

张森,洪芬芳,杨树龙. 肝脂质代谢与动脉粥样硬化治疗 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 122-127.
Zhang S, Hong FF, Yang SL. Hepatic lipid metabolism and atherosclerosis treatment [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 122-127.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 08. 018

肝脂质代谢与动脉粥样硬化治疗

张 森¹,洪芬芳²,杨树龙^{1*}

(1.南昌大学基础医学院生理学教研室,南昌 330006;2.南昌大学实验教学中心,南昌 330006)

【摘要】 动脉粥样硬化是一种涉及脂质代谢紊乱和慢性炎症状态的复杂的病理过程。作为人体最大的脂质代谢器官,肝通过影响脂肪生成、分解以及血清脂蛋白的摄取和分泌在脂质代谢中起着重要的作用。进一步的研究集中在以改善肝脂质代谢为基础,开发具有降脂、抗炎和抗氧化活性的新的策略上。在本综述中,探讨了以调控肝脂质代谢为靶点的动脉粥样硬化治疗新措施,包括新的生物标志物、治疗靶点、中药和天然膳食补充剂。

【关键词】 肝脂质代谢;动脉粥样硬化;中药;天然膳食补充剂

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0122-06

Hepatic lipid metabolism and atherosclerosis treatment

ZHANG Sen¹, HONG Fenfang², YANG Shulong^{1*}

(1. Department of Physiology, School of Basic Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China.
2. Department of Experimental Teaching Center, Nanchang University, Nanchang 330006)

【Abstract】 Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease caused by various pathogenic factors. Lipid metabolism disorders have a fundamental role in the pathogenesis of atherosclerosis. The liver is the largest metabolic organ in humans and has a key role in lipid metabolism by influencing fat production, fat decomposition, and the intake and secretion of serum lipoproteins. By targeting hepatic lipid metabolism, research and development studies have focused on novel lipid-lowering strategies. Here, we review novel approaches to target the regulation of liver lipid metabolism for the treatment of atherosclerosis, including new biomarkers, therapeutic targets, traditional Chinese medicine, and natural dietary supplements.

【Keywords】 hepatic lipid metabolism; atherosclerosis; Chinese herbal medicine; natural dietary supplements

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)相关疾病有很高的患病率和死亡率,是造成心血管疾病发病和死亡的主要原因之一。尽管生活方式的改善和降脂药物的使用在 AS 的临床治疗中效果显著,如临床使用最广泛的他汀类和抗血小板药物,但 AS 发病率仍然持续上升。肝作为人体最重要的脂质代谢器官,与血脂水平密切相关。肝通过调节胆固醇从头合成和胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)等机制在脂质稳态中起重要作用^[1]。此外,肝脂质代谢紊乱可促进 AS 发生发展的危险因素,包括炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗和泡沫细胞形成等增加。因此,针对肝脂质代谢和 AS 相关性,研究开发治疗 AS 和代谢性疾病的新药物至关重要。本文总结了以调控肝脂质代谢为主要靶点,改善 AS 病变的新措施,包括新的生物标志物、治疗靶点、中医中药和天然膳食补充剂等。这些新的干预措施通过不同的机制调控肝脂质代谢,减轻了 AS 发生发展的危险因素,为 AS 的预防、治

【基金项目】 国家自然科学基金(81660151,81660751,82060661)。
【作者简介】 张森(1996—),男,在读硕士研究生,主要从事动脉粥样硬化和肠道微生物研究。E-mail: zhangsen1628@163.com
【通信作者】 杨树龙(1966—),男,教授,博士生导师,主要从事肝脏缺血损伤病理与药理和心血管生理学研究。
E-mail: slyang@ncu.edu.cn

疗、新药研究和临床用药提供了更多依据。

1 生物标志物和潜在靶点

1.1 微小 RNA

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类长度在 18–25 个核苷酸的非蛋白质编码的 RNA。miRNAs 在肥胖、糖尿病和 AS 等脂质代谢紊乱相关疾病中起到重要作用,肝、骨骼肌、心肌以及脂肪组织,均受到 miRNAs 的影响。miR-122 是肝中表达最广泛的 miRNAs。Krutzfeldt 等^[2]的研究表明 miR-122 参与肝胆固醇等脂质代谢,反义靶向 miR-122 可使血浆胆固醇水平显著下降。但 miR-122 影响胆固醇代谢的确切靶点仍不清楚。miR-33 同样与肝胆固醇代谢有关。在 miR-33a 敲除小鼠中,ATP 结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter A1, *Abca1*) 表达和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平显著升高^[3]。miR-148a 在人和小鼠肝组织中高度表达,miR-148a 与循环中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和甘油三酯水平变化密切相关。Goedeke 等^[4]的研究表明,小鼠 miR-148a 过表达下调肝低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, *Ldlr*) 和 *Abca1* 的表达,导致循环中 LDL-C 水平升高和 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低。miR-30c 通过靶向溶血磷脂酰甘油酰基转移酶 1,抑制肝脂质的合成。过表达 APOE^{-/-} 小鼠 miR-30c 可显著降低循环中极低密度脂蛋白胆固醇和 LDL-C 水平,并减少 AS 病变面积,拮抗 miR-30c 则出现相反的表现^[5]。miR-27 可调控脂肪细胞和巨噬细胞中的脂质代谢,并与 AS 和 NAFLD 等疾病发生发展有关。徐梓馨等^[6]的研究表明,过表达 miR-27a 通过抑制脂肪酸合酶和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的表达调节肝星状细胞脂质代谢,减轻肝脂质沉积,从而改善肝脂肪变。此外,miR-29b-3p^[7]、miR-143^[8]、miR-181a^[9]、miR-103 和 miR-107^[10] 也已被证明与肝脂质代谢有关。

由 Regulus Treeutics 和 AstraZeneca 研发的 miR-103/107 抑制剂 RG-125 用于治疗糖尿病前期患者的非酒精性脂肪性肝炎^[11–12]。RG-125 的治疗作用基于其抑制 miR-103/107 活性的能力。小鼠中 miR-103/107 沉默后,肝甘油三酯水平显著降低,胰岛素敏感性提高^[13]。因此, RG-125 有可能作为一种有效的胰岛素增敏剂。基于 miRNAs 的治疗靶向多种 mRNA 产生的协同作用对治疗脂质代谢紊乱

具有明显的优势,并阻止了耐药性的产生。但先天免疫或神经毒性的激活是 miRNAs 潜在的副作用,且每个 miRNAs 可能有数百个 mRNA 靶点,配伍不当可能会抑制其它靶点而引起不良反应。

1.2 肝 X 受体

肝 X 受体 (liver X receptor, *LXR*) 调节不同组织的脂质代谢,促进 RCT,是治疗 AS 潜在的药物靶点。*LXR* 调节 ATP 结合盒转运体家族、载脂蛋白 E、胆固醇 7 α 羟化酶 (cholesterol 7 α hydroxylase, *CYP7A1*) 等 RCT 相关基因的表达,促进外周胆固醇转运至肝转化、清除。*LXR* 的激活则直接或间接调控肝内的脂肪酸及甘油三酯合成,引起肝内新生脂肪堆积,进而导致 AS、NAFLD 等疾病^[14]。由于治疗过程中的肝脂肪生成增加和肝脂肪变性导致肝毒性,*LXR* 激动剂的临床应用并没有显著成效 (表 1)。Yu 等^[15]的研究采用 IV 型胶原 (Col IV) 靶向配体对纳米粒子进行功能化,提高了对 AS 斑块的靶向性,同时保护非靶点器官,并对聚乙二醇 (PEG) 包衣分子的长度等参数进行了优化,生成了 IV 型胶原靶向包裹 GW 的纳米粒 (Col IV-GW-NPs)。接受 Col IV-GW-NPs 干预的 LDLR^{-/-} 小鼠在治疗期间没有表现出肝脂质合成增加或高脂血症。该研究揭示了一种基于 *LXR* 的新疗法,能够在不增加血浆或肝脂质水平的情况下使 *LXR* 激动剂发挥对 AS 病变的治疗作用。

1.3 热休克蛋白 90 β

热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 是哺乳动物中含量最丰富的蛋白质,以其是否含有丰富的谷氨酰胺片段将 HSP90 分为 HSP90 α 和 HSP90 β 两类。抑制 HSP90 活性能有效改善癌症、代谢性疾病、神经退行性疾病和炎症性疾病。Zheng 等^[19]的研究表明,肝 HSP90 β 在非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者和肥胖小鼠中过度表达,敲除小鼠肝 HSP90 β 可显著抑制肝胆固醇和脂肪酸的从头合成。基因靶向或药物抑制 HSP90 β 可通过 *Akt-Gsk3 β -Fbw7* 途径抑制胆固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, *Srebps*) 活性,改善高脂饮食引起的肝脂肪变性、2 型糖尿病和 AS。此外,他们还筛选出了一种新的 HSP90 β 特异性抑制剂—Corylin。Corylin 在肠道和肝中经历了大量的首过代谢,因此肝可能是 Corylin 发挥作用的主要靶点器官。但首过代谢可能严重影响口服药物的生物利用度。

表 1 LXR 激动剂临床研究进展
Table 1 Progress in clinical research of LXR agonists

激动剂 Agonists	NCT	临床试验分期及受试者 Clinical trial stage and participate	结果 Result
VTP-38543 ^[16]	NCT02655679	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult 临床 II 期,健康成人 Phase 2,healthy adult	完成;可显著改善脂质水平且耐受性好 Completed; significantly improve lipid levels and well tolerated
CS-8080	NCT00613431	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	完成;未报告结果 Completed; no results posted
	NCT00796575	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	终止;未报告结果 Terminated; no results posted
BMS-852927 ^[17]	NCT01651273	临床 I 期,服用他汀类药物≥6 周的原发性高胆固醇血症者 Phase 1,primary hypercholesterolemia on a stable daily dose of a statin for ≥ 6 weeks	终止;甘油三酯水平升高,循环中嗜中性粒细胞减少 Terminated; elevated TG levels and decreased circulating neutrophils
BMS-779788	NCT00836602	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	完成;未报告结果 Completed; no results posted
	NCT00366522	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	完成;未报告结果 Completed; no results posted
LXR-623 ^[18]	NCT00385489	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	完成;未报告结果 Completed; no results posted
	NCT00379860	临床 I 期,健康成人 Phase 1,healthy adult	终止;中枢神经不良反应 Terminated; central nervous system side effects

1.4 基质金属蛋白酶 9

基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 属于基质金属蛋白酶家族,其活性的升高可加速动脉粥样硬化病变的进展,以及心肌梗死和病理性血管重塑的形成。Hernandez-Anzaldo 等^[20] 的研究表明,MMP-9 是调节胆固醇代谢新的靶点,MMP-9 活性改变可影响肝对膳食胆固醇的转录反应,从而导致脂质代谢紊乱引起的动脉粥样硬化。Mmp9 敲除小鼠血浆中分泌型磷脂酶 A2 (secreted phospholipase A2, sPLA2) 活性增加。Srebp-2 在口服 sPLA2 广谱抑制剂 varespladib 的 Mmp9 敲除小鼠中表达降低。提示 MMP-9 部分通过 MMP-9—血浆 sPLA2 轴调节 Srebp-2 表达,从而导致肝胆固醇代谢紊乱。小檗碱、芪棱汤、化痰通络汤等已被证明可降低 AS 患者 MMP-9 表达,并减轻动脉粥样硬化程度。MMP-9 在 AS 中的治疗作用仍存在争议,但可作为评估 AS 患者急性心肌梗死风险的检测指标。MMP-9 在国外已被用于易损斑块的临床检测^[21-22]。

1.5 富含亮氨酸的三角状五肽重复结构蛋白

富含亮氨酸的三角状五肽重复结构蛋白 (leucine rich pentatricopeptide repeat containing protein, LRPPRC) 是 PPR 家族的主要成员之一。LRPPRC 主要定位于线粒体,在调节线粒体功能和自噬中发挥重要作用。LRPPRC 通过与线粒体

RNA 聚合酶结合形成转录起始复合物,增强肝氧化磷酸化活性,促进肝脂肪酸 β 氧化。Lei 等^[23] 的研究表明,LRPPRC 通过增加肝氧化磷酸化活性,促进肝细胞脂肪酸摄取和氧化,降低肝和循环中甘油三酯和胆固醇水平,从而改善小鼠 NAFLD。Akie 等^[24] 通过异位表达 LRPPRC 增加小鼠肝氧化磷酸化活性。肝氧化磷酸化活性的增加使小鼠 NAD⁺/NADH 比值显著升高,从而促进肝细胞脂肪酸完全氧化,减轻高脂饮食小鼠肝脂肪变性和炎症反应。

2 中药

2.1 灰树花

灰树花即舞茸,是一种非褶菌目多孔菌科植物,是富含纤维素、微量元素蛋白质和多糖的膳食补充剂。灰树花提取物具有多种药理作用,包括抗肿瘤、免疫调节、降压和抗氧化等功效。先前的研究表明,灰树花通过促进胆固醇向胆汁酸转化降低血脂水平^[25]。随后,Ding 等^[26] 的研究表明灰树花通过下调羧甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA reductase, Hmgcr) 和乙酰辅酶 A mRNA 的表达,抑制肝胆固醇和甘油三酯合成,有效降低血清胆固醇和甘油三酯水平。此外,肠道微生物可利用灰树花分解产生的鼠李糖、海藻糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸产生短链脂肪酸,有助于改善

肠道微环境^[27]。Guo 等^[28]的研究表明,灰树花提取物可显著降低肠道葡萄球菌的丰度,且葡萄球菌丰度与肝甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸水平成正比。Li 等^[29]采用 16s rRNA 测序技术分析了灰树花提取物对高脂饮食大鼠肠道菌群组成的影响。灰树花提取物可降低 Firmicutes/Bacteroidetes 菌属比值。Firmicutes/Bacteroidetes 菌属比值的升高能够促进脂质的生成。灰树花提取物减轻高脂饮食大鼠肝脂肪变性,改善肝脂质代谢的活性可能与该比值的降低有关。

2.2 强心丸

强心丸是由丹参、三七和冰片等组成的复方中药,在我国的心血管疾病治疗中得到了广泛而有效的应用。强心丸主要活性成分为来源于丹参的丹参素、二羟基苯基乳酸、丹参酮 II-A 和来源于三七的三七总黄酮、三七皂苷 R1。丹参素可促进脂肪酸 β 氧化,调节胆固醇水平。三七总黄酮通过调节 CYP7A1 表达,改善肝胆汁酸和胆固醇的代谢,发挥降脂作用。中医临床上强心丸主要适用于气滞血瘀型冠心病,以活血理气为主。临床研究表明,强心丸能够显著改善冠心病患者血脂水平和血流动力学改变,减少患者心绞痛发作次数和持续时间^[30]。Deng 等^[31]的研究表明,强心丸联合重组人尿激酶原可上调 *Abcg5* 和 *Abcg8* 的表达,显著减轻 LDLR^{-/-}小鼠 AS 病变。此外,肝甘油三酯沉积可导致脂肪酸氧化和甘油三酯脂解受抑制。强心丸联合重组人尿激酶原上调了甘油三酯脂肪酶的表达,促进甘油三酯脂解,减轻肝甘油三酯沉积。

2.3 二苯乙烯苷

二苯乙烯苷(2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-d glycoside, TSG)又称芪多酚,属于多羟基芪类化合物,是何首乌的有效活性成分。TSG 具有多种生理活性和药用价值,如降血脂、清除自由基、抗肿瘤和抗动脉粥样硬化等^[32]。Yao 等^[33]利用蛋白质组学分析在 TSG 干预前后大鼠中鉴定出 5 个主要的差异表达蛋白,包括波形蛋白、热休克蛋白 70、脂皮素 1、载脂蛋白 A1 和钙网蛋白。其中,载脂蛋白 A1 对于 HDL 介导胆固醇从外周组织输送到肝十分重要。Xu 等^[34]的研究表明,TSG 干预显著减轻高脂饮食喂养的 LDLR^{-/-}小鼠肝脂肪变性和 AS 病变。TSG 可显著降低 *Srebp1* 表达,上调 *Abcg5* 和 *Cyp7a1* 的表达。提示 TSG 可通过影响肝脂质从头合成、脂肪酸 β 氧化和 RCT 等脂质代谢关键机制发挥治疗 AS 的作用。Chen 等^[35]的研究同样表明,TSG 通过促进胆固醇外流和肝对胆固醇的摄取,改善肝脂质

代谢,减轻 ApoE^{-/-}小鼠 AS 病变。

3 天然膳食补充剂

3.1 橄榄多酚

橄榄油是地中海饮食中主要的脂肪来源,橄榄油中含有的酚类化合物,可预防 AS 和 NAFLD 等多种疾病。Vergani 等^[36]的研究表明,从橄榄果渣中提取的酚类化合物可改善肝脂质蓄积和氧化应激,保护肝细胞和内皮细胞免受脂质沉积和氧化应激的侵害,具有潜在的治疗肝脂肪变性和 AS 的作用。橄榄多酚通过降低细胞外调节激酶活性以及抑制脂肪细胞分化相关基因的表达减少游离脂肪酸诱导的脂肪生成,从而减轻 HepG2 细胞脂肪变性^[37]。因此,减少肝脂质合成是橄榄多酚发挥降血脂作用的可能机制之一。

Violi 等^[38]将 25 名健康受试者按交叉设计原则随机分配为 2 组,分别添加橄榄多酚 10 g/d 和同等剂量的玉米油。结果表明,橄榄多酚可显著降低餐后 2 h 血糖和 LDL-C 水平。在 Covas 等^[39]的交叉试验中,200 名受试者分别口服 3 种不同酚类含量的橄榄油,持续三周。结果表明,TC/HDL-C 比值随着橄榄油中酚类物质含量的增加呈线性下降。但是由于橄榄多酚在肠道中吸收不完全,导致橄榄多酚生物利用度较低^[40]。然而,临床和实验室数据表明在饮食中添加适量的橄榄多酚能够发挥预防代谢综合征的作用,尤其是脂质代谢紊乱导致的 AS 和 NAFLD。进一步的研究应集中在橄榄多酚在人体内的药代动力学和药效学研究。

3.2 支链淀粉

支链淀粉又称普鲁兰多糖,是一种由发芽短梗霉发酵所产生的类似葡聚糖、黄原胶的胞外水溶性粘质多糖。支链淀粉具有无毒、无免疫原性和无致癌性等特性,广泛应用于基因传递和靶向药物治疗等生物学领域,临床多用于抗癌药物的载体^[41]。支链淀粉对肝具有特异性,可将各种物质输送到肝。Xi 等^[42]采用三聚氯氰法实现了支链淀粉与干扰素的化学偶联,使干扰素靶向肝,提高干扰素在肝中的含量。Stefan 等^[43]通过与甘油基三甲基氯化铵(GTMAC)反应成功合成了阳离子修饰的支链淀粉(Pull-GTMAC)。Pull-GTMAC 通过调节 ApoE^{-/-}小鼠肝脂质代谢相关 mRNA 的表达,如 *Ldlr*,影响脂质代谢,发挥抗 AS 作用。但是,支链淀粉是一种消化缓慢的碳水化合物,在摄入支链淀粉后可能出现胃肠道不耐受的症状,如恶心、腹部痉挛和腹胀等。

3.3 褐藻糖胶

褐藻糖胶是褐藻类植物(如海带、昆布)中特有的多糖成分,但与一般的多糖类物质不同,褐藻糖胶部分羟基被硫酸酯化,与硫酸基之间用酯键连接。褐藻糖胶具有多种生物学功能,如抗肿瘤、降脂、抗炎、抑制肾纤维化等。脂质代谢组学研究表明,褐藻糖胶可通过影响黄颡鱼幼鱼脂质成分的含量调节其生长和免疫^[44]。Yang 等^[45]的研究表明,褐藻糖胶通过上调 *Srb1* 和 *Ldlr* 表达改善 C57BL/6J 小鼠肝中脂质的摄取;通过激活小鼠肝中 *Lxrβ/Abc* 途径加速脂质代谢;通过上调 *Cyp7a1* 表达调节肝中胆固醇向胆汁酸的转化。Yin 等^[46]的研究同样表明,褐藻糖胶通过调节 ApoE^{-/-} 小鼠 *Pparα*、*Lxr* 等 RCT 相关 mRNA 和蛋白的表达改善肝脂质代谢紊乱,并且以剂量依赖性的方式减轻动脉粥样硬化病变。由中科院海洋研究所研制的昆酯珍·褐藻糖胶已上市,其含量可达到每 100 mL 超过 450 mg,可实现对海带的全食营养。褐藻糖胶属于天然食品,但由于褐藻糖胶是一种水溶性纤维,大量食用可导致暂时性软便。此外,大量食用褐藻糖胶可增加凝血时间,应避免与抗凝药物联合应用。

4 结语

综上所述,对潜在的治疗靶点进行干预可调节肝对脂质稳态的影响,发挥降脂、抗炎和抗氧化等作用;许多中药和天然膳食补充剂因其安全性和有效性较好,以及潜在的生物活性成分可以帮助预防或治疗脂质代谢紊乱相关疾病而成为 AS 防治新的策略。由于部分措施和化合物的作用机理仍不确定,且 AS 发生发展的调控机制复杂,以后的研究可着重探讨其作用的分子机制。

参考文献:

[1] Bonomini F, Filippini F, Hayek T, et al. Apolipoprotein E and its role in aging and survival [J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(2): 149-157.

[2] Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs' [J]. *Nature*, 2005, 438(7068): 685-689.

[3] Horie T, Ono K, Horiguchi M, et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (*Srebp2*) regulates HDL *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(40): 17321-17326.

[4] Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1280-1289.

[5] Soh J, Iqbal J, Queiroz J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 892-900.

[6] 徐梓馨, 罗昕, 罗声政, 等. MicroRNA27a 抑制肝星状细胞脂质代谢分子机制的初步研究 [J]. *肝脏*, 2020, 25(9): 994-997.

[7] 杨仁国, 贺微微, 罗婷婷, 等. MiR-29b-3p 靶向 IGF1 调控非酒精性脂肪肝脂质代谢及肝纤维化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(1): 66-72.

[8] Jordan SD, Kruger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 434-446.

[9] Zhou B, Li C, Qi W, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 2032-2043.

[10] Fernandez-Hernando C, Ramirez CM, Goedeke L, et al. MicroRNAs in metabolic disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(2): 178-185.

[11] Regulus Therapeutics. Regulus announces notice of allowance from U.S. patent office related to microRNA-103/107 Program in Metabolic Disorders [EB/OL]. [2014-09-24]. <http://ir.regulusrx.com/news-releases/news-release-details/regulus-announces-notice-allowance-us-patent-office-related>.

[12] Regulus Therapeutics. RG-125 (AZD4076), a microRNA Therapeutic Targeting microRNA-103/107 for the Treatment of NASH in Patients with Type 2 Diabetes/Pre-Diabetes, Selected as Clinical Candidate by AstraZeneca [EB/OL]. [2015-04-07]. <http://ir.regulusrx.com/news-releases/news-release-details/rg-125-azd4076-microrna-therapeutic-targeting-microrna-103107>.

[13] Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 649-653.

[14] 张世昭, 马超群, 张丰翠, 等. 肝 X 受体在肝脏脂代谢中的研究进展 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(15): 1677-1680.

[15] Yu M, Amengual J, Menon A, et al. Targeted nanotherapeutics encapsulating liver X receptor agonist GW3965 enhance antiatherogenic effects without adverse effects on hepatic lipid metabolism in *ldlr* (-/-) mice [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(20): 10.

[16] Czarnowicki T, Dohlman AB, Malik K, et al. Effect of short-term liver X receptor activation on epidermal barrier features in mild to moderate atopic dermatitis: A randomized controlled trial [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(6): 631-640.

[17] Kirchgesner TG, Sleph P, Ostrowski J, et al. Beneficial and adverse effects of an LXR agonist on human lipid and lipoprotein metabolism and circulating neutrophils [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 223-233.

[18] Katz A, Udata C, Ott E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X-receptor agonist, in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*,

- 2009, 49(6): 643–649.
- [19] Zheng ZG, Zhang X, Liu XX, et al. Inhibition of HSP90 β improves lipid disorders by promoting mature SREBPs degradation via the ubiquitin-proteasome system [J]. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5769–5783.
 - [20] Hernandez-Anzaldo S, Brglez V, Hemmeryckx B, et al. Novel role for matrix metalloproteinase 9 in modulation of cholesterol metabolism [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004228.
 - [21] Back M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(5): 410–428.
 - [22] Nanni S, Melandri G, Hanemaaijer R, et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms [J]. *Transl Res*, 2007, 149(3): 137–144.
 - [23] Lei S, Sun RZ, Wang D, et al. Increased hepatic fatty acids uptake and oxidation by LRPPRC-driven oxidative phosphorylation reduces blood lipid levels [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 270.
 - [24] Akie TE, Liu L, Nam M, et al. OXPHOS-mediated induction of NAD⁺ promotes complete oxidation of fatty acids and interdicts non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125617.
 - [25] Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, et al. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2001, 226(8): 758–765.
 - [26] Ding Y, Xiao C, Wu Q, et al. The mechanisms underlying the hypolipidaemic effects of grifola frondosa in the liver of rats [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1186.
 - [27] Zhao R, Cheng N, Nakata PA, et al. Consumption of polysaccharides from *Auricularia auricular* modulates the intestinal microbiota in mice [J]. *Food Res Int*, 2019, 123: 383–392.
 - [28] Guo WL, Deng JC, Pan YY, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic activities of *Grifola frondosa* polysaccharides and their relationships with the modulation of intestinal microflora in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 1231–1240.
 - [29] Li X, Zeng F, Huang Y, et al. The positive effects of grifola frondosa heteropolysaccharide on NAFLD and regulation of the gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5032.
 - [30] Inoue Y, Miyashita F, Minematsu K, et al. Clinical characteristics and outcomes of intracerebral hemorrhage in very elderly [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(1): 97–102.
 - [31] Deng JN, Li Q, Sun K, et al. Cardiotonic pills plus recombinant human prourokinase ameliorates atherosclerotic lesions in LDLR (–/–) mice [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1128.
 - [32] 王婷, 范益. 何首乌二苯乙烯苷对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(14): 25–28, 56.
 - [33] Yao W, Fan W, Huang C, et al. Proteomic analysis for anti-atherosclerotic effect of tetrahydroxystilbene glucoside in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(2): 140–145.
 - [34] Xu J, Peng Y, Zeng Y, et al. 2, 3, 4', 5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D glycoside attenuates age- and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis in ldl receptor knockout mice and its possible mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1617.
 - [35] Chen X, Tang K, Peng Y, et al. 2, 3, 4', 5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D glycoside attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of reverse cholesterol transport [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 96(1): 8–17.
 - [36] Vergani L, Vecchione G, Baldini F, et al. Polyphenolic extract attenuates fatty acid-induced steatosis and oxidative stress in hepatic and endothelial cells [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(5): 1793–1805.
 - [37] Hur W, Kim SW, Lee YK, et al. Oleuropein reduces free fatty acid-induced lipogenesis via lowered extracellular signal-regulated kinase activation in hepatocytes [J]. *Nutr Res*, 2012, 32(10): 778–786.
 - [38] Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects [J]. *Nutr Diabetes*, 2015, 5(7): e172.
 - [39] Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(5): 333–341.
 - [40] Galiano V, Villalain J. Oleuropein aglycone in lipid bilayer membranes. A molecular dynamics study [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(11): 2849–2858.
 - [41] Raychaudhuri R, Naik S, Shreya AB, et al. Pullulan based stimuli responsive and sub cellular targeted nanoplateforms for biomedical application: Synthesis, nanoformulations and toxicological perspective [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 1189–1205.
 - [42] Xi K, Tabata Y, Uno K, et al. Liver targeting of interferon through pullulan conjugation [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(12): 1846–1850.
 - [43] Stefan J, Kus K, Wisniewska A, et al. New cationically modified pullulan attenuates atherogenesis and influences lipid metabolism in apoE-knockout mice [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(5): 739–749.
 - [44] 徐盼盼, 宋悦, 陈娟娟, 等. 基于脂质代谢组学研究褐藻糖胶对黄颡鱼幼鱼的影响 [J]. *分析化学*, 2017, 45(5): 641–677.
 - [45] Yang Z, Yin J, Wang Y, et al. The fucoidan A3 from the seaweed *Ascophyllum nodosum* enhances RCT-related genes expression in hyperlipidemic C57BL/6J mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134: 759–769.
 - [46] Yin J, Wang J, Li F, et al. The fucoidan from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum* ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 5124–5139.