

荜茇及其有效成分降脂抗动脉粥样硬化研究概况*

□麻春杰** (内蒙古医学院中医学院 呼和浩特 010110)

领小 博日吉汗格日勒图(内蒙古大学高分子化学及蒙药研究所 呼和浩特 010021)

摘要:本文综述了国内外有关荜茇及其有效成分的降脂、抗动脉粥样硬化方面的研究进展,并结合本课题组的研究结果,认为荜茇及其有效成分胡椒碱、荜茇宁等具有显著的降血脂作用,特别是荜茇宁不仅降脂、抗动脉粥样硬化作用显著,而且毒性极低,是极具开发前景的降脂化合物。荜茇宁的作用机制可能是通过提高高脂血症大鼠肝脏 LDLR 基因表达,降低 ApoB 基因表达而起到降脂作用;通过调节脂代谢紊乱、增强抗氧化酶类活性、减轻脂质过氧化物对血管内皮的损伤、降低主动脉 LOX-1 和 VCAM-1 基因表达起到抗动脉粥样硬化作用。

关键词:荜茇 胡椒碱 荜茇宁 降血脂 动脉粥样硬化

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.026

荜茇,始载于《开宝本草》,为胡椒科藤本植物荜茇 *Piper longum* L. 的干燥近成熟或成熟果穗。味辛、性热,是中医、蒙医常用药材,具有温中散寒、下气止痛的功效,常用于治疗脘腹冷痛、呕吐、泄泻、偏头痛,外治牙痛^[1]。荜茇果实中的主要化学成分有胡椒碱(Piperine)、N-异丁癸二烯酰胺(N-isob-utyl-deca-trans-2-trans-4-dienamide)、棕榈酸(Hexadecanoic acid)、哌啶(Piperidine)、荜茇酰胺(Piplartine)、荜茇宁(Piperlonguminin)及芝麻素(Sesamine)。另外,还有挥发油及脂肪油^[2]。其中胡椒碱是胡椒科植物的共同生物碱,具有多种生物活性,文献报道亦较多。荜茇挥发油含芳樟醇、十七烯、十七烷等 24 种成分^[3]。为了进一步研究和开发利用该药材,本文总结了荜茇及其有效成分胡椒碱、荜茇宁等降脂、抗动脉粥样硬化的研究进展,以

期为今后的工作提供参考。

一、降血脂作用

20 世纪 80 年代初,吴恩巴雅尔等^[4]通过大量药学与动物实验,从蒙药中发现荜茇具有降血脂作用。其后,有关荜茇及其降脂有效成分的研究不断深入。包照日格图^[5-6]等从荜茇中提取出荜茇油非皂化物(OPUM),并进行了动物实验,发现 OPUM 不仅可显著抑制内源性(喂饲含 5%猪油饲料诱发)和外源性(喂饲 2%胆固醇饲料诱发)高胆固醇血症小鼠血清总胆固醇(TC)的升高,同时还能显著抑制 Triton 诱发的小鼠 TC 的升高。若灌胃给药 OPUM 40mg·kg⁻¹,可显著提高腹腔注射蛋黄乳液的小鼠血清卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)活性。乌勒彩拉、陈显慧等^[7-8]观察了 OPUM 对大鼠高脂血症的影响,结果表明,非皂化物具有降低大鼠血清 TC、升高血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的作用。姚峰等^[9]亦研究了经水

收稿日期: 2010-03-21

修回日期: 2010-07-08

* 国家自然科学基金资助项目(30160103):降血脂蒙药有效成分的分析,负责人:博日吉汗格日勒图。

** 通讯作者:麻春杰,教授,主要研究方向:中蒙药防治心脑血管疾病,E-mail: mcj2007@yahoo.com.cn。

蒸气蒸馏法得到的荜茇挥发油非皂化物和提取物对大鼠高血脂的影响,结果表明,荜茇挥发油能显著降低高脂血症大鼠 TC、甘油三酯(TG)、LDL-C;水提液则可降低 LDL-C。大鼠肝脏切片与模型对照组大鼠相比,挥发油治疗组肝细胞浊肿明显减轻。以上的研究均证实从荜茇中提取出的混合物具有降血脂作用,但没能明确是哪种或哪些成分在起作用,对其降脂机理未进行研究。

我们课题组自 2002 年对荜茇的降血脂作用进行了深入细致的研究,力图明确到底哪种成分在起作用?是单体成分还是几种成分的共同作用?其作用机理如何?首先,包兰兰等^[10]进行了荜茇有效成分胡椒碱的降血脂实验研究,结果表明,胡椒碱不仅可显著降低血清中 TC,而且对 TG 亦有一定的降低作用。Jin Z 等^[11]通过化学提取、分离,筛选出荜茇中降血脂作用最明显的 3 个单体化合物,分别为荜茇环碱(Pipernonaline)、荜茇宁(Piperlonguminine)和胡椒碱(Piperine),通过动物实验证实荜茇环碱具有显著降低血清 TG 的作用,而荜茇宁和胡椒碱都具有降低血清 TC 和 TG 的作用。

荜茇宁和胡椒碱均是荜茇中具有降脂作用的化合物,我们将二者进行了比较。胡椒碱虽有显著的降血脂活性^[10-11],但因具有一定的毒性^[12-13]以及使孕鼠体重增长、胎鼠生长指标缓慢或下降、胡椒碱高剂量组具有致吸收胎的作用^[14],限制了其进一步的开发。我们近几年重点研究了荜茇中的另一有效成分—荜茇宁的降脂作用,通过大量动物实验证实,其不仅具有与胡椒碱类似的降血脂作用,而且毒性极低,目前已采用半合成的方法以胡椒碱为起始原料成功地制备了大量的荜茇宁,其纯度达到 98% 以上,不仅充分满足了药理、毒理实验的需要,而且为今后工业化生产荜茇宁提供了依据,并获得国家发明专利^[15]。药理实验方法是以大鼠食饵性高脂血症为模型,给予高脂饲料的同时灌服荜茇宁,连续 14 天,测定血清中 TC、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量;通过小鼠急性毒性实验观察其对小鼠产生的毒性反应。结果显示荜茇宁显著降低大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和动脉硬化指数(AI),升高 HDL-C 的含量;小鼠急性限量($5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)毒性实验显示,给药后小鼠未出现死亡及毒性反应。实验证实荜茇宁具有明显的降血脂作用,而且毒性极低^[16]。同时观察了荜茇宁对实验性高脂血症

大鼠血脂代谢及其相关基因表达的影响。结果表明,与模型组相比,荜茇宁能降低血清 TC、TG、LDL-C、载脂蛋白 B(ApoB)水平及 ApoB/ApoAI(载脂蛋白 AI)比值,升高 HDL-C、ApoAI,能增强高脂血症大鼠低密度脂蛋白受体(LDLR) mRNA 表达,降低 ApoB mRNA 表达,但对 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoAR) mRNA 的表达无明显影响。综上,荜茇宁具有调节高脂血症大鼠血脂代谢的作用,其机制一方面可能与提高 LDLR 基因转录水平有关,另一方面与降低 ApoB mRNA 表达有关^[17]。通过对荜茇宁调脂作用及其机制的研究,结果表明,该化合物具有良好的开发价值。

二、抗动脉粥样硬化

白永忠等^[18]观察了胡椒碱对实验性高胆固醇血症家兔动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)形成得影响。结果显示,胡椒碱能降低实验性高胆固醇血症家兔的血清 TC、LDL-C、ApoB 水平,对 TG 无明显影响。预防组和粥样硬化组动物胸主动脉斑块面积百分比分别为 0.563 和 0.779,内膜面积与中膜面积百分比分别为 0.301 和 0.582,预防组斑块面积明显低于粥样硬化组($P<0.05$),表明胡椒碱具有预防 AS 形成的作用。

笔者观察了荜茇宁对家兔实验性 AS 形成的影响,并探讨其作用机制。方法:采用高脂饲料喂养建立家兔 AS 模型,将兔随机分为 5 组:正常组,模型组,荜茇宁高、低剂量组分别给予荜茇宁 5 、 $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}$,辛伐他汀组给予辛伐他汀 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连续喂养 60d。于实验前 1d 及开始后第 20、40、60d 取空腹血检测血清总 TC、TG、HDL-C、LDL-C,第 60d 取血后随后处死动物,取主动脉和心脏做病理形态学检查。同时检测了血清、肝脏和主动脉组织中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性和丙二醛(MDA)含量。采用实时定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测各组家兔主动脉血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1),血管细胞间黏附分子(Vascular cellular adhesion Molecule-1, VCAM-1) mRNA 表达水平。结果:与模型组相比,荜茇宁组的血清 TC、TG、LDL-C 水平降低, HDL-C 有升高趋势。荜茇宁组主动脉斑块面积占总面积的百分比显著低于模型组;主动脉、心脏损伤程

度减轻,冠状动脉狭窄程度轻于模型组;透射电镜观察显示萆薢宁组主动脉的超微结构病变程度明显轻于模型组^[19]。同时,萆薢宁能提高 AS 家兔 SOD、CAT、GSH-Px 的活性,降低 MDA^[20]。萆薢宁能够靶向抑制 AS 家兔主动脉 LOX-1、VCAM-1 基因表达,与模型组比较分别减少 42% 和 51%^[21]。表明萆薢宁可能通过以上途径起到抗 AS 作用。

三、展 望

综上所述,萆薢、萆薢水提物、萆薢油非皂化物以及单体成分胡椒碱、萆薢宁具有降脂作用,特别是有关胡椒碱、萆薢宁降脂、抗动脉粥样硬化方面的研究较多。我们课题组通过实验研究及分析、论证,认为胡椒碱毒性较大,不利于进一步开发;而萆薢宁具有与胡椒碱相似的降脂作用,但毒性极低,通过大量动物实验证实该单体化合物是高效、安全的调脂、抗动脉粥样硬化药用化合物,不仅可从萆薢中提取,而且能以胡椒碱为原料大量合成,极具开发价值。针对其降脂、抗动脉粥样硬化的作用机制,我们进行了初步探讨,认为可能是通过提高 HLP 大鼠肝脏 LDLR 基因表达,降低 ApoB 基因表达而起到降脂作用。可能是通过调节脂代谢紊乱;增强抗氧化酶类活性,减轻脂质过氧化物对血管内皮的损伤;降低主动脉 LOX-1、VCAM-1 基因表达而起到抗动脉粥样硬化作用,这些成果为萆薢宁的进一步研发提供了依据。但仍存在诸多不足,如在试验中发现萆薢宁的降脂作用与阳性对照药辛伐他汀相当,但其作用机制是否与辛伐他汀相同? 到底应属哪类降脂化合物? 进一步明确其作用机制将是我们的工作重点。另外,萆薢宁的药代动力学以及动物长期毒性试验等研究将要开展。我们期待着从传统中蒙药材萆薢中研发出降脂、抗动脉粥样硬化的创新药。

参考文献

1 王本祥.现代中药药理学.天津:天津科学技术出版社,1999:616.

- 2 高学敏.中药学.北京:人民卫生出版社,2000:831.
- 3 吴知行,杨尚军,巴图仓,等.萆薢挥发油成分的分析.中草药,1994,25(4):500.
- 4 斯庆图娜拉,查干布拉格.萆薢研究.中国民族医药杂志,2006,3:71.
- 5 包照日格图,吴恩.萆薢油非皂化物对小鼠高脂血症的影响.中草药,1992,23(4):197.
- 6 包照日格图,吴恩.萆薢油非皂化物对小鼠胆固醇代谢的影响.中国药理学通报,1991,7(6):463.
- 7 乌勒彩拉,松林,包兰兰,等.萆薢非皂化物降血脂作用的实验研究.中国民族医药杂志,2003,10(4):28-29.
- 8 陈显慧,王海梅,李月廷.萆薢油非皂化物对大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇的影响.中国民族医药杂志,1997,3(2):45.
- 9 姚峰,顾健,张亮亮,等.萆薢挥发油与去油水提物降血脂作用的比较研究.中药药理与临床,2010,26(1):39-41.
- 10 包兰兰,金桩,博格日勒图.胡椒碱降血脂作用的实验研究.中国民族医药杂志,2004,1:22.
- 11 Jin Z, Borjihan G, Zhao R, et al. Antihyperlipidemic compounds from the fruit of *Piper longum* L. *Phytother Res*, 2009, 23(8):1194-1196.
- 12 Daware MB, Mujumdar AM, Ghaskadbi S. Reproductive toxicity of piperine in Swiss albino mice. *Planta Med*, 2000, 66(3):231-236.
- 13 Piyachaturawat P, Glinsukon T, Toskulkao C. Acute and subacute toxicity of piperine in mice, rats and hamsters. *Toxicol Lett*, 1983, 16(3-4):351-359.
- 14 海英,那生桑,双福.萆薢胡椒碱致畸试验研究.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(1):133-136,124.
- 15 博日吉汗格日勒图,那生桑,金庄,等.胡椒酰胺类化合物在制备降血脂药物和保健食品中的应用.中华人民共和国:ZL200410096611.7,2006-12-06.
- 16 麻春杰,博日吉汗格日勒图,呼日乐巴根,等.萆薢宁降血脂和急性毒性实验研究.中华中医药杂志,2008,23(4):5-8.
- 17 麻春杰,哈斯阿古拉,张立全,等.萆薢宁对高脂血症大鼠血脂代谢及其相关基因表达的影响.中草药,2008,39(7):1039-1043.
- 18 白永忠.胡椒碱对实验性动脉粥样硬化的预防作用.中国民族医药杂志,2002,8(3):35.
- 19 麻春杰,博日吉汗格日勒图,呼日乐巴根,等.萆薢宁对家兔实验性动脉粥样硬化的影响.中国中药杂志,2008,33(4):436-440.
- 20 麻春杰,博日吉汗格日勒图,呼日乐巴根,等.萆薢宁对动脉粥样硬化家兔抗氧化酶活性的影响.中国药科大学学报,2008,39(1):68-71.
- 21 麻春杰,阿拉坦高勒,娜日苏,等.萆薢宁对动脉粥样硬化家兔主动脉 LOX-1 和 VCAM-1 基因表达的影响.中国药理学杂志,2008,43(19):10-14.

Study on the Blood Lipid-lowering and Anti-atherosclerosis Function of *Piper longum* and Its Effective Ingredients

Ma Chunjie¹, Ling Xiao², Borjihan Gereltu²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;

2. Institute of Macromolecular Chemistry and Mongolian Medicine, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

Abstract: Based on the literature search both in China and abroad, this article reviewed the research situation on blood lipid-lowering and anti-atherosclerosis function of *Piper longum* and its effective ingredients. The study results showed that *Piper longum* and its effective ingredients, such as piperine and piperlonguminine, have obvious blood lipid-lowering function. And piperlonguminine, is especially effective in lowering blood lipid and anti-atherosclerosis with very low toxin. *Piper longum* is a promising material for the future blood lipid-lowering compound development. This review also provided references for the further research and development in this aspect.

Keywords: *Piper longum* L., Piperine, Piperlonguminine, Blood lipid-lowering, Atherosclerosis

(责任编辑: 李沙沙 张志华, 责任译审: 王 晶)