

余甘子活性成分抗动脉硬化作用的研究进展*

范 源 刘竹焕

(云南龙润集团有限公司, 650106)

〔摘 要〕余甘子(滇橄榄, *Phyllanthus emblica* L.) 是一种兼具药用和食用价值的植物, 其含有大量的维生素 C 以及超氧化物歧化酶 SOD、单宁、没食子酸、槲皮素、齐墩果酸等活性成分, 具有一定的清除氧自由基、降脂、保护血管内皮、抑制动脉粥样斑块产生等功效, 本文综述了余甘子活性成分在治疗及减缓动脉硬化形成方面的作用。

〔关键词〕余甘子; 活性成分; 动脉硬化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2011)02—0067—04

余甘子(*Phyllanthus emblica* L.) 是大戟科叶下珠属(*Phyllanthus*) 落叶乔木的果实, 又名滇橄榄、庵摩乐果、油甘子、圆橄榄, 是一种独特的生长于中国亚热带、热带的部分地区, 特别是干热河谷地区落叶乔木或灌木的资源植物, 在国内其分布及数量在云南、福建、四川等地为多, 在云南广布于海拔 900~1 400m 的元江、怒江、澜沧江、南盘江、金沙江等流域, 属少见的乔木类型, 系全属 750 种植物中唯一具有核果、染色体为四倍体的植物。国内不少于 17 个民族把余甘子当做药物治疗疾病, 并已载入《中华人民共和国药典》1997 版、2000 版、2010 版。中医学认为余甘子味甘、酸、涩, 性凉, 具有清热生津、清咽利嗓、止咳化痰、保肝解毒、健胃消食等功效。现代医学证实其具有抗氧化、抗衰老、抗癌、抗菌、消炎等作用。进一步的研究显示余甘子尚有抗动脉硬化的功效。

余甘子化学成分研究显示: 余甘子除富含维生素 C、类 SOD、钙、磷、铁、胡萝卜素及核黄素外, 其果实、树皮、树叶中富含单宁。余甘子果实中含单宁成分约 45%, 主要为诃子酸(Chebularic acid)、柯黎勒酸(Chebulinic acid)、鞣云实素(Corilagin)、原诃子酸(Terchebin)、没食子酸(Gallic acid)、槲皮素(Quercetin)、齐墩果酸(Oleanolic acid)、余甘子酸(Amlaic acid)和粘酸

(Mucic acid) 等^[1-2]。余甘子根主要含没食子酸(Gallic acid)、原儿茶酸(Protocatechuic acid)、鞣料云实素(Corilagin)、儿茶酸(ACA)、表没食子儿茶酸—没食子儿茶酸, 表儿茶酸—表没食子酸儿茶酸-3-O-没食子酸酯等^[3-4], 余甘子树皮含单宁 20%~40%, 系带有 3-O-没食子酰基的原翠雀定与原花青定组成的混合型原花色素, 大部分具有 2, 3-顺式构型^[5]。

余甘子中所含的重要有效成分包括维生素 C、超氧化物歧化酶(SOD)、没食子酸(Gallic acid)、槲皮素(Quercetin)和齐墩果酸(Oleanolic acid)等。潘颖等^[6]测定了“大油甘”和“甜油甘”两个品种的余甘子中维生素 C 的含量以及 SOD 的活性, 维生素 C 的含量分别为 185.95mg/100g 和 281.57mg/100g; SOD 的活性分别为 291.95U/mL 和 398.34U/mL。经测定云南省新平县的余甘子药材中槲皮素含量为 0.056 mg/g, 而川产余甘子药材中槲皮素含量为 0.086 mg/g^[7]。唐春红^[8]等对余甘子果实的活性成分进行了提取、分离及鉴定, 结果表明齐墩果酸是其中的重要成分并具有很强的抑菌活性。

动脉粥样硬化(Atherosclerosis)是一种常见的血管病变, 是严重危害人类以及心脑血管健康的共同病理基础。病变的发生与内皮细胞功能紊乱,

* 基金项目: 云南省科技厅重点新产品 (No: 2009DB014)

收稿日期: 2011—02—16 修回日期: 2011—03—16

作者简介: 范源 (1966~), 男, 副主任医师。云南省中青年学术与技术带头人。研究方向: 内分泌代谢疾病。

血脂异常,氧化应激,炎症反应,血栓形成等有密切关联。本文从多个方面总结了余甘子抗动脉硬化的功效。

1 余甘子总提取物抗动脉硬化作用的实验研究

1.1 临床试验

陈顺天,黄静波^[9]观察了 379 例血脂异常病人服用余甘子口服液和胶囊的效果,结果显示其治疗高甘油三酯血症的总有效率分别为 80.15% 和 72.41%,治疗高胆固醇血症的总有效率分别为 72.92% 和 70.76%,与治疗前相比降血脂水平有显著性差异($P < 0.001$)。

李昌玲等^[10]的另一组余甘子临床前预实验显示,67 例高胆固醇血症的总有效率为 87%,63 例高甘油三酯血症的总有效率为 75%,50 例肥胖症的总有效率达 70%。II 期临床试验对 129 例单纯性肥胖及体重超重病人的试验显示:余甘子口服液及胶囊的总有效率分别为 88.00% 和 85.19%,体重分别下降(2.20 ± 1.26) kg 和 (1.90 ± 1.27) kg,腹围分别减少(2.75 ± 2.27) cm 和 (2.24 ± 2.22) cm。蔡敦保等^[11]在运用余甘子制剂治疗糖尿病以及网膜病人,发现视网膜微血管瘤出血斑消退以及糖尿病性神经病变病人其病变体征明显改善。

1.2 动物实验

刘丽梅等^[12]观察余甘子果汁粉对食饵性高脂血症家兔的影响,结果显示:余甘子能使高胆固醇饮食家兔血浆中的总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量分别降低 42%、29%、31%,高密度脂蛋白胆固醇升高 33%,并使主动脉之动脉硬化斑块的面积减少 38%。

刘丽梅等^[13]利用高脂饲料加空气干燥术法建立家兔颈动脉粥样硬化的模型,在 3 组实验动物中,对照组无动脉硬化发生。对比高脂组和服用余甘子组发现:服用余甘子组之动脉粥样硬化的斑块发生率和面积比明显低于高脂组,斑块面积较高脂组减少 39%,余甘子组偶见泡沫细胞,弹力纤维和平滑肌细胞大量增生并可见弹力纤维崩解断裂,余甘子组血管平滑肌略增生,细胞排列规则,较高脂组弹力纤维减少 33%,泡沫细胞减少 47%。

2 余甘子化学成分抗动脉硬化的实验研究

2.1 余甘子水溶性鞣质的抗动脉硬化的研究。

吕爱秀等^[14]应用余甘子两种水溶性鞣质 cori-

lagicin (phy-13) 和 corilagicin 的类似物 (phy-16) 通过检测丙二醛(MDA)判断其有无对内皮细胞氧化损伤的保护作用。结果显示:1. phy-13 及 phy-16 可以降低由 ox-LDL 引起的 MDA 浓度升高;2. 用 phy-13、phy-16 处理后,细胞黏附率有所减低,并呈现剂量依赖性;3. 在 ox-LDL 存在下,phy-13、phy-16 均能抑制 VSMC 的增殖。

2.2 槲皮素的心血管保护作用

在过氧化氢诱导损伤血管内皮细胞(VEGS)的试验中^[15],槲皮素可抑制受损的 VEGs 释放乳酸脱氢酶(LDH)和内皮素,促进释放前列腺素,减少 VEGs 释放 MDA。研究发现^[16]槲皮素可以抑制由凝血酶诱导的人血小板之 Ca^{2+} 升高,抑制血小板活化。高血液黏度综合征模型的试验显示:槲皮素可改善红细胞变形能力,减少血浆纤维蛋白原含量以减少红细胞聚集,降低血液黏度^[17]。有研究显示槲皮素抑制胶原激活的血小板酪氨酸蛋白磷酸化,抑制血小板糖蛋白 VI 胶原受体信号体系的酪氨酸激酶活性及酪氨酸磷酸化^[18]。

2.3 齐墩果酸抗动脉硬化的实验研究

齐墩果酸可以通过降低过氧化脂质,保护 PG12 成酶,抑制 TXA_2 的生成及活性,减少泡沫细胞出现,抑制平滑肌细胞增生,减缓动脉粥样硬化斑块的形成,阻止动脉粥样硬化的发生与发展^[19],另有实验观察到齐墩果酸对正常大鼠的血脂无明显影响,而对实验性高血脂症大鼠及实验性高血脂症兔有明显的降低改变,并能减少脂肪沉积^[20]。

2.4 天然维生素 C 抗动脉硬化的实验研究

余甘子中天然维生素含量丰富且具有高度的稳定性^[21]。Villacorta 等^[22]发现维生素 C 可与单线态氧及氢自由基反应,生成半脱氢抗坏血酸,从而抑制 LDL 的氧化修饰,口服维生素 C 能改善长期吸烟者的动脉内皮损伤病变。维生素 C 能还原维生素 E 自由基,使其恢复活性,防止蛋白质氧化^[23]。水溶性维生素 C 进入血流后,便紧围绕在脂蛋白周围,使维生素 E 还原的同时,还能清除其他类型自由基,使抗体包材具有一定程度的抗氧化能力。在 Cu^{2+} 修饰体系中加入维生素 C $200 \mu\text{m/L}$,可显著抑制 LDL 的氧化修饰。

2.5 SOD 活性成分抗动脉硬化的研究

余甘子含有丰富的 Cu、Zn-SOD,具有较高的稳定性及生物活性,15 名老年人服用余甘子汁后,血液

中红细胞 SOD 活性有实验前的平均 893U/ghb 升至 2017U/ghb; 脂质过氧化物由实验前的 4.51nmol/mL 降至 4.02nmol/mL^[24]。人体内 SOD 以 Cu、Zn - SOD 为主, 是人体抵抗氧自由基损害的重要金属生物酶, 而 Cu、Zn - SOD 只是内皮细胞中 SOD 的最主要类别, 在血管壁中调节超氧阴离子水平, 保护内皮细胞功能^[25]。在 Cu、Zn - SOD 基因缺陷小鼠体内过氧化物水平升高, 并随时间递增, 不能清除的过氧化物使血管内皮细胞明显受损^[26]。

3 余甘子活性产物抗动脉硬化的主要成分和作用机制

刘晓丽等^[27]研究余甘子提取物的抗氧化活性时发现, 野生余甘子品种提取物的抗氧化活性较高, 其还原能力为 1.344 ± 0.14 , 羟自由基和超氧化阴离子自由基的清除力分别为 $91.50\% \pm 3.53\%$ 和 $92.31\% \pm 1.30\%$ 。研究显示槲皮素可抑制氧化物在细胞内的蓄积及细胞核内磷酸化 P53 蛋白 (phospho - p53) 的转化, 从而降低因氧化诱导而引起的内皮细胞凋亡^[28]。

林蓉等^[29]用 TNF - 诱导血管内皮细胞 (ECV - 304) 损伤, 观察槲皮素对细胞内丙二醛 MDA、SOD、NO 及 NF - KB 表达的影响。结果表明槲皮素可抑制 TNF - 引起的 ECV - 304 减少。在槲皮素为 125 μ m/L 时能显著抑制 TNF - 诱导的 ECV - 304 细胞内 NO、MDA 释放及 NF2KB 的表达。苏俊峰等^[30]用 Fe³⁺ 还原法, 观察槲皮素灌胃对大鼠外周血总抗氧化能力时发现, 槲皮素、维生素 C 分别灌胃后大鼠外周血抗氧化明显上升, 而同剂量的芦丁组, 维生素 E 组与对照组一致, 灌胃前后总抗氧化力无明显变化。另有研究显示槲皮素能维持胰岛素的分泌水平, 降低糖尿病大鼠的血糖及 LPO 的含量, 升高 SOD 水平^[31]。测定糖尿病大鼠肾组织中山梨醇和尿蛋白发现, 槲皮素对糖尿病肾脏醛糖还原酶有较强的抑制作用^[32]。

研究显示齐墩果酸可抑制 H₂O₂ 诱导的 DNA 单链断裂。通过凝胶电泳法测定 L1210 及 K562 细胞中齐墩果酸抗氧化活性, 发现其抗氧化活性明显高于熊果酸^[33]。Ortiz 等^[34]发现齐墩果酸可降低口服葡萄糖耐量实验时血糖浓度, 肝糖原水平及血清胰岛素水平均升高。体外实验发现, 齐墩果酸可抑制 α - 葡萄糖苷酶的活性减少肠道对碳水化合物的吸收。另有研究显示齐墩果酸降血压的机制可能

与其阻断 β - 肾上腺素作用有关^[35]。

综上所述, 余甘子其活性成分可通过保护血管内皮细胞的功能来抑制动脉粥样硬化的发生。

[参考文献]

[1] 邓才彬, 谢庆娟, 曲中堂. 余甘子化学成分研究 [J]. 中国药房, 2009, 20 (27): 2120 - 2121.

[2] 唐春红, 陈冬梅, 陈岗, 等. 余甘子果实提取物活性成分分离结构鉴定 [J]. 食品科学, 2009, 30 (9): 103 - 108.

[3] Zhang YJ, Tanaka T, Lwamot Y, yang CR, kouno I. Novel norsesquiterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica* J Nat Prod, 2000, 63: 1507 - 1510.

[4] Zhang YJ, Tanaka T, yang CR, kouno I. Phyllaemblicaic acid, a novel highly oxygenated norbisabolane from the roots of *Phyllanthus emblica*. Tetrahedron Lett, 2000, 41 (11): 1781 - 1784.

[5] 赵祖春, 罗庆云, 孙达旺. 毛杨梅及油柑树皮单宁组分的研究 [J]. 林产化学与工业, 1987, (3): 22 - 30.

[6] 潘颖, 钟秋平, 赵新河. 余甘子功能性成分研究和多酚的提取 [J]. 食品工业科技. 2009, (8): 234 - 235.

[7] 魏屹, 丁雪娇, 包金颖. 高效液相色谱法测定余甘子药材中槲皮素的含量 [J]. 时珍国医国药. 2008, (7): 1634 - 1635.

[8] 唐春红, 陈冬梅, 陈岗, 等. 余甘子果实提取物活性成分分离及结构鉴定 [J]. 食品科学, 2009, (9): 103 - 108.

[9] 陈顺天, 黄静波. 从安摩乐科研成果看《本草纲目》的学术价值 [J]. 海峡药学, 1996, 8 (3): 114 - 116.

[10] 李昌玲. 余甘子的药理研究 [J]. 药学进展, 2001, 25 (4): 210 - 213.

[11] 蔡敦保, 陈一农, 黄松春, 等. 余甘果治疗糖尿病高血脂临床观察 [J]. 福建医药杂志, 1994, 16 (4): 42 - 45.

[12] 刘丽梅, 李宝文, 王绿娅. 余甘子抗家兔动脉硬化的实验研究 [J]. 实用全科医学, 2005, 3 (2): 97 - 99.

[13] 刘丽梅, 高政, 李宝文, 等. 余甘子对实验性颈动脉粥样硬化家兔的影响 [J]. 中国临床康复, 2003, 7 (5): 766 - 7.

[14] 芮爱秀, 黄兴国, 唐湘云. 余甘子水溶性鞣质的抗动脉粥样硬化作用机制研究 [J]. 实用预防医学, 2007, 14 (2): 352 - 355.

[15] 林蓉, 刘俊田, 李旭, 等. 槲皮素对血管内皮细胞细胞损伤的保护作用 [J]. 中国循环杂志, 2006, 15 (5): 304 - 305.

[16] Nair MP, Mahajan s, Reynolds JL, et al. The flavonoid

- quercetin inhibits proinflammatory cytokine gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ B system [J]. *clin Vaccine Immunol*, 2006, 13: 319-328.
- [17] Plotnikov MB, Aliev OI, Maslov MJ, et al Correction of haemorheological disturbances in myocardial infarction by diquertin and ascorbic acid [J]. *phytother Res*, 2003, 17 (1): 86-88.
- [18] Hybbard GP, Wolfram S, Lovegrove JA, et al. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 2 (12): 2138-2145.
- [19] 黄婉, 杨耀芳. 女贞子及其有效成分的药理及临床研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12 (7): 772-774.
- [20] 王立新, 韩广轩, 刘文庸, 等. 齐墩果酸的化学及药理研究 [J]. *药学实践杂志*, 2001, 19 (2): 104-107.
- [21] 班晋. 余甘子的经济价值及其发展前景分析 [J]. *广西热带农业*, 2008, 10 (6): 47-49.
- [22] VillacorL, AzziA, ZinggJM, et al. Regulatory role of vitamin and extracellular matrix components of the vascular system [J]. *Mol Aspects Med*, 2007, 28 (5-6): 507-537.
- [23] 海春旭, 自由基医学 [M]. 西安: 第四军医大学出版社. 2006.
- [24] LicL. Studies on Pharmacological effects of Fructus Phyllanthi. *Progr Pharm Sci*, 2001, 25 (4): 210-213.
- [25] Waelti ER, Barton M. Rapid endocytosis of copper-zinc superoxide dismutase into human endothelial cells: role for its vascular activity. *Pharmacology*, 2006, 78 (4): 198-201.
- [26] Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader Li, et al. Heterozygous CuZn superoxide dismutase deficiency produces a vascular phenotype with aging. *Hypertension*, 2006, 48 (6): 1072-1079.
- [27] 刘晓丽, 赵谋明, 杨宝, 等. 余甘子活性成分含量与抗氧化性研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2007, 19: 188-192.
- [28] Choi YJ, Jeong YJ, Lee YJ, et al, Epigallocatechin gallate and quercetin enhance viral signaling in response to oxidant induced human endothelial apoptosis. *J Nutr*, 2005, 135 (4): 707-713.
- [29] 林蓉, 刘俊田, 甘伟杰, 等. 槲皮素对 TNF- α 损伤的血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中药材*, 2004, 27 (8): 597-599.
- [30] 苏俊锋, 郭长江, 韦京豫, 等. 槲皮素体内抗氧化作用的比较研究 [J]. *中国应用生理杂志*. 2002, 18 (4): 382-384.
- [31] 贾淑明, 刘铜华. 常用中药及其活性成分抗糖尿病的作用机制 [J]. *国际中医中药杂志*. 2007, 29 (4): 254-256.
- [32] 毛晓明. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *江苏医药*. 1999, 25 (9): 670-671.
- [33] Ovesna Z, Kozics K, Slamenova D. Protective effects of ursolic acid and oleanolic acid in leukemic cells [J]. *Mutation R*, 2008, (8): 20.
- [34] Oritiz-Andrade RR, Garcia-Jimenez S. Castillo-Espana P, et al. α -Glucoosidase inhibitory activity of the methanolic extract from *Tournefortia hartwegiana*: An anti-hyperglycemic agent [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 109: 48-53.
- [35] Somova Li, Shode FO, Ramnandan P, et al. Cardiogenic and anti-dysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methylmaslinic acid and urol [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11: 121-129.

(编辑: 李 平)

(原文见第 45 页)

Studies on the Crude Drugs with Health Recorded by Baopuzi

LIU Ya-ping, WANG Jian

(School of Basic Medicine, Yunnan Traditional Chinese Medical Institute, Kunming Yunnan, 650500 China)

[**ABSTRACT**] Taking tonics is one of GeHong's health preservation methods. Argumentation within Baopuzi, GeHong described the basic point of view on taking tonics. Taking tonics, including taking "also Dan liquid gold" and taking the natural vegetation and other crude drugs. As GeHong's view, taking "also Dan liquid gold" can live forever, but taking natural vegetation only can prolong life. This article is introducing briefly about the crude drugs from the text in *Baopuzi*.

[**KEY WORDS**] *baopuzi*; taking tonics; crude drugs