

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20231205007

# 天然化合物抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的作用机制研究进展

金亚敏<sup>1,2,3</sup>, 胡丹丹<sup>2,4</sup>, 王立甜<sup>2,3</sup>, 殷怀留<sup>2,3</sup>, 杨祥璇<sup>2,3</sup>, 刘华戎<sup>1\*</sup>, 黄业伟<sup>2,4\*</sup>

(1. 云南开放大学开放教育学院, 昆明 650504; 2. 云南农业大学, 普洱茶学教育部重点实验室, 昆明 650201; 3. 云南农业大学食品科学技术学院, 昆明 650201; 4. 云南农业大学理学院, 昆明 650201)

**摘要:** 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种复杂的慢性进行性动脉疾病, 被视为全球死亡的重要原因。高水平的血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是 AS 发生和发展的关键危险因素。血浆中循环的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种肝细胞合成的丝氨酸蛋白酶, 是低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的关键调节因子, 在控制血浆 LDL-C 水平方面发挥着关键作用, 它通过与肝脏 LDLR 结合, 形成 PCSK9-LDLR 复合物导致 LDLR 在溶酶体中降解, 并减少肝细胞膜表面的 LDLR 的数量, 进而导致血浆 LDL-C 水平升高。目前, 临床常用他汀类降脂药物, 如阿托伐他汀调节 LDL-C 水平, 延缓 AS, 但药物起效慢, 单一应用难以达到理想的效果, 且会在不同程度上产生不良影响。因此, PCSK9 是一种新的降低胆固醇的治疗靶点。本综述旨在阐明调控 PCSK9 的途径及改善 AS 的天然化合物的研究现状和潜在的治疗意义, 以期防治 AS 提供参考。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 天然化合物; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 低密度脂蛋白胆固醇

## Research progress on the mechanism of natural compounds inhibiting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

JIN Ya-Min<sup>1,2,3</sup>, HU Dan-Dan<sup>2,4</sup>, WANG Li-Tian<sup>2,3</sup>, YIN Huai-Liu<sup>2,3</sup>,  
YANG Xiang-Xuan<sup>2,3</sup>, LIU Hua-Rong<sup>1\*</sup>, HUANG Ye-Wei<sup>2,4\*</sup>

(1. Open Education College of Yunnan Open University, Yunnan Open University, Kunming 650504, China;  
2. Key Laboratory of Pu'er Tea Science of Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;  
3. College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;  
4. College of Science, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

**ABSTRACT:** Atherosclerosis (AS) is a complex chronic progressive arterial disease, which is regarded as an

**基金项目:** 云南开放大学科研团队-植物活性成分发掘与利用项目、云南省科技人才支撑计划项目(YNWR-QNBJ-2018-083)、云南省基础研究计划项目(202301BD070001-029)

**Fund:** Supported by the Yunnan Open University Research Team-Exploration and Utilization of Plant Active Ingredients, the Yunnan Science and Technology Talents Support Plan (YNWR-QNBJ-2018-083), and the Basic Research Program of Yunnan Province (202301BD070001-029)

\*通信作者: 刘华戎, 教授, 主要研究方向为植物活性成分发掘与利用。E-mail: 654373090@qq.com

黄业伟, 教授, 主要研究方向为天然药物资源开发与利用。E-mail: lichuangyewei100@163.com

\*Corresponding author: LIU Hua-Rong, Professor, Open Education College of Yunnan Open University, Yunnan Open University, Kunming 650504, China. E-mail: 654373090@qq.com

HUANG Ye-Wei, Professor, Key Laboratory of Pu'er Tea Science of Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China. E-mail: lichuangyewei100@163.com

important cause of death worldwide. High levels of plasma low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) are key risk factors for the occurrence and development of atherosclerosis. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) circulating in plasma is a serine protease synthesized by liver cells, which is a key regulator of low density lipoprotein receptor (LDLR) and plays a crucial role in controlling plasma LDL-C levels. It binds to liver LDLR to form the PCSK9-LDLR complex, which leads to degradation of LDLR in lysosomes, and reduce the amount of LDLR on the surface of liver cell membrane, which in turn leads to elevated plasma LDL-C levels. At present, statin based lipid-lowering drugs are commonly used in clinical practice, such as atorvastatin, which regulates LDL-C levels and delays AS, but the drug takes effect slowly, and single use is difficult to achieve the desired effect, and can have adverse effects to varying degrees. Therefore, PCSK9 is a new therapeutic target for lowering cholesterol. This review aimed to elucidated the research status and potential therapeutic significance of natural compounds that regulate PCSK9 and improve AS, in order to provide reference for the prevention and treatment of AS.

**KEY WORDS:** atherosclerosis; natural compounds; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; low density lipoprotein-cholesterol

## 0 引言

据 2023 年发布的《中国心血管病健康和疾病报告 2022》数据调查显示,已经有 3.3 亿人受到心血管疾病的影响,中国心血管疾病的发病率和死亡率仍在升高,疾病负担下降的拐点尚未出现<sup>[1]</sup>。引发心血管疾病常见危险因素众多,包括高血糖、高血压、高胆固醇、糖尿病、吸烟、饮酒、不合理膳食、代谢综合征等<sup>[2]</sup>。其中,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种严重危害人类健康的常见心血管疾病,也是多种心血管疾病发生的病理基础<sup>[3]</sup>。

AS 是心血管疾病发生的潜在过程,是引起世界各地高发病率和高死亡率的重要原因。AS 是一种胆固醇堆积在大中型动脉内壁上的慢性血管疾病,会产生复杂和不稳定的斑块,容易破裂,导致血栓事件发生<sup>[4]</sup>。越来越多的证据表明血浆中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)过度积累会加速 AS 的形成,而降低 LDL-C 可减少 AS 相关的心血管事件<sup>[5]</sup>。

他汀类药物是目前临床上治疗 AS 最有效的药物,其作用机制是通过竞争性结合胆固醇合成过程中的限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR),抑制胆固醇合成,减少血浆中 LDL-C 浓度,从而减少心血管事件发生<sup>[6]</sup>。然而,他汀类药物在治疗过程中会产生很多副作用,包括糖尿病、肌病和横纹肌溶解、肝损伤等<sup>[7]</sup>。且已有大量研究发现,许多食物中富含的天然化合物可以抗 AS,如山楂中的类黄酮<sup>[8]</sup>,紫甘薯中的花青素<sup>[9]</sup>,石榴、坚果中的鞣花酸<sup>[10]</sup>等,因此,迫切需要开发副作用少且疗效明显的天然化合物来改善 AS。

因此本文综述了调控前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的途径及改善 AS 的天然化合物的研究现状和潜在的治疗意义,

以期防治 AS 的新药研发提供参考。

## 1 PCSK9 是防治 AS 的重要靶点

PCSK9 是一种肝细胞合成的丝氨酸蛋白酶,首先合成 72 kDa 的酶原形式,在内质网中经过自催化裂解后,形成成熟的 PCSK9 并分泌到血浆中,形成 122 个氨基酸的异源二聚体。PCSK9 在调节 LDL-C 代谢中发挥关键作用,因为低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)能够结合并清除循环中的 LDL-C,是 LDL-C 代谢的重要途径,而 PCSK9 促进 LDLR 的降解<sup>[11-12]</sup>。因此,抑制 PCSK9 成为降胆固醇治疗 AS 的重要策略<sup>[13]</sup>。

PCSK9 基因首次被鉴定与家族性高胆固醇血症的表型相关联,自发现以来,PCSK9 的作用已经从家族性高胆固醇血症的遗传决定因素,迅速演变为目前正在实验或正在临床实验中的新型降胆固醇药物的靶点<sup>[14]</sup>。目前,针对 PCSK9 的两种单克隆抗体阿莫罗布单抗(evolocumab)和依洛尤单抗(alirocumab)已获得生产和销售批准,可以将血浆 LDL-C 水平降低约 60%,并能显著降低了心血管事件发生率。但是 PCSK9 单克隆抗体的价格昂贵,需要长期皮下注射,并且会出现不良反应(如红斑、肿胀、瘙痒和疼痛等),其广泛使用受到极大地限制。因此,通过天然化合物抑制 PCSK9 作用来缓解 AS 引起了人们很大的关注,并开始探索其对 PCSK9 的调控机制和潜在的治疗意义。

## 2 天然化合物在转录水平上抑制 PCSK9 表达

### 2.1 PCSK9 相关转录因子

在肝细胞中,PCSK9 基因的表达受多种转录因子调控,如肝细胞核因子 1 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ , HNF1 $\alpha$ )、叉头盒转录因子 3 (forkhead box o3, FoxO3)、固醇调节元件结合蛋白(sterol-responsive element binding protein,

SREBP)、组蛋白核因子 P (histone nuclear factor P, HINFP)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)(图 1)。HNF1 $\alpha$  是 PCSK9 正调控因子, 它的结合位点位于固醇应答调节元件(sterol response element, SRE)的近端, 在 SRE 上游 28BP 的位置, 可以促进 PCSK9 的转录<sup>[15]</sup>。FoxO3 是一种叉头转录因子, 可以调控 PCSK9 的表达, 而且已被认定为 PCSK9 的负调控因子。FoxO3 与 PCSK9 启动子内的胰岛素反应元件(insulin response element, IRE)相互作用, 招募组蛋白去乙酰化酶(sirtuin 6, Sirt6)到 PCSK9 基因的近端启动子区, 使组蛋白 H3 (histone H3)发生去乙酰化, 从而抑制 PCSK9 基因在肝细胞中的表达<sup>[16]</sup>。

SREBPs 基因家族表达固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol-responsive element binding protein, SREBP1)和固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol-responsive element binding protein, SREBP2), 主要以 SREBP2 基因为主, 参与胆固醇代谢的调节, 并与 PCSK9 启动子上的 SRE 结合, 然后触发 PCSK9 基因表达上调<sup>[17-18]</sup>。当细胞内胆固醇含量或者胆固醇合成较高时, 会抑制 SREBP2 裂解并释放, 进而抑制 PCSK9 的启动子活性, 使其转录减少。

另一种转录因子, HINFP 也是 PCSK9 的正调控因子, 它的结合位点位于 PCSK9 启动子的 SRE 和 HNF1 $\alpha$  结合位点之间, 对 PCSK9 启动子的转录和固醇调控至关重要, 该基序突变会降低启动子的活性, 减弱其对胆固醇调节性抑制的功能, 减弱 SREBP2 诱导的 PCSK9 启动子的激活。HINFP 及其辅助因子共济失调毛细血管扩张突变位点核蛋白(nuclear protein of the ataxia telangectasia mutated locus, NPAT)形成功能复合物, NPAT 随后招募组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)辅助因子转化/转录域关联蛋白(transformation/transcription domain-associated protein,

TRRAP), 促进 PCSK9 启动子上组蛋白 H4 (histone H4)发生乙酰化, 已经有实验证明 HINFP、NPAT 或 TRRAP 任何一个缺失都会显著降低 PCSK9 启动子上组蛋白 H4 乙酰化的水平, 进而减弱 PCSK9 表达, 表明 HINFP 是 SREBP2 激活 PCSK9 基因表达的共同激活因子<sup>[19]</sup>。

除此之外, 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )通过与其结合位点(PPRE)结合诱导 PCSK9 基因表达。PPAR $\gamma$  激活受体体和 ERK1/2 的影响, ERK1/2 受抑制时会使 PPAR $\gamma$  去磷酸化作用增加, 进而使 PCSK9 表达增加<sup>[20]</sup>。

## 2.2 天然化合物通过 HNF1 $\alpha$ 和 FoxO3 转录因子抑制 PCSK9 表达

天然化合物具有广泛的药理作用、方便的给药途径、更低的成本和更高的安全性, 所以挖掘中草药中有效成分靶向 PCSK9 抗 AS 具有较好的前景。很多来源于植物的具有食用和药用价值的天然化合物已经被证明有抑制 PCSK9 抗 AS 的功效。

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是绿茶、乌龙茶和红茶中主要的多酚类化合物, 具有广泛的药理作用, 包括抗 AS、抗心肌肥大、抗心肌梗死、抗糖尿病、抗炎和抗氧化<sup>[21]</sup>。研究表明 EGCG 通过促进 FoxO3 和降低 HNF1 $\alpha$  来抑制 PCSK9 的转录, 降低肝脏和循环中的 PCSK9 水平<sup>[22]</sup>。丹参中提取的丹参酮 IIA 通过提高 FoxO3 的水平增强其与 PCSK9 启动子的结合, 同时降低 HNF1 $\alpha$  与 PCSK9 启动子结合能力, 从而抑制 PCSK9 基因表达<sup>[23]</sup>。黄连素(berberine, BBR)也被报道可以通过 HNF1 $\alpha$  抑制 PCSK9 转录, 虽然 BBR 处理后不影响 HNF1 $\alpha$  基因的表达, 但能加速 HNF1 $\alpha$  蛋白的降解过程, 并通过 PCSK9 启动子的 HNF1 结合位点抑制 PCSK9 的转录,

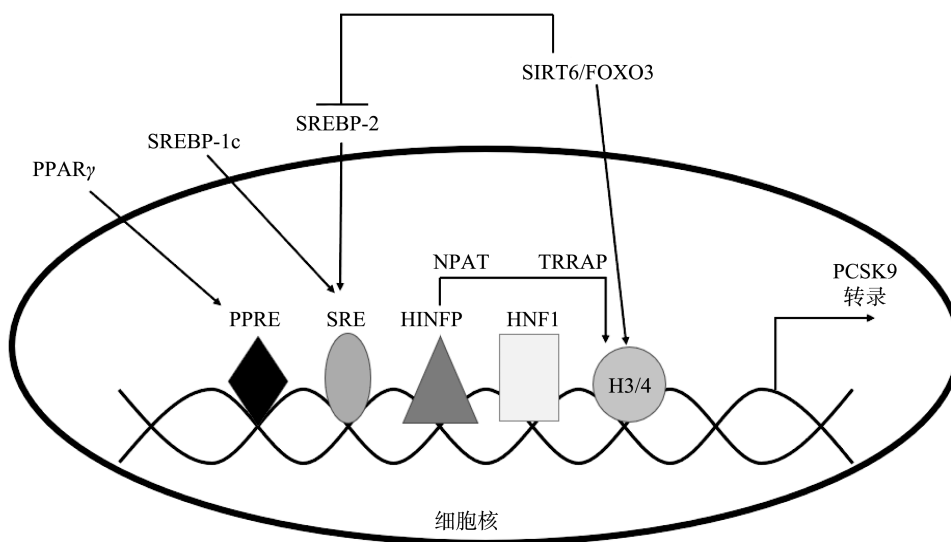


图 1 PCSK9 的转录因子

Fig.1 PCSK9 transcription factors

从而降低肝脏 PCSK9 mRNA 和蛋白水平<sup>[24]</sup>。有研究证明白皮杉醇能够通过抑制转录因子 SREBP2 和 HNF1 $\alpha$ , 降低 PCSK9 基因表达, 并且阻止 p300 组蛋白乙酰转移酶(p300 histone acetyltransferase, p300 HAT)招募到 PCSK9 启动子区域, 从而抑制他汀类药物诱导的 HepG2 细胞中 PCSK9 的表达增加<sup>[25]</sup>。从王瓜的根部提取出的二氢葫芦素 B, 具有多种药理活性, 如延缓型超敏反应抑制、抗肿瘤、抗炎等<sup>[26-28]</sup>。23,24-二氢葫芦素 B 已被证实通过降低细胞核内 HNF1 $\alpha$  水平下调 PCSK9 的表达<sup>[29]</sup>。此外, 姜黄素<sup>[30]</sup>和卢平蛋白水解物<sup>[31]</sup>也被证明有同样的效果。

### 2.3 天然化合物通过其他转录因子抑制 PCSK9 表达

白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种植物雌激素, 存在于红酒、葡萄和花生中。RSV 对人类健康有许多有益的影响, 包括调节脂质代谢<sup>[32]</sup>和预防心血管疾病等<sup>[33]</sup>。研究发现 SREBP1 参与了 RSV 对 PCSK9 转录的抑制作用<sup>[34]</sup>。HSC 等从植物化学角度研究了赶黄草甲醇提取物中上调 LDLR 和下调 PCSK9 的活性物质, 并探讨了活性物质对 LDL-C 摄取和肝脏中脂代谢相关基因的影响, 从中发现 3 种化合物可以抑制 PCSK9 mRNA 的表达, 且其中一种化合物可以通过 SREBP2 途径抑制 PCSK9 表达和活化 LDLR, 进而增加胆固醇的摄取代谢<sup>[35]</sup>。海地瓜中萃取并且浓缩得到的混

合物 EFA 和 EFB 可以抑制转录因子和 PCSK9 启动子的结合活性, 进而抑制 PCSK9 基因的表达, 增加 LDL-C 的摄取, 从而改善 AS 的发展<sup>[36]</sup>。HWANG 等<sup>[37]</sup>发现芥菜乙醇提取物淫羊藿苷抑制转录因子 SREBP2 和 HNF1 $\alpha$ , 降低细胞内 PCSK9 和 LDLR 的水平。大葱是生活中常见的食用材料, 它的提取物能够通过 SREBP2 途径抑制 PCSK9 表达<sup>[38]</sup>。

### 2.4 天然化合物通过未知机制抑制 PCSK9 表达

槲皮素是一种植物类黄酮, 广泛存在于植物中, 对多种慢性病理状况具有药用价值, 其提取物槲皮素-3-葡萄糖苷可以抑制 PCSK9 mRNA, 但尚未有进一步的研究<sup>[39]</sup>。绞股蓝皂苷是绞股蓝的主要活性成分, 已被证实具有降低 PCSK9 表达的作用<sup>[40-41]</sup>。荔枝草中筛选出几种倍半萜类化合物, 能抑制 PCSK9 转录<sup>[42]</sup>。此外, 非洲桃(*Nauclea latifolia*)中提取的生物碱与车前草(*Plantago ovata*)中提取的三萜类化合物都对 PCSK9 表达有较好的抑制作用, 但都尚未有进一步的研究<sup>[43-44]</sup>。

天然化合物通过转录因子 HNF1 $\alpha$ 、FoxO3、SREBP2、HNF1 $\alpha$  以及未知机制抑制 PCSK9 表达的作用机制已总结见表 1。以上研究结果体现出天然化合物通过调控 PCSK9 的多种转录因子来抑制 PCSK9, 进而降低胆固醇水平, 所以天然小分子化合物防治 AS 疾病的效果及应用是有据可依的, 具有潜在的治疗价值。

表 1 天然小分子化合物通过转录因子抑制 PCSK9 基因的作用研究情况  
Table 1 Study on the effect of natural small molecules compounds on PCSK9 gene by transcription factors

序号	天然化合物来源	功能成分	实验模型	作用机制	药物/剂量范围	参考文献
1	绿茶、红茶 乌龙茶	表没食子儿茶素 没食子酸酯	HepG2 细胞; Huh7 细胞	FoxO3; HNF1 $\alpha$	20~200 $\mu$ mol/L	[21~22]
2	丹参	丹参酮 IIA	HepG2 细胞	FoxO3; HNF1 $\alpha$	1~20 $\mu$ mol/L	[23]
3	黄连	小檗碱	HepG2 细胞; FVB 小鼠; 金仓鼠	HNF1 $\alpha$	2.5~25 $\mu$ g/mL; 100~200 mg/kg	[24]
4	红酒、葡萄、花生和浆果	白皮杉醇	HepG2 细胞	SREBP; HNF1 $\alpha$	10~40 $\mu$ mol/L	[25]
5	王瓜	王瓜乙醇提取物	HepG2 细胞	尚未阐明	1~20 $\mu$ mol/L	[29]
6	姜黄	姜黄素	HepG2 细胞; Huh7 细胞	HNF1 $\alpha$	5~20 $\mu$ mol/L	[30]
7	卢平	卢平蛋白水解物	HepG2 细胞	HNF1 $\alpha$	0.5~2.5 mg/mL	[31]
8	红酒、葡萄、花生和浆果	白藜芦醇	L02 细胞	SREBP1	2.5~40 $\mu$ mol/L	[34]
9	赶黄草	赶黄草甲醇提取物	HepG2 细胞	尚未阐明	2~50 $\mu$ mol/L	[35]
10	海地瓜	海地瓜甲醇提取物	HepG2 细胞	尚未阐明	6.25~50 $\mu$ g/mL	[36]
11	芥菜	淫羊藿苷	C57BL/6J 小鼠; HepG2 细胞	SREBP2; HNF1 $\alpha$	50~400 $\mu$ g/mL	[37]
12	大葱	大葱乙醇提取物	HepG2	SREBP2	50~400 $\mu$ g/mL	[38]
13	铁皮石斛	槲皮素-3-葡萄糖苷	Huh7 细胞; C57BL/6J 小鼠	尚未阐明	1~10 $\mu$ mol/L; 100 mg/kg	[39]
14	绞股蓝	绞股蓝皂苷	HepG2 细胞	尚未阐明	5~20 $\mu$ mol/L	[40~41]
15	荔枝草	倍半萜类化合物	HepG2 细胞	尚未阐明	10~50 $\mu$ mol/L	[42]
16	非洲桃	生物碱	HepG2 细胞	尚未阐明	10~50 $\mu$ mol/L	[43~44]

### 3 天然产物

天然产物是药物和药物先导化合物的重要来源,是指从自然界中的动植物或微生物中提取或合成的化学物质,它们通常具有复杂的结构和多种生物活性。

#### 3.1 天然产物的构效关系

构效关系是指天然产物结构和其生物活性之间的关系。天然产物通常具有复杂的化学结构,包括多种有机化合物,如生物碱、植物提取物等<sup>[45]</sup>。通过研究天然产物的结构,可以揭示其生物活性的机制,进一步指导合成具有类似结构的新药物或有效成分。

黄酮类化合物是一类具有重要生理活性的天然产物,具有抗氧化<sup>[46]</sup>、抗炎<sup>[47]</sup>、抗癌<sup>[48]</sup>、抗菌<sup>[49]</sup>、保护心血管<sup>[50]</sup>等作用。黄酮类化合物的骨架由苯环和吡喃环构成,其中苯环和吡喃环通过一个碳-碳双键相连,成环部分各个位点上有不同的官能团,不同的影响其生物活性。如黄酮类化合物查尔酮含羟基异戊烯基官能团,特殊的 $\alpha,\beta$ -不饱和结构单元而具有抗肿瘤、抗菌活性<sup>[51]</sup>;黄酮化合物黑沙蒿中的酚羟基与自由基发生抽氢反应生成较稳定的半醌式自由基,从而终止自由基链式反应,起到抗氧化的作用<sup>[52]</sup>;通过对比分析七种黄酮类化合物的抗氧化及抗肿瘤活性测定结果,发现影响黄酮类化合物在细胞模型中抗肿瘤和抗氧化活性的主要结构为 C2-C3 双键、酚羟基的数量、位置、糖苷化<sup>[53]</sup>。

多酚是一类在天然产物中广泛存在的化合物,其化学结构中含有多个苯环,并带有多个羟基官能团,多酚类化合物具有强大的抗氧化活性,可以中和自由基,减少氧化应激对细胞的损伤。此外,它们还具有抗炎<sup>[54]</sup>、抗菌<sup>[55]</sup>、抗肿瘤<sup>[56]</sup>、抗肥胖<sup>[57]</sup>等生物活性。如荷叶多酚中酚羟基可以作为供氢体发生抽氢反应,抽氢反应释放出的氢与自由基进行结合,从而阻断自由基链式反应的发生,达到对自由基的清除效果,是发挥抗氧化活性的核心基团<sup>[58]</sup>;松多酚的邻位酚羟基极易被氧化,对活性氧等自由基有较强的捕捉能力,因而具有很强的抗氧化性和清除自由基的能力<sup>[59]</sup>;茶黄素具有苯并醌酮环结构,3 个羟基,还有其前体儿茶素两个酚羟基,这些羟基保证了它具有很强的提供质子的能力<sup>[60]</sup>。

萜类化合物的基本碳架结构通常由异戊二烯单元通过头尾或尾尾连接而成,形成具有多个碳原子的环状或链状结构。萜类化合物通常含有丰富的官能团,不同官能团赋予了萜类化合物各种生物活性,如抗菌、抗炎<sup>[61]</sup>、抗氧化<sup>[62]</sup>、抗肿瘤<sup>[63]</sup>等。目前萜类化合物乌苏酸构效关系的研究主要集中在 3 位羟基、C12-C13 位双键和 C-28 位羧基的改造,药理活性的评价主要针对抗炎、抗艾滋病病毒、抗肿瘤方面<sup>[64]</sup>;综合毒性较低的倍半萜类化合物,环数稳定在 3 个,不饱和度较高,环上取代基少且只是甲基,其水溶液呈中性,含有内酯结构,使其具有抗癌活性<sup>[65]</sup>;香茶菜属二萜类化合物含  $\alpha$ -

亚甲基环戊酮结构单元而具有良好的体外抗肿瘤活性<sup>[66]</sup>。

生物碱类化合物的分子结构通常由一个或多个含氮的环状结构组成,其生物活性受到官能团的影响<sup>[67]</sup>。如石蒜碱及其结构类似物的分子平面结构、烯炔或间二氧杂环戊烯、羟基、氮阳离子和胺基会引起抗肿瘤活性<sup>[68]</sup>;海南地不容生物碱结构中的 1,2-亚甲二氧基、N-亚甲基等取代基以及其化学结构的平面性对其抗肿瘤活性有重要影响<sup>[69]</sup>;紫罗兰酮生物碱的叔胺取代基团会显著影响化合物的抗肿瘤转移活性,其中 N,N-二甲基或氟苯取代基团,会显著提高衍生物的活性<sup>[70]</sup>。

皂苷类化合物的基本结构是由一多环烃的非糖部分(苷元)和糖通过苷键的方式连接而成,具有抗炎、抗氧化<sup>[71]</sup>、抗癌<sup>[72]</sup>等作用。研究表明人参皂苷的糖残基数量、取代位置和立体构象影响了人参皂苷的抗肿瘤活性<sup>[73]</sup>;甾体皂苷抑制血小板聚集的活性与其结构密切相关,第 3、15、22 位上的基团类型可影响甾体皂苷抑制血小板聚集的生物活性<sup>[74]</sup>。

近年来的研究表明,一些天然产物因其具有特殊结构具有某种生物活性,进而可以治疗某些疾病,但关于天然产物抑制 PCSK9 作用的构效关系尚无报道。

#### 3.2 天然产物的量效关系

量效关系是指天然产物对生物体的活性与其剂量之间的关系。不同剂量的天然产物可能会导致不同的生物效应<sup>[75]</sup>。研究天然产物的量效关系有助于确定其适用范围和剂量调节的方法。对于药物而言,合理地确定剂量可以最大限度地发挥治疗效果,而避免副作用产生。相关天然化合物的药物剂量使用范围总结在表 1。

#### 3.3 影响天然产物应用的因素

天然产物的应用受到多种因素的影响,以下列举了其中的几个重要因素:

(1)天然产物的来源和提取方法。天然产物可以从植物、动物或微生物源中提取或合成。提取方法的不同可能导致产物品质的差异,如溶剂的选择、提取时间和温度等。因此,选择合适的提取方法对于获得高纯度和高活性的天然产物至关重要<sup>[76]</sup>。

(2)生物可用性和药代动力学。天然产物的生物利用度(生物可用性)是指其在人体中被吸收、分布、代谢和排泄的程度。一些天然产物可能由于其结构特点而难以被吸收和利用。药代动力学研究可以帮助了解天然产物在体内的代谢途径、影响因素和药物浓度的变化规律,从而指导其合理用药<sup>[77]</sup>。

(3)安全性和毒性。天然产物的安全性和毒性是影响其应用的重要因素。某些天然产物可能具有潜在的毒性作用,对人体造成不良影响。因此,在应用天然产物之前,需要对其进行全面的毒性评估和安全性研究,包括急性毒性、慢性毒性和致突变性等<sup>[78]</sup>。

(4)临床研究和实际应用。天然产物在药物研究和开发之前需要经过临床研究,包括药效学、安全性和药代动力学研究。临床研究可以评估天然产物在疾病治疗中的作用和效果,为临床应用提供指导。此外,实际应用中还需要考虑其他因素,如药物的稳定性、贮存条件、给药途径和制剂选择等,以确保天然产物在实际应用中的稳定性和安全性<sup>[79]</sup>。

## 4 天然化合物抑制 PCSK9/LDLR 的结合

### 4.1 PCSK9/LDLR 的结合

LDLR 在促进血浆 LDL-C 清除中起着重要的作用,LDLR 表达于大多数细胞的质膜上,血液中的 LDL-C 会被细胞表面的 LDLR 捕获并转运到细胞内,形成 LDL-LDLR 复合物被网格蛋白包裹,发生内吞,LDLR 再返回到细胞表面进行循环摄取,进而调控胆固醇浓度<sup>[80-81]</sup>。PCSK9 会与 LDL-C 竞争性结合于细胞表面或者细胞内的 LDLR,使 LDLR 在溶酶体中被降解,阻止 LDLR 再循环,使血液中的 LDL-C 水平增加<sup>[82-84]</sup>。多项研究表明,抑制 PCSK9/LDLR 蛋白之间相互作用可显著降低循环中 LDL-C 水平<sup>[85]</sup>。因此,抑制 PCSK9/LDLR 相互作用目前被认为是治疗 AS 的重要靶点。

### 4.2 天然化合物通过抑制 PCSK9/LDLR 结合从而抑制 PCSK9 的作用

三七是一种五加科人参属草本植物,三七总皂苷是其主要的活性成分,主要用于治疗高血压、高血脂症、AS、急性肺损伤、癌症和心血管疾病等<sup>[86-87]</sup>。20(S)-原人参二醇皂苷元是人参皂苷的代谢产物。HUANG 等<sup>[88]</sup>通过体外和体内实验发现 20(S)-原人参二醇皂苷元可以抑制 PCSK9 与 LDLR 的结合,从而抑制 AS 的发展。卢平是一种豆科植物,卢平蛋白水解物肽的生物活性包括降低胆固醇、降低血糖、抗菌、抗炎和免疫调节作用,研究发现卢平蛋白水解物肽可以改善 AS<sup>[89-92]</sup>。LAMMI 等<sup>[93]</sup>发现卢平蛋白水解物能够抑制 PCSK9 与 LDLR 的相互作用,并且建立了完善的 PCSK9/LDLR 相互作用模型。

## 5 天然化合物抑制 PCSK9 的分泌

### 5.1 PCSK9 的分泌机制

PCSK9 对于 LDLR 的降解有细胞内和细胞外两种途径,由于 PCSK9 会分泌到细胞外,因此以细胞外循环的 PCSK9 靶向 LDLR 在溶酶体中的降解为主<sup>[94]</sup>。PCSK9 由信号肽、前结构域、催化结构域和 C 端结构域组成,其在内质网中进行自催化裂解,催化裂解后前结构域仍然以非共价键的方式结合在催化结构域,并抑制 PCSK9 的活性,这是 PCSK9 成熟和分泌所需要的过程,然后 PCSK9 从内质网由外被体蛋白 II (coatamer protein II, COPII)运输到高尔基体<sup>[95]</sup>。PCSK9 在高尔基体中经各种翻译后修饰,进入

分泌囊泡中,囊泡传递到质膜并与其融合,随后将 PCSK9 释放到细胞外。人体内循环的 PCSK9 是发生磷酸化的 PCSK9 蛋白<sup>[96]</sup>。高尔基体酪蛋白激酶(family with sequence similarity 20, member C, Fam20C)会使 PCSK9 在丝氨酸 47、666、688 位点磷酸化,且磷酸化会增加 PCSK9 的分泌,增强 PCSK9 对 LDLR 的降解能力<sup>[97]</sup>。

目前也有报道称 PCSK9 的 C 端结构域在其分泌过程中发挥作用,PCSK9 缺失 C 端氨基酸 457-528 或 608-692 的部分会减少 PCSK9 的分泌<sup>[98-99]</sup>。当缺失整个铰链区或连接催化结构域和 C 端结构域的部分会显著减少 PCSK9 的分泌,并且发现缺失 SEC24 能显著减少野生型的 PCSK9 的分泌,但是突变中没有 C 端结构域的 PCSK9,其分泌并不受影响,表明 PCSK9 的 C 端区域可能参与了 SEC24 促进的 PCSK9 的分泌<sup>[98]</sup>。CHEN 等<sup>[100]</sup>也报道了缺失 SEC24A 会减少 PCSK9 的分泌,降低血液中的胆固醇。但 PCSK9 是一种位于内质网腔内的分泌蛋白,而 SEC24 在细胞质中,且两者都不是跨膜蛋白,因此,在 PCSK9 和 SEC24 之间相互作用需要一个运输受体。EMMER 等<sup>[101]</sup>研究发现一种运输受体 Surf4,它是一种跨膜蛋白,主要在内质网膜中表达。Surf4 在过表达 PCSK9 的 HEK293 细胞中能够促进 PCSK9 的分泌,但是敲除 HepG2 和 Huh7 肝细胞中的 Surf4 却没有减少内源性 PCSK9 的分泌,其原因可能是两项研究中使用的细胞类型不同。WANG 等<sup>[102]</sup>研究的是内源性表达 PCSK9 的 HepG2 和 Huh7 肝细胞,而 EMMER 等<sup>[101]</sup>研究的是内源性不表达 PCSK9 的 HEK293 细胞。此外,在肝脏特异性 Surf4 敲除小鼠中,血浆和肝脏匀浆中 PCSK9 的水平也与野生型小鼠相当<sup>[103]</sup>。因此,Surf4 不是内源性 PCSK9 分泌所必需的。

### 5.2 天然化合物通过抑制 PCSK9 分泌从而抑制 PCSK9 的作用

槲皮素主要是通过抗炎、抗氧化、抗血脂异常和调节脂质代谢抑制 AS 的发生<sup>[104-105]</sup>。研究发现槲皮素-3-葡萄糖苷可以抑制细胞外的 PCSK9 分泌,减少 LDLR 的降解。此外,槲皮素-3-葡萄糖苷也可以相反地调节肝脏和胰腺 PCSK9 的分泌,但分泌机制尚未被研究<sup>[106]</sup>。临床实验研究发现卢平消化肽也能抑制 PCSK9 向细胞外分泌,降低轻度高胆固醇血症患者的血浆 PCSK9 水平<sup>[107]</sup>。KITAMURA 等<sup>[108]</sup>发现 EGCG 能够降低 HepG2 细胞向外分泌的 PCSK9 蛋白水平。绞股蓝属葫芦科,其主要的化学成分是绞股蓝皂苷,具有良好的抗高血脂症、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性<sup>[109-112]</sup>。研究发现绞股蓝皂苷对 PCSK9 分泌有显著的抑制作用,但尚未进一步探究 PCSK9 分泌的机制<sup>[113]</sup>。荠菜已经被报道有很多益处,如抗氧化、抗炎、抗肿瘤、降血脂等功效<sup>[114]</sup>。有研究证实荠菜中的淫羊藿苷有显著抑制细胞外分泌的 PCSK9 蛋白水平和降低胆固醇的作用<sup>[115]</sup>。除此之外,大戟苷 L 是从大戟中提取的麻黄烷大环二萜,有显著降脂效果<sup>[116]</sup>,已经被证实可减少 PCSK9 蛋白的分泌,减少

PCSK9 介导的 LDLR 蛋白降解, 提高 LDLR 蛋白水平<sup>[117]</sup>。目前的研究显示, 天然小分子化合物可以通过抑制 PCSK9 的分泌来降低胆固醇水平改善 AS, 但对于 PCSK9 分泌的机制尚不清楚。因此, 还需进一步探究这些化合物影响 PCSK9 分泌的机制, 这将有助于更好地全面认识天然化合物在治疗 AS 中的潜在治疗作用。

## 6 展 望

PCSK9 的作用受多种途径的调控, 包括在转录水平上抑制 PCSK9 的基因表达、抑制 PCSK9/LDLR 的结合、抑制 PCSK9 的分泌。对 PCSK9 的全面认识为 AS 的机制提供了新的见解, 为其治疗提供了新的靶点和方向。近年来对于通过抑制 PCSK9 的天然化合物研究较多, 发展迅速。但是也存在一些问题有待进一步研究。

首先, 目前大部分的研究主要集中在通过转录水平抑制 PCSK9 的作用, 对于抑制 PCSK9 与 LDLR 相互作用研究较少, 而抑制 PCSK9 分泌的天然化合物研究有很多, 但抑制其分泌的机制尚未有明确报道。其次, 很多天然化合物只在体外发现对 PCSK9 mRNA 和蛋白水平有抑制作用, 没有进一步的体内实验和临床实验为药物的开发做支撑, 并且天然化合物对 PCSK9 的抑制作用机制还不够明确和深入。再次, 天然化合物的提取分离仍然是一个难题, 虽然现在可以运用现代高效分离和分析手段来分离天然化合物和确定其结构, 并且可以化学合成, 但是很难做到经济高效的提取天然产物中的活性成分。最后, 很多天然化合物的生物利用率较低, 虽然目前采用纳米技术、磷脂复合物、自乳化技术等改善天然化合物的生物利用度, 但是这些技术存在相应的局限性, 如制剂成型困难、药物稳定性差等问题。关于天然化合物抑制 PCSK9 改善 AS 仍有许多未知的问题, 因此以上这些还值得进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583–612.
- [2] HU SS. Summary of China cardiovascular health and disease report 2022 [J]. *China J Circ*, 2023, 38(6): 583–612.
- [3] KUWABARA M, KODAMA T, AE R, *et al.* Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(7): 1714–1726.
- [4] MINAMINO T, MIYAUCHI H, YOSHIDA T, *et al.* Endothelial cell senescence in human atherosclerosis-role of telomere in endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1541–1544.
- [5] ROTHWELL PM, 倪俊. 动脉粥样硬化性血栓形成与缺血性卒中-不稳定斑块是颈动脉狭窄患者脑卒中的主要发病机制[J]. 英国医学杂志(中文版), 2007, 10(3): 136–137.
- [6] ROTHWELL PM, NI J. Atherosclerotic thrombosis and ischemic stroke-unstable plaque is the main pathogenesis of stroke in patients with carotid artery stenosis [J]. *Brit Med J (Chin Ed)*, 2007, 10(3): 136–137.
- [7] LUO J, YANG H, SONG BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225–245.
- [8] 王法斌, 李京波. 他汀类药物对血管形成的作用及分子机制[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 4018–4020.
- [9] WANG FB, LI JB. The effect and molecular mechanism of statins on angiogenesis [J]. *J Pract Med*, 2012, 28(23): 4018–4020.
- [10] 宋媛媛, 杜丽萍, 王蕴怡, 等. 他汀类药物在临床应用中的不良反应及产生机制[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 174–177, 182.
- [11] SONG YY, DU LP, WANG YY, *et al.* Adverse reactions and mechanism of statins in clinical application [J]. *China J Biochem Med*, 2016, 36(1): 174–177, 182.
- [12] DONG P, PAN L, ZHANG X, *et al.* Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in ApoE knock-out mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 479–488.
- [13] CHAOPY, HUANG YP, HSIEH WB, *et al.* Inhibitive effect of purple sweet potato leaf extract and its components on cell adhesion and inflammatory response in human aortic endothelial cells [J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(2): 237–245.
- [14] LI J, LIAO R, ZHANG S, *et al.* Promising remedies for cardiovascular disease: Natural polyphenol ellagic acid and its metabolite urolithins [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154867.
- [15] LAGACE TA, CURTIS E, GARUTI R, *et al.* Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and inlivers of parabiotic mice [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 2995–3005.
- [16] QIAN YW, SCHMIDT RJ, ZHANG Y, *et al.* Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(7): 1488–1498.
- [17] SOTLER T, ŠEBEŠTJEN M. PCSK9 as an atherothrombotic risk factor [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1966.
- [18] RAGUSA R, BASTA G, NEGLIA D, *et al.* PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4): e13459.
- [19] LI H, DONG B, PARK SW, *et al.* Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28885–28895.
- [20] TAO R, XIONG X, DEPINHO RA, *et al.* FoxO3 transcription factor and sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(41): 29252–29259.
- [21] DUB-UC G, CHAMBERLAND A, WASSEF H, *et al.* Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2004, 24(8): 1454–1459.
- [22] JEONG HJ, LEE HS, KIM KS, *et al.* Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2 [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(2): 399–409.
- [23] HAI L, LIU J. The novel function of HINFP as a co-activator in sterol-regulated transcription of PCSK9 in HepG2 cells [J]. *Biochem J*, 2012, 443(3): 757–768.
- [24] DUAN Y, CHEN Y, HU W, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activation by ligands and dephosphorylation induces proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and low density lipoprotein receptor expression [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23667–23677.
- [25] 臧青民, 章焯雯. 茶叶中表没食子儿茶素没食子酸酯的研究进展[J]. 福建茶叶, 2020, 42(9): 1–2.
- [26] ZANG QM, ZHANG YW. Research progress of epigallocatechin gallate in tea [J]. *Fujian Tea*, 2020, 42(9): 1–2.
- [27] CUI CJ, JIN JL, GUO LN, *et al.* Beneficial impact of epigallocatechin gallate on LDL-C through PCSK9/LDLR pathway by blocking HNF1 $\alpha$  and activating FoxO3a [J]. *J Trans Med*, 2020, 18(1): 195.
- [28] CHEN HC, CHEN PY, WU MJ, *et al.* Tanshinone IIA modulates low density lipoprotein uptake via down-regulation of PCSK9 gene expression in HepG2 cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162414.
- [29] DONG B, LI H, SINGH AB, *et al.* Inhibition of PCSK9 transcription by

- berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 $\alpha$  protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4047–4058.
- [25] KIM HJ, LEE J, CHUNG MY, *et al.* Piceatannol reduces resistance to statins in hypercholesterolemia by reducing PCSK9 expression through p300 acetyltransferase inhibition [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105205.
- [26] ESCANDELL JM, RECIO MC, MANEZ S, *et al.* Dihydrocucurbitacin B inhibits delayed type hypersensitivity reactions by suppressing lymphocyte proliferation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1261–1268.
- [27] LANG KL, IZABELLA TS, ZIMMERMANN LA, *et al.* Synthesis and cytotoxic activity evaluation of dihydrocucurbitacin B and cucurbitacin B derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2012, 20(9): 3016–3030.
- [28] 史若诗, 姚万军, 郝新才, 等. 王瓜葫芦素D的提取及其对大鼠乳腺癌细胞增殖、凋亡和体内成瘤作用的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(31): 20–23.
- SHI RS, YAO WJ, HAO XC, *et al.* Xtraction of cucurbitacin D from king melon and its effects on the proliferation, apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells in rats [J]. *Shandong Med*, 2016, 56(31): 20–23.
- [29] LI HH, LI J, ZHANG XJ, *et al.* 23,24-Dihydrocucurbitacin B promotes lipid clearance by dual transcriptional regulation of LDLR and PCSK9 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(3): 9.
- [30] TAI MH, CHEN PK, CHEN PY, *et al.* Curcumin enhances cell-surface LDLR level and promotes LDL uptake through downregulation of PCSK9 gene expression in HepG2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(11): 2133–2145.
- [31] LAMMI C, ZANONI C, CALABRES L, *et al.* Lupin protein exerts cholesterol-lowering effects targeting PCSK9: From clinical evidences to elucidation of the *in vitro* molecular mechanism using HepG2 cells [J]. *J Funct Foods*, 2016, 23: 230–240.
- [32] 郭京龄, 马晨. 白藜芦醇调节脂质代谢研究进展[J]. *中国食品学报*, 2022, 22(6): 390–402.
- GUO JL, MA C. Research progress on the regulation of lipid metabolism by resveratrol [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2022, 22(6): 390–402.
- [33] 邓洁, 唐旻, 文红波, 等. 白藜芦醇保护心血管作用机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(14): 2759–2764.
- DENG J, TANG Y, WEN HB, *et al.* Research progress on the mechanism of resveratrol's cardiovascular protection [J]. *Med Rev*, 2018, 24(14): 2759–2764.
- [34] JING Y, HU T, LIN C, *et al.* Resveratrol downregulates PCSK9 expression and attenuates steatosis through estrogen receptor  $\alpha$ -mediated pathway in L02 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 216–226.
- [35] HSC A, PP A, JC A, *et al.* Identification of neolignans with PCSK9 downregulatory and LDLR upregulatory activities from *Penthorum chinense* and the potential in cholesterol uptake by transcriptional regulation of LDLR via SREBP2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114265.
- [36] AJA B, MAM B, NNK B, *et al.* *Acaudina melpadioides* mediates lipid uptake by suppressing PCSK9 transcription and increasing LDL receptor in human liver cells [J]. *Saud J Biol Sci*, 2021, 28(12): 7105–7116.
- [37] HWANG JT, CHOI E, CHOI HK, *et al.* The cholesterol-lowering effect of *Capsella bursapastoris* is mediated via SREBP2 and HNF-1 $\alpha$ -regulated PCSK9 inhibition in obese mice and HepG2 cells [J]. *Foods*, 2021, 10(2): 408.
- [38] CHOI HK, HWANG JT, NAM TG, *et al.* Welsh onion extract inhibits PCSK9 expression contributing to the maintenance of the LDLR level under lipid depletion conditions of HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4582–4591.
- [39] MBIKAY M, SIROIS F, SIMOES S, *et al.* Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture [J]. *Febs Open Biol*, 2016, 4: 755–762.
- [40] WANG J, WANG YS, HUANG YP, *et al.* Gypenoside LVI improves hepatic LDL uptake by decreasing PCSK9 and upregulating LDLR expression [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153688.
- [41] HUANG YP, WANG YS, LIU YY, *et al.* Chemical characterization and atherosclerosis alleviation effects of gypenosides from *Gynostemma pentaphyllum* through ameliorating endothelial dysfunction via the PCSK9/LOX-1 pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(38): 11944–11957.
- [42] NHOEK P, CHAE HS, KIM YM, *et al.* Sesquiterpenoids from the aerial parts of *Salvia plebeia* with inhibitory activities on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(2): 220–229.
- [43] MIKE OA, LIHH, WANGWQ, *et al.* Indole alkaloid from *Nauclealatifolia* promotes LDL uptake in HepG2 cells by inhibiting PCSK9 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 55: 264–268.
- [44] ZHANG J, YAN X, JIN Q, *et al.* Novel triterpenoids from *Alisma plantago-aquatica* with influence on LDL uptake in HepG2 cells by inhibiting PCSK9 [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154342.
- [45] ATANASOV AG, ZOTCHEV SB, DIRSCH VM. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200–216.
- [46] SHEN N, WANG T, GAN Q, *et al.* Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity [J]. *Food Chem*, 2022, 383: 132531.
- [47] MALEKI SJ, CRESPO JF, CABANILLAS B. Anti-inflammatory effects of flavonoids [J]. *Food Chem*, 2019, 299: 125124.
- [48] MOTALLEBI M, BHIA M, RAJANI HF, *et al.* Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2022, 305: 120752.
- [49] DONADIO G, MENSITIERI F, SANTORO V, *et al.* Interactions with microbial proteins driving the antibacterial activity of flavonoids [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 660.
- [50] REES A, DODD GF, SPENCER JPE. The effects of flavonoids on cardiovascular health: A review of human intervention trials and implications for cerebrovascular function [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1852.
- [51] DHALIWAL JS, MOSHAWIH S, GOH KW, *et al.* Pharmacotherapeutics applications and chemistry of chalcone derivatives [J]. *Molecules*, 2022, 27(20): 7062.
- [52] 杨怡萌, 黎可, 姜显琼, 等. 黑沙蒿黄酮抗氧化性能的构效关系分析[J]. *四川师范大学学报(自然科学版)*, 2022, (5): 45.
- YANG YM, LI K, JIANG XQ, *et al.* Structure-activity relationship analysis of antioxidant properties of *Artemisia melanopragon* flavonoids [J]. *J Sichuan Norm Univ (Nat Sci Ed)*, 2022, (5): 45.
- [53] 李荣, 李俊. 黄酮类化合物药理活性及其构效关系研究进展[J]. *安徽医药*, 2005, 9(7): 3.
- LI R, LI J. Research progress on pharmacological activity and structure-activity relationship of flavonoids [J]. *J Anhui Med*, 2005, 9(7): 3.
- [54] KUMAR S, CHANG YC, LAI KH, *et al.* Resveratrol, a molecule with anti-inflammatory and anti-cancer activities: Natural product to chemical synthesis [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(19): 3773–3786.
- [55] ILIĆ M, SAMARDŽIĆ S, KOTUR-STEVULJEVIĆ J, *et al.* Polyphenol rich extracts of *Geranium L.* species as potential natural antioxidant and antimicrobial agents [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2021, 25(20): 6283–6294.
- [56] LU G, WANG X, CHENG M, *et al.* The multifaceted mechanisms of ellagic acid in the treatment of tumors: State-of-the-art [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115132.
- [57] 张志勇, 李婷, 朱慧芳, 等. 茶多酚调节肠道菌群及抗肥胖作用研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(2): 161–167.
- ZHANG ZY, LI T, ZHU HF, *et al.* Research progress on regulation of intestinal flora and anti-obesity effect of tea polyphenols [J]. *J Food Saf*



- Qual, 2023, 14(2): 161–167.
- [58] KIM DH, CHO WY, YEON SJ, *et al.* Effects of lotus (*Nelumbo nucifera*) leaf on quality and antioxidant activity of yogurt during refrigerated storage [J]. Food Sci Anim Resour, 2019, 39(5): 792–803.
- [59] 赵海田, 王振宇, 程翠林, 等. 松多酚类活性物质抗氧化构效关系与作用机制研究进展[J]. 食品工业科技, 2012, 33(2): 458–461.  
ZHAO HT, WANG ZY, CHENG CL, *et al.* Research progress on antioxidative structure-activity relationship and mechanism of active substances of pine polyphenols [J]. Sci Technol Food Ind, 2012, 33(2): 458–461.
- [60] CHEN J, RAN M, WANG M, *et al.* Evaluation of antityrosinase activity and mechanism, antioxidation, and UV filter properties of theaflavin [J]. Biotechnol Appl Bioc, 2022, 69(3): 951–962.
- [61] SUEOWIAK AK, BALCERZAK L, LOCHYŃSKI S, *et al.* Biological activity of selected natural and synthetic terpenoid lactones [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 5036.
- [62] WANG C, LIU X, LIAN C, *et al.* Triterpenes and aromatic meroterpenoids with antioxidant activity and neuroprotective effects from *Ganoderma lucidum* [J]. Molecules, 2019, 24(23): 4353.
- [63] CHOPRA B, DHINGRA AK, DHAR KL, *et al.* Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review [J]. Mini-Rev Med Chem, 2021, 21(16): 2300–2336.
- [64] PEREIRA VV, PEREIRA NR, PEREIRA RCG, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of ursolic acid ester derivatives [J]. Chem Biod, 2022, 19(1): e202100566.
- [65] GONG DY, CHEN XY, GUO SX, *et al.* Recent advances and new insights in biosynthesis of dendrobine and sesquiterpenes [J]. Appl Microbiol Biot, 2021, 105(18): 6597–6606.
- [66] 梁宇光. 香茶菜属二萜类化合物抗肿瘤作用的构效关系及其分子机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.  
LIANG YG. Research on structure-activity relationship and molecular mechanism of antitumor effects of diterpenoids of *Camellia* SPP [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Academy of Military Medical Sciences, 2007.
- [67] BHAMBHANI S, KONDHARE KR, GIRI AP. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids [J]. Molecules, 2021, 26(11): 3374.
- [68] 刘姚, 麦任娣, 黄晶, 等. 石蒜属植物生物碱类化合物及其构效关系研究进展[J]. 广东林业科技, 2019, 35(5): 114–121.  
LIU Y, MAI RD, HUANG J, *et al.* Research progress of alkaloids of *Lycoris* and their structure-activity relationship [J]. Guangdong Forest Sci Technol, 2019, 35(5): 114–121.
- [69] 于蕾, 姜春艳, 宋冬雪, 等. 海南地不容生物碱抑制肿瘤细胞增殖及构效关系解析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 10.  
YU L, JIANG CY, SONG DX, *et al.* VInhibition of tumor cell proliferation and structural-activity relationship by Hainandiobinus alkaloids [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(2): 10.
- [70] PAPARELLA A, SHALTIEL-HARPAZA L, IBDAH M.  $\beta$ -Ionone: Its occurrence and biological function and metabolic engineering [J]. Plants-Basel, 2021, 10(4): 754.
- [71] GOLMOHAMMADI MG, BANAEI S, TIMAR M, *et al.* Saponin protects against cyclophosphamide-induced kidney and liver damage via antioxidant and anti-inflammatory actions [J]. Physiol Int, 2023, 110(2): 108–120.
- [72] LI K, LI Z, MEN L, *et al.* Potential of ginsenoside Rh2 and its derivatives as anti-cancer agents [J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(12): 881–901.
- [73] CHEN C, LV Q, LI Y, *et al.* The anti-tumor effect and underlying apoptotic mechanism of ginsenoside Rk1 and Rg5 in human liver cancer cells [J]. Molecules, 2021, 26(13): 3926.
- [74] XIE W, MENG X, ZHAI Y, *et al.* *Panax notoginseng* saponins: A review of its mechanisms of antidepressant or anxiolytic effects and network analysis on phytochemistry and pharmacology [J]. Molecules, 2018, 23(4): 940.
- [75] HOLFORD NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship [J]. Clin Pharmacokinet, 1986, 11(6): 483–504.
- [76] HUANG L, AHMED S, GU Y, *et al.* The effects of natural products and environmental conditions on antimicrobial resistance [J]. Molecules, 2021, 26(14): 4277.
- [77] RAO T, TAN Z, PENG J, *et al.* The pharmacogenetics of natural products: A pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective [J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104283.
- [78] LE J, JI H, ZHOU X, *et al.* Pharmacology, toxicology, and metabolism of sennoside A, a medicinal plant-derived natural compound [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 714586.
- [79] NAEEM A, HU P, YANG M, *et al.* Natural products as anticancer agents: Current status and future perspectives [J]. Molecules, 2022, 27(23): 8367.
- [80] LAGACE TA, CURTIS DE, GARUTI R, *et al.* Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice [J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 2995–3005.
- [81] QIAN YW, SCHMIDT RJ, ZHANG Y, *et al.* Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis [J]. J Lipid Res, 2007, 48(7): 1488–1498.
- [82] 吴玉娟, 王琰. PCSK9 降解低密度脂蛋白受体分子机制研究进展[J]. 遗传, 2020, 42(10): 965–978.  
WU YX, WANG Y. Research progress on the molecular mechanism of PCSK9 degradation of low-density lipoprotein receptors [J]. Heredity, 2020, 42(10): 965–978.
- [83] 肖文虎, 张红, 彭湘萍, 等. PCSK9 结构与功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(3): 213–218.  
XIAO WH, ZHANG H, PENG XP, *et al.* PCSK9 structure and function [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2009, 25(3): 213–218.
- [84] WANG Y, HUANG Y, HOBBS HH, *et al.* Molecular characterization of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-mediated degradation of the LDLR [J]. J Lipid Res, 2012, 53(9): 1932–1943.
- [85] SUN H, WANG J, LIU S, *et al.* Discovery of novel small molecule inhibitors disrupting the PCSK9-LDLR interaction [J]. J Chem Inf Model, 2021, 61(10): 5269–5279.
- [86] 蔡琳, 彭鹏. 三七药理作用的研究[J]. 山东化工, 2021, 50(3): 70–71.  
CAI L, PENG P. Studies on pharmacological actions of *Panax notoginseng* [J]. Shandong Chem Ind, 2021, 50(3): 70–71.
- [87] 庞丹清, 陈勇, 刘玫君, 等. 三七药理作用研究进展[J]. 大众科技, 2018, 20(9): 49–51.  
PANG DQ, CHEN Y, LIU WJ, *et al.* Research progress on the pharmacological effects of *Panax notoginseng* [J]. Pop Sci Technol, 2018, 20(9): 49–51.
- [88] HUANG YW, ZHANG M, WANG LT, *et al.* 20(S)-protopanaxadiol decreases atherosclerosis in ApoE KO mice by increasing the levels of LDLR and inhibiting its binding with PCSK9 [J]. Food Funct, 2022, 13: 7020–7028.
- [89] LAMMI C, AIELLO G, BOLLATI C, *et al.* Trans-epithelial transport, metabolism, and biological activity assessment of the multi-target lupin peptide LILPKHSDAD (P5) and its metabolite LPKHSDAD (P5-Met) [J]. Nutrients, 2021, 13(3): 863.
- [90] GAO Y, ZHANG X, REN G, *et al.* Peptides from extruded lupin (*Lupinus albus* L.) regulate inflammatory activity via the p38 MAPK signal transduction pathway in RAW 264.7 cells [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68: 11702–11709.
- [91] TERESO J, GUZMÁN, MARTINA D, *et al.* Lupin  $\gamma$ -conglutin protects against cell death induced by oxidative stress and lipotoxicity, but

- transiently inhibits *in vitro* insulin secretion by increasing KATP channel currents [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 187: 76–90.
- [92] LAMMI C, ZANONI C, FERRUZZA S, *et al.* Hypocholesterolaemic activity of lupin peptides: Investigation on the crosstalk between human enterocytes and hepatocytes using a co-culture system including Caco-2 and HepG2 cells [J]. *Nutrients*, 2016, 8(7): 437.
- [93] LAMMI C, ZANONI C, AIELLO G, *et al.* Lupin peptides modulate the protein-protein interaction of PCSK9 with the low density lipoprotein receptor in HepG2 cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29931.
- [94] ADEKUNLE A, 顾红梅, 夏晓丹, 等. MT1-MMP 和 PCSK9 的联合抑制上调 LDLR 表达的研究[J]. *华夏医学*, 2023, 36(1): 18–25.  
ADEKUNLE A, GU HM, XIA XD, *et al.* Research on the combined inhibition of up-regulated LDLR expression by MT1-MMP and PCSK9 [J]. *Huaxia Med*, 2023, 36(1): 18–25.
- [95] BENJANNET S, RHAINDS D, ESSALMANI R, *et al.* NARC-1/PCSK9 and its natural mutants [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 48865–48875.
- [96] DEWPURA T, RAYMOND A, JOSÉE H, *et al.* PCSK9 is phosphorylated by a golgi casein kinase-like kinase *ex vivo* and circulates as a phosphoprotein in humans [J]. *Febs J*, 2010, 275(13): 3480–3493.
- [97] OUADDA ABD, GAUTHIER MS, SUSAN-RESIGA D, *et al.* Ser-phosphorylation of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin 9) by Fam20C kinase enhances its ability to degrade the LDLR (low-density lipoprotein receptor) [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2019, 39: 1996–2013.
- [98] DENG SJ, SHEN Y, GU HM, *et al.* The role of the C-terminal domain of PCSK9 and SEC24 isoforms in PCSK9 secretion [J]. *BBA-Mol Cell Biol*, 2020, 1865(6): 158660.
- [99] DU F, HUI Y, ZHANG M, *et al.* Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 43054.
- [100] CHEN XW, WANG H, BAJAJ K, *et al.* SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion [J]. *Elife*, 2013, 2(180): 120–128.
- [101] EMMER BT, HESKETH GG, KOTNIK E, *et al.* The cargo receptor SURF4 promotes the efficient cellular secretion of PCSK9 [J]. *Elife*, 2018, 7: e38839.
- [102] WANG BX, SHEN Y, ZHAI L, *et al.* Atherosclerosis-associated hepatic secretion of VLDL but not PCSK9 is dependent on cargo receptor protein Surf4 [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100091.
- [103] ROGERS MA, HUTCHESON JD, TAKEHITO O, *et al.* Dynamin-related protein 1 inhibition reduces hepatic PCSK9 secretion [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2340–2353.
- [104] 许广人, 陈志刚, 蒋艳成, 等. 槲皮素药代动力学与生物活性的研究进展[J]. *中国农学通报*, 2016, 32(13): 177–181.  
XU GR, CHEN ZG, JIANG YC, *et al.* Research progress on the pharmacokinetics and biological activity of quercetin [J]. *China Agric Sci Bull*, 2016, 32(13): 177–181.
- [105] 吕瑞华. 铁皮石斛功效相关药理作用进展分析[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2(13): 157–158.  
LV RH. Analysis on the progress of pharmacological effects related to the efficacy of *Dendrobium officinale* [J]. *Mod Med Health Res Electron J*, 2018, 2(13): 157–158.
- [106] MBIKAY M, MAYNE J, SIROIS F, *et al.* Mice fed a high-cholesterol diet supplemented with quercetin-3-glucoside show attenuated hyperlipidemia and hyperinsulinemia associated with differential regulation of PCSK9 and LDLR in their liver and pancreas [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(9): e1700729.
- [107] LAMMI C, ZANONI C, CALABRESI L, *et al.* Lupin protein exerts cholesterol-lowering effects targeting PCSK9: From clinical evidences to elucidation of the *in vitro* molecular mechanism using HepG2 cells [J]. *J Funct Foods*, 2016, 23: 230–240.
- [108] KITAMURA K, OKADA Y, OKADA K, *et al.* Epigallocatechin gallate induces an up-regulation of LDL receptor accompanied by a reduction of PCSK9 via the annexin A2-independent pathway in HepG2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(8): 1600836.
- [109] CHEN PY, CHANG CC, HUANG HC, *et al.* New dammarane-type saponins from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1375.
- [110] 陈桂林. 绞股蓝降血脂、抗氧化及保肝作用有效部位的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.  
CHEN GL. Research on effective parts of *Gynostemma pentaphyllum* for lowering blood fat, anti-oxidation and protecting liver [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [111] JI X, SHENY, GUO X. Isolation, structures, and bioactivities of the polysaccharides from *Gynostemma pentaphyllum* (thunb.) makino: A review [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1–14.
- [112] 闫爱军. 绞股蓝的化学成分及药理作用研究情况[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(12): 469–470.  
YAN AIJ. Research status on chemical constituents and pharmacological effects of *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *China Med Guide*, 2012, 10(12): 469–470.
- [113] WANG J, WANGY S, HUANG YP, *et al.* Gypenoside LVI improves hepatic LDL uptake by decreasing PCSK9 and upregulating LDLR expression [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91(6): 153688.
- [114] PENG JM, HU TY, LI J, *et al.* Shepherd's purse polyphenols exert its anti-inflammatory and antioxidative effects associated with suppressing MAPK and NF- $\kappa$ B pathways and heme oxygenase-1 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7202695.
- [115] HWANG JT, CHOI E, CHOI HK, *et al.* The cholesterol-lowering effect of *Capsella bursapastoris* is mediated via SREBP2 and HNF-1 $\alpha$ -regulated PCSK9 inhibition in obese mice and HepG2 cells [J]. *Foods*, 2021, 10(2): 408.
- [116] LI J, LI HH, WANG WQ, *et al.* Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* and their lipid-lowering activities [J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 102–111.
- [117] LI H, LI J, ZHANG X, *et al.* Euphornin L promotes lipid clearance by dual regulation of LDLR and PCSK9 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1–9.

(责任编辑: 于梦娇 郑 丽)

## 作者简介



金亚敏, 硕士研究生, 主要研究方向为食品生物技术。

E-mail: 974117626@qq.com

刘华戎, 教授, 主要研究方向为植物活性成分发掘与利用。

E-mail: 654373090@qq.com

黄业伟, 教授, 主要研究方向为天然药物资源开发与利用。

E-mail: lichuangyewei100@163.com