

# 沙棘 Vp 基于一氧化氮合酶对高血脂大鼠 血管内皮保护的作用机制研究

杨芳<sup>1,2,3</sup>, 胡娜<sup>1</sup>, 龚晨<sup>4</sup>, 索有瑞<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810001; 2. 青海大学, 青海 西宁 810001; 3. 中国科学院大学, 北京 100049; 4. 青海清华博众生物技术有限公司, 青海 西宁 810001)

**摘要** 目的: 研究沙棘 Vp 对高血脂大鼠主动脉血管内皮的保护作用。方法: 将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、辛伐他丁(2 mg/kg)阳性对照组及沙棘 Vp 低(7 mg/kg)、中(14 mg/kg)、高(28 mg/kg)剂量组。采用高脂饲料联合脂肪乳剂灌胃造模, 造模 6 w 后治疗 5 w。腹主动脉采血, 取肝脏及血管。采用 TBA 比色法检测肝脏丙二醛(MDA)含量、WST-1 法检测肝脏超氧化物歧化酶(SOD)活性、试剂盒检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)以及低密度脂蛋白(LDL)。ELISA 方法检测血管内皮生长因子(VEGF)和血管细胞粘附因子(VCAM-1)。Western blot 法检测主动脉内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白表达, PCR 法检测主动脉内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 水平。结果: 沙棘 Vp 各剂量能显著改善高血脂大鼠血脂水平, 提高肝组织 SOD 活性, 降低肝组织 MDA 及血清 VEGF、VCAM-1 含量, 并能降低主动脉 eNOS、iNOS 蛋白及 mRNA 表达水平。结论: 沙棘 Vp 可通过调节 eNOS/NO 保护由高血脂症引起的血管内皮功能紊乱。

**关键词** 沙棘 Vp; 高血脂症; 血管内皮; 保护作用

**中图分类号**: R285.5 **文献标识码**: A **文章编号**: 1001-4454(2016)10-2360-05

**DOI**: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.10.041

## Research the Protective Effect Based on NOS of Seabuckthorn Vp on Vascular Endothelial of Hyperlipidemia Rats

YANG Fang<sup>1,2,3</sup>, HU Na<sup>1</sup>, GONG Chen<sup>4</sup>, SUO You-Rui<sup>1,2</sup>

(1. Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China; 2. Qinghai University, Xining 810001, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 4. Qinghai Tsinghua Biotry Bio-Tech Co., Ltd., Xining 810001, China)

**Abstract** Objective: To research the protective effect of Seabuckthorn Vp on vascular endothelial of hyperlipidemia rats. Methods: 60 male SD rats were randomly divided into normal control group, model control group, positive control group(simvastatin, 2 mg/kg), Seabuckthorn Vp low-dosage group(7 mg/kg), Seabuckthorn Vp medium dosage group(14 mg/kg), sea buckthorn Vp high-dosage group(28 mg/kg), with ten rats in each group. Except for the control group group, others were fed with high fat diet and gavage with fat emulsion(10 mL/kg) every other day. After 6 moldel for weeks, normal control group and model control group were orally administered by infusion with the same volume of water, while the other groups were treated with corresponding drug once daily. After 5 weeks, animals were sacrificed, the blood and liver tissues were collected for biochemical assays and protein detection. The content of MDA in liver was measured by TBA method, the liver SOD activity was measured by the WAT -1 method. The content of total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein(HDL) and low density lipoprotein(LDL) levels in the serum were measured by assay kits. The levels of VEGF and VCAM-1 were determined by ELISA assay. The expression of protein eNOS and iNOS were analyzed by Western blot, eNOS and iNOS levels of mRNA were determined by Quantitative real-time PCR. Results: The results demonstrated that the oral administration of Seabuckthorn Vp at the doses of 7~28 mg/kg can significantly improve the endurance capability of the high fat diet rats. More importantly, Seabuckthorn Vp can regulate the eNOS/NO in preventing vascular endothelial dysfunction which induced by Hyperlipidemia.

**Key words** Seabuckthorn Vp; Hyperlipidemia; Vascular endothelial; Protective effect

高血脂是引起高血压、动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的主要因素<sup>[1-4]</sup>, 当血清中血脂的浓度超

过临床正常水平上限时, 就认为是高血脂症, 高血脂症通过引起血管功能损伤, 导致血管内皮功能紊乱,

收稿日期: 2016-03-17

基金项目: 国际合作项目(2014DFA31020)

作者简介: 杨芳(1982-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 天然产物化学, Tel: 0971-6115335, E-mail: yangfang2158@163.com。

\* 通讯作者: 索有瑞, E-mail: yrsuo@nwipb.cas.cn。

因此,多种原因造成的血管内皮功能紊乱是心血管疾病的初始原因。血管内皮功能包括以下几个因素,如保护血管内皮的 NO 的生成、氧化损伤(ROS)以及炎症因子的生成。黄酮类化合物是公认具有抗氧化、抗疲劳、抗肿瘤、抗炎以及防治高血脂症的天然活性成分<sup>[5-7]</sup>,广泛存在于多种植物中。沙棘(*Hippophae rhamnoides* L.)是胡颓子科沙棘属沙棘亚种,落叶灌木或乔木,分布于亚洲和欧洲,也是一种重要的中藏药。沙棘果实具有止咳化痰、健胃消食、改善血管微循环的作用。沙棘具有多种活性成分、包括维生素、黄酮类、挥发油类、原花青素类等<sup>[8,9]</sup>。此外,沙棘中的多酚及黄酮类混合物称为沙棘 V<sub>p</sub>,具有良好的心血管疗效<sup>[10]</sup>,但其保护血管的机制尚不明确,本研究旨在分析沙棘 V<sub>p</sub> 基于一氧化氮合酶内皮功能紊乱的保护机制。

## 1 材料与仪器

1.1 实验动物 SPF 级 4 周龄雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(90±10)g,购自甘肃中医药大学实验动物中心,合格证号 NO. 62001000000134。

1.2 药物与试剂 新鲜沙棘果,采自青海省玉树(33.03°N,96.97°E)及果洛(34.48°N,100.23°E)地区,经青海大学农林科学院王宁教授鉴定为胡颓子科植物中国沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的果实;无水乙醇,天津百世化工有限公司;eNOS、iNOS、GAPDH,Abcam 上海贸易有限公司;羊抗兔 HRP 标记二抗、羊抗鼠 HRP 标记二抗,上海碧云天生物技术公司;胆固醇、胆盐、丙基硫氧嘧啶、吐温-80,国药集团化学试剂有限公司;蒸馏水、生理盐水、高脂饲料,北京科奥协力公司;TC、TG、HDL、LDL、SOD、MDA、VEGF、VCAM-1 试剂盒(南京建成生物科技有限公司)。

1.3 主要仪器 EYELAN1100 旋转蒸发仪,日本东京理化器械株式会社;MS105 电子天平,上海梅特勒-托利多有限公司;HC-3018R 冷冻离心机,中科集团有限公司;酶标仪,瑞士 Tecan;2450 紫外分光光度计,日本岛津有限公司,大孔吸附树脂,青岛海洋化工有限公司。

## 2 方法

2.1 沙棘 V<sub>p</sub> 的制备 将采摘的新鲜沙棘果利用榨汁机榨出果汁,过滤其中的沙棘籽,得到 5 kg 沙棘果汁,冷冻干燥,得 2 kg 干燥果粉,用 70%乙醇以料液比 1:3,在 60℃提取 3 次,每次 2 h,浓缩滤液得到 1 kg,将所得浸膏溶解于蒸馏水中,用 D101 大孔吸附树脂进行分离,50%~70%的乙醇进行洗脱,最后得到精制沙棘 V<sub>p</sub> 35 g,通过紫外分光光度计测定总黄酮

含量,测得其中总黄酮含量为(89.98±0.032)%。

2.2 动物造模、分组及给药 实验动物适应性饲养 3 d 后,随机分为正常对照组、模型组、辛伐他丁(2 mg/kg)阳性对照组及沙棘 V<sub>p</sub> 低(7 mg/kg)、中(14 mg/kg)、高(28 mg/kg)剂量组,正常对照组给予基础饲料,其余各组均给予高脂饲料 6 w,前 4 w 中隔天给予脂肪乳剂,12 h 交替照明。高脂饲料配方为:12%猪油、10%蛋黄粉、5%胆固醇、1%胆盐、0.2%丙基硫氧嘧啶、71.8%基础饲料;脂肪乳剂配方为:10%猪油、5%胆固醇、1%胆盐、0.2%丙基硫氧嘧啶、1%吐温-80、其余为蒸馏水。造模过程中,每周随机抽取 2 只动物,眼底静脉取血,检测血脂指标,验证模型建立情况。造模第 7 周开始给药,灌胃给药 5 w,同时给予正常对照组和模型组等体积蒸馏水。实验期间,记录各组大鼠进食、饮水及体质量。

2.3 血清学指标检测 灌胃给药 5 w 后,将各组大鼠禁食禁水 12 h,腹腔注射 20%乌拉坦 0.5 mL/kg,腹主动脉取血,4 000 r/min 离心,取血清。采用 TBA 比色法检测肝脏丙二醛(MDA)含量,WST-1 法检测肝脏超氧化物歧化酶(SOD)活性;检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)以及低密度脂蛋白(LDL)。检测血管内皮生长因子(VEGF)和血管细胞粘附因子(VCAM-1)。

## 2.4 主动脉 eNOS、iNOS mRNA 水平检测

2.4.1 总 RNA 提取:实验动物取血后,取胸主动脉,轻柔分离周围组织,置于生理盐水中清洗干净,切成小段,取组织于 1 mL 的 Trizol 的匀浆管中,匀浆 20 s,置于超净台中,温育 5 min,12 000 r/min 离心 10 min;吸上清于新的 1.5 mL 离心管中,加入 200 μL 的氯仿,摇匀,室温静置 2 min,4℃,12 000 r/min,离心 10 min;吸取上清于新的 1.5 mL 离心管中,加入 600 μL 的异丙醇,混合均匀,室温静置 15 min,4℃,12 000 r/min,离心 15 min,弃上清;加入 1 mL 75%的无水乙醇(750 μL 无水乙醇+250 μL DEPC 水)漂洗沉淀,4℃,12 000 r/min 离心 5 min,弃上清;加入 1 mL 无水乙醇,漂洗沉淀,4℃,12 000 r/min,离心 5 min,弃上清,室温干燥 10 min;加入 40 μL 的 DEPC 水溶解 RNA,置于-80℃冰箱保存备用。

2.4.2 cDNA 第一条链的合成:消除总 RNA 中的 DNA,用反转录试剂盒在相应体系中反应。

2.4.3 PCR 扩增,将制备好的 cDNA 进行 PCR 扩增。iNOS 引物序列:Primer F: 5'-AGGCTTGGGTCTTGTTAG-3', Primer R: 5'-TTGTTGGGCTGGGAATAG-3';eNOS 引物序列:Primer F: 5'-CTTTCGGAAGGCGTTTGAC-3', Primer

R: 5'-AACTCTTGTGCTGCTCAGG-3'; GAPDH 引物序列: Primer F: 5'-GTCGGTGTGAACG-GATTTG-3', Primer R: 5'-TCCCATTCTCAGC-CTTGAC-3'。

2.5 主动脉 eNOS 以及 iNOS 蛋白水平检测 将切成小块的主动脉加入蛋白裂解液裂解组织、匀浆、离心,取上清液,用 BCA 蛋白分析试剂盒检测样品总蛋白浓度。提取蛋白用 5× 蛋白上样缓冲液于 100 °C 变性 5 min。用 10% SDS-PAGE 电泳分离蛋白,每泳道上样蛋白量为 80 μg。用半干转印槽 (BioRad, USA) 转印蛋白至 PVDF 膜上,之后用 5% 脱脂奶粉室温下封闭 2 h,分别加入兔抗 eNOS (1 :800),iNOS(1 :800)兔抗 GAPDH(1 :1 500),于 4 °C 孵育过夜。洗膜后加入经辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗 (1 :1 000),室温孵育 2 h,之后使用 ECL 液发光显影,扫描胶片后,采用 Image J 软件对凝胶图像蛋白表达条带积分光密度值进行分析,

并计算 eNOS,iNOS 与 GAPDH 条带积分光密度值的相对比值。

2.6 统计学处理 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 沙棘 Vp 对高血脂大鼠体质量的影响 结果如表 1 所示,与正常对照组比较,模型组大鼠在第 2 ~5 周体质量显著升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组在第 2 ~5 周体质量显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

3.2 沙棘 Vp 对高血脂大鼠血脂的影响 结果如表 2 所示,与正常对照组比较,模型组大鼠 TC、TG、LDL 显著升高,HDL 显著降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组 TC、TG、LDL 显著降低,HDL 显著升高 ( $P < 0.05$ )。

表 1 沙棘 Vp 对高血脂大鼠体质量的影响 (g,  $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg/kg)	0 w	1 w	2 w	3 w	4 w	5 w
正常对照组	—	304.2±16.5	324.2±12.6	340.6±15.9	356.3±12.9	372.8±13.5	382.1±16.6
模型组	—	305.4±10.9	325.2±12.9	355.4±12.1*	374.0±14.2*	400.3±13.9*	406.0±15.1*
辛伐他丁组	2	289.5±11.1	300.2±14.0	311.0±12.4##	323.3±14.6##	335.5±16.0##	342.8±16.1##
沙棘 Vp 低剂量	7	300.3±16.4	312.4±17.2	329.3±11.0#	351.6±15.0#	366.4±16.6##	374.5±17.3#
沙棘 Vp 中剂量	14	296.3±13.1	308.7±13.9	323.5±12.2##	339.8±13.1#	353.1±13.8##	360.4±14.5##
沙棘 Vp 高剂量	28	298.7±12.9	309.4±15.4	321.7±12.1##	336.3±18.5##	352.5±13.7##	358.7±11.5##

注:与正常对照组比较,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,#  $P < 0.05$ ,##  $P < 0.01$

表 2 沙棘 Vp 对高血脂大鼠血脂的影响 (mmol/mL,  $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg/kg)	TC	TG	HDL	LDL
正常对照组	—	1.475±0.139	0.346±0.026	0.656±0.027	0.270±0.042
模型组	—	2.250±0.200*	0.623±0.025*	0.486±0.021*	0.399±0.030*
辛伐他丁组	2	1.788±0.125#	0.509±0.029#	0.562±0.041#	0.245±0.031#
沙棘 Vp 低剂量组	7	1.650±0.107#	0.556±0.042#	0.554±0.023#	0.155±0.020#
沙棘 Vp 中剂量组	14	1.500±0.093#	0.465±0.026#	0.614±0.046#	0.166±0.017#
沙棘 Vp 高剂量组	28	1.325±0.128#	0.388±0.027#	0.623±0.040#	0.119±0.011#

注:与正常对照组比较,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,#  $P < 0.05$

3.3 沙棘 Vp 对高血脂大鼠肝组织 SOD、MDA 水平的影响 结果如表 3 所示,与正常对照组比较,模型组大鼠肝组织 SOD 活性显著降低,MDA 含量显著升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组肝组织 SOD 活性显著升高,MDA 含量显著降低 ( $P < 0.05$ )。

0.05)。

3.4 沙棘 Vp 对高血脂大鼠血清 VEGF、VCAM-1 含量的影响 结果如表 4 所示,与正常对照组比较,模型组大鼠血清 VEGF、VCAM-1 含量显著升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,除沙棘 Vp 低剂量组外,各给药组血清 VEGF、VCAM-1 含量显著降低 ( $P <$

3.5 沙棘 Vp 对高血脂大鼠主动脉 iNOS、eNOS mRNA 表达的影响 结果如图 1 所示,与正常对照组比较,模型组大鼠主动脉 iNOS、eNOS mRNA 表达显著升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,除沙棘 Vp 低剂量组外,各给药组主动脉 iNOS、eNOS mRNA 表达显著降低 ( $P < 0.05$ )。

3.6 沙棘 Vp 对高血脂大鼠主动脉 iNOS、eNOS 蛋白表达的影响 结果如图 2 所示,与正常对照组比

表 3 沙棘 V<sub>p</sub> 对高血脂大鼠肝组织 SOD、MDA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg/kg)	SOD/(U/mg prot)	MDA/(nmol/mg prot)
正常对照组	—	334.31 ± 35.22	2.70 ± 0.15
模型组	—	227.82 ± 16.55*	7.61 ± 0.60*
辛伐他丁组	2	329.11 ± 24.99 <sup>#</sup>	4.42 ± 0.37 <sup>#</sup>
沙棘 V <sub>p</sub> 低剂量组	7	309.31 ± 11.88 <sup>#</sup>	5.33 ± 0.21 <sup>#</sup>
沙棘 V <sub>p</sub> 中剂量组	14	337.13 ± 25.32 <sup>#</sup>	4.76 ± 0.30 <sup>#</sup>
沙棘 V <sub>p</sub> 高剂量组	28	336.16 ± 14.97 <sup>#</sup>	3.96 ± 0.21 <sup>#</sup>

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

表 4 沙棘 V<sub>p</sub> 对高血脂大鼠血清 VEGF、VCAM-1 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg/kg)	VEGF/(pg/mL)	VCAM-1/(pg/mL)
正常对照组	—	246.43 ± 24.15	5.61 ± 0.53
模型组	—	356.19 ± 17.83*	8.03 ± 0.66*
辛伐他丁组	2	249.17 ± 20.15 <sup>#</sup>	6.27 ± 0.57 <sup>#</sup>
沙棘 V <sub>p</sub> 低剂量组	7	322.22 ± 30.03	7.49 ± 1.15
沙棘 V <sub>p</sub> 中剂量组	14	280.21 ± 25.45 <sup>#</sup>	6.76 ± 0.96 <sup>#</sup>
沙棘 V <sub>p</sub> 高剂量组	28	250.18 ± 23.90 <sup>#</sup>	5.72 ± 0.80 <sup>#</sup>

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

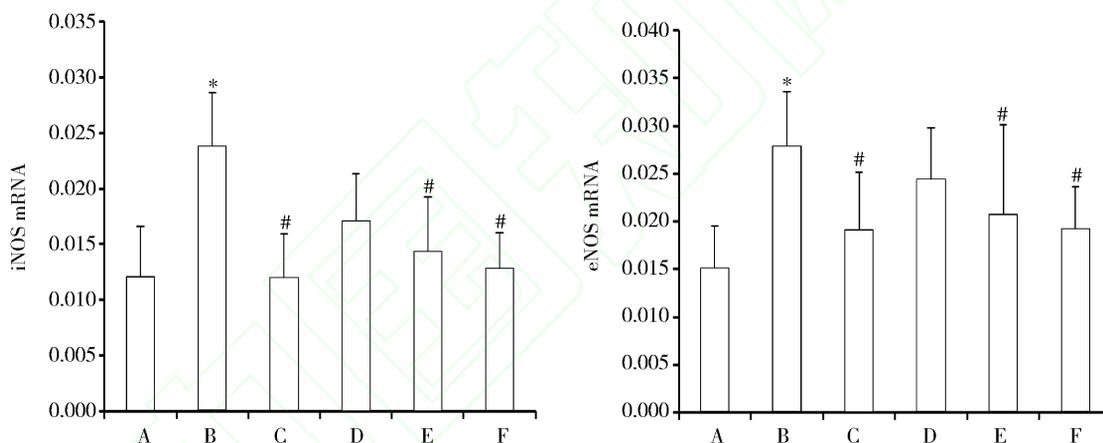


图 1 沙棘 V<sub>p</sub> 对高血脂大鼠主动脉 iNOS、eNOS mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

A. 正常对照组 B. 模型组 C. 辛伐他丁组 D. 沙棘 V<sub>p</sub> 低剂量组 E. 沙棘 V<sub>p</sub> 中剂量组 F. 沙棘 V<sub>p</sub> 高剂量组

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

较,模型组大鼠主动脉 iNOS、eNOS 蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,各给药组主动脉 iNOS 蛋白表达显著降低,沙棘 V<sub>p</sub> 高剂量组及辛伐他丁组 eNOS 蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ )。

#### 4 讨论

本研究结果显示,与正常对照组比较,模型组血脂显著升高,eNOS 及 iNOS 蛋白和 mRNA 表达水平也显著升高,而血清 VCAM-1 和 VEGF 含量显著升高,沙棘 V<sub>p</sub> 高、中、低剂量能显著降低实验动物血脂水平,降低血清 VCAM-1、VEGF 含量,并降低 eNOS、iNOS 在主动脉的表达水平,表明沙棘 V<sub>p</sub> 可通过增强高血脂大鼠血管的抗氧化活性,降低血清炎症因子水平,从而改善高血脂引起的大鼠主动脉的损伤。同时,本实验结果显示,沙棘 V<sub>p</sub> 组

eNOS 表达量显著降低。内皮型一氧化氮合酶(eNOS)催化产生的一氧化氮(NO),是内皮功能的重要评定指标<sup>[11]</sup>,高血脂可降低大鼠机体 NO 的生成与生物利用度,减弱其对血管的保护作用,引起内皮细胞损伤,平滑肌细胞增殖,启动心血管疾病的发生与发展<sup>[12]</sup>,NO 含量降低,减弱了其对血管的保护作用,加重了血管内皮的损伤;该结果看似与 eNOS/NO 通路导致血管内皮损伤的理论有矛盾,但也有研究显示,血脂异常还可引起机体抗氧化能力降低,即 SOD 活性降低。减弱其清除机体代谢过程中产生过氧化物的能力,引起 eNOS 合成发生改变,致使 eNOS 脱偶联<sup>[13]</sup>,反之,补充抗氧化剂可纠正血管内

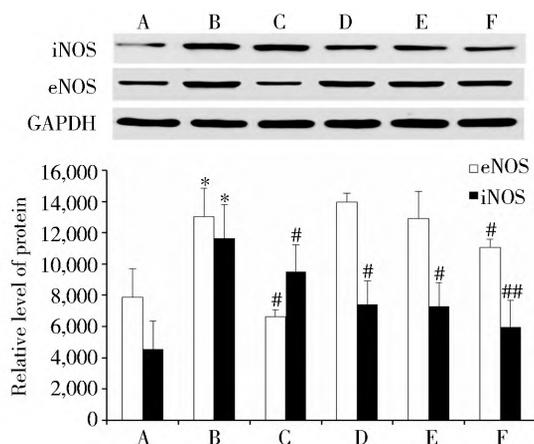


图 2 沙棘 Vp 对高血脂大鼠主动脉 iNOS、eNOS 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

A. 正常对照组 B. 模型组 C. 辛伐他丁组 D. 沙棘 Vp 低剂量组 E. 沙棘 Vp 中剂量组 F. 沙棘 Vp 高剂量组

注:与正常对照组比较,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,#  $P < 0.05$ ,##  $P < 0.01$

皮损伤<sup>[14]</sup>,且血管 eNOS 脱偶联可降低 NO 的生成和生物利用度,从而在 eNOS 表达量增加的情况下依然加剧高胆固醇、高血脂等心血管疾病<sup>[15]</sup>,因此,根据本实验的结果,可进一步进行组织中 NO 的测定,以确定沙棘 Vp 干预过程中对 eNOS 脱偶联是否发生及其沙棘 Vp 保护心血管活性的作用机制。

参 考 文 献

[1] Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension[J]. *Circulation*, 1998, 97(22): 2222-2229.

[2] Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(21 S1): II 27-33.

[3] Yaoita H, Yoshinari K, Maehara K, et al. Different effects of a high cholesterol diet on ischemic cardiac dysfunction and remodeling induced by coronary stenosis and coronary occlusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12): 2078-2087.

[4] Pennathur S, Wagner J. D, Leeuwenburgh C, et al. A hydroxyl radical like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(7): 853-860.

[5] Amado NG, Fonseca BF, Cerqueira DM, et al. Flavonoids: potential Wnt/beta-catenin signaling modulators in cancer[J]. *Life Sci*, 2011, 89(15): 545-554

[6] Fu Y, Chen J, Li YJ, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice[J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 1063-1071.

[7] Goto T, Horita M, Nagai H, et al. A glycosidic flavonoid inhibits carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(3): 435-445.

[8] 张吉科, 林美珍. 沙棘药用研发的回顾和展望[J]. 国际沙棘研究与开发, 2004, 2(2): 35-40.

[9] 马志本, 崔砚生. 中国沙棘化学成分的分析[J]. 植物科学学报, 1987, 5(4): 397-404

[10] 郑汉臣, 苏中武. 沙棘果实的化学成分[J]. 国外医学·药学分册 1980, (3): 011

[11] 朱明珠, 金红芳. 一氧化氮的血管调节研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 561-564.

[12] 蔡辉, 赵凌杰, 赵智明等. 高脂血症对大鼠主动脉内皮细胞 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(4): 1-3.

[13] 赵艳霞, 格日力. 内皮型一氧化氮合酶脱偶联在心血管疾病中的致病作用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4): 315-318.

[14] 武胜奇, 张琳, 熊正英等. 白藜芦醇和有氧运动对高脂饮食大鼠血脂和血管内皮功能的作用[J]. 中国运动医学杂志, 2012, 31(11): 994-998.

[15] Maas R, Schwedhelm E, Kahl L, et al. Simultaneous assessment of endothelial function nitric oxide synthase activity nitric oxide-mediated signaling and oxidative stress in individuals with and without hypercholesterolemia[J]. *Clin. Chem*, 2008, 54(2): 292-300.