

从调脂治疗的新靶点谈中药调脂作用机制和应用前景

梁 东 辉

(南方医科大学附属珠江医院中医科, 广东省广州市工业大道 253 号, 510282)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072935)

* 通讯作者: dhliang2005@21cn.com, (020)61643457

[摘 要] 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)具有抗动脉粥样硬化(AS)的作用, 升高 HDL-C 是抗 AS 的治疗靶点之一。国外一直在积极研发升高 HDL-C 的药物, 但迄今为止, 尚无安全有效的药物问世。近 30 年的调脂中药的研究, 证实中药具有多途径、多靶点干预、广谱降脂、毒性低、疗效确切等优势, 针对 HDL-C 代谢环节的治疗是调脂治疗的新靶点, 应用健脾益气活血中药可望有升高 HDL-C、调节胆固醇逆转运(RCT)的作用, 具有良好的应用前景。

[关键词] 血清高密度脂蛋白; 靶点; 调脂中药

动脉粥样硬化(AS)是冠心病(CHD)的病理基础, 血脂异常是贯穿于整个 AS 发生发展过程中的主要危险因素。流行病学调查结果显示, 我国人群的血脂水平和冠心病的发病率、死亡率正在逐年增高。重视血脂异常在心血管疾病中的作用, 并加以积极干预, 已成为共识, 以他汀类为代表的抑制胆固醇合成的药物取得了世人瞩目的成效, 随着他汀类药物的不断更新, 人体血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平已能降到自然状态的低极限($< 1.8 \text{ mmol/L}$), 即使这样, 他汀类药物也只能减少 25%~40% 的心血管病事件, 仍然有 60%~75% 事件不能单纯靠降低 LDL-C 预防^[1]。需要寻找新的治疗目标。

大量的流行病学和循证医学证据表明, 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)具有抗 AS 的作用, HDL-C 水平与冠心病发病率呈明显负相关, 低 HDL-C 是冠心病的独立危险因素, HDL-C 是迄今唯一具有抗 AS 作用的心脏保护性因子^[2]。因此, 升高 HDL-C 水平是抗 AS 的治疗靶点之一。但目前尚无理想的方法, 传统的升高 HDL-C 措施相当有限, 目前仅有的几种药物的疗效和安全性亦不能令人满意, 为此针对 HDL-C 代谢环节的靶向治疗药物是目前研究的热点。

1 以 HDL-C 为治疗靶点的化学药物

文献报道, 他汀类药物使能 HDL-C 升高 6%~10% 左右, 贝特类药物除能明显地降低甘油三酯(TG)外, 还能使 HDL-C 升高 10%~20%^[3]。其升高幅度在一定程度上依赖于基线 TG 水平。烟酸是目前升高 HDL-C 最为有效的药物, 其升高幅度在

15%~35%^[3]。然而这些药物的主要作用都是以降低非 HDL-C(包括 LDL-C 和极低密度脂蛋白胆固醇)和 TG 为主的, 与它们降低非 HDL-C 的幅度相比, 升高 HDL-C 的性能并不突出。目前临床上尚无单独升高 HDL-C 的药物。为此国外一直在积极开发各种升高 HDL-C 的替代药物, 包括核肝 X 受体(LXR)激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)激动剂、胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂、HDL-C 类似物等, 但其临床应用的意义有待于大规模的临床试验验证。

CETP 抑制剂 Torcetrapib 是一种新型的有效升高 HDL-C 的药物, 是一种与 HDL-C 颗粒有关的糖蛋白, 抑制 CETP, 阻断胆固醇酯向含 ApoB 的脂蛋白, 如 LDL-C 等的转运, 从而升高 HDL-C 水平, 增大 HDL 颗粒, 同时也介导胆固醇酯转运至巨噬细胞形成泡沫细胞。研究证实, Torcetrapib 能显著抑制 CETP 活性, 并剂量依赖性升高 HDL-C 水平, 10mg/d 可升高 HDL-C 约 16%, 120mg/d 则可升高 HDL-C 91%, 同时 ApoA1 的水平也有升高^[4]。然而迄今为止, 有关 CETP 抑制剂 Torcetrapib 的最大规模的临床试验(ILLUMINATE 试验)研究结果显示, 阿托伐他汀联合 Torcetrapib 治疗组死亡率高于单用阿托伐他汀组, 以致该研究被提前终止^[4]。尽管 CETP 抑制剂(torcetrapib)升高 HDL-C 的临床试验未能证实其有益作用, 但是 HDL-C 仍然是 AS 的保护性因素这一理念没有动摇。ILLUMINATE 研究将视线从对 HDL-C 浓度的关注转移至 HDL-C 的质量。提示仅仅升高 HDL-C 水平并不一定是开发 HDL-C 治疗新措施的最佳目标, 在升

高 HDL-C 水平的同时,应该更加重视 HDL-C 的功能。HDL-C 除了影响胆固醇逆转运之外,还有抗氧化、抗炎、抗血栓形成以及稳定内皮细胞等改善动脉粥样硬化的特性。通过药物干预,可以强化 HDL-C 的这些抗 AS 特性,提高其保护作用。所以提高和改善 HDL-C 功能的药物的研发是今后发展的重要方向。

2 中药的调脂作用机制

从 20 世纪 70 年代起,国内外越来越重视对中药调脂作用的研究,尤其是近十几年来的研究取得了较大的进展。临床和实验研究证实,许多单味中药、中药的有效成分和中药复方制剂能通过多靶点、多途径在体内发挥降脂作用,且长期用药无不良反应。中药的调脂作用机制主要有以下几个方面。

2.1 抑制外源性脂质的吸收

这类中药主要是减少和阻碍胆固醇和 TG 的吸收。例如何首乌、决明子、虎杖、大黄等含有蒽醌类化合物及其衍生物,能促进肠蠕动,减少脂类在肠道停留时间,减少 TG 和胆固醇在肠道的吸收^[5-7];荷叶能使肠道形成一层膜,阻止脂类进入小肠黏膜细胞,减少吸收;植物固醇可与胆固醇竞争酯化酶,使胆固醇不能酯化,从而减少胆固醇的吸收,如大豆、绿豆等豆类含有的豆固醇,海藻类、蒲黄等所含有的谷固醇,能抑制胆固醇的吸收^[8]。

2.2 抑制内源性脂质的合成

血浆脂蛋白中的胆固醇大部分是体内合成而不是直接从食物中吸收的。中药通过抑制胆固醇生物合成途径中一个或几个环节而减少胆固醇的合成。如泽泻中的三萜化合物可影响脂肪酸分解,减少乙酰辅酶 A 的合成,从而影响胆固醇的合成,决明子可通过抑制细胞内胆固醇的合成而发挥降脂作用,大黄、丹参具有抑制胆固醇内源合成作用,姜黄可抑制脂肪酸的合成,绞股蓝可减少游离脂肪酸的生成量等。

2.3 改善脂质的分布与转运,促进脂质代谢与排泄

研究发现,许多中药及复方的调脂机制与其上调低密度脂蛋白受体(LDLR)基因 mRNA 表达、下调肝脏特异性表达基因 angptl3 有关。此外,还可提高卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)、肝脂酶(HL)、脂蛋白脂酶(LPL)等的活性,从而促进脂质的运转、代谢与排泄。例如姜黄素通过 SRE-1 调控途径上调 LDL 受体活性起到降胆固醇的作用^[9];山楂叶总黄酮通过 PPAR γ -PPRE 调控系统增加了脂

蛋白脂酶表达,达到降甘油三酯的作用^[10];丹参酮和川芎嗪主要通过 SRad-SRap 调控系统抑制 SR-A1 清道夫受体过量表达,抑制了巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的过量摄取,避免过多转化为泡沫细胞^[11-12]。大黄、姜黄能促进胆汁的分泌,可使粪便中排泄的胆酸和胆固醇增加等。

2.4 抗脂质过氧化

银杏叶能显著改善高脂所诱导的血管内皮依赖性舒张功能障碍,降低血浆非对称性二甲基精氨酸(ADMA)和丙二醛(MDA)含量以及增加一氧化氮(NO)水平,具有降低血脂和保护血管内皮功能的作用,其作用与抑制脂质过氧化、调节 ADMA/NO 系统有关^[13]。刺五加促进脂类的氧化供能而增强脂质的氧化代谢,使肝微粒体的 Hmg 辅酶 A 还原酶明显受抑制从而减弱胆固醇在肝内的合成,同时激活 7- α -羟化酶活性而加强胆固醇转化为胆汁酸,进而增加胆固醇随胆汁排泄,具有明显降低血清胆固醇和甘油三酯水平的作用^[14]。黄芪对小鼠脑和肝组织的脂质过氧化反应有明显抑制作用,可降低小鼠血清中过氧化脂质,而对 RBC-SOD 活性有明显的激活作用,并可增强血清、肝组织的硒含量,加强内源性氧自由基清除系统的功能,减少自由基作用于膜脂质生成脂质过氧化物^[15]。

2.5 抑制血小板聚集,改善血液流变学异常

国内研究表明,高脂血症与患者血液黏稠度及中医的“瘀血证”、“痰浊证”呈正相关。因此,通过活血化瘀、利湿化痰,可使痰瘀现象减轻,从而起到降血脂作用。前列腺素 I₂ (PGI₂) 是血管内皮细胞产生的前列腺素族物质,有扩张血管和抑制血小板凝集作用,同时有增强胆固醇脂酶活性、减少动脉壁胆固醇的蓄积和增加纤溶活性等作用。中药蒲黄、薤白、赤芍等,以及小柴胡汤等复方能升高高脂血症患者和动物的血浆 PGI₂ 水平,同时可降低其对应物血栓素 A₂ (TXA₂) 水平,使 PGI₂ 及 TXA₂ 的平衡恢复正常,从而发挥降脂、抗 AS 作用。

3 调脂中药的研究现状和应用前景

3.1 单味调脂中药的研究

单味降脂中药因其成分相对单一,药效便于控制,降脂环节、途径和靶点相对比较明确,已成为调脂中药研究的热点。近年来,先后发现的降脂单味中药有 90 余种,其中降胆固醇为主的中药有蒲黄、泽泻、人参、灵芝、当归、川芎、杜仲、银杏叶、荷叶、薤白、陈皮、半夏、怀牛膝等。降甘油三酯为主的中药

有金银花、柴胡、大黄、黄连、黄芩、刺五加叶等。同时能降胆固醇和甘油三酯的中药有泽泻、绞股蓝、姜黄、虎杖、决明子、何首乌、山楂、大黄、蒲黄、银杏叶、女贞子、三七、枸杞子、桑寄生、葛根、水蛭、茶叶、大蒜、茵陈、黄精、熊胆、月见草等。现代药理研究证实,许多中药在治疗高脂血症中显示出独特的优势和疗效,具有多靶点、多环节的特点,例如何首乌能从胆固醇的吸收、代谢等方面防治高脂血症,体外实验表明,何首乌能与胆固醇结合,减少胆固醇经肠道的吸收。其所含蒽醌类化合物还能促进肠蠕动,抑制胆固醇在肠道的再吸收,并能促进胆固醇代谢。此外,中药不仅具有降血脂、防治动脉硬化的作用,同时还兼有抗心绞痛、抗血栓形成以及降压等作用。

3.2 调脂中药复方制剂的研究

中药复方作为中医临床用药的主要形式,体现了中医整体观念和辨证论治的特点。近十几年来,我国在中药复方及其新剂型方面做了大量的研究工作。通过动物实验和临床观察对降脂中药复方制剂的研究较多,众多医家在中医基础理论的指导下,根据自己的临床感悟,针对高脂血症的病因病机研制出许多降脂中药复方制剂,推动了降脂中药的开发和研究。目前日本研究和应用较多的降脂中药复方主要是我国的古名方,特别是经方。而国内研究和应用较多的是根据高脂血症的不同证型、结合现代药理学研究成果,选择降脂作用确切的中药所设立的复方制剂。现代中医对高脂血症的认识,普遍认为,本病属于“本虚标实”、“痰浊”、“血瘀”范畴,与肝、脾、肾功能失调及过食肥甘有关。故临床辨证多归于痰浊内阻、脾虚湿盛、肝肾亏虚、气滞血瘀等。治疗时常采用化痰降浊、健脾祛湿、补益肝肾、滋阴养血、活血化瘀、清利湿热、利水清痰、疏肝利胆、消食导滞、清热通便等方法。以上各法有单独使用,也有两种或两种以上合用。统计显示,具有降脂作用的经方名方有二陈汤、大柴胡汤、小柴胡汤、参苓白术散、温胆汤、防风通圣散、六味地黄丸、桂枝茯苓丸、桃仁承气汤、大黄廑虫丸、血府逐瘀汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、茵陈蒿汤、三黄泻心汤、失笑散、二至丸等。从目前的研究内容来看,指标多限于对血脂、血液流变学及动脉硬化指数等项目的观察,不够广泛深入,特别是结合药理实验进行中药降脂作用机制、作用环节及复方配伍规律的研究较少,规范的临床研究缺乏。需做更进一步的系统诊治理论研究和更高层次的临床实验研究,包括在分子水平阐明中药

复方作用机制、用现代分子生物学的语言来阐明中药复方的作用机理和配伍原理等,以探索有确切高效的方药以供临床应用。

3.3 调脂中成药的研究

《中国中成药类调脂药物市场研究报告》显示,中成药在医院调脂用药中占7.4%,一般认为,中成药的降脂效果不及化学药物,但其具有副作用小的特点,一些降脂作用较为明显的产品(如血脂康等)在临床广泛应用,在零售市场占有39%的份额。血脂康、脂必妥、绞股蓝总甙片、松龄血脉康胶囊、心脑血管软胶囊等,在零售市场所有品牌排名中列前十位,成为重要的降脂品牌。可见,中成药在我国调节血脂和抗动脉粥样硬化治疗中占有重要的地位。

血脂康是现代中药的典范,研究结果显示,血脂康具有良好的调脂及抗动脉粥样硬化的作用。它还能有效控制餐后TG水平,降低血中C反应蛋白水平,改善冠心病患者血管内皮功能等。历时8年的中国冠心病二级预防研究(CCSPP)证实了血脂康的临床疗效和安全性,为国际血脂研究提供了东方人的循证医学证据。血脂康尤其适合血脂边缘升高或“正常”的冠心病高危人群长期调脂治疗,是2007年《中国成人血脂异常防治指南》唯一推荐的调脂中药。《血脂康胶囊临床应用中国专家共识》^[16]指出:血脂康由特制红曲发酵精制而成,富含多种天然复合他汀,还含有异黄酮、甾醇、20种氨基酸、不饱和脂肪酸、镁、硒等有效成分。这些成分可以有效调脂,改善动脉硬化,减少心脑血管事件。有专家认为,血脂康降低心脑血管事件作用明显,还发现长期服用该药的患者肿瘤死亡显著降低,可能与血脂康成分中含有的多种氨基酸以及镁、硒等微量元素相关。表明疗效确切的调脂中成药在心脑血管病的防治中具有广阔的空间。

3.4 中药调脂的优势和应用前景

中医药是源于临床的,古代中医虽然没有高脂血症的病名,但有关高脂血症的症状、病因、病机、治法、方药等方面的论述在古医籍中均有记载。近代医家认为,“高血脂为血中之痰浊”,国家中医药管理局“十一五”重点专科协作组为规范中医病名,将高脂血症命名为“血浊”,并进行了多中心、大规模、大样本、长时间的临床研究,随着对调脂中药研究的不断深入,发现并证实调脂中药具有多途径、多靶点干预、广谱降脂、毒性低、疗效确切等优势,不仅能有效地改善临床症状,降低LDL-C、TC和TG,升高

HDL-C, 而且还能带来更多的调脂以外的益处, 包括抗血小板聚集、改善血液流变学异常、保护血管内皮功能等。对多种危险因素并存的冠心病、老年高血压病、糖尿病等合并血脂异常的患者, 可得益于中药的多重功效和综合作用, 能够更加有效地降低心脑血管事件, 显著改善患者的预后和降低病死率。因此调脂中药具有良好的应用前景。

尽管目前调脂中药的研究主要集中在降低 LDL-C、TC、TG 水平层面, 但针对 HDL 代谢环节的靶向治疗中药的研究已经开始。我们通过对古今文献的研究和分析, 结合多年来对血清脂蛋白颗粒及其代谢的临床和实验研究结果, 提出健脾益气活血中药可能有升高 HDL-C、调节 RCT 的假说, 进一步研究将通过观察健脾益气活血中药干预 HDL-C 及其亚类代谢等方面寻找有关证据, 验证其对 RCT 的调节作用, 为研发提高和促进 HDL-C 功能的中药新药提供依据。

参考文献

- [1] 彭道泉, HDL 治疗的新靶点[J]. 中国心血管杂志, 2008, 13(2): 84—85.
- [2] Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Beyond LDL-C—the importance of raising HDL-C[J]. Curr Med Res Opin, 2002, 18(1): 36—44.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南(2007)[J]. 中华心血管病杂志 2007, 35(5): 390—419.
- [4] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(13): 1304—1316.
- [5] 胡昌江, 马烈, 何学梅, 等. 九制大黄蒽醌衍生物对动物高
- 血脂及血液流变学的影响[J]. 中成药, 2001, 23(1): 31—33.
- [6] 李楚华, 李续娥, 郭宝江. 决明子提取物降脂作用研究[J]. 华南师范大学学报, 2002, (4): 29—32.
- [7] 何菊英, 刘松青, 彭永富, 等. 决明子降血脂作用机制研究[J]. 中国药房, 2003, 14(4): 202—204.
- [8] 刘浩然, 田育望. 中药降脂活性成分药理作用研究概述[J]. 湖南中医药导报, 2006, 8(12): 742—745.
- [9] 范春雷, 沃兴德, 罗艳, 等. 姜黄素对爪蟾卵母细胞表达人低密度脂蛋白受体的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 432—435.
- [10] 严瑾, 沃兴德, 范春雷, 等. 山楂叶总黄酮对 PPAR γ -PPRE 信号调控系统的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(8): 625—628.
- [11] 范春雷, 高丽萍, 沃兴德, 等. 川芎嗪对爪蟾卵母细胞外源清道夫受体基因表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(6): 746—750.
- [12] 高丽萍, 沃兴德, 范春雷, 等. 丹参酮对爪蟾卵母细胞外源清道夫受体-A I 基因表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(10): 744—766.
- [13] 李年生, 范若皓, 何莉梅, 等. 银杏叶提取物 EGb761 对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(16): 1545—1548.
- [14] 睢大员, 韩丛成, 于晓风, 等. 刺五加叶皂苷对高脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2004, 30(1): 56—59.
- [15] 张燕燕, 颜敏, 文学明. 黄芪抗脂质过氧化作用的研究[J]. 医药导报, 2002, 21(9): 544—545.
- [16] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中国社区医师, 2009, 25(14): 9—10.

(收稿日期: 2011-08-30; 修回日期: 2011-10-13)

[编辑: 黄 健]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1—6 集), 由董建华、王永炎两位院士牵头, 组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写, 共收录 434 位名老中医的 5172 例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。通过阅读这些医案, 读者如同在名老中医的带领下一步一步走近患者, 进行思考分析, 对于广大的中医医生临床诊治、深入研究及成长发展具有重要的指导作用。医案中的按语或为名医本人所撰, 或由后人、门徒所加; 编者评注由丛书主编、副主编所撰。第 1、2 集主要收录 146 位名老中医的 1850 例医案, 第 3、4 集主要收录 142 位名老中医的 1884 例医案, 第 5、6 集主要收录 146 位名老中医的 1438 例医案。本丛书特点: ①所选名中医在全国有广泛的影响, 极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定, 真实、可靠。其中一部分名老中医已谢世, 因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引, 第 6 集书末附有丛书的总病名病证索引, 方便读者查阅。

《中国现代名中医医案精粹》(1—6 集) 为精装 16 开本, 已由人民卫生出版社于 2010 年 12 月出版。第 1 集 694 页, 定价 95 元; 第 2 集 669 页, 定价 92 元; 第 3 集 720 页, 定价 96 元; 第 4 集 820 页, 定价 108 元; 第 5 集 619 页, 定价 85 元; 第 6 集 558 页, 定价 75 元。单购一集每本加邮挂号费 5 元, 全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址: 北京市东直门南小街 16 号中医杂志北京医海林音像书店; 邮政编码: 100700; 联系电话: (010)64013162, (010)64014411—3053。