

白藜芦醇的生物学作用及其在运动医学中的应用前景

张琳¹, 武胜奇¹, 熊正英²

(1. 南阳师范学院 体育系, 河南 南阳 473061; 2. 陕西师范大学 体育学院暨运动生物学研究所, 陕西 西安 710062)

摘 要:综述了白藜芦醇的主要生物学作用, 并对其相关研究成果进行研究和总结, 探讨了白藜芦醇在运动医学领域中的应用前景。

关键词:白藜芦醇; 生物学作用; 运动能力; 文献综述

中图分类号:G804.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-7116(2005)03-0057-04

Biological effects of resveratrol and the prospect of its application in sports medicine

ZHANG Lin¹, WU Sheng-qi¹, XIONG Zheng-ying²

(1. Department of Physical Education, Nanyang Teachers' College, Nanyang 473061, China;

2. Institute of Physical Education and Institute of Exercise Biology, Shanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: The authors gave an overview of major biological effects of resveratrol, studied and summarized its relevant research findings, and probed into the prospect of the application of resveratrol in sports medicine area.

Key words: resveratrol; biological effects; sports capability; document overview

白藜芦醇(resveratrol, Res)学名称为芪三酚(3,4,5-trihydroxystilbene), 分子式 $C_{14}H_{12}O_3$, 相对分子质量 228.25, 结构式有顺、反式2种, 并各自可与葡萄糖结合, 形成顺式或反式白藜芦醇甙(polydatin, Pol), 它们与白藜芦醇一样具有生理活性。

Res最初是作为葡萄属植物的抗逆物质——植物抗毒素(phytoalexin)而被发现^[1]。1940年首次从毛叶藜芦(*veratrum grandiflorum*)的根部分离得到。目前至少已经在21个科, 31个属的72种植物中发现了Res^[2]。随着对Res研究的深入, 人们发现它具有多种生物学作用, 主要包括: 拮抗肿瘤作用、抗炎作用、神经保护作用、心血管保护作用、植物雌激素作用和对骨钙的影响。

1 主要生物学作用

1.1 拮抗肿瘤作用

早在1993年, 就有学者报道Res对小鼠白血病细胞系L1210有较弱的抑制活性, 其细胞存活率为71% (SD = 11%), 但此后几年内, 其抗肿瘤活性一直未引起学术界的充分重视。直到1997年, Jang等^[3]较系统地报道了Res的抗肿瘤作用后才使其受到广泛关注。该项研究认为Res作为天然的肿瘤化学预防剂, 对肿瘤的起始、促进、发展3个阶段均有抑制作用: 能够抗突变、抗氧化、抑制自由基并诱导Ⅱ期药

代酶(抗起始活性); 还能抑制环氧化酶(COX)和过氧化氢酶(CAT)双重活性, 具有很强的抗炎作用(抗促进活性); 并能诱导人早幼粒细胞性白血病细胞株HL-60的分化(抗发展作用)。

此后, 对其抗肿瘤活性的研究逐渐成为Res研究的热点。人们通过各种实验发现, Res抗肿瘤的机制是多方面的, 如: Res可以通过抗突变^[4]、抑制COX^[5]对细胞周期的作用^[6,7]、诱导肿瘤细胞凋亡^[8-11]、抗氧化抗自由基^[12-15]等作用而拮抗肿瘤。

1.2 抗炎作用

Res在 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ mol/L时能强烈抑制HHT、TXB₂和5-HETE的形成, 在 $10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L时对HHT和TXB₂形成的抑制作用强于5-HETE的抑制, Res对HHT、TXB₂和5-HETE的IC₅₀值分别为0.683、0.810、2.72 mmol/L。HHT、TXB₂和5-HETE与多种炎症过程都有关, 提示Res有可能发展为一种抗炎药物。此外, Res还能够抑制IL-6的生成及其mRNA的表达而起到抗炎作用^[16,17]。Res抑制炎性四肽(fMLPP)诱导的中性粒细胞的趋化, 也可能是其抗炎作用的机制之一^[18]。

1.3 神经保护作用

Res能降低脑组织的过氧化脂质含量, 提高SOD、CAT、和GSH-Px活性, 降低脑含水量、减轻自由基反应对脑组织

的损害,对缺血的脑组织具有保护作用^[19]。Pol通过影响N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的活动,快速抑制谷氨酸诱导大鼠海马神经元内(Ca^{2+})升高,对海马区具有保护作用,从而具有提高认知功能的作用^[20]。许多慢性神经退变性疾病如老年痴呆症(AD)、帕金森氏综合症(PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)等是自由基启动细胞凋亡过程,破坏生物大分子引起的。如果自由基、活性氧损伤患者多巴胺能纤维达70%以上,则引发PD,如果这些因子损伤患者脊髓、脑干,则引发ALS。Res抑制胞浆内游离的核转录因子(NF- κ B)与DNA的结合活性,从而抑制了一系列细胞毒性因子的产生,阻断了细胞的坏死与凋亡过程^[21]。

1.4 心血管保护作用

对Res的药理作用的认识源自“French Paradox”(法国悖论)现象,即高脂饮食与冠心病发生率呈负相关。法国人吸烟率高,动物性脂肪摄入量高,但是因心血管病造成的死亡率却特别低。通过对这一现象的进一步研究,人们发现,其重要原因是法国人饮用较多的红葡萄酒,而Res被认为是对人体产生有益作用的主要成分,对心血管系统起特殊的保护作用^[22],Res对心血管系统的作用主要表现为对脂类代谢和血小板凝聚的影响。

(1)对脂类代谢的影响。20世纪80年代,在研究从虎杖中分得的Res对脂类代谢的影响时发现,脂肪肝和高血脂的兔子服用Res能部分抑制甘油三酯和总胆固醇在肝脏的积累,静脉注射Res的小鼠,其肝脏由14C-软脂酸形成的脂肪大大减少,同时Res还具有增加血液中HDL-C的浓度^[23],调节LDL-C的比例、阻止LDL的氧化等作用^[24]。

(2)抗血小板聚集作用。血小板花生四烯酸代谢主要产物血栓烷与血小板致密颗粒释放的ADP在血小板聚集过程中起着重要的作用。Res能抑制血栓烷的形成,同时还抑制引起的血小板聚集^[24]。Res对引起血小板聚集的诱导剂凝血酶和胶原也有抑制作用^[24]。此外,Res能够通过螯合铜离子和吞噬自由基来减少低密度脂蛋白的氧化,抑制血小板聚集,从而防止动脉粥样硬化和血栓的形成,发挥防治心血管疾病的功效^[25,26]。

1.5 植物雌激素作用

体外研究发现,Res具有雌激素样作用,但其作用方式和作用强度与己烯雌酚(DES)或雌二醇等传统雌激素不同。Res在体外可与雌激素应答基因元件(ERE)结合,影响雌激素受体(ERs)的转录活性^[27]。因此Res与临床用于治疗乳腺癌的他莫西酚相似,即是ERs的激动剂,又是ERs的拮抗剂,这主要视机体内的激素环境而定。Mowafy等^[28]研究了Res对雌激素依赖的人乳腺癌细胞株及人卵巢癌的作用,发现其既可作为雌激素拮抗剂,同时也具有内在拟雌激素活性,抑制人乳腺癌的生长。刘兆平等^[29]用刚断乳小鼠进行的研究发现,2.0 mg·kg⁻¹的Res可显著增加动物子宫重量,缩短阴道开口潜伏期,促进动物阴道角化,表明Res具有雌激素样作用,但未发现该物质的剂量-效应关系。Turner等^[30]研究亦发现,经口给予10.0 μ g/d的Res可增加未成熟大鼠子宫重量,但40.0和100.0 μ g/d的Res却无此作用,这

可能与大剂量的Res表现出抗雌激素作用有关。

1.6 对骨代谢的影响

内源性雌激素在骨代谢过程中发挥重要作用,雌激素缺乏可导致骨代谢平衡发生紊乱,补充雌激素或雌激素样作用(如大豆异黄酮)有利于防治绝经后骨质疏松。细胞培养、动物实验和人体试验均不同程度地证实了Res在骨代谢中的作用。Mizutani等^[31]通过体外实验发现,1×10⁻⁹~1×10⁻⁷ mmol·L⁻¹的Res可明显促进MC2T2-E1成骨细胞DNA合成,1×10⁻⁶~1×10⁻⁵ mmol·L⁻¹的Res可使该细胞的碱性磷酸酶和脯氨酰羟化酶活性明显增加,并可抑制前列腺素E2的生成,而后者是抑制碱性磷酸酶(骨钙化的关键酶)和促进骨吸收的因素。动物实验发现,经口摄入5.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹的Res(8周)可明显增加卵巢切除大鼠的羟脯氨酸含量;并使实验大鼠的股骨最大荷载(breaking load)和破坏力(breaking energy)升高。由于股骨最大荷载反映骨矿含量和骨蛋白(如胶原)含量,而股骨破坏力反映骨蛋白含量,因此该结果表明,Res主要通过改变骨代谢使骨蛋白含量增加,进而使骨强度增强。人体试验发现,每天从葡萄酒中摄入100 μ g的Res(约4杯)能有效增加绝经女性的骨密度,这除了与该物质能激活碱性磷酸酶之外,还可能与具有雌激素样作用的Res抑制骨吸收有关^[32]。

2 Res研究中的不足及其在运动医学领域中的应用前景

Res及其制品在医药、美容、保健、食品等领域的研究取得了丰硕的成果。因此,2000年10月在美国拉斯维加斯举行的国际健康食物增补剂会议上,Res被列为健康食物增补剂。目前人们对Res在这些领域的生物学功能及其机制还不完全了解,而对Res与运动关系的了解则更少。进一步的研究工作对探讨Res的生物学作用和其在运动医学领域中的应用都有着十分重要的意义。

(1)Res的抗癌作用在体外实验中已经证实,但仅从体外预测其在体内的作用,而且动物实验也不能完全推至人,因此还需要从流行病学研究和临床试验方面来进行进一步证实Res的抗癌作用。

(2)适量饮用葡萄酒有利于心血管健康的观点已经得到普遍认同。以前的观点认为其中主要是乙醇在发挥作用,但随着研究的深入,现在越来越多的学者认为葡萄酒中的多酚类物质才是其发挥心血管保护作用的主要功能因子。Res具有清除自由基和抑制血脂氧化的作用,其作用活性明显强于维生素C或维生素E。因此Res主要通过抑制血小板凝聚和调节血脂水平两种机制来发挥对动脉粥样硬化的作用。但这种作用在运动中,特别是在大强度运动中有什么意义以及其程度如何,需要作进一步研究。

(3)由于葡萄酒中还含有许多其他活性物质,所以葡萄酒的研究并不能成为Res药理作用的直接证据。因此,最好是利用Res纯品进一步的研究来证实。而且通过葡萄酒来摄入Res时,由于葡萄酒中Res含量变化较大(一般为1~13 mg·L⁻¹),要达到4 mg的每日推荐量至少需要饮用250 mL

的红葡萄酒,显然其中的乙醇含量不利于机体健康。因此,在对 Res 进行更深入和更广泛研究的同时,也应加强其相关产品的研究和开发。

(4)在 Res 多种生物学功能的研究中,实验对象、防治目的不同其有效剂量及安全性,报告不一。美国推荐成人 Res 的有效剂量为 4 mg/d(口服),Pol 用于防治大鼠休克时的有效剂量为 10 mg/d(iv)。在运动中的最佳剂量到底是多少,以及不同强度运动中最佳剂量有什么差异,男女运动员之间的服用量是否有显著差异等都是运动医学界应关注的问题。

(5)Res 参与饮食行为的反馈调节,这种作用多是在静态环境下进行。那么运动/或饮食与 Res 的这种调节作用之间有什么关系以及其作用机制如何未见报道。

(6)Res 能不能成为运动营养补剂有待实验证实。通过补充 Res 能否提高运动能力和促进疲劳恢复尚无定论。

(7)Res 能通过多种机制起到抗炎作用。通过补充 Res 能不能在运动训练中有效的抗炎止痛,提高免疫功能,治疗运动创伤还有待证实。

(8)Res 具有神经保护作用,在学习和记忆的脑生理变化中起着促进作用,但它在强化记忆的脑生理活动中所起的作用到底有多重要,推广到运动医学中,Res 对运动技术的学习和熟练是否有促进作用?

(9)Res 所具有的雌激素样作用,对闭经女运动员的意义是什么,在治疗女运动员闭经时外源性的 Res 能起作用吗?

(10)骨代谢在整个运动训练中起着至关重要的作用。Res 主要通过改变骨代谢使骨蛋白含量增加,进而使骨强度增强。那么,这种作用与运动训练有什么关系,对于大强度训练,特别是女运动员大强度训练中能起到多大的作用还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Jeandet P, Bessis R, Maume B F, et al. Effect of enological practices on the resveratrol isomer content of wine[J]. J Agric Food Chem, 1995, 43(2): 316 - 319.
- [2] Tyler V E. Grape expectations (compound in grapes may fight cancer) includes related articles on grape - seed extract and on echinacea[J]. Prevention, 1998, 49(6): 80 - 84.
- [3] Jang M, Cai L, Udeani G O, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product from grapes [J]. Science, 1997, 275(5297): 218 - 220.
- [4] Uenobe F, Nakamura S, Miyazawa M. Antimutagenic effect of resveratrol against Trp - p - 1[J]. Mutat Res, 1997, 272(2): 197 - 200.
- [5] Subbaramaiah K, Chung W J, Michaluart P, et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase - 2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells[J]. J Biol Chem, 1998, 273(34): 21875 - 21882.
- [6] Ahmad N, Adhami V M, Afaq F, et al. Resveratrol causes WAF - 1/p21 - mediated G(1) - phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells[J]. Clin

Cancer Res, 2001, 7(5): 1466 - 1473.

[7] Park J W, Choi Y J, Jang M A, et al. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, reversibly inhibits progression through S and G2 phases of the cell cycle in U937 cells [J]. Cancer Lett, 2001, 163(1): 43 - 49.

[8] Clement M V, Hirpara J L, Chawdhury S H, et al. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling - dependent apoptosis in human tumor cells [J]. Blood, 1998, 92(3): 996 - 1002.

[9] Dorrie J, Gerauer H, Wachter Y, et al. Resveratrol induces extensive apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes and activating caspase - 9 in acute lymphoblastic leukemia cells [J]. Cancer Res, 2001, 61(12): 4731 - 4739.

[10] Manna S K, Mukhopadhyay A, Aggarwal B B. Resveratrol suppresses TNF - induced activation of nuclear transcription factors NF - kappa B, activator protein - 1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation [J]. J Immunol, 2000, 164(12): 6509 - 6519.

[11] She Q B, Bode A M, Ma W Y, et al. Resveratrol - induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular - signal - regulated protein kinases and p38 kinase [J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1604 - 1610.

[12] Burkhardt S, Reiter R J, Tan D X, et al. DNA oxidatively damaged by chromium (III) and H(2) O(2) is protected by the antioxidants melatonin, N(1) - acetyl - N(2) - formyl - 5 - methoxykynuramine resveratrol and uric acid [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(8): 775 - 783.

[13] Belguendouz L, Fremont L, Linard A. Resveratrol inhibits metal ion - dependent and independent peroxidation of porcine low - density lipoproteins [J]. Biochem Pharmacol, 1997, 53(9): 1347 - 1355.

[14] Fauconneau B, Waffo Teguo P, Huguet F, et al. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from Vitis vinifera cell cultures using in vitro tests [J]. Life Sci, 1997, 61(21): 2103 - 2110.

[15] Jang M, Pezzuto J M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol [J]. Drug, Exp Clin Res, 1999, 25(2 - 3): 65 - 77.

[16] 李怡棠, 钟 森, 邓永江, 等. IV 型变态反应中白细胞介素 6 的表达及白藜芦醇的抑制作用 [J]. 药学学报, 1999, 34(3): 189 - 191.

[17] 钟 森, 程桂芳, 赖春宁, 等. 异叶大黄素和白藜芦醇对小鼠腹腔巨噬细胞白细胞介素 6 mRNA 表达的影响 [J]. 药学学报, 1999, 34(5): 329 - 332.

[18] 钟 森, 郭 颖, 邓建云, 等. 异丹叶大黄素与白藜芦醇对兔外周血中性粒细胞功能的影响 [J]. 药学学报, 1998, 33(11): 812 - 815.

[19] 梁荣能, 莫志贤. 白藜芦醇对脑缺血损伤的抗自由基作用 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 126 - 129.

[20] 邓学军, 孙圣刚, 梅元武. 白藜芦醇保护脑海马区缺血

神经元的机制探讨[J].现代康复,2001,5(7):52-53.

[21] Draczynska - Lusiak B, Chen Y M, Sun A Y. Oxidized lipoproteins activate NF - kappaB binding activity and apoptosis in PC12 cells[J].Neuroreport,1998,16:9(3):527-532.

[22] Siemann E H, Creasy L L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine[J]. Am J Enol Vitic,1992(43):49-52.

[23] Goldberg D M, Hahn S E, Parkes J G. Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality[J]. Clin Chim Acta, 1995,15;237(1-2):155-187.

[24] Pace - Asciak C R, Hahn S, Diamandis E P, et al. The red wine phenolics trans - resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease[J]. Clin Chim Acta, 1995(235):207-219.

[25] Kerry N L, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro[J]. Atherosclerosis, 1997(135):93-102.

[26] Pace - Asciak C R, Hahn S, Diamandis E P, et al. The red wine phenolics trans - resveratrol and quercetin in black human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implication for protection against coronary heart disease[J]. Clin Chim Acta, 1995(235):207-210.

[27] Gehm B D, Mc Andrews J M, Cjien P Y, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc Natl Acad Sci USA, 1997(94):14138-14143.

[28] El - Mowafy A M, Abou - Zeid L A, Edafiogho I. Recognition of resveratrol by the human estrogen receptor - alpha: a molecular modeling approach to understand its biological actions[J]. Med Princ Pract, 2002,11(2):86-92.

[29] 刘兆平,于波,李文仙,等.白藜芦醇的雌激素作用研究[J].卫生研究,2002,31(3):188-190.

[30] Turner R T, Evans G L, Zhang M, et al. Is resveratrol an estrogen agonist in growing rats? [J]. Endocrinology, 1999(140):50-54.

[31] Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, et al. Resveratrol attenuates ovariectomy - induced hypertension and bone loss in stroke - prone spontaneously hypertensive rats[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2000,46(2):78-83.

[32] Anderson J B, Garner S C. The effects of phytoestrogens on bone[J]. Nutr Res, 1997(17):1617-1632.

[编辑:郑植友]