

补阳还五汤有效成分降血脂作用研究进展

方诗剑, 马玉雪, 杨帅虎, 杨蕊红, 牛雯颖*

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月14日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月28日

摘要

随着人民生活水平的日益提高, 血脂水平和血脂异常患病率也显著升高, 血脂异常通常与高血压、冠心病等基础疾病密切相关。补阳还五汤作为治疗脑卒中和冠心病的经典方剂, 在实验研究中常显示出纠正实验动物血脂异常的能力, 其有效成分有黄芪甲苷、芍药苷、芍药内酯苷、苦杏仁苷、阿魏酸和山柰酚、异鼠李素、槲皮素等。本文通过查阅国内外文献, 对补阳还五汤中存在降血脂能力的成分进行综述。

关键词

补阳还五汤, 高脂血症, 降脂作用, 研究进展

Research Progress in Effect of Buyang Huanwu Decoction Active Components for Lowering Blood Lipid

Shijian Fang, Yuxue Ma, Shuaihu Yang, Ruihong Yang, Wenying Niu*

Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 14th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

With the improvement of people's living standard, the level of blood lipids and the prevalence of dyslipidemia are also significantly increased. Dyslipidemia is usually closely related to basic diseases such as hypertension and coronary atherosclerotic heart disease. As a classical prescription for the treatment of cerebral stroke and coronary atherosclerotic heart disease, Buyang Huanwu Decoction (BHD) often shows the ability to correct dyslipidemia in animals in studies. BHD's active ingredients include astragaloside IV, paeoniflorin, albiflorin, amygdalin, ferulic acid, kaempferol,

*通讯作者。

文章引用: 方诗剑, 马玉雪, 杨帅虎, 杨蕊红, 牛雯颖. 补阳还五汤有效成分降血脂作用研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(12): 3587-3596. DOI: 10.12677/tcm.2023.1212534

isorhamnetin, quercetin and so on. In this paper, the constituents of BHD with the ability to reduce blood lipid were reviewed by referring to domestic and foreign literatures.

Keywords

Buyang Huanwu Decoction, Hyperlipoidemia, The Ability to Reduce Blood Lipid, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,我国每次进行全国营养状况调查时,都会发现居民血脂平均水平和血脂异常患病率显著提高。中国慢性病与危险因素监测(CCDRF) 2018年发布的报告显示,我国有26.3%的成年人低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)水平异常,25.8%的成年人甘油三酯(Triglyceride, TG)水平显著高于正常值,20.4%的成年人高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)水平低于正常值,总体的血脂异常患病率达到了40.4% [1]。高脂血症是诸多血浆中脂质水平异常的总称,临床上将其分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症以及低HDL-C血症。它与多种常见内科疾病,如肥胖症、高血压、2型糖尿病、冠心病和脑卒中密切相关。据非传染性疾病风险因素合作(NCD-RisC)于2020年发布的报告[2],近年来LDL-C和极低密度脂蛋白胆固醇(Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol, VLDL-C)过高导致全球约390万人死于冠心病和缺血性脑卒中,占冠心病和缺血性脑卒中死亡人数的三分之一,可见防治血脂异常对延长寿命、提高生活质量具有重要意义,已成为影响人们身体健康的关键一环。

中药方剂历史悠久,非临床试验和临床研究充分,安全性高,中药中皂苷类、黄酮类、多糖类、多酚类等有效成分均能起降脂作用,结合经方的配伍,可以有效降低成本,减少不良反应可能带来的风险,是对传统中医药的一种充分利用[3]。补阳还五汤出自清代王清任所著《医林改错》,在脑卒中治疗上有着广泛应用。近年来多有关于补阳还五汤联合西药治疗冠心病的临床研究,发现用补阳还五汤辅助治疗,比单纯使用西药有更好的疗效,心功能指标改善更显著,同时患者血脂指标也得到更显著的改善,总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、TG和LDL-C显著降低,HDL-C显著升高[4][5],这表明补阳还五汤有治疗高脂血症的潜力。故现拟对补阳还五汤中主要成分的降脂研究做一综述,以为后续研究提供参考。

2. 多糖类

2.1. 黄芪多糖

黄芪多糖是提取自蒙古黄芪或膜荚黄芪干燥根的水溶性杂多糖,具有一定的生物活性,可以降低高脂血症大鼠的血清TG、TC和LDL-C,改善肝中的脂质堆积[6],具体的作用通路未见报道,但有研究[7]表明,黄芪多糖能够提高p-AMPK和p-ACC的表达及AMPK活性,这些蛋白与脂肪酸和胆固醇的生物合成相关,同时还能增强脂肪酸的分解[8]。

2.2. 当归多糖

当归多糖能通过调节抵抗素(Resistin, RSTN)和脂联素(Adiponectin, ADPN)水平,降低II型糖尿病小

鼠的血清 TG、LDL-C, 升高 HDL-C, 减轻高糖高脂饮食带来的肝脏脂质堆积和肝细胞坏死, 缓解脂质代谢紊乱[9]。它对糖尿病大鼠的作用则更为全面, 除调节脂肪组织中瘦素(Leptin, LEP)、RSTN 和 ADPN 水平, 剂量依赖性地降低糖尿病大鼠血脂中的 TG 和 LDL-C, 升高 HDL-C 外, 还能降低大鼠的血清 TC [10], 但在文献[9]的研究中当归多糖对糖尿病小鼠血清 TC 含量的改变并不明显。除常见的糖尿病造成的脂质代谢紊乱外, 当归多糖还能预防急性酒精性肝病[11], 减轻酒精所致肝损伤及肝损伤带来的脂质代谢紊乱, 给药组小鼠的血清 TG 明显低于模型组。

3. 苷类

3.1. 苦杏仁苷

苦杏仁苷可以使 TG、TC、LDL 浓度和 Gal-3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 表达水平呈剂量依赖性降低, HDL 含量升高, 进而抑制血管中脂质沉积, 改善和控制动脉粥样硬化[12]。Lv [13]等人的研究通过向 LDLR^{-/-}小鼠腹腔注射苦杏仁苷后进行高脂饲养, 发现苦杏仁苷能纠正 LDLR 受体缺失小鼠的血脂异常。高脂饲料喂养所形成的高脂血症模型小鼠, 常伴有肝脏脂肪变性、内质网应激和血中炎症因子升高等生理变化。虽然苦杏仁苷不能减少内质网应激所致的肝脏脂肪变性, 但能降低血清 TG 和 TC 水平[14], 这将能缓解因持续处于高脂环境而造成的进一步的肝损伤。

3.2. 芍药苷

芍药苷是赤芍中含有的一种单萜类化合物, 是赤芍质量控制的指标之一。Ma [15] [16]等人的研究表明, 芍药苷能够改善非酒精性脂肪性肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)大鼠的血清生化和组织病理变化, 降低炎症反应和内源性脂质合成, 促进脂肪氧化, 增加胆固醇外排。有更进一步的研究[17]表明, 芍药苷通过抑制 ROCK/NF- κ B 信号通路的激活, 可以改善高脂血症大鼠的 NAFLD。

3.3. 芍药内酯苷

芍药内酯苷也是芍药中提取的一种单萜类生物活性物质, 可用于一些老年性疾病的治疗。孙继友[18]等对芍药内酯苷的抗动脉粥样硬化能力进行了细胞实验, 实验显示芍药内酯苷可以通过调节 LOX-1/NF- κ B 信号通路有效降低氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)所致的人源性单核细胞 TC、TG 异常, 减少脂质沉积, 阻断泡沫化进程。为进一步确定芍药内酯苷在生物体内也能具有降脂作用, 孙等又将芍药内酯苷用于 ApoE^{-/-}小鼠。结果显示, 芍药内酯苷在个体水平上对高脂饮食喂养所致的高脂血症有效, 且具有防治动脉粥样硬化的作用。芍药内酯苷还能缓解糖尿病和 NAFLD 带来的代谢综合征[19], 包括减少胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱, 减轻肝脏脂肪变性和炎症反应, 促进机体能量消耗和肌肉对葡萄糖的吸收。

3.4. 黄芪甲苷

黄芪甲苷是黄芪中一种重要的生物活性物质, 能降低肝细胞脂质堆积模型的 TG 含量[20]。有文献提出, 黄芪甲苷能通过调节 ACC、AMPK [21]、PPAR α 、PGC1- α 、UCP2、SCD1、LPL、AP2、CD36 以及 SREBP-1c [22]的基因表达, 影响脂质的生物合成、摄入、代谢等方面, 实现纠正高脂血症小鼠血脂异常的功能[23]。

4. 有机酸类

4.1. 香草酸

一氧化氮(Nitric Oxide, NO)是一种生物活性分子, 长期缺乏会导致高血压和动脉粥样硬化等心血管疾病。香草酸可以明显改善 NO 缺乏型高血压大鼠肝脏中的脂质过氧化, 使 HMG-CoA 还原酶活性受到抑

制,从而改善大鼠的脂质代谢异常,使得大鼠血清 TC、TG、VLDL-C、LDL-C、游离脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA)水平下降, HDL-C 水平升高,肝脏中的 TC 和 TG 水平也有明显下降[24],有效抑制高血压导致的继发性高脂血症。在细胞实验[25]中还发现,香草酸可以抑制脂滴包被蛋白 3 (Perilipin3)的表达,这种蛋白会抑制脂肪酶与脂肪结合[26]。减少 Perilipin3 对脂肪酶的抑制,增强脂肪的代谢与分解,香草酸通过这一途径有效缓解棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂质蓄积,降低细胞内 TG 含量。

4.2. 阿魏酸

已有双盲实验证实阿魏酸能降低高脂血症患者的血脂,其机理涉及抑制 HMG-CoA 还原酶的表达[27]从而抑制胆固醇的合成,上调 ABCA1 和 ABCG1 的表达从而促进胆固醇从巨噬细胞流出[28],上调肝细胞肝脂酶 mRNA 的表达降低血浆 TG 水平[29]。ApoE^{-/-}小鼠因其缺失载脂蛋白 E,可用于模拟家族性高脂血症,阿魏酸还可以通过改善肠道菌群失调,降低非高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠的血清 TC 和体重[30]。

4.3. 没食子酸

没食子酸广泛分布于植物中,可以降低血脂和肝脏 TC、TG 水平,提升血清中 LEP 含量[31],减少内脏脂肪[32]。没食子酸能降低 LP 活性,升高 LCAT 活性,抑制 HMGCR 表达,激活 AMPK 途径,上调 UCP1 [33]、SIRT1 和 PGC1- α 表达,提高机体产热能力[32],从脂质的来源和去向两方面对血脂水平进行调节。也有研究[34]认为,没食子酸会通过疏水作用和分子间氢键来沉淀胆盐,抑制机体对胆盐的重复利用,减少胃肠道对食物中脂肪和蛋白质的消化吸收。

5. 黄酮类

5.1. 刺芒柄花素

刺芒柄花素能从多种途径治疗高脂血症及其相关疾病,涉及 HMG-COA 还原酶[35]、PPAR γ [36]等多个途径。研究表明,刺芒柄花素可以治疗单纯因高脂饮食导致的高脂血症[37],还可以抑制动脉粥样硬化的发展[38]。这主要是因为刺芒柄花素会影响清道夫受体 SRA 和 SRBI 的表达。一方面刺芒柄花素能下调 SRA 的表达,抑制巨噬细胞对胆固醇的摄取,减少泡沫细胞的形成[38]。另一方面,它能上调 SRBI 的表达,促进胆固醇的逆转运,加速机体胆固醇的代谢和外排[37]。此外,高剂量的刺芒柄花素还具有雌激素样作用[35],可与雌激素受体结合,上调 LDLR 的表达,治疗因内源性雌激素缺乏(例如卵巢切除,绝经)导致的 TC 和 LDL-C 的异常升高。

5.2. 羟基红花黄色素 A

羟基红花黄色素 A 是红花水溶性部位的主要有效成分,可以保护肝脏[39],纠正血脂异常,治疗动脉粥样硬化[40]。柴文[41]等对羟基红花黄色素 A 干预后高脂血症大鼠肝脏中 SREBP2、LDLR、FAS、HMG-COA 还原酶等蛋白的表达情况进行了测定,这些蛋白的表达均在一定程度上增加,意味着其作用机理可能是抑制外源性胆固醇与 TG 的吸收,或增强机体对脂质的代谢。此外,羟基红花黄色素 A 还能通过影响脂肪酸的生物合成,调整脂质代谢紊乱,OLAH 可能是其调控脂肪酸代谢的潜在靶点[42]。

5.3. 毛蕊异黄酮

毛蕊异黄酮及其糖苷是黄芪中较为典型的活性成分,有护肝作用,能促进 STAT3 酪氨酸磷酸化,维持脂质动态平衡[43]。对于毛蕊异黄酮的降脂作用,目前多围绕糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱展开研究。吡格列酮是一种常用的抗糖尿病药物,通过增强胰岛素敏感性达到用药目的,其常见的不良反应是体重增加引起肥胖。刘丽[44]等的细胞实验采取吡格列酮作为阳性对照药,发现毛蕊异黄酮葡萄糖苷在降低

3T3-L1 前脂肪细胞的胰岛素抵抗外, 还能降低细胞 TG 含量, 说明其改善胰岛素抵抗的作用机制区别于吡格列酮。侯瑞英[45]等做的动物实验表明, 毛蕊异黄酮改善 II 型糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱和肝脏脂肪堆积可能与降低 NF- κ B 信号通路活性有关。

5.4. 山柰酚

有研究[46]探讨了山柰酚对于高糖高脂饮食引起的代谢综合征的影响, 山柰酚能够降低体重, 减少内脏脂肪堆积, 纠正血脂异常, 其靶点主要有 PPAR α [47]和 PPAR γ [48]。在关于抗动脉粥样硬化的研究中, 山柰酚展示出降低 TC、TG 和 LDL-C 的能力, 可以同时从降血脂和抗炎抗氧化三个方向产生抗动脉粥样硬化的效果[49]。山柰酚能通过上调 HO-1 的表达, 来上调巨噬细胞的 ABCA1 和 ABCG1 以及 SRBI 的表达, 促进胆固醇的外排[50]。山柰酚[51]及其糖苷[52]还能够改善胰岛素抵抗, 调节脂质代谢异常, 减少 II 型糖尿病大鼠慢性并发症的产生, 其作用靶点可能是 AKT1 蛋白[52]。

5.5. 异鼠李素

异鼠李素能通过多条途径降低体重、血清 TG、TC、LDL-C [53]和 FFA [54]水平。其一是因为异鼠李素特殊的化学结构, 可以拮抗 PPAR γ , 抑制 PPAR γ 的靶基因 AP2、CD36、UCP-2、LPL、ACC 和 FAS 的表达[54], 抑制 HMG-COA 还原酶的表达[55], 这些蛋白从多种途径参与胆固醇和脂肪酸的合成与代谢。其二是异鼠李素能缓解氧化应激损伤, 减少活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)产生, 减少因 ROS 蓄积造成的脂肪酸转化为 TG 和肝脏的脂质堆积[56], 上调参与 TG 合成及代谢的 SIRT6 蛋白的表达水平[57], 打破氧化应激造成的恶性循环, 并起到保护肝脏的作用。

5.6. 槲皮素

槲皮素在心血管疾病中有调控血压、改善心功能、防治冠心病、抗炎抗氧化等药理作用, 同样也具有明显的降血脂的作用。其降脂作用涉及 SREBP-1c, LDLR, PCSK9 [58], PPAR α 和 SIRT1 [59]等多个经典涉及内源性胆固醇合成的蛋白。也有研究[60]表明槲皮素还会增强 HDL 抗氧化能力和结合胆固醇的能力, 上调 PPAR γ 和 LXR- α [61]或激活 TGF- β 1 和 MAPK 3/6 [62], 激活 ABCA1, 增加胆固醇的逆转运, 促进胆固醇的排泄。

6. 挥发油类

6.1. Z-藁本内酯

Z-藁本内酯别名东当归酞内酯, 是当归和川芎挥发油的主要成分, 能抑制油酸诱导的脂质堆积[63], 降低 ApoE^{-/-}小鼠的 TC、TG、LDL-C 水平[64], 还能降低 FFA 水平, 并抑制血管内的脂质积累, 其机制可能是下调了内源性脂质合成的蛋白 DGAT2 [63]。

6.2. 丁烯基苯酞

丁烯基苯酞也具有抑制油酸诱导的脂质堆积的能力, 其作用可能与降低 FATP5 和 DGAT2 的表达有关[63]。还能通过上调 AMPK 来调控 UCP1 和其他相关蛋白, 增加小鼠的能量消耗, 抑制褐色脂肪生成, 来改善高脂饮食小鼠的肥胖和脂质代谢紊乱[65]。

7. 其他成分

7.1. β -谷甾醇

β -谷甾醇广泛存在于自然界各种植物油中, 是一种植物甾醇类成分, 拥有与胆固醇相似的分子结构,

这也就意味着它可以与胆固醇竞争结合位点[66]，以此抑制胆固醇的吸收，降低循环中的 TC 水平[67]。Feng [68]等用 C57BL/6 小鼠证明 β -谷甾醇能够降低 NAFLD 小鼠对胆固醇、胆汁酸、膳食脂质的吸收与再吸收，提高粪便中脂质和胆固醇的含量。

7.2. 丹皮酚

丹皮酚的降血脂作用体现在促进胆固醇的外排[69]和抑制胆固醇的吸收[70]。Zhao [69]等的实验结果显示，丹皮酚通过上调 LXR α 的表达，促进 ABCA1 表达上调[69]，增加巨噬细胞对胆固醇的外排，有利于胆固醇被转运至肝脏代谢并排出，而 Li [70]等的文章中提到，丹皮酚并没有展现出提高 ABCA1 数量的作用，而是通过增强其稳定性来达到促进胆固醇排出的效果。Li [70]等的文章还提到，敲除 HO-1 基因后丹皮酚上调 ABCA1、下调 CD36 的作用被抑制，说明丹皮酚能通过诱导 HO-1 蛋白的表达，下调 CD36 的表达，从而减少细胞对脂质的摄取。

7.3. 川芎嗪

川芎嗪能显著改善动脉粥样硬化大鼠的血脂异常，降低血清 TC、TG、LDL 并升高血清 HDL [71]。川芎嗪通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 途径促进了细胞内胆固醇的外流，并抑制了 ROS 的产生[72]，可以减少因为 ROS 堆积导致的 TG 生物合成异常和脂质堆积。也有研究表明给药川芎嗪会提高体内 ABCG1、降低清道夫受体(SRA 和 CD36)的表达[73]，可见川芎嗪也是通过多种途径产生的降脂作用。

8. 小结

中药治疗疾病具有多成分、多途径、多靶点的特点，从上述内容可以看出，补阳还五汤中黄芪多糖、当归多糖、黄芪甲苷、异鼠李素、Z-藜本内酯、丁烯基苯酞可以抑制内源性脂质的合成；没食子酸、羟基红花黄色素 A、谷甾醇和丹皮酚可以抑制细胞对胆固醇和 TG 的吸收；芍药内酯苷、黄芪甲苷、香草酸、羟基红花黄色素 A、丁烯基苯酞可以通过促进机体的能量消耗来减少体内脂质堆积；黄芪甲苷、阿魏酸、刺芒柄花素、山柰酚、槲皮素、丹皮酚、川芎嗪可以加强胆固醇逆转运，通过排泄减少体内的 TC 和 TG。

目前关于补阳还五汤有效成分降脂作用的研究多伴随对糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝的研究，说明本方中有效成分并非仅对血脂数值异常进行纠正，还会对这些导致高脂血症的基础疾病有一定的治疗作用。但目前对于这些有效成分的作用机制研究尚不彻底，仅涉及某些通路的部分环节，更完整的作用机制仍有待进一步实验与探讨。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 82274405)。

参考文献

- [1] 赵冬. 中国人群血脂异常流行趋势和治疗控制现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019(5): 341-343.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2020) Repositioning of the Global Epicentre of Non-Optimal Cholesterol. *Nature*, **582**, 73-77.
- [3] 陈玉梅, 江昌铭. 常用降脂中药的研究进展[J]. 光明中医, 2022, 37(9): 1689-1692.
- [4] 周小玲, 杜艳华, 陈晓辉, 等. 补阳还五汤联合阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4): 650-652.
- [5] 苏亚楠. 中西医结合治疗冠心病气虚血瘀型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(6): 963-964.
- [6] 陈思羽, 袁前发, 王颖, 等. 黄芪多糖对高脂血症大鼠糖脂代谢及胰腺组织病理改变的影响[J]. 广东药科大学学

- 报, 2018, 34(4): 457-461.
- [7] 刘坚. 黄芪多糖通过 AMPK 介导的 AS160 磷酸化刺激葡萄糖摄取的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [8] 冯作化, 药立波. 生物化学与分子生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 306
- [9] Wang, K., Tang, Z., Zheng, Z., *et al.* (2016) Protective Effects of *Angelica sinensis* Polysaccharide against Hyperglycemia and Liver Injury in Multiple Low-Dose Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic BALB/c Mice. *Food & Function*, **7**, 4889-4897. <https://doi.org/10.1039/C6FO01196A>
- [10] 孟祥云, 张之弘, 汪永锋, 等. 当归多糖对糖尿病大鼠脂代谢及脂肪因子的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(11): 33-36.
- [11] 曹鹏, 张玉, 汪汉香, 等. 当归多糖对小鼠急性酒精性肝病的预防作用及对 HIF-1 α 蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3628-3631.
- [12] 刘瑾, 张洁, 冯莹. 苦杏仁苷减少冠状动脉内皮细胞焦亡并改善载脂蛋白 E 缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块形成[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(14): 1746-1755.
- [13] Lv, J.Z., Xiong, W., Lei, T.T., *et al.* (2017) Amygdalin Ameliorates the Progression of Atherosclerosis in LDL Receptor-Deficient Mice. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 8171-8179. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7609>
- [14] Moslehi, A., Farahabadi, M., Chavoshzadeh, S.A., *et al.* (2018) The Effect of Amygdalin on Endoplasmic Reticulum (ER) Stress Induced Hepatic Steatosis in Mice. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, **25**, 16-23. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.3>
- [15] Ma, Z.H., Chu, L., Liu, H.Y., *et al.* (2017) Beneficial Effects of Paeoniflorin on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet in Rats. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 44819.
- [16] Zhang, L.J., Yang, B. and Yu, B.P. (2015) Paeoniflorin Protects against Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by a High-Fat Diet in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **38**, 1005-1011. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00892>
- [17] Ma, Z.H., Chu, L., Liu, H.Y., *et al.* (2016) Paeoniflorin Alleviates Non-Alcoholic Steatohepatitis in Rats: Involvement with the ROCK/NF- κ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **38**, 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.06.023>
- [18] 孙继友. 芍药内酯苷对泡沫细胞及动脉粥样硬化形成的影响[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017
- [19] Zhou, X., Fouda, S., Zeng, X.Y., *et al.* (2019) Characterization of the Therapeutic Profile of Albiflorin for the Metabolic Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01151>
- [20] 张伟娇, 谭梅傲, 柯雪红, 等. 芪葛汤有效成分降脂的体外初筛实验[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1700-1707.
- [21] Luo, Z.X., Wang, Y.Q., Xue, M.Z., *et al.* (2021) Astragaloside IV Ameliorates fat Metabolism in the Liver of Ageing Mice through Targeting Mitochondrial Activity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 8863-8876. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16847>
- [22] Wu, H., Gao, Y., Shi, H.L., *et al.* (2016) Astragaloside IV Improves Lipid Metabolism in Obese Mice by Alleviation of Leptin Resistance and Regulation of Thermogenic Network. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30190. <https://doi.org/10.1038/srep30190>
- [23] Qin, H.W., Liu, P. and Lin, S.C. (2015) Effects of Astragaloside IV on the SDF-1/CXCR4 Expression in Atherosclerosis of apoE^{-/-} Mice Induced by Hyperlipaemia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 385154. <https://doi.org/10.1155/2015/385154>
- [24] Kumar, S., Prahalathan, P., Saravanakumar, M., *et al.* (2014) Vanillic Acid Prevents the Dereglulation of Lipid Metabolism, Endothelin 1 and up Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Nitric Oxide Deficient Hypertensive Rats. *European Journal of Pharmacology*, **743**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.010>
- [25] 陈倩, 伊力亚斯·艾萨, 雷秀英, 等. 香草酸通过诱导自噬缓解 HepG2 细胞脂肪变性[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2622-2626.
- [26] 徐冲, 何金汗, 徐国恒. 脂滴包被蛋白(perilipin)调控脂肪分解[J]. 生理科学进展, 2006, 37(3): 221-224.
- [27] Bumrungpert, A., Lilitchan, S., Tuntipopipat, S., *et al.* (2018) Ferulic Acid Supplementation Improves Lipid Profiles, Oxidative Stress, and Inflammatory Status in Hyperlipidemic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, **10**, Article No. 713. <https://doi.org/10.3390/nu10060713>
- [28] 陈阜新, 汪莲开. 阿魏酸对巨噬细胞泡沫样化过程中胆固醇流出的影响及可能机制[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 533-537.
- [29] 熊鸣, 毕勇毅, 张德玲, 等. 阿魏酸钠对高脂血症致动脉粥样硬化过程中胆固醇和甘油三酯代谢的影响[J]. 中国

- 病理生理杂志, 2008, 24(9): 1670-1675.
- [30] 饶文婷, 罗尚菲, 张雅心, 等. 阿魏酸对高脂血症小鼠肝脂肪变性及其肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 36-42.
- [31] 史海燕, 郝艳丽. 没食子酸生物活性研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(2): 146-149.
- [32] Paraíso, A.F., Sousa, J.N., Andrade, J.M.O., *et al.* (2019) Oral Gallic Acid Improves Metabolic Profile by Modulating SIRT1 Expression in Obese Mice Brown Adipose Tissue: A Molecular and Bioinformatic Approach. *Life Sciences*, **237**, Article ID: 116914. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116914>
- [33] 王绍梅, 李晓君, 宋文明, 等. 普洱茶中没食子酸及其改善饮食诱导的糖脂代谢紊乱研究进展[J]. 茶叶科学, 2020, 40(4): 431-440.
- [34] Zeng, X.Q., Sheng, Z.T., Li, X.X., *et al.* (2019) *In Vitro* Studies on the Interactions of Blood Lipid Level-Related Biological Molecules with Gallic Acid and Tannic Acid. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **99**, 6882-6892. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9974>
- [35] 幸奠霞, 刘志高, 薛存宽, 等. 刺芒柄花素雌激素样作用及其与血脂相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(18): 2340-2342.
- [36] 陶金, 陶磊, 黄文华. 刺芒柄花素通过促进解偶联蛋白 1(UCP1)表达刺激棕色脂肪细胞产热[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(3): 242-247.
- [37] 赵培, 杨媛, 徐扬, 等. 刺芒柄花素调节血脂代谢及改善动脉粥样硬化病变的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(10): 925-929.
- [38] Ma, C.R., Xia, R.L., Yang, S., *et al.* (2020) Formononetin Attenuates Atherosclerosis via Regulating Interaction between KLF4 and SRA in apoE^{-/-} Mice. *Theranostics*, **10**, 1090-1106. <https://doi.org/10.7150/thno.38115>
- [39] 张华敏, 刘娜, 邓巧娟. 羟基红花黄色素 A 对非酒精性脂肪肝炎细胞的作用[J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 9-12+22.
- [40] Lee, M.S., Li, H.L., Zhao, H.X., *et al.* (2020) Effects of Hydroxysafflor Yellow A on the PI3K/AKT Pathway and Apoptosis of Pancreatic β -Cells in Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **13**, 1097-1107. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246381>
- [41] 柴文, 付龙生, 吕燕妮. 羟基红花黄色素 A 对高脂血症脂肪肝大鼠肝脏功能的干预作用[J]. 江西医药, 2018, 53(1): 18-21.
- [42] 魏紫奕, 徐文娟, 董姣姣, 等. 羟基红花黄色素 A 对动脉粥样硬化早期脂肪酸的调控研究[J]. 药学报, 2018, 53(10): 1680-1688.
- [43] 张冬青, 王海宝, 王淑芳, 等. 毛蕊异黄酮生物活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4339-4345.
- [44] 刘丽, 林庶如, 李军, 等. 毛蕊异黄酮葡萄糖苷与葛根素及其配伍对 3T3-L1 前脂肪细胞胰岛素抵抗细胞模型的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 10-14.
- [45] 侯瑞英, 吴冬梅, 焦伟杰, 等. 毛蕊异黄酮改善 2 型糖尿病模型大鼠的糖脂代谢紊乱和代谢相关脂肪性肝病症状[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1965-1971.
- [46] 李博文, 赵亮, 王勇, 等. 槲皮素、山柰酚和芦丁对高果糖和高脂饮食诱导的大鼠代谢综合征的影响[J]. 食品科学, 2019, 40(17): 223-233.
- [47] Kobori, M., Masumoto, S., Akimoto, Y., *et al.* (2011) Chronic Dietary Intake of Quercetin Alleviates Hepatic Fat Accumulation Associated with Consumption of a Western-Style Diet in C57/BL6J Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **55**, 530-540. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000392>
- [48] Jeong, S.M., Kang, M.J., Choi, H.N., *et al.* (2012) Quercetin Ameliorates Hyperglycemia and Dyslipidemia and Improves Antioxidant Status in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrition Research and Practice*, **6**, 201-207. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.201>
- [49] 孔令希. 山柰酚抗动脉粥样硬化作用机理探讨及其药代动力学研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [50] 李秀英. 丹皮酚和山柰酚抑制巨噬细胞泡沫化机制的比较研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [51] 吴巧敏, 倪海洋, 卢笑, 等. 山柰酚延缓自发性肥胖 2 型糖尿病小鼠肾损伤研究[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 19-22.
- [52] 杨胜楠. 山柰酚-3-O-葡萄糖醛酸苷、黄芩苷调节糖代谢的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 南开大学, 2019.
- [53] Rodríguez-Rodríguez, C., Torres, N., Gutiérrez-Urbe, J.A., *et al.* (2015) The Effect of Isorhamnetin Glycosides Ex-

- tracted from *Opuntia ficus-indica* in a Mouse Model of Diet Induced Obesity. *Food & Function*, **6**, 805-815. <https://doi.org/10.1039/C4FO01092B>
- [54] Zhang, Y., Gu, M., Cai, W.J., *et al.* (2016) Dietary Component Isorhamnetin Is a PPAR γ Antagonist and Ameliorates Metabolic Disorders Induced by Diet or Leptin Deficiency. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19288. <https://doi.org/10.1038/srep19288>
- [55] Ressaissi, A., Attia, N., Falé, P.L., *et al.* (2017) Isorhamnetin Derivatives and Piscidic Acid for Hypercholesterolemia: Cholesterol Permeability, HMG-CoA Reductase Inhibition, and Docking Studies. *Archives of Pharmacal Research*, **40**, 1278-1286. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0959-1>
- [56] 周健, 杜凤, 康秉文, 等. 异鼠李素通过减轻氧化应激改善游离脂肪酸诱导肝细胞脂质沉积[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 376-381.
- [57] 王婷婷, 李妍, 张明明, 等. 异鼠李素通过抑制泡沫细胞形成增加动脉粥样硬化斑块稳定性的机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(2): 69-74.
- [58] 王俊博. 五种黄酮成分对脂肪堆积 HepG2 细胞脂质代谢的影响和机制初探[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [59] 古送汗·买提尼亚孜, 陈悦, 尚佳, 等. 微小 RNA 在槲皮素改善高脂膳食小鼠肝脏脂肪变性中的作用[J]. 营养学报, 2021, 43(6): 584-590.
- [60] Cui, Y.J., Hou, P.B., Li, F.H., *et al.* (2017) Quercetin Improves Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Apolipoprotein E-Deficient Mice Fed a High-Fat Diet. *Lipids in Health and Disease*, **16**, 9. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0393-2>
- [61] Lee, S.M., Moon, J.Y., Cho, Y., *et al.* (2013) Quercetin Up-Regulates Expressions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , Liver X Receptor α , and ATP Binding Cassette Transporter A1 Genes and Increases Cholesterol Efflux in Human Macrophage Cell Line. *Nutrition Research*, **33**, 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.11.010>
- [62] Chang, Y.C., Lee, T.S. and Chiang, A.N. (2012) Quercetin Enhances ABCA1 Expression and Cholesterol Efflux through a p38-Dependent Pathway in Macrophages. *Journal of Lipid Research*, **53**, 1840-1850. <https://doi.org/10.1194/jlr.M024471>
- [63] Lee, W., Koo, H.R., Choi, Y.J., *et al.* (2019) Z-Ligustilide and n-Butylidenephthalide Isolated from the Aerial Parts of *Angelica tenuissima* Inhibit Lipid Accumulation *in Vitro* and *in Vivo*. *Planta Medica*, **85**, 719-728. <https://doi.org/10.1055/a-0901-1307>
- [64] 陈琼, 黄水清. 黄芪皂苷、当归挥发油对动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠脂质代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 791-798.
- [65] Lu, K.Y., Dass, K.T.P., Lin, S.Z., *et al.* (2021) N-Butylidenephthalide Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice and Promotes Browning through Adrenergic Response/AMPK Activation in Mouse Beige Adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1866**, Article ID: 159033. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.159033>
- [66] Desai, A.J., Dong, M.Q. and Miller, L.J. (2016) Beneficial Effects of β -Sitosterol on Type 1 Cholecystokinin Receptor Dysfunction Induced by Elevated Membrane Cholesterol. *Clinical Nutrition*, **35**, 1374-1379. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.003>
- [67] Calpe-Berdiel, L., Escolà-Gil, J.C. and Blanco-Vaca, F. (2009) New Insights into the Molecular Actions of Plant Sterols and Stanols in Cholesterol Metabolism. *Atherosclerosis*, **203**, 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026>
- [68] Feng, S.M., Dai, Z.Q., Liu, A.B., *et al.* (2018) Intake of Stigmasterol and β -Sitosterol Alters Lipid Metabolism and Alleviates NAFLD in Mice Fed a High-Fat Western-Style Diet. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1863**, 1274-1284. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.004>
- [69] Zhao, J.F., Jim Leu, S.J., Shyue, S.K., *et al.* (2013) Novel Effect of Paeonol on the Formation of Foam Cells: Promotion of LXR α -ABCA1-Dependent Cholesterol Efflux in Macrophages. *The American Journal of Chinese Medicine*, **41**, 1079-1096. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500730>
- [70] Li, X.Y., Zhou, Y.D., Yu, C., *et al.* (2015) Paeonol Suppresses Lipid Accumulation in Macrophages via Upregulation of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 and Downregulation of the Cluster of Differentiation 36. *International Journal of Oncology*, **46**, 764-774. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2757>
- [71] 牛文贵, 张红珍. 川芎嗪对动脉粥样硬化模型血脂的影响[J]. 现代中医药, 2012, 32(6): 67-69.
- [72] Chen, J.C., Tian, J.J., Ge, H.F., *et al.* (2017) Effects of Tetramethylpyrazine from Chinese Black Vinegar on Antioxidant and Hypolipidemia Activities in HepG2 Cells. *Food and Chemical Toxicology*, **109**, 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.017>

- [73] Duan, J., Xiang, D., Luo, H.L., *et al.* (2017) Tetramethylpyrazine Suppresses Lipid Accumulation in Macrophages via Upregulation of the ATP-Binding Cassette Transporters and Downregulation of Scavenger Receptors. *Oncology Reports*, **38**, 2267-2276. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5881>