

Antioxidant Effect of Resveratrol and Its Control Effect on Related Diseases

Xiaochun Zhang, Qing Yang*

College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha Hunan
Email: 987052094@qq.com, *qingyanghn@hunau.edu.cn

Received: May 4th, 2017; accepted: May 16th, 2017; published: May 24th, 2017

Abstract

Resveratrol is a stilbene compounds, which is widely found in grapes, peanuts, *Polygonum cuspidatum*, cassia, resveratrol and other plants and acts as a natural antioxidant. Resveratrol plays its antioxidant effect mainly by scavenging free radicals, inhibiting production of free radicals and lipid peroxidation, regulating activity and gene expression of antioxidant enzymes. Oxidative damage is related to basic processes of many diseases. Therefore, it is very important to explore the preventive and therapeutic effects of resveratrol in the prevention and treatment of related diseases.

Keywords

Resveratrol, Antioxidation, Disease Control

白藜芦醇抗氧化作用及其在相关疾病中的防治效果

张晓春, 杨青*

湖南农业大学动物医学院, 湖南 长沙
Email: 987052094@qq.com, *qingyanghn@hunau.edu.cn

收稿日期: 2017年5月4日; 录用日期: 2017年5月16日; 发布日期: 2017年5月24日

摘要

白藜芦醇(Resveratrol)属芪类化合物, 广泛存在于葡萄、花生、虎杖、决明、藜芦等植物中的天然抗氧

*通讯作者。

化剂, 主要通过清除自由基、抑制自由基的生成和脂质过氧化、调节抗氧化相关酶的活性及基因的表达等机制发挥抗氧化作用。在疾病的发生、发展过程中, 几乎都伴随有氧化损伤这一病理现象。因此, 探究白藜芦醇在相关疾病的预防与治疗效果对于防止许多疾病的发生和愈后非常重要。

关键词

白藜芦醇, 抗氧化, 疾病防治

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

20 世纪 70 年代, 人们首次在葡萄中发现了一种天然活性成分, 即白藜芦醇, 随后在葡萄、花生、虎杖、决明、藜芦等多种植物中发现这种成分, 它能以游离态(顺式、反式)和糖苷结合态(顺式、反式)在植物中分布及生物合成, 其反式异构体的生物活性强于顺式[1]。白藜芦醇具有很广泛的生物学活性, 在治疗炎症、过敏、肿瘤、心血管疾病等方面都得以应用[2], 而这些疾病的发生均与 DNA 损伤及脂质过氧化密切相关。本文对白藜芦醇的抗氧化作用及其在相关疾病中的防治效果进行综述如下。

2. 白藜芦醇分子结构与其抗氧化活性的关系

白藜芦醇属于芪类化合物, 其化学结构为 3,4',5-三羟基-1,2-二苯乙烯, 有顺式与反式 2 种构型, 其反式结构如图 1。

白藜芦醇稳定性差、水溶性较低、生物利用度不理想, 极大地限制了其在临床上的开发利用, 但其极强的抗氧化活性, 使人们更加关注其分子结构的特性, 以便获得更有效、易利用的抗氧化物质[3]。

2.1. 顺反式结构

Frankel 等[4]最早发现反式白藜芦醇能抑制 Cu^{2+} 诱导的极低密度脂蛋白胆固醇(LDL)过氧化, 且反式结构比顺式结构对 Cu^{2+} 螯合能力强, 抑制诱导的 LDL 氧化作用也更为明显, 活性高出可达 7 倍。反式白藜芦醇的这种强抗过氧化作用与其结构密切相关, 反式结构分子都位于一个平面, 捕捉自由基后, 表现出更加稳定的状态。

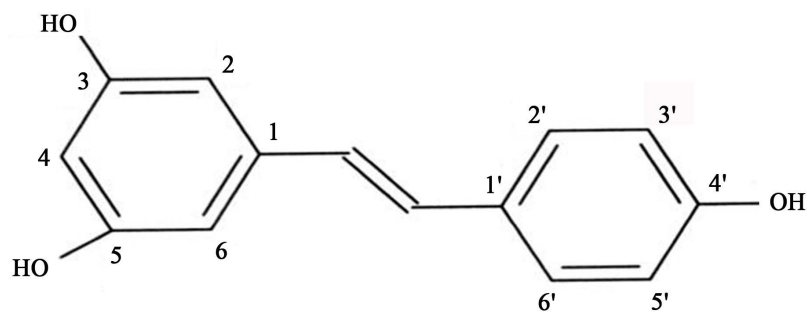


Figure 1. Molecular structure of trans-resveratrol

图 1. 反式白藜芦醇分子结构

2.2. 酚羟基结构

在反式白藜芦醇 3 个酚羟基中, 4'-羟基基团所在的苯环由于共振效应并连接着对二苯乙烯骨架, 是决定白藜芦醇抗氧化性最重要的基团, 其反应活性比 3-和 5-羟基基团都要强[5]。邻位和对位羟基基团能提高抗氧化活性, 而间位羟基基团能降低抗氧化活性。反式白藜芦醇 3-和 5-羟基是间位羟基基团, 4'-羟基基团是对位羟基基团, 更加凸显了 4'-羟基的重要性[6]。此外, 抗氧化活性不仅与羟基在苯环上的位置有关, 还与羟基数量有关, 化合物六羟基二苯乙烯具有比白藜芦醇高 6600 倍的抗氧化活性和更强的抗白血病的作用[7]。Astringinin 是从葡萄酒中新发现的一种白藜芦醇类似物, 其结构只是在 3'位上比反式白藜芦醇多一个羟基, 但其清除超氧阴离子自由基的活性比白藜芦醇高 160 倍, 且水溶性较好, 可能是一种具有更好应用前景的抗氧化剂[8]。

3. 白藜芦醇的抗氧化作用机制

3.1. 清除自由基作用

白藜芦醇通过与自由基反应来降低自由基活性, 阻止自由基的进一步链式反应, 从而达到清除自由基的效果。Barkhardt 等[9]研究表明, 白藜芦醇能减轻铬离子和过氧化氢对 DNA 引起的氧化损伤, 并指出这种保护作用与其直接清除羟自由基的能力有关, 并呈剂量 - 效应关系。田京伟等[10]通过体外实验表明, 白藜芦醇苷体外可清除氧自由基和羟自由基, 抑制过氧化氢诱导的大鼠红细胞氧化性溶血。将白藜芦醇清除 DPPH 和过氧硝酸盐阴离子(ONOO-)的能力与维生素 C 作比较, 结果表明, 白藜芦醇清除 ONOO-的能力更强且清除能力大于维生素 C。

3.2. 抑制自由基生成

白藜芦醇可通过抑制二硫化谷胱甘肽的形成, 使谷胱甘肽处于还原状态, 从而抑制自由基的形成。朱振勤等[11]在研究白藜芦醇抑制 HeLa 细胞肿瘤活性的自由基机理实验中, 将白藜芦醇处理后的 HeLa 细胞经缓冲液洗涤, 在不存在白藜芦醇的情况下表现出自分泌 ROS 浓度下降, 表明白藜芦醇在胞内发挥清除 ROS 的功能或阻断了某些产生 ROS 的过程。Gu 等[12]报道, 由多柔比星诱导的心脏毒性重要的发病机理是刺激心肌细胞中的线粒体自由基生成增加和心肌内源性抗氧化剂减少, 白藜芦醇治疗显示其通过抑制基底 ROS 产生, 增加 MnSOD 和 SIRT1 (sirtuin 1)活性以及随后的线粒体膜电位极化来改善线粒体功能, 对抗多柔比星诱导的心肌细胞线粒体损伤。

3.3. 抑制脂质过氧化

人体内过量的金属离子可引起脂质过氧化, 并进一步诱导自由基和脂质过氧化物的产生, 白藜芦醇可以通过螯合金属离子, 如铜离子或亚铁离子等, 以及对 ROS 的清除有关机制来抑制脂质过氧化。范金波等[13]以待测物对二价铁离子的清除活性来评价其金属离子螯合能力, 结果表明, 咖啡酸、根皮素和根皮苷不具有金属离子螯合能力, 而白藜芦醇有一定的金属螯合能力, 但螯合能力会随着药物浓度的增加而下降, 可能是其弱水溶性限制了其螯合金属离子的能力。此外, MDA 是机体脂质过氧化反应的终产物之一, 它的降低表明了机体的脂质化程度减弱, Abd 等[14]在研究白藜芦醇对邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)诱导的大鼠睾丸氧化损伤的保护作用实验中发现, 在 DEHP 给药大鼠的睾丸中, 总抗氧化能力(TAC)和谷胱甘肽(GSH)水平降低, 丙二醛(MDA)水平升高, 并观察到有氧化损伤。而这些损伤可以通过白藜芦醇的预处理得到恢复, 提示白藜芦醇内在的抗氧化性质可对抗由 DEHP 造成的损伤。任亚浩等[15]分别用不同浓度的白藜芦醇对喂食高脂高胆固醇的小鼠进行干预, 结果表明这三种剂量的白藜芦醇均降低了小鼠肝脏中的 MDA 水平。

3.4. 调节相关酶的活性及基因的表达

虽然白藜芦醇已显示为多种自由基的清除剂, 但研究发现白藜芦醇在体内的抗氧化性质更可能归因于其作为基因调节剂的作用。白藜芦醇通过下调氧化酶的表达和活性来抑制 NADPH 氧化酶介导的 ROS 的产生; 通过刺激线粒体的发生来减少线粒体超氧化物产生; 通过上调四氢生物蝶呤合成酶 GTP 环化水解酶 I 防止解偶联内皮一氧化氮合酶(eNOS)的超氧化物产生, 此外, 白藜芦醇还增加各种抗氧化酶的表达[16]。金晓露[17]在研究白藜芦醇对乳腺上皮细胞中的抗氧化损伤研究中发现, 添加白藜芦醇可显著降低泌乳期 ICR 小鼠乳腺中的脂质过氧化程度, 减少氧化损伤, 同时对乳腺中的抗氧化基因包括 SOD2、GPX1、PRX1 和 TXNRD1 的基因表达有显著上调作用, 并对 TXNRD1、HO1 和 Nrf2 蛋白的表达也显著上调, 提示白藜芦醇可促进 Nrf2-ARE-抗氧化链信号通路。

4. 白藜芦醇在相关疾病中的防治效果

4.1. 心血管疾病

法国人心血管疾病发病率明显低于其他西方国家, 这与他们经常饮用含白藜芦醇的葡萄酒有关。白藜芦醇主要通过改善血管内皮功能、舒张血管、抑制血管炎症反应、抗动脉粥样硬化、抗氧化应激、抗血管内皮细胞凋亡等几个方面对血管损伤进行保护。由于机体缺乏 BH4 导致 eNOS 的解偶联是促成动脉硬化的关键机制, 它不仅能减少 NO 的生产, 还能增强预先存在的氧化应激。在动脉硬化小鼠模型中, 添加适量白藜芦醇发现, BH4 水平增加, 阻止 eNOS 的解耦联, 进一步研究发现, 白藜芦醇是通过降低 SIRT1 依赖性(上调 SOD1, SOD2, GPx1 和过氧化氢酶)和 SIRT1 非依赖性(上调 SOD3 和下调 NOX4)来降低 ROS 水平, 阻止 BH4 的氧化, 发挥抗动脉粥样硬化的效应[18]。Chong 等[19]在评估白藜芦醇在心力衰竭(HF)模型中减少心房颤动(AF)的治疗功效时发现, 白藜芦醇能减少左心房纤维化并调节离子通道的变化, 主要通过 PI3K/AKT/eNOS 信号通路减少心房颤动。Cheng 等[20]发现白藜芦醇的添加可以显著降低心肌衰弱缺血在灌注模型中心梗死的面积, 增强心脏功能, 减少心脏损伤。

4.2. 肿瘤

白藜芦醇作为一种肿瘤化学预防剂, 在肿瘤的发生、促癌、发展各个阶段均有抑制作用。白藜芦醇能特异地抑制环氧酶, 氢过氧化物酶的活性, 抑制自由基的形成, 激活醌还原酶活性, 使致癌物代谢、解毒。Blanquer-Rossello 等[21]研究表明, 根据肿瘤细胞的 Warburg 效应, 白藜芦醇处理细胞后, 可增加线粒体耗氧量与 ATP 的产生, 同时减少调控线粒体生物功能的主要转录因子, 使得线粒体膜电位升高、活性氧含量增加, 从而促进了细胞的凋亡、抑制细胞生长。此外, 白藜芦醇具有雌激素样作用, 可用于治疗乳腺癌等疾病[22]。

4.3. 神经退行性疾病

神经退行性疾病主要通过毁坏维持正常脑功能的神经元, 引起脑损害或躯体功能障碍。白藜芦醇对神经退行性疾病的延缓作用主要表现在抑制 β 淀粉样蛋白的聚集, 激活 Sirtuin 蛋白, 抗氧化, 干扰老化过程, 从而发挥神经保护作用。Frezza 等[23]通过给大鼠侧脑室注射 A β 1-42 诱导 AD (阿尔茨海默病)模型, 连续腹腔注射白藜芦醇 14d, 结果显示, 白藜芦醇能明显改善 A β 1-42 导致的学习记忆功能减退, 降低小胶质细胞和星形胶质细胞的活化。Khan 等[24]采用 6-羟基多巴胺单侧纹状体注射诱导 PD 大鼠模型, 白藜芦醇预处理给药 15 d, 结果发现, 白藜芦醇明显上调患病大鼠的抗氧化水平, 并降低多巴胺的损失, 可能对帕金森病有治疗作用。此外, 口服白藜芦醇可显著改善注射海人藻酸引起的大鼠嗅脑和海马中的谷氨酸脱羧酶水平下降, 并且可以抑制大鼠海马神经元兴奋性突触传递和神经元自发放电, 对抗海人藻

酸导致的海马区神经退行性变[25], 这些依据为白藜芦醇保护神经细胞免受自由基氧化和兴奋性毒性提供了依据。

5. 结论与展望

白藜芦醇具有多种有益于人类健康的生物学活性和药理作用。其独特的强抗氧化能力, 已在诸多疾病的防治上发挥作用, 相信随着研究的深入, 白藜芦醇将在疾病防治方面得到更为广泛的关注, 它的分子结构也将为研究者在寻找更有效的抗氧化药物上提供思路。

资助信息

“中国博士后科学基金”(2014T70770)和“湖南省自然科学基金杰出青年项目”(2015JJ1009)。

参考文献 (References)

- [1] Pangen, R., Sahni, J.K., Ali, J., Sharma, S. and Baboota, S. (2014) Resveratrol: Review on Therapeutic Potential and Recent Advances in Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **11**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.919253>
- [2] Malhotra, A., Bath, S. and Elbarbry, F. (2015) An Organ System Approach to Explore the Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Cytoprotective Actions of Resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 803971. <https://doi.org/10.1155/2015/803971>
- [3] Guerrero, R.F., Garcia-Parrilla, M.C., Puertas, B. and Cantos-Villar, E. (2009) Wine, Resveratrol and Health: A Review. *Natural Product Communications*, **4**, 635-658.
- [4] Frankel, E.N., Waterhouse, A.L. and Kinsella, J.E. (1993) Inhibition of Human LDL Oxidation by Resveratrol. *The Lancet*, **341**, 1103-1104.
- [5] Cao, H., Pan, X., Li, C., Zhou, C., Deng, F. and Li, T. (2003) Density Functional Theory Calculations for Resveratrol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 1869-1871.
- [6] Cai, Y.J., Fang, J.G., Ma, L.P., Yang, L. and Liu, Z.L. (2003) Inhibition of Free Radical-Induced Peroxidation of Rat Liver Microsomes by Resveratrol and Its Analogues. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1637**, 31-38.
- [7] Horvath, Z., Murias, M., Saiko, P., Erker, T., Handler, N. and Madlener, S. (2006) Cytotoxic and Biochemical Effects of 3,3',4,4',5,5'-Hexahydroxystilbene, a Novel Resveratrol Analog in HL-60 Human Promyelocytic Leukemia Cells. *Experimental Hematology*, **34**, 1377-1384.
- [8] Hung, L.M., Su, M.J., Chu, W.K., Chiao, C.W., Chan, W.F. and Chen, J.K. (2002) The Protective Effect of Resveratrols on Ischaemia-Reperfusion Injuries of Rat Hearts Is Correlated with Antioxidant Efficacy. *British Journal of Pharmacology*, **135**, 1627-1633. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704637>
- [9] Burkhardt, S., Reiter, R.J., Tan, D.X., Hardeland, R., Cabrera, J. and Karbownik, M. (2001) DNA Oxidatively Damaged by Chromium(III) and H₂O₂ Is Protected by the Antioxidants Melatonin, N(1)-acetyl-N(2)-formyl-5-methoxykynuramine, Resveratrol and Uric Acid. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **33**, 775-783.
- [10] 田京伟, 杨建雄. 白藜芦醇苷的体外抗氧化活性[J]. 中草药, 2001(10): 57-59.
- [11] 朱振勤, 张小轶, 陈季武, 等. 白藜芦醇抑制 HeLa 细胞肿瘤活性的自由基机理[J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 2005(2): 98-103.
- [12] Gu, J., Hu, W. and Zhang, D.D. (2015) Resveratrol, a Polyphenol Phytoalexin, Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **19**, 2324-2328. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12633>
- [13] 范金波, 蔡茜彤, 冯叙桥, 等. 5 种天然多酚类化合物抗氧化活性的比较[J]. 食品与发酵工业, 2014(7): 77-83.
- [14] Abd, E.A., Fahim, A.T., Sadik, N.A. and Ali, B.M. (2016) Resveratrol and Curcumin Ameliorate di-(2-ethylhexyl) Phthalate Induced Testicular Injury in Rats. *General and Comparative Endocrinology*, **225**, 45-54.
- [15] 任亚浩, 李岩溪, 于飞, 等. 白藜芦醇对高脂高胆固醇饲料喂养小鼠脂质过氧化水平的影响[J]. 中国医科大学学报, 2011(1): 17-19.
- [16] Xia, N., Daiber, A., Forstermann, U. and Li, H. (2016) Antioxidant Effects of Resveratrol in the Cardiovascular System. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.13492>
- [17] 金晓露. 白藜芦醇抵御奶牛乳腺上皮细胞氧化应激的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2016.

- [18] Xia, N., Daiber, A., Habermeier, A., Closs, E.I., Thum, T. and Spanier, G. (2010) Resveratrol Reverses Endothelial Nitric-Oxide Synthase Uncoupling in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **335**, 149-154. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168724>
- [19] Chong, E., Chang, S.L., Hsiao, Y.W., Singhal, R., Liu, S.H. and Leha, T. (2015) Resveratrol, a Red Wine Antioxidant, Reduces Atrial Fibrillation Susceptibility in the Failing Heart by PI3K/AKT/eNOS Signaling Pathway Activation. *Heart Rhythm*, **12**, 1046-1056.
- [20] Cheng, L., Jin, Z., Zhao, R., Ren, K., Deng, C. and Yu, S. (2015) Resveratrol Attenuates Inflammation and Oxidative Stress Induced by Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Role of Nrf2/ARE Pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 10420-10428.
- [21] Blanquer-Rossello, M.D., Hernandez-Lopez, R., Roca, P., Oliver, J. and Valle, A. (2017) Resveratrol Induces Mitochondrial Respiration and Apoptosis in SW620 Colon Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1861**, 431-440.
- [22] Pozo-Guisado, E., Merino, J.M., Mulero-Navarro, S., Lorenzo-Benayas, M.J., Centeno, F. and Alvarez-Barrientos, A. (2005) Resveratrol-Induced Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells Involves a Caspase-Independent Mechanism with Downregulation of Bcl-2 and NF-kappa B. *International Journal of Cancer*, **115**, 74-84. <https://doi.org/10.1002/ijc.20856>
- [23] Frozza, R.L., Bernardi, A., Hoppe, J.B., Meneghetti, A.B., Matte, A. and Battastini, A.M. (2013) Neuroprotective Effects of Resveratrol against Abeta Administration in Rats Are Improved by Lipid-Core Nanocapsules. *Molecular Neurobiology*, **47**, 1066-1080. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8401-2>
- [24] Khan, M.M., Ahmad, A., Ishrat, T., Khan, M.B., Hoda, M.N. and Khuwaja, G. (2010) Resveratrol Attenuates 6-Hydroxydopamine-Induced Oxidative Damage and Dopamine Depletion in Rat Model of Parkinson's Disease. *Brain Research*, **1328**, 139-151.
- [25] Gao, Z.B., Chen, X.Q. and Hu, G.Y. (2006) Inhibition of Excitatory Synaptic Transmission by Trans-Resveratrol in Rat Hippocampus. *Brain Research*, **1111**, 41-47.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjfn@s-hanspub.org