

中药调血脂有效成分的研究进展

钟询龙, 丁金龙, 罗朵生

(广东药学院中医药研究院/国家中医药管理局“高脂血症调肝降脂重点研究室”, 广东广州 510006)

摘要: 将近年报道的具有调血脂作用的中药有效成分作一综述, 归纳为皂苷类、蒽醌类、黄酮类、生物碱类、多糖类、不饱和脂肪酸类、蛋白质类、多酚类及其他成分, 总结了各类有效成分的调血脂作用及其作用机制, 并对深入开展中药调血脂有效成分的研究提出建议。

关键词: 中药; 有效成分; 调血脂作用; 作用机制

中图分类号: R972⁺.6

文献标识码: A

文章编号: 1672-979X (2010) 11-0449-03

Progress on Blood Lipid-regulating Active Ingredients from Traditional Chinese Medicine

ZHONG Xun-long, DING Jin-long, LUO Duo-sheng

(Institute of Chinese Medical Science of Guangdong Pharmaceutical University / Key Unit of Modulating Liver to Treat Hyperlipemia of SATCM, Guangzhou 510006, China)

Abstract: This research review aims to summarize the blood lipid-regulating active ingredients from traditional Chinese medicine, including saponins, anthraquinones, flavonoids, alkaloids, polysaccharides, unsaturated fatty acids, proteins, polyphenols and other ingredients, and analyze their blood lipid-regulating effects and mechanism of action. Some suggestions are provided for the further study about the blood lipid-regulating active ingredients from traditional Chinese medicine.

Key Words: traditional Chinese medicine; active ingredient; regulation of blood lipid; mechanism of action

脂代谢紊乱是指血浆中胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和 (或) 低密度脂蛋白 (LDL-C) 过高和 (或) 高密度脂蛋白 (HDL-C) 过低的脂质代谢异常, 是导致动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的主要危险因素。目前临床应用的调血脂药物主要有化学药和中药。化学药因疗效确切、机制清楚而被广泛应用, 但普遍存在不同程度的毒副作用; 中药则因毒副作用小、多靶点起效、可长期服用而日渐受到青睐。以往调血脂中药研究多集中于中药及复方的药理作用。近年中药有效成分研究作为中药现代化进程中一项不可或缺的基础研究逐渐受到重视, 涉及调血脂有效成分的研究报道也日益增多。现就各类调血脂活性成分的药效及作用机制的研究概况综述如下。

1 皂苷类

皂苷类成分目前报道最多, 主要有三七总皂苷、绞股蓝总皂苷、人参总皂苷、柴胡皂苷等^[1-4], 均能显著降低高血脂动物血清 TC、TG 和 LDL-C, 升高 HDL-C。皂苷类成分主要通过抑制外源性胆固醇的吸收起到调血脂作用。如三七总皂苷、绞股蓝总皂苷主要通过与其胆固醇结合, 阻断

肝肠循环, 减少机体对胆固醇的吸收, 从而降血脂^[3]; 并通过提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 显著降低血脂及脂质过氧化终产物丙二醛 (MDA), 减少氧自由基生成, 使膜脂质不被破坏, 起到降低胆固醇的作用^[5,6]。

2 蒽醌类

蒽醌类成分主要包括蒽醌类化合物、衍生物及不同还原程度的产物, 目前文献报道有调血脂作用的蒽醌类成分主要有大黄蒽醌、决明子蒽醌、何首乌蒽醌等^[7-9]。吴小明^[7]研究表明, 大黄素 (大黄蒽醌的主要成分) 可显著降低高血脂大鼠血清 TC 和 TG; 李续娥等^[8]研究表明, 决明子蒽醌可显著降低高血脂动物血清 TC、TG 和 LDL-C; 崔映宇等^[9]研究发现, 何首乌蒽醌可显著降低血清 TC。蒽醌类成分大多是通过刺激胃肠道蠕动, 抑制肠道对胆固醇的再吸收, 增加胆固醇排泄。大黄素还可通过抗脂质过氧化发挥降血脂作用^[10]。决明子蒽醌通过抑制细胞内胆固醇合成达到降血脂目的^[11]。

3 黄酮类

目前文献报道, 有调血脂作用的黄酮类成分主要有陈

收稿日期: 2010-02-03

作者简介: 钟询龙 (1985-), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学 E-mail: zsdx1985115@163.com

皮的橙皮苷、山楂金丝桃苷、荞麦总黄酮、沙棘黄酮、银杏叶黄酮等^[3,12]。李贵海等^[13]研究发现, 金丝桃苷可明显降低大鼠血清TC和升高HDL-C, 同时显著升高大鼠肝脏LDLR蛋白水平, 增加LDLR数量。Molnar等^[12]研究表明, 橙皮苷能抑制过多的胆甾醇, 显著降低TC、TG、LDL-C, 升高HDL-C。多数黄酮类成分通过提高肝脏SOD活性, 减少自由基产生, 降低血清和肝脏MDA含量, 抑制脂质过氧化, 从而防止脂质代谢紊乱。橙皮苷则是通过以下途径起调血脂作用^[12,14]: (1) 抑制血浆和肝脏中羟甲戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶和乙酰辅酶A-胆固醇转移酶的活性, 直接干扰胆固醇合成与吸收; (2) 抑制胆汁酸重吸收, 阻断胆汁酸的肝肠循环, 促进体内胆固醇转化为胆汁酸; (3) 抑制胰脂肪酶活性, 增加TG从粪便中排出。

4 生物碱类

生物碱类成分是一类含氮有机化合物, 大多数有较复杂的氮杂环结构, 具有强烈的生物活性。目前报道有调血脂作用的生物碱类主要有黄连生物碱、川芎生物碱、荷叶生物碱等^[15-17]。小檗碱和川芎嗪分别是黄连生物碱与川芎生物碱的主要成分^[15,16], 均能显著降低高血脂动物血清TC、LDL-C, 升高HDL-C。小檗碱降血脂机制比较复杂, 目前认为主要有两条途径: (1) 通过激活细胞外调节激酶信号通路, 作用于LDLR mRNA 3' UTR区域内近5' UTR端的3个序列, 促进细胞LDLR mRNA转录增加, 增强LDLR蛋白表达, 以更高的亲和性结合脂蛋白, 介导肝细胞对脂蛋白的摄取和代谢, 增强肝细胞清除胆固醇的功能, 维持血浆LDL-C水平相对稳定, 起调血脂的作用^[18]; (2) 通过磷酸腺苷活化蛋白激酶途径影响脂质合成过程中乙酰辅酶A羧化酶磷酸化, 增强脂肪酸的氧化作用而抑制肝细胞内脂质合成, 显著减少肝脏中脂质储存, 明显减少血浆TG的含量^[19]。川芎嗪降主要通过抑制黄嘌呤氧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 等的活性, 提高SOD活性, 减少氧自由基和脂质过氧化物 (LPO) 含量, 抑制因体内氧自由基聚集而引发脂质过氧化的链式自由基反应, 防止因膜脂质破坏所致的脂质代谢紊乱^[20]。

5 多糖类

目前文献报道有调血脂作用的多糖类成分主要有灵芝多糖、黄精多糖、昆布多糖等^[21-23]。多糖类成分均能显著降低高血脂动物血浆TC和TG, 升高HDL-C。此外, 昆布多糖可显著降低血浆LDL-C和LPO水平。多糖类主要通过增加肠蠕动和促进胆固醇向胆酸转化, 增加胆固醇排泄而起

降血脂作用。昆布多糖与其他多糖不同, 主要是通过抗脂质过氧化和促进脂质转运与代谢起调血脂作用^[23-25]: (1) 提高血清卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 的活性, 促进HDL2-C合成, 将外周组织中游离的胆固醇转移至肝脏, 并促进胆固醇转化为胆固醇酯; (2) 提高脂蛋白酯酶、胰脂肪酶活性, 催化TG水解成甘油和脂肪酸, 并促进HDL3-C转化为HDL2-C, 促进胆固醇逆向转运和代谢而降低血清TC; (3) 降低血清LPO含量, 阻止HDL-C氧化, 起到抑制脂质过氧化的作用。

6 不饱和脂肪酸类

目前报道, 月见草油中的 γ -亚麻酸 (GLA), 马齿苋中的 ω -3不饱和脂肪酸, 杜仲籽油中的 α -亚麻酸以及沙棘油中的不饱和脂肪酸等, 均能显著降低高血脂动物血清TC、TG和LDL-C, 升高HDL-C。GLA降血脂机理主要有^[26,27]: (1) 在体内转化为前列腺素 E_2 、前列环素、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 等能降低TC的物质; (2) 增大胆固醇的极性和水溶性, 使之更易被酶水解从而转化与排泄, 抑制TC升高; (3) 降低LPO水平, 提高SOD、GSH-Px、过氧化氢酶等的活性, 清除机体过多自由基或超氧化物而起抗脂质过氧化作用。杜仲籽油中的 α -亚麻酸则通过抑制脂肪酸、TG合成及加速 β -氧化而发挥降血脂作用^[28]。

7 蛋白质类

目前报道具有调血脂作用的蛋白质类成分主要有决明子蛋白、大豆蛋白、甘薯黏蛋白等^[3,8], 均能显著降低高血脂动物血清TC、TG和LDL-C, 其调血脂作用主要是抑制外源性胆固醇的吸收。蛋白质类可与胆汁酸结合, 减少肝肠循环的胆汁酸量, 阻碍胆汁酸的利用, 增加其排泄量, 抑制胆固醇在体内的吸收和沉积。文献还报道, 大豆蛋白可通过提高卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性, 抑制胆固醇吸收, 促进胆固醇代谢^[3]。

8 多酚类

目前文献报道有调血脂作用的多酚类主要有茶多酚、决明子酚、大黄酚等^[3,4]。多酚类的调血脂作用机制类似于黄酮, 主要是通过抗脂质氧化作用和清除自由基实现。茶多酚含有很多酚性羟基, 易氧化成醌类而提供氢原子, 氢原子与自由基结合, 使其还原为惰性化合物; 还可通过自身氧化抑制胆固醇及不饱和脂肪酸氧化, 减少胆固醇及其氧化物在血管沉积, 促进不饱和脂肪酸转运和清除胆固醇^[3]。

9 其他成分

三萜类、固醇类等化合物也具有调血脂作用。陈艳玲

等^[29]研究表明,女贞子三萜类化合物能降低高血脂大鼠血清和肝脏TC、TG及LDL-C,主要是抑制食物中外源性脂质的吸收,加速肝脏中胆固醇清除以及抗脂质过氧化。绿豆中的植物固醇与胆固醇竞争酯化酶,使胆固醇不能酯化,减少吸收,从而显著降低高血脂动物血清TC^[30]。

近年,从中药中获取调血脂有效成分已成为创新调血脂中药研发的重要途径,但多数处于研究阶段。成分明确、机制清楚的调血脂中药市场占有率尚有限,还需大力开展调血脂中药有效成分的研究,加快其产业化进程,重点关注以下几点:(1)加强有效成分活性强弱的筛选 有效成分的成分很多,但其活性强弱不同,应加强活性较强成分的研究;(2)加强有效成分毒理作用的研究 中药有效成分因经过提取、精制、纯化,已于原材大不相同,更不同于经过增效减毒配伍的中药复方制剂,在活性成分有效富集、药效作用显著增强的同时,其毒副作用也可能增强,在研究中药有效成分的同时,必须重视其安全性的评价;(3)加强有效成分作用机制的研究 目前关于有效成分作用机制的研究尚不够深入,多停留在评价生化指标与药效指标水平,需进一步强化多种有效成分有机组合的物质组合与疾病相关靶点关联性的研究;(4)加强有效成分间协同作用的研究 多途径、多靶点起效是中药的特色与优势,中药各成分之间存在着协同增效或拮抗作用,因此,有效成分协同作用的研究应借助中医方剂配伍“七情”理论,加强有效成分减毒增效,药简力专作用的研究,从而可能获得功效更强的配伍组合。

参考文献

- [1] 刘丽萍.三七总皂苷治疗高血脂症伴高血糖度临床观察[J].实用心脑血管病杂志,2006,14(1):66-67.
- [2] 林转娣.绞股蓝总苷片调节血脂的疗效观察[J].广东医学院学报,2001,19(3):200-201.
- [3] 张勇,尚德静,李庆伟.中药降血脂的研究进展[J].辽宁师范大学学报(自然科学版),2004,27(2):201-205.
- [4] 王也,富同义.降血脂类中药的研究进展[J].中医学刊,2006,24(11):2137-2139.
- [5] 蒲清荣,魏不先.三七药理作用研究概述[J].现代医药卫生,2007,23(24):3704-3705.
- [6] 王树柱,潘莹.复方绞股蓝胶囊对高血脂小鼠血脂的影响[J].广西中医药,2005,28(3):54-55.
- [7] 吴小明.大黄素对大鼠混合型高血脂症的影响[J].安徽医药,2008,12(11):1026-1028.
- [8] 李续娥,郭宝江.决明子蛋白质和蒽醌苷对高血脂大鼠血脂的影响[J].中国临床康复,2002,27(5):374-375.
- [9] 崔映宇,李焰焰.首乌研究进展[J].阜阳师范学院学报(自然科学版),2004,21(4):24-27.
- [10] 吴立明.活血化瘀中药治疗高血脂症的机理探讨[J].国医论坛,2003,18(6):12-13.
- [11] 李楚华,李续娥,方昆阳,等.决明子蒽醌在细胞内胆固醇的合成中的作用[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(33):6593-6596.
- [12] Molnar P, Kawase M, Satoh K, et al. Biological activity of carotenoids in red paprika, Valencia orange and golden delicious apple[J]. *Phytother Res*, 2005, 19(8):700-707.
- [13] 李贵海,孙敬勇,张希林,等.山楂降血脂有效成分的实验研究[J].中草药,2002,33(1):51-52.
- [14] 欧仕益.橘皮苷的药理作用[J].中药材,2002,36(7):531-533.
- [15] 崔学军.黄连及其有效成分的药理研究进展[J].中国药师,2006,9(5):469-470.
- [16] 张晓萍.川芎及其有效成分药理活性研究进展[J].黑龙江医药,2005,18(5):332-333.
- [17] 肖桂青,卢向阳,田云,等.荷叶中生物碱类成分的研究进展[J].化学与生物工程,2006,23(5):1-2.
- [18] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statin[J]. *Nature Med*, 2004, 10(12):1344-1351.
- [19] Brusq J M, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(6):1281-1288.
- [20] 何晶.川芎嗪的药理作用及临床应用[J].首都医药,2005(23):31-32.
- [21] 邓海林,吴佩颖,王建新.灵芝的研究进展[J].时珍国医国药,2005,16(2):141-143.
- [22] 张庭廷,夏晓凯,陈传平,等.黄精多糖的生物活性研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(7):42-45.
- [23] 邵磊,辛现良,耿美玉,等.昆布多糖药理作用的研究进展[J].中国海洋杂志,2005,24(2):57-60.
- [24] 王慧铭,孙炜,黄素霞,等.昆布多糖对大鼠减肥及降血脂作用的实验研究[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(1):16-19.
- [25] 孙炜,王慧铭.昆布多糖对高血脂大鼠降胆固醇作用及其机理的研究[J].中国中药杂志,2004,29(10):1015-1016.
- [26] 彭建农.月见草的现代研究概况[J].中华现代临床医学杂志,2008,6(8):694-695.
- [27] 刘贺荣,杨建军,李国莉,等.月见草油对大鼠血脂及SOD、CAT活性的影响[J].宁夏医学院学报,2002,24(6):411-412.
- [28] 郭美丽,周燕平,冯暄.杜仲籽油辅助降血脂作用实验研究[J].中国预防医学杂志,2008,9(7):677-678.
- [29] 陈艳玲,刘浩然.女贞子总三萜酸对饮食性高血脂大鼠的血脂调节作用[J].中国临床医药研究杂志,2007,167:4-6.
- [30] 刘浩然,田育望.中药降脂活性成分药理作用研究概述[J].湖南中医药导报,2002,8(12):742-745.