

· 研究简报 ·

***N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺对高脂血症金黄地鼠的降脂及保肝作用**

沈燕慧, 金鑫*, 赵云*, 古丽米然·阿里同别克, 林丽敏, 舒萍, 魏晓

(厦门大学医学院, 福建 厦门 361005)

关键词: *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺; 高脂血症; 脂肪肝; 金黄地鼠

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2012) 09-1252-05

The hypolipidemic and liver protective effect of (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide on hyperlipidemic golden hamsters

SHEN Yan-hui, JIN Xin*, ZHAO Yun*, ALTunbak GuLmira, LIN Li-min, SHU Ping, WEI Xiao

(College of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: This study is to observe preventive effect of (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide on hyperlipidemia and fatty liver of golden hamsters. Hyperlipidemic golden hamsters fed with high-fat diet was administered orally with (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide (10, 20 and 40 mg·kg⁻¹) for 5 weeks. Levels of serum and hepatic lipid content, liver histology, hepatic MDA and SOD levels, serum ALT and AST levels were evaluated in golden hamsters. (*Z*)-*N*-(2-Hydroxyethyl) docos-13-enamide has a hypolipidemic effect, and could reduce hepatic lipid content, serum ALT and AST levels, hepatic MDA level, increase hepatic SOD activity. (*Z*)-*N*-(2-Hydroxyethyl) docos-13-enamide plays an important role in reducing serum lipid, restraining hepatic fatty deposition and protecting liver to get rid of peroxidation injury of hyperlipidemic golden hamsters. The exact lipid-lowering mechanism of (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide needs further investigation.

Key words: (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide; hyperlipidemia; fatty liver; golden hamster

高脂血症是诱发心血管疾病的主要危险因素之一^[1, 2], 控制血脂的升高对于预防心血管疾病具有十分重要的意义。对于多数患者来说, 单纯通过改善饮食结构来严格控制血脂水平是比较困难的, 通常需要借助药物进行治疗^[3]。目前临床上广泛使用的降血脂药物主要包括 HMG-COA 还原酶抑制剂、贝特类等^[4]。研究表明, 过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α) 激动剂具有调血脂功能, 其合成配体贝特类已成为治疗高脂血症的一线药物^[5], 但长期应用易引起肝脏

损伤^[6]。因此, 寻找疗效确切且成药性好的新型调血脂化合物具有积极的临床价值。油酰乙醇胺 (OEA) 是 PPAR α 的一个具有高亲和性的天然配体^[7], 在减肥以及降血脂方面具有显著效果^[8]。作者对 OEA 结构进行改造, 合成一个全新的化合物: *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺 (图 1)^[9], 本研究旨在观察该化合物对高脂血症模型金黄地鼠血脂代谢、肝脏脂质水平、肝功能及过氧化脂质的影响, 为寻求疗效确切且成药性好的

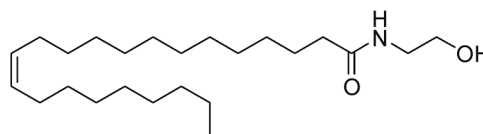


Figure 1 Chemical structure of (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide

收稿日期: 2012-01-11; 修回日期: 2012-03-08.

基金项目: 厦门市科技计划资助项目 (3502Z20090009); 海峡 (厦门) 中医药科技平台项目 (3502Z20100006).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-592-2188676, E-mail: xinjin@xmu.edu.cn

Tel: 86-592-2188681, Fax: 86-592-2188676,

E-mail: zhaoyunpharm@yahoo.com.cn

新的调血脂药物奠定基础。

材料与amp;方法

实验动物 雄性金黄地鼠 (6 周龄) 48 只, 体重 (120 ± 10) g, 购于上海市松江区松联实验动物场, 许可证编号: SCXK (沪) 2007-0011。

药品和试剂 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺^[9], 白色固体 (纯度 ≥ 90%), 自制; 非诺贝特 (Sigma 公司, 美国); 胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 测定试剂盒 (北京北化康泰试剂有限公司); 考马斯亮蓝、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。

主要仪器 SpectraMax-M2 多功能酶标仪 (美国分子仪器公司); CM 1850 UV 冰冻切片机 (德国莱卡公司); ECLIPSE 50I 倒置显微镜 (日本尼康公司)。

模型制备与动物分组 动物于实验前适应性饲养 1 周。将金黄地鼠按血脂水平随机分成 6 组 ($n = 8$): 即空白对照组 (control), 模型组 (model), 非诺贝特阳性对照组 (Fen) 以及 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺低、中、高剂量组 (P58-L、P58-M、P58-H)。空白对照组给予普通饲料, 其余各组均给予高脂饲料造模。高脂饲料组成为: 1% 胆固醇、10% 猪油、89% 基础饲料。给予饲料的同时, P58-L、P58-M 和 P58-H 组分别灌胃给予 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺溶液 (10、20 及 40 mg·kg⁻¹), 阳性对照组给予非诺贝特溶液 (40 mg·kg⁻¹), 空白对照组和模型组给予溶剂 (Tween 80-生理盐水 1:9)。给药至第 36 天, 腹主动脉取血, 取出肝脏后马上称重, 迅速取相应部位肝脏制成冰冻切片, 观察肝组织脂肪沉积情况。剩余肝脏组织于 -80 °C 保存备用, 以测定相关血清及肝组织生化指标。

血清生化指标和肝脏系数测定 血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 测定按试剂盒说明书进行。肝脏系数 = 肝重 (g) / 鼠重 (100 g)。

肝脏脂质和肝组织中 MDA、SOD 测定 每只动物称取相应部位肝组织 200 mg, 加三氯甲烷-甲醇 (1:1) 混合液提取肝脏脂质^[10], 分别按试剂盒方法测定肝脏中的 TC 和 TG 含量; 另称取相应部位肝组织 200 mg, 加冰生理盐水 2 mL 后匀浆, 离心取上清液, 分别按试剂盒方法测定 MDA、SOD 和蛋白含量。

组织学观察 迅速选取每只鼠肝脏相应部位制作冰冻切片, 油红 O 染色, HE 染核, 200 倍光镜下观察脂质在肝组织中的沉积 (脂肪为红色着色, 细

胞核为蓝色着色)。

统计学处理 采用 Graphpad Prism 5 (GraphPad Software Inc, USA) 软件进行分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间样本均数比较采用 *t* 检验。

结果

1 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺对高脂血症金黄地鼠体重、肝重、肝脏系数的影响

与空白对照组相比较, 模型组金黄地鼠体重没有显著变化, 而肝重和肝脏系数均明显升高 ($P < 0.001$)。连续给药 5 周后, 非诺贝特及 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺对高脂血症金黄地鼠体重没有产生显著性影响, 而 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺中、高剂量组 (20 及 40 mg·kg⁻¹) 可显著减轻肝重并降低肝脏系数 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 见表 1。

Table 1 Effect of (*Z*)-*N*-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide (P58) on body weight, hepatic weight and coefficient of hepatic weight in hyperlipidemic golden hamsters. Fen: Fenofibrate. $n = 8$, $\bar{x} \pm s$. $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs model group

Group	Dose /mg·kg ⁻¹	Hepatic weight /g	Body weight/g	Coefficient of hepatic weight /g·100 g ⁻¹
Control		5.1 ± 1.2	128 ± 27	4.0 ± 0.3
Model		8.8 ± 1.0 $\Delta\Delta\Delta$	133 ± 21	6.2 ± 0.4 $\Delta\Delta\Delta$
Fen	40	8.3 ± 1.3	134 ± 15	6.1 ± 0.6
P58-L	10	7.5 ± 1.0	130 ± 14	6.0 ± 0.3
P58-M	20	7.0 ± 1.4*	128 ± 14	5.4 ± 0.2**
P58-H	40	6.1 ± 0.8***	120 ± 11	5.3 ± 0.3***

2 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺对高脂血症金黄地鼠血脂代谢的影响

与空白对照组相比较, 模型组金黄地鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 明显升高 ($P < 0.001$), 表明金黄地鼠高脂血症模型造模成功。连续给药 5 周后, 阳性对照药非诺贝特能明显降低高脂血症金黄地鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 TC/HDL-C 的水平 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺各组均能明显降低高脂血症金黄地鼠血清 TC、TG 及 LDL-C 水平 ($P < 0.001$), *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺高剂量组 (40 mg·kg⁻¹) 还能显著降低 HDL-C 和 TC/HDL-C 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 2。

3 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺对高脂血症金黄地鼠肝功能指标的影响

与空白对照组相比较, 模型组金黄地鼠血清 ALT、AST 水平明显升高 ($P < 0.001$)。连续给药 5 周

Table 2 Effect of (Z)-N-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide on serum lipid profile of hyperlipidemic golden hamsters. TC: Cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol. $n = 8, \bar{x} \pm s. \Delta\Delta P < 0.01, \Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001$ vs model group

Group	Dose /mg·kg ⁻¹	TC /mol·L ⁻¹	TG /mol·L ⁻¹	LDL-C /mol·L ⁻¹	HDL-C /mol·L ⁻¹	TC/HDL-C
Control		2.6 ± 1.0	1.8 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.2	2.3 ± 0.7
Model		25.4 ± 3.8 ^{ΔΔΔ}	14.1 ± 1.1 ^{ΔΔΔ}	19.6 ± 3.3 ^{ΔΔΔ}	3.0 ± 0.8 ^{ΔΔ}	10.8 ± 2.3 ^{ΔΔΔ}
Fen	40	9.4 ± 4.5 ^{***}	1.8 ± 0.9 ^{***}	4.2 ± 2.9 ^{***}	1.9 ± 0.3 ^{**}	4.7 ± 3.3 ^{***}
P58-L	10	16.8 ± 5.6 ^{***}	9.6 ± 3.0 ^{***}	9.6 ± 3.8 ^{***}	2.5 ± 0.9	9.2 ± 3.0
P58-M	20	12.2 ± 3.4 ^{***}	2.8 ± 0.8 ^{***}	7.6 ± 2.7 ^{***}	2.0 ± 0.5 [*]	7.6 ± 3.0
P58-H	40	8.8 ± 1.6 ^{***}	1.9 ± 0.4 ^{***}	4.8 ± 2.0 ^{***}	2.0 ± 0.4 [*]	5.6 ± 1.2 ^{**}

后, 阳性对照药非诺贝特能明显降低高脂血症金黄地鼠血清 ALT、AST 水平 ($P < 0.001$)。N-(2-羟基乙基) 芥酰胺各组均能明显降低高脂血症金黄地鼠血清 ALT、AST 水平 ($P < 0.001$), 见表 3。

Table 3 Effect of (Z)-N-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide on serum ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) of hyperlipidemic golden hamsters. $n = 8, \bar{x} \pm s. \Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs control group; *** $P < 0.001$ vs model group

Group	Dose /mg·kg ⁻¹	ALT /U·L ⁻¹	AST /U·L ⁻¹
Control		9.4 ± 2.9	5.5 ± 1.8
Model		30.0 ± 7.0 ^{ΔΔΔ}	18.4 ± 5.2 ^{ΔΔΔ}
Fen	40	9.4 ± 3.8 ^{***}	8.1 ± 3.9 ^{***}
P58-L	10	19.9 ± 4.2 ^{***}	13.2 ± 3.9 ^{***}
P58-M	20	13.5 ± 2.3 ^{***}	11.0 ± 3.1 ^{***}
P58-H	40	11.7 ± 4.0 ^{***}	9.0 ± 2.8 ^{***}

4 N-(2-羟基乙基)芥酰胺对高脂血症金黄地鼠肝组织中 TC、TG、MDA 和 SOD 的影响

与空白对照组相比较, 模型组金黄地鼠肝组织中 TC、TG 和 MDA 明显升高 ($P < 0.001$), SOD 明显降低 ($P < 0.001$)。连续给药 5 周后, 阳性对照药非诺贝特可明显降低肝脏 TC、MDA 水平 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 明显升高肝脏 SOD 活力 ($P < 0.05$), 但对肝脏 TG 水平无显著影响。N-(2-羟基乙基) 芥酰胺各组能明显降低高脂血症金黄地鼠肝组织中 MDA 水

平 ($P < 0.001$), 升高 SOD 活力 ($P < 0.001$); N-(2-羟基乙基) 芥酰胺高剂量组 (40 mg·kg⁻¹) 还可显著降低肝脏 TC、TG 水平 ($P < 0.01$), 见表 4。

5 组织学观察

肉眼观察空白对照组肝组织无异常变化, 模型组肝组织呈无光泽的灰黄色, 边缘成钝状, 体积明显增大; 非诺贝特组肝组织颜色呈淡红色偏黄, 边缘成尖锐状, 体积较对照组明显增大; N-(2-羟基乙基) 芥酰胺各组肝组织颜色较空白对照组颜色稍浅, 光泽度稍差, 体积较模型组减小。肝脏冰冻切片脂质染色结果表明, 空白对照组肝细胞内基本未见脂滴, 基本无着色; 模型组肝细胞内可见大量脂滴, 呈大面积着色; 非诺贝特组肝细胞内脂滴较模型组明显减少, 着色较浅; N-(2-羟基乙基) 芥酰胺各组大鼠肝细胞内脂滴较模型组有所减少, 着色面积和深度随剂量增加有减少趋势。见图 2。

讨论

与大鼠、小鼠、家兔等传统高脂血症模型动物相比, 金黄地鼠的脂质代谢特征与人类更为相近, 可能更适合于建立类似人类脂质代谢紊乱特征的高血脂及动脉粥样硬化模型^[11], 因此近年来被广泛应用于高血脂血症及动脉粥样硬化的研究^[12, 13]。经高脂饲料喂养后金黄地鼠血脂水平显著升高 (表 1), 表明高脂模型建立成功, 其中 HDL-C 显著升高, 这与文献^[14-16]

Table 4 Effect of (Z)-N-(2-hydroxyethyl) docos-13-enamide on hepatic TC, TG, MDA (malondialdehyde) and SOD (superoxide dismutase) levels of hyperlipidemic golden hamsters. $n = 8, \bar{x} \pm s. \Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001$ vs model group

Group	Dose /mg·kg ⁻¹	TC /mg·g ⁻¹	TG /mg·g ⁻¹	MDA /nmol·mg ⁻¹ (protein)	SOD /U·mg ⁻¹ (protein)
Control		2.0 ± 0.4	11.8 ± 2.2	11.5 ± 1.8	108.0 ± 18.0
Model		16.9 ± 1.6 ^{ΔΔΔ}	16.7 ± 1.6 ^{ΔΔΔ}	21.6 ± 2.6 ^{ΔΔΔ}	58.7 ± 9.1 ^{ΔΔΔ}
Fen	40	13.8 ± 2.6 ^{**}	14.3 ± 1.8	11.5 ± 2.3 ^{***}	82.2 ± 13.9 [*]
P58-L	10	15.8 ± 0.8	15.1 ± 1.8	14.0 ± 0.8 ^{***}	91.7 ± 10.6 ^{***}
P58-M	20	15.0 ± 1.0	13.6 ± 1.9 [*]	13.8 ± 1.4 ^{***}	93.1 ± 12.2 ^{***}
P58-H	40	14.0 ± 1.3 ^{**}	13.5 ± 0.8 ^{**}	13.1 ± 1.2 ^{***}	100.8 ± 21.3 ^{***}

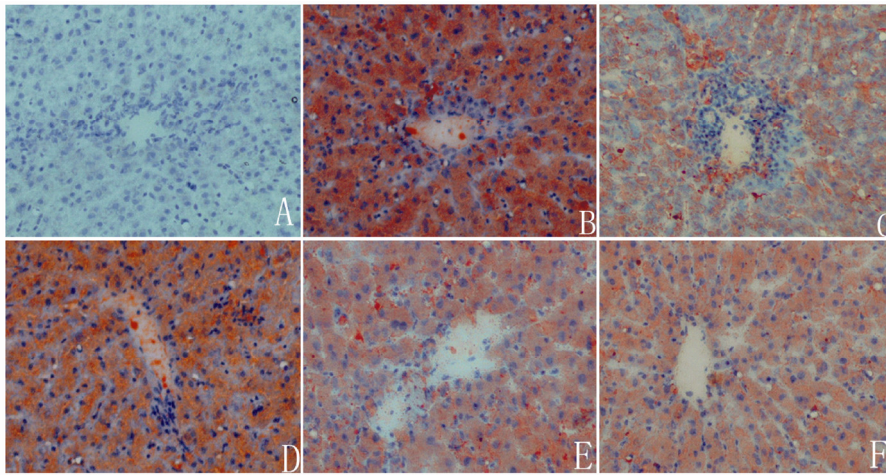


Figure 2 Histological examination detected by Oil red O staining of golden hamsters liver frozen slices (magnification, $\times 200$). A: Control group; B: Model group; C: Fenofibrate $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ group; D: P58-L ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group; E: P58-M ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group; F: P58-H ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group

报道一致, 可能是因为高脂饮食诱导金黄地鼠总胆固醇急剧升高, HDL-C 是总胆固醇的成分之一, 因而 HDL-C 水平也随之升高^[16]。

高脂血症是一种脂质代谢紊乱综合征, 是导致动脉粥样硬化的主要因素之一, 主要表现为 TC、TG 及 LDL-C 的升高^[17]。通常认为血清 TG 的升高是导致动脉粥样硬化的一个重要的危险性因素, 也有研究表明 LDL-C 是所有血清脂质中最危险的致动脉粥样硬化因子^[18, 19], TC/HDL-C 是一个表征心脑血管疾病发病风险高低的系数, 其值越高表明发病的风险越高^[14], 本实验结果显示, 在给予阳性对照药非诺贝特及不同剂量的 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺 5 周后, TC、TG 和 LDL-C 均相应降低; 非诺贝特组及 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺 ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组的 TC/HDL-C 数值均显著降低。以上结果表明了 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺具有调血脂作用同时具有防治动脉粥样硬化的潜力。

高脂血症是导致脂肪肝的重要因素之一, 长期摄入高脂饮食会导致肝脏脂质堆积以及肝细胞损伤。目前对于非酒精性脂肪肝 (NEFLD) 的发病机制没有完全解释清楚, 现在普遍认同的是“二次打击”学说, “第一次打击”是认为肝细胞脂质堆积是肝脏脂肪变性的主要致病因素之一; “第二次打击”指由氧化应激和脂质过氧化诱导的肝细胞损伤、炎症及纤维化等^[20]。本实验结果表明, 在给予高脂饮食 5 周后, 与空白对照组相比较, 模型组金黄地鼠肝组织中 TC、TG 和 MDA 明显升高, SOD 明显降低, 肝脏油红 O 染色显示肝细胞成大面积着色, 说明该模型动物肝

脏出现严重的脂肪堆积, 肝脏抗氧化能力下降, 氧自由基水平升高。在给予 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺 5 周后, 可明显降低高脂血症金黄地鼠肝脏 TC、TG, 肝重及肝脏系数, 血清 ALT、AST, 肝脏 MDA 水平, 同时升高肝脏 SOD 活力, 肝脏油红 O 染色显示肝细胞着色面积和深度随剂量增加有减少的趋势, 表明 *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺可抑制肝脏脂质沉积、改善肝功能并在一定程度上改善机体氧化应激状态。结果提示, *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺可能通过调节血脂及肝脏脂质代谢, 提高肝脏自由基清除酶的活性, 抵抗自由基介导的脂质过氧化, 减轻肝脏自由基损伤, 对肝脏起到一定保护作用。本研究表明, *N*-(2-羟基乙基) 芥酰胺具有良好的降血脂及肝脏保护作用, 显示出较好的研究价值, 然而其确切作用机制仍需进一步研究。

References

- [1] Brewer HB Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 3F-12F.
- [2] Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis [J]. *Ann Epidemiol*, 2004, 14: 701-705.
- [3] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116: 1413-1419.
- [4] Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JE. Management of dyslipidemia in adults [J]. *Am Fam Physician*, 1998, 57: 2192-2204.
- [5] Ferreira GA, Parreira GG, Green A, et al. Effects of

- fenofibrate on lipid metabolism in adipose tissue of rats [J]. *Metab Clin Exp*, 2006, 55: 731–735.
- [6] Arnaiz SL, Travacio M, Llesuy S, et al. Hydrogen peroxide metabolism during peroxisome proliferation by fenofibrate [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 272: 175–180.
- [7] Fu J, Gaetani S, Oveisi F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α [J]. *Nature*, 2003, 425: 90–93.
- [8] Fu J, Oveisi F, Gaetani S, et al. Oleylethanolamide, an endogenous PPAR- α agonist, lowers body weight and hyperlipidemia in obese rats [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48: 1147–1153.
- [9] Chen MM. Design, Synthesis and Biological Activity Test of PPAR α Agonists and NAAA Inhibitors (PPAR α 激动剂及 NAAA 酶抑制剂的设计、合成和生物活性测试) [D]. Xiamen: Xiamen University, 2010.
- [10] Cequier SE, Rodriguez C, Ravelo A, et al. Dichloromethane as a solvent for lipid extraction and assessment of lipid classes and fatty acids from samples of different natures [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 4297–4303.
- [11] Etherton K, Dietschy J. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1590–1596.
- [12] Liu Q, Liu SN, Li LY, et al. A dyslipidemia animal model induced by poloxamer 407 in golden hamsters and pilot study on the mechanism [J]. *Acta Pharm Sin (药 学 学 报)*, 2011, 46: 406–411.
- [13] Srivastava RA, He S. Anti-hyperlipidemic and insulin sensitizing activities of fenofibrate reduces aortic lipid deposition in hyperlipidemic Golden Syrian hamster [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 345: 197–206.
- [14] Cherng JY, Shih MF. Preventing dyslipidemia by *Chlorella pyrenoidosa* in rats and hamsters after chronic high fat diet treatment [J]. *Life Sci*, 2005, 76: 3001–3013.
- [15] Lian ZQ, Li Y, Gao J, et al. A novel AMPK activator, WS070117, improves lipid metabolism discords in hamsters and HepG2 cells [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 67.
- [16] Lee CL, Tsai TY, Wang JJ, et al. *In vivo* hypolipidemic effects and safety of low dosage *Monascus* powder in a hamster model of hyperlipidemia [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 70: 533–540.
- [17] Assmann G, Cullen P, Jossa F, et al. Coronary heart disease reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International task force for the prevention of coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1819–1824.
- [18] Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 1003–1008.
- [19] Hafidh SA, Lavie CJ, Burns BP, et al. Dyslipidemia in the metabolic syndrome: clinical implications and management [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2006, 54: 215–227.
- [20] Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 185–192.