

引用:陈衍斌,李叶,姜欢欢,罗晨曦,方欢乐,黄芪-当归药对对动脉粥样硬化ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏保护作用的研究[J].中医药导报,2026,32(4):41-47.

## 黄芪-当归药对对动脉粥样硬化ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏保护作用的研究\*

陈衍斌<sup>1</sup>,李叶<sup>1,2</sup>,姜欢欢<sup>3</sup>,罗晨曦<sup>1,2</sup>,方欢乐<sup>3</sup>  
 (1.陕西国际商贸学院,陕西 西安 712046;  
 2.陕西中医药大学,陕西 西安 712046;  
 3.西安培华学院医学院,陕西 西安 710025)

**[摘要]** 目的:研究黄芪-当归药对对动脉粥样硬化(AS)ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的肝脏保护作用及机制。方法:将50只ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为模型组、黄芪-当归低剂量组、黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组,每组10只。取10只C57BL/6小鼠设为正常组,正常组小鼠采用一般饲料饲养。其余各组ApoE<sup>-/-</sup>小鼠连续高脂饲料饲养8周建立AS模型,各组均继续饲养4周后开始给药,持续给药4周后采用生化法检测小鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);油红O染色观察肝脏组织病理形态学变化;免疫组化检测炎症指标白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ );酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测小鼠肝脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;蛋白质印记(Western blotting)法检测肝脏组织中AMP活化蛋白激酶(AMPK)、微粒体甘油三酸酯转运蛋白(MTTP)、固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)表达水平;RT-qPCR法检测肝脏组织过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR $\gamma$ ) mRNA、肝X受体 $\alpha$ (LXR $\alpha$ ) mRNA、ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1) mRNA表达情况。结果:模型组小鼠血清TG、TC及LDL-C水平高于正常组( $P < 0.01$ ),血清HDL-C水平低于正常组( $P < 0.05$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组小鼠血清TG、TC及LDL-C水平均低于模型组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ );黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组小鼠血清HDL-C水平高于模型组( $P < 0.01$ )。油红O染色显示,正常组小鼠肝组织结构正常;模型组小鼠肝组织结构破坏,出现大量弥漫性橙红色脂滴;黄芪-当归低、中剂量组小鼠肝脏细胞内橘红色脂滴改善不明显;黄芪-当归高剂量组和辛伐他汀组小鼠肝脏情况明显改善,橘红色脂滴显著减少。模型组小鼠肝组织SOD、GSH-Px含量低于正常组( $P < 0.01$ ),MDA含量高于正常组( $P < 0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织SOD、GSH-Px含量均高于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织MDA含量低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。模型组小鼠肝组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平高于正常组( $P < 0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织IL-6蛋白表达水平低于模型组( $P < 0.01$ )。模型组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量高于正常组( $P < 0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量均低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。模型组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量低于正常组( $P < 0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量均高于模型组( $P < 0.01$ )。结论:黄芪-当归药对能调节动脉粥样硬化ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的脂质代谢,改善肝脏脂质病变,机制可能为抗氧化、抗炎、调控MTTP、SREBP1、AMPK蛋白表达水平及PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1通路。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;黄芪-当归;肝脏;抗氧化;抗炎;脂质代谢;小鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)04-0041-07

**DOI:** 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.008

Study on the Liver Protective Effects of Huangqi (Astragalus)-Dangui (Angelica) Pair on Atherosclerotic ApoE<sup>-/-</sup> Mice

CHEN Yanbin<sup>1</sup>, LI Ye<sup>1,3</sup>, JIANG Huanhuan<sup>3</sup>, LUO Chenxi<sup>1,2</sup>, FANG Huanle<sup>3</sup>

\*基金项目:陕西省科技厅自然科学基金项目(2025JC-YBMS-1008);咸阳市重大科技创新专项计划项目(L2024-ZDKJ-ZDGG-GY-0012);陕西省教育厅重点实验室项目(24JS039)

通信作者:方欢乐,女,教授,研究方向为心血管药理学

(1.Shaanxi Institute of International Trade&Commerce, Xi'an Shaanxi 712046, China; 2.Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an Shaanxi 712046, China; 3.School of Medicine, Xi'an Peihua University, Xi'an Shaanxi 710025, China)

[Abstract] Objective: To investigate the protective effects and mechanisms of Huangqi (astragalus)-Dangui (angelica) pair on the liver of ApoE<sup>-/-</sup> mice with atherosclerosis (AS). Methods: Totally 50 ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into a model group, an astragalus-angelica low-dose group, an astragalus-angelica medium-dose group, an astragalus-angelica high-dose group, and a simvastatin group, with 10 mice in each group. Ten C57BL/6 mice were set as the normal group, which was fed with general feed. The remaining ApoE<sup>-/-</sup> mice in each group were continuously fed with high-fat diet for 8 weeks to establish an atherosclerosis model. All groups began to receive medication after 4 weeks of feeding, and after 4 weeks of continuous medication, the serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were measured using biochemical methods. Oil red O staining was used to observe the pathological changes in liver tissue. Immunohistochemistry was used to detect inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the liver tissue of mice. Western blotting was used to detect the expression of AMP-activated protein kinase (AMPK), microsomal triglyceride transfer protein (MTTP), and sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) in liver tissue. RT-qPCR was used to detect the expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) mRNA, liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) mRNA, and ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mRNA in liver tissue. Results: The serum TG, TC, and LDL-C levels in the model group mice were higher than those in the normal group ( $P < 0.01$ ), while the serum HDL-C level was lower than that in the normal group ( $P < 0.05$ ). The serum TG, TC, and LDL-C levels in the astragalus-angelica medium-dose group, astragalus-angelica high-dose group, and simvastatin group were all lower than those in the model group ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). The serum HDL-C levels in the astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group were both higher than those in the model group ( $P < 0.01$ ). Oil red O staining showed that the liver tissue structure of normal group mice was normal. The liver tissue structure of model group mice was damaged, with a large number of diffuse orange-red lipid droplets. The orange-red lipid droplets in the liver cells of astragalus-angelica low-dose group and astragalus-angelica medium-dose group mice showed no significant improvement. The liver conditions of astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group mice were significantly improved, with a significant reduction in orange-red lipid droplets. The liver tissue SOD and GSH-Px contents in the model group mice were lower than those in the normal group ( $P < 0.01$ ), while the MDA content was higher than that in the normal group ( $P < 0.01$ ). The liver tissue SOD and GSH-Px contents in the astragalus-angelica medium-dose group, astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group were all higher than those in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The liver tissue MDA content in the astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group was lower than that in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The protein expression levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the liver tissue of model group mice were higher than those in the normal group ( $P < 0.01$ ). The protein expression levels of TNF- $\alpha$  in the liver tissue of astragalus-angelica medium-dose group, astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group mice were lower than those in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The protein expression levels of IL-6 in the liver tissue of astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group mice were lower than those in the model group ( $P < 0.01$ ). The relative expression levels of AMPK, SREBP-1, and MTTP proteins in the liver tissue of model group mice were higher than those in the normal group ( $P < 0.01$ ). The relative expression levels of AMPK, SREBP-1, and MTTP proteins in the liver tissue of astragalus-angelica medium-dose group, astragalus-angelica high-dose group and simvastatin group were all lower than those in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The relative expression levels of LXR $\alpha$  mRNA, ABCA1 mRNA, and PPAR $\gamma$  mRNA in the liver tissues of model group mice were lower than those in the normal group ( $P < 0.01$ ). The relative expression levels of LXR $\alpha$  mRNA, ABCA1 mRNA, and PPAR $\gamma$  mRNA in the liver tissues of mice in the astragalus-angelica medium-dose group, astragalus-angelica high-dose group, and simvastatin group were all higher than those in the model group ( $P < 0.01$ ). Conclusion: Huangqi (astragalus)-Dangui (angelica) pair can regulate lipid metabolism and improve liver lipid lesions in atherosclerotic ApoE<sup>-/-</sup> mice, potentially through antioxidant, anti-inflammatory effects, and regulation of the expression levels of MTTP, SREBP1, AMPK proteins, as well as the PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 pathway.

[Keywords] atherosclerosis; Huangqi (astragalus)-Dangui (angelica); liver; antioxidant; anti-inflammatory; lipid metabolism; mouse

心血管疾病是目前威胁人类健康的第一大危险因素。我国50~70岁的中老年人中患有高血压、高血脂症、缺血性心脏病、脑梗死等疾病的“危险状态人群”已高达70%以上<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的重要病理基础。AS是一种以脂质代谢为主的血管炎症性疾病,发展缓慢、复杂<sup>[2-3]</sup>。肝脏具有清除多余脂质的作用,在脂质代谢及炎症反应中发挥着重要作用。过多的脂质累积在肝脏,将引起肝脏细胞过度摄取及合成脂质,引起脂肪性病变。同时过多的脂质累积会诱发一系列炎症反应、肝脏纤维化,加速AS病变进程<sup>[4-5]</sup>。

黄芪-当归为补气养血活血的经典药对。黄芪、当归均含有生物碱、多糖类、有机酸、蛋白质等成分,有保护肾脏、改善血液循环系统、增强免疫力、抗纤维化等药理作用<sup>[6-8]</sup>。黄芪-当归药物组合在心脏病治疗中的应用日益广泛,其效果也得到了证实。如黄芪多糖和阿魏酸等活性物质可以有效调节血脂代谢,延缓动脉硬化的发生<sup>[9]</sup>。故本研究将建立AS模型,观察黄芪-当归药对(1:1)改善动脉粥样硬化ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏损伤的作用及机制。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物 10只C57BL/6雄性小鼠和50只ApoE<sup>-/-</sup>雄性小鼠,8周龄,体质量(20±2)g,均购自常州卡文斯实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(苏)2021-0013。动物质量合格证号:202106004。小鼠饲养于西安培华学院医学院动物房,温度(22±3)℃,湿度(60±5)%,自由进食进水,12 h/12 h明暗交替照明,适应性喂养1周后实验。本研究通过西安培华学院伦理委员会批准(2024-1803),实验操作按照动物伦理原则执行。

1.2 主要仪器 JA10003B型电子精密天平(上海精密仪器仪表有限公司);Fresco 17型冷冻高速离心机、1510型全自动酶标仪均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;ECLIPSE Ci-L型显微镜(日本Nikon公司);JY600E电泳仪(君意东方电泳设备有限公司);Universal Hood III型化学发光成像仪(美国Bio-Rad公司)。

1.3 药物与试剂 黄芪(批号230301)、当归(批号230602)均购自陕西兴盛德药业有限责任公司,经陕西中医药大学药学院杨新杰副教授鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》的规定。辛伐他汀片(涿州东乐制药有限公司,批号:201004)以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂,临用前配制。高脂饲料(胆固醇0.15%、脂肪21.00%、基础饲料78.85%)(北京博泰宏达生物技术有限公司,批号:HD001b);甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂盒(批号:A110-1-1)、总胆固醇(total cholesterol, TC)检测试剂盒(批号:A111-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)检测试剂盒(批号:A112-1-1)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)检测试剂盒(批号:A113-1-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunoadsorbent assay, ELISA)试剂盒(批号:A001-3-2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)ELISA试剂盒(批号:A003-1-2)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)ELISA试剂盒(批号:A005-1-2)、BCA蛋白

定量试剂盒(批号:A045-4-2)均购自南京建成生物工程研究所;白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)抗体(批号:G1226-50T)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抗体(批号:GB11022-3)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;RIPA裂解液(批号:170811)、微粒体甘油三酸酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)抗体(批号:AF7518)均购自上海碧云天生物技术研究所;固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)抗体(批号:YT6055)、AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抗体(批号:YT0216)均购自Immunoway公司;Trizol总RNA提取试剂(批号:R0016)、反转录试剂盒(批号:D7168M)均购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.4 黄芪、当归(1:1)水煎液的制备 取黄芪、当归各150 g,浸泡1 h,加热回流提取2次,第一次煎煮加8倍量水,第二次煎煮加6倍量水,两次煎煮时间均为2 h,趁热滤过合并滤液,浓缩生药质量浓度至2.58 g/kg<sup>[10]</sup>。药液于4℃冰箱中保存。

1.5 分组、造模及给药 10只C57BL/6小鼠为正常组,50只ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为模型组、黄芪-当归低剂量组、黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组,每组10只。正常组小鼠采用一般饲料饲养,其余各组小鼠高脂饲料饲养8周建立AS模型,继续饲养4周后开始给药,结合参考文献给药剂量<sup>[11]</sup>,黄芪-当归低、中、高剂量组小鼠分别灌胃低剂量(1.30 g/kg)、中剂量(1.94 g/kg)、高剂量(2.58 g/kg)黄芪、当归(1:1)水煎液,辛伐他汀组小鼠灌胃辛伐他汀0.5%羧甲基纤维素钠溶液(2.50 mg/kg),正常组和模型组小鼠灌胃生理盐水(10 mL/kg),2次/d,持续给药4周。

1.6 取材 末次给药后,小鼠禁食不禁水12 h,眼球取血。小鼠颈部脱臼处死取肝脏,部分用于油红O染色、免疫组化及生化检测,剩余肝脏放置于-80℃冰箱中保存,进行Western blotting检测和qRT-PCR检测。

### 1.7 观察指标

1.7.1 血清生化指标 小鼠血液以3 500 r/min(离心半径为10 cm)离心20 min,分离血清。使用全自动酶标仪检测血清TG、TC、LDL-C、HDL-C含量。具体操作按照试剂盒说明书中的操作步骤进行并完成。

1.7.2 肝组织的病理形态 取小鼠肝脏,制作厚度为6~10  $\mu$ m的冷冻切片。在切片中加入60%异丙醇,浸泡冲洗加入改良的油红O染色液,避光染色10~15 min。清洗一遍,加入去除染液,Mayer苏木素染色液复染核5 min。清洗吸干水分,甘油明胶封片。

1.7.3 肝组织IL-6、TNF- $\alpha$ 表达 将切片浸入二甲苯脱蜡,然后用酒精水化。采用柠檬酸(pH=6.0)修复液处理修复,山羊血清室温封闭切片20 min。切片滴加一抗IL-6(1:500)、TNF- $\alpha$ (1:500),4℃孵育过夜。滴加适量酶标山羊抗兔IgG聚合物、DAB显色,阳性细胞呈棕黄色。光学显微镜下观察,采用Image J软件分析平均光密度计算IOD的比值。

1.7.4 肝组织SOD、MDA、GSH-Px含量 取小鼠肝脏组织加入冰浴过的生理盐水制备10%的组织匀浆2 mL,12 000 r/min(离心半径为48 mm)低温(4℃)离心10 min,收集上层清液,

采用ELISA试剂盒测定肝组织匀浆液中SOD、MDA、GSH-Px含量。

1.7.5 肝组织中AMPK、MTTP、SREBP-1蛋白表达水平 采用Western blotting法检测肝组织中AMPK、MTTP、SREBP-1蛋白表达水平。称取冷冻的肝组织50 mg,用超声破碎机进行破碎,然后添加组织蛋白裂解液充分裂解组织提取其中总蛋白质,将蛋白组织用冷冻离心机4℃、12 000 r/min(离心半径为48 mm)离心15 min,吸取一部分蛋白上清液后用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。剩余蛋白上清液与蛋白上样缓冲液混合均匀,100℃加热变性10 min;样品在8%SDS-多聚酰胺凝胶中电泳分离蛋白,湿法转移至PVDF膜上。使用5%牛血清白蛋白溶液进行室温封闭1 h,随后加入特定的一抗[AMPK(1:200)、MTTP(1:500)、SREBP-1(1:500)],最后在4℃环境下放置过夜。用TBST液洗膜,加入适量的二抗(1:5 000),室温放置反应1 h。TBST洗涤5后,使用ECL发光试剂进行显色,通过Image J软件根据图像中的灰度值计算蛋白相对表达量。

1.7.6 肝脏组织ATP结合盒转运蛋白A1(ATP-bin-ding cassette transporter A1, ABCA1) mRNA、肝X受体α(liver X receptor, LXRα)mRNA、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ)mRNA表达水平 采用qRT-PCR法检测小鼠肝脏组织中ABCA1 mRNA、LXRα mRNA、PPARγ mRNA表达水平,取肝脏组织100 mg研磨后,加入1 mL Trizol,匀浆机充分研磨提取总RNA,检测RNA浓度及纯度。根据逆转录试剂盒说明书将RNA逆转录为cDNA,再根据扩增试剂盒说明书进行扩增,内参为GAPDH,反应条件为95℃预变性30 s,95℃变性15 s,60℃退火/延伸30 s,40个循环。以GAPDH为内参,使用2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算目的基因的相对表达量。引物序列由武汉塞维尔生物科技有限公司合成。(见表1)

表1 引物序列信息

目的基因	引物序列(5'-3')	扩增产物长度/bp
ABCA1	上游引物:AGTCCATCGTGTCTCGCCTGT	119
	下游引物:GGGATGCTTGATCTGCCGTA	
LXRα	上游引物:TCATCAAGGAGCAGCCTATGT	189
	下游引物:CTTGAGCCTGTCTCTCTCTTGC	
PPARγ	上游引物:AAGCCCTTTGCTGACTTTATGG	172
	下游引物:GCAGCAGGTTGCTTGGATGT	
GAPDH	上游引物:CTGGAGAACTGCCAAGTATG	138
	下游引物:GGTGAAGAATGGGAGTTGCT	

1.8 统计学方法 采用SPSS 28.0统计软件统计数据,计量资料符合正态分布且方差齐,以“均数±标准差”(x̄±s)表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠血清TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较 模型组小鼠血清TG、TC及LDL-C水平高于正常组(P<0.01),血清HDL-C水平低于正常组(P<0.05);黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组小鼠血清TG、TC及LDL-C水平均低于模型组(P<0.01或P<0.05);黄芪-当归高剂量组、辛伐他汀组小鼠血清HDL-C水平高于模型组(P<0.01);黄芪-当归高剂量组小鼠血清TG、TC、LDL-C、HDL-C水平与辛伐他汀组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见表2)。

表2 各组小鼠血清TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较

组别	n	给药剂量	(x̄±s, nmol/mL)			
			TG	TC	LDL-C	HDL-C
正常组	10		1.57±0.01	11.20±1.22	2.13±0.97	4.58±0.73
模型组	10		3.16±0.25 <sup>b</sup>	27.50±2.82 <sup>b</sup>	5.38±1.07 <sup>b</sup>	3.28±0.87 <sup>a</sup>
黄芪-当归低剂量组	10	1.30 g/kg	2.96±0.48 <sup>d</sup>	26.90±1.97	4.92±0.50	4.19±0.52
黄芪-当归中剂量组	10	1.94 g/kg	2.62±0.46 <sup>d</sup>	22.70±3.96 <sup>c</sup>	4.18±0.77 <sup>c</sup>	4.89±1.56
黄芪-当归高剂量组	10	2.58 g/kg	2.21±0.18 <sup>bc</sup>	20.67±4.17 <sup>bc</sup>	3.40±0.50 <sup>bc</sup>	4.97±0.80 <sup>bc</sup>
辛伐他汀组	10	2.50 mg/kg	1.97±0.75 <sup>d</sup>	19.53±4.41 <sup>d</sup>	3.47±0.69 <sup>d</sup>	5.40±1.06 <sup>d</sup>
F			9.646	22.491	20.442	7.687
P			0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01;与辛伐他汀组比较,<sup>e</sup>P>0.05。

2.2 各组小鼠肝脏病理形态学比较 正常组小鼠肝脏组织结构未见异常;模型组小鼠肝脏组织结构被破坏,出现大量弥漫性橙红色脂滴;黄芪-当归低、中剂量组小鼠肝脏细胞内橘红色脂滴改善不明显;黄芪-当归高剂量组和辛伐他汀组小鼠肝脏情况明显改善,橘红色脂滴显著减少。(见图1)

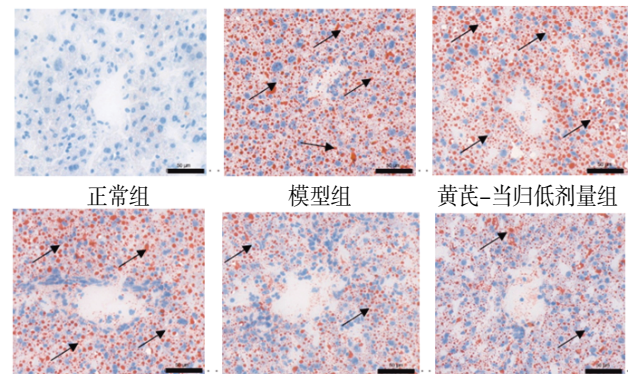


图1 小鼠肝组织油红O染色图(×200)

2.3 各组小鼠肝组织中SOD、MDA、GSH-Px含量比较 模型组小鼠肝组织SOD、GSH含量低于正常组(P<0.01),MDA含量高于正常组(P<0.01);黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织SOD、GSH含量均高于模型组(P<0.05或P<0.01);黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织MDA含量低于模型组(P<0.05或P<0.01);黄芪-当归高剂量组小鼠肝组织中SOD、MDA、GSH-Px含量与辛伐他汀组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见表3)

表3 各组小鼠肝组织SOD、MDA、GSH-Px含量比较

组别	n	给药剂量	(x̄±s, U/mg)		
			SOD	MDA	GSH
正常组	10		124.33±46.52	19.64±3.70	62.80±8.42
模型组	10		69.42±12.17 <sup>a</sup>	32.00±3.76 <sup>a</sup>	42.15±10.65 <sup>a</sup>
黄芪-当归低剂量组	10	1.30 g/kg	70.17±18.11	31.11±6.62	53.35±17.28
黄芪-当归中剂量组	10	1.94 g/kg	87.75±22.49 <sup>b</sup>	28.19±8.23	56.85±7.15 <sup>b</sup>
黄芪-当归高剂量组	10	2.58 g/kg	118.00±17.01 <sup>cd</sup>	21.73±8.22 <sup>bd</sup>	60.85±5.67 <sup>cd</sup>
辛伐他汀组	10	2.50 mg/kg	109.92±34.92 <sup>c</sup>	21.67±6.97 <sup>c</sup>	61.50±9.61 <sup>c</sup>
F			13.081	12.093	5.688
P			0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,<sup>a</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05,<sup>c</sup>P<0.01;与辛伐他汀组比较,<sup>d</sup>P>0.05。

2.4 各组小鼠肝组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平比较 模型组小鼠肝组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平高于正常组( $P<0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平低于模型组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织IL-6蛋白表达水平低于模型组( $P<0.01$ );黄芪-当归高剂量组小鼠肝组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平与辛伐他汀组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(见图2、图3、表4)

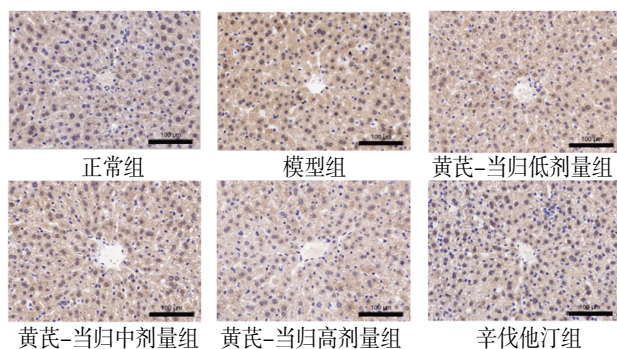


图2 各组小鼠肝组织 TNF- $\alpha$  蛋白表达情况 (免疫组化,  $\times 400$ )

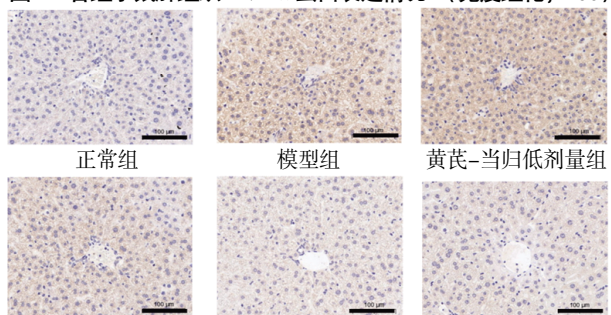


图3 各组小鼠肝组织 IL-6 蛋白表达情况 (免疫组化,  $\times 400$ )

表4 各组小鼠肝组织 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	给药剂量	TNF- $\alpha$	IL-6
正常组	10		0.037 $\pm$ 0.009	0.044 $\pm$ 0.008
模型组	10		0.142 $\pm$ 0.015 <sup>a</sup>	0.206 $\pm$ 0.012 <sup>a</sup>
黄芪-当归低剂量组	10	1.30 g/kg	0.132 $\pm$ 0.013	0.196 $\pm$ 0.018
黄芪-当归中剂量组	10	1.94 g/kg	0.115 $\pm$ 0.012 <sup>b</sup>	0.186 $\pm$ 0.018
黄芪-当归高剂量组	10	2.58 g/kg	0.072 $\pm$ 0.011 <sup>c,d</sup>	0.095 $\pm$ 0.006 <sup>c,d</sup>
辛伐他汀组	10	2.50 mg/kg	0.070 $\pm$ 0.006 <sup>c</sup>	0.087 $\pm$ 0.008 <sup>c</sup>
F			79.630	292.100
P			0.000	0.000

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与辛伐他汀组比较,<sup>d</sup> $P>0.05$ 。

2.5 各组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量比较 模型组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量高于正常组( $P<0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量均低于模型组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );黄芪-当归高剂量组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量与辛伐他汀组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(见图4、表5)

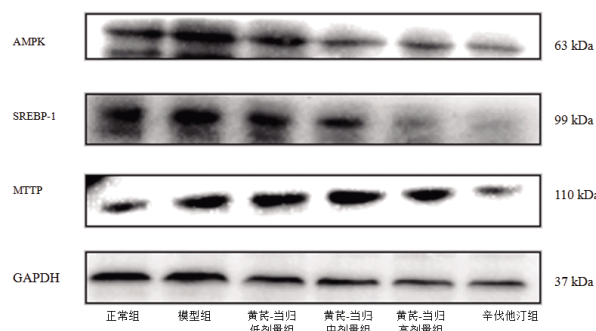


图4 各组小鼠肝组织 AMPK、MTTP、SREBP-1 蛋白表达 Western blotting 图

表5 各组小鼠肝组织 AMPK、MTTP、SREBP-1 蛋白相对表达量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	给药剂量	AMPK	SREBP-1	MTTP
正常组	10		1.18 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.02
模型组	10		2.12 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.73 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	42.15 $\pm$ 10.65 <sup>a</sup>
黄芪-当归低剂量组	10	1.30 g/kg	1.77 $\pm$ 0.42	2.64 $\pm$ 0.17	53.35 $\pm$ 17.28
黄芪-当归中剂量组	10	1.94 g/kg	1.46 $\pm$ 0.22 <sup>c</sup>	2.12 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>	56.85 $\pm$ 7.15 <sup>b</sup>
黄芪-当归高剂量组	10	2.58 g/kg	1.10 $\pm$ 0.15 <sup>c,d</sup>	0.98 $\pm$ 0.05 <sup>c,d</sup>	60.85 $\pm$ 5.67 <sup>c,d</sup>
辛伐他汀组	10	2.50 mg/kg	1.00 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>	0.96 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>	61.5 $\pm$ 9.61 <sup>c</sup>
F			22.270	64.162	72.352
P			0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与辛伐他汀组比较,<sup>d</sup> $P>0.05$ 。

2.6 各组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量比较 模型组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量低于正常组( $P<0.01$ );黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量均高于模型组( $P<0.01$ );黄芪-当归高剂量组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量与辛伐他汀组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(见表6)

表6 各组小鼠肝组织 LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	给药剂量	LXR $\alpha$ mRNA	ABCA1 mRNA	PPAR $\gamma$ mRNA
正常组	10		1.12 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.02	1.29 $\pm$ 0.34
模型组	10		0.73 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	0.75 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.65 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
黄芪-当归低剂量组	10	1.30 g/kg	0.86 $\pm$ 0.14	0.85 $\pm$ 0.18	0.74 $\pm$ 0.25
黄芪-当归中剂量组	10	1.94 g/kg	0.93 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>	0.97 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>	0.89 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>
黄芪-当归高剂量组	10	2.58 g/kg	1.00 $\pm$ 0.01 <sup>b,d</sup>	1.11 $\pm$ 0.17 <sup>b,d</sup>	0.97 $\pm$ 0.29 <sup>b,d</sup>
辛伐他汀组	10	2.50 mg/kg	1.42 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>	1.21 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	0.96 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>
F			17.812	5.472	11.931
P			0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与辛伐他汀组比较,<sup>d</sup> $P>0.05$ 。

### 3 讨 论

AS是心血管疾病的主要病理基础<sup>[12]</sup>,发病机制与脂质代谢紊乱及炎症反应有密切联系<sup>[13]</sup>。肝脏为体内脂质代谢的重要场所之一。各种原因引发的肝脏脂肪堆积可影响脂质代谢,

进一步触发肝脏的炎症反应,加剧AS的发展<sup>[14-15]</sup>。因此,改善脂质代谢及减缓肝脏的炎症反应可以有效地预防AS或延缓AS进程。近年来研究表明,中药治疗AS具有多通路、多靶点、多组分的特点<sup>[16]</sup>。黄芪、当归配伍组成的当归补血汤是经典的补气生血的名方。黄芪-当归药对是临床常用的抗AS、改善心血管疾病的药对之一,无论是单独使用还是作为药对和成方使用都具有良好的效果<sup>[17-18]</sup>。ApoE是一种多功能蛋白,且具有显著的基因多态性。ApoE可直接影响脂蛋白的功能,故对人体脂质代谢有重要意义。近年来ApoE<sup>+</sup>小鼠模型常作为研究预防或治疗AS的动物模型<sup>[9]</sup>。

本研究采取高脂饮食喂养ApoE<sup>+</sup>小鼠建立AS模型,观察黄芪-当归药对(1:1)对AS小鼠肝脏的保护作用。结果表明黄芪-当归药对能降低动脉粥样硬化ApoE<sup>+</sup>小鼠血清TC、TG和LDL-C水平,提高HDL-C水平。同时油红O染色显示,高剂量黄芪-当归药对可改善动脉粥样硬化ApoE<sup>+</sup>小鼠的肝脏脂质蓄积情况。此外黄芪-当归药对具有抗氧化、抗肝脏炎症反应的作用。

肝脏是胆固醇代谢的中心器官,MTTP、SREBP-1、AMPK在参与肝脏脂质代谢调节中具有重要作用。MTTP在脂肪代谢进程中具有重要调节作用<sup>[19]</sup>。在人体内,MTTP主要负责TG与胆固醇的运输及极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的构建和释放。有研究表明,肝细胞内的MTTP活性及其基因表现形式对于控制VLDL的产生、组建和分泌起着关键作用<sup>[20]</sup>。AMPK是脂质代谢的关键调节因子。AMPK途径可能涉及肝脏中的胆固醇和脂肪酸合成,且AMPK的激活会加速固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)的降解<sup>[21]</sup>。AMPK主要通过蛋白质代谢、糖原代谢、脂肪酸代谢3种途径发挥作用。在脂质代谢平衡中,AMPK可抑制丙二酰辅酶A(malonyl-coenzyme A, malonyl-CoA)的产生,使脂肪酸进入线粒体中减少脂质的形成<sup>[22]</sup>。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)作为影响脂质代谢的重要靶点,是控制脂质生物合成基因表达的膜结合转录因子,可调节胆固醇、脂肪酸和TG的合成。SREBP由3种主要亚型组成,即SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2<sup>[23]</sup>。SREBP-1c是激活脂肪酸和TG合成的主要基因,可促进脂肪生成,而SREBP-1a可以激活2种生物合成途径<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织AMPK、SREBP-1、MTTP蛋白相对表达量均低于模型组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),表明黄芪-当归药对可通过调节AMPK、MTTP、SREBP-1蛋白改善肝脏脂质代谢,保护肝脏。

PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1途径在胆固醇外流过程中具有重要作用,是治疗AS的新靶标<sup>[25]</sup>。PPAR $\gamma$ 是配体激活转录因子的核心家族成员,其反应元件位于LXR $\alpha$ 的启动子上。激活PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ 可诱导依赖ABCA1、ATP结合盒转运蛋白G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)的胆固醇排出,维持胆固醇稳态,减缓AS小鼠的病变<sup>[26]</sup>。本研究结果显示,与模型组

比较,黄芪-当归高剂量组小鼠肝组织脂滴面积缩小,且黄芪-当归中剂量组、黄芪-当归高剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织LXR $\alpha$  mRNA、ABCA1 mRNA、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量均高于模型组( $P<0.01$ ),提示黄芪-当归药对可能通过调节PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1通路加速胆固醇外流,改善肝脏脂质沉积。

综上所述,黄芪-当归药对能调节动脉粥样硬化ApoE<sup>+</sup>小鼠的脂质代谢,改善肝脏脂质病变。机制可能为抗氧化、抗炎、调控MTTP、SREBP1、AMPK蛋白表达水平及PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1通路,促进胆固醇外流,保护肝脏。

### 参考文献

- [1] 陈慧敏. 心血管疾病研究现状和发展趋势[C]//中国医学装备大会暨2022医学装备展览会论文集. 重庆, 2022: 101-102.
- [2] 苟于芬, 王宏宇. 动脉粥样硬化的免疫机制与治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(10): 912-917.
- [3] KHAN Z, IBEKWE M, ABUMEDIAN M, et al. A rare presentation of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis in a patient due to atorvastatin requiring short-term renal replacement therapy[J]. Cureus, 2022, 14(3): e23511.
- [4] 陈宏晶, 吴炳鑫, 吴煥林, 等. 温胆汤通过调节胆固醇转运相关膜蛋白表达抑制ApoE<sup>+</sup>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.
- [5] 邓欣, 孟达, 吴静宜, 等. 余甘子总酚对动脉粥样硬化ApoE<sup>+</sup>小鼠肝脏保护作用机制的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(9): 1608-1617.
- [6] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1482-1485.
- [7] 向璐, 张巧艳, 赵琦明, 等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(7): 2196-2213.
- [8] 方欢乐, 张慧, 陶炎炎, 等. 黄芪-当归药对研究进展[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(8): 633-636, 640.
- [9] 李天梅, 温远平, 罗培, 等. 黄芪及其活性成分通过调节脂质代谢防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(5): 85-87.
- [10] 刘珊, 王文越, 王永春, 等. 黄芪-当归药对益气活血作用的药效物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 28-36.
- [11] 王惠, 于丽秋, 韩冰, 等. 黄芪配伍当归对气虚血瘀模型大鼠血管内皮和肝窦内皮细胞CD54表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 39-41.
- [12] LEE J H, JUNG J Y, JANG E J, et al. Combination of honokiol and magnolol inhibits hepatic steatosis through AMPK-SREBP-1 c pathway[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(4): 508-518.

- [13] 徐天舒,张芸阳,柴王静,等.大蒜素调节TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B通路改善ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化作用[J].中草药,2024,55(19):6636-6644.
- [14] LI H, YU X H, OU X, et al. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis[J]. Prog Lipid Res,2021,83:101109.
- [15] WANG H H, GARRUTI G, LIU M, et al. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport[J]. Ann Hepatol, 2017,16(Suppl 1):s27-s42.
- [16] 孟徐兵,麻京豫,赵凤婷,等.铁死亡与动脉粥样硬化关系及中药治疗的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2025,23(2):228-232.
- [17] 李苑榆,龙清吟,傅馨莹,等.黄芪-当归配伍对小鼠动脉粥样硬化模型血管损伤的影响[J].中国病理生理杂志, 2023,39(9):1586-1595.
- [18] 彭熙炜,阎卉芳,黄娟,等.黄芪-当归配伍对大鼠血管内膜增生模型炎性反应的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(2):580-584.
- [19] 徐春林.鸡肝脏脂质转运关键基因的鉴定及表达调控研究[D].郑州:河南农业大学,2016.
- [20] 刘军平,潘永明,陈民利,等.白毛黑眼兔与日本大耳白兔胰岛素抵抗动脉粥样硬化模型的比较[J].中国实验动物学报,2019,27(3):339-346.
- [21] 薛锋,薛明明.AMPK在动脉粥样硬化中的作用[J].疾病监测与控制,2016,10(2):120-122.
- [22] 郑学斌,黄玉艳.香菇多糖对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化斑块形成及AMPK信号通路的影响[J].中国免疫学杂志, 2024,40(7):1411-1415.
- [23] ENGELKING L J, CANTORIA M J, XU Y C, et al. Developmental and extrahepatic physiological functions of SREBP pathway genes in mice[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018,81:98-109.
- [24] 刘紫薇,陈以国,董宝强,等.针刺对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠胆固醇代谢相关蛋白ABCG5、ABCG8、SREBP2及NPC1L1表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(6):939-944.
- [25] 刘榕,刘鹏,李志,等.枳椇保肝降脂方通过调控PPAR $\alpha$ -LXR $\alpha$ -ABCA1信号通路对酒精性肝病大鼠胆固醇代谢的影响[J].中成药,2024,46(12):4164-4169.
- [26] 叶丹,马晓宇,钊浩然,等.芳香新塔花总黄酮通过调控PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1通路对ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质代谢紊乱的影响[J].中成药,2023,45(11):3577-3582.

(收稿日期:2025-08-09 编辑:蒋凯彪)

## (上接第35页)

- [15] POLUKORT S H, ROVATTI J, CARLSON L, et al. IL-10 enhances IgE-mediated mast cell responses and is essential for the development of experimental food allergy in IL-10-deficient mice[J]. J Immunol,2016,196(12):4865-4876.
- [16] MADSEN K L, MALFAIR D, GRAY D, et al. Interleukin -10 gene -deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora[J]. Inflamm Bowel Dis,1999,5(4):262-270.
- [17] CHICHLOWSKI M, WESTWOOD G S, ABRAHAM S N, et al. Role of mast cells in inflammatory bowel disease and inflammation-associated colorectal neoplasia in IL-10-deficient mice[J]. PLoS One,2010,5(8):e12220.
- [18] GROSCHWITZ K R, AHRENS R, OSTERFELD H, et al. Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(52):22381-22386.
- [19] 向荣兰,梁芳园,刘素珍,等.不同频率电针“足三里”对肠易激综合征小鼠内脏敏感性及促肾上腺皮质激素释放因子表达的影响[J].针刺研究,2025,11(3):1-10.
- [20] 伍萍香,江钰,覃思敏,等.电针内关、公孙穴对功能性消化不良大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子及其受体的影响[J].中华中医药杂志,2023,38(7):3343-3347.

(收稿日期:2025-09-23 编辑:刘国华)