

枳实中黄酮在脂类代谢中的作用机制研究进展*

刘雯珏¹, 姬中杰², 崔旭阳¹, 闫欣越³, 李笑^{4**}

(1. 山东中医药大学医学院 济南 250355; 2. 山东中医药大学针灸推拿学院 济南 250355; 3. 山东中医药大学
康复医学院 济南 250355; 4. 山东中医药大学中医学院 济南 250355)

摘要:众所周知,脂类代谢异常广泛参与多种疾病。因此,寻找调节脂类代谢的化学物质是亟需解决的问题。大量实验研究表明,枳实中的黄酮类化合物是降血脂的有效成分。本文将简述黄酮类化合物的概念,结构和分类,同时从动脉粥样硬化、高血压、2型糖尿病以及其他各种疾病方面阐述黄酮对脂类代谢的影响机理。

关键词:枳实 黄酮 脂类代谢 动脉粥样硬化 脂肪肝 糖尿病

doi: 10.11842/wst.20230107001 中图分类号: R285 文献标识码: A

脂类代谢作为维持脂类稳态的基本环节,涉及多种病理学过程^[1],譬如动脉粥样硬化、高血压、2型糖尿病等。因此,针对脂类代谢异常,寻求有效治疗方案是解决上述问题的关键。在传统中医药文化^[2]中,“血脂异常”被划分到“痰饮水湿”的范畴,化痰行瘀,降脂化浊是针对血脂异常的主要治法,且动物实验和临床研究证实,多种中药^[3-4]可调节脂类代谢,改善患者痰饮水湿症状。一些学者对降脂中药的种类进行检索,发现陈皮是其中一味高效降脂物质,黄酮类化合物为其降脂的活性成分^[5]。因此,本文就枳实中黄酮在动脉粥样硬化、高血压、2型糖尿病中的作用及作用机制进行综述,以期对中药枳实治疗脂类代谢相关疾病提供更多理论依据。

1 枳实的概念、化学成分及其与脂类代谢的关系

《中华人民共和国药典》记载,枳实为芸香科植物酸橙及其栽培变种或甜橙的干燥幼果,多数呈半球形,质坚硬,气清香,味苦、微酸。何英杰等^[6]通过对枳实及枳壳的化学成分定性测量,得出枳实的3种主要

化学成分:黄酮类化合物、挥发油和生物碱。其中,柚皮苷和橙皮苷等黄酮类化合物约占9%-16%、挥发油约占0.1%-2.2%、生物碱约占0.09%^[7]。根据《神农本草经》所述,枳实除寒热结、止利、长肌肉、利五脏、益气轻身。《金匮要略》中提及,因痰浊阻滞气机导致的胸痹气结,可以运用枳实薤白桂枝汤来治疗,枳实在其中起到下气破结、消痞除满的作用^[8],利用枳实的这一特性,聂志敏等^[9]将枳实薤白桂枝汤用于治疗稳定型冠心病患者,患者的症状大大改善;《雷公炮炙论》还对枳壳行滞消胀作用进行了系统概括;现代药理研究亦证实枳实具有促进肠胃蠕动、抗肿瘤、降血脂、抗氧化等多重功效^[10]。痰饮水湿在血管内集聚过多时,便可诱发高脂血症等一系列与脂类代谢有关的疾病,枳实则能清除痰饮水湿以达治疗目的。

临床和基础实验研究均证实,枳实可以调节脂类代谢,对于治疗及预防由脂类代谢紊乱导致的疾病具有一定的疗效。传统中医^[11]在其治疗脂肪肝中的药方中多次提到了枳实;而多个研究团队采用枳实消痞丸治疗非酒精性脂肪性肝病后发现,患者的病理表现、肝功指数和临床症状在服用药物后得到了明显改善,

收稿日期:2023-01-07

修回日期:2023-03-17

* 国家自然科学基金委员会面上项目(8207140652):基于miR-183簇调控Wnt/ β -catenin通路研究滋肾活络方干预巨噬细胞-成纤维细胞-心肌细胞 crosstalk 改善高血压心肌重塑机制,负责人:吴智春;山东省中医药科技项目(M-2023005):基于cGAS/STING-IFN- β 通路研究经方四逆散干预成纤维细胞-内皮细胞 crosstalk 改善肝郁脾虚型肝癌血管新生机制,负责人:李笑。

** 通讯作者:李笑,讲师,主要研究方向:中西医结合抗血管新生机制研究。

且未观察到毒副作用^[12-14]。Jia等^[15]用枳实提取物饲喂高脂饮食的小鼠,发现小鼠体重减轻,血清中甘油三酯(Triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)降低,血清高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和口服葡萄糖耐量水平升高。

2 黄酮类化合物

黄酮类化合物广泛存在于自然界中,如各种水果、蔬菜和中药中^[16],利用超滤法、酶解法、大孔树脂吸附法等技术均可从植物的花、果、叶中提取出黄酮类化合物^[17]。黄酮类化合物的基本结构是由3个碳原子相互连接的两个苯环(图1),即C6-C3-C6,其同分异构体、氢化还原等产物都可归入黄酮类化合物。自然界中已发现异黄酮,花色素,黄烷醇和二氢黄酮醇等4000余个黄酮类化合物^[6]。枳实中的黄酮类化合物主要是黄酮、二氢黄酮及多甲氧基黄酮(表1)^[6,18-20]。二氢黄酮和多甲氧基黄酮都为黄酮的衍生物,二者都可统称为类黄酮。研究表明,黄酮类化合物有抗肿瘤、抗心血管疾病、抗氧化、抗衰老等多种功能^[21]。在最新的一项研究中,李淑珍等^[22]用含多甲氧基黄酮饼干饲喂高血脂症小鼠,发现多甲氧基黄酮饼干显著改善了小鼠血清中的脂代谢异常情况,其中,降脂饼干对于甘油三酯和低密度脂蛋白影响明显,而对高密度脂蛋白没有明显影响。枳实内黄烷醇^[23]和黄烷酮^[24]可以抑制脂肪细胞的增殖,黄酮醇可降低总胆固醇(Total cholesterol, TC)、LDL和TG的含量^[25],黄酮则可以提高HDL的含量^[26]。以上提示枳实中的黄酮类化合物成分能够有效地调节脂类代谢,对高血脂导致的疾病发挥积极作用。

3 枳实中黄酮类化合物在心血管疾病中的脂类代谢调节作用

3.1 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)与黄酮类化合物

动脉粥样硬化是心血管疾病中最为常见的一种疾病,血脂异常是其最主要的危险因素。血浆低密度脂蛋白和脂蛋白(a)的升高与AS的发生呈正相关,血浆高密度脂蛋白的升高与AS的发生呈负相关。氧化型低密度脂蛋白胆固醇(Oxidized plasma low density lipoprotein, Ox-LDL)所引起的炎症反应及脂代谢紊乱

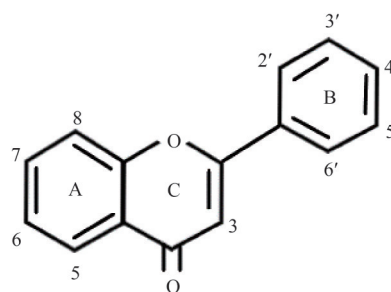


图1 黄酮类化合物共有结构(使用Windows画图3D软件绘制)

是AS发生的直接原因。类黄酮的食用量与心血管疾病的发病率和死亡率呈反比关系,类黄酮降低Ox-LDL可能在其中发挥了重要作用^[27]。

类黄酮可以通过各种机制^[28]来有效抑制Ox-LDL的生成:清除媒介自由基;螯合Cu²⁺和Fe²⁺等金属离子,降低金属自由基的生成;节省维生素E和胡萝卜素;保护血清中对硝苯磷酯的活性,促进过氧化物的水解。有学者研究发现黄酮类化合物中的黄烷酮有抑制Cu²⁺诱导LDL脂质过氧化的作用^[29]。在给小鼠服用黄酮类物质^[30]后发现,黄酮类能够减少小鼠动脉粥样硬化斑块量,进而降低其动脉粥样硬化几率。

AS的另一可能的发病机制内皮损伤学说指出,当多种刺激因子导致内皮细胞受损时,平滑肌细胞(Smooth muscle cell, SMC)可以转化为巨噬细胞,吞噬大量脂类物质后沉积于血管壁,从而使血管壁增厚。槲皮素可通过调控SMC细胞周期来抑制细胞增殖并促进细胞凋亡,以降低泡沫细胞形成及脂类物质沉积^[31]。

芹菜素,即4,5,7-三羟基黄酮,可通过多种机制来治疗动脉粥样硬化。Ren等^[32]探讨了芹菜素对小鼠巨噬RAW264.7细胞三磷酸腺苷结合盒转运体1(ATP-binding cassette transporter-1, ABCA1)表达以及小鼠动脉粥样硬化的影响。ABCA1可以加速细胞中胆固醇的外流,研究发现芹菜素增加了ABCA1的表达,从而降低了泡沫细胞中TG、胆固醇酯含量。Zeng等^[33]经体外实验证实芹菜素可抑制小鼠腹腔巨噬细胞中的抗凋亡蛋白即骨髓细胞白血病蛋白(Myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)和B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2),并增加了凋亡蛋白即细胞凋亡调控因子(BCL2 associated X protein, Bax)的表达,这些效应是由于芹菜素抑制了Akt Ser473(Protein kinase A Ser473, Akt Ser473)的磷酸化和纤溶酶原激

表1 枳实中黄酮类化合物

类型		中文名	英文名	参考文献
黄酮化合物	No.1	野漆树苷	Rhoifolin	[6]
	No.2	芹菜素	Apigenin	[29]
	No.3	葛根素	Pueranin	[6]
	No.4	6,8-2-C-吡喃葡萄糖基芹菜素	6,8-Di-C-glucopyranosyl-apigenin	[6]
	No.5	芦丁	Rutin	[34-36]
二氢黄酮化合物	No.1	橙皮苷	Hesperidin	[62]
	No.2	橙皮素	Hesperitin	[63]
	No.3	柚皮苷	Naringin	[31-33]
	No.4	柚皮素	Naringenin	[41]
	No.5	槲皮素	Quercetin	[18]
	No.6	橙皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷	Hesperitin-7-O-β-D-glucoside	[18]
	No.7	橙皮素-4'-葡萄糖-7-新橙皮糖苷	Hesperitin-4'-glucose-7-neohesperidoside	[6]
多甲氧基黄酮化合物	No.1	桔皮素	Tangeretin	[20]
	No.2	柚皮黄素	Natsudaidin	[6]
	No.3	5,7,8,4'-四甲氧基黄酮	5,7,8,4-Tetramethoxyflavone	[18]
	No.4	5,6,7,3',4'-五甲氧基黄酮	5,6,7,3,4-Pentamethoxyflavone	[52-53]
	No.5	5,6-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮	5,6-Dihydroxy-7,4'-dimethoxy-flavone	[6]
	No.6	4'-羟基-5,6,7-三甲氧基黄酮	4'-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-flavone	[6]
	No.7	3-羟基-5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮	3-Hydroxy-5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	[19]

表2 枳实中黄酮类物质对动脉粥样硬化的影响

黄酮类化合物	建模	剂量	效果	参考文献
越橘中类黄酮	高脂肪饮食小鼠	60 g·kg ⁻¹ 越橘膳食纤维和 3 g·kg ⁻¹ 类黄酮的饮食	动脉粥样硬化斑块量降低70%	[30]
槲皮素	人主动脉血管平滑肌细胞	200 μmol·L ⁻¹ 、100 μmol·L ⁻¹ 、50 μmol·L ⁻¹ 和 1 μmol·L ⁻¹ 的槲皮素	对SMC增殖的抑制效果呈剂量依赖性	[31]
芹菜素	小鼠巨噬细胞	16 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的芹菜素	降低了泡沫细胞中TG、胆固醇酯含量	[32]
	ApoE ^{-/-} 小鼠和 C57BL/6 小鼠	100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的芹菜素	诱导巨噬细胞凋亡	[33]
柚皮苷	高胆固醇血症兔	500 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的柚皮苷	减少脂肪条纹形成和巨噬细胞浸润,抑制细胞间黏附分子-1(Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)在内皮细胞中的表达	[34]
	ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞	10、50、100 和 200 μmol·L ⁻¹ 的柚皮苷	对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的抑制效果呈剂量依赖性	[35]
	高脂肪饮食小鼠	-	通过改变肠道微生物菌群结构促进胆汁酸合成和反向胆固醇转运	[36]
芦丁	ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞	12.5、25、50、100 和 200 μg·mL ⁻¹ 的芦丁	12.5 μg·mL ⁻¹ 的芦丁抑制泡沫细胞形成的效果最佳	[37]
	雄性 Wistar 白化大鼠	1.6 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的类黄酮(内含芦丁)	TG 水平和动脉粥样硬化对数(TG/HDL-胆固醇)比值显著降低	[38]
	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	250、500 和 1000 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的多酚化合物(内含芦丁)	对脂质过氧化的抑制呈剂量依赖性,并降低血脂和 LDL 水平	[39]

活物抑制剂 2 的表达所导致的。上述实验表明芹菜素对脂类代谢具有促分解的作用。

柚皮苷也被研究人员验证可以减轻动脉粥样硬化。Choe 等^[34]给高胆固醇血症兔喂食柚皮苷,兔子胆

固醇水平下降,且胸主动脉脂肪条纹面积显著减少,泡沫细胞浸润减少。另有研究表明,柚皮苷可以通过抑制 Yes 相关蛋白(Yes associated protein, YAP)途径来抑制内皮细胞的凋亡和降低炎症细胞因子如白细

表3 枳实中黄酮类化合物对高血压的影响

黄酮类化合物	建模	剂量	机制	参考文献
多甲氧基黄酮	高血压大鼠	5 mL·kg ⁻¹ 和 10 mL·kg ⁻¹ 剂量的橙皮油	降低丙二醛活性来降低血压,且高剂量优于低剂量	[42]
柚皮素	小鼠 3T3-L1 细胞和棕色脂肪细胞	5、10、20 μmol·L ⁻¹ 的柚皮素	增强 ISO 刺激 3T3-L1 脂肪细胞解耦联,通过 PPARγ 使棕色脂肪细胞产热增多	[43]
川陈皮素	高脂肪饮食小鼠	0.3% w/w 的川陈皮素	改善高脂血症,减少患高血压的风险	[45]

表4 枳实中黄酮类化合物对肿瘤的影响

黄酮类化合物	建模	剂量	效果	参考文献
槲皮素	雄性 Fischer 大鼠	10 mg·kg ⁻¹ 槲皮素	减轻 N-二乙基亚硝胺诱导的肝细胞损伤	[50]
柚皮素	C57BL/6 小鼠肿瘤细胞	含 1%-3% 柚皮素的高脂肪饮食	减少脂肪组织量并改善脂肪组织炎症	[51]

胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 等的释放,预防 Ox-LDL 诱导的内皮损伤和凋亡^[35]。此外,柚皮苷还可以通过改变肠道微生物菌群结构来改善动脉粥样硬化的发生^[36]。菌群的改变可以促进游离胆汁酸的降解,使人体中胆固醇含量下降。

作为黄酮糖苷,在动脉粥样硬化的过程中,芦丁可以抑制泡沫细胞的形成。在 Li 等^[37]的研究中,芦丁被证实是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路 (Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/FMRamide-related peptide) 来减少 ox-LDL 诱导的巨噬细胞和泡沫细胞的形成。此外,芦丁还可以提高巨噬细胞中自噬体的数量来加强巨噬细胞自噬,进而减少脂质在血管的沉积。另外有研究发现,芦丁可以显著减少血中胆固醇水平,并可通过下调单核细胞趋化因子-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) mRNA 的表达来降低动脉脂质沉积^[38]。除此之外,芦丁也可下调甾醇调节元件结合蛋白-1c 和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA 还原酶) 的表达来降低 TC 和 LDL^[39]。

从众多的实验研究可以得知,有大量的黄酮类化合物可以改善动脉粥样硬化。在本文所整理的文献中,黄酮类化合物通常能降低血脂以减轻动脉粥样硬化,其作用具有剂量依赖性,例如芹菜素、柚皮苷、芦丁等;除此之外,槲皮素也可通过抑制 SMC 的增殖来减少脂质的沉积。由表 2 可见,柚皮苷和芦丁的应用前景较明朗,槲皮素能够凭借更小的用量取得最佳的疗效。

3.2 高血压与黄酮类化合物

高血压为常见心血管疾病之一。脂类代谢的异常,可导致血脂的升高,继而引起血液粘稠度增加和血管损伤,最终诱发高血压^[40]。枳实内黄酮类化合物可以通过多种途径改善脂类代谢,使体内血脂维持在相对正常的水平,从而治疗和预防高血压。研究表明,摄入较多黄酮类化合物的人群收缩压和舒张压均明显下降,血清 TC、LDL-C 和 Ox-LDL 水平有显著改善。这为黄酮改善脂类代谢提供了强有力的证据^[41]。

柑橘类黄酮中的多甲氧基黄酮亲脂性强,可以更好地被细胞膜吸收,具有良好的降压作用。Li 等^[42]提取出来的橙皮油中含有六甲氧基黄酮等黄酮类化合物。研究人员将橙皮油喂给高血压模型大鼠,发现橙皮油使其血清及心肝肾中丙二醛含量下降。丙二醛为多种不饱和脂肪酸的分解产物,可以反映机体内氧自由基含量,且与高血压的发生成反比。因此,研究人员得出结论:橙皮油可以通过降低丙二醛活性来降低血压。

肥胖也是导致高血压的诱因之一。Bae 等^[43]及其研究团队研究了柚皮素对 β-肾上腺素能激动剂异丙肾上腺素 (International organization for standardization, ISO) 导致的 3T3-L1 脂肪细胞褐变和棕色脂肪细胞的影响,发现柚皮素可以增强 ISO 刺激 3T3-L1 脂肪细胞解耦联,这可能是通过 PKA/p38/PPARγ 途径 (Protein kinase A/p38/peroxisome proliferator-activated receptor, PKA/p38/PPARγ) 来实现的;除此之外,柚皮素还可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ) 使棕色脂肪细胞产热增多。

有证据表明,血脂升高可增加人类罹患高血压的

表5 枳实中黄酮类化合物对2型糖尿病的影响

黄酮类化合物	建模	剂量	效果	参考文献
柑橘黄酮	小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞	0、10、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的柑橘黄酮类化合物	对脂肪细胞分化的抑制呈剂量依赖性	[53]
甜橙黄酮	3T3-L1 前脂肪细胞	0、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的甜橙黄酮	脂肪酸 β -氧化增加呈剂量依赖性	[53-55]
柚皮苷	2型糖尿病大鼠	25、50和100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的柚皮苷	对高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗改善呈剂量依赖性, TC和LDL-C降低, HDL-C升高	[56]

表6 枳实中黄酮类化合物对脂肪肝的影响

黄酮类化合物	建模	剂量	效果	参考文献
槲皮素	db/m小鼠	10、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的槲皮素	剂量依赖性地降低TC、TG和总胆汁酸水平,改善脂滴蓄积	[62]
	高脂肪饮食大鼠	0.8 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的槲皮素	消除肝脂肪变性,防止肝脏炎症细胞的浸润,改善肝功能	[61]
橙皮苷	MS大鼠	15或30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的橙皮苷	肝脂肪变性现象减少,改善高血糖和高血脂	[63]
川陈皮素	高胆固醇饮食 C57BL/6J 小鼠	0.02% 的川陈皮素膳食补充剂	降低TC、LDL-胆固醇/TC,增高HDL-胆固醇/TC,改善肝脂肪变性	[64]
多甲氧基黄酮	高脂肪饮食小鼠	50, 100 和 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的聚甲氧基黄酮	剂量依赖性地增强AMP活化蛋白激酶,ACC和HSL的活性,促进脂肪分解	[65]

风险^[44]。Morrow等^[45]通过给高脂肪喂养小鼠摄入川陈皮素后,结果发现川陈皮素能改善高脂血症。研究人员由此确认川陈皮素可以抑制脂肪酸的合成并促进脂肪酸的氧化,且这一过程的机制与AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径无关(见表3)。

4 枳实中黄酮类化合物在肿瘤中的脂类代谢作用

脂类代谢重编程^[46]可以通过影响癌基因和抑癌基因来改变细胞周期、增殖和分化,从而导致癌细胞的产生。在脂类代谢重编程的过程中,催化脂肪酸合成的酶上调、胆固醇合成增加、催化磷脂合成的酶过表达是主要改变。有学者撰文认为槲皮素和黄烷酮可以延缓肿瘤的发生^[47]。例如,2.5-50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的槲皮素^[48]可以剂量依赖性地降低乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)活性,减少HepG2细胞中脂肪酸的合成;30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的没食子儿茶素^[49]通过抑制ErbB2/ErbB3的途径来抑制MCF-7细胞的迁移和侵袭。研究发现槲皮素预处理大鼠肝癌模型的癌前病变范围降低至少60%^[50]。这可能与槲皮素减轻N-二乙基亚硝胺诱导的肝细胞损伤有关,而这种损伤是由脂质过氧化引起的。

脂肪细胞在肿瘤的生长中发挥促进作用。柚皮素^[51]不仅可以减少脂肪含量和改善炎症,且对乳腺癌细胞系的C57BL/6小鼠肿瘤生长有抑制作用(见表4)。

5 枳实中黄酮类化合物在2型糖尿病中的脂类代谢作用

高甘油三酯血症存在时,患2型糖尿病的概率将会增加3.6倍^[52]。TG过度聚集在脂肪细胞和非脂肪细胞中,导致糖尿病的患病率增加。实验证明,柑橘黄酮可以抑制3T3-L1脂肪细胞的成脂作用,其抗成脂活性是通过抑制丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Aminothreonine protein kinase, AKT)激活和糖原合成酶激酶3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β)磷酸化介导的,从而诱导脂质积累和脂质代谢基因的下调,最终达到抑制脂肪细胞分化的目的^[53]。该结论为治疗2型糖尿病提供了重要的依据。

研究表明,多种柑橘类水果中的甜橙黄酮,即5,6,7,3',4'-五甲氧基黄酮,可能是改善肥胖的潜在药物。研究人员将成熟的3T3-L1脂肪细胞置于有或无甜橙黄酮的DMEM培养基中培养后,测定脂肪细胞的葡萄糖摄取活性,发现甜橙黄酮降低了固醇调节元件结合蛋白1c的表达,刺激了蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)和ACC的磷酸化,使丙二酰辅酶A下降,导致肉碱棕榈酰转移酶1A(肝)(Recombinant carnitine palmitoyltransferase 1A, Liver, CPT-1a)的表达增加,CPT-1a又进一步促进长链脂肪酸通过线粒体膜,脂肪酸 β -氧化增加,从而达到抗脂肪生成的目的^[54-55]。

Sharma等^[56]给予正常大鼠和高血糖大鼠口服柚皮苷,结果高血糖大鼠血中TC和LDL-C降低,HDL升高。在此基础上,柚皮苷还使肝脂肪变性得到改善。

研究人员推测,柚皮苷改善脂质过氧化和脂肪变性可能与肝X受体 α 和固醇调节元件结合蛋白1c表达的降低有关。

黄酮类化合物可以通过抑制脂肪细胞分化或加速脂肪分解来治疗2型糖尿病,且柑橘黄酮和甜橙黄酮所用剂量少于柚皮苷(见表5)。

6 枳实中黄酮类化合物在脂肪肝中的脂类代谢作用

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[57]是非酒精性因素引起的肝脏脂肪过度沉积的脂肪代谢性疾病。NAFLD以肝脂肪变性,脂肪性肝炎为主要症状,可最终加重至肝纤维化及肝硬化甚至肝癌。“二次打击”理论^[58]现已被普遍认为是NAFLD发病机制之一,即肝脂肪变性,肝脂肪变性在第一次打击中以及氧化应激在第二次打击中促进NAFLD。

许多动物实验表明槲皮素对NAFLD有肯定的治疗作用^[59-61]。杨浩等^[62]给db/m小鼠饲喂槲皮素,观察到肝脏重量明显减轻,肝组织TG、TC及总胆汁酸水平显著降低,脂类代谢紊乱症状有所改善。Panchal等^[61]发现槲皮素能上调脂肪变性降低标志物半胱天冬酶-3的肝脏表达,而半胱天冬酶-3的表达升高则说明肝脂肪变性细胞凋亡程度升高。所以,补充槲皮素能够缓解脂肪酸的氧化。

Prasathong等^[63]证明了橙皮苷可以治疗高脂肪饮食大鼠的代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)。MS是发生2型糖尿病的危险因素之一。给MS大鼠服用橙皮苷后,肝脂肪变性现象减轻,大鼠高血糖和高血脂得到缓解。研究人员推测,橙皮苷对MS大鼠的作用可能与血清氨基酸水平下降、氧化应激和炎症代谢物排泄有关。

Kim等^[64]发现川橙皮素可以改善NAFLD。研究人员给大鼠喂养高碳水化合物饮食(High carbohydrate

diet, HCD)后补充川橙皮素,发现川橙皮素显著降低了血清TC的水平和LDL-胆固醇与TC的比率,增高了HDL-胆固醇与TC的比率,并且降低了肝脏脂肪积累,改善了肝脂肪变性。研究者对该基因在mRNA水平上进行表达检测后发现,与胆固醇合成及酯化相关的补充川橙皮素大鼠基因Srebp2、Hmgcr、Acat2及肝脂肪合成基因Srebf1、Fas表达量明显减少。川橙皮素还降低了HCD喂养大鼠的HMG-CoA还原酶的活性。

Jin等^[65]发现多甲氧基黄酮(Methoxylated flavones, PMF)对高纤维素饮食(High fiber diet, HFD)饮食的肥胖小鼠具有抗肥胖作用。研究人员发现PRF(柑橘叶中的PMF)降低了肥胖小鼠血清谷草转氨酶/谷丙转氨酶(Glutamic-oxaloacetic transaminase\glutamate oxaloacetate transaminase, GOT/GPT)水平和肝的重量,增强了AMP活化蛋白激酶,ACC和激素敏感性脂肪酶(Hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)的磷酸化。PRF能有效调整肥胖小鼠代谢紊乱并有助于脂肪肝治疗。

黄酮类化合物可以通过减少肝脏脂肪沉积来改善脂肪肝,且呈剂量依赖性。由表6可知,槲皮素使用的剂量较少。

7 结语和展望

脂类代谢紊乱可以导致多种疾病,甚至危及生命。枳实作为我国的一味传统中药,在中医中用于治疗脂肪肝等代谢相关疾病。本文从枳实富含的黄酮出发,综述了其改善脂类代谢相关疾病的机制。但由于中医配伍的复杂性,中药改善脂类代谢作用并不能完全归功于枳实这一味中药。另外枳实中含有的黄酮类物质的质量,与实验研究所需要的起效药量之间还存在着很大差距。枳实中含有的黄酮类物质调节脂类代谢的机制尚需深入探讨,这些可能都是今后的研究热点。相信未来这些问题的解决,将为枳实的中医临床应用提供更加丰富的理论依据。

参考文献

- 1 宋剑南. 脂类代谢紊乱是当今对人类健康的最大威胁. 中华中医药学会心病学分会. 中华中医药学会心病学分会成立暨第八次全国学术年会论文集. 芜湖, 2006:4.
- 2 苏袁梁. 自拟调脂方治疗血脂异常(痰浊内阻兼血瘀证)临床研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 3 于清华, 孙影, 周杰, 等. 理心汤对动脉硬化型心肌缺血大鼠脂类代谢的影响. 吉林中医药, 2018, 38(8):933-936.
- 4 曾益宏, 熊文生. 理脾化痰降脂片对高脂血症患者脂类代谢酶的影响. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1):33-35.
- 5 张昭华, 庞敏. 中医药降脂机制的研究探讨. 中国医药指南, 2019, 17(5):166-167.
- 6 何英杰, 刘东波, 唐其, 等. 酸橙类中药材枳实和枳壳化学成分研究

- 进展. 中药材, 2017, 40(6):1488-1494.
- 7 刘振丽, 宋志前, 季燕燕, 等. 枳实饮片中有效成分含量测定. 中国中西医结合学会. 全国中药标准研究学术研讨会论文集. 珠海, 2005:4.
 - 8 王帅, 汤毅. 枳实薤白桂枝汤应用浅析. 中国民间疗法, 2021, 29(18):78-80.
 - 9 聂志敏, 刘中勇, 陈智华, 等. 枳实薤白桂枝汤加减对稳定型冠心病的疗效及其血清 VEGE、ET-1 和 CRP 的影响. 药品评价, 2022, 19(5):293-295.
 - 10 李陈雪, 杨玉赫, 冷德生, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2):158-161.
 - 11 杨建辉. 林鹤和治脂肪肝的经验. 江西中医药, 2000, 31(3):1-2.
 - 12 蒋俊民. 枳实消痞汤治疗痰湿内阻型非酒精性单纯性脂肪肝临床研究. 世界中医药, 2009, 4(5):246-247.
 - 13 盛庆寿, 农慧, 吴发胜, 等. 枳实消痞丸治疗脾虚气滞型非酒精性脂肪肝疗效观察. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5):932-934.
 - 14 牛伟明. 加味祛瘀化浊汤联合枳实消痞丸治疗非酒精性脂肪肝的临床观察. 光明中医, 2017, 32(24):3583-3585.
 - 15 Jia S, Gao Z W, Yan S X, *et al.* Anti-obesity and hypoglycemic effects of *Poncirus trifoliata* L. extracts in high-fat diet C57BL/6 mice. *Molecules*, 2016, 21(4):453.
 - 16 钟港, 陈东. 黄酮类化合物在脂肪代谢中的作用机制研究进展. 动物营养学报, 2022, 34(6):3483-3494.
 - 17 朱丹, 袁芳, 孟坤, 等. 黄酮类化合物的研究进展. 中华中医药杂志, 2007, 22(6):387-389.
 - 18 杨玉环, 张灵煜, 郭秋平, 等. 枳实、枳壳的生物活性成分及其应用研究进展. 食品与药品, 2021, 23(5):476-480.
 - 19 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析. 中草药, 2018, 49(1):35-44.
 - 20 刘丽娜, 徐玉娟, 肖更生, 等. 不同年份陈皮黄酮成分分析及抗氧化活性评价. 南方农业学报, 2020, 51(3):623-629.
 - 21 王慧. 黄酮类化合物生物活性的研究进展. 食品与药品, 2010, 12(5):347-350.
 - 22 李淑珍, 杨巍巍, 康爱娟, 等. 柑橘多甲氧基黄酮饼干对高血脂症小鼠的降脂效应. 中国实验动物学报, 2021, 29(1):63-70.
 - 23 Kim S C, Kim Y H, Son S W, *et al.* Fisetin induces Sirt1 expression while inhibiting early adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4):638-644.
 - 24 Sugiura C, Zheng G D, Liu L T, *et al.* Catechins and caffeine promote lipid metabolism and heat production through the transformation of differentiated 3T3-L1 adipocytes from white to beige adipocytes. *J Food Sci*, 2020, 85(1):192-200.
 - 25 Madkhali H A. Morin attenuates high-fat diet induced-obesity related vascular endothelial dysfunction in Wistar albino rats. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(3):300-307.
 - 26 Sun W L, Liu P P, Wang T Q, *et al.* Baicalein reduces hepatic fat accumulation by activating AMPK in oleic acid-induced HepG2 cells and high-fat diet-induced non-insulin-resistant mice. *Food Funct*, 2020, 11(1):711-721.
 - 27 刘连亮, 吴晓琴, 张英. 类黄酮化合物防治动脉粥样硬化的研究进展. 天然产物研究与开发, 2012, 24(5):708-713.
 - 28 肖坤福, 廖晓峰, 于容, 等. 黄酮类化合物保护低密度脂蛋白氧化作用和减少动脉粥样硬化作用. 广州食品工业科技, 2004, 1:100-103.
 - 29 Filipe P, Lança V, Silva J N, *et al.* Flavonoids and urate antioxidant interplay in plasma oxidative stress. *Mol Cell Biochem*, 2001, 221(1):79-87.
 - 30 Liu J Y, Hefni M E, Withhöft C M, *et al.* On the effect of flavonoids and dietary fibre in lingonberries on atherosclerotic plaques, lipid profiles and gut microbiota composition in *ApoE^{-/-}* mice. *Int J Food Sci Nutr*, 2022, 73(8):1080-1090.
 - 31 陈维, 章茂顺, 王家良, 等. 槲皮素及异鼠李素对去甲肾上腺素促人血管平滑肌细胞增殖的抑制作用. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(6):749-752.
 - 32 Ren K, Jiang T, Zhou H F, *et al.* Apigenin retards atherogenesis by promoting ABCA1-mediated cholesterol efflux and suppressing inflammation. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5):2170-2184.
 - 33 Zeng P, Liu B, Wang Q, *et al.* Apigenin attenuates atherogenesis through inducing macrophage apoptosis via inhibition of AKT Ser473 phosphorylation and downregulation of plasminogen activator inhibitor-2. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:379538.
 - 34 Choe S C, Kim H S, Jeong T S, *et al.* Naringin has an antiatherogenic effect with the inhibition of intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38(6):947-955.
 - 35 Zhao H, Liu M R, Liu H, *et al.* Naringin protects endothelial cells from apoptosis and inflammation by regulating the Hippo-YAP Pathway. *Biosci Rep*, 2020, 40(3):BSR20193431.
 - 36 Wang F, Zhao C Y, Tian G F, *et al.* Naringin alleviates atherosclerosis in *ApoE^{-/-}* mice by regulating cholesterol metabolism involved in gut microbiota remodeling. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(45):12651-12660.
 - 37 Li B, Ji Y M, Yi C L, *et al.* Rutin inhibits ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation by inducing autophagy and modulating PI3K/ATK signaling. *Molecules*, 2022, 27(13):4201.
 - 38 Bogavac-Stanojevic N, Kotur Stevuljevic J, Cerne D, *et al.* The role of artichoke leaf tincture (*Cynara scolymus*) in the suppression of DNA damage and atherosclerosis in rats fed an atherogenic diet. *Pharm Biol*, 2018, 56(1):138-144.
 - 39 Somporn N, Saenthaweeuk S, Naowaboot J, *et al.* Effect of lemongrass water extract supplementation on atherogenic index and antioxidant status in rats. *Acta Pharm*, 2018, 68(2):185-197.

- 40 戴晓程. 三高症与物质代谢. 河北医学, 2013, 19(5):766-768.
- 41 Sánchez Macarro M, Martínez Rodríguez J P, Bernal Morell E, *et al.* Effect of a combination of *Citrus* flavones and flavanones and olive polyphenols for the reduction of cardiovascular disease risk: An exploratory randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects. *Nutrients*, 2020, 12(5):1475.
- 42 Li G J, Wang J, Cheng Y J, *et al.* Prophylactic effects of polymethoxyflavone-rich orange peel oil on $\text{N}\omega$ -nitro-L-arginine-induced hypertensive rats. *Applied Sci*, 2018, 8(5):752.
- 43 Bae J, Yang Y, Xu X Y, *et al.* Naringenin, a citrus flavanone, enhances browning and brown adipogenesis: Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Front Nutr*, 2022, 9:1036655.
- 44 Xie H K, Zhuang Q, Mu J L, *et al.* The relationship between lipid risk score and new-onset hypertension in a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:916951.
- 45 Morrow N M, Burke A C, Samsouand J P, *et al.* The citrus flavonoid nobiletin confers protection from metabolic dysregulation in high-fat-fed mice independent of AMPK. *J Lipid Res*, 2020, 61(3):387-402.
- 46 Matsushita Y, Nakagawa H, Koike K. Lipid metabolism in oncology: Why it matters, how to research, and how to treat. *Cancers*, 2021, 13(3):474.
- 47 Kerimi A, Williamson G. Differential impact of flavonoids on redox modulation, bioenergetics, and cell signaling in normal and tumor cells: A comprehensive review. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(16):1633-1659.
- 48 Gnoni G V, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(9):761-768.
- 49 Kushima Y, Iida K, Nagaoka Y, *et al.* Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin and (-)-epigallocatechin gallate against Heregulin. BETA. 1-induced migration/invasion of the MCF-7 breast carcinoma cell line. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(5):899-904.
- 50 Vázquez-Garzón V R, Macías-Pérez J R, Jiménez-García M N, *et al.* The chemopreventive capacity of quercetin to induce programmed cell death in hepatocarcinogenesis. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(6):857-865.
- 51 Ke J Y, Banh T, Hsiao Y H, *et al.* *Citrus* flavonoid naringenin reduces mammary tumor cell viability, adipose mass, and adipose inflammation in obese ovariectomized mice. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(9):1600934.
- 52 潘长玉, 尹士男. 第一讲: 胰岛素抵抗-2型糖尿病发病机制的重要因素. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(1):56-57.
- 53 Kim G S, Park H J, Woo J H, *et al.* *Citrus aurantium* flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12:31.
- 54 Kang S I, Shin H S, Ko H C, *et al.* Effects of sinensetin on lipid metabolism in mature 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res*, 2013, 27(1):131-134.
- 55 Kang S I, Shin H S, Kim S J. Sinensetin enhances adipogenesis and lipolysis by increasing cyclic adenosine monophosphate levels in 3T3-L1 adipocytes. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(4):552-558.
- 56 Sharma A K, Bharti S, Ojha S, *et al.* Up-regulation of PPAR γ , heat shock protein-27 and-72 by naringin attenuates insulin resistance, β -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *Brit J Nutr.*, 2011, 106(11):1713-1723.
- 57 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5):195-203.
- 58 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7):551-555.
- 59 Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, *et al.* Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(4):530-540.
- 60 Marcolin E, San-Miguel B, Vallejo D, *et al.* Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr*, 2012, 142(10):1821-1828.
- 61 Panchal S K, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr*, 2012, 142(6):1026-1032.
- 62 杨浩, 衡猜, 杨婷婷, 等. 槲皮素改善2型糖尿病性非酒精性脂肪肝的作用机制研究. 第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集. 武汉, 2019:479.
- 63 Prasatthong P, Meechat S, Rattanakanokchai S, *et al.* Hesperidin ameliorates signs of the metabolic syndrome and cardiac dysfunction via IRS/Akt/GLUT4 signaling pathway in a rat model of diet-induced metabolic syndrome. *Eur J Nutr*, 2021, 60(2):833-848.
- 64 Kim Y J, Yoon D S, Jung U J. Efficacy of nobiletin in improving hypercholesterolemia and nonalcoholic fatty liver disease in high-cholesterol diet-fed mice. *Nutr Res Pract*, 2021, 15(4):431-443.
- 65 Jin Y J, Jang M G, Kim J W, *et al.* Anti-obesity effects of polymethoxyflavone-rich fraction from jinkyool (*Citrus sunki* hort. ex *Tanaka*) leaf on obese mice induced by high-fat diet. *Nutrients*, 2022, 14(4):865.

Research Progress on Mechanism of Flavonoids in Aurantii Immaturus in Lipid Metabolism

Liu Wenjue¹, Ji Zhongjie², Cui Xuyang¹, Yan Xinyue³, Li Xiao⁴

(1. Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;
2. Acupuncture and Moxibustion Massage College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Rehabilitation Medicine College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: As we all known, lipid metabolism participate in various diseases extensively. Abnormal lipid metabolism may contribute to hepatic adipose infiltration, diabetes, atherosclerosis and so forth. Accordingly, it is urgent to find chemicals that regulate lipid metabolism. A large number of experimental studies have shown that flavonoids in fructus aurantia are the active components of lowering blood lipids. This article will describe the concept, structure and classification of flavonoids. It will also introduce the mechanism of action of flavonoids in lipid metabolism from various diseases such as atherosclerosis, hypertension and type 2 diabetes.

Keywords: Fructus aurantia immaturus, Flavanoid, Lipid metabolism, Atherosclerosis, Fatty liver, Diabetes

(责任编辑: 刘玥辰)