

中药有效成分对血脂异常作用机制的研究进展

耿秀超¹, 张雨豪², 景佳星¹, 朱中瑞¹, 李强^{1*}, 于文涛^{1,3*}

(1. 河北中医学院 中西医结合学院, 基础医学院, 针灸推拿学院, 石家庄 050200;

2. 河北大学 医学院, 保定 071000;

3. 河北省心脑血管病中医药防治研究重点实验室, 石家庄 050091)

[摘要] 血脂异常是脂质代谢性疾病。目前,我国成人血脂异常发病率高达40.40%,美国成人单项低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常者超1亿,发病率逐年上升且呈低龄化趋势。血脂异常与脂肪肝、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、糖尿病和脑卒中等多种疾病密切相关,现已发展为全球性公共卫生问题,严重威胁人类生命健康。现代医学认为其发病机制复杂,与糖脂代谢异常、胰岛素抵抗(IR)等多种因素有关。祖国医学将其归于本虚标实之证,与肝、脾、肾关系密切,认为膏脂过多可酿生痰浊而致诸多疾病。针对其治疗而言,西医主要使用他汀类化学合成制剂,治疗效果较稳定,但肌痛、肌炎、横纹肌溶解和急性肾损伤等诸多不良反应是制约其临床应用的主要因素。祖国医学源远流长,中药具有多途径、多靶点、多层次调节血脂异常,且不良反应少、药物依赖性低的优点。当前中药防治血脂异常的相关研究越来越多,但主要集中在疗效观察和处方总结等方面,对中药作用机制的深入探讨和归纳总结相对较少。通过检索和整理国内外近5年的相关文献,从有效成分、治疗途径和作用靶点等方面进行综述,全面介绍了中药在调节血脂异常机制方面的最新研究进展,并对未来可能的研究方向提出了一些建议,以期在临床上更好地防治该病提供新思路 and 理论依据。

[关键词] 血脂异常; 中药有效成分; 靶点; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R285;G353.11;R972+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)20-0213-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202037

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200813.1041.003.html>

[网络出版日期] 2020-8-13 11:46

Advances in Mechanism of Traditional Chinese Medicines and Its Active Ingredients Treating Dyslipidemia

GENG Xiu-chao¹, ZHANG Yu-hao², JING Jia-xing¹, ZHU Zhong-rui¹, LI Qiang^{1*}, YU Wen-tao^{1,3*}

(1. Faculty of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, School of Basic Medicine,

Faculty of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Hebei University of Chinese Medicine,

Shijiazhuang 050200, China;

2. School of Medicine, Hebei University, Baoding 071000, China;

3. Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of

Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] Dyslipidemia is a disease of lipid metabolism. At present, the prevalence of dyslipidemia in adults in China is as high as 40.40%. In the United States, there are more than 100 million individuals with abnormal low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and the incidence rate is increasing year by year and

[收稿日期] 20200227(025)

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2015423057);河北省高等学校科学技术研究青年基金项目(QN2018088);河北省中医药管理局科研计划项目(2020132);2019年国家级大学生创新创业训练计划项目(201914432020)

[第一作者] 耿秀超,在读博士,从事心脑血管疾病中西医结合治疗的基础与临床研究,E-mail:xiuchaogeng@163.com

[通信作者] *李强,硕士,高级实验师,从事心脑血管病中医药防治研究,E-mail:qiangli2020@163.com;

*于文涛,博士,教授,博士生导师,从事缺血性脑血管病中医证治规律研究,E-mail:ywtawen@163.com

showing a trend of becoming younger. Dyslipidemia is closely related to a variety of diseases such as fatty liver, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, diabetes, and stroke. It has now developed into a global public health problem that seriously threatens human life and health. Modern medicine believes that its pathogenesis is complicated and is related to abnormal glucose and lipid metabolism, insulin resistance (IR) and other factors. Chinese medicine ascribes it to primary asthenia-secondary sthenia syndrome, which is closely related to the liver, spleen, and kidney. It is believed that excessive fat and grease can cause phlegm and cause many diseases. In terms of its treatment, western medicine mainly uses statin chemical synthesis preparations, with stable therapeutic effect, but many adverse reactions such as myalgia, myositis, rhabdomyolysis and acute renal injury are the main factors restricting its clinical application. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history, and multi-pathway, multi-target, multi-level regulation of dyslipidemia, few adverse reactions and low drug dependence are the principal advantages of TCM in treating dyslipidemia. At present, there are more and more researches on the prevention and treatment of dyslipidemia by TCM, but they are mainly focused on the observation of curative effect and the summary of prescription, and there are relatively few in-depth discussion and summary of the mechanism of TCM. Through comprehensively retrieving and collating the relevant domestic and foreign literatures in the past five years, we reviews from the perspective of effective ingredients, therapeutic pathways, and targets of action, and comprehensively introduces the latest research progress of TCM on the mechanism of regulating dyslipidemia, and put forward some suggestions for the possible research direction in the future, in order to provide new ideas and theoretical basis for TCM in clinical prevention and treatment of this disease.

[Key words] dyslipidemia; active ingredients of traditional chinese medicine; targets; mechanism of action; advance

血脂异常属于脂质代谢性疾病,主要包括总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低等在内的各种情况^[1]。近年来,随着经济发展和饮食习惯的改变,发病率逐年上升,我国人群的血脂异常总体患病率已高达40.40%^[2],农村超过城市,分别为40.8%和39.9%,男性和女性分别为47.0%和33.5%^[3]。美国成人单项LDL-C异常者超1亿^[4]。另外,该病呈低龄化趋势,高胆固醇血症在儿童青少年中的患病率也明显增加^[1]。血脂异常与脂肪肝、高血压、动脉粥样硬化、冠心病、糖尿病和脑卒中等多种疾病密切相关^[5],现已发展为全球性公共卫生问题,严重威胁人类生命健康。世界卫生组织报道由血脂异常诱发的心血管疾病死亡已占据了非感染性疾病死亡的一半以上^[6]。我国心血管疾病死亡原因已占城乡居民总死亡原因的首位,农村为45.50%,城市为43.16%^[2]。2018年美国心脏协会/美国心脏病学/多元社会学院(AHA/ACC)指南^[7]和2019年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(ESC/EAS)发布的脂质管理指南^[8]均建议将高和非常高的风险患者LDL-C控制在非常低的水平($<1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甚至更低)。LDL-C正是预

防动脉粥样硬化性心血管疾病的主要治疗靶点^[9]。现代医学认为其发病机制复杂,与糖脂代谢异常,IR等多种因素有关。祖国医学将其归于本虚标实之证,与肝、脾、肾三脏关系密切,认为膏脂过多可酿生痰浊而致诸多疾病。针对其治疗而言,西医主要使用他汀类化学合成制剂,治疗效果较稳定,但肌痛、肌炎、横纹肌溶解和急性肾损伤等诸多不良反应是制约其临床应用的主要因素。

中医学源远流长,大量数据证明,中药在防止血脂异常的研究方面效果显著,其具有多途径、多靶点、多层次调节血脂异常,且不良反应少、药物依赖性低的优点^[10]。中药有效成分包含多糖、多酚、脂肪酸和生物碱等,能广泛参与激活受体、信号传导和免疫识别等生理病理过程,发挥抗氧化损伤、减少炎性介质、增强机体免疫力和调节糖脂代谢等多种功效。HUANG等^[11]研究表明普洱茶中的茶黄素可以减少肠道胆盐水解酶活性相关的微生物,从而改变小鼠和人类的肠道菌群和微环境,达到调节血脂异常的良好效果。SUN等^[12]通过代谢组学研究发现五味子木脂素可显著抑制肝脏脂肪生成基因的mRNA表达水平,并降低肝X受体 α (LXR α)的mRNA表达,具有良好的调节血脂异常作用,其

作用机制与三羧酸循环、酮体和TC合成、胆碱代谢和脂肪酸代谢有关。ZHONG等^[13]研究发现中药栀子的有效成分栀子苷可通过上调miR-142a-5p,达到抑制脂质代谢基因SREBP-1c肝表达水平的作用,从而有效降低高脂模型小鼠血清脂质水平,并对肝脂质蓄积有良好的治疗作用。

综上,目前关于中药防治血脂异常的研究多集中在疗效观察和处方总结等方面,对其作用机制的深入探讨(特别是与靶点医学相关的内容)尚处在新兴领域,另外,通过文献检索发现,针对中药有效成分治疗血脂异常作用机制的归纳总结相对较少。因此本文以此为切入点,通过整理国内外近5年的相关文献资料,从有效成分、治疗途径和作用靶点等方面进行综述,全面介绍了中药在调节血脂异常机制方面的最新研究进展,并对未来可能的研究方向提出了一些建议,以期中药在临床上更好地防治该病提供新思路 and 理论依据。

1 中医学对血脂异常的认识

中医文献无“血脂”或“血脂异常”之名,追溯至《黄帝内经·素问·通评虚实论》可见“甘肥贵人,则膏粱之疾也”,张志聪在《灵枢集注》有“精微溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏脂丰满”等论述,血脂异常符合“膏粱之疾、膏脂丰满”的描述。中医学认为,血脂异常多本虚标实之证,与肝、脾、肾三脏关系密切,其中脾肾亏虚、肝失调达为本,痰浊、痰湿、血瘀、气滞等病理产物为标,后世医家亦有提出污血、脉浊等理念^[14]。

多数学者将血脂异常分为以下几个证型:痰湿阻遏型、气滞血瘀型、阴虚阳亢型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型^[15]。治则大多补益肝肾,健脾理气、活血化瘀、清热解毒、清热通便、祛湿化痰等^[16]。其中补益肝肾类的中药有何首乌、灵芝、枸杞子、女贞子、刺五加叶、桑寄生、沙苑子等;健脾理气类的中药有绞股蓝、人参、甘草、陈皮、山楂、薤白等;活血化瘀类的中药有水蛭、蒲黄、虎杖、当归、姜黄、牛膝、川芎、三七、银杏叶等;清热解毒类的中药有黄芩、马齿苋、柴胡、黄连、菊花、漏芦、荷叶、熊胆、葛根等;清热通便类的中药有大黄、虎杖、决明子等;祛湿化痰类的中药有半夏、昆布、海带、泽泻、沙棘等。

2 中药有效成分治疗血脂异常作用机制

2.1 中药治疗血脂异常有效成分研究 既往研究显示具有治疗血脂异常的中药有效成分包含多酚类、多糖类、黄酮类、植物甾醇类、不饱和脂肪酸类、萜醌类、皂苷类、生物碱类、蛋白质类共九类。中药

治疗血脂异常有效成分总结见表1。

表1 中药治疗血脂异常有效成分

Tab1 Effective components on treatment of dyslipidemia with traditional Chinese medicine

有效成分类别	代表药物	有效成分名称	参考文献
多酚类	茶叶	茶多酚	[17]
	蓝莓	蓝莓叶多酚	[18]
	葡萄	葡萄籽多酚	[19]
多糖类	枸杞	枸杞多糖	[20]
	灵芝	灵芝多糖	[21]
	黄芪	黄芪多糖	[22]
黄酮类	黄芩	黄芩茎叶总黄酮	[23]
	山楂	山楂黄酮	[24]
	沙棘	沙棘果渣总黄酮	[25]
	沙苑子	沙苑子总黄酮	[26]
	旋覆花	旋覆花总黄酮	[27]
	玫瑰	玫瑰黄酮	[28]
植物甾醇类	大豆	大豆甾醇	[29]
不饱和脂肪酸类	火麻仁	亚麻酸	[30]
萜醌类	地骨皮	地骨皮游离萜醌	[31]
	何首乌	制首乌总游离萜醌	[32]
	芦荟	芦荟萜醌	[33]
皂苷类	三七	三七总皂苷	[34]
	人参	人参皂苷Rb ₁	[35]
	青箱子	青箱子总皂苷	[36]
	绞股蓝	绞股蓝总皂苷	[37]
生物碱类	荷叶	荷叶碱	[38]
	黄连	小檗碱	[39]
	苦参	苦参碱	[40]
	吴茱萸	吴茱萸碱	[41]
蛋白质类	大豆	大豆蛋白	[42]

2.1.1 多酚类 多酚类成分主要是通过清除自由基和抗脂质过氧化而实现调节血脂作用。杨宽等^[17]研究表明茶叶中的茶多酚具有明显改善血脂水平和抗脂质氧化作用,在茶多酚高、中剂量组大鼠中,血清丙二醛(MDA)的含量显著降低,总超氧化物歧化酶(T-SOD)的活性显著上升,茶多酚通过抗自由基、抑制脂质过氧化物和提高膜稳定性对肝细胞产生保护作用。

2.1.2 多糖类 多糖类成分能提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等的活性、降低脂质过氧化物含量,还能通过增加肠道蠕动、增加对脂类的吸附、促进TC向胆酸的转化与排泄,而起到调节血

脂作用。胡彩虹等^[22]研究表明黄芪降血脂与其有效成分黄芪多糖对脂肪的分解有关,使二脂酰甘油-蛋白激酶C活性下降,Na⁺-K⁺-ATP⁺酶活性增加,从而改善脂肪代谢紊乱。

2.1.3 黄酮类 黄酮类化合物可在肠道内与TC形成络合物,而降低TC在体内的吸收,或通过抗氧化和清除自由基起到调节血脂的作用。如付璐等^[26]研究表明沙苑子总黄酮可通过上调肝脏PPAR α 蛋白的表达水平,加速脂肪酸的 β 氧化分解,减少TG的合成,来达到改善血脂水平的目的。

2.1.4 植物甾醇类 植物甾醇进入肠道后,与TC竞争酯化酶,使TC不能酯化,从而减少TC的吸收来达到调节血脂作用。焦文佳等^[29]研究表明大豆中提取的大豆甾醇可降低小鼠肝脏和血脂中TG与TC含量、血清LDL-C水平,升高血清中HDL-C水平。

2.1.5 不饱和脂肪酸类 不饱和脂肪酸与TC结合,可促进TC在体内的运转和代谢,能改善和保护血管壁功能,从而达到调节血脂作用。桑科植物大麻的干燥成熟种子火麻仁含有丰富的脂肪油,主要组成即为 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、亚油酸、油酸等不饱和脂肪酸。张丹丹等^[30]研究发现火麻仁油(有效成分为亚麻酸)可以明显降低高脂模型大鼠血清中TC、TG、ALT的含量以及AS指数,并显著增高血清和肝脏中SOD活性,表明火麻仁油具有良好的降血脂的作用。

2.1.6 蒽醌类 蒽醌类化合物及其衍生物主要通过促进胃肠蠕动,减少脂类在肠道的停留时间及吸收量,而达到调节血脂的作用。王卫杰等^[31]研究表明地骨皮蒽醌高、低剂量组粪便胆汁酸含量分别增加2.5倍和2.38倍,显著高于高脂模型组,其降脂机制与胆汁酸的外排有关。

2.1.7 皂苷类 皂苷类成分主要是与TC相结合,阻断肠循环,减少人体对TC的吸收,或通过作用于低密度脂蛋白受体(LDL-R)而达到调节血脂的作用。吴江立等^[34]研究表明三七中的主要活性成分三七总皂苷可通过降低PCSK9蛋白表达,减少LDL-R的降解,增加LDL-R的含量,促进肝脏对LDL-C的摄取来调节血脂。

2.1.8 生物碱类 生物碱类作用机制是通过提高HDL-C含量、抑制脂质过氧化和增强抗氧化酶活性等途径而起到调节血脂的作用。况军等^[38]证实荷叶碱改善了TC、HDL-C、LDL-C水平,且有研究表明其可通过胆固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1),调

亡相关因子(FAS),人羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMGCOAR)等调节脂质合成的相关基因,CD36等脂质摄取相关基因以及过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)等氧化代谢基因发挥降脂作用。

2.1.9 蛋白质类 蛋白质类机制可为影响体内激素水平,达到调节血脂的作用。董毓玘等^[42]对蛋白肽降血脂作用的分子机理进行研究,表明豆腐经体外模拟消化后的产物对胶束转运TC具有抑制作用,说明大豆蛋白肽具有显著的降血脂功效。

2.2 中药调节血脂异常的主要途径 脂质代谢对人体各项生命活动高效运行起到至关重要的作用。多种因素均可导致血脂异常,具体可分为抑制外源性脂质吸收和促进TC排泄,减少内源性脂质合成和代谢,促进脂质转运和分布,减轻IR,抗氧化损伤、抑制血小板聚集和改善肠道菌群等7个方面。

2.2.1 抑制外源性脂质的吸收和促进胆固醇排泄

外源性脂类通过小肠吸收后,以乳糜微粒的形式大部分进入体循环被利用,小部分随粪便排出。肠道所吸收的脂类物质是血脂的主要来源。曾晓会等^[43]研究表明布渣叶提取物可以减少外源性TC及代谢产物的吸收,促进TC排泄,增加其通过肠道速度,减少胆汁酸重吸收入血,达到调节血脂的目的。

2.2.2 减少内源性脂质的合成 内源性脂质主要指在人体肝脏、脂肪组织合成的TG和TC,通过控制内源性脂质的合成可以达到调节血脂的目的。李玉晶等^[44]研究表明决明子蒽醌苷等成分可影响脂质合成过程中关键酶、转录因子和受体等相关指标,使脂类合成量下降,同时影响TC代谢,导致VLDL、LDL水平下降,HDL水平增高,达到调节血脂的目的。

2.2.3 促进脂质的转运和分布 脂类需要与LDL-C、HDL-C结合才能转变为水溶性的脂蛋白复合体,转运到人体各处。HDL-C、LDL-C的结构蛋白分别为ApoA1、ApoB。邹莉芳等^[45]研究显示桑叶水提物可以升高高脂饮食小鼠血清ApoA1含量,降低ApoB含量和肝脏LCAT活性,影响细胞识别和摄取LDL、HDL,加快血脂运回肝脏,加速TC清除,从而达到降血脂的功效。

2.2.4 减轻胰岛素抵抗 正常情况下,TG水解需要依赖脂蛋白脂肪酶(LPL),胰岛素可使LPL活性增强,同时还可以抑制肝脂酶(HL)及激素敏感脂肪酶的活性,从而调节血脂。胰岛素抵抗(IR)的情况下,一方面糖代谢障碍,另一方面还会影响LPL活

性,造成脂代谢异常。而赵丹丹等^[46]研究证实人参中的有效活性成分人参皂苷 Rb₁可以通过减轻 IR 达到降血脂的目的。

2.2.5 抗氧化损伤 在病理条件下,氧自由基生成增多,促进脂质过氧化,升高过氧化脂质(LPO),破坏细胞膜,导致损伤加速,脂质代谢异常。张小超等^[47]研究表明,灯盏花中的主要有效成分灯盏乙素能够明显升高动脉粥样硬化(AS)大鼠的血清SOD和NO水平,降低血清MDA水平,降低脂质过氧化程度,进而保护血管内皮的正常功能。

2.2.6 抑制血小板聚集 前列腺素 I₂(PGI₂)扩血管作用较强,能够有效减少血小板聚集,增强胆固醇酯酶活性,提高分解脂肪能力,减少动脉壁TC的蓄积,增强纤溶系统活性。江小萍等^[48]临床研究显示,长期服用三七总皂苷能有效降低AS患者核转录因子- κ B(NF- κ B),细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,有效增加患者血清NO及PGI₂含量,抑制血小板聚集,进而调节血脂异常。

2.2.7 调节肠道菌群 肠道菌群的紊乱与血脂异常、肥胖、炎症性肠病等代谢性疾病密切相关^[49],肠道菌群的微生物丰富度和多样性变化会影响宿主对胰岛素、体质量、脂质和碳水化合物代谢的敏感性^[50],通过调节肠道菌群可作为降低高胆固醇血症的新途径^[51]。HUANG等^[52]研究表明绞股蓝总皂甙可降低非酒精性脂肪肝小鼠粪便中厚壁杆菌菌群和拟杆菌菌群的相对丰度比,使血清ALT,AST和TG水平降低,并减轻IR。REN等^[53]研究发现金鸡菊可以通过降低LDL水平和改善肠道菌群组成来调节血脂代谢,并改善肝功能。

2.3 中药治疗血脂异常的作用靶点 中药在治疗血脂异常方面疗效显著,具有多靶点,多途径的特点,相关研究始终是中西医结合心血管领域的研究热点。中药治疗血脂异常的作用靶点可分为以下几个方面。

2.3.1 尼曼匹克蛋白(NPC1L1) NPC1L1是一种多跨膜的胆固醇转运蛋白,在人体小肠刷状缘膜以及肝脏中高度表达。TC与NPC1L1蛋白的N端结构域结合,经囊泡内吞作用转入细胞内,可以抑制外源性TC的吸收,从而发挥降血脂作用^[54]。李若绮等^[55]研究发现山药有效成分薯蓣皂苷元可通过下调NPC1L1的表达,上调三磷酸腺苷结合盒转运体G8的表达来达到减少TC的吸收,降低高脂血症模型大鼠的血脂水平的目的。

2.3.2 羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原

酶 HMG-CoA 还原酶是内源性脂肪合成的限速酶,他汀类降脂药通过抑制其发挥作用,为临床调脂药物的首选^[56]。研究表明泽泻醇类化合物能通过直接竞争结合HMG-CoA还原酶来抑制其活性来达到降低TC的作用^[57],且通过临床和动物实验已证实中药泽泻具有良好的降脂效果^[58]。

2.3.3 LDL-R LDL-C主要是通过LDL-R途径吞噬与清除,LDL-R是LDL受体家族中最主要的受体,对降低TC含量、调节LDL代谢起关键作用^[59]。研究发现对高血脂动物模型给予苜蓿皂苷治疗,其可通过调控LDL-R mRNA的表达来增加肝细胞内TC的清除和转运,从而降低TG,TC以及LDL-C水平^[60]。

2.3.4 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs) PPARs与多种脂肪代谢异常过程相关,分为 α 、 β 、 γ 3类。YANG等^[61]研究发现车前子提取物可以上调肥胖小鼠肝脏和脂肪组织中PPARs,并促进与脂肪酸代谢和能量消耗有关靶基因mRNA的表达,有效降低高脂模型小鼠的脂质水平。青钱柳有效成分为青钱柳多糖。经实验表明,该成分对血脂代谢产生影响,增加肝脏和脂肪中PPAR γ 和脂肪甘油三酯酶基因mRNA的表达,降脂效果良好^[62]。

2.3.5 清道夫受体 B型I类清道夫受体(SR-BI)是一种糖蛋白受体,位于细胞膜表面,主要作用于高密度脂蛋白胆固醇酯(HDL-CE),促进RCT^[63]。邢宇婷等^[64]研究发现丹蛭降糖胶囊中的有效成分如太子参多糖、泽泻醇类化合物、丹皮酚等,其可明显上调SR-BI表达量,促进炎症脂肪细胞内TC的流出,减少TC蓄积,从而达到降糖调脂的作用。

2.3.6 磷脂酰胆碱胆固醇酰基转移酶(LCAT) LCAT是一种由肝脏合成的关键酶,在血中能够可逆性结合HDL,在循环HDL-C和随机对照试验(RCT)过程中起关键作用^[65]。中药丹参中的水溶性活性成分丹参素,是一种芳香酸类化合物,研究表明其可降低高脂血症模型鼠血脂水平,其作用机制可能通过增加肝组织LCAT和CYP7A1基因和蛋白的水平,上调载脂蛋白ApoA1及下调ApoB,促进HDL-C的转运作用,清除TC, TG和LDL-C而达到降血脂的目的^[66]。

3 总结与展望

近年来,中药治疗血脂异常的研究已从单纯血脂指标变化,深入到细胞、分子水平,涉及脂质合成与代谢、抗氧化损伤、减轻IR和抑制血小板聚集等多种机制。但目前仍存在部分问题,如大部分报道

原创性研究不足、重复研究较多,部分研究在作用部位、作用靶点方面的研究不够深入;中药在产地、炮制方面缺乏统一的质控标准,研究结果的稳定性和重复性较差,这将影响研究成果转化和临床应用。

随着制药技术的提高和中药药理学发展,未来中药在治疗血脂异常研究领域应该从以下方面深入开展,运用现代药理学方法,在中药有效成分筛选、药效活性部位修饰方面取得进展,开发出一批类似他汀类、贝特类临床疗效稳定、作用机制明确的中药单体制剂;传统医学认为“药食同源”,很多具有调脂作用的中药,如人参、大蒜、大豆、茶叶、灵芝、山药、苦杏仁等均可药食两用,为研发调节血脂的保健品或食品提供了潜在可能性。相信以现代科研方法为支撑,未来中药在治疗血脂异常方面将会发挥越来越大的作用。

[参考文献]

[1] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-953.

[2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.

[3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1):1-8.

[4] GUIJARRO C, CAMAFORT M. PCSK9 inhibitors: ratification of the role of LDL cholesterol in cardiovascular prevention. Towards a convergence of European and North American prevention guidelines? [J]. Rev Clin Esp, 2019, 2565(19):30159.

[5] LARSEN L E, SMITH M A, ABBEY D, et al. Hepatocyte-like cells derived from induced pluripotent stem cells: a versatile tool to understand lipid disorders [J]. Atherosclerosis, 2020, 303: 8-14.

[6] KLOSKA A, MALINOWSKA M, GABIG-CIMIŃSKA M, et al. Lipids and lipid mediators associated with the risk and pathology of ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10):E3618.

[7] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25):e1082-e1143.

[8] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of

dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Atherosclerosis, 2019, 290: 140-205.

[9] BROWNSTEIN A J, MARTIN S S. More accurate LDL-C calculation: externally validated, guideline endorsed[J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 149-153.

[10] 张宝珍,张凯. 从发展战略角度观中医药防治血脂紊乱的优势与挑战[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(5): 109-112.

[11] HUANG F, ZHENG X, MA X, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4971.

[12] SUN J H, LIU X, CONG L X, et al. Metabolomics study of the therapeutic mechanism of *Schisandra Chinensis* lignans in diet-induced hyperlipidemia mice [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):145.

[13] ZHONG H, CHEN K, FENG M, et al. Genipin alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia and hepatic lipid accumulation in mice via miR-142a-5p/SREBP-1c axis[J]. FEBS J, 2018, 285(3):501-517.

[14] 余一鸣,胡永慧,张莉野,等. 中药调血脂的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(17):3636-3644.

[15] 李璐,郭杨志,杨惠民,等. 血脂异常患者血清黏附分子与证候分型的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1):53-56.

[16] 何少明,高燕. 浅析中药在高脂血症治疗中的应用[J]. 产业与科技论坛, 2019, 18(23):47-48.

[17] 杨宽,钱卫东,秦蓓. 茶多酚对高脂血症大鼠血脂代谢和肝组织MDA、T-SOD含量的影响[J]. 中国油脂, 2019, 44(1):70-73,96.

[18] 华雨薇,李春阳,王帆,等. 蓝莓叶多酚对高脂小鼠血脂及肝脏组织的影响[J]. 食品科学, 2016, 37(11): 222-225.

[19] 连冠,鱼毛毛,徐璐,等. 葡萄籽多酚降血脂及抗动脉粥样硬化的作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(2):121-126.

[20] 朱晓丹,李光华,周旭,等. 枸杞多糖对高脂血症小鼠血脂及肝脏氧化应激的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(4):357-360.

[21] 杨燕燕,谢金东,周建华,等. 灵芝多糖对ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1):56-59,67.

[22] 胡彩虹,徐坤,孙静,等. 黄芪多糖对老年糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1453-1455.

[23] 陈建兵,陈一诺,庄箫,等. 黄芩茎叶总黄酮对高甘油三酯血症大鼠血脂的调节作用[J]. 实用临床医药杂

- 志, 2019, 23(21): 70-73.
- [24] 张明, 陈珍. 山楂黄酮提取物降血脂研究[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(16): 109-110, 113.
- [25] 孙琛, 冯野, 谢培, 等. 沙棘果渣总黄酮的降血脂及降血糖作用[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 142-145.
- [26] 付璐, 王景霞, 姚骏凯, 等. 沙苑子总黄酮对肾虚高脂血症模型大鼠血脂、甘油三酯合成途径的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(1): 31-38.
- [27] 杨振, 何丽明, 倪赛宏, 等. 旋覆花总黄酮的降脂作用研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 802-806, 815.
- [28] 贺家勇, 魏琴, 李志强, 等. 玫瑰黄酮提取物对高脂血症大鼠血脂及单核细胞趋化因子1表达的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(11): 1404-1407.
- [29] 焦文佳, 程铭, 夏廉臣, 等. 两种植物甾醇纳米粒的降胆固醇效果研究[J]. 食品工业科技, 2019, 40(16): 248-254.
- [30] 张丹丹, 但汉雄, 黄慧辉, 等. 火麻仁油对高脂血症大鼠血脂代谢及保肝作用研究[J]. 中国药师, 2015, 18(4): 571-573, 597.
- [31] 王卫杰, 郭闪闪, 何栋, 等. 地骨皮游离蒽醌对高脂血症大鼠模型降脂作用的实验研究[J]. 中医药学报, 2017, 45(3): 17-20.
- [32] 冷传龙, 王和生, 王永萍, 等. 制首乌总游离蒽醌对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型肝脏、脂肪组织重量及血脂、血清NO的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1806-1807.
- [33] 杨武英, 吴磊燕, 洪艳平, 等. 芦荟蒽醌对高脂血症小鼠脂代谢及LPL、MTTP基因mRNA表达的影响[J]. 中国食品学报, 2018, 18(12): 13-21.
- [34] 吴江立, 安胜军, 常宏. 三七总皂苷对金黄地鼠PCSK9-LDLR表达及血脂水平的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 140-145.
- [35] 于宁, 宋囡, 贾连群, 等. 人参皂苷Rb₁对高脂血症大鼠肝脏细胞焦亡的影响及其可能机制[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1283-1288.
- [36] 吴文丹, 梁琳, 唐颖, 等. 青葙总皂苷对高脂动物脂质代谢的影响[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(6): 493-498.
- [37] 葛槁槁, 王雪芬, 宗磊, 等. 绞股蓝总皂苷对ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠血管PPAR- γ /LXR- α /ABCA1信号通路的影响[J]. 浙江医学教育, 2019, 18(4): 47-50.
- [38] 况军, 王巍. 荷叶碱对小鼠动脉粥样硬化血管炎症及基质金属蛋白酶的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 97-100.
- [39] 曹辉, 裴蓓, 徐文, 等. 小蘗碱对高脂血症鼠脂联素的调控作用及其对血脂指标和斑块形成的影响[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 561-564.
- [40] 李小花, 程赣中, 周凤华. 苦参碱对慢性酒精性肝损伤大鼠血脂及抗氧化能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 1838-1839.
- [41] 张秋方, 杨奕樱, 陈洪, 等. 吴茱萸碱对高脂血症小鼠血脂水平及血液黏稠度的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 72-74.
- [42] 董毓玘, 陈贲, 宣佳, 等. 豆腐蛋白体外消化物抑制胶束转运胆固醇作用分析[J]. 食品科学, 2016, 37(19): 232-236.
- [43] 曾晓会, 曾巧煌, 黄琳, 等. 布渣叶提取物促高脂血症家兔胆固醇逆向转运机制研究[J]. 按摩与康复医学, 2017, 8(16): 57-59.
- [44] 李玉晶, 侯伟, 武俊紫, 等. 决明子蒽醌苷对非酒精性脂肪肝病大鼠肝脏组织中SREBP-1c和PPAR α 表达的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(10): 1511-1516.
- [45] 邹莉芳, 王玲, 丁晓雯, 等. 桑叶水提物预防小鼠高脂血症的作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(8): 3039-3045.
- [46] 赵丹丹, 白颖, 吴瑞, 等. 人参皂苷Rb₁对肥胖小鼠骨骼肌胰岛素抵抗及AMPK信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 852-858.
- [47] 张小超, 沈志强, 杨仁华, 等. 灯盏乙素对大鼠动脉粥样硬化的防治作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 59-63.
- [48] 江小萍, 曾凡鹏, 刘首明, 等. 三七总皂苷对血脂异常动脉粥样硬化病人血管内皮功能及单核细胞NF- κ B表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(7): 682-685.
- [49] VILLETTE R, KC P, BELIARD S, et al. Unraveling host-gut microbiota dialogue and its impact on cholesterol levels[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 278.
- [50] LEUSTEAN A M, CIOCOIU M, SAVA A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 5205126.
- [51] KRIAA A, BOURGIN M, POTIRON A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects [J]. J Lipid Res, 2019, 60(2): 323-332.
- [52] HUANG X, CHEN W, YAN C, et al. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109258.
- [53] REN Z, LI Y, LIU J, et al. Coreopsis tinctoria modulates lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein and improving gut microbiota [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(3): 1060-1074.

- [54] KAMISHIKIRYO J, HARAGUCHI M, NAKASHIMA S, et al. N-terminal domain of the cholesterol transporter Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) is essential for alpha-tocopherol transport [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2):476-480.
- [55] 李若绮, 石晶晶, 鲁海菲, 等. 双藜调脂汤对高脂血症模型大鼠小肠组织 NPC1L1 及 ABCG8 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14):77-83.
- [56] XU Q, DENG Y, XIAO J, et al. Three musketeers for lowering cholesterol: statins, ezetimibe and evolocumab [J]. *Curr Med Chem*, 2020, doi: 10. 2174/0929867327666200505091738.
- [57] 徐飞, 陆彩, 吴启南, 等. 乙酰泽泻醇降低胆固醇分子机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(6):737-745.
- [58] JANG M K, HAN Y R, NAM J S, et al. Protective effects of *Alisma orientale* extract against hepatic steatosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26151-26165.
- [59] PETROGLOU D, KANELLOS I, SAVOPOULOS C, et al. The LDL-Receptor and its molecular properties: from theory to novel biochemical and pharmacological approaches in reducing LDL-cholesterol [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(2):317-333.
- [60] 刘伯帅, 王文静, 陈言言, 等. 苜蓿皂苷对大鼠肝脏及肝脏细胞低密度脂蛋白受体、三磷酸腺苷结合盒转运体 mRNA 表达的影响 [J]. *动物营养学报*, 2017, 29(4):1437-1445.
- [61] YANG Q, QI M, TONG R, et al. *Plantago asiatica* L. Seed extract improves lipid accumulation and hyperglycemia in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1393.
- [62] 李楠, 赵静, 吴茹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症小鼠脂代谢及 PPAR γ 、ATGL 基因 mRNA 表达的影响 [J]. *中国食品学报*, 2015, 15(9):9-14.
- [63] 杜芬, 喻红. 清道夫受体 BI 与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11):1177-1183.
- [64] 邢宇婷, 李中南, 程丽华, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病模型大鼠血清 SR-B I 及 HO-1 影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(4):39-41.
- [65] FLORES R, JIN X, CHANG J, et al. LCAT, ApoD, and ApoA1 expression and review of cholesterol deposition in the cornea [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12):785.
- [66] 李士侠. 丹参素上调 LCAT 和 CYP7A1 的表达对高血脂大鼠脂质紊乱的调节作用 [J]. *现代食品科技*, 2018, 34(8):31-35, 186.

[责任编辑 孙丛丛]