

• 综 述 •

天然产物中生物碱类成分调血脂作用机制研究进展

周 昶¹, 黄 蓉¹, 蔡 园¹, 杨乐怡¹, 董世芬^{1,2}, 姜艳艳^{1,2*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 国家中医药管理局“中药经典名方有效物质发现”重点实验室, 北京 102488

摘 要: 高脂血症是临床常见疾病, 也是动脉粥样硬化、缺血性心脏病、脑中风等心血管系统疾病的重要诱因。天然产物中生物碱类成分具有显著的调血脂作用, 其机制主要包括促进肝脏胆固醇摄取、抑制肝脏胆固醇合成、促进胆固醇转化、抑制肠道胆固醇吸收、促进脂肪酸氧化、抑制脂肪生成、促进脂肪水解、调节胆汁酸代谢、调节肠道菌群、抗脂质过氧化、减轻胰岛素抵抗等。通过查阅近 10 年国内外相关文献, 从作用基因靶点和作用通路层面, 对天然产物中生物碱类化合物调血脂作用机制综述。为生物碱类成分及含有生物碱类成分的中药或天然药物的临床应用提供科学依据。

关键词: 生物碱; 小檗碱; 荷叶碱; 吴茱萸碱; 高脂血症; 调血脂; 调节胆固醇

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)05-1717-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.05.029

Research progress on mechanism of hypolipidemic effect of alkaloid components in natural products

ZHOU Chang¹, HUANG Rong¹, CAI Yuan¹, YANG Leyi¹, DONG Shifen^{1,2}, JIANG Yanyan^{1,2}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Key Laboratory of Discovery of Effective Substances in Classical Prescriptions of Traditional Chinese Medicine, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Hyperlipidemia is a common clinical disease and an important cause of cardiovascular system diseases such as atherosclerosis, ischemic heart disease, and stroke. The alkaloid components in natural products have significant hypolipidemic effects, and the mechanism mainly includes promoting liver cholesterol uptake, inhibiting liver cholesterol synthesis, promoting cholesterol conversion, inhibiting intestinal cholesterol absorption, promoting fatty acid oxidation, inhibiting fat production, promoting fat hydrolysis, regulating bile acid metabolism, regulating intestinal flora, anti-lipid peroxidation, and alleviating insulin resistance. By reviewing relevant literatures at home and abroad in the past ten years, this paper reviews the hypolipidemic mechanism of alkaloid components in natural products from the level of gene targets and pathways. It provides scientific basis for the clinical application of alkaloid components and traditional Chinese medicines or natural medicines containing alkaloid components.

Key words: alkaloid; berberine; nuciferine; evodiamine; hyperlipidemia; hypolipidemic effect; regulation of cholesterol

高脂血症指由于机体脂质代谢紊乱或转运异常而引起血浆中一种或多种脂质结构失衡的代谢性疾病的统称^[1]。主要临床表现为血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油水平升高, 或高密度脂蛋白胆固

醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低^[2-3]。基于以上脂蛋白的临床表现可以分为 4 类: 总胆固醇升高的高胆固醇血症, 三酰甘油升高的高甘油三酯血症, 总胆固醇、三酰甘油皆升高的混合型高脂血症, HDL-C 降低的高密度脂蛋白血症^[4]。高脂

收稿日期: 2023-08-08

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7232287); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (2023-JYB-KYPT-15)

作者简介: 周 昶 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方药效物质基础与质量控制方法。E-mail: zhouchang0226@163.com

*通信作者: 姜艳艳 (1980—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药复方药效物质基础与质量控制方法研究。E-mail: jyyjm1129@163.com

血症影响着人类健康,我国血脂异常人数已超过 4 亿人。对于脑血管疾病而言,高脂血症已成为仅次于高血压和高钠饮食的第 3 大危险因素^[5]。

近年来,大量研究表明中药复方、中药提取物及单体具有良好的调血脂活性^[6-11]。中药单体因结构清晰、疗效确切、作用机制明确等优势而备受关注。天然产物中单体成分生物碱是一类含氮有机化合物,具有多种显著的生物活性,已成为研究热点^[12-15]。根据化学结构的不同,生物碱类成分主要分为异喹啉类、有机胺类、哌啶类、吡咯烷类、萜类、吡啶类、咪唑类等^[16]。文献报道,小檗碱、荷叶碱、胡椒碱、吴茱萸碱、辣椒素等多个生物碱类成分显示出良好的调血脂作用,并已广泛用于高脂血症的临床治疗。本文通过查阅近 10 年国内外相关文献,对天然产物中生物碱类化合物调血脂作用机制进行系统综述,其机制主要包括促进肝脏胆固醇摄取、抑制肝脏胆固醇合成、促进胆固醇转化、抑制肠道胆固醇吸收、促进脂肪酸氧化、抑制脂肪生成、促进脂肪水解、调节胆汁酸代谢、调节肠道菌群、抗脂质过氧化、减轻胰岛素抵抗等,为进一步研究及开发天然产物中生物碱类调血脂新药提供帮助。

1 调节胆固醇代谢

胆固醇代谢平衡对维持细胞和机体的生命活动至关重要,其代谢异常与心脑血管疾病、神经退行性疾病及肿瘤等发生密切相关^[17]。血浆胆固醇水平升高是高脂血症发生的主要原因,天然产物中生物碱类成分调节血浆总胆固醇水平主要表现在以下 3 个方面:(1)促进肝脏胆固醇摄取;(2)抑制肝脏胆固醇合成;(3)抑制肠道胆固醇吸收。

1.1 促进肝脏胆固醇摄取

1.1.1 上调 LDL 受体转录表达 LDL 受体是一种广泛分布于肝细胞表面的多结构域跨膜糖蛋白^[18],在维持体内胆固醇代谢平衡方面处于核心地位。肝细胞表面 LDL 受体与携带外源性胆固醇的 LDL 颗粒结合,细胞通过 LDL 受体介导的内吞作用摄取 LDL-LDL 受体复合物,然后 LDL 从受体解离,内化的 LDL 颗粒被转运到溶酶体中降解为游离胆固醇,促进肝脏胆固醇摄取,进而导致血浆中胆固醇含量降低。因此,上调 LDL 受体转录表达对调控血浆胆固醇稳态至关重要。

异喹啉类生物碱小檗碱具有良好的调血脂生物活性^[19]。Li 等^[20]发现小檗碱可促进腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase,

AMPK) 磷酸化,进而上调 LDL 受体表达。Lee 等^[21]研究发现,小檗碱刺激 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号,间接上调肝细胞表面 LDL 受体启动子转录活性,从而降低 LDL 水平。Abidi 等^[22]研究显示,细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 主要被小檗碱用于延长 LDL 受体 mRNA 半衰期,进而增加 LDL 受体的稳定性。也有报道称小檗碱体内代谢物小檗红碱及其结构修饰类似物调节 LDL 受体和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的表达主要由 ERK 信号通路介导,发挥降胆固醇作用^[23]。PCSK9 作为一种肝源性分泌型丝氨酸蛋白酶,可与 LDL 受体结合形成 LDL 受体-PCSK9 复合物,后经溶酶体途径降解使肝脏表面 LDL 受体数量减少,最终导致血清 LDL-C 水平升高^[24]。小檗碱还可通过泛素-蛋白酶体途径拮抗肝细胞核因子 1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α , HNF1 α) 的表达,在转录水平上抑制 PCSK9 的合成^[25]。阔叶乌檀中的咪唑类生物碱 3,14-二氢牛眼马钱托林碱通过抑制 PCSK9 蛋白表达促进人肝癌 HepG2 细胞摄取 LDL^[26]。脂肪从头合成相关蛋白固醇调节元件结合蛋白-2 (sterol regulatory element-binding protein-2, SREBP-2) 在调控 LDL 受体表达方面效果显著^[27]。邹莉芳^[28]研究发现,自桑叶中分离得到的羟基生物碱 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin, DNJ) 可诱导高脂饮食雌昆明种小鼠体内转录因子 SREBP-2 表达水平,促进 LDL 受体表达,显著降低血清 LDL-C。酰胺类生物碱辣椒素既能通过激活转录因子 SREBP-2 增加 LDL 受体的蛋白表达水平,亦能通过拮抗 HNF1 α 降低 PCSK9 蛋白的表达^[29]。荷叶碱^[30]、吴茱萸碱^[31]、茛菪宁^[32]、巴马汀^[33]可直接提高 LDL 受体基因转录水平,进而影响肝脏胆固醇摄取。

1.1.2 上调 HDL 介导的逆向转运 HDL 主要由载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、磷脂和游离胆固醇组成,属于血浆脂蛋白。HDL 作为载体将肝外细胞中过剩的胆固醇转运至肝脏,降解为胆汁酸盐排出体外,避免胆固醇在血液中积累,调节血脂代谢,这一过程称为胆固醇逆向转运 (cholesterol reverse transport, RCT) ^[34]。在 RCT 过程中,ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导血管内皮下巨噬细胞中游离胆固醇及磷脂外流至 ApoA1,初步形成圆盘状 pre- β -

HDL。而后经卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 及相关蛋白酯化为成熟 HDL2 颗粒。肝细胞表面 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor BI, SR-BI) 选择性摄取一部分 HDL2 中的胆固醇至肝脏中分解代谢。另一部分成熟的 HDL2 在胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 的作用下, 使胆固醇酯转移至 LDL 等, 从而降低血浆 HDL 水平。ABCG1 虽不参与盘状 HDL 的生成, 但可将肝外细胞中多余胆固醇转运至成熟 HDL 中。因此, 改善 RCT 过程中相关蛋白表达有助于调节机体血脂异常。

邹瑾等^[35]通过观察荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响, 发现荷叶碱通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) /肝脏 X 受体 α (liver X receptor, LXR α) 信号通路, 显著上调 ABCA1 的表达, 有助于胆固醇流出。吡咯类生物碱吴茱萸碱具有抗肥胖、抗糖尿病、抗癌、调血脂等生物活性^[36-37]。吴茱萸碱干预高脂饮食诱导的高脂血症小鼠模型后, 刺激 PPAR γ 表达, 进而增加小鼠肝脏中 ABCG1 mRNA 及蛋白表达, 介导巨噬细胞胆固醇及胆固醇酯向 ApoA1 和 HDL 转移, 改善 RCT 显著预防高脂血症后^[38]。DNJ 既能通过上调 LCAT 的表达, 促进游离胆固醇酯化及 HDL 成熟; 又可下调胆固醇酯转移蛋白 CETP 的表达, 抑制 HDL 转化为 LDL, 使血清 HDL-C 含量升高^[28]。胡椒碱衍生物茛菪宁可显著上调 LCAT mRNA 和蛋白表达, 催化游离胆固醇酯化^[39]。冯亮^[40]观察布渣叶生物碱对高脂血症大鼠动物模型的影响发现, 其能提高 ApoA1 的水平且激活 LCAT 的表达, 促进成熟 HDL 合成, 有助于调节血脂异常。

1.2 抑制肝脏胆固醇合成

胆固醇的内源性合成主要受胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase, HMGCR) 及转录因子 SREBP-2 调控。HMGCR 催化 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 转化为胆固醇前体物甲羟戊酸^[41]; 而 SREBP-2 可在转录水平上调控肝脏中胆固醇稳态相关基因即胆固醇合成基因的表达^[42]。因此, 抑制内源性胆固醇合成可有效改善血浆胆固醇升高引起的高脂血症。

Zheng 等^[43]发现异喹啉类生物碱石蒜碱可改善高脂饮食高脂饮食诱导的高脂血症。石蒜碱通过整

合体 1 介导的自噬非依赖性溶酶体降解途径加速 SREBP 裂解激活蛋白降解, 进一步抑制 SREBPs 活性和蛋白表达, 从而阻碍 SREBPs 对肝脏内源性胆固醇合成的转录调控作用。Zhang 等^[44]研究表明, 辣椒素可呈剂量相关性降低肝脏 HMGCR mRNA 水平, 从而抑制肝脏胆固醇合成来预防卵巢激素缺乏引起的高胆固醇血症。荷叶碱能够显著下调小鼠肝脏组织细胞中影响胆固醇合成代谢相关蛋白 HMGCR 及 SREBP-2 的基因表达, 进而达到降低血清总胆固醇的效果^[45]。黄连中含多种生物碱, 具有相似的异喹啉结构, 其中常以盐酸盐形式存在的小檗碱含量最高, 其次为黄连碱、巴马汀、药根碱、表小檗碱等^[46]。研究表明, 黄连生物碱单体及其 5 种单体复合物均可抑制 HMGCR 的蛋白表达, 减少胆固醇合成, 调节血脂代谢。

1.3 抑制肠道胆固醇吸收

膳食胆固醇经小肠黏膜刷状缘上的胆固醇转运蛋白 1 (niemann-pick c1-like 1, NPC1L1) 吸收进入小肠上皮细胞, 然后被内质网中的酰基胆固醇酰基转移酶 2 (acyl-cholesterol acyl transferase 2, ACAT2) 酯化为胆固醇酯, 之后与三酰甘油、磷脂及游离胆固醇装配成乳糜微粒被运送至高尔基体, 分泌到淋巴系统, 最终进入血液循环^[47]。此外, 肠道 ABCG5/8 可将来自血液脂蛋白中的胆固醇排入至肠腔^[48]。因此, 调控肠道胆固醇吸收过程中相关蛋白表达有助于维持体内脂质平衡。药理研究表明, 酰胺类生物碱胡椒碱可内化胆固醇转运蛋白 NPC1L1 的表达, 抑制人结直肠腺癌 Caco-2 细胞对胆固醇的再摄取, 调节血脂异常^[49]。小檗碱也可通过下调 NPC1L1 的表达发挥降胆固醇作用^[50]。杜红岩^[51]通过研究膳食辣椒素对肠道胆固醇吸收的影响机制, 发现辣椒素通过激活瞬时受体电位香草醛亚家族 1 通路, 不仅能下调 ACAT2 蛋白表达, 抑制胆固醇酯化; 而且还可上调转运蛋白 ABCG5/8 的表达, 促进肠道胆固醇外向转运, 降低血清胆固醇水平。海洋生物碱 manzamine A 是一种 β -卡宾生物碱, 主要通过抑制 ACAT 活性改善 ApoE 缺陷小鼠的高脂血症^[52]。

2 调节三酰甘油代谢

三酰甘油主要由甘油和游离脂肪酸酯化而成, 是血脂的重要组成部分。三酰甘油水平升高是机体血脂异常的重要表现之一。调控由机体血清三酰甘油不平衡引发的高甘油三酯血症主要通过促进脂肪水解、抑制脂肪合成、促进脂肪酸 β -氧化 3 个方面。

2.1 促进脂肪水解

分泌型代谢调节糖蛋白血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4) 作为脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的抑制剂, 主要通过抑制 LPL 的活性来阻止三酰甘油水解为游离脂肪酸^[53]。阿朴啡型生物碱 *O*-去甲基生物碱可降低 ANGPTL4 对 LPL 的抑制作用, 从而减轻三酰甘油的积累^[30]。任祎等^[54]通过研究燕麦麸皮中生物碱对 *D*-半乳糖诱导的衰老小鼠血脂代谢的影响, 发现其可显著上调 *LPL* mRNA 的表达, 促进脂肪水解, 降低血清三酰甘油水平。脂肪三酰甘油脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 和激素敏感性应激酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 是三酰甘油水解的关键酶^[55]。小檗碱可通过激活 AMPK 信号通路刺激成熟脂肪细胞水解, 呈时间相关性上调 ATGL 及 HSL 的表达, 调节三酰甘油代谢^[56]。多羟基生物碱 DNJ 可增加高脂饮食小鼠血清和肝脏中脂肪分解关键酶 LPL 和 HSL 的活性, 加快三酰甘油分解, 减少脂质积累^[57]。

2.2 抑制脂肪生成

小檗碱及其代谢产物非洲防己碱可促进 HepG2 细胞中 AMPK 磷酸化, 从而降低脂质生物合成相关基因脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、甘油三磷酸酰基转移酶 (glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的表达, 降低血清中三酰甘油水平^[58]。此外, Huang 等^[59]研究表明, 小檗碱可抑制与脂肪生成相关转录因子 PPAR γ 和 C/EBP α 增强因子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein α , C/EBP α) 及其上游调控因子 *C/EBP β* 的 mRNA 和蛋白水平^[60], 抑制三酰甘油生物合成。Yang 等^[61]在研究盐酸药根碱抗高血脂作用机制中发现, 其可降低高脂饮食致肥胖小鼠模型肝脏中 SREBP-1c 及 FAS 的蛋白水平, 抑制脂肪生成, 间接降低血清中三酰甘油水平。胡椒碱可显著拮抗小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞中 PPAR γ 、SREBP-1c、FAS 及 C/EBP β 的蛋白表达, 改善脂质代谢^[62-63]。莲子心生物碱包括莲心碱、甲基莲心碱、异莲心碱属于双苄基异喹啉型生物碱^[64]。冯清强^[65]研究莲子心生物碱对 3T3-L1 细胞分化的影响, 发现莲子心生物碱可有效下调脂肪形成相关转录因子 PPAR γ 和 C/EBP β 蛋白的表达, 降低细胞内三酰甘油含量, 抑制脂肪形成。另有文献报道, 荷叶碱能够显著抑

制脂肪酸合成代谢蛋白 ACC 及 *SREBP-1c* 的基因表达, 达到降低三酰甘油水平的效果^[45]。中药单体成分延胡索乙素 (tetrahydropalmatine, THP) 可显著抑制 3T3-L1 细胞内三酰甘油的积累, 其机制主要是 THP 呈剂量相关性下调 SREBP-1c 及其靶基因 FAS、硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)、GPAT 的表达, 且抑制脂肪形成主要转录因子 PPAR γ 及 C/EBP α 的表达^[66]。从飞燕草中分离得到的 brunodelphinine E、囊距翠雀碱、牛扁碱、囊距翠雀宁、sharwuphinine A 5 种二萜类生物碱, 可呈剂量相关性下调脂质合成转录因子 PPAR γ 及 SREBP-1c 的表达, 抑制脂肪积累^[67]。Do 等^[68]报道称自枯草芽孢杆菌中分离得到的 DNJ 通过上调脂肪形成相关基因 ACC 及 FAS 的 mRNA 表达, 达到调血脂的功效。

2.3 促进脂肪酸氧化

脂肪酸 β -氧化作为脂肪酸分解代谢的关键步骤, 在调节血清三酰甘油方面至关重要。作为代谢性疾病的关键靶点, 腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK 被激活后可促进肝脏脂肪酸氧化, 调节脂代谢的关键转录因子 PPAR α 主要在肝脏中表达^[69]。以上二者均可促进脂肪酸氧化限速酶肉碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyl transferase-1, CPT-1) 的表达, 抑制脂肪酸氧化, 减少血清三酰甘油合成。研究表明, 药根碱干预高脂饮食诱导的高脂血症模型小鼠后, 肝脏中 PPAR α 水平显著上调, 促进 CPT-1 的表达, 加速脂肪酸 β 氧化, 从而减少血清三酰甘油水平^[61]。也有报道称小檗碱及其代谢物可激活 HepG2 细胞中的 AMP 活化蛋白激酶, 促进 CPT-1 的表达, 表现出降低三酰甘油的作用^[58]。THP 通过激活 AMPK 信号通路^[66], 直接抑制 ACC 活性, 从而上调 CPT-1 的表达, 促使 3T3-L1 细胞脂肪酸氧化, 减少三酰甘油合成。邢毅^[45]在研究荷叶提取物调血脂作用机制中发现, 荷叶碱可直接降低 *CPT-1* 的基因表达, 进而降低小鼠血清三酰甘油水平。Tsuduki 等^[70]研究表明 DNJ 能增强血浆脂联素表达水平, 激活 AMPK 的 mRNA 表达, 进而促进脂肪酸 β -氧化抑制肝脏脂质蓄积。 β -咔啉型生物碱 picrasidine C 可诱导 PPAR α 及 CPT-1 的蛋白表达, 在治疗代谢性疾病如高脂血症中具有潜在的应用价值^[71]。吴茱萸次碱通过激活 AMPK/ACC2 信号通路, 调控脂肪酸氧化, 进而改善脂肪喂养大鼠的高脂血症^[72]。具体机制见图 1。

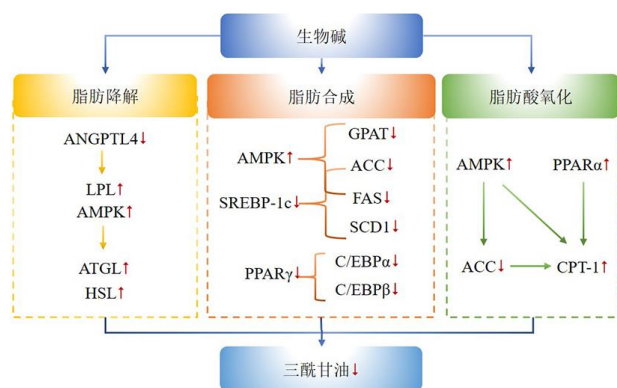


图 1 生物碱类成分调节三酰甘油水平的相关机制

Fig. 1 Mechanism of regulation of triglyceride alcohol levels by alkaloid components

3 调节胆汁酸代谢

胆汁酸主要存在于肠肝系统中，并通过再循环调节机体脂质代谢。由肝脏胆固醇合成的胆汁酸储存于胆囊中，进食后，营养物质刺激胆囊收缩排出胆汁，胆汁酸随胆汁进入肠腔被重新吸收，最后经门静脉被肝脏细胞重新摄取。这一过程叫做胆汁酸肠肝循环^[73]。机体内大约有 95% 的胆汁酸被肝脏重吸收，仅有 5% 随粪便排出体外，胆汁酸作为体内胆固醇代谢的最终产物，在调节机体脂质稳态方面发挥着重要作用。生物碱调控胆汁酸的作用机制具体表现为促进胆汁酸生物合成（即胆固醇生物转化）、激活胆汁酸相关信号通路、调节胆汁酸转运蛋白的表达 3 个方面。

3.1 促进胆汁酸生物合成

由肝脏中胆固醇合成的初级胆汁酸主要涉及 2 条生物合成途径：（1）胆固醇 7 α -羟化酶（cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1）介导的经典途径；（2）CYP27A1 介导的代替途径。Sun 等^[74]研究发现 THP 可呈剂量相关性上调肝脏中 CYP7A1 的表达，促进胆固醇分解代谢及胆汁酸合成，对高脂饮食诱导的高脂血症有一定的保护作用。Gu 等^[75]研究口服小檗碱对高脂饮食诱导高脂血症仓鼠模型中胆汁酸代谢影响，结果显示，小檗碱 500 ng/mL 可显著增加 CYP7A1 及 CYP27A1 的转录和翻译水平，促进肝脏胆固醇转化为胆汁酸，从而调节血脂异常。Ning 等^[76]研究巴马汀对高脂饮食所致大鼠高脂血症的改善作用，结果显示，巴马汀可激活 PPAR α /CYP7A1 通路，进而调节胆汁酸代谢，对高脂血症有保护作用。邢毅^[45]发现荷叶碱可显著上调 LXR α 和 CYP7A1 的基因表达，进而降低小鼠血清总胆固

醇水平。药理学研究表明，黄连中生物碱单体成分可通过调节 CYP7A1 的表达改善高脂饮食所致高脂血症大鼠的血脂，其作用机制可能与 PPAR 的正向调节及法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor, FXR）的负向调节有关^[77]。葎萆宁及其衍生物可显著上调 CYP7A1 的表达，加快胆固醇清除^[78]。

3.2 激活胆汁酸相关信号通路

激活胆汁酸介导的 FXR/小异源二聚体伴侣（small heterodimer partner, SHP）信号通路可在一定程度上调节脂质稳态。高浓度胆汁酸经负反馈调控机制活化 FXR，上调 SHP 分子表达，进而抑制肝受体同源物-1（liver receptor homolog-1, LRH-1），最终拮抗 CYP7A1 基因表达。也有研究显示，胆汁酸活化 FXR 后经 SHP 下调脂肪合成相关因子的表达，降低三酰甘油含量。Huang 等^[79]研究显示，从金钗石斛茎中分离得到的吡咯里西啶类生物碱石斛生物碱（*Dendrobium nobile* alkaloids, DNLA）可增强高亲水性牛磺鹅去氧胆酸活性，降低与胆固醇吸收呈正相关的疏水性胆汁酸胆酸/鹅脱氧胆酸的值，有助于胆固醇外排，减少肝脏脂质积累。且 DNLA 治疗组恢复 FXR mRNA 水平，并诱导 SHP 基因的表达，可能是 DNLA 调脂的靶点，具体调控机制仍有待进一步研究。中药单体成分 DNJ 通过调控胆汁酸前反馈及负反馈过程中 FXR、LXR 及 CYP7A1 的基因表达，促进胆固醇转化为胆汁酸并排出体外，从而达到调血脂的效果^[28]。

3.3 调节胆汁酸转运蛋白的表达

胆汁酸的回肠再摄取减少会增加肝脏中的胆汁酸合成，最终导致血浆胆固醇浓度降低。大多数胆汁酸被回肠末端的钠依赖性胆盐转运蛋白（apical sodium-dependent bile salt transporter, ASBT）有效重吸收，这是胆汁酸循环的重要生理途径和全身脂质代谢的调节。Ning 等^[33]研究发现，黄连巴马汀可显著降低高脂饮食诱导的高脂血症模型小鼠回肠末端 ASBT mRNA 及蛋白水平，肠道胆汁酸重吸收减少，促使肝脏胆固醇进一步向胆汁酸转化。具体机制见图 2。

4 调节肠道菌群

肠道微生物菌群作为代谢性疾病治疗位点，在调控血脂异常方面效果显著。天然产物中生物碱类成分通过调节肠道菌群的丰度或干预肠道微生物在体内的代谢产物拮抗高脂血症。研究表明，肠道微生物菌群将小檗碱还原为可吸收形式二氢小檗碱，

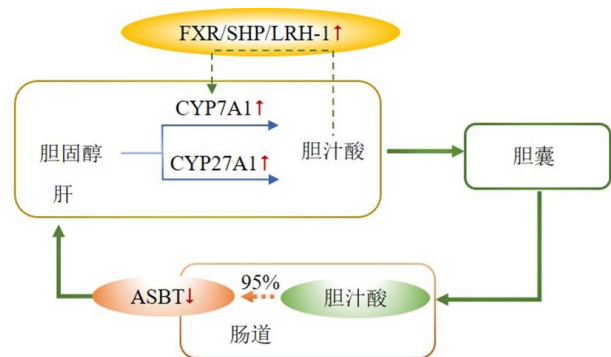


图 2 基于胆汁酸代谢的生物碱类成分防治高脂血症相关机制

Fig. 2 Mechanisms related to prevention and treatment of hyperlipidemia by alkaloid components based on bile acid metabolism

其在肠道中被吸收后氧化成小檗碱入血液发挥调脂作用^[80]。而硝基还原酶(nitroreductase, NR)是促进小檗碱肠道吸收的关键因素,高脂饮食处理后导致 NR 产生菌的丰度和活性增加,从而更好地发挥调脂作用^[81]。丁酸盐作为短链脂肪酸家族的重要成员,是肠道细菌发酵的主要产物,可以维持身体健康并为宿主代谢提供能量,血清丁酸水平与脂质生物标志物呈负相关^[82-83]。小檗碱可通过上调丁酸盐产生菌的丰度及丁酸合成,促进肠道微生物菌群合成丁酸盐,随后入血发挥调脂作用^[84]。也有报道称,巴马汀可减少有害菌变形杆菌、芽孢杆菌丰度,增加优势菌拟杆菌属的丰度^[76],发挥调脂作用。Yu 等^[85]发现荷叶碱可显著降低高脂饮食诱导的高脂血模型小鼠血清总胆固醇、三酰甘油水平。其作用机制主要与肠道微生物菌群结构及丰度有关,荷叶碱使有益菌 *Akkermansia* 及 *Bacteroides* 含量升高,且致病菌 *Lactobacillus* 含量下降,进而发挥调脂作用。王远微^[86]研究辣椒素对高脂饮食诱导的野生型及基因敲除型小鼠血脂代谢影响,结果显示辣椒素 2 mg/kg 通过影响小鼠肠道菌群结构、多样性及丰度,协同发挥调血脂作用。其既能减少幽门螺旋杆菌属、大肠杆菌属、萨特氏菌属和脱硫弧菌属等条件致病菌菌群的丰度,又能增加艾克曼菌属、拟杆菌属、粪便菌属、普雷沃氏菌、*Odoribacter*、*Allobaculum* 和 S24-7 科等具有调脂作用的有益菌菌群的数目,并且还可增加有益菌群介导的乙酸和丙酸的浓度。相关调控机制见图 3。

5 其他

此外,药理学研究表明,生物碱调脂作用还与

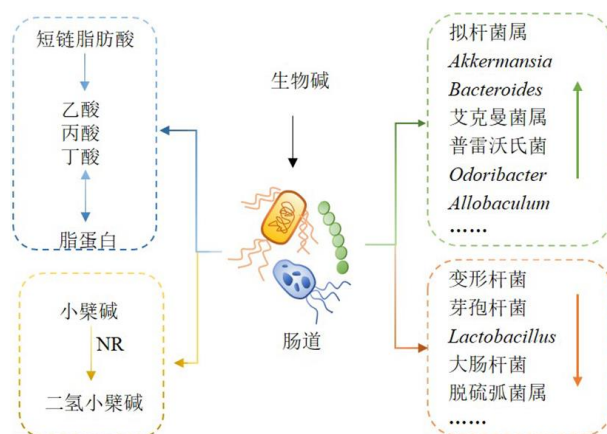


图 3 基于肠道菌群生物碱类成分防治高脂血症相关机制

Fig. 3 Mechanisms related to prevention and treatment of hyperlipidemia by alkaloid components based on intestinal flora

脂质过氧化及胰岛素抵抗有关^[87-88]。生物碱可保护血管内皮细胞、抗氧化及清除体内多余的氧自由基,显著改善高脂血症导致的机体内氧化与抗氧化失衡,进而调控血脂异常^[89-90]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)及过氧化氢酶(catalase, CAT)作为生物体内抗氧化酶系中的重要成分^[91-95],在机体氧化与抗氧化平衡中具有重要作用,是机体抗过氧化能力的指标。在生物体内,自由基作用于脂质发生过氧化反应生成终产物丙二醛,具有一定细胞毒性,可干扰脂肪酸氧化降解,最终导致脂肪在肝内蓄积^[96]。Lin 等^[97]研究表明自木贼草中分离得到的生物碱通过提高机体 SOD 活性,降低丙二醛水平,显著改善高脂饮食喂养大鼠的 HDL-C 水平,降低总胆固醇、三酰甘油、LDL-C 水平。胡椒碱及其衍生物可显著增强高脂血症大鼠血清和肝脏中 SOD、CAT、GSH-Px 活力,降低丙二醛含量,提高机体抗氧化能力,降低脂质过氧化程度,从而促进调脂效果^[32,98]。燕麦生物碱(avenanthramide A~C)可提高 SOD 及 GSH-Px 活性,减少丙二醛含量,降低血清总胆固醇及 LDL 水平^[99-101]。小檗碱对高脂血症大鼠肝组织 SOD、丙二醛和 GSH-Px 有一定影响^[102],可恢复机体氧化及抗氧化系统的动态平衡,进而纠正高脂血症大鼠肝脏指数。以季铵型芥子碱为代表的莱菔子水溶性生物碱可提升 *ApoE* 基因敲除小鼠血清 SOD 活性并下调丙二醛含量,下调小鼠血清总胆固醇、三酰甘油、LDL-C 水平,同时升高 HDL-C 水平^[103-104]。

原发性血脂异常家族性合并高脂血症主要与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗可导致脂蛋白脂肪酶活性降低,刺激循环系统中富含三酰甘油的脂蛋白血浆清除减少^[105-106]。因此,减轻胰岛素抵抗也是改善血脂异常的有效途径之一。葫芦巴种子中的活性化合物葫芦巴碱通过 *Insig* 信号通路增强胰岛素敏感性,改善高脂血症^[107]。吡嗪类生物碱川芎嗪通过抑制信号传导及转录激活因子 3 信号通路降低铁调素的表达来预防高脂血症,为治疗高脂血症提供了一种具有前景的新策略^[108-109]。

6 结语与展望

天然产物中生物碱类数量丰富且分布广泛,目前已报道的具有调血脂活性的生物碱主要包括异喹啉类、吲哚类、有机胺类、哌啶类、萜类等。本文通过整理天然产物中生物碱类成分干预高脂血症的作用机制,发现生物碱主要通过调控与脂质代谢密切相关的靶基因及蛋白表达水平和相应的信号通路,

直接或间接发挥调脂作用(图 4)。其调脂机制具体表现为以下几个方面:(1)生物碱通过激活 LDL 受体转录表达及 HDL 介导的逆向转运促进肝脏胆固醇摄取,减少血浆胆固醇积累。(2)生物碱通过上调 HMGCR 介导的转录调控及 SREBP-2 介导的转录后调控抑制肝脏胆固醇合成,进而调节脂质代谢。(3)生物碱通过调控肠道胆固醇吸收过程中相关蛋白 NPC1L1、ACAT2 及 ABCG5/8 的表达,维持体内脂质平衡。(4)生物碱也可通过下调 FAS、GPAT、ACC、PPAR γ 、C/EBP α 、C/EBP β 、SREBP-1c、SCD1 等的蛋白表达,提高脂解基因 *LPL*、*ATGL*、*HSL* 的活性,抑制脂肪酸 β 氧化,调控由机体血清三酰甘油不平衡引发的高甘油三酯血症。(5)生物碱通过调控胆汁酸肠肝循环过程中相关蛋白及信号通路改善血脂异常。(6)生物碱还可调节肠道菌群的丰度或干预肠道微生物在体内的代谢产物拮抗高脂血症。(7)生物碱可改善高脂血症导致的机体内氧化与抗氧化失衡。

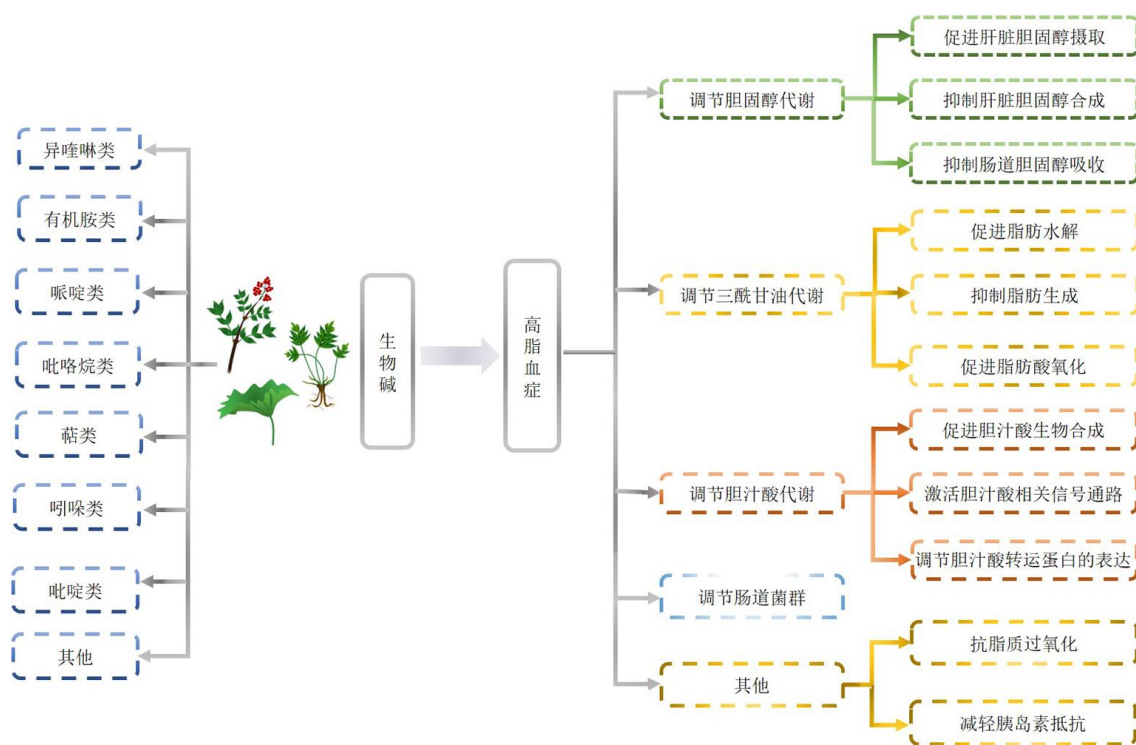


图 4 天然产物中生物碱类调血脂机制

Fig. 4 Mechanism of hypolipidemic effect of alkaloid components in natural products

药物作用机制研究是中药及天然产物研究领域的关键科学问题,是阐明其科学内涵的重要途径,也是开展新药研发的前提和基础。天然产物中有效成分(群)通常表现为多途径、多靶点的复杂作用机制,生物碱类成分在发挥调血脂药效时也表现为

通过多个基因靶点及通路发挥作用的特点。然而,目前大多数关于作用机制的研究仍然集中在单一或若干途径,对于作用机制的研究不够深入系统。因此,在今后的研究中,可结合蛋白质组学、基因组学、代谢组学、生物信息学、大数据挖掘等前沿生

物医药科学技术, 从多角度、多层面深入研究天然产物中生物碱类成分调血脂活性及作用机制。同时, 中药调血脂作用机制研究还应注重与传统中医药理论相融合, 从中药功能主治出发, 构建符合中药特点的研究方法及体系。为生物碱类成分治疗高脂血症提供科学依据, 为植物来源的调血脂药物的发现及开发奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张清源, 张敬文, 吴千言, 等. 活血化瘀类复方防治高脂血症的临床研究热点与趋势——基于 VOSviewer 的可视化分析 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 196-205.
- [2] 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) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [3] Ference B A, Kastelein J J P, Catapano A L. Lipids and lipoproteins in 2020 [J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 595.
- [4] 张沛然, 郭改会. 高脂血症的发病机制及分类 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 18-20.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [6] 曾迪, 周昌园, 龙健, 等. 基于脂质组学的绞股蓝总苷调血脂作用研究 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1149-1156.
- [7] Sang T T, Guo C J, Guo D D, *et al.* Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117594.
- [8] 李建超, 钟颖, 李荣荣, 等. 基于肝脂调控为核心的中药调血脂活性和评价方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3158-3166.
- [9] 郑娴, 王凤荣. 大柴胡汤对动脉粥样硬化家兔血脂及炎症因子表达的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1681-1685.
- [10] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 397-404.
- [11] Rauf A, Akram M, Anwar H, *et al.* Therapeutic potential of herbal medicine for the management of hyperlipidemia: Latest updates [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(27): 40281-40301.
- [12] Cushnie T P, Cushnie B, Lamb A J. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 377-386.
- [13] 杨燚, 王毛毛, 于淼, 等. 基于网络药理学、分子对接和体外实验探讨防己生物碱类活性成分逆转乳腺癌耐药的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2841-2851.
- [14] Bai R R, Yao C S, Zhong Z C, *et al.* Discovery of natural anti-inflammatory alkaloids: Potential leads for the drug discovery for the treatment of inflammation [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 213: 113165.
- [15] 敖胜福, 种朋贵. 基于炎症信号通路的生物碱治疗神经病理性疼痛的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5): 1162-1168.
- [16] Qiu S, Sun H, Zhang A H, *et al.* Natural alkaloids: Basic aspects, biological roles, and future perspectives [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(6): 401-406.
- [17] 林洁, 陈玉霞, 章卫平. 肝脏调节胆固醇代谢稳态的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 737-743.
- [18] Yang H X, Zhang M, Long S Y, *et al.* Cholesterol in LDL receptor recycling and degradation [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 81-86.
- [19] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [20] Li Z, Jiang J D, Kong W J. Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(11): 1766-1775.
- [21] Lee S, Lim H J, Park J H, *et al.* Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 853-857.
- [22] Abidi P, Zhou Y, Jiang J D, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2170-2176.
- [23] Cao S J, Xu P X, Yan J K, *et al.* Berberrubine and its analog, hydroxypropyl-berberrubine, regulate LDLR and PCSK9 expression via the ERK signal pathway to exert cholesterol-lowering effects in human hepatoma HepG2 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1340-1349.
- [24] Seidah N G, Awan Z, Chrétien M, *et al.* PCSK9: A key modulator of cardiovascular health [J]. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1022-1036.
- [25] Dong B, Li H, Singh A B, *et al.* Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4047-4058.
- [26] Aggrey M O, Li H H, Wang W Q, *et al.* Indole alkaloid from *Nauclea latifolia* promotes LDL uptake in HepG2 cells by inhibiting PCSK9 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 55: 264-268.

- [27] Xiao X, Song B L. SREBP: A novel therapeutic target [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2013, 45(1): 2-10.
- [28] 邹莉芳. 桑叶水提物对小鼠胆固醇代谢的影响与机理研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [29] Nawaka N, Wanmasae S, Makarasen A, *et al*. Allicin and capsaicin ameliorated hypercholesterolemia by upregulating LDLR and downregulating PCSK9 expression in HepG2 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14299.
- [30] Yang J Y, Zhang Y, Jiang L J, *et al*. A triple combination strategy of UHPLC-MSⁿ, hypolipidemic activity and transcriptome sequencing to unveil the hypolipidemic mechanism of *Nelumbo nucifera* alkaloids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114608.
- [31] 吴梅青, 王姣, 唐海飞. 吴茱萸生物碱类在心脑血管系统疾病中的研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(11): 194-197.
- [32] 麻春杰. 茛菪有效成分茛菪宁的调脂作用及其机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2007.
- [33] Ning N, He K, Wang Y Z, *et al*. Hypolipidemic effect and mechanism of palmatine from *Coptis chinensis* in hamsters fed high-fat diet [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(5): 668-673.
- [34] 周黎, 李俊宜, 何平平, 等. 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10): 911-916.
- [35] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876.
- [36] 魏舒婷, 刘元乾, 黄坚, 等. 吴茱萸化学成分、药效及肝毒性的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3580-3585.
- [37] 倪晓婷, 李兆星, 陈晨, 等. 吴茱萸的化学成分与生物活性研究进展 [J]. 中南药学, 2022, 20(3): 657-667.
- [38] Hou X M, Malainer C, Atanasov A G, *et al*. Evodiamine lowers blood lipids by up-regulating the PPAR γ /ABCG1 pathway in high-fat-diet-fed mice [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(12): 3110-3116.
- [39] Bao L D, Bai S M, Borijihan G. Hypolipidemic effects of a new piperine derivative GB-N from *Piper longum* in high-fat diet-fed rats [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(8): 962-967.
- [40] 冯亮. 布渣叶总生物碱降血脂作用机制研究 [J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(5): 15-18.
- [41] Ma S Z, Sun W X, Gao L, *et al*. Therapeutic targets of hypercholesterolemia: HMGCR and LDLR [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1543-1553.
- [42] Shao W, Espenshade P J. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) cleavage regulates Golgi-to-endoplasmic reticulum recycling of SREBP cleavage-activating protein (SCAP) [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7547-7557.
- [43] Zheng Z G, Zhu S T, Cheng H M, *et al*. Discovery of a potent SCAP degrader that ameliorates HFD-induced obesity, hyperlipidemia and insulin resistance via an autophagy-independent lysosomal pathway [J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1592-1613.
- [44] Zhang L, Fang G S, Zheng L H, *et al*. The hypocholesterolemic effect of capsaicinoids in ovariectomized rats fed with a cholesterol-free diet was mediated by inhibition of hepatic cholesterol synthesis [J]. *Food Funct*, 2013, 4(5): 738-744.
- [45] 邢毅. 荷叶碱的提取分离及荷叶提取物降血脂功能研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [46] Kou S M, Han B, Wang Y, *et al*. Synergetic cholesterol-lowering effects of main alkaloids from *Rhizoma Coptidis* in HepG2 cells and hypercholesterolemia hamsters [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 50-60.
- [47] 蔡莹, 李勇男. 通过 NPC1L1 干扰小肠黏膜上皮对游离胆固醇吸收的物质研究进展 [J]. 医学与哲学: B, 2018, 39(1): 54-57.
- [48] Wang J, Mitsche M A, Lütjohann D, *et al*. Relative roles of ABCG5/ABCG8 in liver and intestine [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 319-330.
- [49] Duangjai A, Ingkaninan K, Praputbut S, *et al*. Black pepper and piperine reduce cholesterol uptake and enhance translocation of cholesterol transporter proteins [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(2): 303-310.
- [50] 张东行, 郭彩娟, 方沐潮, 等. 小檗碱的降胆固醇作用及对 CYP7A1、NPC1L1 表达的影响 [J]. 中药材, 2021, 44(2): 416-421.
- [51] 杜红岩. 激活 TRPV1 调控肠道胆固醇吸收的机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [52] Eguchi K, Fujiwara Y, Hayashida A, *et al*. Manzamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis *in vivo* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(13): 3831-3838.
- [53] Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: A multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(3): 206-213.
- [54] 任祎, 马挺军, 牛西午, 等. 燕麦生物碱提取物的抗氧化与降血脂作用研究 [J]. 中国粮油学报, 2008, 23(6): 103-106.
- [55] Zimmermann R, Lass A, Haemmerle G, *et al*. Fate of fat: The role of adipose triglyceride lipase in lipolysis [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2009, 1791(6): 494-500.
- [56] Jiang D Q, Wang D H, Zhuang X H, *et al*. Berberine

- increases adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes through the AMPK pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 214.
- [57] 王玲, 邹莉芳, 黄先智, 等. 桑叶 1-脱氧野尻霉素水提液对高脂饮食小鼠脂肪分解代谢的影响 [J]. 营养学报, 2018, 40(4): 376-380.
- [58] Cao S J, Zhou Y, Xu P X, *et al.* Berberine metabolites exhibit triglyceride-lowering effects via activation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 576-582.
- [59] Huang C, Zhang Y B, Gong Z W, *et al.* Berberine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPAR γ pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(2): 571-578.
- [60] Tang Q Q, Zhang J W, Daniel Lane M. Sequential gene promoter interactions of C/EBP β , C/EBP α , and PPAR γ during adipogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(1): 235-239.
- [61] Yang W W, She L P, Yu K, *et al.* Jatropha rhizine hydrochloride attenuates hyperlipidemia in a high-fat diet-induced obesity mouse model [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3277-3284.
- [62] Oruganti L, Reddy Sankaran K, Dinnupati H G, *et al.* Anti-adipogenic and lipid-lowering activity of piperine and epigallocatechin gallate in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(5): 1152-1159.
- [63] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 胡椒碱的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1653-1659.
- [64] 黄秀琼, 卿志星, 曾建国. 莲不同部位化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6162-6180.
- [65] 冯清强. 莲子心总生物碱纳米自微乳载药体系的构建及降血脂活性研究 [D]. 烟台: 烟台大学, 2021.
- [66] Piao G C, Liu G C, Jin X J, *et al.* Tetrahydropalmatine inhibits lipid accumulation through AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3912-3918.
- [67] Ma H H, Ma Y X, Dawa Z R, *et al.* Diterpenoid alkaloids isolated from *Delphinium brunonianum* and their inhibitory effects on hepatocytes lipid accumulation [J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2257.
- [68] Do H J, Chung J H, Hwang J W, *et al.* 1-Deoxyojirimycin isolated from *Bacillus subtilis* improves hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in high-fat-fed mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 75: 1-7.
- [69] 王秋丽, 张瑞英. PPAR α 在心血管疾病中作用机制的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 449-454.
- [70] Tsuduki T, Nakamura Y, Honma T, *et al.* Intake of 1-deoxyojirimycin suppresses lipid accumulation through activation of the β -oxidation system in rat liver [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(22): 11024-11029.
- [71] Zhao S A, Kanno Y, Li W, *et al.* Identification of picrasidine C as a subtype-selective PPAR α agonist [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(12): 3127-3133.
- [72] Nie X Q, Chen H H, Zhang J Y, *et al.* Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 483-496.
- [73] McGlone E R, Bloom S R. Bile acids and the metabolic syndrome [J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(3): 326-337.
- [74] Sun C H, Chen Z Y, Wang H, *et al.* Tetrahydropalmatine prevents high-fat diet-induced hyperlipidemia in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6564-6572.
- [75] Gu S H, Cao B, Sun R B, *et al.* A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(2): 463-474.
- [76] Ning Y Y, Xu F, Xin R, *et al.* Palmatine regulates bile acid cycle metabolism and maintains intestinal flora balance to maintain stable intestinal barrier [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118405.
- [77] Cao Y, Bei W J, Hu Y M, *et al.* Hypocholesterolemia of *Rhizoma Coptidis* alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 686-692.
- [78] 阿荣, 乔延江, 博·格日勒图, 等. 芩苈宁衍生物对高脂血症大鼠调脂作用及其机制的研究 [J]. 安徽医药, 2015, 19(8): 1446-1449.
- [79] Huang S, Wu Q, Liu H, *et al.* Alkaloids of *Dendrobium nobile* Lindl. Altered hepatic lipid homeostasis via regulation of bile acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111976.
- [80] Feng R, Shou J W, Zhao Z X, *et al.* Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12155.
- [81] Wang Y, Tong Q, Shou J W, *et al.* Gut microbiota-mediated personalized treatment of hyperlipidemia using berberine [J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2443-2451.
- [82] Feng W W, Ao H, Peng C. Gut microbiota, short-chain fatty acids, and herbal medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1354.
- [83] Granado-Serrano A B, Martín-Garí M, Sánchez V, *et al.* Faecal bacterial and short-chain fatty acids signature in hypercholesterolemia [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1772.
- [84] Feng R, Zhao Z X, Ma S R, *et al.* Gut microbiota-regulated

- pharmacokinetics of berberine and active metabolites in beagle dogs after oral administration [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 214.
- [85] Yu Y, Lu J, Sun L, *et al.* *Akkermansia muciniphila*: A potential novel mechanism of nuciferine to improve hyperlipidemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111014.
- [86] 王远微. 辣椒素对肥胖小鼠肠道菌群的影响及其降脂机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [87] 耿秀超, 张雨豪, 景佳星, 等. 中药有效成分对血脂异常作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 213-220.
- [88] 郭明, 高铸辉, 王培利, 等. 中药防治血脂异常进展 [J]. 世界中医药, 2013, 8(12): 1407-1411.
- [89] 马尧, 姜维娜, 江红. 2 型糖尿病伴高脂血症患者氧化应激反应与血脂代谢紊乱的关系研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(11): 1102-1104.
- [90] Yang S Y, Liu L, Meng L K, *et al.* Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in guinea pigs fed on a high-fat diet [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 297: 1-7.
- [91] Saxena P, Selvaraj K, Khare S K, *et al.* Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases [J]. *Biotechnol Lett*, 2022, 44(1): 1-22.
- [92] Bafana A, Dutt S, Kumar A, *et al.* The basic and applied aspects of superoxide dismutase [J]. *J Mol Catal B*, 2011, 68(2): 129-138.
- [93] Lu S C. Regulation of glutathione synthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2): 42-59.
- [94] Chelikani P, Fita I, Loewen P C. Diversity of structures and properties among catalases [J]. *CMLS, Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(2): 192-208.
- [95] Hebert-Schuster M, Fabre E E, Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(4): 397-402.
- [96] Yang R L, Shi Y H, Hao G, *et al.* Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2008, 43(3): 154-158.
- [97] Lin C H, Xu H L, Sun W L, *et al.* *Equisetum sylvaticum* base reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet [J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2014, 9(3): 257-261.
- [98] 阿荣. 胡椒碱衍生物合成及其调脂作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [99] O'Moore K M, Vanlandschoot C M, Dickman J R, *et al.* Effect of avenanthramide on rat skeletal muscle injury induced by lengthening contraction [J]. *Med Sci Phys Exerc*, 2005, 37(Supplement): S466.
- [100] Ren Y, Yang X S, Niu X W, *et al.* Chemical characterization of the avenanthramide-rich extract from oat and its effect on d-galactose-induced oxidative stress in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(1): 206-211.
- [101] Liu L P, Zubik L, Collins F W, *et al.* The antiatherogenic potential of oat phenolic compounds [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 175(1): 39-49.
- [102] 朱铁梁, 杨波, 郭一沙, 等. 黄连素对高脂血症大鼠降血脂及抗氧化作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(4): 369-372.
- [103] 梁宏. 莱菔子水溶性生物碱对普通饮食 *ApoE* 基因缺陷小鼠血脂及超氧化物歧化酶、丙二醛含量影响的实验研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [104] 王群, 孙忠迪, 刘梅, 等. 炒莱菔子中芥子碱对高脂血症大鼠血脂水平的影响 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(5): 60-62.
- [105] Veerkamp M J, de Graaf J, Stalenhoef A F H. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1026-1031.
- [106] Martinez-Hervas S, Fandos M, Real J T, *et al.* Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 384-389.
- [107] Khound R, Shen J, Song Y Y, *et al.* Phytoceuticals in fenugreek ameliorate VLDL overproduction and insulin resistance via the insig signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(5): 10.
- [108] Sun M Y, Zhang M A, Chen S L, *et al.* The influence of hyperlipidemia on endothelial function of FPN₁ tek-cre mice and the intervention effect of tetramethylpyrazine [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 119-128.
- [109] Zhang M A, Sun M Y, Guo C Y, *et al.* Effect of tetramethylpyrazine and hyperlipidemia on hepcidin homeostasis in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 43(1): 501-506.

[责任编辑 赵慧亮]