

中医药干预胆固醇逆转运进行降脂的研究进展

马玉雪¹, 杨帅虎¹, 方诗剑¹, 杨蕊红¹, 牛雯颖^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学实验实训中心, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月22日

摘要

高脂血症是一种严重危害人类身体健康的代谢性疾病, 当血液中脂质过多时会沉积在大中动脉内壁导致官腔狭窄形成堵塞, 进而演变成动脉粥样硬化。胆固醇逆转运可以将外周组织中多余胆固醇转运至肝脏进行降解, 最终达到降脂效果。而PPAR γ -LXR α -ABCA1通路在逆转运过程中起到了极大的作用。研究表明从中药中提取的黄酮类、多酚类、生物碱类、多糖类、有机酸类、皂苷类等多种生物活性成分, 以及多种中药可以通过胆固醇逆转运起到降脂的作用。

关键词

高脂血症, 动脉粥样硬化, 中医药, 胆固醇逆转运

Research Progress on Lipid Reduction of Traditional Chinese Medicine Active Ingredients Based on Cholesterol Reversal

Yuxue Ma¹, Shuaihu Yang¹, Shijian Fang¹, Ruihong Yang¹, Wenying Niu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Experimental Training Center of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 21st, 2023; accepted: Sep. 15th, 2023; published: Sep. 22nd, 2023

Abstract

Hyperlipidemia is a metabolic disease that seriously endangers human health. When too much li-

*通讯作者。

文章引用: 马玉雪, 杨帅虎, 方诗剑, 杨蕊红, 牛雯颖. 中医药干预胆固醇逆转运进行降脂的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 15173-15180. DOI: 10.12677/acm.2023.1392122

lipid in the blood is deposited in the inner wall of the large and medium arteries, it leads to the narrowing and blockage of the official cavity, and then develops into atherosclerosis. Cholesterol reversal transport can transport excess cholesterol in peripheral tissues to the liver for degradation, and ultimately achieve lipid-lowering effects. The PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway plays an important role in the reversal process. Studies have shown that flavonoids, polyphenols, alkaloids, polysaccharides, organic acids, saponins and other bioactive ingredients extracted from traditional Chinese medicine, as well as a variety of traditional Chinese medicine can play a role in lipid lowering through cholesterol reversal.

Keywords

Hyperlipidemia, Atherosclerosis, Traditional Chinese Medicine, Cholesterol Reversal

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

如今不断提高的生活水平、不断变化的生活方式以及全球人口老龄化等因素,使得高脂血症的发病率迅速上升。据统计,由高脂血症及其诱发的其他疾病引发的死亡人数约占世界疾病总死亡人数的一半[1]。脂质代谢异常是引发动脉粥样硬化的最危险因素。动脉粥样硬化形成过程复杂,涉及脂质浸润、炎症、氧化应激等多种病理变化。有研究表明在动脉粥样硬化早期会出现内皮细胞损伤和功能障碍,在氧化低密度脂蛋白、高糖、缺氧、炎症因子等不良刺激因素作用下,内皮细胞出现异常增殖、细胞死亡等,进而引起功能障碍[2]。发病时在各种因素影响下,血管中单核细胞和淋巴细胞表面黏附因子表达增加,黏附在内皮细胞上后,通过内皮间移入内膜下演变为巨噬细胞,巨噬细胞通过表面的清道夫受体吞噬 ox-LDL,最终形成泡沫细胞。之后巨噬细胞经过一系列反应,合成并分泌很多生长因子和促炎介质,促进斑块生长和炎症反应。在各种机制作用下,动脉粥样硬化形成[3] [4]。

根据患者的危险状态以及血脂异常的不同,选择适合其治疗的降脂药物。目前临床上的降脂药主要有他汀类、贝特类、烟酸类、胆汁酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂等[5]。这些药物毒副作用大且作用靶点单一[6] [7],而中医药具有副作用少、安全性强、作用广泛,增效减毒的治疗效果等优势[8]。于力友[9]等人使用和胃化痰降浊方治疗痰浊阻遏型高脂血症疗效优于单纯西药组。金俊涛[10]等临床观察调脂汤治疗混合型高脂血症痰瘀结滞证,对照阿托伐他汀钙,结果表明调脂汤能明显改善混合型高脂血症痰瘀结滞证患者的临床症状,并可有效降低总胆固醇及三酰甘油指标,疗效优于单纯西药治疗组,且无明显不良反应。本文整理了通过促进胆固醇逆转运加速体内脂质外排的中医药。

2. 胆固醇逆转运

胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)是将外周组织中多余胆固醇通过高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)携带回肝脏,在肝内进行一系列的反应后,最终以胆汁酸的形式排出体外的过程[11]。是机体内一条极其重要的降胆固醇途径。

胆固醇逆转运分为胆固醇从细胞内流出、胆固醇酯化和胆固醇清除三个过程。

外周细胞表面的盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)介导的胆固醇外流是胆

固醇逆转运中最关键的一步, 将外组织中的游离胆固醇(free cholesterol, FC)转运至细胞外与贫脂载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I)结合, 生成新生的高密度脂蛋白。

β -HDL 中的 FC 进一步经由卵磷脂胆固醇转移酶(lecithin cho-lesterol transferase, LCAT)在生理激活剂 ApoA-I 等作用下被转化为胆固醇酯(cholesteryl esters, CE), 由此成熟 HDL 形成[12]。

最终 HDL 由肝细胞表面清道夫受体 SR-B1 转运至肝内, 此时 CE 转化为 FC 在 CYP7A1 作用下合成胆汁酸, 排出体外胆固醇清除完成[13]。

3. PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路

过氧化物酶体增值物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)在巨噬细胞中高度表达, 是控制动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞炎症、极化和脂质代谢的中央开关[14] [15] [16]。

肝脏 X 核受体 α (liver X nuclear receptor α , LXR α)在肝脏中含量最多且密切参与脂质代谢, 在体内是用来平衡胆固醇浓度的主要感受器[17]。研究证实, LXR 可以在 PPAR α 调控下上调逆转运相关基因 ABCA1、ABCG1 的表达。

ABC 转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC) ABCA1 和 ABCG1 广泛分布于肝、小肠和肾等器官细胞质膜。ABCA1 把从细胞内携带的胆固醇和磷脂跨膜转运至胞外的 apoA-1。研究表明, ABCA1 基因突变时, apoA-1 不能通过 ABCA1 途径获得脂质, 使得脂质贫乏的 apoA-1 迅速清除, 最终 HDL 合成减少, 导致组织巨噬细胞中胆固醇积累。这意味着, ABCA1 对 apoA-1 脂化产生 HDL 颗粒和清除巨噬细胞中的胆固醇来说是不可或缺的[18] [19] [20]。

4. 中药单体

多种中药单体可通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路促进外周组织中的胆固醇逆转运, 除此之外, 部分还可以通过抑制清道夫受体 A 类 SR-A, CD36 的表达减少细胞对胆固醇的摄取, 增加 B 类 SR-B 的表达, 加速外排减少泡沫细胞合成。

黄酮类化合物芒果苷, 鹰嘴豆芽素, 橙皮素, 灯盏花乙素可通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路促进外周组织中的胆固醇逆转运[21] [22] [23] [24]。另外黄芩苷和山奈酚还可抑制 CD36, 促进 SR-BI 减少细胞内脂质堆积[25] [26] [27]。白杨素和槲皮素可降低 SR-A1 和 SR-A2 表达, 增加 ABCG1 进行逆转运[28] [29] [30]。葛根素下调 CD36 减少摄取, 淡豆豉异黄酮升高 ABCG1 [31] [32]。

多酚类姜黄素通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路和促进 ABCG1 促进外周组织中的胆固醇逆转运[33]。

生物碱类黄连素, 荷叶碱通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路促进外周组织中的胆固醇逆转运[34] [35]。川芎嗪除通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路也可抑制 PI3K-Akt 信号通路下调 CD36 和 SR-A 的表达, 进而减少细胞对脂质的摄取[36]。

多糖类茯苓多糖促进 ApoA1 和 LCAT 表达从而增加成熟 HDL 的含量, 抑制 CETP 将脂质转运至 ApoB 间接升高 HDL 含量、升高 PLTP 磷脂转运蛋白将脂质从脂蛋白中转运至 HDL 升高其含量, 同时还可增加 SR-B1 促进外排[37]。蛹虫草多糖可上调肝脏表面 SR-B1 和 LDLR 增强对脂质摄取, 降低血清中脂质水平[38]。仙人掌多糖增加 ABCG1、SR-BI 表达促进外排[39]。

有机酸类丹酚酸 B 通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路促进胆固醇外流, 京尼平苷酸还可抑制 CD36, 绿原酸促进 ABCG1 [40] [41] [42]。

皂苷类绞股蓝总皂苷促进 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路表达[43]。

木质素类丹参素上调载脂蛋白 ApoA1, LCAT 增加成熟 HDL 同时促进 CYP7A1 表达促进胆固醇转变为胆汁酸排出体外[44]。

5. 中药复方

中药复方由多种中药组成, 可以经过多方面多靶点降脂。

活血化痰方, 小陷胸汤可以上调泡沫细胞内 ABCA1、ABCG1 来促进胆固醇流出, 减轻脂质蓄积[45] [46]。

降脂通络方, 复方当归提取物, 黄连温胆汤, 布芎调脂胶囊可通过上调 ABCA1、apoA-1 和 LCAT, 进而促进成熟 HDL-C 的形成从而实现胆固醇逆转运[47] [48] [49] [50]。

护心通络方可促进高脂血症兔中 ABCA1/apoA-I/LCAT 通路, 同时抑制 CETP, 使得 LDL 水平降低, 增加 HDL 含量, 增强胆固醇逆转运[51]。

四味余甘子方对高脂血症模型大鼠血脂改善通过抑制 CETP, 促进 ABCA1 表达。另外可通过降低肝脏 SREBP-1c 及 FAS 表达, 减少脂质合成[52] [53]。

香砂六君子汤升高高脂组大鼠 HDL 含量可通过降低 CETP 含量, 抑制 HDL 中胆固醇转移到低密度脂蛋白, 和升高 LCAT 水平实现[54]。

熊氏十味温胆汤和清脂通脉颗粒通过抑制 miR-33 增加泡沫细胞表面 ABCA1 表达, 促进胆固醇逆转运[55]。

宁心痛颗粒含药血清及有效组分干预 THP-1 源性巨噬细胞泡沫化通过下调 SRA- I、CD36 的表达减少摄取, 上调胆固醇逆转运通路中的 ABCA1、PPAR γ 及 LXR- α 的表达增加外流来减少泡沫细胞含量[56]。

散结通脉方可以降低高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块组织中 CD36、SR-A1 表达水平, 升高 ABCA1、ABCG1 表达水平, 抑制脂质沉积, 促进外排从而发挥抗动脉粥样硬化的作用[57]。

当归补血汤通过调节 ApoE 基因敲除小鼠 LXR α 、SREBP-2 的表达从而提高 apoAI、ABCA1、LCAT 升高 HDL, 增加 SR-B1 加速外周细胞外排。以及促进 ABCG5、ABCG8 和 CYP7a1 的表达增强胆固醇排泄[58]。

化痰祛痰方可以降低血液中 sdLDL 含量。sdLDL 又被称为冠心病独立危险因素, 是较小颗粒的 LDL, 更易于透过血管内皮进入皮下组织, 并且极易被氧化为氧化低密度脂蛋白。降低 sdLDL, 减少 AS 发病。另外还可抑制 CETP, 增加 LCAT 含量从而升高 HDL [59]。

银蓝调脂胶囊由化橘红、银杏、绞股蓝和蜂胶组成, 可上调 ApoA1、LCAT 的表达, 催化 HDL 成熟同时, 通过上调 SRB1 的表达, 加强摄取, 使得 RCT 被增强; 通过下调 HMGCR 和来抑制内源性胆固醇合成; 抑制 ApoB 的表达, 限制 VLDL 的合成与分泌; 以及增强细胞内膜 LPL 的活性, 增强对 TG 的水解, 降低了肝脏和血液中脂质水平[60]。

丹红注射液可激活 AMPK, 增强 PPAR, 激活酯酰辅酶 A 氧化酶 1 (Acox1) 促进脂肪酸 β 氧化, 促进胆盐输出泵(BSEP)升高, 加强肝内胆汁酸外排。此外增强肝脏中抗氧化酶 CAT 和 SOD 活性。可通过促进消耗, 转运和改善氧化应激等多途径改善高脂血症大鼠脂质代谢紊乱状态[61]。

温胆汤促进 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 ABCA1 蛋白表达增强血管内皮泡沫细胞中胆固醇流出和增强肝脏 SR-BI 蛋白表达促进肝脏的吸收, 并抑制主动脉 caveolin-1 蛋白表达而实现。caveolin-1 在内皮, 平滑肌, 脂肪和巨噬细胞表面广泛分布。起到调节胆固醇的作用, 缺失可导致细胞内胆固醇及脂质沉积, 外流减少, 形成泡沫细胞。又可抑制炎症因子表达, 减缓 AS 过程[62]。

双蒺调脂汤通过上调 SRB1/CYP7A1/FXR 信号通路的表达, 促进肝脏胆固醇逆转运(RCT)与胆汁酸合成, 从而降低高胆固醇大鼠的血脂水平, 改善肝脏脂质代谢[63]。

青蒿琥酯通过 PPARs-LXR α -ABCA1/ABCG1 和 PPARs-APOA1 促进胆固醇逆转运外流, AMPK α /PPARs-SREBP1C-FAS/ACC1/SCD1 信号通路抑制脂肪酸的合成, AMPK α /PPARs-CD36-CPT-1 通路促进脂肪酸的 β -氧化从而实现降脂作用[64]。

田黄方通过激活 S1P 含量, 升高机体内有效 HDL 含量。S1P 是 HDL 中含量最高的脂质, 临床研究

中发现 HDL-S1P 含量越多冠状动脉性心脏病发病率越少。提高体内不含 S1P 的 HDL 不能改善疾病状况, 因为缺乏 S1P 的 HDL 不具有心血管保护作用。另外抑制 CD36, 升高 LXR α 、ABCA1、SR-BI 促进胆固醇逆转运[65]。

芍药胶囊可以激活 PPAR γ /LXR α 通路, 上调 ABCA1、ABCG1、SR-BI 表达, 促进泡沫细胞胆固醇外流; 并抑制 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 的释放, 防治 RAW264.7 巨噬细胞泡沫化, 改善动脉粥样硬化。蛋白质组学结果显示还可能通过抑制 PARP2 表达, 上调 ABCA1 表达, 来促进细胞内脂质外流[66]。

抵挡汤除激活 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路, 促进胆固醇逆转运外, 通过激活肝脏中 PPAR α 表达, 促进人胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)表达, 从而加快胆固醇转变为胆汁酸排出到体外。另外上调 PPARs 的表达, 还可抑制炎症反应基因 IL-6 和 TNF- α 的表达, 抑制炎症进程。实验表明抑制 TNF- α 诱导巨噬细胞中 SR-A 表达和氧化 LDL 的摄取, 抑制 TNF- α 也可直接减少巨噬细胞泡沫化[67]。

活血化痰方通过抑制 ApoE^{-/-}小鼠肝脏中 mi R-27b 的水平促进 ABCA1 及 LDLR 的表达, 且上调 LXR- α /CYP7A1/ABCG5/8 信号通路促进肝脏胆固醇排泄。最后能调节 SREBP-2/LDLR 信号通路促进肝外胆固醇转运至肝内, 多靶点维持机体胆固醇稳态[45]。

6. 讨论

高脂血症极易引发心血管疾病动脉粥样硬化, 降脂可以从减少合成、增加外排两方面进行研究。目前临床常用一线药物他汀类抑制 HMG-CoA 还原酶, 从减少胆固醇合成方面出发。本研究欲探讨中医药对胆固醇外排的促进作用, ABCA1 作为细胞表面的转运蛋白, 在转运胆固醇的过程中起关键作用。本文简单对通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路进行胆固醇逆转运降脂的中药单体提取物及已有通过逆转运中药药方进行整理, 以期作为药物开发及临床用药做指导。

参考文献

- [1] Deng, X., Ma, J., Song, M., *et al.* (2019) Effects of Products Designed to Modulate the Gut Microbiota on Hyperlipidaemia. *European Journal of Nutrition*, **58**, 2713-2729. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1821-z>
- [2] 唐佳丽, 冯小乐, 郭斌, 等. circRNA 在动脉粥样硬化中的相关研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(4): 134-137.
- [3] Ma, L.Y., Chen, W.W., Gao, R.L., Liu, L.S., Zhu, M.L., Wang, Y.J., Wu, Z.S., Li, H.J., Gu, D.F., Yang, Y.J., Zheng, Z. and Hu, S.S. (2020) China Cardiovascular Diseases Report 2018: An Updated Summary. *Journal of Geriatric Cardiology*, **17**, 1-8.
- [4] Maguire, E.M., Pearce, S.W.A. and Xiao, Q. (2019) Foam Cell Formation: A New Target for Fighting Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Vascular Pharmacology*, **112**, 54-71. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.08.002>
- [5] Karr, S. (2017) Epidemiology and Management of Hyperlipidemia. *The American Journal of Managed Care*, **23**, S139-S148.
- [6] 赵成, 谭树华. 高胆固醇血症治疗药物研究进展[J]. 科学技术创新, 2018(10): 52-53.
- [7] Wang, C., Niimi, M., Watanabe, T., *et al.* (2018) Treatment of Atherosclerosis by Traditional Chinese Medicine: Questions and Quandaries. *Atherosclerosis*, **277**, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.039>
- [8] Li, T.T., Wang, Z.B., Li, Y., *et al.* (2019) The Mechanisms of Traditional Chinese Medicine Underlying the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17**, 401-412. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30048-2](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30048-2)
- [9] 于立友, 王志栋, 吕占强, 等. 和胃化痰降浊方联合针刺治疗痰浊阻遏型高脂血症临床观察[J]. 河北中医, 2020, 42(2): 202-205, 209.
- [10] 金俊涛, 沈红英, 沈亚莉. 调脂汤治疗混合型高脂血症痰瘀结滞证临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9): 49-51.
- [11] 王馨平, 胡云华, 马儒林, 郭恒, 张景玉, 郭淑霞. 胆固醇逆转运相关基因多态性及其与环境的交互作用与血脂异常的相关性[J]. 营养学报, 2019, 41(6): 550-554, 560.
- [12] Palermo, F.A., Cocci, P., Mozzicafreddo, M., *et al.* (2015) Tri-m-Cresyl Phosphate and PPAR/LXR Interactions in

- Seabream Hepatocytes: Revealed by Computational Modeling (Docking) and Transcriptional Regulation of Signaling Pathways. *Toxicology Research*, **5**, 471-481. <https://doi.org/10.1039/C5TX00314H>
- [13] Pownall, H.J., Rosales, C., Gillard, B.K. and Gotto Jr, A.M. (2021) High-Density Lipoproteins, Reverse Cholesterol Transport and Atherogenesis. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 712-723. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00538-z>
- [14] Hevener, A.L., Olefsky, J.M., Reichart, D., et al. (2007) Macrophage PPAR γ Is Required for Normal Skeletal Muscle and Hepatic Insulin Sensitivity and Full Antidiabetic Effects of Thiazolidinediones. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 1658-1669. <https://doi.org/10.1172/JCI31561>
- [15] Charo, I.F. (2007) Macrophage Polarization and Insulin Resistance: PPAR γ in Control. *Cell Metabolism*, **6**, 96-98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.07.006>
- [16] Bai, L., Li, Z., Li, Q., et al. (2017) Mediator 1 Is Atherosclerosis Protective by Regulating Macrophage Polarization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1470-1481. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309672>
- [17] Smith, J.D., Waelde, C., Horwitz, A. and Zheng, P. (2002) Evaluation of the Role of Phosphatidylserine Translocase Activity in ABCA1-Mediated Lipid Efflux. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 17797-17803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201594200>
- [18] Song, E.J., Ahn, S., Min, S.K., et al. (2021) Combined Application of Rapamycin and Atorvastatin Improves Lipid Metabolism in Apolipoprotein E-Deficient Mice with Chronic Kidney Disease. *BMB Reports*, **54**, 170-175. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.3.136>
- [19] Tsuboi, T., Lu, R., Yonezawa, T., et al. (2020) Molecular Mechanism for Nobiletin to Enhance ABCA1/G1 Expression in Mouse Macrophages. *Atherosclerosis*, **297**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.024>
- [20] 张悦, 曾文赞, 张晓璐, 等. 中药基于 ABCA1 介导巨噬细胞胆固醇流出防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(26): 2960-2964.
- [21] Ren, K., Li, H., Zhou, H.F., et al. (2019) Mangiferin Promotes Macrophage Cholesterol Efflux and Protects against Atherosclerosis by Augmenting the Expression of ABCA1 and ABCG1. *Aging*, **11**, 10992-11009. <https://doi.org/10.18632/aging.102498>
- [22] Yu, X.H., Chen, J.J., Deng, W.Y., et al. (2020) Biochanin A Mitigates Atherosclerosis by Inhibiting Lipid Accumulation and Inflammatory Response. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8965047. <https://doi.org/10.1155/2020/8965047>
- [23] Iio, A., Ohguchi, K., Inuma, M., et al. (2012) Hesperetin Upregulates ABCA1 Expression and Promotes Cholesterol Efflux from THP-1 Macrophages. *Journal of Natural Products*, **75**, 563-566. <https://doi.org/10.1021/np200696r>
- [24] 邱峰. 灯盏花乙素通过 PPAR α/γ -LXR α -ABCA1 通路抗动脉粥样硬化作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [25] He, X.W., Yu, D., Li, W.L., et al. (2016) Anti-Atherosclerotic Potential of Baicalin Mediated by Promoting Cholesterol Efflux from Macrophages via the PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.046>
- [26] Yu, R., Lv, Y., Wang, J., et al. (2016) Baicalin Promotes Cholesterol Efflux by Regulating the Expression of SR-BI in Macrophages. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 4113-4120. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3884>
- [27] Tang, H., Zeng, Q., Tang, T., Wei, Y.J. and Pu, P. (2021) Kaempferide Improves Glycolipid Metabolism Disorder by Activating PPAR γ in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Life Sciences*, **270**, Article ID: 119133. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119133>
- [28] Wang, S., Zhang, X., Liu, M., et al. (2015) Chrysin Inhibits Foam Cell Formation through Promoting Cholesterol Efflux from RAW264.7 Macrophages. *Pharmaceutical Biology*, **53**, 1481-1487. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.986688>
- [29] Lara-Guzman, O.J., Tabares-Guevara, J.H., Leon-Varela, Y.M., et al. (2012) Proatherogenic Macrophage Activities Are Targeted by the Flavonoid Quercetin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **343**, 296-306. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.196147>
- [30] Jia, Q., Cao, H., Shen, D., et al. (2019) Quercetin Protects against Atherosclerosis by Regulating the Expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *International Journal of Molecular Medicine*, **44**, 893-902. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4263>
- [31] Li, C.H., Gong, D., Chen, L.Y., et al. (2017) Puerarin Promotes ABCA1-Mediated Cholesterol Efflux and Decreases Cellular Lipid Accumulation in THP-1 Macrophages. *European Journal of Pharmacology*, **811**, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.055>
- [32] 马晶鑫, 郭金洲, 陈海宁, 谢珂, 全德森, 杜京晏, 刘林潇, 俞琦, 田维毅, 蔡琨. 淡豆豉异黄酮通过 PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路改善动脉粥样硬化小鼠脂质代谢的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 110-118.

- [33] Dong, S.Z., Zhao, S.P., Wu, Z.H., *et al.* (2011) Curcumin Promotes Cholesterol Efflux from Adipocytes Related to PPAR γ -LXR α -ABCA1 Passway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **358**, 281-285. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0978-z>
- [34] 李智, 高铸焯, 别玉龙, 等. 黄连素通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路促进 ApoE^{-/-}小鼠胆固醇代谢的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 28-35.
- [35] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876, 924.
- [36] 祝骥, 滕耀红, 王萍儿, 等. 川芎嗪对泡沫细胞胆固醇逆转运的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1255-1259.
- [37] 于宁, 宋囡, 王莹, 等. 茯苓多糖改善 HDL 功能并通过 PPAR γ /LXR α /ABCA1 抗 AS 机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 389-394.
- [38] 邵波, 李英, 王效琰, 等. 蛹虫草多糖促进 CETP-tg 小鼠胆固醇逆转运[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1754-1760.
- [39] 李恒. 仙人掌多糖 ODP-Ia 初步结构及其促进泡沫细胞胆固醇外流作用研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 湖南农业大学, 2017.
- [40] 岳建美. 丹酚酸 B 通过 PPAR- γ 和 LXR α 途径促进巨噬细胞 ABCA1 依赖的胆固醇流出[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2015.
- [41] 连雪科. 京尼平苷酸对人单核巨噬细胞 THP-1 胆固醇代谢调控机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [42] Wu, C., Luan, H., Zhang, X., *et al.* (2014) Chlorogenic Acid Protects against Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice and Promotes Cholesterol Efflux from RAW264.7 Macrophages. *PLOS ONE*, **9**, e95452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095452>
- [43] 葛樯樯, 王雪芬, 宗磊, 等. 绞股蓝总皂苷对 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠血管 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 信号通路的影响[J]. 浙江医学教育, 2019, 18(4): 47-50.
- [44] 李士侠. 丹参素上调 LCAT 和 CYP7A1 的表达对高血脂大鼠脂质紊乱的调节作用[J]. 现代食品科技, 2018, 34(8): 31-35, 186.
- [45] 许笑雯. 活血化痰方调控 ApoE^{-/-}小鼠胆固醇稳态平衡及抗动脉粥样斑块形成的作用[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [46] 马星雨. 小陷胸汤对 RAW264.7 源泡沫细胞 ABCA1/G1 表达和胆固醇流出的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [47] 徐则林, 陈新宇, 李晓屏, 等. 降脂通络方对高脂血症模型大鼠胆固醇逆转运蛋白的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(1): 55-58.
- [48] 金凯祎, 杨志远, 陈少奇, 等. 复方当归提取物对高脂高糖饮酒致高脂血症大鼠的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 416-422.
- [49] 刘小转. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病合并脂质代谢紊乱患者 LCAT、EL 的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [50] 陈玉兴, 李茹月, 黄雪君, 等. 布芍调脂胶囊对高脂血症大鼠脂质代谢的影响及其作用靶点研究[J]. 临床医学工程, 2017, 24(11): 1525-1527.
- [51] 王华, 何雄. 护心通络方通过干预 CETP 介导脂质代谢抗兔动脉粥样硬化的实验研究[J]. 天津医药, 2022, 50(8): 827-831.
- [52] 周盼盼. 四味余甘子方对高脂血症模型大鼠干预作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [53] 张龚庆, 杨如意. 四味余甘子方对高脂血症大鼠肝脏 SREBP-1c 及 FAS 的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1698-1703.
- [54] 陈丝, 宋囡, 崔馨月, 等. 香砂六君子汤对脾虚高脂血症模型大鼠胆固醇逆向转运的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(17): 1493-1498.
- [55] 戴瑜娉. 熊氏十味温胆汤对泡沫细胞胆固醇逆转运的干预初探[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [56] 何小丽, 顾宁. 宁心痛颗粒含药血清及有效组分干预 THP-1 源性巨噬细胞泡沫化的效应与机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1339-1344.
- [57] 李晓辉, 李洪禹, 成光宇, 等. 散结通脉方对脂质代谢相关蛋白表达及动脉粥样硬化的影响[J]. 吉林中医药,

- 2023, 43(2): 205-210.
- [58] 许二中. 当归补血汤抗 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的作用及机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [59] 杜莹, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛痰方对高脂血症大鼠 sd-LDL 的影响及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1935-1939.
- [60] 谢凯枫, 卓俊城, 曾晓会, 等. 银蓝调脂胶囊通过促进 RCT 和 TG 水解调控高脂血症小鼠脂质代谢的机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(4): 955-960.
- [61] 杜海霞, 周惠芬, 何昱, 等. 基于脂质代谢紊乱探讨丹红注射液对高脂血症大鼠的降脂作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3203-3210.
- [62] 陈玄晶, 吴炳鑫, 吴焕林, 等. 温胆汤通过调节胆固醇逆转运相关膜蛋白表达抑制 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块形成[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(12): 2123-2132.
- [63] 于露, 鲁海菲, 李若绮, 等. 双黄连调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝组织 SRB1/CYP7A1/FXR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 47-55.
- [64] 蒲施臣. 青蒿琥酯通过 AMPK、PPAR 信号通路对脂质代谢影响机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [65] 罗朵生, 孙玲, 陈可纯, 等. 田黄方抑制 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4): 465-469.
- [66] 梅俊, 周庆兵, 徐凤芹. 芍药胶囊含药血清对 RAW264.7 源性泡沫细胞胆固醇流出的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 65-69.
- [67] 吴希泽, 康健, 李越, 等. 基于“浊气归心, 淫精于脉”理论运用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学探讨抵挡汤防治动脉粥样硬化和高脂血症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1352-1369.