试剂提取总 RNA,取 RNA 样品用 1×TE Buffer 稀释样品 100 倍,测定样品在 260 nm 和 280 nm 的吸收值确定 RNA 质量。AMV 逆转录酶及 1  $\mu$ L 随机引物将提取总的 RNA 逆转录为单链 cDNA。测定脂联素受体 1(AdipoR1)和脂联素受体 2(AdipoR2)及  $\beta$ -actin mRNA 含量的 PCR 反应体系 20  $\mu$ L,在 0.2 mL PCR 管中依次加入 RT mix(缓冲液、酶、dNTP) 12.5  $\mu$ L, cDNA 1  $\mu$ L, 5  $\mu$ mol/L 引物各 1  $\mu$ L, H<sub>2</sub>O 10.5  $\mu$ L; PCR 反应条件: 95℃ 5 min 预变性, 94℃ 15 s, 60℃ 30 s, 95℃ 1 min 热循环 45 次, 55℃ 延伸 1 min。做融解曲线 81 循环,每个循环加 0.5 循环 13 s。  $\beta$ -actin (扩增片段 1) 正义 5'-GCA GAA GGA GAT CAC AGC CCT-3', 反义 5'-GCT GAT CCA CAT CTG CTG GAA-3', 扩增产物为 136 bp AdipoR1 正

义 5'-TGG GGA AAA AAT TAT GAA CTG G-3', 反义 5'-GTG TGC TAC AAA AAT GGA TGG C-3', 扩增产物为 132 bp; AdipoR2 正义 5'-AGT GAT CCC TCA TGA TGT GCT G-3', 反义 5'-GAG ATG TGT CCA AAT GTT GCC C-3', 扩增产物为 148 bp。将样品的目的基因以及  $\beta$ -actin 进行扩增, 其产物进行梯度稀释作标准曲线, 标准曲线样品和待测样品加入到含 SYBR Green 荧光染料的反应体系中, 在 DA7600 实时基因荧光定量 PCR 仪上进行实时定量 PCR 扩增检测, 结果进行标准曲线分析, 得出 Ct 值, 结果值以目的基因除以内参基因拷贝数的相对值来表示。

### 1.8 Western blotting 检测脂联素受体蛋白的表达

将准备好的血管组织, 加入 200  $\mu$ L 冰预冷裂解缓冲液, 涡旋震荡, 4℃ 13000 r/min 离心 10 min, 将上清分装, -70℃ 保存备检。样品经 SDS-PAGE 后, 电转移至硝酸纤维素膜上, 5% 脱脂奶粉封闭液封闭过夜, 加辣根过氧化物酶标记抗体下摇荡孵育 1 h, PBST 充分洗膜, 漂洗 4 次, 每次 10 min。按 0.1 mL/cm<sup>2</sup> 显影液计算用量, 将显影液加于硝酸纤维素膜上, 室温放置 1 min。暗室中迅速将膜蛋白贴在 X

光胶片上曝光, 洗片机中显影、洗像。调整曝光时间, 直至出现最佳条带。用图像分析系统测定目的条带与内参的光密度, 并取两者的比值作半定量分析。

### 1.9 统计学方法

计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较用 *t* 检验, 多组资料组间比较用单因素方差分析, 方差齐性用 LSD, 方差不齐用 Dunnett T3。

## 2 结果

### 2.1 主动脉病理学变化

对照组血管壁结构清晰、内皮细胞完整无脱落, 内膜薄, 中层平滑肌层均匀、厚度正常, 外层为疏松结缔组织; 模型组血管内皮细胞部分脱落, 内膜增厚, 部分内膜破裂, 可见脂质浸润, 部分血管壁向管腔内突出, 可见中膜平滑肌增生、排列紊乱; 淫羊藿总黄酮低剂量组可见内膜轻度增厚, 未见明显平滑肌增生; 淫羊藿总黄酮高剂量组没有明显的病理改变 (图 1)。

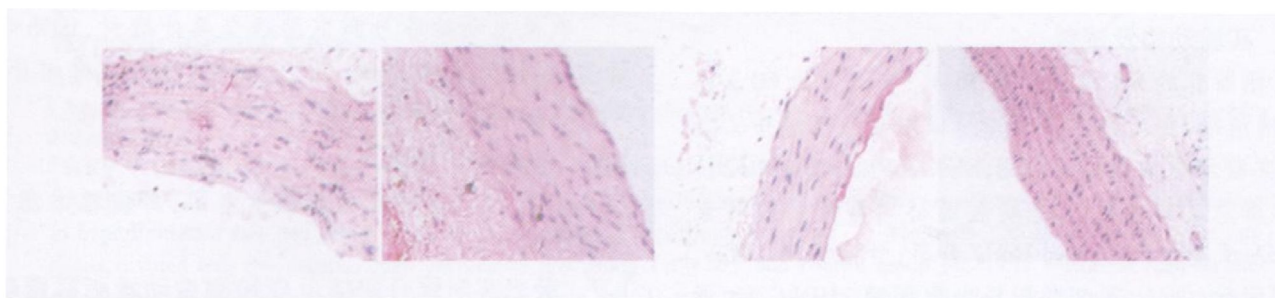


图 1 主动脉 HE 染色 (×100) 从左至右分别为模型组、对照组、淫羊藿总黄酮高剂量组和淫羊藿总黄酮低剂量组。

### 2.2 血脂和脂联素水平

造模后 12 周后高脂饮食组 TG、TC、LDLC 较对照组明显升高 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。经淫羊藿总黄酮干预后, 模型组 TG 和 TC 水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 淫羊藿总黄酮两治疗组 TG 和 TC 水平较模型组明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 各组 HDLC

和 LDLC 水平比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但淫羊藿总黄酮两治疗组有下降趋势。模型组血清脂联素水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而淫羊藿总黄酮两治疗组血清脂联素水平较模型组显著升高 ( $P < 0.05$ ), 且高剂量组比低剂量组升高更明显 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 1 干预前第 12 周血脂水平 ( $\bar{x} \pm s$  mmol/L)

分 组	<i>n</i>	TG	TC	HDLC	LDLC
对照组	9	0.929 $\pm$ 0.150	1.831 $\pm$ 0.226	1.255 $\pm$ 0.092	0.195 $\pm$ 0.051
高脂饮食组	26	1.740 $\pm$ 0.414 <sup>a</sup>	3.503 $\pm$ 1.090 <sup>a</sup>	1.334 $\pm$ 0.213	0.452 $\pm$ 0.328 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

表 2 干预 4 周后血脂和脂联素水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	对照组 ( $n=9$ )	模型组 ( $n=8$ )	淫羊藿总黄酮 高剂量组 ( $n=9$ )	淫羊藿总黄酮 低剂量组 ( $n=9$ )
TG (mmol/L)	0.798 $\pm$ 0.195	1.533 $\pm$ 0.172 <sup>b</sup>	0.937 $\pm$ 0.396 <sup>d</sup>	1.006 $\pm$ 0.432 <sup>c</sup>
TC (mmol/L)	1.690 $\pm$ 0.293	3.084 $\pm$ 0.984 <sup>b</sup>	1.478 $\pm$ 0.302 <sup>d</sup>	1.816 $\pm$ 0.307 <sup>d</sup>
HDL-C (mmol/L)	1.187 $\pm$ 0.148	1.168 $\pm$ 0.065	1.121 $\pm$ 0.145	1.132 $\pm$ 0.153
LDL-C (mmol/L)	0.153 $\pm$ 0.050	0.244 $\pm$ 0.132	0.144 $\pm$ 0.099	0.206 $\pm$ 0.241
脂联素 ( $\mu\text{g/L}$ )	97.322 $\pm$ 3.169	77.705 $\pm$ 9.520 <sup>a</sup>	101.511 $\pm$ 2.925 <sup>e</sup>	96.653 $\pm$ 2.744 <sup>ce</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较; e 为  $P < 0.05$ , 与高剂量组比较。

### 2.3 主动脉脂联素受体 1 和 2 mRNA 和蛋白表达

模型组 AdipoR1 和 AdipoR2 mRNA 的表达较对照组明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 淫羊藿总黄酮高剂量组和低剂量组 AdipoR1 和 AdipoR2 mRNA 的表达较模型组明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且淫羊藿总黄酮高剂量组 AdipoR1 mRNA 较低剂量组明显升高 ( $P < 0.05$ ), 淫羊藿总黄酮高剂量组 AdipoR2 mRNA 的表达较低剂量组有上升趋势 (表 3)。模型组 AdipoR1 和 AdipoR2 蛋白的表达较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ ), 淫羊藿总黄酮低剂量组和高剂量组 AdipoR1 和 AdipoR2 蛋白的表达较模型组明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 淫羊藿总黄酮高剂量组 AdipoR1 和 AdipoR2 蛋白的表达较低剂量组有上升趋势 (表 4 和图 1)。

表 3 主动脉 AdipoR1 和 AdipoR2 mRNA 的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	AdipoR1	AdipoR2
对照组	3	0.2389 $\pm$ 0.0259	0.2941 $\pm$ 0.0081
模型组	3	0.0608 $\pm$ 0.0023 <sup>a</sup>	0.1292 $\pm$ 0.0508 <sup>b</sup>
淫羊藿总黄酮高剂量组	3	0.1639 $\pm$ 0.0171 <sup>c</sup>	0.2253 $\pm$ 0.0284 <sup>d</sup>
淫羊藿总黄酮低剂量组	3	0.0742 $\pm$ 0.0024 <sup>ce</sup>	0.1934 $\pm$ 0.0227 <sup>c</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较; e 为  $P < 0.05$ , 与高剂量组比较。

表 4 主动脉 AdipoR1 和 AdipoR2 蛋白的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	AdipoR1	AdipoR2
对照组	3	0.4703 $\pm$ 0.1448	0.5122 $\pm$ 0.1983
模型组	3	0.1204 $\pm$ 0.0896 <sup>a</sup>	0.2047 $\pm$ 0.0645 <sup>a</sup>
淫羊藿总黄酮高剂量组	3	0.3922 $\pm$ 0.0703 <sup>c</sup>	0.6279 $\pm$ 0.1131 <sup>c</sup>
淫羊藿总黄酮低剂量组	3	0.2788 $\pm$ 0.0494 <sup>b</sup>	0.5674 $\pm$ 0.0412 <sup>c</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

## 3 讨论

高脂血症引起的血管内皮功能性损伤病变是动脉粥样硬化病理过程最早期的改变, 特别与餐后高脂血症导致白细胞激活标志物表达增多及内皮细胞

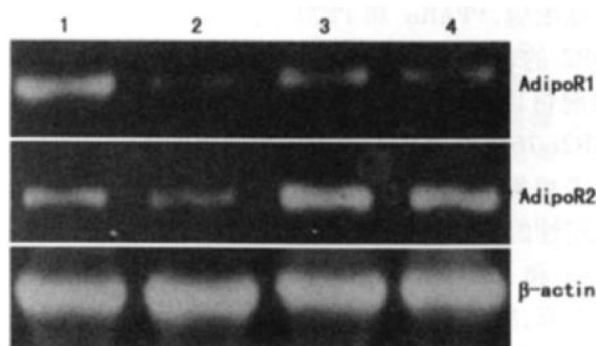


图 2 Western blotting 检测脂联素受体 1 和 2 蛋白的表达

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为淫羊藿总黄酮高剂量组, 4 为淫羊藿总黄酮低剂量组。

炎症性基因过多表达相关<sup>[5]</sup>。研究发现, 血清 TC 可能是颈动脉粥样硬化形成的独立危险因素, 在动脉粥样硬化形成、发展及终点事件过程中起着重要作用<sup>[6]</sup>。本研究中, 大鼠饲养 12 周出现较明显的高脂血症, TG、TC、LDLC 明显升高, 给药 4 周后, 模型组血脂 TG、TC 较对照明显升高, 淫羊藿总黄酮干预组可降低 TG、TC 水平, LDLC 降低无统计学意义, 但有下降趋势。主动脉病理检查显示血管内膜损伤较轻。说明淫羊藿总黄酮通过调节血脂改善血管内膜, 减轻平滑肌增生, 有助于进一步抑制动脉粥样硬化进展。

Scherer 等<sup>[7]</sup>首先发现一种白色脂肪细胞特异性分泌蛋白质并称为脂联素, 是唯一与体内脂含量负相关的脂肪因子。低脂联素水平为冠心病的独立危险因素, 对脂质代谢有着重要作用, 脂联素主要影响 HDL 代谢以及通过增加骨骼肌脂蛋白脂肪酶和极低密度脂蛋白 (VLDL) 受体的表达及 VLDL-TG 的最终代谢来改善血脂代谢, 从而改善血脂所致内皮损伤<sup>[1,8,9]</sup>。Yamauchi 等<sup>[10]</sup>于 2003 年通过反向转录脂联素 DNA 编码出 AdipoR1 和 AdipoR2 两者都是具有 7 跨膜区域蛋白, AdipoR1 在骨骼肌表达比较丰富, 也表达骨骼、心肌、动脉内皮细胞、脑、肺、肾脏、肝脏等组织, 而 AdipoR2 主要表达于肝脏。有研



究发现长时间高脂饮食血管 AdipoR1和 AdipoR2明显下降,出现脂联素诱导 AMPK/eNOS磷酸化和血管舒张明显下降,并出现高脂及肥胖者血管损伤<sup>[11]</sup>。Da等<sup>[12]</sup>研究发现通过对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠模型提高血清脂联素水平和上调主动脉 AdipoR(尤其是 1 型受体)表达,主动脉内膜增厚明显改善,斑块消退。AdipoR1和 AdipoR2表达于动脉粥样硬化斑块和巨噬细胞,并且 AdipoR1表达量多于 AdipoR2 对于参与动脉粥样硬化形成的单核巨噬细胞,PPAR $\alpha$ 和 PPAR $\gamma$ 激动剂均可上调 AdipoR2 的表达,但对 AdipoR1影响较小;肝 X 受体激动剂可以同时上调 AdipoR1和 AdipoR2<sup>[13]</sup>。AdipoR2rs767870基因与影响单核细胞的 AdipoR2蛋白水平相关,可能是无胰岛素抵抗的动脉粥样硬化的决定性因素<sup>[14]</sup>。本研究,高脂模型组主动脉 AdipoR1和 AdipoR2 mRNA 及蛋白的表达较对照组明显下降,模型组血清脂联素水平显著低于对照组;主动脉病理可见模型组出现明显内膜增厚,内皮不完整,连续性破坏,内皮下平滑肌增生。出现早期动脉粥样硬化内皮损伤表现。

淫羊藿总黄酮为小檗科淫羊藿主要成分,主要的活性成分为淫羊藿苷,具有增加心脑血管血流量,延缓肾衰竭的进程,增强雄性生殖功能,改善血液流变学和促进造血,调节机体免疫功能,抗肿瘤,抗衰老等功效。近来有研究显示具有改善血管内皮损伤、抗氧化的作用<sup>[15]</sup>。本研究通过高脂饮食诱导高脂血症模型,出现明显内膜损害,平滑肌增生。通过检测血清脂联素水平及脂联素受体,发现淫羊藿总黄酮两治疗组血清脂联素水平较模型组显著升高。淫羊藿总黄酮治疗组能明显提高 AdipoR1和 AdipoR2 mRNA 的表达,其中 AdipoR1 mRNA 的表达更明显。淫羊藿总黄酮两治疗组 AdipoR1和 AdipoR2 蛋白的表达较模型组明显升高,且淫羊藿总黄酮高剂量组较低剂量组有升高趋势。两治疗组主动脉病理较模型组改善,血管内膜断裂、增生和平滑肌增生情况明显减轻。推测淫羊藿总黄酮改善高脂血症所致的内膜损伤及抗动脉粥样硬化作用,可能与提高血清脂联素水平及主动脉 AdipoR1和 AdipoR2 的表达增加有关。

本研究证实淫羊藿总黄酮通过降低高脂血症大鼠血脂并提高血清脂联素水平及增加 AdipoR1和 AdipoR2表达,从而达到抗高脂血症所致早期动脉粥样硬化形成的作用,为进一步研究淫羊藿总黄酮保护血管内膜、抗动脉粥样硬化的作用提供了一定的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology [J]. *Dis Markers* 2009 **26** (5-6): 247-263
- [2] 王茜,林焕冰,程玉芳,等. 淫羊藿苷对高脂血症大鼠粘附分子基因表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16** (1): 4-6
- [3] Xu HB, Huang ZQ. Vasorelaxant effects of icariin on isolated canine coronary artery [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007 **49** (4): 207-213
- [4] Xu HB, Huang ZQ. Icariin enhances endothelial nitric-oxide synthase expression on human endothelial cells in vitro [J]. *Vascul Pharmacol* 2007 **47** (1): 18-24
- [5] Alipour A, Elte JW, van-Zaenen HC, et al. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis [J]. *Atheroscler Suppl* 2008 **9** (2): 39-44
- [6] Kerényi L, Mihalik L, Csiba L, et al. Role of hyperlipidemia in atherosclerotic plaque formation in the internal carotid artery [J]. *J Clin Ultrasound* 2006 **34** (6): 283-288
- [7] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem* 1995 **270** (45): 26 746-749
- [8] Zyrinx BC, Aengenstaedt P, Hess UF, et al. Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma adiponectin data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study [J]. *Atherosclerosis* 2008 **200** (2): 403-409
- [9] Liping Q, Chenhui Z, Deneys RW, et al. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism [J]. *Diabetes* 2008 **57** (7): 1 824-833
- [10] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects [J]. *Nature* 2003 **423** (6941): 762-769
- [11] Li R, Xu M, Wang X. Reduced vascular responsiveness to adiponectin in hyperlipidemic rats: mechanisms and significance [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2010 **49** (4): 576-578
- [12] Da W a CR, Zhao F, Qi Y F, et al. Role of adiponectin and its receptors in antiatherosclerotic effects of pioglitazone on ApoE knocked out mice [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2009 **41** (2): 174-178
- [13] Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and LXR [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 **314** (1): 151-158
- [14] Halvasiotis I, Tsotra PC, Ikononidis I, et al. Genetic variation in the adiponectin receptor 2 (ADIPOR2) gene is associated with coronary artery disease and increased ADIPOR2 expression in peripheral monocytes [J]. *Cardiovasc Diabetol* 2010 **23** (9): 10
- [15] 裴志芳,夏珂,高琪乐,等. 淫羊藿总黄酮对 LPC 诱导内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中南药学*, 2009 **7** (6): 410-412

(此文编辑 文玉珊)