

食源性黄酮类化合物改善脂质代谢 作用及其机制研究进展

董丽红^{1,2} 张瑞芬¹ 苏东晓³ 赵广河¹ 魏振承¹ 张名位^{1*}

(¹广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所, 农业部功能食品重点实验室, 广东省农产品加工重点实验室, 广州 510610; ²华中农业大学食品科学技术学院, 武汉 430070; ³长江大学生命科学学院, 荆州 434020)

摘要 黄酮类化合物是广泛存在于自然界中的一类多酚类化合物, 已被研究证实具有十分广泛的生物活性。近年来, 大量研究表明, 黄酮类化合物对脂质代谢紊乱具有改善作用, 对高脂血症及相关疾病亦有一定的预防和治疗作用。目前认为, 黄酮类化合物改善脂质代谢的作用机制主要是通过调节机体对肠道中脂质的吸收和肝脏内脂质代谢过程, 其中, 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activated receptors, PPARs)以及肝脏X受体(liver X receptors, LXRs)这三类核转录因子在这一调控过程中发挥着至关重要的作用。该文综述了食源性黄酮类化合物改善脂质代谢作用及其作用机制, 并对其中存在的相关问题进行了初步分析和展望。

关键词 黄酮类化合物; 降脂活性; 作用机制; SREBPs; PPARs; LXRs

Research Progress on the Hypolipidemic Effects of Flavonoids and the Related Molecular Mechanisms

Dong Lihong^{1,2}, Zhang Ruifen¹, Su Dongxiao³, Zhang Guanghe¹, Wei Zhencheng¹, Zhang Mingwei^{1*}

(¹Sericultural & Agri-Food Research Institute Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Functional Foods, Ministry of Agriculture, Guangdong Key Laboratory of Agricultural Products Processing, Guangzhou 510610, China;

²Institute of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

³College of Life Science, Yangtze University, Jingzhou 434020, China)

Abstract Flavonoids are a large group of polyphenolic compounds extensively existing in plants with powerful biological properties. Until recently, various studies have shown the beneficial effects of flavonoids in lipid metabolic disorders, suggesting a preventive and therapeutic effect on the diseases associated with hyperlipidemia. It has been found that the mechanism of hypolipidemic effects by flavonoids may be mainly related with regulation of intestinal lipid absorption and lipid metabolism in the liver. Moreover, sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) play a key role in the regulation processes as well as peroxisome proliferators activated receptors (PPARs) and liver X receptors (LXRs). This review focuses on the hypolipidemic effects of dietary flavonoids and their basic biochemical and molecular mechanisms. In addition, the potential problems in

收稿日期: 2015-08-04 接受日期: 2015-11-20

国家自然科学基金(批准号: 31171680)和国家自然科学基金-广东联合基金重点项目(批准号: U1301211)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-87237865, E-mail: mwzhh@vip.tom.com

Received: August 4, 2015 Accepted: November 20, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31171680) and the Joint Fund of the National Natural Science Foundation of China and Guangdong Provincial Government (Grant No.U1301211)

*Corresponding author. Tel: +86-20-87237865, E-mail: mwzhh@vip.tom.com

网络出版时间:2016-01-11 17:08:45 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160111.1708.012.html>

this research area are also discussed.

Keywords flavonoids; hypolipidemic effects; mechanism; SREBPs; PPARs; LXRs

近年来,随着人口老龄化和生活方式的转变,高脂血症的发病率逐年升高,由此引发的心脑血管病、糖尿病等慢性疾病已成为世界性的公共健康问题。流行病学研究表明,高脂血症患者发生心脏病的危险性比正常人高6倍^[1]。因此,积极预防和控制高血脂症是防治心血管病等慢性疾病的主要途径之一。目前已有许多化学合成的降脂药物(如贝特类和他汀类)在临床上被广泛使用,但这些药物在长期服用后往往会产生较为明显的毒副作用和药物依赖性^[2]。因而寻找安全有效的食源性天然活性物质来改善脂质代谢紊乱已成为食品营养学领域的研究热点。黄酮类化合物是自然界广泛存在的一类多酚化合物,如番茄、芹菜、西兰花等蔬菜,苹果、柑橘、葡萄等水果以及茶、红酒等饮品都是天然黄酮类化合物的重要膳食来源^[3]。研究已证实,食源性黄酮具有广泛的生理活性和多种药理活性,如抗氧化、抗炎、抗肿瘤、降脂等^[4]。该类化合物毒性较低,近年来在调节脂质代谢方面的研究受到广泛的关注。大量研究表明,黄酮类化合物具有改善脂质代谢紊乱的作用,对高脂血症及其相关疾病有一定的预防和治疗作用,这为降脂功能食品的开发提供了科学依据^[5]。

1 高脂血症的特点及治疗现状

血脂包括甘油三酯、胆固醇、胆固醇酯、磷脂和游离脂肪酸以及各种脂蛋白等。外源性和内源性脂类物质都需经血液在各组织之间转运,因此临床上可以通过监测血脂含量来反映体内脂质代谢的情况。高脂血症是指各种原因导致血浆中胆固醇(total cholesterol, TC)和/或甘油三酯(total glyceride, TG)高于正常水平,对人体造成隐匿的进行性损害,是威胁人类健康的重要危险因素。大量研究表明,高脂血症是脂肪肝、肥胖症、冠心病和动脉粥样硬化等许多慢性疾病发生发展的病理基础^[6]。研究表明,血清TG、TC及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)的下降或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)升高可以降低冠心病和动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发病率和死亡风险。最近一项调查显

示,血清LDL-c水平每下降1 mmol/L,心脑血管疾病的发病率和病死率平均降低19%^[7]。目前控制和治疗这类疾病的方法主要是服用他汀类或贝特类等合成降脂药,虽有明显的降脂效果,但患者易出现恶心、腹胀、肌肉酸痛等副反应,甚至造成肝肾功能损害^[8]。研究表明,食源性黄酮不仅具有良好的降脂功效,且相对安全无毒副作用。例如,矢车菊素作为肝脏X受体(liver X receptors, LXRs)激活剂,能显著降低血清和肝脏TC和TG含量,避免了合成激活剂——T0901317在治疗过程中造成的肝脏脂质堆积副作用^[9]。因此,天然黄酮类化合物(flavonoids, 又称类黄酮化合物)有望成为预防或治疗高脂血症及其相关疾病的新型降脂药。

2 黄酮类化合物的种类及吸收代谢

黄酮类化合物是植物体次生代谢产物,主要是指以色酮环与苯环为基本结构构成的具C6-C3-C6基本构型的一类化合物的总称,包括黄酮(flavone)、异黄酮(isoflavone)、黄酮醇(flavonol)、黄烷酮(flavanone)、黄烷醇(flavanol)、黄烷-3,4-二醇(flavan-3,4-diol)、花青素(anthocyanidin)、查尔酮(chalcone)等(图1)。黄酮类化合物广泛存在于各种天然农产品(尤其是一些特色的水果蔬菜)中,而不同食物中黄酮类化合物的含量和组成有所不同,这不仅与食物的种类、生长环境和耕作方式密切相关,而且也取决于后续的储藏和加工条件。美国农业部最新数据库提供了26种主要黄酮类化合物在506种食物中的分布情况,为黄酮类物质的膳食摄入和科学研究提供相关依据^[11]。茶是膳食摄入总黄酮的主要来源,其次是苹果、柑橘、草莓等,一些常见的蔬菜水果中富含的主要黄酮类化合物如表1所示。据营养学家统计,人正常饮食下,平均每天摄入的总黄酮量约为350~400 mg。机体摄入的黄酮类化合物小部分可被小肠转化吸收,其余部分到达大肠后经肠道微生物降解成小分子物质而被吸收,经机体吸收的黄酮类及其代谢物将通过血液运送到各组织器官发挥相应作用;未被吸收的物质也可在肠道中发挥抗菌、抗炎以及抑制结肠肿瘤发生等作用^[12]。黄酮类化合物的种类繁多、吸收过程较复杂,详细见图2。

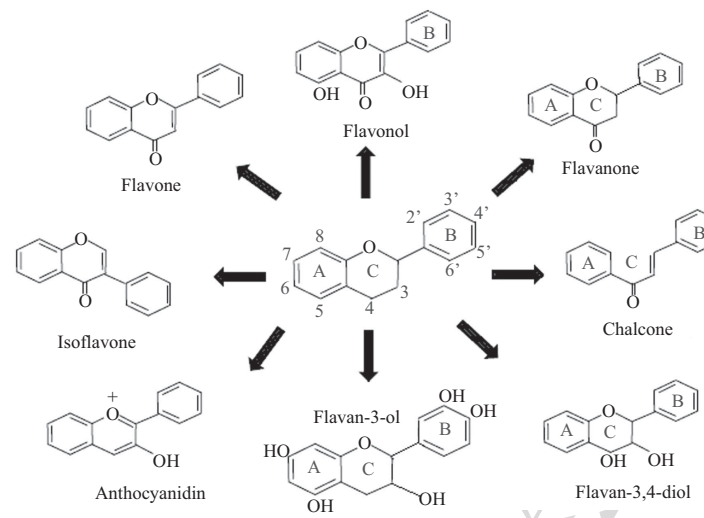
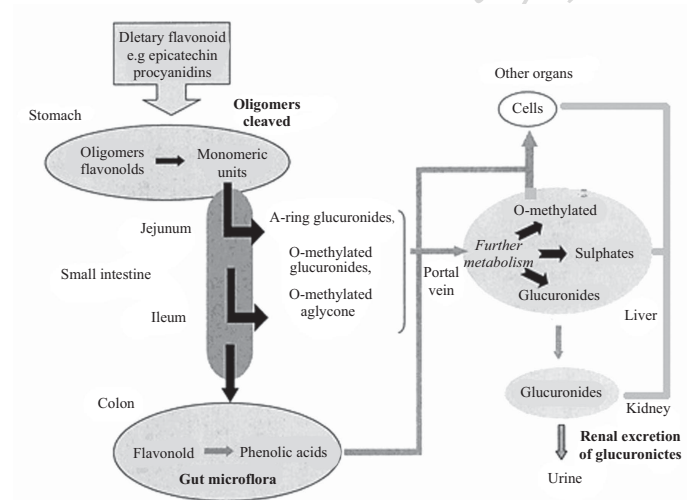


图1 黄酮类化合物的基本结构(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 The basic structure of flavonoid families (modified from reference [10])



图中加粗字体表示某个生理生化反应过程。
The bold stands for physiological and biochemical reaction.

图2 部分黄酮类化合物的吸收代谢途径(根据参考文献[12]修改)

Fig.2 Absorption and metabolic pathways of main flavonoids (modified from reference [12])

表1 部分食源性黄酮的来源、种类和结构(根据参考文献[3,11]修改)

Table 1 Food sources, classification and structure of some dietary flavonoids (modified from references [3,11])

膳食来源 Dietary sources	种类 Class	黄酮类化合物 Flavonoids
Tea	Flavan-3-ol	ECG, EGC, EGCG
Apple, grape, peach, cocoa	Flavan-3-ol	(-)-Epicatechin, (+)-Catechin
Citrus, fruits	Flavanone	Hesperetin, naringenin, eriodictyol
Berries, cherries, apple, onion, tomato, broccoli, red wine	Flavonol	Quercetin, myricetin, kaempferol
Celery, thyme	Flavone	Apigenin, luteolin
Blueberry, black beans	Anthocyanidin	Delphinidin, malvidin, petunidin
Soybean	Isoflavone	Genistein, daidzein

ECG: 表儿茶素没食子酸酯; EGC: 表没食子儿茶素; EGCG: 表没食子儿茶素没食子酸酯。
ECG: (-)-epicatechin-3-gallate; EGC: (-)-epigallocatechin; EGCG: (-)-epigallocatechin-3-gallate.

3 食源性黄酮类化合物的降脂活性

近年来,国内外研究者们对黄酮类物质的降脂活性的研究越来越广泛与深入,包括流行病学、动物实验、细胞实验及临床应用等方面。多项研究表明,食源性黄酮类物质能够改善血脂异常,减少血管内皮细胞炎症反应,具有心血管保护作用,对II型糖尿病和心血管疾病有一定预防、缓解,甚至治疗作用。

3.1 流行病学与临床应用方面

大量流行病学调查和人体实验结果表明,食源性黄酮类化合物的摄入对血脂水平具有改善作用。流行病学调查发现,富含儿茶素等黄烷醇的膳食如绿茶、可可和黑巧克力可显著降低血清TC和LDL-c水平^[13-14]。Meta分析结果显示,摄入大豆异黄酮能显著降低人体血清TC和LDL-c水平^[15]。此外,研究表明,长期摄入富含黄烷醇和异黄酮的膳食补充剂能显著降低糖尿病患者体内载脂蛋白B(apolipoprotein B, apoB)和LDL-c水平,减少其患心血管疾病的风险^[16]。食源性花青素提取物也能显著降低糖尿病患者血清TG、LDL-c、apoB-48水平,增加HDL-c浓度,从而改善血脂异常^[17]。因此,食源性类黄酮能很好地改善脂质代谢作用,具有重要的临床意义。目前,关于黄酮类物质的临床降脂研究较多。例如,连续6周,肥胖症患者每日摄入150 mg槲皮素后,其血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)浓度及血管收缩压有显著降低,起到心血管保护作用^[18]。连续12周,每日2次,高脂血症患者每次摄入160 mg花青素后,其血清LDL-c浓度显著下降,而HDL-c浓度显著上升,改善脂代谢紊乱^[19]。连续8周,高胆固醇血症患者每日在固定餐点时摄入400 mg柚皮苷胶囊可显著降低其血清TC、LDL-c浓度及apoB水平,但对TG和HDL-c浓度无明显改变^[20]。连续24周,高甘油三酯血症患者每天服用葡萄糖基橙皮苷胶囊500 mg,其血液中TG、apoB、apoE和LDL-c等脂质水平均有显著下降^[21]。然而,亦有研究报道,连续4周,血清胆固醇偏高的患者每天摄入柚皮苷500 mg或橙皮苷800 mg后,其血清TC、TG、LDL-c及HDL-c无明显改变^[22]。这可能与临床研究存在的影响因素如实验周期、所用剂量以及适用病人群体等因素有关,因此,黄酮类化合物在临床应用方面还有待进一步研究。尽管黄酮类化合物的临床降脂活性证据还不十分全面,但长期摄入食源性黄酮类化合物可改善脂质代谢和预防心血管疾病作用已成为不争的事实。

3.2 细胞实验和动物实验研究方面

对于黄酮类化合物的降脂活性,研究者们从细胞实验方面做了诸多研究。最常用的是HepG2细胞体外模型。Kurowska等^[23]研究发现,柑橘中一种多甲氧基黄酮(polymethoxyflavone, PMF)——桔皮素可抑制HepG2细胞内胆固醇酯(cholesteryl ester, CH)、TG合成和apoB分泌。Lin等^[24]进而研究比较19种不同结构的柑橘黄酮类化合物的降脂作用及构效关系,结果表明,这些化合物都能不同程度地抑制肝细胞内apoB的分泌和TG、CH的合成,其中A环上甲氧基化程度高的化合物对apoB的合成和分泌的抑制效果更好。这说明,黄酮类化合物因结构细微不同,导致降脂活性可能也会有所差异。葡萄籽原花青素也具有抑制HepG2细胞内TG合成和apoB分泌的作用,在其构效关系的研究中发现,原花青素C1和一种分子量为729的原花青素二聚体槲酸单酯是葡萄籽原花青素降脂活性的物质基础^[25]。此外,曾有报道,染料木黄酮可以抑制前脂肪细胞的增殖和分化,同时促进成熟脂肪细胞的脂质分解;而柚皮素却对两者都无显著影响^[26]。因此,黄酮类化合物的降脂作用可能与结构有密切关系,仍需更多的研究去证实其构效关系。

黄酮类化合物的降脂活性已被大量动物实验所证实。紫苏叶总黄酮提取物可以显著降低高脂血症小鼠血清TC、TG及LDL-c水平,并能有效抑制肝细胞和脂肪组织脂质沉积^[27]。高胆固醇膳食喂养的仓鼠在同时摄入苹果皮总黄酮提取物后,其血清TC、LDL-c水平明显下降,但肝脏TG和TC无明显变化^[28]。葛根异黄酮能够增加卵巢切除大鼠血清雌激素水平,维持脂质代谢稳定,同时防止卵巢切除导致的肝脂肪变性和体重增加^[29]。以上研究表明,不同来源的黄酮类粗提物都具有较好的降脂活性。此外,黄酮类单体化合物在此方面的降脂研究也有很多。例如,摄入一定剂量的表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG]可显著性降低高脂膳食喂养的大鼠血清TG和LDL-c以及减少肠道胆固醇吸收^[30]。香叶木苷可明显降低糖尿病大鼠血浆和组织中TC、TG、FFA及LDL-c等脂质水平,改善糖尿病引起的脂质代谢紊乱^[31]。最新研究发现,槲皮素、表儿茶素、橙皮素、芹黄素、花色苷也可显著减少高脂饲料喂养小鼠体重增加的幅度和肝脏中TG含量,且槲皮素的降脂效果最好^[32]。可见,食

源性类黄酮具有良好的降脂活性, 可用于降脂功能食品的开发与应用。

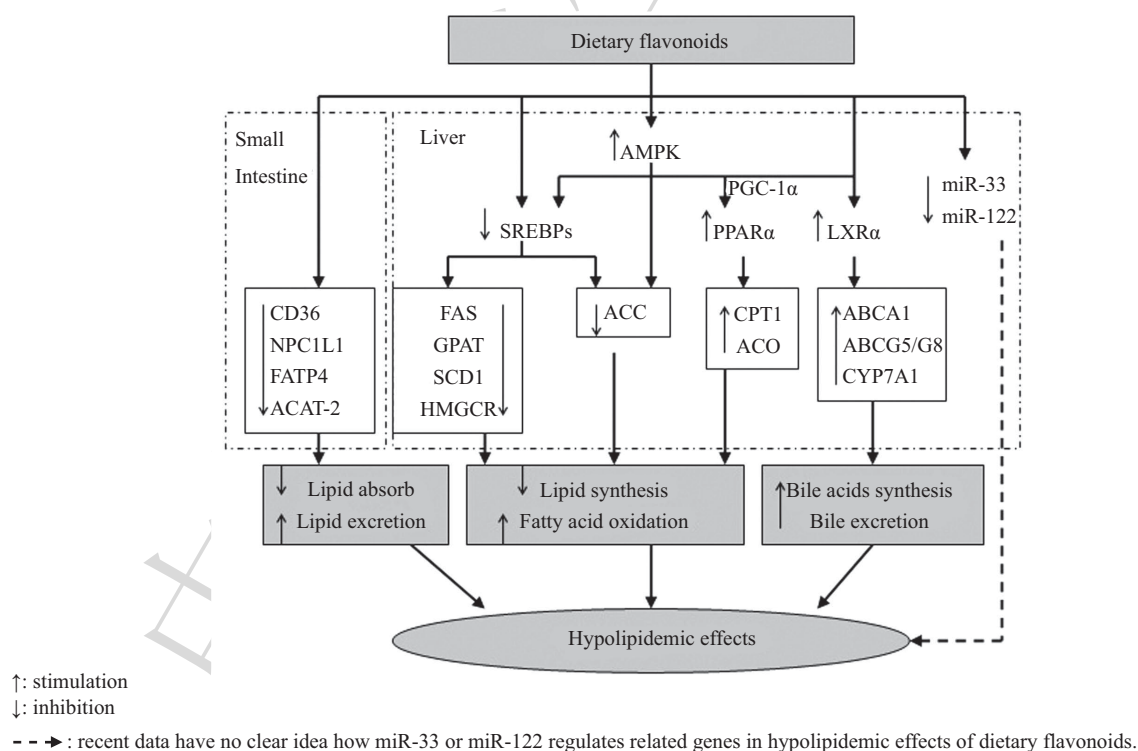
4 食源性黄酮类化合物的降脂作用机制

人体肠道是外源性脂质吸收和内源性脂质排泄的必经之路, 而肝脏是机体脂质代谢的主要器官, 存在多种与脂质合成和分解相关的关键酶和调控因子, 因此小肠和肝脏将是食源性黄酮类化合物及其代谢产物调节脂质代谢的重要靶部位^[33]。研究者们发现, 黄酮类化合物改善脂质代谢的作用机制可能是通过调节肠道内脂质的吸收和排泄、肝脏内脂质合成和分解等途径来实现的(图3), 主要可以归纳为三个方面: (1)通过抑制小肠上皮细胞上的脂质结合受体和转运蛋白等的活性来减少脂质的吸收, 增加脂质的排出; (2)通过激活能量代谢的信号分子腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine-5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]来启动脂代谢的分解途径或抑制生脂基因, 如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)等的表达来减少脂质的合成, 此过程涉及到三个重要的转录因子SREBPs、

PPARs、LXRs及其下游靶基因等; (3)调节具有脂质代谢调控功能的microRNAs(简称miRNAs), 例如miR-33和miR-122, 以此来实现改善脂质代谢的作用。

4.1 影响脂质吸收与排泄

膳食脂肪经胰脂酶分解为游离脂肪酸和甘油一酯, 与胆固醇、磷脂等被胆汁酸盐乳化成细小微团, 被小肠黏膜上皮细胞吸收。位于上皮细胞刷状缘的CD36受体和尼曼匹克C1样1蛋白(niemann-pick C1 like 1, NPC1L1)在肠道脂质的摄取和胞内转运中发挥着重要作用。研究发现, 表儿茶素没食子酸酯[(-)-epicatechin-3-gallate]、表没食子儿茶素[(-)-epigallocatechin, EGC]、EGCG等儿茶素类化合物能够抑制胰腺磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)活性, 阻碍脂质微胶粒的形成, 抑制脂质消化吸收; 其中, EGCG这一作用效果最好, 又因EGCG是儿茶素中含量最高的组分, 因此被认为是绿茶降脂功效的最主要活性成分^[34]。随后, Friedrich等^[30]又发现, EGCG可通过抑制肠黏膜B类清道夫受体CD36、脂肪酸转运蛋白4(fatty acid transport protein 4, FATP4)等载体活性来减少肠道脂质的吸收。蓝莓花青素



CPT1: 肉毒碱棕榈酰转移酶1。

CPT1: carnitine palmitoyl transferase 1.

图3 食源性黄酮类化合物降脂作用的潜在分子机制

Fig.3 Potential molecular mechanisms underlying the hypolipidemic effects by dietary flavonoids

可下调肠道NPC1L1和酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶-2(*acyl CoA:cholesterol acyltransferase-2, ACAT-2*)基因的表达,抑制肠粘膜细胞内胆固醇的酯化,从而减少肠道对胆固醇的吸收,增加胆固醇的排泄^[35]。槲皮素、木犀草素、芹黄素、根皮素等自然界广泛存在的黄酮类化合物可剂量依赖性地抑制肠黏膜上皮细胞对胆固醇的重吸收,可能机制是抑制胆固醇与细胞膜上胆固醇转运蛋白NPC1L1的结合,或者是抑制NPC1L1与网格蛋白联合介导的胆固醇内吞作用^[36]。可见,不同的黄酮类化合物可分别或同时作用于上述过程的特定阶段,以减少外源性脂质的吸收和增加内源性脂质的排出,从而达到降脂作用。

4.2 影响脂质合成和分解代谢

机体内存在一个庞大而复杂的调控系统调节着脂肪酸、甘油三酯、胆固醇等脂质的合成和分解代谢,维持体内脂质水平的动态平衡。核转录因子固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activated receptors, PPARs)以及肝X受体(LXRs)在这一调控过程中发挥着至关重要的作用。因此, SREBPs、PPARs和LXRs以及其下游靶基因已成为研究者们探讨黄酮类等活性物质作用机制的重要对象。

4.2.1 黄酮类化合物与SREBPs SREBPs是位于细胞内质网的胆固醇敏感器,经S1P(site 1 protease)、S2P(site 2 protease)裂解后的成熟SREBPs转移到细胞核,从而实现对靶基因的转录调控。SREBPs具有三种亚型,包括SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2,能上调脂质合成途径中所有酶的基因,对维持机体脂质代谢平衡至关重要。研究表明,染料木黄酮可通过抑制S1P mRNA的表达而阻碍SREBP-1的裂解活化,减少成熟SREBP-1蛋白含量,从而下调*FAS*、*ACC*、硬脂酰CoA去饱和酶-1(*stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1*)、甘油-3-磷酸酰基转移酶(*glycerol-3-phosphate acyl-transferase, GPAT*)等脂质合成基因的表达;但发现成熟SREBP-2蛋白有所增加,这可能是因为染料木黄酮抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, *HMGCR*)的活性而阻止胆固醇的合成,导致细胞内胆固醇水平的降低,从而反馈调节SREBP-2的裂解^[37]。在人前列腺癌细胞中,水飞蓟宾(一种天然的二氢黄酮醇)可激活

AMPK,促使SREBP-1的372-位丝氨酸磷酸化,阻碍SREBP-1的裂解活化和核转运,从而下调*FAS*、*ACC*、*ACS*、*HMGCR*等基因表达,抑制脂肪酸和胆固醇的合成^[38]。另有研究发现,水飞蓟宾还可以通过增强胰岛素的分泌,调节Insig-1/SCAP/SREBP-1c通路改善高糖引起的胰岛β细胞功能紊乱^[39]。此外,针对橙皮素和川陈皮素等柑橘黄酮降脂活性的作用机制研究中, Morin等^[40]采用HepG2细胞研究发现,它们可能是通过激活成熟SREBP与LDL受体(LDL receptor, *LDLR*)基因的操纵子结合起来增强*LDLR*表达,促进肝脏对内源性胆固醇的吸收,且同一浓度下,后者活性强于前者,这可能是因为川陈皮素结构中(5,6,7,8,3',4'-位)多甲氧基基团有助于其与细胞膜蛋白的相互作用;然而, Nichol等^[41]采用小鼠原代细胞模型研究发现,橙皮素和川陈皮素虽可抑制SREBP靶向基因——*SCD1*的表达,但对SREBPs本身的影响还不十分确定,有待进一步研究验证。

4.2.2 黄酮类化合物与PPARs PPARs是一类由配体激活的核转录因子,根据其结构和功能可分为PPARα、PPARβ及PPARγ三种亚型。目前研究最多的是PPARα亚型,它能够调控许多线粒体脂肪酸氧化酶的表达,刺激脂肪酸β氧化。Shabrova等^[43]首次较全面系统地研究膳食性黄酮改善脂质代谢紊乱的分子机制发现,蔓越莓黄酮提取物能启动脂联素-AMPK途径诱导AMPK磷酸化,活化的AMPK激活PPARγ共激活因子-1α(peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α),促进PPARα表达,从而上调PPARα靶基因如肉毒碱棕榈酰转移酶(*carnitine palmitoyl transferase-1α, CPT-1α*)、乙酰辅酶A氧化酶(*acetyl-CoA oxidase, ACO*)等的表达促进脂肪酸的β-氧化,同时活化的AMPK可使ACC磷酸化失活而抑制脂肪酸的合成^[42]。银杏双黄酮也可增强PPARα活性,促进PPARα介导的脂质分解代谢途径,而有效激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)是这一过程的关键靶向^[43]。Mulvihill等^[44]发现,川陈皮素也能促进脂肪酸氧化,然而在其机制的研究中发现其能增加PGC-1α和CPT-1α的mRNA表达水平,但对PPARα的基因表达和活性无影响,表明川陈皮素促进脂肪酸β-氧化不是通过激活PPARα途径而实现的,可能与其增强胰岛素敏感性、活化胰岛素信号通路、促进能量代谢有关^[45]。在油酸

负荷的人肝癌细胞内, 芦丁可通过诱导AMPK磷酸化, 活化PPAR α 来促进脂质的分解, 同时还能抑制SREBP-1的活化, 进而下调*FAS*、*ACC*、*HMGCR*等脂质合成相关基因的表达来减少脂质合成^[46]。豆蔻明、卡瓦胡椒素B等查尔酮能通过与之相似的机制启动LKB1(liver kinase B1)/AMPK/PPAR α 信号通路来调节脂质代谢, 改善肝脏脂质堆积^[47]。以上研究表明, AMPK是黄酮类化合物激活PPAR α 途径促进脂肪酸 β -氧化的关键信号分子。

4.2.3 黄酮类化合物与LXRs LXRs是核受体超家族成员之一, 包括LXR α 和LXR β 两种同源亚型。LXRs的下游靶基因ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, *ABCA1*)可将外周组织和细胞中游离的胆固醇转移至HDL, 在调节胆固醇的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)中具有重要作用。活化的LXRs还可上调胆汁酸经典合成途径限速酶——胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol 7 α hydroxylase, CYP7A1)的表达, 加速胆固醇向胆汁酸转化。因此, 激活LXRs在调节胆固醇代谢中具有至关重要的作用^[48]。Ohara等^[49-50]通过从体内实验到细胞培养以及体外的LXR α 活化实验等一系列研究发现, 槲皮素及其代谢产物槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷是LXR α 的激活剂, 通过直接与LXR α 结合将其活化, 活化的LXR α 上调*ABCA1*表达, 促使组织和细胞内胆固醇外流转运到apoA1合成HDL, 经RCT输送至肝脏进行代谢转化, 从而发挥其降脂和抗动脉粥样硬化作用。研究表明, 矢车菊素-3-葡萄糖苷不仅能通过活化LXR α -*ABCA1*通路, 加速血管壁细胞胆固醇RCT过程, 还能激活肝脏LXR α 来上调CYP7A1的表达, 促进肝脏对胆汁酸的合成和分泌^[51-52]。此外, 矢车菊素也是LXRs的激活剂, 增强*ABCA1*的表达促进巨噬细胞胆固醇外流, 同时还能上调肝细胞ABC5/G8(ATP-binding cassette transporter G5/G8)的表达增加胆汁酸的分泌, 避免肝脏脂质堆积^[9]。

不同黄酮类化合物可通过不同或相同的靶点和胞内信号通路来调节脂质代谢过程, 发挥降脂作用, 但是有些化合物的作用机制仍不是十分清楚。因此, 仍然需要更多的研究去确定这些化合物的初始靶点, 了解活性物质与细胞信号分子及通路的直接关系。

4.3 其他途径

近几年的研究发现, miRNAs在调节脂质代谢

过程中具有重要作用, 其中研究报道较多的是miR-122和miR-33。鉴于此, 研究者已发现, 某些黄酮类化合物改善脂质代谢作用与其影响脂代谢相关miRNA的表达有关^[53]。葡萄籽原花青素通过下调miR-33基因表达, 提高其靶基因*ABCA1*的表达水平, 实现对胆固醇代谢的调节; 也能下调miR-122水平, 从而抑制其靶基因*FAS*表达, 减少脂肪酸合成^[54]。Baselga-Escudero等^[55]进一步研究表明, 长期摄入葡萄籽原花青素可使肥胖大鼠肝脏中过表达的miR-33和miR-122水平趋于正常, 改善肥胖引起的代谢综合征。槲皮素也能通过调节相关miRNA表达水平, 降低胆固醇含量, 起到改善脂质代谢作用^[56]。这些研究都提示, 黄酮类化合物的多途径降脂机制, 为黄酮类化合物的降脂机制研究提供新的思路。

5 问题与展望

流行病学研究表明, 摄入富含黄酮类化合物的食物如绿茶、柑橘、红酒、黑巧克力等有助于预防心血管疾病的发生^[57]。研究者们通过大量研究发现, 膳食中富含的儿茶素、花青素、黄酮醇、黄烷酮等天然黄酮类化合物能多途径多靶点地改善脂质代谢, 具有潜在的治疗心血管疾病的功效^[5,10,58]。目前, 关于食源性黄酮类化合物的降脂作用研究尚存在许多问题或争议, 仍需要进一步深入研究。(1)食源性黄酮类化合物的生物利用率问题。大量体内和体外研究表明, 黄酮类化合物具有良好的降脂活性。然而, 由于机体对黄酮类等活性物质的生物利用率低以及活性物质的快速代谢特性, 很多活性物质在人体内生理作用不明显。此外, 有些化合物在机体内产生的生理活性可能是由其代谢产物直接引起的, 而不是活性物质母体本身。为了使黄酮类化合物在机体内发挥更好的降脂作用, 明确黄酮类化合物与降脂活性的构效关系具有重要意义。体外研究比较了多种黄酮类化合物的降脂作用, 发现A、B环上多甲氧基化结构有助于发挥降脂作用。在体内, 还需进一步研究不同黄酮类化合物及其机体代谢产物在降脂作用方面的异同, 明确黄酮类化合物发挥降脂作用的分子结构特征基础。鉴于构效关系的基础上, 考虑采用分子修饰、多种活性物质复配、靶向定位等措施来提高黄酮类化合物的生物利用率。(2)食源性黄酮类化合物在机体内的量效关系问题。动物实验研究表明, 这些天然黄酮类化合物能降低动物血

清和肝脏中TG、LDL-c含量, 提高HDL-c水平。然而, 大部分黄酮类化合物的降脂作用来自动物实验的研究结果, 其在人体内的作用效果尚不清楚。在柑橘黄酮的临床降脂研究中, 发现橙皮苷或柚皮苷能降低受试者血清TC、LDL-c水平, 而也有报道称橙皮苷或柚皮苷对受试者血清中TC、TG、LDL-c及HDL-c无显著改变。这可能的原因是, 不同研究者采用不同的实验模型、不同的受试物浓度和剂量等, 从而导致所得的实验结果不一致。另外, 由于人体干预试验的影响因素和限制因素太多, 实验所设计的周期一般都很短, 这可能影响实验结果的准确可靠性。为了增加研究结果的可信度, 进一步的前瞻性群组研究和更多的长期性实验研究需要学者们去建立、实施。更为重要的是, 有些研究所采用的受试物剂量或浓度太高, 从人体摄入的角度上看不具备现实意义。因此, 需要更多的研究去确定黄酮类化合物与降脂功效之间的量效关系, 从而确定黄酮类化合物的安全有效剂量, 以免过量摄食对人体造成可能的毒副作用。(3)食源性黄酮类化合物降脂作用的新机制问题。黄酮类化合物已被证明是一种天然的抗氧化剂, 但其降脂作用却与抗氧化活性并无太大相关性^[59]。研究发现, 黄酮类化合物是通过抑制肠道对脂质吸收、减少肝脏内脂质的合成和促进脂肪酸代谢来改善脂质代谢紊乱。SREBPs、PPARs和LXRα在这一调控过程中发挥重要作用, 黄酮类化合物可通过抑制SREBP-1的表达或活化来减少脂质的合成; 还可通过激活PPARα和LXRα促进脂质的分解代谢。这些信号分子所介导的信号通路为进一步确定黄酮类化合物降脂机制的直接作用靶点提供有力依据。此外, 黄酮类化合物通过调节miRNAs来发挥降脂作用的分子机制已受到学者们的关注, 为阐释食源性类黄酮的机体健康作用提供新的研究视角。(4)富含黄酮类化合物功能食品资源的利用问题。膳食中黄酮类化合物的种类繁多, 结构复杂, 且不同黄酮类化合物的降脂途径可能会有所不同, 因此很难确定哪种食物具有最好的降脂功效。目前, 普遍认为, 绿茶、浆果以及适量的黑巧克力是预防慢性疾病更好的膳食选择。然而, 仍需明确各种富含黄酮类化合物的食物产生机体健康效应的活性物质基础及其有效剂量, 这将为消费者选择合理有效的膳食提供科学的指导, 对于食源性黄酮类化合物的研究和应用具有良好的公共健康意义。

参考文献 (References)

- 1 Berg A, König D. Lipid Metabolism Disorders. Encyclopedia of exercise medicine in health and disease. Springer 2012; 514-6.
- 2 Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. Curr Atheroscler Rep 2010; 12(1): 48-57.
- 3 Somerset SM, Johannot L. Dietary flavonoid sources in Australian adults. Nutr Cancer. 2008; 60(4): 442-9.
- 4 Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomás-Barberán FA, Datta N, Singanusong R, *et al.* Flavonoids in food and their health benefits. Plant Foods Hum Nutr 2004; 59(3): 113-22.
- 5 Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. Exp Biol Med 2006; 231(8): 1287-99.
- 6 赵水平. 临床血脂学. 人民卫生出版社(Zhao Shuiping. Clinical blood lipidology. People's Medical Publishing House) 2006; 128.
- 7 Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015; 385(9976): 1397-405.
- 8 Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: A meta-analysis. Vascu Pharmacol 2015; 65: 23-30.
- 9 Jia Y, Hoang MH, Jun HJ, Lee JH, Lee SJ. Cyanidin, a natural flavonoid, is an agonistic ligand for liver X receptor alpha and beta and reduces cellular lipid accumulation in macrophages and hepatocytes. Bioorg Med Chem Lett 2013; 23(14): 4185-90.
- 10 Fraga CG, Oteiza PI. Dietary flavonoids: Role of (–)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. Free Radic Biol Med 2011; 51(4): 813-5.
- 11 U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA Database for the flavonoid content of selected foods, Release 3.0. Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/flav>. 2011.
- 12 Rice-Evans CA, Lester P. Flavonoids in health and disease, 2nd ed. CRC Press 2003; 367-82.
- 13 Kim A, Chiu A, Barone MK, Avino D, Wang F, Coleman CI, *et al.* Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: A systematic review and meta-analysis. J Am Diet Assoc 2011; 111(11): 1720-9.
- 14 Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, *et al.* Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Clin Nutr 2012; 95(3): 740-51.
- 15 Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2007; 85(4): 1148-56.
- 16 Curtis PJ, Sampson M, Potter J, Dhatriya K, Kroon PA, Cassidy A. Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes A 1-year, double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes Care 2012; 35(2): 226-32.
- 17 Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant

- capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr* 2015; 145(4): 742-8.
- 18 Egeert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, *et al.* Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr* 2009; 102(7): 1065-74.
- 19 Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, *et al.* Anthocyanin supplementation improves serum LDL-and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 485-92.
- 20 Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, *et al.* Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr* 2003; 22(6): 561-8.
- 21 Miwa Y, Mitsuzumi H, Sunayama T, Yamada M, Okada K, Kubota M, *et al.* Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; 51(6): 460-70.
- 22 Demonty I, Lin Y, Zebregs YEMP, Vermeer MA, Van der Knaap HC, Henk CM, *et al.* The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2010; 140(9): 1615-20.
- 23 Kurowska EM, Manthey JA, Casaschi A, Theriault AG. Modulation of HepG2 cell net apolipoprotein B secretion by the citrus polymethoxyflavone, tangeretin. *Lipids* 2004; 39(2): 143-51.
- 24 Lin Y, Vermeer MA, Bos W, van Buren L, Schuurbijs E, Miret-Catalan S, *et al.* Molecular structures of citrus flavonoids determine their effects on lipid metabolism in HepG2 cells by primarily suppressing apoB secretion. *J Agric Food Chem* 2011; 59(9): 4496-503.
- 25 Harmon AW, Harp JB. Differential effects of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(4): 807-13.
- 26 Montagut G, Baiges I, Valls J, Terra X, del Bas JM, Vitrac X, *et al.* A trimer plus a dimer-gallate reproduce the bioactivity described for an extract of grape seed procyanidins. *Food Chem* 2009; 116(1): 265-70.
- 27 Feng LJ, Yu CH, Ying KJ, Hua J, Dai XY. Hypolipidemic and antioxidant effects of total flavonoids of *Perilla frutescens* leaves in hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *Food Res Int* 2011; 44(1): 404-9.
- 28 Thilakarathna SH, Wang Y, Rupasinghe HV, Ghanam K. Apple peel flavonoid- and triterpene-enriched extracts differentially affect cholesterol homeostasis in hamsters. *J Funct Foods* 2012; 4(4): 963-71.
- 29 Lim DW, Kim JG, Kim YT. Effects of dietary isoflavones from puerariae radix on lipid and bone metabolism in ovariectomized rats. *Nutrients* 2013; 5(7): 2734-46.
- 30 Friedrich M, Petzke KJ, Raederstorff D, Wolfram S, Klaus S. Acute effects of epigallocatechin gallate from green tea on oxidation and tissue incorporation of dietary lipids in mice fed a high-fat diet. *Int Journal Obes* 2012; 36(5): 735-43.
- 31 Srinivasan S, Pari L. Antihyperlipidemic effect of diosmin: A citrus flavonoid on lipid metabolism in experimental diabetic rats. *J Funct Foods* 2013; 5(1): 484-92.
- 32 Hoek-van den Hil EF, van Schothorst EM, van der Stelt I, Swarts HJ, van Vliet M, Amolo T, *et al.* Direct comparison of metabolic health effects of the flavonoids quercetin, hesperetin, epicatechin, apigenin and anthocyanins in high-fat-diet-fed mice. *Genes Nutr* 2015; 10(4): 1-13.
- 33 Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48(1): 1-26.
- 34 Wang S, Noh SK, Koo SI. Green tea catechins inhibit pancreatic phospholipase A2 and intestinal absorption of lipids in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 2006; 17(7): 492-8.
- 35 Liang Y, Chen J, Zuo Y, Ma KY, Jiang Y, Huang Y, *et al.* Blueberry anthocyanins at doses of 0.5 and 1% lowered plasma cholesterol by increasing fecal excretion of acidic and neutral sterols in hamsters fed a cholesterol-enriched diet. *Eur J Nutr* 2013; 52(3): 869-75.
- 36 Nekohashi M, Ogawa M, Ogiwara T, Nakazawa K, Kato H, Misaka T, *et al.* Luteolin and quercetin affect the cholesterol absorption mediated by epithelial cholesterol transporter niemann-pick c1-like 1 in caco-2 cells and rats. *PLoS One* 2014; 9(5): e97901.
- 37 Shin ES, Lee HH, Cho SY, Park HW, Lee SJ, Lee TR. Genistein downregulates SREBP-1 regulated gene expression by inhibiting site-1 protease expression in HepG2 cells. *J Nutr* 2007; 137(5): 1127-31.
- 38 Nambiar DK, Deep G, Singh RP, Agarwa C, Agarwal R. Silibinin inhibits lipid metabolism by primarily targeting the master regulator sterol response element binding protein 1 (SREBP1) in prostate cancer cells. *Oncotarget* 2014; 5(20): 10017-33.
- 39 Chen K, Zhao L, He H, Wan X, Wang F, Mo Z. Silibinin protects β cells from glucotoxicity through regulation of the Insig-1/SREBP-1c pathway. *Int J Mol Med* 2014; 34(4): 1073-80.
- 40 Morin B, Nichols LA, Zalasky KM, Davis JW, Manthey JA, Holland LJ. The citrus flavonoids hesperetin and nobiletin differentially regulate low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 liver cells. *J Nutr* 2008; 138(7): 1274-81.
- 41 Nichols LA, Jackson DE, Manthey JA, Shukla SD, Holland LJ. Citrus flavonoids repress the mRNA for stearoyl-CoA desaturase, a key enzyme in lipid synthesis and obesity control, in rat primary hepatocytes. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 36.
- 42 Shabrova EV, Tarnopolsky O, Singh AP, Plutzky J, Vorsa N, Quadro L. Insights into the molecular mechanisms of the anti-atherogenic actions of flavonoids in normal and obese mice. *PLoS One* 2011; 6(10): e24634.
- 43 Kou XH, Zhu MF, Chen D, Lu Y, Song HZ, Ye JL, *et al.* Bilobetin ameliorates insulin resistance by PKA-mediated phosphorylation of PPAR α in rats fed a high-fat diet. *Br J Pharmacol* 2012; 165(8): 2692-706.
- 44 Mulvihill EE, Assini JM, Lee JK, Allister EM, Sutherland BG, Koppes JB, *et al.* Nobiletin attenuates VLDL overproduction, dyslipidemia, and atherosclerosis in mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60(5): 1446-57.
- 45 Lee YS, Cha BY, Choi SS, Choi BK, Yonezawa T, Teruya T, *et*

- al.* Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem* 2013; 24(1): 56-62.
- 46 Wu CH, Lin MC, Wang HC, Yang MY, Jou MJ, Wang CJ. Rutin inhibits oleic acid induced lipid accumulation via reducing lipogenesis and oxidative stress in hepatocarcinoma cells. *J Food Sci* 2011; 76(2): 65-72.
 - 47 Zhang T, Yamamoto N, Ashida H. Chalcones suppress fatty acid-induced lipid accumulation through a LKB1/AMPK signaling pathway in HepG2 cells. *Food Funct* 2014; 5(6): 1134-41.
 - 48 Iio A, Ohguchi K, Iinuma M, Nozawa Y, Ito M. Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages. *J Nat Prod* 2012; 75 (4): 563-66.
 - 49 Ohara K, Wakabayashi H, Taniguchi Y, Shindo K, Yajima H, Yoshida A. Quercetin-3-O-glucuronide induces ABCA1 expression by LXRA α activation in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441(4): 929-34.
 - 50 Lee SM, Moon J, Cho Y, Chung JH, Shin MJ. 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. *Nutr Res* 2013; 33(2): 136-43.
 - 51 Wang Y, Zhang YH, Wang XM, Liu Y, Xia M. Cyanidin-3-O- β -glucoside induces oxysterol efflux from endothelial cells: Role of liver X receptor α . *Atherosclerosis* 2012; 223(2): 299-305.
 - 52 Wang D, Xia M, Gao S, Li D, Zhang Y, Jin T, *et al.* Cyanidin-3-O- β -glucoside upregulates hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase expression and reduces hypercholesterolemia in mice. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(4): 610-21.
 - 53 苏东晓, 张名位, 张瑞芬. 植物多酚通过microRNA调控脂质代谢研究进展. *中国细胞生物学学报*(Su Dongxiao, Zhang Mingwei, Zhang Ruifen. Plant polyphenols modulate lipid metabolism by regulating microRNA. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2014; 7(36): 1038-44.
 - 54 Baselga-Escudero L, Bladé C, Ribas-Latre A, Casanova E, Salvadó MJ, Arola L, *et al.* Grape seed proanthocyanidins repress the hepatic lipid regulators miR-33 and miR-122 in rats. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56 (11): 1636-46.
 - 55 Baselga-Escudero L, Pascual-Serrano A, Ribas-Latre A, Casanova E, Salvadó MJ, Arola L, *et al.* Long-term supplementation with a low dose of proanthocyanidins normalized liver miR-33a and miR-122 levels in high-fat diet-induced obese rats. *Nutr Res* 2015; 35(4): 337-45.
 - 56 Garelnabi M, Mahini H. Modulation of microRNA 21, 125 b and 451 expression by quercetin intake and exercise in mice fed atherogenic diet. *Biomed Prev Nutr* 2014; 4(3): 359-63.
 - 57 van Dam RM, Naidoo N, Landberg R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Review of recent findings. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24(1): 25-33.
 - 58 Pisonero-Vaquero S, Martínez-Ferreras Á, García-Mediavilla MV, Martínez-Flórez S, Fernández A, Benet M, *et al.* Quercetin ameliorates dysregulation of lipid metabolism genes via the PI3K/AKT pathway in a diet-induced mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59(5): 879-93.
 - 59 Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, *et al.* The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr* 2011; 141(5): 989-1009.