

中药激活 PPAR α 通路治疗高脂血症的活性成分及作用机制研究进展

吴一冰, 周小青, 颜冬梅, 高雪梅, 唐琍萍, 王飞, 李斌*
(江西中医药大学 院士工作站, 南昌 330004)

[摘要] 高脂血症是由血脂代谢紊乱引发的血脂异常疾病,可分为原发性和继发性2类,目前临床诊断标准主要为血脂水平变化,是动脉粥样硬化、胰腺炎、冠心病等高危心血管疾病的诱因。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)作为脂质代谢中承上启下的关键靶点,参与了包括脂肪酸降解、合成、运输、储存、脂蛋白代谢等多种代谢活动,激活 PPAR α 可通过多种方式维持脂代谢平衡,是治疗高脂血症的重要途径。目前临床上治疗高脂血症主要使用他汀类、贝特类等化学药物,虽然可以在一定程度上减缓病势,但不良反应多且存在耐药性。笔者通过查阅近几年文献总结发现,中药激活 PPAR α 通路治疗高脂血症效果显著且不良反应小,降脂活性成分包括黄酮类、生物碱类、酚类和萜类等多类型化合物,这些活性成分主要通过激活 PPAR α 通路影响下游效应因子表达进而抑制总胆固醇合成和促进脂肪酸氧化,发挥治疗高脂血症的作用。该文系统综述激活 PPAR α 通路的中药活性成分的结构类型及作用机制,为降脂中药新药的合理开发和临床应用提供指导。

[关键词] 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α); 高脂血症; 活性成分; 作用机制。

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0247-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221903

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221017.1741.002.html>

[网络出版日期] 2022-10-18 10:34:36

Research Progress of Active Components of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Hyperlipidemia by Activating PPAR α Pathway

WU Yibing, ZHOU Xiaoqing, YAN Dongmei, GAO Xuemei, TANG Liping, WANG Fei, LI Bin*
(Workstation for Academician, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Hyperlipidemia is a dyslipidemia caused by dyslipidemia of lipid metabolism, which can be divided into primary and secondary types. The current clinical diagnostic criteria are mainly changes in lipid levels, which are the inducers of high-risk cardiovascular diseases such as atherosclerosis, pancreatitis and coronary heart disease. As a key target in lipid metabolism, peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) is involved in a variety of metabolic activities, including fatty acid degradation, synthesis, transport, storage, lipoprotein metabolism, etc. Activation of PPAR α can maintain the balance of lipid metabolism through a variety of ways, which is an important way to treat hyperlipidemia. At present, chemical drugs such as statins and bettes are mainly used in the clinical treatment of hyperlipidemia. Although they can slow down the disease to a certain extent, there are many adverse reactions and drug resistance. By reviewing the literature in recent years, the author found that the activation of PPAR α pathway by traditional Chinese medicine in the treatment of hyperlipidemia has significant effect and small adverse reactions. The lipid-lowering active ingredients include

[收稿日期] 2022-07-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760708);江西省主要学科学术和技术带头人计划项目(20162BCB22016);江西省教育厅重点项目(GJJ160809)

[第一作者] 吴一冰,在读硕士,从事中药药理学相关研究,E-mail:1092539582@qq.com

[通信作者] *李斌,教授,从事中药资源开发与利用研究,E-mail:lbinc@crjz.com

flavonoids, alkaloids, phenols, terpenoids and other compounds. These active components mainly affect the expression of downstream effectors through the activation of PPAR α pathway, thereby inhibiting the synthesis of total cholesterol and promoting fatty acid oxidation, and play a role in the treatment of hyperlipidemia. In this paper, we systematically reviewed the structure types and mechanism of active components of traditional Chinese medicine that activate PPAR α pathway, so as to provide guidance for the rational development and clinical application of lipid-lowering traditional Chinese medicine new drugs.

[Keywords] peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α); hyperlipidemia; active constituent; mechanism of action

高脂血症是一种由血脂代谢紊乱引发的血脂异常的疾病,是动脉粥样硬化、胰腺炎、冠心病等高危疾病的诱因。临床表现为总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(NEFA)增高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。临床调节脂质代谢治疗高脂血症的作用靶点较多,其中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)是脂质代谢的重要靶点之一,笔者从中国知网(CNKI)、Pubmed等数据库中检索了近10年与PPAR α 及中药活性成分相关的文献发现,PPAR α 受体在被特定的配体激活后,通过直接转录控制下游参与过氧化物酶体和线粒体 β -氧化通路、脂肪酸(FA)摄取和TG分解代谢的基因,影响细胞内脂质和碳水化合物代谢,因此,激活PPAR α 通路是治疗高脂血症的重要路径。国内外最新研究报道表明许多中药可以激活PPAR α 通路发挥降脂作用,效果显著且不良反应小,这些中药主要集中于豆科、菊科、蓼科和毛茛科等科属植物,降脂活性成分包括黄酮类、生物碱类、酚类和萜类等多种结构类型的化学成分,中药活性成分通过激活PPAR α 受体而降低TC、TG、LDL-C、调节炎症反应、降低胰岛素抵抗等多种途径协同发挥降脂作用。本文系统总结激活PPAR α 通路的中药活性成分及其作用机制,以期临床降脂的中药新药开发和合理利用提供依据。

1 激活PPAR α 通路的中药

随着中药降脂作用机制的研究深入和不断明确,至今,已发现40种中药可以激活PPAR α 靶点发挥降脂作用,主要集中分布在豆科、菊科、蓼科等科属植物,另毛茛科、唇形科等也有分布。见表1。

2 激活PPAR α 通路的中药活性成分

整理近十年国内外文献发现作用于脂质代谢的重要调节器PPAR α 达到显著降脂作用的中药活性成分主要包括黄酮类、生物碱类、酚类和萜类等,该降脂作用具体表现在TC、TG、HDL-C等生理生化指标的变化中。

2.1 黄酮类 分析总结发现,8种中药的黄酮类活性化合物通过PPAR α 靶点而抑制高脂血症的发生发展,这些黄酮类成分包括黄酮醇、异黄酮等多种结构类型,见表2。

2.2 生物碱类 生物碱类化合物是自然界中含氮的碱性有机化合物,大多具有复杂的环状化学结构,作用于PPAR α 靶点的生物碱类活性成分主要包含阿朴啡型生物碱、小檗碱类等,该类成分能够上调PPAR α 表达进而降低TC和TG水平、血清胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等,见表3。

2.3 酚类 酚类化合物在自然界中广泛存在,且大多有特殊香气。目前许多新型PPAR α 受体激动剂以酚类化合物为基本母核^[42-43],激活PPAR α 通路的酚类化合物,见表4。

2.4 萜类 萜类化合物是植物中发现最多的,结构最多样的天然产物。其分子骨架是异戊二烯单元(C₅),根据异戊二烯单元数目可以分为单萜、倍半萜、二萜等。VILLARROEL-VICENTE等^[47]研究表明萜类化合物拥有种类最多的PPAR天然调节剂,其中主要起到调节PPAR α 有三萜类和单萜类,见表5。

2.5 活性组分 研究表明,中药活性组分可以激活PPAR α 通路发挥降脂作用,如玳玳果、大豆中的总黄酮部位;山茱萸、肉桂及肉豆蔻中的总多酚部位;灵芝、枸杞子、黄芪、青钱柳中的多糖部位等,见表6。

3 激活PPAR α 通路的中药活性成分的作用机制

PPAR α 作为肝脏中高表达的脂质代谢关键调节器,能有效诱导多种脂质代谢途径相关基因的表达,包括脂肪酸合成和氧化基因、线粒体内脂蛋白过氧化物酶体和微粒体等。PPAR α 通过与特异性配体结合形成配体激活复合物,复合物激活靶基因并引起蛋白质的转录进而调控脂质代谢通路如脂肪酸的摄取、合成、氧化、脂蛋白组装及脂质转运,最终达到维持脂质和能量代谢平衡的目的。激活

表 1 激活 PPAR α 通路的降脂中药

Table 1 Lipid-lowering traditional Chinese medicine that activates PPAR α pathway

科名	中药名	拉丁学名	参考文献
豆科	葛根	<i>Pueraria lobata</i>	[1]
	黄芪	<i>Astragalus membranaceus</i> var. <i>mongholicus</i> , <i>A. membranaceus</i>	[2]
	苦参	<i>Sophora flavescens</i>	[3]
	大豆	<i>Glycine max</i>	[4]
	沙苑子	<i>Astragalus complanatus</i>	[5]
	决明子	<i>Cassia obtusifolia</i> , <i>C. tora</i>	[6]
菊科	茵陈	<i>Artemisia scoparia</i> , <i>A. capillaris</i>	[7]
	两色金鸡菊	<i>Coreopsis trinctoria</i>	[8]
	西红花	<i>Crocus sativus</i>	[9]
	青蒿	<i>Artemisia annua</i>	[10]
	雪莲	<i>Saussurea involucrata</i>	[11]
蓼科	何首乌	<i>Polygonum multiflorum</i>	[12]
	大黄	<i>Rheum palmatum</i> , <i>R. tanguticum</i> , <i>R. officinale</i>	[13]
	虎杖	<i>Polygonum cuspidatum</i>	[14]
毛茛科	黄连	<i>Coptis chinensis</i> , <i>C. deltoidea</i> , <i>C. teeta</i>	[15]
	芍药	<i>Paeonia lactiflora</i>	[16]
唇形科	黄芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	[17]
	丹参	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	[18]
茄科	枸杞	<i>Lycium barbarum</i>	[19]
	地骨皮	<i>Lycium chinense</i> , <i>L. barbarum</i>	[20]
樟科	肉桂	<i>Cinnamomum cassia</i>	[21]
伞形科	山苍子	<i>Litsea cubeba</i>	[22]
	柴胡	<i>Bupleurum chinense</i>	[23]
	蛇床子	<i>Cnidium monnieri</i>	[24]
卫矛科	雷公藤	<i>Tripterygium wilfordii</i>	[25]
泽泻科	泽泻	<i>Alisma orientalis</i> , <i>A. plantago-aquatica</i>	[26]
木兰科	厚朴	<i>Magnolia officinalis</i> , <i>M. officinalis</i> var. <i>biloba</i>	[27]
银杏科	银杏叶	<i>Ginkgo biloba</i>	[28]
桑科	桑白皮	<i>Morus alba</i>	[29]
胡颓子科	沙棘	<i>Hippophae rhamnoides</i>	[30]
睡莲科	荷叶	<i>Nelumbo nucifera</i>	[31]
薯蓣科	山药	<i>Dioscorea opposita</i>	[32]
小檗科	淫羊藿	<i>Epimedium brevicornu</i> , <i>E. sagittatum</i> , <i>E. pubescens</i> , <i>E. koreanum</i>	[33]
姜科	姜黄	<i>Curcuma longa</i>	[34]
山茱萸科	山茱萸	<i>Cornus officinalis</i>	[35]
芸香科	玳玳	<i>Citrus aurantium</i> var. <i>daidai</i>	[36]
蔷薇科	山楂	<i>Crataegus pinnatifida</i> var. <i>major</i> , <i>C. pinnatifida</i>	[37]
灵芝科	灵芝	<i>Ganoderma lucidum</i> , <i>G. sinense</i>	[38]
	红曲	<i>Monascus purpureus</i>	[39]

PPAR α 通路是治疗高脂血症的重要方法, 目前已有多种 PPAR α 激活配体处于临床研发阶段, 中药活性

成分对 PPAR α 激活程度小于合成药物, 却能在降低不良反应的同时达到预期疗效^[55]。因此, 作为天然

表2 激活PPAR α 通路的黄酮类化合物

Table 2 Flavonoids that activate PPAR α pathway

序号	化合物	二级结构	植物来源	生化指标变化数据	参考文献
1	葛根素	异黄酮类	葛根	HepG2细胞, TG $\downarrow$ 38%~82%, TC $\downarrow$ 16%~34%	[1]
2	染料木黄酮	异黄酮类	大豆	HepG2细胞, TC $\downarrow$ 6%, HDL-C $\uparrow$ 17%	[40]
3	黄芩苷	黄酮类	黄芩	HeLa细胞, ORO $\downarrow$ 50%	[17]
4	淫羊藿苷	黄酮类	淫羊藿	家兔, TC $\downarrow$ 31%, LDL-C $\downarrow$ 34%	[33]
5	4',5,7-三羟基-6-甲氧基黄酮	黄酮类	雪莲	HepG2细胞, TC、LDL-C $\downarrow$	[11]
6	桑根酮C	黄酮类	桑白皮	HepG2细胞, TG $\downarrow$ 22%~40%	[29]
7	沙苑子苷A	黄酮类	沙苑子	L02细胞, TC、TG $\downarrow$	[5]
8	水飞蓟宾	双黄酮类	水飞蓟	小鼠, TC、TG、NEFA $\downarrow$	[41]
9	黄诺玛苷	二氢黄酮类	两色金鸡菊	db/db小鼠, TG $\downarrow$	[8]

注: $\downarrow$ 、降低; $\uparrow$ 、升高(表3-表6同)

表3 激活PPAR α 通路的生物碱类化合物

Table 3 Alkaloids that activate PPAR α pathway

序号	化合物	二级结构	植物来源	生化指标变化数据	参考文献
10	荷叶碱	阿朴啡类生物碱	荷叶	小鼠, TG $\downarrow$ 55%, LDL-C $\downarrow$ 40%	[31]
11	氧化苦参碱	喹诺里西啶类生物碱	苦参	小鼠, TC、TG、FINS、HOMA-1R $\downarrow$	[3]
12	黄连素	小檗碱类生物碱	黄连	草鱼肝细胞, TG $\downarrow$	[15]

PPAR α 配体激活剂的中药活性降脂成分的研究日益受到关注,其激活PPAR α 后主要通过2个途径产生降脂作用,一是抑制TG合成;二是促进脂肪酸氧化,其他还有促进TG分解等方式。

3.1 抑制TG合成 PPAR α 通过抑制脂肪酸合成关键基因脂肪酸合成酶(FAS)及下游其他脂质合成相关酶基因的表达来抑制TC的合成,这种抑制作用是基于对固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)和肝X受体 α (LXR α)的调控作用而产生^[56]。研究表明,葛根素通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路抑制FAS和SREBP-1c的表达、抑制肝脂肪生成并增加肝抗氧化活性^[1],黄芩苷可增加小鼠体内PPAR α 表达、导致脂肪生成相关蛋白SREBP-1c的表达降低而降脂^[57],桑根酮C可以激活PPAR α 使给药组HepG2细胞的SREBP-1c、FAS的mRNA和蛋白表达水平显著减少^[29]。给予沙苑子苷A预处理后,L02模型细胞中SREBP-1c、FAS的mRNA和蛋白表达降低^[5]。虎杖苷显著降低肝脏中PPAR α 和FAS蛋白表达水平来减少脂肪酸的新生脂肪生成^[14],山茱萸环烯醚萜花青素类可通过调节SREBP-1c、PPAR α 降低血清瘦素、抵抗素和TC水

表4 激活PPAR α 通路的酚类化合物

Table 4 Phenolic compounds that activate PPAR α pathway

序号	化合物	二级结构	植物来源	生化指标变化数据	参考文献
13	虎杖苷	多酚类	虎杖	HepG2细胞, TC、TG、LDL-C $\downarrow$	[44]
14	丹参酮II _A		丹参	HepG2细胞, TG $\downarrow$	[18]
15	姜黄素		姜黄	猪皮下前脂肪细胞(PSPA), ORO $\downarrow$ 18.9%~43.5%, TG $\downarrow$	[34]
16	没食子酸		茶	小鼠, TC、TG、LDL-C $\downarrow$, HDL-C $\uparrow$	[45]
17	儿茶素		茶	-	[45]
18	花青素		山茱萸	家兔, TC $\downarrow$	[35]
19	二苯乙炔苷		何首乌	小鼠, TC、TG、LDL-C $\downarrow$, HDL-C $\uparrow$	[12]
20	大黄素		大黄	小鼠, TC $\downarrow$ 15.1%~16.3%, TG $\downarrow$ 19.6%~34.0%, LDL-C $\downarrow$ 52.9%~54.3%	[13]
21	蒽醌苷		决明子	大鼠, TC $\downarrow$ 、TG $\downarrow$	[6]
22	咖啡酸苯乙酯		蜂胶	小鼠, TC、TG、LDL-C $\downarrow$, HDL-C $\uparrow$	[46]
23	厚朴酚	苯丙素类	厚朴	HepG2细胞, TC、TG $\downarrow$	[27]
24	滨蒿内酯		茵陈	3T3-L1细胞, TG $\downarrow$ 60%	[7]
25	蛇床子素		蛇床子	大鼠肝细胞, TG、NEFA $\downarrow$	[24]

平,同时提高脂联素水平^[51]。

3.2 促进脂肪酸氧化

3.2.1 促进线粒体和过氧化物酶体的 β 氧化

PPAR α 通过提升脂肪酸转运蛋白1(FAT1)、脂肪酸结合蛋白(FABP)的表达,影响肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)在线粒体内和酰基辅酶A氧化酶1(ACOX1)、长链酰基辅酶a合成酶1(ACSL1)、三羟酰辅酶A脱氢酶抗体(EHHADH)在过氧化物酶体

表5 激活PPAR α 通路的萜类化合物

Table 5 Terpenoids that activate PPAR α pathway

序号	化合物	二级结构	植物来源	生化指标变化数据	参考文献
26	柴胡皂苷D	五环三萜类	柴胡	C57BL/6J小鼠,ORO $\downarrow$ TG $\downarrow$	[23]
27	雷公藤红素		雷公藤	小鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$ 、HDL-C $\uparrow$	[25]
28	黄芪甲苷	四环三萜类	黄芪	小鼠,TC、TG、NEFA $\downarrow$ 、HDL-C $\uparrow$	[2]
29	24-乙酰泽泻醇A		泽泻	大鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$ 、HDL-C $\uparrow$	[26]
30	人参皂苷R _{g1}		人参	HepG2细胞,TC、TG $\downarrow$	[48]
31	芍药苷	单萜类	芍药	大鼠TC $\downarrow$ 17.38%~33.99%;LDL-C $\downarrow$ 26.83%~43.4%	[16]
32	藏红花醛		西红花	大鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$ 、HDL-C $\uparrow$	[9]
33	芳樟醇		车前	C57BL/6J小鼠,TG $\downarrow$ 31%~50%	[49]
34	青蒿琥酯	倍半萜类	青蒿	小鼠,TC、TG $\downarrow$	[10]

表6 激活PPAR α 通路的活性组分

Table 6 Active components that activate PPAR α pathway

序号	名称	生化指标变化数据	参考文献
35	玢玢果总黄酮部位	大鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$ HDL-C $\uparrow$	[36]
36	大豆异黄酮部位	大鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$	[4]
37	肉豆蔻木脂素部位	-	[50]
38	山茱萸多酚部位	家兔,TC $\downarrow$	[51]
39	肉桂多酚部位	大鼠,TC、TG $\downarrow$ HDL-C $\uparrow$	[21]
40	灵芝多糖部位	大鼠,LDL-C $\downarrow$	[38]
41	枸杞多糖部位	大鼠,TC、LDL-C $\downarrow$	[19]
42	黄芪多糖部位	db/db小鼠,TG、FFA $\downarrow$	[52]
43	青钱柳多糖部位	大鼠,TC $\downarrow$ 19.44%~29.17%,TG $\downarrow$ 41.49%~50%, LDL-C $\downarrow$ 44.93%~57.25%, HDL-C $\uparrow$ 48.61%~72.22%	[53]
44	泽泻多糖部位	大鼠,TC、TG、LDL-C $\downarrow$ HDL-C $\uparrow$	[54]

内的直接表达进而促进脂肪酸 β 氧化,沙苑子苷A通过上调肝脏PPAR α 的表达水平,提高CPT-1A的活性,加速了脂肪酸的 β 氧化分解^[5]。水飞蓟宾-磷脂复合物使胺碘酮诱导的药物性脂肪变小鼠CPT1、细胞色素P450(CYP)4a14、酰基辅酶A硫酯酶1(Acot1)、PPAR α 表达升高改善其高脂血症^[58]。ZHANG等^[31]研究发现,荷叶碱通过PPAR α 激活ACOX1、EHHADH,并且这种激活作用是在PPAR γ

共激活因子1 α (PGC1 α)介导下完成的。玢玢果黄酮通过上调脂质代谢信号通路关键酶PPAR α 蛋白及mRNA表达,增加下游脂质代谢相关酶CPT-1的表达,提高酶活性,促进脂肪酸氧化分解而降脂^[36]。染料木黄酮显著上调PPAR α 和CPT1的基因水平^[59]。黄芪甲苷通过激活PPAR α 靶点将糖酵解转化为脂肪酸 β -氧化,增强线粒体功能来调节能量代谢^[2]。研究表明各剂量洋甘菊总黄酮可以使小鼠肝组织中SOD含量及PPAR α 、CPT1A、ACOX1蛋白的表达水平升高^[60]。虎杖苷可以升高高脂小鼠PPAR和CPT1水平^[14]。两色金鸡菊的有效成分黄诺玛苷提高小鼠和HepG2细胞中CPT1、ACOX-1 mRNA水平^[8]。人参皂苷R_{g1}可上调油酸诱导的PPAR α 、CPT1、ACOX1的表达,发挥降脂作用^[48]。

3.2.2 促进微粒体 ω 氧化 PPAR α 可以调节CYP在微粒体中的表达,从而直接促进微粒体 ω 氧化^[61-62],CYP有众多亚型,如大鼠中CYP4As(4a1、4a2、4a3和4a8)和小鼠中的CYP4As(4a10、4a12a、4a12b和4a14)等^[63]。水飞蓟宾通过激活PPAR α ,增加CYP4a14的表达,催化微粒体 ω 氧化而降脂^[58]。淫羊藿苷作用于PPAR α 靶点进而调控脂肪酸氧化转运蛋白基因FABP、CYP4a10等,诱导微粒体 ω 氧化,发挥降脂作用^[64]。丹参酮II_A可以激活PPAR α 调控CYP4a1使其水平上升^[18]。

4 讨论

查阅文献发现,激活PPAR α 通路发挥降脂作用的中药有效成分共44种,降脂作用机制包括抑制TC的合成和促进脂肪酸的氧化,具体表现为PPAR α /SREBP-1c/FAS、PPAR α /LXR α /FAS、PPAR α /FAT1/CPT1等多条信号和通路,其中系统研究和阐明PPAR α 分子激活机制的中药活性成分仅18种,另26种成分的PPAR α 激活作用机制研究匮乏。其中沙苑子苷A、虎杖苷等中药活性成分可以同时作用于两条通路,凸显了中药活性成分多途径抑制PPAR α 靶点的协同降脂优势。目前,临床上主要激活PPAR α 降脂西药主要有非诺贝特等,非诺贝特激活PPAR α 后主要通过促进TG的分解达到降脂效果,即降低抑制载脂蛋白C_{III}的mRNA水平和分泌,间接提高肝脏脂蛋白脂肪酶活性,大多数研究结果显示非诺贝特对高脂血症生理生化指标的作用效果及对PPAR α 基因和蛋白的表达效果均强于中药活性成分,但因作用靶点单一等原因也导致其具有一定的肝毒性不良反应^[11,65]。中药活性成分作用于多种PPAR α 通路,具有一定的协同降脂优势;

同时,中药活性成分作用温和和不良反应少。但目前并没有中药单体成为他汀类或贝特类的一线降脂药物。主要原因在于,一是中药单体化合物既缺乏深入系统的作用机制研究,又缺少临床对照和样本研究的循证医学依据;二是脂质代谢不仅涉及肝脏内的分子变化,还涉及器官间的代谢信号。因此,针对激活PPAR α 通路发挥降脂作用的中药活性成分,应多学科、多角度、更系统、更深度的挖掘中药活性成分对体内脂质代谢网络的作用机制,并充分开展临床试验确保其疗效性和安全性。

[参考文献]

- [1] KANG O H, KIM S B, MUN S H, et al. Puerarin ameliorates hepatic steatosis by activating the PPAR α and AMPK signaling pathways in hepatocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 803-809.
- [2] WANG Z, ZHU Y, ZHANG Y, et al. Protective effects of AS-IV on diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.
- [3] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱对高脂诱导胰岛抵抗小鼠肝脏脂肪酸氧化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(11): 1351-1355.
- [4] 刘莉, 李鑫, 刘丰, 等. 大豆异黄酮对代谢综合征模型大鼠血脂及肝脏PPAR α 基因的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(15): 2281-2285.
- [5] 孟靓, 魏益谦, 高晶, 等. 沙苑子苷A对L02细胞脂肪变性模型的降脂作用和机制探讨[J]. *环球中医药*, 2021, 14(7): 1204-1211.
- [6] 李玉晶, 侯伟, 陈文慧, 等. 决明子蒽醌苷对非酒精性脂肪肝大鼠脂酸 β 氧化相关酶蛋白表达的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(1): 6-10.
- [7] NOH J R, KIM Y H, HWANG J H, et al. Scoparone inhibits adipocyte differentiation through down-regulation of peroxisome proliferators-activated receptor γ in 3T3-L1 preadipocytes[J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 723-730.
- [8] 魏晓丽, 郭艳丽, 张永威, 等. 基于网络药理学探究黄芩苷对非酒精性脂肪肝的降脂作用[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(5): 383-394.
- [9] 党泽方. 西红花主要活性成分的化学稳定性及其对大鼠脂肪代谢作用的研究[J]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [10] 白纪红, 梁志清, 赵日红, 等. 青蒿琥酯对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏TLR4及MyD88表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(10): 1468-1471.
- [11] WU X, XU J. New role of hispidulin in lipid metabolism: PPAR α activator[J]. *Lipids*, 2016, 51(11): 1249-1257.
- [12] XU J, PENG Y, ZENG Y, et al. 2, 3, 4', 5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D glycoside attenuates age- and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice and its possible mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1617.
- [13] CHENG L, ZHANG S, SHANG F, et al. Emodin improves glucose and lipid metabolism disorders in obese mice via activating brown adipose tissue and inducing browning of white adipose tissue[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 618037.
- [14] 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.
- [15] YANG S S, YU C B, LUO Z, et al. Berberine attenuates sodium palmitate-induced lipid accumulation, oxidative stress and apoptosis in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) hepatocyte *in vitro*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 88: 518-527.
- [16] HU H, ZHU Q, SU J, et al. Effects of an enriched extract of paeoniflorin, a monoterpene glycoside used in Chinese Herbal medicine, on cholesterol metabolism in a hyperlipidemic rat model[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3412-3427.
- [17] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): E5896-E5905.
- [18] GAO W Y, CHEN P Y, HSU H J, et al. Tanshinone II_A downregulates lipogenic gene expression and attenuates lipid accumulation through the modulation of LXR α /SREBP1 pathway in HepG2 cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 326.
- [19] 马艺鑫, 宋囡, 贾连群, 等. 枸杞多糖改善去卵巢大鼠脂质代谢紊乱的作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 774-777.
- [20] 姚欢欢, 陈吉, 陈思思, 等. 基于AMPK/GLUT4/GSK3 β /PPAR α 信号通路研究地骨皮水提物改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(5): 8-12, 封4.
- [21] TUZCU Z, ORHAN C, SAHIN N, et al. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, doi: 10.1155/2017/1583098.
- [22] 陈静, 尤瑞国, 刘慧敏, 等. 柠檬醛对小鼠生长性能、

- 肌内脂肪含量及脂肪酸代谢酶的影响[J]. 河南农业大学学报, 2021, 55(4): 721-726, 735.
- [23] LI X, GE J, LI Y, et al. Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3527-3541.
- [24] 沈洪, 周峰, 薛洁, 等. 蛇床子素通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 调节肝细胞内脂肪酸代谢[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(2): 174-179.
- [25] ZHU C, YANG J, ZHU Y, et al. Celastrol alleviates comorbid obesity and depression by directly binding amygdala HnRNPA1 in a mouse model [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e394.
- [26] MIAO H, ZHANG L, CHEN D Q, et al. Urinary biomarker and treatment mechanism of Rhizoma Alismatis on hyperlipidemia [J]. Biomed Chromatogr, 2017, doi: 10. 1002/bmc. 3829.
- [27] TIAN Y, FENG H, HAN L, et al. Magnolol alleviates inflammatory responses and lipid accumulation by AMP-activated protein kinase-dependent peroxisome proliferator-activated receptor α activation [J]. Front Immunol, 2018, 9: 147.
- [28] 卜素, 薛泉, 袁春颖, 等. 银杏叶提取物中三种黄酮对3T3-L1细胞成脂代谢的影响[J]. 山东农业大学学报: 自然科学版, 2020, 51(4): 598-604.
- [29] 邢菊玲, 刘芬, 冯萌, 等. 桑根酮C对游离脂肪酸诱导人肝癌HepG2细胞脂质蓄积的改善作用[J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1868-1873.
- [30] PICHIAH P B, MOON H J, PARK J E, et al. Ethanolic extract of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) prevents high-fat diet-induced obesity in mice through down-regulation of adipogenic and lipogenic gene expression [J]. Nutr Res, 2012, 32(11): 856-864.
- [31] ZHANG C, DENG J, LIU D, et al. Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(22): 4218-4228.
- [32] HASHIDUME T, SASAKI K, HIRATA J, et al. Effects of sanyaku and its constituent diosgenin on the fasted and postprandial hypertriacylglycerolemia in high-fat-diet-fed KK-A^y mice [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(38): 9968-9975.
- [33] ZHANG W P, BAI X J, ZHENG X P, et al. Icariin attenuates the enhanced prothrombotic state in atherosclerotic rabbits independently of its lipid-lowering effects [J]. Planta Med, 2013, 79(9): 731-736.
- [34] PAN S, CHEN Y, ZHANG L, et al. Curcumin represses lipid accumulation through inhibiting ERK1/2-PPAR- γ signaling pathway and triggering apoptosis in porcine subcutaneous preadipocytes [J]. Anim Biosci, 2022, 35(5): 763-777.
- [35] DANIELEWSKI M, KUCHARSKA A Z, MATUSZEWSKA A, et al. Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) iridoid and anthocyanin extract enhances PPAR- α , PPAR- γ expression and reduces I/M ratio in aorta, increases LXR- α expression and alters adipokines and triglycerides levels in cholesterol-rich diet rabbit model [J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3621.
- [36] 马国萍, 陈丹, 陈红, 等. 基于AMPK/SREBP-1c及PPAR α 信号通路的玳玳果黄酮调控脂质代谢作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6598-6608.
- [37] NIU C, CHEN C, CHEN L, et al. Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPAR α in liver of mice fed high-fat diet [J]. Horm Metab Res, 2011, 43(9): 625-630.
- [38] 贾亚敏, 武俊紫, 胡跃高, 等. 富硒灵芝多糖调节SCD1, PPAR α 改善非酒精性脂肪肝大鼠症状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 102-106.
- [39] JEON T, HWANG S G, HIRAI S, et al. Red yeast rice extracts suppress adipogenesis by down-regulating adipogenic transcription factors and gene expression in 3T3-L1 cells [J]. Life Sci, 2004, 75(26): 3195-3203.
- [40] 候舒舰, 吴丹, 蒋卓勤. 染料木黄酮对油酸诱导脂肪变HepG2细胞PPAR α 表达和糖脂水平的影响[J]. 营养学报, 2014, 36(1): 49-52.
- [41] EZHILARASAN D, LAKSHMI T. A molecular insight into the role of antioxidants in nonalcoholic fatty liver diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, doi: 10. 1155/2022/9233650.
- [42] ZETTL H, STERI R, LÄMMERHOFER M, et al. Discovery of a novel class of 2-mercaptohexanoic acid derivatives as highly active PPAR α agonists [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(15): 4421-4426.
- [43] BERMEJO A, COLLADO A, BARRACHINA I, et al. Polycerasoidol, a natural prenylated benzopyran with a Dual PPAR α /PPAR γ agonist activity and anti-inflammatory effect [J]. J Nat Prod, 2019, 82(7): 1802-1812.
- [44] HAO J, CHEN C, HUANG K, et al. Polydatin improves glucose and lipid metabolism in experimental diabetes through activating the Akt signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 745: 152-165.

- [45] LIU B, ZHANG J, SUN P, et al. Raw Bowl Tea (Tuocha) polyphenol prevention of nonalcoholic fatty liver disease by regulating intestinal function in mice [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9):435.
- [46] IBITOYE O B, AJIBOYE T O. Dietary phenolic acids reverse insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidaemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(5):410-417.
- [47] VILLARROEL-VICENTE C, GUTIÉRREZ-PALOMO S, FERRI J, et al. Natural products and analogs as preventive agents for metabolic syndrome via peroxisome proliferator-activated receptors: An overview [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 221:113535.
- [48] GAO Y, ZHANG S, LI J, et al. Effect and mechanism of ginsenoside Rg₁-regulating hepatic steatosis in HepG2 cells induced by free fatty acid [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(11):2228-2240.
- [49] JUN H J, LEE J H, KIM J, et al. Linalool is a PPAR α ligand that reduces plasma TG levels and rewires the hepatic transcriptome and plasma metabolome [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(6):1098-1110.
- [50] YANG X N, LIU X M, FANG J H, et al. PPAR α mediates the hepatoprotective effects of nutmeg [J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(5):1887-1897.
- [51] DANIELEWSKI M, KUCHARSKA A Z, MATUSZEWSKA A, et al. Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) iridoid and anthocyanin extract enhances PPAR- α , PPAR- γ expression and reduces I/M ratio in aorta, increases LXR- α expression and alters adipokines and triglycerides levels in cholesterol-rich diet rabbit model [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10):3621.
- [52] CHEN W, XIA Y, ZHAO X, et al. The critical role of Astragalus polysaccharides for the improvement of PPAR α [correction of PPRA α]-mediated lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e45541.
- [53] KONG L, ZHANG Y, FENG Z, et al. Phenolic compounds of propolis alleviate lipid metabolism disorder [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:7615830.
- [54] 钱增堃, 崔凡, 凌云熹, 等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11):117-125.
- [55] RIGANO D, SIRIGNANO C, TAGLIALATELA-SCAFATI O. The potential of natural products for targeting PPAR α [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4):427-438.
- [56] FERNÁNDEZ-ALVAREZ A, ALVAREZ M S, GONZALEZ R, et al. Human SREBP1c expression in liver is directly regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24):21466-21477.
- [57] WU Y, WANG F, FAN L, et al. Baicalin alleviates atherosclerosis by relieving oxidative stress and inflammatory responses via inactivating the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1673-1679.
- [58] 孙双双, 吴银霞, 程明亮, 等. 水飞蓟宾-磷脂复合物干预胺碘酮诱导的小鼠脂肪肝的实验研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1):45-50.
- [59] QIN H, SONG Z, SHAUKAT H, et al. Genistein regulates lipid metabolism via estrogen receptor β and its downstream signal Akt/mTOR in HepG2 cells [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):4015.
- [60] 兰卫. 洋甘菊总黄酮对高脂血症模型小鼠脂质代谢的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2021, 32(22):2706-2712.
- [61] JOHNSON E F, HSU M H, SAVAS U, et al. Regulation of P450 4A expression by peroxisome proliferator activated receptors [J]. *Toxicology*, 2002, 181/182:203-206.
- [62] SAVAS Ü, MACHEMER D, HSU M H, et al. Opposing roles of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and growth hormone in the regulation of CYP4A11 expression in a transgenic mouse model [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(24):16541-16552.
- [63] HSU M H, SAVAS U, GRIFFIN K J, et al. Human cytochrome p450 family 4 enzymes: Function, genetic variation and regulation [J]. *Drug Metab Rev*, 2007, 39(2/3):515-538.
- [64] LU Y F, XU Y Y, JIN F, et al. Icariin is a PPAR α activator inducing lipid metabolic gene expression in mice [J]. *Molecules*, 2014, 19(11):18179-18191.
- [65] AHMAD J, ODIN J A, HAYASHI P H, et al. Identification and characterization of fenofibrate-induced liver injury [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12):3596-3604.

[责任编辑 周冰冰]