

## · 综述 ·

## 中国传统调脂药物研究的现状和前景

王 巍 陈可冀

高脂蛋白血症是老年人常见病, 是动脉粥样硬化(AS)的重要危险因子。AS 是心、脑血管疾病的主要病理基础。调整血脂仍是防治 AS 的主要措施。近年来我国传统调脂药物研究有了新的进展。

## 调脂中药的研究

## 1 胆固醇(Ch)内源性合成抑制剂的筛选

新近发展的  $\beta$ -羟- $\beta$ -甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂的化学结构类似 HMG-CoA, 能对体内合成 Ch 过程的限速酶 HMG-CoA 还原酶产生竞争性抑制, 限制内源性 Ch 合成, 反馈地使低密度脂蛋白(LDL)受体数量增加和活动加强, 加快 LDL、极低密度脂蛋白(VLDL)经 LDL 受体的吸收和清除, 使血中 VLDL 和 LDL 水平降低, 有效地调整异常的血脂浓度。这是调脂药物突破性的进展<sup>(1)</sup>。我国也开始从中药中筛选 Ch 内源性合成抑制剂。南京医学院建立了用两性霉素 B-细胞模型法筛选 Ch 内源性合成抑制剂的方法, 该模型利用两性霉素 B 可与动物细胞膜上的 Ch 形成复合物, 从而使细胞膜上出现微孔, 并进而导致细胞死亡的原理, 在缺乏外源性 Ch 供给的条件下, 筛选 Ch 内源性合成抑制剂, 能抑制 Ch 合成的制剂可阻止上述复合物的形成, 因此细胞存活。已筛选出丹参、大黄等具有抑制内源性 Ch 合成作用的中药<sup>(2, 3)</sup>。在整体动物实验中观察到大黄、丹参可降低高脂大鼠血清总胆固醇(TC)或(和)低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)及主动脉 Ch 的水平, 提高血中高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、HDL-C/TC 或(和)肝 LDL 受体信息核糖核酸(mRNA)水平。表明它们的调脂作用与抑制内源性 Ch 合成所致的反馈性调节有关<sup>(4)</sup>。据报道从当归和川芎中分离得到的活性成分阿魏酸可抑制血清 TC 水平升高, 并浓度依赖性地抑制大鼠肝脏甲羟戊酸-5-焦磷酸脱羧酶, 从而抑制肝脏合成 Ch。人工发酵虫草菌丝体有效成分 Cs $\beta$ -851 使正常、高脂小鼠血 TC 水平下降, 以 [2-<sup>14</sup>C]-乙酸钠为前体进行掺入实验, 发现 Cs $\beta$ -851 使掺入小鼠肝胆固醇的放射性明显减少, 但不影响外源性胆固醇的吸收与排出。提示其降低血胆固醇的主要机制在于抑制肝胆固醇的合

成<sup>(5)</sup>。由蒲黄、首乌等组成的血脂平<sup>(6)</sup>和我们研究的安脂舒(首乌、土鳖虫等组成)在对高脂鼠有调脂作用时可降低肝脏 Ch 水平, 提示它们可抑制肝脏 Ch 合成。泽泻所含的三萜类化合物, 通过减少合成 Ch 原料乙酰 CoA 的生成而抑制体内 Ch 合成。因此, 从中药中筛选抑制 Ch 内源性合成的调脂药物很有希望。

## 2 清除修饰 LDL 的研究

近年来修饰脂蛋白参与 AS 理论日益受到重视<sup>(2)</sup>。通常认为 LDL 受体途径代谢具有抗 AS 作用。修饰 LDL 可通过不同于天然 LDL 的受体途径代谢, 即经清道夫受体途径代谢, 其不能对内源性 Ch 合成及受体数目进行下行性调节, 易形成 AS。LDL 可被多种化学物质及酶修饰, 还可被多种细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞等修饰。修饰 LDL 中以氧化 LDL(OX-LDL)最具病理意义。OX-LDL 可通过单核细胞上的清道夫受体途径被摄取, 这种摄取无反馈调节, 导致大量胆固醇酯(CE)蓄积, 形成泡沫细胞。西药丙丁酚为人工合成的亲脂性抗氧化剂, 它既有降 Ch 的作用, 又有抗氧化作用, 其抗 AS 机理是清除 OX-LDL。在丙丁酚抗氧化作用启示下, 我国对一些中药开始了调脂、抗氧化和抗 AS 方面的研究。

巨噬细胞(M $\Phi$ )在 AS 发病中具有双重作用。一方面能通过清道夫受体清除非天然脂蛋白及分泌载脂蛋白(Apo)E, ApoE 和磷脂复合物帮助 HDL 转运 Ch 至肝脏代谢而减轻或延缓 AS 的发生; 另一方面当修饰脂蛋白过多时, 清道夫受体对修饰 LDL 结合快, 降解慢, 可致 CE 在细胞内积聚, 形成泡沫细胞而加速 AS 发展<sup>(7)</sup>。蔡海江等研究老山云芝多糖 P, 可使小鼠腹腔 M $\Phi$  的修饰 LDL(乙酰 LDL)受体数目增加, 提高对乙酰 LDL 的结合、内移和降解; 还证实槐耳的多糖能促进腹腔 M $\Phi$  摄取脂质, 当与大黄树脂合用时, 更能增强降脂及抗 AS 作用。试用于家族性高胆固醇血症患者有一定的疗效。中药多糖类通过刺激清道夫受体途径, 降低血脂、清除修饰 LDL 将成为调脂、抗 AS 的新途径<sup>(2)</sup>。

## 3 脂蛋白(a)[Lp(a)]的研究

Lp(a)是一种新的含 ApoB 的血浆蛋白, 是近年来又一研究热点。国外流行病学调查中将人群分为 Lp(a)阳性和阴性两组, 阳性者发生冠心病的危险性

是阴性者的3倍,认为血浆高水平的Lp(a)有强烈致AS作用。正常血TC水平的高Lp(a)者冠心病的发病率与Lp(a)呈高度正相关。Brown等曾指出Lp(a) > 30 mg/dl时冠状动脉AS危险性上升2倍,当LDL与Lp(a)均升高时相对危险性可升至5倍<sup>(8)</sup>。有人用荧光技术在AS病灶部位发现大量Lp(a)沉积。虽然Lp(a)致AS机理尚不清楚,但其致AS作用已引起广泛关注。Lp(a)与LDL相同之处为脂质组成相同,均含有ApoB<sub>100</sub>,不同之处为Lp(a)另含糖蛋白,后者称为Apo(a)。已发现Apo(a)与血浆纤溶酶有明显同源性,因而可能具有促进血栓形成作用,这可能与其致AS有关。有报告指出 $\omega$ -3脂肪酸能显著降低一些人的血浆Lp(a)水平。降低Lp(a)药物的研究在国内刚起步,陆德澄等报道健延龄(含首乌、黄芪、西洋参等)治疗高脂血症者3个月,血TC、TG、TC/HDL-C、ApoB、ApoA/ApoB和Lp(a)与治疗前及与对照组比较具有统计意义的改善,认为有较好的调脂作用<sup>(9)</sup>。

#### 4 影响载脂蛋白中药的研究

多年来对Apo的研究已证实Apo变化较HDL、LDL、VLDL的变化更易反映脂质代谢的紊乱,Apo是鉴别AS的重要指标。已知ApoA I水平与AS呈负相关,它是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的激活剂,促进Ch逆向运转;ApoB与AS密切相关,AS患者ApoB升高;ApoC II激活脂蛋白脂酶(LPL),抑制肝脏摄取脂蛋白;ApoD与HDL-C呈正相关;ApoE与血TG水平呈正相关<sup>(10)</sup>。目前有报道调脂中药对ApoA、ApoB影响的研究。我们用安脂舒胶囊治疗209例中、老年高脂血症患者,在调整血脂的同时,还能升高ApoA I/ApoB<sub>100</sub>水平。由丹参、山楂、首乌、泽泻等组成的益心汤具有降低冠心病患者ApoB、TG水平和升高ApoA I、HDL-C水平的作用。由首乌、山楂、决明子、泽泻、蒲黄等组成的优降脂治疗高脂血症患者,能降低TC、TG、ApoB水平,升高HDL-C、HDL 2-C、ApoA、ApoA/ApoB的水平。

#### 中药非单一调脂作用的探索

随着AS研究逐步深入,AS脂质学说和其它学说的内容越来越丰富。对调脂中药的研究改变了以往单一调脂作用的研究途径,发现不少兼有其它抗AS作用的调脂中药。

##### 1 抗氧化的调脂药

自由基的生物化学和自由基医学的发展,使抗氧化剂与AS关系受到普遍重视。AS患者的过氧化脂

质(LPO)含量高于健康人,AS部位LPO也高于正常部位。LPO能损伤血管内皮细胞,降低膜流动性,减少前列腺素(PGI<sub>2</sub>)合成,使LDL变性,导致泡沫细胞形成,并促进单核细胞、血小板等粘附,最终引起平滑肌细胞移殖和脂质沉着,形成AS,另外氧化修饰的LDL产生内皮细胞毒作用,也促进AS加重。一些天然抗氧化剂如维生素E(VE)、维生素C等抗AS作用已得到肯定。中药中也出现不少具有抗氧化作用的调脂药物。

据报道沙棘油、沙棘总黄酮、沙棘乙醇提取物均可使高脂动物血TC、TG含量下降。芮立新等通过豚鼠饲养饲料中添加沙棘油、纯VE及缺VE的实验,发现缺VE组动物红细胞膜上钠-钾ATP酶(Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase)活性、6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6-PD)活性、巯基含量明显低于沙棘油组和VE组,膜上脂质过氧化产物显著高于以上2组。表明沙棘油防止脂质过氧化的作用<sup>(11)</sup>。我们对首乌的研究中发现有调脂作用的首乌具有抗氧化作用。在寿命试验中发现首乌粉能降低老年鹌鹑血LPO水平,同时提高HDL-C/TC比值<sup>(12)</sup>。在临床应用首乌补肾胶囊(首乌)治疗老年肾虚患者119例,治疗后使LPO水平明显降低,其抗氧化作用与VE相似,并使老年肾虚患者低下的HDL-C、HDL-C/TC水平明显提高,高TC血症患者的TC下降。绞股蓝水提物及其皂甙都能降低大鼠血TC、TG作用,临床应用也有调脂作用。绞股蓝水提物可使小鼠、大鼠脑及心组织中脂褐素含量减少,并对大鼠脑、心、肝组织体外LPO生成有明显的抑制作用。绞股蓝还可使老年小鼠超氧化物歧化酶(SOD)活性增加。阿魏酸除能降低血脂外,还具有抗氧化和消除自由基的作用,保护血管内膜免受损伤<sup>(13)</sup>。罗布麻可降低高脂大鼠血TC、TG水平,使小鼠LPO下降,SOD上升。西洋参茎叶皂甙可减轻高脂大鼠脂质代谢紊乱,减少过氧化脂质产物丙二醛(MDA)含量,减轻AS病变。银杏黄酮制剂治疗高TC血症有效,银杏口服液有SOD样作用。不少调脂中药的抗氧化作用,在不同的研究中分别被发现。因此有必要从调脂、抗氧化与抗AS的关系出发,重新评价和研究,也有助于作用机理的探讨。

##### 2 抗血小板性的调脂中药

血小板在AS形成、发展中也起着重要作用。目前认为血小板在血管内皮受损部位粘附、聚集,并释放各种活性物质,进一步损伤血管内皮,使平滑肌细胞向内膜迁移和增殖,促进AS形成。我国对活血化瘀中药抗血小板功能研究较系统深入。影响血小板功



能的环节很多,最重要的有花生四烯酸系统、环核苷酸系统、肌醇磷脂系统及 $\text{Ca}^{2+}$ 和钙调素等。各环节相互协同,制约调节血小板功能。中药对血小板功能的影响机理,都涉及这些环节<sup>(14)</sup>。

已发现抗血小板性中药有丹参、川芎、川芎嗪、大蒜油、蒲黄、大黄、薤白等。抗血小板性调脂药物对防治心脑血管疾病和血栓性疾病有重要意义。

### 3 具有抗高血压效应的调脂中药

高血压也是AS危险因素之一。老年人高血压发病率高,且常伴有高脂血症。具高血压效应的调脂药对老年人心脑血管病的防治意义更大,因此这类调脂中药的研究已受重视。血灵(由当归特殊处理后制成的口服液)、昆布(含昆布氨酸、海藻聚糖)、沙棘黄酮、益宁口服液(含类真菌、黄芪、枸杞、淫羊藿、首乌等)和大花罗布麻叶<sup>(15)</sup>等具有良好的抗高血压和调脂作用。

### 调脂中药研究的前景

中国传统药物应用历史悠久,从中药中寻找新型、多功能调脂药物有广阔的前景。目前降脂中药为数众多,不少药物兼有其它抗AS作用,但需要有计划、系统地加以整理,总结,再研究,再提高。建议开展多学科,多途径调脂抗AS中药的研究。(1)从AS病因、病理学说出发,对调脂中药机理深入研究。(2)结合中医理论,对某些有代表性的方药、治则进行综合性药效的研究和评价。(3)对确实有效的单味中药,提取有效成分,进行分析研究。使我国传统调脂中药的研究达到国际先进水平。

## 参 考 文 献

1. 陈 修. 心血管药理某些新思路 and 前沿. 中国心血管药理通讯 1989; (4): 10.

2. 蔡海江, 范乐明, 孙锡铭, 等. 我国家族性高胆固醇血症临床特点、诊断及治疗的研究. “七五”国家医学科技攻关研究进展 (1986—1990). 中华人民共和国卫生部科技司 1991: 355.
3. 孙锡铭, 蔡海江, 王 南, 等. 用两性霉素B-细胞模型筛选胆固醇内源性合成抑制剂. 中西医结合杂志 1989; 9(10): 604.
4. 范乐明, 姜传昌, 陈毓华. 大黄、丹参抗动脉粥样硬化作用的实验研究. 全国抗动脉粥样硬化药物的开发研讨会论文汇编. 1993: 94.
5. 李 林, 包天桐, 宋振玉. 发酵虫草降胆固醇作用的初步研究. 中药药理与临床 1992; 8(2): 6.
6. 李传富, 李子行, 蔡海江, 等. 血脂平对大鼠实验性高胆固醇血症的防治作用及其机理探讨. 南京医学院学报 1986; 6(3): 163.
7. 孙锡铭, 蔡海江. 巨噬细胞清道夫受体动脉粥样硬化. 国外医学·生理、病理科学分册 1985; 5(3): 130.
8. 武须军, 尹永洗. 脂蛋白(a)研究概况. 国外医学·临床生物化学与检验学分册 1989; 10(3): 16.
9. 陆德澄, 苏子杰, 芮 涛, 等. 健延龄对血清脂质和载脂蛋白及脂蛋白(a)水平的影响. 中国中西医结合杂志 1994; 14(3): 142.
10. 周细龙, 杨人勋, 梅 琦, 等. 载脂蛋白与动脉粥样硬化. 心血管病学进展 1991; 12(3): 152.
11. 芮立新, 高 应. 沙棘油对豚鼠红细胞膜抗脂质过氧化作用的研究. 老年医学 1993; 13(1): 51.
12. 王 巍, 王晋桦, 石体仁, 等. 首乌对老年鹌鹑寿命和脂质代谢的影响. 中西医结合杂志 1988; 8(4): 223.
13. 张明发. 阿魏酸抗动脉粥样硬化研究进展. 中草药 1990; 21(1): 41.
14. 汪 钟. 活血化瘀中药对血小板功能调节的机理. 中国中西医结合杂志 1992; 12(9): 567.
15. 王小沙, 陈可冀. 降压中药研究进展. 中国中西医结合杂志 1994; 14(2): 123.

(收稿: 1993—12—24 修回: 1994—06—25)

## 欢迎订阅 1995 年度《国外医学中医中药分册》

《国外医学中医中药分册》属国家级医学学术和技术类刊物, 是国内外仅有的报道国外中医药信息量最多的一种刊物。由卫生部主管, 中国中医研究院中医药信息研究所主办。

本刊主要报道近期国外有关中医中药、针灸针麻以及气功、按摩等方面的研究进展与动态。收集英、日、德、法、俄等语种国外医药期刊及有关国际会议的文献, 供广大中医药科研、教学及临床工作者参考。阅读本刊可以及时了解各国对中医药学(包括各国传统医学)的研究概况及水平。《国外医学中医中药分册》自1978年创刊以来, 一直受到国内外读者的好评, 在国内外享有很高的声誉。根据广大读者的需求, 本刊进一步增加了文献报道量, 以及中医药信息的实用性。

本刊国内外公开发售, 双月刊, 64页, 每册定价4.80元, 全年定价28.80元。全国各地邮局(所)均全可阅。期刊代号2—611。如邮局订阅困难, 可随时直接汇款至本刊编辑部补订, 另加10%邮费。地址: 北京东直门内北新仓18号 《国外医学中医中药分册》编辑部(100700) 电话: 4014411—3225 联系人: 李 斌