

绞股蓝总皂苷治疗高胆固醇血症及其对肝损伤的保护作用

王云杉^{1,2}, 王杰^{1,2}, 王潇楠¹, 蒋翠花², 郑显^{1,2}, 张健^{2*}, 殷志琦^{1**}¹中国药科大学中药学院中药制剂系&天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009;²江苏省中医药研究院转化医学实验室, 南京 210028)

摘要 为探究绞股蓝总皂苷(GP)对高胆固醇血症的治疗作用及其初步机制,以及对高脂饮食及高剂量辛伐他汀所致肝脏损伤的保护作用,采用高胆固醇饮食喂养金黄仓鼠诱导高胆固醇血症模型对GP进行研究。实验动物金黄仓鼠分为空白组、高胆固醇饮食组、绞股蓝总皂苷低高剂量组(60 mg/kg、120 mg/kg)、辛伐他汀组(10 mg/kg)组,绞股蓝总皂苷与辛伐他汀联用组(120 mg/kg + 10 mg/kg)。通过动态监测药物治疗 14 d 和 23 d 的血胆固醇、肝功能等相关指标考察其药效,检测血清中前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9 型(PCSK9)的分泌量并初步探究作用机制。结果显示,GP 能显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平和丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)的含量,提高血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度,并显著降低 PCSK9 的分泌量。结果表明,GP 对饮食诱导的高胆固醇血症具有较好的调节作用,可能与抑制 PCSK9 的分泌有关。此外,GP 能够有效改善高脂饮食和高剂量辛伐他汀造成的肝脏损伤,为 GP 与他汀类药物联用起到减毒增效的作用提供了科学依据。

关键词 绞股蓝总皂苷;高胆固醇血症;肝损伤;PCSK9;联合用药

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2021)01-0084-08

doi: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 20210112

引用本文 王云杉,王杰,王潇楠,等.绞股蓝总皂苷治疗高胆固醇血症及其对肝损伤的保护作用[J].中国药科大学学报,2021,52(1): 84-91.

Cite this article as: WANG Yunshan, WANG Jie, WANG Xiaonan, et al. Therapeutic effects of gypenosides on hypercholesterolemia and its protective effect on liver injury[J]. J China Pharm Univ, 2021, 52(1): 84-91.

Therapeutic effects of gypenosides on hypercholesterolemia and its protective effect on liver injury

WANG Yunshan^{1,2}, WANG Jie^{1,2}, WANG Xiaonan¹, JIANG Cuihua², ZHENG Xian^{1,2}, ZHANG Jian^{2*}, YIN Zhiqi^{1**}

¹Department of TCMs Pharmaceuticals, School of TCM & State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Laboratory of Translational Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract In order to explore the therapeutic effects and preliminary mechanism of gypenosides (GP) on hypercholesterolemia, as well as the protective effect on liver injury induced by high-dose simvastatin and high cholesterol diet (HCD), the hypercholesterolemia model of golden hamster was established by high cholesterol diet. The experimental animals were divided into blank group, model group, GP low and high dose groups (60 mg/kg, 120 mg/kg), simvastatin group (10 mg/kg), and GP high dose combined with simvastatin group (120 mg/kg + 10 mg/kg). The efficacy was investigated through dynamic monitoring serum cholesterol and liver function related indexes after drug treatment of 14 and 23 days. The results showed that GP could significantly reduce the levels of serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP), increase the level of serum high density

收稿日期 2020-10-30 通信作者 *Tel: 025-52362116 E-mail: zhangjian@jsatcm.com

**Tel: 025-86185371 E-mail: chyzq2005@126.com

基金项目 江苏省高校青蓝工程资助项目;大学生创新创业训练计划资助项目(No. 202010316044S);江苏省研究生科研创新计划资助项目(No. KYCX20_0676)

lipoprotein cholesterol (HDL-C), and reduce the secretion of PCSK9. It is suggested that GP has a good therapeutic effect on HCD diet-induced hypercholesterolemia hamsters, which may be related to its inhibition of PCSK9 secretion. In addition, GP can significantly ameliorate liver damage caused by HCD diet and high-dose simvastatin. These findings provide a scientific basis and useful reference for the combination of GP and statins to reduce toxicity and increase efficacy.

Key words gypenosides; hypercholesterolemia; hepatotoxicity; PCSK9; drug combination

This study was supported by the QingLan Project of Colleges and Universities of Jiangsu Province, the College Students' Innovation and Entrepreneurship Projects (No. 202010316044S) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. KYCX20_0676)

高胆固醇血症是以血清中高水平的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为特征的常染色体显性遗传性疾病。循环中高水平的 LDL-C 被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病最重要的独立危险因素^[1],降低血清中 LDL-C 含量也是临床防治心血管疾病的一种重要策略。

目前临床上首选他汀类药物治疗高胆固醇血症。但对于家族性高胆固醇血症和心血管疾病风险较高的患者,即便应用双倍剂量的他汀类药物,也仅能使患者血清 LDL-C 水平进一步降低 6%,心血管风险得不到有效控制。高剂量的他汀类药物还可能引起血清转氨酶升高和肝细胞损坏,造成他汀类药物诱导的肝损伤(SILI)^[2]。因此,为进一步提高他汀类药物的降胆固醇疗效,减轻他汀类药物的肝毒作用,开发更加安全有效的新型替代降胆固醇药物或使他汀类药物减毒增效的联合应用药物具有重要意义。

已有研究证实,他汀类药物是通过上调胆固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)转录激活肝低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达,促进血清 LDL-C 的清除,但同时也激活了前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9 型(PCSK9)的表达,这可能是限制他汀类药物降 LDL-C 效果的原因^[3]。PCSK9 主要在肝脏中合成,成熟后分泌入血。血液中的 PCSK9 可与肝细胞表面的 LDLR 结合,介导该蛋白运输至溶酶体降解,使肝表面 LDLR 数量减少而不能及时清除血清中的 LDL,从而导致循环中 LDL-C 浓度升高。因此,抑制 PCSK9 表达能够提高循环 LDL 的清除率。2015 年,美国 FDA 批准了首个抑制 PCSK9 的单克隆抗体 Alirocumab,但其价格高昂,给药不便,易引起免疫反应。而中药和天然药物具

有来源相对较广、安全性较高的特点。因此,寻找可口服且来源广泛的天然 PCSK9 抑制剂在临床上具有重要意义。

绞股蓝 [*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino] 是葫芦科绞股蓝属的草本植物^[4],具有良好的降血脂活性。研究证实,绞股蓝总皂苷颗粒能够显著降低高脂血症小鼠的血脂水平,减轻肝脏损伤,并能与辛伐他汀联用增强药效^[5]。此外,绞股蓝总皂苷还可通过降低肝脏 PCSK9 的表达增强辛伐他汀对高脂血症大鼠的降血脂作用^[6]。

因此,本研究采用高胆固醇饮食诱导的金黄仓鼠模型,探究绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症的治疗效果,以及对高剂量辛伐他汀所致肝脏损伤的保护作用,并考察其对血清 PCSK9 水平的影响,以期绞股蓝总皂苷与他汀类药物联用改善高剂量辛伐他汀使用限制和减轻他汀类药物的肝脏不良反应提供科学依据。

1 材 料

1.1 药品与试剂

绞股蓝总皂苷(湖南华宝通制药有限公司,批号 T20170203,生药出膏率 2.4%);辛伐他汀片(美国默沙东医药公司);金黄仓鼠 PCSK9 蛋白 ELISA 试剂盒(江苏酶标生物有限公司);三酰甘油(TG)试剂盒、总胆固醇(TC)试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒、丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒、天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒、碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(南京建成生物工程研究所);肝素钠(北京索莱宝科技有限公司);羧甲基纤维素钠(上海阿拉丁生化科技有限公司)。

1.2 仪器

多功能微孔板检测仪 H1MF(美国 BioTek 公司);超速控温离心机(美国 Beckman Coulter 公司);恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);精密天平(美国 Mettler Tolerdo 公司);荧光倒置显微镜(德国 Carl Zeiss 公司);超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

1.3 动物及饲料

SPF 级雄性叙利亚金黄仓鼠,90~100 g,6~8 周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号 SCXK(京)2016-0011。饲养于江苏省中医药研究院实验动物中心。饲养条件:12 h 光照与 12 h 黑暗交替循环,室内温度(25 ± 2)℃、相对湿度(60 ± 10)%,自由进食和饮水。高胆固醇饲料(16.3 kJ/g,蛋白质 21%,碳水化合物 55%,脂肪 24%,胆固醇 0.8%)及对照饲料均由江苏省南通市特洛菲饲料科技有限公司提供,所有动物实验均符合动物伦理委员会标准。

2 方法

2.1 药物的配制

准确称量绞股蓝总皂苷和辛伐他汀,用 0.3% 的 CMC-Na 配制所需浓度的混悬液。配制好的药物均置于 4℃ 保存,用前混合均匀。

2.2 动物模型建立、分组与给药

实验开始前动物先适应性饲养 1 周,然后按体重随机分为 7 组,每组 10 只。空白组给予对照饲料,高胆固醇模型组和治疗组均给予高胆固醇饲料。造模 17 d 后,眼眶取血,测定血清 LDL-C、TC、TG、HDL-C 以及血清 ALT、AST、ALP 水平,判断金黄仓鼠高胆固醇血症模型是否成功以及肝功能是否发生损伤。从第 18 天起,连续给药 23 d。空白组(NC)和高胆固醇饮食组(HCD)给予等体积 0.3% CMC-Na;绞股蓝总皂苷低、高剂量组(GPL, GPH)给药剂量分别为 60、120 mg/(kg·d);阳性药组(SIM)给予辛伐他汀 10 mg/(kg·d);GP 与 SIM 联用组(GP+SIM)给药剂量为 120 mg/(kg·d) 和 10 mg/(kg·d)。实验期间,各组金黄仓鼠饲料不变。

2.3 生理状况、摄食量和体重记录

试验期间,每周称量并记录体重,观察动物的日常活动、毛发的颜色和顺滑程度及精神状态等。

实验最后一周,记录仓鼠摄食量,首先给予预先称好的定量足量的饲料,次日将剩余饲料称重,两次饲料量之差即为每日每只仓鼠的摄食量。

2.4 样本采集与保存

实验第 17、31 及 40 天后,禁食 12 h 后眼眶取血,3 000 r/min 离心 10 min 获取血清样本,保存于 -80℃ 待测。最后一次取血后,用 10% 水合氯醛麻醉,立刻取出肝脏,称重并拍照。取部分肝脏样本用福尔马林固定,做组织切片,HE 染色后观察。剩余样本于 -80℃ 留存。

2.5 血脂和肝功能生化指标测定

血清中 LDL-C、TC、TG、HDL-C 和 ALT、AST 及 ALP 水平按试剂盒说明书步骤检测。

2.6 肝指数计算

按肝指数计算公式计算肝指数。肝指数=肝重/体重。

2.7 血清中 PCSK9 水平检测

血清中的 PCSK9 水平按照 ELISA 试剂盒说明书步骤进行测定。

2.8 数据分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 GraphPad Prism 7.0 统计软件进行统计,多组间用单因素方差 ANOVA 法分析比较, $P < 0.05$ 即具有显著性差异。

3 结果

3.1 高胆固醇饮食对金黄仓鼠高胆固醇血症模型的影响

如图 1 所示,经高胆固醇饲料喂养 17 d 后,与 NC 组相比,其他组别仓鼠血清 LDL-C、TC 和 TG 水平均显著提高($P < 0.05$),说明高胆固醇饮食喂养金黄仓鼠 17 d 后高胆固醇血症金黄仓鼠模型建立成功。此外,血清 HDL-C 水平较 NC 组相比也明显上升($P < 0.01$),提示仓鼠自身对高胆固醇饮食造成的胆固醇代谢紊乱产生防御性应答机制^[7]。

3.2 高胆固醇饮食对金黄仓鼠肝脏功能的影响

临床上常用血清 ALT、AST、ALP 作为反映肝功能受损的诊断指标,其中 ALT 具有较高灵敏度,被一致认为是实验室数据中鉴别肝细胞损伤的金标准^[8]。如图 2 所示,本实验经高胆固醇饮食喂养仓鼠 17 d 后,与 NC 组相比,其他组别血清 ALT 水平均明显提高($P < 0.05$),提示高胆固醇饮食可造

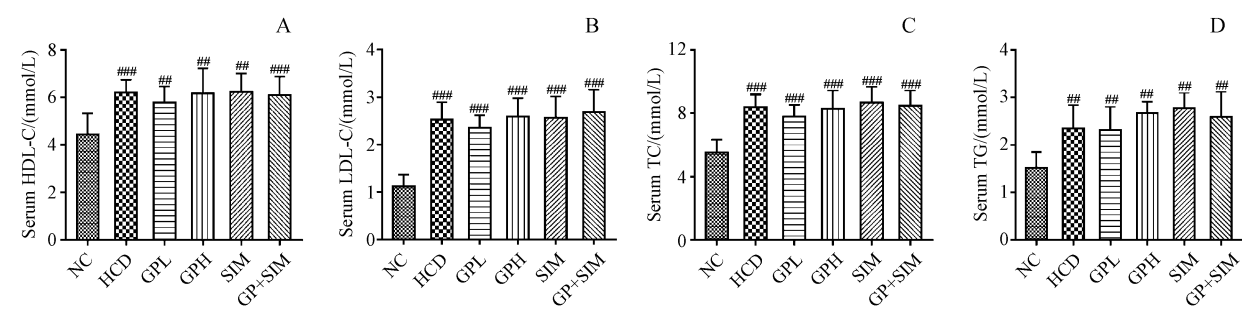


Figure 1 Effects of high cholesterol-diet on hypercholesterolemia model of golden hamster ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
A: Level of serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-C); B: Level of serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C); C: Level of serum total cholesterol (TC); D: Level of serum triglyceride(TG). NC: Normal control; HCD: High cholesterol diet; GPL: Gypenosides low dose [(60 mg/(kg·d))]; GPH: Gypenosides high dose [120 mg/(kg·d)]; SIM: Simvastatin [10 mg/(kg·d)]; GP+SIM: Gypenosides [120 mg/(kg·d)] + simvastatin[10 mg/(kg·d)]
$P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs NC group

成仓鼠肝功能损伤。但血清 AST 和 ALP 目前无明显变化。

3.3 绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症金黄仓鼠体重、摄食量的影响

实验期间,NC 组的金黄仓鼠活泼爱动,反应较

为灵敏,毛发光滑柔顺,其他组别金黄仓鼠精神状态相对较差,反应相对迟钝,毛发粗糙暗淡。如图 3 所示,各组间金黄仓鼠体重无明显区别,饮食量也无明显差异,提示药物对金黄仓鼠血清胆固醇含量的影响不是由饮食量的差异引起的。

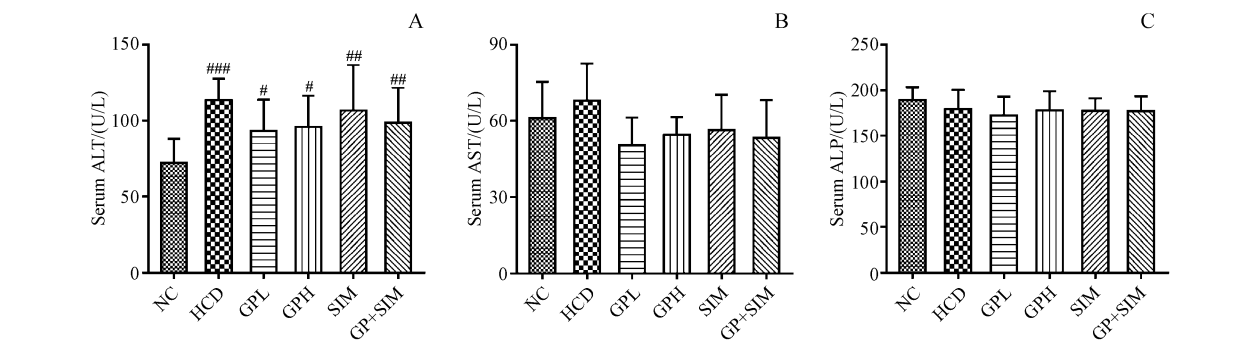


Figure 2 Effects of high cholesterol diet on liver function in golden hamster ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
A: Level of serum alanine aminotransferase (ALT); B: Level of serum aspartate aminotransferase (AST); C: Level of serum alkaline phosphatase (ALP)
$P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs NC group

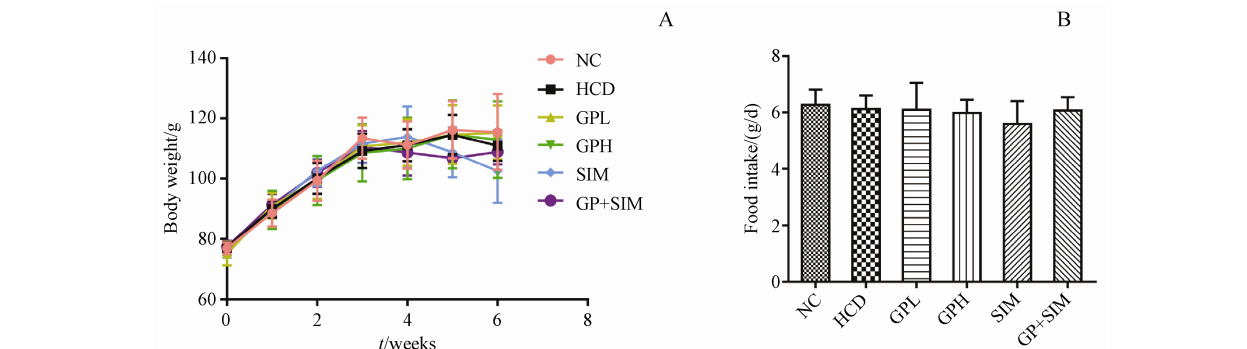


Figure 3 Effects of gypenosides on body weight (A) and food intake (B) in hypercholesterolemia golden hamster ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.4 绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症金黄仓鼠血脂的影响

为更好地验证 GP 的降胆固醇药效以及改善

脂质代谢紊乱的能力,本研究在模型成功后给药的第 14 天和第 23 天两个时间节点动态监测了药物对仓鼠血清脂质的影响。

如图4(A-D)所示,药物治疗14 d后,与HCD组相比,GP可显著降低血清LDL-C、TC和TG水平,并呈剂量依赖性(GPL组, $P = 0.06$;其余组 $P < 0.05$),提示GP具有降低血清胆固醇和TG的作用。有趣的是,SIM组血清TG水平显著降低,但TC含量无明显变化,LDL-C含量升高($P < 0.05$),这与Dong等^[9]的研究结果相似,具体原因值得进一步分析探讨。而与单用SIM组相比,联用组血清LDL-C和TC水平有下降的趋势,提示GP可能在一定程度上改善SIM对仓鼠血清TC、LDL-C的不良影响。但与SIM组相比,联用组对血清TG水平的影响不显著。HCD组仓鼠血清HDL-C水平较NC组明显上升($P < 0.001$),而其余各组仓鼠血清

HDL-C含量与HCD组相比,均未见显著性差异。

如图4(E-H)所示,药物治疗23 d后,与HCD组相比,GPL、GPH组血清LDL-C、TC和TG水平显著降低(GPL组, $P = 0.05$;其余组 $P < 0.05$),HDL-C水平进一步提高($P < 0.05$),表明GP与对于防治动脉粥样硬化可能存在有益作用。与给药14 d结果相似,SIM组血清LDL-C和TC水平较HCD组升高($P < 0.001$)。而与单用SIM相比,SIM与GP联用可显著降低血清LDL-C和TC水平($P < 0.001$),但对血清TG水平的影响依然不明显。结合图4(A-B)的结果,提示GP可在一定程度上调节仓鼠血脂代谢紊乱,且与他汀类药物联用可能具有增强降胆固醇的作用。

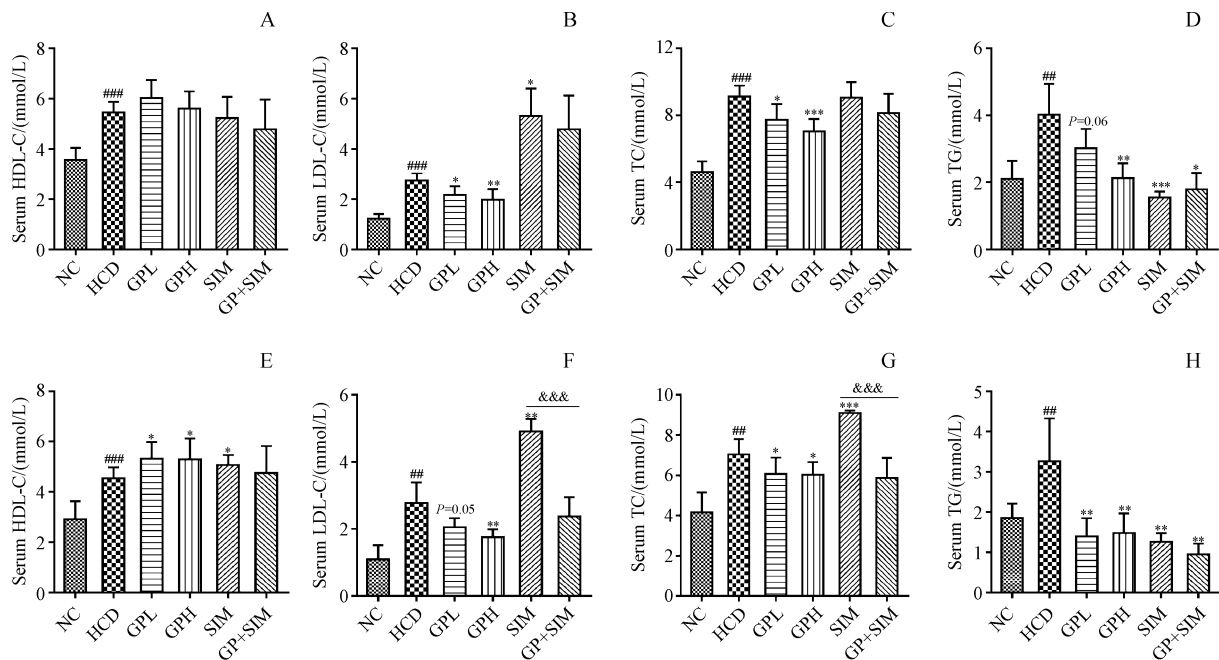


Figure 4 Effects of gypenosides on serum lipid levels in hypercholesterolemia golden hamsters after treatment for 14 days (A-D) or for 23 days (E-H) ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

A, E: Level of serum HDL-C; B, F: Level of serum LDL-C; C, G: Level of serum TC; D, H: Level of serum TG

$P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs HCD group; &&& $P < 0.001$ vs SIM group

3.5 绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症金黄仓鼠肝指数的影响

如表1所示,与NC组相比,HCD组肝指数明显增加($P < 0.01$),但各给药组与HCD组相比无统计学意义。

3.6 绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症金黄仓鼠肝功能的影响

已有文献报道,绞股蓝总皂苷对HFD饮食诱导的NAFLD^[10]和CCl₄^[11]造成的肝损伤具有保护作

Table 1 Liver weight index in golden hamster fed with normal diet or HCD ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Group	Liver weight index (g/g)
NC	0.033 ± 0.004
HCD	0.041 ± 0.003 ^{##}
GPL	0.044 ± 0.004
GPH	0.041 ± 0.005
SIM	0.040 ± 0.003
GP+SIM	0.042 ± 0.004

^{##} $P < 0.01$ vs NC group

用,而GP对HCD诱导的高胆固醇血症和高剂量辛伐他汀所造成的肝脏损伤是否存在改善作用尚不完全清楚。因此本文也研究了GP对肝脏功能的作用。

图5显示,药物治疗14 d和23 d后,与NC组相比,HCD组血清ALT和AST明显增加($P < 0.01$);与HCD组相比,GPL和GPH组能显著降低血清ALT、AST含量($P < 0.01$),说明GP可缓解高胆固醇饮食造成的肝功能障碍。另外,SIM组AST、ALT和ALP水平较NC组和HCD组显著升高($P < 0.05$),显示出辛伐他汀对肝脏严重的不良反应,与之前的报道吻合^[12]。而联用组与SIM组相比,血清ALT、

AST水平均明显降低($P < 0.05$),ALP水平在治疗14 d后略微降低,23 d后显著性降低($P < 0.05$),说明GP可减轻高剂量SIM对肝脏的损害作用。

图5-G为仓鼠肝脏HE染色结果。NC组仓鼠肝细胞形态正常,排列紧密,胞浆中无明显脂肪空泡。HCD组慢性脂肪空泡。GPL和GPH组肝细胞情况均有明显好转,细胞肿胀程度减轻,胞质中脂滴空泡减少。SIM组肝细胞内有大小不等的脂滴蓄积,肝脏纤维化明显,部分肝细胞开始坏死。联合用药组肝细胞排列较规则整齐,胞浆内仅存少量细小脂泡,细胞肿胀缓解。

各组动物在处死后立即剥离肝脏拍照如图5-H

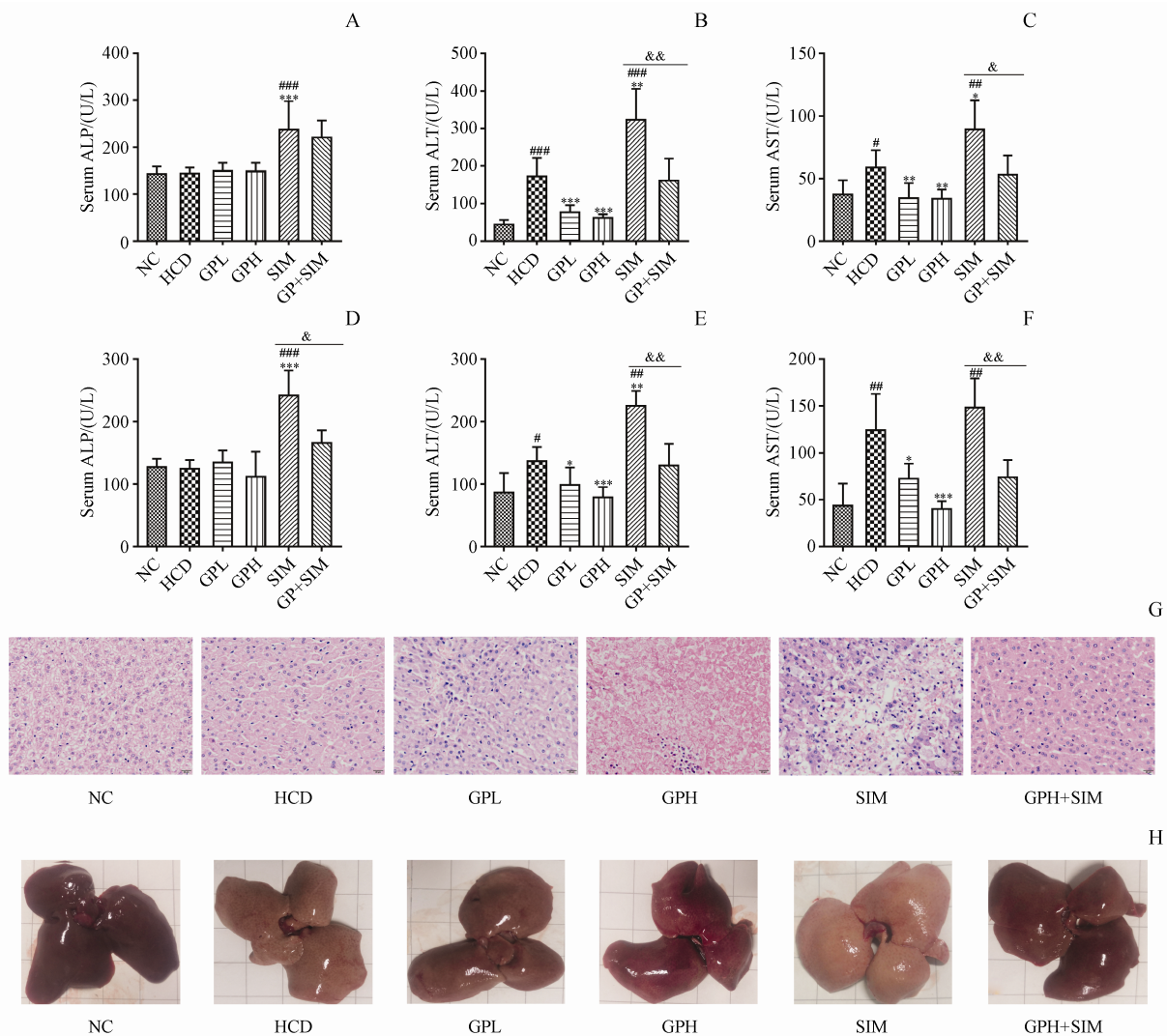


Figure 5 Effects of Gypenosides on liver function in hypercholesterolemia golden hamsters after treatment for 14 days (A-C) or for 23 days (D-F) ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

A,D: Level of serum ALP; B,E: Level of serum ALT; C,F: Level of serum AST; G: Liver tissues after H&E staining(400X); H: Images of liver organs

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs NC group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs HCD group; & $P < 0.05$, && $P < 0.01$ vs SIM group

所示,NC组肝脏颜色为暗红色,表面光滑细腻;HCD组肝脏颜色为土黄色,表面有褐色点状物,较油腻;GP组肝脏状态显著改善,颜色为红褐色;SIM组肝脏为土白色,有颗粒感;GP与SIM联用组与SIM组相比,肝脏状态明显改善,呈暗红色,韧性良好。上述结果表明,GP对高胆固醇饮食诱导的肝功损伤具有保护作用,并可修复SIM对肝脏的损害。结合图4结果,为GP与他汀类药物联合应用期望达到减毒增效的目的提供一定的参考。

3.7 绞股蓝总皂苷对高胆固醇血症金黄仓鼠血清中PCSK9蛋白的影响

PCSK9分泌入血后对胆固醇的清除起着重要的作用^[13],且金黄仓鼠体内的胆固醇代谢失衡主要集中在胆固醇的清除环节中^[14]。因此本研究检测了GP对仓鼠血清中PCSK9水平的影响。如图6所示,与NC组相比,HCD组和SIM组仓鼠血清PCSK9水平均显著升高($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$);与HCD组相比,GP组能够显著降低PCSK9水平($P < 0.05$)。与SIM组相比,联用组仓鼠血清PCSK9含量也显著降低($P < 0.05$),这说明GP可以抑制PCSK9的分泌,并可能具有抵抗SIM诱导的PCSK9升高的作用。

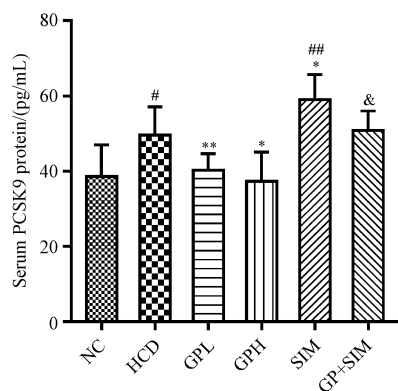


Figure 6 Effects of Gypenosides on PCSK9 protein expression in serum of hypercholesterolemia golden hamsters ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

* $P < 0.05$ vs NC group; # $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HCD group; & $P < 0.05$ vs SIM group

4 讨论

本研究选用人所用最大限度的SIM剂量折算,模拟高剂量的SIM对肝脏造成的损伤。结果显示,高剂量的SIM显著升高血清ALT、AST、ALP,而GP可显著改善肝功能。

本研究观察到SIM可有效降低仓鼠血清TG含

量,但SIM组血清LDL-C、TC水平反升,结合文献报道分析了其中可能的原因:(1)他汀类药物降低LDL-C的作用具有很大的物种差异^[15-16];(2)SIM治疗后血清LDL-C增加可能是由于对PCSK9的诱导率高于LDLR,消除了SIM对LDLR的作用^[17];(3)HCD饮食可使肝脏发生脂肪堆积,对肝功能产生不利影响,高剂量的辛伐他汀加重了肝脏损伤,而在肝脏损伤的情况下胆固醇难以被清除。

在本研究中,与SIM组相比,GP与SIM联用可明显降低血清LDL-C、TC水平,原因可能是GP能降低血清PCSK9水平并SIM修复诱导的肝损伤。研究结果证实了GP在单独使用和与SIM联用时均能降低血脂,改善肝损伤,为绞股蓝与SIM临床上的联合应用提供了参考和理论基础。

本实验还存在一些不足之处:(1)应将正常剂量与高剂量SIM的作用进行对比从而展开更全面的考察;(2)绞股蓝富含皂苷类成分,其中哪种类型具有较好的抑制PCSK9的活性及调节LDL-C代谢的作用,构效关系如何,仍有待进一步探究。

References

- [1] Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature [J]. *Clin Ther*, 2016, **38**(7): 1696-1709.
- [2] Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing [J]. *J Hepatol*, 2012, **56**(2): 374-380.
- [3] Hazen SL. New lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases [J]. *J Lipid Res*, 2012, **53**(9): 1719-1721.
- [4] Chen SK. A classificatory system and geographical distribution of the genus *Gynostemma* BL [J]. *Acta Phytotaxon Sin* (植物分类学报), 1995, **33**(4): 403-410.
- [5] Jeenduang N, Sangkaew B, Chantaracha P, et al. APOE and CETP TaqIB polymorphisms influence metabolic responses to *Hibiscus sabdariffa* L. and *Gynostemma pentaphyllum* Makino tea consumption in hypercholesterolemic subjects [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, **26**(2): 368-378.
- [6] Zhang YD, Jiang XY, Cao LJ, et al. Gypenoside granules improved lipid metabolism in C57BL/6J mice with hyperlipidemia [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2019, **50**(6): 713-720.
- [7] Wu LS, Qian MZ. Effects of gypenosides on PCSK9 gene expression and blood lipids lowered by simvastatin [J]. *Chin J*

- Pathol*(中华病理学杂志), 2017, **33**(1): 79-85.
- [8] Shen TT, Hua EB, Ma N, *et al.* Effects of phlorizin on hepatic cholesterol metabolism genes expression in hamsters fed high fat and cholesterol diet[J]. *Acta Nutr Sin*(营养学报), 2014, **36**(2): 159-163.
- [9] Dong B, Wu MH, Li H, *et al.* Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1 α and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters[J]. *J Lipid Res*, 2010, **51**(6): 1486-1495.
- [10] Li HS, Ying H, Hu AR, *et al.* Therapeutic effect of gypenosides on nonalcoholic steatohepatitis via regulating hepatic lipogenesis and fatty acid oxidation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**(5): 650-657.
- [11] Chen JX. Study on liver-protective effect of total saponins of *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *China Pharm*(中国药业), 2007, **16**(13): 7-8.
- [12] Armitage J, Bowman L, Collins R, *et al.* Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20, 536 high-risk people [J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2009, **31**(9): 6.
- [13] Kanasaki A, Jiang Z, Mizokami T, *et al.* Dietary D-allulose alters cholesterol metabolism in Golden Syrian hamsters partly by reducing serum PCSK9 levels [J]. *J Funct Foods*, 2019, **60**: 103429-103429.
- [14] Kang ZY, Chu XX, Yang RM, *et al.* Study on the biomarkers of cholesterol metabolic disorder in hyperlipemia model of golden hamster[J]. *Chin Pharmacol Bull*(药学通报), 2014, **30**(6): 880-883.
- [15] Madsen CS, Janovitz E, Zhang R, *et al.* The guinea pig as a preclinical model for demonstrating the efficacy and safety of statins[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, **324**(2): 576-586.
- [16] Ito BR, Zhang BH, Cable EE, *et al.* Thyroid hormone beta receptor activation has additive cholesterol lowering activity in combination with atorvastatin in rabbits, dogs and monkeys [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **156**(3): 454-465.
- [17] Pel P, Chae HS, Nhoek P, *et al.* Chemical constituents with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 mRNA expression inhibitory activity from dried immature *Morus alba* fruits[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, **65**(26): 5316-5321.

·征订启事·

欢迎订阅 2021 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:《中文核心期刊要目总览》(2017年版)、中国科学引文核心数据库(CSCD核心)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2020年,《中国药科大学学报》被评为中国高校百佳科技期刊,2006、2008、2010年连续3次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国科学技术信息研究所最新发布的《2017年版中国科技期刊引证报告(核心版)》,《中国药科大学学报》2016年度核心被引半衰期为9.1,在47种药学核心期刊中排名第一。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

国内邮发代号:28-115

地址:南京市童家巷24号

电话:025-83271566

E-mail: xuebao@cpu.edu.cn

ISSN: 1000-5048

定价:40元/期,全年240元

邮政编码:210009

传真:025-83271279

http://www.zgykdxxb.cn