

白藜芦醇在心血管疾病中的研究进展

毕亚光

摘 要 白藜芦醇是一种天然的多酚类混合物,它存在于虎杖、葡萄和花生等物质中,特别是在红酒中。白藜芦醇是一种具有药理学活性的植物激素,在多种心血管疾病中发挥保护作用或者减少心血管疾病的风险。不管是在动物模型如缺血再灌注、动脉粥样硬化和糖尿病等疾病中,还是在细胞水平都证实白藜芦醇具有各种保护作用,并对其发挥保护机制进行了研究。本文针对白藜芦醇发挥保护作用的案例及其机制做一综述。

关键词 白藜芦醇 缺血再灌注 动脉粥样硬化 糖尿病 心律失常

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.003

白藜芦醇是一种天然的多酚类混合物,存在于虎杖、葡萄、花生和浆果中,在传统祖国医学中就作为一种草药而广泛应用^[1,2]。白藜芦醇具有顺式和反式构象,然而只有反式白藜芦醇才具有药理学活性。已经证实白藜芦醇在心血管疾病中具有保护作用,例如缺血再灌注、动脉粥样硬化、心律失常和糖尿病等,并且对其发挥保护的相关机制进行了探讨。

一、白藜芦醇与高血压的关系

高血压是心血管疾病主要危险因素之一,它大大增加了脑卒中、心肌梗死和心力衰竭风险^[3]。合理的管理血压水平有助于减少心血管疾病发生风险。研究表明白藜芦醇通过激活和上调 eNOS 的合成,提高 NO 的合成和释放。众所周知,NO 是一种血管舒张剂,由内皮细胞合成并释放,NO 能激活血管平滑肌中的鸟苷酸环化酶,促进血管的舒张^[4]。Xia 等^[5]研究发现白藜芦醇激活 SIRT1 增加 eNOS 表达,白藜芦醇还具有阻止 eNOS 失偶联现象的发生。eNOS 失偶联是 eNOS 功能改变的一种机制即丧失形成稳定状态二聚体的能力,产生非必需的超氧自由基进而损伤血管功能^[6]。研究表明,在氧化应激条件下 eNOS 的乙酰化作用增强,然而白藜芦醇通过激活 SIRT1 抑制 eNOS 的乙酰化。eNOS 的乙酰化直接和 eNOS 的功能不良相关,抑制 eNOS 的乙酰化恢复 eNOS 的功能维持合适的血管功能状态^[7]。Miyazaki 等^[8]研究也表明白藜芦醇通过与 SIRT1 相互作用可以抑制血管紧张素 II (Ang II) 受体 I 的表达,进而阻碍 Ang II 导致的血管收缩,舒张血管。

二、白藜芦醇和缺血再灌注的关系

冠状动脉疾病是引起全球范围内死亡的主要原因,其中最具代表性的是心肌缺血导致的心力衰竭和死亡^[9]。最近的动物模型研究表明白藜芦醇具有减少心肌梗死面积的作用,进一步研究发现白藜芦醇能刺激血管内皮生长因子(VEGF)表达和血管再生^[10]。VEGF 能刺激血管再生,在某些条件下能保护心脏抵抗缺血损伤。在体研究发现,白藜芦醇能够产生一种独特的微小 RNA (miRNA),和未经过任何处理的动物相比,白藜芦醇处理组产生了超过 25 种独特的 miRNA,它们调控下游的靶基因表达包括离子通道和转录因子,它们中的一些或者全部在保护心脏脱离缺血损伤事件中扮演着重要角色。最近的研究发现了另一条主要的促生存信号通路即增强生存激活因子(SAFE)。研究发现白藜芦醇激活 SAFE 上游信号成分即 TNF II 型受体(TNFR2)和激活转录因子 3 (STAT3),通过激活它们减少缺血再灌注损伤,当使用 TNFR2 或 STAT3 基因缺陷动物模型发现白藜芦醇没有发挥保护作用,这一研究表明这一途径在白藜芦醇抑制凋亡过程中扮演着重要角色^[11]。Shinmura 等^[12]研究发现在再灌注早期阶段,白藜芦醇激活 SIRT1 可以减少 ROS 的产生,增加超氧化物歧化酶的表达。低氧导致的凋亡也可以被白藜芦醇所抑制。Chen 等^[13]研究发现在 H9C2 细胞系中低氧导致的细胞凋亡可以被白藜芦醇抑制,当加入 SIRT1 抑制剂时,白藜芦醇的保护作用也随之消失。这一研究表明白藜芦醇发挥抗凋亡作用是通过激活 SIRT1 途径。大量研究发现 SIRT1 除了使组蛋白乙酰化之外还可以使其他蛋白乙酰化,例如 AKT。SIRT1 使 AKT 乙酰化激活 AKT,抑制凋亡信号调控激酶 1,抑制 P38

和 JNK 的磷酸化,增加 ERK 的磷酸化,保护细胞免受氧化损伤,线粒体损伤和缺血再灌注导致的凋亡^[14]。白藜芦醇还可以减少缺血再灌注导致的炎症反应,减少细胞因子的产生,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 及 NF- κ B,进一步抑制了缺血再灌注导致的组织损伤^[15]。

三、白藜芦醇和心律失常的关系

心肌梗死后恶性心律失常和心脏猝死导致的死亡仍然是心血管疾病全因死亡中的首要原因。心肌梗死后的氧化应激和炎症反应在交感神经重构中扮演着重要角色。Xin 等^[16]研究发现白藜芦醇治疗组明显减少了交感神经重构,同时也减少了室性心律失常的发生率,进一步研究发现白藜芦醇减少了心肌梗死后神经生长因子的表达。但是白藜芦醇治疗组和对照组间心肌梗死面积差异无统计学意义,然而白藜芦醇治疗组减少了氧化应激和炎症反应。但是 Chen 等^[17]研究发现白藜芦醇减少了心肌梗死面积和降低了病死率,两者之间的差异可能是由于白藜芦醇使用剂量不同、持续时间不同等所造成的。Li 等^[18]研究发现白藜芦醇可以抑制 H₂O₂ 诱发的类似早期后去极化室性心律失常行为。另外,白藜芦醇可以有效的抑制 H₂O₂ 导致的心室舒张期 Ca²⁺ 超载,进而抑制心肌细胞强直收缩。在整个心肌细胞记录实验中, H₂O₂ 显著性的增加 I_{Na} 和 I_{Ca},当加入白藜芦醇这种效应随之消失,这与 Qian 等^[19]研究一致。据此, Li 等推测白藜芦醇通过抑制 I_{Na} 和 I_{Ca},减少氧化应激导致的心律失常和 Ca²⁺ 超载。Zhang 等^[20]研究发现白藜芦醇可以有效的治疗不同物种和不同药物诱发的心律失常,在结扎大鼠冠状动脉诱发的心律失常模型中,白藜芦醇缩短了心律失常持续时间、减少了室性心动过速的发生率和病死率。进一步研究发现白藜芦醇通过抑制 I_{Ca} 和选择性的提高 I_{Ks} 缩短动作电位时程。然而, Chen 等^[17]研究发现白藜芦醇延长了动作电位时程,抑制了动作电位最大上升速度。Chen 等^[17]还发现白藜芦醇抑制内向 I_{Na} 和内向 I_{Ca},而且短暂和持续的外向 I_K 在白藜芦醇作用下也是减少的,白藜芦醇延长房室结不应期、文氏波长和传导速度。

四、白藜芦醇和动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病。各种细胞成分的不断积累形成了动脉粥样硬化斑块,其主要包括脂质、氧化性脂质、巨噬细胞、平滑肌细胞和泡沫细胞。脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的危险因素,脂蛋白的氧化是动脉粥样硬化的起始步骤。最新研究表明,白藜芦醇具有抑制脂质沉积和下调过氧化物酶体增

生物激活受体 (PPAR) γ 、 α mRNA 的表达^[21]。研究还发现白藜芦醇上调 AMPK 和 SIRT1 的表达。这些数据说明白藜芦醇具有抑制泡沫细胞形成的作用,从而发挥抗动脉粥样硬化的效应。Tomayko 等^[22]研究也表明白藜芦醇具有减少大动脉粥样斑块损伤的作用和钙盐沉积。平滑肌细胞的可塑性在维持血管舒缩过程中起着至关重要的作用。当平滑肌细胞失去分化作用后就会促进血管壁的病理生理改变包括动脉粥样硬化。Thompson 等^[23]研究发现白藜芦醇可以促进平滑肌细胞分化,而且不同剂量的白藜芦醇发挥作用的途径也是不同的。研究发现低剂量的白藜芦醇通过激活 SIRT1 进而激活 AKT 促进细胞分化;高剂量的白藜芦醇通过激活 AMPK 调控的抑制 mTORC1 途径促进细胞分化。动脉粥样硬化是慢性炎症不断发展的结果, Song 等^[24]研究发现在动脉粥样硬化动物模型中,白藜芦醇可以减少血清炎症因子如 IL-6、TNF- α ,而且这一效应是剂量依赖形式的,进一步研究发现白藜芦醇通过下调 NF- κ B 和 MAPK 家族磷酸化水平来发挥抗炎效果。

五、白藜芦醇和糖尿病的关系

糖尿病是心血管疾病发生、发展的最重要的危险因素之一。研究证实白藜芦醇能抑制蛋白络氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 而改善胰岛素敏感度,体外实验也证实白藜芦醇通过 SIRT1 依赖途径抑制 PTP1B mRNA 水平表达, SIRT1 调节组蛋白 H3 去乙酰化下调 PTP1B^[25]。Knight 等研究证实在中枢神经系统中,白藜芦醇通过 SIRT1 依赖途径改善高血糖造成的损伤。研究推测,白藜芦醇通过抑制胰岛素受体基质-1 (IRS-1) 特异性位点 ser307 或 ser312 磷酸化从而使骨骼肌更好地利用葡萄糖和抵抗高血糖导致的损伤。Park 等研究发现用白藜芦醇处理 C2C12 骨骼肌细胞可以增加葡萄糖摄取,进一步研究发现是通过 AMPK 依赖途径发挥作用。当使用 AMPK 抑制剂可以消除这一效应。另外的两项研究也表明白藜芦醇可以上调骨骼肌细胞的葡萄糖转运体 4 (GLUT4)。这些实验结果表明,白藜芦醇发挥降血糖的作用不是简单的通过单一途径完成的,而是通过多种增加血糖摄取途径完成的。

已有研究证实,白藜芦醇通过增加胰岛素分泌、减少 β 细胞结构破坏延缓糖尿病患者病情的发展。Chen 等研究表明,白藜芦醇通过阻碍 K_{ATP} 和 K_v 通道的激活及 β 细胞复极化增加胰岛素分泌,这一研究和 Vetterli 等研究一致。而且,研究表明白藜芦醇通

过下调 C-C 趋化因子受体 -6 的表达减少炎性细胞向胰腺组织的迁移,从而减少胰腺组织的破坏。

已经证实糖尿病大鼠血管壁的舒张性降低、血管内皮细胞功能不良。Silan 等研究表明白藜芦醇可以改善高血糖导致的内皮细胞功能不良。在高糖培养条件下,内皮细胞分泌的 NO 明显减少,当加入白藜芦醇时,恢复 NO 的分泌。Yang 等研究表明高糖增加内皮素 -1 基因表达,降低 eNOS 表达,当使用白藜芦醇时可以反转这一现象,恢复 NO 的合成和血管反应性。白藜芦醇同时具有抑制高糖导致的心肌重构和纤维化。在高糖培养纤维母细胞条件下,IL-17 和 IL-17 受体表达上调,这一现象或许促进了炎症损伤或胶原纤维沉积。研究发现,白藜芦醇可以抑制 PI₃K、AKT 及 ERK 依赖的 IL-17 表达,这或许也是白藜芦醇发挥抗心肌纤维化的机制之一。

六、展 望

心血管疾病仍然是全球卫生事业防治重点项目之一,糖尿病、高血压、心肌梗死及恶性心律失常是常见的心血管疾病,它们引起的最严重后果就是心脏猝死。因此,研发新型治疗心血管疾病的药物就变得尤为重要,特别是天然的、不良反应小的药物。白藜芦醇是一种天然的植物抗毒素,广泛存在于葡萄皮和葡萄酒中。近 20 年来的研究已经证实白藜芦醇具有心血管保护作用,如抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化和抗心律失常作用。与此同时,也对白藜芦醇发挥心血管保护作用的可能机制进行了研究,使广大科研工作者和临床医生对白藜芦醇有了更深层次的了解,但是,白藜芦醇发挥保护作用的科研结论都是基于动物模型或者细胞水平,人体是一个复杂的有机体,不能把从动物模型或者细胞水平得到的结论完全应用于人体,这就需要以后的研究更倾向于把白藜芦醇的这种保护作用切实应用于临床,造福更多的心血管疾病的患者,改善患者的生活质量,从而延长寿命。

参考文献

- 1 Rimando AM, Kalt W, Magee JB, *et al.* Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(15): 4713-4719
- 2 Burns J, Yokota T, Ashihara H, *et al.* Plant foods and herbal sources of resveratrol [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(11): 3337-3340
- 3 Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology [J]. *Circulation*, 2000, 101(3): 329-335
- 4 Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(5): 665-686
- 5 Xia N, Strand S, Schlufte F, *et al.* Role of SIRT1 and FOXO factors in eNOS transcriptional activation by resveratrol [J]. *Nitric Oxide*,

2013, 32:29-35

- 6 Forstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2): 213-223
- 7 Arunachalam G, Yao H, Sundar IK, *et al.* SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1): 66-72
- 8 Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, *et al.* SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1263-1269
- 9 Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 934-945
- 10 Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Koneru S, *et al.* Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(3): 508-516
- 11 Lamont KT, Somers S, Lacerda L, *et al.* Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? Mechanisms involved in resveratrol- and melatonin-induced cardioprotection [J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(4): 374-380
- 12 Shinmura K, Tamaki K, Sano M, *et al.* Caloric restriction primes mitochondria for ischemic stress by deacetylating specific mitochondrial proteins of the electron transport chain [J]. *Circ Res*, 2011, 109(4): 396-406
- 13 Chen CJ, Yu W, Fu YC, *et al.* Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1-FoxO1 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3): 389-393
- 14 Becatti M, Taddei N, Cecchi C, *et al.* SIRT1 modulates MAPK pathways in ischemic-reperfused cardiomyocytes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(13): 2245-2260
- 15 Zhang C, Lin G, Wan W, *et al.* Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 557-563
- 16 Xin P, Pan Y, Zhu W, *et al.* Favorable effects of resveratrol on sympathetic neural remodeling in rats following myocardial infarction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 293-300
- 17 Chen YR, Yi FF, Li XY, *et al.* Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term survival in rats with myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(6): 479-485
- 18 Li W, Wang YP, Gao L, *et al.* Resveratrol protects rabbit ventricular myocytes against oxidative stress-induced arrhythmogenic activity and Ca²⁺ overload [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(9): 1164-1173
- 19 Qian C, Ma J, Zhang P, *et al.* Resveratrol attenuates the Na⁺-dependent intracellular Ca²⁺ overload by inhibiting H₂O₂-induced increase in late sodium current in ventricular myocytes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51358

(下转第 30 页)

激 4 天组二者比值大于 1, 说明增殖开始大于凋亡, 虽然仍然有凋亡的细胞, 但生精细胞的恢复已经占上风。结合本课题其他研究结果可以看出, 凋亡过程从热激后可以一直持续至第 15 天, 逐渐减缓趋弱, 时间周期较长^[15]。而增殖的细胞从热激后 1 天就开始有, 至第 3 天则超过凋亡细胞的数量, 直至生精周期完全恢复。

综上所述, 本研究通过连续观察热激后 1~5 天内曲细精管内生精细胞的凋亡与增殖的变化, 发现热激等高温造成的生精障碍与生精细胞凋亡有关, 同时生精细胞的增殖受到抑制进一步加剧了生精障碍。热激导致生精细胞凋亡的过程是可逆的, 本实验结果提示这种可逆性与生精细胞增殖活性的增强密切相关, 因此在预防和治疗高温造成男性生精障碍时, 可以通过加强促增殖方面的干预, 以加快凋亡细胞的恢复。

参考文献

- Harrison R, Weiner J. Abdomino - testicular temperature gradients [J]. J Physiol, 1948, 18:256 - 262
- Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum [J]. Reprod Boil Endocrinol, 2007, 5:15
- Lue YH, Hikim AP, Swerdloff RS, *et al.* Single exposure to heat induces stage - specific germ cell apoptosis in rats; role of intratesticular testosterone on stage specificity [J]. Endocrinology, 1999, 140:1709 - 1717
- Jung A, Eberl M, Schill WB. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia [J]. Reproduction, 2001, 121:595 - 603
- Jung A, Schill WB, Schuppe HC. Genital heat stress in men of barren couples: a prospective evaluation by means of a questionnaire [J]. Andrologia, 2002, 34:349 - 355
- Lue YH, Lasley BL, Laughlin LS, *et al.* Mild testicular hyperthermia induces profound transitional spermatogenic suppression through increased germ cell apoptosis in adult cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) [J]. J Androl, 2002, 23:799 - 805
- Paul C, Melton DW, Saunders PT. Do heat stress and deficits in DNA repair pathways have a negative impact on male fertility? [J]. Mol Hum Reprod, 2008, 14(1):1 - 8
- Paul C, Murray AA, Spears N, *et al.* A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, subfertility and impairs formation of blastocysts in mice [J]. Reproduction, 2008, 136:73 - 84
- Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and ultrastructural study [J]. Toxicology and Industrial Health, 2013, 29(2):99 - 113
- Scholzen T, Gerdes J. The Ki - 67 protein: from the known and the unknown [J]. J Cell Physiol, 2000, 182(3):311 - 322
- Pei Y, Wu Y, Cao J, *et al.* Effects of chronic heat stress on the reproductive capacity of male Rex rabbits [J]. Livest Sci, 2012, 146(1):13 - 21
- Latendresse JR, Warbritton AR, Jonassen H, *et al.* Fixation of testes and eyes using a modified Davidson's fluid: comparison with Bouin's fluid and conventional Davidson's fluid [J]. Toxicologic Pathology, 2002, 30(4):524 - 533
- Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG. Studies on men's health and fertility [M]. New York: Springer Science, 2012, 149 - 178
- 何萌萌, 张婷婷, 马杰, 等. 热应激对大鼠睾丸影响的研究 [J]. 中日友好医院学报, 2015, 29(2):92 - 95
- 王丽君, 何萌萌, 朱春燕, 等. 热应激对大鼠睾丸 HSPs mRNA 表达的影响 [J]. 现代生物医学研究进展, 2015, 15(22):4201 - 4204
(收稿日期:2015 - 07 - 09)
(修回日期:2015 - 07 - 21)
- Thompson AM, Martin KA, Rzedzillo EM. Resveratrol induces vascular smooth muscle cell differentiation through stimulation of SirT1 and AMPK [J]. PLoS One, 2014, 9(1):e85495
- Song R, Li WQ, Dou JL, *et al.* Resveratrol reduces inflammatory cytokines via inhibiting nuclear factor - kappaB and mitogen - activated protein kinase signal pathway in a rabbit atherosclerosis model [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2013, 41(10):866 - 869
- Sun C, Zhang F, Ge X, *et al.* SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin - resistant conditions by repressing PTP1B [J]. Cell Metab, 2007, 6(4):307 - 319
(收稿日期:2015 - 03 - 04)
(修回日期:2015 - 03 - 09)
- Zhang Y, Liu Y, Wang T, *et al.* Resveratrol, a natural ingredient of grape skin: antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 340(4):1192 - 1199
- Dong W, Wang X, Bi S, *et al.* Inhibitory effects of resveratrol on foam cell formation are mediated through monocyte chemotactic protein - 1 and lipid metabolism - related proteins [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(5):1161 - 1168
- Tomayko EJ, Cachia AJ, Chung HR, *et al.* Resveratrol supplementation reduces aortic atherosclerosis and calcification and attenuates loss of aerobic capacity in a mouse model of uremia [J]. J Med Food, 2014, 17(2):278 - 283

(上接第 10 页)