

葡萄籽原花青素的药理学研究进展

段国平 刘晓利 赵丕文

【摘要】 原花青素是一类广泛存在于植物界的多酚化合物的总称,其中以葡萄籽的含量最为丰富。研究表明,葡萄籽原花青素具有清除自由基、抗氧化、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗辐射等药理作用,对多个系统的疾病具有一定的治疗作用。作为一种天然抗氧化剂,葡萄籽原花青素符合现代人们对高效、低毒药物的需求,具有广阔的开发前景。本文就葡萄籽原花青素在心血管系统疾病、癌症、男性生殖系统疾病、眼科疾病等方面的研究进展进行综述,并讨论了其与抗氧化和清除自由基能力相关的作用机制,为葡萄籽原花青素的进一步开发和利用提供参考。

【关键词】 葡萄籽原花青素; 药理作用; 研究进展

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.04.021

Advances in the pharmacology research of grape seed proanthocyanidin DUAN Guo-ping, LIU Xiao-li, ZHAO Pi-wen. School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: ZHAO Pi-wen, E-mail: pwzhao@sina.com

【Abstract】 Proanthocyanidins is a collective name of a class of polyphenolic compounds widely found in the plant kingdom, of which the richest content is the grape seed. The research shows that GSPE has the pathological functions like scavenging free radicals, antioxidation, antitumor, anti atherosclerosis and resistance to radiation and therapeutical functions to diseases of many systems. As a natural antioxidant. GSPE conforms to modern people's demand for high efficient and low-toxicity drugs, which has wide development prospects. This essay makes a review of the research advances of GSPE in Cardiovascular system diseases, cancer, and male reproductive system diseases and eye disease and discusses its mechanisms related to resisting oxidation and free radicals so that it can provide reference for its further development and utilization.

【Key words】 Grape Seed proanthocyanidin; Pharmacological function; Research advances

原花青素(proanthocyanidin, PC)是一类广泛存在于植物界的多酚化合物的总称,主要由儿茶素和表儿茶素为单体聚合而成。原花青素虽然存在于葡萄、银杏、山楂等多种药用植物中,但以葡萄籽的含量最为丰富。研究表明,葡萄籽原花青素(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)具有水溶性好、生物利用度高、低毒等特点,是一种理想的天然抗

氧化剂和自由基清除剂。此外,GSPE 还具有抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗辐射、抗衰老等药理作用,对心血管疾病、癌症、生殖系统疾病、眼科疾病等具有一定的治疗作用,且作用机制多与其强大的抗氧化和自由基清除能力相关。本文综述了 GSPE 在心血管、癌症、男性生殖系统等方面的研究进展,为其进一步的开发和利用提供参考。

1 心血管系统

1.1 降血脂,抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管常见病之一,其形成与高脂血症引起内皮细胞的损伤有关。GSPE 能够降低动脉粥样硬化大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的水平,并升高高密度脂蛋白的含

基金项目:教育部大学生创新性实验计划(201210026065)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[段国平(硕士研究生)、赵丕文],第一临床医学院[刘晓利(硕士研究生)]

作者简介:段国平(1990-),女,2009级七年制在读硕士研究生。研究方向:中医骨伤。E-mail: duanguoping@163.com

通讯作者:赵丕文(1968-),女,博士,教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合基础。E-mail: pwzhao@sina.com

量,从而具有良好的降血脂和阻止动脉粥样硬化发展的作用^[1]。C-反应蛋白是动脉粥样硬化发生的独立危险因素,而 GSPE 能够明显降低动脉粥样硬化兔血清中的 C-反应蛋白含量^[2]。此外,氧化应激在动脉粥样硬化的发病过程中起到了重要的作用,而 GSPE 能够通过抑制低密度脂蛋白的氧化修饰,减轻对动脉内皮细胞的破坏,减少脂质的沉积,从而延缓动脉粥样硬化的发展^[3]。

1.2 抗缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤与氧自由基的生成有着密切的关系,因氧自由基能够攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸,造成脂质过氧化损伤,从而加重心肌的损伤。一氧化氮是一种重要的舒血管因子,内皮细胞受损,一氧化氮合成减少亦加重了缺血再灌注损伤。GSPE 作为一种高效的抗氧化剂和自由基清除剂,能够提高超氧化物歧化酶的活性,促进一氧化氮的产生,并降低血清内皮素的水平,从而发挥抗缺血再灌注损伤的作用^[4]。在胰腺癌的相关研究中,史志勇等发现 GSPE 能够并明显减少大鼠心肌缺血再灌注后的细胞凋亡,其机制可能与抑制活性氧-p53-半胱氨酸蛋白酶 9 信号通路有关^[5]。亦有研究表明 GSPE 能够抑制大鼠视网膜缺血再灌注损伤中核转录因子- κ B 的表达,从而阻断核转录因子- κ B 诱导的细胞因子表达的反应链,起到保护视网膜的作用^[6]。

1.3 降血压

血管紧张性升高和外周阻力增加是高血压病发生的重要因素,而血管内皮细胞释放的一氧化氮经过一系列反应后可以降低细胞内钙离子的浓度,从而引起血管扩张,起到降低血压的作用。GSPE 具有良好的降压和抗血管重塑的作用,其降压机制可能与促进内皮细胞释放一氧化氮有关,而后者主要与降低主动脉中血管紧张素 II 的含量和肿瘤坏死因子- α 的蛋白表达有关^[7]。在去氧皮质酮-盐型高血压小鼠模型中,GSPE 能够降低心肌组织中的羟脯氨酸含量,并升高心肌细胞的横截面积和心重指数,从而明显地改善小鼠的心室重构^[8]。另一方面,高血压可导致血管内皮细胞功能紊乱,而 GSPE 还能够增加肾血管性高血压大鼠血清中前列环素的含量,减少血清中内皮素的含量,并增强腹主动脉中内皮型一氧化氮合酶的蛋白表达,从而保护血管内皮细胞^[9]。

此外,GSPE 还具有抗血小板聚集、抗血栓形成

的作用,其机制与 GSPE 可降低相关氧化酶的活性,影响血小板一氧化氮和超氧阴离子的水平有关^[10]。

2 癌症方面

目前对于癌症的治疗主要是放疗和化疗,但都有各种毒副作用,而天然药物以其确切的疗效和低毒性日益受到人们的重视。GSPE 作为一种天然药物已被证实具有良好的抗肿瘤作用,对肺癌、结肠癌、肝癌及生殖系统癌症具有一定的疗效,但作用机制尚不明确。张国瑜等^[11]发现 GSPE 能够促进肺癌细胞中半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3 蛋白的表达,提示其可能通过线粒体通路促进癌细胞的凋亡,从而抑制其增殖。在胰腺癌的相关研究中,史志勇等^[12]发现 GSPE 能够下调癌细胞中环氧合酶-2 的表达,并诱导细胞停滞在 G0/G1 期,从而发挥抗肿瘤的作用。在膀胱癌的研究中,刘洁等^[13]证实了 GSPE 对人膀胱癌细胞株 BIU87 细胞周期具有诱导阻滞的作用,并认为其效应可能是通过下调周期素 D1 和周期素依赖性激酶 4 的表达而实现的。此外,GSPE 还具有辐射增敏作用,其机制可能与抑制相关基因的表达而抑制 DNA 损伤的修复有关^[14]。

3 眼科方面

GSPE 因其抗氧化、抗炎、免疫调节等作用而对眼科多种疾病具有一定的疗效。在老年性白内障方面,GSPE 可以抑制晶状体氧自由基的生成和脂质过氧化,以抑制白内障的发生。Durukan 等^[15]发现 GSPE 可以升高白内障大鼠晶状体中的谷胱甘肽含量,降低丙二醛的含量,延缓白内障的进展。在葡萄膜炎方面,GSPE 能够降低炎性介质如组胺等引起的毛细血管通透性增高,并减小毛细血管壁的脆性,保护毛细血管的物质转运能力^[16]。在眼睛的保护方面,GSPE 对视网膜光化学损伤后的感光细胞具有一定的保护作用,其机制可能与抗脂质过氧化和清除过多的自由基有关^[17]。另外,原花青素能够保护人晶状体上皮细胞,防止紫外线诱导的 DNA 氧化损伤,且其保护作用明显优于牛磺酸和维生素 C^[18]。

4 男性生殖系统

男性生殖系统的很多疾病与氧化损伤有着密切的关系,如氧化应激是神毒性作用的重要机制之一,而 GSPE 作为一种高效的抗氧化剂,在相关疾病

的防治中发挥着重要的作用。首先,GSPE 能够拮抗神、氟、氨基脲等导致的雄性小鼠的生殖毒性,主要表现在提高其精子的存活量和降低精子的畸形率方面^[19-20]。亦有实验表明 GSPE 能够提高氨基脲染毒小鼠睾丸组织中乳酸脱氢酶-X、 γ -谷氨酰转肽酶的活性,并降低酸性磷酸酶的活性,证实了 GSPE 对睾丸组织的损伤具有良好的修复作用^[21]。另外,GSPE 可提高睾丸扭转复位后小鼠睾丸组织中 SOD 的活性,降低丙二醛的含量,从而对小鼠的生殖功能损伤具有明显的保护作用^[22]。最后,GSPE 还能抑制雄性大鼠实验性隐睾中生精细胞凋亡的程度,其机制亦与 GSPE 的抗氧化能力相关^[23]。

5 神经系统

近几年的研究表明,GSPE 对急性脊髓损伤、阿尔茨海默病、血管性痴呆等神经系统疾病有着一定的治疗作用,其机制多与 GSPE 抗脂质过氧化的功能相关。在急性脊髓损伤方面,自由基引发的脂质过氧化反应可对细胞膜和轴索造成损害,而 GSPE 能够提高急性脊髓损伤大鼠脊髓组织中超氧化物歧化酶的活性,并降低丙二醛、肿瘤坏死因子- α 和髓过氧化物酶的水平,从而明显地改善大鼠的运动功能,其机制可能与抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症反应有关^[24]。在神经病理性疼痛方面,GSPE 腹腔注射后能够显著抑制坐骨神经慢性压迫模型大鼠的热痛觉过敏,且作用维持时间长于吗啡^[25]。在阿尔茨海默病方面,GSPE 可提高超氧化物歧化酶、ATP 酶的活性和 Bcl-2 的表达,并抑制 Bax 蛋白的表达,从而改善阿尔茨海默病大鼠的认知功能^[26]。

6 其他方面

GSPE 还有抗疲劳、抗衰老、抗辐射和突变、抗感染、保护肝肾等多种作用。如 GSPE 可改善膳食诱导的小鼠肥胖及其代谢,具有良好的降血糖作用,并能有效改善实验性糖尿病胰腺组织的损伤^[27]。另外,GSPE 还可抑制复发性结肠炎大鼠结肠组织中相关蛋白的高表达,从而抑制其炎症反应^[28]。

7 结语

总之,GSPE 对心血管、癌症、男性生殖系统等疾病具有明确的治疗作用,且机制多与其抗氧化及清除自由基的能力相关。作为一种天然抗氧化剂,

其安全性也已得到证实,因此具有良好的开发前景。但是目前 GSPE 的研究多停留在体外实验上,尚缺乏临床实验研究,其应用也主要局限在化妆品、保健用品及营养补充剂方面。GSPE 药理作用丰富,又符合现代人们对绿色、健康、高效药物的需求,对其进行更为深入的研究和开发具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 姜岩,刘丹. 原花青素预防大鼠冠状动脉粥样硬化研究[J]. 中国医学工程,2011,19(4):104-106.
- [2] 马亚兵,高海青,伊永亮,等. 葡萄籽原花青素降低动脉粥样硬化兔血清 C 反应蛋白水平[J]. 中国动脉硬化杂志,2004,12(5):549-552.
- [3] 刘相菊,高海青,邱洁,等. 葡萄籽原花青素对兔动脉粥样硬化氧化应激的影响[J]. 山东大学学报,2010,48(8):25-27,31.
- [4] 于晗,刘义. 原花青素对心肌缺血再灌注损伤大鼠血管内皮细胞活性因子的研究[J]. 中国分子心脏病学杂志,2011,11(2):94-97.
- [5] 刘丹,刘义. 原花青素对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,24(23):2138-2140.
- [6] 刘莹,张花治,白丽君,等. 原花青素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜结构及转录因子- κ B 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(5):32-34.
- [7] 吴秀香,张妍,孙柳青,等. 葡萄籽原花青素对肾血管性高血压大鼠血管重塑的影响[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(6):1023-1027.
- [8] 汪星辉,黄玲玲,俞婷婷,等. 葡萄籽原花青素对 DOCA-盐高血压小鼠心室重构的影响[J]. 安徽医药,2011,15(12):1485-1488.
- [9] 郭荣年,吴秀香,郭瑞珍,等. 葡萄籽原花青素对肾血管性高血压大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(23):23-26.
- [10] 张晓晖. 葡萄籽原花青素体外抗血小板聚集的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(4):713-717.
- [11] 张国瑜,张双林. 原花青素诱导人肺癌细胞 A549 凋亡作用研究[J]. 实用肿瘤杂志,2012,27(1):45-48.
- [12] 史志勇,刘建生,曹军. 葡萄籽原花青素抗人胰腺癌细胞的实验研究[J]. 中国医疗前沿,2011,6(5):9-10.
- [13] 刘洁,庄乾元,张纬怡. 葡萄籽提取物原花青素对人膀胱癌 BIU87 细胞周期的影响及其机制研究[J]. 第三军医大学学报,2009,17(31):1661-1663.
- [14] 潘晓婧,王敏,刘斌,等. 葡萄籽原花青素对人宫颈癌细胞的辐射增敏作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(4):40-43.
- [15] Durukan AH, Evereklioglu C, Hurmeric V, et al. Ingestion of IH636 grape seed proanthocyanidin extract to prevent selenite-induced oxidative stress in experimental cataract[J]. Cataract Refract Surg, 2006, 32(6):1041-1045.

- [16] Goncalves C, Dinis T, Batista MT. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction; a mechanism for anti-inflammatory activity [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(1):89-98.
- [17] 高昭,彭清,高燕,等. 原花青素对小鼠视网膜光化学损伤的保护作用[J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(23):5-6.
- [18] 于攀,王欣玲,阎启昌. 原花青素对紫外线诱导晶状体上皮细胞氧化损伤保护作用的研究[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(8):1477-1480.
- [19] 丁玉松,李述刚,牛强,等. 原花青素对神经致雄性小鼠生殖毒性拮抗作用研究[J]. *毒理学杂志*, 2013, 27(2):118-120.
- [20] 朱乐玫,袁萍,张贝贝,等. 原花青素对氨基脲致雄性小鼠生殖毒性的拮抗作用[J]. *实用预防医学*, 2012, 19(2):165-168.
- [21] 袁萍,邹学敏,朱乐玫,等. 原花青素对氨基脲染毒小鼠睾丸组织的修复作用[J]. *微量元素与健康研究*, 2013, (5):1-4.
- [22] 尚瑞,郑新民,夏志平,等. 葡萄籽原花青素对小鼠睾丸扭转复位后生精功能的保护作用[J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(5):409-413.
- [23] 易芳芳,龚建,朱秀娟,等. 葡萄籽提取物原花青素对大鼠实验性隐睾生精细胞凋亡的影响[J]. *湖南师范大学学报*, 2011, 8(3):9-11.
- [24] 宋佳,齐慧慧,贾连顺. 原花青素对大鼠急性脊髓损伤的保护作用及机制研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(8):794-798.
- [25] 邓雪婷,邓蕾,张明乾,等. 原花青素对神经病理性疼痛模型大鼠的镇痛作用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(13):215-217.
- [26] 蔡洪斌,王峰,张义军. 原花青素对阿尔茨海默病模型大鼠脑组织的预防保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(22):4408-4410.
- [27] El-Alfy AT, Ahmed AA, Fatani AJ, et al. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(3):264-270.
- [28] 王艳红,丁义兰,杨孝来,等. 葡萄籽原花青素对复发性结肠炎大鼠结肠组织中 c-Jun, c-Fos 表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(9):992-998.

(收稿日期:2013-11-12)

(本文编辑:黄凡)

中医内治法治疗小儿肺炎进展

袁昕 闫慧敏

【摘要】 肺炎是小儿临床常见病之一,中医称为肺炎喘嗽,临床以发热、咳嗽、气促鼻煽为主要特征。运用中医药物治疗本病在改善肺循环、提高免疫力等方面具有一定优势。本文从辨证分型、专法专方以及经方加减等方面介绍了近年来中医内治法对本病的治疗方面的进展。早在《内经》中就有了关于本病的描述,中医治疗小儿肺炎积累了诸多经验,特别是近些年,在古代治疗基础上更是得到了快速发展。但是在小儿肺炎的治疗中也存在诸如辨证分型命名繁多,治疗方法缺乏规范统一,药物剂量、方剂中各中药比例搭配等方面均缺乏深入研究与规范等问题。这些都需要医务人员在今后工作中,不断探讨与改进。

【关键词】 肺炎; 肺炎喘嗽; 中医治疗; 综述

【中图分类号】 R563.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.04.022

Research progress on internal therapy of TCM for the treatment of pneumonia of children YUAN

Xin, YAN Hui-min. Department of Pediatrics, Beijing Children's Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: YAN Hui-min, E-mail: huiminyan@sina.com

【Abstract】 Pneumonia is one of the common diseases in children, Traditional Chinese Medicine calls it pneumonia cough, which is characterized by fever, cough, shortness of breath and nares flaring.

作者单位:100045 北京儿童医院中医科[袁昕(硕士研究生)、闫慧敏]

作者简介:袁昕(1988-),女,2011级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗小儿呼吸消化疾病。E-mail: xx_rainy@163.com

通讯作者:闫慧敏(1954-),女,本科,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗小儿呼吸消化疾病。E-mail: huiminyan@

sina.com