

白藜芦醇的心血管保护作用研究概况

程丑夫¹, 刘虹²

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410000; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南长沙 410011)

关键词: 白藜芦醇; 心血管保护; 动脉粥样硬化

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2013)01-0098-03

白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种广泛存在于水果、中药和葡萄酒中的非黄酮类多酚化合物,具有抗氧化、抗炎、抗增殖及抗衰老的作用。动脉粥样硬化是冠心病的主要病理基础,“内皮损伤反应学说”认为氧化应激等因素损伤动脉内膜,诱导慢性炎症-纤维增生反应,导致动脉壁脂纹、粥样斑块及复合病变的形成。近年研究发现,白藜芦醇可以通过多条信号通路对心血管系统产生保护效应,达到抗动脉粥样硬化的作用。

1 抗炎作用

目前认为,动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应性疾病。白藜芦醇的抗炎效应已经在多项动物和人体研究中证实。白藜芦醇可以干扰血小板内皮细胞粘附分子等炎性介质的释放,调节多形核细胞的功能,抑制 T 细胞和巨噬细胞的活性^[1-2]。白藜芦醇具有阿司匹林样作用,可以抑制环氧合酶-1 活性,减少血栓素 A2 的生成^[2]。白藜芦醇也可以抑制环氧合酶-2 的表达与活性,下调前列腺素信号通路^[3]。白三烯 B4 是重要的炎症反应介质。白藜芦醇可以减少白三烯 B4 的生成。同时还抑制基质金属蛋白酶的生成^[4]。由于基质金属蛋白酶不仅促进动脉粥样硬化发生发展,也导致纤维帽变薄,斑块破裂,因此,白藜芦醇有助于斑块的稳定^[4]。另外,白藜芦醇可以抑制核因子 kappaB 的活性,从而抑制这一途径诱导的各种炎性因子表达^[5]。

2 内皮保护功能

内皮功能紊乱是动脉粥样硬化的早期病变。白藜芦醇可以增加内皮一氧化氮合成,改善内皮功能,这一作用与促进内皮型一氧化氮合成酶的表达^[6]或者提高其活性^[7]有关。在动物模型中,口服

白藜芦醇可改善内皮依赖性舒张功能^[8-9]。在一项随机交叉设计的人体研究中,白藜芦醇浓度依赖性的提高血流介导的血管扩张^[10]。

3 抗氧化应激损伤

白藜芦醇是羟基过氧化物、金属离子诱导的自由基和过氧化氢的清除剂^[11]。白藜芦醇通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和髓过氧化物酶等促氧化基因的表达^[12-13]而减少氧自由基的产生。白藜芦醇的抗氧化作用也与诱导心血管组织的抗氧化酶活性有关^[14]。例如,白藜芦醇诱导内皮细胞超氧化物歧化酶活化^[15]以及多种抗氧化酶的血清活性^[16]、上调主动脉段和主动脉平滑肌细胞谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx1)和过氧化氢酶表达^[11,14]。白藜芦醇也可以消除肿瘤坏死因子^[17]和烟草提取物诱导的氧化应激^[18]。血红素加氧酶-1 是一种应激反应蛋白,保护组织免于氧化应激的损伤,白藜芦醇可以上调血红素加氧酶-1 的表达而发挥抗氧化作用^[19]。在冠状动脉前降支闭塞的大鼠模型中,白藜芦醇预处理可以减轻氧化应激,改善心功能^[20]。

4 抗血小板聚集作用

血小板聚集在粥样硬化病变血栓形成中具有关键作用,抗血小板治疗是降低心肌梗死和中风风险的重要措施。白藜芦醇可抑制健康人的血小板聚集^[21]。对于阿司匹林抵抗的患者,上述抑制作用仍然存在^[22]。白藜芦醇的抗血小板作用可能与内皮源性的一氧化氮相关,但是,在分离的人血小板中,白藜芦醇刺激环磷酸鸟苷(cGMP)合成^[23],说明存在不依赖于氧化氮的作用机制。白藜芦醇可以阻断环氧合酶途径而抑制血栓素 A2(TXA2)的形成^[2,23],也可以通过抑制 p38 促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)

收稿日期: 2012-11-01 修回日期: 2012-11-21

作者简介: 程丑夫(1949~),男,湖南益阳人,教授,主要从事心脑血管疾病的临床与科研工作。

-磷脂酶 A2-花生四烯酸-TXA₂-Ca²⁺通路,降低血小板内的钙离子浓度,从而抑制血小板聚集^[23-24]。白藜芦醇还可诱导血小板凋亡,这一作用与白藜芦醇耗竭线粒体膜电位,激活 caspase 的效应相关^[25]。

5 抗衰老作用

年龄本身是心血管疾病的危险因素。因此抗衰老治疗也有助于防止心血管疾病的进展。在酵母和蠕虫实验中,白藜芦醇可激活抗衰老基因,延长寿命^[26]。白藜芦醇也延长高热卡喂养的小鼠的生存期,这一益处正常饮食喂养的小鼠中不明显,说明白藜芦醇主要通过对抗肥胖和胰岛素抵抗发挥作用^[26]。白藜芦醇的抗衰老作用还可能与 p53 蛋白有关,通过抑制 p53 蛋白,可以减少应激反应时的 DNA 损伤和细胞凋亡^[27]。白藜芦醇可以激活多功能转录调节因子 SIRT1 和过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1(PGC-1),从而对线粒体功能乃至整个机体代谢产生重要影响^[28]。白藜芦醇可以激活 AMPK 通路,并进一步下调脂肪酸合成酶的活性和防止高热卡饮食喂养小鼠的器官损伤^[28]。

6 调节血脂作用

活体研究显示白藜芦醇降低甘油三酯、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平,减少低密度脂蛋白的氧化^[16]。白藜芦醇通过激活去乙酰化酶 SIRT1,阻止前脂肪细胞的分化增殖,促进白色脂肪动员以及已分化脂肪细胞的分解。在高脂血症动物模型中白藜芦醇显示他汀样效应,下调 HMG-CoA 还原酶活性^[29]和胆固醇转运蛋白(CETP)活性,升高 HDL 水平,促进胆固醇逆转运^[29-30]。通过 AMPK 通路,白藜芦醇可以改善葡萄糖、胰岛素和胰岛素样生长因子水平,从而调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性^[28]。

7 防止心血管重构作用

病理状态下,心血管系统发生结构和功能变化,即心血管重构。心脏的结构重构主要为左室肥厚,血管的结构重构包括管壁增厚、管壁与内径的比值增大及小动脉和微动脉稀疏。在腹主动脉缩窄大鼠模型中,白藜芦醇能够逆转压力负荷诱导的心室肥厚和功能障碍,这一作用与上调 eNOS/NO 相关^[31]。通过作用于 LKB1-AMPK-mTOR 信号通路,白藜芦醇可以减少不必要的蛋白合成,防止心室重构^[13]。平滑肌细胞增生是动脉粥样硬化的特征性改变。通过抑制 Akt 信号通路,白藜芦醇可以阻断血管紧张素和表皮生长因子诱导的平滑肌细胞增生^[32]。白藜芦

醇还可以抑制平滑肌细胞 p53 的 DNA 合成^[33],提高内皮源性的 NO 形成^[34]等途径抑制其增生和迁移。

虽然已有大量研究证实白藜芦醇的药理效应,但是其临床应用的安全性、剂量和疗效仍有待进一步检验。许多临床研究正在进行中,我们期待这些人体研究的结果能给白藜芦醇的应用带来更广阔的前景。

参考文献

- [1] Yildiz F, Terzi A, Coban S, et al. Protective effects of resveratrol on small intestines against intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 1781-1785.
- [2] Freumont L. Biological effects of resveratrol [J]. Life Sci, 2000, 66: 663-673.
- [3] Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 59: 865-870.
- [4] Dave M, Attur M, Palmer G, et al. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58: 2786-2797.
- [5] Kang SS, Cuendet M, Endringer DC, et al. Synthesis and biological evaluation of a library of resveratrol analogues as inhibitors of COX-1, COX-2 and NF- κ B [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 1044-1054.
- [6] Wallerath T, Deckert G, Ternes T, et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase [J]. Circulation, 2002, 106: 1652-1658.
- [7] Klinge CM, Blankenship KA, Risinger KE, et al. Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors α and β in endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2005, 280: 7460-7468.
- [8] Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31: 897-902.
- [9] Zhang H, Zhang J, Ungvari Z, Zhang C. Resveratrol improves endothelial function: role of TNF α and vascular oxidative stress [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29: 1164-1171.
- [10] Wong RH, Howe PR, Buckley JD, et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21 (11):

- 851-856.
- [11] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H2417-2424.
- [12] Spanier G, Xu H, Xia N, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4) [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60(Suppl 4): 111-116.
- [13] Dolinsky VW, Chan AY, Robillard Frayne I, et al. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1 [J]. *Circulation*, 2009, 119: 1643-1652.
- [14] Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53: 6-15.
- [15] Xia N, Daiber A, Habermeier A, et al. Resveratrol reverses endothelial nitric oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335: 149-154.
- [16] 朱立贤, 金征宇. 白藜芦醇对高脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用 [J]. *中成药*, 2006, (8): 260-261.
- [17] Csiszar A, Smith K, Labinskyy N, et al. Resveratrol attenuates TNF- α -induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF- κ B inhibition [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1694-1699.
- [18] Csiszar A, Labinskyy N, Podlitsky A, et al. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294: H2721-H2735.
- [19] Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1215: 22-33.
- [20] Gurusamy N, Ray D, Lekli I, Das DK. Red wine antioxidant resveratrol modified cardiac stem cells regenerate infarcted myocardium [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 2235-2239.
- [21] Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zielinski T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin [J]. *Thromb Res*, 2002, 107: 141-145.
- [22] Stef G, Csiszar A, Lerea K, Ungvari Z, Veress G. Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48: 1-5.
- [23] Shen MY, Hsiao G, Liu CL, et al. Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139 (3): 475-485.
- [24] Yang YM, Chen JZ, Wang XX, Wang SJ, Hu H, Wang HQ. Resveratrol attenuates thromboxane A2 receptor agonist-induced platelet activation by reducing phospholipase C activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583: 148-155.
- [25] Lin KH, Hsiao G, Shih CM, et al. Mechanisms of resveratrol-induced platelet apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83: 575-585.
- [26] Das DK, Mukherjee S, Ray D. Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity [J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15: 467-477.
- [27] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase [J]. *EMBO J*, 2004, 23: 2369-2380.
- [28] Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet [J]. *Nature*, 2006, 444: 337-342.
- [29] Cho IJ, Ahn JY, Kim S, et al. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367: 190-194.
- [30] Berrougui H, Grenier G, Loued S, et al. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207: 420-427.
- [31] Juric D, Wojciechowski P, Das DK, Neticadan T. Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H2138-H2143.
- [32] Haider UG, Roos TU, Kontaridis MI, et al. Resveratrol inhibits angiotensin II- and epidermal growth factor-mediated Akt activation: role of Gab1 and Shp2 [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 41-48.
- [33] Wang Z, Chen Y, Labinskyy N, et al. Regulation of proliferation and gene expression in cultured human aortic smooth muscle cells by resveratrol and standardized grape extracts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346: 367-376.
- [34] Venkatesan B, Valente AJ, Reddy VS, et al. Resveratrol blocks interleukin-18-EMMPRIN crossregulation and smooth muscle cell migration [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297: H874-H886.

(编辑:徐建平)