

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.002

藤茶黄酮通过影响 AMPK 信号通路改善大鼠血脂水平的研究^{*}

徐 杨¹,王纬臻²,周亚峰^{1,3△}

(1. 苏州大学附属第一医院心血管内科 310006;2. 同济大学附属上海市第四人民医院药剂科 200434;
3. 苏州大学附属独墅湖医院 215000)

[摘要] **目的** 研究藤茶黄酮对高脂血症(HLP)大鼠血脂水平的改善作用及可能的作用机制。**方法** 建立 HLP 大鼠模型,随机数字表法分为模型组、TC-L 组、TC-M 组、TC-H 组、阳性对照组,另设正常对照组。观察大鼠血脂水平,血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、肝组织腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMPK α)、肝激酶 B1(LKB1)mRNA 表达及 AMPK α 、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 α (phospho-AMPK α)、LKB1、磷酸化肝激酶 B1(phospho-LKB1)蛋白表达变化。**结果** 藤茶黄酮可降低 HLP 大鼠总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 MDA 水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、SOD、GSH-Px 及 phospho-AMPK α 、phospho-LKB1 蛋白表达($P<0.05$)。**结论** 藤茶黄酮可能通过激活 AMPK 信号通路,改善 HLP 大鼠血脂水平,发挥调脂作用。

[关键词] 高脂血症;藤茶黄酮;腺苷酸活化蛋白激酶;肝激酶 B1;磷酸化肝激酶 B1;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1626-05

Camellia flavonoids improves the blood lipid level via affecting AMPK signal pathway^{*}

XU Yang¹,WANG Weizhen²,ZHOU Yafeng^{1,3△}

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 310006, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Shanghai Municipal Fourth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200434, China; 3. Dushu Lake Hospital Affiliated to Suzhu University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[Abstract] **Objective** To study the improvement effect and possible mechanism of tengcha flavonoids on the blood lipid level of the model rats with hyperlipidemia (HLP). **Methods** The HLP rat model was established, and the random number table method was adopte to divided the model rats into the model group, TC-L group, TC-M group, TC-H group, positive control group, and the normal control group was also set. The changes of rat blood lipids 4-item levels, serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), liver tissue adenylate activated protein kinase α (AMPK α), liver kinase B1 (LKB1) mRNA experssion levels and AMPK α , phosphorylated adenylate activated protein kinase α (phospho-AMPK α), LKB1, phospho-LKB1 protein levels ere observed. **Results** The various tengcha flavonoids dosage groups could reduce the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and MDA in HLP rats, and increase the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), SOD, GSH-Px and phospho-AMPK α , phospho-LKB1 protein expression ($P<0.05$). **Conclusion** Tengcha flavonoids may improve the blood lipid levels of HLP rats and play the role in regulating lipids by activating the AMPK signaling pathway.

[Key words] hyperlipidemia; tengcha flavonoids; AMP activated protein kinase; liver kinase B1; phosphorylated liver kinase B1; rats

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是一种临床常见病,主要由体内脂质代谢紊乱或者运转异常导致,以血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low densi-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81873486、81770327);江苏省自然科学基金项目(BK20161226);江苏省重点人才计划项目(ZDRCA2016043);江苏省 333 高层次人才项目(BRA2017539)。 作者简介:徐杨(1980—),主治医师,本科,主要从事心血管内科工作。

[△] 通信作者, E-mail: jian5421p@163.com。

ty lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 其中一种或多种高于正常水平为主要特征。近年来,随着人们饮食结构的改变,HLP 发病率明显上升,且青少年高 TG 血症发病率也明显上升^[1]。HLP 与心脑血管类疾病关系密切,如何调节脂质代谢异常成为预防与治疗 HLP 及其慢性并发症的重要环节。临床治疗 HLP 多采用他汀类药物,但他汀类药物只能降低 20%~35% 的 LDL-C,且存在增加患者不耐受的风险^[2],所以寻找安全可靠的降脂药物迫在眉睫。藤茶是我国特有的药用植物,富含二氢杨梅素等黄酮类物质,具有降糖降脂、保肝护肝、抗菌、抗氧化、抗肿瘤等作用,对于调节血脂水平有良好效果^[3-4]。临床上藤茶常用来治疗炎症、脂肪肝、肿瘤、糖尿病等疾病,但其调节血脂的作用机制报道较少。本研究通过建立 HLP 大鼠模型,观察藤茶黄酮对大鼠血脂的影响,旨在为藤茶降血脂药物的开发和应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SD 雄性大鼠 60 只,超级清洁(SPF)级,7 周龄,体重(250±20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号:SCXK(京)2016-0006,使用许可证号:SYXK(京)2017-0022。动物实验获得动物伦理委员会的批准(IACUC 号:201801260019),符合 3R 原则。大鼠购入后自由饮食、饮水,保持温度 22~24℃,湿度 65%~80%,适应性饲养 7 d。

1.1.2 药物、试剂和仪器

藤茶黄酮提取物(88.76%,其中二氢杨梅素占 89.56%,杨梅素占 3.31%,张家界茅岩莓有限公司),洛伐他汀片(批准文号:国药准字 H37020089,20 mg,山东鲁抗医药股份有限公司),兔抗大鼠腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMP activated protein kinase, AMPK α)、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 α (phospho-AMP-activated protein kinase, phospho-AMPK α)、肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)、磷酸化肝激酶 B1(phospho-liver kinase B1, phospho-LKB1)多抗(英国 Abcam 公司),辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司),TC、TG、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所),7100 全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司),5804R 大容量冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),Spectra Max190 酶标仪(美国 Molecular Device 公司),电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),高脂饲料(北京科奥协力饲料有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 HLP 大鼠模型的建立

60 只大鼠取 10 只作为正常对照组,饲喂普通饲料。参考文献[5],其余 50 只大鼠建立 HLP 模型,建模大鼠给予高脂饲料,饲喂前尾静脉取血检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平,连续喂养 30 d 后,建模大鼠禁食 12 h,第 2 天尾静脉取血检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平,与饲喂高脂饲料前比较,TC、TG、LDL-C 至少一种升高 50%,提示模型成立。建模成功大鼠(47 只,剔除升高不达标大鼠 3 只)分为模型组 10 只、TC-L 组 10 只、TC-M 组 9 只、TC-H 组 9 只、阳性对照组 9 只。整个实验过程所有大鼠均给予正常饮食、饮水。

1.2.2 给药方法

建模成功 24 h 后,尾静脉取血检测各组大鼠 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平。之后进行药物干预,大鼠给药用量根据文献[6],藤茶黄酮用 80% 甲醇超声溶解后分别配成 10、20、40 mg/mL 的混悬液备用;洛伐他汀片用生理盐水配制终浓度 2 mg/mL 的溶液备用;TC-L 组、TC-M 组、TC-H 组分别按照对应浓度按 10 mL/kg 灌胃藤茶黄酮混悬液,阳性对照组按 10 mL/kg 灌胃洛伐他汀溶液,正常对照组及模型组按 10 mL/kg 灌胃生理盐水,每天 1 次,连续 4 周。

1.2.3 血脂四项检测

末次给药后禁食 12 h,腹腔注射质量分数 1% 戊巴比妥钠进行麻醉,心脏采血,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清备用。取血清 20 μ L 采用酶法用全自动生化分析仪测定 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平。

1.2.4 血清 MDA、SOD 和 GSH-Px 检测

取血清 20 μ L,检测 MDA、SOD 和 GSH-Px 水平,其中 MDA 采用硫代巴比妥酸法,SOD 采用连苯三酚自氧化法,GSH-Px 采用 NADPH 耦联法,操作步骤严格按照试剂盒说明书。

1.2.5 肝组织 AMPK α 和 LKB1 mRNA 表达检测

采血完毕后,处死各组大鼠,取右肝液氮保存备用。取液氮保存的肝组织 80 mg,采用 Trizol 法提取肝组织总 RNA,测定总 RNA 的浓度和纯度。用逆转录试剂盒逆转录 cDNA。反应体系:2 μ L 目的基因引物,2 μ L cDNA 模板,10 μ L Taq DNA 聚合酶,加双蒸水至总体积 20 μ L。反应条件:95℃ 预变性 5 min,95℃ 变性 10 s,65℃ 退火 10 s,70℃ 延伸 5 s,共 40 个循环。以 β -actin 为内参基因,最终读取 CT 值,按照公式 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算目的基因的相对表达水平。引物序列见表 1。

1.2.6 肝组织 AMPK α 、phospho-AMPK α 、LKB1 和 phospho-LKB1 蛋白表达检测

取液氮保存的肝组织 100 mg,加入组织蛋白抽提

液匀浆处理,冰上孵育 20 min,离心取上清液;BCA 法检测蛋白浓度。蛋白变性上样进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转至 PVDF 膜;洗膜,5%脱脂牛奶摇床孵育 2 h,加入一抗 AMPK α (1 : 1 000)、phospho-AMPK α (1 : 1 000)、LKB1(1 : 1 000)、phospho-LKB1(1 : 1 000)、 β -actin(1 : 4 000)4 $^{\circ}$ C 封闭过夜;洗膜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温下摇床孵育 1 h,洗膜,采用 ECL 试剂进行显色反应,暗室下曝光成像。通过 Image J 软件分析图像,以内参 β -actin 蛋白条带为对照,以目的条带与 β -actin 条带灰度的比值作为目的蛋白的相对表达水平。

表 1 引物序列	
基因	引物序列
AMPK α	F:5'-ATG TTC AAG CTA CGT AAT ACG-3'
	R:5'-ATG GCT ACA ATC TGC ATG CAT-3'
LKB1	F:5'-CAT GAT CGA TCG ATC CAT CC-3'
	R:5'-ACT GGC ATT ACT GCT GAT AT-3'
β -actin	F:5'-AGC CAG CAG TAA CAT GTA-3'
	R:5'-CAAT GTA CAG TGG ACC TC-3'

F:正向;R:反向。

1.3 统计学处理

表 2 各组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
正常对照组	10	2.21 $\pm$ 0.25	1.21 $\pm$ 0.15	0.82 $\pm$ 0.09	0.51 $\pm$ 0.05
模型组	10	4.56 $\pm$ 0.47 ^a	2.36 $\pm$ 0.27 ^a	1.75 $\pm$ 0.20 ^a	0.23 $\pm$ 0.02 ^a
TC-L 组	10	3.93 $\pm$ 0.42 ^{ab}	2.05 $\pm$ 0.22 ^{ab}	1.51 $\pm$ 0.17 ^{ab}	0.28 $\pm$ 0.03 ^{ab}
TC-M 组	9	3.54 $\pm$ 0.37 ^{abc}	1.84 $\pm$ 0.19 ^{abc}	1.30 $\pm$ 0.15 ^{abc}	0.35 $\pm$ 0.04 ^{abc}
TC-H 组	9	2.98 $\pm$ 0.31 ^{abcd}	1.62 $\pm$ 0.18 ^{abcd}	1.04 $\pm$ 0.12 ^{abcd}	0.42 $\pm$ 0.04 ^{abcd}
阳性对照组	9	2.85 $\pm$ 0.29 ^{abcd}	1.57 $\pm$ 0.17 ^{abcd}	0.98 $\pm$ 0.11 ^{abcd}	0.45 $\pm$ 0.05 ^{abcd}
<i>F</i>		52.569	38.412	51.267	79.348
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a:*P*<0.05,与正常对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型组比较;^c:*P*<0.05,与 TC-L 组比较;^d:*P*<0.05,与 TC-M 组比较。

表 3 各组大鼠血清 MDA、SOD、GSH-Px 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MDA(nmol/L)	SOD(U/mL)	GSH-Px(U/mL)
正常对照组	10	13.32 $\pm$ 1.67	371.31 $\pm$ 37.21	185.79 $\pm$ 18.65
模型组	10	25.51 $\pm$ 2.63 ^a	225.81 $\pm$ 23.62 ^a	111.61 $\pm$ 13.25 ^a
TC-L 组	10	20.56 $\pm$ 2.07 ^{ab}	251.65 $\pm$ 29.45 ^{ab}	124.45 $\pm$ 13.02 ^{ab}
TC-M 组	9	17.25 $\pm$ 1.74 ^{abc}	283.46 $\pm$ 30.64 ^{abc}	140.34 $\pm$ 16.21 ^{abc}
TC-H 组	9	15.57 $\pm$ 1.61 ^{abcd}	321.69 $\pm$ 32.87 ^{abcd}	157.15 $\pm$ 16.04 ^{abcd}
阳性对照组	9	15.12 $\pm$ 1.60 ^{abcd}	328.25 $\pm$ 33.18 ^{abcd}	161.28 $\pm$ 17.46 ^{abcd}
<i>F</i>		51.367	21.584	22.693
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

^a:*P*<0.05,与正常对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型组比较;^c:*P*<0.05,与 TC-L 组比较;^d:*P*<0.05,与 TC-M 组比较。

2.3 肝组织 AMPK α 、LKB1 mRNA 表达比较

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析,两两样本比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较

与正常对照组比较,模型组 TC、TG、LDL-C 水平升高,HDL-C 水平降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,TC-L 组、TC-M 组、TC-H 组及阳性对照组 TC、TG、LDL-C 水平降低,HDL-C 水平升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);藤茶黄酮各组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平变化呈剂量依赖性(*P*<0.05),见表 2。

2.2 血清 MDA、SOD、GSH-Px 水平比较

与正常对照组比较,模型组 MDA 水平升高,SOD、GSH-Px 水平降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,TC-L 组、TC-M 组、TC-H 组及阳性对照组 MDA 水平降低,SOD、GSH-Px 水平升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);藤茶黄酮各组 MDA、SOD、GSH-Px 水平变化呈剂量依赖性(*P*<0.05),见表 3。

各组肝组织 AMPK α 、LKB1 mRNA 表达比较,

差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 肝组织 AMPK α 、phospho-AMPK α 、LKB1 及 phospho-LKB1 蛋白水平比较

与正常对照组比较,模型组 phospho-AMPK α 、phospho-LKB1 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,TC-L 组、TC-M 组、TC-H 组及阳性对照组 phospho-AMPK α 、phospho-LKB1 蛋白表达升高,差异有统计学意义($P<0.05$);藤茶黄酮各组 phospho-AMPK α 、phospho-LKB1 蛋白表达变化呈剂量依赖性($P<0.05$)。AMPK α 、LKB1 蛋白表达组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表

5、图1。

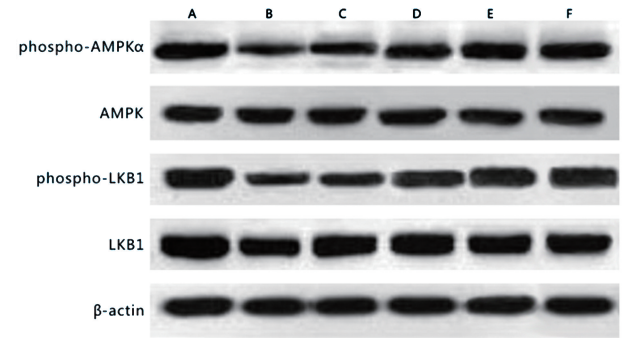
表4 各组大鼠肝组织 AMPK α 、LKB1 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AMPK α	LKB1
正常对照组	10	1.03 $\pm$ 0.10	1.14 $\pm$ 0.11
模型组	10	1.05 $\pm$ 0.13	1.09 $\pm$ 0.13
TC-L 组	10	0.95 $\pm$ 0.11	1.11 $\pm$ 0.12
TC-M 组	9	1.04 $\pm$ 0.10	0.99 $\pm$ 0.13
TC-H 组	9	0.97 $\pm$ 0.11	1.05 $\pm$ 0.12
阳性对照组	9	1.01 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.12
<i>F</i>		1.329	2.103
<i>P</i>		0.193	0.094

表5 各组大鼠肝组织 AMPK α 、phospho-AMPK α 、LKB1、phospho-LKB1 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AMPK α	phospho-AMPK α	LKB1	phospho-LKB1
正常对照组	10	1.04 $\pm$ 0.11	1.26 $\pm$ 0.12	1.34 $\pm$ 0.12	1.27 $\pm$ 0.12
模型组	10	1.11 $\pm$ 0.09	0.64 $\pm$ 0.08 ^a	1.22 $\pm$ 0.15	0.66 $\pm$ 0.09 ^a
TC-L 组	10	1.06 $\pm$ 0.10	0.81 $\pm$ 0.09 ^{ab}	1.30 $\pm$ 0.14	0.79 $\pm$ 0.09 ^{ab}
TC-M 组	9	1.03 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.10 ^{abc}	1.31 $\pm$ 0.12	0.95 $\pm$ 0.12 ^{abc}
TC-H 组	9	1.08 $\pm$ 0.11	1.14 $\pm$ 0.11 ^{abcd}	1.28 $\pm$ 0.14	1.08 $\pm$ 0.13 ^{abcd}
阳性对照组	9	1.02 $\pm$ 0.11	1.15 $\pm$ 0.12 ^{abcd}	1.25 $\pm$ 0.13	1.10 $\pm$ 0.13 ^{abcd}
<i>F</i>		0.884	64.817	1.095	46.466
<i>P</i>		0.482	<0.001	0.371	<0.001

^a: $P<0.05$,与正常对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较;^c: $P<0.05$,与 TC-L 组比较;^d: $P<0.05$,TC-M 组比较。



A:正常对照组;B:模型组;C:TC-L 组;D:TC-M 组;E:TC-H 组;F:阳性对照组。

图1 各组肝组织中各蛋白免疫印迹图

3 讨论

HLP 可引发多种疾病,TG 和 LDL-C 升高在动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)的发生、发展过程中起着关键作用,与心脑血管疾病关系密切^[7-8]。血脂沉积,巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,逐渐发展为斑块,堵塞血管,影响血液循环,促进内皮细胞自由基释放,引起动脉壁抗氧化功能下降,导致 ASCVD 发生,故血脂异常患者进行调脂治疗对于降低和减少 ASCVD 发生、发展,维持心血管健康及延长寿命有着积极的意义^[9-10]。中药黄酮类化合物具有显著的降血脂和抗氧化作用,且安全性可靠。藤茶的黄酮含量在目前被研究的植物中居首位,还含有维生素、氨基酸、蛋白质和

矿物质等多种营养成分,在我国民间有着非常悠久的历史,常用来预防和治疗感冒发热、高血压、高血糖、心脑血管疾病^[11]。

动物实验研究表明,藤茶可降低血清 TC 水平,减少脂质蓄积,有效预防和改善 HLP 及高血糖症等代谢性疾病^[12]。另有研究发现,藤茶黄酮能显著降低小鼠血脂水平,维持体内糖脂代谢平衡^[13]。本研究经过高脂饲料诱导后,造模大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平显著升高,建立了典型混合型 HLP 模型;干预后,藤茶黄酮各剂量组血清 TC、TG、LDL-C 水平降低,HDL-C 水平升高,各剂量组高脂血症均有不同程度的改善,且以 TC-H 组改善最显著,提示藤茶黄酮能有效改善 HLP 模型大鼠血脂水平,对 HLP 的脂质代谢紊乱有调节作用,有显著降血脂作用。

MDA、SOD 和 GSH-Px 能够反映机体抗氧化酶体系功能状态,MDA 作为脂质过氧化物的产物,反映脂质过氧化程度;SOD 可减轻过氧化物引起的氧化损伤,提高机体抗氧化能力;GSH-Px 通过催化谷胱甘肽还原体内有害的过氧化物来保护细胞。本研究中,藤茶黄酮各剂量组能够显著降低 MDA 水平,提高 SOD、GSH-Px 水平,且以高剂量组作用最显著,提示藤茶黄酮可以降低脂质过氧化,提高机体抗氧化能力。YE 等^[14]研究显示,藤茶提取物及其主要成分二氢杨梅素在豆油和牛肉中具有明显的抗氧化活性。

ZHANG 等^[15]发现藤茶提取物可以抑制猪肉中脂质和蛋白质氧化,具有明显的自由基清除活性。本研究得出相似结果,提示藤茶黄酮可以有效降低脂质过氧化,减少氧化损伤,提高机体抗氧化能力。

AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与调节机体能量代谢,维持能量平衡,与 HLP、肥胖症、糖尿病等多种由能量代谢异常引起的疾病相关。AMPK 包含 α 催化亚基和 β 、 γ 调节亚基,LKB1 是 AMPK 的主要上游激酶,通过 phospho-AMPK α 上的苏氨酸残基(Thr172)而增强 AMPK 的磷酸化水平,从而激活 AMPK,活化的 AMPK 可以磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶、羟甲基戊二酸单酰 CoA 还原酶从而抑制脂肪酸和 TC 的合成,还可以抑制甘油-3-磷酸酰基转移酶来抑制 TG 合成^[16]。LKB1 是磷酸化和活化 AMPK 的必要因素,LKB1 表达降低,AMPK 的磷酸化和活化随之降低^[17]。LKB1/AMPK 通路是肝脏中最主要的磷酸化激活 AMPK 的信号通路,在脂质和糖代谢过程中起着重要作用,肝脏中 AMPK 活化,能改善 TC 和葡萄糖代谢,减轻肝脏氧化应激和脂质蓄积^[18]。LI 等^[19]研究显示,通过上调 LKB1/AMPK 通路可降低 TC 和 TG 水平,从而改善肝脂肪变性。XI 等^[20]研究表明,下丘脑 LKB1 过表达可以激活 AMPK 通路抑制肥胖症的发展。本研究藤茶黄酮各剂量组 phospho-AMPK α 、phospho-LKB1 蛋白表达明显升高,提示藤茶黄酮通过活化 AMPK 信号通路,促进 AMPK α 、LKB1 的磷酸化,调节脂质代谢,改善血脂水平。

综上所述,藤茶黄酮能够降低 HLP 大鼠 TC、TG、LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平,降低脂质过氧化,提高机体抗氧化能力,其机制可能是通过激活 AMPK 信号通路促进 AMPK α 、LKB1 的磷酸化从而发挥调控作用,为临床应用藤茶黄酮治疗 HLP 提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] 扈学俸,韩笑然,杨祖耀,等. 诊断切点的改变对中国高血压、高血脂、高血糖患病率的影响[J]. 中华预防医学杂志,2017,51(5):369-377.
- [2] 吕洋,陈岩,齐文诚,等. 他汀类药物联合依折麦布调脂治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(9):208-212.
- [3] 李峰. 藤茶中抗氧化活性物质的提取及其二氢杨梅素生理活性分析[D]. 镇江:江苏大学,2017.
- [4] 刘一瑾,杨柯. 广西藤茶总黄酮药理研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(15):98-100.
- [5] FENG K, ZHU X, CHEN T, et al. Prevention of obesity and hyperlipidemia by heptamethoxyflavone in high-fat diet-induced rats[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(9):2476-2489.
- [6] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.
- [8] NAIK H S, SRILATHA C, SUJATHA K, et al. Supplementation of whole grain flaxseeds (Linum usitatissimum) along with high cholesterol diet and its effect on hyperlipidemia and initiated atherosclerosis in Wistar albino male rats[J]. Vet World, 2018, 11(10):1433-1439.
- [9] JIANG X, WANG F, WANG Y, et al. Inflammation-driven interleukin-1 α and interleukin-1 β production in atherosclerotic plaques relates to hyperlipidemia and plaque complexity[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(3):304-317.
- [10] 梁春. 强化降脂和抗炎“双达标”防治动脉粥样硬化性心血管疾病:虚拟还是现实[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(9):775-776.
- [11] 杨天友,李刚凤,熊冬华,等. 梵净山野生藤茶营养成分分析[J]. 食品工业,2017,38(4):278-280.
- [12] WAN W, JIANG B, SUN L, et al. Metabolomics reveals that vine tea (Ampelopsis grossedentata) prevents high-fat-diet-induced metabolism disorder by improving glucose homeostasis in rats [J]. PLoS One, 2017, 12(8):e0182830.
- [13] 陈选,陈旭,汪少芸. 藤茶总黄酮提取物对糖尿病前期小鼠的干预作用[J]. 食品科学,2019,40(5):137-142.
- [14] YE L, WANG H, DUNCAN S E, et al. Antioxidant activities of Vine Tea (Ampelopsis grossedentata) extract and its major component dihydromyricetin in soybean oil and cooked ground beef[J]. Food Chem, 2015, 172:416-422.
- [15] ZHANG X, XU Y, XUE H, et al. Antioxidant activity of vine tea (Ampelopsis grossedentata) extract on lipid and protein oxidation in cooked mixed pork patties during refrigerated storage [J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(5):1735-1745.
- [16] XU X H, HU Q, ZHOU L S, (下转第 1637 页)

- [7] 周柳芳,黄照河,杨彩艳,等. 鸡血藤提取物抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 微创医学,2020,15(2):216-219.
- [8] 李丽,王林萍. 鸡血藤总黄酮对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中成药,2015,37(10):2303-2306.
- [9] 刘仰斌,张志花,陈亚运,等. 鸡血藤总黄酮对坐骨神经损伤大鼠机械痛敏影响的实验研究[J]. 医学研究与教育,2015,32(1):7-11.
- [10] SUGIYAMA N, NISHIYAMA E, NISHIKAWA Y, et al. A novel animal model of dysphagia following stroke[J]. *Dysphagia*, 2014, 29(1):61-67.
- [11] 吴绍军,刘俊才,左银龙,等. Notch 信号通路在膝骨关节炎软骨细胞凋亡中的作用研究[J]. 华西医学,2018,33(9):115-120.
- [12] 周雨濛,张卓伯,刘锡茜,等. 局灶性脑缺血动物模型的建立及神经功能评价[J]. 生物医学工程与临床,2018,22(4):473-476.
- [13] MUSCHTER D, FLEISCHHAUER L, TAHERI S, et al. Sensory neuropeptides are required for bone and cartilage homeostasis in a murine destabilization-induced osteoarthritis model[J]. *Bone*, 2020, 133(1):115-128.
- [14] MARCHEZAN J, BECKER M, SCHWARTSMANN G, et al. A placebo-controlled crossover trial of gastrin-releasing peptide in childhood autism[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(3):108-112.
- [15] GUILLEN-SOLA A, SOLER N B, MARCO E, et al. Effects of prophylactic swallowing exercises on dysphagia and quality of life in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: the redyor study, a protocol for a randomized clinical trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):503-509.
- [16] KRAMER D J, RISSO D, KOSILLO P, et al. Combinatorial expression of grp and neurod6 defines dopamine neuron populations with distinct projection patterns and disease vulnerability[J]. *eNeuro*, 2018, 5(3):152-158.
- [17] 房芳芳,王孝文,鞠学红,等. 脑卒中后吞咽障碍的发生机制及康复治疗研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(31):103-106.
- [18] 王昭凤,周义杰. 脑卒中后吞咽困难的中医治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(5):191-193.
- [19] WANG J, YE Z, ZHENG S, et al. Lingo-1 shRNA and Notch signaling inhibitor DAPT promote differentiation of neural stem/progenitor cells into neurons[J]. *Brain Res*, 2016, 16(34):34-44.
- [20] 杨德民,杨文佳,唐鹏,等. 丙酮酸乙酯通过 Notch1 和 NF- κ B 信号修复大脑中动脉闭塞诱导的神经损伤[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(12):860-864.
- [21] 温艺超,陈伟燕,谢富华,等. DAPT 阻断 Notch 通路对动脉粥样硬化型缺血性脑卒中大鼠的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(11):119-124.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2022-03-12)

(上接第 1630 页)

- et al. Berberine inhibits gluconeogenesis in skeletal muscles and adipose tissues in streptozotocin-induced diabetic rats via LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3):530-538.
- [17] HOLLSTEIN P E, EICHNER L J, BRUN S N, et al. The AMPK-related kinases SIK1 and SIK3 mediate key tumor-suppressive effects of LKB1 in NSCLC[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(11):1606-1627.
- [18] SID V, WU N, SARNA L K, et al. Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(10):R1215-1225.
- [19] LI D, LIU F, WANG X, et al. Apple polyphenol extract alleviates high-fat-diet-induced hepatic steatosis in male C57BL/6 mice by targeting LKB1/AMPK pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(44):12208-12218.
- [20] XI P, DU J, LIANG H, et al. Intraventricular injection of LKB1 inhibits the formation of diet-Induced obesity in rats by activating the AMPK-POMC neurons-sympathetic nervous system axis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1):54-66.

(收稿日期:2021-10-16 修回日期:2022-03-11)