

减肥中药及方剂的药理研究进展

广州市中医医院(510130)

李博萍*

广州市中医中药研究所

潘竞锵 韩 超

摘 要 研究表明,许多中药及方剂在不同的实验性肥胖模型中显示减肥和调血脂作用,部分方剂的减肥作用已得到临床研究的证实。作者还就动物模型、实验设计和药效、毒性等进行了分析和评价。

关键词 中药 方剂 药理作用 减肥

肥胖是一种常见的病症,在我国其发病率为10%~20%。肥胖不但影响体态和活动,而且易并发高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病、高血压、糖尿病、痛风、脂肪肝、内分泌失调、肺泡低换气综合征、胆囊炎以及抵抗力低下而易感染,故有碍延寿和有损健康。因此,科学地防治肥胖是保健、延寿的措施之一。其中,中药是防治肥胖的有效手段。近5年来,国内外学者对减肥调脂中药及方剂的药理进行了大量研究,笔者就此作一综述,以供参考。

1 研究方法

1.1 体内实验:按病因分类,有下列5种常用的动物模型^[1]:①遗传性肥胖;②营养性肥胖;③缺少运动;④内分泌性肥胖;⑤下丘脑性肥胖。目前,国内常用的是营养性肥胖和下丘脑性肥胖。另外,宋菊敏等^[2,3]用静脉注射小量链脲霉素后,加饲高脂、高热量饲料,造成胰岛素抵抗(IR)、糖耐量减退(IGT)、高脂血症、肥胖的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)大鼠模型,该鼠尚有脂质过氧化物(LPO)增高,超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,并伴有动脉粥样硬化(AS)的表现^[4]。虽然其病因是链脲霉素使胰岛素敏感细胞的受

体和受体后环节糖代谢的级联反应(Cascade)功能障碍和胰岛 β 细胞少量受损:高脂、高热量饲料引起脂肪组织增生、肥胖;但因组织对胰岛素敏感性降低,进而又刺激胰岛素分泌,数周后,即可形成NIDDM肥胖模型。其病理生理改变与遗传性和下丘脑性肥胖模型所表现的高胰岛素血症、高脂血症和肥胖等病症极为相似,故认为是研究防治肥胖的另一类动物模型。

1.2 观察指标:主要有^[1]:体重和Lee's指数(也称肥胖指数);体脂重量(脂肪指数);脂肪细胞大小、数量;空肠绒毛表面积的大小;血脂测定等。

1.3 体外实验:离体脂肪组织游离脂肪酸(FAA)释放试验^[5]。

2 药物的体内减肥作用

2.1 对营养性和高脂性肥胖模型的作用:汪晓立等^[6]研究了柳茶水提取物对脂类代谢的作用,结果表明柳茶能显著降低大鼠血清甘油三酯(TG)和 β -脂蛋白(β -LP),虽对总胆固醇(TC)作用较弱,却能提高高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)含量,降脂特点与安妥明相似,但在营养性大鼠模型上未显示减肥作用。吕江陵等^[7]观察到健美袋泡茶(主含苦丁茶)

* Address: Li Boping, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou

李博萍 1993年7月毕业于广州中医药大学中药系,理学学士学位。工作于广州市中医医院药剂科,于1994年7月被聘为中药师。参加了广州市科学技术委员会资助课题和广东省中医药管理局课题各1项。有《敷痔散的药效学研究》一文在《广州医药》上发表,并在广州市卫生局系统青年医学论文大赛上获纪念奖。

能降低营养性大鼠 TG 和脂肪指数;提示其可抑制 TG 吸收或促进其分解,但对 TC、HDL-C 及空肠绒毛密度和表面积的作用不明显,仅能减缓动物 Lee's 指数的增长。王巍等^[8]的结果表明,参蜚减肥粉(党参、土鳖虫、泽泻等)可降低高脂饲料(HFD)引起肥胖模型大鼠的 Lee's 指数和脂肪指数,降低血糖(BS)和血清、肝脏的 TC、TG 水平,对胰岛素(ins)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)和雌二醇(E_2)含量有一定影响,不影响血睾酮(T)、皮质醇(Cort)、cAMP 和 cAMP/cGMP 比值,不抑制 α -淀粉酶活性和食物的摄入;认为药物的减肥机制是与调节糖、脂代谢以及 ins、 T_4 和 E_2 水平有关。在肥胖小鼠模型也能降低 Lee's 指数和脂肪指数,血清 BS、TC、TG 水平,而不影响摄入量、热量以及耐缺氧、耐疲劳能力^[9]。吴小南等^[10]用降脂中药(苍术、荷叶、决明子、莱菔子等)煎剂能明显抑制 HFD 引起大鼠的增重、TG、LDL-C 含量升高及 HDL-C 含量降低,提示该煎剂具有一定的减肥和调脂作用。何明等^[11]的研究结果表明,富士减肥冲剂(决明子、金银花等)能明显抑制 HFD 喂饲大鼠及鹌鹑的体重、Lee's 指数和体脂增加,单位面积脂肪数目减少,但无抑制食欲和致腹泻等现象;另外,还有调血脂等作用。龚康敏等^[12]观察到荷叶合剂能抑制正常小鼠的增重、降低 TC、TG;抑制 HFD 大鼠的增重,降低 TC、TG、LDL-C、动脉硬化指数(AI)、全血比粘度和红细胞比容,改善高脂大鼠血液的浓、粘状态,并减少脂肪肝的发生率,药理作用优于大雁减肥茶;合剂中,又以纯中药方剂的作用更强,加入天然氨基酸后,似未见明显效果。

上述研究结果可见文献^[1]介绍的营养性肥胖造模方法实验周期长,对动物有特殊要求,且造模不稳定,模型对药物不敏感。用高脂饲料喂饲,则可在 2~4 周内引起成年小鼠和大鼠的肥胖和血脂改变,且多种中药方剂均有减肥、降脂作用^[8~13]。因此,高脂饲料造

模的方法更适用于减肥降脂药物的筛选、研究。

2.2 对谷氨酸钠(MSG)致下丘脑性肥胖模型的作用:钱伯初等^[14,15]在 NIH 肥胖小鼠模型上分别证实,花粉能抑制肥胖小鼠的增重,降低其 Lee's 指数和脂肪指数、血清和肝脏 TC、TG 含量;认为花粉减肥降脂作用与之升高 HDL 和刺激肝脏微粒体胆固醇的 7α -羟化作用,促进胆固醇转化为胆酸的作用有关;证明了花粉不仅对肥胖有预防作用,且有较好的减肥作用,为临床应用提供了有力证据。钱彦方等^[16]的研究结果显示,轻健胶囊(荷叶、半夏、泽泻、黄芪等)能明显抑制肥胖大鼠体重、Lee's 指数和体脂重量的增加,降低血清 TC、TG 和全血比粘度,提高红细胞电泳时间;以上作用有一定的量效关系,效果略优于月见草油胶囊,而对正常大鼠上述指标的改变作用不明显;认为轻健胶囊降低体重、减少脂肪的蓄积可用于减肥;降低血脂和血液粘稠度对防治肥胖和并发心、脑血管病变有一定意义。王巍等^[17]在 MSG 肥胖大鼠模型也证实参蜚减肥粉能降低肥胖大鼠的 Lee's 指数,使脂肪细胞变小,具减肥作用;降低血清 TG、BS 水平和 AI,具调脂降糖作用;增高低下的 E_2/T 比值,降低高 T 水平;对 T_3 、 T_4 和 Cort 水平均无明显影响;可见方药在该模型的作用机制是与高脂模型的一样,即调节脂、糖和性激素代谢,起到减肥降脂作用,并较芬氟拉明为优。杨军等^[18]用去脂平(葛根等,下称 QZP)在正常的 MSG 大鼠模型上观察到,QZP 仅降低正常大鼠游离胆固醇(Fch),并使脂肪细胞缩小;MSG 肥胖大鼠 TG、TC、Fch、Lee's 指数、脂肪重量及脂肪指数增高,HDL-C 含量下降,镜下脂肪细胞数目减少,与正常大鼠比较,差异有显著性;QZP 能改善病鼠异常指标的变化,效果也优于与之比较的轻身健脂乐。坂根直树等^[19]以防风通圣散(FFTSS)连续给药 8 周,观察其对 MSG 小鼠和生食对照小鼠的影响,结果表明,MSG 组体重、腹膜后白色脂肪

重量、棕色脂肪组织(BAT)重量均较生食对照组增加,而BAT-线粒体(MT)特异二磷酸鸟苷(GDP)结合能及总GDP结合能明显减少;FFTSS能改善MSG小鼠的上述变化(BAT重量除外),还明显增加BAT-MT细胞色素C氧化酶活性;认为该方减肥的作用机制之一是通过活化BAT而引起体重的减轻。因MSG肥胖模型需用乳鼠制作,且实验周期长,在缺乏繁殖、饲养场地的单位则应用受限。另外,其造模机制是以MSG破坏下丘脑“饱觉中枢”而致病,理论上是不适用于中枢性食欲抑制剂的筛选、研究。甲福明(metformin)可改善血糖、血脂和胰岛素敏感性,还有减肥作用^[20],故可作为该模型的阳性对照药。

2.3 对NIDDM肥胖大鼠模型的作用:宋菊敏等^[2,3]在该模型上观察到黄连素和糖尿宁能对抗病鼠高胰岛素血症,降低血清TG、TC、LDL-C、VLDL-C和肝LPO含量,提高HDL-C/TC比值和肝SOD活性,改善IGT,两药作用强度相当,糖尿宁尚有纠正肥胖大鼠超重的趋势;故认为,两药均能增强组织对胰岛素的敏感性,改善异常的糖耐量和血脂水平,提高机体的抗氧化能力,适用于治疗NIDDM和预防AS。熊曼琪等^[21]证实,加味桃核承气汤能减轻NIDDM肥胖大鼠多饮、多食和超重等症状,降低病鼠空腹血糖和高胰岛素水平,提高胰岛素敏感性,增加肝细胞膜释放的抑制腺苷酸环化酶活力的胰岛素介体量,增强基础和胰岛素刺激下脂肪细胞葡萄糖氧化能力;提示该方和美吡达可减轻受体后的胰岛素抵抗,提高病鼠靶细胞对胰岛素的敏感性和反应性。

该模型是NIDDM肥胖大鼠模型,但从病理生理角度看,病鼠表现的IGT、高胰岛素血症、高脂血症等胰岛素抵抗征象和肥胖及AS等综合征是重度单纯性肥胖症患者所常有。故认为该模型适用于降糖药、胰岛素增敏剂和减肥药物的筛选、研究。此外,也用于针灸疗法。国外则用高脂和高糖饲料喂饲大

鼠,可使其出现肥胖、高脂血症、高胰岛素血症等IR的表现^[22],并用于胰岛增敏剂的研究^[23]。

3 药物的体外减肥作用

徐颖^[5]在离体实验观察到大黄、减肥复方和栀子提取液能加快脂肪的水解,增加FFA的释放,认为一些中草药是通过激活脂肪酶,促进脂肪动员、水解,从而显示减肥作用。汪晓立等结果表明,柳茶有类似肾上腺素样促进脂肪分解、释放FFA作用,该作用可被普萘洛尔部分拮抗^[6],提示柳茶可能是激活 β_3 肾上腺素受体,以此促进脂肪的动员分解。

4 问题与展望

在研究中,作者认为有些问题是值得探讨的:(1)对于体外实验,宜介入“血清药理学”和(或)透皮吸收的测定方法,此条件更接近药物的体内过程以及培养组织、细胞的生长环境,因而实验结果的科学性、可信性、重复性更强。(2)除少数研究外,多数实验仅限于观察体重和血脂的变化。目前,已认识到胰岛素和Leptin(瘦素)抵抗在肥胖症中充当了重要角色^[24,25]。近年来发现了肥胖基因的产物Leptin通过影响食欲和能量代谢调节体重。用重组Leptin治疗肥胖小鼠,能使摄食减少,体重减轻,降低血糖、血脂、皮质酮及胰岛素含量^[25,26],因而成为近年研究肥胖-减肥的热点之一。 β_3 肾上腺素受体激动剂CL316243在肥胖和糖尿病的动物模型显示有抗肥胖、糖尿病,改善胰岛素抵抗作用^[27]。鉴此, β_3 肾上腺素受体激动剂的研究开发也是减肥药筛选的新思路。另外,从脂酶抑制剂(如orlistat)中寻找减肥药也是一有效途径。(3)减肥药物实验一般周期均较长(4~8周),药物对靶器官和系统如肝、肾、内分泌、血液等影响的指标均能部分地反映出来:尤其是高脂、高热能饮食,即可能导致和加重肝、肾等器官的损伤;给予药物后,能否减轻由此所致的病变,起码不致于再进一步加重其损伤,以此说明实验结果是非毒性剂量下

的减肥作用,能改善或不影响器官的功能。
(4)由于减肥药物需长期服用,故对减肥药的长期毒性及不良反应应有足够的重视。实验证明多种常用的减肥、调血脂中药,如半夏、泽泻、大黄、银杏、虎杖、甘草、白术等^[28]和苦丁茶^[29],在长期毒性试验中,均显示出全身不同脏器或系统的病理损害,尤其是因服减肥中药而导致数十例病人肾功能衰竭的比利时中药减肥事件^[30],更应以此为鉴。我们应很好地继承和运用中医药关于减肥的传统理论,并借助现代科学理论、技术和方法,多途径、多学科地进行系统研究,从而开发出高效、低毒的减肥中药方剂。

参考文献

1 钱伯初. 中国药理学通报,1993,9(1):75
2 宋菊敏,等. 中草药,1992,23(11):590
3 宋菊敏,等. 中成药,1993,15(4):25
4 雷 涛,等. 中国动脉硬化杂志,1994,2(2-3):92
5 汪晓立,等. 中草药,1995,26(9):473
6 徐 颖. 中成药,1997,19(10):38
7 吕江陵,等. 中药材,1997,20(5):251
8 王 巍,等. 中药新药与临床药理,1994,5(4):15

9 王 巍,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(12):739
10 吴小南,等. 中国中医药信息杂志,1998,5(7):20
11 何 明,等. 江西医学院学报,1995,35(3):23
12 龚康敏,等. 中国中医药科技,1998,5(5):294
13 喻 荣,等. 中医杂志,1997,38(2):104
14 钱伯初,等. 中国病理生理杂志,1993,9(3):430
15 刘雪莉,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(基础理论研究特集):39
16 钱彦方,等. 实用中西医结合杂志,1994,7(6):592
17 王 巍,等. 中国中西医结合杂志,1995,15(基础理论研究特集):343
18 杨 军,等. 安徽医学,1994,15(1):56
19 坂根直树,等. 国外医学-中医中药分册,1995,17(3):33
20 高从容,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(3):162
21 熊曼琪,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(3):165
22 Storlien L H, *et al.* Diabetes,1993,42:457
23 Khoursheed M, *et al.* Metabolism,1995,44:1489
24 Caro J F, *et al.* Lancet,1996,348:159
25 Zhang Y, *et al.* Nature,1994,372:425
26 Pellemounter M A, *et al.* Science,1995,269:540
27 Umekawa T, *et al.* Eur J Endocrinol,1997,136:429
28 王北婴 主编. 中药新药研制与申报. 北京:中国中医药出版社,1995:238
29 汪 敏,等. 中草药,1997,28(5):282
30 吴伯平. 中国中医药科技,1994,1(3):38

(1999-01-18 收稿)

昆布多糖硫酸酯的抑制血管生成和抗肿瘤作用

山东大学生命科学院(济南 250100) 徐中平* 李福川 王海仁

摘 要 昆布多糖硫酸酯是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)附着和 bFGF 依赖性细胞增殖的抑制剂,能够抑制内皮细胞形成管状结构,抑制鸡绒毛膜尿囊膜的形成,并具有抗鼠 RIF-1 肿瘤生长活性。
关键词 昆布多糖硫酸酯 制备 血管生成抑制 抗肿瘤

昆布多糖(laminarin) 又称褐藻淀粉,是一种广泛存在于褐藻中的中性葡聚糖,尤其在昆布属、海带属等植物体中含量丰富。据范曼芳^[1]报道,从海带 *Laminaria japonica* Aresch. 制取昆布多糖,得率可达 1%(相对于海带干重)。昆布多糖在人工条件下可硫酸

化为昆布多糖硫酸酯(laminarin sulphate, LAMS),它具有多方面的生物活性,笔者主要综述 LAMS 在抗血管生成和抗肿瘤两个方面的研究进展。

1 LAMS 的制备

纯净的昆布多糖用溶于 *N,N*-二甲基甲

* Address: Xu Zhongping, College of Life Sciences, Shandong University, Jinan
徐中平 男,1968 年 4 月出生,硕士学位,讲师。细胞生物学专业,多糖研究方向。主要科研成果:天然植物抗癌物质的筛选,获山东大学科技一等奖。栝树根提取物抗癌活性的研究,通过山东省省级鉴定。作者现承担国家“九·五”攻关项目——海带的综合开发和利用课题,主要从事海带多糖的分离纯化、结构分析及其生理活性的研究。