

大黄的降血脂生物活性成分及作用机制研究进展

刘亚洲^{1,2}, 姜静雨¹, 拉毛才旦¹, 刘征辉³, 普巴扎西^{1*}, 薛照辉^{2*}

(1. 西藏自治区食品药品检验研究院, 拉萨 850000; 2. 天津大学化工学院, 天津 300350;
3. 天津市农业科学院农产品质量安全与营养研究所, 天津 300384)

摘要: 大黄(*Rheum*)是蓼科(*Polygonaceae*)多年生草本植物, 是我国医药学领域应用最广泛的草药之一。越来越多的研究表明大黄中的蒽醌类、蒽酮类、芪类、糖类、鞣质类、黄酮类和苯丁酮苷类等可能是预防或治疗高脂血症及其并发症的有效生物活性成分。本文综述了大黄中主要化合物及其降血脂作用的机制, 主要从实验模型、剂量、作用和机制以及基本结构等对各种活性成分进行系统阐述。大黄中的主要降血脂生物活性成分可以分为蒽醌类、芪类、多糖和其他类等4类, 这些成分集中在抑制外源性脂类吸收、抑制内源性脂类合成、调控脂质的转运和代谢以及调节肠道菌群等方面上发挥降血脂作用, 主要涉及腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)、胆固醇-7 α -羟化酶(cholesterol-7 α -hydroxylase, CYP7A1)、甾醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)、低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)、ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette protein A1, ABCA1)、人前蛋白转化酶枯草溶菌素9(recombinant proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、尼曼—匹克C1型类似蛋白1(niemann-pick type C1 Like 1, NPC1L1)等重要的降血脂作用靶点。本综述将为大黄的降血脂生物活性研究提供新的思路、借鉴与方法, 为开发安全、有效的降血脂功能性产品提供一定的理论基础和科学依据。

关键词: 大黄; 生物活性成分; 降血脂; 蒽醌类; 芪类; 作用机制

Research progress on the hypolipidemic bioactive components and mechanism of action of *Rheum*

LIU Ya-Zhou^{1,2}, JIANG Jing-Yu¹, LA Mao-Cai-Dan¹, LIU Zheng-Hui³,
PU Ba-Zha-Xi^{1*}, XUE Zhao-Hui^{2*}

(1. Food and Drug Inspection and Research Institute of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China; 2. College of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350, China; 3. Institute of Agricultural Product Quality, Safety and Nutrition, Tianjin Academy of Agricultural Sciences, Tianjin 300384, China)

ABSTRACT: *Rheum*, a perennial plant of the *Polygonaceae* family, is one of the most widely used herbs in Chinese medicine. There is a growing body of research suggesting that anthraquinones, anthrone, stilbenes, sugars, tannins,

基金项目: 国家自然科学基金项目(31571825)、西藏自治区食品药品检验研究院基金项目(XZSYJY-YJKYXM-2022-05)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (31571825), and the Food and Drug Inspection and Research Institute of Tibet Autonomous Region (XZSYJY-YJKYXM-2022-05)

*通信作者: 普巴扎西, 副主任药师, 主要研究方向为食品安全检测。E-mail: 214511248@qq.com

薛照辉, 博士, 副教授, 主要研究方向为功能性食品。E-mail: zhhxue@tju.edu.cn

*Corresponding author: PU Ba-Zha-Xi, Associate Chief of Pharmacy, Food and Drug Inspection and Research Institute of Tibet Autonomous Region, No.27, Linkuo North Road, Chengguan District, Lhasa 850000, China. E-mail: 214511248@qq.com

XUE Zhao-Hui, Ph.D, Associate Professor, College of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, No.135, Yaguan Road, Jinan District, Tianjin 300350, China. E-mail: zhhxue@tju.edu.cn

flavonoids and phenylbutazones in *Rheum* may be effective bioactive components in preventing or treating hyperlipidemia and its complications. This review focused on main bioactive components of *Rheum* and their mechanisms of hypolipidemic effects. For each bioactive component, this paper summarized an overview of the experimental model, dosage, effects, and mechanisms, as well as the underlying chemical monomer structure. The main hypolipidemic bioactive components in *Rheum* can be divided into 4 categories: Anthraquinones, stilbenes, polysaccharides and others. The mechanisms of these components focus on effects such as inhibition of exogenous lipid absorption and of endogenous lipid synthesis, regulation of lipid transport and metabolism, and of intestinal flora to exert hypolipidemic effects. These mechanisms mainly involve important hypolipidemic targets of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1), sterol-regulatory element binding protein (SREBP), low-density lipoprotein receptor (LDLR), ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1), recombinant proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), and niemann-pick type C1 Like 1 (NPC1L1). This review will provide new ideas, references and methods for the study of hypolipidemic biological activity of *Rheum*, and provide theoretical and scientific basis for the development of safe and effective hypolipidemic functional products.

KEY WORDS: *Rheum*; bioactive components; hypolipidemic; anthraquinones; stilbenes; mechanism of action

0 引言

大黄(*Rheum*)是蓼科(*Polygonaceae*)多年生宿根草本植物^[1], 主要分布在温带及亚热带的高寒山区, 其中药用大黄的道地产区为甘肃、四川、西藏等高海拔地区^[2]。大黄药用植物是中国最重要的草药之一, 其使用最早可追溯到的中国已知最早的中药学著作《神农本草经》^[3]。传统医学认为大黄具有泻下、清热、凉血、通经、消炎等多种功效, 临床上主要用于治疗胃肠积滞、湿热泻痢、目赤 肿痛、瘀血经闭、痈肿疮疔、湿热黄疸等症状^[4-5]。此外, 大黄也在中国国家卫健委公布的可用于保健食品的中药目录之中。

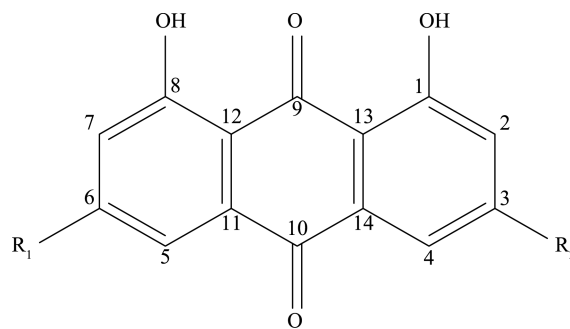
随着对大黄研究的深入, 其化学成分、药理活性和作用机制愈发清晰。近年来大黄属中有近 300 个天然产物在国内外期刊被报道, 包含蒽醌类、蒽酮类、芪类、糖类、鞣质类、黄酮类和苯丁酮苷类等多种成分^[6-7]。现代药理学研究表明, 大黄中的活性物质表现出包括抗肿瘤、抗氧化、降血脂、抗炎、调节胃肠菌群等广泛的药理活性^[3]。其中, 近年来降血脂作用在中药天然药物研究领域倍受关注。以脂质代谢异常为特征的高脂血症是许多慢性疾病的主要特征, 包括肥胖、糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化和高血压等心脑血管疾病, 每年在世界造成数百万人死亡^[8-10], 一般表现为血清胆固醇(total serum cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量过高或者高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)过低^[11-13]。越来越多的研究表明大黄显著的降脂活性与其含有多类天然活性成分有着密切联系, 大黄中的天然活性物质在治疗高脂血症、防止心血管疾病等方面显示出独特优势和巨大潜力。

本文总结了大黄中的天然活性物质降血脂作用的最新研究成果, 提出了这些活性物质降血脂作用的可能机制, 并指出当前大黄降血脂研究中存在的问题和未来研究方向, 旨在为大黄在高血脂症及其慢性疾病的预防治疗上奠定理论基础, 为其开发潜在的药物和保健食品提供参考。

1 大黄中的降血脂活性成分

1.1 蒽醌类化合物

蒽醌类物质被认为是大黄属植物最具代表性的生物活性成分, 常以游离状态(游离型蒽醌)或与糖结合成甙(结合型蒽醌)的状态存在, 据报道大黄属植物中已有 40 余种天然的蒽醌类物质被分离鉴定出来^[7]。该类化合物以 9,10-蒽醌为结构母核(图 1), 主要有大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚, 其他物质多数以上化合物为苷元, 在不同位置结合不同的糖而形成糖苷^[14-15]。陈艺丹等^[16]采用 HepG2 细胞系脂肪变性模型评价大黄蒽醌类成



注: 大黄素: $R_1=OH$, $R_2=CH_3$; 大黄酸: $R_1=H$, $R_2=COOH$; 大黄酚: $R_1=H$, $R_2=CH_3$; 芦荟大黄素: $R_1=H$, $R_2=CH_2OH$; 大黄素甲醚: $R_1=OCH_3$, $R_2=CH_3$ 。

图 1 大黄中蒽醌类化合物的结构骨架

Fig.1 Structural skeleton of anthraquinones in *Rheum*

分降脂活性,采用肝细胞亲和色谱法筛选大黄蒽醌类细胞亲和成分,以高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法(high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-TOF-MS)检测鉴定亲和成分,结果证实 5 种大黄蒽醌类成分均具有体外降脂活性,并认为芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚以原型的形式降脂,而大黄酸可能代谢为芦荟大黄素形式降脂。类似的,MISHRA 等^[17]在大黄的乙醇提取物中分离鉴定了 4 种蒽醌衍生物,即大黄酚、大黄素、大黄酚-8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷和大黄素-8- β -D-吡喃葡萄糖苷,在高脂喂养的小鼠模型中均可以显著降低 TC 水平,显示出较强的降脂活性和抗氧化活性。此外,研究也表明单一的芦荟大黄素^[18]、大黄素^[19]、大黄酚^[20]、大黄酸^[21]均显示出抑制肝脏中的脂质聚集,改善血清中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的水平等来达到降血脂作用。

大黄蒽醌类活性成分的降血脂作用有可能达到一般抗高脂血症药物的同等功效。一项最新的研究结果显示低

浓度(12.5 μ mol/L)的大黄素比依泽替米贝(ezetimibe,一种常用的降脂药,100 μ mol/L)更有效地抑制 HepG2 细胞对胆固醇的摄取,从而防止高脂血症的形成^[22]。此外,在大黄素与降血脂药辛伐他丁对比的高脂小鼠降脂实验中,用 10 mg/kg 大黄素处理高脂小鼠可显著降低血清中的 TC 和 LDL-C 水平,提高超氧化物歧化酶活性,降低肝脏和血清丙二醛水平,其效果接近 10 mg/kg 的辛伐他汀作用,并且与高剂量大黄素处理相比,低剂量显示出更好的主动脉内皮保护和抗氧化作用^[23]。

当然,虽然细胞和动物研究已经证明大黄蒽醌类的降血脂作用,但是高剂量蒽醌类化合物的毒副作用也是不容忽视的,一些研究表明高剂量的蒽醌类成分会对肾和肝造成损伤^[24]。例如,JIANG 等^[25]研究显示当芦荟大黄素含量达到 8%时,金鱼(*Carassius auratus*)的肝组织病理切片中出现了一些异常和病变,丙二醛指数也明显增加,表明较高的芦荟大黄素含量会对金鱼产生一定的毒副作用。目前已经研究的大黄属植物中蒽醌类物质的降血脂作用如表 1 所示。

表 1 蒽醌类化合物的降血脂作用的实验评估和机制
Table 1 Experimental assessment and mechanism of the hypolipidemic effect of anthraquinones

蒽醌类化合物	浓度	实验模型	降脂作用	文献
芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、 大黄素甲醚、大黄酸	0.2、1.0、5.0、25.0 μ g/mL	HepG2 细胞	在不同浓度范围内,细胞内 TG 含量 随浓度的增加呈剂量依赖性减少	[16]
大黄酚、大黄素、大黄酚 -8- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷和大黄素 -8- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷	200 mg/kg	雄性成年大鼠	显示出显著的降低 TC、TG 活性,并 显示出显著的抗氧化活性	[17]
含大黄游离蒽醌(芦荟大黄素、大 黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素 甲醚)的二氯甲烷提取物	150 mg/kg	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	降低总胆固醇和 LDLC,逆转甘油三 酯,升高 HDLC 水平	[26]
芦荟大黄素	30 μ mol/L	HepG2 细胞	可以逆转升高的胆固醇水平,上调 LDLR 并促进低密度脂蛋白摄取	[18]
	0.08%、0.8%和 8%	金鱼(<i>Carassius auratus</i>)	血清中甘油三酯和胆固醇含量也呈 下降趋势,肝组织中的脂滴减少	[25]
	0.125、0.25、0.5 μ g/mL	斑马鱼	改善了 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的水平,可有效减少血管和肝脏中的 脂质堆积,减轻肝脏组织学损伤,抑 制血管中性粒细胞炎症	[19]
大黄素	100、75、50、25、12.5 μ mol/L	HepG2 和 U2OS 细胞	通过反竞争抑制作用抑制了细胞对 胆固醇的吸收	[22]
	10、30、100 mg/kg	Sprague-Dawley 大鼠	降低血清总 TC 和 LDL-C、恢复主动 脉内皮功能和提高抗氧化能力	[23]
	1.5 mg/kg	C57/BL6J 小鼠	血糖、血清 TG 和 TC 水平显著降低, 血清 HDL-C 浓度明显升高,显著提高 肝脏和脂肪组织中 PPAR γ 的 mRNA 表达水平	[27]
	40 mg/kg, 80 mg/kg	Huh-7/SRE-Luc 细胞	阻止了体重增加,降低了血脂、肝脏 TG 和 TC 含量,改善了胰岛素敏感性, 并减小了白色和棕色脂肪细胞的大 小。肝脏和脂肪组织中 SREBP-1 和 SREBP-2 mRNA 水平明显降低。	[28]
	10 mg/kg	肝癌细胞	抑制 SREBP-2 的转录活性,从而抑制 胆固醇生物合成	[29]

表 1(续)				
蒽醌类化合物	浓度	实验模型	降脂作用	文献
大黄素	1 μmol/L 和 20、40、80 mg/kg	3T3-L1 细胞和雄性 Wistar 大鼠	使高脂饮食大鼠的血浆 TG、TC 和 LDL-C 水平降低, 可以通过激活 AMPK 来减轻白色脂肪组织中的脂质积累。	[30]
	40 mg/kg	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	降低血清和肝脏 TC, 减少肝脏脂肪堆积	[31]
大黄酚	40 μmol/L	Huh-7 细胞	降低细胞内 TC、TG 的含量, 减轻肝细胞脂肪变性	[20]
	10 mg/kg	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	降低大鼠体重、血糖和 TG 水平, 并提高 HDL-C 水平	[32]
	100 mg/kg	C57BL/6J 小鼠	减少了脂肪量和白色及棕色脂肪细胞的大小, 并降低小鼠的血清 TG、LDL-C 和空腹血糖水平	[21]
大黄酸	150 mg/kg	昆明小鼠	降低体重、血糖、TG、TC 和 LDL-C	[33]
	75、150、300mg/kg	昆明小鼠	空腹血糖、TG、TC 显著降低, SIRT1 mRNA 及蛋白表达显著增加	[34]
	50、100、150mg/kg	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	通过提高 SIRT1 表达、降低胰岛素抵抗和降低血脂异常	[35]

注: 甾醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP); 沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)。

1.2 芪类化合物

芪类化合物是以二苯乙烯为基本母核经衍生后形成的天然植物多酚类化合物, 具有抗菌、抗氧化、抗炎、降血脂、降血糖、保肝、扩张冠状血管及降压等作用^[36-37]。大量研究表明, 大黄中的芪类化合物白藜芦醇及其糖苷具有显著的降血脂作用。与对照组和洛伐他汀处理组相比, 白藜芦醇处理可显著降低载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apoE)基因敲除小鼠血浆中的 TC、TG 和 LDL-C 水平, 显著升高 HDL-C 水平, 并且组织形态学也显示白藜芦醇可以显著减少肝脏脂滴和主动脉脂肪条纹, 缓解了动脉粥样硬化^[38]。此外, 临床试验进一步揭示了白藜芦醇对人体脂质代谢的调节作用。TIMMERS 等^[39]用安慰剂和 150 mg/d 的白藜芦醇对 11 名健康的肥胖男性进行了为期 30 d 的随机双盲交叉研究, 结果显示白藜芦醇显著降低了肝内脂质、循环葡萄糖、TG 和丙氨酸氨基转移酶等含量, 证实对人体脂质代谢的有益作用。

曲札芪苷(3,5,3',4'-四羟基芪-3'-O-β-葡萄糖苷)是拉萨大黄干燥根或根茎中提取的有效成分之一, 属于芪类化合物^[40]。研究发现曲札芪苷可以逆转高胆固醇饮食诱导的小鼠胸主动脉中的精氨酸酶活性升高和活性氧产生的升高, 并可以改善胆固醇介导的内皮功能障碍的病理学特征^[41-42]。由此可见, 曲札芪苷可以作为预防高血脂症及其相关疾病的有效疗法。此外, 大黄属植物中的土大黄苷、脱氧土大黄苷及其苷元也被证实具有类似作用, 并且土大黄苷元在降低高血脂症风险方面被认为比糖基化的土大黄苷更有效^[43-44]。

总的来讲, 这些芪类化合物结构上的芳香环都存在羟基(图 2), 羟基的多少和位置决定了其抗氧化能力和清

除自由基的能力, 而大黄中芪类化合物的降血脂活性与其抗氧化能力和清除自由基的能力密切相关。随着研究者对芪类化合物的生物活性与化学结构的进一步阐明, 该类化合物的降血脂应用前景将越来越广阔。目前已经研究的大黄属植物中芪类化合物的降血脂作用及机制如表 2 所示。

1.3 大黄多糖

多糖是植物的重要活性成分之一, 具有降血脂、降血糖、增强免疫、抗氧化、抗炎症、抗动脉粥样硬化等作用^[49]。大黄多糖因其治疗效果和相对较低的毒性, 在医疗保健、食品和化妆品行业具有广泛的应用。WANG 等^[50]研究了大黄多糖对动脉粥样硬化大鼠血脂代谢及主动脉形态学的影响, 结果显示, 在大黄多糖的作用下, 动脉粥样硬化大鼠的 TG、TC、LDL-C 水平明显降低, 显著改善了动脉粥样硬化大鼠的血脂代谢异常和病理改变。此外, 有研究显示大黄多糖是茵陈蒿汤调控代谢相关脂肪性肝病的效应组分^[51], 其机制在于大黄多糖可以调控法尼酯 X 受体

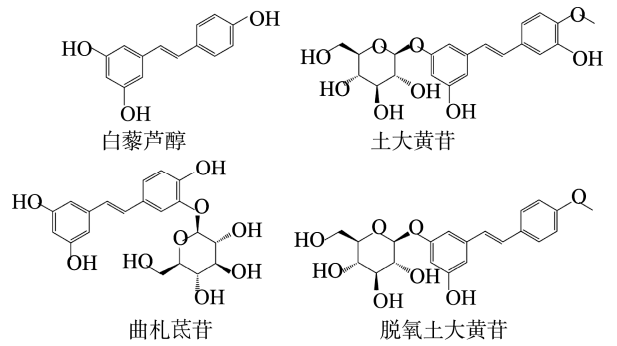


图 2 具有降血脂作用并存在于大黄中的芪类化合物的基本结构
Fig.2 Basic structures of stilbenes that have hypolipidemic effect and are found in *Rheum*

表 2 芪类化合物的降血脂作用的实验评估和机制
Table 2 Experimental assessment and mechanism of the hypolipidemic effect of stilbenes

芪类化合物	浓度	实验模型	降脂作用	文献
白藜芦醇	0.02%	apoE 缺陷小鼠	显著降低高脂模型小鼠血浆中的 TC、TG 和 LDL-C 水平, 显著升高 HDL-C 水平, 通过调节肝脏和白色脂肪组织的脂质代谢, 对肝脏和主动脉具有保护作用	[38]
	400 mg/kg	雄性小鼠	小鼠脂肪组织中的脂肪堆积显著减少, 血浆总胆固醇和葡萄糖水平降低。	[45]
	200 mg/kg	C57BL/6 J 小鼠	改善了血清脂质参数, 减少了肝脏胆固醇蓄积, 并增加了胆汁酸池的大小, 提高肝脏 CYP7A1 mRNA 表达	[46]
	200、400 mg/kg	C57BL/6 J 小鼠	减轻了胰岛素抵抗, 降低血清促炎细胞因子的水平	[47]
	150 mg/d	肥胖男性(临床)	降低了肝内脂质、循环葡萄糖、TG、丙氨酸氨基转移酶及炎症标志物等含量	[39]
土大黄苷	125 mg/kg	KK/Ay 2 型糖尿病小鼠	血清 TC、TG、LDL 的含量降低, 乳酸脱氢酶、肌酸激酶、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶的血清酶活性显著降低	[43]
	10 mg/kg	雄性 Sprague-Dawley 大鼠	血清脂质水平的剂量依赖性降低, 并剂量依赖性地改善了高胆固醇饮食诱导的高脂血症大鼠中变性脂肪肝的病理学特征	[44]
去氧土大黄苷	50、100、200 $\mu\text{mol/L}$	人类乳腺上皮细胞系 MCF-7	抑制细胞内脂肪酸合成酶的活性	[48]
曲札芪苷	50 $\mu\text{mol/L}$	雄性 C57BL/6J 和 apoE ^{-/-} 小鼠	改善高脂 apoE ^{-/-} 小鼠模型中受损的血管功能和减少脂肪条纹的形成	[41]
	40 $\mu\text{mol/L}$	雄性 C57BL/6 小鼠	以剂量依赖的方式抑制从小鼠肝脏和肾脏裂解物中制备的精氨酸酶 I 和 II 的活性。	[42]

(farnesoid X receptor, FXR)/肝脏 X 受体(liver X receptor, LXRs)信号通路, 改善脂肪代谢, 减少新生脂肪形成。

与其他活性成分相比, 多糖类化合物具有极性、分子量大等特点^[52], 目前的降血脂活性研究主要针对的是大黄粗多糖, 既包含多聚糖、低聚糖、多糖蛋白等多种成分的混合物。大黄多糖常用的提取纯化方法为水提醇沉后去蛋白、超滤, 主要的单糖组分为葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖、鼠李糖、甘露糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等, 此外, 大黄多糖中单糖组成的种类和比例随大黄的产地、种属及采集时间不同而有所差异^[53], 这可能会导致大黄多糖降血脂作用的差异。

1.4 大黄其他降脂活性成分

除上述大黄的活性成分具有降脂作用外, 还含有鞣质类化合物没食子酸^[54]、儿茶素^[55], 黄酮类化合物槲皮素^[56]、山奈酚^[57]等其他活性成分也被发现具有治疗高脂血症及相关疾病的作用, 但是由于这些活性物质在大黄中的含量很低或难以分离而没有被大量研究。此外, 值得注意的是在早期的实验中, 一些研究者将大黄的降脂作用归因于其膳食纤维含量^[58-59], 之后的研究发现大黄纤维并未对小鼠血浆中的 TG 和 TC 水平产生有益影响^[60]。目前已经研究的大黄属植物中具有降血脂作用的其他类化合物的基本结构如图 3 所示。

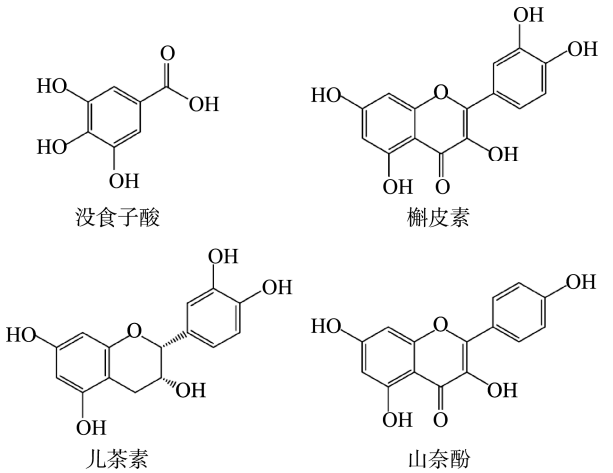


图 3 其他具有降血脂作用并存在于大黄中的化合物的基本结构
Fig.3 Basic structures of other compounds that have hypolipidemic effect and are found in *Rheum*

综上所述, 目前已有一定量的研究报道了大黄中活性成分的降脂作用, 特别是蒽醌类化合物和芪类化合物。尽管如此, 仍然存在一些未解决的问题, 例如活性物质的降脂作用通常基于在细胞或动物模型进行研究, 而在分子水平及构效关系上的深入和系统的分析仍有待进行。从结构上看大黄中的蒽醌类物质因为拥有相同的母核而具有共同的降脂活性, 另一方面大黄酚、芦荟大黄素、大黄醌、

大黄酸依次为具有甲基、羟甲基、醛基、羧基取代的蒽醌化合物,不同的支链结构导致这类化合物的降血脂效力存在一定差异,而目前关于这方面的研究数据非常少。此外,活性物质在体内的吸收、转运、分布和代谢过程难以考察,这些问题极大地限制了大黄中的活性成分在降血脂方向的发展。因此,今后应加强对活性物质的分子结构、活性基团及构效关系的研究,将是阐明其降血脂作用的关键。

2 大黄活性成分的降脂机制

植物活性成分调节脂质代谢是一个复杂的过程,涉及多种途径和靶点。当前,研究者一般从抑制外源性脂类吸收、抑制内源性脂类合成、调控脂质的转运和代谢等方面解析植物活性成分降血脂的机制^[61]。其中,胆固醇和甘油三酯是脂质代谢研究的热点。胆固醇代谢的研究又主要包括胆固醇逆向转运增加、胆固醇吸收受抑、肝脏胆固醇排泄加快、胆固醇合成减少等重要机制^[8]。

2.1 抑制外源性脂类吸收

胆固醇吸收是机体摄入脂质的重要来源,在肝细胞和胃肠上皮细胞中表达的尼曼—匹克 C1 型类似蛋白 1 (niemann-pick type C1 Like 1, NPC1L1)是调控胆固醇吸收的重要靶点^[62]。研究表明,抑制肠道胆固醇吸收可有效降低血清 LDL-C 水平^[63],并降低高脂血症风险^[64]。MENG 等^[22]使用胆固醇特异性荧光染料 Filipin,在 HepG2 和 U2OS 细胞之间(NPC1L1 表达有明显差异)中证明了大黄素具有抑制 NPC1L1 介导的胆固醇运输的能力,并且分子动力学实验也显示它可以通过反竞争性抑制作用于这一过程。

2.2 抑制内源性脂类合成

甾醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)与 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)被鉴定为胆固醇合成的积极调节因子^[65-66]。研究表明,大黄素等蒽醌类提取物可显著下调 SREBP-2 基因的表达,进而抑制胆固醇的合成^[26,29]。此外,大黄素还可以通过降低 HMGCR 水平,上调低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)、ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette protein A1, ABCA1)以及 ATP 结合盒转运 G1 (ATP-binding cassette protein G1, ABCG1)的表达水平,负调控胆固醇的合成^[19]。

同时, SREBP 的表达也受腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路的调节^[67]。AMPK 被认为是细胞中的主要能量感受器^[68],通过参与多种生物活动,维持脂质、葡萄糖和能量失衡正常化。最近的研究表明,激活的 AMPK 通过抑制下游靶标的表达,如 SREBP-1,来减少脂质合成^[69-70]。TZENG 等^[30]证实大黄素可以通过激活 AMPK,抑制

SREBP-1 的蛋白表达,并导致肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1)上调、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)转录活性降低,从而减少脂质合成,增加脂肪酸氧化。类似的,大黄酚也对 AMPK 的激活起到正向调节作用。与对照组相比,小鼠喂食大黄酚可有效缓解高质饮食导致的 AMPK α 磷酸化和 SIRT1 的表达降低,改善高脂饮食诱导的肥胖和炎症^[32]。

2.3 调控脂质的转运和代谢

动脉粥样硬化是一种高发病率和死亡率高的高脂血症慢性疾病,其特点是泡沫细胞在动脉壁上的积累^[71]。胆固醇流出能力被认为是预测动脉粥样硬化等心血管疾病的一种新生物标志物^[37]。当胆固醇外排功能出现障碍时,巨噬细胞内会积聚大量胆固醇,导致泡沫细胞的形成^[72]。LIU 等^[73]研究认为大黄中的活性成分可以通过调节胆固醇转运蛋白如白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36)、ABCA1、ABCG1 或一些参与脂质代谢的基因如过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)、SREBPs、LXRs、脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABPs)来减少脂质的积累,预防和治疗动脉粥样硬化。此外,胆固醇-7 α -羟化酶(cholesterol-7 α -hydroxylase, CYP7A1)是催化动物肝脏胆固醇转变成胆汁酸的限速酶^[74]。CHEN 等^[46]发现喂食白藜芦醇可显著增加 C57BL/6J 小鼠肝脏中 CYP7A1 的表达,降低血清中 TC 和 LDL-C 的浓度。与白藜芦醇类似,大黄素也可以促进 CYP7A1 的表达,加速胆固醇转化为胆汁酸^[31]。

人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (recombinant proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是脂质调节代谢中的关键靶点^[75]。PCSK9 可以特异性地结合肝细胞表面的 LDLR,导致 LDLR 因溶酶体降解而减少,进而引发外周组织的 LDL-C 水平增加^[76]。SU 等^[18]在建立的高脂模型大鼠中发现芦荟大黄素可抑制 SREBP-2 和肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor-1 α , HNF-1 α)介导的 PCSK9 信号传导,削弱 PCSK9 导致的 LDLR 水平下降,从而促进 LDL-C 摄取,即芦荟大黄素通过抑制肝 PCSK9/LDLR 通路调节脂质代谢。

PPAR γ 是一种配体激活的核转录因子,在调节葡萄糖稳态、脂质代谢和脂肪细胞分化中起关键作用^[77]。大黄酸和大黄素均能通过 PPAR γ 发挥降血脂效用,但作用方式却有所差异。ZHANG 等^[21]通过对小鼠与脂肪酸合成、氧化和脂肪形成有关基因表达的分析,发现大黄酸抑制了 PPAR γ 的转导及其靶基因(FAS、ACC 和 CD36)的表达,表明大黄酸可能作为 PPAR γ 的拮抗剂改善脂质代谢紊乱。相反, XUE 等^[27]研究发现大黄素喂食显著提高了小鼠肝脏

PPAR γ 的基因表达水平,并调节小鼠皮下脂肪细胞的抵抗素和 FABPs 等受 PPAR γ 调控的下游因子的 mRNA 表达水平。上述结果表明,通过同一途径参与脂质代谢的多种活性成分,在作用机制上也可能存有差异。因此,大黄诸多活性成分的具体调节途径和活性成分之间的协同或拮抗等相互作用也是值得研究的问题。

2.4 调节肠道菌群

肠道微生物作为环境因素,通过与宿主的许多生理和病理相互作用来调节脂质储存、影响能量代谢平衡^[78]。由于肠道微生物群失调会破坏能量平衡、胆固醇和葡萄糖代谢以及胰岛素抵抗,最终导致肥胖症、高血脂症等病症的发生,因此肠道微生物也成为饮食和代谢健康交叉研究的焦点^[79-80]。患有高血脂症个体的特点是肠道微生物多样性低、肠道微生物群组成受损,特别是厚壁菌门和拟杆菌门比率将增加^[81]。WANG 等^[26]通过 16S rRNA 扩增测序技术研究活性成分对实验大鼠肠道菌群的影响,结果证实大黄中的蒽醌类提取物能改变高血脂症大鼠粪便中厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门的组成,增加了厚壁菌门和拟杆菌门的比例,从而调节大鼠的能量代谢平衡。此外,QIAO 等^[82]发现白藜芦醇可改善由高脂饮食诱导的肠道微生物菌群失调,包括增加拟杆菌门和厚壁菌门的比例、抑制粪肠球菌的生长、增加乳酸杆菌和双歧杆菌的生长,并且显著增加了肠道内脂肪细胞因子(肠道微生物负调控的关键

基因)的表达,从而减少脂肪积累。

总之,大黄中活性成分的降血脂作用是一个涉及多种化合物、多种途径的复杂机制,其中,AMPK、PPARs、CYP7A1、SREBP、LDLR、ABCA1、PCSK9、NPC1L1 等都是这些机制的重要靶点(图 4)。此外,大黄素是目前大黄研究中最重要、最复杂的降血脂活性成分,已有研究中大黄素降血脂作用的机制如图 5 所示。

3 小结及展望

脂质代谢的调节是一个复杂的过程,涉及多种途径和靶点。大黄中的蒽醌类物质、芪类、多糖等多种活性成分,可以通过抑制外源性脂类吸收、抑制内源性脂类合成、调控脂质的转运和代谢以及调节肠道菌群等方式发挥降血脂作用。

目前,针对大黄降血脂功效的研究已取得一定成果,但仍然存在一些限制和亟待解决的问题。例如,蒽醌类化合物是大黄中重要的活性成分,但是一些蒽醌类化合物表现出的毒性是不可否认的,安全性方面的问题是开发以蒽醌类物质为基础的功能性食品的一个限制因素^[83]。因此,有必要对大黄中蒽醌类物质进行更深入的降血脂研究。此外,现有研究主要集中在细胞、动物模型,缺乏一定规模的临床试验,导致大黄的降血脂功效仅停留在理论层面,离基于大黄属植物活性成分的功能性食品开发应用仍有很大差距。因此,设计更科学、更严格和更广泛的临床试验对

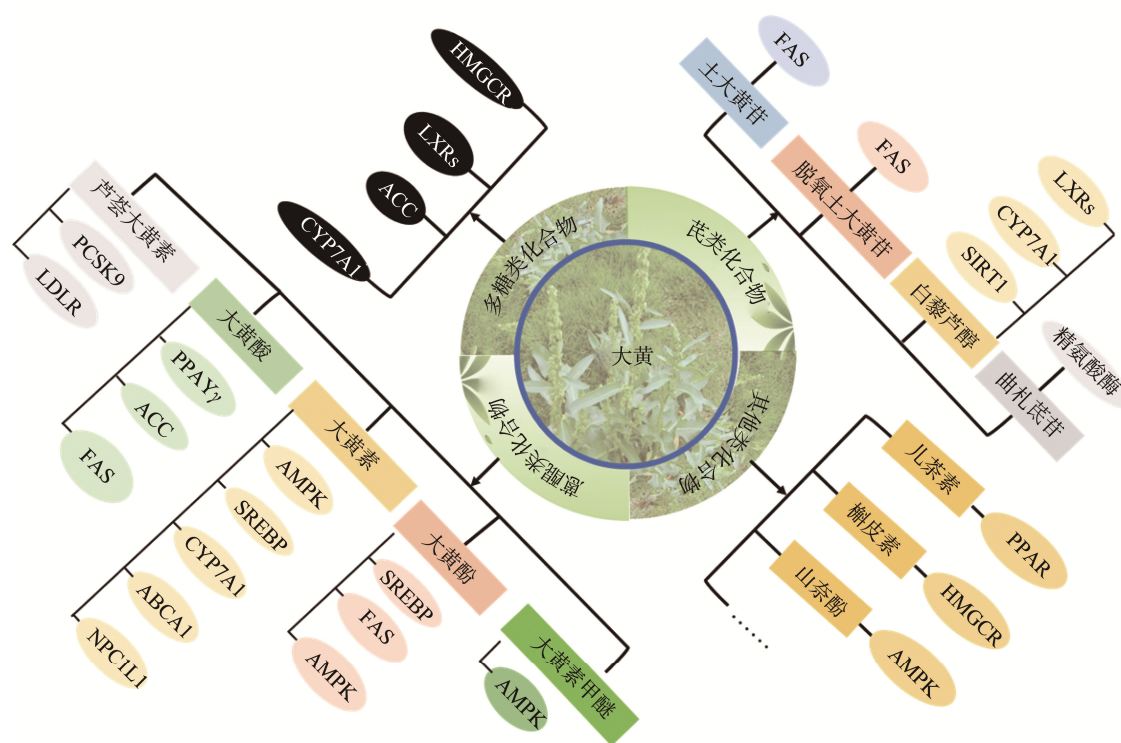


图 4 已有研究中大黄的生物活性成分发挥降血脂作用涉及的重要靶点

Fig.4 Important targets involved in the hypolipidemic effect of bioactive components of *Rheum* in available studies

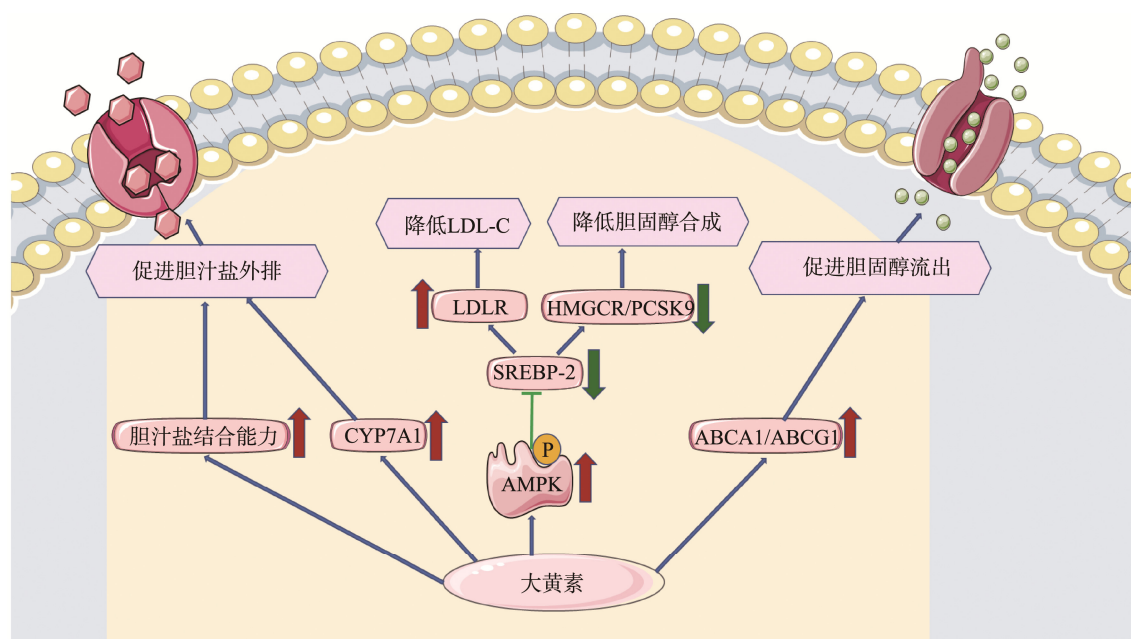


图 5 已有研究中大黄素降血脂作用的机制

Fig.5 Mechanisms of the hypolipidemic effect of emodin in available studies

于研究精确的药代动力学和大黄活性成分发挥降血脂作用的机制至关重要。最后,基于脂质代谢的复杂性,单一的降脂物质,越来越显现出自身的局限性,一方面因为给予大剂量的单一物质可能变得有毒而不是有益,另一方面,在较低剂量下降低血脂水平的效果显著,但在较高剂量下,并不能呈现预期的剂量依赖关系^[84]。大黄中的降血脂活性成分是复杂多样的,这些活性成分之间及其与其他化合物之间可能存在协同和拮抗的作用,例如,有研究表明蒽醌类物质与多糖复配后具有更好的抗氧化效果^[85]。因此,大黄中活性成分的协同和拮抗研究是有必要和值得期待的。

总之,尽管目前的研究仍然存在一些局限性和差距,但是大黄中的生物活性成分已被证明是降血脂切实可行方法。本综述将为大黄的降血脂生物活性研究提供新的思路、借鉴与方法,为开发安全、有效的降血脂功能性产品提供理论基础。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物[M]. 北京: 科学出版社, 1998.
Editorial committee of the flora of China. Chinese academy of sciences. Flora of China [M]. Beijing: Science Press, 1998.
- [2] WANG Y, YANG X, XIA P, *et al.* Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Rhei radix et rhizoma* and predictive analysis on quality markers [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(19): 4821–4837.
- [3] XIAN H, ZUO JX, GUO, FY, *et al.* What we already know about rhubarb: A comprehensive review [J]. Chin Med, 2020, 15(1): 88.
- [4] ZHANG K, YAO Q, WU F, *et al.* Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of medicinal plants in genus *Rheum* [J]. Chin New Drug J, 2022, 31(6): 555–566.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
National pharmacopoeia committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: A 2020 edition [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020.
- [6] CAO YJ, PU ZJ, TANG YP, *et al.* Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb [J]. Chin Med, 2017, 12: 36.
- [7] 刘青. 拉萨大黄生药学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
LIU Q. Biomedical study of Lhasa rhubarb [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.
- [8] ISLAMI S, AHMED MB, AHSAN H, *et al.* Recent molecular mechanisms and beneficial effects of phytochemicals and plant-based whole foods in reducing LDL-C and preventing cardiovascular disease [J]. Antioxidants-Basel, 2021, 10(5): 784.
- [9] GONG X, LI X, XIA Y, *et al.* Effects of phytochemicals from plant-based functional foods on hyperlipidemia and their underpinning mechanisms [J]. Trends Food Sci Technol, 2020, 103: 304–320.
- [10] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Atherosclerosis, 2019, 290: 140–205.
- [11] BODEN WE, BHATT DL, TOTH PP, *et al.* Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: Why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics [J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2304.

- [12] BABAKR A, MUKHTAR M, ALTHUBITI M, *et al.* Investigation of hyperlipidemia associated with increased levels of oxidized low-density lipoproteins and 8-hydroxy-2 acute accent-deoxyguanosine [J]. *Diabet Metab Syndr*, 2023, 16: 447–455.
- [13] WU ZY, WANG JQ, ZHANG HP, *et al.* Longitudinal association of remnant cholesterol with joint arteriosclerosis and atherosclerosis progression beyond LDL cholesterol [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 42.
- [14] MUND NK, CELLAROVA E. Recent advances in the identification of biosynthetic genes and gene clusters of the polyketide-derived pathways for anthraquinone biosynthesis and biotechnological applications [J]. *Biotechnol Adv*, 2023, 63: 108104.
- [15] SEMWAL RB, SEMWAL DK, COMBRINCK S, *et al.* Emodin-A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities [J]. *Phytochemistry*, 2021, 190: 112854.
- [16] 陈艺丹, 周律, 王妮华, 等. 肝细胞亲和色谱法体外筛选大黄降脂活性成分研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(4): 534–540.
- CHEN YD, ZHOU L, WANG NH, *et al.* Screening the lipid-lowering active ingredients in rhubarb by the hepatocyte affinity chromatography *in vitro* [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2018, 20(4): 534–540.
- [17] MISHRA SK, TIWARI S, SHRIVASTAVA A, *et al.* Antidyslipidemic effect and antioxidant activity of anthraquinone derivatives from rheum emodi rhizomes in dyslipidemic rats [J]. *J Nat Med Tokyo*, 2014, 68(2): 363–371.
- [18] SU ZL, HANG PZ, HU J, *et al.* Aloe-emodin exerts cholesterol-lowering effects by inhibiting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemic rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(8): 1085–1092.
- [19] HE LF, WANG C, ZHANG YF, *et al.* Effect of emodin on hyperlipidemia and hepatic lipid metabolism in zebrafish larvae fed a high-cholesterol diet [J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(2): e202100675.
- [20] LI JM, DING LL, SONG BL, *et al.* Effects of chrysophanol on expression of SREBPs and lipid metabolism in Huh-7 cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 50(2): 174–9.
- [21] ZHANG Y, FAN SJ, HU N, *et al.* Rhein reduces fat weight in db/db mouse and prevents diet-induced obesity in C57BL/6 mouse through the inhibition of PPAR gamma signaling [J]. *Ppar Res*, 2012, 2012: 374936.
- [22] MENG JS, XU JZ, YANG SB, *et al.* Emodin lows NPC1L1-mediated cholesterol absorption as an uncompetitive inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 75: 128974.
- [23] WU JH, LV CF, GUO XJ, *et al.* Low dose of emodin inhibits hypercholesterolemia in a rat model of high cholesterol [J]. *Med Sci Monitor*, 2021, 27: e292346.
- [24] LIU XY, LIU YQ, QU Y, *et al.* Metabolomic profiling of emodin-induced cytotoxicity in human liver cells and mechanistic study [J]. *Toxicol Res*, 2015, 4(4): 948–955.
- [25] JIANG JX, PAN HJ, CHANG OQ, *et al.* Effects of aloe-emodin on growth performance, biochemical parameters, and histopathology of goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *Aquaculture*, 2022, 550: 737891.
- [26] WANG YD, ZHANG JN, XU Z, *et al.* Identification and action mechanism of lipid regulating components from *Rhei radix et rhizoma* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115179.
- [27] XUE JF, DING WJ, LIU Y. Anti-diabetic effects of emodin involved in the activation of PPAR gamma on high-fat diet-fed and low dose of streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(3): 173–177.
- [28] LI JM, DING LL, SONG BL, *et al.* Emodin improves lipid and glucose metabolism in high fat diet-induced obese mice through regulating SREBP pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 770: 99–109.
- [29] KIM YS, LEE YM, OH TI, *et al.* Emodin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to the anti-cancer effect of sorafenib through suppression of cholesterol metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3127.
- [30] TZENG TF, LU HJ, LIOU SRS, *et al.* Emodin protects against high-fat diet-induced obesity via regulation of AMP-activated protein kinase pathways in white adipose tissue [J]. *Planta Med*, 2012, 78(10): 943–950.
- [31] WANG JY, JI J, SONG ZJ, *et al.* Hypocholesterolemic effect of emodin by simultaneous determination of *in vitro* and *in vivo* bile salts binding [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 116–122.
- [32] ZHANG J, KANG H, WANG L, *et al.* Chrysophanol ameliorates high-fat diet-induced obesity and inflammation in neonatal rats [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(4): 228–233.
- [33] JIA ZH, LIU ZH, ZHENG JM, *et al.* Combined therapy of rhein and benazepril on the treatment of diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Exp Clin Endocr*, 2007, 115(9): 571–576.
- [34] MENG ZQ, YAN YX, TANG ZH, *et al.* Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of rhein in hyperuricemic mice [J]. *Plant Med*, 2015, 81(4): 279–285.
- [35] CHEN W, CHANG B, ZHANG Y, *et al.* Rhein promotes the expression of SIRT1 in kidney tissues of type 2 diabetic rat [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2015, 31(5): 615–619.
- [36] REINISALO M, KERLUND A, KOSKELA A, *et al.* Polyphenol stilbenes: Molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 340520.
- [37] KERSHAW J, KIM KH. The therapeutic potential of piceatannol, a natural stilbene, in metabolic diseases: A review [J]. *J Med Food*, 2017, 20(5): 427–438.
- [38] JEON SM, LEE SA, CHOI MS. Antiobesity and vasoprotective effects of resveratrol in apoE-deficient mice [J]. *J Med Food*, 2014, 17(3): 310–316.
- [39] TIMMERS S, KONINGS E, BILET L, *et al.* Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 612–622.
- [40] 柴洪杰. 曲札芪苷在大鼠体内的药代动力学研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2019.
- CHAI HJ. Study on the pharmacokinetics of trazamyl glycoside in rats [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2019.
- [41] WOO A, SHIN W, CUONG TD, *et al.* Arginase inhibition by piceatannol-3'-O-beta-D-glucopyranoside improves endothelial dysfunction

- via activation of endothelial nitric oxide synthase in apoe-null mice fed a high-cholesterol diet [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 803–810.
- [42] WOO A, MIN B, RYOO S. Piceatannol-3'-O-beta-D-glucopyranoside as an active component of rhubarb activates endothelial nitric oxide synthase through inhibition of arginase activity [J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(7): 524–532.
- [43] CHEN JL, MA MM, LU YW, *et al.* Rhaponticin from rhubarb rhizomes alleviates liver steatosis and improves blood glucose and lipid profiles in KK/Ay diabetic mice [J]. *Plant Med*, 2009, 75(5): 472–477.
- [44] JO SP, KIM JK, LIM YH. Antihyperlipidemic effects of rhapontin and rhapontigenin from rheum undulatum in rats fed a high-cholesterol diet [J]. *Plant Med*, 2014, 80(13): 1067–1071.
- [45] ANDRADE JMO, FRADE ACM, GUIMARAES JB, *et al.* Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(7): 1503–1510.
- [46] CHEN Q, WANG EM, MA LP, *et al.* Dietary resveratrol increases the expression of hepatic 7 alpha-hydroxylase and ameliorates hypercholesterolemia in high-fat fed C57BL/6J mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 56.
- [47] DING SB, JIANG JJ, WANG Z, *et al.* Resveratrol reduces the inflammatory response in adipose tissue and improves adipose insulin signaling in high-fat diet-fed mice [J]. *Peer J*, 2018, 6: e5173.
- [48] LI P, TIAN WX, WANG XY, *et al.* Inhibitory effect of desoxyrhaponticin and rhaponticin, two natural stilbene glycosides from the Tibetan nutritional food rheum *Tanguticum* maxim. ex balt, on fatty acid synthase and human breast cancer cells [J]. *Food Funct*, 2014, 5(2): 251–256.
- [49] LUAN F, ZOU JB, RAO ZL, *et al.* Polysaccharides from *Laminaria japonica*: An insight into the current research on structural features and biological properties [J]. *Food Funct*, 2021, 12(10): 4254–4283.
- [50] WANG Y, ZHANG C, YU C, *et al.* Effects of rhubarb polysaccharide on blood lipid and artery morphology in rats with diabetic atherosclerosis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2012, 19(9): 48–49.
- [51] QIU J, QI L, DU Z, *et al.* Mechanism and components of Yinchenhao decoction in improving metabolic associated fatty liver disease by regulating fat metabolism [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2021, 36(5): 2894–2900.
- [52] ZHOU W, ZHOU X, WANG Y, *et al.* Research progress on pretreatment and analysis methods for polysaccharides in traditional Chinese medicine [J]. *J Instrum Anal*, 2020, 39(9): 1168–1175.
- [53] XIE Y, LI G, MA Y. Research progress in rhubarb polysaccharides [J]. *Chin New Drug J*, 2010, 19(9): 755–758.
- [54] DLUDLA PV, NKAMBULE BB, JACK B, *et al.* Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 23.
- [55] MECHCHATE H, ES-SAFI I, HADDAD H, *et al.* Combination of catechin, epicatechin, and rutin: Optimization of a novel complete antidiabetic formulation using a mixture design approach [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 88: 108520.
- [56] AHMAD M, SULTANA M, RAINA R, *et al.* Hypoglycemic, hypolipidemic, and wound healing potential of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmacog Mag*, 2017, 13(51): S633–S639.
- [57] IMRAN M, RAUF A, SHAH ZA, *et al.* Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 263–275.
- [58] GOEL V, CHEEMA SK, AGELLON LB, *et al.* Dietary rhubarb (*Rheum rhaponticum*) stalk fibre stimulates cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene expression and bile acid excretion in cholesterol-fed C57BL/6J mice [J]. *Brit J Nutr*, 1999, 81(1): 65–71.
- [59] GOEL V, OORAIKUL B, BASU TK. Cholesterol lowering effects of rhubarb stalk fiber in hypercholesterolemic men [J]. *J Am Coll Nutr*, 1997, 16(6): 600–604.
- [60] CHEEMA SK, GOEL V, BASU TK, *et al.* Dietary rhubarb (*Rheum rhaponticum*) stalk fibre does not lower plasma cholesterol levels in diabetic rats [J]. *Brit J Nutr*, 2003, 89(2): 201–206.
- [61] ZOU L, SHEN Y, HUANG X, *et al.* Progress in research on hypolipidemic mechanisms of functional food components [J]. *Food Sci*, 2016, 37(5): 239–244.
- [62] FERENC BA, MAJEED F, PENUMETCHA R, *et al.* Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(15): 1552–1561.
- [63] GUO SJ, MA CG, HU YY, *et al.* A notable impact of lipid matrices on cholesterol bioaccessibility from phytosterols-loaded nanostructured lipid carriers during *in vitro* intestinal digestion [J]. *Food Biosci*, 2023, 52: 102500.
- [64] PIRILLO A, CATAPANO AL, NORATA GD. Niemann-pick c1-like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(10): 983–999.
- [65] MOK EHK, LEUNG CON, ZHOU L, *et al.* Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 82(17): 3102–3115.
- [66] LUO J, YANG HY, SONG BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225–245.
- [67] LI X, HU XL, Pan TF, *et al.* Kanglexin, a new anthraquinone compound, attenuates lipid accumulation by activating the AMPK/SREBP-2/PCSK9/LDLR signalling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110802.
- [68] TANG T, SONG JJ, LI J, *et al.* A synbiotic consisting of *Lactobacillus plantarum* S58 and hull-less barley beta-glucan ameliorates lipid accumulation in mice fed with a high-fat diet by activating AMPK signaling and modulating the gut microbiota [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 243: 116398.
- [69] NAKAO T, OTAKI S, KOMINAMI Y, *et al.* L-fucose suppresses lipid accumulation via the AMPK pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 503.
- [70] ZHANG M, ZHU HP, DING Y, *et al.* Correction: AMP-activated protein

- kinase α promotes atherogenesis by increasing monocyte-to-macrophage differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(2): 102943.
- [71] MARCHIO P, GUERRA-OJEDA S, VILA JM, *et al.* Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8563845.
- [72] SOMODI L, HORWATH E, BARDOS H, *et al.* Cellular FXIII in human macrophage-derived foam cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4802.
- [73] LIU XF, WU JS, TIAN RM, *et al.* Targeting foam cell formation and macrophage polarization in atherosclerosis: The therapeutic potential of rhubarb [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110433.
- [74] DONG ZY, HE FZ, YAN XS, *et al.* Hepatic reduction in cholesterol 25-hydroxylase aggravates diet-induced steatosis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(4): 1161–1179.
- [75] SABATINE MS. PCSK9 inhibitors: Clinical evidence and implementation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155–165.
- [76] TANG ZH, LI TH, PENG J, *et al.* PCSK9: A novel inflammation modulator in atherosclerosis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2345–2355.
- [77] WANG YP, NAKAJIMA T, GONZALEZ FJ, *et al.* PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2061.
- [78] VESNINA A, PROSEKOV A, ATUCHIN V, *et al.* Tackling atherosclerosis via selected nutrition [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8233.
- [79] ZHANG XF, GERARD P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 1528–1540.
- [80] ZHU MZ, ZHOU F, OUYANG J, *et al.* Combined use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine in low doses exhibits marked anti-obesity synergy through regulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 4105–4116.
- [81] SANTOS-MARCOS JA, PEREZ-JIMENEZ F, CAMARGO A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70: 1–27.
- [82] QIAO Y, SUN J, XIA SF, *et al.* Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity [J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1241–1249.
- [83] 龚小丽, 胡银凤, 朱宏斌, 等. 气相色谱-串联质谱法测定速溶茶粉中的 9,10 蒽醌[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(1): 197–201.
- GONG XL, HU YF, ZHU HB, *et al.* Determination of 9,10 anthraquinone in instant tea powder by gas chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(1): 197–201.
- [84] LIU YZ, LIU CL, KOU, X.H, *et al.* Synergistic hypolipidemic effects and mechanisms of phytochemicals: A review [J]. *Foods*, 2022, 11(18): 2774.
- [85] 黄俊源, 罗志锋, 苏艺, 等. 发酵巴戟天中多糖、寡糖与蒽醌复配的抗氧化活性研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(10): 3303–3310.
- HUANG JY, LUO ZF, SU Y, *et al.* Study on antioxidant activity of the compound of polysaccharide, oligosaccharide and anthraquinone in fermented *Morinda officinalis* How [J]. *J Food Saf Qual*, 2022, 13(10): 3303–3310.

(责任编辑: 于梦娇 郑 丽)

作者简介



刘亚洲, 硕士研究生, 主要研究方向为功能性食品、食品安全检测。
E-mail: liuyazhou202103@163.com



普巴扎西, 副主任药师, 主要研究方向为食品安全检测。
E-mail: 214511248@qq.com



薛照辉, 博士, 副教授, 主要研究方向为功能性食品。
E-mail: zhhxue@tju.edu.cn