

基于网络药理学和实验验证探讨沙苑子治疗高脂血症的作用

机制

赵素霞¹ 金振辉² 李亚金³ 乔治园³ 贾岚² 王景霞^{2*}

1. 京东誉美中西医结合肾病医院 河北廊坊 065201

2. 北京中医药大学 北京 100029

3. 新疆医科大学 新疆乌鲁木齐 830011

摘要: 目的: 运用网络药理学和实验验证探究沙苑子治疗高脂血症 (Hyperlipidemia) 的潜在机制, 并对其核心靶点进行验证。方法: 利用 TCMSP 数据库搜集沙苑子的生物活性成分, 利用 Swiss Target Prediction 数据库来识别这些成分的药物靶点, 通过 GeneCards、Drugbank、OMIM 数据库搜集与高脂血症相关的靶点数据, 将药物与疾病交集靶点, 导入 String 数据库和 Cytoscape3.7.1 软件进行蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 及绘制 PPI 网络图, 应用 DAVID 数据库开展基因本体 (GO) 功能分类和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析。通过在体外实验中应用脂肪变肝 L02 细胞模型, 对网络药理学分析得出主要结论进行实验验证。结果: 从沙苑子中筛选出 11 种活性成分, 识别出与高脂血症相关的 374 个疾病靶点, 以及药物与疾病共有 30 个靶点。通过 GO 功能分析共获得 118 个条目, KEGG 通路富集共获得 18 条信号通路, 主要为过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR) 途径、胰岛素抗信号传导通路、雌激素信号通路等。细胞实验结果显示, 与模型组相比, 沙苑子苷 A 剂量组能够减少肝 L02 细胞中 TG 的水平, 并加强 ER-SREBP-1-TG 合成信号的调控作用。结论: 沙苑子对高脂血症的治疗是多成分、多靶点、多通路共同作用的结果, 其机制可能涉及性激素信号通路的调节, 这也为阐释补阳药“化浊降脂”作用的科学基础提供了参考依据。

关键词: 沙苑子; 高脂血症; 网络药理学; 雌激素

沙苑子, 属补阳药, 药理研究显示沙苑子具有调节血脂作用^[1]。沙苑子可温补肾阳, 增强气化作用, 达到化浊降脂的效果。近年来, 有研究表明补肾阳中药能够增强主动脉、垂体和下丘脑中雌激素受体 α 和 β 的基因表达, 并提高主动脉与下丘脑组织的雌激素受体与配体结合力^[2], 表明补肾类中药调脂作用可能与其调控雌激素受体的功能相关, 而沙苑子的具体作用机制尚未完全明确。本研究探索沙苑子中影响血脂的活性成分, 预测药物与疾病的作用靶点及信号通路, 明确沙苑子治疗高脂血症的相关作用机制, 为临床应用研究提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 沙苑子活性成分和靶点预测

以“沙苑子” (Astragali Cpmplanatisemen) 为检索词, 基于 TCMSP 数据库 (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>) 筛选

出口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性 (DL) ≥ 0.15 的 ADME 药动学参数为标准的沙苑子活性成分^[3]。利用 Pubchem 平台 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 搜集沙苑子的活性成分, 并整理出相应的 SDF 格式结构文件, 随后, 将这些文件导入 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测, 经过去重处理, 最终获得沙苑子活性成分的完整靶点列表, 并构建沙苑子-成分-靶点网络图。

1.2 高脂血症相关基因的检索及与沙苑子活性成分共同靶点的筛选

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、Drugbank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 中, 以“Hyperlipidemia”为检索词查询高脂血症相关的基因靶点, 在 GeneCards 数据库中检索

得到高脂血症相关基因, 计算 score 值的二倍中位数, 选取 score \geq 二倍中位数的靶点, 用 EXCEL 将三个数据库中所获得的疾病靶点进行统一, 去重。使用 VENNY2.1.0 平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 将沙苑子活性成分靶点和高脂血症疾病靶点求交集, 得到沙苑子治疗高脂血症的潜在靶点。

1.3 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将潜在靶点导入 STRING 平台 (<https://www.string-db.org/>), 设定 “Homo sapiens”, 获取沙苑子治疗高脂血症预测靶点的 “蛋白-蛋白” 相互作用关系, 隐藏孤立的靶点, 最小相互作用分数 medium confidence 设定为 0.4。再将 PPI 网络图导入 Cytoscape3.7.1 软件中, 通过拓扑网络分析靶点之间的相互作用。

1.4 GO 和 KEGG 富集分析

应用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对共有靶点开展 KEGG 和 GO 富集分析, 并将分析结果以条形图形式展示。并得到沙苑子治疗高脂血症的相关信号通路。

1.5 体外实验验证

1.5.1 细胞、药物与试剂

人正常肝 L02 细胞 (中国科学院上海细胞生物学研究所细胞库); 沙苑子苷 A (南京广润生物制品有限公司); 胎牛血清 (美国 Gibco 公司); 氟维司群 (ICI182780)、 β -雌二醇 (β -E2) (E2758)、牛血清白蛋白 (BSA)、棕榈酸钠 (P9575)、油酸钠 (07501)、二甲基亚砜 (DMSO) (美国 Sigma 公司); 高糖 DMEM 培养基、青链霉素、胰蛋白酶-EDTA 消化 (美国 Invitrogen 公司); DEPC (美国 Amreso 公司); dNTP (中国天根生化有限公司); RNA vizol (Takara, 日本); TaKaRa SYBR Premix EX Taq 试剂盒 (Takara, 日本); M-MLV Reverse Transcriptase、RNase 抑制剂、PowerScriptTM Reverse Transcriptase (Promega, 美国); 甘油三酯试剂盒、BCA 法蛋白含量测定试剂盒 (中国 solarbio 公司)。

1.5.2 细胞模型构建与分组干预

L02 细胞培养于 DMEM 培养基 (含 10% 胎牛血清) 中培养、传代。接种在 96 孔板内 (弃去边孔), 将等量的 PBS 溶液加入细胞培养中, 等待细胞附着并形成网络后选取处于对数生长期的细胞进行实验。实验方案包含对照空白组、模

型对照组、雌激素组、沙苑子高剂量处理组、雌激素与阻断剂组、沙苑子与阻断剂组。实验开始时, 将 L02 细胞培养 24h, 直到贴壁, 每个实验组均设有 3 个重复孔进行药物添加。对照空白组添加 1% BSA 稀释液, 而其他组添加 FFA 工作液。所有组均培养 24h。对照空白组继续添加 1% BSA 稀释液, 模型对照组添加 FFA 工作液, 其他各组则分别添加相应的药物处理。培养 24h 结束后取出样本。

1.5.3 TG 含量的测定

将 6 孔培养板置于冰上, 用 PBS 洗细胞 2 次。每孔加 RIPA 裂解液 200 μ l, 轻摇裂解细胞后刮取, 移至 1.5ml 的 EP 管中冰浴 10 分钟, 3 次涡流振荡。1200 转离心 10 分钟后取上清。按甘油三酯试剂盒操作, 准确执行步骤以测定样本中的 TG 含量。

1.5.4 实时荧光定量 RT-qPCR 检测核心靶点的 mRNA 表达

取各组样本中 RNA, 用紫外分光光度计测定 RNA 浓度。使用 Oligo(dT) 引物合成 cDNA 第一链。取 2 μ g RNA, 加入 2 μ L Oligo dT 和 1 μ L RNAsafe, 用 DEPC 水补足至 14 μ L。65 $^{\circ}$ C 预处理 10 分钟, 冰浴冷却 2-5 分钟, 短暂离心后, 加入 5 μ L M-MLV 缓冲液、5 μ L dNTP 和 1 μ L M-MLV, 总体积调至 25 μ L, 混匀后 42 $^{\circ}$ C 孵育 60-90 分钟, 保存在 -20 $^{\circ}$ C。根据 TaKaRa SYBR Premix 试剂盒说明书, 使用 ABI7500 仪器进行实时定量 RT-qPCR 反应。

1.5.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 分析软件, 检验结果以符合正态分布和方差齐性, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 的形式呈现, 不同组别间差异通过单因素方差分析 (One-way ANOVA), 组间差异显著性通过最小显著差法 (least significant difference LSD) 判断, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 沙苑子活性成分和靶点预测

在 TCMS 数据库中检索沙苑子, 共获得 41 个化合物, 筛选出活性成分 11 种, 见表 1。通过 Swiss Target Prediction 平台预测沙苑子 11 个活性成分的潜在靶点, 共获得 704 个靶点 (Probability > 0), 去重后共有 252 个相关成分靶点蛋白。

表 1 沙苑子活性成分基本信息

Mol ID	成分 (中文名称)	OB (%)	DL
MOL004564	Kaempferid (山奈素)	73.41	0.27
MOL000392	formononetin (刺芒柄花素)	69.67	0.21
MOL000417	Calycosin (毛蕊异黄酮)	47.75	0.24
MOL000098	quercetin (槲皮素)	46.43	0.28
MOL000432	linolenic acid (亚麻酸)	45.01	0.15
MOL000422	kaempferol (山奈酚)	41.88	0.24
MOL009289	Calycosin-7-O-beta-D-glucopyranoside (毛蕊异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)	41.6	0.81
MOL000184	NSC63551	39.25	0.76
MOL000358	beta-sitosterol (β-谷甾醇)	36.91	0.75
MOL009278	Laricitrin (西伯利亚落叶松黄酮)	35.38	0.34
MOL009293	complanatuside (沙苑子苷)	32.52	0.64

2.2 沙苑子—高脂血症相关靶点结果

在 GeneCards、Drugbank、OMIM 数据库中分别检索“Hyperlipidemia”，去重后，得到疾病相关靶点 374 个。使用 VENNY2.1.0 获得沙苑子治疗高脂血症潜在靶点基因共 30 个。

2.3 药物-成分-靶点网络图

应用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制沙苑子-活性成分-靶点网络图，见图 1。粉色正六边形表示沙苑子的活性成

分，蓝色菱形表示成分对应的预测靶点。在 Degree 值排序中，位居前列的化合物包括山奈素 (Kaempferid)、槲皮素 (quercetin)、山奈酚 (Kaempferol) 以及西伯利亚落叶松黄酮 (Laricitrin)。

2.4 PPI 网络构建

将沙苑子-高脂血症共有的 30 个潜在靶点数据输入 String 数据库中，进行 PPI 蛋白相互作用分析，并将结果导入 Cytoscape 3.7.1 软件中，构建靶蛋白 PPI 网络图，见图 2。

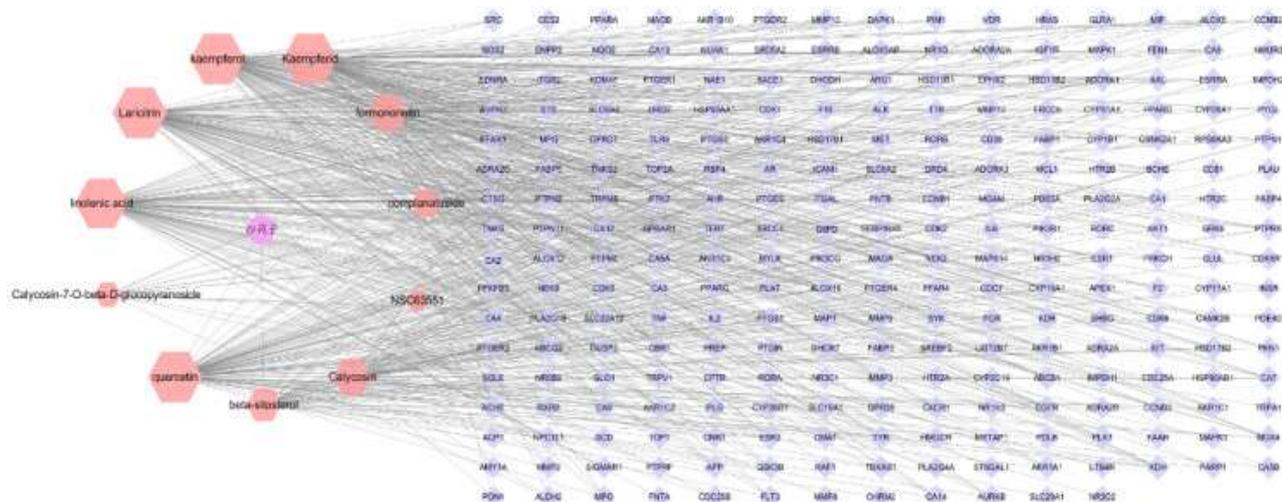


图 1 沙苑子-活性成分-靶点图

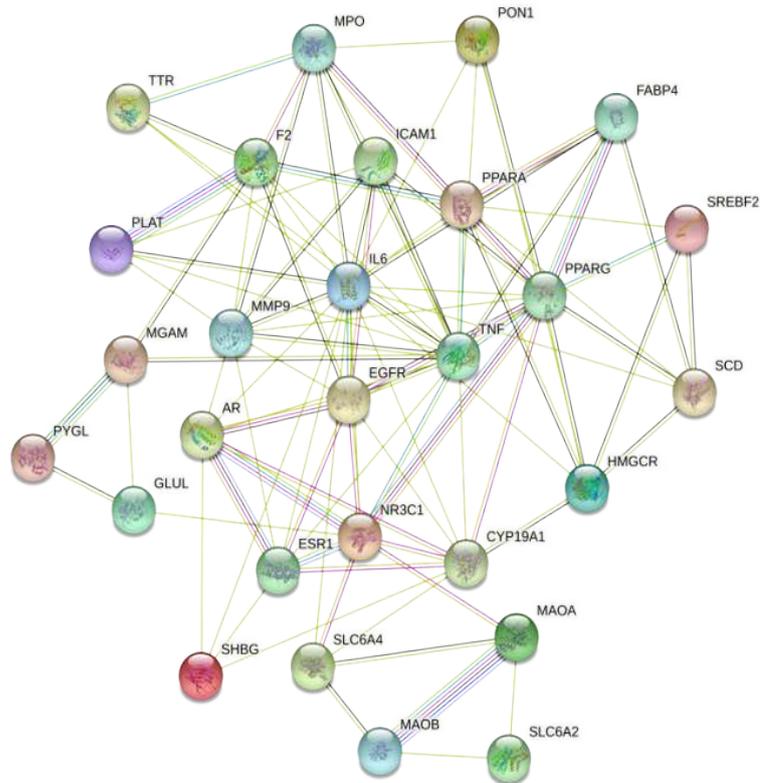


图2 沙苑子 - 高脂血症靶点 PPI 网络图

2.5 基于 DAVID 的 GO 生物学功能分析和 KEGG 通路富集分析结果

GO 富集分析得到 118 个显著的 GO 项，涵盖 83 个生物过程 (BP)、11 条细胞组成 (CC) 和 102 条分子功能 (MF)。柱状图展示了 count 值最高的前十的 GO 项，见图 3。KEGG 通路富集分析结果揭示，共识别出 18 条信号通路，并按 P 值由低到高排序，见表 3。其中相关通路见：PPAR 信号通道，TNF 信号通路，胰岛素抵抗信号通道，雌激素信号通道，AMPK 信号通道、癌症相关通路等。

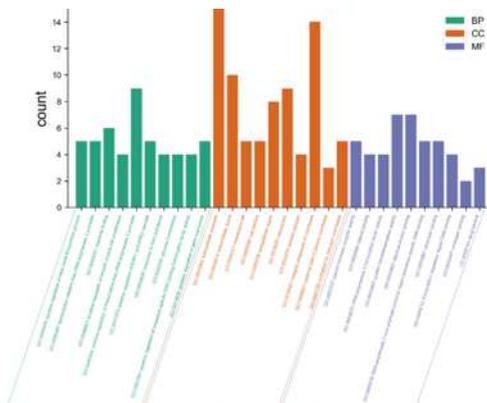


图3 沙苑子 - 高脂血症 GO 富集分析

表3 沙苑子 - 高脂血症核心靶点基因 KEGG 富集分析结果

通路 ID	通路名称	靶点	频次
hsa03320	PPAR 信号通路	FABP4, SCD, PPARG, PPARA	4
hsa05202	癌症中的转录失调	IL6, PPARG, PLAT, MPO, MMP9	5
hsa04668	TNF 信号通路	IL6, TNF, MMP9, ICAM1	4
hsa04915	雌激素信号通路	ESR1, MMP9, EGFR	3
hsa04931	胰岛素抵抗	IL6, PYGL, PPARA, TNF	4
hsa05144	疟疾	IL6, TNF, ICAM1	3
hsa05205	蛋白聚糖在癌症中	ESR1, TNF, MMP9, EGFR	4
hsa05323	类风湿关节炎	IL6, TNF, ICAM1	3
hsa05200	癌症的途径	AR, IL6, PPARG, MMP9, EGFR	5
hsa05143	非洲锥虫病	IL6, TNF, ICAM1	3
hsa04726	血清素能突触	MAOB, MAOA, SLC6A4	3
hsa00360	苯丙氨酸代谢	MAOB, MAOA	2
hsa04152	AMPK 信号通路	SCD, PPARG, HMGCR	3
hsa00340	组氨酸代谢	MAOB, MAOA	2
hsa05160	丙型肝炎	PPARA, TNF, EGFR	3
hsa05161	乙型肝炎	IL6, TNF, MMP9	3
hsa04932	非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)	IL6, PPARA, TNF	3
hsa01100	代谢途径	MGAM, MAOB, MAOA, EPHX2, HMGCR, PYGL, GLUL, CYP19A1	8

2.6 ICI182780 对肝脂肪变性细胞 TG 水平影响

模型对照组 TG 水平较空白对照组显著升高 ($P < 0.01$)，雌激素组和沙苑子高剂量处理组 TG 水平显著降低 ($P < 0.01$)。雌激素与阻断剂组 TG 水平无显著变化，沙苑子与阻断剂组水平 TG 水平有所降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 ICI182780 对肝脂肪变性细胞 TG 水平影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	干预剂量 ($\mu\text{mol/L}$)	阻断剂量 ($\mu\text{mol/L}$)	TG ($\mu\text{g/mg protein}$)
对照空白组	-	-	114.10 \pm 6.84
模型对照组	-	-	396.96 \pm 7.78##
雌激素组	100	-	251.42 \pm 12.33**
沙苑子高剂量处理组	80	-	266.32 \pm 10.26**
雌激素与阻断剂组	100	10	396.65 \pm 4.54**
沙苑子与阻断剂组	80	10	324.10 \pm 7.00**

注：与对照空白组相比，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与模型对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

2.7 ICI182780 对肝脂肪变性细胞中 ER α 、SREBP-1c mRNA 表达影响

与空白对照组相比，模型组的 ER α mRNA 表达显著降低 ($P < 0.01$)，而雌激素组和沙苑子高剂量处理组 ER α mRNA 表达显著增加 ($P < 0.01$)。雌激素与阻断剂组 ER α mRNA 表达无显著变化，沙苑子与雌激素组 ER α mRNA 表达显著提高 ($P < 0.01$)，但增幅小于沙苑子高剂量处理组。

模型组 SREBP-1c mRNA 表达较空白对照显著增加 ($P < 0.01$)，雌激素组和沙苑子高剂量处理组 SREBP-1c mRNA 表达显著降低 ($P < 0.01$)。雌激素与阻断剂组 SREBP-1c mRNA 表达无统计学显著变化，而沙苑子与雌激素组 SREBP-1c mRNA 表达显著下降 ($P < 0.01$)，但增幅小于沙苑子高剂量处理组。见表 5。

表 5 沙苑子苷 A 对 ER α 、SREBP-1c mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	ER α mRNA	SREBP-1c mRNA
对照空白组	1.00	1.00 \pm 0.01
模型对照组	0.63 \pm 0.07##	2.50 \pm 0.28##
雌激素组	8.03 \pm 0.49**	0.24 \pm 0.01**
沙苑子高剂量处理组	6.74 \pm 0.37**	0.37 \pm 0.03**
雌激素与阻断剂组	0.61 \pm 0.01	1.78 \pm 0.20
沙苑子与阻断剂组	2.46 \pm 0.21**	1.39 \pm 0.95**

注：与对照空白组相比，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与模型对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

3 讨论

高脂血症是一种涉及脂质代谢异常的病症，其特征是血浆总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高，同时高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低，这种脂质代谢异常与动脉粥样硬化 (AS)、冠心病 (CAD) 等心脑血管疾病的发展密切相关^[4]。沙苑子是主要治疗肾阳不足，痰浊日久而导致的高脂血症，具有温阳化浊的作用。本课题组刘静^[5]等采用切除卵巢结合高脂饲料喂养造成肾阳虚高脂血症大鼠模型，沙苑子提取物的摄入能够显著减少大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平，并能够增加 HDL-C 水平，表明沙苑子对肾阳虚高脂模型大鼠具有明显的调脂作用，通过补肾提升 HDL-C 的水平，保持旺盛的肾气进而调整血脂的异常^[6]。

3.1 沙苑子治疗高脂血症成分、靶点及通路分析

通过网络药理学分析以及查阅文献结果显示，沙苑子苷、山奈素、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮、亚麻酸、山奈酚、 β -谷甾醇是沙苑子的主要成分。PPI 蛋白-蛋白相互作用中关键作用靶点有 IL6, TNF, PPARG, ESR1, AR 等，其中 IL6, TNF, PPARG 的调脂作用和机制在现代研究中均有报道^[7-9]。在本研究筛选出的信号通路中，与沙苑子有效靶点的关联度较高的是氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR signaling pathway)、胰岛素抵抗 (Insulin resistance signaling pathway)、雌激素信号通路 (Estrogen signaling pathway) 等，而雌激素信号通路尚无研究。

雌激素信号通路涉及雌激素与细胞核内的雌激素受体 (ER) 相互作用，进而影响雌激素受体反应元件，调控基因表达，以此调节细胞功能。也就是说雌激素与细胞核内的雌激素受体结合后，能够影响细胞核内基因的转录过程，或者通过激活细胞质中的激酶来实现其功能^[10]。雌激素受体是一种核转录因子，包括雌激素受体 α (ER α /ESR1) 和雌激素受体 β (ER β /ESR2)。ESR1 基因位于第 6 号染色体，负责编码雌激素受体，作用于雌激素信号通路，通过升高雌激素水平以促进血浆胆固醇降解和排泄，从而降低 LDL 和脂蛋白 α ^[11]。网络药理学分析显示沙苑子治疗高脂血症的作用靶点与雌激素密切相关。中医认为沙苑子能温补肾阳，肾阳亏虚、肾精不足与雌激素的缺乏密切相关。因此本研究主要从雌激素受体靶点作用于雌激素信号通路方面进行验证和分析。

3.2 验证结果分析

为了验证网络药理学的分析结果，选择沙苑子的标志性

成分沙苑子苷 A 进行体外细胞实验。采用雌激素受体阻断剂建立 ICI182780 干预模型组,检测 L02 细胞内的 TG 含量,以及对 ER-SREBP-1c-TG 合成信号的调控作用进行实验测定。研究报道,黄酮类化合物因其羟基结构与雌二醇相似,展现出一定雌激素活性^[12]。黄酮类化合物是植物雌激素,能与雌激素受体结合,沙苑子苷 A 是沙苑子沙苑子黄酮中含量最多的成分。雌激素介导调节肝细胞 TG 合成的通路中,固醇调节元件结合蛋白(SREBP-1c)是一类膜结合转录因子,SREBP-1c 可通过调节脂肪酸合成过程中的脂肪酸合成酶(FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC)和甘油-3-磷酸酰基转移酶(GPAT)的表达增加肝细胞甘油三酯的合成速率^[13, 14]。研究表明,对肝脂肪变性 L02 细胞分别给与雌激素、沙苑子苷 A 后,观察到 ER α 的 mRNA 水平上升,而 SREBP-1c 的 mRNA 水平及蛋白表达却出现下降,这表明 ER α 可能通过抑制 SREBP-1c 来降低 TG 合成途径中的限速酶和关键酶的活性,进而对 TG 合成过程进行调节。

实验验证表明,非特异性雌激素受体拮抗剂 ICI182780 能彻底阻断雌激素对 ER 的相互作用。强调了雌激素在降低 TG 合成途径中 ER 的重要性和不可替代性,但是 ICI182780 不能完全阻断沙苑子苷对 ER 的作用,说明沙苑子不仅通过经典的 ER 途径来调控 TG 合成的,还存在其他的作用途径。在传统的雌激素信号传递途径中,ER 位于细胞核内,与 EREs 非特异性结合,促使受体形成二聚体并改变结构,进而与共调节蛋白结合,形成转录复合物。该复合物通过受体的 AF1 和 AF2 区域,与靶基因启动子上的 ERE 结合,从而激活基因转录。沙苑子苷 A 在雌激素信号传导中与 ERE 有相似作用,即使在 ER 被阻断的情况下,也能激活特定基因的转录,我们可以推测沙苑子苷 A 可能通过非经典途径激活 ER。

综上所述,我们得出沙苑子治疗高脂血症是多成分、多靶点、多通路共同作用的结果,为我们探讨作用机制提供很好的参考和依据。

参考文献:

[1] 罗小莉,莫小春,张强,等.沙苑子的化学成分及药理作用研究进展[J].广西中医药大学学报,2020,23(01):72-75.
[2] 蔡晶,杜建,曹治云.补肾中药对雄性大鼠神经系统雌激素受体 β 的影响[J].中国现代医学杂志,2007(24):2957-2960.
[3] 高源,季伟,肖丹等.基于网络药理学预测沙苑子的抗炎作用机制[J].山东大学学报(医学版),2019,57(09):59-68.

[4] 陈志强,杨关林.全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材—中西医结合内科学(新世纪第三版)[M].北京:中国中医药出版社,2016:1110-1111.

[5] 刘静,王景霞,高飞,等.沙苑子对肾阳虚高脂血症大鼠的降脂作用及机制研究[J].北京中医药大学学报,2016,39(12):998-1005.

[6] 许青媛.沙苑子总黄酮的降脂作用[J].陕西医学杂志,1989,18(1):61-62.

[7] 方利华.瑞舒伐他汀对冠心病合并高脂血症老年患者血脂水平和炎症因子影响的临床研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(36):43-46.

[8] 赖天寿,丘仲柳,谭柏松,等.冠心病患者血清 hs-CRP、cTnI 和血脂水平变化及临床意义[J].中国实验诊断学,2014,18(01):49-51.

[9] Mogilenko Denis A, Shavva Vladimir S, Dizhe Ella B, et al. PPAR γ activates ABCA1 gene transcription but reduces the level of ABCA1 protein in HepG2 cells.[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 402(3):477-482.

[10] 屈超,刘中洋,袭荣刚,等.雌激素信号通路概述[J].生物技术通讯,2014,25(03):448-450.

[11] Cotreau Monette M, von Moltke Lisa L, Greenblatt David J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates [J]. Clinical pharmacokinetics, 2005, 44(1):33-60.

[12] 赵雪巍,刘培玉,刘丹,等.黄酮类化合物的构效关系研究进展[J].中草药,2015, 46(21):3264-3271.

[13] D' Eon T M, Souza S C, Aronovitz M, et al. Estrogen Regulation of Adiposity and Fuel Partitioning EVIDENCE OF GENOMIC AND NON-GENOMIC REGULATION OF LIPOGENIC AND OXIDATIVE PATHWAYS[J].Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(43):35983.

[14] 张锐,张绍芬.低密度脂蛋白受体及其调节机制研究进展[J].国际老年医学杂志,2009,30(1):29-33.

作者简介:

赵素霞,(1976—),女,汉族,河北省廊坊市,本科,京东誉美中西医结合肾病医院,主管中药师,研究方向:医院药学

基金项目:

国家自然科学基金项目(No.81673617)