

- 胞吞饮囊泡的影响. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 632 - 634
- 4 方永奇, 魏刚, 柯雪红. GC - MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181 - 182
- 5 李瑾翡, 王宁生, 陆惠文. 麝香酮药代动力学研究. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 208 - 210
- 6 Cai Z, Hou S, Li Y, *et al.* Effect of borneol on the distribution of gastrodin to the brain in mice via oral administration. *Journal of Drug Targeting*, 2008, 16(2): 178 - 184
- 7 赵保胜, 董淑云, 宓穗卿, 等. 冰片对脑外伤脑血管内皮细胞 iNOS 表达的影响. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 590 - 591
- 8 胡园, 袁默, 刘屏, 等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 349 - 351
- 9 王兴盛, 苗莉, 姚小梅, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障超微结构的改变. 天津医药, 2006, 34(3): 188 - 189
- 10 徐凯, 黄海东, 沈天真, 等. 大鼠急性脑缺血再灌注后血脑屏障的变化. 中国医学影像技术, 2005, 21(4): 519 - 522
- 11 刘亚敏, 夏鑫华, 赵光峰, 等. 麝香配伍冰片对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑含水量及血脑屏障通透性的影响. 广州中医药大学学报, 2007, 24(6): 498 - 501
- 12 Ke C, Poon WS, Ng HK, *et al.* Heterogeneous responses of aquaporin - 4 in edema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats. *Neurosci Lett*, 2001, 301(1): 21 - 24
- 13 刘亚敏, 赵光峰, 夏鑫华, 等. 麝香配伍冰片对缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响. 北京中医药, 2009, 28(6): 456 - 462
- 14 罗海燕, 万文成, 陈洁文. 醒脑静对脑缺血大鼠大脑皮质超微结构的保护作用. 中医药研究, 2000, 16(4): 37 - 38, 51
- 15 方永奇, 匡忠生, 谢宇辉, 等. 石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(17): 1647 - 1649
- 16 庞鹤, 朱陵群. 清开灵注射液对大鼠胎鼠海马神经细胞凋亡的影响. 中国医药学报, 2003, 18(12): 749 - 751
- 17 何晓静, 秦献辉, 刘玉兰. 冰片注射液的抗脑缺血作用. 山西医药杂志, 2007, 36(9): 794 - 795
- 18 黄萍, 吴清和, 荣向路, 等. 冰片与川芎配伍抗脑缺血再灌注损伤作用机理的研究. 广州中医药大学学报, 2001, 18(4): 332 - 334
- 19 沈强, 刘亚敏, 张赐安. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑微血管内皮细胞 ICAM - 1 表达的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(3): 136 - 138
- 20 高永红, 邢雁伟, 袁拯忠, 等. 清开灵有效组分对大鼠脑微血管内皮细胞体外缺血再灌注损伤模型核转录因子 - κ B 的影响. 中西医结合学报, 2009, 7(2): 135 - 139
- 21 胡利民, 张艳军, 王威, 等. 冰片与丹酚酸 B 和三七总皂苷配伍对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑 VEGF mRNA 表达的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 263 - 266
- 22 张硕, 周华祥, 谢学军, 等. 天然麝香对体外培养大鼠视网膜神经细胞的影响. 中药药理与临床, 2005, 21(3): 30 - 32
- 23 程新萍, 孙灏, 余晓华. 合成冰片对大鼠海马神经元 GABAA 受体介导电流的作用. 中药药理与临床, 2006, 22(5): 14 - 16
- 24 樊双义, 谌小维, 樊宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠觉醒能力及认知功能的影响. 药物不良反应杂志, 2006, 8(2): 101 - 104
- 25 薛丽, 谌小维, 樊宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠前额叶皮层单胺类递质水平的影响. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1867 - 1869
- 26 李伟荣, 姚丽梅, 宓穗卿, 等. 冰片对大鼠下丘脑组胺、5 - 羟色胺含量的影响. 中药材, 2004, 27(12): 937 - 939
- 27 刘亚敏, 张赐安, 徐秋英, 等. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 231 - 233, 270
- 28 万文成, 李杰芬, 罗海燕, 等. 清开灵对大鼠皮层神经细胞保护作用实验研究. 中医药研究, 2002, 18(4): 45 - 46
- 29 杨文清, 任玉录, 郭克锋, 等. 安宫牛黄丸对急性脑出血大鼠脑组织中一氧化氮酶及单胺类神经递质的影响. 中国中医急症, 2009, 18(1): 83 - 84
- 30 方永奇, 邹衍衍, 李翎, 等. 芳香开窍药和祛痰药对中枢神经系统兴奋性的影响. 中医药研究, 2002, 18(3): 40 - 42

(收稿: 2010 - 01 - 04)

白藜芦醇在纤维增生性疾病中的作用机制研究进展

王在岩 张 平

纤维增生性疾病如肝纤维化、心肌纤维化、肾纤维化、肺纤维化、神经系统纤维化病变、增生性瘢痕等在临床上比较常见, 其发病因素和临床表现各不相同, 但它们最终的病理特征是细胞外基质在组织器官内过度沉积所致的纤维化, 是许多疾病致残、致死的

主要原因。令人遗憾的是, 目前广泛用于治疗各种纤维化疾病的药物都不能有效地阻止纤维化的发展, 更不能降低纤维化疾病病死率。

白藜芦醇 (resveratrol, Res), 属于非黄酮类多酚化合物, 化学名为 3, 4', 5 - 三羟基 - 反 - 均二苯代乙烯, 其分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 相对分子质量 228. 25。于 1940 年首次从毛叶藜芦的根部分离得到。其主要有 4 种存在形式: 顺式 Res、反式 Res、顺式 Res 糖苷和反

作者单位: 421001 衡阳, 南华大学附属第一医院呼吸内科

通讯作者: 张平, 电子信箱: zp9707@sohu.com

式 Res 糖苷,后两种在肠道中糖苷酶的作用下可释放出 Res,发挥药理作用。反式异构体的生物活性强于顺式异构体,在紫外线照射下,反式 Res 能够转化为顺式异构体(图 1)。

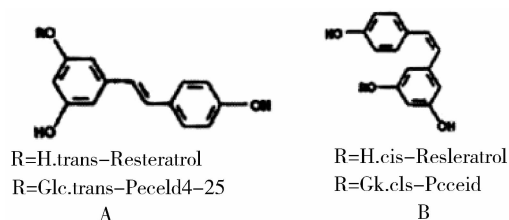


图 1 Res 的顺、反式异构体

A. 反式异构体;B. 顺式异构体

Res 广泛存在于种子植物中,目前已经在虎杖、葡萄等至少 21 个科,31 个属的 72 种植物中发现其含有 Res。目前,有研究表明它具有抗氧化、抗菌消炎、生长抑制活性、抗血小板聚集、诱导细胞凋亡、抗肿瘤及雌激素调节等生物药理活性^[1]。在这些研究中,Res 在纤维增生性疾病中的治疗作用是新近研究的热点。

一、白藜芦醇与肝纤维化疾病

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是指肝脏纤维结缔组织的过度沉积,是细胞外基质合成和降解不平衡的结果,是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径。越来越多的研究表明 Res 具有抗 HF 的作用。

Res 可以通过清除自由基、抑制自由基的形成、抑制脂质过氧化、抑制活性氧(ROS)的产生等发挥抗氧化作用。Res 可抑制过氧化物的生成,Res 通过酚羟基的还原作用清除自由基,并通过中性粒细胞和巨噬细胞产生的亚硝酸盐离子抑制 ROS 的产生。Res 可通过抑制肝脏脂质过氧化作用,并改善肝超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT)的活性来减轻由乙醇引起的大鼠肝脏的氧化损伤^[2]。

肝细胞、库普弗细胞、内皮细胞等均参与肝纤维化的形成,但以星状细胞(HSC)的作用最重要,Res 能通过阻断 HSC 的信号转导通路和选择性下调细胞周期蛋白(cyclin)D1 的表达,使 HSC 静止在 G₁ 期,抑制 HSC 的活化,从而有利于抑制 HF 的形成。正常静息状态的 HSC 激活并转化为肌成纤维细胞样细胞(MFB)是 HF 发生发展的中心环节,Res 能诱导肝成纤维细胞表型的改变,显著减少成纤维

细胞的增生。同时减少 I 型胶原蛋白的表达和金属蛋白酶-9 的分泌,对 HF 和肝癌的治疗有重要的意义^[3]。

随着对 HF 发生机制认识的深入,黏附分子在 HF 中的作用越来越受到重视,有研究发现 Res 使 E-钙黏附素表达减少;而 E-钙黏附素表达的减少或许又导致 TGF- β 受体数量和 TIMP 表达的减少,从而减轻或者抑制 HF 的进展^[4]。

Res 的结构类似于雌激素受体 α 的拮抗剂——二乙基己烯雌酚,Res 促进肝细胞表达雌激素调节的 mRNA 稳定因子 E-RmRNASF,通过保护 RNA 免于靶核酸内切酶的降解作用来调控肝载脂蛋白 II 表达,表明 Res 具有雌激素活性,可以保护肝细胞膜,减轻细胞损伤^[5]。

二、白藜芦醇与心肌纤维化疾病

心肌纤维化是指心肌组织中胶原纤维过量沉积,胶原浓度和胶原容积分数显著增加,各型胶原比例失调以及排列紊乱,在不同心脏疾病甚至同种疾病的不同类型心肌纤维化的形成机制有所不同。Res 主要通过以下几个方面抑制心肌纤维化的作用。

Res 能够抑制低密度脂蛋白(LDL)的氧化,保护损伤的内皮细胞,在动脉粥样硬化早期即发挥保护作用。Res 具有较强的抗氧化性,由于 Res 的亲脂性,其与脂蛋白结合可增强脂蛋白的抗氧化性,从而减少 LDL 的氧化,降低胆固醇在冠状动脉中的沉积,阻断 ox-LDL 引起的动脉粥样硬化病变早期标志——脂质条纹的形成^[6]。

近年的研究证明,在动脉粥样硬化引起的心肌纤维化中,炎性反应的作用不可忽视,有多种炎症因子参与发病过程。Res 能减少前列腺素 E₂(PGE₂)的产生,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-8(IL-8)的早期表达。Res 不仅通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)信号转导途径的激活减少其下游炎症介质的合成与释放,还抑制炎症因子刺激引起的巨噬细胞内诱导型一氧化氮合酶的表达,显著减少反应性氧化产物的产生并防止氧化因子对 LDL 的氧化^[7]。

Res 通过抑制心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CFs)的增生和分化,预防心肌细胞转变为肌纤维母细胞,起到抗心肌纤维化的作用。其机制是 Res 抑制了血管紧张素 II(ANG II)诱导的细胞外信号调节激酶 1/2(ERK)和 ERK 激酶(MEK)的活性,抑制 ERK 磷酸化,从而抑制 CFs 细胞增生^[8]。

三、白藜芦醇与肾纤维化疾病

肾纤维化疾病是一种在临床上非常常见的疾病,多种疾病最终都会造成肾脏纤维化的病变。Res 对肾脏有直接的保护作用。其机制主要是通过清除自由基、抑制自由基的形成、抑制脂质过氧化、抑制活性氧的产生等发挥抗氧化作用。

Res 通过减少肾脏局部的 ROS,抑制氧化应激状态,而使下游的 NF- κ B 的活性降低,MCP-1 的表达减少所致减轻了肾小球细胞的炎症和增生反应,使肾小球基膜增厚程度减轻、细胞外基质合成减少,对肾脏起到了一定的保护作用。Res 不仅具有羟自由基清除活性和抑制 GSH 的活性,对脂多糖和佛波酯刺激巨噬细胞产生的超氧阴离子及过氧化氢(H_2O_2)有强烈的抑制作用^[9]。经 Res 治疗后,大鼠肾脏内丙二醛(MDA)含量明显下降,而抗氧化酶 Cu, Zn-SOD、GPx 活性则明显上升,Res 通过其抗氧化和抗炎作用,预防香烟烟雾引起的大鼠肾组织退行性损伤和肾静脉血栓形成可能引起的肾脏病变^[10]。

四、白藜芦醇与肺纤维化疾病

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)以肺泡间质炎性细胞浸润、纤维母细胞增生和肺泡间质纤维结缔组织沉积为特征的免疫介导的慢性炎症性疾病,是许多不同病因综合导致的肺间质性疾病,Res 对 PF 有治疗作用,具体机制尚不明。

Res 可以抑制脂质过氧化,减少细胞增生,保护由脂质过氧化引起的细胞膜稳定性的破坏。Res 可以清除自由基,活化某些抗氧化酶(如 SOD、GPx 和 GSSG-R)维持细胞内谷胱甘肽(GSH)动态平衡,并保持细胞内 GSH 总量,由此可保护由炎症作用和细胞外基质的沉积引起的 PF^[11]。在 PF 晚期,Res 可以调节肺组织中胶原的代谢,减轻胶原在肺间质的沉积,起到减轻 PF 的作用。Res 是一个有效的羟基、超氧化物和金属诱导基团的清除剂,并对活性氧 Res 引起的细胞膜脂质过氧化和 DNA 损伤具有保护作用。Res 能够通过升高肺组织 SOD 活力,降低肺组织 MDA 的含量,清除体内过多的氧自由基而抑制细胞外基质的异常重构所致的纤维化。Res 可抑制 TNF- α , 白细胞介素-1 β (IL-1 β), 白细胞介素-6(IL-6)和转化生长因子- β (TGF- β)等因子在 PF 中的表达,并降低炎症介质的水平,保护由博莱霉素诱导的肺组织的氧化损伤^[12]。

五、白藜芦醇与其他器官纤维增生性疾病

Res 能够通过血脑屏障,降低大脑 MDA 的含量,

并增加大脑 SOD, CAT 及其活性,Res 还可通过上调某些含铁蛋白的解毒酶活性对神经系统起保护作用^[13]。Res 对 H_2O_2 造成的神经损害具有保护作用,并能够调节神经胶质细胞的功能,增强其摄取谷氨酸的活性,增加 GSH 含量,并刺激 S100B 蛋白的分泌,这都有助于脑损伤后的功能恢复^[14]。Res 通过其抗淀粉样蛋白的机制对阿尔茨海默病(AD)具有治疗作用^[15]。

Res 预防性应用还能减轻兔脊髓缺血/再灌注模型的炎症损伤,Res 联合甲泼尼龙通过其抗氧化机制和抗炎作用改善实验性大鼠脊髓损伤的病理变化,并促进神经功能恢复^[16]。

Res 对人瘢痕组织成纤维细胞增生以及 I、III 型前胶原 mRNA 有明显抑制作用,并能降低成纤维细胞增生指数及兔耳瘢痕增生指数^[17]。

总之,Res 对机体不同组织部位的纤维化疾病都有防治作用,其作用机制主要是由于 Res 的抗氧化与抗炎作用,抑制细胞增生,调节与纤维生成发展有关的组织因子的活性以及雌激素活性作用,但具体作用机制远未明确,Res 对纤维增生性疾病的保护作用有待进一步研究。另外,现有的研究大多还停留在基础实验阶段,对人体治疗的有效性及其安全性仍有待进一步的研究验证。随着对 Res 及其衍生物的深入研究,有望在纤维增生性疾病的药物防治方面开辟新的途径。

参考文献

- 1 Athar M, Back JH, Tang X, *et al.* Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 224(3): 274-283
- 2 Kasdallah GA, Mornagui B, Aouani E, *et al.* Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver. *Life Sciences*, 2007, 80(11): 1033-1039
- 3 Sandrine G, Stephanie K, Baptiste C, *et al.* Deactivation of cultured human liver myofibroblasts by trans-2-resveratrol, a grapevine-derived polyphenol. *Hepatology*, 2000, 31(4): 922-931
- 4 万荣,伍建业,刘翔,等. 白藜芦醇对肝纤维化大鼠肝组织 E-钙黏附素表达的干预作用. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(5): 335-338
- 5 Ratna WN, Simonelli JA. The action of dietary phytochemicals quercetin, catechin, resveratrol and naringenin on estrogen-mediated gene expression. *Life Sci*, 2002, 70(13): 1577-1589
- 6 Urpi-Sarda M, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, *et al.* Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem*, 2005, 77(10): 3149-3155

(转第 86 页)