

本文引用: 李 琴, 刘惠美, 李兰芳. 常见中药在治疗血脂异常中的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 564-572. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-07-0564-09

常见中药在治疗血脂异常中的研究新进展

李 琴, 刘惠美, 李兰芳

(南华大学药学院药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 李兰芳, 南华大学药学院教授, 博士研究生导师, 湖南省“121 人才”, 南华大学“船山人才”。2010 年毕业于北京协和医学院, 获得博士学位, 先后在美国佛罗里达大学、美国密西西比大学医学中心及美国马里兰大学从事博士后研究。深入研究和探讨了心血管活性小分子多肽 Apelin 及其受体 APJ 在心血管系统中的作用。主持国家自然科学基金项目 3 项、中国博士后基金面上和特别资助、湖南省自然科学基金等多项课题, 在 *Free Radic Biol Med*、*Int J Cardiol*、*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 等期刊发表 Apelin/APJ 系统相关的 SCI 科研论文 70 余篇。申报国家发明专利 10 项。主编《血管平滑肌细胞药理与临床》《新受体药理与临床》《细胞信号转导药理与临床》。2018 年荣获湖南省自然科学奖三等奖 1 项(第二完成人)。



[摘 要] 血脂异常是由多种复杂原因导致的人体代谢性疾病, 山楂、银杏叶、绞股蓝、泽泻、虎杖作为常见中药, 在治疗血脂异常中具有一定的作用。本文总结了国内外最新研究进展, 综述了常见中药山楂、银杏叶、绞股蓝、泽泻、虎杖等在治疗血脂异常中的作用, 提示这些中药在防治血脂异常相关疾病如动脉粥样硬化中具有十分重要的意义。

[关键词] 山楂; 绞股蓝; 泽泻; 虎杖; 银杏叶; 血脂异常; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R96;R5

[文献标识码] A

New research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of dyslipidemia

LI Qin, LIU Huimei, LI Lanfang

(Institute of Pharmaceutical Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Dyslipidemia is a human metabolic disease caused by a variety of complex causes, traditional Chinese medicine crataegi folium, gynostemma pentaphyllum, alismatis rhizoma, polygoni cuspidati rhizoma et radix, and ginkgo folium have therapeutic effects on dyslipidemia. This article reviews the effects of the common traditional Chinese medicine crataegi folium, gynostemma pentaphyllum, alismatis rhizoma, polygoni cuspidati rhizoma et radix, ginkgo folium in the treatment of dyslipidemia, and suggests that these traditional Chinese medicine may have some potential advantages in the prevention and treatment of dyslipidemia-related diseases such as atherosclerosis.

[KEY WORDS] crataegi folium; gynostemma pentaphyllum; alismatis rhizoma; polygoni cuspidati rhizoma et radix; ginkgo folium; dyslipidemia; atherosclerosis

血脂异常是一种全球性的健康危险因素^[1], 当机体发生血脂代谢紊乱时, 血清中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)低于

正常水平, 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)高于正常水平^[2]。中医学中, 血脂异常与“痰浊”“血浊”“膏”等相关^[3]。动脉粥

[收稿日期] 2023-02-27

[修回日期] 2023-04-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970431)

[作者简介] 李琴, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理和分子药理, E-mail: 1459321260@qq.com。通信作者李兰芳, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理和分子药理, E-mail: llanfang6@126.com。

样硬化(atherosclerosis, As)等有关疾病的发生与血脂代谢异常具有一定的关联性。目前,防治血脂异常可采取药物和调整生活方式(运动、控制体质量)等措施。临床治疗血脂异常采用他汀类、胆固醇吸收抑制剂等调脂药物,调脂药物在短时间内能够显著改善并治疗血脂异常,但长期应用会对机体产生不同程度的不良反应。有研究报道,在停止使用调脂药物以后,血脂将出现反弹。他汀类药物还会导致患者出现糖代谢紊乱的现象,以及具有一定的肌肉毒性(横纹肌溶解)^[4]。因此,研发新的有效低毒的调脂药物具有重要意义。

中药如山楂、银杏叶、绞股蓝、泽泻、虎杖等,均含有多种调脂活性成分^[5]。有相关研究重点评价了这些中药在较大剂量且长时程使用的安全性。因此,本文综述了常见中药山楂、绞股蓝、泽泻、虎杖、银杏叶等在治疗血脂异常中的作用、安全性及临床研究。

1 血脂代谢异常的机制

血脂来源于内源性脂质合成和外源性膳食摄入,血脂异常的发生机制较复杂,包括遗传因素和继发因素等。遗传性血脂异常一般是单个或多个基因突变[如低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9)等基因突变]导致。继发因素则是由药物、饮食、肠道菌群失调、脂蛋白异常代谢等因素导致血脂的异常改变^[6]。具体而言,血脂代谢异常的主要原因有:(1)内源性脂质合成增加。系统性疾病如糖尿病、遗传性基因突变等因素可导致肝脏脂类合成增加, TG、TC 水平升高^[7];(2)胆汁酸代谢失调。胆汁酸合成可促进胆固醇代谢,肝脏病变、遗传性基因突变等因素可引起胆汁酸代谢失调,导致肝脏合成胆汁酸减少,从而引发血脂代谢异常,如法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)与调节胆汁酸和胆固醇代谢相关通路密切相关,胆汁酸合成减少可抑制肝脏 FXR 介导的胆汁酸代谢,促进胆固醇合成,从而升高血脂水平^[8](图 1);(3)氧化应激。当维持机体的抗氧化和氧化动态平衡被破坏,清除机体过多氧自由基的酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等减少,而脂质过氧化代谢产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)等增多,导致机体氧化应激,进而诱导血脂代谢异常^[9];(4)肠道菌群失调。

肠道菌群结构及丰度的改变,可导致有害菌的繁殖和毒素产生,引发炎症反应,且减少肠道益生菌菌群数量。此外,肠道菌群失调会导致胆碱代谢物三甲胺(trimethylamine, TMA)、衍生产物氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)增多,进而导致血脂代谢异常^[10-11];(5)外源性脂质吸收增多。长期摄入高 TG、高饱和脂肪酸等食物,经肠道的消化和吸收后,可引起机体胆固醇等增多,进而导致血脂代谢异常;(6)PCSK9 表达增加。PCSK9 功能获得型基因突变可增强 PCSK9 功能,从而促进 LDLR 在溶酶体中降解,降低 LDLR 的再循环利用,并且继发因素如药物也可造成 PCSK9 增多,进而导致血脂代谢异常^[12](图 1)。

2 山 楂

山楂为山楂属植物,是经过干燥等工艺流程加工其成熟果实而成的^[13]。山楂具有化浊降脂、行气散瘀的功效。山楂的化学成分包含原花青素、黄酮类化合物、有机酸、三萜类等^[14]。

2.1 山楂的调脂作用机制

山楂提取物原花青素具有抗氧化活性和调脂作用^[15]。原花青素通过维持肠道屏障并调节核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,抑制肝脏中炎症因子的产生,进而抑制肠源性内毒素的吸收,并且降低肝脏中的脂质积累^[7]。山楂叶的乙醇提取物能够增加高脂血症小鼠的 HDLC 水平,降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、TC、TG、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)水平^[16]。已有研究表明,在体内激活 AMPK,从而使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coenzyme A carboxylase, ACC)失活可以治疗血脂异常^[17]。总黄酮(山楂叶)能够明显降低高脂血症大鼠的血脂水平,而且山楂叶总黄酮调脂、抗氧化损伤作用的可能机制与肝脏中 AMPK 磷酸化表达上调和 ACC 蛋白表达下调以及调节激活体内 AMPK/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路有关^[18-19]。柏婷燕等^[20]将筛选出的山楂叶黄酮类化合物关键活性成分槲皮素、山奈酚、异鼠李素进行抗高脂血症相关机制方面的研究,预测山楂叶降脂的潜在机制是其活性成分作用于白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)在内的多个有效靶点,调控脂质与 As、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,

PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 等多个信号通路,进而调节血脂异常。在肝脏中合成胆固醇时,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 是一个重要的限速酶。山楂籽油可通过抑制 HMGCR 的表达,从而抑制其还原能力,同时调节与胆固醇调节相关的肠道菌群,增加肠道衍生代谢产物并降低血浆胆固醇^[21]。山楂核醇提取物能使血清中 TC、VLDLC、LDLC 水平降低,防止胆固醇在动脉血管壁中的沉积^[22]。由此可见,山楂和山楂叶及其提取物均可通过多种作用机制,发挥调节血脂的作用(表 1)。

2.2 山楂的安全性

在治疗的剂量下,山楂只引起轻度皮疹、头痛、胃肠道反应等症状。给予 Wistar 白化大鼠山楂水提物[2 000 mg/(kg·d)]28 天,未见急性毒性反应或死亡^[23]。付满玲等^[24]进行了经口急性毒性试验,以山楂作为组方的复方产品山楂代用茶对大鼠进行灌胃,所用剂量为临床成人推荐剂量的 108 倍,在大鼠的肝和肾组织中均未发现显著的毒性反应。

3 绞股蓝

绞股蓝(七叶草),属于多年生植物,为葫芦科绞股蓝属攀援草本,其药用部位一般是干燥地上部位。有文献报道,绞股蓝具有降脂、抗 As、降血糖、抗肿瘤等多种治疗作用^[25-26]。绞股蓝包括绞股蓝皂苷,还有绞股蓝多糖、绞股蓝黄酮等化学成分。

3.1 绞股蓝的调脂作用机制

研究表明,绞股蓝皂苷类成分已鉴定出 200 多种,且绞股蓝皂苷为绞股蓝发挥调脂的重要成分,能有效降低高脂血症大鼠的血脂水平^[27]。Lee 等^[28]研究表明绞股蓝皂苷能够降低 TG、TC 和 LDLC 水平,但不影响 HDLC 水平。除绞股蓝药用部位外,绞股蓝地下部位的总皂苷也具有较好的调脂活性。绞股蓝皂苷可提高高脂血症大鼠的 SOD、HDLC 水平,显著降低 LDLC、TC、TG、MDA 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的水平^[9]。此外,绞股蓝皂苷可显著降低血脂异常小鼠中的血脂水平以及减少肝脏中 MDA 含量,升高一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平,其潜在的调脂机制是使 TMA、TMAO 水平降低^[29],从而发挥降脂、保护内皮和肝脏的作用。绞股蓝皂苷能够激活 FXR 介导的脂质代谢相关信号通路,一方面可上调胆盐输出泵 (bile

salt export pump, BSEP) 等基因在肝脏中的表达,调节胆汁酸的分泌和外排,从而维持胆汁酸稳态;另一方面,可下调固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN),抑制胆固醇合成^[8](图 1),进而改善非酒精性脂肪性肝病小鼠的血脂异常。

3.2 绞股蓝的安全性

用绞股蓝标准提取物进行急性毒性和慢性毒性实验,研究结果显示绞股蓝标准提取物并未对大鼠产生有害影响,且未导致大鼠死亡^[30]。此外,采用 72 名健康成年人进行绞股蓝提取物的临床对照试验(包括随机、双盲、安慰剂)^[31],72 名健康成年人均未见显著不良反应。

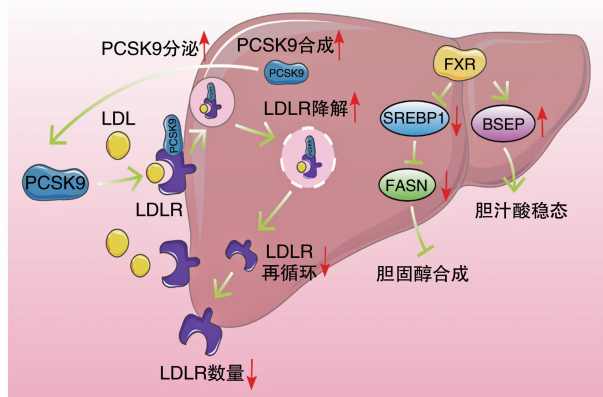


图 1. PCSK9 在血脂异常中的作用机制和激活 FXR 的调脂机制

Figure 1. The mechanism of PCSK9 in dyslipidemia and the lipid regulating mechanism of activating FXR

4 泽泻

泽泻为泽泻科植物,药用部位是其干燥根。泽泻具有化浊降脂、泄热渗湿等功效。近年来的研究报道,泽泻具备调脂、抗炎、降血糖等多种药理活性^[32]。泽泻的化学成分包含三萜类成分,如泽泻醇 B23-乙酸酯 (alisol B23-acetate, AB23A)、泽泻醇 A,还有泽泻烯醇、挥发油等。

4.1 泽泻的调脂作用机制

泽泻可以降低 TC、TG 及 LDLC 水平,发挥调脂的重要作用^[32]。PCSK9 是治疗血脂异常和 As 潜在的新靶点。Chen 等^[33]研究发现泽泻三萜成分 AB23A 能通过雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 减少 PCSK9 的合成和分泌,进而降低 TG 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)。此外,泽

泻可显著降低 HMGR 的表达水平^[34]。提示泽泻可能通过减少肝脏胆固醇的合成,从而发挥调脂作用。Xu 等^[35]研究发现泽泻醇提取物、泽泻水提取物等处理糖尿病大鼠后,泽泻醇提取物显著降低 TC、LDLC 水平,调节参与脂质代谢的肠道微生物菌群的丰度,促使大鼠的肠道潜在益生菌毛螺菌属丰度升高,并且上调胰岛素诱导基因 1 编码蛋白 (Insig1)、家族序列相似性 13A (Fam13a) 等基因的表达水平。提示泽泻醇提取物可通过调节肠道微生态平衡,以及调节胆固醇代谢相关基因,进而调节血脂异常。

4.2 泽泻的安全性

泽泻水提取物处理雄性和雌性大鼠,并连续给药 90 天,给予剂量高达 2 000 mg/(kg·d),结果发现两种性别的大鼠均未见显著不良反应^[36]。基于这项研究,提示中药泽泻相对来说是安全的,并且在一定剂量范围内不会出现严重的毒性作用。

5 虎 杖

虎杖,又称花斑竹,2020 版《中国药典》记载为蓼科植物,药用部位为干燥根茎或根。《本草纲目》记载为“虎杖,杖言其茎,虎言其斑也”。研究表明,虎杖具有降脂、抗癌、抗氧化、抗炎等多重药理作用。虎杖的化学成分有黄酮类,还有蒽醌类、酚类等。

5.1 虎杖的调脂作用机制

白藜芦醇和虎杖苷属于虎杖的二苯乙烯类物质,是虎杖发挥调脂作用的主要成分。白藜芦醇能显著降低高脂血症仓鼠的血脂水平,其调脂的机制之一为增加溶酶体的功能,从而促进自噬降解氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),抑制脂肪细胞分化和 TC 的积累,刺激脂肪降解^[37]。此外,增加和活化的 CD4⁺T 细胞可加重炎症反应,并促进 As 的发展^[38]。白藜芦醇可通过下调 CD4⁺T 细胞中 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 和 DNA 甲基转移酶 3b (DNA methyltransferase 3b, DNMT3b) 的表达,抑制 CD4⁺T 细胞活化,从而抑制 ApoE^{-/-} 小鼠的 As 形成^[39]。此外,白藜芦醇可通过 ER α 介导的途径下调固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 的表达,减弱脂肪变性和 PCSK9 的表达,从而抑制 LDLR 的降解并降低血浆 LDLC 水平^[40]。在改善及治疗高脂血症大鼠的血脂水平中,虎杖提取物也发挥着重要作用,

包含 12 种主要成分 (如虎杖苷、白藜芦醇等) 的虎杖提取物可显著降低模型鼠的血脂水平,并且虎杖苷和白藜芦醇是发挥降脂作用的主要活性成分,其机制可能与 PI3K/Akt 信号通路有关^[41]。虎杖苷可通过升高过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 以及肉碱棕榈酰转移酶 1 α (carnitine palmitoyltransferase 1 α , CPT1 α) 的水平^[42],从而促进脂肪酸的 β 氧化。 β 氧化可增加机体内脂类的消耗,并且 CPT1 α 是脂肪酸 β 氧化的关键酶,提示虎杖苷减轻血脂异常的机制可能是通过调节脂肪酸的 β 氧化。此外,虎杖蒽醌还可促进肠道蠕动,减少外源性脂质在肠道的停留时间,从而减少脂质吸收。

5.2 虎杖的安全性

白雨鑫等^[43]用虎杖解毒颗粒 (相当于成人每日剂量的 200 倍) 进行小鼠灌胃,小鼠生存状态正常,未见死亡,提示虎杖的毒性相对较低。但是,虎杖水提物能够诱导人肝祖细胞 HepaRG 凋亡,且细胞凋亡率与游离蒽醌含量相关^[44],提示虎杖中的某些成分如蒽醌超过一定剂量时可能具有毒性作用。

6 银杏叶

银杏叶在 2020 版《中国药典》记载的药用部位为干燥叶。银杏叶提取物具有调血脂、抗炎等多种活性^[45]。银杏叶的活性化合物包含银杏双黄酮、有机酸、银杏内酯等。

6.1 银杏叶的调脂作用机制

银杏叶提取物中含有重要的调脂活性成分。穗花杉双黄酮是银杏叶双黄酮成分之一^[46], Su 等^[47]研究表明穗花杉双黄酮显著降低糖尿病小鼠的 TC、LDLC 和肝脏中 MDA、TG 水平,升高 HDLC、SOD 水平,提示穗花杉双黄酮可能通过抗氧化作用调节脂代谢。银杏叶提取物能够使高脂血症大鼠的血脂水平降低^[48],并且银杏叶提取物可发挥抗脂质过氧化作用,降低 ox-LDL 水平^[49],下调凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 表达水平,降低 NF- κ B 活化,减少炎症因子 (如 IL-6) 释放,减轻高脂血症大鼠主动脉炎症损伤,进而抑制 As 的发生发展。

6.2 银杏叶的安全性

Koch 等^[50]研究发现,给怀孕 6~15 天的 CD-1 小鼠 (胚胎发育的关键时期) 灌胃银杏叶标准提取

物 EGb761 后,未见 EGb761 对小鼠产生胚胎毒性,提示银杏叶标准提取物 EGb761 无显著的生殖毒性。银杏叶提取物银杏酸具有潜在的毒性作用,如导致过敏性皮炎,但是银杏酸的含量在一定范围内且保持羧酸基团完整时,可避免过敏反应的发生^[51]。

表 1. 5 种常见中药成分在血脂异常中的作用机制及毒性作用

Table 1. The mechanism and toxic effects of five common traditional Chinese medicine components on dyslipidemia

中药	来源	有效成分	作用机制	血脂指标变化	安全性	参考文献
山楂	山楂果	原花青素	调节 NF-κB 和 AMPK 信号通路,减少肠源性内毒素吸收以及肝脏脂质积累	大鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高	未见显著毒性	[7]
	山楂叶	乙醇提取物	降低胰脂肪酶活性,抑制外源性脂质吸收	小鼠 TG、TC、LDLC、VLDLC 降低, HDLC 升高		[16]
		总黄酮	降低 PPARγ 水平,上调肝脏中 AMPK 磷酸化表达和下调 ACC 蛋白表达,激活 AMPK/eNOS 信号通路	大鼠 TG、TC、LDLC 降低		[18-19]
	山楂核	山楂籽油	抑制 HMGCR 表达,从而增加肠道衍生代谢产物,降低血浆胆固醇	仓鼠 TG、TC 降低		[21]
		醇提取物	降低血脂水平,从而减少胆固醇在动脉血管壁的沉积	大鼠 TC、LDLC、VLDLC 降低		[22]
绞股蓝	绞股蓝地上部位	绞股蓝皂苷	上调 FXR 表达,下调肝脏脂质代谢如 SREBP-1、FASN 相关基因表达,上调 BSEP 表达,促进胆汁酸的分泌和排泄;降低 TMA、TMAO 水平,调节肠道菌群	大/小鼠 TG、TC、LDLC 降低	未见显著毒性	[8,28-29]
	绞股蓝地下部位	绞股蓝皂苷	降低 PPARγ、MDA 水平,升高 SOD 水平,增加抗氧化作用	大鼠 TC、TG、LDLC 降低		[9]
泽泻	根	—	降低 HMGCR 表达水平,减少肝脏胆固醇的合成	小鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高	未见显著毒性	[34]
		AB23A	通过 ERα 减少 PCSK9 的合成和分泌,降低胆固醇累积	小鼠 TG、TC 降低		[33]
		醇提取物	调节肠道微生态平衡,调节胆固醇代谢(如 Insl1)相关基因	大鼠 TG、LDLC 降低		[35]
虎杖	根茎和根	白藜芦醇	通过 ERα 下调 SREBP-1c、PCSK9 表达,抑制 LDLR 降解	仓鼠/大鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高	超过一定剂量使用可能会产生毒性作用	[37,40]
		虎杖苷	升高 PPARα 和 CPT1α 蛋白表达水平,调节脂肪酸的 β 氧化	大鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高		[41-42]
银杏叶	银杏叶	银杏叶提取物	抗脂质过氧化,降低 MDA、ox-LDL、LOX-1、IL-6 水平,抑制 NF-κB 活化,减轻炎症损伤	大鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高	超过一定剂量使用可能会产生毒性作用	[49]
		穗花杉双黄酮	抗脂质过氧化,降低 MDA 水平、升高 SOD 水平	小鼠 TG、TC、LDLC 降低, HDLC 升高		[47]

注:—表示未获得。

7 其他中药

7.1 其他单味中药的调脂作用

黄芩所含化合物以黄芩苷为主^[52],具有降脂活

性,可使 TG、LDLC 和 TC 水平降低^[53]。石榴叶对脂质代谢也具有一定的调节作用。外源性胆固醇、TG 等被运输至肠道后,机体无法直接吸收,需要依赖肠道中的水解酶胰脂肪酶(pancreatic lipase, PL)将外源性胆固醇水解,从而促进肠道吸收脂类。Yu 等^[54]发现石榴叶及其主要活性成分没食子酸、焦性没食子酸、鞣花酸、单宁酸均有减少 PL 的作用,减少脂质在肠道中的吸收,从而降低 TG 和 TC 水平。石榴叶活性成分降脂的信号通路及其具体作用机制仍有待阐明。柴胡、荷叶等多种中药含有的多种成分也具有潜在的降脂作用,但其降脂的作用机制及毒性有待于进一步研究。

7.2 中药复方的调脂作用

中药配伍及复方在治疗血脂异常中可能具有协同增效的作用^[55]。山楂果有机酸提取物和山楂叶总黄酮提取物进行配伍,通过调节 AMPK/SREBP-1c/ACC 信号通路,减少肝脏中 TG、TC 合成,从而调控糖、脂代谢^[56]。山楂、泽泻和决明子提取物可显著下调大鼠的 HMGCR 表达,进而减少体内胆固醇的合成^[57],提示 HMGCR 可作为山楂、泽泻和决明子提取物调血脂的一个作用靶点。Liu 等^[58]发现泽泻饮可降低血脂,并可抑制 PI3K/Akt/SREBP-1 信号通路,发挥抗 As 的作用。

8 中药治疗血脂异常的临床研究

中医治疗血脂异常以祛瘀化痰、疏肝健脾和降脂泻浊为主(病位为肾、肝、脾)。泽泻可祛湿化痰,山楂和绞股蓝可健脾理气,银杏叶和虎杖可活血化瘀。山楂、虎杖、银杏叶、绞股蓝等在临床治疗血脂异常中均可改善患者的血脂水平。他汀类治疗后血脂仍未达标的“痰瘀互结证”患者合用清脂化痰方(含黄芩、虎杖),每日 2 次,连续治疗 6 周后,血脂显著降低,且未见显著不良反应^[59]。另外,用含山楂、银杏叶等的复方山楂汤合用瑞舒伐他汀钙片治疗 39 例高脂血症患者,每日 2 次,连续治疗 4 周后,患者的血脂水平显著降低^[60]。复方绞股蓝降脂茶(含绞股蓝、山楂等)治疗 60 例高脂血症患者,每日 1 次,一次 150 mL,与口服阿托伐他汀片相比,两种药物的调脂效果相当,但复方绞股蓝降脂茶的安全性更高^[61]。单味中成药也具有明显的调脂效果,有效成分为银杏叶提取物的银杏叶胶囊合用辛伐他汀治疗 45 例急性脑梗死伴颈动脉 As 患者,与单用辛伐他汀相比,可以更有效地改善患者的斑块稳

定性并抑制炎症反应^[62]。另外,78 例妊娠合并高脂血症患者口服绞股蓝总甙片,持续治疗 8 周后,绞股蓝总甙片能有效降低患者的血脂水平,且安全性较高^[63]。

9 小结与展望

综上所述,血脂异常的治疗所涉及的机制复杂,具有调脂作用的传统中药种类丰富,是众多研究者的关注重点。应用现代基因组学、常用的实验研究方法以及网络药理学等方法证明常见中药山楂、银杏叶、绞股蓝、泽泻、虎杖等的活性降脂成分可通过多重机制调节脂质代谢(图 2)。在安全性评价研究中,这些中药的毒性作用相对较小,具有较好的安全性。然而,这些安全性评价研究大多仍停留在动物实验水平,而且部分中药(如银杏叶)含有毒性成分,因此,更应该系统化、深度挖掘中药当中的有效降脂活性成分并深入研究其作用机制,且尽可能采取有效的方法将对人体产生潜在毒性作用的成分进行限量,同时进行有关的临床试验以保证中药的有效性和安全性。

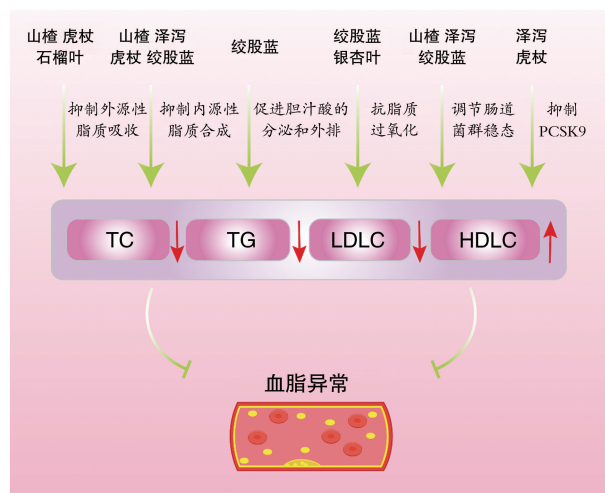


图 2. 中药的调脂作用

↓代表水平降低,↑代表水平升高。

Figure 2. The lipid regulating effect of traditional Chinese medicine

在临床上,我国有许多中药调脂复方应用于患者,并且表现出较好的疗效,但是关于复方中调脂成分的具体作用机制还有待于进一步阐明。可以预见,未来通过蛋白质组学、网络药理学、人工智能等各种先进的研究手段结合中医辨证进行作用靶点、机制、安全性等方面的研究,将为传统中药的天

然产物治疗血脂异常及相关疾病提供更新的科学依据。

[参考文献]

- [1] YANG C, JIA X, WANG Y, et al. Trends and influence factors in the prevalence, intervention, and control of metabolic syndrome among US adults, 1999-2018 [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 979.
- [2] 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]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [3] 吴巧敏, 刘金凤, 汪艳丽, 等. 刘如秀教授论治血浊经验[J]. *陕西中医*, 2022, 43(5): 624-627.
WU Q M, LIU J F, WANG Y L, et al. Professor Liu Ruxiu's experience in treating hyperlipidemia[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2022, 43(5): 624-627.
- [4] 丁宗君. 他汀类药物治疗慢性肝病的临床应用及不良反应研究进展[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(3): 273-277.
DING Z J. Clinical application and adverse reactions of statins in the treatment of chronic liver disease [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*, 2022, 28(3): 273-277.
- [5] 余刘勤, 贾爱梅, 宋永视. 柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 87-92.
YU L Q, JIA A M, SONG Y Y. Progress in the study of saikosaponins on anti-inflammation, anti-oxidation and lipid-lowering effects [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 87-92.
- [6] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
WANG Z W, LIU J, LI J J, et al. Chinese guidelines for lipid management (2023) [J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(3): 237-271.
- [7] HAN X, ZHAO W, ZHOU Q, et al. Procyanidins from hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) alleviate lipid metabolism disorder via inhibiting insulin resistance and oxidative stress, normalizing the gut microbiota structure and intestinal barrier, and further suppressing hepatic inflammation and lipid accumulation [J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7901-7917.
- [8] LI H, XI Y, XIN X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17: 34.
- [9] 滕菲, 李祥激, 李敏, 等. 绞股蓝地下部位总皂苷化学成分分析及降脂作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(18): 5022-5031.
TENG F, LI X S, LI M, et al. Components and lipid-lowering effect of total saponins from underground part of *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Chin J Chin Mat Med*, 2022, 47(18): 5022-5031.
- [10] ARON-WISNEWSKY J, WARMBRUNN M V, NIEUWDORP M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Gastroenterology*, 2020, 160(2): 573-599.
- [11] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461-472.
- [12] 李佳慧, 张丽芳, 柯元南. PCSK9抑制剂的临床研究新进展[J]. *中日友好医院学报*, 2023, 37(1): 29-30.
LI J H, ZHANG L F, KE Y N. New progress in clinical research of PCSK9 inhibitors [J]. *J Chin Jpn Friendship Hosp*, 2023, 37(1): 29-30.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020版)一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 33.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 Edition) Part 1 [S]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 33.
- [14] HAN Y, DU J, LI J, et al. Quantification of the organic acids in hawthorn wine: a comparison of two HPLC methods [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2150.
- [15] LU R, QIN C, YANG F, et al. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates hepatic lipid accumulation and inflammation in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2020, 46(5): 1665-1677.
- [16] ABU-GHARBIEH E, SHEHAB N G. Therapeutic potentials of *Crataegus azarolus* var. *euazarolus* maire leaves and its isolated compounds [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 218.
- [17] MA K, SHENG W, GAO R, et al. Ethanolic extract of root from *arctium lappa* L ameliorates obesity and hepatic steatosis in rats by regulating the AMPK/ACC/CPT-1 pathway [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14455.
- [18] 刁婷婷, 张雨晨, 陈创, 等. 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血脂的影响及其机制[J]. *医药导报*, 2020, 39(6): 757-762.
DIAO T T, ZHANG Y C, CHEN C, et al. Effect and mechanism of hawthorn leaves flavonoids on blood lipid in hyperlipidemia rats [J]. *Her Med*, 2020, 39(6): 757-762.
- [19] 肖峰, 闵洁, 张雨晨, 等. 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠心脏保护作用的实验研究[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(3): 188-192.
XIAO F, MIN J, ZHANG Y C, et al. Study on the protective effect of hawthorn leaves flavonoids on the heart of hyperlipidemia rats [J]. *J Hubei Tech Univ (Med Ed)*, 2021, 35(3): 188-192.
- [20] 柏婷燕, 刘凯, 赵信科, 等. 基于网络药理学探讨山楂叶抗高脂血症作用机制及其分子对接验证[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(29): 12-18.
BAI T Y, LIU K, ZHAO X K, et al. A study on the action mechanism of Shanzha leaf on hyperlipidemia based on network pharmacology and its molecular docking verification [J]. *Clin J Chin Med*, 2022, 14(29): 12-18.
- [21] KWEK E, YAN C, DING H, et al. Effects of hawthorn seed oil on plasma cholesterol and gut microbiota [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1): 55.
- [22] 吕立铭, 彭崇胜, 李晓波. 山楂核化学成分、药理作用及应用研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(12): 1521-1532.
LV L M, PENG C S, LI S B. Research progress in chemical ingre-

- dients, pharmacological activities and application of hawthorn seeds [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2022, 39(12): 1521-1532.
- [23] SHATOOR A S. Acute and sub-acute toxicity of *Crataegus Aronia* Syn. *Azarolus* (L.) whole plant aqueous extract in wistar rats[J]. Am J Pharmacol Toxicol, 2011, 6(2): 37-45.
- [24] 付满玲, 黄雨佳, 刘珉甬, 等. 山楂代用茶对大鼠经口急性毒性实验[J]. 医学信息, 2020, 33(1): 77-80.
- FU M L, HUANG Y J, LIU M Y, et al. Experimental on oral acute toxicity of hawthorn substitute tea on rats[J]. J Med Inform, 2020, 33(1): 77-80.
- [25] SU C, LI N, REN R, et al. Progress in the medicinal value, bioactive compounds, and pharmacological activities of *Gynostemma pentaphyllum*[J]. Molecules, 2021, 26(20): 6249.
- [26] HUANG Y, WANG Y, LIU Y, et al. Chemical characterization and atherosclerosis alleviation effects of gypenosides from *Gynostemma pentaphyllum* through ameliorating endothelial dysfunction via the PCSK9/LOX-1 pathway[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(38): 11944-11957.
- [27] 雷婧, 许韩婷, 苏洁, 等. 不同含量绞股蓝皂苷对高脂血症大鼠血脂的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(2): 60-64.
- LEI J, XU H T, SU J, et al. Effect of different contents of gypenoside saponins on blood lipid of rats with hyperlipidemia[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2014, 28(2): 60-64.
- [28] LEE H S, LIM S, JUNG J I, et al. *Gynostemma pentaphyllum* extract ameliorates high-fat diet-induced obesity in C57BL/6N mice by upregulating SIRT1[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2475.
- [29] YANG C, ZHAO Y, REN D, et al. Protective effect of saponins-enriched fraction of *Gynostemma pentaphyllum* against high choline-induced vascular endothelial dysfunction and hepatic damage in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(3): 463-473.
- [30] CHIRANTHANUT N, TEEKACHUNHATEAN S, PANTHONG A, et al. Toxicity evaluation of standardized extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(1): 228-234.
- [31] CHOI E, WON Y H, KIM S, et al. Supplementation with extract of *Gynostemma pentaphyllum* leaves reduces anxiety in healthy subjects with chronic psychological stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Phytomedicine, 2018, 52: 198-205.
- [32] JIA L, ZHANG M, WANG P, et al. *Alismatis rhizoma* methanolic extract-effects on metabolic syndrome and mechanisms of triterpenoids using a metabolomic and lipidomic approach[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 983428.
- [33] CHEN Q, CHAO Y, ZHANG W, et al. Activation of estrogen receptor α (ER α) is required for alisol B23-acetate to prevent postmenopausal atherosclerosis and reduced lipid accumulation[J]. Life Sci, 2020, 258: 118030.
- [34] DAN H, WU J, PENG M, et al. Hypolipidemic effects of *Alismatis rhizoma* on lipid profile in mice fed high-fat diet[J]. Saudi Med J, 2011, 32(7): 701-707.
- [35] XU X, LI L, ZHANG Y, et al. Hypolipidemic effect of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep on gut microecology and liver transcriptome in diabetic rats[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240616.
- [36] LEE M, JUNG H, LEE K, et al. A 90-day repeated oral dose toxicity study of *Alismatis rhizoma* aqueous extract in rats[J]. Toxicol Res, 2019, 35(2): 191-200.
- [37] SU C, WANG H, TSAI M, et al. Protective effect of microorganism biotransformation-produced resveratrol on the high fat diet-induced hyperlipidemia, hepatic steatosis and synaptic impairment in hamsters[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(10): 1586-1595.
- [38] LÜ S, DANG G, DENG J, et al. Shikonin attenuates hyperhomocysteinemia-induced CD4⁺T cell inflammatory activation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by metabolic suppression [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 41(1): 47-55.
- [39] ZHOU L, LONG J, SUN Y, et al. Resveratrol ameliorates atherosclerosis induced by high-fat diet and LPS in ApoE^{-/-} mice and inhibits the activation of CD4⁺ T cells[J]. Nutr Metab (Lond), 2020, 17: 41.
- [40] JING Y, HU T, LIN C, et al. Resveratrol downregulates PCSK9 expression and attenuates steatosis through estrogen receptor α -mediated pathway in L02 cells[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 855: 216-226.
- [41] TAO T, ZHANG Q, LIU Z, et al. *Polygonum cuspidatum* extract exerts antihyperlipidemic effects by regulation of PI3K/Akt/FOXO3 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longevity, 2021, 2021: 3830671.
- [42] 吉秋霞, 许晓乐. 虎杖苷对高脂喂养的中年 LDLR^{-/-}小鼠非酒精性脂肪肝的作用及机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3602-3610.
- Ji Q X, Xu X L. Effect of polydatin on age-and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis in LDL receptor knockout mice and its possible mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3602-3610.
- [43] 白雨鑫, 童荣生, 李晋齐, 等. 虎杖解毒颗粒(无糖型)的药效毒理学研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(5): 438-441.
- BAI Y X, TONG R S, LI J Q, et al. Effects and toxicologic study of Huzhang antidote granules (sugar-free) [J]. Pract Pharm Clin Rem, 2022, 25(5): 438-441.
- [44] 王呈谕, 刘晓璇, 李铁群, 等. 何首乌、虎杖、大黄酒提物中游离蒽醌含量的测定及对正常肝细胞的毒性作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(3): 215-220.
- WANG C Y, LIU X X, LI Y Q, et al. Toxicity of *Polygoni multiflori radix*, *Polygoni cuspidati rhizoma* et *radix* and *rei radix* et *rhizoma* in HepaRG cells[J]. Teratog carcinog mutagen, 2020, 32(3): 215-220.
- [45] LIU L, WANG Y, ZHANG J, et al. Advances in the chemical constituents and chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaf, extract, and phytopharmaceuticals [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 193: 113704.
- [46] 刘丽娜, 李海亮, 李耀磊, 等. 银杏叶片中 5 种银杏双黄酮类成分同时测定方法的建立[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1220-1224.
- LIU L N, LI H L, LI Y L, et al. Establishment of determination method for five *Ginkgo* biflavones in *Ginkgo biloba* leaves tablets [J]. China Pharm, 2022, 33(10): 1220-1224.

- [47] SU C, YANG C, GONG M, et al. Antidiabetic activity and potential mechanism of amentoflavone in diabetic mice[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2184.
- [48] 许麦成, 程新梅, 马吕丽. 银杏叶提取物调节高脂血症大鼠模型血脂的有效剂量研究[J]. *中草药*, 2021, 52(2): 454-458.
XU M C, CHENG X M, MA L L. Study on effective dosages of ginkgo leaf extracts on regulating blood lipid of hyperlipidemia rats[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(2): 454-458.
- [49] 杨志晖, 袁海龙, 葛华, 等. 银杏叶提取物对重复+Gz暴露高脂血症大鼠主动脉 LOX-1 及 NF- κ B 表达的影响[J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(6): 361-365.
YANG Z H, YUAN H L, GE H, et al. Effect of GBE on expressions of LOX-1 and NF- κ B in aortas of hyperlipidemic rats exposed to repeated positive acceleration[J]. *Avia Med Air Force*, 2017, 33(6): 361-365.
- [50] KOCH E, NÖLDNER M, LEUSCHNER J. Reproductive and developmental toxicity of the Ginkgo biloba special extract EGB 761® in mice[J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 90-97.
- [51] 肖斯婷, 曹春然, 刘红艳, 等. 银杏叶提取物的药学研究进展[J]. *中国药事*, 2022, 36(4): 429-443.
XIAO S T, CAO C R, LIU H Y, et al. Advances in pharmaceutical research of extracts from ginkgo biloba leaves[J]. *Chin Pharm Aff*, 2022, 36(4): 429-443.
- [52] LIN Y, WANG Z, WANG M, et al. Baicalin attenuate diet-induced metabolic syndrome by improving abnormal metabolism and gut microbiota[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 925: 174996.
- [53] RAHIMI V B, ASKARI V R, HOSSEINZADEH H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: a review[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3558-3574.
- [54] YU X, WANG X, LEI F, et al. Pomegranate leaf attenuates lipid absorption in the small intestine in hyperlipidemic mice by inhibiting lipase activity[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(10): 732-739.
- [55] 赵玉涵, 肖光旭, 范斯文, 等. 丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 461-469.
ZHAO Y H, XIAO G X, FAN S W, et al. Mechanism and clinical study of Danshen-Chuanxiong herbal pair in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 461-469.
- [56] 周坤, 王静静, 李璐遥, 等. 基于 AMPK α /SREBP-1/ACC α 信号通路调节糖脂代谢的山楂果叶配伍机制研究[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2023, 53(1): 77-86.
ZHOU K, WANG J J, LI L Y, et al. Compatibility mechanism of hawthorn fruit and leaf regulating glycolipid, metabolism based on AMPK α /SREBP-1/ACC α pathway[J]. *J Northwest Univ(Nat Sci Ed)*, 2023, 53(1): 77-86.
- [57] 胡慧明, 朱彦陈, 于城安, 等. 山楂、决明子、泽泻提取物对高脂血症大鼠血脂水平、肝功能及 HMGCR 表达的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2830-2834.
HU H M, ZHU Y C, YU C A, et al. The effects of hawthorn, cassia seed and alisma alisma extract on lipid level, liver function and HMGCR expression in hyperlipidemia rats[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(10): 2830-2834.
- [58] LIU R, SUN Y, DI D, et al. PI3K/Akt/SERBP-1 pathway regulates *Alisma orientalis* beverage treatment of atherosclerosis in ApoE^{-/-} high-fat diet mice[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 473-487.
- [59] 沙婉婧, 朱迪晖, 王田, 等. 清脂化痰方联合阿托伐他汀治疗痰瘀互结证冠心病的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(1): 86-90.
SHA W J, ZHU D H, WANG T, et al. The effect of Qingzhi Huayu prescription combined with atorvastatin on the phlegm-blood stasis syndrome in coronary heart disease[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(1): 86-90.
- [60] 何国芝. 探讨复方山楂汤治疗高脂血症临床疗效[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(4): 43-44.
HE G Z. Clinical efficacy of the Fufang Shanzha decoction on hyperlipemia[J]. *Clin J Chin Med*, 2018, 10(4): 43-44.
- [61] 羊倩倩, 沈德坤. 辛伐他汀联合银杏叶胶囊对急性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者的影响[J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(1): 41-44.
YANG Q Q, SHEN D K. Effect of simvastatin combined with ginkgo biloba capsule on patients with acute cerebral infarction and carotid atherosclerosis[J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44(1): 41-44.
- [62] 汪建芳, 陈瑛瑛. 绞股蓝总甙片治疗妊娠合并高脂血症临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(2): 117-120.
WANG J F, CHEN Y Y. Clinical study on Jiaogulan zongdai pian for hyperlipidemia in pregnancy[J]. *N Chin Med*, 2022, 54(2): 117-120.
- [63] 刘莹莹, 刘伟, 赵永艳, 等. 绞股蓝降脂茶治疗高脂血症 60 例的临床研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(92): 25-26.
LIU Y Y, LIU W, ZHAO Y Y, et al. Dietary therapy of gynostemma pentaphyllum lipid-lowering tea in treating 60 cases of hyperlipidemia[J]. *World Latest Med Inform*, 2019, 19(92): 25-26.

(此文编辑 文玉珊)