

高脂血症发病机制及药物治疗

田时秋¹, 李依林¹, 裴海鸾¹, 田颖颖¹, 左泽平², 赵新月¹, 刘闯¹, 王志斌^{2*}

(¹北京中医药大学中药学院, 北京 102488; ²北京同仁堂股份有限公司科学研究所, 北京 100071)

摘要: 高脂血症是一种脂质代谢异常引起的慢性疾病, 与心血管疾病的发生紧密相关。随着经济快速增长、人们生活水平的提高, 高脂血症发病率逐年增加。本文对高脂血症的相关研究进行总结, 阐述了高脂血症的发病情况, 遗传因素、营养因素、全身性疾病及肠道菌群对高脂血症的影响机制, 西药的治疗特点、机制以及中医药对高脂血症的干预治疗作用, 以期为相关研究提供参考。

关键词: 高脂血症; 发病机制; 治疗手段

The pathogenesis and drug therapy of hyperlipidemia

TIAN Shiqiu¹, LI Yilin¹, PEI Hailuan¹, TIAN Yingying¹, ZUO Zeping², ZHAO Xinyue¹,

LIU Chuang¹, WANG Zhibin^{2*}

(¹School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

²Research Institute of Beijing Tongrentang Co., Ltd., Beijing 100071, China)

Abstract: Hyperlipidemia is a chronic disease caused by abnormal lipid metabolism, which is closely related to the development of cardiovascular disease. With the rapid economic growth and improvement of people's living conditions, the incidence of hyperlipidemia has been increasing year by year. In this work, we summarized the research findings concerning hyperlipidemia, and described the morbidity of hyperlipidemia, the affecting mechanisms of genetic factors, nutritional aspects, systemic diseases and intestinal flora on hyperlipidemia, the therapeutic characteristics and mechanisms of Western medicine and the interventional treatment effects of Chinese medicine on hyperlipidemia, so as to provide a reference for related investigations.

Key Words: hyperlipidemia; pathogenesis; treatment

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)又称脂质代谢异常、血脂异常, 是指由多种原因引起的全身性脂质代谢紊乱, 以血液中的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量升高和/或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量降低为主要特征^[1]。如何安全有效地预防和治疗高脂血症, 进而预防和治疗心血管疾病, 一直是

学术界研究的热点。本文就高脂血症的发病情况、病因、发病机制、药物干预治疗的特点及机制进行总结, 为相关疾病的治疗及药物研究提供借鉴。

1 高脂血症的流行病学研究

在全球范围内, 从1980年到2018年, 非高密度脂蛋白胆固醇(non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)水平几乎没有变化, 这是

收稿日期: 2022-10-08

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1711400)

第一作者: E-mail: tianshiqiul997@163.com

*通信作者: E-mail: wangzhibin4804@126.com

由低收入和中等收入国家胆固醇水平升高以及高收入西方国家水平降低造成的。其中,中国居民的non-HDL-C水平一跃超过许多高收入国家水平^[2]。

在美国,约3 100万成人的TC水平超过6.24 mmol/L,这类人群患动脉粥样硬化性心血管疾病的风险大约是TC达标成人的2倍^[3]。在中国,2012年的调查显示,成人血清TC平均为4.50 mmol/L,高胆固醇血症的患病率4.9%;TG平均为1.38 mmol/L,高TG血症的患病率13.1%;HDL-C平均为1.19 mmol/L,低HDL-C血症的患病率33.9%^[4]。2020年的报告指出,我国高胆固醇血症患病率与2015年相比呈上升趋势^[5]。

血脂异常,特别是血浆LDL-C水平升高,是心血管疾病的主要危险因素。血浆LDL-C水平升高是发达国家和发展中国家缺血性心脏病和缺血性中风的主要原因:2019年,在全球范围内,缺血性心脏病及缺血性中风导致死亡的病例中,血浆LDL-C水平过高导致的病例分别占比44%和22%。高TG和低HDL-C水平被称为动脉粥样硬化性血脂异常的致病因素,在糖尿病或代谢综合征患者中非常普遍,增加了他们患心血管疾病的风险^[6]。此外,过高的TG水平也是急性胰腺炎的强烈危险因素^[7]。

随着生活条件的改善及信息化所致的居民日常体力劳动的减少,血脂水平不达标现象愈加增多。血液循环于周身,脂质在血管内皮下层滞留引起的粥样斑块破裂形成的血栓随血流运行,引起栓塞,是危害心脑血管病的重要因素。高脂血症危害大、患病人群广,提高民众对高脂血症的重视程度,倡导早预防、早治疗,保持健康的生活方式,维持正常血脂水平,是一项长期、重要的工作。

2 高脂血症的病因及发生机制

高脂血症病因复杂,主要由遗传、营养、全身性疾病3种因素引起。此外,年龄、性别、药物、不良生活方式(如缺乏运动、过度饮酒、吸烟等)也会影响血脂水平。近年来,肠道菌群被证实是调节机体代谢的关键因素,影响高脂血症及相关慢性病的发展。高脂血症的发生机制是由上述

各种因素引起的脂质代谢异常。

2.1 遗传因素

脂质成分在血液中以脂蛋白的形式存在、转运及代谢。载脂蛋白及影响脂蛋白合成、转运、降解途径的关键酶异常都可能引起血脂水平的异常,低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、载脂蛋白B₁₀₀(apolipoprotein B₁₀₀, ApoB₁₀₀)、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、衔接子蛋白、三磷酸腺苷结合盒转运子G5和G8(ABCG5/G8)、胆固醇7 α -羟化酶(cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1)、固醇调节蛋白原件结合蛋白-2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)等基因突变主要影响胆固醇代谢,脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、载脂蛋白A₁(apolipoprotein A₁, ApoA₁)、载脂蛋白A₅(apolipoprotein A₅, ApoA₅)、载脂蛋白C₂、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、脂酶成熟因子1、糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1等基因突变影响TG及HDL的代谢^[8]。

2.2 营养因素

脂质代谢主要受糖和脂肪酸等营养物质的调节。与葡萄糖消耗相比,果糖消耗导致循环载脂蛋白C₃(apolipoprotein C₃, ApoC₃)水平增加,推测是由于果糖未能诱导胰岛素分泌,从而刺激ApoC₃表达,减少胆固醇的逆向转运(reverse transport of cholesterol, RCT)^[9]。同时,高糖饮食诱发的ApoC₃表达能够降低LPL活性,从而影响乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)中TG的水解^[10]。

动物脂肪通常富含饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)。反式脂肪酸(trans fatty acids, TFA)存在于黄油、全脂乳制品和反刍动物的肉类中^[11]及工业来源的“部分氢化脂肪酸”,后者是饮食中主要的TFA来源^[12]。SFA是对LDL-C水平影响最大的饮食因素,来自饱和脂肪的能量每增加1%,LDL-C增加0.02~0.04 mmol/L^[13]。膳食TFA对LDL-C的提升作用与SFA相似,但TFA会降低HDL-C水平^[14]。此外,膳食脂质还可能通过与肠道微生物群的相互作用影响机体的脂质代谢,如SFA通过引

起肠道菌群中革兰氏阴性细菌的增多, 提高血清内毒素水平, 增加肠道通透性, 引起脂质代谢紊乱^[15]。

营养因素是高脂血症的重要致病因素。现阶段我国居民膳食结构不合理, 脂肪供能比持续增加, 高油高糖等能量密度高、营养素密度低的食物摄入较多^[5], 亟需调整膳食结构, 从外源途经减少相关脂质的摄入。

2.3 全身性疾病

全身性疾病包括糖尿病、肥胖、肾脏疾病、甲状腺功能减退等疾病, 多个疾病间相互影响, 涉及多个组织和器官的脂代谢、糖代谢、蛋白质的消化吸收及氨基酸的代谢, 构成极为复杂的发病机制。

2.3.1 糖尿病

在糖尿病人群中, 相较于严重的高胆固醇血症, 高TG血症和低HDL-C情况更为常见^[16]。胰岛素可通过抑制细胞内脂代谢关键酶激素敏感脂酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)的活性, 显著抑制脂肪组织内的脂解过程, 控制血浆中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的产生和分泌^[17]; 胰岛素可激活ApoB₄₈和ApoB₁₀₀的降解, 从而抑制肝细胞分泌CM和VLDL^[18]; 由于血糖升高和胰岛素抵抗, 肝脏脂肪生成和脂肪组织脂肪酸代谢增加, 导致血脂异常^[19]。此外, 胰岛素可以上调LPL, 胰岛素抵抗会降低LPL的活性, 减弱胰岛素对HDL₂-C水平的升高作用^[20], 从而影响TG水平。糖尿病患者肠道胆固醇转运体NPC1L1(niemann-pick C1 like 1)表达增加, ABCG5/G8表达降低^[21], 促进胆固醇在肠道的吸收, 抑制其在肠道的排泄, 导致血液中TC升高。

2.3.2 肥胖

PCSK9介导ApoB₁₀₀、TG合成以及VLDL组装途径^[22], 使肝脏产生过量VLDL。脂肪组织LPL的mRNA表达水平降低^[23]、骨骼肌LPL活性的降低以及VLDL和CM之间的脂解竞争, 使富含TG的脂蛋白脂解受损。脂肪组织质量增加使循环系统的总FFA输送量增加。此外, 肥胖病中肿瘤坏死因子 α 、白介素6和活性氧会下调脂肪细胞中脂联素ADIPOQ基因的表达, 从而降低循环中脂联素的水平^[24], 加强ApoA₁分解代谢和降低血浆HDL-C浓度^[25]。此外, 肥胖可引起胰岛素抵抗, 从而引发

高脂血症。

2.3.3 肾脏疾病

原发性肾病综合征患者肾小球通透性增加导致大量尿蛋白丢失, 严重的低蛋白血症会刺激肝脏中的蛋白质合成, 从而促进脂蛋白的生成^[26]。研究证实, 原发性肾病综合征患者血清血管生成素样蛋白3(angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)水平与TG和胆固醇水平呈显著正相关^[27], ANGPTL8可促进ANGPTL3的分子裂解, 与ANGPTL3的N端结合形成N端复合物, 协同抑制LPL的活性, 抑制LDL和VLDL的清除过程, 提高TG水平^[28]。

慢性肾脏病与CM、VLDL及其残余物的清除受损有关, 通过显著减少VLDL受体, 降低VLDL清除率以及LPL水平和活性, 提高TG水平。慢性肾脏病还与降低ApoA₁和HDL水平相关, ApoA₁介导的胆固醇流出受损、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)缺乏和酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase, ACAT)过表达可能导致HDL成熟缺陷和RCT受损^[29]。

2.3.4 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退与血清TC、LDL-C和TG升高密切相关。甲状腺激素的降低会减少肝脏中LDLR的数量及胆盐的合成, 增加胃肠道对胆固醇的吸收, 并通过减少ATP结合盒转运体A1、胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)降低CYP7A1和ABCG5/8的活性^[30]以及产生功能失调的HDL颗粒使RCT进展能力受损, 并降低LPL和肝脂酶的活性和数量^[31], 降低胆固醇的清除率。

2.4 肠道菌群

肠道菌群的基因总量是人类自身基因数量的150倍, 被称为人类的“第二基因组”^[32]。肠道菌群可通过免疫反应和迷走神经调节脑-肠轴, 调节位于大脑中的免疫细胞(小胶质细胞), 引起小胶质细胞活化和神经炎症, 并影响调节食欲的下丘脑神经元^[33]。肠道菌群的失衡会导致潜在致病菌的增殖, 激活模式识别受体家族(如Toll样受体)介导的先天免疫识别, 引起炎症反应, 进而引起胰岛素抵抗和脂肪堆积, 造成脂质代谢紊乱^[34,35]。肠道菌群还可通过改变肠上皮细胞和肠道的完整性, 调节肝脏中的胆固醇代谢, 促进肌肉中的脂质氧

化,调节脂肪组织中的脂质储存,从而调节脂质的代谢平衡^[36]。

肠道菌群发酵食物残渣,产生大量代谢物,其中初级胆汁酸由肝脏中的胆固醇合成,进入肠道参与脂质消化,被菌群中的胆盐水解酶和7-脱羟酶转化为次级胆汁酸。胆汁酸是参与脂质、葡萄糖和能量代谢的重要信号分子,与肠道菌群之间有着复杂的作用关系,可通过调节肠道菌群和激活不同的胆汁酸受体,在营养吸收和信号转导中发挥关键作用^[37]。作为G蛋白偶联胆汁酸受体5(the G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)的激动剂,胆汁酸可以直接激活TGR5及其下游棕色脂肪细胞能量消耗相关的信号通路,增加肌肉和脂肪组织的能量消耗^[38]。在小肠中,胆汁酸激活类法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)促进肠上皮细胞释放成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)/FGF15,抑制CYP7A1转录过程,进行反馈调节,升高肝脏胆固醇水平^[39]。FXR的激活作用具有组织特异性,肝脏中的FXR控制脂肪新生过程,而肠道中的FXR则减少肠道对脂质的吸收,从而起到降脂作用^[40]。此外,胆汁酸可以直接影响大脑功能,激活回肠FXR/FGF信号,通过中枢表达的FGFR抑制脑内下丘脑刺鼠相关蛋白/神经肽Y神经元,显著改善肥胖小鼠的糖耐量及抑制食欲^[41]。

3 现代药物治疗特点及作用机制

现代医学治疗高脂血症多以饮食治疗和改善生活方式为基础措施,根据疾病轻重情况,进行调脂药物的干预治疗。常用西药分为主要降TC药物、降TG药物以及新型调脂药物。

3.1 主要降TC药物

3.1.1 他汀类

他汀类药物的作用机制是竞争性阻断甲羟戊酸途径中关键限速酶——3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)还原酶的活性位点,抑制这个位点,阻止底物进入,从而阻止HMG-CoA向甲羟戊酸的转化,减少肝脏胆固醇的合成,导致HMG-CoA还原酶的合成增加,并促进LDLR的表达,加速LDL从血液中的清除过程。此外,他汀还

可以改善内皮功能,稳定动脉粥样硬化斑块^[42]。他汀是临床治疗的常用药,但高脂血症患者往往需要长期药物干预,且常伴随其他代谢性疾病,故近年来他汀类药物毒性和预后效果一直备受关注。研究报道的不良反应有肌毒性、肝毒性、新发2型糖尿病、肾毒性等^[43]。他汀类药物毒性被认为是由于HMG-CoA还原酶抑制效应、直接的细胞和亚细胞效应,或两者的组合所致^[44];其他可能的原因包括遗传因素、药物相互作用、维生素D状态和其他代谢或免疫效应^[45]。

3.1.2 依折麦布

依折麦布选择性地抑制小肠吸收胆固醇,通过选择性抑制NPC1L1蛋白来减少肠道胆固醇向肝脏的输送^[46],降低TC、TG、LDL-C和ApoB,增加HDL-C水平。进一步研究表明,在辛伐他汀基础上加用依折麦布可使心血管病相关死亡、心肌梗死或中风的发生率降低2%^[47]。

3.1.3 胆汁酸螯合剂

胆汁酸螯合剂包括考来烯胺、考来替泊、考来维仑,是碱性阴离子交换树脂^[48],是带正电、不可吸收的聚合物分子,能在肠道中结合带负电的胆汁酸,阻止胆汁酸重吸收和肠肝循环,增加胆固醇到胆汁酸的转化及胆汁酸的排量,减少肝脏内胆固醇含量,上调肝脏LDLR数量,有效降低LDL-C水平^[49]。被认为是最古老、最安全的降脂剂之一,用于家族性或严重的高胆固醇血症^[50]及他汀类药物不耐受或他汀类药物禁忌症的患者^[51],但长期使用会引起脂溶性维生素吸收减少而导致维生素K缺乏症^[52],严重的高TG血症及肠梗阻患者禁用^[53]。

3.1.4 普罗布考

普罗布考是合成的抗氧化药物,通过降低胆固醇合成、促进胆固醇分解使血清胆固醇和LDL降低^[54]。普罗布考通过抑制巨噬细胞摄取以防止脂质储存^[55],增加血浆中的CETP和ApoE水平以及上调肝脏和小肠ABCG5的表达,促使胆固醇经胆汁经小肠的分泌^[56],促进RCT。西方国家因其降低HDL-C水平和延长QT间期而停用^[57]。

3.2 主要降TG药物

3.2.1 贝特类

贝特类是一类苯氧基异丁酸衍生物^[58],通过

激活过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPAR- α)^[59], 降低ApoC₃, 进而激活LPL和ApoA₅^[60], 降低TG水平, 常用于高TG血症和低HDL-C血症。传统的贝特类药物对PPAR- α 的选择性较低且该类药的临床使用会导致肝功能恶化和肌酐水平升高等副作用。对此, 现代研究提出选择性PPAR α 调制器的新概念^[61,62], 研发出新药培马贝特, 认为其可能通过抑制CM的合成和分泌过程, 抑制NPC1L1对胆固醇的吸收, 并通过激活小肠中的PPAR α 来降低餐后高脂血症。培马贝特不由肾脏排泄, 主要由肝脏代谢, 被认为是对现有贝特类药物反应有限的患者和肾功能受损患者的更安全药物。

3.2.2 烟酸类

烟酸也称维生素B₃, 能够有效降低TG和LDL-C, 提高HDL-C水平, 降低脂蛋白a^[63]。作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的前体^[64], 影响脂肪酸的合成和 β 氧化。烟酸被证明可以直接抑制肝细胞二酰甘油酰基转移酶2, 抑制肝脏TG合成^[65]。烟酸阻止VLDL的合成, 进而通过底物限制抑制LDL的产生^[66]; 延缓ApoB₁₀₀的生成速度^[67], 抑制PCSK9^[68], 降低LDL-C水平。由于烟酸具有皮肤瘙痒、红肿热痛等烟酸相关皮肤毒性^[69]以及与他汀联用无心血管保护作用^[70], 西方多国已将其淡出调脂药物市场。

3.2.3 高纯度鱼油制剂

高纯度鱼油制剂是含有 ω -3脂肪酸的鱼油产品, 如二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA), 主要用于治疗严重高TG血症^[71]。目前认为其通过改变转录因子(如SREBP)和参与TG合成的PPARs, 提高TG清除率, 降低肝脏VLDL生成率以降低血清TG浓度^[72]。研究证明, ω -3脂肪酸可以诱导其他脂蛋白发生有利的变化, 降低VLDL和CM的胆固醇^[73]。同时含有EPA和DHA的 ω -3脂肪酸或EPA单独与他汀类药物联合使用可降低non-HDL-C。常见的副作用是胃肠功能紊乱, 包括腹泻、恶心和呕吐, 发生率为19%~27%^[65]。

3.3 新型调脂药物

3.3.1 PCSK9抑制剂

PCSK9是一种由人体1号染色体PCSK9基因编

码的酶, PCSK9蛋白伴随LDLR进入细胞内, 加速其分解^[74]。肝脏表面LDLR的减少阻碍了LDL的清除, 导致血浆LDL浓度的增加。PCSK9抑制可发生在PCSK9途径的多个位点, PCSK9抑制剂包括单克隆抗体、siRNA、疫苗、单体黏附蛋白等。单克隆抗体的应用是抑制PCSK9和降低体内LDL水平的最有效方法^[38], 是唯一一类获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的PCSK9抑制剂。单克隆抗体与细胞外环境中的PCSK9结合, 并抑制其与细胞外分子靶点的相互作用^[75]。Inclisiran是针对肝细胞的siRNA, 它能促进细胞内PCSK9 mRNA的切割^[76]。单体黏附蛋白BMS-962476是一种能结合和抑制游离PCSK9的小分子蛋白^[77]。

3.3.2 ApoB₁₀₀合成抑制剂

米泊美生(Mipomersen)是一种抑制ApoB₁₀₀合成的反义寡核苷酸^[78], 被认为是降脂药物和饮食的辅助治疗, 可减少VLDL的生成和分泌, 降低LDL-C水平; 主要不良反应是注射部位反应、流感样症状、肝脏脂肪变性和肝酶升高^[79]。由于其疗效不确定且具有肝毒性, 在没有确诊为纯合子家族性高胆固醇血症的患者中, 不能使用米泊美生作为辅助治疗^[80]。

3.3.3 微粒体TG转移蛋白抑制剂

洛美他派(Lomitapide)是微粒体TG转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)的选择性抑制剂。MTP将TG转移到肠道细胞内富含TG的脂蛋白和肝细胞中的VLDL^[81], 抑制MTP活性从而减少肠道富含TG的CM和肝脏VLDL的合成^[82]。常见的不良反应包括消化不良、腹痛、恶心、腹泻和呕吐^[83]。与米泊美生一样, 仅被批准用于治疗家族性高胆固醇血症^[84]。

此外, 新型药物还有ApoC₃合成反义抑制剂、CETP抑制剂等^[84]。

现代药物干预治疗高脂血症仍以他汀类药物为主, 根据病情具体情况, 联用其他药物辅助治疗, 但会引起肌痛、肝损伤等不良反应。贝特类、烟酸类的降脂药效和治疗方案的可行性有待考察。因此, 寻找药理作用明确、不良反应少的药物仍是研究的重点。更科学的临床研究的出现, 将为降脂药物的使用提供方向, 分子机制研

究的不断深入,也将推动新型调脂药物的研发。

4 中医药治疗高脂血症

4.1 中医对高脂血症的认识

中医无“高脂血症”病名,相关描述最早见于《灵枢·五癃津液别》:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓,而下流于阴股^[85]。”目前许多学者认为高脂血症源于“痰浊”^[86],基本病机为脾失健运、浊滞血脉^[87],膏脂的形成、代谢依赖脾的运化功能,脾为气血化生之源,其运化失司,水谷精微无法正常输布全身,水湿内停,气淤血滞,痰浊内生,浊阴不得用则化生膏脂,继而引起高脂血症的形成^[88]。此外,脾虚,痰湿内生,“土壅木郁”,肝疏泄失常,引起相关肝脏疾病^[89]。中医辨证论治将高脂血症证型分为气滞血瘀证、痰浊内阻证、脾虚湿盛证和肝肾阴虚证^[90]。

4.2 中药治疗高脂血症

中医治疗采用化痰活血法、健脾化浊法、行气活血化瘀法、温补肾阳等方法^[91],开具经方或中成药,辅助以针灸、艾灸等外治法治疗高脂血症。许多中药包括单味药、中成药及中药复方均有很好的降脂功效,按功效可分为涤痰化湿、活血化瘀、行气消食、温补脾肾等药。

4.2.1 涤痰化湿类

涤痰化湿类中药一般具有利胆保肝、健脾、利尿等作用。茯苓味甘、淡,归脾、肾等经,具有利水渗湿、健脾、宁心的功效^[92]。茯苓多糖可以降低ApoE^{-/-}小鼠TC、TG、LDL-C水平^[93]。薏苡仁味甘、淡,归脾、胃、肺经,具有利水渗湿、健脾止泻之功^[92],主要成分为多糖、脂肪酸、酯类等^[94]。薏苡仁提取物通过提高血液中脂联素含量降低血液中FFA含量^[95],薏苡仁多酚成分和薏苡仁油降低高胆固醇血症大鼠血清TC、TG和LDL-C水平,同时升高HDL-C水平^[96,97];薏苡仁含有的丰富不饱和脂肪酸也有可能是其降脂成分^[98]。荷叶,味苦,归肝、脾、胃经,清暑化湿^[92]。荷叶的主要成分荷叶碱可以上调糖尿病小鼠肝脏和HepG2细胞中PPAR的表达,降低肝脏中TG和LDL-C水平^[99]。有研究表明,荷叶碱可能通过肠道菌群尤其是嗜黏蛋白阿克曼菌影响脂质代谢^[100]。

4.2.2 活血化瘀类

活血化瘀类中药擅入血分,能行血活血,使脉道通畅。现代药理研究表明,活血化瘀药具有改善微循环、改善血液流变性、抗凝血、改善机体的代谢功能、抗血栓等药理作用。丹参味苦,归心、肝经,活血祛瘀^[92],主要化学成分有萘类、酚酸类等^[101]。丹酚酸B抑制LDL氧化生成氧化低密度脂蛋白,减少细胞对胆固醇的摄入,促进胆固醇以胆汁酸排出^[102]。丹参素减少脂肪酸合酶的生成,以减少脂肪酸合成;抑制HMG-CoA还原酶活性,减少胆固醇合成^[103]。中成药丹红注射液能降低高脂血症大鼠的血脂水平,抑制脂质过氧化产物的形成,调整脂蛋白代谢紊乱,提高抗氧化酶活性,减少高脂血症的发生^[104]。虎杖味微苦,归肝、胆、肺经,利湿退黄^[92],虎杖苷和白藜芦醇是虎杖中具有降血脂作用的主要活性成分,虎杖苷能有效降低高胆固醇家兔血清TC、TG和LDL-C水平,并呈剂量依赖性抑制ACAT活性^[105]。有研究推测,虎杖提取物激活PI3K/AKT信号通路及其下游的FOXO3/ER α 因子降低血脂水平^[106]。中成药血脂康是红曲制剂,主要成分为13种复合他汀,是无晶体结构的洛伐他汀的同系物,故其降脂机制同他汀药物类似^[107]。

4.2.3 行气消食类

行气药味多辛,性温,其味辛能行,有行气、解郁、散结的作用;消食药多味甘性平,具消食导滞、健脾益胃、和中的功效。山楂,味酸、甘,归脾、胃、肝经,消食健胃、化浊降脂^[92]。山楂中的槲皮素、金丝桃苷等成分抑制HMG-CoA还原酶活性,总黄酮可通过抑制PPAR γ 、SREBP1c等基因的表达,显著抑制3T₃-L₁前脂肪细胞中TG和FFA的积聚^[108]。陈皮,味苦、辛,归肺、脾经,理气健脾,燥湿化痰^[92]。陈皮中的柚皮苷可以降低肥胖小鼠脂肪和肝脏重量、肝脏TC和TG浓度,降低血浆LDL-C水平,下调PCSK9、SREBP-2和SREBP-1的表达,上调p-AMPK α 和LDLR的水平^[109];橙皮苷通过抑制肝脏脂肪酸生物合成和增加脂肪酸氧化来预防肝脏脂肪变性和血脂紊乱^[110]。

中医药治疗从脏腑辨证角度出发,常辅以针灸、食疗等方法减轻患者服药剂量及频率,

整体调治, 成本低, 副作用小^[11]; 降脂中药多为药食同源, 兼顾饮食调节, 防治血脂异常效果显著。

5 结论

综上所述, 高脂血症涉及人群广, 是引起心血管疾病的重要因素, 随着高脂血症的年轻化, 对该病的治疗越来越受到重视。现阶段机制研究表明, 各病因间联系紧密、相互作用, 但很多潜在的作用机制还需进一步探讨。高脂血症病程反复绵长的特点常需要临床进行长期用药治疗。他汀类一直是临床治疗的一线药物, 但长期服用会引起肌痛、肌炎、肝功异常等不良反应, 因此找寻药效好、副作用小的降脂药物一直都是研究的热点。中药在辨证论治思想指导下, 具有多途径、多靶点、整合调节机体功能的特点, 在治疗高脂血症这种慢性全身性疾病中独具优势, 现阶段各类中药的降脂药效日趋明确, 但相关作用机制仍需科研工作者不断探索, 以期对高脂血症进行更有效、明确的干预。未来对高脂血症的治疗可以疾病特点为切入点, 中西医联合用药, 辅以中医针灸、食疗及太极拳等疗法, 以维持血脂长期的稳定状态。此外, 针对菌群-脑-肠轴上相关靶点药物的开发也极具前景。

参考文献

- [1] Yang L, Li Z, Song Y, et al. Study on urine metabolic profiling and pathogenesis of hyperlipidemia. *Clinica Chim Acta*, 2019, 495: 365-373
- [2] Taddei C, Zhou B, Bixby H, et al. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 2020, 582(7810): 73-77
- [3] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2016, 133(4): e38
- [4] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- [5] 国务院. 国务院新闻办就《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》有关情况举行发布会[EB/OL]. (2020-12-24) [2022-03-01]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-12-24/content_5572983.htm
- [6] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 689-700
- [7] Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical management of hypertriglyceridemia in the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(11): 72
- [8] 赵水平, 张大庆, 赵旺. 中国血脂学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2019
- [9] Hieronimus B, Stanhope KL. Dietary fructose and dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(1): 20-26
- [10] Yan H, Niimi M, Matsuhisa F, et al. Apolipoprotein CIII deficiency protects against atherosclerosis in knockout rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2095-2107
- [11] Trautwein EA, McKay S. The role of specific components of a plant-based diet in management of dyslipidemia and the impact on cardiovascular risk. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2671
- [12] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188
- [13] Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(5): 1146-1155
- [14] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): e34
- [15] Rohr MW, Narasimulu CA, Rudeski-Rohr TA, et al. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review. *Adv Nutr*, 2019, 11(1): 77
- [16] Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9): 771-782
- [17] Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93: S52-S59
- [18] Su X, Cheng Y, Zhang G, et al. Novel insights into the pathological mechanisms of metabolic related dyslipidemia. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5675-5687
- [19] Chen S, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud*, 2013, 10(2-3): 88-100
- [20] Fukui T, Hirano T. High-density lipoprotein subspecies between patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes without / with intensive insulin therapy. *Endocr J*, 2012, 59(7): 561-569
- [21] Lally S, Tan CY, Owens D, et al. Messenger RNA levels

- of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann–Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 1008-1016
- [22] Rashid S, Tavori H, Brown PE, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation*, 2014, 130(5): 431-441
- [23] Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, et al. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24783
- [24] Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*, 2019, 92: 71-81
- [25] Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Epidemiologic evidence on serum adiponectin level and lipid profile. *Int J Prev Med*, 2013, 4(2): 133-140
- [26] Li Y, Liu Q, Kang C, et al. Serum and urine ANGPTL8 expression levels are associated with hyperlipidemia and proteinuria in primary nephrotic syndrome. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 130
- [27] 刘娇娇, 徐虹, 戴如凤, 等. 血管生成素样蛋白3参与肾病综合征高脂血症发生的初步探索. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(9): 669-673
- [28] Chi X, Britt EC, Shows HW, et al. ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab*, 2017, 6(10): 1137-1149
- [29] Vaziri ND. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Front Biosci*, 2018, 23(1): 146-161
- [30] Su X, Peng H, Chen X, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clinica Chim Acta*, 2022, 527: 61-70
- [31] Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 326-333
- [32] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493
- [33] Kim JD, Yoon NA, Jin S, et al. Microglial UCP2 mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 952-962.e5
- [34] Sanz Y, Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 291-317
- [35] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J*, 2013, 7(4): 880-884
- [36] Jia X, Xu W, Zhang L, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 634780
- [37] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 280-295
- [38] Broeders EPM, Nascimento EBM, Havekes B, et al. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 418-426
- [39] Xue R, Su L, Lai S, et al. Bile acid receptors and the gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease. *Cells*, 2021, 10(11): 2806
- [40] Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1671-1684
- [41] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013
- [42] Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem*, 2007, 40(9-10): 575-584
- [43] Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity mechanistic insights and clinical implications. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328-350
- [44] Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*, 2017, 22(1): 85-96
- [45] Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(6): 935-955
- [46] Muro E, Atilla-Gokcumen GE, Eggert US. Lipids in cell biology: how can we understand them better? *Mol Biol Cell*, 2014, 25(12): 1819-1823
- [47] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. *Circulation*, 2018, 137(15): 1571-1582
- [48] Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2001, 110(5): 352-360
- [49] Hemánková E, Ák A, Poláková L, et al. Polymeric bile acid sequestrants: review of design, *in vitro* binding activities, and hypocholesterolemic effects. *Eur J Medicinal Chem*, 2018, 144: 300-317
- [50] Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia.

- Pediatr Rev*, 2020, 41(8): 393-402
- [51] Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP, et al. Colesevelam: a new and improved bile acid sequestrant? *Curr Pharm Des*, 2013, 19(17): 3115-3123
- [52] Parhofer KG. Oral lipid-lowering treatments beyond statins: too old and outdated or still useful? *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(12): 74
- [53] Insull Jr W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *Southern Med J*, 2006, 99(3): 257-273
- [54] 董晓柳, 朱丽霞, 徐士军. 普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及炎症因子的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(2): 177-181
- [55] Yamamoto A, Hara H, Takaichi S, et al. Effect of probucol on macrophages, leading to regression of xanthomas and atheromatous vascular lesions. *Am J Cardiol*, 1988, 62(3): B31-B36
- [56] 倪占玲, 高传玉, 赵水平. 普罗布考对体内巨噬细胞胆固醇逆转运的影响与机制. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(1): 49-52
- [57] Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Did we abandon probucol too soon? *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4): 304-316
- [58] Giampietro L, Ammazalorso A, Amoroso R, et al. Development of fibrates as important scaffolds in medicinal chemistry. *ChemMedChem*, 2019, 14(11): 1051-1066
- [59] Pettersen JC, Pruimboom-Brees I, Francone OL, et al. The PPAR α agonists fenofibrate and CP-778875 cause increased β -oxidation, leading to oxidative injury in skeletal and cardiac muscle in the rat. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(3): 435-447
- [60] Mehlum A, Staels B, Duverger N, et al. Tissue-specific expression of the human gene for lecithin: cholesterol acyltransferase in transgenic mice alters blood lipids, lipoproteins and lipases towards a less atherogenic profile. *Eur J Biochem*, 1995, 230(2): 567-575
- [61] Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 124
- [62] Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Clinical applications of a novel selective PPAR α modulator, pemafibrate, in dyslipidemia and metabolic diseases. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(5): 389-402
- [63] Tuteja S. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(16): 1143-1150
- [64] Chen J, Yang Z, Dong G. Niacin nutrition and rumen-protected niacin supplementation in dairy cows: an updated review. *Br J Nutr*, 2019, 122(10): 1103-1112
- [65] Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D, et al. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J Lipid Res*, 2004, 45(10): 1835-1845
- [66] Wang W, Basinger A, Neese RA, et al. Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(3): E540-E547
- [67] Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Effects of extended-release niacin on the postprandial metabolism of Lp(a) and ApoB-100-containing lipoproteins in statin-treated men with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2686-2693
- [68] Khera AV, Qamar A, Reilly MP, et al. Effects of niacin, statin, and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2015, 115(2): 178-182
- [69] Goel H, Dunbar RL. Niacin alternatives for dyslipidemia: fool's gold or gold mine? part II: novel niacin mimetics *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(4): 17
- [70] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212
- [71] Benes LB, Bassi NS, Kalot MA, et al. Evolution of omega-3 fatty acid therapy and current and future role in the management of dyslipidemia. *Cardiol Clin*, 2018, 36(2): 277-285
- [72] Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc*, 2011, 70(2): 215-231
- [73] Kastelein JJP, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglycerides (evolve) trial. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 94-106
- [74] Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1022-1036
- [75] Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, et al. Pleiotropic anti-atherosclerotic effects of PCSK9 inhibitors from molecular biology to clinical translation. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(4): 20
- [76] Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11915-11920
- [77] Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, et al. Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein

- biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 412-424
- [78] Kastelein JJP, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation*, 2006, 114(16): 1729-1735
- [79] Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, et al. Lomitapide and mipomersen—inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apoB100 synthesis. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12): 48
- [80] Beshir SA, Hussain N, Elnor AA, et al. Umbrella review on non-statin lipid-lowering therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(5): 437-452
- [81] Wetterau JR, Aggerbeck LP, Laplaud PM, et al. Structural properties of the microsomal triglyceride-transfer protein complex. *Biochemistry*, 1991, 30(18): 4406-4412
- [82] Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(12): 1261-1268
- [83] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2013, 381(9860): 40-46
- [84] Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clinica Chim Acta*, 2018, 487: 117-125
- [85] 李思博, 闫美怡, 刘阳. 降血脂中药功效分类及作用机制研究进展. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5): 166-169
- [86] 李维娜, 冯玲. 高脂血症从脾论治探幽. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 577-580
- [87] 张蕾, 张琪, 游云, 等. 基于代谢组学技术探讨高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀证候的演变规律. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 11
- [88] 王安璐, 徐浩. 徐浩教授辨体质从肝、脾、肾治疗高脂血症经验. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1999-2001
- [89] 刘崧, 纪立金. 浅谈“土壅木郁”理论与临床运用. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 1956-1958
- [90] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会动脉粥样硬化与血脂异常专业组. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识. 中国全科医学, 2017, 20(3): 262-269
- [91] 祝晶晶, 王守富. 血脂异常的中医药研究概述. 中医研究, 2022, 35(1): 83-87
- [92] 国家药典委员会. 中国药典(一部) (2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020, 251
- [93] Li W, Yu J, Zhao J, et al. *Poria cocos* polysaccharides reduces high-fat diet-induced arteriosclerosis in ^{ApoE} mice by inhibiting inflammation. *Phytother Res*, 2020, 35(4): 2220-2229
- [94] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657
- [95] 张建民, 张娜娜, 崔瑾, 等. 薏苡仁提取物改善大鼠非酒精性脂肪肝游离脂肪酸的代谢机制研究. 中国药师, 2017, 20(1): 25-28
- [96] Wang L, Sun J, Yi Q, et al. Protective effect of polyphenols extract of adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) on hypercholesterolemia-induced oxidative stress in rats. *Molecules*, 2012, 17(8): 8886-8897
- [97] Yu F, Gao J, Zeng Y, et al. Effects of adlay seed oil on blood lipids and antioxidant capacity in hyperlipidemic rats. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(10): 1843-1848
- [98] Igboke CJ, Wei M, Feng Y, et al. Coix seed: a review of its physicochemical composition, bioactivity, processing, application, functionality, and safety aspects. *Food Rev Int*, 2022, 38(sup1): 921-939
- [99] 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. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(22): 4218-4228
- [100] Yu Y, Lu J, Sun L, et al. Akkermansia muciniphila: a potential novel mechanism of nuciferine to improve hyperlipidemia. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111014
- [101] Zhou L, Zuo Z, Chow MSS. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12): 1345-1359
- [102] 迟晓君, 朱靖博, 李梅松, 等. 丹酚酸B调节胆固醇代谢的研究. 安徽农业科学, 2011, 39(08): 4742-4746
- [103] 陈娟, 邓军, 张宇燕, 等. 丹参素对高脂血症大鼠脂代谢调节机制研究. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 313-317
- [104] Chen J, Deng J, Zhang Y, et al. Lipid-lowering effects of Danhong injection on hyperlipidemia rats. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 437-442
- [105] Xing WW, Wu JZ, Jia M, et al. Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(7): 457-462
- [106] Tao T, Zhang Q, Liu Z, et al. *Polygonum cuspidatum* extract exerts antihyperlipidemic effects by regulation of PI3K/AKT/FOXO3 signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3830671
- [107] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953
- [108] Wang T, An Y, Zhao C, et al. Regulation Effects of

- Crataegus pinnatifida* Leaf on Glucose and Lipids Metabolism. [J Agric Food Chem](#), 2011, 59(9): 4987-4994
- [109] Sui GG, Xiao HB, Lu XY, et al. Naringin activates AMPK resulting in altered expression of SREBPs, PCSK9, and LDLR to reduce body weight in obese C57BL/6J mice. [J Agric Food Chem](#), 2018, 66(34): 8983-8990
- [110] Assini JM, Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and lipid metabolism. [Curr Opin Lipidol](#), 2013, 24(1): 34-40
- [111] 张宝珍, 张凯. 从发展战略角度观中医药防治血脂紊乱的优势与挑战. [解放军医药杂志](#), 2019, 31(5): 109-112