

广陈皮中多甲氧基黄酮类物质在抗氧化活性方面的临床应用研究

刘慈斌^{1*}, 何伟源², 何伟强^{1#}

¹广东鼎铭药业有限公司, 广东 汕头

²汕头市中心医院心血管内科, 广东 汕头

收稿日期: 2022年6月21日; 录用日期: 2022年7月20日; 发布日期: 2022年7月27日

摘要

为研究广陈皮中多甲氧基黄酮类物质(PMFs)对血脂指标和抗氧化能力的影响, 选择30名志愿者服用4周广陈皮后进行血清学检测表明, 广陈皮对于提高血清中抗氧化酶SOD的水平有显著的作用($P < 0.05$), 同时有降低丙二醛含量的趋势, 表明多甲氧基黄酮类物质对于提高机体的抗氧化能力有一定的作用。通过血清学检测对血脂的影响分析发现, 广陈皮多甲氧基黄酮类物质可明显降低血清TC和LDL-C蛋白水平, 对血清TG也有明显调节作用, 同时还能增加高密度脂蛋白水平, 发挥出降血脂的健康保健作用。PMFs可以调节机体的抗氧化能力, 为PMFs在临床的广泛应用提供一定的理论基础。

关键词

广陈皮, 多甲氧基黄酮类物质, 抗氧化, 应用

Clinical Study on Antioxidant Activity of Polymethoxy Flavonoids from *Pericarpium citri*

Cibin Liu^{1*}, Weiyuan He², Weiqiang He^{1#}

¹Guangdong Dingming Pharmaceutical Co. Ltd., Shantou Guangdong

²Department of Cardiovascular Medicine, Shantou Central Hospital, Shantou Guangdong

Received: Jun. 21st, 2022; accepted: Jul. 20th, 2022; published: Jul. 27th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘慈斌, 何伟源, 何伟强. 广陈皮中多甲氧基黄酮类物质在抗氧化活性方面的临床应用研究[J]. 药物资讯, 2022, 11(4): 335-339. DOI: 10.12677/pi.2022.114043

Abstract

In order to study the effect of polymethoxy flavonoids (PMFs) in *Pericarpium citri Reticulatae* on blood lipid index and antioxidant capacity, 30 volunteers were selected to take *Pericarpium citri Reticulatae* for 4 weeks. The serological test showed that *Pericarpium citri Reticulatae* had a significant effect on increasing the level of antioxidant enzyme SOD in serum ($p < 0.05$), and had a trend to reduce the content of malondialdehyde, indicating that polymethoxy flavonoids had a certain effect on improving the antioxidant capacity of the body. Through the analysis of the influence of serological detection on blood lipids, it was found that the polymethoxy flavonoids of *Pericarpium citri Reticulatae* could significantly reduce the levels of serum TC and LDL-C protein, regulate serum TG, increase the level of high-density lipoprotein, and play a role in reducing blood lipids. PMFs can regulate the antioxidant capacity of the body, which provides a theoretical basis for the wide clinical application of PMFs.

Keywords

Tangerine Peel, Polymethoxy Flavonoids, Antioxidation, Application

Copyright © 2022 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

多甲氧基黄酮类物质(polymethoxylated flavonoids, PMFs)是我国著名传统道地药材广陈皮中的一类主要药用成分。陈皮作为膳食补充剂和香料、调味品、休闲食品和茶的成分很受欢迎。研究表明, 陈皮具有较高的膳食纤维含量和可提取的酮类物质含量, 这些与降低心血管和一些与脂质氧化相关的疾病的风险密切相关。此外, 除了相对较低的毒性和较小的副作用外, 陈皮提取物及其衍生物还具有多种有益的生物活性, 包括抗癌、抗炎、抗氧化和抗病毒活性[1]。陈皮提取物对于理气调肝、降低血脂、预防心脑血管硬化和高血压等慢性疾病也有一定的调节作用[2], 此外, PMFs 还具有抵抗肥胖的潜力[3]。体外总抗氧化能力检测、羟基自由基清除实验均表明, PMFs 具有清除自由基过氧化作用, 并能抑制小鼠心肌组织匀浆的脂质过氧化脂质反应[4]。多甲氧基黄酮类物质的体外抗氧化活性已有大量文献研究, 而在临床上保健应用的研究报道仍少见, 本实验通过检测广陈皮对在我院血常规体检人群的血清抗氧化能力和血脂指标变化的影响, 以期为临床上相关预防应用提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 试验材料

广陈皮 1 年份, 购买自新宝堂陈皮有限公司。本研究中使用的所有 PMFs 均通过相同的标准化大孔树脂色谱法(补充材料和方法)制备。然后通过高效液相色谱(HPLC)-QTOF/MS 和 HPLC-DAD (二极管阵列检测器)对淡黄色 PMFs 提取物粉末进行定性和定量分析。华夏素、川楝素、3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮和橘皮素是广陈皮提取物中的主要成分。经过提取纯化后, 多甲氧基黄酮类化合物的总含量提高到 61.65%。每粒胶囊装入 PMFs 提取物粉末 0.6 g; 1 次服用 5 粒, 1 日 2 次, 共服用 4 周。参考梅振英等[5]检测方法, 陈皮中多甲氧基黄酮类物质平均含量为 3.96 mg/g。

2.2. 仪器设备

TBA-40FR 全自动生化仪(日本东芝医疗系统株式会社);
RHP-100 高速多功能粉碎机(浙江永康市荣浩工贸有限公司);
HWS-26 电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);
Bio Tek Gen5 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);
UV2000 紫外分光光度计(岛津仪器(苏州)有限公司)。

2.3. 临床资料

随机选取在我院进行健康体检的年龄在 40~60 岁之间 30 名体检者志愿者通过访谈征求意见纳入临床试验, 其中 13 例男性, 17 例女性, 平均年龄为 46.2 岁, 志愿者健康状态好。该试验通过我院伦理委员会批准, 获得患者的知情同意。

2.4. 试验分组

试验前于早晨空腹进行静脉采血, 对血清进行分离; 志愿者服用广陈皮 4 周后再采集静脉血。分别使用试剂盒检测血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA), 使用全自动血清生化分析仪检测血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)含量。

超氧化物歧化酶(SOD)测定采用黄嘌呤氧化酶法; 丙二醛(MDA)测定采用硫代巴比妥酸法(TBA), 所用试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

胆固醇测定采用胆固醇氧化酶-过氧化物酶终点法, 三酰甘油测定采用甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶终点法, 高密度脂蛋白测定采用硫酸葡聚糖镁沉淀法, 低密度脂蛋白测定采用聚乙烯硫酸盐沉淀法, 所用试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

2.5. 数据处理

使用 SPSS 20.0 软件对试验数据进行分析处理, 数据结果以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3. 结果与分析

3.1. 志愿者一般情况

志愿者分为使用陈皮和未使用陈皮组各 15 人, 两组之间性别、年龄、血脂相关指标、总超氧化物歧化酶和丙二醛在体检时无明显差异, P > 0.05, 见表 1。

Table 1. General information of research objects

表 1. 研究对象一般情况

	使用陈皮(n = 15)	未使用陈皮组(n = 15)	P 值
性别			0.078
男	7	6	
女	8	9	
平均年龄(岁)	46.2	47.5	0.42
健康状态	良好	良好	

3.2. 多甲氧基黄酮类物质对血清抗氧化能力的影响

对志愿者广陈皮使用前后的血清总超氧化物歧化酶含量检测发现, 服用广陈皮 4 周后血清超氧化物歧化酶活性有显著上升($P < 0.05$), 相比使用前指标提高了 18.08%; 对血清丙二醛含量检测发现, 使用后相比使用前有一定下降趋势, 平均下降 7.49%, 未达到显著水平。表明在临床上服用广陈皮具有提高机体抗氧化水平, 减少脂质氧化的保健作用, 见表 2。

Table 2. Effects of polymethoxy flavonoids on serum antioxidant indexes

表 2. 多甲氧基黄酮类物质对血清抗氧化指标的影响

组别	用前	用后
总超氧化物歧化酶(TSOD) (U/mL)	174.55 ± 17.08	206.12 ± 20.54*
丙二醛(MDA)/(μmol/g)	4.67 ± 0.64	4.32 ± 0.71

注: 同行数据肩标“*”表示差异显著($P < 0.05$)。

3.3. 多甲氧基黄酮类物质对血脂的影响

对志愿者广陈皮使用前后的血脂指标检测比较发现, 服用广陈皮 4 周后血清总胆固醇含量出现下降趋势, 且与服用前相比下降了 8.92%, 差异显著($P < 0.05$); 4 周后血清低密度脂蛋白也出现了显著减低趋势, 降低了 9.52%, 且差异显著($P < 0.05$); 而甘油三酯也呈现出降低趋势, 但统计学上差异不显著($P > 0.05$), 高密度脂蛋白相比未服用表现出上高趋势, 但差异上不显著($P > 0.05$)。实验发现, 日常服用广陈皮, 多甲氧基黄酮类物质可有效降低胆固醇和低密度脂蛋白含量, 对血清甘油三酯也有降低趋势, 还可提高高密度脂蛋白含量, 临床上表现降低血脂的健康保健作用, 见表 3。

Table 3. Changes of blood lipid related indexes before and after taking *Pericarpium citri Reticulatae*

表 3. 服用陈皮前后血脂相关指标变化情况

组别	用前	用后
总胆固醇(TC)	4.82 ± 0.14	4.39 ± 0.21*
甘油三酯(TG)	0.86 ± 0.03	0.74 ± 0.02
高密度脂蛋白(HDL-C)	2.30 ± 0.28	2.54 ± 0.16
低密度脂蛋白(LDL-C)	2.56 ± 0.32	2.32 ± 0.25*

注: 同行数据肩标“*”表示差异显著($P < 0.05$)。

4. 讨论

广陈皮中富含药用成分多甲氧基黄酮类物质(PMFs), 具有抗氧化、抗炎抑菌、免疫调节的生物活性作用。氧化自由基在机体内有极强的氧化反应能力, 参与大量生化代谢反应, 在体内与脂质过氧化物作用后改变多种大分子成分和生物酶的活性, 诱发炎症反应, 给机体细胞正常代谢造成影响和损伤[6] [7]。广陈皮中 PMFs 具有抵抗氧化自由基反应、减少细胞氧化损伤的抗氧化能力。超氧化物歧化酶(SOD)是一种普遍存在的抗氧化酶, 通过将 O_2^- 催化转化为过氧化氢(H_2O_2) [8]。本试验通过检测志愿者连续服用 4 周广陈皮中的 PMFs 后血清超氧化物歧化酶和脂质氧化指示指标丙二醛发现, PMFs 可提高超氧化物歧化酶活性而降低丙二醛含量, 具有明显提高人体血清抗氧化能力的作用。韩丹丹等[9]在细胞实验研究也发现, 广陈皮可明显改善过氧化氢诱导的小鼠细胞氧化损伤, 显著降低细胞内丙二醛水平, 减少细胞氧化

损伤,同时显著提高细胞内超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的生理活性。这些研究与本研究结果相符合。单杨等[10]通过比较柑橘皮中5种多甲氧基黄酮类物质的体外抗氧化能力发现,多甲氧基黄酮类物质在体外可抵抗脂质氧化,对羟基自由基的清除能力较强,且抗氧化能力大于槲皮素和芦丁。同时其体外抗氧化能力也与多甲氧基黄酮类物质的含量和浓度相关,随着浓度提高表现增强趋势。

本研究通过对志愿者连续服用广陈皮4周后的血脂指标分析发现,广陈皮多甲氧基黄酮类化合物在临床上应用可降低血清胆固醇和低密度脂蛋白水平,对血清甘油三酯也有明显调节趋势,同时还能增加高密度脂蛋白水平,促进酯类转运,发挥出明显降血脂的保健作用。俞静静等[11]的研究发现,多甲氧基黄酮类物质在高血脂模型大鼠的代谢网络产生明显的保健作用,对血脂模型组大鼠中能量代谢、甘油酯代谢,具有显著的调节作用。本试验结果与以上报道结果基本一致。广陈皮可通过调节磷脂酰胆碱类代谢物,改善油脂代谢,具有一定防治高脂血症的作用。在作用机制上多甲氧基黄酮类物质可通过抑制mTOR/P70S6K/SREBP通路发挥降脂功效,对人体健康具有明显的保健促进作用[12]。任雪等[13]在大鼠模型上研究广陈皮中多甲氧基黄酮的抗损伤作用,发现广陈皮可通过抑制氧化应激及炎症信号通路的表达,抵抗脂多糖诱导的炎症反应,具有免疫调节作用,对急性损伤的大鼠肺功能具有一定缓解作用。广陈皮多甲氧基黄酮类物质还具有改善糖耐受、脂质代谢,预防代谢性疾病的潜在作用,可期望运用于预防肥胖和肝脏脂肪变性等保健食品、产品和药品的开发上。

本研究通过临床实验证明了广陈皮多甲氧基黄酮类物质对志愿者体内血脂指标和抗氧化指标的作用,为PMFs在高血脂患者中的治疗提供了理论依据。关于PMFs降脂和抗氧化作用的研究较少,本研究思路新颖,但纳入的样本量较小,数据可能会存在偏差,未来还需要继续收集临床样本,验证本研究的结论。同时,未来还可选取高血脂的患者,使其服用广陈皮,进一步验证其降血脂和抗氧化作用。

参考文献

- [1] Miyata, Y., *et al.* (2008) A Citrus Polymethoxyflavonoid, Nobiletin, Is a Novel MEK Inhibitor That Exhibits Antitumor Metastasis in Human Fibrosarcoma HT-1080 Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **366**, 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.11.100>
- [2] 周芳, 彭朵花, 杜方麓. 多甲氧基黄酮的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中南药学, 2008, 16(6): 734-737.
- [3] Saigusa, D., *et al.* (2011) High-Performance Liquid Chromatography with Photodiode Array Detection for Determination of Nobiletin Content in the Brain and Serum of Mice Administrated the Natural Compound. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **400**, 3635-3641. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5031-2>
- [4] 崔佳韵, 梁建芬. 不同年份新会陈皮挥发油的抗氧化活性评价[J]. 食品科技, 2019, 44(1): 98-102.
- [5] 梅振英, 等. 陈皮多甲氧基黄酮类成分组成、提取纯化及生物活性研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(10): 2709-2715.
- [6] 王磊, 等. 柑橘中多甲氧基黄酮生物活性及应用研究进展[J]. 食品科学, 2009, 30(7): 285-290.
- [7] 张海丽. 陈皮提取物的抗氧化活性研究[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 306-309.
- [8] Zelko, I.N., Mariani, T.J. and Folz, R.J. (2002) Superoxide Dismutase Multigene Family: A Comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) Gene Structures, Evolution, and Expression. *Free Radical Biology and Medicine*, **33**, 337-349. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00905-X)
- [9] 韩丹丹. 柑橘果皮中多甲氧基黄酮的提取、分离及抗氧化活性研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2016.
- [10] 单杨, 李高阳, 李忠海. 柑橘皮中多甲氧基黄酮的体外抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2007(8): 100-103.
- [11] 俞静静, 等. 陈皮对高胆固醇血症大鼠的预防作用及其机制[J]. 中成药, 2021, 43(11): 2982-2988.
- [12] 邓航, 等. 柑橘多甲氧基黄酮化合物在心血管疾病中的应用及研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(6): 625-629.
- [13] 任雪. 广陈皮中多甲氧基黄酮提取物对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中农业大学, 2021.