

刘静,肖明中. 有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒对肥胖伴高脂血症大鼠的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29 (12): 88-93.

Liu J, Xiao MZ. Protective effect of aerobic exercise combined with paeonol poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles on obese rats with hyperlipidemia [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(12): 88-93.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 12. 013

有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒对肥胖伴高脂血症大鼠的保护作用

刘 静¹,肖明中^{2*}

(1.武汉民政职业学院康复医疗学院,武汉 430079; 2.湖北省中医院肥胖体重管理中心,武汉 430074)

【摘要】 目的 探讨有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒对肥胖伴高脂血症大鼠的血生化及脂代谢作用影响。**方法** 清洁级雄性 SD 大鼠 40 只,采用高脂饮食诱导 8 周构建肥胖伴高脂血症模型,将模型大鼠随机分为模型对照组(Model),有氧运动组(MS),丹皮酚 PLGA 纳米粒组(MP)和有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒组(SP),每组 8 只,连续干预 6 周并测量体重;干预结束后采用全自动血生化分析仪对大鼠血清中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL-C)的含量进行分析并计算肝脏系数;同时对血清中的脂蛋白酶(LPL)肝脂酶(HL)含量进行检测,并对腹部脂肪进行取样做 HE 染色分析。**结果** MS 组、MP 组和 SP 组的体重、血生化参数、肝脏系数、脂蛋白酶和肝脂酶含量等指标与模型对照组相比均得到改善,且 SP 干预组的效果最优,与模型对照组相比均具统计学差异($P<0.01$),而 MS 与 MP 相比,没有统计学差异。腹部脂肪病理学切片统计结果表明相同视野下 SP 干预组大鼠腹部脂肪细胞较小,数目最多。**结论** 有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒干预能够明显改善由高脂饮食诱导的肥胖伴脂质代谢紊乱,能够降低肝脏指数,有效调节脂质代谢缓解脂肪蓄积。

【关键词】 有氧运动;丹皮酚 PLGA 纳米粒;高脂血症;肥胖;脂代谢

【中图分类号】 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2019) 12-0088-06

Protective effect of aerobic exercise combined with paeonol poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles on obese rats with hyperlipidemia

LIU Jing¹, XIAO Mingzhong^{2*}

(1.College of Rehabilitation Medicine, Wuhan Civil Administration College, Wuhan 430079, China.
2. Obesity Weight Management Center, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of aerobic exercise combined with paeonol poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) nanoparticles on blood biochemistry and lipid metabolism in obese rats with hyperlipidemia. **Methods** Male Sprague-Dawley rats were fed a high-fat diet to induce a model of obesity with hyperlipidemia. Model rats were randomly divided into the model control group, aerobic exercise group, paeonol PLGA nanoparticle group, and aerobic exercise combined with paeonol PLGA nanoparticle group (SP), with 8 rats per group. The intervention was continuous, and the body weights were measured weekly for 6 weeks. After the intervention, total cholesterol, triglycerides and high-

[基金项目] 武汉中青年医学骨干人才培养项目(武卫卫生计生(2016)59 号)。

[作者简介] 刘静(1975—),女,广东兴宁,博士,副教授,研究方向:康复医学。E-mail:1494409695@qq.com

[通信作者] 肖明中(1978—),男,硕士,副主任医师,研究方向:体重与慢性病。E-mail 763318349@qq.com

density lipoprotein were assayed using an automatic blood biochemistry analyzer, and then the liver coefficient was calculated. The serum lipoproteinase and hepatic lipase contents were detected, and the abdominal fat was sampled for pathological examination. **Results** The body weight, blood biochemical parameters, liver coefficient, lipoproteinase and hepatic lipase contents of the aerobic exercise group, paeonol PLGA nanoparticle group and SP groups were improved, compared with those of the model control group. The SP group was improved the most compared with the model control group, and the result were statistically significant ($P < 0.01$). The result of the abdominal fat pathology for the same field of view showed that the SP group mice had the most small and numerous abdominal fat cells. **Conclusions** Aerobic exercise combined with paeonol PLGA nanoparticles can ameliorate the obesity-accompanying high-fat diet-induced lipid metabolic disorder, reduce the liver indices, regulate lipid metabolism and alleviate fat accumulation in rats.

[Keywords] aerobic exercise; paeonol PLGA nanoparticle; hyperlipidemia; obesity; lipid metabolism

高脂血症在流行病学上与心血管疾病的发展有关,是动脉粥样硬化发病的重要危险因素和决定因素,伴随着总胆固醇(TC)的积累,还包括胆固醇和血清甘油三酯水平的增加^[1]。脂质、血管系统细胞和炎症部位的免疫细胞相互作用促进动脉粥样硬化的发生^[2-3]。内皮和血管炎症是高脂血症和动脉粥样硬化的主要原因,是心血管疾病的发展诱因^[4]。

丹皮酚是中药白芍根皮的主要活性成分,丹皮酚具有多种生物活性:镇痛、抗菌、抗炎等作用,已被广泛用于治疗肌肉疼痛、关节疼痛、风湿、神经痛和心血管等疾病^[5]。丹皮酚能改善血液循环和促进活性氧的产生^[6],是治疗变应性鼻炎、色素沉积、皮肤瘙痒和湿疹的有效选择。但是由于其水溶性差,易挥发和氧化临床应用受到限制。近年来纳米给药系统作为难溶性药物的递送载体受到广泛关注,因此本研究将其制备成丹皮酚 PLGA 纳米粒,以增强其稳定性。除药物干预外,通过有氧运动也能够调节机体的机能,降低血脂水平^[7]。目前的研究中有氧运动结合中药活性成分进行高脂血症的防治作用研究较少,暂无有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒防治高脂血症的报道与研究。本研究旨在通过构建肥胖伴高脂血症大鼠模型并进行有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒干预,研究其对高脂血症大鼠的影响,初步探讨有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒对高脂血症的影响机制及其防治效果。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 40 只,体质重(160 ± 10) g,来源于北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK(京)2014-0004],动物在标准化条件下饲养[SYXK(鄂)2018-0122],实验操作经动物伦理委员会审

批,审批号为 20180112。自由饮食和饮水,控制环境温度为 $22^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 $40\% \sim 60\%$,饲养环境每日光照时间为 12 h,整个动物实验过程中严格按实验动物使用的 3R 原则给予实验动物人道关怀。

1.2 主要仪器与试剂

丹皮酚(纯度 $>98.0\%$),购自于大连美仑生物科技有限公司,批号 20181221;PLGA(50/50,粘度 0.47)购自于济南岱罡生物工程有限公司,批号 20180717;血液生化指标检测试剂盒均购自于南京建成生物科技有限公司,其中总胆固醇(TC)为批号 20180422;高密度脂蛋白(HDL-C)批号为 20180618;甘油三酯(TG)批号为 20180902;脂蛋白酯酶(LPL)批号为 20180526;肝脂酶(HP)试剂盒批号为 20180115,大小鼠平板跑步机,上海玉研科学仪器有限公司;全自动血生化分析仪,德国豪迈克公司;光学显微镜,日本奥林巴斯;高速冷冻离心机,上海安亭科学仪器厂;场发射透射电子显微镜,日本 JEOL。

1.3 实验方法

1.3.1 丹皮酚 PLGA 纳米粒的制备

参考文献采用纳米沉淀法制备丹皮酚 PLGA 纳米粒^[8]。称取处方量丹皮酚和 PLGA 溶于乙腈中作为有机相,用 500 r/min 磁力搅拌均匀,将有机相滴加到去离子水中,继续搅拌 1 h 使其固化,固化完成后溶液旋转蒸发除去乙腈,即得丹皮酚 PLGA 纳米粒,并通过透射电镜对其进行表征。

透射电镜样品的制备:制备丹皮酚 PLGA 纳米粒,通过透射电子显微镜对纳米颗粒的表面形态进行观察。取上述制备的丹皮酚 PLGA 纳米粒,使用去离子水稀释 100 倍,取 $5 \mu\text{L}$ 加入到铜网上,用干净的滤纸片吸走多余液体,自然晾干后于透射电子显微镜下观察。

1.3.2 模型构建及分组

大鼠适应性饲养一周后将其分为正常对照组(8 只)和肥胖伴高脂血症模型组(32 只)。正常对照组饲喂普通饲料,肥胖伴高脂血症模型组给予高脂饲料(普通饲料是由玉米、麦麸、大豆粉、复合维生素,多种添加剂混合制备而成,高脂饲料再此基础上添加 10%猪油混合制备而成),两组均自由饮水。每周对大鼠测量体质重,当大鼠体重超过正常对照组体重 20%以上时,即判定模型成功^[9]。饲养 8 周后眼球取血,通过全自动血生化分析仪进行分析,构建肥胖伴高脂血症大鼠模型,(空白对照组和模型组体重及 TG 和 TC 含量有统计学差异($P<0.05$)).随后选取造模成功的模型大鼠随机分为 4 组:模型对照组(Model),有氧运动组(MS),丹皮酚 PLGA 纳米粒组(MP),有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒组(SP)。

1.3.3 处理及给药

分组后 MS 组大鼠每天上午 9:00-10:00 进行 60 min 的中等强度有氧运动,第一周进行 10 m/min 适应性训练,随后的实验中以 12 m/min 的恒定速度运动 60 min^[10]。MP 组大鼠每天上午 9:00 口服灌胃丹皮酚 PLGA 纳米粒溶液,给药剂量为 250 mg/kg^[11]; SP 组大鼠每天上午 9:00 灌胃后进行有氧运动训练,Model 组则上午 9:00 给予相同体积的生理盐水。实验期间动物自由饮水和饮食,定期更换垫料和笼具,每周记录体重变化。

1.3.4 取材及处理

各组模型大鼠经不同手段干预 6 周后,动物禁食不禁水过夜,将动物麻醉后经腹主动脉取血,全血经 3500 r/min 离心 10 min,分离得到血清,吸取上层血清转移至离心管内,于-20℃冰箱保存备用,大鼠血清血生化检测指标 TG、TC、HDL-C、LPL 和 HL 含量的测定严格按照检测试剂盒说明书进行

操作。

动物取血后实行安乐死,解剖并取出肝脏组织和腹股沟皮下脂肪组织,取完整的肝脏组织用生理盐水冲洗表面并用滤纸吸干水分后称重,计算肝脏系数。同时取大鼠腹股沟皮下脂肪组织,生理盐水冲洗表面后用 4%甲醛溶液固定,进行 HE 染色病理学观察,Image J 软件测量脂肪细胞面积($\times 200$),每份标本测量 5 个视野^[12]。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计分析软件对实验结果进行统计分析,数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用 one-way ANOVA 分析和两两比较的 LSD 检验,非正态分布采用秩和检验进行比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹皮酚 PLGA 纳米粒透射电镜表征结果

由图 1 可知,制备的丹皮酚 PLGA 纳米粒形态圆整,成球形或类球形,粒径在 200 nm 左右,分布较为均匀。

2.2 不同处理方法对模型大鼠体重的影响

实验期间各组肥胖伴高脂血症模型大鼠的体重变化情况如图 2 所示,由结果可知,未经任何处理的模型大鼠体重增长最为迅速,与初始体重相比,其体重增长率高达(48.1 $\pm$ 4.23)%;当给予不同的干预后,各组大鼠体重呈现不同程度的增长减缓,其中 SP 组体重增长最慢,增长率为(16.7 $\pm$ 2.17)%,与模型对照组相比,有统计学差异($P<0.01$)。

2.3 不同处理方法对模型大鼠血清血生化参数及肝系数的影响

各组模型大鼠血清中 TC、TG、HDL-C 和肝系数的变化如表 1 所示,经过 6 周的不同手段干预

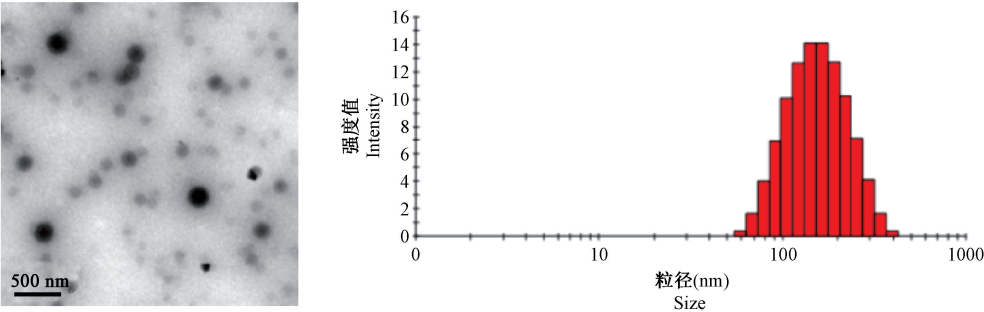


图 1 丹皮酚 PLGA 纳米粒透射电镜及粒径分布

Figure 1 Transmission electron microscopy depicted the particle size distribution of paeonol PLGA nanoparticles

后,相比于正常对照组 (Normal) 组,Model 组的 TG、TC 和肝系数水平显著升高 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), HDL-C 水平降低 ($P < 0.05$),表明高脂饮食的诱导可成功诱发大鼠体内的脂质代谢紊乱,诱发高脂血症。

造模成功后对模型大鼠给予不同条件的干预,对其血生化结果进行分析,其血清血生化参数和肝系数呈现不同的变化,其中与 Model 组相比,SP 组的 TC 和 TG 水平显著降低 ($P < 0.01$),HDL-C 水平

升高 ($P < 0.05$),肝系数也较 Model 组降低 ($P < 0.05$),各项指标已经比较接近 Normal 组的水平,单纯的有氧运动或者丹皮酚 PLGA 纳米粒组干预也会有一定的改善模型大鼠高脂血症的效果,但其效果不如联合干预组,且两组相比没有统计学差异。

2.4 对脂代谢关键酶的调节

与 Normal 组相比,Model 组模型大鼠的血清中 LPL 和 HL 的含量显著降低,差异存在统计学差异 ($P < 0.01$);与 Model 组相比较,当给予不同方法干预后,大鼠的血清中 LPL 和 HL 的含量呈现不同程度的升高,其中 SP 组的含量升高最为显著,具有统计学差异 ($P < 0.01$),结果见表 2。

2.5 腹部脂肪细胞变化

有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒干预后对肥胖伴高脂血症大鼠腹部脂肪细胞数目和大小的影响结果见表 3,实验结束后,经 Image J 对腹部脂肪细胞面积进行测量后,结果显示:Model 组大鼠脂肪细胞饱满,结构清晰,Model 与其他处理组相比,在相同视野下可观测到更多的脂肪细胞数目,并且脂肪细胞的大小要比其他处理组要大,如图 3,通过不同的方法干预后,腹部脂肪细胞不同程度的减小,且 SP 组大鼠的腹部脂肪细胞更小,相同视野面积下能观测到更多的细胞 ($P < 0.01$)。

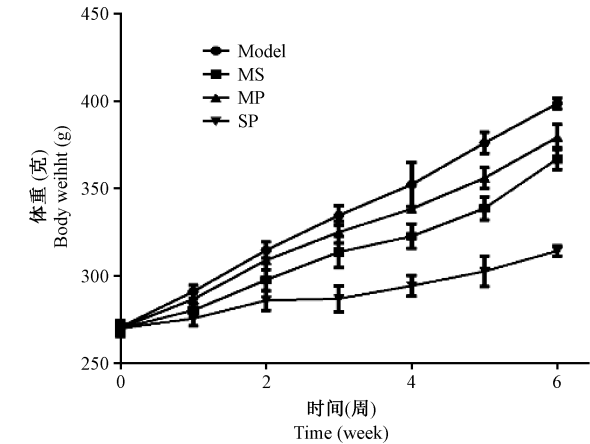


图 2 各组大鼠体重变化趋势

Figure 2 Trends of the body weight of rats in each group

表 1 不同处理方法对模型大鼠血清血生化参数及肝系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)				
Table 1 Effects of different treatments on serum biochemical parameters and liver coefficient of the rats				
组别 Group	总胆固醇 (mmol/L) TC	甘油三酯 (mmol/L) TG	高密度脂蛋白 (mmol/L) HDL-C	肝系数 Liver coefficient
Normal	2.21±0.09	0.95±0.07	0.86±0.16	2.36±0.12
Model	3.24±0.22**	2.25±0.19**	0.65±0.16*	3.26±0.15*
MS	2.81±0.13##	1.82±0.26##	0.72±0.11	2.89±0.14#
MP	3.02±0.16##	1.96±0.14	0.84±0.08	3.18±0.13#
SP	2.57±0.12##	1.18±0.11##	0.87±0.07#	2.47±0.19#

注:与 Normal 组相比,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 Model 组相比,# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表 2 不同干预手段对各组大鼠脂代谢关键酶水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)		
Table 2 Effects of different interventions on the levels of key lipid metabolic enzymes in the rats		
组别 Groups	脂蛋白酶 (pg/mL) LPL	肝脂酶 (pg/mL) HL
Normal	54365±4468	26586±1389
Model	36748±2352**	16820±1043**
MS	46375±4462##	21134±993#
MP	42937±35349#	19458±1232#
SP	52459±48153##	25466±1934##

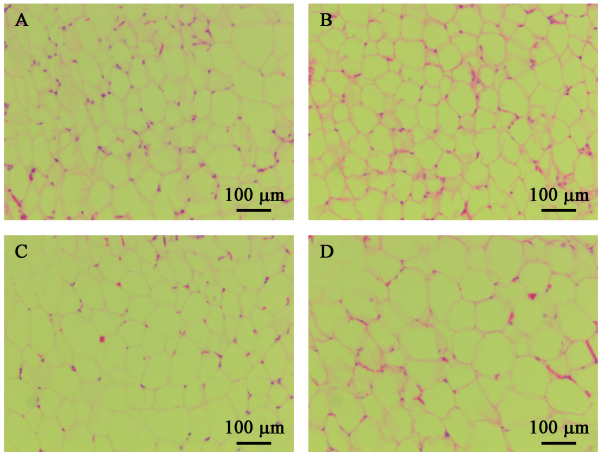
注:与 Normal 组相比,** $P < 0.01$;与 Model 组相比,# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the normal group, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表 3 不同干预后对各组大鼠腹部脂肪细胞数目和大小的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 3 Effects of different interventions on the number and size of abdominal fat cells in the rats

组别 Groups	细胞数目 Number of cells	细胞大小(μm) Cell size	细胞面积(μm^2) Cell area
Model	114 $\pm$ 10.9	126.2 $\pm$ 7.87	11125.6 $\pm$ 1847.2
MS	167 $\pm$ 9.3**	91.27 $\pm$ 7.91**	8325.1 $\pm$ 1226.3**
MP	136 $\pm$ 12.1**	107.42 $\pm$ 11.64*	9514.2 $\pm$ 1449.9*
SP	218 $\pm$ 18.5**	76.91 $\pm$ 6.84**	6455.2 $\pm$ 1047.4**

注:与 Model 组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the model group,* $P<0.05$,** $P<0.01$.



注:A:SP 组;B:MP 组;C:MS 组;D:Model 组。

图 3 各组大鼠腹部脂肪 HE 染色

Note. A, SP group. B, MP group. C, MS group. D, Model group.

Figure 3 Histology of abdominal fat tissues in the rats of each group.HE staining

3 讨论

本研究通过有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒评价了在肥胖伴高脂血症模型大鼠中的降脂作用。首先参考体重和血生化参数成功构建肥胖高脂血症大鼠模型,随后在经过一定时间的有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒干预后,各组模型大鼠不同程度的降低 TG、TC 和 HDL-C 水平,与对照组相比,SP 组的大鼠体重下降最为显著;通过有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒对其干预,提高了脂代谢酶 LPL 和 HL 的含量。高脂血症的主要临床表现是机体内的脂质代谢异常^[13],内皮功能障碍和相关炎症性疾病^[14]。可诱导动脉粥样硬化的发生,而肝脏是脂质代谢的主要场所,因此通过调节脂质在肝脏中的代谢,可以调节体内血脂水平,抑制动脉粥样硬化的形成。

PLGA 纳米粒作为药物递送系统的载体,可显著增加难溶性药物的生物利用度^[15],可以降低机体内皮网状系统的清除,增加药物在体内的循环时

间,改变药物在机体内的分布和代谢行为^[16]。丹皮酚属于水不溶性药物,临床应用时其生物利用度不高,本研究将其通过 PLGA 纳米粒对其进行包载,使溶解度增加,为扩大临床用药提供了新思路。

有氧运动对于防治肥胖和高脂血症早在文献中得到证实^[17-18]。脂肪的代谢过程需要特定的脂肪代谢酶和脂蛋白参与,有氧运动可以增加脂肪代谢酶在血清中的含量,从而进一步促进 LDL-C 与 HDL-C 的转换,在脂肪代谢酶的干预下,血清中 LDL-C 水平降低,HDL-C 含量增加,并且可以促进 TC 的分解,可以有效降低血脂水平。本研究实验结果表明,对于各组脂代谢关键酶水平的影响,MS 组和 SP 组的大鼠 LPL 和 HL 水平均高于 MP 组,此结果与文献报道相一致,表明有氧运动对于防治肥胖和高脂血症有一定的改善作用。

LPL(脂蛋白酯酶)是参与脂蛋白代谢的关键酶之一,在正常的脂质代谢和能量平衡中起着至关重要的作用^[19],若是 LPL 缺陷则能够导致血浆内 TG 水平的异常,极易引发高脂血症和动脉粥样硬化等疾病。LPL 是在脂肪细胞、心肌细胞、巨噬细胞和骨骼细胞中合成并分泌,在毛细血管内皮的管腔侧发挥作用^[20]。其主要的生理作用是在载脂蛋白的激活下,对血液中的乳糜微粒和低密度脂蛋白进行水解生成甘油和游离脂肪酸,并且调节各种蛋白的代谢,促使含脂质微粒的蛋白进行降解^[21]。因此 LPL 水平的变化影响着体内脂代谢。HL(肝脂酶)是与 LPL 属于同等性质的脂酶,与 LPL 生理活性相似,均具有水解脂肪的作用^[22]。因此血清中 HL 水平的异常可导致脂质代谢的紊乱,最终可能导致血清中其他脂蛋白的含量变化异常^[23]。本实验通过研究表明,与未经任何处理的大鼠相比,有氧运动组、丹皮酚 PLGA 纳米粒组、有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒组的 LPL、HL 水平均不同程度的升高,其中有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒组的 LPL、HL 血清含量最高,血清中 LPL、HL 水平的升

高有效的降低了血液中 TG、TC 的水平,上调了血清中 HDL-C 含量;通过对其腹股沟皮下脂肪形态观察发现 SP 组细胞较其他组面积减小,推测可能是血液中的高 LPL 水平促进了脂肪的分解,脂肪细胞面积减小,体重减轻。因此有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒对高脂血症大鼠的保护作用可能与其升高 LPL、HL 血清水平,促进脂肪分解有关。

综上所述,本研究在建立肥胖伴高脂血症的大鼠模型基础上,通过有氧运动和丹皮酚 PLGA 纳米粒的干预,改善了大鼠血清中 LPL、HL 水平,从而进一步可以降低血液中 TG、TC 的含量,同时上调了血清中 HDL-C 含量。然而对于其作用机制尚不清楚,将在后续的研究中做深入的探讨。

参考文献:

[1] Otunola GA, Oloyede OB, Oladiji AT, et al. Effects of diet-induced hypercholesterolemia on the lipid profile and some enzyme activities in female Wistar rats [J]. Afr J Biochem Res, 2010, 4(6): 149-154.

[2] 孙晓旭,王途,崔海鹏,等. urantide 对动脉粥样硬化大鼠血钙、血脂和心肌酶学指标的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(2): 331-335,472.

[3] 金超,曹中朝. 动脉粥样硬化相关因素研究进展 [J]. 现代临床学, 2016, 42(3): 166-169.

[4] 齐洁,陶云,张钧,等. 牛樟芝对高脂血症大鼠主动脉内皮损伤相关基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1670-1674.

[5] 陈云,康莉华. 丹皮酚对高脂血症小鼠的脂代谢调节保护作用及其机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(22): 2273-2277.

[6] 孙艺丹,侯晓峰. 丹皮酚对 H₂O₂ 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国处方药, 2019, 17(4): 37-38.

[7] 张静,沙继斌,张林,等. 有氧运动与多糖干预对肥胖大鼠的血脂调节及抗炎作用 [J]. 沈阳体育学院学报, 2016, 35(2): 86-91.

[8] 唐涛,臧巧真,龙凯花,等. 壳聚糖修饰的丹皮酚 PEG-PLGA 纳米粒的制备及其体外释药性能考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 8-11.

[9] 唐红珍. 中医综合疗法对肥胖大鼠脂肪细胞形态及血清高密度脂蛋白的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2315-2317.

[10] Fernando P, Bonen A, Hoffman-Goeta L. Predicting submaximal

oxygen consumption during treadmill running in mice [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1993, 71(10-11): 854-857.

[11] 董兆旻,谢先梅,孙颖,等. 丹皮酚对高脂血症大鼠肝脏脂质代谢及自噬的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(5): 50-54.

[12] 曹艳丽,谷剑秋,王涤非,等. 肥胖者脂肪组织中 TNF- α 表达与脂肪细胞大小的相关性分析 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(4): 282-285.

[13] 金凯伟,杨志远,陈少奇,等. 复方当归提取物对高脂高糖饮酒致高脂血症大鼠的作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 416-422.

[14] Manzoni AG, Passos DF, da Silva JLG, et al. Rutin and curcumin reduce inflammation, triglyceride levels and ADA activity in serum and immune cells in a model of hyperlipidemia [J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, 76(5): 13-21.

[15] 邱妍川,钟玲,邢于政,等. 水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒大鼠体内药代动力学研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(28): 3910-3912,3915.

[16] 何静,邱妍川,杨延音,等. 水飞蓟素肠溶纳米粒在大鼠体内分布及肝靶向性研究 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(18): 2036-2040.

[17] 刘子铭,于亮,李琳,等. 有氧运动及膳食干预对肥胖大鼠减脂效果及 Irisin 调控的研究 [J]. 中国体育科技, 2018, 54(6): 90-96.

[18] 阮彩莲,米志宽,李小记. 高温有氧运动对高脂饮食大鼠高脂血症改善作用 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(3): 273-276.

[19] Liu CH, Li L, Guo DM, et al. Lipoprotein lipase transporter GPIHBP1 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism [J]. Clin Chim Acta, 2018, 487(12): 33-40.

[20] Goulbourne CN, Gin P, Tatar A, et al. The GPIHBP1-LPL complex is responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries [J]. Cell Metab, 2014, 19(5): 849-860.

[21] 万文涛,郭红卫,薛琨,等. 脂蛋白脂酶基因多态性与代谢综合征的膳食易感性研究 [J]. 营养学报, 2009, 31(4): 325-329.

[22] 李强,曹立梅,陈旭. 肝脂酶基因多态性与甘油三酯的相关性研究 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(21): 2563-2566.

[23] 施金俏,倪培华,郑寿贵,等. 肝脂酶基因启动子 250G/A 多态性与冠心病的关系 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, (6): 515-517.