

二十八烷醇调节大鼠脂质代谢的研究

何文森, 王慧慧, 朱珈琪, 顾焯楠

(江苏大学食品与生物工程学院, 江苏镇江 212013)

摘要: 为研究二十八烷醇对高脂饮食诱导的大鼠血脂、肝脏的影响, 将SD大鼠分为普通对照组、高脂对照组、二十八烷醇组, 每组10只, 连续喂养10周。实验中期(4周、8周)、结束(10周)测定血清TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、TBA含量, 分析肝脏脂肪变性情况。结果发现, 与高脂对照组相比, 二十八烷醇组可显著降低大鼠血清TG含量, 在4周、8周和10周分别降低26.81% ($p=0.08$)、44.77% ($p=0.03$)和32.22% ($p=0.03$); 降低血清TC含量分别为16.76% ($p=0.18$)、16.21% ($p=0.04$)和8.43% ($p=0.07$); 二十八烷醇对大鼠血清HDL-C、体重及日均摄食量均无影响。通过病理切片及肝功能分析可知, 二十八烷醇可有效预防肝脏脂肪变性, 不会损害大鼠的肝功能。结果表明二十八烷醇具有调节血脂、预防肝脏脂肪变性功能。因此, 二十八烷醇可作为预防心脑血管疾病的功能性食品成分。

关键词: 二十八烷醇; 普利醇; 血脂; 肝脏

文章编号: 1673-9078(2016)10-28-33

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.10.005

Regulation of Lipid Metabolism by Octacosanol in Rats

HE Wen-sen, WANG Hui-hui, ZHU Jia-qi, GU Ye-nan

(School of Food and Biological Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract: The effect of octacosanol on serum lipids and the liver of rats fed a high-fat diet was investigated. Thirty Sprague-Dawley rats were divided into three groups: normal control group ($n=10$), high-fat control group ($n=10$), and octacosanol group ($n=10$). The content of serum total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), aspartate aminotransferase, alanine transaminase and thiobarbituric acid (TBA) were measured at the middle (weeks 4 and 8) and end (week 10) of the experiment, and the condition of hepatic steatosis was analyzed. The results showed that the serum triglyceride content of rats in the octacosanol group at weeks 4, 8 and 10 were significantly decreased by 26.81% ($p=0.08$), 44.77% ($p=0.03$) and 32.22% ($p=0.03$), respectively, compared to those in the high-fat group. The total cholesterol (TC) content of rats at weeks 4, 8 and 10 in the octacosanol group were significantly decreased by 16.76% ($p=0.18$), 16.21% ($p=0.043$) and 8.43% ($p=0.07$), respectively, compared to those the high-fat group. The serum HDL-C level, average body weight, and daily food intake were not affected by octacosanol. Pathological sectioning and liver function analysis indicated that octacosanol could effectively prevent hepatic steatosis without negatively affecting liver function. The results indicate that octacosanol can be used to regulate blood lipids and prevent hepatic steatosis. Therefore, octacosanol can be used as a functional food ingredient in the prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: octacosanol; policosanol; serum lipid; liver

普利醇是包括二十八烷醇、三十烷醇、二十六烷醇等在内的一元高级脂肪醇, 其中二十八烷醇含量最高^[1]。二十八烷醇主要来源于甘蔗蜡、糠蜡、蜂蜡等副产物。作为世界公认的抗疲劳物质, 二十八烷醇具有极高的安全性。近年来, 研究发现二十八烷醇具有很多重要生理功能, 如增强体力、提高应激能力和机

收稿日期: 2015-11-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(31401664); 中国博士后科学基金项目(2014M560406); 江苏大学高级人才科研启动基金项目(13JDG070); 江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者简介: 何文森(1985-), 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 食品配料与添加剂

体代谢率、降低甘油三酯含量、降低收缩期血压等^[2]。因此, 二十八烷醇是一种新型功能性食品添加剂, 可广泛应用于各种保健食品、药品、化工、化妆品等行业。

近年来, 随着人民生活水平的提高, “三高”人群呈逐年上升趋势。据报道, 普利醇(富含二十八烷醇)具有调节机体脂质代谢、预防心脑血管疾病的功效, 这种功效在动物模型、健康人、II型高胆固醇血症患者、II型糖尿病、绝经后妇女等模型中均被证实^[3]。研究发现, 等计量普利醇具有与他汀类药物类似的降低密度脂蛋白胆固醇的功效^[3]。据统计, 至少有50项研究表明普利醇具有降胆固醇效果。大鼠补充普利醇

可以增加其排泄物酸性和中性固醇含量,但人体补充普利醇后排泄物中胆汁酸含量却有所下降^[4]。研究表明,普利醇通过抑制胆固醇合成关键酶(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶)的活性从而达到降胆固醇^[3]。

然而近年来部分临床研究表明,利用普利醇干预原发性和饮食导致的高胆固醇患者8周,这些患者的脂质水平均无改善^[5]。一方面,近年来关于普利醇的调脂效果仍有争议,已有报道大多考察其在某一特定时间的调脂效果。为了弄清不同研究之间的差异,有必要考察不同时期普利醇的调脂功效。另一方面,目前围绕普利醇生理功效的研究较多,而鲜有单独研究二十八烷醇生理活性的报道。二十八烷醇作为普利醇中天然含量最多的一种,是否具有降血脂的功效仍不清楚。基于上述原因,本文以高脂饮食诱导的SD大鼠为动物模型,通过膳食途径干预,考察二十八烷醇在不同时期(4周、8周、10周)对大鼠血脂的调节作用,同时考察其对肝功、肝脏脂质的影响,为二十八烷醇的开发利用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

二十八烷醇:长沙诺涛生物技术有限公司;总胆固醇、谷丙转氨酶、谷草转氨酶试剂盒:四川迈克生物科技股份有限公司;低密度脂蛋白、高密度脂蛋白试剂盒:上海蓝怡科技有限公司;甘油三酯试剂盒:宁波美康生物科技股份有限公司。蛋黄粉:郑州食品科技有限公司;胆固醇、胆盐:安徽天启化工科技有限公司;总胆汁酸试剂盒:南京建成生物工程研究所。

AU 2700全自动生化分析仪:美国贝克曼公司;湘仪 H1850R离心机:湖南湘仪实验室仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物和饲养条件

实验动物选用健康成年雄性SD大鼠,30只,体重在110~130g之间,由江苏大学实验动物中心提供(生产许可证号:SCXK(苏)2013-0011;合格证号:201501985)。饲养条件符合苏实动设施标准,控制室温 25 ± 1 ℃相对湿度 $55\pm 15\%$,自然光照。自由进食和饮水,每天更换饲料和饮用水,每周更换垫料。适应一周后开始实验,喂养10周,每周定时记录动物体重和摄食量。

实验人员经过专门培训并取得由江苏省实验动物协会颁发的动物实验从业人员上岗证书(证书编号:2120936),严格按照江苏大学实验动物伦理委员会规

范进行。

1.2.2 实验分组及饲料的制作

将SD大鼠按体重随机分组,每组10只,分A、B笼,每笼5只,苦味酸染色标记。分别是空白对照组、高脂对照组、二十八烷醇组。各组喂养情况如下:

(1)空白对照组:100%基础饲料,自由摄食饮水;

(2)高脂对照组:高脂饲料,自由摄食饮水;(3)二十八烷醇组:99%高脂饲料+1%二十八烷醇,自由摄食饮水。

实验所用饲料分为基础饲料和高脂饲料,除空白对照组所用基础饲料为直接购买成品,其余饲料均定期制作。高脂饲料配方为78.8%基础饲料+10%蛋黄粉+5%蔗糖+5%猪油+1%胆固醇+0.2%胆盐。二十八烷醇组饲料配方为77.8%基础饲料+10%蛋黄粉+5%蔗糖+5%猪油+1%胆固醇+1%二十八烷醇+0.2%胆盐。制作高脂饲料和二十八烷醇组饲料所用基础饲料均为粉末状,其配方与基础颗粒饲料完全相同。每周定期按上述配方制作饲料,制作好的各组饲料均经自然晾干后饲喂。

1.2.3 样品采集与指标检测

饲喂过程中,在4周、8周末经无水乙醚麻醉后摘眼球采血。其中,4周摘取A笼大鼠右眼,8周摘取B笼大鼠右眼。喂养10周末,各组SD大鼠禁食12h,称重,测定体长,眼球取血,颈椎脱臼致死,分离心、肝、脾、肺、肾;用生理盐水漂洗脏器,滤纸吸干,称重,计算脏器指数。

将采集的血样于室温下静置4h,充分凝固后,于5000 r/min离心10 min,离心后取上层血清,4℃冷藏保存。取血清300 μL用全自动生化分析仪测定大鼠血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)等生化指标,具体操作根据试剂盒说明书所述进行。

1.2.4 肝脏组织观察

大鼠解剖时,取一小片新鲜肝脏组织用生理盐水洗净,立即置入4%的多聚甲醛溶液中固定,组织不宜过大以确保固定液能迅速渗透肝组织;经一系列脱水(80%、90%、95%、100%乙醇)、透明(二甲苯)处理后用石蜡进行包埋;冷却成型后用切片机切片,厚度为4 μm左右,于45℃水面铺片;充分展开后,贴入载玻片,置于60℃病理组织漂烘仪烘片20 min,脱去组织间隙的石蜡。随后用苏木素-伊红染色,中性树胶封固,显微镜下观察。

1.2.5 数据统计学处理

实验数据用 SPSS 16 统计软件进行处理, 组间比较用 Student-Newman-Keuls 法进行单因素方差分析 (ANOVA) 统计, 实验数据以均值±标准误 (mean±SE) 表示, $p<0.05$ 为差异显著。

2 结果与讨论

2.1 体重及摄食量

表 1 各组 SD 大鼠的平均体重及日均摄食量

	时间/周	空白对照组	高脂对照组	二十八烷醇组
平均体重/g	0	116.60±6.01	114.00±5.31	122.60±4.78
	4	285.64±8.44	296.70±8.07	300.20±9.45
	8	414.30±14.59	427.40±11.36	436.00±18.88
	10	463.40±12.04**	509.70±11.99	493.00±8.61
日均摄食量/g	0	18.42±0.52	16.74±0.82	17.32±1.14
	4	35.13±1.20	29.46±1.24	32.42±0.71
	8	34.45±0.91	31.23±0.84	32.55±1.27
	10	33.18±1.34	29.61±0.64	27.87±0.81

注: 与高脂对照组相比, ** $p<0.01$, * $p<0.05$ 。

各组 SD 大鼠初始、4 周、8 周及 10 周的平均体重如表 1 所示。由表可知, 试验初始 (0 周) 时, 各组 SD 大鼠的平均体重无显著差异。喂养 4 周后, 各组大鼠的体重都有了明显增加, 但各组之间均无显著差异。喂养 8 周后, 高脂对照组大鼠的平均体重较空白对照组增加了 3.16% ($p=0.44$), 二十八烷醇组大鼠平均体重较高脂对照组增加了 2.01% ($p=0.69$)。10 周末, 高脂对照组大鼠的平均体重较空白对照组增加了 9.99% ($p<0.01$), 这主要是由于高脂对照组饲喂高脂饲料, 而空白对照组饲喂普通饲料所致; 与高脂对照组相比, 二十八烷醇组的平均体重降低了 3.28% ($p=0.30$), 说明二十八烷醇对大鼠的平均体重没有影响。由表可知, 初始时各组大鼠的日均摄食量分别为 116.60 g、114.00 g 和 122.60 g, 无显著性差异。喂养 4 周、8 周和 10 周后, 高脂对照组和二十八烷醇组大鼠日均摄食量均无显著差异, 表明二十八烷醇不会影响大鼠的日均摄食量。

2.2 血清 TG 水平

饲喂 4 周、8 周、10 周末各组大鼠血清 TG 含量如图 1 所示。由图可知, 4 周时, 高脂对照组和二十八烷醇组大鼠血清 TG 水平显著高于空白对照组, 分别升高 366.91% ($p<0.01$) 和 241.73% ($p<0.01$), 说明通过高脂饮食成功诱导建立了高脂模型; 二十八烷醇组 TG 较高脂对照组降低 26.81% ($p=0.08$)。8 周时, 各组大鼠 TG 水平均发生了变化, 空白对照组 TG 增加, 而高脂对照和二十八烷醇组有所降低, 这也说明长时饲喂高脂饲料大鼠血清 TG 指标并非持续增加, 当到达一定程度时大鼠机体会进行自我调节。与高脂

对照组相比, 二十八烷醇组 TG 水平下降 44.77% ($p=0.03$), 说明二十八烷醇仍可以显著降低大鼠血清 TG 水平。随着喂养时间继续延长至 10 周, 三组大鼠 TG 均有所降低。但与高脂对照组相比, 二十八烷醇组大鼠 TG 仍显著降低 32.22% ($p=0.03$), 说明二十八烷醇通过长达 10 周喂养可显著降低 TG 水平。Xu 等给 apo E-KO 小鼠连续 5 周饲喂富含 1% 二十八烷醇的饲料, 结果发现试验组小鼠血浆 TG 含量显著降低, 幅度可达 70%^[6]。这种差异可能与实验动物种类、干预时间、试验样本 (血清与血浆) 的不同有关。因此, 二十八烷醇能显著降低 SD 大鼠血清 TG 水平。

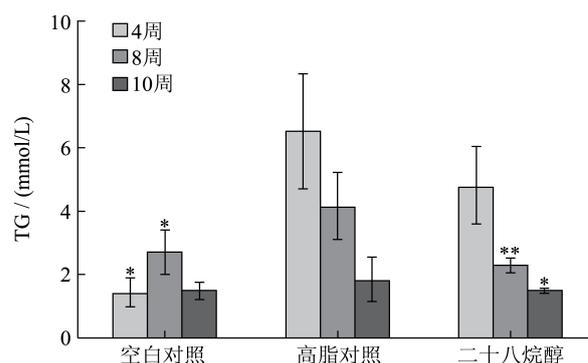


图 1 各组大鼠血清 TG 水平

Fig.1 Serum TG levels of rats in each group

注: 4 周、8 周, $n=5$; 10 周, $n=10$; 与高脂对照组相比, ** $p<0.01$, * $p<0.05$ 。

2.3 血清 TC 水平

图 2 是 4 周、8 周、10 周末各组大鼠血清 TC 含量。由图可知, 4 周时, 高脂对照组血清 TC 水平显著高于空白对照组, 高脂组大鼠升高了 123.75%

($p<0.01$), 说明通过高脂饮食诱导高脂模型成功建立; 二十八烷醇组较高脂对照组显著降低了 16.76% ($p=0.18$)。8 周时, 空白对照组 TC 逐渐增加, 而高脂对照和二十八烷醇组较 4 周时却有所降低, 这可能是由于长时间喂养高脂饲料机体自我调节所致; 但与高脂对照组相比, 二十八烷醇组 TC 降低了 16.21% ($p=0.04$), 说明二十八烷醇可显著降低大鼠血清 TC 水平。随着喂养时间延长, 10 周末三组大鼠 TC 均有所降低, 二十八烷醇组大鼠较高脂对照组略有下降, 降幅到 8.43% ($p=0.07$), 说明二十八烷醇通过长期喂养其降胆固醇功效有所减弱。

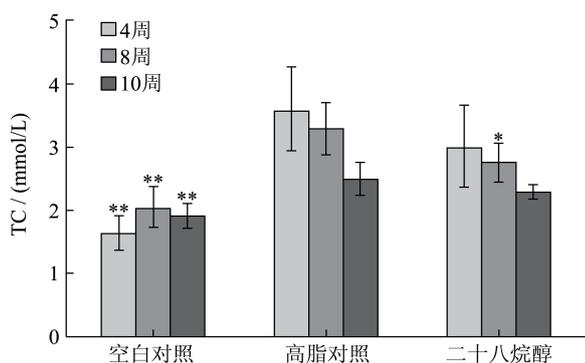


图2 各组大鼠血清 TC 水平

Fig.2 Serum TC levels of rats in each group

注: 4 周、8 周, $n=5$; 10 周, $n=10$; 与高脂对照组相比, $**p<0.01$, $*p<0.05$ 。

2.4 血清 LDL-C 水平

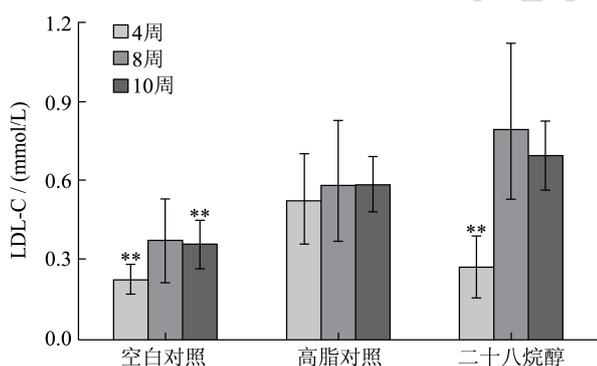


图3 各组大鼠血清 LDL-C 水平

Fig.3 Serum LDL-C levels of rats in each group

注: 4 周、8 周, $n=5$; 10 周, $n=10$; 与高脂对照组相比, $**p<0.01$, $*p<0.05$ 。

机体内的低密度脂蛋白通常与胆固醇结合以低密度脂蛋白胆固醇的形式存在, 主要负责把胆固醇从肝脏运送到全身组织; 当低密度脂蛋白, 尤其是氧化修饰的低密度脂蛋白过量时, 它携带的胆固醇便积存在动脉壁上, 久了容易引起动脉硬化, 因此 LDL-C 被称为“坏”的胆固醇。机体血液 LDL-C 含量越低、越安

全; 反之, 越危险。图 3 是各组大鼠血清 LDL-C 水平。4 周时, 高脂对照组 LDL-C 水平较空白对照组升高了 136.36% ($p<0.01$), 呈显著性增加, 这归因于高脂对照组添加了 1% 的胆固醇, 说明高胆固醇模型成功建立; 二十八烷醇组大鼠血清 LDL-C 水平较高脂对照组降低 50.00% ($p=0.01$)。随着喂养时间延长, 8 周和 10 周时二十八烷醇组大鼠血清 LDL-C 水平较高脂对照组分别增加了 36.21% ($p=0.21$) 和 18.97% ($p=0.09$), 但均无显著性差异, 表明二十八烷醇干预 8 周后不再表现出降 LDL-C 功效。由血清 TC 和 LDL-C 的结果可知, 二十八烷醇通过膳食途径干预大鼠对血清胆固醇的降低效果随着干预时间延长逐渐减弱。

2.5 血清 HDL-C 水平

机体的高密度脂蛋白与胆固醇结合以高密度脂蛋白胆固醇的形式存在, 主要负责将肝外组织的胆固醇运送到肝脏, 进而转化为胆汁酸或直接通过胆汁从肠道排出, 因而可以防止游离胆固醇在肝外组织细胞上的沉积; HDL-C 是临床上诊断冠心病的一个重要参考指标^[7]。图 4 是分别饲喂 4 周、8 周、10 周时各组大鼠血清 HDL-C 含量。由图可知, 4 周末空白对照组、高脂对照组及二十八烷醇组大鼠血清 HDL-C 水平分别为 1.38 mmol/L、1.30 mmol/L 和 1.15 mmol/L, 三组之间均无显著差异。8 周末三组大鼠血清 HDL-C 水平分别为 1.44 mmol/L、1.71 mmol/L 和 1.56 mmol/L, 仍无显著差异。随着喂养时间延长至 10 周, 高脂对照组和二十八烷醇组较空白组显著升高, 分别升高了 28.95% ($p<0.01$) 和 14.47% ($p=0.04$), 这归因于后两者饲喂高脂饲料。与高脂对照组相比, 二十八烷醇组大鼠血清 HDL-C 水平降低 11.22% ($p=0.06$), 差异并不显著, 表明二十八烷醇对大鼠血清 HDL-C 水平无影响。

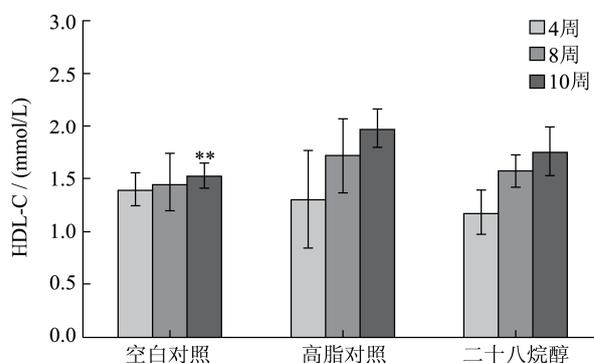


图4 各组大鼠血清 HDL-C 水平

Fig.4 Serum HDL-C levels of rats in each group

注: 4 周、8 周, $n=5$; 10 周, $n=10$; 与高脂对照组相比, $**p<0.01$, $*p<0.05$ 。

2.6 血清 ALT 水平

血清中一些指标是评价肝脏是否受损、受损程度以及受损类型的重要参数，而血清中谷丙转氨酶和谷草转氨酶是衡量肝功能的重要指标^[8]。通过测定血清中谷丙转氨酶和谷草转氨酶的含量可以衡量受试物是否具有毒性。图 5 (a) 和 5 (b) 是各组大鼠分别喂养 10 周后血清 ALT 和 AST 水平。由图可知，三组大鼠血清 ALT 水平分别为 44.13 U/L、38.14 U/L 和 37.14 U/L，血清 AST 水平分别为 250.75 U/L、268.71 U/L 和 254.43 U/L。高脂对照组与空白对照组相比血清 ALT 和 AST 水平均无显著差异，二十八烷醇组与高脂对照组无显著差异，表明二十八烷醇无毒性，不会损害大鼠的肝功能。

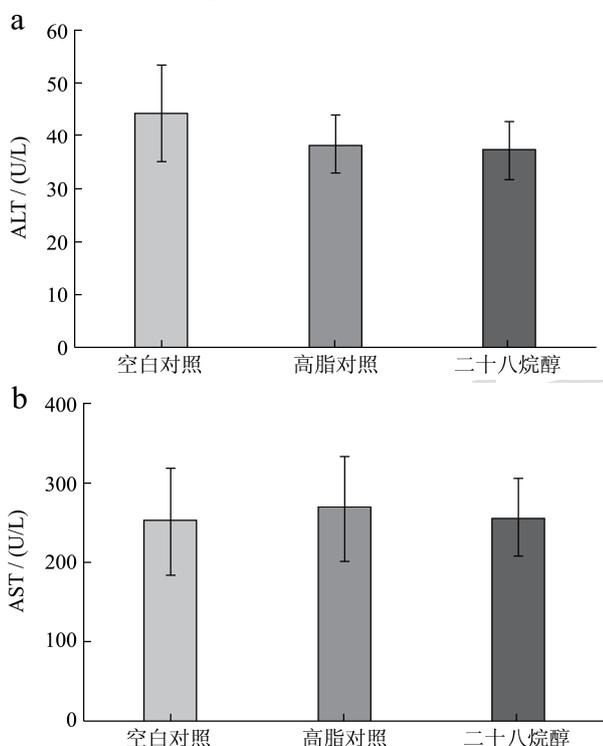


图 5 各组 SD 大鼠血清谷 ALT (a) 和 AST (b) 水平

Fig.5 Serum ALT (a) and AST (b) levels of rats in each group

注：与高脂对照组相比，未标注星号代表 $p > 0.05$ 。

2.7 血清 TBA 水平

肝脏合成的胆酸、鹅脱氧胆酸和代谢中产生的脱氧胆酸及少量石胆酸和微量熊脱氧胆酸，合称 TBA。机体血清 TBA 是由肝脏合成并分解代谢，从而维持机体胆汁酸的相对稳定，它的调控是肝脏的一个主要功能。正常人和动物的周围血液中血清 TBA 含量极微，当肝细胞损害或肝内、外阻塞时，胆汁酸代谢就会出现异常，TBA 就会升高。因此，TBA 测定是一项比较敏感和有效的肝功能指标之一。

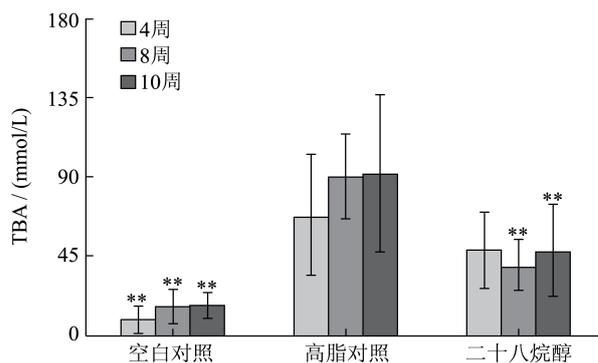


图 6 各组 SD 大鼠血清 TBA 水平

Fig.6 Serum TBA levels of rats in each group

注：4 周、8 周， $n=5$ ；10 周， $n=10$ ；与高脂对照组相比，** $p < 0.01$ ，* $p < 0.05$ 。

图 6 是分别饲喂 4 周、8 周、10 周时各组大鼠血清 TBA 含量。由图可知，4 周时高脂对照组大鼠血清 TBA 较空白对照组显著增加，这种差异主要是由于前者饲喂高脂饲料，后者饲料普通饲料所致。与普通饲料相比，高脂饲料强化了 1% 的胆固醇。高脂对照组摄入高脂饲料时体内胆固醇含量也增加，经肝脏代谢后产生的胆汁酸也相应增加，从而使得血清含量也增加。与高脂对照相比，二十八烷醇组大鼠血清 TBA 含量有所降低，但这种差异并不显著。随着喂养时间延长，空白对照组 TBA 变化不大。8 周时，二十八烷醇组大鼠血清 TBA 较高脂对照组显著降低 57.66% ($p < 0.01$)；10 周时，二十八烷醇组 TBA 仍显著低于高脂对照组 (48.55%， $p < 0.01$)。表明二十八烷醇能显著降低血清 TBA 含量，有利于保护肝脏，不会引起肝脏病变。

2.8 肝脏组织观察

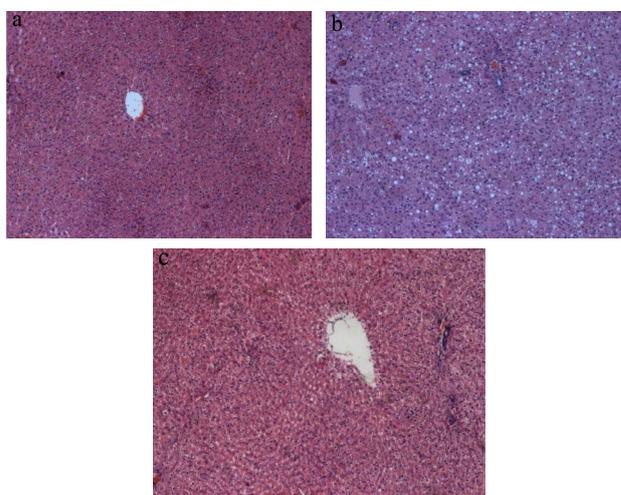


图 7 肝脏病理学观察 ($\times 100$)

Fig.7 Histopathological observations of liver tissues from rats in five groups

注: a 为空白对照, b 为高脂对照, c 为二十八烷醇。

图 7 是各组大鼠肝脏病理切片结果。由图可知, 空白对照组大鼠肝细胞形态和分布正常, 细胞质均匀, 没有脂肪变性; 高脂对照组大鼠肝细胞肿胀, 排列松散, 可见大小不一脂滴形成的白色空泡, 肝脏脂肪变性严重, 已形成脂肪肝; 二十八烷醇组大鼠肝细胞形态比较正常, 白色空泡较少, 与空白对照组相近, 表明二十八烷醇可在一定程度上预防脂肪肝的形成。

3 结论

通过本研究发现二十八烷醇具有调节 SD 大鼠血脂功效, 主要表现为降低血清 TG 含量, 对 HDL-C 无影响。二十八烷醇也可降低大鼠血清 LDL-C、TC 含量, 但这种效果随着喂养时间延长逐渐减弱, 其机理有待于进一步证实。通过血清 AST、AST、TBA 及肝脏病理切片分析发现, 二十八烷醇可有效预防肝脏脂肪变性, 不会损害大鼠的肝功能。因此, 二十八烷醇可作为预防心脑血管疾病的功能性食品成分。

参考文献

- [1] FENG Si-min, LUO Zi-sheng, ZENG Fang-fang, et al. Effect of water, metallic ions, fatty acid and temperature on oxidative stability of 1-octacosanol from sugarcane rind [J]. Food Chemistry, 2015, 182: 171-177
- [2] KIM Jong-yea, LEE Ju-hun, JEONG Du-yun, et al. Preparation and characterization of aqueous dispersions of dextrin and policosanol composites [J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 121: 140-146
- [3] Haim D, Valenzuela A, Brañes M C, et al. The oleic acid esterification of policosanol increases its bioavailability and hypocholesterolemic action in rats [J]. Grasas Y Aceites, 2012, 63: 345-354
- [4] Ng Chi Ho, Leung Ka Yiu, Huang Yu, et al. Policosanol has no antioxidant activity in human low-density lipoprotein but increases excretion of bile acids in hamsters [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53: 6289-6293
- [5] Berthold Heiner K, Unverdoeben Susanne, Degenhardt Ralf, et al. Effect of lipids policosanol on lipid levels among with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia [J]. The Journal of the American Medical Association, 2006, 295: 2262-2269
- [6] Xu Zu-Yuan, Fitz Evelyn, Riediger Natalie, et al. Dietary octacosanol reduces plasma triacylglycerol levels but not atherogenesis in apolipoprotein e-knockout mice [J]. Nutrition Research, 2007, 27: 212-217
- [7] Chen Zhen-Yu, Jiao Rui, Ma Ka Ying. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56: 8761-8773
- [8] Jia Xiao-ming, Chen Yan-feng, Zidichouski Jeffrey, et al. Co-administration of berberine and plant stanols synergistically reduces plasma cholesterol in rats [J]. Atherosclerosis, 2008, 201: 101-107