

五加科植物中药对胆固醇的调节作用及机制研究进展

覃琴, 冯柏林, 唐丽清, 杨秀芬*
(广西中医药大学药学院, 南宁 530001)

[摘要] 五加科植物中药三七、人参、西洋参等是我国名贵中药材,具有抗炎、抗衰老等作用,对心脑血管系统有明显影响。研究发现其对胆固醇代谢和转运可能影响心脑血管系统的功能,总胆固醇(TC)可分为高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),胆固醇具有很多生理调节作用,HDL-C对心血管有保护作用,当体内胆固醇代谢出现紊乱、LDL-C增高则会增加心脑血管疾病的危险。通过查阅近几年相关中外文献资料,笔者发现五加科植物中药对胆固醇具有明显的调节作用,能够直接调节实验性高血脂大鼠胆固醇水平,均能降低大鼠体内TC和LDL-C,部分能升高大鼠体内HDL-C水平;可以通过抑制胆固醇合成调控基因肝X受体(LXR- α),过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ),细胞色素P450 7A1(CYP7A1)等从而抑制胆固醇的合成;可以通过上调胆固醇代谢基因过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (PPAR α),PPAR γ ,CYP8B1,CYP7A1,LXR和转运体腺苷三磷酸结合转运蛋白(ABCA1,ABCG5/8)等从而促进体内胆固醇代谢;五加科植物可能通过调节脑内胆固醇代谢和转运从而发挥神经保护作用,改善神经退行性疾病,五加科植物对脑内胆固醇代谢和转运的研究将成为未来的研究热点。以上综述希望能够为五加科中药降脂作用及机制的进一步研究提供参考思路。

[关键词] 五加科植物;胆固醇;调节作用;机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0197-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190908

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190117.1416.024.html>

[网络出版时间] 2019-01-18 11:27

Regulatory Effect and Mechanism of Araliaceae Traditional Chinese Medicine on Cholesterol

QIN Qin, FENG Bo-lin, TANG Li-qing, YANG Xiu-fen*

(School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Araliaceae plant *Notoginseng Radix et Rhizoma*, *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Panax quinquefolii Radix* are famous Chinese herbal medicines, with anti-inflammatory and anti-aging effect, as well as obvious effect on cardiovascular and cerebrovascular systems. Studies have found that the metabolism and transport of cholesterol may affect the function of the cardiovascular system. Cholesterol can be divided into high-density cholesterol and low-density cholesterol. Cholesterol has many physiological regulating effect. High-density cholesterol has a protective effect on cardiovascular disease. When the cholesterol metabolism in the body is disordered, low-density cholesterol is increased, and will cause the increase in the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. By consulting relevant Chinese and foreign documents and materials, we found that traditional Chinese medicine Araliaceae has a significant regulatory effect on cholesterol. It can directly regulate the cholesterol level of experimental hyperlipidemia rats, reduce total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in rats, and partially increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level in rats. It can inhibit cholesterol synthesis by inhibiting cholesterol synthesis-regulating genes liver X receptor- α (LXR- α),

[收稿日期] 20180930(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260652,81060353);“八桂学者”工程专项经费、广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号)

[第一作者] 覃琴,在读硕士,从事药物防治心脑血管疾病的研究与开发工作,E-mail:1106357323@qq.com

[通信作者] *杨秀芬,博士,教授,硕士生导师,从事药物防治心脑血管疾病的研究与开发工作,E-mail:xiufenyang@163.com

peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), cytochrome P450 7A1 (CYP7A1); and up-regulate cholesterol metabolism genes peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α), PPAR γ , CYP8B1, CYP7A1, LXR) and body ATP-binding cassette transporter, ABC transporter (ABCA1, ABCG5/8) to promote cholesterol metabolism in the body. Araliaceae plants may play a neuroprotective role by regulating cholesterol metabolism and transport in the brain, and improve neurodegenerative diseases. Studies on the effect of Araliaceae plants on the metabolism and transport of cholesterol in brain will become a hot research topic in the future. The above review is expected to provide a reference for further research on the lipid-lowering effect and mechanism of Araliaceae plants.

[Key words] Araliaceae plants; cholesterol; regulation effect; mechanism

五加科植物中药三七^[1]、人参、西洋参等都含有多种皂苷成分,其中三七皂苷,人参皂苷,多糖等,是发挥作用的主要成分。经研究发现某些成分能够调节或影响胆固醇代谢。胆固醇广泛存在于动物体内,尤以脑及神经组织中最为丰富,在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也高,其中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)经常被认为有助降低中风和心脏病发作风险,因为它可以回收体内的胆固醇和脂肪。而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)残留会沉积在血管中,导致能够堵塞动脉的斑块产生,使得动脉柔韧性变差,增加血管疾病的风险。五加科植物不仅可以单独用药,在方剂中也有广泛的应用,经查阅发现药典的成方制剂和单味制剂中收录了 200 多个含五加科植物的方剂,比如含有三七有云南白药、复方丹参滴丸、复方血栓通胶囊、三七通舒胶囊等。含有人参的有古汉养生精片、灵宝护心丹等。含有西洋参的有心悦胶囊、肾炎康复片等。含有刺五加的有脂脉康胶囊(降脂灵胶囊)等。以下笔者先概述胆固醇的代谢、转运和消除及相关机制,然后介绍五加科植物中药对胆固醇的调节作用及机制研究进展。

1 胆固醇代谢消除与转运的研究

胆固醇是细胞膜的基本结构成分之一。胆固醇是合成体内生物活性物质胆汁酸、羟固醇、类固醇激素的主要前体,维持组织和细胞内合适的胆固醇水平需要多种生理因素的复杂相互作用,胆固醇的动态平衡紊乱与动脉粥样硬化和神经功能障碍等疾病相关^[2],胆固醇异常是心梗、脑梗的高危因素,降低胆固醇可明显减少心血管事件^[3]。

1.1 胆固醇的代谢消除 胆固醇以乙酰 CoA 为原料在 HMG CoA 合成酶和 HMG CoA 还原酶的作用下合成胆固醇^[4-5]。肝脏和巨噬细胞的细胞色素 P450 7A1(CYP7A1)代谢胆固醇形成 7 α -羟基胆固醇、肝脏和巨噬细胞和肝外其他组织里的 CYP27A1 可代谢胆固醇形成 27-羟基胆固醇,再经 CYP7B1 代

谢形成 7 α ,27-二羟基胆固醇,CYP46A1 在脑内代谢胆固醇形成 24S-羟基胆固醇,再经 CYP39A1 代谢形成 7 α ,24-二羟基胆固醇,这些含 1 个或 2 个羟基的羟固醇最后经 CYP8B1 和 CYP27A1 代谢形成初级胆汁酸^[4-5]。在肝脏,合成的胆汁酸通过胆盐输出泵(ABCB11),多药耐药相关蛋白 2(MRP2),也称 ATP 结合盒子 C 家族成员 2, ABCC2(MRP2)和 ABCC3(MRP3)的作用排入胆汁中,胆汁入胆管进入小肠腔,此外 Na⁺-牛磺胆酸协同转运多肽(NTCP),SLC10A1 则作用相反^[6]。见图 1。

腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ABC)G/ABCA 则可将胆固醇或胆固醇代谢产物转运到 HDL,然后带到肝脏进一步代谢或直接经胆管排入肠腔。见图 1。在小肠,尼曼匹克 C1 L1(NPC1L1)转运体是促进胆固醇吸收的关键转运体。ATP 结合盒 G5(ABCG5)和 ABCG8 转运体则作用相反^[7]。见图 1。

1.2 脑内代谢和消除胆固醇的代谢酶和转运体与中枢神经系统退行性疾病的关系 脑内 CYP46A1 是代谢胆固醇形成 24S-羟基胆固醇的限速酶,CYP46A1 代谢胆固醇形成 24S-羟基胆固醇是胆固醇从脑内代谢消除的关键途径,见图 1。胆固醇 24S-羟基胆固醇可介导脑内细胞信号转导,影响记忆和认知功能^[4-5]。从淀粉样前体蛋白(APP)裂解产生的 β 淀粉样蛋白(A β)对神经元的毒性和 Tau 蛋白过度磷酸化在阿尔茨海默病(AD)发病过程起关键作用。已有研究发现 24S-羟基胆固醇可影响淀粉样前体蛋白 APP 的裂解,减少 A β 的产生^[8],用 RNA 干扰技术抑制正常小鼠海马 CYP46A1,可使 A β 堆积,Tau 蛋白异常磷酸化,且 AD 小鼠海马 CYP46A1 表达下降,A β 堆积^[9]。24S-羟基胆固醇还与 Tau 蛋白的病理学相关,Tau 蛋白介导的 AD 小鼠海马 CYP46A1 表达下降,24S-羟基胆固醇降低、胆固醇堆积,表明 CYP46A1 可能参与 AD 的发生发展^[10],已有研究发现亨廷顿病(Huntington's HD)

患者 CYP46A1 基因缺陷、血清 24S-羟基胆固醇减少, CYP46A1 基因敲除小鼠脑内胆固醇堆积, 24S-羟基胆固醇减少, 可以诱发 HD 病症状^[11]。还有研究发现脑内转运体 ABCG1/4 可以介导胆固醇和 24-羟基胆固醇从细胞内流向 HDL, 调节固醇类物质在脑内的累积^[12], ABCG1/4 还可以抑制 γ -分泌酶活性并减少 $A\beta$ 的产生^[13]。

1.3 胆固醇代谢和消除的基因调控研究 代谢胆固醇的细胞色素 P450 同工酶 (CYP) 和转运体 ABCA 和 ABCG 主要受过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ) 和肝 X 受体 (LXR)- α/β 的调节^[14], 在肝细胞^[15] 和巨噬细胞^[16]; PPAR- γ 可激活 LXR- α , 上调 CYP7A1 和 CYP27A1, 促进胆固醇的代谢; PPAR- γ 还可激活 LXR α , 上调转运体 ABCA 和 ABCG 促进胆固醇向 HDL 转运、促进胆固醇从肝细胞和巨噬细胞排出, 在脑细胞 PPAR- γ 可激活 LXR- β , 上调 CYP46A1 和转运体 ABCG, 促进胆固醇代谢和消除, 已有大量的研究证明激活脑内 PPAR- γ 和 LXR- α , 诱导 CYP46A1 和 ABCA/ABCG, 可以改善阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿病等神经退行性疾病^[17]。见图 2。

2 《中国药典》收录的五加科植物中药

五加科, 双子叶植物, 广布于两半球的温带地和热带地, 中国有共 22 属, 160 多种, 已知可供药用的有 114 种。经过查阅 2015 版《中国药典》^[18], 其中收录的五加科植物中药有 10 种, 分别是三七、人参、红参、人参叶、西洋参、刺五加、五加皮、竹节参、珠子参、通草。

三七主产于云南文山州, 现代药理研究发现三七主要作用成分是皂苷, 还对心脑血管系统和有作用, 并能抗炎, 抗肿瘤, 抗纤维化等^[19]。人参主产于东北, 除了传统药用外, 现代药理研究发现人参含有多种有效成分^[20], 有皂苷, 多糖, 挥发油等, 主要的作用成分是人参皂苷, 具有增强免疫、抗肿瘤, 抑菌, 抗炎等作用, 同时对心血管系统能抑制血管内皮细胞凋亡, 改善心肌缺血, 保护心肌细胞等^[21]。红参是白参的熟用品, 其药性更温和, 药理作用与人参并无大的区别, 只是用药时因人而异。西洋参又称花旗参, 原产于美国、加拿大, 主要作用成分也是人参皂苷, 因成分相同或相近, 所以有许多和人参、三七相同的药理作用, 比如抗炎, 保护心肌细胞等^[22]。刺五加主要作用成分是刺五加苷, 多糖等, 与人参有相似的作用。竹节参主要含有人参皂甙 III, IV, V, 人参皂苷 Rd, Re, Rg₁, Rg₂, 三七皂苷 R₂, 伪人

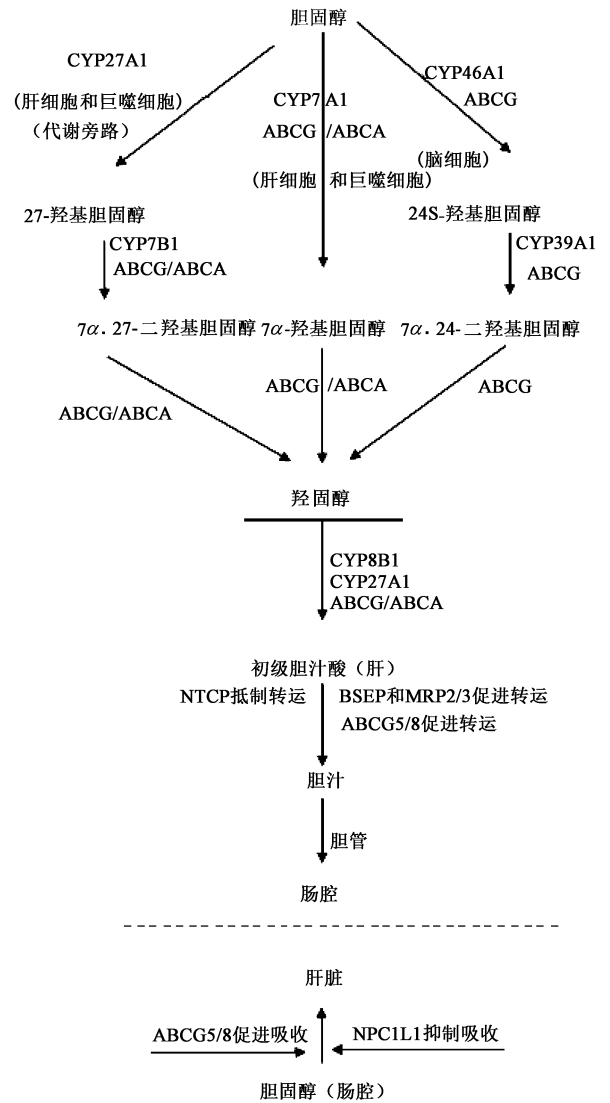


图 1 胆固醇代谢和转运通路上的主要代谢酶和转运体 (引自文献^[5-6], 有改动)

Fig. 1 Major metabolic enzymes and transporters on cholesterol metabolism and transport pathways (cited from the literature^[5-6], modified)

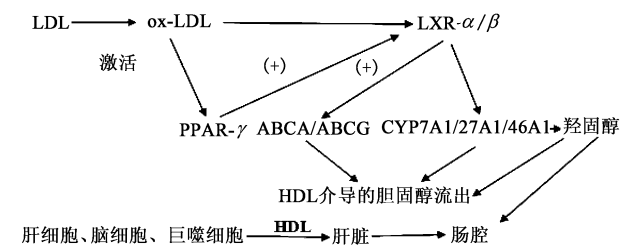


图 2 胆固醇代谢和消除的基因调控机制
Fig. 2 Gene regulation mechanism of cholesterol metabolism and elimination

参皂苷 F₁₁ 等, 具有抗炎、延缓衰老、降血糖等作用。

3 五加科植物调节胆固醇及对胆固醇信号分子的作用及机制研究

3.1 五加科植物对胆固醇的调节作用分析 三七中的皂苷类是三七的主要作用成分,具有多种药理活性。与三七同属五加科植物的人参,其含有多个人参皂苷成分,三七也同样有,如两者均含有人参皂苷 $Rb_1, Rb_2, Rc, Rd, Rg_3, Re, Rf, Rg_1, Rg_2$ 和 Rh_1 等,其中三七的总皂苷含量比人参高,三七中 PPT 型皂苷与 PPD 皂苷的比例是 3:1,在人参中为 2:1。Cicero 等^[23]研究发现灌胃给予三七粉($43 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $86 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可以降低高脂饮食大鼠血浆血清总胆固醇(TC)和 LDL-C。SUN 等^[24]发现在喂养石斑鱼的高脂饮食补充了 $0.5 \sim 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的三七提取物可以显著降低 TC, LDL-C 含量。XIA 等^[25]的研究还发现在饲料中添加 0.25%, 0.5%, 1% (w/w) 的三七也可降低高脂饮食大鼠血清的 TC, LDL-C 和升高 HDL-C。LIU 等^[26]发现三七总皂苷 PNS 降低血清 TC, LDL-C, 并显著提高 HDL-C 水平,调节血脂减弱动脉粥样硬化形成。实验还发现三七叶总皂苷(PNS)可降低实验性高脂血症大鼠血清 TC, LDL-C, 升高 HDL-C/TC^[27]。赵文萃等^[28]研究发现体外给予高脂血症大鼠 200, 100, 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的三七总黄酮,能使大鼠血液和肝脏组织中 TC 和 LDL-C 降低, HDL-C 升高,体外给予脂肪变性的 L-02 细胞 100, 300, 500 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的三七总黄酮可以降低脂肪化细胞 TC 含量,明显升高 CYP7A 活性。WAN 等^[29]研究发现给小鼠口服人参浆果提取物可以以剂量相关的方式显著降低血浆胆固醇。CHEN 等^[30]发现人参茎叶中的皂苷可以诱导 PPAR γ 表达下调以及在肝组织中的表达上调,双向调节脂肪的生成和分解,从而使血清 TC, LDL 水平降低。Vuksan 等^[31]在研究心血管危险因素对 2 型糖尿病(T2DM)的影响的时候发现西洋参提取物能降低 T2DM 患者血脂中 LDL-C。Yoo 等^[32]在西洋参的降血糖研究中发现西洋参可以使 HDL 含量显著增加,而血浆胆固醇和 LDL 浓度水平显著降低。童晔玲等^[33]研究发现含有西洋参的蜂胶西洋参软胶囊能降低高脂血症大鼠血清 TC 含量。王晶等^[34]也研究发现西洋参皂苷能够降低实验性高脂血症大鼠 TC, 而不降低大鼠血清中的 HDL-C 水平,且高剂量组效果比低剂量组效果好。戴小慧等^[35]也发现西洋参皂苷能降低高脂血症大鼠血清 TC, LDL-C, 但是对 HDL-C 没有影响。睢大员等^[36]发现五加叶皂苷能调节体内血脂,明显降低 TC, LDL-C, 并能明显提高实验

性高脂血症大鼠 HDL-C,亦能使 TC/HDL-C 及 LDL-C/HDL-C 明显降低。Lee 等^[37]研究了刺五加补充剂对绝经后妇女血清脂质谱的影响,发现其可以显著降低血清 LDL 和 LDL/HDL,改善血清脂质。Cha 等^[38]也发现口服刺五加提取物降低了由高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠的体重增加,血清 LDL-C 浓度。以上研究表明,五加科植物直接或者提出总提取物给予给予实验性高血脂大鼠,均能降低大鼠体内 TC 和 LDL-C,部分能升高大鼠体内 HDL-C 水平,说明五加科植物有降低体内过高胆固醇的作用。

3.2 五加科植物抑制胆固醇合成基因调控研究 董婧婧等^[39]研究发现给予高脂血症模型大鼠 1.08, 0.54, 0.27 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的三七粉可以下调 LXR- α 基因表达,进而抑制胆固醇合成,以及上调低密度脂蛋白受体(LDL-R)的基因表达提高肝脏对血液循环中 LDL-C 的摄取。Shin 等^[40]发现人参可以通过抑制脂肪形成基因 PPAR γ 的 mRNA 表达而抑制 HFD 喂养的阉割小鼠的肥胖和血脂异常,同时他们也发现人参提取物和人参皂苷(Rb_1 和 Rg_1)降低了 3T3-L1 脂肪细胞中 PPAR γ 。JI 等^[41]的研究发现三七的正丁醇提取物可以降低大鼠血清 TC 和 LDL-C,同时发现该提取物可诱导肝组织内 LXR- α 的靶基因 ABCA1, ABCG5/8, 抑制 CYP7A1 的表达,减少胆固醇形成,但对肝脏其他代谢胆固醇的 CYPs 未做研究。LI 等^[42]研究发现从三七中提取的人参皂苷 rd 能明显抑制低密度脂蛋白(ox-LDL)的作用进而降低巨噬细胞中 ox-LDL 的摄取和胆固醇积累, LDL 是一种运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒,可被氧化成 ox-LDL,当 ox-LDL 过量时,它携带的胆固醇便积存在动脉壁上,久了容易引起动脉硬化,减少 LDL 的摄取和促使胆固醇向 HDL 转运能减少动脉粥样硬化的发生。

3.3 五加科植物促进胆固醇代谢和转运体基因调控研究 也有研究发现人参可以上调 PPAR γ , 促进胆固醇代谢,从而降低胆固醇^[43-44]。WANG 等^[45]也研究发现丹芪丸中的三七总皂苷能够上调 PPAR α , PPAR γ , 改善缺血心脏脂质代谢。熊敏琪等^[46]研究发现三七皂苷 R_1 可显著上调肝脏 PPAR γ , LXR α , ABCA1 的表达水平。SU 等^[47]也研究发现三七皂苷 R_1 通过激活 PPAR γ 起抗炎作用保护 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤。CAO 等^[48]的研究发现人参皂苷 Re 可以激活 PPAR γ 抑制 APP 细胞的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)产生,三七三醇皂苷和三七二

醇皂苷可以降低高脂饮食联合链脉佐菌素导致的糖尿病小鼠的高胆固醇^[49]。研究还发现 RGE 对高胆固醇大鼠肝脏的 CYP8B1, CYP27A1, MRP2, MRP3, NTCP mRNA 无影响, 但可诱导原代肝细胞的 CYP8B1 和 MRP2, 人参皂苷 Re 诱导 CYP 8B1, 人参皂苷 Rb₂ 和 Rg₂ 可诱导 MRP2^[50]。Saito 等^[51] 研究发现给予 HFD 小鼠刺五加果实提取物, 可以使肝脏中 CYP7A 表达的上调。已有研究发现人参(红参粉, RGE)70% 甲醇提取物可以诱导高胆固醇大鼠肝脏和原代肝细胞的 CYP7A1, LXR, 但对 BSEP, SREBP2 mRNA 无影响^[52]; PPD 型人参皂苷 Rg₃, PPT 型人参皂苷 Re, Rg₁, Rg₂ 均可诱导原代肝细胞的 CYP7A1, 但对 BSEP 无影响。JIA 等^[53] 的研究还发现三七总皂苷(PNS)可通过 LXR 上调 ABCA1 促进胆固醇代谢从而降低巨噬细胞(泡沫细胞)的胆固醇, 但对 PPAR- γ 和 CYP 未进行研究。HUANG 等^[54] 研究发现三七总皂苷能够调节 a, b 分泌酶的蛋白质和基因表达水平, 从而增加 α -分泌酶活性和降低 β -分泌酶活性, 这可能是 PNS 阻止 $A\beta$ 生成的

机制之一。钟振国等^[55] 在研究 PNS 对衰老加速小鼠 8(SAMP8)脑组织学习记忆能力及 APP 基因转录的影响时发现 PNS 可以提高 SAMP8 的学习记忆能力, 其机制可能与下调 APP 基因在转录水平的表达有关。LI 等^[56] 在探讨 NTR1 对 APP 双转基因小鼠 AD 模型的保护作用中发现三七皂苷 R1 可通过增强 $A\beta$ 降解发挥神经保护作用, 并且此作用至少部分地由 PPAR γ 介导。Shin 等^[57] 在研究西洋参对用 $A\beta_{1-42}$ 肽攻击的小鼠的学习和记忆功能的影响中发现西洋参提取物有神经保护作用并恢复了 AD 模型动物的认知功能。由文中 1.2 项可知, 改变脑内 CYP46A1 代谢胆固醇形成 24S-羟基胆固醇途径或者转运体 ABCG1/4 途径, 均能影响淀粉样前体蛋白 APP 的裂解, 从而减少脑内 $A\beta$ 的堆积, 五加科植物能够发挥神经保护作用, 改善神经退行性疾病是否与改变脑内胆固醇代谢基因和转运体有关, 有待进一步研究。五加科植物主要成分对胆固醇调节作用及机制研究总结见表 1。

表 1 五加科植物主要成分对胆固醇调节作用及机制研究

Table 1 Study on regulation and mechanism of cholesterol by main components of araliaceae plant

成分	对胆固醇的调节作用	作用机制
三七粉	降低高脂饮食大鼠血浆 TC 和 LDL-C ^[23]	-
	降低高脂饮食大鼠血清的 TC, LDL-C 和升高 HDL-C ^[25]	-
	抑制胆固醇合成 ^[39]	下调 LXR- α mRNA 表达, 上调 LDLR mRNA 表达提高肝脏对血液循环中 LDL-C 的摄取
三七提取物	降低 TC, LDL-C 含量 ^[24]	-
人参	降低胆固醇 ^[43-44]	上调 PPAR γ
西洋参提取物	使 HDL 含量显著增加, 而血浆胆固醇和 LDL 浓度水平显著降低 ^[31] , TC 含量降低 ^[32] , 神经保护作用 ^[57]	-
刺五加果实提取物	调节胆固醇 ^[51]	使肝脏中脂肪酸合酶表达的下调和 CYP7A 表达的上调
三七的正丁醇提取物	降低大鼠血清 TC 和 LDL-C ^[41]	诱导肝组织内 LXR- α 的靶基因 ABCA1, ABCG5/8, 抑制 CYP7A1 的表达
人参 70% 甲醇提取物	调节胆固醇 ^[52]	诱导高胆固醇大鼠肝脏和原代肝细胞的 CYP7A1, LXR
PNS	降低巨噬细胞的胆固醇 ^[53]	通过 LXR 上调 ABCA1
	改善缺血心脏脂质代谢 ^[45]	上调 PPAR α , PPAR γ
	阻止 $A\beta$ 生成 ^[54]	调节 a, b 分泌酶的蛋白质和基因表达水平
	降低实验性高脂血症大鼠血清 TC, LDL-C, 升高 HDL-C/TC 比值 ^[26-27]	-
三七总黄酮	提高 SAMP8 的学习记忆能力 ^[55]	下调 APP 基因转录水平
	降低 TC 和 LDL-C, 升高 HDL-C ^[28]	明显升高 CYP7A 活性
人参茎叶皂苷	血清 TC, LDL 水平降低 ^[30]	诱导 PPAR γ 表达下调
西洋参皂苷	降低实验性高血脂大鼠 TC, LDL ^[34-35]	-

续表 1

成分	对胆固醇的调节作用	作用机制
五加叶皂苷	明显降低 TC, LDL-C, 血栓素 A ₂ (TXA ₂), 过氧化脂 (LPO) 及全血黏度等 ^[36]	-
三七皂苷 R ₁	促进胆固醇代谢 ^[46] 抗炎作用保护 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤 ^[47] 神经保护作用 ^[56]	上调肝脏 PPAR γ , LXR α , ABCA1 的表达水平 通过激活 PPAR γ 增强 A β 降解
人参皂苷 Rd	降低巨噬细胞中 ox-LDL 的摄取和胆固醇积累 ^[42]	抑制低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的作用
人参皂苷 Re	调节胆固醇 ^[50]	激活 PPAR γ 抑制 APP 细胞的 β 淀粉样蛋白产生 诱导 CYP8B1
人参皂苷 (Rb ₁ 和 Rg ₁)	抑制胆固醇合成 ^[40]	降低了 3T3-L1 脂肪细胞中 PPAR γ mRNA 表达

4 小结与展望

综上所述,我国五加科植物有 160 多种,已知可供药用的有 114 种。经过查阅 2015 版《中国药典》,其中收录的五加科植物中药有仅有 10 种,其中的三七、人参、西洋参、刺五加主要成分为皂苷和多糖等,具有抗炎、抗衰老等作用,其可通过抑制或诱导大鼠体内靶基因的表达从而调节胆固醇。在肝脏 PPAR γ 可激活 LXR- α , 调节 CYP7A1, CYP27A1 和转运体 ABCA, ABCG 等调节胆固醇的转运和代谢;在脑内 CYP46A1 可代谢胆固醇形成 24S-羟基胆固醇,24S-羟基胆固醇可影响淀粉样前体蛋白 APP 的裂解,减少 A β 的产生,这些途径可以改善动脉粥样硬化,减少血栓,心脏病,AD, 帕金森病,HD 等疾病的发生。心脑血管疾病发病率越来越高,脑内代谢和消除胆固醇的代谢酶和转运体是现在研究的热点,五加科植物对脑内胆固醇代谢和转运的研究将成为未来的研究热点。

[参考文献]

[1] 王莹,褚扬,李伟,等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J]. 中草药,2015,46(9):1381-1392.

[2] Nebert D W, Wikvall K, Miller W L. Human cytochromes P450 in health and disease [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,2013, doi: 10. 1098/rstb. 2012. 04311.

[3] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (21):2021-2031.

[4] Pikuleva I A, Waterman M R. Cytochromes p450: roles in diseases [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (24): 17091-17098.

[5] Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s

in the synthesis of cholesterol and bile acids-from mouse models to human diseases [J]. FEBS J, 2012, 279 (9): 1516-1533.

[6] Ferrebee C B, Dawson P A. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5 (2): 129-134.

[7] Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, et al. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24 (4): 347-359.

[8] Urano Y, Ochiai S, Noguchi N. Suppression of amyloid- β production by 24S-hydroxycholesterol via inhibition of intracellular amyloid precursor protein trafficking [J]. FASEB J, 2013, 27 (10): 4305-4315.

[9] Djelti F, Braudeau J, Hudry E, et al. CYP46A1 inhibition, brain cholesterol accumulation and neurodegeneration pave the way for Alzheimer's disease [J]. Brain, 2015, 138 (Pt 8): 2383-2398.

[10] Burlot M A, Braudeau J, Michaelsen-Preusse K, et al. Cholesterol 24-hydroxylase defect is implicated in memory impairments associated with Alzheimer-like Tau pathology [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24 (21): 5965-5976.

[11] Boussicault L, Alves S, Lamazière A, et al. CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease [J]. Brain, 2016, 139 (Pt 3): 953-970.

[12] WANG N, Yvan-Charvet L, Lütjohann D, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain [J]. FASEB J, 2008, 22 (4): 1073-1082.

[13] Sano O, Tsujita M, Shimizu Y, et al. ABCG1 and ABCG4 suppress γ -secretase activity and amyloid β production [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0155400.

- [14] Parikh M, Patel K, Soni S, et al. Liver X receptor: a cardinal target for atherosclerosis and beyond [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21: 519-531.
- [15] Juřica J, Dovrtělová G, Nosková K, et al. Bile acids, nuclear receptors and cytochrome P450 [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(S4): S427-S440.
- [16] Ikhlef S, Berrougui H, Kamtchueng S O, et al. Paraoxonase 1-treated oxLDL promotes cholesterol efflux from macrophages by stimulating the PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(11): 1614-1629.
- [17] Courtney R, Landreth G E. LXR regulation of brain cholesterol: from development to disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(6): 404-414.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 11-12.
- [19] 李娟, 王如锋, 杨莉, 等. 三七皂苷类成分及对心血管作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17): 3480-3487.
- [20] 姚梦杰, 吕金朋, 张乔, 等. 人参化学成分及药理作用研究 [J]. *吉林中医药*, 2017, 37(12): 1261-1263.
- [21] 王巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等. 近10年人参皂苷对心血管疾病药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(20): 3736-3741.
- [22] 尚金燕, 李桂荣, 邵明辉, 等. 西洋参的药理作用研究进展 [J]. *人参研究*, 2016, 28(6): 49-51.
- [23] Cicero A F, Vitale G, Savino G, et al. *Panax notoginseng* (Burk.) effects on fibrinogen and lipid plasma level in rats fed on a high-fat diet [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(2): 174-178.
- [24] SUN Z Z, TAN X H, YE H Q, et al. Effects of dietary *Panax notoginseng* extract on growth performance, fish composition, immune responses, intestinal histology and immune related genes expression of hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus* \times *Epinephelus fuscoguttatus* φ) fed high lipid diets [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 73: 234-244.
- [25] XIA W, SUN C, ZHAO Y, et al. Hypolipidemic and antioxidant activities of sanchi (*Radix Notoginseng*) in rats fed with a high fat diet [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(6): 516-520.
- [26] LIU Y, ZHANG HG, JIA Y, et al. *Panax notoginseng* saponins attenuate atherogenesis accelerated by zymosan in rabbits [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33: 1324-1330.
- [27] 李林子, 吕圭源, 陈素红, 等. 三七总皂苷对高脂血症大鼠血脂、肝功能及脂质过氧化的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(6): 662-666.
- [28] 赵文萃, 张宁, 胡慧琴, 等. 三七总黄酮对高血脂大鼠血脂的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(8): 143-147.
- [29] WAN J Y, HUANG W H, ZHENG W, et al. Multiple effects of ginseng berry polysaccharides: plasma cholesterol level reduction and enteric neoplasm prevention [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45: 1293-1307.
- [30] CHEN G L, LI H J, ZHAO Y, et al. Saponins from stems and leaves of *Panax ginseng* prevent obesity via regulating thermogenesis, lipogenesis and lipolysis in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106: 393-403.
- [31] Vuksan V, XU Z Z, Jovanovski E, et al. Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial [J]. *Eur J Nutr*, 2018, doi: 10.1007/s00394-018-1642-0.
- [32] Yoo K M, Lee C, Lo Y M, et al. The hypoglycemic effects of American red ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on a diabetic mouse model [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(7): H147-152.
- [33] 童晔玲, 杨锋, 戴关海, 等. 蜂胶西洋参软胶囊降血脂功能的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(3): 569-570.
- [34] 王晶, 张天英, 胡洋, 等. 西洋参皂苷对大鼠实验性高血脂的影响分析 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(6): 125-127.
- [35] 戴小慧, 金圣煊. 西洋参皂苷对大鼠实验性高血脂的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(6): 1300-1301.
- [36] 睢大员, 韩丛成, 于晓风, 等. 刺五加叶皂苷对高脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2004, 30(1): 56-59.
- [37] Lee Y J, Chung H Y, Kwak H K, et al. The effects of *A. senticosus* supplementation on serum lipid profiles, biomarkers of oxidative stress, and lymphocyte DNA damage in postmenopausal women [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375: 44-48.
- [38] Cha Y S, Rhee S J, Heo Y R. *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet [J]. *J Med Food*, 2004, 7: 422-429.
- [39] 董婧婧, 刘艳菊, 涂济源, 等. 三七粉调血脂作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1597-1603.
- [40] Shin S S, Yoon M. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) inhibits obesity and improves lipid metabolism in high fat diet-fed castrated mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 80-87.
- [41] JI W, GONG B Q. Hypolipidemic effects and

- mechanisms of *Panax notoginseng* on lipid profile in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 113 (2):318-324.
- [42] LI J, XIE Z Z, TANG Y B et al. Ginsenoside-Rd, a purified component from *Panax notoginseng* saponins, prevents atherosclerosis in apoE knockout mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 652(1-3):104-110.
- [43] CHEN G L, LI H J, ZHAO Y, et al. Saponins from stems and leaves of *Panax ginseng* prevent obesity via regulating thermogenesis, lipogenesis and lipolysis in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(PtA):393-403.
- [44] Cheon J M, Kim D I, Kim K S. Insulin sensitivity improvement of fermented Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob mice [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(4):331-337.
- [45] WANG Q Y, LI C, ZHANG Q, et al. The effect of Chinese herbs and its effective components on coronary heart disease through PPARs-PPAR α pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1):514.
- [46] 熊敏琪, 陈瑜, 张腾. 三七皂苷 R₁ 抑制 ApoE 基因敲除小鼠肝脏脂质沉积的作用及其机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(5):65-70.
- [47] SU P, DU S, LI H, et al. Notoginsenoside R₁ inhibits oxidized low-density lipoprotein induced inflammatory cytokines production in human endothelial EA. hy926 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 770:9-15.
- [48] CAO G, SU P, ZHANG S, et al. Ginsenoside Re reduces AB production by activating PPAR γ to inhibit BACE1 in N2a/APP695 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 793:101-108.
- [49] DENG J, LIU Y, DUAN Z, et al. Protopanaxadiol and protopanaxatriol-type saponins ameliorate glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus in high-fat diet/streptozocin-induced mice [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:506.
- [50] Kawase A, Yamada A, Gamou Y, et al. Effects of ginsenosides on the expression of cytochrome P450s and transporters involved in cholesterol metabolism [J]. *J Nat Med*, 2014, 68(2):395-401.
- [51] Saito T, Nishida M, Saito M, et al. The fruit of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice [J]. *Nutr Res*, 2016, 36(10):1090-1097.
- [52] Kawase A, Yamada A, Gamou Y, et al. Increased effects of ginsenosides on the expression of cholesterol 7 α -hydroxylase but not the bile salt export pump are involved in cholesterol metabolism [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(3):545-553.
- [53] JIA Y, LI Z Y, ZHANG H G, et al. *Panax notoginseng* saponins decrease cholesterol ester via up-regulating ATP-binding cassette transporter A1 in foam cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1):297-302.
- [54] HUANG J L, WU D P, WANG J S, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponin on α , β , and γ secretase involved in A β deposition in SAMP8 mice [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(2):89-93.
- [55] 钟振国, 吕良, 柴立民, 等. 三七总皂苷对快速老化模型小鼠 SAMP8 脑内 APP 基因转录的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(1):77-80.
- [56] LI Z, LI H, ZHAO C H, et al. Protective effect of notoginsenoside R₁ on an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by up-regulating insulin degrading enzyme and inhibiting A β accumulation [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14:360-369.
- [57] Shin K, GUO H Y, CHA Y, et al. CereboostTM, an American ginseng extract, improves cognitive function via up-regulation of choline acetyltransferase expression and neuroprotection [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 78:53-58.

[责任编辑 周冰冰]