

冬瓜荷叶茶减肥降脂作用机制研究

王献瑞 曹婷婷 王耘

北京中医药大学中药学院中药信息学系

DOI:10.32629/fcmr.v1i1.346

[摘要] 目的：在分子水平诠释冬瓜荷叶茶减肥降脂作用机制，阐明其传统减肥理论与现代科学理论的关系。方法：整合相关数据，构建冬瓜荷叶茶减肥降脂分子生物网络，采用现代科学理论和传统理论加以分析。结果：分子网络中共有 145 个节点，480 条边，从中筛选得到荷叶碱等 17 个关键化学成分以及 P18031、P37231 等 5 个关键作用靶点。结论：冬瓜荷叶茶主要通过改善膀胱平滑肌及下尿路症状(LUTS)，活化激素敏感性脂肪酶(HSL)，抑制胰岛素和瘦素抵抗等多种途径发挥减肥降脂作用；这与冬瓜荷叶茶传统减肥理论相契合，有助于其传统减肥理论的“现代化”理解，可为中医药理论现代化研究提供参考依据。

[关键词] 冬瓜荷叶茶；减肥降脂；作用机制；肥胖；中医药理论现代化

The Mechanism of Winter Melon Lotus Leaf Tea for Weight Loss and Fat Reduction

Wang Xian-rui Cao Ting-ting Wang Yun

Information Engineering research Center for Traditional Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

[Abstract] Objective: To elucidate the molecular mechanism of winter melon lotus leaf tea for weight loss and lipid reduction at the molecular level, and clarify the relationship between its traditional “weight loss” theory and modern scientific theory. Methods: Integrating relevant data, and building a molecular biological network for weight loss and lipid reduction of winter melon lotus leaf tea, which was further analyzed by modern scientific theory, with its traditional “weight loss” theory. Results: There were 145 nodes and 480 edges in the molecular network, from which 17 key chemical components, such as nuciferine, and 5 key targets such as P18031、P37231 were screened; Its traditional “weight loss” theory is consistent with modern scientific theoretical analysis. Conclusion: Winter melon lotus leaf tea plays a role in eliminating phlegm and dampness, reducing weight and fat by improving bladder smooth muscle and lower urinary tract symptoms (LUTS), activating hormone sensitive lipase (HSL), inhibiting insulin and leptin resistance, etc. this is consistent with traditional “reducing weight” theory of winter melon and lotus leaf tea, which is helpful to the “modernization” understanding of its traditional weight loss theory. It can provide reference and basis for modernization of traditional Chinese medicine (TCM) theory.

[Keywords] winter melon lotus leaf tea; weight loss; mechanism; obesity; modernization of TCM theory

肥胖已被世界卫生组织(WHO)确定为世界十大慢性疾病之一，不但影响人的外在形象，还可诱发诸多并发症如糖尿病、脂肪肝、抑郁症等，其危害不容忽视^[1-3]。对于肥胖的治疗，西方减肥药大多存在易反弹、毒副作用强等缺点^[4-5]。然而，中药减肥产品因具有天然无污染、疗效持久、副作用小等优点而广受欢迎^[6]。

中医药理论认为，肥胖发病机理为痰湿内生、肾阳虚衰。脾胃气虚，则运化无力，水谷精微失于输布，化为膏脂、痰湿，滞留体内而致肥胖；肾阳虚衰，则水液失于蒸腾汽化，致血行迟缓，痰湿内积而致肥胖^[7]。冬瓜荷叶茶作为经典减肥茶，是以冬瓜皮、荷叶、决明子为主，辅以玫瑰花调配而成。基于传统中医药理论可知：冬瓜皮可降脂消肿、利湿排脓；荷叶性凉，可利水消肿、减肥降脂；决明子可清热排毒、润肠通便，三者合用发挥化痰祛湿、通淋利尿、减肥降脂之功效。

现代科学技术的不断发展为中医药传统理论的继承与发扬提供了良好的条件。研究者采用现代科学理论、方法分别对冬瓜皮、决明子等开展了系列研究以期支持传统减肥相关理论，推进中医药理论现代化。如Yan K等人通过实验证明荷叶水提取物

显著降低肥胖大鼠的内脏脂肪并改善胰岛素抵抗，推测可能与调节PPAR γ 2以及GLUT4表达有关^[8]。T zeng等人发现决明子乙醇提取物可调节蛋白激酶(AMPK)依赖性的信号通路，进而明显降低血浆脂质水平和肝脂质过多的积累^[9]。然而，针对冬瓜荷叶茶的研究都是基于对上述单味成分的分析，未在分子水平上系统解析冬瓜荷叶茶减肥降脂作用机制，且未系统阐明冬瓜荷叶茶传统减肥理论与其现代科学理论的关系。

本论文以冬瓜荷叶茶为例，并利用“中药作用机理辅助解析系统”^[10]构建出冬瓜荷叶茶减肥降脂的分子生物网络，从分子水平上阐明作用机制，为其减肥降脂功效提供理论依据，并阐明其传统“减肥”理论与现代科学理论的关系，以期推进传统减肥理论现代化进程，为中医药理论现代化研究提供参考和依据。

1 数据来源与分析方法

1.1 数据来源

冬瓜皮、荷叶、决明子、玫瑰花数据来源于《中药活性成分手册》、TCMSP(中药化学成分数据库)；蛋白与蛋白相互作用数据来源于 STRING: Functional Protein Association

Networks数据库; 化学成分与靶点相互作用数据来源于STITCH: Chemical-Protein Interactions数据库以及本实验室经过文献整理、数据挖掘所整理的化学成分与靶点间相互作用关系数据。疾病靶点数据来源于Therapeutic Targets Database数据库等。

1.2 分析方法

基于“中药作用机理辅助解析系统”构建冬瓜荷叶茶减肥降脂分子生物网络。实体语法系统(entity grammar systems, EGS)是建立“中药作用机理辅助解析系统”的根本框架,是针对生物复杂系统研究而提出的一种形式语法系统^[11]。其可由五元组(VN, VT, F, P, S)或四元组(V, F, P, S)表示。其中VN代表非末端字符集,VT代表末端字符集, $VN \cap VT = \Phi$; V表示构成实体的字符集, $V = VN \cup VT$; F代表基本元素之间的结构关系; P代表推理演绎的基本规则; S代表系统的初始状态。

在本研究中构成实体的字符集为 $V=V1 \cup V2 \cup V3 \cup V4 \cup V5$ 。其中 $V1$ 代表冬瓜皮、荷叶、决明子、玫瑰花的集合； $V2$ 代表上述四味原料化学成分的集合； $V3$ 代表化学成分作用的靶点集合； $V4$ 代表肥胖的相关靶点， $V5$ 代表肥胖。 F 代表分子网络关系中各类节点结构类型的集合， P 为基于上述实体进行演绎推理的规则集合，具体演绎推理过程详见参考文献^[12]。

1.3 分子生物网络的构建

本文采用cytospace_v 3.7.2构建冬瓜荷叶茶减肥降脂的分子生物网络图,将步数阈值设置为4,即对于5步或5步以上的传递关系不予考虑从而得到包含“V1—V2—V4—V5”及“V1—V2—V3—V4—V5”的分子生物网络图。

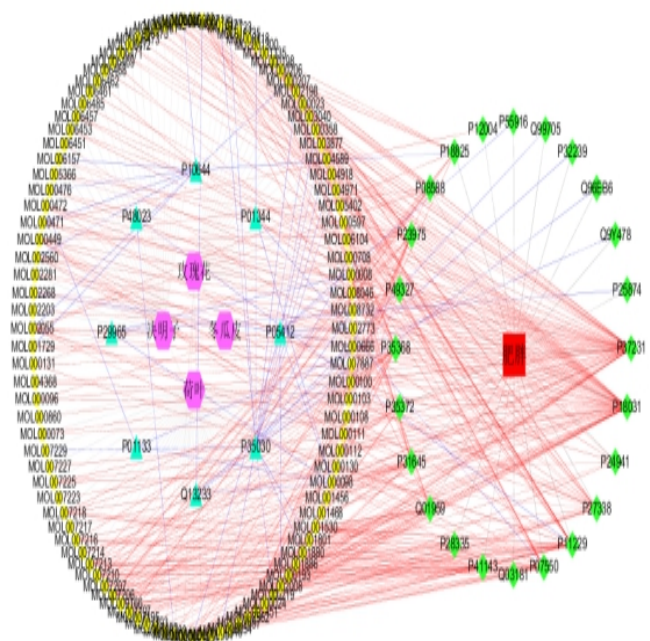


Fig.1 Molecular biological network of Winter melon lotus leaf tea for weight loss and fat reduction
图1 冬瓜荷叶茶减肥降脂的分子生物网络

2 结果与分析

2.1 冬瓜荷叶茶减肥降脂分子生物网络

本文得到冬瓜荷叶茶减肥降脂分子生物网络(图1)。网络中共有145个节点,480条边,其中紫色六边形分别代表冬瓜皮、荷叶、决明子、玫瑰花;黄色圆形代表化学成分;淡蓝色三角形代表成分作用靶点;绿色菱形代表肥胖靶点,红色正方形代表肥胖。灰色边代表包含关系,红色边代表直接作用,蓝色边代表间接作用。节点连通度越大,则该节点越重要。图1中不涉及蛋白相关的细胞信号转导通路。

2.2 分子生物网络中化学成分辨析

由图1可知冬瓜荷叶茶中92个化学成分直接作用于肥胖相关靶点,同时有36个化学成分间接作用于肥胖靶点,进而发挥对肥胖的改善作用。在一定程度上说明冬瓜荷叶茶减肥降脂的内在物质基础。利用Centicscape 2.2进行网络分析,计算每个化学成分的点出度(Out degree),并以度值 ≥ 6 的成分节点作为关键节点。结果显示共有17个关键化学成分(表1)。从表1可以得出冬瓜荷叶茶关键成分为荷叶生物碱类、决明子醇酮以及玫瑰花酚醇类化合物,尤以荷叶生物碱为最。

表1 关键化学成分及其作用的肥胖相关靶点
Table 1 Key chemical components and their obesity-related targets

成分来源	分子名称	对应靶点
荷叶	山奈酚	P23975, P35368, P11229, P18031, P37231, P55916
	番荔枝碱	P35368, P35372, P31645, P41143, P07550, P11229
	莲碱	P35368, P35372, P31645, P41143, P07550, P11229
	二苯胺	P18825, P08588, P35368, P31645, Q01959, P11229, P27338
	N-甲基巴婆碱	P35368, P35372, P31645, Q01959, P28335, P41143, P07550, P11229
	乌药碱	P18825, P08588, P35368, P31645, Q01959, P07550, P11229, P37231
	O-去甲荷叶碱	P23975, P35368, P35372, P31645, Q01959, P28335, P41143, P07550, P11229
	荷叶碱	P23975, P35368, P35372, P31645, Q01959, P28335, P41143, P07550, P11229
决明子	D-甲基乌药碱	P18825, P08588, P23975, P35368, P35372, P31645, Q01959, P28335, P41143, P07550, P11229, P37231
	罂粟碱	P18825, P08588, P23975, P35368, P35372, P31645, Q01959, P28335, P41143, P07550, P11229, P37231
	豆甾醇	P08588, P23975, P35368, Q01959, P07550, P11229, P27338, P37231
决明子	决明酮	P18825, P08588, P35368, P31645, P07550, P27338, P18031, P37231
	芍药醇	P18825, P08588, P23975, P35368, Q01959, P07550, P11229, P27338, P32239, Q96E86
	异丁香酚	P18825, P08588, P23975, P35368, Q01959, P07550, P11229, P27338
玫瑰花	β-谷甾醇	P35368, P35372, P31645, P07550, P11229, P18031, P37231, P55916
	甲基丁香酚	P18825, P08588, P23975, P35368, Q01959, P07550, P11229, P27338, P31645
玫瑰花/荷叶	槲皮素	Q03181, P07550, P27338, P18031, P37231, P55916, P32239, Q96E86, Q9Y478, P25874

2.3 冬瓜荷叶茶减肥降脂作用机制分析

从图1得到24个肥胖靶点(表2)。计算表2中肥胖靶点的点入度(In degree), 并取度值>20的靶点作为关键靶点, 共得到P18031、P37231、P11229、P07550、P35368五个关键靶点, 分别

为酪氨酸蛋白磷酸酶、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、毒蕈碱型乙酰胆碱受体M1、 β -2肾上腺素受体、 α -1肾上腺素受体。

表2 原发性肥胖的相关靶点

Table 2 Related targets of primary obesity

作用方式	蛋白编号	基因名称	蛋白名称
直接作用	P37231	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
	P18031	PTP1B	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1
	P24941	CDK2	Cyclin-dependent kinase 2
	P27338	MAOB	Amine oxidase [flavin-containing] B
	P12004	PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
	Q03181	PPARD	Peroxisome proliferator-activated receptor delta
	P41143	OPRD1	Delta-type opioid receptor
	P28335	HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C
	Q01959	SLC6A3	Sodium-dependent dopamine transporter
	P31645	SLC6A4	Sodium-dependent serotonin transporter
	P35372	OPRM1	Mu-type opioid receptor
	P35368	ADRA1B	Alpha-1B adrenergic receptor
	P49327	FASN	Fatty acid synthase
	P23975	SLC6A2	Sodium-dependent noradrenaline transporter
	P08588	ADRB1	Beta-1 adrenergic receptor
直接/间接	P18825	ADRA2C	Alpha-2C adrenergic receptor
	P07550	ADRB2	Beta-2 adrenergic receptor
	P11229	CHRM1	Muscarinic acetylcholine receptor M1
间接作用	P55916	UCP3	Mitochondrial uncoupling protein 3
	Q99705	MCHR1	Melanin-concentrating hormone receptor 1
	P25874	UCP1	Mitochondrial brown fat uncoupling protein 1
	P32239	CCKBR	Gastrin/cholecystokinin type B receptor
	Q96EB6	SIRT1	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1
	Q9Y478	PRKAB1	5'-AMP-activated protein kinase subunit beta-1

在胰岛素信号级联反应中,PTP1B使胰岛素受体底物(IRS)、胰岛素受体(IR)去磷酸化,抑制胰岛素信号通路的激活,阻碍4型葡萄糖转运蛋白(GLUT4)的转运过程,进而降低葡萄糖的摄取率和利用率等^[13]。在瘦素信号通路中,PTP1B使瘦素受体相关激酶JAK2去磷酸化失活,导致受体无法对瘦素作出应答从而引起瘦素抵抗,致使机体能量消耗降低,脂肪沉积^[14]。

PPAR γ 可结合脂联素受体,促进脂联素转录,脂联素磷酸化则可激活骨骼肌及腺苷酸活化蛋白激酶,促进糖利用及脂肪酸氧化,加强胰岛素的敏感性,对降低血糖、血脂有明显效果^[15]。PPAR γ 还可抑制脂肪细胞分泌促炎脂肪因子TNF- α 和IL-6等,进而避免脂肪沉积^[16]。此外,PPAR γ 在脂肪细胞的增殖分化,特异基因的表达,脂肪酸代谢,调节脂肪细胞内分泌等方面都发挥着重要的作用^[17-18]。

肥胖及伴随的代谢综合征与下尿路症状的发生(LUTS)呈正相关,并与膀胱平滑肌功能障碍有关^[19]。毒蕈碱型乙酰胆碱受体M1(CHRM1)可通过Gs激活腺苷酸环化酶,引起平滑肌收缩,腺体分泌、脂肪酶活化等效应,进而改善脂质代谢。高热量饮食诱导的肥胖型大鼠体内乙酰胆碱受体M1、M3表达明显减少,而治疗组在缓解大鼠肥胖的同时,乙酰胆碱受体M1、M3表达显著增加^[20]。这均

表明毒蕈碱型乙酰胆碱受体M1与肥胖的正向调节关系。

脂肪细胞表面的 β -2亚型(ADRB2)及 α -1 B亚型(ADRA1B)等肾上腺素受体,可与Gs蛋白偶联,激活下游的腺苷酸环化酶,使脂肪细胞内的ATP转变为环腺苷酸(cAMP),而环腺苷酸(cAMP)作为第二信使加强cAMP依赖性蛋白激酶A表达,使激素敏感性脂肪酶(HSL)活化,促进甘油三酯的水解^[21]。

综上所述,冬瓜荷叶茶中多种成分可直接或间接调节肥胖的关键靶点,进而起到对肥胖的改善作用,具有多成分、多途径、多靶点的特点。本文很好地解释并证明了冬瓜荷叶茶传统“利水消肿、化痰祛湿、减肥降脂”的理论:冬瓜荷叶茶通过毒蕈碱型乙酰胆碱受体(CHRM1)改善膀胱平滑肌及下尿路症状(LUTS),起到利水消肿、化痰祛湿的作用;通过增加胰岛素敏感性,促进糖脂代谢;加强cAMP-依赖性蛋白激酶A表达,活化激素敏感性脂肪酶(HSL),加速脂肪分解等途径发挥减肥降脂作用。采用现代科学理论及方法分析得到的结果与冬瓜荷叶茶传统减肥理论相契合,不仅有助于系统了解冬瓜荷叶茶减肥降脂的分子作用机制,而且有助于其传统中医药减肥理论的“现代化”理解,可为中医药理论现代化研究提供参考和依据。

3 结论与展望

本文构建了冬瓜荷叶茶减肥降脂分子生物网络,发现其主要通过改善膀胱平滑肌及下尿路症状(LUTS),活化激素敏感性脂肪酶(HSL),抑制胰岛素和瘦素抵抗等多种途径发挥减肥降脂作用。该结果系统阐释了冬瓜荷叶茶减肥降脂的分子作用机制,与冬瓜荷叶茶传统“利水消肿、化痰祛湿、减肥降脂”理论相契合,有助于其传统减肥理论的“现代化”理解,可为中医药理论现代化研究提供参考依据。

随着未来相关研究的深入发展,相关数据库的完善,基于“中药作用机理辅助解析系统”的现代科学理论分析将会越来越系统、全面。同时,以现代科学理论、方法诠释传统中医药理论,对加深传统中医药理论的理解,增强中医药的说服力和可信度,促进中医药现代化的发展具有重要意义。

[参考文献]

- [1]Antonino De Lorenzo,Santo Gratteri, Paola Gualtieri,etal.Why primary obesity is a disease?[J].Journal of Translation Medicine, 2019,17(1):169-181.
- [2]Katsiki Niki,Anagnostis Panagiotis,Kotsa Kalliopi,etal.Obesity, Metabolic Syndrome and the Risk of Microvascular Complications in Patients with Diabetes mellitus.[J].Current pharmaceutical design,2019,25(18):2051-2059.
- [3]Jantaratnotai N,Mosikanon K,Lee Y,etal. The interface of depression and obesity.[J].Obesity Research & Clinical Practice, 2017,11(1): 1-10.
- [4]Krentz A J,Fujioka K,Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments:focus on adverse side-effect profiles.[J].Diabetes, Obesity & Metabolism, 2016,18(6):558-570.

[5]Bessesen D H, Van Gaal L F. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy.[J]. The Lancet. Diabetes & Endocrinology, 2018, 6(3): 237-248.

[6]吴秋燕, 王佑华, 盛昭园. 中医治疗肥胖症的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2444-2447.

[7]成雅, 李晓屏, 徐则林, 等. 单纯性肥胖症的中医临床研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(07): 174-175+185.

[8]Yan K, Zhu H, Xu J, et al. Lotus Leaf Aqueous Extract Reduces Visceral Fat Mass and Ameliorates Insulin Resistance in HFD-Induced Obese Rats by Regulating PPAR γ 2 Expression.[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, (8): 409.

[9]Tzeng T F, Lu H J, Liou S S, et al. Cassia tora (Leguminosae) seed extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver.[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, (51): 194-201.

[10]何帅兵, 张百霞, 王慧慧, 等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的丹参治疗心血管疾病作用机制解析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3713-3717.

[11]Wang Y. Entity grammar systems: a grammatical tool for studying the hierarchical structures of biological systems.[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2004, 66(3): 447-471.

[12]张百霞, 骆四君, 颜静, 等. 中药作用机理辅助解析系统的构建[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3697-3702.

[13]王辰, 王沥, 杨泽. 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 与 2 型糖尿病及肥胖的关系[J]. 遗传, 2004, 26(6): 941-946.

[14]Kyriakou E, Schmidt S, Dodd G T, et al. Celastrol Promotes Weight Loss in Diet-Induced Obesity by Inhibiting the Protein Tyrosine Phosphatases PTP1B and TCPTP in the Hypothalamus.[J]. Journal of Medical Chemistry, 2018, 61(24): 11144-11157.

[15]Yao F, Yu Y, Feng L, et al. Adipogenic miR-27a in adipose

tissue upregulates macrophage activation via inhibiting PPAR γ of insulin resistance induced by high-fat diet-associated obesity.[J]. Experimental Cell Research, 2017, 355(2): 105-112.

[16]梁爽, 李飞飞, 瞿培培, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在胰岛素抵抗高脂血症中的作用[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(08): 1354-1357.

[17]唐新, 林婴, 黄文芳, 等. PPARG 基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病血脂异常的相关性研究[J]. 检验医学, 2009, 24(03): 190-193.

[18]Shao X, Wang M, Wei X, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ : Master Regulator of Adipogenesis and Obesity.[J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2016, 11(3): 282-289.

[19]Lin C S, Wu T T, Chang C H, et al. Changes of Bladder M1, 3 Muscarinic Receptor Expression in Rats Fed with Short-Term/Long-Term High-Fat Diets.[J]. Lower Urinary Tract Symptoms, 2018, 10(3): 315-319.

[20]Silva MFP, Alves PL, Alaponti RF, et al. Effects of obesity induced by high-calorie diet and its treatment with exenatide on muscarinic acetylcholine receptors in rat hippocampus.[J]. Biochemical Pharmacology, 2019, 169: 1-10.

[21]王芳媛, 夏小慧. 激素敏感性脂肪酶研究进展[J]. 内江科技, 2015, 36(04): 98+84.

作者简介:

王献瑞(1993.10--), 男, 河北邢台人, 博士研究生, 研究方向: 中药信息融合。

曹婷婷(1990.03--), 女, 河北邢台人, 博士研究生, 研究方向: 中药信息融合。

通讯作者: 王耘(1973.02--), 男, 山东郓城人, 博士生导师, 教授, 研究方向: 中药信息融合。

基金项目: 国家自然科学基金支持项目(批准号: 81673697)