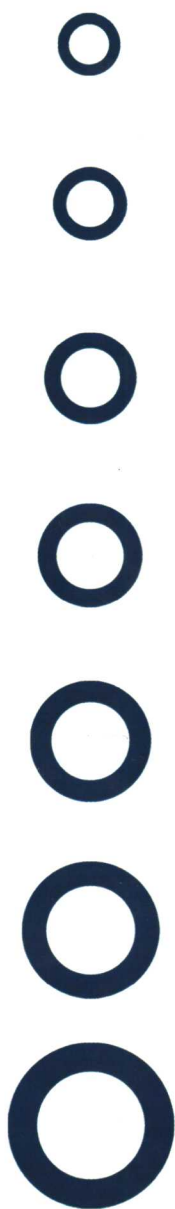


中 | 药 | 现 | 代 | 研 | 究 | 与 | 应 | 用 | 丛 | 书

调节血脂中药 现代研究与应用



张铁军 陈常青◎主编

ZHONGYAO
XIANDAI
YANJIU YU YINGYONG
CONGSHU



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R286.2
二 TJ

中药现代研究与应用丛书

调节血脂中药 现代研究与应用

主 编:张铁军 陈常青

主 审:刘昌孝 汤立达

副 主 编:高文远 张艳军 潘力佳

编 委:(以姓氏笔画为序)

于 虹	马 莉	马 琳	王文燕	王 欣	王顺仙	白 玫
吕沅珊	刘素香	许 浚	李 静	李永仓	李红珠	佟永领
陈海霞	沈雪砚	张仲一	苗书杰	金兆祥	周 晶	赵友友
段宏泉	侯文斌	徐晓阳	凌宁生	高文远	董 村	韩英梅
窦志英	褚玉玲	解学星				

编写人员:(以姓氏笔画为序)

马丽娜	马 莉	王士贤	王文芳	王文燕	王立群	王广怡
王顺仙	王 艳	王 靖	邓轶渊	白 玫	冯文如	田成旺
刘可越	刘素香	刘晶晶	刘 毅	吕沅珊	纪远中	许 浚
李红珠	李毅敏	陈常青	陈 慧	沈雪砚	吴延吉	肖学风
张志耘	张金英	张荣泉	张铁军	张琳琳	张 萱	张 焱
郑雅楠	周 斌	周 晶	侯文斌	胡志洁	胡 静	赵秀梅
柴士伟	高 静	高 展	高 巍	徐 昕	徐晓红	龚苏晓
韩 峰	解学星	廖茂梁	薛 燕			

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

调节血脂中药现代研究与应用/张铁军,陈常青主编.
—北京:人民卫生出版社,2007.1

(中药现代研究与应用丛书)

ISBN 978-7-117-08433-8

I. 调… II. ①张…②陈… III. 高血脂病-中草药-研究 IV. R286

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 158701 号

中药现代研究与应用丛书 调节血脂中药现代研究与应用

主 编: 张铁军 陈常青

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 33

字 数: 994 千字

版 次: 2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08433-8/R·8434

定 价: 62.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 言

中药是中医药的重要组成部分。应用现代科学技术对中药进行研究是我国中医药现代化战略的重要部分。普遍认为中药现代研究是中医药现代化的有力切入点和突破口。十年前国家科技部提出《中药现代化科技产业行动计划》，标志着我国中药科技产业一个新的历史时期的到来。随后的 10 年来，在国家科技部和国家中医药局有关科技政策的支持下，相继启动了一系列中药现代化基础理论研究和开发应用研究的课题，中药现代研究获得了显著成绩。对数十年特别是近几年来中药现代研究成果进行全面总结介绍，并在科学分析的基础上，提出前瞻性的研发思路，对于加速中药现代化进程具有十分重要的意义。

中药现代化、国际化的主要任务和焦点问题之一就是要用现代药理指标和循证医学方法研究和阐明中药材及其产品的传统疗效及其安全性。研究和探索临床疗效的化学物质基础及其含量测定方法及质控指标，实现现代中药的安全、有效和质量可控要求。本书采用新的分类方法，收载目前研究热点方面的药物，突出中药现代研究内容。为了适应广大读者的需求，该系列丛书力求体现以下特色：分类方法新颖、针对性强，突破以往中医或临床疾病为主的分类办法，采用以中药现代药理活性进行分类。使中药的现代药理活性、药效的化学物质基础等现代研究有机结合起来，读者购买时，可按自己的需要选择某方面药理活性，对于系统了解该方面的研究全貌和具体内容，进行科学有效的选题提供参考。本丛书突出总结中药现代研究成果，淡化中药传统医药学的论述。从中突出了“现代研究”特色，中药现代化迫切需要用现代科学的概念、理论、方法、手段阐明中医药的科学内涵。

本丛书每一分册包括总论篇、药材篇和中成药篇。总论部分集中概述对中药现代研究，包括基础理论研究和开发等方面系统、深入进行了论述。药材篇集中了绝大多数有现代研究意义的单味药材，全面系统地反映了现代研究成果；中成药篇精选具有代表性、疗效确切的中成药，综述了现代研究进展。全书内容针对性强，涵盖广、读者面大。文献搜集引用全面新。我相信本书的出版，将会对我国中药现代研究和应用提供更多、更新、更有参考价值的科学技

术信息,具有重要的参考价值和文献价值,对推动和提高现代化科技产业行动计划必将产生深远的影响,特别对我国“十一五”开始的中长期中药发展规划产生深远的影响。鉴于本丛书科学性、知识性和实用性融为一体,它将成为从事中药研究、生产、临床、药检等人员及医药院校师生有价值的读物,读者一定能从中受益。

中国工程院院士 天津药物研究院研究员

刘昌孝

2006年12月

前 言

1996年12月我国科技部提出《中药现代化科技产业行动计划》，自此，吹响了向中药现代化进军的号角，标志着我国中药科技产业一个新的历史时期的到来。随后的10年来，在科技部和国家中医药局有关科技政策的支持下，相继启动了一系列中药现代化基础理论研究和开发的应用研究课题，并取得了可喜的成果，中药现代研究取得了长足的进展。迄今，对数十年特别是近几年来中药现代研究成果进行全面的概况和总结，并在科学分析的基础上，提出前瞻性的研发思路，对于加速中药现代化进程具有十分重要的意义。

中药现代化、国际化的主要任务和焦点问题之一就是要用现代药理指标和循证医学方法研究和阐明中药材及其产品的传统疗效及其安全性。研究和探索临床疗效的化学物质基础及其含量测定方法及质控指标，实现现代中药的安全、有效和质量可控要求。本书采用新的分类方法，收载目前研究热点方面的药物，突出中药现代研究内容。为了适应广大读者的需求，该系列丛书力求体现以下特色：

1. 分类方法新颖、针对性强，突破以往中医或临床疾病为主的分类办法，采用以中药现代药理活性进行分类。使中药的现代药理活性、药效的化学物质基础等现代研究有机结合起来，读者购买时，可按自己的需要选择某方面药理活性（即某一分册），对于系统了解该方面的研究全貌和具体内容，为进行科学有效的选题提供参考。

2. 集中目前研究热点，本丛书共3个分册：《调节血脂中药现代研究与应用》、《调节免疫和保肝中药现代研究与应用》、《延缓衰老和抗疲劳中药现代研究与应用》，均为目前研究和应用的热点。并且，目前尚无此类书，该丛书既填补空白又满足了读者的需求。

3. 突出现代研究特色。本丛书突出总结中药现代研究成果，淡化中药传统医药学的论述，突出了“现代研究”特色，中药现代化迫切需要用现代科学的概念、理论、方法、手段阐明中医药的传统功效。因此，不但适合广大教学科研人员使用，还会受到现代制药企业的欢迎。

4. 内容涵盖广、读者面大。本丛书每一分册包括总论篇、药材篇和中成药篇，总论篇集中论述该类药物所针对疾病的流行病学、病因病机、中医理论源流、中药资源种类、药效学研

究概况、有效成分研究概况、中药复方中成药、保健食品研究概况、市场需求分析、新药及保健食品研究开发思路等。系统、深入、详尽、指导性强。在药材篇中,集中了绝大多数有现代研究的单味药材,从基原、分布、性味归经、功能与主治、用法与用量、化学成分、提取工艺、含量测定、药理作用、临床应用等多个方面,全面系统地反映了现代研究成果。内容针对性强,涵盖广、读者面大。

5. 文献引用全、新。本书收集了最新国内外研究文献,特别注重近十年来的研究成果,反映了中药现代研究的最新进展,为读者提供的信息量大、新颖、全面可信,读者使用方便。

鉴于本丛书具有以上特色,适合中药研究、临床、药检等人员、大专院校师生、中药企业技术人员等使用。

本书的编写过程中得到了天津药物研究院的资金资助,也得到了天津中医药大学、天津大学药学院、天津医科大学药学院、天津市医药科学研究所等有关单位领导和参编作者的支持,保证了本书的顺利完成。中国工程院院士刘昌孝研究员、天津药物研究院院长汤立达研究员拨冗为本书主审,在此一并致谢。同时,本书汇集了大量公开发表及出版的文献及著作的资料,从这一意义上说,本书也是他们劳动的结晶,在此谨对原作者表示敬意和谢忱!

由于时间仓促,加之作者学术水平、知识领域有限,本书可能存在一些缺憾和不足,希望读者指出,以便在今后工作中补充和完善。

编 者

2006 年 12 月

目 录

总 论 篇

一、高脂血症的流行病学	3
二、高脂血症的中医药治疗	3
三、降血压中药研究概况	4
四、中药降脂作用机制	6
五、降血脂中药研究开发前景	7

药 材 篇

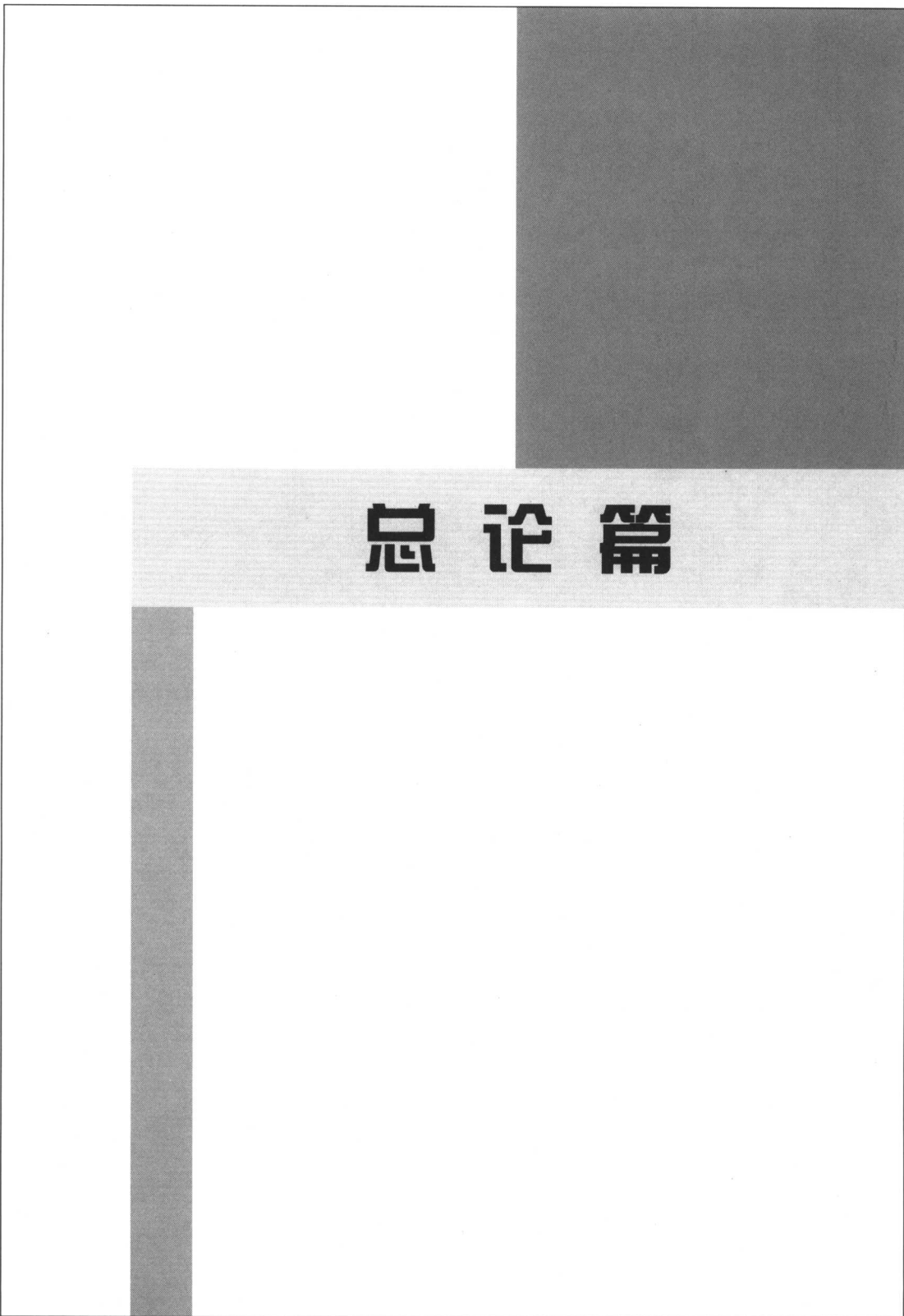
白术	13
半夏	22
茶叶	30
柴胡	41
陈皮	60
赤芍	69
穿山甲	75
大黄	76
大蒜	128
丹参	132
淡豆豉	144
当归	145
冬虫夏草	180
蝮蛇	192
骨碎补	198

瓜蒌	200
龟甲	208
何首乌	211
黑芝麻	227
红花	231
红曲	248
葫芦巴	251
虎杖	256
黄杞	260
火麻仁	261
鸡血藤	262
姜黄	264
绞股蓝	270
金银花	275
灵芝	282
马齿苋	301
魔芋	303
女贞子	305
蒲黄	313
荞麦	324
人参	326
三七	368
桑寄生	403
沙棘	405
沙苑子	412
山豆根	418
山楂	420
升麻	427
水飞蓟	430
水蛭	436
西红花	438
薤白	443
血竭	446
洋葱	447
夜交藤	450
淫羊藿	453
银杏叶	463
玉竹	471
郁金	473

月见草子油	480
泽泻	494
紫苏子	499

中 成 药 篇

人参降脂合剂	505
大黄廑虫丸	505
丹田降脂丸	506
六味地黄丸	506
白金降脂丸	508
血脂平	509
血脂灵片	510
防风通圣散(丸)	510
固本降脂丸	511
定坤丹	511
肾炎康胶囊	512
金泽冠心病片	512
金匱肾气丸(八味地黄丸)	513
冠心宁胶囊	513
冠心舒	514
复方降脂丸	514
复方荷叶冲剂	514
春回胶囊	515
桂枝茯苓丸	515
消渴平片	516
通脉降脂片	516
清泉胶囊	517
血府逐瘀胶囊	517
血脂宁	518



总论篇

一、高脂血症的流行病学

随着人们收入增加和生活水平持续提高,摄取的高蛋白、高胆固醇及高糖食物越来越多,从而导致高脂血症群体急剧增大。高脂血症是动脉粥样硬化症形成的前提,与脑血管疾病、肾脏疾病的发病率和病死率之间存在着明显的相关关系。据调查,成人中血总胆固醇或三酰甘油升高者占10%~20%,甚至儿童中也有近10%者血脂升高,患病总人数超过9000万,而且高脂血症的发生率还有逐渐上升的趋势。此外,约有46万冠心病患者需要进行控制血脂的治疗,还有大量儿童肥胖症、脂肪肝、糖尿病、脑卒中的患者血脂水平偏高,需要得到良好的控制。此外,高脂血症又是诱发冠心病、动脉硬化、脂肪肝、糖尿病、肥胖症等的重要因素。因此,研究开发安全有效的调节血脂保健食品及药物是非常必要的。

二、高脂血症的中医药治疗

(一) 高脂血症的有关概念

血脂是指血液中所含脂类的总称,包括:三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、 β -脂蛋白、磷脂和游离脂肪酸等。正常人空腹浓度值(mg/100ml)为:三酰甘油20~110,胆固醇及其酯110~220(胆固醇酯占70%~75%),磷脂110~120。临床上所称的高脂血症(Hyperlipidemia, HLP),其胆固醇高于220~230mg/100ml,三酰甘油高于30~150mg/100ml。

脂蛋白是指与脂类结合在一起的蛋白质,包括极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL),不同脂蛋白的脂质组成主要是量的不同,较少有质的差异。极低密度脂蛋白的化学组成80%~90%是三酰甘油,是机体转运内源性甘油二酯的重要形式,所以当极低密度脂蛋白升高时,三酰甘油也必然升高;低密度脂蛋白是将肝脏合成的胆固醇转运到全身组织的主要形式,它的分子最小,胆固醇含量最高,所以低密度脂蛋白增高时,胆固醇总量必然增高;高密度脂蛋白颗粒较小,蛋白质含量最高,能够比较自由地出入动脉,可把动脉壁上的胆固醇逆向转运到肝脏中进行代谢后排出体外,减少胆固醇在动脉壁上的沉积,高密度脂蛋白的减少就意味着胆固醇总量的增高。

对于高脂血症,西药的疗效比较显著,特别是他汀类药物已显示出越来越大的市场潜力。降脂西药主要有四类:①苯氧芳酸类,此类药物有非诺贝特、

吉非贝齐、苯扎贝特等,它们降血脂作用强,起效快,降三酰甘油的作用比降胆固醇强;②三羟甲基戊二酰-辅酶A还原酶抑制剂,有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀等,它们以降胆固醇为主,降脂作用强,起效快;③烟酸类,其中阿昔莫司较常用,降血清三酰甘油的作用比降胆固醇强;④泛硫乙胺,为辅酶A的衍生物,有降血清胆固醇、三酰甘油和升高高密度脂蛋白-胆固醇的作用;另外还有胆酸螯合树脂类、氯贝丁酯类、亚油酸类等。这些药物在降脂的同时,会引起血糖升高、恶心、腹胀、腹泻及肝功能损害等不良反应。鉴于西药这种副作用的情况,寻找新的有效降脂中药成为当前一个重要的课题。

(二) 高脂血症的中医药学认识及治法

中医无高脂血症的病名,根据高脂血症产生的原因、致病特点和所致疾病,可以将其归纳到祖国医学中的痰浊、血瘀中去,进行辨证施治。临床和实验研究也证实了高脂血症与痰浊、血瘀有十分相似的地方。中医认为脾为生化之源,脾主运化,既运化水谷精微化生气血,又可运化水湿,调节人体的津液代谢。此外,中医认为高脂血症患者多以肝肾阴亏多见,阴虚则肝热,易致气滞痰凝,这也是高脂血症形成的一个因素。中药对高脂血症的治法概括如下:

1. 补益肝肾,清源降脂 肝胆互为表里,肝主疏泄,决定胆汁的分泌,胆汁直接帮助食物的消化,影响脾胃的运化功能。肝失疏泄,气血壅遏,络道失和,脉道不利,则血脂升高。故采用补益肝肾的中药如何首乌、女贞子、枸杞、灵芝、刺五加叶、桑寄生、沙苑子等,可起到降脂的功效。陈达芳自拟滋肾活血降脂汤(何首乌、女贞子、枸杞、黄芪、桃仁、丹参、赤芍、泽泻、山楂、虎杖等)治疗42例,降脂有效率达90.5%。

2. 健脾理气 脾虚不运清浊,停留津液而痰生,血浊。气壅遏而血脂升。可采用的中药有人参、绞股蓝、陈皮、甘草、薤白、山楂等。

3. 活血化瘀、养血滋阴 可采用的中药有蒲黄、水蛭、当归、虎杖、牛膝、姜黄、三七、川芎、银杏叶等。研究表明活血化瘀药可抑制血小板凝集反应,减轻动脉内脂质浸润、防止斑块形成和促进消退。邓杰等用银杏叶制剂治疗心血管588例,显示银杏叶对胆固醇及三酰甘油有降低作用,下降率分别为78.24%和81.19%,总降脂疗效在80%以上。

4. 清热解毒 可采用的中药有马齿苋、黄连、黄芩、柴胡、菊花、熊胆、漏芦、荷叶、葛根等。

5. 祛湿化痰 可采用的中药有半夏、海带、昆布、泽泻、月见草、沙棘等。

6. 通便 可采用的中药有大黄、决明子、虎杖等。

三、降血压中药研究概况

(一) 降血压单味中药

近年来,对单味中药及其有效成分降脂作用及机制的研究,成为中药调脂领域研究的特点,多年的研究发现降脂作用的中草药有 90 余种,如:山楂、泽泻、丹参、大黄、决明子、何首乌、甘草、茯苓、柴胡、芍药、川芎、白术、黄芪、菊花、茵陈、当归、葛根、荷叶、桑寄生、桃仁、生地黄、党参、姜黄、人参、绞股蓝、枸杞子、灵芝、刺五加叶、女贞子、冬虫夏草、怀牛膝、杜仲、月见草、蒲黄、红花、三七、没药、银杏叶、沙棘、虎杖、陈皮、半夏、漏芦、黄连、黄芩、鬼箭羽、赤松叶、火麻仁、柿叶、花粉、马齿苋、大豆、大蒜、茶叶、海带、米糠、香菇、紫菜、燕麦、洋葱、桔梗、薤白、水蛭、熊胆、木耳等。其中以降胆固醇(TC)为主的中药有:山楂、泽泻、何首乌、柴胡、川芎、当归、荷叶、党参、人参、灵芝、刺五加叶、怀牛膝、蒲黄、沙棘、陈皮、半夏、漏芦、大豆、薤白等。降三酰甘油(TG)为主的中药有:甘草、刺五加叶、黄连、黄芩等。降 TC、TG 的中药有:大黄、决明子、葛根、桑寄生、姜黄、人参、绞股蓝、枸杞、女贞子、冬虫夏草、月见草、三七、银杏叶、虎杖、马齿苋、大蒜、茶叶、水蛭、熊胆、木耳等。其降脂作用以降血清胆固醇居多;其功效多属补肝肾、健脾益气、活血化瘀及消食、除痰、利水等。

(二) 降脂复方中药

具有降脂作用的常用古方有:大柴胡汤、小柴胡汤、八味地黄丸、桂枝茯苓丸、桃核承气汤、大黄廑虫丸、血府逐瘀汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、茵陈蒿汤、三黄泻心汤、钩藤汤、失笑散、防风通圣散、二至丸、升降散、补阳还五汤等十多首。而目前研究和应用较多的是根据高脂血症的不同证型所设立的复方制剂。现代医家对于高脂血症的认识,普遍认为属本虚标实、血瘀、痰浊范畴;其病因病机与肝、脾、肾功能失调及过食肥甘有关。故临床辨证多归于肝肾亏虚、脾虚痰浊、气滞血瘀等。治疗时常采用补益肝肾、健脾益气、滋阴养血、活血化瘀、清利湿热、利水消痰、疏肝利胆、消食导滞、清热通便等方法。上各法有单独使用,也有两种或两种以上混合使用。在对 120 首降脂方中所用药物的统计结果显示,120

首方剂中共使用药物 208 种,其中使用次数超过 10 次,排在前 15 位的有 23 种,依次为:山楂 45 次,泽泻 38 次,丹参 34 次,大黄 32 次,决明子 29 次,何首乌 25 次,甘草 23 次,茯苓 20 次,柴胡、芍药各 19 次,川芎、白术各 17 次,黄芪 16 次,菊花、茵陈各 13 次,当归、葛根各 12 次,荷叶、桑寄生、桃仁各 11 次,生地黄、党参、姜黄各 10 次。

用苍术、荷叶、决明子、莱菔子、枳实、鸡内金、生大黄等按一定量组成的汤剂,能明显抑制高脂饲料引起的实验大鼠体重的升高,明显抑制因高脂饲料引起的实验大鼠 TG 和 LDL-C 升高。明显抑制因高脂饲料引起的实验大鼠 HDL-C 降低^[1]。益心通汤(黄芪、当归、川芎、赤芍、白术、云苓、泽泻、丹参)治疗高脂血症 56 例,其 TC 由治疗前的(264.8±45.2)mg/dl 降至治疗后的(167.2±35.1)mg/dl, TG 由治疗前的(156.7±38.6)mg/dl 降至(105.6±32.5)mg/dl,总有效率为 87.5%^[2]。降脂宁汤(赤芍、泽泻、决明子、山楂、黄芪)可使实验性高脂血症大鼠肝细胞体积变小,中性脂肪减少,而脂肪酸略有增多。其降脂作用可能是通过改善小叶中央区的代谢,促进肝脂肪酶的活性,促使中性脂肪分解而实现的^[3]。清心降火丸对 1%胆固醇饮食诱发的小鼠高脂血症模型具有降低 TC、TG 及磷脂水平的作用;对四丁酚醛诱发的大鼠高脂血症模型,可轻度降低血清 TC 水平,但不显著;对由 75%果糖引起的大鼠高脂血症,可显著降低血压和血清 TC、TG 水平,该作用与其浓度有关^[4]。调脂口服液(柴胡、白术、当归、茯苓、白芍、荷叶等)治疗高脂血症 39 例,结果显示, TG 由治疗前的(2.41±0.21)mmol/L 降至(1.40±0.14)mmol/L, TC 由治疗前的(6.18±0.12)mmol/L 降至(5.40±0.17)mmol/L, HDL 由治疗前的(1.23±0.09)mmol/L 升至(1.28±0.13)mmol/L^[5]。用女贞子、枸杞子制成冲剂治疗高脂血症 406 例,与对照组 109 例(氯贝丁酯)作比较,结果治疗组降 TG、β-脂蛋白(β-LP)与氯贝丁酯相似,降 TC 优于氯贝丁酯^[6]。菊荷冲剂(菊花、荷叶、山楂)明显降低大鼠血清 TC、TG、LDL,明显对抗血清中 HDL。其明显的降血脂作用与维生素 E、烟酰胺胶囊的作用相近^[7]。心元胶囊(何首乌、灵芝等)可明显降低高脂血症大白兔血脂和载脂蛋白^[8]。降脂胶囊(桑寄生、淫羊藿、泽泻、玉竹、菟藟子、山楂、水蛭等)具有降低血脂、改善血液流变性、抗凝及抗血栓形成作用^[9]。通心络胶囊(人参、水蛭、全蝎、冰片

等)治疗伴高脂血症冠心病、心绞痛 45 例观察,其血清 TC 由治疗前的 (6.33 ± 0.98) mmol/L 降至 (5.27 ± 0.88) mmol/L, LDL 由 (3.83 ± 1.18) mmol/L 降至 (3.29 ± 0.92) mmol/L, HDL-C 由 (1.42 ± 0.54) mmol/L 升至 (1.66 ± 0.58) mmol/L^[10]。通脉降脂胶囊治疗高脂血症 180 例,平均服药 60 天,痊愈 83 例,占 48.83%;有效 72 例,占 42.35%,总有效率为 91.18^[11]。

(三) 中药降脂活性成分

1. 皂苷类成分 在近 20 年的研究中,具有降脂作用的有效成分以皂苷类居多。皂苷类成分在天然药物中一般以多种理化性质相近的皂苷共存,其作用亦表现为总皂苷中各成分或皂苷类与其他类成分的协同作用。以这类成分降脂作用为主的天然药物有:绞股蓝、人参、柴胡、三七叶、刺五加叶等。绞股蓝总皂苷喂饲实验性高脂血脂小鼠及大鼠,能显著降低血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、极低密度脂蛋白(VLDL-C),并能升高高密度脂蛋白(HDL-C)及 HDL/LDL 的比值^[12]。绞股蓝总皂苷还对由 Fe^{2+} -半胱氨酸、维生素 C-NADPH 和 CCIA 诱发的 MDA 生成以及自发性 MDA 生成均有抑制作用,且表现出明显的剂量-效应关系^[13]。刺五加叶皂苷对高脂血症的大鼠模型具有降低血清 TG 的作用,并能提高血清 HDL 及亚组分 HDL₂ 的含量^[14]。怀牛膝的乙醇提取物中分离的三萜皂苷类,甾醇类及多糖类,单组分对家兔无抗高胆固醇血症的效果,但糖与皂苷组分合用可降低血液中 TC 含量,三萜皂苷与 P 物质的混合物能降低 65% 的高胆固醇血症患者血中 TC^[15]。

2. 蒽醌类成分 蒽醌类成分广泛存在于天然药物中,而以蓼科、豆科植物居多。以这类成分降脂作用为主的药物有:大黄、何首乌、虎杖等。近期研究表明,何首乌所含蒽醌类成分能显著降低大鼠血清总 TC 和 TG 的含量。对实验性高脂血症鹌鹑显著降低 TC,明显升高血清高密度脂蛋白与血清总 TC 的比值(HDL/TC)。临床应用本品治疗高脂血症能明显降低 TC、P-脂蛋白,总有效率为 88.6%、94.4%,对 TG 增高者疗效不显著。大黄中蒽醌类成分对服胆固醇所致血清 TC 升高的家兔有明显抑制作用。临床应用本品治疗高脂血症 35 例,结果降低总 TC 显效 21 例,有效 6 例,总有效率 87%。降低 TG 显效 20 例,有效 2 例,总有效率 71%,降低 B-LP 显效 13 例,有效 7 例,总有效率 60%。蓼科植

物虎杖主含游离蒽醌及蒽醌苷,能明显降低实验性高脂血脂大鼠 TC、TG 和血清低密度脂蛋白(LDL)的含量,提高血清 HDL/TC 和 HDL/LDL 比值,且降低 TG 作用优于西药氯贝丁酯^[16]。豆科植物决明子主含蒽醌类衍生物,对实验性高脂血脂大鼠有降低血浆总 TC 和 TG 的作用,能明显增加 HDL-C 的含量及提高 HDL/TC 比值^[17]。

3. 黄酮类成分 黄酮类化合物在植物界约已分离出 2700 多种,其生理活性多样,不少具有降脂作用。山楂、银杏、葛根等是其中的代表植物。山楂中的黄酮类物质能降低实验性高脂血症大鼠血清 TC、TG 水平,明显增加 HDL 及其亚组分 Hb₂ 的浓度。临床治疗高脂血症 80 例,结果可降低血清 TC 和 TG 的浓度,对 TG 的作用较好,治疗前后有显著性差异^[16]。葛根中所含葛根素为异黄酮苷类。实验研究表明,对食饵性高脂血症家兔有降低血清 TG 及 LDL-C 的作用,且可升高 SOD,降低 MDA。尚可升高血清 NO、NOS 及前列环素 PGI₂。故葛根素可调节血脂、抗氧化及调节血管内皮舒张因子活性,对血脂异常及动脉粥样硬化均有一定的预防作用^[18,19]。黄芩中降脂活性主要为黄酮苷及其苷元。对乙醇诱导的高脂血脂具有降低血中 TG 的作用及提高 HDL-C 水平,并可抑制肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺诱导的脂肪细胞的脂解作用。^[20]口服银杏苦内酯 BN52021 可使家兔血浆和主动脉中过氧酯化胆固醇含量大大降低,游离胆固醇水平相对不变。^[21]

4. 生物碱类成分 生物碱是天然药物中存在最多的一类化学成分,以具有强烈生理活性著称。有少数中药中所含生物碱具有降脂作用。利用荷叶生物碱制剂喂饲高脂血症小鼠,其血清 TC 的含量有明显降低^[22]。采用富含川芎嗪的脂质体喂饲实验性动脉粥样硬化家兔,可明显降低其血清 TC 及 TG 水平,并能升高 SOD 水平,降低 MDA 水平,表明有一定的降脂和抗氧化作用,可延缓动脉粥样硬化的发生^[23]。蝙蝠葛碱为中药北豆根中所含生物碱之一,研究表明,能显著降低实验性高脂血症大鼠血清中 TC 及 TG 含量,且可降低 MDA,升高血中 SOD 及 GSH-PX 的作用,提示对调节血脂及抑制过氧化物生成都具有一定的意义^[24]。

5. 挥发油及脂肪油类 挥发油为一类主要由萜类,低分子脂肪族和芳香族化合物组成的混合物。近来报道具有降脂作用的中药不少。藏族习用药材沙棘中所含沙棘油能够降低老年高脂血症大鼠血清

总胆固醇、三酰甘油,低密度脂蛋白含量,以降低 TC 作用更为突出,同时具有升高高密度脂蛋白的趋势^[25]。微孔草油可明显降低实验性高脂血症大鼠血清及肝脏中胆固醇,三酰甘油及血清丙二醛含量,明显提高血清 HDLC/TC 的比值^[26]。月见草油可降低实验性高脂血症家兔血清中三酰甘油,LDL-C 及总胆固醇^[27]。中华大蒜油可明显降低高脂血症家兔血清 TG、TC、LDL、VLDL 的含量,降低血清 TC/HDL-C 的比值^[28]。火麻仁油可明显降低实验性高脂血症鹌鹑血清 TC、TG、LDL-C、升高 HDL-C,使 AL 下降^[29]。

6. 多糖类成分 多糖类物质的降脂作用研究近年来逐渐受到重视,其中枸杞、灵芝等中药作用较显著。枸杞总多糖及其纯化产物 LBP-X 在开放型单向质反应序贯试验中均有显著降低高脂血症家兔血清 TC、TG 和升高 HDL 的作用^[30]。灵芝为菌类植物紫芝或赤芝,主含麦角甾醇及多糖,其多糖类成分能影响脂质的转化及其分布,转运和清除。临床治疗高脂血症 15 例,除 1 例无效外,TC 及 B-LP 均有明显下降,治疗高胆固醇血症 391 例,下降率为 50%~63.8%,对高三酰甘油血症也有一定疗效^[26]。

7. 其他类成分 除了上述降脂活性成分外,尚有少数固醇类,萜类等化合物在近年来的研究中显示了一定的降脂作用。绿豆中所含植物固醇能与胆固醇竞争酯化酶,使胆固醇不能酯化,从而减少胆固醇的吸收。实验表明,可显著降低正常小鼠,大鼠的 TC 含量。对实验性高胆固醇血症的家兔,连续口服 7 天,可极显著地降低其 TC 含量。中药姜黄中所含醌性色素——姜黄素可降低高脂血症大鼠血浆总胆固醇, TG 和 LDL-C,并能使主动脉中的 TC、TG 降低,显著提高大鼠胆汁的排出量^[31]。泽泻主含三萜类化合物,近期研究表明,可降低血清 TC、TG、B-LP 和升高血清 HDL 的作用,临床治疗高脂血症 281 例,疗效与西药氯贝丁酯大致相当^[32]。

四、中药降脂作用机制

血脂异常主要表现为血中三酰甘油、低密度脂蛋白升高而高密度脂蛋白降低,是动脉粥样硬化的主要发病因素之一。目前临床上治疗血脂异常的他汀类、贝特类药物疗效确切,但都有一定的不良反应,严重者可致横纹肌溶解症而死亡。血脂异常患者常需要长期服药,而这些药物价格昂贵,往往给患

者造成一定的经济负担。中草药一般价廉易得,不良反应较少,且具有多部位、多靶点等综合调血脂优势,是目前调血脂药物研究的热点。

随着细胞生物学、分子生物学技术的发展与应用,有关中草药(包括复方、单味药及其有效成分)调血脂作用机制的研究也逐渐深入,目前发现其主要通过 4 个方面起作用:①减少外源性脂质的吸收;②抑制内源性脂质的合成;③促进脂质的转运、代谢与排泄;④抗脂质过氧化。

1. 抑制胰脂酶活性,减少三酰甘油的吸收 高脂饮食后,机体并不能直接吸收三酰甘油,而是利用胰脂酶(PL)将其水解成甘油和甘油一酯,这两种酶解产物与胆汁酸结合,形成胶粒被带到脂肪吸收场所进行吸收,体外实验表明某些中草药有效成分可以抑制胰脂酶活性,如西洋参总皂苷、人参总皂苷及部分人参皂苷单体,其中人参皂苷 Rc 抑制胰脂酶的作用最强^[33]; Yamamoto 等研究发现 Nomame Herba 提取物 CT-II 在体外实验呈剂量依赖性地抑制猪胰脂酶的活性,动物实验亦表明其具有调血脂及减肥作用^[34]。

2. 减少内源性胆固醇的合成 血浆脂蛋白中的胆固醇大部分来自体内合成而不是直接从食物中吸收。HMG CoA 还原酶是胆固醇合成的限速酶,各种因素对胆固醇合成的调节主要是通过影响 HMG CoA 还原酶来实现。Liu Je 等研究发现黄酮醇类化合物 Astilbin 可特异性抑制非洲绿猴肾(Vero)细胞甲羟戊酸的合成,影响细胞的生长,如果在加入 Astilbin 的同时加入甲羟戊酸则可逆转这一现象,提示 Astilbin 具有抑制 HMG CoA 还原酶的作用^[35]。此外,决明子浸膏剂呈浓度依赖性地抑制原代培养大鼠肝细胞 14C-胆固醇的合成^[36];丹参及其有效成分丹参素、丹酚酸亦可抑制中国仓鼠卵巢(CHO)细胞内源性胆固醇的合成,但其是否亦通过抑制 HMG CoA 还原酶起作用仍有待于进一步研究。

3. 上调低密度脂蛋白受体 低密度脂蛋白受体(LDLR)在低密度脂蛋白的转运、代谢中起着重要的作用,受体缺陷将导致严重的高胆固醇血症。山楂及其黄酮、调肝导浊中药(炙首乌、柴胡、草决明、泽泻、丹参、茺蔚子、姜黄、蒲黄等)、百草降脂灵(丹参、山楂)等可以直接激活 LDLR 基因的表达^[37,39]。LDLR 基因的表达是在基因转录水平上由一个固醇介导的负反馈机制来调节的。Christina 等

报道绿茶及其有效成分儿茶酚可通过抑制胆固醇合成,进而活化胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP),促进 LDLR 基因高效转录^[40]。冠心康(黄芪、栝楼、薤白、丹参等)不但促进 LDLR 基因转录,还可提高受体的活性,使受体摄取血中低密度脂蛋白作用增强,促进其代谢、排泄^[41,42]。

4. 促进过氧化体增殖物激活型受体基因及其靶基因的表达 通过激活过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)可激活脂蛋白脂酶、载脂蛋白 A I 和 A II 基因表达,以及抑制载脂蛋白 C III 基因表达。研究表明,某些中草药有效成分可调控 PPAR 基因或其靶基因的表达,如 Mezei 等报道大豆异黄酮可促进转化了 PPAR α 、PPAR 质粒的 RAW264.7 细胞 PPAR 基因表达,金雀异黄酮、大豆苷元、金合欢醇、牻牛儿基、牻牛儿醇等亦可促进 PPAR 靶基因的表达^[43,44]。

5. 提高卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)是胆固醇逆向转运过程的关键酶之一。原花青素、茶多酚、黑加仑油、月见草油等可以提高 LCAT 活性,有利于游离胆固醇不断向高密度脂蛋白转移,促进外周组织(包括大动脉)的胆固醇逆向转运到肝脏等器官进行代谢。

6. 提高肝脂酶活性 肝脂酶(HL)能与细胞膜上的硫酸乙酰肝素多糖结合,在脂蛋白与肝细胞膜间起桥梁作用,有利于肝细胞摄取血中脂质。张晓刚等报道茶多酚可防治高脂饲料喂养兔血脂异常及动脉粥样硬化,其通过上调 HL 的活性及其 mRNA 的表达起作用,体外实验亦得出一致的结论。

7. 提高脂蛋白脂酶活性 脂蛋白脂酶(LPL)是血浆中三酰甘油分解的限速酶,可水解三酰甘油分子酯键,还可促进细胞结合、摄取多种脂蛋白。动物实验表明黄芪当归合剂、女贞叶提取物熊果酸可提高 LPL 的活性;肾衰养真胶囊(生晒参、大黄、当归、黄芪、白术、白豆蔻)可促进慢性肾衰竭大鼠心脏 LPL mRNA 的表达,提高 LPL 活性,调节肾衰竭所致的脂质代谢紊乱^[45]。

8. 促进胆固醇的排泄 胆固醇在肝内转化为胆汁酸是胆固醇在体内代谢的主要去路,促进肝脏胆汁酸的分泌,阻止胆汁酸的肠肝循环可促进胆固醇的排泄。研究表明,魔芋低聚糖可与胆汁酸结合,阻止胆汁酸的肠肝循环;姜黄素可促进同位素标记的低密度脂蛋白、脂蛋白(a)分泌到胆囊内^[46];葡萄籽提取物原花青素可使高脂饲料喂养大鼠粪胆汁酸

每日排出量增高^[47]。

9. 抗脂质过氧化 过氧化脂质,尤其是氧化修饰型低密度脂蛋白对动脉粥样硬化的发生、发展起着重要作用。在动物和人的动脉粥样硬化病灶中存在着一些致氧化物质如血浆铜蓝蛋白、可诱导型氧化亚氮。体外实验表明多种中草药活性成分可有效抑制这些物质的氧化作用,如木蝴蝶素 A 通过阻断 NF- κ B 的转录与结合活性,以及影响核内 P65 蛋白抑制 RAW264.7 细胞可诱导型氧化亚氮及环氧化酶-2 基因表达;大黄素亦可抑制可诱导型氧化亚氮基因的表达^[48]。此外,金缕梅树皮主要活性成分 Hamamelitannin 具有较强的抑制过氧化亚硝酸盐的氧化作用^[49],枸杞总黄酮类化合物可阻断 Fe2-Cys-His 体系诱发的鼠肝线粒体和红细胞产生过氧化脂质^[50]。

五、降血脂中药研究开发前景

心脑血管疾病是人类健康的头号杀手,而高血脂又是诱发心脑血管疾病的重要因素。因此,调节血脂药历来是世上新药研究的重要方向,但长期以来,调节血脂药物的市场一直为西药所垄断,如仅脂必妥单品种年销售达 130 余万美元,显示了西药的较强的市场竞争力和降脂药巨大的市场空间。传统中医药中并无高血脂症的病名,根据高脂血症产生的原因、致病特点和所致疾病,将其归纳到祖国医学中的痰浊、血瘀等证,进行辨证施治,也取得了一定的疗效。但也存在一些问题,制约了降脂中药的研究与产品开发,如中药的降脂作用不强,成分不完全明确,作用机理机制不完全清楚等。因此,面对现实,突破这些制约发展的瓶颈,是中药降脂药物研究与开发的根本出路所在。此外,降脂中药在保健食品方面的开发和应有上具有一定的优势和特点,充分发挥中医药的特点,把握好产品的市场定位,降脂中药的开发有着光明的前景。具体可有以下途径:

1. 深入发掘中医药宝贵遗产,继承中医药传统经验的精髓根据中医对于高脂血症与痰浊、血瘀相关性的认识和治则,在辨证分型的基础上,针对性地开发出真正意义的降脂中药。

2. 以现代药理学研究为手段,从降脂作用机制的角度,从天然药物中筛选和开发出高效降脂新药。

3. 以食药两用以及安全无毒的中药为原料,开发适合市场需求的保健食品。