

黄连解毒汤及配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化作用

许扬^{1*}, 秦蒙¹, 赵英凯², 刘妍³

(1. 中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094;
2. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 3. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 对黄连解毒汤在降脂及抗动脉粥样硬化的作用进行综合考查, 探讨黄连解毒汤及其配伍成分在降脂及抗动脉粥样硬化研究上应该进一步深化的课题。方法: 对近10年来的研究状况进行总体回顾, 结合最新研究成果, 系统阐述黄连解毒汤在降脂及抗动脉粥样硬化方面的直接和潜在的优势及作用机制。结果: 临床和实验研究方面的数据表明, 黄连解毒汤不仅能降低肝细胞中胆固醇的浓度, 而且能治疗引起冠状动脉粥样硬化的危险因素如高血压等疾病。方中各组成成分也具有直接或间接的降脂和抗动脉粥样硬化的作用。结论: 黄连解毒汤具有良好的降脂和抗动脉粥样硬化的研究前景, 需要用现代科学的研究手段进行深入研究, 以期扩大其临床应用范围。

[关键词] 黄连解毒汤; 高脂血症; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2008)02-0074-04

The Effect of Cholesterol Lowering and Anti-atherosclerosis of Hanglian Jiedu Tang and Its Components

XU Yang^{1*}, QIN Meng¹, ZHAO Ying-kai², LIU Yan³

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China;

2. Institute of Information on TCM, China Academy of Traditional Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To approach the future study and explore for expanding the clinic application of Huanglian Jiedu Tang, We synthesized the relevant data of Huanglian Jiedu Tang and its components on the effect of cholesterol lowering and anti-atherosclerosis. **Methods:** we review the reports for recent 10 years. Having referred to the latest achievement, we systemly studied the potential advantage and mechanism of Huanglian Jiedu Tang on lowering cholesterol and anti-atherosclerosis. **Results:** The data of clinic and research indicated that Huanglian Jiedu Tang can not only reduce the concentration of cholesterol in hepatocyte, but also have the effect for treating the risk factor of atherosclerosis. **Conclusion:** Huanglian Jiedu Tang and its components have some distinct or potential effects on cholesterol lowering and anti-atherosclerosis. The mechanism will be required to future study using modern technology and strategy in order to expand the extent of clinic application.

[Key words] Huanglian Jiedu Tang; hypercholesterolemia; atherosclerosis

黄连解毒汤为唐代王焘所著《外台秘要》中所记载的一

首名方, 由黄连、黄柏、黄芩、栀子组成。功能清热燥湿、泻火解毒, 主治三焦火毒热盛证, 症见身大热, 烦躁不安, 神昏谵语; 或外科疮痈疔疖具有红肿热痛者。近年来的研究表明, 黄连解毒汤及其配伍成分在心血管疾病的防治中起着越来越重要的作用, 在临床上已用于高血压^[1]、心绞痛^[2]的治疗。

[收稿日期] 2007-05-15

[通讯作者] * 许扬, Tel: (010) 62817236; E-mail: xuyang65@hotmail.com

下面就黄连解毒汤及其配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化的研究进展进行分类阐述,为进一步研究黄连解毒汤的药效和扩大临床应用范围提供思路。

1 对高脂血症的作用

不管是在亚洲和欧洲社会,罹患高脂血症的患者均有长期过食肥甘厚味的病史,从而形成慢性的脾胃及肝胆湿热蕴积状况,由此积久生热,热蒸津液,不仅湿热胶结难化,而且聚湿生痰,痰热互结,导致血中大量脂质积累。因此,高脂血症与中医的湿热及痰浊证有密切关系^[3]。在临床治疗中,肝胆湿热型的高脂血症患者应用清热燥湿中药为主组方治疗,取得明显的疗效^[4]。黄连解毒汤的配伍成分 4 种中有 3 种为清热燥湿药,1 种为清热泻火药,这些药物可直接针对高脂血症和动脉粥样硬化的病机而起作用。

1.1 黄连解毒汤的降脂作用 黄连解毒汤临床上还没有直接用于高脂血症治疗的报道,但实验研究表明,黄连解毒汤能显著降低 HepG2 细胞内胆固醇的浓度,其机制为抑制酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 的活性,减少肝细胞胆固醇酯的合成,从而降低血浆总胆固醇 (TC) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平,起到防止胆固醇酯化,减少胆固醇酯在动脉壁上积蓄,阻止动脉粥样硬化的形成^[5]。

2 型糖尿病大鼠给予黄连解毒汤后,在显示降糖作用的同时,明显降低血清中 TC、甘油三酯 (TG)、载脂蛋白 B (apoB) 水平,提升高密度脂蛋白 (HDL)、载脂蛋白 AI (apo AI) 水平,表明黄连解毒汤具有降脂和促进脂质代谢的双重作用^[6];黄连解毒汤口服给药后,血中总胆固醇和甘油三酯水平明显降低,脂蛋白脂酶 (LPL) 活性迅速增高^[7],与上述动物实验的结果相一致。

1.2 配伍成分的降脂作用

1.2.1 黄连 黄连的降脂作用研究较多,国内外均有大量的文献报道。黄连素 (小檗碱) 是黄连中所含生物碱的主要成分,发现连续给小鼠喂饲小檗碱可显著降低喂饲高胆固醇乳剂高脂模型小鼠的血清总胆固醇 (TC) 水平^[8]。对高脂饲料喂养引起的兔高脂血症,小檗碱灌胃给药后血中 TC 及 LDL-C 显著降低^[9]。小檗碱对实验性 2 型糖尿病小鼠脂代谢异常具有明显的调节作用,可降低血清 TC、TG、LDL-C 含量,升高血清中 HDL-C 的含量^[10]。

黄连素降脂的作用机制与西药他汀不同,是通过提升低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的表达而实现^[11]。另一项研究也表明,黄连素可活化 AMP 酶,从上游控制 LDL 受体表达,从而达到抑制脂质合成的目的^[12]。

在临床治疗方面,黄连素治疗高脂血症已取得了确切的疗效^[13-14]。治疗后 TC、TG、LDL-C 的均显著下降, HDL-C 明显升高。但综合各篇的数据表明,上述各种指标的显效程度不尽一致,可能是文献报道的服药疗程存在从 3 周到 8 周的较大差异而引起。

1.2.2 黄芩 从黄芩的茎和叶中提取的总黄酮对大鼠实验性高脂血症的具有明显的预防作用,给药后可显著降低血清

TC、TG、LDL-C 含量,升高血清 HDL-C 含量^[15]。

在临床对高脂血症的治疗中,黄芩和黄连多组方配伍应用,单独应用黄芩治疗高脂血症的临床文献还未见报道。

1.2.3 黄柏 对黄连解毒汤拆方研究表明,黄柏与黄连、黄芩一样,均能通过抑制 ACAT 的活性而达到降低 HepG2 细胞内胆固醇浓度的目的^[5]。ACAT 活性被抑制后,肝细胞中胆固醇酯的合成相应减少。另外,从黄柏含有小檗碱成分看来,降脂作用应该是其药理作用的一个重要方面,具有进一步研究的价值。

1.2.4 栀子 栀子的水煎剂中所提取的藏红花酸和藏红花素能明显地降低玉米油饲喂引起高甘油三酯模型小鼠血清中升高的 TG 水平,同时能降低 Triton WR-1339 引起的高脂血症模型小鼠血清中的 TG、TC 和 LDL-C 水平。对于长时间饲喂高脂和高碳水化合物饲料引起的高脂血症模型小鼠,栀子中的上述成分能有效地降低动物血清中的 TC、TG、LDL-C 水平,明显升高 HDL-C 水平。显示栀子中的有效成分可具有显著的降脂作用,其作用机理为抑制胰脂肪酶的活性^[16]。

2 抗动脉粥样硬化作用

现代医学研究表明,动脉粥样硬化是一种炎性疾病,病变部位的炎症反应贯穿动脉粥样硬化形成和进展的始终过程。临床研究表明,湿热体质是导致高脂血症、高血压病和糖尿病发病的关键基础,而这三种疾病均为引起动脉粥样硬化的主要危险因素。应用黄连解毒汤中的主要配伍成分黄芩、黄连、黄柏为主组方治疗后,患者血中 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TGF- β 、TNF- α 等炎症因子明显降低,证明湿热与炎症之间存在密切的联系,黄连、黄芩、黄柏等清热燥湿中药可有效地治疗体内因炎症反应而引起的多种疾病^[17]。

应用动脉粥样硬化的动物模型,黄连解毒汤对高脂饲料诱发的兔动脉粥样硬化的形成具有明显的抑制作用,但未发现对该模型的血清中 TC、LDL-C 和 HDL-C 具有改善作用^[18]。因而推测其作用是通过抗脂质的过氧化而抑制主动粥样硬化斑块的形成。黄连解毒汤的配伍成分中,黄连的主要成分小檗碱对高脂饲料引起的兔动脉粥样硬化具有明显的抑制作用^[9]。黄芩茎叶总黄酮对家兔实验性动脉粥样硬化具有预防作用^[19]。

炎症反应导致动脉血管内皮细胞损伤、过氧化脂质沉积于动脉血管内膜下是导致动脉粥样硬化形成和发展的重要机制。黄连解毒汤对 NO、IL-1、PGE₂ 等炎症细胞因子的生成有抑制作用^[20],可直接抵制致炎物质导致的大鼠足趾肿胀^[21],水提物具有抗氧化活性^[22]。黄芩中提取的黄芩苷、汉黄芩素对脂质过氧化具有抑制作用,这种作用是通过清除氧自由基而实现^[23]。黄柏炮制品不仅能抑制致炎物质引起的小鼠耳廓肿胀,而且具有清除氧自由基的能力,并能抑制羟自由基诱导的小鼠肝匀浆上清液脂质过氧化^[24]。这些研究表明,黄连解毒汤及其主要组成成分都能针对动脉粥样硬化的关键机制而起作用。

3 研究状况分析

3.1 黄连解毒汤降脂及抗动脉粥样硬化作用的归纳 根据目前的研究成绩,黄连解毒汤及其组成成分在降脂及抗动脉粥样硬化方面的作用归纳于表 1 中。

表 1 黄连解毒汤及配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化作用

名称	降脂		抗炎		抗氧化		抑制脂质	抗动脉粥样硬化
	体外	体内	体外	体内	体外	体内	过氧化	
黄连解毒汤	+	+	+	+	+	+	+	+
黄连	+	+	+	-	+	-	+	+
黄柏	+	-	-	+	+	-	+	-
黄芩	+	+	-	+	+	-	+	-
栀子	-	+	-	+	-	-	-	-

注: + 有作用, - 作用尚未研究。

3.2 作用机制和临床研究的课题 虽然黄连解毒汤及其配伍成分的降脂作用已有一些文献报道,但发表于国际上的英文文献还很少,对其作用机制的研究和临床研究还有待于深入进行。同时,在实验研究中如何获得指导临床工作的科研数据也是摆在科研工作者面前的课题。以往的实验研究中虽已确认黄连解毒汤及其配伍成分具有明显的降脂作用,但由于采用的动物模型的差异,有的实验研究得出了黄连解毒汤并不具备降脂作用的相反结论^[19],需要采用多种动物模型和细胞模型进行药效的再评价研究。黄连解毒汤及配伍成分中,应用于临床治疗者仅见黄连中的主要成分黄连素,其他成分在实际临床治疗中的作用还未得到确认。黄连、黄芩、黄柏、栀子互相配伍的是否具有增效作用及其机制的研究亦未开展。

目前国际上对于药物防治动脉硬化及其机理的研究,多选择小鼠动脉粥样硬化动物模型作为研究手段。这是因为遗传工程技术及基因工程技术的发展,已经开发成功了特定的基因-*apoE* 基因缺损小鼠及 LDL 受体基因敲除小鼠。这两种小鼠在研究中广泛应用可进一步阐明黄连解毒汤及其配伍中药黄连、黄芩、黄柏、栀子的降脂作用机理和抑制动脉粥样硬化的分子机制。从已有的文献中可以发现,目前对于黄连解毒汤抗动脉粥样硬化作用机制的研究,仅使用高脂负荷的兔模型进行研究,而不见采用其他动物模型报道。由于兔模型的动脉粥样硬化病变部位与人类差异较大,且兔血清中超低密度脂蛋白占总胆固醇的比例过高,加之兔为草食动物,其脂质代谢与人类的代谢途径存在差异,因此兔模型在研究黄连解毒汤的抗动脉粥样硬化机理时有着明显的缺点。

建立快速的动物模型筛选平台,可准确、快捷地确认黄连解毒汤及配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化作用。*apoE* 基因缺损小鼠和 LDL 受体敲除小鼠在普通和高脂饲料的喂养条件下,不仅血脂升高不受人为因素的影响,而且在一定时期内可形成类似于人类动脉粥样硬化的斑块病变。我们的研究已发现,以上述小鼠为基础,应用微导管在小鼠股动

脉建立血管损伤模型,可在 2~4 周内形成典型的粥样硬化斑块^[25],以此为基础进行筛选和机制研究,可大大缩短研究周期,节约研究成本。

[参考文献]

[1] 李运伦. 黄连解毒汤加减治疗高血压病 30 例临床研究[J]. 国医论坛, 2000, 15(2): 38-39.

[2] 夏丽娅. 黄连解毒胶囊治疗不稳定型心绞痛 32 例[J]. 中国药业, 2006, (15): 62-63.

[3] 林培政, 杨开清. 动脉粥样硬化中医湿热病机再认识[J]. 新中医, 2006, 38(3): 5-6.

[4] 陈康新. 高脂血症的分型论治体会[J]. 时珍国医国药, 2002, 12(13): 750-751.

[5] Yotsumoto H, Yanagita T, Yamamoto K, et al. Inhibitory effects of orengedokurto and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: evidence from the cultured HepG2 cells and in vitro assay of ACAT[J]. *Planta Med*, 1997, 63(2): 141-5.

[6] 陆付耳, 冷三华, 屠庆年, 等. 黄连解毒汤与黄连素对 2 型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2002, 31(6): 662-664.

[7] Sekiya N, Kogure T, Kita T, et al. Reduction of plasma triglyceride level and enhancement of plasma albumin concentration by Orengedokurto administration [J]. *Phytomedicine*, 2002, (9): 455-460.

[8] 陈其明, 谢明智. 黄连及小檗碱降血糖作用的研究[J]. 药学学报, 1986, 21(6): 401.

[9] 左彦方, 郭毅, 姜昕, 等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化及其血脂的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3(5): 204-207.

[10] 王立琴, 张洁, 冷萍. 黄连素对实验性 2 型糖尿病小鼠脂代谢异常的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(8): 467-468.

[11] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*. 2004, 10(12): 1344-1351.

[12] Brusq JM, 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.

[13] 勾祥辉, 张永学. 黄连素治疗高脂血症 59 例[J]. 人民军医, 1995, (2): 35-36.

[14] 魏敬, 蒋建东, 吴锦丹, 等. 盐酸小檗碱的调脂作用的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(1): 49-52.

- [15] Yi WJ, Tong JM, Su BF, *et al.* Preventive effective of total flavones from stem and leaf of scutellaria baicalensis on experimental hyperlipidemia rats [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(27) : 228-229.
- [16] Lee IA, Lee JH, Baek NI, *et al.* Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of gardenia jasminoides and its metabolite crocetin[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(11) : 2106-2110.
- [17] 赵军艳,姚树坤,张瑞星. 清热燥湿中药在急性炎症中的运用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(11) : 847-848.
- [18] Sekiya N, Kainuma M, Hikiami H, *et al.* Orengedokurto and Keishibukuryogaryo Inhibit the Progression of Atherosclerosis in Diet-Induced Hypercholesterolemic Rabbits [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(2) : 294-298.
- [19] 佟继铭,陈光晖,刘玉玲,等. 黄芩茎叶总黄酮对家兔实验性动脉粥样硬化的预防作用[J]. 中草药, 2005, 36(1) : 93-95.
- [20] 王利津,徐 强. 黄连解毒汤的抗炎作用机理研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8) : 493-496.
- [21] Wang LM, Mineshita S. Preventive effects of unseirin and orengedokurto, Chinese traditional medicines, against rat paw oedema and abdominal constriction in mice[J]. J Pharm Pharmacol. 1996, 48(3) : 327-31.
- [22] Liu F, Ng TB. Antioxidative and free radical scavenging activities of selected medicinal herbs[J]. Life Sci, 2000, 66(8) : 725-735.
- [23] Gabrielska J, Oszmianski J, Zylka R, *et al.* Antioxidant activity of flavones from Scutellaria baicalensis in lecithin liposomes[J]. Z Naturforsch [C]. 1997, 52(11-12) : 817-823.
- [24] Gao Z, Huang K, Yang X, *et al.* Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of Scutellaria baicalensis Georgi[J]. Biochim Biophys Act, 1999, 1472(3) : 643-650.
- [25] 许 扬,毕明刚,赵英凯. 小鼠血管损伤后再狭窄模型的造模方法比较研究[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(10) : 617-620.