

天然化合物抑制 HMG-CoA 还原酶改善心脑血管疾病的研究进展

聂妍¹, 张蒙², 黄业伟^{1,3*}

(1. 云南农业大学 普洱茶学教育部重点实验室, 昆明 650201;
2. 云南农业大学 食品科学技术学院, 昆明 650201; 3. 云南农业大学 理学院, 昆明 650201)

摘要: HMG-CoA 还原酶, 即 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGR)是胆固醇合成过程中的限速酶, 抑制 HMGR 活性能够阻碍胆固醇合成, 降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平, 进而改善心脑血管疾病。由于现市售的 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)已被证明有诸多的副作用, 研发出他汀类药物替代物就具有重要意义。本文综述了 HMGR 与心脑血管疾病的关系、他汀类药物存在的问题, 以及天然化合物抑制 HMGR 的研究现状, 并展望了 HMGR 天然抑制剂的研究方向。

关键词: HMG-CoA 还原酶; 心脑血管疾病; 天然小分子; 他汀类药物

Review about the ameliorating effect of natural compounds on cardio-cerebrovascular diseases through inhibiting HMG-CoA reductase

NIE Yan¹, ZHANG Meng², HUANG Ye-Wei^{1,3*}

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

ABSTRACT: HMG-CoA reductase, namely 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase (HMGR), is the rate-limiting enzyme in the process of cholesterol synthesis. Inhibition of HMGR activity can hinder cholesterol synthesis, reduce the level of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), and alleviate cardio-cerebrovascular diseases. As HMG-CoA reductase inhibitors on sale, statins have been proved to have many side effects, it is of great significance to develop substitutes for statins. This paper reviewed the relationship between HMGR and cardio-cerebrovascular diseases, the existing problems of statins, the research status of natural compounds inhibiting HMGR, and looked forward to the research direction of natural inhibitors of HMGR.

KEY WORDS: HMG-CoA reductase; cardio-cerebrovascular diseases; natural small molecule; statins

基金项目: 云南省农业基础研究联合专项项目(2018FG001-035)

Fund: Supported by the Joint Special Project of Agricultural Basic Research in Yunnan Province (2018FG001-035)

*通信作者: 黄业伟, 副教授, 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: HUANG Ye-Wei, Associate Professor, Key Laboratory of Pu'er Tea Science, Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China. E-mail: lichuangyewei100@163.com

0 引言

现代社会中不健康的饮食习惯是导致高胆固醇血症和肥胖的主要因素,食物中富含的游离脂肪酸、胆固醇等脂质导致脂质代谢紊乱^[1],进而引起糖尿病^[2]、心脑血管疾病^[3]、癌症^[4]等疾病,在全球范围内,以上3种疾病导致的死亡占比高达60%~70%^[5]。其中心脑血管疾病包括中风、冠心病、心肌坏死等^[6],与高血脂症^[7]、高胆固醇症均密切相关,主要表现为血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)浓度升高^[8-10],此类疾病每年导致超过1800万人死亡,已被公认为会对全球人体健康造成严重威胁^[11]。

HMG-CoA 还原酶,即3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGR)是胆固醇合成过程中的限速酶,抑制HMGR活性能够阻碍胆固醇合成,降低低密度脂蛋白胆固醇水平,进而改善心脑血管疾病。现市面上一些用于治疗心脑血管疾病的药物中,使用最广泛的当属他汀类药物,他汀类药物主要通过靶向HMGR,抑制胆固醇的生成这一特征来治疗心脑血管^[12]。尽管针对心脑血管疾病的此类药物已经上市近半个世纪,但其副作用仍不容忽视,例如肝损伤^[13-14]、胃肠功能障碍^[15]和认知问题等^[16]。因此,对能够有效预防和治疗心脑血管疾病且副作用低的新型药物和营养保健品的需求不断增加^[17-18]。

本文综述了天然化合物通过抑制HMGR活性改善心脑血管疾病的作用研究,以期防治心脑血管疾病的新药研发提供参考。

1 HMG-CoA 还原酶是防治心脑血管疾病的重要靶点

引发心脑血管疾病的因素有很多,包括年龄、男女、遗传、胖瘦程度^[19]、缺乏锻炼、饮食习惯不规律等,导致血清中的胆固醇上升。其中LDL-C水平过高与心脑血管疾病的发生密切相关^[20-24]。

AMP 活化蛋白激酶(AMPK- α)及其下游^[25-26],例如HMGR和甾醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)^[27]被认为是调节能量代谢和脂质代谢的重要蛋白^[28-29]。胆固醇合成过程中,HMG-CoA在HMGR的作用下转化为甲羟戊酸(mevalonic acid, MVA)^[30],这一过程是不可逆的,为胆固醇合成的限速步骤^[31]。因此,抑制HMGR活性,干扰胆固醇的合成,进而降低血清LDL-C的水平,在心脑血管疾病的防治中有着举足轻重的意义。综上所述,HMGR是防治心脑血管疾病的重要靶点(图1)。

由于抑制HMGR可以较好地改善心脑血管疾病,HMGR抑制剂自然也就成为心脑血管疾病药物研发的热

点。现在市面上治疗心脑血管疾病的药物及正在开发的营养食品、益生菌、中草药等天然化合物多是利用这一作用机制。

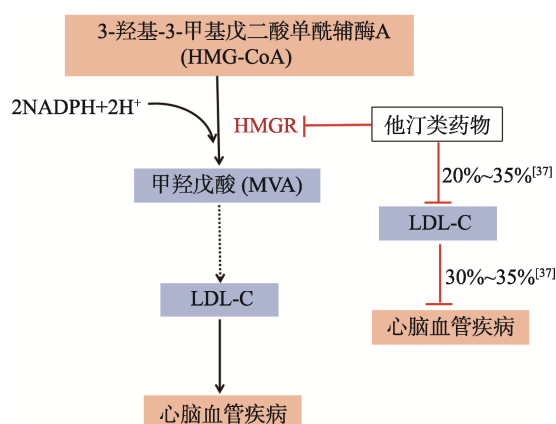


图1 HMG-CoA 还原酶与心脑血管疾病的关系
Fig.1 Relationship between HMG-CoA reductase and cardiovascular and cerebrovascular diseases

2 他汀类 HMG-CoA 还原酶抑制剂的研究现状

2.1 他汀类 HMG-CoA 还原酶抑制剂

HMGR 抑制剂一般为他汀类(statin)药物,能够降低LDL-C、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平,还能使高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)水平上升^[32]。他汀类药物不仅可以预防冠心病并降低其死亡率^[33-34],还具有抗炎、抗氧化等作用^[35-36]。目前,市售的他汀类药物就是通过靶向HMGR,降低胆固醇的产生^[37]。现已有7种他汀类药物^[38],依据对LDL-C的影响程度可以分为以下几类:(1)降低LDL-C < 30%的低药效他汀类药物;(2)降低LDL-C 30%~50%的中药效他汀类药物;(3)降低LDL-C > 50%的高药效他汀类药物。若要想降低LDL-C > 50%,推荐服用瑞舒伐他汀或阿托伐他汀,因其降脂效果很强,被称之为“强效他汀”^[39-40]。

2.2 他汀类 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗心脑血管疾病的作用机制

HMG-CoA 还原酶抑制剂因与HMG-CoA结构类似,抑制剂直接与HMGR高亲和力结合,抑制底物与HMGR的结合,表现为HMGR与底物的结合亲和力降低,阻止整个反应的进行,从而抑制胆固醇的生成。他汀类药物利用这种机制降低胆固醇的生成及其含量^[41],进而降低LDL-C的水平^[42-43]。尽管他汀类药物被广泛使用,但降脂反应是可变的,许多患者未能达到降脂目标。反应的变化受到多

种因素的影响, 比如说年龄、性别和种族血统^[44-45]。

综上所述, 他汀类药物在临床效果和体外实验中都被证明是现代医学领域中治疗心脑血管疾病且能降低冠心病死亡率^[46]的药物。WU 等^[47]发现阿托伐他汀可以抑制血管内皮细胞中血管黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞黏附因子-1 (inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达。有结果证实瑞舒伐他汀能够使健康人的外周血的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平下降、促进体内一氧化氮的形成、抑制血管平滑肌细胞的增殖^[48]。他汀类药物通过上述多种作用减少静脉血栓形成, 从而减轻肺动脉高压^[49], 也有可能减少慢性血栓栓塞性肺动脉高压带来的风险。

2.3 他汀类 HMG-CoA 还原酶抑制剂的不足

在脑血管病的急性期, 也可以使用他汀类进行治疗。他汀类对于治疗溶栓十分有效, 但由其引起的出血性转化这一副作用导致使用该药的条件较为苛刻, 令人担忧。因此, 在接受溶栓治疗的患者中应谨慎使用强效他汀类药物, 而小剂量的他汀类药物可能有助于减少溶栓所致的肝栓塞^[50-51]。

他汀类药物在应用到临床以后, 其副作用一直引起争议, 但也与其剂量有关, 其副作用表现为意识混乱等^[52-53]。因此, 在长期大剂量服用他汀类药物的冠心病患者中, 可能会引起认知减退等问题, 应广泛予以关注^[53]。虽然老年人发生心脑血管疾病的风险最高, 但在老年人中, LDL-C 水平与心血管疾病的关联度较低, 他汀类药物用于治疗老年人冠心病 (coronary heart disease, CHD) 时, 可能会导致更为严重的副作用, 其有效性和安全性有待进一步确认。为了解决其副作用问题, 能够尽快找到一种天然化合物来替代他汀类药物就变得十分重要。因此, 在此方面现代医学中最大的挑战之一就是确定一种安全有效的治疗心脑血管疾病的方法^[54]。

3 HMG-CoA 还原酶的天然小分子抑制剂及其改善心脑血管疾病的作用研究

3.1 天然小分子抑制剂改善心脑血管疾病的作用机制

近期, 部分药用植物和食物的营养功效及其降胆固醇的生理功能被证实^[55], 一些药用植物在预防肥胖、动脉粥样硬化等疾病上起着至关重要的作用。例如洋葱和小球藻均具有防治高脂血症等相关疾病的作用。洋葱作为常见蔬菜^[56], 可以促进 HMGR 的降解, 抑制胆固醇的生物合成。LDL-C 含有大量酯化形式的胆固醇, 首先被肝脏细胞表面的 LDLR 结合, 然后发生内化, 完成肝脏细胞对血液中 LDL-C 的摄取^[57]。研究结果表明^[58], 洋葱提取物能够显著降低肝脏和血清中 TC 和 LDL-C 水平, 这一作用可能是通过上调 LDLR

表达来抑制 HMGR, 从而发挥增加 LDL 摄取的作用。洋葱富含多酚、皂苷、有机硫化物和精油^[59-62], 这些组分具有降脂、抗氧化、抗炎等活性^[63]。小球藻也被证明^[64]可有效改善大鼠高脂血症, 有望成为降低血脂的功能性食品。经小球藻处理的高脂血症大鼠血清 HDL-C 含量升高, 而胆固醇、甘油三酯和 LDL-C 含量显著降低, 可促进 TC 和 TG 从血浆转运至肝脏。在该研究中^[64], 小球藻干预后 ACC 基因表达受到抑制。小球藻处理组中 HMGR 的 mRNA 和蛋白质表达水平显著下降。小球藻很可能是通过激活 AMPK- α 进而抑制 HMGR、SREBP-1c 和 ACC 的表达。

3.2 天然小分子抑制剂及其改善心脑血管疾病的作用研究

随着心脑血管疾病成为世界上最普遍的死亡原因之一, 如何降低体内的胆固醇就成为了当前研究热点。考虑到他汀类药物产生的副作用及仅靠他汀类药物医治心脑血管疾病还有许多不足, 最近有部分研究指出一些天然小分子抑制剂在维持稳定正常的生理功能、改善心脑血管疾病方面起着至关重要的作用。研究表明^[65], 具有改善心脑血管疾病的功能食品, 大部分是通过抑制 HMGR 的活性而发挥作用, 但其作用机制有待进一步阐明。

关于食品和中草药中的活性成分改善心脑血管疾病的作用研究较多, 但这些天然产物抑制 HMGR 的作用和分子机制尚不明确。关于天然活性成分抑制 HMGR 的研究中, 大多数仅停留在体外实验现象的观察, 缺少活体实验及对其作用机制的探究。HMG-CoA 还原酶的部分天然小分子抑制剂及其改善心脑血管疾病的作用研究情况如表 1 所示。

4 HMG-CoA 还原酶天然抑制剂在防治心脑血管疾病中的优势与不足

4.1 天然小分子抑制剂的优势

尽管他汀类药物是众所周知的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 但由于其副作用的影响, 现在人们的注意力转向植物来源的替代药物, 因为这些产品毒性小, 成本效益高, 最重要的是, 与合成产品相比, 它们不产生或产生相对较少的副作用。根据世界卫生组织的数据^[83], 大约 80% 的人口依赖替代药物作为各种疾病的主要治疗方法。现在很多天然化合物都具有医药特性和药理活性, 如抗血栓、抗动脉粥样硬化和保护心脏的作用。基本上, 天然小分子抑制剂是存在于大自然中的生物活性化合物, 被认为是生物过程的有效效应者, 能够通过互补和重叠机制降低疾病风险。药用植物用于治疗高胆固醇血症的潜力在很大程度上仍未被发掘, 可能成为开发有效且安全的抗高胆固醇血症药物的替代策略。

表1 HMG-CoA 还原酶的天然小分子抑制剂及其改善心脑血管疾病的作用研究情况
Table 1 Study on natural small molecule inhibitors of HMG-CoA reductase and its effect on cardiovascular and cerebrovascular diseases

序号	天然抑制剂来源	功能成分	抑制 HMGCR 的效果	改善心脑血管疾病的作用	作用机制
1	生姜 ^[66]	未阐明	生姜提取物 400 mg/kg 能抑制 HMGCR 活性	用雌性的大鼠, 研究分析 HMGCR 水平, 用生姜提取物 400 mg/kg 治疗大鼠 8 周后效果最为明显	尚未阐明
2	香菇 ^[67]	可能是特异性多糖或衍生物 香菇碱 7(2(R)), 3(R)-二羟基-4-(9-腺基)-丁酸, 香菇酸, 厄立特里亚碱	香菇水提取物 50 mg/mL 具有抑制 HMGCR 的活性。 α -葡聚糖、 β -葡聚糖和呋喃半乳糖等含有多糖衍生物的成分当分子量降到 1 kDa 仍保持抑制活性	选用雌性(5~9 周龄)的小鼠, 第一种情况中, 给小鼠喂食高胆固醇饲料同时补充香菇水提取物 4 周; 第二种情况, 先喂食高胆固醇饲料 4 周再喂食高胆固醇饲料加上香菇水提取物 4 周(10~13 周龄), 喂食前后测量体重	尚未阐明
3	丹参 ^[68]	丹酚酸 C	丹酚酸 C 对 HMGCR 活性的半数抑制浓度(50% concentration of inhibition, IC ₅₀)值为 8 μ mol/L	在中药库中选择可以成功对接受体结合部位, 对接得良好的化合物进行预测, 筛选出没有诱变作用也没有致癌作用的化合物	尚未阐明
4	斑茅 ^[68]	二十二烷醇	二十二烷醇对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 250 μ mol/L		尚未阐明
5	姜黄 ^[68]	姜黄素	姜黄素对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 4.3 μ mol/L		尚未阐明
6	柑桔果实 ^[69]	酚类化合物	对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 117.165 μ g/mL	超声辅助提取柑桔总酚, 对 HMGCR 活性有抑制的作用	尚未阐明
7	榕树皮 ^[70]	n-十八烷基-O- α -D-吡喃葡萄糖基(6'-1')-O- α -D-吡喃葡萄糖苷(F18)	对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为(84±2.8) ng/mL, 其抑制常数(Ki)为 84 ng/mL	选用雌性大鼠(100~150 g)经过一段时间适应环境后。植物提取物、F18 和他汀药物缓释液研磨后经胃管单次给药 0.5 mL/只, 18 h 后心脏肝素化管内采血, 立即切除大鼠肝部, 用 GPO-POD 试剂盒测定血浆甘油三酯	尚未阐明
8	葛根 ^[71]	卡卡利德(kakkalide)和伊索立酮(irsolidone)	卡卡利德对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 48 mmol/L 和伊索立酮对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 36 mmol/L	实验采用雌性小鼠(20~25 g), 以 200 mg/kg 体重的用量注入小鼠, 第一组接受高脂食物, 第二组接受正常食物, 卡卡利德和伊索立酮 25 mg/kg/d, PT 水提取物 50 mg/kg/d, 他汀 10 mg/(kg·d), 连续 5 周, 测定对 TC、TG、LDL-C 的抑制作用	尚未阐明
9	玉兰根皮 ^[72]	乙炔酸	对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值小于 100 μ g/mL, Ki 值为 0.6 nm	从大鼠肝脏中提取的酶进行测定后直接筛选	尚未阐明
10	大马士革花蕾 ^[73]	黄酮苷、异槲皮苷、阿泽林、花青素、槲皮素龙胆糖苷	对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值在 47.1~80.6 mmol/L 之间	实验采用雄性大鼠(200~300 g)取其肝脏, 在试管中加入 20 μ L 样品, 600 μ L 的 0.5 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液、100 μ L 的酶液等, 可以算出样品抑制 HMGCR 活性的比例	尚未阐明
11	灵芝 ^[74]	[(R,E)-5-(4-(叔丁基)苯基)-3-(4,8-二甲基烷-3,7-二烯-1-基)呋喃-2(5H)-酮, 7 d]	服用化合物 7 d (3.0 mg/kg) LDL-C 水平降低 35%, 对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值为 0.04 μ mol/mL	动物实验结果显示, 化合物 7 d 组的小鼠(3.0 mg/kg)的血清甘油三酯水平下降到对照组小鼠的 47%。化合物 7 d 的用量为(1.0 mg/kg 和 3.0 mg/kg), 与对照组相比较的话, LDL-C 的水平分别降低了 43%和 51%	尚未阐明
12	月桂叶 ^[75]	多酚类化合物	渗透法和索氏提取法对处理的月桂叶对 HMGCR 活性的 IC ₅₀ 值分别为 (49.5±0.7) mg/mL 和 (15.5±0.707) mg/mL	将月桂叶提取物 125 mg 溶于 25 mL 无菌水中, 制成 5000 mol/L 标准溶液, 进一步配成 0、10、25、50、150、300、600 和 1200 mol/L, 与底物、NADPH、各浓度提取物、酶混合, 阳性对照为辛伐他汀, 37 °C 下用分光光度计测吸光度, 得出 HMGCR 活性抑制率	尚未阐明, 需要进一步证实
13	莧菜叶 ^[76]	酚类、黄酮类	叶提取物的抑制率最高为 71%, 种子和茎的抑制率为 35%和 22%, HMGCR 的米氏常数(Km)为 1.0 mmol/L	取(叶、茎和种子)粗提取物(50 μ g)分别与底物、NADPH、缓冲液混合, 在 37 °C 下 10 min 后测定吸光度, 阳性对照是辛伐他汀, 正常对照组是蒸馏水, 计算抑制率	尚未阐明, 需要进一步证实

表 1(续)

序号	天然抑制来源	功能成份	抑制 HMGR 的效果	改善心脑血管疾病的作用	作用机制
14	落葵 ^[77]	苯酚 2,6-双(1,1-二甲基乙基)、1-庚三醇、油酸、二十二烷基酯、柚皮苷、木犀草素、抗坏血酸、 α -生育酚	在抗坏血酸含量为 0.89 mg/mL、 α -生育酚含量为 0.702 mg/mL、柚皮苷含量为 0.18 mg/mL、芹菜素含量为 0.165 mg/mL、木犀草素含量为 0.099 mg/mL 时对 HMGR 活性的抑制率为 74.1%	本研究的阳性对照为辛伐他汀, 对 HMGR 活性的抑制率是 85.1%, 落葵对 HMGR 活性的抑制率为 74.1%	尚未阐明
15	牧豆树 ^[78]	豆类提取物	浓度为 25 μ g/mL 时抑制 HMGR 活性的比例为 67.1%	用雄性大白兔(1.5 \pm 0.2) kg, 适应环境后通过饮食诱导成为高胆固醇血症, 实验期为 60 d, 实验结束后, 解剖动物, 保存血液在 EDTA 涂层试管和正常试管中进行生化和血液分析, 测定总胆固醇、甘油三酯、脂蛋白、血糖等重要指标	尚未阐明, 需要进一步研究其使用的可能性
16	海洋微生物 腐皮镰刀菌 FG319 ^[79]	次生代谢物 MFS	MFS 浓度为 100 mg/mL 时对 HMGR 活性抑制的比例为 77.5%, IC ₅₀ 值为 9.08 mg/L	96 孔板内加入酶、底物、NADPH 和待测样品构成 50 μ L 的体系, 在 37 $^{\circ}$ C 下于 337 nm 处间隔 4 min 测定吸光值, 可以通过吸光值的改变评定 MFS 对 HMGR 活性的变化	尚未阐明
17	薇甘菊 ^[80]	豆甾醇- β -D-吡喃葡萄糖苷、乙酰基 β -香草素、羽扇豆醇、咖啡酸酯	用 50、100、200 mg/kg 3 种浓度的化合物来治疗小鼠, 4 周后 HMGR 水平降低	选用大鼠分为正常组(NC)、高胆固醇(PC)组、辛伐他汀组和薇甘菊提取物组(50、100、200 mg/kg)采集血清和组织测定。与 PC 相比植物提取物和辛伐他汀组能使 TC、TG、LDL-C 水平下降, 与 PC 和 NC 相比, 植物提取物和辛伐他汀组显示的 HDL-C 水平上升	尚未阐明, 需要进一步的研究
18	草莓、葡萄、石榴和覆盆子 ^[81]	鞣花酸	鞣花酸(7.5 mg/kg 和 15 mg/kg)预处理可以显著降低 HMGR 活性, 表现为 HMG-COA 与甲羟戊酸比值升高	实验动物为雄性大鼠(180~200 g), 用鞣花酸(7.5 mg/kg 和 15 mg/kg)连续喂养 10 d, 处死后测定 HMGR 活性, 将新鲜的 10% 组织匀浆与稀释的高氯酸混合, 加入 1 mL 滤液和碱性羟胺试剂 5 min 后混合, 再加入 1.5 mL FeCl ₃ , 在 10 min 后测吸光值, 用生理盐水做空白对照, 计算 HMG-CoA 与甲羟戊酸比值	尚未阐明
19	蜂蜜 ^[16]	酚类、类黄酮、植物甾醇	蜂蜜在给药以前以 1:1 溶于饮用水中, 剂量为 1.0 g/kg 可以降低 HMGR 活性	实验动物为小鼠, 第一组和第二组给予水, 60 min 后分别给予水和高脂食物。第三组和第四组给予蜂蜜和辛伐他汀, 60 min 后给予水和高脂饲料。在水或高脂饮食给药 4 h 后处死, 后两组的 LDL-C 下降, 含量也随之下降	尚未阐明
20	三七 ^[82]	人参皂苷 Rb2、三七总皂苷	人参皂苷 Rb2、三七总皂苷对 HMGR 抑制率为 44.6% 和 33.5%	在 37 $^{\circ}$ C 下于 340 nm 处间隔 5 min 测定吸光值, 可以通过吸光值的改变评定皂苷对 HMGR 活性的变化	尚未阐明

4.2 天然小分子抑制剂的不足

在现阶段来看,虽然有研究表明天然小分子抑制剂存在降胆固醇及改善心脑血管疾病等一系列的作用,但众多天然抑制剂来源是中草药、营养食品等,其提取化合物的方式、提取率没有形成完整的体系,需要进一步探索和完善,有些方式十分复杂,现阶段不适合大批量的生产和处理,例如海洋腐皮镰刀菌 FG319 的代谢产物 MFS 抑制 HMGR 的效果已被证明^[82],但目前不太理想的是 MFS 的产量过低,还需进一步研究。许多天然小分子抑制剂都面临着同样的问题。相比于已上市的成熟药物, HMGR 天然化合物抑制剂的作用机制及其批量生产还需要大量的研究。

5 展望

综上所述,近年来改善心脑血管疾病的药物研究需求旺盛,发展较快。相比于他汀类药物,研究发现的很多天然小分子抑制剂越发具有优势,在其机制研究、影响因素分析及应用领域都有长足进步,但以下几个方面有待进一步研究:

(1)根据一些实验研究人员的结论可以推断植物源的产品对 HMGR 活性的抑制是由提取物中的酚类化合物引起的,并怀疑是由于黄酮类化合物所致。但并没有确切说明,所以这一假设还需要证实。具体什么单体化合物抑制 HMGR 活性? 尚需进一步研究;

(2)提取工艺不仅直接影响植物化学成分的提取率,还对生物活性有着深远的影响,相关天然小分子提取物的产量并不理想,需要进一步探索天然小分子的分离、纯化方式;

(3)他汀类药物的作用机制已经十分清楚,而现在许多正在研究与开发的天然小分子抑制剂因抑制 HMGR 改善心脑血管疾病方面的分子机制方面尚不明确,目前也存在很多的争论,究竟抑制剂是结合在酶上导致其构象改变? 还是抑制 NADPH 与酶的结合? 需要进一步证实;

(4)目前关于 HMGR 天然抑制剂的研究多局限于体外实验,可食用药用植物在治疗心脑血管疾病中的作用,需要更多的活体模型验证其治疗的效果和潜力;

(5)HMGR 天然小分子抑制剂的研究不应局限于治疗心脑血管疾病,在其他方面的医药用途(如肿瘤治疗等)也值得进一步的研究。

参考文献

- [1] CHEN H, WEI MZ, JIAN KL, *et al.* Beneficial effects of pomegranate on lipid metabolism in metabolic disorders [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(16): 1800773.
- [2] 段伯焱, 杨青岳, 张梦雅, 等. 老年糖尿病患者肝脏脂肪含量与代谢综合征发生的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(6): 565–568.
- [3] DUAN BH, YANG QY, ZHANG MY, *et al.* Correlation between liver fat content and metabolic syndrome in elderly diabetic patients [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2021, 20(6): 565–568.
- [4] 蒋伟伟, 周洁, 何镇宇, 等. 肝 X 受体调控非泡沫细胞对动脉粥样硬化的作用[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(3): 222–226.
- [5] JIANG WW, ZHOU J, HE ZY, *et al.* Liver X receptor regulates the effect of non-foam cells on atherosclerosis [J]. *Prog Physiol Sci*, 2021, 52(3): 222–226.
- [6] GRBIĆ E, PETERLIN A, KUNEJ T, *et al.* PPAR γ gene and atherosclerosis: Genetic polymorphisms, epigenetics and therapeutic implications [J]. *Balk J Med Genet*, 2018, 21: 39–46.
- [7] DORAIRAJ P, PANNIYAMAKAL J, MEENAKSHI S, *et al.* The changing patterns of cardiovascular diseases and their risk factors in the states of India: The global burden of disease study 1990–2016 [J]. *Lancet Global Health*, 2018, 6(12): 1339–1351.
- [8] AVCI G, KUPELI E, ERYAVUZ A, *et al.* Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 418–423.
- [9] QU L, LI D, GAO X, *et al.* Di'ao xinxuekang capsule, a Chinese medicinal product, decreases serum lipids levels in high-fat diet-fed ApoE $^{-/-}$ mice by downregulating PCSK9 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1170.
- [10] DAS S, VASISHT S, DAS SN, *et al.* Correlation between total antioxidant status and lipid peroxidation in hypercholesterolaemia [J]. *Curr Sci*, 2000, 78: 486–487.
- [11] OGURA M, HORI M, HARADA S. Association between cholesterol efflux capacity and atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2016, 36(1): 181.
- [12] ADEKIYA T, SHODEHINDE S, ARULEBA R. Anti-hypercholesterolemic effect of unripe *Musa paradisiaca* products on hypercholesterolemia-induced rats [J]. *J Pharm Sci US*, 2018, 8(10): 90–97.
- [13] FIDÈLE N, JOSEPH B, EMMANUEL T, *et al.* Hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerogenic effect of aqueous extract leaves of *Cassia occidentalis* Linn. (Caesalpinaceae) in diet-induced hypercholesterolemia rats [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2017, 17(1): 76.
- [14] CHUNG J, CHO S, OH E, *et al.* Effect of HMGCR variant alleles on low-density lipoprotein cholesterol lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 52(3): 339–346.
- [15] CARBONELL T, FREIRE E. Binding thermodynamics of statins to HMG-CoA reductase [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(35): 11741–11748.
- [16] KIORTSIS D, FILIPPATOS T, MIKHAILIDIS D, *et al.* Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 7–16.
- [17] LICATA A, GIAMMANCO A, MINISALE M, *et al.* Liver and statins: A critical appraisal of the evidence [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(42): 5835–5846.
- [18] EREJUWA O, AKPAN J, UWAEZUOKE N, *et al.* Effects of honey on postprandial hyperlipidemia and oxidative stress in wistar rats: Role of HMG-CoA reductase inhibition and antioxidant effect [J]. *Niger J Physiol*

- Sci, 2018, 33(2): 129–138.
- [17] The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts [J]. *N Eng J Med*, 1997, 336(3): 153–162.
- [18] NICHOLLS SJ, BALLANTYNE CM, BARTER PJ, *et al.* Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. *New England J Med*, 2011, 365 (22): 2078–2087.
- [19] HE TY, XU CL, KRAMPE N, *et al.* High-fat diet exacerbates SIV pathogenesis and accelerates disease progression [J]. *J Clin Invest* NLM, 2019, 129(12): 5474–5488.
- [20] SORAN H, DENT R, DURRINGTON P. Evidence-based goals in LDL-C reduction [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 106(4): 237–248.
- [21] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, GO AS, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38.
- [22] FERENC B, GINSBERG H, GRAHAM I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459–2472.
- [23] PIRILLO A, BONACINA F, NORATA GD, *et al.* The interplay of lipids, lipoproteins, and immunity in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(3): 12.
- [24] AI C, DUAN M, MA N, *et al.* Sulfated polysaccharides from pacific abalone reduce diet-induced obesity by modulating the gut microbiota [J]. *J Funct Foods*, 2018, 47: 211–219.
- [25] PEARSON K, BAUR A, LEWIS K, *et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span [J]. *Cell Metab*, 2018, 8(2): 157–168.
- [26] WANG CY, LI Y, HAO MMJ, *et al.* Astragaloside IV inhibits triglyceride accumulation in insulin-resistant HepG2 cells via AMPK induced SREBP-1c phosphorylation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 345.
- [27] QIAN C, LIU MY, YU HY, *et al.* *Scutellaria baicalensis* regulates FFA metabolism to ameliorate NAFLD through the AMPK-mediated SREBP signaling pathway [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(3): 655–666.
- [28] CRAIG P, MOYES C, LEMOINE C. Sensing and responding to energetic stress: Evolution of the AMPK network [J]. *Comp Biochem Phys C*, 2018, 224: 156–169.
- [29] PENG XY, LI J, WANG MJ, *et al.* A novel AMPK activator improves hepatic lipid metabolism and leukocyte trafficking in experimental hepatic steatosis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(2): 153–161.
- [30] LUO J, YANG HY, SONG BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Nlm*, 2020, 21(4): 225–245.
- [31] YAMAUCHI Y, ROGERS M. Sterol metabolism and transport in atherosclerosis and cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 509.
- [32] 李娟. 使用他汀类药物治疗心脑血管疾病的研究进展[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(35): 123–125.
- LI J. Research progress on the use of statins in the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Chin Cont Med Edu*, 2018, 10(35): 123–125.
- [33] 薛文鑫, 李静, 张黎莉. 他汀类药物对心血管疾病患者肾保护作用的 meta 分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(2): 49–53.
- XUE WX, LI J, ZHANG LL. Meta-analysis of the renal protective effects of statins in patients with cardiovascular diseases [J]. *J Clin Drug Therapy*, 2015, 13(2): 49–53.
- [34] 刘鑫, 朱彩云, 杨斯童, 等. 老年人应用他汀类药物的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 5044–5046.
- LIU X, ZHU CY, YANG ST, *et al.* Research progress in the application of statins in the elderly [J]. *Chin J Gerontol*, 2015, 35(17): 5044–5046.
- [35] MOHAMMAD S, NGUYEN H, NGUYEN M, *et al.* Pleiotropic effects of statins: Untapped potential for statin pharmacotherapy [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(3): 239–261.
- [36] 段瑞生. 他汀对动脉粥样硬化的免疫调节及其在临床应用中的思考[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(5): 1–4.
- DUAN RS. The immunomodulation of statins on atherosclerosis and its clinical application [J]. *J Shandong Univ (Med Ed)*, 2015, 53(5): 1–4.
- [37] CHUNG JY, CHO SK, OH ES, *et al.* Effect of HMGCR variant alleles on low-density lipoprotein cholesterol-lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(2012): 339–346.
- [38] BIBBINS DK, GROSSMAN DC, CURRY SJ, *et al.* Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement [J]. *J Am Med Assoc*, 2016, 16(19): 997–2007.
- [39] 杨金库, 张春福. 他汀类药物联合阿司匹林治疗心血管疾病的临床效果[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(23): 3508–3509.
- YANG JK, ZHANG CF. The clinical effect of statins combined with aspirin in the treatment of cardiovascular diseases [J]. *J Qiqihar Med Coll*, 2015, 36(23): 3508–3509.
- [40] 郑刚. 他汀类药物在糖尿病患者心血管疾病预防中的地位[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(10): 661–664.
- ZHENG G. The status of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients [J]. *World Clin Drug*, 2015, 36(10): 661–664.
- [41] 张冰, 王莉莉. 他汀类药物的临床应用及不良反应研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2013, 40(5): 560–564, 572.
- ZHANG B, WANG LL. Progress in the clinical application and adverse reactions of statins [J]. *J Int Pharm Res*, 2013, 40(5): 560–564, 572.
- [42] GRUNDY SM. Approach to lipoprotein management in 2001 national cholesterol guidelines [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(8): 11–21.
- [43] GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, *et al.* Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment Panel III guidelines [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 110: 227–239.
- [44] THOM T, HAASE N, ROSAMOND W. Heart disease and stroke statistics—2006 update [J]. *Circulation*, 2006, 113(121): 46–215.
- [45] LAROSA JC. Statins and risk of coronary heart disease [J]. *J Am Med Assoc*, 2000, 283: 2935–2936.
- [46] KAZI DS, PENKO JM, BIBBINS DK. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: Review of evidence and recommendations for

- clinical practice [J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(4): 689–699.
- [47] WU K, TIAN S, ZHOU H, *et al.* Statins protect human endothelial cells from TNF-induced inflammation via ERK5 activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(12): 1753–1760.
- [48] 姚宇, 王文军, 梁玉灵. 他汀类药物对70例肺栓塞患者预后的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(11): 76–80.
- YAO Y, WANG WJ, LIANG YL. The effect of statins on the prognosis of 70 patients with pulmonary embolism [J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2020, 58(11): 76–80.
- [49] 代丽, 吴尚洁. 阿托伐他汀抑制 RhoA/Rho 激酶活性逆转低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉高压和肺血管重构[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(1): 58–63.
- DAI L, WU SJ. Inhibition of RhoA/Rho kinase activity by atorvastatin reverses pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats with hypoxic pulmonary hypertension [J]. *J Cent South Univ (Med Ed)*, 2011, 36(1): 58–63.
- [50] WU YS, LU D, XU A. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on thrombolysis-induced haemorrhagic transformation [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 69: 1–6.
- [51] JANG GJ, SUNG MJ, HUR HJ, *et al.* Metabolomics analysis of the lipid-regulating effect of *Allium hookeri* in a hamster model of high-fat diet-induced hyperlipidemia by UPLC/ESI-Q-TOF mass spectrometry [J]. *Evid Based Compl Alt*, 2018, 2018: 1–8.
- [52] 陈弋千. 他汀类药物的临床作用机制及不良反应探讨[J]. *世界最新信息医学文献*, 2018, 18(77): 123.
- CHEN YQ. Clinical mechanism of action and adverse reactions of statins [J]. *World Latest Inform Med Lit*, 2018, 18(77): 123.
- [53] 江正星, 郭琪, 王丽岩, 等. 他汀类药物对老年人认知功能障碍的影响及作用机制[J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(5): 883–885.
- JIANG ZX, GUO Q, WANG LY, *et al.* The effect of statins on cognitive dysfunction in the elderly and its mechanism of action [J]. *Geriatr Med Health Care*, 2020, 26(5): 883–885.
- [54] IBRAHIM A, SHAFIE NH, MOHD E, *et al.* Mikania micrantha extract inhibits HMG-CoA reductase and ACAT2 and ameliorates hypercholesterolemia and lipid peroxidation in high cholesterol-fed rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12: 3077.
- [55] Medicinal plants and bioactive natural compounds as inhibitors of HMG-CoA reductase: A literature review [Z]. 2020.
- [56] YANG C, LI L, YANG L, *et al.* Anti-obesity and hypolipidemic effects of garlic oil and onion oil in rats fed a highfat diet [J]. *Nutr Metab*, 2018, 15(1): 43.
- [57] YAMAUCHI Y, ROGERS MA. Sterol metabolism and transport in atherosclerosis and cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 509.
- [58] LI WY, YANG CY, MEI X, *et al.* Effect of the polyphenol-rich extract from *Allium cepa* on hyperlipidemic sprague-dawley rats [J]. *J Food Biochem*, 2020, 45(1): 1–5.
- [59] LI P, ZHOU C, ZHANG Y, *et al.* Study on total polyphenol content of the ethanol extract from *Allium cepa* and its antioxidant activity [J]. *China Pharm*, 2019, 28: 21–24.
- [60] OU X, YANG C, WEI J, *et al.* Protective effect of onion essential oil on the injury of human umbilical vein endothelial cells induced by ox-LDL [J]. *Chin J Arterioscl*, 2018, 26: 698–704.
- [61] TANG Y, YANG C, ZHOU C. Research progress in anti-atherosclerosis of natural organosulfur compounds [J]. *Cent South Pharm*, 2019, 17: 571–575.
- [62] WANG Y, YI X, XIANG L, *et al.* Furostanol saponins from Chinese onion induce G2/M cell-cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in HepG2 cells [J]. *Steroids*, 2019, 148: 11–18.
- [63] TESHICA J, ZAKARIYYAH AM, ZAYNAB T, *et al.* Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa* L.): A systematic review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59: S39–S70.
- [64] CHEN J, GONG SY, WAN XZ, *et al.* Hypolipidemic properties of *Chlorella pyrenoidosa* organic acids via AMPK/HMGCR/SREBP-1c pathway *in vivo* [J]. *Food Sci Nutr*, 2018, 15(1): 43.
- [65] LI TT, TONG AJ, LIU YY, *et al.* Polyunsaturated fatty acids from microalgae *Spirulina platensis* modulates lipid metabolism disorders and gut microbiota in highfat diet rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 131: 110558.
- [66] AZIZIDOOST S, NAZERI Z, MOHAMMADI A, *et al.* Effect of hydroalcoholic ginger extract on brain HMG-CoA reductase and CYP 46A1 levels in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Avic J Med Biotechnol*, 2019, 11(3): 234.
- [67] GIL-RAMÍREZ A, CAZ V, SMIDERLE F, *et al.* Water-soluble compounds from *Lentinula edodes* influencing the HMG-CoA reductase activity and the expression of genes involved in the cholesterol metabolism [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(9): 1910.
- [68] DAVID S, LIN SH, KUO-JIEN H, *et al.* Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening [J]. *Drug Design Dev Thera*, 2015, 9: 3313–3324.
- [69] HAO KX, HU WZ, HOU MY, *et al.* Optimization of ultrasonic-assisted extraction of total phenolics from *Citrus aurantium* L. blossoms and evaluation of free radical scavenging, anti-HMG-CoA reductase activities [J]. *Molecules*, 2019, 24(13): 2368.
- [70] DANISH I, SALMAN M, MOHD S, *et al.* Bioactivity guided fractionation and hypolipidemic property of a novel HMG-CoA reductase inhibitor from *Ficus virens* Ait [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 15.
- [71] MIN SW, KIM DH. Kakkalide and irisolidone: HMG-CoA reductase inhibitors isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 1965–1968.
- [72] PATIL A, CHAN J, LOIS F, *et al.* Novel acetylenic acids from the root bark of *Paramacrolobium caeruleum*: Inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52: 153–161.
- [73] KWON E, LEE D, LEE H, *et al.* Flavonoids from the buds of *Rosa damascena* inhibit the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and angiotensin I-converting enzyme [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 882–886.

- [74] WANG K, BAO L, ZHOU N, *et al.* Structural modification of natural product ganomycin I leading to discovery of a α -glucosidase and HMG-CoA reductase dual inhibitor improving obesity and metabolic dysfunction *in vivo* [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(8): 3609–3625.
- [75] LANNY H, STEFANIA M, JOSIANNE J, *et al.* Influence of extraction methods of bay leaves (*Syzygium polyanthum*) on antioxidant and HMG-CoA reductase inhibitory activity [J]. *Heliyon*, 2019, 5(4): e01485.
- [76] SALVAMANI S, GUNASEKARAN B, SHUKOR M, *et al.* Anti-HMG-CoA reductase, antioxidant, and anti-inflammatory activities of amaranthus viridis leaf extract as a potential treatment for hypercholesterolemia [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2016, 2016: 8090841.
- [77] GUNASEKARAN B, SITI A, SHAMALA S, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytochemical investigation of *Basella alba* leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 2015: 509–517.
- [78] HEERA R, NOOPUR J, JAYKARAN C, *et al.* Phytoconstituents of an ethanolic pod extract of *Prosopis cineraria* triggers the inhibition of HMG-CoA reductase and the regression of atherosclerotic plaque in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 1–6.
- [79] 孟晓琴, 吴文惠, 周喻, 等. 发酵罐发酵腐皮镰刀菌株产出 HMG-CoA 还原酶抑制剂的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28(3): 359–365.
MENG XQ, WU WH, ZHOU Y, *et al.* Study on the production of HMG-CoA reductase inhibitor by *Fusarium oxysporum* strain in fermentor [J]. *Res Dev Nat Prod*, 2016, 28(3): 359–365.
- [80] IBRAHIM A, SHAFIE N, MOHD E, *et al.* Mikania micrantha extract inhibits HMG-CoA Reductase and ACAT2 and ameliorates hypercholesterolemia and lipid peroxidation in high cholesterol-fed rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12: 3077.
- [81] MARI K, DARLIN SQ. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats [J]. *Metabolism*, 2013, 62(1): 52–61.
- [82] 胡旭光, 胡姣, 贝伟剑, 等. 复方贞术调脂方调节 HMG-CoA 还原酶活性成分的快速筛选[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(5): 468–471.
HU XG, HU J, BEI WJ, *et al.* Rapid screening of active ingredients of compound Zhenzhu Tiaozhi prescription regulating HMG-CoA reductase [J]. *New Drug Clin Pharmacol Chin Mater Med*, 2010, 21(5): 468–471.
- [83] SASIDHARAN S, CHEN Y, SARAVANAN D, *et al.* Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts [J]. *Afr J Tradit Comp Altern Med*, 2011, 8(1): 1–10.

(责任编辑: 于梦娇 张晓寒)

作者简介



聂 妍, 硕士研究生, 主要研究方向为食品生物技术。

E-mail: 2797924926@qq.com

黄业伟, 副教授, 主要研究方向为天然药物资源开发与利用。

E-mail: lichuangyewei100@163.com