

植物固醇的功能与心血管疾病的关系

陈晨, 覃雅婷, 吕超, 郭小梅

(华中科技大学同济医学院同济医院心内科, 湖北省武汉市 430000)

[关键词] 植物固醇; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[摘要] 植物固醇具有降脂、抗炎、抗氧化等多种功能,在预防动脉粥样硬化和治疗心血管疾病上具有重大价值和意义。文章结合众多实验研究,综述植物固醇的功能、作用机制及其与心血管疾病之间关系的最新研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between the function of plant sterols and cardiovascular diseases

CHEN Chen, QIN Yating, LV Chao, GUO Xiaomei

(Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China)

[KEY WORDS] phytosterols; atherosclerosis; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Phytosterols have many functions such as lipid-lowering, anti-inflammatory and anti-oxidation, and play a significant role in preventing atherosclerosis and treating cardiovascular diseases. This article analyzes a number of experimental research to review the function and mechanism of phytosterols, and the latest research progress on the relationship between plant sterols and cardiovascular diseases.

目前,肥胖、代谢综合征、糖尿病在世界范围内不断增加,与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)日益升高的发生率直接相关,而脂质代谢异常是As最重要的危险因素^[1]。As是一类慢性发展的进行性病变,早期预防才是防止疾病发生发展的重要方法。研究表明^[2]改变生活方式,包括改变饮食习惯和营养摄入种类可以使低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平降低20%。早在20世纪50年代即有研究表明^[3]植物固醇(phytosterol or plant sterol, PS)具有显著降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和LDLC的作用,美国心脏协会^[4]也早于2001年开始推荐将PS作为降脂功能性成分使用。本文将围绕PS的功能,对PS与CVD的关系研究进展展开详细阐述。

1 植物固醇的来源及结构

PS是一类广泛存在于植物内的一种具有生物

学活性成分,只能通过外源性摄入,而不能在人体内合成物质。植物油、谷类、坚果和蔬菜占人体日常摄入PS成分的50%~80%,谷物类,尤其是小麦和黑麦,是最丰富PS的物质来源^[5]。PS与胆固醇结构相似,仅侧链有所不同,截至目前为止,自然界已有250种PS由科学家确认,我国批准认可的新资源食品中最为常见的是 β -谷甾醇(β -sitosterol)、菜油甾醇(campesterol)和豆甾醇(stigmasterol)^[6](化学结构如图1所示)。PS主要分为游离型和酯化型两种状态,PS结构上的羟基(-OH)可与脂肪酸发生酯化反应变为酯化性状态而增加其溶解度,从而提高其在体内的吸收利用率。

2 植物固醇的生物学功能

2.1 植物固醇降脂作用

我国曾进行过一项以社区为基础的横断面研究,人群为年龄在31~75岁的1160例男性和

[收稿日期] 2019-02-24

[修回日期] 2019-05-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873518)

[作者简介] 陈晨,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化、冠心病等,E-mail为 chenchen94cw9@163.com。通信作者郭小梅,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化、冠心病和慢性心衰等,E-mail为 Guoxiaomeo3374@163.com。

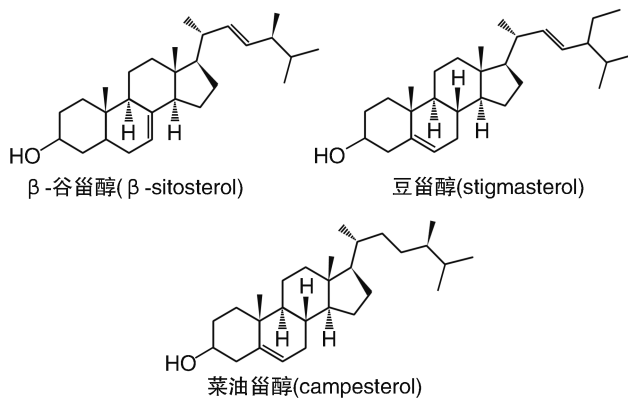


图 1. 植物固醇主要类型

Figure 1. Main types of plant sterols

2 780 例女性,观察到膳食中植物固醇的摄入量与血液中 TC、LDLC 水平以及颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 呈负相关关系^[7]。Lin 等^[8]人面向 24 例受试者开展为期 4 周的随机交叉喂养试验,每天给予富含 PS (449 mg/2000 kCal) 的饮食,与对照组相比,胆固醇吸收平均下降 73.2%,胆固醇排泄增加 79%,血清 TC 明显下降,但是却没有观察到循环中 LDLC 水平明显降低。由于 PS 与胆固醇结构上的相似,因此竞争性抑制肠道胆固醇吸收,数据表明游离性 PS 浓度与粪便中性甾醇和胆汁酸排泄率呈正相关关系^[9]。此外,不同亚型的 PS 对于促进粪便胆固醇的排泄强度有所不同, β -谷甾醇更能显著增加粪便总中性甾醇的排出^[10]。Ras 等^[11]进行荟萃分析研究 PS 的摄入量是否与降低血清中 LDLC 水平呈剂量-效应关系,结果发现 PS 摄入量为 0.6 ~ 3.3 g/d 时,LDLC 浓度逐渐降低,平均下降结果为 6% ~ 12%,说明植物固醇的降脂效果在一定范围内随着剂量持续增加,直至摄入量约为 3 g/d,平均效果为 12%。同样地,在血清甘油三酯 (triglyceride, TG) 升高人群中进行的随机对照研究数据指出,每日补充 1.8 ~ 4 g 的 PS 可使循环 TG 浓度降低 11% ~ 28%^[12-13]。还有许多类似的研究均表明,PS 作为可添加饮食的生物学活性物质具有良好的降脂作用^[11,14]。

2.2 植物固醇抗炎作用

近年来越来越多数据表明 PS 具有一定的抗炎作用,抑制炎症因子分泌^[15]。动物实验^[16]证明 β -谷甾醇可以减低血清中白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 水平,下调脂肪组织中 IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 表达,有效抑制肥胖相关的慢性炎症,并有

望用于代谢性疾病的治疗。Nashed 等^[17]同样观察到 PS 饮食可以显著抑制 ApoE^{-/-} 小鼠体内 IL-6、TNF- α 表达,并促进抗炎因子白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 分泌。Lambert 等^[18]的最新研究表明,PS 可以降低炎症标志物血清淀粉样蛋白 P (serum amyloid P component, SAP) 水平,降低 CVD 风险。Heggen 实验团队^[19]将 58 例高胆固醇血症志愿者随机分组,实验组给予菜油甾醇,4 周后检测血清中重要炎症标志物组织型纤溶酶原激活物抑制剂 1 (tissue plasminogen activator inhibitor -1, tPAI-1) 和 E 选择素 (E-selectin),与对照组相比,两者在体内水平均下降,同时, tPAI-1 和 E 选择素也均是反应冠心病病变程度的重要炎症标志物。

2.3 植物固醇抗氧化作用

PS 不仅具有强大的降脂和抗炎作用,其抗氧化作用也日益被关注,Shi 等^[20]在体外培养 HT22 细胞 (小鼠海马神经元细胞),观察到 β -谷甾醇可通过雌激素受体介导途径,上调 PI3K/GSK3 β 信号,从而抑制氧化应激和脂质过氧化。在大鼠体内还观察到 β -谷甾醇可以增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等抗过氧化物酶的含量^[21]。一项多中心、随机双盲研究数据表明,每日摄入低脂的 PS 乳制品可减少血浆中反应氧化应激和脂质过氧化的重要生物指标物 8-异前列腺素的水平,表明 PS 具有明显抗氧化作用^[22]。

2.4 植物固醇其它作用

此外,尚有研究报道^[23-24],在阿尔茨海默氏病 (alzheimer's disease, AD) 动物模型中,摄入富含 PS 饮食,PS 通过降低 β -分泌酶和 γ -分泌酶活性从而减少 β -淀粉样蛋白产生,因此可能有益于预防 AD。许多最新研究数据^[25-28]还表明 PS 具有调节免疫活性、抗肿瘤、延缓衰老等作用,PS 的其它功能也正在被积极的研究中。

3 植物固醇与心血管疾病的关系

基于 PS 所具有良好的降脂、抗炎、抗氧化等生物学功能,因此将 PS 应用于预防或治疗 As 可能是未来潜在的防治策略之一,PS 可以在不同程度上减少 As 形成,这些作用不仅可以通过降低 LDLC 水平来介导,还可以通过包括抗炎作用在内的其他机制介导^[29]。早在 20 世纪 50 年代,人们以鸡为研究模

型,往富含胆固醇的饲料中添加了大豆甾醇后发现 As 斑块的病变程度和面积明显改善,首次发现 PS 具有抗 As 作用^[30]。随后,在其它动物模型上也观察到饮食中补充 PS 可以改善血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能,给予 ApoE^{-/-}小鼠 PS 喂养,其 As 斑块面积明显缩小,同时也降低了促炎细胞因子水平和血浆纤维蛋白原浓度^[31]。Weingärtner 等学者^[32]在 ApoE^{-/-}小鼠模型上的研究数据同样证实,补充 PS 后 As 病变发生明显延缓,并伴随氧化应激反应减弱和炎症因子水平下降。另一项在仓鼠体内的研究证据表明 PS 可能是通过降低血清 TC、LDLC,抑制主动脉泡沫细胞形成过程来发挥其抗 As 作用^[33]。

许多有关 PS 的人群研究也在先后开展,Strandberg 等^[34]对 232 例平均年龄 60 岁的具有心血管疾病高风险的男性展开一项长达 20 年的前瞻性研究表明,中年男性血清中较高的 PS 含量可预测较低的远期 CVD 死亡风险。另外一项来自西班牙的大样本量病例对照研究数据也表明,摄入 PS 较多的人群心脏病风险较低,循环中较高的谷甾醇水平与较低的 CVD 风险相关^[35]。近期欧洲动脉硬化化学会(European Atherosclerosis Society,EAS)小组^[36]发表声明,认为在家族性高胆固醇血症中、未能达到他汀类药物降低 LDLC 靶目标或者他汀类药物不耐受的个体中,是可以考虑服用添加 PS 的功能性食品的。尽管如此,对于 PS 和 CVD 风险之间的关系仍存在许多争议,Genser 等人^[37]进行的系统评价和荟萃分析未发现任何血清 PS 浓度与 CVD 风险之间存在关联的证据。而 Silbernagel 等^[38]在一项研究心血管全因死亡率与 PS 关系之间的队列研究甚至表明,PS 会增加心血管全因死亡率。因此,对于 PS 与 CVD 风险之间的确切关联仍需大规模的随机对照临床数据来支撑。

4 植物固醇的作用机制

过去认为胆固醇逆转转运途径(reverse cholesterol transport,RCT)^[39]是调节脂代谢的传统经典途径,Jurisch 等人^[40]在 ApoE^{-/-}小鼠模型证实,与对照组相比,饮食中添加 2% PS 显著下调脂肪酸合成的几个关键分子:PPAR γ 共刺激分子 1 β (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-beta,PGC1 β)、固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein 1c,SREBP1c)和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase,ACC)等,

说明 PS 可以抑制肝脏中脂肪酸合成关键酶的表达。Han 等^[41]同样观察到肝脏中 SREBP1c、ACC 和羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase,HMGCR)表达下调。固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element-binding protein 2,SREBP2)在调节脂质代谢中也具有重要意义,控制着下游靶分子 HMGCR 和 LDL 受体(LDL receptor,LDLR)的表达,前者是胆固醇合成的限速酶,后者是促进胆固醇清除的主要分子^[42]。De Smet 等^[43]予以 PS 溶于橄榄油中给小鼠灌胃后 15 min,检测到肝脏中 SREBP2 表达迅速减少,LXR α 表达增加,而肠道中 SREBP2 表达上调,LDLR 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9,PCSK9)的表达分别增加了 5 倍和 6 倍,说明在不同器官内调控脂代谢的分子水平表达有所差异。

近几年研究发现,胆固醇经肠道直接排泄(transintestinal cholesterol efflux,TICE)途径可能是更有效的调控通路^[44]。肝 X 受体(liver X receptor,LXR)是调节脂代谢的关键因子,主要分为两个亚型 LXR α 和 LXR β ,研究表明激活 LXR 可以加速 TICE 过程^[45]。早期 Repa 等学者^[46]即发现激活的 LXR 可以诱导三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporters,ABC)表达,如 ABCA1、ABCG5 和 ABCG8,从而引起肠道胆固醇的吸收减少。尼曼-匹克 C1 样蛋白 1(Niemann-Pick C1 like 1,NPC1L1)是肠道介导胆固醇吸收的主要分子,然而大部分动物实验表明,尽管饮食中补充 PS 的干预措施可以降低动物体内的血脂水平,增加粪便胆固醇排泄率,但肠道 ABCG5、ABCG8 和 NPC1L1 表达却并没有明显变化^[47]。随后,Kaneko 等^[48]观察到由 PS 衍生出的 LXR 激动剂 YT-32 可上调 ABCA1 表达,从而减少胆固醇在肠道的吸收。Plat 等^[49]在研究肠道脂蛋白的经典 Caco-2 肠上皮细胞模型中发现,增高的 PS 浓度可以通过激活 LXR α 介导 ABCA1 分子表达上调从而促进肠细胞内胆固醇的排出。Yang 等^[50]进行的体内实验也证实 LXR α -ABCA1 途径可能是 PS 介导胆固醇转运排泄的重要途径。Dumolt 等最新研究提出^[51],PS 在肠道内介导的胆固醇代谢是通过降低胆固醇胶束化形成,从而导致胆固醇吸收减少,排泄增多。而肠内胆固醇浓度降低,可激活转录因子 SREBP2,导致 LDLR 和清道夫受体 B1(scavenger receptor B1,SR-B1)表达增多,通过 TICE 途径降低胆固醇水平。未来 TICE 途径可能是研究 PS 调节胆固醇代谢的重要途径,

但是目前开展的有关 PS 调节脂代谢的分子机制研究较少,且尚存争议,还需大量实验来证实探讨。

5 植物固醇与其它降脂药的联用

5.1 植物固醇与他汀联用

他汀类药物和 PS 通过两种不同机制降低血脂水平,分别通过抑制胆固醇合成和抑制胆固醇吸收,协同发挥降脂效应。临床研究也证实了这种联合治疗的疗效,结果表明 PS 加入他汀类药物治疗后,LDLC 浓度进一步降低 10% ~ 15%^[52-53]。Han 等^[54]将随机对照试验进行荟萃分析得出,PS 联合他汀类药物进一步可使 TC 和 LDLC 下降 0.3 mmol/L。Goldberg 等^[55]在 26 例长期服用他汀受试人群中展开为期 9 周的临床实验,发现与安慰剂对照相比,每天额外摄入 1.6 g 片剂 PS 分别使 LDLC、TC 降低了 9.1% 和 5.7%。在另一项研究中,辛伐他汀与 PS 联用后可将患者(包括家族性高胆固醇血症患者)的 LDLC 降至 2.6 mmol/L,联合应用后几乎可达到他汀类药物加倍后的效果^[56]。最新研究也表明,在患有家族性高胆固醇血症的儿童中,如果患者从 6 岁开始摄入 PS 并且从 10 岁开始联合应用他汀类药物,与未治疗的患者相比,LDLC 水平可降低 21%^[57-58]。

5.2 植物固醇与依折麦布联用

依折麦布与 PS 作用机制类似,均是通过抑制胆固醇吸收发挥作用,前者是阻断 NPC1L1 转运蛋白,而后者是竞争取代肠微团中的胆固醇。过去研究表明^[59-60]PS 和依折麦布降低肠道胆固醇吸收的效率可达 25% ~ 54%,提示两者在治疗上结合的可能性。Lin 等^[61]研究表明,依折麦布(10 mg/d)和 PS(2.5 g/d)联合组与单用依折麦布组相比,粪便胆固醇排泄量分别为 962 mg/d 和 794 mg/d,治疗期间血清 LDLC 水平分别为 101 mg/dL 和 108 mg/dL,下降约 7%,说明膳食 PS 作为治疗高胆固醇血症辅助疗法的潜在重要性。随后 Gomes 等^[62]对 41 例患有稳定型冠心病、LDL>70 mg/dL 并基础服用他汀的患者展开一项前瞻性开放性研究,依折麦布组、PS 组和联合组 LDLC 分别下降 19.1%、16.6% 和 27.3%,联合组 LDLC 水平明显低于单药组,以上均提示联合治疗对降脂和主要心血管事件均有获益。

5.3 植物固醇与 n-3 多不饱和脂肪酸联用

n-3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty

acids, PUFA)^[63]具有良好的降低 TG 和升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的作用,被认为是与 PS 联合降脂的最佳食物。Deng 等人^[64]将亚麻籽油、PS 和维生素 E 制成合成饲料给予高脂喂养的大鼠,发现能明显改善体内脂质代谢、增强抗氧化作用,并提示可能降低 CVD 的发病率。Han 等^[41]在 ApoE^{-/-}小鼠体内观察到,将 α -亚麻酸与 PS 混合干预 18 周,结果表明两者联合应用在改善 As 病变、脂质代谢异常及抑制炎症和减少氧化应激方面具有相互协同作用。随后 Garaiova 等^[65]对 25 例高胆固醇血症儿童和青少年展开为期 16 周乳化制剂治疗,包含 1 300 mg PS、1 000 mg 鱼油、800 μ g 叶酸和 3 mg 辅酶 Q10 等,干预结束后测得 TC、LDLC、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和血浆同型半胱氨酸分别下降 15.92%、10.52%、5.48% 和 3.52%。同样类似的, Jacobs 等^[66]指出 PS 和鱼油联合应用比单独使用 PS 可以发挥更多心血管益处,并且在一定范围内,随着剂量增大,协同降脂效应更明显^[67]。

6 植物固醇不良反应及植物固醇血症

一项荟萃分析表明^[68],每日摄入 1.5 g 或者更多 PS,血浆中 α -胡萝卜素浓度降低 9%, β -胡萝卜素降低 28%,番茄红素降低 7%。产生这种现象的原因可能是由于 PS 介导的胡萝卜素吸收减少,也有可能是脂蛋白载体浓度下降所致,而维生素 D 和维生素 A 的浓度随着 PS 摄入增加未产生明显变化。PS 对维生素 K 浓度的影响尚存在争议^[69],有研究表明当连续 3.5 周每日 PS 摄入量分别为 0.8 g、1.6 g 和 3.2 g 时,维生素 K 浓度的呈剂量依赖性分别降低 5.4%、7.4% 和 18%。但是也有结果表明连续 8 周每日摄入 PS 4.5 g,并不会影响华法林抗凝治疗。

此外,近年来植物固醇血症也引起越来越多关注,其主要特征是循环血液中植物固醇(如谷甾醇)和 LDLC 水平升高。植物固醇血症是一种罕见的遗传性疾病,主要是 ABCG5 和 ABCG8 基因突变所致。遗传学最新证据表明^[70],人群中该基因突变率大概为 1/200 000。国内一项临床回顾性分析研究^[71]表明此类疾病临床表现多种多样,但大多数患者出现血小板减少、贫血、早期脾肿大和多发性结节性黄疸,还观察到其他主要特征,如肝功能受损、早发性动脉粥样硬化和关节炎。植物固醇血症患者体内

升高的 LDLC 水平是致 As 的主要因素,且越来越多最新证据表明血清谷甾醇水平本身似乎不是致病因素^[37,72]。因此,对于健康人群仍可采用 PS 作为降脂策略,而对于植物固醇血症患者应当注意监测血清谷甾醇,采用依折麦布治疗。此外,最新一项临床试验表明^[73],血清谷甾醇水平可能是评价依折麦布治疗疗效的良好生物标志物,血清谷甾醇检测不仅可用于植物固醇血症的临床诊断,还可用于预测依折麦布治疗效果。

7 结 语

PS 具有显著的降脂、抗炎、抗氧化等作用,在联合药物治疗心血管疾病上也展现出其重要的价值,不仅进一步提高降脂疗效,同时也降低因昂贵药物带来的经济压力。多国及其营养机构也推荐将 PS 作为新型食品营养添加物,用于在疾病源头防治人群因饮食方式或种类的不合理导致的血脂升高。我国是农作物大国,在未来提取植物中 PS 将是预防和治疗心血管疾病的重要策略,也为心血管疾病治疗带来可探索的新方向。

[参考文献]

- [1] Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(4): 321-329.
- [2] Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(1): 1-11.
- [3] Farquhar J W, Sokolow M. Response of serum lipids and lipoproteins O man to beta-sitosterol and safflower oil; a longterm study[J]. *Circulation*, 1958, 17(5): 890-899.
- [4] Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. AHA science advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1177-1179.
- [5] Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62(6): 695-703.
- [6] Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, et al. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives[J]. *Qjm*, 2011, 104(4): 301-308.
- [7] Wang P, Chen YM, He LP, et al. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in Chinese adults: a cross-section study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32736.
- [8] Lin X, Racette SB, Lefevre M, et al. The effects of phytosterols present in natural food matrices on cholesterol metabolism and LDL-cholesterol: a controlled feeding trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(12): 1481-1487.
- [9] Carden TJ, Hang J, Dussault PH, et al. Dietary plant sterol esters must be hydrolyzed to reduce intestinal cholesterol absorption in hamsters[J]. *J Nutr*, 2015, 145(7): 1402-1407.
- [10] Ash MM, Hang J, Dussault PH, et al. Phytosterol stearate esters elicit similar responses on plasma lipids and cholesterol absorption but different responses on fecal neutral sterol excretion and hepatic free cholesterol in male Syrian hamsters[J]. *Nutr Res*, 2011, 31(7): 537-543.
- [11] Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies[J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(2): 214-219.
- [12] Theuwissen E, Plat J, Van Der Kallen CJ, et al. Plant stanol supplementation decreases serum triacylglycerols in subjects with overt hypertriglyceridemia[J]. *Lipids*, 2009, 44(12): 1131-1140.
- [13] Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(10): 843-848.
- [14] Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 140.
- [15] Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, et al. Effects of phytosterols on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 76-83.
- [16] Kurano M, Hasegawa K, Kunimi M, et al. Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(2): 191-198.
- [17] Nashed B, Yeganeh B, Hayglass KT, et al. Antiatherogenic effects of dietary plant sterols are associated with inhibition of proinflammatory cytokine production in Apo E-KO mice[J]. *J Nutr*, 2005, 135(10): 2438-2444.
- [18] Lambert C, Cubedo J, Padro T, et al. Phytosterols and omega 3 supplementation exert novel regulatory effects on metabolic and inflammatory pathways: a proteomic study[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6). doi: 10.3390/nu9060599.
- [19] Heggen E, Kirkhus B, Pedersen JI, et al. Effects of margarine enriched with plant sterol esters from rapeseed and tall oils on markers of endothelial function, inflammation and hemostasis[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(2): 189-192.
- [20] Shi C, Wu F, Zhu XC, et al. Incorporation of beta-sitosterol into the membrane increases resistance to oxidative stress and lipid peroxidation via estrogen receptor-mediated PI3K/GSK3beta signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(3): 2538-2544.
- [21] Baskar AA, Al Numair KS, Gabriel Paulraj M, et al. beta-sitosterol prevents lipid peroxidation and improves antioxidant status and histoarchitecture in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer[J]. *J Med Food*, 2012, 15(4): 335-343.
- [22] Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(2): 84-90.

- [23] Burg VK, Grimm HS, Rothhaar TL, et al. Plant sterols the better cholesterol in Alzheimer's disease? A mechanistical study[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(41): 16072-16087.
- [24] Pena-Altamira E, Petralla S, Massenzio F, et al. Nutritional and pharmacological strategies to regulate microglial polarization in cognitive aging and alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 175.
- [25] Cao ZQ, Wang XX, Lu L, et al. beta-sitosterol and gemcitabine exhibit synergistic anti-pancreatic cancer activity by modulating apoptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transition by deactivating Akt/GSK-3beta signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1525.
- [26] Fraile L, Crisci E, Cordoba L, et al. Immunomodulatory properties of beta-sitosterol in pig immune responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 316-321.
- [27] Rudkowska I. Plant sterols and stanols for healthy ageing[J]. *Maturitas*, 2010, 66(2): 158-162.
- [28] Jones PJH, Shamloo M, Mackay DS, et al. Progress and perspectives in plant sterol and plant stanol research[J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(10): 725-746.
- [29] Solati Z, Moghadasian MH. Use of animal models in plant sterol and stanol research[J]. *J AOAC Int*, 2015, 98(3): 691-696.
- [30] Peterson DW, Nichols CW, Shneour EA. Some relationships among dietary sterols, plasma and liver cholesterol levels, and atherosclerosis in chicks[J]. *J Nutr*, 1952, 47(1): 57-65.
- [31] Volger OL, Mensink RP, Plat J, et al. Dietary vegetable oil and wood derived plant stanol esters reduce atherosclerotic lesion size and severity in apoE*3-Leiden transgenic mice[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 157(2): 375-381.
- [32] Weingärtner O, Ulrich C, Lutjohann D, et al. Differential effects on inhibition of cholesterol absorption by plant stanol and plant sterol esters in apoE^{-/-} mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 484-492.
- [33] Ntanos FY, Van De Kooij AJ, De Deckere EA, et al. Effects of various amounts of dietary plant sterol esters on plasma and hepatic sterol concentration and aortic foam cell formation of cholesterol-fed hamsters[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 169(1): 41-50.
- [34] Strandberg TE, Gylling H, Tilvis RS, et al. Serum plant and other noncholesterol sterols, cholesterol metabolism and 22-year mortality among middle-aged men[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 282-287.
- [35] Escuriol V, Cofan M, Moreno-Iribas C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(3): 618-624.
- [36] Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2): 346-360.
- [37] Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(4): 444-451.
- [38] Silbernagel G, Fauler G, Hoffmann MM, et al. The associations of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with all-cause and cardiovascular mortality[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(8): 2384-2393.
- [39] 莫中成, 唐朝克. 胆固醇逆向转运关键蛋白介导药物和小分子调控脂代谢的机制研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(4): 325-328.
- [40] Juritsch A, Tsai YT, Patel MS, et al. Transcriptional control of enterohepatic lipid regulatory targets in response to early cholesterol and phytosterol exposure in apoE^(-/-) mice[J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1): 529.
- [41] Han H, Yan P, Chen L, et al. Flaxseed oil containing alpha-linolenic acid ester of plant sterol improved atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 958217.
- [42] Eberle D, Hegarty B, Bossard P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis[J]. *Biochimie*, 2004, 86(11): 839-848.
- [43] De Smet E, Mensink RP, Konings M, et al. Acute intake of plant stanol esters induces changes in lipid and lipoprotein metabolism-related gene expression in the liver and intestines of mice[J]. *Lipids*, 2015, 50(6): 529-541.
- [44] 司艳红, 商战平, 秦树存. 胆固醇逆转运的新途径: 胆固醇经肠道直接排出体外? [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2011, 27(11): 1007-1012.
- [45] Lo Sasso G, Murzilli S, Salvatore L, et al. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 187-193.
- [46] Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, et al. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21): 18793-18800.
- [47] Jain D, Ebine N, Jia X, et al. Corn fiber oil and sitostanol decrease cholesterol absorption independently of intestinal sterol transporters in hamsters[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(4): 229-236.
- [48] Kaneko E, Matsuda M, Yamada Y, et al. Induction of intestinal ATP-binding cassette transporters by a phytosterol-derived liver X receptor agonist[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36091-36098.
- [49] Plat J, Nichols J A, Mensink RP. Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation[J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(11): 2468-2476.
- [50] Yang C, McDonald JG, Patel A, et al. Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(38): 27816-27826.
- [51] Dumolt JH, Rideout TC. The Lipid-lowering effects and associated mechanisms of dietary phytosterol supplementation[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(34): 5077-5085.
- [52] Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(7): 737-740.
- [53] Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, et al. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(4): 542-552.
- [54] Han S, Jiao J, Xu J, et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31337.
- [55] Goldberg AC, Ostlund RE, Bateman JH, et al. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3): 376-379.

- [56] Miettinen TA, Gylling H. Effect of statins on noncholesterol sterol levels: implications for use of plant stanols and sterols[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(1a): 40d-46d.
- [57] Vuorio A, Kovanen PT. Decreasing the cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia children by dietary plant stanol esters[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12). doi: 10.3390/nu10121842.
- [58] Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(1): 46-52.
- [59] Racette S B, Lin X, Lefevre M, et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(1): 32-38.
- [60] Davidson MH, Voogt J, Luchoomun J, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption with ezetimibe increases components of reverse cholesterol transport in humans[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 322-329.
- [61] Lin X, Racette SB, Lefevre M, et al. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomized, controlled feeding study in humans[J]. *Circulation*, 2011, 124(5): 596-601.
- [62] Gomes GB, Zazula AD, Shigueoka LS, et al. A randomized open-label trial to assess the effect of plant sterols associated with ezetimibe in low-density lipoprotein levels in patients with coronary artery disease on statin therapy[J]. *J Med Food*, 2017, 20(1): 30-36.
- [63] 曹野, 王伟琼, 陈晨, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸的结构、代谢及与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(6): 633-643.
- [64] Deng Q, Yu X, Xu J, et al. Effect of flaxseed oil fortified with vitamin E and phytosterols on antioxidant defense capacities and lipids profile in rats[J]. *J Food Sci*, 2012, 77(6): H135-H140.
- [65] Garaiova I, Muchova J, Nagyova Z, et al. Effect of a plant stanol, fish oil and B vitamin combination on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic children and adolescents: a pilot study[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 7.
- [66] Jacobs DM, Mihaleva VV, Van Schalkwijk DB, et al. The effect of plant sterols and different low doses of omega-3 fatty acids from fish oil on lipoprotein subclasses[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(9): 1745-1757.
- [67] Ras RT, Demonty I, Zebregs YE, et al. Low doses of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil dose-dependently decrease serum triglyceride concentrations in the presence of plant sterols in hypercholesterolemic men and women[J]. *J Nutr*, 2014, 144(10): 1564-1570.
- [68] Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(8): 965-978.
- [69] Derdemezis CS, Filippatos TD, Mikhailidis DP, et al. Review article: effects of plant sterols and stanols beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(2): 120-134.
- [70] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans[J]. *Nature*, 2016, 536(7616): 285-291.
- [71] Cao LJ, Yu ZJ, Jiang M, et al. Clinical features of 20 patients with phytosterolemia causing hematologic abnormalities[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(16): 1226-1231.
- [72] Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 291-299.
- [73] Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(29): 2264-2276.

(此文编辑 许雪梅)