

促红细胞生成素对高脂血症大鼠的降脂作用及机制研究

雒磊, 任晓东, 马文兵, 姚鸿萍* (西安交通大学第一附属医院, 西安 710061)

摘要 目的: 探讨促红细胞生成素(EPO)对高脂血症大鼠血脂水平的调节及作用机制。方法: 将SD大鼠随机分为正常对照组、高脂血症模型组、EPO组, 每组8只。正常对照组大鼠给予基础饲料, 模型组及EPO组大鼠给予高脂饲料, 连续喂养8周。8周后EPO组按 $1000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射EPO, 每周3次, 正常对照组和高脂血症模型组大鼠腹腔注射生理盐水。给药4周后, 检测血清总胆固醇(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)水平及炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量, 肝脏组织丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性, 血液流变学检测血液黏度相关指标, 蛋白免疫印迹(Western Blotting)检测肝脏组织SOD1、IL-1 β 的蛋白表达。结果: EPO不影响高脂血症大鼠体质量增长, 可显著降低高脂血症大鼠TC、TG、LDL-C水平, 升高HDL-C水平; EPO可改善高脂血症大鼠血液黏滞性, 降低低切变率、中切变率、高切变率全血黏度和中切变率全血还原黏度、血沉等指标; 还可明显降低高脂血症大鼠肝脏组织MDA含量, 升高SOD活性, 降低血清IL-1 β 和TNF- α 水平, 增强肝脏组织SOD1蛋白表达, 减弱IL-1 β 蛋白表达。结论: EPO可显著改善高脂血症大鼠的血脂水平, 其降脂作用机制可能与改善血液黏滞性、减轻肝脏氧化损伤和炎症反应有关。

关键词: 促红细胞生成素; 高脂血症; 血液黏度; 氧化损伤; 炎症

中图分类号: R96; R459.9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)10-1166-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2022.10.008

The Lipid-lowering Effect and Mechanism of Erythropoietin on Hyperlipidemia Rats

Luo Lei, Ren Xiaodong, Ma Wenbing, Yao Hongping* (The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract Objective: To investigate the regulation and mechanism of erythropoietin (EPO) on blood lipid level in hyperlipidemia rats. **Methods:** SD rats were randomly divided into control group, hyperlipidemia model group and EPO group, with 8 rats in each group. Basic diet was provided to the rats in control group, and high-fat diet was provided to the rats in model group and EPO group for 8 weeks. After 8 weeks, the rats in EPO group were intraperitoneally injected with $1000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ EPO three times per week, and the rats in control group and hyperlipidemia model group were intraperitoneally injected with normal saline. Subsequent to 4

基金项目: 陕西省自然科学基金(编号 2015JM8447)

作者简介: 雒磊 Tel: (029) 85323240; E-mail: 254228013@qq.com

通信作者: 姚鸿萍 Tel: (029) 85323240; E-mail: yaohp2005@126.com

weeks of administration, the levels of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and inflammatory factors (IL-1 β , TNF- α) were detected. The malondialdehyde (MDA) content and superoxide dismutase (SOD) activity in liver tissue were measured, hemorheology was used to detect blood viscosity related indexes, and the protein expression of SOD1 and IL-1 β in liver tissue were detected by using Western Blotting. **Results:** EPO did not affect the weight gain of hyperlipidemia rats, but it significantly reduced the levels of TC, TG and LDL-C and increased the level of HDL-C. EPO ameliorated the blood viscosity of hyperlipidemia rats and reduced the indexes such as low shear rate, medium shear rate, high shear rate of whole blood viscosity, medium shear rate of whole blood reduction viscosity and erythrocyte sedimentation rate. EPO significantly reduced the content of MDA in liver tissue, increased the activity of SOD and reduced the serum levels of IL-1 β and TNF- α in hyperlipidemia rats. EPO enhanced the protein expression of SOD1 and decreased the protein expression of IL-1 β of liver tissue. **Conclusion:** EPO could significantly improve the blood lipid level of hyperlipidemia rats, and its lipid-lowering mechanism might be related to improved blood viscosity, reduced liver oxidative damage and inflammatory response.

Keywords: erythropoietin; hyperlipidemia; blood viscosity; oxidative damage; inflammatory response

促红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 是一种分子量约34 kD的糖蛋白激素。1985年,人们利用基因重组技术成功研制出重组人红细胞生成素 (rhEPO), 主要用于治疗多种原因造成的贫血, 包括肾性贫血、癌症相关性贫血、自身免疫性疾病伴发性贫血等^[1]。近年研究表明, EPO可广泛用于神经系统和心血管系统疾病, 产生细胞保护作用^[2-3]。EPO除了能调节红细胞生成以增加组织供氧之外, 还具有抗凋亡、抗炎、抗氧化及促进血管生成的作用^[4-6]。高脂血症是中老年人常见的疾病之一, 也越来越多地发生于青年人群, 血脂水平过高可直接引起动脉粥样硬化、冠心病、胰腺炎等严重危害机体健康的疾病^[7-8]。作为诸多疾病发生的一个独立危险因素, 血脂代谢异常越来越受到重视。然而, EPO是否对血脂代谢异常有影响, 能否产生降脂作用, 目前文献报道较少。本研究通过建立高脂血症大鼠模型, 应用EPO对其进行干预, 初步揭示EPO对血脂代谢异常的作用, 为开发EPO新的临床用途提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

血液流变仪 (LBY-N6, 北京普利生仪器有限公司), 酶标仪 (Multiskan FC, 赛默飞世尔科技有限公司), 化学发光成像系统 (ChemiScope6100, 上海勤翔科学仪器有限公司)。

注射用重组人促红细胞生成素 (批号

20170322, 沈阳三生制药有限责任公司)。TC检测试剂盒 (批号 20170516)、TG检测试剂盒 (批号 20170521)、LDL-C检测试剂盒 (批号 20170418)、HDL-C检测试剂盒 (批号 20170425) 均购自南京建成生物工程研究所有限公司。MDA检测试剂盒 (批号 20170406)、SOD检测试剂盒 (批号 20170411)、IL-1 β ELISA检测试剂盒 (批号 20170513)、TNF- α ELISA检测试剂盒 (批号 20170522) 均购自北京索莱宝科技有限公司。SOD1兔多克隆抗体 (批号YT4364, 美国Immunoway公司)。IL-1 β 兔多克隆抗体 (批号 ABP52932)、GAPDH鼠单克隆抗体 (批号 ABL1020) 购自美国Abbkine公司。辣根过氧化物酶标记二抗羊抗兔 IgG (批号 20170518)、羊抗鼠 IgG (批号 20170525) 购自西安壮志生物科技有限公司。

1.2 动物

选取SPF级健康雄性SD大鼠24只, 体质量180~220 g, 动物许可证号: SCXK (陕) 2018-001, 由西安交通大学医学部实验动物中心提供。在温度为 (23 \pm 2) $^{\circ}$ C、相对湿度为50%~70%的条件下饲养, 12 h明暗交替。

1.3 方法

1.3.1 模型制备与给药

动物适应性饲养1周后, 随机分成3组, 每组8只。分别为正常对照组、高脂血症模型组及EPO

组。高脂血症模型组及EPO组大鼠每天给予高脂饲料（基础饲料87.4%、胆固醇2%、猪油10%、甲基硫氧嘧啶0.1%和胆酸钠0.5%），连续喂养8周；正常对照组大鼠每天给予基础饲料，连续喂养8周。8周后，正常对照组和高脂血症模型组大鼠均按10 mL·kg⁻¹体质量腹腔注射生理盐水，每周3次，连续4周；EPO组按1000 U·kg⁻¹腹腔注射EPO，每周3次，连续4周。给药期间，各组动物均给予基础饲料喂养，观察动物一般情况，每周称重记录体质量变化。动物处理前一天晚上禁食、不禁水。

1.3.2 血清血脂指标检测

给药4周后处死各组动物，腹主动脉取血进行血液流变学检测。另取少量血离心血清，进行血脂相关指标测定，包括总胆固醇（Total Cholesterol, TC）、甘油三酯（Triglyceride, TG）、高密度脂蛋白胆固醇（High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C）。

1.3.3 血液流变学相关指标检测

腹主动脉采血，枸橼酸钠抗凝后进行血液流变学检测，指标包括：高切变率、中切变率、低切变率全血黏度，高切变率、中切变率、低切变率全血还原黏度，红细胞压积、血沉、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数等。

1.3.4 肝脏氧化损伤指标检测

取动物肝脏组织称重，按每0.1 g组织1 mL提取液的比例进行研磨，提取肝脏组织蛋白，在12000 rpm条件下离心10 min，分离上清液，对蛋白上清液进行蛋白浓度检测，按照试剂盒说明检测每毫克蛋白上清液中丙二醛（Malondialdehyde, MDA）含量和超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase, SOD）的活性。

1.3.5 ELISA检测

取离心后得到的血清，按照ELISA试剂盒操作说明检测血清炎症因子IL-1β、TNF-α的含量。

1.3.6 蛋白免疫印迹（Western Blotting, WB）检测

取出液氮中保存的肝脏组织50 mg，加入蛋白裂解液500 μL并用超声细胞裂解器超声，冰浴超声5 s，间歇5 s，共3 min；16000 rpm离心后，取上清液采用二喹啉甲酸（BCA）法进行蛋白定量，取30 μg待测样品上样，进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）分离后，转移至聚偏二氟乙烯（PVDF）膜；5%脱脂奶粉封闭1 h后，分别加入SOD1多克隆抗体（1:1000）、IL-1β多克隆抗体（1:1000）和GAPDH单克隆抗体（1:2000），4℃孵育过夜；磷酸盐缓冲液（PBS）洗膜后，加入辣根过氧化物酶标记相应二抗，常温孵育2 h；采用增强化学发光（ECL）法显色，化学发光成像系统观察、拍照，用Image J图像分析系统进行条带分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23进行数据处理，实验结果以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用t检验，多组间比较采用one-way ANOVA进行统计分析，以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EPO对高脂血症大鼠一般状况和体质量的影响

所有动物在造模及给药期间均存活，无明显异常反应，进食进水正常，排便正常。与正常对照组比较，给予高脂饲料喂养的高脂血症模型组大鼠体质量增加显著（P<0.05或P<0.01）。EPO组大鼠给予EPO干预4周，与模型组比较，给药组大鼠体质量变化不明显（P>0.05）（见表1）。

表1 EPO对高脂血症大鼠体质量的影响（ $\bar{x} \pm s, n=8$ ）

组别	造模前体质量	造模4w后体质量	造模8w后体质量	给药4w后体质量
正常对照组	203.4 ± 8.9	259.5 ± 12.5	285.9 ± 13.6	305.7 ± 14.5
高脂血症模型组	202.5 ± 8.2	274.0 ± 11.0*	301.5 ± 12.8*	330.5 ± 14.6**
EPO组	204.1 ± 8.1	271.5 ± 12.4	300.2 ± 13.7	328.1 ± 16.1

注：与正常对照组比较，*P<0.05，**P<0.01；与高脂血症模型组比较，#P<0.05，##P<0.01。

2.2 EPO对高脂血症大鼠血脂水平的影响

血清学检测结果表明,与正常对照组比较,高脂血症模型组大鼠TC、TG、LDL-C水平均明显升高 ($P < 0.01$),HDL-C水平显著降低 (P

< 0.01);与高脂血症模型组比较,EPO组大鼠TC、TG、LDL-C水平降低 ($P < 0.01$),HDL-C水平升高 ($P < 0.01$) (见表2)。

表2 EPO对高脂血症大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	mmol · L ⁻¹			
	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常对照组	1.85 ± 0.15	1.03 ± 0.16	1.27 ± 0.12	0.72 ± 0.08
高脂血症模型组	3.17 ± 0.30**	1.67 ± 0.18**	0.83 ± 0.07**	1.74 ± 0.16**
EPO组	2.41 ± 0.21##	1.28 ± 0.13##	0.97 ± 0.09##	1.45 ± 0.12##

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与高脂血症模型组比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$ 。

2.3 EPO对高脂血症大鼠血液流变学的影响

血液流变学检测结果表明,高脂血症模型组与正常对照组比较,低切变率、中切变率、高切变率全血黏度和全血还原黏度均显著升高 ($P < 0.01$),血沉、红细胞聚集指数亦升高 ($P < 0.05$),说明高脂血症可造成一定程度的大鼠血液循环黏滞

状态。EPO组与高脂血症模型组比较,低切全血黏度、中切全血黏度、高切全血黏度和中切全血还原黏度、血沉等指标均降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (见表3、表4)。结果提示,EPO对高脂血症大鼠血液流变学指标有一定的改善作用。

表3 EPO对高脂血症大鼠全血黏度和血沉的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	全血黏度 / (mPa · s)			红细胞压积 / %	血沉 / (mm · h ⁻¹)
	低切 (1/10 s)	中切 (1/60 s)	高切 (1/150 s)		
正常对照组	11.56 ± 1.55	6.35 ± 0.81	3.98 ± 0.57	45.82 ± 2.92	3.33 ± 1.16
高脂血症模型组	15.88 ± 1.37**	7.93 ± 0.52**	4.89 ± 0.29**	48.75 ± 2.42	4.81 ± 1.15*
EPO组	12.38 ± 2.18#	6.18 ± 0.74##	4.16 ± 0.32#	46.53 ± 2.88	3.60 ± 1.03#

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与高脂血症模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

表4 EPO对高脂血症大鼠全血还原黏度和红细胞刚性指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

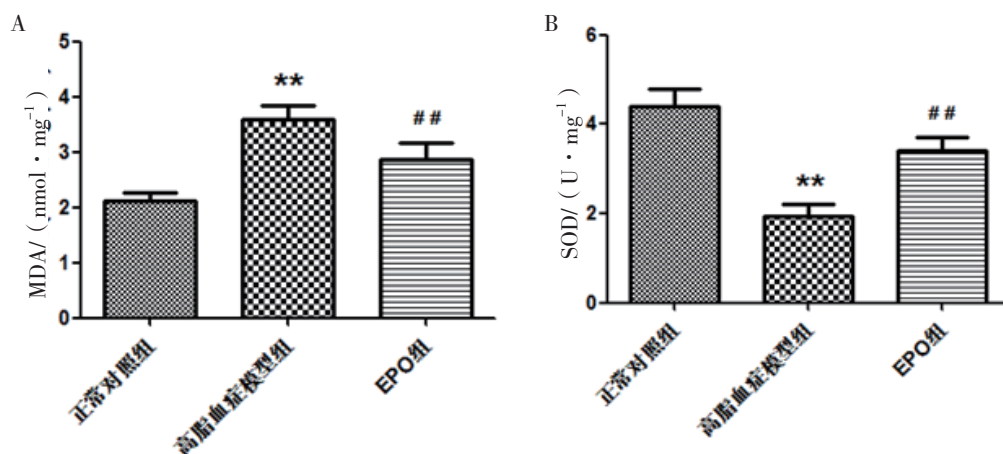
组别	全血还原黏度 / (mPa · s)			红细胞聚集指数	红细胞刚性指数
	低切 (1/10 s)	中切 (1/60 s)	高切 (1/150 s)		
正常对照组	22.83 ± 3.13	10.98 ± 1.35	5.76 ± 0.79	2.83 ± 0.14	4.68 ± 2.67
高脂血症模型组	29.28 ± 2.96**	13.82 ± 1.19*	7.37 ± 0.72**	3.15 ± 0.26*	5.48 ± 1.94
EPO组	26.20 ± 3.72	11.18 ± 1.16#	7.16 ± 0.63	3.10 ± 0.21	4.96 ± 1.72

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与高脂血症模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

2.4 EPO对高脂血症大鼠氧化损伤指标的影响

肝脏组织氧化损伤检测结果表明,与正常对照组比较,高脂血症模型组大鼠MDA含量明显升高($P<0.01$),SOD活性显著降低($P<0.01$);

与高脂血症模型组比较,EPO组大鼠MDA含量降低($P<0.01$),SOD活性升高($P<0.01$)(见图1)。结果提示,EPO对高脂血症大鼠氧化损伤有一定的保护作用。



A. 肝脏组织MDA含量; B. 肝脏组织SOD活性。

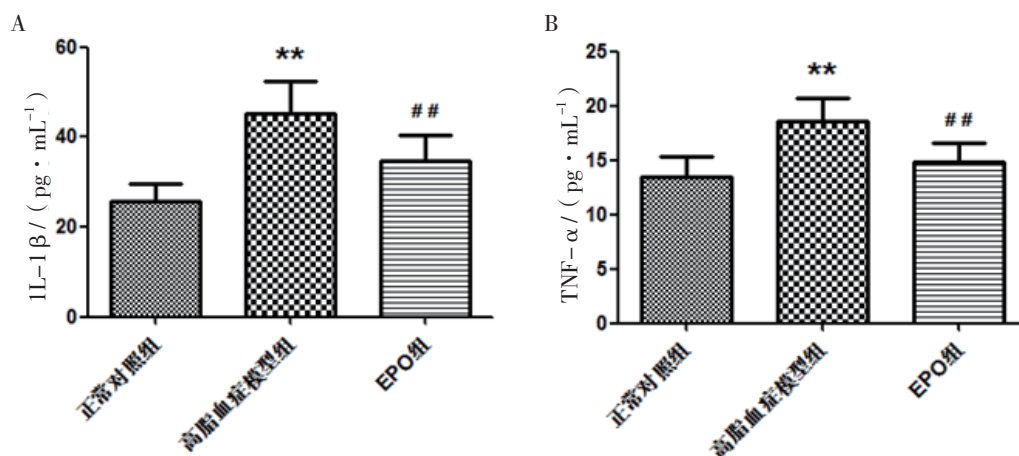
注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂血症模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图1 EPO对高脂血症大鼠肝脏组织氧化损伤的影响

2.5 EPO对高脂血症大鼠IL-1、TNF- α 水平的影响

ELISA检测结果表明,与正常对照组比较,高脂血症模型组大鼠IL-1 β 、TNF- α 水平明显升

高($P<0.01$);与高脂血症模型组比较,EPO组大鼠IL-1 β 和TNF- α 水平降低($P<0.01$)(见图2)。结果提示,EPO对高脂血症大鼠炎症反应有一定的抑制作用。



A. 血清IL-1 β 含量; B. 血清TNF- α 含量。

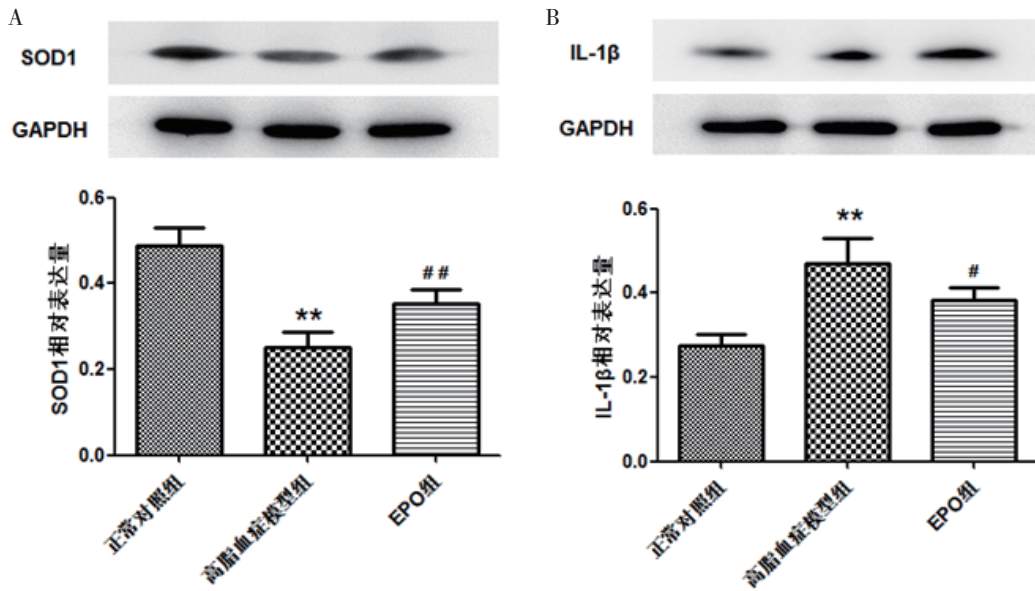
注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高脂血症模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图2 EPO对高脂血症大鼠血清IL-1、TNF- α 水平的影响

2.6 EPO对高脂血症大鼠SOD1、IL-1蛋白表达的影响

Western Blotting检测结果表明,与正常对照组比较,高脂血症模型组大鼠肝组织SOD1蛋白表达

显著减弱($P<0.01$),IL-1 β 蛋白表达明显增强($P<0.01$);与高脂血症模型组比较,EPO组大鼠肝组织SOD1蛋白表达增强($P<0.01$),IL-1 β 蛋白表达减弱($P<0.05$)(见图3)。



A. 肝脏组织SOD1蛋白表达; B. 肝脏组织IL-1 β 蛋白表达。

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与高脂血症模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图3 EPO对高脂血症大鼠肝脏组织SOD1、IL-1 β 蛋白表达的影响

3 讨论

3.1 我国高脂血症现状

高脂血症是由机体脂质代谢紊乱引发的一类常见疾病。随着社会经济的发展,人们的生活水平不断提高,饮食结构和生活习惯发生很大改变,也使得高脂血症发病率持续增高。2012-2015年我国高血压调查研究显示,大于35岁的居民中血脂异常总体患病率为34.7%;2014年卒中筛查与预防项目调查结果显示,我国大于40岁的居民血脂异常总体患病率为43%。高脂血症表现为血液中的TC、TG、LDL-C超过正常范围,但多数患者并没有明显临床症状和异常体征往往被忽视,导致我国成人血脂异常知晓率仅为16.1%、治疗率为7.8%、控制率为4.0%,总体仍处于较低水平,严重威胁着机体健康^[9]。作为心脑血管疾病的重要危险因素,在提高人们医学知识普及率的同时,对于高脂血症的防治越来越受到关注。在控制饮食、加强锻炼的基础上,寻找安全有效的治疗药物尤为重要。

3.2 EPO的作用

EPO是人体源性糖蛋白激素,在胚胎早期由肝生成,然后逐渐向肾转移,出生后主要由肾小管间质细胞分泌。作为一种集落刺激因子,EPO可与红系祖细胞表面特异性EPO受体结合,促进骨髓

内红系定向干细胞分化为红系母细胞,有核红细胞的血红蛋白合成,以及骨髓内网织红细胞和红细胞的释放^[10]。rhEPO主要用于治疗多种原因造成的贫血,临床应用表明EPO是一种十分安全的药物。研究表明,EPO除了调节红细胞生成外,还具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、调节免疫等多效性,这也提示EPO具有潜在的降血脂作用^[11-12]。

3.3 EPO的降脂作用及其机制研究结果

血脂水平升高是高脂血症的直接证据。本研究结果显示,经过8周的高脂饲料喂养,模型组大鼠TC、TG、LDL-C水平升高,HDL-C水平降低,与以往文献报道一致。在成功建立高脂血症大鼠模型后,腹腔注射 $1000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的EPO可显著降低高脂血症大鼠血清血脂水平,提示EPO可发挥降脂作用。高脂血症患者常伴有不同程度的血液黏滞度增高,血液流变学检测可反映血液流动性、凝滞性和血液黏度的变化^[13-14]。本研究结果表明, $1000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的EPO可降低低切变率、中切变率、高切变率全血黏度和中切变率全血还原黏度、血沉等指标,对高脂血症大鼠血液流变学有明显改善作用。脂质代谢紊乱可导致机体脂质过氧化水平升高,过氧化产物增多而抗氧化物质减少^[15]。研究报道,EPO能增强大脑、肠道谷胱甘肽过氧化酶、过氧化

氢酶等抗氧化酶的活性,降低肝脏丙二醛含量,从而通过上调抗氧化酶的表达及下调氧自由基产生发挥抗氧化作用^[16-17]。本研究结果显示,EPO干预可降低高脂血症大鼠肝组织MDA含量,升高SOD活性,削弱高脂血症大鼠的肝脏氧化损伤。体内脂质代谢异常也会导致机体炎症反应增加,是引起多种损伤的重要因素^[18]。EPO可减少许多致炎因子如TNF- α 、IL-6等的释放,减轻炎性细胞的浸润而发挥抗炎作用^[19-20]。本研究结果显示,高脂血症大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 水平明显升高,EPO干预可显著降低IL-1 β 和TNF- α 水平。Western Blotting结果亦表明,EPO干预可使高脂血症大鼠肝组织SOD1蛋白表达增强,IL-1 β 蛋白表达减弱。

综上所述,EPO可显著改善高脂血症大鼠的血脂水平,其降脂作用机制可能与改善血液黏滞性、减轻肝脏氧化损伤和炎症反应有关。作为一种细胞保护因子,EPO对许多器官的损伤均具有良好保护作用,有着广阔的应用前景,本研究初步揭示了EPO对高脂血症的影响及其作用机制,为开发EPO新的临床用途提供理论和实验依据。

参考文献:

- [1] Cowper B, Li X, Yu L, et al. Comprehensive Glycan Analysis of Twelve Recombinant Human Erythropoietin Preparations from Manufacturers in China and Japan[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 153: 214-220.
- [2] Ma X, Shi Y. Whether Erythropoietin can be a Neuroprotective Agent Against Premature Brain Injury: Cellular Mechanisms and Clinical Efficacy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20 (3): 611-629.
- [3] Pourtaji A, Jahani V, Sahebkar A, et al. Application of Erythropoietin in Chronic Heart Failure Treatment[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20 (20): 2080-2089.
- [4] Choi JI, Choi JW, Shim KH, et al. Synergistic Effect in Neurological Recovery via Anti-apoptotic Akt Signaling in Umbilical Cord Blood and Erythropoietin Combination Therapy for Neonatal Hypoxic-ischemic Brain Injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11995.
- [5] Shibuya S, Toda T, Ozawa Y, et al. Acai Extract Transiently Up-regulates Erythropoietin by Inducing a Renal Hypoxic Condition in Mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2): 533.
- [6] 杨欢, 石玉红, 冉海凤, 等. 促红细胞生成素的生理功能及生成来源[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26 (4): 434-443.
- [7] 胡慧芸, 陈则华, 陈鹰, 等. 植物源性多不饱和脂肪酸对高脂血症大鼠血脂影响[J]. *中国药师*, 2018, 21 (12): 2114-2118.
- [8] 黄晓东, 蔺际葵, 杜鹏辉, 等. 高脂血症急性胰腺炎T淋巴细胞亚群和细胞因子的变化及意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31 (1): 92-97.
- [9] 中国心血管健康与疾病报告2020编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26 (3): 209-218.
- [10] Dey S, Lee J, Noguchi CT. Erythropoietin Non-hematopoietic Tissue Response and Regulation of Metabolism During Diet Induced Obesity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 725-734.
- [11] Wu H, Zhao J, Chen M, et al. The Anti-aging Effect of Erythropoietin via the ERK/Nrf2-ARE Pathway in Aging Rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61 (3): 449-458.
- [12] Yang Z, Yan L, Cao H, et al. Erythropoietin Protects Against Diffuse Alveolar Hemorrhage in Mice by Regulating Macrophage Polarization through the EPOR/JAK2/STAT3 Axis[J]. *J Immunol*, 2021, 206 (8): 1752-1764.
- [13] 陆仕华, 巫丽丽, 刘华钢, 等. 三七总皂苷肠溶微丸对高脂血症家兔血液流变学的影响[J]. *中国药师*, 2017, 20 (4): 658-660.
- [14] 凌爽, 冯月男, 刘思莹, 等. 补阳还五汤对高脂血症模型大鼠血液流变学和小血小板相关生物学指标的影响[J]. *中国药房*, 2021, 32 (7): 801-806.
- [15] Belce A, Ozkan BN, Dumlu FS, et al. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2022, 17: 1-6.
- [16] Thompson AM, Farmer K, Rowe EM, et al. Erythropoietin Modulates Striatal Antioxidant Signalling to Reduce Neurodegeneration in a Toxicant Model of Parkinson's Disease[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 109: 103554.
- [17] Khalil SK, Amer HA, El Behairy AM, et al. Oxidative Stress During Erythropoietin Hyporesponsiveness Anemia at End Stage Renal Disease: Molecular and Biochemical Studies[J]. *J Adv Res*, 2016, 7 (3): 348-358.
- [18] Zălar DM, Pop C, Buzdugan E, et al. Effects of Colchicine in a Rat Model of Diet-induced Hyperlipidemia[J].

- Antioxidants (Basel), 2022, 11 (2) : 230.
- [19] Chiou TT, Lee JJ, Wang MC, et al. Genetic Disposition and Modifiable Factors Independently Associated with Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108 (1) : 164-169.
- [20] Zhang CY, Du J, Zhang R, et al. Erythropoietin Attenuates

Propofol-induced Hippocampal Neuronal Cell Injury in Developing Rats by Inhibiting Toll-like Receptor 4 Expression[J]. Neurosci Lett, 2002, 716: 134647.

(收稿日期 2022年3月22日 编辑 郑丽娥)