

· 综述 ·

红花黄色素改善肝功能和糖脂代谢作用的研究进展

严克敏 朱惠娟 龚凤英

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫健委内分泌重点实验室, 协和转化医学中心 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com

【摘要】 红花黄色素是中药红花的主要有效成分, 已用于临床治疗心、脑血管疾病等。近年研究发现, 红花黄色素还具有改善肝功能和糖、脂代谢的作用。一方面, 红花黄色素能作用于肝脏, 增强肝脏抗氧化应激的能力, 减轻肝脏脂肪变性和纤维化; 另一方面, 红花黄色素能作用于脂肪组织和脂肪细胞, 激活胰岛素信号通路, 促进白色脂肪组织棕色化、抑制脂质合成。红花黄色素具有上述改善代谢的作用, 其有望成为未来治疗肥胖及其相关并发症的一种药物。

【关键词】 红花黄色素; 肝功能; 糖脂代谢; 脂肪; 肝脏

基金项目: 国家自然科学基金 (30540036, 30771026, 81370898, 81471024); 北京市自然科学基金 (7082079, 7182130); 人社部留学人员科技活动项目择优资助经费 (启动类); 国家临床重点专科建设项目单位 (WBYZ2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.006

Advances in the roles of safflower yellow in improving liver function and glucose and lipid metabolism

Yan Kemin, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, The Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

【Abstract】 Safflower yellow, the main active component of the traditional Chinese medicine safflower, has been applied to clinical treatment for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recent studies have demonstrated that safflower yellow played a role in improving liver function and glucose and lipid metabolism. On one hand, safflower yellow could enhance the antioxidant capacity of liver and reduce steatosis and fibrosis of liver. On the other hand, safflower yellow could activate insulin signaling pathway, promote the browning of white adipose tissue and inhibit adipogenesis in adipose tissue and adipocytes. All of these beneficial effects of safflower yellow make it a potential drug to treat obesity and its related diseases in the future.

【Key words】 Safflower yellow; Liver function; Glucose and lipid metabolism; Adipose tissue; Liver

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30540036, 30771026, 81370898, 81471024); Natural Science Foundation of Beijing of China (7082079, 7182130); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security of China; Program of National Key Clinical Specialty Construction (WBYZ2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.006

肥胖及其相关代谢异常性疾病包括糖尿病、高血压、心脑血管疾病等是当今危害人类健康的重大疾病。中医药因具有多靶点作用的特点, 对于肥胖及其相关代谢异常性疾病的治疗具有良好的应用前景。目前, 传统中药红花黄色素已应用于临床, 主要用于心、脑血管疾病^[1-2]。近年来, 有研究报道, 红

花黄色素还具有改善肝功能和糖、脂代谢的作用。本文将对红花黄色素及其在改善肝功能和糖、脂代谢方面的研究进展综述如下。

1 红花黄色素简介

红花 (*Carthamus tinctorius* L.) 是中国重要的中草药, 为菊科植物的干燥花, 具有散瘀止痛、活血通

经的作用。红花黄色素是红花的主要有效成分,由多种查耳酮类化合物组成,包括羟基红花黄色素 A (HSYA)、红花黄色素 B (SYB) 等,其中 HSYA 是红花黄色素的主要成分^[1,3]。目前,已应用于临床的红花黄色素制剂主要有红花黄色素氯化钠注射液和注射用红花黄色素^[1]。

红花黄色素能改善心肌缺血、缺氧及缺血-再灌注损伤、减轻脑水肿、抑制氧化应激和保护肾小管上皮细胞,具有改善急性缺血性心、脑损伤和保护肾脏等作用,可用于治疗冠心病、缺血性脑血管病、糖尿病肾病及下肢深静脉血栓等^[2]。关于红花黄色素的作用机制,已有较多研究报道。首先,红花黄色素能激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路,增加抗氧化物如超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽、血红素加氧酶 1、NAD(P)H 脱氢酶醌 1 等的水平和活性^[4-5]。其次,红花黄色素能抑制 Toll 样受体 4-Myd88 和 p-38/c-Jun 氨基末端激酶-核因子- κ B 信号通路,抑制促炎细胞因子肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 和 IL-12 等的表达,促进抗炎细胞因子 IL-10 的表达^[6-8]。此外,红花黄色素还能抗血小板聚集,抑制细胞凋亡^[8-10]。

2 红花黄色素改善肝功能和糖、脂代谢的作用

2.1 改善肝功能 据报道,用四氯化碳或四氯化碳联合高脂饮食诱导肝脏纤维化的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠模型,其血清肝功能相关指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和碱性磷酸酶 (ALP) 水平显著升高;给予 5 ~ 20 mg/kg 的 HSYA 腹腔注射干预 8 周后,肝脏纤维化大鼠的血清 ALT、AST 和 ALP 水平显著降低^[11-12]。此外,对乙醇诱导肝损伤 SD 大鼠模型给予 2.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 或 10 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的 HSYA 腹腔注射干预 6 周,也能显著降低大鼠血清 ALT 和 AST 水平^[13]。上述结果表明,红花黄色素的主要成分 HSYA 具有改善肝功能的作用。

2.2 降低血糖、改善胰岛素敏感性 红花黄色素能降低血糖、改善胰岛素敏感性。给予高脂饮食诱导的肥胖 ICR 小鼠腹腔注射红花黄色素 (120 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 8 周后,小鼠空腹血糖水平较对照组肥胖小鼠降低了 27.1%;同时,在腹腔注射胰岛素耐量试验 (IPITT) 中,红花黄色素干预后的小鼠,在注射胰岛素后 0、30 和 60 min 的血糖水平均较对照组小鼠显著降低^[14]。给予高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠腹腔注射 100 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的

花黄色素 6 周后,小鼠的空腹血糖和胰岛素水平也显著降低,同时口服葡萄糖耐量试验和 IPITT 的曲线下面积均显著减少,稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 也明显降低^[15]。此外,给予高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠 200 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的 HSYA 灌胃 6 周,也能显著降低小鼠的空腹血糖和胰岛素水平及 HOMA-IR,口服葡萄糖耐量试验的曲线下面积也显著减少^[16]。对于四氧嘧啶诱导的糖尿病 Wistar 大鼠,红花水醇提取物干预也能明显降低空腹血糖水平^[17]。

2.3 减轻体重、减少脂肪含量 动物研究发现,对不同品系高脂饮食诱导的肥胖小鼠,红花黄色素均能减少脂肪含量、减轻体重。给予高脂饮食诱导的肥胖 ICR 小鼠腹腔注射红花黄色素 120 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 8 周后,小鼠的总脂肪含量,包括皮下脂肪、肠系膜脂肪、肾周脂肪和附睾脂肪,较对照组的肥胖小鼠减少 33.0%,同时,小鼠的体脂百分比降低 29.4%^[14]。给予高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠腹腔注射红花黄色素 (100 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 6 周后,小鼠的体重、肾周脂肪和附睾脂肪也显著减少^[15]。在另一个动物实验中,研究者们用不同剂量的红花黄色素给高脂饮食喂养的昆明小鼠灌胃 1 个月,结果发现,0.5 和 1.0 mg/d 的红花黄色素都能显著减轻小鼠的体重,但对摄食量无影响^[18]。此外,红花黄色素的主要成分 HSYA 也能发挥减重、减脂的作用。给予高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠 200 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的 HSYA 灌胃 6 周,小鼠的体重和附睾脂肪重量均显著降低;取附睾脂肪组织制作石蜡切片 HE 染色还发现,HSYA 干预还能减小脂肪细胞的体积^[16]。

2.4 降低血脂 红花黄色素还具有降低血脂的作用。给予高脂饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠腹腔注射 100 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的红花黄色素 6 周后,小鼠的血浆总胆固醇、甘油三酯和游离脂肪酸水平均明显降低^[15]。高脂饮食喂养的昆明小鼠,给予 0.1、0.5 和 1.0 mg/d 的红花黄色素灌胃 1 个月后,小鼠空腹时血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平和 LDL-C/HDL-C 比值也都显著降低^[18]。进一步的机制研究发现,红花黄色素可能是通过抑制细胞内胆固醇的合成而发挥降低血脂的作用^[18]。在大鼠的研究中也有类似结果。四氯化碳诱导的肝脏纤维化的 SD 大鼠,给予 5 ~ 20 mg/kg 的 HSYA 腹腔注射 8 周 (5 次/周),血清总胆固醇和甘油三酯水平显著

降低^[11]。四氧嘧啶诱导的糖尿病Wistar大鼠,给予 $200\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 红花水醇提取物腹腔注射6周后,也观察到空腹总胆固醇、甘油三酯和LDL-C水平显著降低^[17]。

3 红花黄色素改善肝功能的作用机制

3.1 增强肝脏抗氧化应激的能力 HSYA能显著降低SD大鼠肝脏中氧化应激标志物丙二醛的含量及活性氧簇的产生,同时增加抗氧化酶SOD和谷胱甘肽过氧化物酶的mRNA水平以及活性,具有抗氧化应激的作用^[11,13]。同时,HSYA也能显著降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏中的促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达,促进抗炎细胞因子IL-10的表达^[16]。细胞实验也发现,用过氧化氢构建氧化应激的HepG2细胞模型,给予红花黄色素的另一主要活性成分SYB作用后,也能减少其活性氧簇产生和丙二醛含量,促进抗氧化因子Nrf2及其下游的抗氧化酶血红素加氧酶1和NAD(P)H脱氢酶醌1的表达,并增加抗氧化酶SOD和谷胱甘肽过氧化物酶的活力^[19]。上述结果表明,红花黄色素的主要成分能增强肝脏抗氧化应激的能力。

3.2 减轻肝脏脂肪变性 研究发现,红花黄色素能减轻肝脏脂肪变性程度。给予高脂饮食诱导的肥胖C57BL/6小鼠腹腔注射红花黄色素 $100\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 干预6周后,肝脏质量较对照组肥胖小鼠显著降低。同时,取肝组织制作石蜡切片HE染色,发现肥胖小鼠肝脏出现大面积脂质沉积和脂肪变性;而红花黄色素干预后,可显著减少肝脏脂质沉积、减轻肝脏脂肪变性程度^[15]。在对高脂饮食喂养的昆明小鼠的研究中也发现,给予0.1、0.5和1.0 mg/d的红花黄色素灌胃干预4周后,小鼠肝脏脂肪变性程度较对照组明显减轻^[18]。此外,对高脂饮食诱导的肥胖C57BL/6J小鼠,给予 $200\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的HSYA灌胃干预6周,也能显著减轻肝脏脂肪变性程度,减少肝脏脂质沉积^[16]。

3.3 减轻肝脏纤维化 He等^[13]研究发现,给予乙醇诱导肝损伤的SD大鼠 $2.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的HSYA腹腔注射干预6周后,大鼠血清中肝脏纤维化相关标志物透明质酸、层粘连蛋白和Ⅲ型前胶原的水平显著降低,同时肝脏中促纤维化因子转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达也明显减少,表明HSYA可能通过抑制TGF- β 1而发挥抗肝脏纤维化的作用。对四氯化碳诱导的肝脏纤维化SD大鼠,HSYA也能明显抑制TGF- β 1表达、降

低血清中肝脏纤维化相关指标、减轻肝脏纤维化^[11-12]。进一步机制研究发现,HSYA的抗纤维化作用可能与激活过氧化物酶体增殖物活化受体 γ /p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路有关^[12]。

4 红花黄色素改善糖、脂代谢在脂肪层面的作用机制

4.1 激活脂肪组织中的胰岛素信号通路 红花黄色素能促进脂肪组织中胰岛素信号通路相关因子的表达,激活胰岛素信号通路。动物研究发现,高脂饮食诱导的肥胖ICR小鼠脂肪组织中胰岛素信号通路相关因子的表达显著降低,给予 $120\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的红花黄色素腹腔注射干预8周后,小鼠肠系膜脂肪组织中胰岛素信号通路相关因子胰岛素受体底物1(IRS1)、蛋白激酶B(Akt)、糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)和叉头框蛋白O1的mRNA水平均显著增加,分别增加到对照组肥胖小鼠的1.9、2.8、3.3和5.9倍,同时Akt和GSK3 β 的蛋白表达量也增加至对照组肥胖小鼠的3.0和5.2倍^[14]。此外,红花黄色素干预也能增加肥胖小鼠皮下脂肪组织中IRS1、Akt和GSK3 β mRNA水平^[14]。

4.2 促进白色脂肪组织棕色化 红花黄色素能促进白色脂肪组织棕色化。给予高脂饮食诱导的肥胖ICR小鼠 $120\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的红花黄色素腹腔注射干预8周后,小鼠肠系膜脂肪组织中白色脂肪组织棕色化相关基因解耦联蛋白1和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子1 α (PGC1 α)的mRNA水平分别增加至对照组小鼠的8.6倍和6.2倍^[14]。在皮下脂肪组织中也观察到类似的结果。红花黄色素干预后,肥胖小鼠皮下脂肪组织中白色脂肪组织棕色化相关基因PGC1 α 、Ⅲ型纤连蛋白结构域5和PR结构域蛋白16的mRNA水平分别增加至对照组小鼠的2.5倍、6.4倍和2.1倍,同时,PGC1 α 的蛋白表达量增加到对照组小鼠的3.0倍^[14]。

4.3 抑制脂肪细胞分化和脂质合成 HSYA能抑制前脂肪细胞的增殖和分化。笔者研究发现,0.1 mg/L的HSYA作用8 h,能显著抑制3T3-L1前脂肪细胞系的增殖,且该抑制作用呈剂量和时间依赖性^[20-21]。同时,HSYA还能抑制3T3-L1前脂肪细胞的分化、抑制脂质合成,从而减少细胞内的脂质含量^[20-21]。进一步研究还发现,HSYA能通过增强激素敏感性脂肪酶的启动子活性,促进激素敏感性脂肪酶的表达,从而减少细胞内的脂质含量^[20-21]。

综上所述,红花黄色素具有改善肝功能和糖、脂

代谢的作用。一方面,红花黄色素能作用于肝脏,增强肝脏抗氧化应激能力,减轻肝脏脂肪变性和纤维化;另一方面,红花黄色素能作用于脂肪组织和脂肪细胞,激活胰岛素信号通路、促进白色脂肪组织棕色化、抑制脂质合成。红花黄色素改善代谢的作用,使其有望成为未来治疗肥胖症及其相关并发症的一种药物。然而,目前关于红花黄色素改善代谢的研究仍较少,并缺乏在人体的试验,还有待进一步的深入探究。

参 考 文 献

- [1] Zhang LL, Tian K, Tang ZH, et al. Phytochemistry and pharmacology of carthamus tinctorius L[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(2): 197-226. DOI: 10. 1142/S0192415X16500130.
- [2] 红花黄色素临床应用中国专家共识编写组. 红花黄色素临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1167-1173. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170621. 182.
- [3] 邵礼梅, 许世伟, 苏玉娟. 红花药物分析、化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 123-125. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-2406. 2017. 02. 036.
- [4] Ni B, Zhou D, Jing Y, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against angiotensin II induced hypertrophy[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3649-3656. DOI: 10. 3892/mm. 2018. 9399.
- [5] Wang Y, Zhang C, Peng W, et al. Hydroxysafflor yellow A exerts antioxidant effects in a rat model of traumatic brain injury[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3690-3696. DOI: 10. 3892/mm. 2016. 5720.
- [6] Yang XW, Li YH, Zhang H, et al. Safflower yellow regulates microglial polarization and inhibits inflammatory response in LPS-stimulated Bv2 cells[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(1): 54-64. DOI: 10. 1177/0394632015617065.
- [7] Jin M, Wang L, Wu Y, et al. Protective effect of hydroxysafflor yellow A on bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in rats[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(1): 32-39. DOI: 10. 1007/s11655-017-2094-z.
- [8] Bai J, Zhao J, Cui D, et al. Protective effect of hydroxysafflor yellow A against acute kidney injury via the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9173. DOI: 10. 1038/s41598-018-27217-3.
- [9] Sun Y, Xu DP, Qin Z, et al. Protective cerebrovascular effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on ischemic stroke[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818: 604-609. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2017. 11. 033.
- [10] Song X, Su L, Yin H, et al. Effects of HSYA on the proliferation and apoptosis of MSCs exposed to hypoxic and serum deprivation conditions[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 5251-5260. DOI: 10. 3892/etm. 2018. 6125.
- [11] Li Y, Shi Y, Sun Y, et al. Restorative effects of hydroxysafflor yellow A on hepatic function in an experimental regression model of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 47-56. DOI: 10. 3892/mm. 2016. 5965.
- [12] Liu Q, Wang CY, Liu Z, et al. Hydroxysafflor yellow A suppresses liver fibrosis induced by carbon tetrachloride with high-fat diet by regulating PPAR- γ /p38 MAPK signaling[J]. Pharm Biol, 2014, 52(9): 1085-1093. DOI: 10. 3109/13880209. 2013. 877491.
- [13] He Y, Liu Q, Li Y, et al. Protective effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on alcohol-induced liver injury in rats[J]. J Physiol Biochem, 2015, 71(1): 69-78. DOI: 10. 1007/s13105-015-0382-3.
- [14] Zhu H, Wang X, Pan H, et al. The mechanism by which safflower yellow decreases body fat mass and improves insulin sensitivity in HFD-induced obese mice[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 127. DOI: 10. 3389/fphar. 2016. 00127.
- [15] 高秀莹, 郭彩虹, 朱巍. 红花黄色素改善肥胖小鼠脂肪肝及胰岛素抵抗的研究[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 86-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-049X. 2017. 01. 022.
- [16] Liu J, Yue S, Yang Z, et al. Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism[J]. Pharmacol Res, 2018, 134: 40-50. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2018. 05. 012.
- [17] Asgary S, Rahimi P, Mahzouni P, et al. Antidiabetic effect of hydroalcoholic extract of Carthamus tinctorius L. in alloxan-induced diabetic rats[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(4): 386-392.
- [18] Bao LD, Wang Y, Ren XH, et al. Hypolipidemic effect of safflower yellow and primary mechanism analysis[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 6270-6278. DOI: 10. 4238/2015. June. 9. 14.
- [19] Ma Z, Li C, Qiao Y, et al. Safflower yellow B suppresses HepG2 cell injury induced by oxidative stress through the AKT/Nrf2 pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3): 603-612. DOI: 10. 3892/ijmm. 2016. 2462.
- [20] Zhu HJ, Wang LJ, Wang XQ, et al. Hormone-sensitive lipase is involved in the action of hydroxysafflor yellow A (HYSA) inhibiting adipogenesis of 3T3-L1 cells[J]. Fitoterapia, 2014, 93: 182-188. DOI: 10. 1016/j. fitote. 2014. 01. 001.
- [21] Zhu HJ, Wang LJ, Wang XQ, et al. Hydroxysafflor yellow A (HYSA) inhibited the proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes[J]. Cytotechnology, 2015, 67(5): 885-892. DOI: 10. 1007/s10616-014-9783-3.

(收稿日期: 2018-07-26)

(本文编辑: 刘欣)