

隆逸瑶, 刘渝港, 夏会平, 等. 三萜皂苷抗肥胖及其作用机制的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(7): 445–456. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040143

LONG Yiyao, LIU Yugang, XIA Huiping, et al. Research Progress of Triterpene Saponins Against Obesity and Their Action Mechanism [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(7): 445–456. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040143

· 专题综述 ·

三萜皂苷抗肥胖及其作用机制的研究进展

隆逸瑶¹, 刘渝港¹, 夏会平^{1,2}, 覃 思¹, 卢向阳³, 曾朝喜^{1,2,*}

(1. 湖南农业大学食品科学技术学院, 湖南长沙 410128;

2. 湖南省菜籽油营养健康与深度开发工程技术研究中心, 湖南长沙 410128;

3. 湖南农业大学生物科学技术学院, 湖南长沙 410128)

摘 要: 肥胖, 作为一种全球性的健康问题, 不仅影响个体的工作、生活、美观, 而且对健康具有明显的危害性, 其高发率也增加了国家和社会的经济负担。近年来, 减肥药物的潜在安全风险日益受到关注, 安全有效的天然来源产品作为新的减肥手段逐渐成为新的研发热点。三萜皂苷是一种天然来源的具有多种生理功能的生物活性物质。在本文中, 主要讨论了三萜皂苷对肥胖的抑制作用及其潜在的作用机制, 综述了近年来国内外关于三萜皂苷在抑制消化酶活性、调节食欲、调节脂质代谢能量消耗以及调节肠道微生物菌群四个方面的研究进展, 总结分析了不同三萜皂苷组分在抑制肥胖研究中的效果差异, 并展望了三萜皂苷在相关营养保健产品中潜在的应用前景。

关键词: 三萜皂苷, 食欲, 消化酶, 抗肥胖, 脂肪组织, 能量平衡

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)07-0445-12

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040143

本文网刊:



Research Progress of Triterpene Saponins Against Obesity and Their Action Mechanism

LONG Yiyao¹, LIU Yugang¹, XIA Huiping^{1,2}, QIN Si¹, LU Xiangyang³, ZENG Chaoxi^{1,2,*}

(1. College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;

2. Hunan Rapeseed Oil Nutrition Health and Deep Development Engineering

Technology Research Center, Changsha 410128, China;

3. College of Biological Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

Abstract: Obesity is a global health issue which affects individuals' day-to-day activities, working life and appearance, and poses significant risks to health. High incidence of obesity also imposes social and economic burdens on countries. Potential safety risks associated with weight-loss drugs have attracted increasing attention in recent years. New naturally-sourced products with safe and effective weight-loss properties have gradually become a focus of research. Triterpenoid saponins are bioactive substances with many physiological functions. This review summarizes and discusses the inhibitory effects and potential mechanisms of various triterpenoid saponins on obesity and reviews the recent progress of research into triterpenoid inhibition of digestive enzyme activity, regulation of appetite, energy consumption in lipid metabolism, and intestinal microflora. Potential applications of triterpenoid saponins in nutritional and healthcare products are explored.

Key words: triterpene saponins; appetite; digestive enzyme; anti-obesity; adipose tissue; energy balance

随着人们物质生活水平的不断提高和精神压力的不断加剧, 肥胖成为了 21 世纪最严重, 影响最大的全球性多因素疾病之一^[1]。根据国家统计局和国

家卫健委的数据显示, 中国人的超重率和肥胖率均呈不断上升趋势, 中国超过美国成为了全球肥胖人口数最多的国家。肥胖, 是指一定程度的明显超重与脂肪

收稿日期: 2021-04-15

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31701580); 湖南省自然科学基金青年项目 (2019JJ50229)。

作者简介: 隆逸瑶 (2000-), 女, 本科, 研究方向: 食品化学及应用, E-mail: 1020208939@qq.com。

* 通信作者: 曾朝喜 (1985-), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 脂质营养及功能性脂质开发, E-mail: cxzeng2016@163.com。

层过厚,是由于摄入的热量高于能量消耗并且长期不平衡,脂肪组织等大量脂肪沉积而导致的一种状态^[2]。肥胖不仅影响个人的工作、生活和美观,而且对健康也有相当的危害性。肥胖容易导致各种慢性疾病,如 2 型糖尿病(T2D)、高脂血症、心血管疾病(CVD)、高血压、脑血管病、阻塞性睡眠呼吸暂停等^[3]。另外,从国家层面来说,肥胖的高发率不仅导致民众广泛的发病率和死亡率,也给国家带来沉重的经济负担。

目前,多种方法可以用于治疗肥胖,如饮食改变、运动、行为改变、手术和药物治疗等^[4]。药物治疗见效快,作用效果明显;饮食改变安全性高且不易反弹,因此,这两种方法日益成为更受欢迎的减肥手段^[1]。减肥药物虽然作用效果明显,但往往存在或多或少的副作用等安全风险。如芬氟拉明、利莫那班和西布曲明等曾经的明星药物,由于层出的副作用报道导致其相继退出市场。奥利司他(orlistat),是目前流行的另一个被广泛认可的减肥药物,是欧洲药品管理局(EMA)在欧盟批准的唯一可用于慢性肥胖症管理的药物。奥利司他主要用于抑制脂肪酶活性,可阻止 25%~30% 的脂肪摄入和卡路里吸收,但可能存在的肝损伤也不容忽视,并且其作用效果取决于患者的

饮食控制程度^[1-3,5]。基于上述问题,寻求天然来源特别是食源性化合物来抑制肥胖成为当前营养相关领域的研究热点之一。

三萜皂苷是一种广泛存在于各种植物中的一类天然活性成分,具有多种重要的生物活性和广泛的药理作用,如抗癌、抗炎、抗过敏、治疗白血病、抗病毒、降血糖、防治心脑血管疾病等^[6-7]。研究表明三萜皂苷在抑制消化酶活性、调节食欲、调节脂质代谢和能量消耗、调节肠道微生物菌群等方面都有显著作用。本文首先综述了当前调控肥胖的作用机制,并对具有潜在抗肥胖特性的天然来源的三萜皂苷及含三萜皂苷的天然产物进行了总结,最后展望三萜皂苷作为一种安全有效的食源性化合物的应用前景。强调了三萜皂苷可能通过上述一些生物学途径来预防或治疗肥胖及其相关并发症。

1 肥胖与脂质代谢过程

目前,消化酶的抑制是对抗肥胖症最广泛的研究机制之一。通过脂肪酶来抑制甘油三酯的吸收是其主要方法^[8-9]。膳食脂肪包括 90% 的甘油三酯,如图 1 所示大多数膳食脂肪以甘油三酯的形式摄入,它们从口腔开始水解,然后通过一种酸稳定的胃脂肪

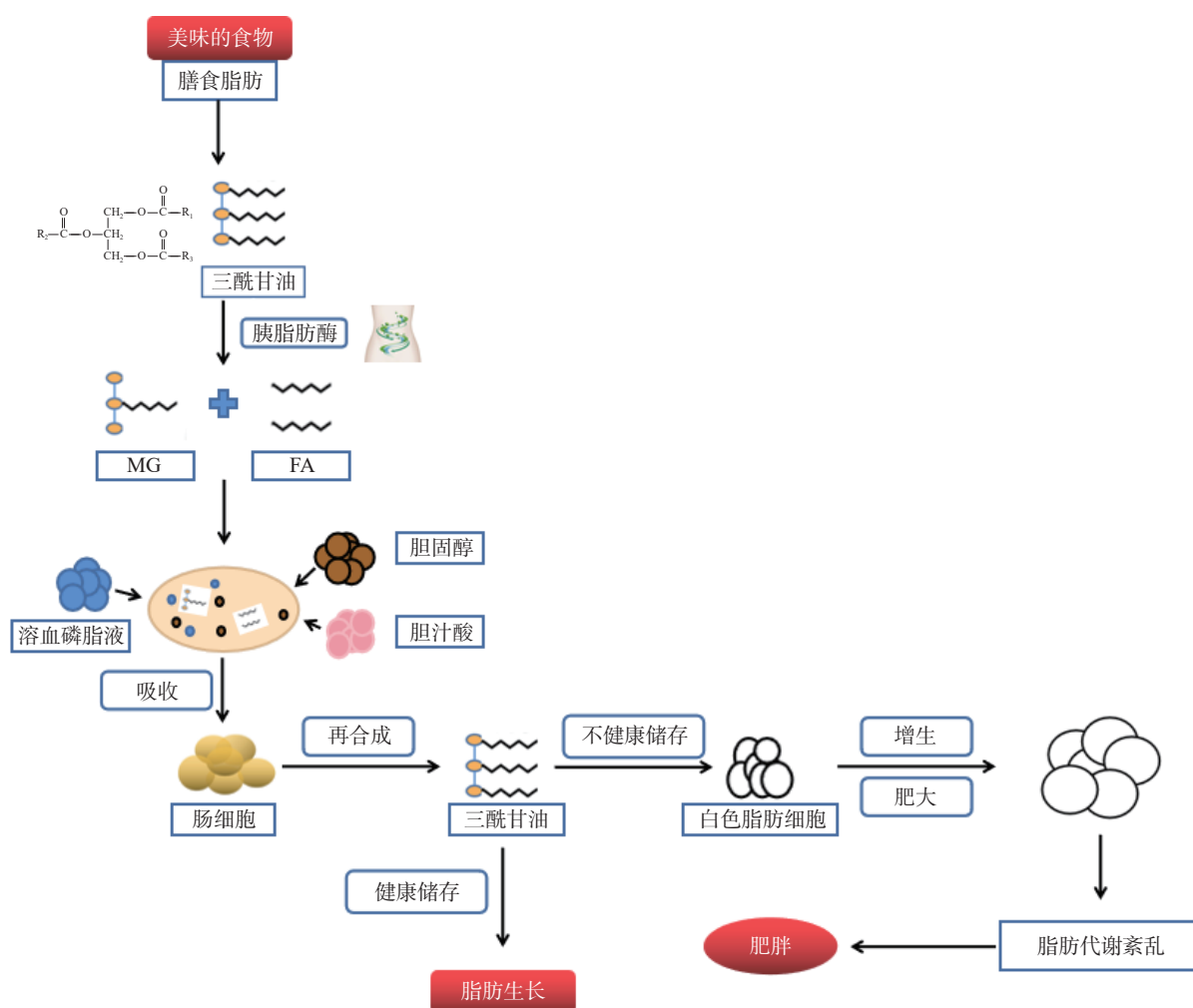


图 1 膳食脂肪在肠道脂肪酶(主要是胰脂肪酶)作用下的消化吸收

Fig.1 Digestion and absorption of dietary fat by intestinal lipase(mainly pancreatic lipase)

酶进入胃,并通过胃和胰脂肪酶的协同作用在十二指肠继续分解,甘油三酯被胰脂肪酶水解成单甘脂和脂肪酸,并与胆汁酸、胆固醇和溶血磷脂酸结合形成混合胶束,被肠细胞通过特定的转运蛋白捕获。最终储存在白色脂肪组织中的甘油三酯在肠细胞中被重新合成^[2]。因此,抑制脂肪酶活性就直接阻断了甘油三酯的水解,从而也阻止了甘油三酯在体内的重新合成。另外,通过抑制体内的碳水化合物水解酶(如 α -淀粉酶)来延缓葡萄糖的吸收,也是一种有效的治疗途径^[9]。

另外,调节食欲和摄食行为也是一种对抗肥胖的有效方法。人的食欲以及进食与中枢神经系统息息相关,中枢神经系统调节食物寻求行为和饱腹感^[10]。如图 2 所示传递饥饿信号的激素或高热量的美味食物能够促进摄食行为,相反,产生饱感的激素能够抑制摄食行为,饥饿与饱感信号的慢性失衡导致摄食与体质量的长期改变^[11]。例如,瘦素作为白色脂肪细胞分泌的一种蛋白质类激素,可以通过抑制下丘脑弓状核表达和分泌神经肽 Y 使摄食减少,还可以刺激促黑皮质素(α -MSH)受体系统抑制摄食来达到抑制动物的摄食活动的目的^[11-12]。

通过调控脂肪生成过程和转化也被发现是抑制肥胖的有效方法之一。脂肪生成是前脂肪细胞发育成成熟脂肪细胞并储存大量甘油三酯的过程,这是脂

肪组织中脂质沉积的关键^[13]。许多潜在的调节因子可以调控脂肪生成过程来对抗肥胖,例如,研究发现成脂转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)和甾醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c)等可以抑制前脂肪细胞的分化来介导脂肪生成^[13]。如图 3,通过诱导体内白色脂肪棕色化也可能是拮抗脂肪堆积和抑制肥胖的一个有效方法^[14]。近年来,研究发现在寒冷、运动、药物等作用下,白色脂肪组织(WAT)可发生“棕色化”,部分转变为米色脂肪组织。米色脂肪组织的形态和功能不同于 WAT 和棕色脂肪组织(BAT),但和 BAT 有相似功效,可实现 UCP-1 的高表达,介导氧化磷酸化解偶联,通过非战栗性产热,增加全身能量消耗,在减少脂肪堆积和降低体重等方面发挥着重要作用^[15]。

随着对肥胖机制研究的不断深入,调节肠道微生物菌群也越来越被认为是一种抑制肥胖的重要方法。人类的胃肠道包含至少 12000 种细菌组成的微生物细胞,这被称为肠道微生物群^[16]。肠道微生物菌群与体重之间的关联十分复杂,炎症、基因和激素调节已经被证明与微生物组对体重的影响有关,但有关机制还尚不明确^[17]。肠道细菌可能通过影响宿主的代谢而在肥胖中发挥作用,目前,关于其作用机制的可能途径有四种:肠道微生物群影响食物能量吸收和

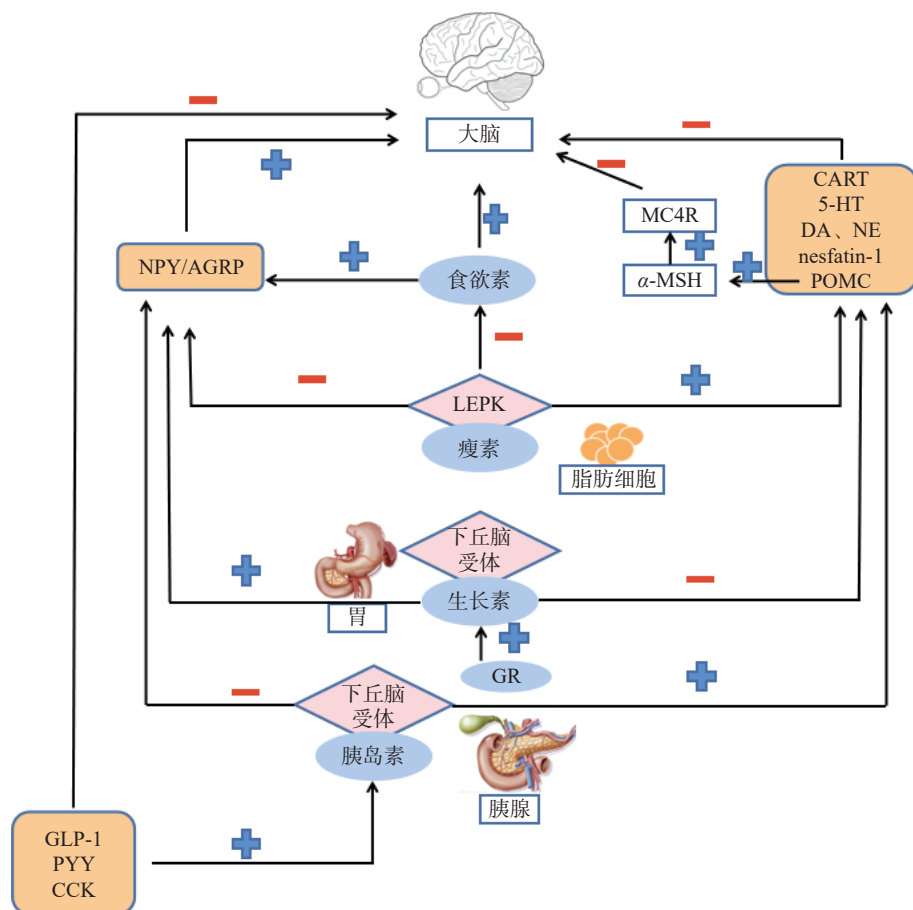


图 2 调节食欲、影响大脑摄食行为的主要调节路径

Fig.2 The main regulatory pathways of appetite regulation and brain feeding behavior

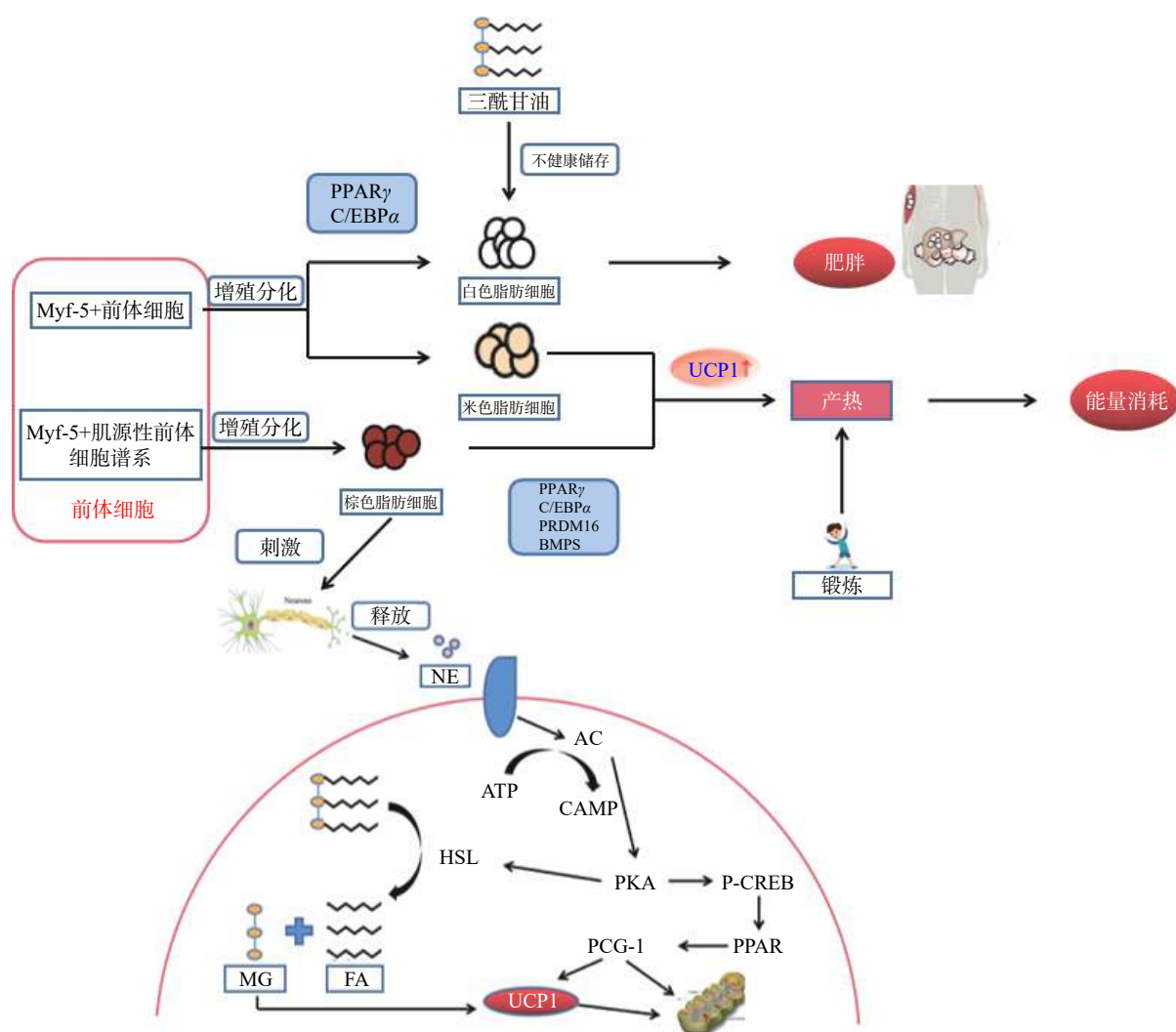


图3 三种不同脂肪细胞在代谢上的主要作用以及棕色脂肪细胞增加产热和能量消耗的机制

Fig.3 The main role of three different adipocytes in metabolism and the mechanism of brown adipocytes increasing heat production and energy consumption

宿主能量储存; 肠道微生物群变化会影响肥胖; 肠道微生物群调节能量代谢酶; 肠道微生物群也可能导致轻度炎症, 从而导致肥胖^[16]。总的来说, 肥胖个体的肠道微生物群细菌多样性和基因丰富性相对更低。因此, 通过调节肠道微生物菌群组成也有望成为抑制肥胖的有效手段之一。

2 三萜皂苷的结构及特性

三萜皂苷(triterpenoids saponins)是由三萜皂苷元和一个或多个糖基和/或其他化学基团缩合而成的一系列结构多样的天然化合物, 是植物衍生的次级代谢产物, 在植物界中分布最为广泛, 也有少量来源于海洋生物和部分动物体内^[6,18-19]。日常生活中食用的豆类, 番茄, 土豆等, 还有许多“药食同源”植物中也富含各种具有活性功能的三萜皂苷, 如人参皂苷、黄芪皂苷、三七皂苷等。目前已发现 30 余种三萜皂苷类型, 除了个别是单环三萜、二环三萜及三环三萜外, 常见的皂苷元主要分为四环三萜和五环三萜两大类(见图4)^[6]。

近年来, 三萜皂苷的研究已逐渐成为天然产物

研究中最活跃和进展最快的领域之一。其不仅参与植物的通讯、防御和感觉调控, 还在医药、食品、日化、农业等领域受到了广泛的重视。三萜皂苷具有两亲性, 在水中可以形成稳定的泡沫, 所以在生产生活中常被用于制作清洁剂、发泡剂和乳化剂等^[20]。例如皂荚中的丰富三萜皂苷, 是一种应用广泛的对人体和环境友好的表面活性剂, 将该皂荚应用于洗发液配方中, 明显增加了去污率和发泡性能^[21]; 茶皂苷是一种双亲性小分子三萜皂苷, 能快速吸附到油-水界面, 在油-水界面的诱导下发生纤维化自组装形成界面网络膜, 降低表面张力, 而表现出良好的乳化性能, 可用作一种天然的乳化剂^[22]。

三萜皂苷还具有广泛的药理作用, 如抗癌、抗炎、抗过敏、抗菌、治疗白血病、抗病毒、降血糖、防治心脑血管疾病等^[7,19,23-24]。姚诗琪等^[25]通过气相色谱与质谱联用的代谢组学方法分析鹅掌草三萜皂苷对裸鼠 H22 肝癌细胞构建的裸鼠皮下移植瘤模型肝癌增殖的影响, 发现鹅掌草三萜皂苷可以有效抑制肝癌移植瘤生长; *Luffa Cylindrica* 的三萜皂苷 B, 通

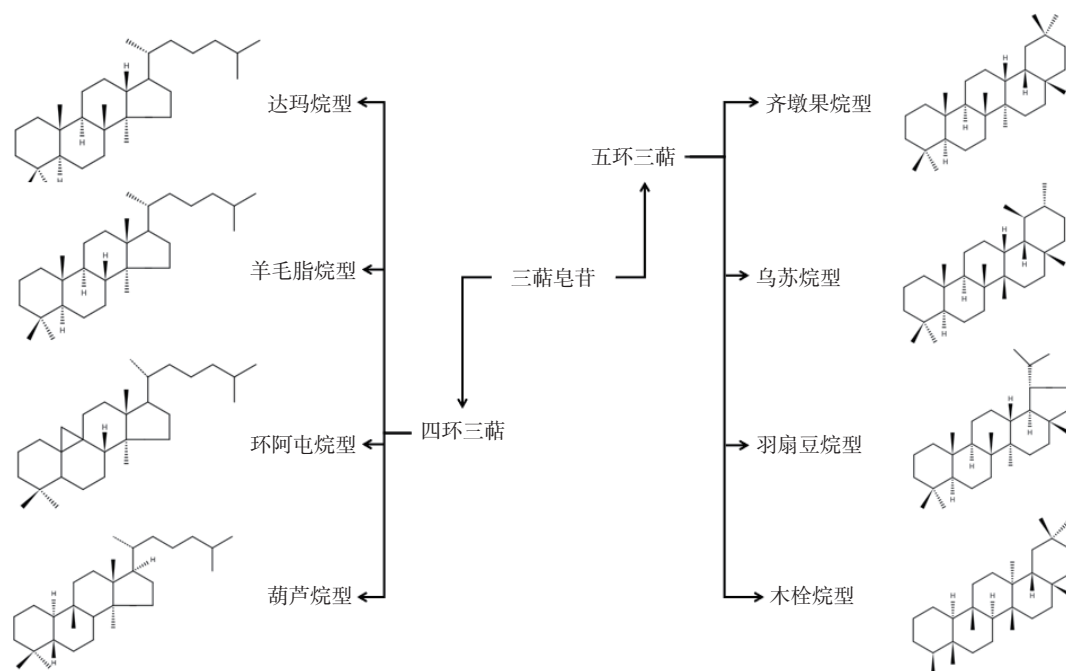


图 4 三萜类皂苷的主要分类及类型

Fig.4 Main classification and types of triterpenoid saponins

过核因子- κ B 和活化剂抑制炎症介质的产生^[26]。XIONG 等^[27]发现果岗龙三萜皂苷通过调节 A20 和抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路减轻胶原诱导的关节炎;LI 等^[28]发现白头翁中主要活性成分三萜皂苷 Anemoside B4 可能作为一种天然化合物来源的免疫调节剂来治疗溃疡性结肠炎等炎症性疾病;杨娣等^[29]总结发现苦瓜中的主要活性成分为葫芦烷型三萜皂苷,可能是通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)而具有明显的降血糖作用。

尽管如此,三萜皂苷在食品领域的研究还较少,特别是在开发具有功能性的营养保健产品上还鲜见报道。近些年的研究表明,三萜皂苷在抑制消化酶活性、调节食欲、调节脂质代谢,增加能量消耗、调节肠道微生物菌群等方面也都有比较明显的作用。天然来源的三萜皂苷在干预和对抗肥胖方面将有多种药用及保健价值。

3 三萜皂苷抗肥胖机制

3.1 抑制消化酶活性

抑制参与碳水化合物和脂质代谢的消化酶活性可直接减少碳水化合物和脂肪的消化和吸收^[30],这在抗肥胖策略中起着重要的作用,有助于控制肥胖症的发生和发展^[8]。三萜皂苷在脂质消化吸收过程中发挥了重要作用,目前大多数抗肥胖药物的筛选策略都是针对三萜皂苷诱导胰脂肪酶抑制作用。表 1 列举了一些常见的在抑制消化酶活性方面有抗肥胖作用的三萜皂苷。

人参皂苷有三种类型:a.原人参二醇型—A 型;b.原人参三醇型—B 型;c.齐墩果酸型—C 型,A、B 型人参皂苷属于四环三萜类达玛烷型化合物,C 型皂苷属于五环三萜类齐墩果烷型化合物。西洋参总

皂苷和人参总皂苷在体外对胰脂肪酶活性都有抑制作用,从而能抑制高脂饲料诱导的脂肪在脂肪组织中的储存。NAAMA 等^[42]的实验结果说明人参在高脂饮食处理小鼠的抗肥胖和降血脂作用归因于分离的皂苷部分。人参皂苷 Rb₁、Rb₂ 和 Rc 被鉴定为胰脂肪酶抑制剂,从单体人参皂苷对胰脂肪酶活性的抑制率来看,人参皂苷 Rc>人参皂苷 Rb₂>人参皂苷 Rb₁>西洋参总皂苷>人参总皂苷>人参皂苷 Rg₁ 和 Re^[32,40-41]。

七叶树是一种广泛分布于中国西北地区的药用植物。其种子提取物中含有大量的混合五环三萜齐墩果烷型皂苷,称为七叶皂苷 Escins。Escins 及其衍生物被鉴定为四种类型的 Deacetylescins,分别为 Deacetylescins Ia/IIa/Ib/IIb 以及两种 Desacylescins,分别为 Desacylescins I/II。这些化合物对胰腺脂肪酶均有抑制活性,由实验测得的数据显示,抑制作用 Escins>Desacylescins>Deacetylescins^[31,33]。通过比较七叶皂苷及其衍生物的化学结构,发现可能是糖基的数量和复杂性影响了该类皂苷对胰腺脂肪酶的抑制活性,似乎连在母核上的糖基数量越多,对胰腺脂肪酶的抑制效果就越强。

满天星根中提取的三萜皂苷 gypsosaponin A、gypsosoposina B 和 gypsosaponin C 具有较强的体外胰脂肪酶抑制作用,其中 gypsosoposina B 的抑制率明显高于其他两种皂苷^[34]。比较三个皂苷的分子结构推断可能是(1→2)- β -D-吡喃岩藻糖苷的存在显著抑制了胰脂肪酶活性,对比 gypsosaponin A 和 gypsosoposina B,糖链的支链数量对于 PL 抑制效果可能有一定的影响,呈正相关。

从表 1 可以看出,在抑制消化酶活性、减少肠道

表 1 在抑制消化酶活性方面有抗肥胖作用的三萜皂苷

Table 1 Triterpenoid saponins with anti-obesity effect in inhibiting digestive enzyme activity

皂苷名称	皂苷类型	来源	研究方式(模型)	作用	参考文献
Escin Ia/Ia/Ib/Ib (七叶皂苷Ia/Ia/Ib/Ib型)	五环三萜(齐墩果烷型)	七叶树	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(IC_{50} 分别为48、61、24、14 $\mu\text{g/mL}$) 抑制小鼠肝脏体重、宫旁脂肪组织重量、甘油三酯含量和总胆固醇含量的增加	[31-33]
Deacetylescin Ia/Ia/Ib/Ib	五环三萜(齐墩果烷型)	七叶树	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性(IC_{50} 分别为345、400、170、90 $\mu\text{g/mL}$)	[33]
Desacetylescin I/II	五环三萜(齐墩果烷型)	七叶树	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性(IC_{50} 分别为78、67 $\mu\text{g/mL}$)	[31]
gypsosaponin A/C gypsosoposina B	五环三萜(齐墩果烷型)	满天星	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性(在1 mg/mL浓度下,对脂肪酶的抑制活性分别为58.2%、50.3%、99.2%)	[34]
gypenosides (绞股蓝皂苷)	五环三萜(乌苏烷型)	绞股蓝	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性 (在较低浓度时,绞股蓝皂苷的抑制率随浓度的增加而增加)	[35]
Ascorbic acid(刺囊酸)	五环三萜(齐墩果烷型)	皂角	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性	[36]
Arjunolic acid	五环三萜(齐墩果烷型)	玉竹	体外	抑制过量ROS和RNS的形成,抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性	[37]
Betulinic Acid (桦木酸)	五环三萜(羽扇豆烷型)	白桦	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(在100 μM 浓度下,胰脂肪酶活性的抑制率为70.8%);抑制脂乳诱导的血浆三酰甘油水平的升高	[38-39]
Ginsenoside Rb ₁ /Rb ₂ (人参皂苷 Rb ₁ /Rb ₂)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(在浓度0.5 g/L时,对胰脂肪酶活性的抑制率分别为96%、97%)	[32,40-42]
Ginsenoside Rb ₃ (人参皂苷Rb ₃)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体外	抑制胰腺脂肪酶的活性(在浓度0~1 mg/mL时,胰脂肪酶抑制率达到85.11%)	[32,43]
Ginsenoside Rc (人参皂苷Rc)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(在浓度0.5 g/L时,对胰脂肪酶活性的抑制率为100%);抑制大鼠血浆三酰甘油的升高,降低宫旁脂肪组织重量	[32,40-41]
Sessilioside	五环三萜(羽扇豆烷型)	无梗五加叶	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(IC_{50} 为0.36 mg/mL)	[44]
Chiisanoside	五环三萜(羽扇豆烷型)	无梗五加叶	体外 体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制胰腺脂肪酶的活性(IC_{50} 为0.75 mg/mL)	[44]

脂肪吸收上,许多三萜皂苷都有胰脂肪酶抑制作用,其中,五环三萜的齐墩果烷型皂苷和四环三萜达玛烷型皂苷数量和种类都比较多,且抑制效果好。尤其以四环三萜达玛烷型的原人参二醇型和原人参三醇型皂苷以及五环三萜的七叶皂苷效果显著。

3.2 调节食欲

关于三萜皂苷调节食欲、调控摄食行为主要有如下两种调节途径:第一种,通过下丘脑食欲中枢的下丘脑促食欲网络和抑食欲网络来调控。其中促进食欲的包括下丘脑肽类,如神经肽 Y、黑素细胞凝集素、刺鼠相关蛋白和食欲素等;氨基酸类,如谷氨酸和 γ -氨基丁酸也有促进食欲的作用。其中三萜皂苷直接通过降低 NPY 的表达来抑制食欲,停止摄食的行为比较常见^[12,51]。例如在肥胖的体内模型中(表 2),chakasaponin II、PD 型皂苷、PT 型皂苷均可通过直接抑制 NPY 的 mRNA 水平来降低其表达;而阿片-促黑素细胞皮质素原(POMC)、胰高血糖素样肽(GIP)-1、黑皮质素等是重要的下丘脑食欲抑制因子。三萜皂苷也可通过刺激相关下丘脑食欲抑制因子来减少摄食,减轻肥胖。例如郭娜^[47]发现在小鼠小肠内分泌细胞中茶籽总皂苷和其中被鉴定的 Theasaponin E₁ 能通过 SGLT-1 和 TGR5 相关通路

刺激 GIP 的表达,起到降低食欲、引起饱腹感的作用。

另外,三萜皂苷也能通过相关激素和脑肠肽的作用来影响食欲。如图 2 所示瘦素是一种近年来被广泛研究的抑制食欲的激素,可通过与下丘脑相关的反馈环实现抑制摄食的作用^[12,51],例如雷公藤红素可以通过增加瘦素敏感性来抑制食物摄入,阻止能量消耗的减少。胆囊收缩素(CCK)也是一种能抑制食欲的脑肠肽^[52],KIM 等^[50]发现 PD 皂苷和 PT 皂苷能通过增加 CCK 的表达,有效降低大鼠的体重、食物消耗和脂肪储存。

除了上述两种主要途径,三萜皂苷还能通过一些其他影响食欲的因素包括:神经递质、脂肪酸合成酶,来调节摄食。例如,刘春阳等^[46]发现 BD 总皂苷可以增强 5-HT 分泌,阻滞神经元突触前膜对 5-HT 的再摄取而减少食物摄入。

某些含有皂素的植物提取物也在调节食欲,对抗肥胖上有积极作用。如含皂苷的绿茶果皮提取物(PE)可能通过降低瘦素水平来降低三酰甘油水平,可能有助于预防肥胖相关并发症^[53]。含有皂苷的青钱柳水提取物(CPAE)可能通过调节下丘脑胰岛素信号通路抑制能量摄入来降低 SHR/cp 大鼠的、食物摄取量、体重、器官重量、脂肪质量和体重指数

表 2 调节食欲方面有抗肥胖作用的三萜皂苷
Table 2 Triterpenoid saponins with anti-obesity effect in regulating appetite

皂苷名称	皂苷类型	来源	研究方式(模型)	作用	参考文献
chakasaponin II	五环三萜(齐墩果烷型)	福建栽培茶花花蕾	体内(高脂饮食诱导小鼠)	抑制下丘脑神经肽Y (NPY)的 mRNA水平; 促进离体小鼠回肠5-HT的释放	[45]
BD saponins			体内(营养性肥胖大鼠)	增强5-HT分泌; 阻滞神经元突触前膜对5-HT的再摄取	[46]
Theasaponin E ₁ (茶籽皂苷 E ₁)	五环三萜(齐墩果烷型)	山茶属植物茶籽	体外 体内(小鼠和小鼠小肠内分泌细胞)	通过SGLT-1和TGR5相关通路刺激GIP的表达	[47]
Celastrol(雷公藤红素)	五环三萜(木栓烷型)	雷公藤根	体内(高瘦素血症饮食诱导的肥胖小鼠)	增加瘦素敏感性	[48]
Protopanaxadiol- type Saponins /Protopanaxatriol-type Saponins(原人参二醇型皂苷/原人参三醇型皂苷)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体内(高脂饮食诱导肥胖小鼠)	显著降低下丘脑致饥神经肽 Y(NPY)的表达, 增加胆囊收缩素(CCK)的表达, 调节瘦素的表达	[49-50]

注: 5-HT: 5-羟色胺; SGLT-1: 钠葡萄糖共转运载体; TGR5: 胆汁酸受体; GIP: 胰高血糖素样肽; CCK: 胆囊收缩素; PYY: 肠肽; NPY: 下丘脑神经肽Y。

(BMI), 也降低了 NPY 的表达和血清游离脂肪酸含量^[54]。

3.3 调控脂质代谢, 增加能量消耗

多种来源于药食同源性产品的三萜皂苷, 对调控脂质代谢已经得到了广泛验证。三萜皂苷对脂质代谢的影响较为复杂, 主要可通过以下几个途径来影响:

前体脂肪细胞向脂肪细胞的分化是由一组复杂的转录因子网络调控的, 它们控制着成熟脂肪细胞基因表型的上百种蛋白质表达, 其中, 最为重要的被认为是 C/EBPs 和 PPAR 转录因子家族。它们两者之间的相互作用十分复杂, PPAR γ 能介导脂质生成, C/EBP β 能通过直接激活 PPAR γ 表达从而启动脂肪细胞的分化, 同时, 还能通过激活 C/EBP α 来促进 PPAR γ 的高表达。所以 C/EBP β 的缺失将直接阻碍脂肪细胞的分化^[55]。PPAR α 能加速脂肪酸分解成游离脂肪酸, 减少脂肪的生成。三萜皂苷可以通过抑制或下调 PPAR γ 、C/EBP α 、C/EBP β 的表达, 促进 PPAR α 的表达来减轻肥胖。如表 3 所示桔梗皂苷抑制 PPAR γ 2 和 C/EBP α 等促脂信号转录因子的表达来减轻小鼠体质量; 大豆皂苷 Af 能通过增加肝脏 PPAR α 表达来减少小鼠肝脏脂肪的生成, 加速脂肪酸分解;

PGC-1 α 是一种诱导型转录共激活因子, 在协调线粒体生物发生和代谢基因信号网路中发挥中枢作用。其在棕色脂肪组织中表达的冷诱导蛋白通过增加线粒体内解偶联蛋白的表达量, 从而实现白色脂肪褐色化改变, 在适应性生热中也发挥着重要作用^[69-70]。例如, 三萜皂苷中人参皂苷 Rb₁、雷公藤红素等通过提高和激活肥胖小鼠 PGC-1 α 的 mRNA 及蛋白表达, 增加小鼠的能量消耗, 减轻体质量;

AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 对细胞能量代谢稳态至关重要, AMPK 信号通路是脂质代谢的关键调节通路, AMPK 对脂质代谢的影响大致可分

为两类: 抑制脂肪酸合成代谢(减少 ATP 的消耗)和促进脂质分解代谢(刺激 ATP 的产生)^[4-5]。其监测细胞对营养变化的能量状态, 一旦被低能量状态激活, 就会打开产生三磷酸腺苷的分解代谢途径, 关闭消耗三磷酸腺苷的合成代谢途径, 以恢复细胞能量稳态^[71]。AMPK 磷酸化后通过增加脂肪酶如 ATGL 活性, 将甘油三酯分解成脂肪酸, 并将游离的脂肪酸导入线粒体, AMPK 活性的增加刺激了肉毒碱棕榈转移酶(CPT-1)的产生, 增加了 β 氧化, 以产生大量能量^[4,13,72]。如表 3 所示 soyasapogenol A、soyasapogenol B、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re 等都能通激活 AMPK 信号通路, 抑制脂肪合成, 促进脂质分解氧化, 减轻肥胖小鼠的体质量;

SREBP-1 是脂质代谢的重要核转录因子之一, 可以调节脂肪酸合成酶(FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)和甘油三磷酸酰基转移酶(GPATs), 来促进脂肪酸合成^[73]。其中的 SREBP-1c 可直接激活 PPAR γ 的启动子促进其转录, 从而促进脂肪酸的生物合成。例如大豆皂苷 Af、人参皂苷 Rg₃ 等都能通过抑制 SREBP-1c 的表达, 阻碍脂肪酸的生物合成, 来对抗肥胖。

不仅如此, 在复杂的调节机制下, 上述途径之间也存在一定的相互作用。例如 SREBPs 能够被磷酸化而调节活性, 而 AMPK 能介导 SREBP-1c 的磷酸化, 使 SREBP-1c 丝氨酸(Ser)372 位点磷酸化, 抑制 SREBP-1c 的入核, 对抑制肝脏甘油三酯的合成起着重要作用^[74-75]。在年轻细胞中, AMPK 的表达量高, 能化学诱导 PGC-1 α , 促进 PGC-1 α 因子活性, 通过 PGC-1 α 转录调控新的线粒体产生, 来保护细胞免受线粒体功能障碍, 并通过 PGC-1 α 增加线粒体内解偶联蛋白的表达量, 实现白色脂肪褐色化, 增加能量消耗^[76]。

3.4 调节肠道微生物菌群

肠道微生物菌群与体重之间的关联相当复杂,

表 3 在调控脂质代谢、增加能量消耗上起作用的三萜皂苷

Table 3 Triterpenoid saponins in regulating lipid metabolism and increasing energy consumption

皂苷名称	皂苷类型	来源	研究方式(模型)	效果	可能的作用机制	参考文献
platycodin D(桔梗皂苷 D)	五环三萜(齐墩果烷型)	桔梗	体外(3T3-L1细胞)	显著减少小鼠脂肪堆积,降低了体重和脂肪量	抑制PPAR γ 2和通过AMPK信号发挥作用的C/EBP α 等促脂信号转录因子的表达	[56]
soyasapogenol A/B	五环三萜(齐墩果烷型)	Cheonggukjang	体外(3T3-L1前脂肪细胞)	显著抑制3T3-L1前脂肪细胞的脂肪细胞分化;抑制甘油三酯的积累	激活AMPK通路	[57]
damulin A/B	四环三萜(达玛烷型)	绞股蓝	体内(瘦素缺乏小鼠)	降低了瘦素缺乏小鼠小鼠体重、肝脏重量和血液胆固醇水平	激活AMPK通路;增加了L6肌管细胞的 β 氧化和葡萄糖摄取;增加了GluT4向质膜的转运	[58]
Foenumoside B	五环三萜(齐墩果烷型)	灵香草	体外(3T3-L1前脂肪细胞)	抑制白色脂肪组织和肝脏的脂质积累;降低血糖、甘油三酯、谷丙转氨酶	激活AMPK信号通路;抑制脂肪形成的主要调节因子PPARc	[59]
Corn silk saponin(玉米须总皂苷)		玉米须	体内(高脂饮食诱导的肥胖大鼠)	促进肥胖大鼠脂肪分解,降低大鼠体质量;棕色脂肪组织重量和棕色脂肪组织重量/大鼠体质量	下调脂肪组织中G0S2的mRNA和蛋白表达;上调ATGL的mRNA和蛋白表达;降低棕色脂肪组织中UCP1和PRDM16的表达	[60-62]
soyasaponin Af(大豆皂苷Af)	五环三萜(齐墩果烷型)	黑豆种皮	体外(原代大鼠肝细胞) 体内(C57BL/6小鼠)	减少肝脏脂肪的生成,加速脂肪酸分解;刺激胆固醇的排泄	显著降低SREBP1c、FAS和HMGCR的表达;刺激肝脏胆固醇反向转运体ABCG5/ABCG8和CYP7A1的表达;增加肝脏PPAR α 表达	[63]
Ginsenoside Re(人参皂苷Re)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体内(瘦素受体缺乏小鼠)	显著降低小鼠血清甘油三酯和胆固醇的含量;改善小鼠肝脏组织脂肪沉积	激活AMPK信号通路;调控FAS、C/EBP β 等代谢相关基因表达水平	[64]
Ginsenoside Rg ₃ (人参皂苷Rg ₃)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体外(3T3-L1细胞) 体内(高脂饮食小鼠)	降低高脂饮食小鼠体重与体内脂肪重量	抑制PPAR γ 、C/EBP α 、SREBP1c和FAS的mRNA和蛋白表达	[65]
Ginsenoside Rb ₁ (人参皂苷Rb ₁)	四环三萜(达玛烷型)	人参	体外(3T3-L1细胞) 体内(C57BL/6小鼠)	明显减轻肥胖小鼠的体质量、降低体脂重量;减小肥胖细胞大小;降低肥胖小鼠血清中游离脂肪酸水平;促进分化成熟3T3-L1脂肪细胞甘油三酯的排出	激活AMPK信号通路;通过PPAR γ 影响AQP7的表达;提高肥胖小鼠骨骼肌组织PGC-1 α 的mRNA及蛋白表达	[66]
Celastrol(雷公藤红素)	五环三萜(木栓烷型)	雷公藤	体内(高脂饮食小鼠、HSF1基因敲除小鼠)	增加小鼠的能量消耗;诱导白色脂肪组织的褐变和棕色脂肪组织的棕色脂肪程序;并激活肌肉线粒体的生成	激活脂肪组织和肌肉中PGC-1 α 依赖的代谢程序,激活HSF1来调节能量消耗	[67]
holothurian glycosides HA(海参皂苷单体HA)	四环三萜(羊毛脂烷型)	海参	体内(瘦素受体缺乏肥胖小鼠)	显著抑制体重增长;减少脂肪组织重量;降低血清胆固醇水平;降低肝脏甘油三酯、胆固醇水平	抑制肝脏脂质合成	[68]

注: SIRT1: 沉默信息调节因子1; AMPK: 腺苷酸激活蛋白激酶; C/EBP α : CCAAT/增强子结合蛋白 α ; FAS: 脂肪酸合成酶; SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白-1c; PPAR γ 2: 过氧化物酶体增殖激活受体 γ 2; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖激活受体 γ ; C/EBP β : CCAAT/增强子结合蛋白 β ; C/EBP δ : CCAAT/增强子结合蛋白 δ ; LPL: 脂蛋白脂肪酶; Glut4: 葡萄糖转运蛋白4; PPARc: 过氧化物酶体增殖激活受体c; ATGL: 脂肪甘油三酯脂酶; UCP1: 解偶联蛋白1; PRDM16: PR结构域蛋白16; HMGCR: 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶; CYP7A1: 胆固醇 α 羟化酶; AQP7: 水-甘油通道蛋白7; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子1 α ; CPT: 谷丙转氨酶; PPAR α : 过氧化物酶体增殖激活受体 α ; SREBP2: 固醇调节元件结合蛋白2; HMG-CoA: β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶A

微生物组群对体重的影响与许多因素有关,有关机制还尚不明确^[17]。从大体上看,肥胖人群个体的细菌多样性和基因丰富性降低。有研究报告表明含有较多双歧杆菌的肠道菌群可能对肥胖和体重增加有保护作用,但双歧杆菌的确切种类仍然未知^[77]。TSAI 等^[78]的研究表明肠道微生物群的抗肥胖作用也与乳酸菌有关。超重、肥胖被报道与阿克曼氏菌、拟杆菌属之间存在负相关关系^[79]。

饮食摄入似乎是调节肠道微生物群结构和功能的主要因素,研究发现摄入部分三萜皂苷可以通过影响肠道微生物群数量和种类来改变肠道微生物群的多样性和丰富度,从而调控体质量。例如:紫葛苣是一种可新鲜食用的低热量蔬菜,含有丰富的七叶皂

苷。大量摄入紫葛苣可调节肠道微生物组成和结构,减少厚壁菌门毛螺旋菌科,起到改善代谢紊乱、抗肥胖、降血糖和降血脂的作用^[80];研究表明,白参在治疗肥胖中的效果显著优于红参,这可能与白参中皂苷类成分、多糖及寡糖等更易于与肠道菌群相互作用,进而使肥胖状态下的菌群失调得以转归有关。纠偏后的肠道菌群可影响胆汁酸代谢、短链脂肪酸的代谢,从而降低血浆中白介素 1 和干扰素 γ ,并最终达到减肥的目的^[81]。

4 结论

本文就三萜皂苷对肥胖的调控及其可能的作用机制进行了综述总结和探讨。三萜皂苷可以通过:抑制消化酶(主要是胰脂肪酶和淀粉酶)活性,减少肠道

脂肪吸收;调节食欲,减少食物摄入量;调控脂质代谢,减少脂肪生成,加速脂肪酸氧化分解,增加能量消耗;调节肠道微生物菌群等方面来抑制肥胖。

五环三萜类皂苷在上述四个抗肥胖机制中都存在明显的作用。其中,以五环三萜中的齐墩果烷型研究较多而全面,特别是在抑制胰腺脂肪酶活性上效果非常明显。虽然四环三萜中的达玛烷型皂苷(尤其人参皂苷)也作用效果明显,但四环三萜类皂苷相对于五环三萜类皂苷在抗肥胖上具有明显效果的例子较少。因此,推测五环三萜类皂苷在抗肥胖上的效果可能要优于四环三萜皂苷。另外,同一种类型三萜皂苷的抗肥胖活性受其三萜皂苷元所连接的糖链长度、糖基种类等的影响比较明显,但具体影响方式比较复杂,还需要更多的研究来探明。总而言之,在抑制肥胖上起主要作用的皂苷类型为五环三萜的齐墩果烷型和四环三萜的达玛烷型。其中,七叶皂苷、大豆皂苷和人参皂苷 R_c、R_{b1}、R_{b2} 等在体内外抗肥胖机制中均有明显的调节作用,具有较好的研究前景。

尽管三萜皂苷具有不错的肥胖症抑制效果,但关于三萜皂苷在调节肠道微生物上的研究还较少且不够全面。而且,目前尚无足够的临床应用证据支持三萜皂苷在肥胖症治疗中的效果,亟待进一步开展相关安全性和有效性的临床试验。此外,关于两种或多种三萜皂苷复合使用能否发挥出更大的抗肥胖效应,还知之甚少,因此也需要进行更深入的探究。

参考文献

- [1] ANA D L G, FERMÍN M, NOEMÍ B, et al. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment[J]. *Planta Med*, 2011, 77(8): 660–672.
- [2] FU C, JIANG Y, GUO J, et al. Natural products with anti-obesity effects and different mechanisms of action[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(51): 9571–9585.
- [3] RUFINO A T, COSTA V M, CARVALHO F, et al. Flavonoids as antiobesity agents: A review[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 556–585.
- [4] MARIANGELA M, FILOMENA C, FABRIZIO A, et al. Effects of saponins on lipid metabolism: A review of potential health benefits in the treatment of obesity[J]. *Molecules*, 2016, 21(10): 1404–1424.
- [5] JEEPIPALI S P K, DU B, SABITALIYEVICH U Y, et al. New insights into potential nutritional effects of dietary saponins in protecting against the development of obesity[J]. *Food Chemistry*, 2020, 318: 126474.
- [6] 唐瑶, 陈洋, 曹婉鑫. 三萜皂苷结构及应用的研究进展[J]. *安徽化工*, 2015, 41(2): 13–15, 22. [TANG Y, CHEN Y, CAO W X. The structure and application of triterpenoid saponins[J]. *Anhui Chemical Industry*, 2015, 41(2): 13–15, 22.]
- [7] NAVARRO D H J, HERRERA T, FORNARI T, et al. The gastrointestinal behavior of saponins and its significance for their bioavailability and bioactivities[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 40: 484–497.
- [8] BIRARI RB, BHUTANI K K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: Unexplored potential[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(19-20): 879–89.
- [9] MARRELLI M, LOIZZO M R, NICOLETTI M, et al. *In vitro* investigation of the potential health benefits of wild Mediterranean dietary plants as anti-obesity agents with α -amylase and pancreatic lipase inhibitory activities[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2014, 94(11): 171–179.
- [10] MORTON G J, CUMMINGS D E, BASKIN D G, et al. Central nervous system control of food intake and body weight[J]. *Nature*, 2006, 443(7109): 289–295.
- [11] 朱永香, 王倩, 王爽, 等. 肥胖与食欲调控机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2013, 39(5): 1067–1071. [ZHU Y X, WANG Q, WANG S, et al. Obesity and appetite regulation mechanism[J]. *Journal of Jilin University(Medical Edition)*, 2013, 39(5): 1067–1071.]
- [12] 李彩丽, 徐三平, 侯晓华. 食欲调节研究新进展[J]. *胃肠病学*, 2005(5): 56–58. [LI C L, XU S P, HOU X H. New progress in appetite regulation[J]. *Gastroenterology*, 2005(5): 56–58.]
- [13] 朱文华, 陈丽英, 张佳, 等. 基于脂联素及脂联素受体的代谢综合征干预通路的研究进展[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(12): 1110–1113. [ZHU W H, CHEN L Y, ZHANG J, et al. Research progress of metabolic syndrome intervention pathway based on adiponectin and adiponectin receptor[J]. *Clinical and Education of General Practice*, 2020, 18(12): 1110–1113.]
- [14] 单甄真, 郭继芬, 胡蕾, 等. 白色脂肪组织棕色化研究进展[J]. *药物生物技术*, 2019, 26(4): 367–371. [SHAN Z Z, GUO J F, HU L, et al. Research progress on browning of white adipose tissue[J]. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2019, 26(4): 367–371.]
- [15] 范礼, 秦虹. 米色脂肪生成的研究进展[J]. *卫生研究*, 2018, 47(4): 676–680. [FAN L, QIN H. Research progress of beige fat production[J]. *Health Research*, 2018, 47(4): 676–680.]
- [16] TSAI Y T, CHENG P C, PAN T M. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2013, 98(1): 1–10.
- [17] KALLUS S J, BBRANDT L J. The intestinal microbiota and obesity[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(1): 16–24.
- [18] 陈芳玲, 楼雅楠, 孔祥倩, 等. 三萜类化合物抗肿瘤及其作用机制的研究进展[J]. *中医药导报*, 2018, 24(17): 45–49. [CHEN F L, LOU Y N, KONG X Q, et al. Research progress of triterpenoids in anti-tumor and its mechanism of action[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 24(17): 45–49.]
- [19] 方山丹, 向润清, 范译丹, 等. 五环三萜类化合物抗肿瘤活性的研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(4): 83–87. [FANG S D, XIANG R Q, FAN D D, et al. Research progress on antitumor activity of pentacyclic triterpenoids[J]. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 40(4): 83–87.]
- [20] 徐圆圆, 陈仲, 贾黎明, 等. 植物三萜皂苷生物合成途径及调控机制研究进展[J]. *中国科学:生命科学*, 2021, 51(2): 1–31. [XU Y Y, CHEN Z, JIA L M, et al. Research progress on biosynthesis pathway and regulation mechanism of triterpenoid saponins in plants[J]. *Chinese Science: Life Science*, 2021, 51(2): 1–31.]
- [21] 王瑜. 皂荚皂苷的提取分离及其在洗发液中的应用[D]. 西安: 西北大学, 2020. [WANG Y. Extraction and separation of

- saponins from *Gleditsia sinensis* and its application in shampoo[D]. Xi'an: Northwest University, 2020.]
- [22] 杨丹霞. 茶皂苷油水界面组装行为及其稳定的风味乳液、油粉及油胶构建 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018. [YANG D X. Tea saponin oil water interface assembly behavior and its stable flavor emulsion, oil powder and oil glue construction[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2018.]
- [23] 刘蒲, 王国权. 五环三萜类化合物的药理作用研究进展[J]. *海峡药*, 2018, 30(10): 1-6. [LIU P, WANG G Q. Research progress on pharmacological effects of pentacyclic triterpenoids[J]. *Strait Pharmacy*, 2018, 30(10): 1-6.]
- [24] 王艺玮, 徐盛涛, 徐进宜. 五环三萜羽扇豆烷型天然产物抗肿瘤活性研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(4): 336-342, 347. [WANG Y W, XU S T, XU J Y. Progress in antitumor activity of natural products of pentacyclic triterpene lupin type[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 25(4): 336-342, 347.]
- [25] 姚诗琪, 莫国艳, 韩林涛. 基于代谢组学研究鹅掌草三萜皂苷抑制肝癌初步作用机制[J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(4): 5-9. [YAO S Q, MO G Y, HAN L T. A metabonomic study on the mechanism of triterpenoid saponins from *Herba euphorbiae* against hepatoma[J]. *Journal of Hubei University of traditional Chinese medicine*, 2020, 22(4): 5-9.]
- [26] HAN Y, ZHANG X, QI R, et al. Lucyoside B, a triterpenoid saponin from *Luffa cylindrica*, inhibits the production of inflammatory mediators via both nuclear factor- κ B and activator protein-1 pathways in activated macrophages[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 69(6): 103941.
- [27] XIONG H, LUO M, JU Y K, et al. Triterpene saponins from *Guo-gang-long* attenuate collagen-induced arthritis via regulating A20 and inhibiting MAPK pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 269(3): 646-657.
- [28] LI Y H, ZOU M, HAN Q, et al. Therapeutic potential of triterpenoid saponin anemoside B4 from *Pulsatilla chinensis*[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 160(20): 79-105.
- [29] 杨娣, 孟大利, 曹家庆, 等. 苦瓜皂(甾)苷的现代药理学和降血糖作用的研究进展[J]. *中草药*, 2013, 44(24): 3582-3592. [YANG D, MENG D L, CAO J Q, et al. Research progress on modern pharmacy and hypoglycemic effect of *Momordica charantia* saponin[J]. *Chinese Herbal Medicine*, 2013, 44(24): 3582-3592.]
- [30] 欧俊波, 张一松. 淀粉酶在临床疾病中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(9): 1118-1120, 1142. [OU J B, ZHANG Y S. Research progress of amylase in clinical diseases[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2019, 40(9): 1118-1120, 1142.]
- [31] HU J N, ZHU X M, HAN L K, et al. Anti-obesity effects of escins extracted from the seeds of *Aesculus turbinata* B LUME(Hippocastanaceae)[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 56(1): 12-16.
- [32] 胡蒋宁. 人参皂苷及七叶皂苷抗肥胖活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2006. [HU J N. Study on anti obesity activity of ginsenoside and aescin[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2006.]
- [33] KIMURA H, OGAWA S, JISAKA M, et al. Identification of novel saponins from edible seeds of Japanese horse chestnut(*Aesculus turbinata* B lume) after treatment with wooden ashes and their nutraceutical activity[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 41(5): 1657-1665.
- [34] ZHENG Q, LI W, HAN L, et al. Pancreatic lipase-inhibiting triterpenoid saponins from *Gypsophila oldhamiana*[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2007, 12(6): 879-889.
- [35] SU J, WANG H, MA C, et al. Hypolipidemic mechanism of gypenosides via inhibition of pancreatic lipase and reduction in cholesterol micellar solubility[J]. *European Food Research and Technology*, 2015, 242(3): 305-312.
- [36] 王雪. 刺囊酸衍生物的制备及抑制胰脂肪酶活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2019. [WANG X. Study on the preparation and inhibition of pancreatic lipase activity of the derivatives of ascorbic acid[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2019.]
- [37] OLALEKAN E O. Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants-A review[J]. *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, 2015, 22(2): 832-862.
- [38] DE M C L, QUEIROZ M G, ARRUDA F A C, et al. Betulinic acid, a natural pentacyclic triterpenoid, prevents abdominal fat accumulation in mice fed a high-fat diet[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(19): 8776-8781.
- [39] KIM J, LEE Y S, KIM C S, et al. Betulinic acid has an inhibitory effect on pancreatic lipase and induces adipocyte lipolysis[J]. *Phytotherapy Research*, 2012, 26(7): 1103-1106.
- [40] 郑毅男, 李慧萍, 张晶, 等. 西洋参皂苷对高脂肪小鼠脂肪和胰脂肪酶活性的影响[J]. *吉林农业大学学报*, 2005(5): 51-53, 74. [ZHENG Y N, LI H P, ZHANG J, et al. Effects of *Panax quinquefolium* saponins on fat and pancreatic lipase activity in mice fed with high fat diet[J]. *Journal of Jilin Agricultural University*, 2005(5): 51-53, 74.]
- [41] LIU W, ZHENG Y, HAN L. Saponins(Ginsenosides) from stems and leaves of *Panax quinquefolium* prevented high-fat diet-induced obesity in mice[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12): 1140-1145.
- [42] NAAMA K, RAM R, ZOHAR K. Weight gain reduction in mice fed *Panax ginseng* saponin, a pancreatic lipase inhibitor[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55(8): 2824-2828.
- [43] 刘蕊, 郑毅男, 刘文丛. 人参皂苷 Rb₃ 对胰脂肪酶的抑制作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(3): 522-525. [LIU R, ZHENG Y N, LIU W C. Inhibitory effect of ginsenoside Rb₃ on pancreatic lipase[J]. *Research and Development of Natural Products*, 2011, 23(3): 522-525.]
- [44] KAZUMA Y, KAORU H, HIDEHIRO A, et al. Lupane-type saponins from leaves of *Acanthopanax sessiliflorus* and their inhibitory activity on pancreatic lipase[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2006, 54(2): 335-341.
- [45] HAMA O M, MATSUDA H, NAKAMURA S, et al. Anti-obesity effects of the methanolic extract and chakasaponins from the flower buds of *Camellia sinensis* in mice[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(20): 6033-6041.

- [46] 刘春阳,陈虹,王磊,等. BD 总皂苷对营养性肥胖大鼠纹状体细胞外液中 5-HT、5-HIAA 含量的影响[J]. *农垦医学*, 2011, 33(2): 139-143. [LIU C Y, CHEN H, WANG L, et al. Effect of BD total saponins on the content of 5-HT and 5-HIAA in striatum extracellular fluid of nutritional obese rats[J]. *Nongken Medicine*, 2011, 33(2): 139-143.]
- [47] 郭娜. 茶 (*Camellia sinensis*) 籽皂苷诱导小鼠肠促胰素 GIP 分泌的作用机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2019. [GUO N. Mechanism of action of *Camellia sinensis* seed saponins in inducing GIP secretion in mice[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019.]
- [48] LIU J, LEE J, HERNANDEZ M A S, et al. Treatment of obesity with celastrol[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 999-1011.
- [49] HYUN K J, AH K S, AEUNG-MOO H, et al. Comparison of the antiobesity effects of the protopanaxadiol- and protopanaxatriol-type saponins of red ginseng[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2009, 23(1): 78-85.
- [50] KIM J H, HAHM D H, YANG D C, et al. Effect of crude saponin of Korean Red Ginseng on high-fat diet-induced obesity in the rat[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2005, 97(1): 124-131.
- [51] 张国华, 齐千慧, 王伟, 等. 食欲调节肽的作用机制及研究现状[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(5): 369-377, 382. [ZHANG G H, QI Q H, WANG W, et al. Mechanism and research status of appetite regulating peptide[J]. *Food Industry Science and Technology*, 2021, 42(5): 369-377, 382.]
- [52] 王鑫, 陈京, 白波. 胆囊收缩素及受体调节食欲研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38(4): 278-280, 285. [WANG X, CHEN J, BAI B. Research progress of cholecystokinin and its receptor regulating appetite[J]. *Journal of Jining Medical College*, 2015, 38(4): 278-280, 285.]
- [53] CHAUDHARY N, BHARDWAJ J, SEO H J, et al. *Camellia sinensis* fruit peel extract inhibits angiogenesis and ameliorates obesity induced by high-fat diet in rats[J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 7(1): 479-486.
- [54] XU G, YOSHITOMI H, SUN W, et al. *Cyclocarya paliurus*(Batal.) Ijinskaja aqueous extract(CPAE) ameliorates obesity by improving insulin signaling in the hypothalamus of a metabolic syndrome rat model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 21(9): 460-469.
- [55] 李娜, 陆敏, 樊欣钰, 等. C/EBP β 信号通路与肝细胞脂质代谢的关系研究进展[J]. *广西医学*, 2019, 41(2): 241-243, 247. [LI N, LU M, FAN X Y, et al. C/EBP β research progress on the relationship between signal pathway and lipid metabolism of hepatocytes[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2019, 41(2): 241-243, 247.]
- [56] LEE E, KANG M, KIM Y S. Platycodin D inhibits lipogenesis through AMPK α -PPAR γ 2 in 3T3-L1 cells and modulates fat accumulation in obese mice[J]. *Planta Med*, 2012, 78(14): 1536-1542.
- [57] KIM H J, HWANG J T, KIM M J, et al. The inhibitory effect of saponin derived from Cheonggukjang on adipocyte differentiation *in vitro*[J]. *Food Science and Biotechnology*, 2014, 23(4): 1273-1278.
- [58] NGUYEN P H, GAUHAR R, HWANG S L, et al. New dammarane-type glucosides as potential activators of AMP-activated protein kinase(AMPK) from *Gynostemma pentaphyllum*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(21): 6254-6260.
- [59] SEO J B, PARK S W, CHO E S S, et al. Foenumoside B from *Lysimachia foenum-graecum* inhibits adipocyte differentiation and obesity induced by high-fat diet[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 417(2): 800-806.
- [60] 余渊, 程杰, 田鲁, 等. 玉米须总皂苷对肥胖大鼠脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和细胞死亡诱导 DFFA 样效应蛋白 A 表达的影响[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(7): 749-753. [YU Y, CHENG J, TIAN L, et al. Effect of total saponins from stigma maydis on expression of peroxisome proliferator activated receptor γ and cell death induced DFFA like effector protein A in adipose tissue of obese rats[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2018, 47(7): 749-753.]
- [61] 余渊, 程杰, 田鲁, 等. 玉米须总皂苷对肥胖大鼠脂肪组织中 UCPI 和 PRDM16 表达的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(9): 33-36. [YU Y, CHENG J, TIAN L, et al. Effect of total saponins of stigma maydis on expression of UCPI and PRDM16 in adipose tissue of obese rats[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 20(9): 33-36.]
- [62] 余渊, 程杰, 田鲁, 等. 玉米须总皂苷对肥胖大鼠脂肪组织的调节作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(2): 115-120. [YU Y, CHENG J, TIAN L, et al. Study on the regulatory effect of total saponins of stigma maydis on adipose tissue of obese rats[J]. *Journal of Modern Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2019, 28(2): 115-120.]
- [63] CHAVEZ-SANTOSCOY R A, GUTIERREZ-URIBE J A, GRANADOS O, et al. Flavonoids and saponins extracted from black bean(*Phaseolus vulgaris* L.) seed coats modulate lipid metabolism and biliary cholesterol secretion in C57BL/6 mice[J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 112(6): 886-899.
- [64] 姚培培. 人参皂苷 Re 改善脂代谢的作用机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2014. [YAO P P. Study on the mechanism of ginsenoside Re improving lipid metabolism[D]. Qingdao: Qingdao University, 2014.]
- [65] 金玲. 人参皂苷 Rg3 对 3T3-L1 脂肪细胞增殖和分化的影响及其机制研究[D]. 延吉: 延边大学, 2015. [JIN L. Effect of ginsenoside Rg3 on proliferation and differentiation of 3T3-L1 adipocytes and its mechanism[D]. Yanji: Yanbian University, 2015.]
- [66] 赵丹丹, 白颖, 吴瑞, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对肥胖小鼠骨骼肌胰岛素抵抗及 AMPK 信号通路的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(4): 852-858. [ZHAO D D, BAI Y, WU R, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on insulin resistance and AMPK signaling pathway in skeletal muscle of obese mice[J]. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 14(4): 852-858.]
- [67] MA X, XU L, ALBEROBELLO A T, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 22(4): 1-14.
- [68] 王佳慧, 王玉明, 刘春花, 等. 中国营养学会第十一次全国营养科学大会暨国际 DRIs 研讨会[C]. 杭州: 中国营养学会, 2013: 1. [WANG J H, WANG Y M, LIU C H, et al. The 11th Na-

tional Conference on nutrition science of Chinese Nutrition Society and international DRIs Symposium[C]. Hangzhou: Chinese Nutrition Society, 2013: 1.]

[69] 韩燕红, 张瑞霞. PGC-1 α 的生理特性及其影响因素[J]. 医学信息, 2021, 34(2): 42-45. [HAN Y H, ZHANG R X. Physiological characteristics of PGC-1 α and its influencing factors[J]. Medical Information, 2021, 34(2): 42-45.]

[70] SOPHIE R, MARIE-CLOTILDE A G, JULIEN M, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins[J]. Diabetes, 2004, 53(1): 130-135.

[71] 郭玉婷, 王智慧, 刘星彤, 等. AMPK 在肥胖中的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(4): 306-309. [GUO Y T, WANG Z H, LIU X T, et al. Research progress of AMPK in obesity[J]. Journal of Jilin Medical College, 2020, 41(4): 306-309.]

[72] 颜明智, 赵军, 刘辉, 等. AMPK 信号通路及其在感染性疾病中的研究进展[J]. 热带病与寄生虫学, 2021, 19(1): 47-51.

[YAN M Z, ZHAO J, LIU H, et al. AMPK signaling pathway and its research progress in infectious diseases[J]. Tropical Diseases and Parasitology, 2021, 19(1): 47-51.]

[73] SHANG A, GAN R Y, XU X Y, et al. Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: An updated review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, 237(1): 1-17.

[74] 崔鹤, 陈乐园, 魏会强, 等. 固醇调节元件结合蛋白抑制剂的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2560-2566. [CUI H, CHEN L Y, WEI H Q, et al. Research progress of sterol regulatory element binding protein inhibitors[J]. Modern Medicine and Clinical, 2019, 34(8): 2560-2566.]

[75] ANDRIS F, LEO O. AMPK in lymphocyte metabolism and

function[J]. International Reviews of Immunology, 2015, 34(1): 578-586.

[76] 平政, 曹雪滨. PGC-1 α 活性调节的信号通路[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(2): 89-91. [PING Z, CAO X B. PGC-1 α activity regulated signaling pathway[J]. International Journal of Cardiology, 2012, 39(2): 89-91.]

[77] 叶晓琳, 马亚楠, 刘洋, 等. 肠道菌群在肥胖发病中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(11): 1349-1353. [YE X L, MA Y N, LIU Y, et al. The role of intestinal flora in obesity[J]. Chinese Journal of Microbiology, 2020, 32(11): 1349-1353.]

[78] TSAI Y T, CHENG P C, PAN T M. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, 98(1): 1-10.

[79] 李秀平, 欧阳建, 唐静怡, 等. 茯砖茶通过调节肠道菌群和胆汁酸代谢预防肥胖及高胆固醇血症作用[J]. 食品科学, 2021, 23(3): 1-18. [LI X P, OUYANG J, TANG J Y, et al. Fuzhuan tea prevents obesity and hypercholesterolemia by regulating intestinal flora and bile acid metabolism[J]. Food Science, 2021, 23(3): 1-18.]

[80] HAN Y, ZHAO C, HE X, et al. Purple lettuce(*Lactuca sativa* L.) attenuates metabolic disorders in diet induced obesity[J]. Journal of Functional Foods, 2018: 45.

[81] 康安, 郑啸, 王广基. 人参中活性组分与肠道菌群的互动调控研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 496-502.

[KANG A, ZHENG X, WANG G J. Research progress on interactive regulation of active components in ginseng and intestinal flora[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 35(5): 496-502.]