

几种常见植物多酚降血脂作用及机制研究进展

赵 伟, 李建科*, 何晓叶, 吕 欧, 程玉江, 刘 润, 李 佳, 张 琳
(陕西师范大学食品工程与营养科学学院, 陕西 西安 710062)

摘 要: 植物多酚具有许多生物活性, 是近年来食品科学热点研究领域之一。本文综述几种常见的果蔬多酚, 如石榴多酚、茶多酚、葡萄多酚、苹果多酚、山楂多酚等在降血脂及预防心脑血管疾病等方面的生物学活性及作用机制, 并列出了这几种多酚的主要活性成分, 比较其降脂作用及机制的异同。
关键词: 植物多酚; 降血脂效果; 生物活性; 机制

Progress in Understanding of Lipid-Lowering Effects and Mechanisms of Several Common Plant Polyphenols

ZHAO Wei, LI Jian-ke*, HE Xiao-ye, LÜ Ou, CHENG Yu-jiang, LIU Run, LI Jia, ZHANG Lin
(College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Plant polyphenols possess a variety of biological activities. In recent years, they have become one of the hottest research fields in food science. This paper summarizes the biological activities such as lipid-lowering and preventing cardiovascular and cerebrovascular diseases of several common fruit and vegetable polyphenols including pomegranate polyphenols, tea polyphenols, grape polyphenols, apple polyphenols, and hawthorn polyphenols as well as the underlying mechanisms. Moreover, the major active components of these polyphenols are outlined here as well as their differences and similarities in lipid-lowering effects and mechanisms.
Key words: plant polyphenols; lipid-lowering effect; biological activity; mechanism
中图分类号: Q946.8 文献标志码: A 文章编号: 1002-6630 (2014) 21-0258-06
doi:10.7506/spkx1002-6630-201421051

植物多酚又叫做“植物单宁”, 它具有多元酚的结构, 是植物体内复杂酚类的次生代谢产物, 主要存在于植物的根、皮、叶和果实中。植物多酚在自然界广泛存在, 并且其结构的独特化学性质赋予了它抗氧化^[1]、抗炎^[2]、防治糖尿病^[3]、抗肥胖以及抗心脑血管疾病^[4-5]等生物学作用。随着人们健康意识的增强, 植物多酚逐渐成为近年来食品科学领域的研究热点。结合本实验室在此领域的一些研究工作, 本文就几种常见果蔬多酚在降血脂方面的生物学特性及其相关机制进行综述 (表1)。

收稿日期: 2014-01-22
基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31171677)
作者简介: 赵伟 (1988—), 男, 硕士研究生, 研究方向为营养与食品卫生学。E-mail: patientpanda@163.com
*通信作者: 李建科 (1960—), 男, 教授, 博士, 研究方向为营养与食品卫生学。E-mail: jiankel@snnu.edu.cn

表 1 常见植物多酚的主要活性成分及其降脂作用和机制的异同
Table 1 Similarities and differences in lipid-lowering effects and mechanisms among common plant polyphenols and corresponding bioactive components

名称	主要作用成分	作用机制	相似点
石榴多酚	安石榴苷	抑制HMG-CoA还原酶	降低TC、TG及LDL-C水平; 升高HDL-C水平
	鞣花酸	抑制脂肪酸合成酶	
	没食子酸	激活LXR α 、PPAR- γ 及PPAR- α	
茶多酚	EGCG	抑制脂肪酸合成酶	
	EC	激活LDL受体	
	ECG	抑制FAS	
	EGC	激活CPT-1、ACOX1、ATGL及LPL	
葡萄多酚	原花青素	激活FXR α 、PPAR- α 及PPAR- δ	降低TC、TG及LDL-C水平; 升高HDL-C水平
	花青素	增加胆汁酸分泌, 减少胆固醇吸收	
	儿茶素	激活CYP7A1及SREBP2及PPAR- γ	
	黄酮类	激活LDL受体	
山楂多酚	槲皮黄酮	抑制Fasn及Srebf1	
	芦丁	抑制HMG-CoA还原酶	
	金丝桃苷	抑制ACAT	
	绿原酸	激活CYP7A1	
苹果多酚	原花青素	激活LDL受体	
	黄酮类	抑制小肠吸收胆固醇	
酚酸	抑制ox-LDL		
	增加HDLs		

1 石榴多酚

石榴 (*Punica granatum* L.) 名字源于拉文中的 *ponus* 和 *granatus*, 属于石榴科石榴属。以鲜食为主, 可药、食两用, 营养丰富, 是历代药典中的重要中药。目前对石榴的研究很广泛, 发现石榴果实对预防和治疗心脑血管疾病有重要的作用。梁俊等^[6]在体外建立L-02高脂肝细胞模型并与石榴皮多酚提取物孵育发现, 石榴皮多酚可以降低细胞中的总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量。另有Vroegrijk等^[7]研究发现, 在持续给C57BL/6雄鼠喂食含质量分数1%石榴种子油的高脂饮食12周后, 和完全高脂饮食组相比, 其脂肪含量减少, 体质量下降。此外, 关于石榴花提取物降血脂方面的研究也有报道, Xu等^[8]研究了石榴花提取物对具有严重脂肪肝疾病的Zucker糖尿病肥胖大鼠的肝脂肪积累的效应。给Zucker糖尿病肥胖大鼠喂食石榴花提取物 (500 mg/kg) 6周后, 甘油三酯 (triglyceride, TG) 含量下降。除了石榴的叶、果实、果皮、花外, 有研究报道称J774A1小鼠巨噬细胞在37℃条件下与石榴汁 (75 mmol/L) 孵育90 min后, 其氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 含量下降40%^[9]。综上所述, 石榴的叶、果实、果皮、花以及石榴汁均具有抗肥胖及降血脂的作用。进一步研究发现, 石榴的叶、果皮、花及石榴汁的提取物中含有安石榴苷、鞣花酸及没食子酸等丰富的多酚类化合物, 而正是这些多酚类化合物的存在赋予了它们减少体质量、降低脂质过氧化和血浆胆固醇浓度的降脂减肥功效^[1,4]。梁俊等^[6,10]通过体外建立L-02高脂模型, 加入不同浓度的安石榴苷、鞣花酸与细胞共孵育48 h, 油红O染色发现各组橘红色脂滴均呈现不同程度的减少, 高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 测得胆固醇含量下降。

关于石榴多酚的降脂机制, 近几年国内外报道也相继增多。在控制胆固醇的合成方面, 有研究表明石榴皮多酚通过下调胆固醇合成的关键酶——3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶 (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA还原酶) mRNA表达, 降低胆固醇的合成继而降低肝细胞总胆固醇^[11]。在控制脂肪酸合成方面, Wu Dan等^[12]发现石榴皮中的安石榴苷和鞣花酸可以抑制3T3-L1脂肪细胞脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS) 的合成。他们发现石榴皮提取物 (100 μg/mL)、安石榴苷 (5.24 μg/mL) 和鞣花酸 (4.5 μg/mL) 可以减少脂肪酶过度表达, 从而减少3T3-L1脂肪细胞中的脂肪积聚。在控制胆固醇的流出方面, Park等^[13]研究了鞣花酸对J774A1细胞胆固醇流出的影响, 当鞣花酸浓度为≤5 μmol/L时, 可以上调巨噬细胞中和胆固醇流出机制相关的基因PPAR-γ和ABCA1; 浓度为5 μmol/L时, 鞣花酸可以加速LXRα基因的表达

和转录, 此外, 鞣花酸还可以促进由ox-LDL诱导的泡沫细胞中胆固醇的流出。石榴汁、安石榴、鞣花酸及没食子酸可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (peroxisome proliferator activated receptor-γ, PPAR-γ) 途径, 上调和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 相关的脂肪内酯酶PON1的表达, 增加PON1分泌, 从而防止LDL和HDL过氧化, 促进胆固醇的流出^[14]。石榴种子油当中的9-反,11-反,13-顺-十八碳三烯酸具有减少腹部脂肪沉淀、改善葡萄糖耐受性, 上调PPAR-α的作用^[15]。PPAR-α的过量表达具有降低TG的效应, Huang^[16]和Francis^[17]等在Zucker糖尿病肥胖大鼠身上也证明了这一点。Aasum等^[18]用PPAR-α激动剂处理糖尿病实验动物发现, 它可以使脂肪酸和TG循环水平正常化, 并且可以把心肌衰弱的脂肪酸氧化水平降低50%。这些发现证明了石榴的提取物类似于PPAR-α激动剂, 可以帮助纠正血脂代谢异常。

2 茶多酚

茶多酚是从茶叶中分离提取出来的多酚类化合物的复合体。目前关于绿茶降血脂方面的研究比较多。动物实验表明绿茶和绿茶提取物具有预防高脂血症和抗动脉粥样硬化的作用^[19-20]。Huang Jinbao等^[21]发现绿茶多酚可以显著减少肉鸡腹部和皮下脂肪质量, 降低血浆总胆固醇以及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平。绿茶以其独特的化学结构和性质吸引了一大批研究者, 其在人体上的减肥降脂功效也逐渐被发掘出来。通过对100名 (16~60岁) 肥胖妇女的临床实验发现, 茶多酚不仅具有降低LDL-C和TG的功效, 而且具有提高HDL-C、脂联素的效果^[22]。为了弄清楚绿茶所具有的独特的降脂减肥功效, 研究者对绿茶的成分进行了分析。在绿茶浸提物中, 儿茶素的含量占到了30%, 因此, 它可能是绿茶降脂的主要活性成分^[23-24]。这些儿茶素类化合物包括: 表儿茶素 (epicatechin, EC)、表没食子儿茶素 (epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯 (epicatechin gallate, ECG)、表没食子酸儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG), 其中EGCG占总儿茶素的58%^[25]。有文献报道EGCG能够降低小肠中胆固醇的溶解度从而降低小肠对胆固醇的吸收, 阻碍胆固醇进入血液循环, 从而降低血液胆固醇以预防心脑血管系统疾病的发生。EGCG与ECG等酯类儿茶素合用可以明显增强其絮凝胆固醇的能力, 进一步抑制胆固醇的吸收^[26]。此外, Ikeda等^[27]证明了高EGCG和ECG含量的儿茶素混合物可以抑制体外胰脂肪酶的活性, 同时还发现它们可以在体内呈剂量依赖性地抑制餐后血液中TG含量的升高。由此可见, 儿茶素在绿茶降脂作用中具有重要的作用。

鉴于茶多酚的良好的降脂减肥功效, 茶多酚降脂机制方面的研究也逐渐增多。在脂肪酸的合成分解方面, Huang Jinbao等^[21]发现绿茶多酚通过显著地下调与脂肪酸合成相关的FAS基因及显著地上调脂肪运输及分解代谢方面的基因CPT-1和ACOX1, 肝脏中的PPAR- α , 腹部脂肪中的甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)及骨骼肌中的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)等从而抑制脂肪酸合成并促进脂类分解。Chiang Chunte等^[28]研究报道称, 在HepG2肝癌细胞的培养过程中加入普洱茶提取物后, FAS蛋白及其mRNA表达水平都有所降低, 由此推断普洱茶通过下调PI3K/Akt和JNK信号通路来抑制FAS的合成表达。在胆固醇代谢方面, Bursill等^[29]的研究表明, 当绿茶中的活性成分与HepG2细胞孵育后, EGCG处理组的LDL受体结合活性和蛋白分别高于对照组的3、2.5倍, 细胞中的胆固醇浓度降低28%, EGCG浓度为50 $\mu\text{mol/L}$ 时, 可以显著降低细胞中的胆固醇合成。有研究发现EGCG和EGCG可以剂量依赖性地激活FXR和PPAR- δ ^[30], 进而调节血脂。另外, 还有研究发现补充儿茶素可以显著增加C57BL/6J小鼠肝脏中脂肪酸 β 氧化活性, 并且可以增加中链酰基辅酶A脱氢酶的mRNA表达水平, 从而促进体内脂肪酸的分解代谢^[31-32]。

3 葡萄多酚

关于葡萄多酚的降脂作用, 熊何健等^[33]研究了葡萄籽多酚(grape seed polyphenols, GSP)对高脂膳食小鼠的降脂作用, 发现进食添加GSP高脂膳食的小鼠, 其血清TG和TC升高幅度较进食不添加GSP高脂膳食的小鼠明显减小, 结果显示GSP有抑制实验小鼠血脂升高的作用。Castell-Auví等^[34]发现葡萄种子原花青素可以显著地降低胰岛 β 细胞中TG的含量, 从而降低血脂。Vinson等^[35]研究表明, 给高脂仓鼠模型喂食葡萄汁(以红酒为对照, 其剂量远远低于红酒)后, 发现葡萄汁在预防动脉粥样硬化、降低血脂和抗氧化等方面均具有更强的效应, 并且它的这些效应归功于其中丰富的多酚成分。目前发现存在于葡萄及葡萄籽中的主要多酚有羟基肉桂酸、黄酮醇、花青素、儿茶素和原花青素^[36]。葡萄多酚的降血脂作用已经在小鼠和仓鼠实验模型上得到了证明^[37-39]。至于临床方面的研究, Gorinstein等^[39]研究了富含黄酮类、花青素等生物活性成分的红葡萄对患有高脂血症人群的影响, 将从研究所志愿者库中招募的年龄介于39~72岁, 经过冠状动脉架桥外科手术的患者随机分成实验组和对照组, 实验组患者的饮食中添加葡萄果实, 经过连续30 d的实验, 通过比较实验前后的一些生理指标发现, 实验组的TC、LDL-C和

TG分别下降了15.5%、10.7%和5.6%。而对照组的这些生理指标均没有明显的变化。此外, 健康人及血液透析病人饮食中补充红葡萄汁后, LDL-C及载脂蛋白-B-100(apolipoprotein B-100, Apo-B-100)浓度显著下降, 而HDL-C及载脂蛋白-AI(Apo-AI)浓度上升^[40]。另有随机双盲研究表明进食葡萄提取物6周能使血浆中TC/HDL-C比值显著降低($P=0.037$), 以及显著升高HDL-C水平($P=0.001$)^[41]。以上实验表明葡萄多酚在降脂方面具有重要作用。

有关葡萄多酚的降脂机制, 有人通过给老鼠喂食含2%葡萄多酚单体的花青素聚合物发现老鼠的胆汁酸和中性甾醇分泌增加, 因此提出葡萄多酚降胆固醇机制可能是增加粪便胆汁酸, 减少胆固醇吸收^[42]。这与喂食葡萄提取物后控制胆汁酸合成的关键酶CYP7A1表达上调相一致^[43]。还有人提出葡萄多酚通过调节LDL受体从而降低胆固醇。体外研究表明, 当用脱醇的葡萄酒提取物孵育HepG2细胞时, LDL受体的mRNA表达水平显著增加^[44]。另外, 红葡萄汁可以增加HepG2细胞和HL-60细胞中的SREBP2基因表达, 与之伴随的是LDL受体的mRNA表达水平的极大增加^[45]。此外, 还有研究表明葡萄中的原花青素可以增加胰岛 β 细胞中的Cpt1a基因表达量并下调脂肪合成相关基因Fasn和Srebf1, 从而引起甘油三酯积聚的减少^[34]。此外, Jeong等^[46]研究表明葡萄皮提取物可以通过PPAR- γ 信号通路降低3T3-L1脂肪细胞中和脂肪合成相关基因的表达。

4 山楂多酚

山楂为蔷薇科植物山楂(*Crataegus pinnatifida* Bge)的干燥成熟果实。常用于肉食积滞、胃脘胀满、泻痢腹痛、瘀血经闭、产后瘀阻、心腹刺痛、疝气疼痛、高脂血症的治疗^[47]。从山楂的功效主治分析, 它有健脾消积和行气化痰的作用, 符合高脂血症的中医治则。《中华人民共和国药典(一部)》已明确记载它有治疗高脂血症的功能^[48]。Zhang Zesheng等^[49]通过给3组新西兰白兔喂食含有2%山楂果实粉的高胆固醇饮食, 发现其血液中的TC和TG水平分别下降了23%和22%, 并且兔子主动脉的胆固醇积累减少了51%。类似的, 仓鼠的饮食中补充了含0.5%山楂果实醇提物后, 其血浆TC和TG水平分别显著下降了10%和13%^[50]。Luo Yangchao等^[51]通过给小鼠口服高胆固醇饮食诱导高血脂症小鼠, 发现添加山楂的新型健康功能食品不仅可以降低高血脂小鼠血浆胆固醇水平, 并且可以剂量依赖地增强肝细胞的抗氧化能力。Ye Xiaoli等^[52]通过给小鼠喂食2个月的高脂肪及高胆固醇饮食使小鼠体内的TC、TG、LDL-C水平极显著上升($P<0.01$), HDL-C显著下降($P<0.05$), 然后分别

给高脂血症小鼠口服山楂果实中分离出的槲皮黄酮、金丝桃苷、芦丁、绿原酸以及它们的混合物, 6 周后发现, 高脂血症小鼠血浆中的TC、TG、LDL-C水平呈不同程度的下降, HDL-C水平上升, 并且研究发现混合物的降血脂作用最强, 可以分别把高脂血症小鼠血浆中的TC、TG、LDL-C分别降低46.5%、49.6%和58.1%。临床实验表明, 30 个患有高脂血症的患者口服山楂汁后, 血浆中的TC、TG、载脂蛋白-B (Apo-B) 水平分别减少了15%、10%和8%, 而HDL-C水平不变^[53]。在一个随机双盲安慰剂控制的交叉设计实验中, 73 位血脂过多的患者分别服用安慰剂或山楂果汁, 每天3 次, 每次250 mL, 4 周后发现服用山楂果汁组的患者血浆中的TC和LDL-C含量分别下降了7.8%和12.4%^[43]。

有关饮食中的山楂果实降低血浆中的胆固醇方面的机制比较复杂。从胆固醇合成方面讲, 有研究发现山楂多酚的降脂作用源于槲皮黄酮、金丝桃苷、芦丁、绿原酸的混合作用, 其作用类似于控制胆固醇合成中的关键酶HMG-CoA还原酶抑制剂的作用, 从而减少胆固醇的合成, 起到降脂的作用^[52]。此外, 山楂果实可能对肠ACAT酶的活性具有抑制作用, 进而抑制胆固醇吸收^[49]。再者, 在饮食中补充山楂果实可以显著增加肝CYP7A1基因表达从而使胆汁酸大量分泌^[50]。最后, 山楂果实可以上调HepG2细胞中的LDL受体的基因表达。总之, 山楂果实可以通过几种相互结合的机制来降低血脂、减少胆固醇合成、减少肠对胆固醇的吸收、增加LDL受体活性和增加胆汁酸的分泌等^[49-50]。

5 苹果多酚

近年来关于苹果多酚的降脂功效方面的研究逐渐增多。王振宇等^[54]为了研究苹果多酚对小鼠脂肪代谢的调节作用, 将小鼠随机分为5 组, 除基础对照组外, 其他4 组给予高脂饲料, 每周称1 次体质量, 从而建立了肥胖模型。基础对照组与肥胖模型组分别灌胃生理盐水3.8 mg/(kg·d), 3 个剂量组分别灌胃苹果多酚3.8、7.6、11.4 mg/(kg·d)。连续灌胃4 周, 分别测定小鼠体内的一系列生理指标, 结果表明苹果多酚能明显降低肥胖小鼠体质量、血清TG、LDL-C、TC和丙二醛含量以及动脉粥样硬化指数, 对肥胖小鼠血清中HDL-C含量有明显的升高作用, 能有效提高小鼠体内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、肝脂酶和LPL的活性。李建新等^[55]以昆明种雄性小鼠为实验动物, 采用高脂饲料喂养的方法, 建立了小鼠肥胖模型, 用不同剂量的苹果多酚连续给予小鼠灌胃35 d, 对小鼠体质量和体内脂肪含量(睾丸及肾周围脂肪垫)、血脂变化进行测定, 结果表明: 苹果多酚能有效降低小鼠体质量和脂肪含量, 降低

血清TC、TG、HDL-C及LDL-C含量($P<0.05$), 由此得出苹果多酚具有减肥降脂作用。此外, 葛蕾^[56]为了研究苹果渣多酚对高脂大鼠减肥降脂的影响, 通过建立高脂大鼠模型, 并连续灌胃苹果渣多酚28 d, 发现苹果渣多酚能显著降低高脂大鼠体质量、TG、TC和LDL-C含量, 明显提升HDL-C含量。Leontowicz等^[57]研究表明饮食中添加苹果具有降低喂食胆固醇小鼠血脂的作用, 并对未喂食胆固醇小鼠的血浆抗氧化潜能具有正向影响。临床研究表明, 受试人群每天进食烘干的苹果75 g, 3 周后血浆TC和LDL-C含量分别下降了9%和16%^[58]。研究表明, 苹果中含有黄酮类、酚酸(阿魏酸、咖啡酸及对羟基肉桂酸)等多种生物活性物质, 相关研究表明这些多酚物质具有降低LDL-C的作用^[59-61]。苹果皮提取物中富含黄酮类可以显著减少高脂仓鼠模型血浆TC及非HDL-C胆固醇的水平^[61]。

关于苹果多酚降血脂的机制, 其在调节血浆胆固醇水平方面有两个基本机制: 1) 苹果果肉中的原花青素可以积聚在小肠内腔, 从而可以潜在地抑制小肠对胆固醇的吸收^[62]。2) 弥漫的原花青素可以显著地增加血浆HDLs, 在胆固醇逆转运和胆固醇代谢中具有重要作用^[63]。苹果果肉的多酚提取物可以作为营养成分显著地降低血浆胆固醇聚积并具有抗氧化的作用, 其具体发挥作用的营养成分及对人体健康的相应机制有待进一步研究。另有间接证据表明苹果的产物或提取物具有很高的清除自由基的能力, 当这些提取物在体外加入血清或血浆中, 表现抗氧化的活性^[64-66], 并进一步抑制与血脂相关的ox-LDL的水平。苹果的这些作用主要是来自于其中具有抗氧化作用的植物素, 尤其是高含量的多酚类物质^[67]。

6 其他多酚

除了以上几种植物多酚外, 赵磊等^[68]研究香蕉皮多酚对高脂血症模型大鼠的降血脂作用发现, 与模型组比, 喂食香蕉多酚的实验组的TC、TG和LDL-C水平明显降低, HDL-C水平升高($P<0.05$), 从而得出香蕉皮多酚具有一定的降血脂预防动脉粥样硬化形成的作用。杜鹃花果实的乙醇提取物可以显著降低TG水平^[69]。此外, 乌饭树叶的水-乙醇提取物连续饲喂链脲佐菌素致病大鼠2 周, 可以降低TG、TC、LDL-C水平^[70]。

7 结 语

植物多酚以其独特的化学结构及性质, 通过抑制胆固醇的吸收、提高HDL-C、调节载脂蛋白和脂蛋白水平、加速胆固醇的代谢及促进胆固醇的排泄来调节TC的代谢, 通过抑制胰脂肪酶的活性而降低对外源性TG的吸

收、降低FAS的活性而减少脂肪酸的合成、调节SREBP基因和PPAR- α 控制胆固醇的合成和流出。为了便于研究人员更好地理解植物多酚的降脂作用及其机制,本文综述了几种植物多酚的主要活性成分及其降脂作用和机制的异同,这为降脂机理的研究提供了可靠的理论依据,同时由于植物多酚的广泛存在,也为降脂药物的开发提供了丰富的素材。

参考文献:

- [1] 李建科, 李国秀, 赵艳红, 等. 石榴皮多酚组成分析及其抗氧化活性[J]. 中国农业科学, 2009, 42(11): 4035-4041.
- [2] LEIRO J M, VARELA M, PIAZZON M C, et al. The anti-inflammatory activity of the polyphenol resveratrol may be partially related to inhibition of tumour necrosis factor- α (TNF- α) pre-mRNA splicing[J]. Molecular Immunology, 2010, 47(5): 1114-1120.
- [3] FUHRMAN B, VOLKOVA N, AVIRAM M. Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: studies *in vitro* and in diabetic patients[J]. Nutrition, 2010, 26(4): 359-366.
- [4] AL-MUAMMAR M N, KHAN F. Obesity: the preventive role of the pomegranate (*Punica granatum*)[J]. Nutrition, 2012, 28(6): 595-604.
- [5] YANAGI S, MATSUMURA K, MARUI A, et al. Oral pretreatment with a green tea polyphenol for cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in an isolated rat heart model[J]. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2011, 141(2): 511-517.
- [6] 梁俊, 李建科, 刘永峰, 等. 石榴皮多酚对脂变L-02肝细胞胆固醇合成的影响及机制探究[J]. 食品与生物技术学报, 2013, 32(2): 487-493.
- [7] VROEGRIJK I O C M, van DIEPEN J A, van den BERG S, et al. Pomegranate seed oil, a rich source of puniceic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(6): 1426-1430.
- [8] XU K Z Y, ZHU Chenchen, KIM M S, et al. Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 123(2): 280-287.
- [9] FUHRMAN B, VOLKOVA N, AVIRAM M. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2005, 16(9): 570-576.
- [10] 梁俊, 李建科, 赵伟, 等. 石榴皮多酚体外抗脂质过氧化作用研究[J]. 食品与生物技术学报, 2012, 31(2): 159-165.
- [11] 梁俊, 李建科, 刘永峰, 等. 石榴皮多酚对脂变L-02肝细胞HMG-CoA还原酶mRNA表达的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2013, 32(9): 957-961.
- [12] WU Dan, MA Xiaofeng, TIAN Weixi. Pomegranate husk extract, punicalagin and ellagic acid inhibit fatty acid synthase and adipogenesis of 3T3-L1 adipocyte[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(2): 633-641.
- [13] PARK S H, KIM J L, LEE E S, et al. Dietary ellagic acid attenuates oxidized LDL uptake and stimulates cholesterol efflux in murine macrophages[J]. Journal of Nutrition, 2011, 141(11): 1931-1937.
- [14] KHATEEB J, GANTMAN A, KREITENBERG A J, et al. Paraonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR- γ pathway[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1): 119-125.
- [15] HONTECILLAS R, O'SHEA M, EINERHAND A, et al. Activation of PPAR γ and α by puniceic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation[J]. Journal of the American College of Nutrition, 2009, 28(2): 184-195.
- [16] HUANG T H W, PENG Gang, KOTA B P, et al. Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR- γ and identification of an active component[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2005, 207(2): 160-169.
- [17] FRANCIS G A, ANNICOTTE J S, AUWERX J. PPAR- α effects on the heart and other vascular tissues[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003, 285: H1-H9.
- [18] AASUM E, BELKE D D, SEVERSON D L, et al. Cardiac function and metabolism in type 2 diabetic mice after treatment with BM 17.0744, a novel PPAR- α activator[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2002, 283: H949-H957.
- [19] VINSON J A, TEUFEL K, WU N. Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant and fibrinolytic mechanisms[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(11): 3661-3665.
- [20] MIUA Y, CHIBA T, TOMITA I, et al. Tea catechins prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Journal of Nutrition, 2001, 131, 27-32.
- [21] HUANG Jinbao, ZHANG Yong, ZHOU Yibin, et al. Green tea polyphenols alleviate obesity in broiler chickens through the regulation of lipid-metabolism-related genes and transcription factor expression[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(36): 8565-8572.
- [22] HSU Chunhua, TSAI Tunghu, KAO Yungshi, et al. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Clinical Nutrition, 2008, 27(3): 363-370.
- [23] GRAHAM H N. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry[J]. Preventive Medicine, 1992, 21(3): 334-350.
- [24] HARBOWY M E, BALENTINE D A. Tea chemistry[J]. Critical Reviews in Plant Sciences, 1997, 16(5): 415-480.
- [25] MURAMATSU K, FUKUYO M, HARA Y. Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 1986, 32(6): 613-622.
- [26] 葛建, 林芳, 李明撰, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)生物活性研究进展[J]. 安徽农业大学学报, 2011, 38(2): 156-163.
- [27] IKEDA, TSUDA K, SUZUKI Y, et al. Tea catechins with a galloyl moiety suppress postprandial hypertriglyceridemia by delaying lymphatic transport of dietary fat in rats[J]. Journal of Nutrition, 2005, 135(2): 155-159.
- [28] CHIANG Chunte, WENG Mengshih, LIN-SHIAU Shoeiyn, et al. Pu-erh tea supplementation suppresses fatty acid synthase expression in the rat liver through downregulating Akt and JNK signalings as demonstrated in human hepatoma HepG2 cells[J]. Oncology Research, 2005, 16(3): 119-128.
- [29] BURSILL C A, ROACH P D. Modulation of cholesterol metabolism by the green tea polyphenol(-)-epigallocatechin gallate in cultured human liver (HepG2) cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(5): 1621-1626.
- [30] FU Donghe, RYAN E P, HUANG Jianan, et al. Fermented *Camellia sinensis*, Fu Zhuan Tea, regulates hyperlipidemia and transcription factors involved in lipid catabolism[J]. Food Research International, 2011, 44(9): 2999-3005.
- [31] TOKIMITSU I. Effects of tea catechins on lipid metabolism and body fat accumulation[J]. Biofactors, 2004, 22(1/4): 141-143.
- [32] MURASE T, NAGASAWA A, SUZUKI J, et al. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver[J]. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity, 2002, 26(11): 1459-1464.

- [33] 熊何健, 周常义, 郑新阳, 等. 葡萄籽多酚对高脂膳食小鼠降血脂和抗氧化功能的影响[J]. 江西农业学报, 2008, 20(1): 105-107.
- [34] CASTELL-AUVÍ A, CEDÓ L, PALLARÈS V, et al. Grape seed procyanidins improve β -cell functionality under lipotoxic conditions due to their lipid-lowering effect[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(6): 948-953.
- [35] VINSON J A, TEUFEL K, WU N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model[J]. Atherosclerosis, 2001, 156(1): 67-72.
- [36] MOREL-SALMI C, SOUQUET J M, BES M, et al. Effect of flash release treatment on phenolic extraction and wine composition[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(12): 4270-4276.
- [37] TEBIB K, BESANCON P, ROUANET J M. Dietary grape seed tannins affect lipoproteins, lipoprotein lipases and tissue lipids in rats fed hypercholesterolemic diets[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1994, 124(12): 2451-2457.
- [38] AUGER C, CAPORICCHIO B, LANDRAULT N, et al. Red wine phenolic compounds reduce plasma lipids and apolipoprotein B and prevent early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic Golden Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)[J]. Journal of Nutrition, 2002, 132(6): 1207-1213.
- [39] GORINSTEIN S, CASPI A, LIBMAN I, et al. Red grapefruit positively influences serum triglyceride level in patients suffering from coronary atherosclerosis: studies *in vitro* and in humans[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(5): 1887-1892.
- [40] CASTILLA P, ECHARRI R, DÁVALOS A, et al. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2006, 84: 252-262.
- [41] EVANS M, WILSON D, GUTHRIE N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to evaluate the effect of whole grape extract on antioxidant status and lipid profile[J]. Journal of Functional Foods, 2014, 7: 680-691.
- [42] TEBIB K, BESANCON P, ROUANET J M. Dietary grape seed tannins affect lipoproteins, lipoprotein lipases and tissue lipids in rats fed hypercholesterolemic diets[J]. Journal of Nutrition, 1994, 124(12): 2451-1457.
- [43] CHEN Zhenyu, JIAO Rui, MA Kaying. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(19): 8761-8773.
- [44] PAL S, HO N, SANTOS C, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells[J]. Journal of Nutrition, 2003, 133: 700-706.
- [45] DÁVALOS A, FERNÁNDEZ-HERNANDO C, CERRATO F, et al. Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-activity in human cells *in vitro*[J]. Journal of Nutrition, 2006, 136: 1766-1773.
- [46] JEONG Y S, HONG J H, CHO K H, et al. Grape skin extract reduces adipogenesis- and lipogenesis-related gene expression in 3T3-L1 adipocytes through the peroxisome proliferator-activated receptor- γ signaling pathway[J]. Nutrition Research, 2012, 32(7): 514-521.
- [47] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 170.
- [48] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 22.
- [49] ZHANG Zesheng, HO W K K, HUANG Yu, et al. Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet[J]. Journal of Nutrition, 2002, 132: 5-10.
- [50] ZHANG Zesheng, HO W K K, HUANG Yu, et al. Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase[J]. Food Research International, 2002, 35(9): 885-891.
- [51] LUO Yangchao, CHEN Gang, LI Bo, et al. Evaluation of antioxidative and hypolipidemic properties of a novel functional diet formulation of *Auricularia auricula* and Hawthorn[J]. Innovative Food Science and Emerging Technologies, 2009, 10: 215-221.
- [52] YE Xiaoli, HUANG Wenwen, CHEN Zhu, et al. Synergetic effect and structure-activity relationship of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors from *Crataegus pinnatifida* Bge[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 3132-3138.
- [53] CHEN J D, WU Y Z, TAO Z L, et al. Hawthorn (Shan Zha) drink and its lowering effect on blood lipid levels in humans and rats[J]. World Review of Nutrition and Dietetics, 1995, 77: 147-154.
- [54] 王振宇, 周丽萍, 刘瑜. 苹果多酚对小鼠脂肪代谢的影响[J]. 食品科学, 2010, 31(9): 288-291.
- [55] 李建新, 王娜, 王海军, 等. 苹果多酚的减肥降脂作用研究[J]. 食品科学, 2008, 29(8): 597-599.
- [56] 葛蕾. 苹果渣多酚对高脂大鼠减肥降脂影响[J]. 食品研究与开发, 2013, 34(9): 95-97.
- [57] LEONTOWICZ H, GORINSTEIN S, LOJEK A, et al. Comparative content of some bioactive compounds in apples, peaches and pears and their influence on lipids and antioxidant capacity in rats[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2002, 13(10): 603-610.
- [58] CHAI S C, HOOSHMAND S, SAADAT R L, et al. Daily apple versus dried plum: impact on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women[J]. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2012, 112(8): 1158-1168.
- [59] THILAKARATHNA S H, RUPASINGHE H P V. Antiatherosclerotic effects of fruit bioactive compounds: a review of current scientific evidence[J]. Canadian Journal of Plant Science, 2012, 92: 407-419.
- [60] LEONTOWICZ H, LEONTOWICZ M, GORINSTEIN S, et al. Apple peels and pulp as a source of bioactive compounds and their influence on digestibility and lipid profile in normal and atherogenic rats[J]. Medycyna Weterynaryjna, 2007, 63(11): 1434-1436.
- [61] THILAKARATHNA S H, WANG Yanwen, RUPASINGHE H P V, et al. Apple peel flavonoid- and triterpene-enriched extracts differentially affect cholesterol homeostasis in hamsters[J]. Journal of Functional Foods, 2012, 4(2): 963-971.
- [62] TENORE G C, CAMPIGLIA P, STIUSO P, et al. Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)[J]. Food Chemistry, 2013, 140(4): 614-622.
- [63] TENORE G C, CAMPIGLIA P, RITIENI A, et al. *in vitro* bioaccessibility, bioavailability and plasma protein interaction of polyphenols from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)[J]. Food Chemistry, 2013, 141(4): 3519-3524.
- [64] MATSUURA E, KOBAYASHI K, INOUE K, et al. Oxidized LDL/ β 2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis[J]. Lupus, 2005, 14: 736-741.
- [65] LOTITO S, FREI B. Relevance of apple polyphenols as antioxidants in human plasma: contrasting *in vitro* and *in vivo* effects[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2004, 36(2): 201-211.
- [66] MAYER B, SCHUMACHER M, BRANSTATTER H, et al. High-throughput fluorescence screening of antioxidative capacity in human serum[J]. Analytical Biochemistry, 2001, 297(2): 144-153.
- [67] BOYER J, LIU Ruihai. Apple phytochemicals and their health benefits[J]. Nutrition Journal, 2004, 3: 5. doi: 10.1186/1475-2891-3-5.
- [68] 赵磊, 朱开梅, 王晓, 等. 香蕉皮多酚对高脂血症大鼠降血脂作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 201-204.
- [69] FESHANI A M, KOUHSARI S M, MOHAMMADI S, et al. *Vaccinium arctostaphylos*, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 133(1): 67-74.
- [70] MARTINEAU L C, COUTURE A, SPOOR D, et al. Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium* Ait[J]. Phytomedicine, 2006, 13(9/10): 612-623.