

· 综 述 ·

橙皮苷及橙皮素对心血管系统保护作用及机制的研究进展

刘正兵综述, 宫剑滨审校

[摘要] 心血管疾病是全球发病率和致死率最高的疾病。大量实验表明橙皮苷及橙皮素在抗氧化、抗炎、抗心肌重构、血脂调控、抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、抗栓、降血压及抗心律失常等心血管保护作用方面均有较好的效果。文章对近年来橙皮苷及橙皮素在心血管系统保护作用及其机制方面的研究进行综述。

[关键词] 橙皮苷; 橙皮素; 心血管

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] 1672-271X(2017)05-0504-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.05.014

橙皮苷是广泛存在于芸香科柑橘属植物果中的二氢黄酮衍生物,其水解可得到橙皮素和芸香糖。流行病学调查显示摄入橘类黄酮可改善心血管疾病。大量的研究发现橙皮苷及橙皮素在抗氧化、抗炎、抗心肌重构、血脂调控、抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、抗栓、降血压及抗心律失常等心血管保护作用方面均有较好的效果。本文对近年来橙皮苷及橙皮素在心血管系统保护作用及其机制方面的研究进展作一综述。

1 抗氧化和抗炎

氧化应激和炎症反应是引起血管内皮细胞损伤和凋亡的重要因素。橙皮苷及橙皮素具有抗氧化应激、降低脂质过氧化物水平的作用。Cho 等^[1]发现橙皮苷和橙皮素均具有相似的 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基清除活性。田美杰等^[2]发现橙皮苷可显著清除自由基,降低自由基引起的细胞氧化损伤,抑制脂质过氧化物生成,提高抗氧化酶基因表达水平及上调酶活力,呈现良好的抗氧化作用。橙皮素可降低氧化应激引起的组织损伤,减轻顺铂诱导的心脏毒性^[3]。橙皮苷及橙皮素可通过抗炎作用减少炎症因子等对细胞的损伤,维持内皮细胞稳态并保护内皮细胞。Jain 等^[4]研究显示橙皮苷可抑制氧化应激及炎症反应,从而显著减少心肌

缺血/再灌注损伤引起的室性心律失常和凋亡。研究发现橙皮苷能够降低肥胖大鼠干扰素 γ 水平以及大鼠的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β 水平^[5-6]。内皮细胞炎症在心肌梗死中起关键作用,每日补充 600mg 橙皮素可调节炎症反应,显著降低心肌梗死患者血清中的内皮细胞选择素 (E-selectin) 水平,提高脂肪细胞因子和降低低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 浓度^[7]。研究发现短期的橙皮素预处理能够抑制心肌凋亡、氧化应激及炎症反应,对心肌缺血/再灌注损伤具有预防作用,该机制可能与 PI3K/Akt 通路激活以及高迁移率族蛋白 1 抑制有关^[8]。

2 抗心肌重构

血管紧张素 II 在心肌纤维化中发挥着关键作用,可刺激成纤维细胞产生活性氧,增加胶原蛋白的合成^[9]。氧化应激可通过对心肌成纤维细胞的胶原代谢的影响,进而诱导心肌重构。Deng 等^[10]研究发现橙皮素通过抑制 PKC δ /BII-AKT、JNK 和 TGF- β 1-Smad 信号通路从而缓解胸主动脉结扎诱导的心肌肥厚、纤维化以及减少心肌氧化应激和凋亡。邓伟等^[11]另一项研究发现橙皮素可使脂多糖诱导的 H9C2 心肌细胞活性氧产生减少以及心肌细胞氧化应激水平降低,通过抑制活性氧相关下游促心肌损伤和促心肌重构通路的激活,进而保护心肌细胞,抑制心肌重构。橙皮素对血管紧张素 II 刺激引起的 H9C2 心肌细胞肥大具有抑制作用。刘源等^[12]研究发现橙皮素能够逆转血管紧张素 II 诱导产生的活性氧,降低成纤维细胞合成、增殖及 I、III 型胶原蛋白的分泌,上调细胞基质金属蛋白酶-1 的合成和表达,达到抑制心肌纤维化以及改善心室

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金(2017037)

作者单位: 210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院
(南京军区南京总医院)心脏内科

通信作者: 宫剑滨, E-mail: agong62@126.com

引用格式: 刘正兵, 宫剑滨. 橙皮苷及橙皮素对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 504-507.

重构。

3 血脂调控

高脂血症是动脉粥样硬化和冠心病等心血管疾病发生发展的重要危险因素。降低血浆总胆固醇和三酰甘油,尤其是 LDLC 水平,能够使冠状动脉粥样斑块稳定或消退,显著降低冠心病的发病率及死亡率^[13-14]。李雄英等^[15]通过测定橙皮苷对脂肪乳剂灌胃 2 周及 4 周后大鼠血脂水平及血液流变学指标,发现橙皮苷可有效改善高脂血症模型大鼠的血脂水平,纠正血液黏稠度增高及变形能力异常。陆红玲等^[16]发现橙皮苷可增强辛伐他汀降脂作用,而该机制可能与其抑制细胞色素 P450 酶 3A (cytochrome P4503A, CYP3A) 的表达有关,随着橙皮苷剂量增加,小肠 CYP3A mRNA 转录降低以及酶蛋白生成减少,从而抑制辛伐他汀的首关消除,提高辛伐他汀的血药浓度,增强调脂效果。Kim 等^[17]发现橙皮素可调节高脂饮食诱导的仓鼠代谢综合征的血脂水平,减轻机体的高氧化应激状态。朱小琴等^[18]采用高脂饮食喂养 apoE^{-/-}小鼠,造成高脂血症模型,然后使用灌胃方式给予橙皮素,发现橙皮素能够降低总胆固醇、三酰甘油及 LDLC 的水平。橙皮苷及橙皮素能够调节脂质代谢紊乱,可作为潜在的调血脂药物。

4 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的发生机制中,巨噬细胞发挥了重要作用,橙皮素能够使巨噬细胞脂质转运体腺苷三磷酸结合转运体 A1 表达增强,抑制巨噬细胞在斑块部位浸润,减少斑块部位泡沫细胞形成^[19]。朱小琴等^[18]通过免疫荧光染色标记 CD68 巨噬细胞,显示橙皮素可明显减少巨噬细胞在主动脉窦斑块部位的浸润及泡沫细胞的形成,抑制 apoE^{-/-}小鼠 TNF- α 及 MCP-1 炎性因子表达和分泌,进而减轻或延缓动脉粥样硬化的进展,抑制炎症反应。橙皮苷及橙皮素还能通过抑制平滑肌细胞增殖和迁移,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

5 抗心肌缺血

在异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌缺血的研究中,Selvaraj 等^[20]发现橙皮苷可降低心肌标记酶和脂质过氧化物的水平,增加心肌抗氧化酶的活性,降低氧化应激损伤,保护受损心肌。Agrawal 等^[21]发现橙皮苷对异丙肾上腺素诱导的糖尿病大鼠的心肌缺血同样具有保护作用。当前一些研究

显示橙皮苷对缺血/再灌注损伤的心肌具有保护作用,然而其相关机制尚不明确。Yogeeta 等^[22]发现橙皮苷可通过 PPAR γ 通路保护糖尿病大鼠缺血/再灌注损伤的心肌。李雪飞等^[23]发现橙皮苷能够明显降低缺血/再灌注损伤大鼠血清中的肌酸激酶及乳酸脱氢酶水平,降低丙二醛含量,提高心肌组织超氧化物歧化酶活性,同时显著降低 LC3II 和 Beclin1 的表达,提示橙皮苷可通过降低氧化应激水平,抑制心肌细胞自噬的过度激活,实现抗心肌缺血/再灌注损伤。

6 抗栓作用

橙皮苷、橙皮素及其衍生物具有抗栓作用^[24]。研究显示橙皮苷可延长饲以致血栓和致动脉粥样硬化饮食大鼠的存活时间,表明橙皮苷具有很强的抗血栓作用^[25]。橙皮苷即能阻止白细胞和红细胞聚合,还能抑制肾上腺素和 ADP 诱导的血小板凝聚。研究表明橙皮素可抑制磷脂酶 C- γ 2 磷酸化,发挥抗血小板聚集作用继而减少血栓的形成^[26-27]。体内外的实验显示橙皮苷即能抑制由胶原、花生四烯酸、ADP 和凝血酶诱导的大鼠血小板凝聚,还能使得小鼠尾静脉出血时间延长^[28]。

7 降血压作用

Chiou 等^[29]使用橙皮苷预处理人脐静脉内皮细胞,发现橙皮苷可抑制血管收缩因子内皮素-1 分泌,减少活性氧的生成,上调 NO 的合成,增强 NOS 的活性,激活内皮型 NOS 及 Akt 的磷酸化,进而促进血管舒张。橙皮苷可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶和血栓素合酶的表达来实现抗血压作用。Yamamoto 等^[30]发现橙皮苷可下调主动脉 NADPH 氧化酶及血栓素合酶的表达,抑制内皮源性收缩因子血栓素 2 的分泌,从而降低自发性高血压大鼠的收缩压。Galati 等^[31]发现橙皮苷对血压正常大鼠及自发性高血压大鼠均具有降血压及利尿作用,其机制可能通过利尿以及降低红细胞粘附性和血液粘稠度起作用。一项随机、双盲、安慰剂对照实验通过给 68 个体重超重的人分别服食橙皮苷或安慰剂 6 周,发现服食橙皮苷可降低收缩压及舒张压^[32]。

8 抗心律失常

糖尿病可引起心脏泵血功能的改变及心脏电活动异常。王巍等^[33]观察橙皮苷对糖尿病大鼠的

心脏收缩力、冠状动脉流量、心电图 QRS 波及心脏心率变异性(heart rate variability, HRV)的影响,发现橙皮苷可改善链脲菌素诱导的糖尿病大鼠的冠脉循环和心泵功能,逆转因糖尿病引起的 HRV 变化,而对正常大鼠无明显影响。室性心律失常是导致心源性猝死的重要原因。早期研究发现活性氧可引起缺血/再灌注损伤所致心律失常的发生。Gandhi 等^[34]研究显示橙皮苷能够增加 QT 间期,延长动作电位时程,使缺血/再灌注损伤所致的总的室速及室颤发生率下降 3 倍,每次的持续时间分别减少 2 倍及 2.5 倍,其保护机制可能与降低炎症反应及氧化应激有关。橙皮苷可减少心肌抗氧化酶的消耗,降低活性氧的含量,表明其抗心律失常作用可能与其抑制活性氧的聚集相关。

9 结语与展望

心血管疾病是严重威胁人类生命和健康的第一杀手。橙皮苷及橙皮素是具有心血管系统保护作用的黄酮类化合物,是有前途的心脏保护剂。此外,橙皮苷和橙皮素来源丰富、提取工艺简便,因此具有较广阔的开发前景。不过由于橙皮苷本身水溶性差,生物利用度较低,橙皮素半衰期短,口服给药后消除快,需持续给药来维持一定的血药浓度,从而制约了其在临床中的应用。当前的一些研究显示经过修饰橙皮苷结构得到的衍生物的水溶性、生物利用度及疗效能够得到一定程度改善。当前橙皮苷及橙皮素的药理学机制尚未完全阐明,但随着对其作用机制的进一步研究及相关衍生物的研发,潜在的药理学作用及价值将得以进一步发掘,有助于研制合成更高效的橙皮苷及橙皮素类似物或新药。

【参考文献】

- [1] Cho J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(8): 699-706.
- [2] 田美杰, 孙英健, 官佳懿, 等. 橙皮苷对小鼠抗氧化作用及抗氧化酶基因表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 150-157.
- [3] Oguzturk H, Ciftci O, Cetin A, et al. Beneficial effects of hesperidin following cis-diamminedichloroplatinum-induced damage in heart of rats [J]. Niger J Clin Pract, 2016, 19(1): 99-103.
- [4] Jain M, Parmar HS. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation [J]. Inflamm Res, 2011, 60(5): 483-491.
- [5] Leray V, Freuchet B, Le Bloc'h J, et al. Effect of citruspolyphenol-and curcumin-supplemented diet on inflammatory state in obese cats [J]. Br J Nutr, 2011, 106 (Suppl 1): 198-201.
- [6] Bentli R, Ciftci O, Cetin A, et al. Oral administration of hesperidin, a citrus flavonone, in rats counteracts the oxidative stress, the inflammatory cytokine production, and the hepatotoxicity induced by the ingestion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [J]. Eur Cytokine Netw, 2013, 24(2): 91-96.
- [7] Haidari F, Heybar H, Jalali MT, et al. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction [J]. J Am Coll Nutr, 2015, 34(3): 205-211.
- [8] Li X, Hu X, Wang J, et al. Short-term hesperidin pretreatment attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression via the PI3K/Akt Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(5): 1850-1862.
- [9] Siddesha JM, Valente AJ, Sakamuri SS, et al. Angiotensin II stimulates cardiac fibroblast migration via the differential regulation of matrixins and RECK [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 65:9-18.
- [10] Deng W, Jiang D, Fang Y, et al. Hesperetin protects against cardiac remodelling induced by pressure overload in mice [J]. J Mol Histol, 2013, 44(5):575-585.
- [11] 邓伟, 刘源, 陈昌贵, 等. 橙皮素对脂多糖诱导 H9C2 心肌细胞活性氧水平的影响 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 36-38.
- [12] 刘源, 唐其柱, 李利娜, 等. 橙皮素对血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成的抑制作用 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(36): 2852-2856.
- [13] 张凯, 胡文星, 赵守城, 等. 依折麦布联合舒洛地特对高龄冠心病和糖尿病患者调脂、抗炎作用的临床观察 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(5): 428-431.
- [14] 邓超, 祝孝勇, 姜醒华. 成纤维细胞生长因子 21 在心血管疾病中的保护作用 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(6): 661-664.
- [15] 李雄英, 陈素红, 吕圭源, 等. 橙皮苷对脂肪乳剂致高脂血症模型大鼠血脂及血液流变学的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(3): 308-312.
- [16] 陆红玲, 钱民章. 橙皮苷对辛伐他汀调脂作用及细胞色素 P4503A mRNA 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(3): 330-334.
- [17] Kim HJ, Jeon SM, Lee MK, et al. Comparison of hesperetin and its metabolites for cholesterol-lowering and antioxidative efficacy in hypercholesterolemic hamsters [J]. J Med Food, 2010, 13(4): 808-814.
- [18] 朱小琴, 华晓芳, 李磊, 等. 橙皮素抗 apoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化作用及其机制 [J]. 疑难病杂志, 2014, 14(2): 171-174.
- [19] Iio A, Ohguchi K, Iinuma M, et al. Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages [J]. J Nat Prod, 2012, 75(4):563-566.
- [20] Selvaraj P, Pugalandi KV. Hesperidin, a flavanone glycoside, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats [J]. Redox ReP, 2010, 15(5):

- 217-223.
- [21] Agrawal YO, Sharma PK, Shrivastava B, *et al.* Hesperidin blunts streptozotocin-isoproterenol induced myocardial toxicity in rats by altering of PPAR- γ receptor [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 219: 211-220.
- [22] Yogeeta SK, Hanumantra RB, Gnanapragasam A, *et al.* Attenuation of abnormalities in the lipid metabolism during experimental myocardial infarction induced by isoproterenol in rats; beneficial effect of ferulic acid and ascorbic acid [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98(5):467-472.
- [23] 李雪飞, 江 洪, 胡笑容, 等. 橙皮苷对大鼠心肌缺血/再灌注损伤诱导自噬的影响机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(10): 1070-1073.
- [24] Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, *et al.* Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases [J]. *Life Sci*, 2015, 124: 64-74.
- [25] 张冬松, 高慧媛, 吴立军. 橙皮苷药理活性研究进展[J]. *中国现代中药*, 2006, 8(7): 25-26.
- [26] Jin YR, Han XH, Zhang YH, *et al.* Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC- γ 2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 144-152.
- [27] Whitman SC, Kurowska EM, Manthey JA, *et al.* Nobiletin, a citrus flavonoid isolated from tangerines, selectively inhibits class A scavenger receptor-mediated metabolism of acetylated LDL by mouse macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(1): 25-32.
- [28] Yu HY, Park SW, Chung IM, *et al.* Anti-platelet effects of yuzu extract and its component [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(12): 3018-3024.
- [29] Chiou CS, Lin JW, Kao PF, *et al.* Effects of hesperidin on cyclic strain-induced endothelin-1 release in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(8): 938-943.
- [30] Yamamoto M, Suzuki A, Jokura H, *et al.* Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Nutrition*, 2008, 24(5): 470-476.
- [31] Galati EM, Trovato A, Kirjavainen S, *et al.* Biological Effects of Hesperidin, A Citrus Flavonoid. 3. Antihypertensive And Diuretic Activity in Rat [J]. *J Farm*, 1996, 51(3): 219-221.
- [32] Salden BN, Troost FJ, de Groot E, *et al.* Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 2S on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(6): 1523-1533.
- [33] 王 巍, 杨智昉, 王红卫, 等. 橙皮苷对糖尿病大鼠心泵功能和心率变异性的影响[J]. *内科理论与实践*, 2011, 6(4): 291-294.
- [34] Gandhi C, Upaganalawar A, Balaraman R. Protection against in vivo focal myocardial ischemia/reperfusion injury-induced arrhythmias and apoptosis by hesperidin [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(9): 817-827.

(收稿日期:2017-06-29; 修回日期:2017-08-15)

(本文编辑:刘玉巧)