

白藜芦醇降血尿酸、抗炎作用研究进展

刘 顺¹, 李赫宇², 赵 玲^{1*}

1. 武汉轻工大学 生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023

2. 天津市益倍建生物技术有限公司, 天津 300457

摘要: 白藜芦醇是一种多酚类化合物, 主要存在于葡萄、虎杖和花生等多种植物中, 具有许多重要的生理活性, 目前主要用于膳食补充剂、食品饮料和化妆品领域。药理研究发现白藜芦醇具有显著的降血尿酸和抗炎活性, 有望开发为降尿酸和抗风湿性关节炎的新药。就白藜芦醇体内外降血尿酸的药理作用、对痛风性炎症和类风湿性关节炎炎症的调节作用、以及对类风湿性关节炎滑膜细胞增殖抑制作用进行综述, 为将其开发为降尿酸和抗痛风及治疗类风湿性关节炎的新药提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 抗炎; 降血尿酸; 痛风; 类风湿性关节炎

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 02-0304-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.032

Research progress on lowering uric acid and anti-inflammation effect of resveratrol

LIU Shun¹, LI He-yu², ZHAO Ling¹

1. College of Pharmaceutical engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, Hubei

2. Tianjin Ubasic health Nutrition Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: Resveratrol is a kind of polyphenol compound, mainly exists in *Vitis vinifera*, *Polygonum cuspidatum*, *Arachis hypogaea* and other plants, with many important physiological activities, mainly used in dietary supplements, beverage, and cosmetic fields. Pharmacological study found that resveratrol had significant uric acid-lowering and anti-inflammatory activities, and it was possible for resveratrol to develop as a kind of new drug to treat hyperuricemia and rheumatoid arthritis. The mechanism of resveratrol lowering uric acid, treating the inflammation of gout and rheumatoid arthritis and inhibiting the excessive proliferation of synovial cells were summarized in this paper. It would give reference for future exploitation of resveratrol to treat gout and rheumatoid arthritis.

Keywords: resveratrol; anti-inflammatory; uric acid-lowering; gout; rheumatoid arthritis

白藜芦醇 (resveratrol) 又名芪三酚 (3, 4', 5-三羟基二苯乙烯), 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 相对分子量 228.25, 是植物在不利条件下, 如紫外线照射、真菌感染以及机械性损伤所产生的“植物补体”, 主要存在于葡萄、决明、虎杖、花生等食用、药用植物中。现代研究表明, 白藜芦醇具有抗炎^[1]、抗血栓、抗脂质过氧化^[2]、抑制血小板聚集、抗肿瘤等^[3]药理作用, 是很多种中药治疗炎症、脂类代谢和心脏疾病的有效成分^[4-5], 可通过植物提取或化学合成大量制备^[6-7]。目前, 白藜芦醇的应用主要集中在膳食补充剂、食品饮料和化妆品领域。美国推出了多种白藜芦醇膳食补充剂, 如 HBA 国际公司生

产的银杏+白藜芦醇脑健康补充剂, Natural Source 品牌的辅酶姜黄素+白藜芦醇抗衰老补充剂, GNC 品牌的白藜芦醇健康变老增补剂等, 荷兰研究人员还开发出白藜芦醇+表没食子儿茶素没食子酸酯的减肥产品; 日本将白藜芦醇作为食品添加剂加到各种酒中, 配制出对心血管疾病有良好预防作用的低醇、高白藜芦醇新型保健佐餐酒; 我国亦开发了许多降脂、抗氧化、提高免疫力的白藜芦醇产品, 如天狮集团的活力康胶囊、天津益倍建生物技术有限公司开发的传世系列白藜芦醇复合物等。世界知名的化妆品品牌 Caudalie、Shiseido、AVEDA 及国产品牌欣奕等均推出含白藜芦醇的高档护肤品。

收稿日期: 2015-12-22

作者简介: 刘 顺 (1995-), 男, 制药工程本科学士。Tel: 13554695546 E-mail: 1432962411@qq.com

*通信作者 赵 玲 (1982-), 女, 副教授, 研究方向为天然活性成分研究。E-mail: zhaolingcpu@126.com

近年来多项研究表明白藜芦醇具有良好的降尿酸活性和显著的抗炎作用。尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,主要经过肾脏排泄,当人体内嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少时,会导致高尿酸血症。痛风是在高尿酸血症的前提下出现的急性关节炎、痛风石、慢性关节炎、关节畸形、慢性间质性肾炎和尿酸性尿路结石。近年来痛风及高尿酸血症的患病率逐年上升,在中国有男性患病高于女性、城市居民明显高于农村的特点。类风湿性关节炎是一种全身性自身免疫性疾病,可导致关节畸形及功能丧失,全世界平均发病率为1%,我国患病率为0.3%~0.4%。目前临床上常用的可降低血浆尿酸水平的药物和治疗类风湿性关节炎的药物,常因毒副作用较大和应答效果不佳而受到限制。因此开发安全有效的新型降尿酸药物和抗类风湿性关节炎药物显得尤为迫切,而白藜芦醇在降尿酸和抗炎方面表现出了良好的活性,且安全性较高,因此本文对近年来白藜芦醇在降血尿酸和抗炎方面的药理作用和机制进行综述,以期对开发治疗痛风和类风湿性关节炎等疾病的新药提供参考。

1 降血尿酸

陈旅翼等^[8]以别嘌醇为阳性对照,对白藜芦醇体内外降尿酸活性进行了研究。实验发现白藜芦醇具有较好的抑制黄嘌呤氧化酶的活性,其半数抑制浓度(IC_{50})为47.53 $\mu\text{mol/L}$,通过进一步酶抑制动力学实验发现其为黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂,速度常数(K_i)值为33;体内实验给大鼠 ig 10%的果糖水溶液连续8周造模成功,分别 ig 给药4周后,发现白藜芦醇两个剂量(37.5、18.75 mg/kg)均能显著降低大鼠血清尿酸水平,并能抑制肝脏黄嘌呤氧化酶的活性。同时该实验还对尿酸排泄与肾功能等指标也进行了考察,发现白藜芦醇对血清肌酐和血清尿酸氮有明显的改善,而对尿液中尿酸排泄量无效。该实验表明白藜芦醇降尿酸的作用机制可能是通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性而实现的。

白藜芦醇不仅在大鼠体内具有降尿酸的活性,在临床试验中也有良好的表现。Ardea 生物科学有限公司在药物-药物相互作用和药效学研究的 II a 临床试验中发现候选药物 RDEA594 与白藜芦醇合用治疗高尿酸血症和痛风获得阳性结果,临床实验入选患者尿酸水平 ≥ 90 mg/L,每天分别服用 400 mg RDEA594 和 40 mg 白藜芦醇,可使血液中尿酸水平较基线分别降低 49%和 45%,而两药合用后可降

低 70%,尿酸平均值降至 12 mg/L,耐受性良好^[9]。

由上述研究可以看出,白藜芦醇具有良好的降尿酸活性,具备极大的开发价值。但是其作用机制尚不十分明确,仍需进一步深入研究。

2 抗炎

2.1 抗痛风性炎症

痛风性关节炎主要病理改变为尿酸钠晶体在关节腔析出引发的关节及关节周围组织的炎症。痛风性关节炎发病过程中白细胞介素-1 β (IL-1 β),趋化因子 CCR5、CXCL10 明显增高,关节滑膜的核转录因子(NF- κ B) p65 表达增多。王鹏^[10]对白藜芦醇抗急性痛风性关节炎疗效及机制进行了研究,给关节炎大鼠 ig 白藜芦醇低、中、高[250、500、1000 mg/(kg·d)]3 个剂量,连续 7 d,模型组及给药组于 ig 第 4 天注射 25 mg/mL (0.05 mL) 的尿酸盐溶液到踝关节腔内,制备急性痛风性关节炎模型,正常对照组大鼠关节腔内注射生理盐水,分别于 ig 2、9、24、48、72 h 取血,72 h 后留取踝关节液,观察各组不同时间点关节肿胀指数的变化及检测血清关节液中 IL-1 β 、趋化因子受体-5 (CCR5)、CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10) 的变化。结果表明,关节液中白藜芦醇高剂量组 IL-1 β 含量为 6.66 pg/mL,与模型组 11.85 pg/mL 比较明显下降;高剂量组 CCR5 含量为 4.65 ng/mL,与模型组 5.64 ng/mL 比较明显下降,中、高剂量组 CXCL 10 含量分别为 86.79、89.61 pg/mL,与模型组 110.13 pg/mL 比较亦明显下降。同时,通过蛋白印迹处理血清,结果显示高剂量组白藜芦醇处理的关节滑膜 NF- κ B p65 的表达值为 0.53,相对于对照组的 0.85 有所下降。此实验表明,白藜芦醇可减轻急性痛风性关节炎大鼠踝关节组织水肿和炎性细胞浸润从而缓解痛风性关节炎,并呈一定的剂量相关性。作用机制可能是通过抑制 IL-1 β 的分泌及关节滑膜 NF- κ B p65 的表达进而抑制炎症过程中相关信号通路,减少炎症因子及趋化因子的生成,从而减少中性粒细胞向关节腔的趋化,改善局部滑膜组织炎症浸润和增生。

沉默调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt 1) 可通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的转录活性以及下调多种炎症相关因子的表达来缓解炎症^[11]。白藜芦醇为 Sirt 1 的激动剂之一。陈海燕^[12]用白藜芦醇处理高尿酸血症的小鼠 0、3、7、14、21 d,检测血尿酸浓度发现其与白藜芦醇处理时间呈负相关。此研究表明,白藜芦醇可增加 Sirt 1 的活性,从而减

轻小鼠急性痛风性关节炎, 且其抑制炎症的作用呈明显时间、浓度相关性。

2.2 调节类风湿性关节炎炎症因子

类风湿性关节炎滑膜组织中的巨噬细胞、成纤维样滑膜细胞、T 细胞产生大量的前炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-6。TNF- α 是滑膜炎反应的关键性细胞因子, 可显著刺激类风湿性关节炎患者滑膜细胞的增生, 并可引起关节肿胀。IL-1 β 、TNF- α 是促炎作用和关节破坏的中心环节的关键促炎物质, 这些高水平的细胞因子在类风湿性关节炎的急性滑膜炎、慢性滑膜纤维化、软骨和骨破坏等病情进程中起主导作用。白藜芦醇的抗炎作用主要体现在对这些炎症因子的抑制作用。安梅^[13]的实验用高、低 (15、5 mg/kg) 两组浓度的白藜芦醇溶液 ig 佐剂型大鼠, 连续给药 16 d 后取血清样本检测, 以雷公藤多苷 (100 mg/kg) 作为阳性对照。结果表明, 佐剂性关节炎大鼠释放 IL-1 β 、TNF- α 明显高于正常组, 白藜芦醇治疗组能明显下调佐剂性关节炎大鼠致炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达, 这可能是白藜芦醇对佐剂性关节炎大鼠治疗作用机制之一。高戈等^[14]在研究白藜芦醇对兔实验性骨关节炎 IL-1 β 表达的影响的实验中也发现高、中剂量的白藜芦醇能抑制模型组动物软骨细胞合成 IL-1 β , 其能力优于阳性对照药双醋瑞因。

蒋轩^[15]给 4 组新西兰大白兔分别 ig 高、中、低 (120、60、30 mg/kg) 浓度的白藜芦醇以及 0.1% 二甲亚砜 (对照组), 喂养 6 周后取右关节软骨检测软骨组织蛋白。结果显示白藜芦醇高、中、低剂量组和对照组的评分分别为 2.42、2.63、3.13、7.72。该实验表明白藜芦醇能有效降低软骨组织中的炎症因子 IL-1 β 和 iNOS 的产生, 起到抗类风湿性关节炎的作用。杨建辉等^[16]给新西兰大白兔 ig 临床等效剂量的白藜芦醇, 制备含 10%、20%、40% 白藜芦醇的含药血清, 与人骨关节炎滑膜细胞共培养 48 h, 以正常兔血清培养细胞为对照。运用 ELISA 法检测发现白藜芦醇含药血清组体外培养滑膜细胞的 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 分泌量较正常兔血清的分泌量明显降低。

白藜芦醇对痛风和类风湿性关节炎细胞的炎症因子 IL-1 β 、CCR5、CXCL10、NF- κ B p65、IL-18、TNF- α 等有很强的抑制作用, 通过抑制其产生来减少血中炎症因子的浓度, 从而达到抗炎效果。在分子层面上阐述了白藜芦醇抗炎的作用机制。

2.3 抑制滑膜细胞过度增殖, 促进滑膜细胞凋亡

类风湿关节炎是自身免疫性疾病, 主要表现为关节炎的产生和滑膜细胞的过量增殖及滑膜细胞的正常凋亡速率不足。在类风湿关节炎细胞中, 滑膜组织过度增生、血管翳侵蚀关节软骨及其下面的骨组织^[17]。在骨关节区, 由于滑膜细胞数量增加的刺激和压迫骨组织, 造成了炎症的发生。唐玲丽等^[18]用 3~5 代类风湿关节炎滑膜细胞加入不同浓度的白藜芦醇 (0、50、100、200、400、800、1 600 μ mol/L) 培养 24 h 后, 流式细胞仪检测发现药物各浓度组对类风湿关节炎滑膜细胞增殖的抑制率分别为 0、9.08%、22.4%、38.3%、51.6%、64.9% 及 88.9%。此实验表明白藜芦醇对类风湿关节炎细胞增殖有明显抑制作用, 且该作用随药物浓度的增加而增强。其作用机制可能是白藜芦醇通过诱导冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化, 从而诱导类风湿关节炎滑膜细胞的凋亡。

杨珺等^[19]用传代 (3~5 代) 的佐剂性关节炎滑膜细胞 37 $^{\circ}$ C 培养 48 h 后, 加入含 20% 胎牛血清的 DMEM 培养液配制的不同浓度的白藜芦醇溶液 (0、1、5、20、50 μ mol/L) 100 μ L, 培育 48 h, 以不含药物的培养基为对照组, 用酶标仪检测, 发现高浓度的白藜芦醇对滑膜细胞的杀灭作用最强, 表明白藜芦醇可抑制关节炎大鼠滑膜细胞的增生。类风湿性关节炎的主要发病原因为滑膜细胞的大量增殖, 因而通过此作用机制白藜芦醇可达到治疗类风湿性关节炎的作用。白藜芦醇对痛风和类风湿性关节炎滑膜细胞实验发现, 其通过诱导滑膜细胞的凋亡来缓解炎症的发生。

3 结语

白藜芦醇是一种几乎无毒副作用、且来源广泛的天然植物提取物, 相对于其他生物制品具有易于获得、价格低廉、安全风险低的优点。痛风可导致急性关节炎, 并可发生尿酸盐肾病、尿酸性尿路结石等, 严重者可出现关节致残、肾功能不全, 对人体危害极大。类风湿性关节炎主要表现在对关节的破坏, 严重时可导致关节变形, 丧失功能。近年来我国高尿酸血症导致的痛风和关节炎的患病率直线上升, 对中老年人的健康威胁越来越大。而上市的治疗药物主要以消炎、止痛为主, 且复发率很高; 或者是激素类药物, 对人体副作用 (如胃肠道不良反应、食欲亢进、水肿、高血压、糖尿病等) 大, 这些不良反应对人体的危害甚至比关节炎更为严峻。

近年来,在痛风和类风湿性关节炎的体内外研究中,白藜芦醇表现出了良好的活性。相对于传统药物,白藜芦醇具有来源天然、使用安全、副作用小的优点。但是,目前对白藜芦醇的研究仍局限于动物或细胞实验,临床研究十分匮乏,更为深入的相关病理、毒理实验有待开展。以后的研究需要开展大规模、多中心、双盲对照的临床评价,对白藜芦醇研究重点将转向临床研究和复合型新药开发以及白藜芦醇衍生物的研究,这需要多科学的分工协作来完成。

参考文献

- [1] Martin A R, Villegas I, Casa C L, *et al.* Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(7): 1399-1410.
- [2] Glehra M, Walzerb S M, Lohbergera B, *et al.* Influence of resveratrol on rheumatoid fibroblast-like synoviocytes analysed with gene chip transcription [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 310-318.
- [3] 张秀娟,包钰涵,贾绍华,等.白藜芦醇对人胃癌 SGC-7901 细胞形态、线粒体膜电位、活性氧及钙离子浓度的影响 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(3): 161-164.
- [4] 唐玲丽,高洁生,陈新瑞,等.白藜芦醇体外抑制类风湿关节炎滑膜细胞的增殖及其机制 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2006, 31(4): 528-533.
- [5] 张明慧,王本泉,蔡晓青,等.白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞成骨样转化的实验研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(10): 1444-1449.
- [6] 夏开元,戎卫华.葡萄中的功效成份—白藜芦醇、白藜芦醇苷和原花青素 [J]. *食品科学*, 2002, 23(8): 356-359.
- [7] 黄卫文,李忠海,黎继烈,等.白藜芦醇的合成研究进展 [J]. *中南林业科技大学报*, 2010, 30(10): 72-77.
- [8] 陈旅翼,邓旭坤,林亲雄.蒺藜及其活性成分白藜芦醇的降尿酸作用研究 [A].//《中国中药杂志》第十届编委会暨中药新产品创制与产业化发展战略研讨高端论坛 [C]. 杭州: 2011.
- [9] 黄世杰. RDEA594 与别嘌醇或白藜芦醇伍用治疗痛风的 II a 临床试验获阳性结果 [J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(2): 132.
- [10] 王 鹏. 白藜芦醇抗急性痛风性关节炎疗效及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [11] Lagouge M, Gerhart-Hines Z, Argmann C, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha [J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109-1122.
- [12] 陈海燕. 痛风小鼠模型的建立及白藜芦醇对其干预作用 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [13] 安 梅. 白藜芦醇对佐剂性关节炎大鼠抗炎免疫作用及其部分机制探讨 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [14] 高 戈,徐克前,田 静,等.白藜芦醇对兔实验性骨关节炎白细胞介素-1 β 表达的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(14): 1083-1088.
- [15] 蒋 轩. 白藜芦醇对实验性兔骨关节炎软骨 IL-1、iNOS 蛋白表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [16] 杨建辉,吕建国,聂会勇,等.白藜芦醇调控体外培养人骨关节炎滑膜细胞白细胞介素 18 的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(37): 6916-6920.
- [17] 唐玲丽,高洁生,陈新瑞.白藜芦醇体外诱导类风湿关节炎滑膜细胞凋亡的实验研究 [J]. *中南药学*, 2006, 4(4): 245-248.
- [18] Lee E Y, Song Y W, Lee Z H. CXCL10 and autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(5): 379-383.
- [19] 杨 珺,张俊强,赵 欢,等.白藜芦醇诱导佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞凋亡 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(1): 41-44.