

脂肪酶抑制剂应用于抗肥胖的研究进展*

杨志秋 詹莉莉 傅正伟[△]

(浙江工业大学生物与环境工程学院 浙江 杭州 310032)

摘要:肥胖易引发各种慢性代谢疾病,肥胖在全球的迅速流行引起了人们的关注。脂肪酶抑制剂作为一种作用于肠道内的减肥药物,不进入血液,不会产生中枢神经性副作用,不影响矿物质代谢,是近年来研究的热点。而各种植物提取物作为脂肪酶抑制剂的来源,具有非常巨大的潜力,以其更高的安全性,更广泛的来源,日后必将在新型减肥药品或保健品开发中占有重要的一席之地。本文主要就脂肪酶抑制剂的性质和应用于减肥领域的进展作一简要综述。

关键词:脂肪酶抑制性;肥胖;植物提取物;安全性

中图分类号:R589.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)21-4178-04

Recent Advances of Lipase Inhibitor in the Application of Anti-obesity*

YANG Zhi-qi, ZHAN Li-li, FU Zheng-wei[△]

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, 310032, China)

ABSTRACT: On a global scale, obesity has reached epidemic proportions and is a major contributor to the global burden of chronic disease. Lipase inhibitors show the anti-obesity activity in the intestine without being absorbed into blood. Moreover, lipase inhibitors would not cause any neuropathic side-effect or mineral metabolic turbulence, which make them safer during anti-obesity treatment. Extracts from plants have an enormous potential to be the source of lipase inhibitors, which has caught researcher's focus and will become a new therapy for anti-obesity. Here we briefly reviewed the property of lipase inhibitor and its application in anti-obesity.

Key words: Lipase inhibitor; Obesity; Plant extracts; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)21-4178-04

肥胖症(obesity)是指体内脂肪积聚过多和(或)分布异常、体重增加,是由遗传、环境等因素共同作用的慢性代谢性疾病。据WHO估计,目前全球肥胖症患者超过4亿,而超重人群达到16亿,且预计这个数字到2015年将会翻倍。每年至少有260万人因肥胖症而死亡。Padwal等人(2003年)和Drew等人(2007年)的研究表明,肥胖会导致心血管疾病、高血压、高血脂、糖尿病等疾病的产生,与诸多慢性疾病的产生有密切关系。肥胖发病原因复杂各异,治疗手段主要有饮食干预、运动干预、药物干预及外科手术等。其中,药物治疗是常见的行之有效的治疗手段之一。本文主要就脂肪酶抑制剂的性质和应用于减肥领域的进展作一简要综述。

1 脂肪酶抑制剂的抗肥胖作用机制

脂肪在人体中的代谢如图1所示。以甘油三酯为主的脂质经摄入后,通过胰和胃脂肪酶水解为单酰甘油和游离脂肪酸后,在体内形成脂质颗粒,在小肠内被吸收,重新合成三酰甘油并在脂肪组织中积累。Chiesi等人(2001年)证实了如果脂质吸收过量,最终可导致肥胖。脂肪酶抑制剂通过与胃和小肠中的脂肪酶的活性部分相结合,抑制胃/胰脂肪酶的活性,减少食物中脂类物质(主要是甘油三酯)的消化和吸收,达到控制和治

疗肥胖的目的^[1]。而脂肪酶抑制剂发挥作用后,随同结合的脂肪酶被排出体外,不会对机体造成代谢负担和长期影响。

Malcata等人(1992年)的分析发现,尽管不同源的脂肪酶具有不同的氨基酸组成(残基、分子量、三维结构等),但因生物的同源性和进化过程的保守性,其催化中心却拥有相似或相同的特征区His-X-Y-Gly-Z-Ser-W-Gly或Y-Gly-His-Ser-W-Gly(W, X, Y, Z指非特异性氨基酸),这种保守性为学者通过动物实验研究脂肪酶抑制剂的性质提供了参考。人胰脂肪酶由449个氨基酸组成,N-末端含有被包裹的催化中心,包括Ser152、His263和Asp176。在反应过程中,三者通过与底物形成四面体中间态复合物完成催化过程。

2 减肥药物应用现状与脂肪酶抑制剂的来源

2.1 减肥药物应用现状

目前治疗肥胖的药物主要分为两大类:1)作用于中枢的减肥药,主要是通过抑制食欲,增加饱感,使食物摄取减少,同时通过增加中枢交感传出神经的兴奋性,来兴奋棕色脂肪?3肾上腺素受体,从而增加产热^[2];2)作用于外周的减肥药,主要就是脂肪酶抑制剂。

作用于中枢的药物主要以1998年在美国上市的诺美婷

* 基金项目:国家自然科学基金(30970364)和浙江省自然科学基金(Y3090563)资助项目

作者简介:杨志秋(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:肥胖及糖尿病生理调控。电话:0571-88320742;E-mail:yangzhiqi6@gmail.com

△通讯作者:傅正伟(1963-),男,教授,博士生导师,主要研究方向:生理调控。电话:0571-88320599;E-mail:azwfu@zjut.edu.cn

(收稿日期:2011-03-08 接受日期:2011-03-31)

(Meridia) 为代表, 主要有效成分为西布曲明 (Sibutramine), 是一种 5-HT (5 羟色胺) 再摄取抑制剂。虽然抑制食欲的效果非常显著, 但其副作用和安全性始终备受质疑, 不良反应包括口干、头痛、失眠、便秘以及升高血压、增加心血管疾病风险。在美国, 与 Meridia 相关的 49 例心血管不良反应死亡病例的诉讼案正在进行中。2010 年 10 月, 各国实验证实了 Sibutramine 对心血管疾病的风险已高于临床效益, 美国、欧盟等纷纷停止使用, 我国于 2010 年 11 月决定停止 Sibutramine 制剂和原料药在中国的生产、销售和使用, 已上市销售的药品由生产企业负责召回销毁。另一种口服 cannabinoid 受体拮抗剂 Acomplia, 用于减肥和戒烟, 然而同样存在不良反应问题, 试验显示与对照组比较 Acomplia 使用者更多的因为不良反应而退出试验, Acomplia 还有增加抑郁及焦虑的风险。

如此看来似乎没有真正安全的减肥药。然而最近有一项令人振奋的研究报道^[1], 外周促食欲因子 ghrelin 通过 ghrelin O-酰基转移酶 (GOAT) 活化后发挥作用, 而 Barnett 等人以此酶为靶点构建了抑制剂, 能有效在体外、细胞和体内中抑制 GOAT 的活性。腹腔内注射这种酶抑制物的肥胖大鼠体重增长显著减缓, 葡萄糖耐量也有所改善, 同时并没有影响食欲。这项研究寻找到了新的减肥药物作用途径, 也为减肥药物开发提供了一种新的思路 and 方向。

正因为中枢性药物的安全性尚未完全明晰, 作用于外周的脂肪酶抑制剂在新药开发中的优势就体现了出来, 它不进入人体血管和神经系统, 对人体矿物质平衡以及骨质循环均无影响, 已被证实相对安全性较高。

2.2 脂肪酶抑制剂的来源

目前脂肪酶抑制剂的来源主要有化学合成、天然植物提取物和微生物代谢产物等。Gargonuri 等人 (1997 年) 发现化学合成的有机磷化合物对脂肪酶有明显的抑制作用, 但这类脂肪酶抑制剂主要用于研究脂肪酶催化反应机理。目前用于治疗肥胖的脂肪酶抑制剂主要来源于植物提取物和微生物发酵产物。

Umezawa 等人 (1978 年) 最早于 1978 年从 *Streptomyces lavendulae* MD4-Cl 的发酵液中得到了一种强效胰酯酶抑制剂 esterastin。Ballinger 等人 (2002 年) 从 *Streptomyces toxytricini* 中发现的 lipstatin, 是一种强效的胰脂肪酶不可逆抑制剂, 结构与 esterastin 接近, 随后罗氏公司又成功通过氢化 lipstatin 获得了更稳定的 orlistat (奥利司他), 即 lipstatin 的四氢衍生物, 并于 1997 年由 FDA 批准为抗肥胖药。1994 年, 罗氏公司在日本的研究中心的 Mutoh 等人 (1994 年) 又从 *Streptomyces* sp. NR 0619 菌株中分离得到新的胰脂肪酶抑制剂, 命名为 panclicin A、B、C、D、E。按照与 lipstatin 相似的分离工艺, 获得了纯化的 panclicin A~E。结构分析结果显示, panclicin C~E 为甘氨酸型化合物, 其脂肪酶抑制活性比 orlistat 高 3 倍。Panclicin A、B 为丙氨酸型化合物, 其脂肪酶抑制活性低于 panclicin C~E。2007 年, Kim 等^[2]从红曲发酵物中, 发现了一些红曲色素衍生物具有脂肪酶抑制活性的物质从植物中提取抑制脂肪酶活性成分的报道较多, 按其成分主要有皂苷类 (Saponins)、多酚类 (Polyphenolics) 和萜烯类 (Terpenes)。Hatano 等人 (1997 年) 研究发现, 从水皂角叶中获得的木犀草素及与之结构相似的多元

酚均有脂肪酶抑制作用, 并发现水皂角果实的乙酸乙酯提取物也具有抗胰脂肪酶活性。Moreno 等人 (2003 年) 发现葡萄种子提取液的有效成分具抑制人胰脂肪酶的活性, 可用于治疗肥胖症与糖尿病, 但尚未分离提纯具体抑制剂成分。Polzonetti 等人 (2004 年) 发现橄榄苦苷也可作为脂肪酶的竞争性抑制剂 (抑制常数 $K_i=0.19\text{mmol/L}$, $IC_{50}=0.41\text{mmol/L}$), 具有抗高血压、抗血栓、抗动脉粥样硬化等作用。Ninomiya 等人 (2004 年) 对鼠尾草 (*Salvia officinalis* L.) 叶中分离所得成分进行胰脂肪酶活性抑制率的生物鉴定, 得到的几种松香烷型二萜 (鼠尾草酸、鼠尾草酚等) 和三萜 (齐墩果酸) 均具抑制活性。其中, 鼠尾草酸可显著抑制橄榄油组小鼠血浆中甘油三酯浓度的升高 (口服剂量 $5\sim20\text{mg/kg}$)。较早发现的具有脂肪酶抑制性的几种植物提取物列于表 1^[3]。

虽然新型微生物源脂肪酶抑制剂开发进展缓慢, 但是从植物各个部分的提取物中不断发现了具有抗脂肪酶活性的物质, 同时各种植物提取物对血脂等肥胖相关指标的改善效果也陆续被报道。

Won 等^[4]在甘草属植物 *Glycyrrhiza uralensis* 的根中发现了具有脂肪酶抑制性的化合物 Licochalcone A, 在人造底物和天然甘油三酯作为底物时, 均对胰脂肪酶分解产生油酸的活性产生显著抑制效果 (抑制常数 $K_i=11.2\mu\text{g/mL}$, $IC_{50}=35\mu\text{g/mL}$)。Zhao 等人 (2005) 在体外实验中发现桔梗皂苷具有脂肪酶抑制性, 在对饮食诱导的肥胖大鼠进行治疗时发现, 桔梗皂苷使排泄物中脂质升高了 2.1-3.2 倍, 同时对血清和肝脏的甘油三酯和胆固醇水平均有下调作用, 并上调 HDL 和下调 LDL 水平, 对肥胖治疗具有积极意义。McDougall 等^[5]通过体外实验研究了各种浆果提取物内多酚化合物的脂肪酶抑制活性, 发现蓝莓有轻微的脂肪酶抑制性, 而越橘 (Whilst lingonberry)、北极悬钩子 (Arctic bramble)、野生黄梅 (Cloudberry)、草莓 (Strawberry) 和覆盆子 (Raspberry) 的提取物活性较强, 其中野生黄梅具有强烈抑制效果, EC_{50} 达到 $5\mu\text{g phenols/mL}$ 。这些浆果本身就供食用且来源广泛, 具有相当大的开发潜力。

2010 年, Birari 等^[6]在以脂肪酶抑制性作为筛选依据研究植物时发现 *Murraya koenigii* (L.) Spreng 的叶提取物具有抗肥胖活性。Kumar 等^[7]于 2010 年在两种苹果 (*Malus pumila* 和 *Spondiasdulcis*) 渣中分离得到一类胶质, 在体外油酸体系中具有相当于 orlistat 的强效脂肪酶抑制性, 抑制率高达 94.30%, 有可能成为继 orlistat 后又一脂肪酶抑制剂类抗肥胖药物。Kim 等^[8]在 *Morus bombycis* 的根提取物中也发现了强效的脂肪酶抑制剂, 其 IC_{50} 为 $2.07\mu\text{g/mL}$, 这种提取物同时对 3T3-L1 细胞系具有促进脂肪分解的作用。

同时, 从中国传统医学中医的诸多草药中也发现了脂肪酶抑制剂的踪迹。Zheng 等^[9]研究了 37 种传统中药的抗肥胖活性, 发现这些中药提取物中, 有 6 种具有 30% 以上的强烈抗脂肪酶活性物质, 分别是 *Millettia reticulata* Benth. (藤条)、*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. (根和茎)、*Prunella vulgaris* L. (穗)、*Rheum palmatum* L. (根和茎)、*Salvia miltiorrhiza* Bge. (根和茎)、*Uncaria macrophylla* Wall. (地上部分)。其中 *Prunella vulgaris* L. 和 *Rheum palmatum* L. 的体外脂猪胰脂肪酶抑制率分

别高达 74.7%和 53.8%,接近 orlistat (93.5%),同时作为潜在的开发药物,可能具有比 orlistat 更温和的生理作用和较少的副作用。继 Wang 等^[12]发现中药配方 TZQ 对糖尿病有治疗效果后,Wang 等^[13]在其基础上研制了由红牡丹根、桑叶、莲叶、丹参和山楂叶组成的改良型药方 TZQ-F,对其进行纯化分离得 8 种萃取物,体外实验表明,其中 3 种具有二糖酶抑制活性,3 种具有脂肪酶抑制活性,5 种具有自由基清除作用。糖尿病患者常伴有肥胖,这些活性成分能够在改善糖尿病症状的同时对肥胖起到控制作用。

3 脂肪酶抑制剂用于人类临床肥胖治疗

赛尼可 (Xenical),有效成分为 orlistat,是目前临床应用的唯一脂肪酶抑制剂减肥药物,也是唯一不作用于大脑中枢神经、不进入血液的抗肥胖药物。本文以 orlistat 为例简单综述脂肪酶抑制剂在人类临床肥胖治疗中的应用现状。

orlistat 化学结构如图 2 所示。它通过共价结合脂肪酶活性位点上的丝氨酸残基发挥抑制作用。此外,临床表明 orlistat 对肝硬化、脂肪肝、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗、血压以及导致动脉粥样硬化的高脂血症有改善作用。典型的临床剂量为每次 120mg,3 次 / 天,此剂量对脂肪吸收抑制率可以降低达约 30%,具有显著的抗肥胖效果。研究人员最近开发了纳米级的 orlistat 微粒,体外实验中发现这种处理能提高 orlistat 的溶解率和脂肪酶抑制率^[14]。

然而,orlistat 十几年来临床应用也发现了不少问题。Sjöström 等人 (1998 年) 和 McDuffe 等人 (2002 年) 的一些研究表明 orlistat 会导致脂肪泻、胃胀气、油脂斑点、大便失禁等肠胃副作用。虽然 orlistat 不会影响肠促胰酶分泌和食欲,但是它确实降低了人体对某些脂类营养素的吸收。Sjöström 等人 (1998 年)、McDuffe 等人 (2002 年) 和 Drew 等人 (2007 年) 指出,orlistat 会引起人体对某些脂溶性维生素如 A、D、E 的吸收,从而需要在饮食中补充。最新的研究表明,orlistat 同样会对必需脂肪酸如花生四烯酸 (ARA)、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 等的吸收,在饮食中补充鱼油或有助于改善缺乏情况^[15]。值得注意的是,DHA 和 EPA 的补充过量也会引起如头晕恶心等不良反应,甚至改变原来的降血压抗炎症效果,变为升高血压和促炎症。因此在应用脂肪酶抑制剂和补充鱼油的剂量博弈上需要更深入的探讨。上述问题也是脂肪酶抑制剂类药物开发要面对并有待解决的问题。

此外,orlistat 作为非纯天然化合物,也曾出现极少的肝脏毒性报告。2010 年 9 月 1 日,我国国家药监局继欧美药监部门之后也决定修改其说明书,警示 "使用奥利司他已有罕见的转氨酶升高、碱性磷酸酶升高和重度肝炎的报告,并出现肝衰竭病例,其中部分患者需要进行肝移植或可直接导致死亡。" 相较之下,植物源性脂肪酶抑制剂作为天然食源物质,虽然有些成分尚未明确,但可以推测安全性将比 orlistat 更高,至少在目前没有关于植物源脂肪酶抑制剂的毒性报告。

各种副作用使各类减肥药物的安全性问题受到关注,营养学家指出^[16],在药物开发和临床使用过程中需要医护人员更深入的了解病人用药情况,以避免忽略意想不到的副作用和药物毒性。

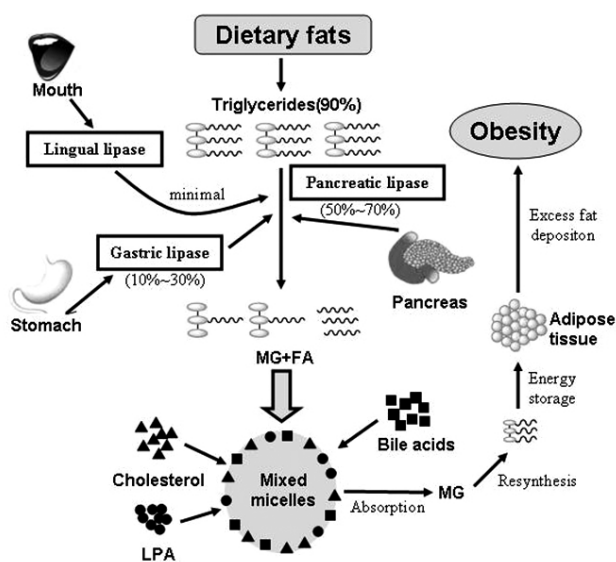


图 1 脂质在人体内的代谢途径
Fig. 1 The metabolize approach of lipid in human body

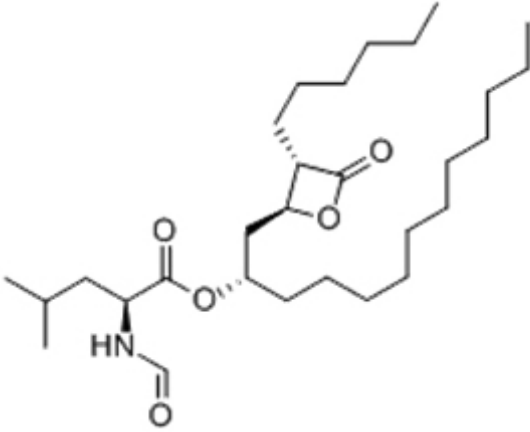


图 2 orlistat 的分子结构
Fig. 2 The molecular structure of orlistatq

4 展望

近年来不断的研究成果表明,植物作为天然脂肪酶抑制剂来源具有相当大的开发潜力。相对于微生物生产的脂肪酶抑制剂,植物源的脂肪酶抑制剂虽然吸收抑制率大多较低,且具体活性成分大多难以判断。但是凭借其相对比较廉价、来源广泛且相对安全可靠较高的优势,日后必将在新型减肥药品或保健品开发中占有较为重要的一席之地。

参考文献 (References)

[1] Sá nchez J, Priego T, Palou M, et al. Oral supplementation with physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life [J]. Endocrinol, 2008, 149(2): 733-740

[2] Park S, Hong SM, Sung SR, et al. Long term effects of central leptin and resistin on bodyweight, insulin resistance, and beta-cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling [J]. Endocrinol, 2008, 149(2): 445-454

[3] Barnett BP, Hwang Y, Taylor MS, et al. Glucose and Weight Control

表 1 部分较早发现的植物源脂肪酶抑制剂
Table 1 Lipase inhibitors found in plant extracts early years

Source	Active component	Experimental methods (treated dose, subjects, duration of treatment)	Major activity	References
Vitis vinifera	Crude ethanolic extract	1mg/ml, 3T3-L1 adipocyte, 8 days	Inhibitory effect on lipase activity = 80%	Moreno et al. (2003)
Salvia officinalis L. (leaf)	Methanolic extract (carnosic acid)	Inhibitory activity of pancreatic lipase	IC50 = 36 μg/ml	Ninomiya et al. (2004)
Eriochloa villosa	Crude methanolic extract	0.2 mg/ml, inhibitory activity of pancreatic lipase	Inhibitory effect on lipase activity = 83%	Sharma et al. (2005)
Orixa japonica	Crude methanolic extract	0.2 mg/ml, inhibitory activity of pancreatic lipase	Inhibitory effect on lipase activity = 81%	Sharma et al. (2005)
Setaria italic	Crude methanolic extract	0.2 mg/ml, inhibitory activity of pancreatic lipase	Inhibitory effect on lipase activity = 80%	Sharma et al. (2005)
Afromomum meleguetta Spilanthes acmella	Crude ethanolic extract	2 mg/ml, inhibitory activity of pancreatic lipase	90%,40% lipase inhibition, respectively	Ekanem et al. (2007)

in Mice with a Designed Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor [J]. Science, 2010, DOI:10.1126/ Science, 1196154

[4] Kim JH, Kim HJ, Kim C, et al. Development of lipase inhibitors from various derivatives of monascus pigment produced by Monascus fermentation [J]. Food Chem, 2007, 101(1): 357-364

[5] Yun JW. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review [J]. Phytochemistry, 2010, 71(14-15): 1625-1641.

[6] Won SR, Kim SK, Kim YM, et al. Licochalcone A: A lipase inhibitor from the roots of Glycyrrhiza uralensis [J]. Food Research International, 2007, 40(8):1046-1050

[7] McDougall GJ, Kulkarni NN, Stewart D, et al. Berry polyphenols inhibit pancreatic lipase activity in vitro [J]. Food Chem, 2009, 115(1): 193-199

[8] Birari R, Javia V, Bhutani KK. Antiobesity and lipid lowering effects of *Murraya koenigii* (L.) Spreng leaves extracts and mahanimbine on high fat diet induced obese rats [J]. Fitoterapia, 2010 (Article in press)

[9] Kumar A, Chauhan GS. Extraction and characterization of pectin from apple pomace and its evaluation as lipase (steapsin) inhibitor [J]. Carbohydr Polym, 2010, 82(2): 454-459

[10] Kim YS, Lee YM, Kim H, et al. Anti-obesity effect of *Morus bomby-*

cis root extract: Anti-lipase activity and lipolytic effect [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 130(3): 621-624

[11] Zheng CD, Duan YQ, Gao JM, et al. Screening for Anti-lipase Properties of 37 Traditional Chinese Medicinal Herbs [J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(6): 319-324

[12] Wang W, Miura T, Shi H, et al. Effect of tangzhiqing on glucose and lipid metabolism in genetically type 2 diabetes kk-Ay mice [J]. J Health SCI, 2008, 54(2): 203-206

[13] Wang T, Zhang D, Li Y, et al. Regulation effects on abnormal glucose and lipid metabolism of TZQ-F, a new kind of Traditional Chinese Medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 575-582

[14] Dolenc A, Govedarica B, Dreu R, et al. Nanosized particles of orlistat with enhanced in vitro dissolution rate and lipase inhibition [J]. Int J Pharm, 2010, 396(1-2): 149-155

[15] Cruz-Hernandez C, Oliveira M, Pesci1a G, et al. Lipase inhibitor orlistat decreases incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in rat tissues [J]. Nutrition Research, 2010, 30(2): 134-140

[16] Fragkiadakis GA, Toutoudaki M, Tsatsakis A. Anti-obesity drugs: The role of dieticians in monitoring side effects and toxicity [J]. Toxicol Lett, 2010,196(1): S101