

蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠肝脏内与胆固醇代谢相关基因的作用

于 伟^{1,2}, 张桂芳², 甄井龙³, 宋雪建³, 迟晓星³, 王振宇^{4,*}

(1.东北林业大学林学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2.黑龙江八一农垦大学 国家杂粮工程技术研究中心, 黑龙江 大庆 163319; 3.黑龙江八一农垦大学食品学院, 黑龙江 大庆 163319; 4.哈尔滨工业大学食品科学与工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:目的: 研究蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠肝脏肝X受体 (liver X receptor α , $LXR\alpha$)、B族I型清道夫受体 (scavenger receptor class B, type I, $SR-BI$)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G5 (ATP-binding cassette transporter G5, $ABCG5$)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , $PPAR\gamma$) 及胆固醇7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, $CYP7a1$) 基因表达的影响。方法: 选择2月龄雄性Wistar大鼠60只, 将大鼠随机分为6组, 其中10只给予普通饲料, 其余50只给予高脂饲料。30 d造模成功后, 分别建立基础饲料正常对照组 (ND, 灌胃1.2 g/(kg·d)生理盐水)、高脂模型对照组 (HFD, 灌胃1.2 g/(kg·d)生理盐水)、阳性对照组 (灌胃10 mg/(kg·d)辛伐他汀片) 和蓝靛果花色苷低 (HFD+L)、中 (HFD+M)、高 (HFD+H) 剂量组 (分别灌胃4.0、40.0、120.0 mg/(kg·d)蓝靛果花色苷), 持续28 d。利用实时荧光定量聚合酶链式反应检测大鼠肝脏组织中 $LXR\alpha$ 、 $SR-BI$ 、 $ABCG5$ 、 $PPAR\gamma$ 及 $CYP7a1$ mRNA的表达情况。结果: 经蓝靛果花色苷干预后, 与HFD组相比: 蓝靛果花色苷各剂量组肝脏中 $SR-BI$ 、 $ABCG5$ mRNA表达几乎不受影响, 且无显著性差异 ($P>0.05$); HFD+M、HFD+H组 $LXR\alpha$ 、 $CYP7a1$ mRNA表达升高且差异极显著 ($P<0.01$); HFD+L、HFD+M、HFD+H组 $PPAR\gamma$ mRNA表达降低且差异极显著 ($P<0.01$)。结论: 蓝靛果花色苷通过提高高脂血症大鼠肝脏内 $LXR\alpha$ 、 $CYP7a1$ mRNA表达, 降低 $PPAR\gamma$ mRNA表达来调节高脂血症大鼠的血脂水平, 预防动脉硬化的发生。

关键词: 蓝靛果; 蓝靛果花色苷; 高脂血症大鼠; 肝X受体; B族I型清道夫受体; 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G5; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 胆固醇7 α -羟化酶

Effect of *Lonicera caerulea* Anthocyan on the Role of Cholesterol Metabolism Related Genes in the Liver of Hyperlipidemic Rats

YU Wei^{1,2}, ZHANG Guifang², ZHEN Jinglong³, SONG Xuejian³, CHI Xiaoxing³, WANG Zhenyu^{4,*}

(1. School of Forestry, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China; 2. National Coarse Cereals Engineering Research Center, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China; 3. College of Food Science, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China; 4. College of Food Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract: Objective: The effect of *Lonicera caerulea* anthocyanin on the expression of liver X receptor α ($LXR\alpha$), scavenger receptor class B, type I ($SR-BI$), ATP-binding cassette transporter G5 ($ABCG5$), peroxisome proliferator-activated receptor γ ($PPAR\gamma$) and cholesterol 7 α -hydroxylase ($CYP7a1$) in hyperlipidemic rat liver were investigated in this study. Methods: Totally 60 male Wistar rats at the age of two months were randomly divided into 6 groups including 10 rats with normal feed and 50 rats with high-fat diet for the diabetic model establishment. After model establishment in 30 days, the diabetic rats were divided 5 groups with basic diet group (ND, 1.2 g/(kg·d) physiological saline intragastric administration), high-fat diet group (HFD, 1.2 g/(kg·d) physiological saline intragastric administration), 10 mg/(kg·d) simvastatin tablet intragastric administration group as the positive control, and low dose, middle dose and high dose of *Lonicera caerulea* anthocyanin groups (HFD + L, HFD + M, HFD + H, *Lonicera caerulea* anthocyanin at 4.0, 40.0 and 120.0 mg/(kg·d). The intragastric administration was

收稿日期: 2017-09-08

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541600)

第一作者简介: 于伟 (1977—), 女, 助理研究员, 硕士, 研究方向为天然产物提取与纯化。E-mail: yuwei7581@163.com

*通信作者简介: 王振宇 (1957—), 男, 教授, 博士, 研究方向为活性成分分离合成与调控、新资源开发与利用。

E-mail: wzy219001@yahoo.com.cn

last for 28 days. The expression levels of *LXRα*, *SB-BI*, *ABCG5*, *PPARγ* and *CYP7a1* were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR). Results: Compared with HFD group, the mRNA expression levels of *SR-BI* and *ABCG5* mRNA were not significant after the intervention of *L. caerulea* anthocyanins ($P > 0.05$); the mRNA expression levels of *LXRα* and *CYP7a1* of HFD + M and HFD + H group in liver tissue were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the mRNA expression levels of *PPARγ* of HFD + L, HFD + M and HFD + H group in liver tissue were decreased. Conclusion: The *L. caerulea* anthocyan can improve *LXRα* and *CYP7a1* and can decrease *PPARγ* in liver tissue of hyperlipidemic rats; and regulate blood lipid level of hyperlipidemic rats, thereby preventing arteriosclerosis.

Keywords: *Lonicera caerulea*; *Lonicera caerulea* anthocyan; hyperlipidemic rats; liver X receptor α ; scavenger receptor class B, type I; ATP-binding cassette transporter G5; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; cholesterol 7 α -hydroxylase
DOI:10.7506/spkx1002-6630-201817028

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2018) 17-0171-06

引文格式:

于伟, 张桂芳, 甄井龙, 等. 蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠肝脏内与胆固醇代谢相关基因的作用[J]. 食品科学, 2018, 39(17): 171-176. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201817028. <http://www.spkx.net.cn>

YU Wei, ZHANG Guifang, ZHEN Jinglong, et al. Effect of *Lonicera caerulea* anthocyan on the role of cholesterol metabolism related genes in the liver of hyperlipidemic rats[J]. Food Science, 2018, 39(17): 171-176. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201817028. <http://www.spkx.net.cn>

蓝靛果 (*Lonicera caerulea*) 属忍冬科忍冬属, 是一种多年生灌木, 多生长于东北、华北、西北等地区, 不同地区别名也不同 (如黑瞎子果 (黑龙江)、狗奶子或羊奶子 (黑龙江大兴安岭)、山茄子 (黑龙江省七台河市勃利县) 等), 是一种适应性较好的灌木^[1-3]。蓝靛果富含矿物质、氨基酸、多酚及VC等多种对机体有利的活性物质; 具有抗氧化、抗病毒、抗疲劳、抗炎、抗辐射及改善肝功能等效果, 具有极高的药用价值^[1-5]。其果皮富含大量红色色素, 可以替代人工合成色素, 更加安全健康; 其果实多浆汁, 种子极小, 出汁率高, 是制作饮料的极好原料^[6-7]。蓝靛果在其他方面也有用途, 如使用酵母发酵可使果酒的酸度下降13.2%, 因此可以应用于高酸果酒的发酵^[8]。其在模拟体外消化后, 总酚含量提高48.2%, 花色苷含量下降67.6%, 单体花色苷种类减少, 氧自由基吸收能力和总抗氧化能力分别降低80.0%和55.6%^[9]。花色苷的酚羟基结构对活性氧等自由基有很强的捕捉能力^[10-13]。花色苷类化合物通过清除自由基, 能对自由基诱发的生物大分子损伤起到保护作用, 维持细胞膜的流动性和蛋白质的构型构象, 具有明显抑制高血脂、预防心血管病的效果^[14-16]。从葡萄中提取的花色苷可以有效地降低胆固醇和低密度脂蛋白水平, 预防血栓形成, 有助于预防心脑血管疾病的发生^[17]。研究发现花色苷可使人体总胆固醇含量降低13%~26%, 使低密度脂蛋白胆固醇含量降低21%~33%^[18], 还可降低肝脏中甘油三酯含量^[19]。综上, 蓝靛果具有相当广阔的经济效益, 值得开发利用。

本课题组在前期实验中发现蓝靛果花色苷可使肝脏丙二醛含量显著降低, 有效减少肝脏过氧化损伤, 预防动脉硬化的发生^[2]。目前, 在蓝靛果花色苷降低高脂血方

面的研究虽然较多, 但主要集中在血清脂肪酶、肝脂酶、脂代谢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶与肝X受体 (liver X receptor α , *LXRα*)、胆固醇调节元件结合蛋白2及三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 (ATP-binding cassette transporter, ABC) G5等方面。刘素稳^[20]证明, 蓝靛果花色苷能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , *PPARγ*)-*LXRα*-ABCA1/胆固醇7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, *CYP7a1*) 信号通路, 促进胆固醇流出, 加速胆固醇胆汁酸代谢, 降低肝脏中的胆固醇含量, 减少大鼠体内的脂质积累, 而B族I型清道夫受体 (scavenger receptor class B, type I, *SR-BI*) 是介导胆固醇逆转运的关键受体。为研究蓝靛果花色苷降低血脂水平及预防动脉硬化的主要途径及其作用机理, 本实验利用超声辅助提取等方法从蓝靛果中提取蓝靛果花色苷, 通过体内实验, 利用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR) 测定蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠肝脏组织中*LXRα*、*SB-BI*、*ABCG5*、*PPARγ*及*CYP7a1*基因表达的影响, 从基因表达水平上阐明蓝靛果花色苷对胆固醇代谢相关基因的影响, 并阐明蓝靛果花色苷对与*PPARγ*-*LXRα*-ABCA1/*CYP7a1*信号通路相关基因的作用。

1 材料与方 法

1.1 动物、材料与试剂

蓝靛果花色苷由黑龙江八一农垦大学国家杂粮工程技术研究中心实验室自制。

2月龄清洁级雄性Wistar大鼠60只(许可证编号:SYXK(黑)2011-007) 哈尔滨医科大学实验动物学部;组织RNA提取试剂盒 美国OMEGA公司;焦碳酸二乙酯 上海信帆生物科技有限公司;SYBR Green qPCR试剂盒、逆转录试剂盒、培养基、血清、双抗、胰酶 美国Thermo Scientific公司;异丙醇、无水乙醇、氯仿 国药集团药业股份有限公司;小鼠巨噬细胞RAW264.7 上海北诺生物科技有限公司。

1.2 仪器与设备

730型qPCR仪 美国ABI公司;TG-16M低温冷冻离心机 上海卢湘仪离心机仪器有限公司;P2、P10、P20、P100、P200、P1000型移液枪 吉尔森P型移液器公司;K30漩涡振荡器 上海青浦沪西仪器厂;PRO200电动匀浆机 德国弗鲁克公司。

1.3 方法

1.3.1 动物模型及分组

选择2月龄,清洁级雄性Wistar大鼠60只,按体质量随机分成6组,每组10只。其中10只为基础饲料对照组,给予普通饲料;其余50只给予高脂饲料(78.8%(质量分数,下同)普通饲料、10.0%猪油、10.0%蛋黄粉、0.2%胆酸钠、1.0%胆固醇)^[21-22],同时每笼每天添加辅食油渣50g(约占每只雄鼠饲料摄入量的8%~10%),自由饮食饮水,每10d称一次体质量。30d后断尾取血,测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)浓度。30d造模后,实验性高脂血症大鼠平均TG浓度((3.48±1.37)mmol/L)极显著高于基础饲料对照组((1.94±0.53)mmol/L)($P<0.01$);实验性高脂血症大鼠平均TC浓度((2.42±0.28)mmol/L)显著高于基础饲料对照组((1.70±0.48)mmol/L)($P<0.05$),表明高脂饲料喂养的50只大鼠均造模成功。将高脂血症大鼠随机分为5组,分别为高脂血症模型对照组(HFD,灌胃1.2g/(kg·d)生理盐水)、阳性对照组(PC,灌胃10mg/(kg·d)辛伐他汀片)和蓝靛果花色苷低(HFD+L)、中(HFD+M)、高(HFD+H)剂量组(分别灌胃4.0、40.0、120.0mg/(kg·d)蓝靛果花色苷),并设置基础饲料正常对照组(ND,1.2g/(kg·d)生理盐水灌胃)^[2]。大鼠灌胃5周后,乙醚麻醉,解剖摘出脏器(心、肝、脾、肾),用手术剪去除结缔组织后称质量,以脏器质量与体质量的百分比为脏器指数。

1.3.2 qPCR检测肝脏SR-BI、LXRα、ABCG5、PPARγ及CYP7a1基因表达水平

称取30mg肝脏组织,常规Trizol试剂提取总RNA进行反转录,程序为:37℃、60min;85℃、5min;4℃、5min;产物置于-20℃保存。将制备好的cDNA

进行qPCR扩增,程序为:95℃、10min;95℃、15s;60℃、45s,40个循环;95℃、15s;60℃、1min;95℃、15s;60℃、15s。

使用NCBI引物设计工具设计qPCR扩增引物,由上海生工生物技术有限公司合成,具体见表1。

表1 qPCR引物
Table 1 Primers of qPCR

基因名称	序列(5'-3')	退火温度/℃	产物长度/bp
<i>β-actin</i>	ACCCGCGAGTACAACCTTC	59.71	287
	ATGCCGTGTCAATGGGGTA	59.67	
<i>SR-BI</i>	AAGAAGCCAAGCTGTAGGGC	60.32	198
	CCCTGGTCCCTGAGTGTTC	59.96	
<i>LXRα</i>	GAGTCATCCGAGCCTACAGC	59.97	191
	AAGAATCCCTTGACGCCCTC	60.03	
<i>ABCG5</i>	AGTTGCTCTGAAGCCAGACAG	60.27	156
	GCCTGTAAGTACGAGCCTTCT	59.38	
<i>PPARγ</i>	TCTGGGAGATCCTCTGTGTA	59.64	119
	CGAAGTTGGTGGGCCAGAAT	60.61	
<i>CYP7a1</i>	GGGCAGGCTTGGGAATTTTG	60.04	176
	CTAATCCAGTCGCTAGGGCG	60.04	

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,实验数据均以 $\bar{x}±s$ 表示,T检验进行显著性分析,以 $P<0.05$ 表示差异显著,以 $P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠脏器质量的影响

表2 大鼠脏器指数
Table 2 The ratio of viscera and body weights of rats

组别	心脏指数	肝脏指数	脾脏指数	肾脏指数
ND组	1.19±0.09**	10.53±1.02**	0.83±0.10	2.57±0.29*
HFD组	1.49±0.14 [#]	12.54±1.31 ^{##}	0.83±0.14	2.90±0.23 [#]
PC组	1.37±0.10 ^{##} *	10.13±0.94**	0.83±0.11	2.43±0.43*
HFD+L组	1.40±0.18 ^{##}	11.17±1.26	0.78±0.17	2.75±0.40
HFD+M组	1.32±0.22 ^{##} *	9.97±2.16**	0.73±0.13	2.53±0.39*
HFD+H组	1.46±0.11 ^{##}	11.68±1.32 [#]	0.92±0.17	2.88±0.24 [#]

注:与HFD组相比,*差异显著($P<0.05$),**差异极显著($P<0.01$);与ND组相比,[#]差异显著($P<0.05$),^{##}差异极显著($P<0.01$)。

由表2可以看出,在给予蓝靛果花色苷干预后,与ND组相比:蓝靛果花色苷各干预组心脏指数极显著升高($P<0.01$);HFD+H组肝脏指数显著升高($P<0.05$);各组大鼠脾脏指数无明显变化($P>0.05$);HFD+H组肾脏指数显著升高($P<0.05$)。与HFD组相比:蓝靛果花色苷干预各组大鼠脾脏指数无显著差异($P>0.05$);HFD+M组肝脏指数极显著降低($P<0.01$),肾脏指数、心脏指数显著降低($P<0.05$)。综上,与HFD组比,除HFD+M组对

高脂血症大鼠的肝脏指数、心脏指数和肾脏指数有影响外, 蓝靛果花色苷各干预组对其他脏器指数几乎没有明显影响。

2.2 蓝靛果花色苷对于高脂血症大鼠肝脏SR-BI、LXR α 、ABCG5、PPAR γ 及CYP7a1 mRNA表达的影响

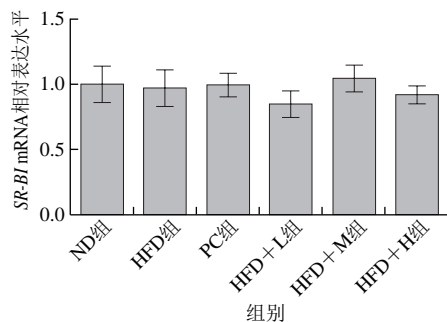
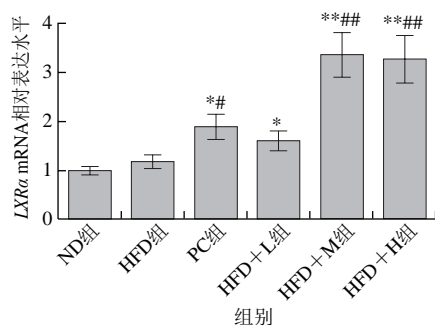


图1 蓝靛果花色苷对大鼠肝脏组织中SR-BI mRNA表达水平的影响
Fig. 1 Effect of *L. caerulea* anthocyanin on mRNA expression of SR-BI in liver tissues of rats

如图1所示, 经蓝靛果花色苷干预后, 高脂血症大鼠肝脏中SR-BI mRNA表达水平几乎不受影响 ($P>0.05$)。



与HFD组相比, *差异显著 ($P<0.05$), **差异极显著 ($P<0.01$); 与ND组相比, #差异显著 ($P<0.05$), ##差异极显著 ($P<0.01$)。下同。

图2 蓝靛果花色苷对大鼠肝脏组织中LXR α mRNA表达水平的影响
Fig. 2 Effect of *L. caerulea* anthocyanin on mRNA expression of LXR α in liver tissues of rats

如图2所示, 经蓝靛果花色苷干预后, LXR α mRNA表达水平有所提高, HFD+M组 (3.35 ± 1.27)、HFD+H组 (3.26 ± 1.34) 与ND及HFD组LXR α mRNA表达水平均存在极显著差异 ($P<0.01$); HFD+L组 (1.62 ± 0.52) 仅与HFD组存在显著差异 ($P<0.05$)。综上, 中、高剂量蓝靛果花色苷对LXR α mRNA表达水平有明显提高作用。

如图3所示, 蓝靛果花色苷干预对高脂血症大鼠ABCG5 mRNA表达水平无显著影响 ($P>0.05$)。

如图4所示, 蓝靛果花色苷干预后, 高脂血症大鼠PPAR γ mRNA表达水平明显降低, HFD+L (0.60 ± 0.20)、HFD+M (0.45 ± 0.32)、HFD+H (0.55 ± 0.52) 组与HFD组相比差异极显著 ($P<0.01$)。

表明蓝靛果花色苷各干预组可以极显著降低高脂血症大鼠PPAR γ mRNA表达水平 ($P<0.01$)。综上, 蓝靛果花色苷对高脂血症大鼠体内与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、2型糖尿病及动脉硬化症等相关的基因PPAR γ 的mRNA表达有抑制效果。

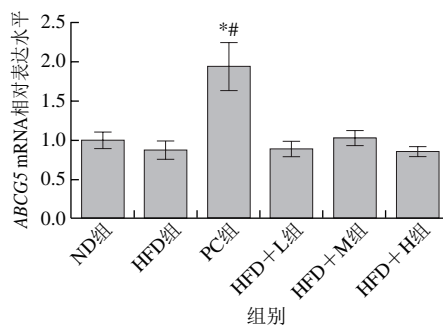


图3 蓝靛果花色苷对大鼠肝脏组织中ABCG5 mRNA表达水平的影响
Fig. 3 Effect of *L. caerulea* anthocyanin on mRNA expression of ABCG5 in liver tissues of rats

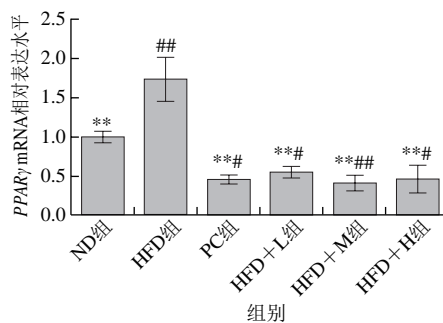


图4 蓝靛果花色苷对大鼠肝脏组织中PPAR γ mRNA表达水平的影响
Fig. 4 Effect of *L. caerulea* anthocyanin on mRNA expression of PPAR γ in liver tissues of rats

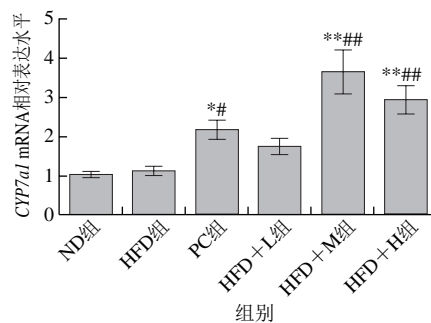


图5 蓝靛果花色苷对大鼠肝脏组织中CYP7a1 mRNA表达水平的影响
Fig. 5 Effect of *L. caerulea* anthocyanin on mRNA expression of CYP7a1 liver tissues of rats

如图5所示, 在经过蓝靛果花色苷干预后, 高脂血症大鼠肝脏中CYP7a1 mRNA表达水平显著增高, 与ND组、HFD组相比, HFD+M和HFD+H组均具有极显著差异 ($P<0.01$), 而HFD+L组差异不显

著 ($P>0.05$)。表明中、高剂量蓝靛果花色苷可以极显著提升高脂血症大鼠肝脏中 *CYP7a1* mRNA 表达水平, 并且中剂量蓝靛果花色苷的提升作用最为明显。

3 讨论

体内核受体 (nuclear receptor superfamily, NRs) 可以调节内分泌系统, 通过内源性和外源性配体物质激活调控靶基因的转录, 从而达到对繁殖、发育、代谢和免疫应答的稳态控制^[23]。LXRs 属于 NRs 超家族成员, 有 LXR α 和 LXR β 两种同源亚型, 其中 LXR α 分布广泛, 在肝脏、脂肪和巨噬细胞中表达较多, 在大脑内也有表达^[24-25]。LXRs 可以通过调控 ABCG1 来调控膜胆固醇在体内的水平^[24], 而 LXRs 的激活可以提高 ABCG5 及 ABCG8 的表达, 将胆固醇转移至回肠腔^[25]。Hu Yanwei 等^[26]发现, LXR α siRNA 可以阻止二氢辣椒碱 (dihydrocapsaicin, DHC) 诱导的 ABCA1、ABCG1、ABCG5、SR-B1、LDLR、载脂蛋白 A 和载脂蛋白 E 表达提高, 但对 DHC 诱导的 PPAR γ 表达无影响; 而 PPAR γ siRNA 使 DHC 诱导的 LXR α 表达上调明显下降, 对 PPAR γ /LXR α 通路的抑制会降低动脉粥样硬化的发病率。刘伟治等^[27]的研究表明, 人 LXR α 受到 LXR α 、PPAR γ 基因的调节, 人巨噬细胞中的 LXR α 会发生自我催化现象, 但是鼠中未发现此类现象。

CYP7a1 是胆固醇合成胆汁的限速酶, *CYP7a1* 也是 LXRs 的靶基因之一, LXR α 可以调节 *CYP7a1* 的表达, 影响胆固醇向胆汁酸的转变^[28-29], *CYP7a1* 的表达升高可以降低血浆胆固醇的含量^[30-31]。脂肪分解相关基因 *CYP7a1* 能够将肝脏中的 TC 以胆汁酸的形式排出体外, 从而降低肝脏中 TC 含量, 提高 ABCA1 的表达^[25,32]。LXR α 通过调节尼曼匹克 C1 样蛋白 (niemann-pick C1 like 1, NPC1L1) 和 ABCG5 及 ABCG8 异二聚体的表达, 调节肠胆固醇吸收^[25,32], 肝脏 ABCG5 及 ABCG8 水平过高会导致胆汁胆固醇水平升高, 甚至达到过饱和^[33-36]。申婷婷等^[37]的研究发现, 通过对小肠胆固醇吸收、转化等基因表达的抑制, 上调肠道中促进胆固醇向外排泄基因 *ABCG5/8* 表达水平, 可以调节胆固醇代谢。小肠中 *ABCG5/8* 可以调控胆固醇的吸收, 促进胆固醇排向回肠^[38-40]。虽然 ABCG5 和 ABCG8 可以抑制小肠胆固醇的吸收从而降低血清胆固醇水平, 但本实验中蓝靛果花色苷并未对 *ABCG5* 基因表达产生影响。

PPARs 是一种新型甾体类激素受体, 也是配体激活转录因子, 有 PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 3 种亚型, PPARs 可不同程度地被脂肪酸与其衍生物激活, 参加脂质代谢调节, 其中 PPAR α 和 PPAR γ 在脂肪肝和 IR 的发生、发展中存在重要影响^[41]。PPAR γ mRNA 的表达水平与 IR 呈正相关, 而 IR 是 2 型糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝炎

(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及动脉硬化症等疾病发生的病理基础^[42-43]。本实验结果显示, 蓝靛果花色苷可以降低 PPAR γ mRNA 的表达, 而刘素稳^[20]的研究显示, 花色苷提取物可以提高肝脏内 PPAR γ mRNA 的表达。Yamauchi 等^[44]发现, 可通过适度地抑制非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) /NASH 及 IR 中 PPAR γ 的活性, 抑制前脂肪细胞的分化, 减少白色脂肪组织、骨骼肌及肝脏中 TG 的含量, 并增强脂肪酸的氧化程度, 改善 IR, 使肝内脂肪变性程度减轻。

SR-BI 是介导胆固醇逆转运的关键受体, 能够引起胆固醇的双向转运。一方面, SR-BI 可以介导外周细胞内过剩的游离胆固醇流出, 防止游离胆固醇过多堆积造成动脉粥样硬化; 另一方面, SR-BI 可以与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合, 促进肝细胞摄取 HDL 中的胆固醇, 使过剩的胆固醇回到肝脏进行进一步代谢。提高 SR-BI 基因的表达可以促进胆固醇外流, 降低血浆胆固醇水平^[45]。综合来看, PPAR γ 、LXR α 、*CYP7a1* 等基因在胆固醇转化过程中均起到非常重要的作用。

高脂血症能够导致脂肪肝、肝硬化、胆石症、胰腺炎及动脉粥样硬化等疾病的发生, 而蓝靛果花色苷可以降低 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇在血清中的含量, 升高高密度脂蛋白胆固醇含量, 有效降低肝脏过氧化损伤, 预防动脉粥样硬化的发生^[2]。本实验结果显示, 蓝靛果花色苷对 SR-BI 及 ABCG5 mRNA 表达无影响, 其通过降低 PPAR γ mRNA 表达水平、提高 LXR α 及 *CYP7a1* mRNA 表达水平来调节高脂血症大鼠的血脂水平, 预防动脉粥样硬化的发生。

参考文献:

- [1] 李新原, 李斌, 颜廷才, 等. 超高压与超声波对蓝靛果多酚提取及抗氧化活性的影响[J]. 食品科学, 2017, 38(2): 271-277. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201702042.
- [2] 焦岩, 王振宇. 蓝靛果花色苷对高脂膳食诱导肥胖大鼠脂代谢和抗氧化能力的影响[J]. 食品科学, 2010, 31(3): 230-234.
- [3] 李斌, 雷月, 孟宪军, 等. 响应面优化超声波辅助提取蓝靛果多酚工艺及其抗氧化活性[J]. 食品科学, 2015, 36(22): 33-39. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201522006.
- [4] WU S S, HE X, WU X S, et al. Inhibitory effects of blue honeysuckle (*Lonicera caerulea* L.) on adjuvant-induced arthritis in rats: crosstalk of anti-inflammatory and antioxidant effects[J]. Journal of Functional Foods, 2015, 17: 514-523. DOI:10.1016/j.jff.2015.06.007.
- [5] ZDARILOVA A, SVOBODOVA A R, CHYTILOVA K, et al. Polyphenolic fraction of *Lonicera caerulea* L. fruits reduces oxidative stress and inflammatory markers induced by lipopolysaccharide in gingival fibroblasts[J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(6): 1555-1561. DOI:10.1016/j.fct.2010.03.024.
- [6] 张雁南, 刘硕芳, 李皓, 等. 蓝靛果红色素微波提取及抗氧化作用[J]. 食品科学, 2010, 31(18): 104-107.
- [7] 曾德永, 张立钢, 赵玉红. 澄清剂对蓝靛果果汁活性成分和特性的影响[J]. 食品科学, 2018, 39(4): 43-48. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201804008.

- [8] 孙广仁, 张启昌, 董凤英, 等. 蓝靛果酵母发酵特性的研究[J]. 食品科学, 2010, 31(23): 305-309.
- [9] 王月华, 李斌, 孟宪军, 等. 模拟体外消化对蓝靛果提取物花色苷组成及抗氧化能力的影响[J]. 食品科学, 2016, 37(19): 100-105. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201619017.
- [10] 姬妍茹, 杨庆丽, 刘宇峰, 等. 黑蒜蓝莓酒抗氧化能力及活性成分研究[J]. 食品科学技术学报, 2017, 35(2): 65-69; 88. DOI:10.3969/j.issn.2095-6002.2017.02.010.
- [11] YI L, JIN X, CHEN C Y, et al. Chemical structures of 4-oxo-flavonoids in relation to inhibition of oxidized low-density lipoprotein (LDL)-induced vascular endothelial dysfunction[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12(12): 5471-5489. DOI:10.3390/ijms12095471.
- [12] KOLOZIEJCZYK J, SALUK-JUSZCZAK J, POSMYK M, et al. Red cabbage anthocyanins may protect blood plasma proteins and lipids[J]. Open Life Sciences, 2011, 6(4): 565-574. DOI:10.2478/s11535-011-0037-5.
- [13] HAN R M, ZHANG J P, SKIBSTED L H. Reaction dynamics of flavonoids and carotenoids as antioxidants[J]. Molecules, 2012, 17(2): 2140-2160. DOI:10.3390/molecules17022140.
- [14] 刘静波, 陈晶晶, 王二雷, 等. 蓝莓果实中花色苷单体的色谱分离纯化[J]. 食品科学, 2017, 38(2): 206-213. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201702033.
- [15] LUO Z F, YANG Y, WANG L S, et al. Isolation of three cyanins from *Lonicera caerulea* L. fruits and its anticancer activity[J]. Journal of Central South University, 2017, 24(7): 1573-1581. DOI:10.1007/s11771-017-3562-1.
- [16] 万婷, 杨丽丽. 花色苷对酒精性肝病的防治作用及机制[J]. 华南预防医学, 2017, 43(2): 187-190. DOI:10.13217/j.scjpm.2017.0187.
- [17] KAILASH P. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed[J]. Atherosclerosis, 2005, 179(2): 269-275. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.012.
- [18] JOURNOUD M, JONES P J. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug[J]. Life Sciences, 2004, 74(22): 2675-2683. DOI:10.1016/j.lfs.2003.10.018.
- [19] 赵海田, 王振宇, 王路, 等. 花色苷类物质降血脂机制研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2012, 43(3): 139-144. DOI:10.3969/j.issn.1005-9369.2012.03.026.
- [20] 刘素稳. 蓝靛果花色苷提取物调节胆固醇代谢机理研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2017: 72-107.
- [21] 熊霜, 肖美添, 叶静. 复合型海藻膳食纤维功能食品的降血脂作用[J]. 食品科学, 2014, 35(17): 220-225. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201417042.
- [22] 李迪, 刘睿, 李慧, 等. 吉林人参低聚肽对高脂血症大鼠的影响[J]. 食品科学, 2017, 38(5): 227-232. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201705037.
- [23] SCHAAF M J M. Nuclear receptor research in zebrafish[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2017, 59(1): 65-76. DOI:10.1530/JME-17-0031.
- [24] 崔卫刚. 激活LXR通过减少膜胆固醇含量下调 β -分泌酶活性[D]. 上海: 复旦大学, 2011: 13-39.
- [25] ZHAO C, DAHLMAN-WRIGHT K. Liver X receptor in cholesterol metabolism[J]. Journal of Endocrinology, 2010, 204(3): 233-240. DOI:10.1677/JOE-09-0271.
- [26] HU Yanwei, MA Xin, HUANG Jinlan, et al. Dihydrocapsaicin attenuates plaque formation through a PPAR γ /LXR α pathway in apoE $^{-/-}$ mice fed a high-fat/high-cholesterol diet[J]. PLoS ONE, 2013, 8(6): e66876. DOI:10.1371/journal.pone.0066876.
- [27] 刘伟治, 叶飞, 岳莉多, 等. 核受体LXR α 靶基因研究进展[J]. 世界科技研究与发展, 2003, 25(6): 51-54. DOI:10.3969/j.issn.1006-6055.2003.06.009.
- [28] COLLINS J L, FIVUSH A M, WATSON M A, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45(10): 1963-1966. DOI:10.1021/jm0255116.
- [29] 马娜, 王青华, 陈纯, 等. 黑米通过上调小鼠肝脏CYP7A1的表达调控胆固醇代谢[J]. 中国食品添加剂, 2015(9): 66-71. DOI:10.3969/j.issn.1006-2513.2015.09.003.
- [30] HIROAKI O. Functions of sulfur-containing amino acids in lipid metabolism[J]. Journal of Nutrition, 2006, 136(Suppl 6): 1666S-1669S.
- [31] 王雅楠, 张佳红, 郭海涛, 等. 蛋氨酸限制和胶原蛋白肽对高脂饮食小鼠脂代谢和氧化应激的联合作用[J]. 食品科学, 2018, 39(9): 108-115.
- [32] 陈亚蓝, 王雪青, 王怡雯, 等. 普洱茶茶色素对HepG2细胞脂质代谢的影响及作用机理[J]. 食品科学, 2017, 38(17): 203-209. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201717033.
- [33] KRUIT J K, GROEN A K, VAN BERKEL T J, et al. Emerging roles of the intestine in control of cholesterol metabolism[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(40): 6429-6439. DOI:10.3748/wjg.v12.i40.6429.
- [34] WANG F Q, LI G, GU H M, et al. Characterization of the role of a highly conserved sequence in ATP binding cassette transporter G (ABCG) family in ABCG1 stability, oligomerization, and trafficking[J]. Biochemistry, 2013, 52(52): 9497-9509. DOI:10.1021/bi401285j.
- [35] GHANBARINIAKI A, ZAREKOOKANDEH N, ZAREKOOKANDEH A. ABCG5 gene responses to treadmill running with or without administration of *Pistachio atlantica* in female rats[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2014, 17(3): 162-171.
- [36] VON KAMPEN O, BUCH S, NOTHNAGEL M, et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus[J]. Hepatology, 2013, 57(6): 2407-2417. DOI:10.1002/hep.26009.
- [37] 申婷婷, 刘素稳, 赵江, 等. 根皮苷通过下调小肠NPC1L1和HMG-CoA还原酶表达降低血液胆固醇水平[J]. 食品科学, 2014, 35(17): 192-196. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201417037.
- [38] HANCOCK-CERUTTI W, RADER D J. Opposing effects of ABCG5/8 function on myocardial infarction and gallstone disease? [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 63(20): 2129-2130. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.553.
- [39] 王铁菲, 陈见容, 王晓彬, 等. 木浆源甾醇对高脂高胆固醇膳食饲喂仓鼠肠道胆固醇调控及菌群的影响[J]. 食品科学, 2017, 38(9): 189-195. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201709031.
- [40] 马娜, 申婷婷, 赵江, 等. 黑米通过上调小肠ABCG5/8和ABCA1基因表达降低胆固醇水平[J]. 食品科学, 2015, 36(9): 136-140. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201509025.
- [41] 向世琼, 鄢应龙. RS4型抗性淀粉对齐口裂腹鱼生长、脂肪代谢及相关基因表达的影响[J]. 食品科学, 2014, 35(7): 223-228. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201411046.
- [42] 朱亚军. To11样受体家族与高脂血症和胰岛素抵抗的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014: 24-43.
- [43] 王素格, 李德征, 蒋树林. 高脂饮食致脂肪肝胰岛素抵抗大鼠模型中PPARs的表达及作用[J]. 河北医药, 2013, 35(11): 1608-1610. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2013.11.002.
- [44] YAMAUCHI T, KADOWAKI T. The molecular mechanisms by which PPAR gamma/RXR inhibitors improve insulin resistance[J]. Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine, 2001, 59(11): 2245-2254.
- [45] 李文燕, 刘洪涛, 王瑞芝. B类I型清道夫受体SR-BI表达上调剂的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2016(6): 507-511. DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2016.06.015.