

· 综述 ·

黄酮类化合物对血管内皮细胞损伤的保护作用及机制研究进展

白鹭, 李鸿, 覃琴, 冯柏林, 张良, 韦飞燕, 杨秀芬*
(广西中医药大学 药学院, 南宁 530200)

[摘要] 探讨黄酮类化合物对血管内皮细胞的影响。血管内皮细胞位于血浆与血管组织之间,完成血浆和组织液的代谢交换,合成和分泌多种生物活性物质,从而保证血管正常的收缩和舒张,维持血管张力,其可以调节血压以及凝血与抗凝平衡,保持血液的正常流动和血管的长期通畅。内皮细胞损伤会导致高血压、冠心病等一系列心血管疾病,黄酮类化合物是广泛存在于自然界的一大类化合物,由于这类化合物大多呈黄色或淡黄色,且分子中多含有酮基而被称为黄酮。黄酮类化合物分布广泛,多存在于高等植物和羊齿类植物中。各种黄酮类化合物如黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类、异黄酮类、黄烷酮类等对血管内皮细胞都有一定的保护作用。本研究通过查阅文献并总结得黄酮类化合物具有抗炎,降低血管的脆性,改善血管的通透性、降低血脂和胆固醇,扩张血管,抗凝血等作用,且具有与植物雌激素相同的作用,可以通过抗炎,抗氧化应激,稳定线粒体功能,调节一氧化氮(NO)的方式减轻血管内皮细胞的损伤,临床上可用于治疗脑供血不足、脑出血所致后遗症、高黏脂血症、脑血栓、冠心病、心绞痛等疾病。

[关键词] 黄酮类化合物; 血管内皮细胞; 机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0203-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201201

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200312.1714.001.html>

[网络出版日期] 2020-3-13 9:29

Research Progress of Regulatory Effect and Mechanism of Flavonoids on Vascular Endothelial Cell Injury

BAI Lu, LI Hong, QIN Qin, FENG Bai-lin, ZHANG Liang, WEI Fei-yan, YANG Xiu-fen*
(School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] To investigate the effect of flavonoid compounds on vascular endothelial cells. Vascular endothelial cells were located between plasma and vascular tissue, and can complete the metabolic exchange of plasma and interstitial fluid, synthesize and secrete a variety of biologically active substances, so as to ensure the normal contraction and relaxation of blood vessels, and maintain the tension of blood vessels. Besides, it can regulate blood pressure and the balance of blood coagulation and anticoagulation, and maintain normal blood flow and long-term patency of blood vessels. Endothelial cell damage can cause a series of cardiovascular diseases, such as hypertension and coronary heart disease. Flavonoids are widely found in nature. Because these compounds are mostly yellow or light yellow, they contain ketone groups in the molecule, which are called flavones. Flavonoids are widely distributed, mostly in higher plants and ferns. Various flavonoid compounds, such as flavonoids, flavonols, flavanones isoflavones and flavanones, can protect vascular endothelial cells.

[收稿日期] 20191025(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960698,81260652,81060353);广西省自然科学基金重点项目(2015GXNSFDA139023);广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号);广西中医药大学广西一流学科建设开放课题(2019XK113,2019XK122)

[第一作者] 白鹭,在读硕士,从事中药心脑血管药理研究,E-mail:505962490@qq.com

[通信作者] *杨秀芬,博士,教授,硕士生导师,从事中药心脑血管药理研究,E-mail:xiufenyang@163.com

This article reviews relevant findings published in domestic and foreign journals. It is found that flavonoids have effects in resisting inflammation, reducing blood vessel fragility, improving blood vessel permeability, lowering blood lipids and cholesterol, vasodilating and resisting hemagglutinating, with the same effect as phytoestrogens. They can reduce vascular endothelial cell damage through anti-inflammatory, anti-oxidative stress, stable mitochondrial function, and regulating nitric oxide(NO). It can be used in clinic to treat diseases, such as insufficient cerebral blood supply, sequelae caused by cerebral hemorrhage, hyperviscosity, cerebral thrombosis, coronary heart disease and angina pectoris.

[Key words] flavonoid compounds; vascular endothelial cells; effect; research progress

黄酮类物质具有多种生物活性属于多元酚物质,有抗黄嘌呤氧化酶活性、免疫调节、保护心肌细胞以及抗DNA氧化损伤的效果^[1-6]。目前黄酮类化合物是泛指两个苯环(A与B环)通过三个碳原子相互连结而成的一系列化合物。黄酮类化合物的提取,主要是根据被提取物的性质、伴存的杂质以及药用部位等来选择适合的提取溶剂。大多数游离的黄酮类化合物宜用极性较小的溶剂,如用氯仿、乙醚、乙酸乙酯等提取,而对多甲氧基黄酮,甚至可用苯进行提取。黄酮苷类以及极性较大的游离黄酮(如羟基黄酮、双黄酮、橙酮、查尔酮等),一般可用乙酸乙酯、丙酮、乙醇、甲醇、水或某些极性较大的混合溶剂如甲醇(乙醇)-水(1:1)进行提取^[7]。一些多糖苷类则可以用沸水提取。研究发现黄酮类化合物对心血管系统有一定的疗效和药理作用。

血管内皮是一个复杂的内分泌器官^[8],是血液与组织交换物质的屏障^[9],血管内皮细胞通常指衬于心、血管和淋巴管内表面的单层扁平上皮,也称内皮细胞,是分布在脑、淋巴结、肺、肝脏、脾脏等器官组织中的一些有共同特点的吞噬细胞的总称,他们吞噬异物、细菌、坏死和衰老的组织,还参与集体免疫活动,包括血管收缩及血管舒张,从而控制血压、凝血(血栓形成及纤维蛋白溶解)^[10]、动脉粥样硬化、炎症^[11]。所以保护血管内皮细胞尤为重要。本文就各种不同种类黄酮化合物对血管内皮细胞的保护作用的研究情况作一概述。

1 黄酮类

黄酮类即以2-苯基色原酮为基本母,且3位上无含氧基团取代的一类化合物。常见的黄酮及其苷类有黄芩苷、灯盏花素、木犀草素、芹菜素等。

1.1 灯盏花素 灯盏花素具有抗炎、抗氧化等作用^[12],是从菊科植物短茎飞蓬的干燥全草—灯盏花中提取的黄酮类有效成分,主要成分是灯盏乙素和少量灯盏甲素^[13]。灯盏乙素可防治缺血性心脑血管疾病^[14]。陈建萍等^[15]研究表明在氧化低密度脂

蛋白(ox-LDL)的刺激下,灯盏花素可以改善人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖活力,所以灯盏乙素可通过抗氧化来保护 ox-LDL 损伤的 HUVEC。用糖氧剥夺(OGD)损伤大鼠脑微血管内皮细胞(BMECs)后乳酸脱氢酶(LDH)会从细胞流出,灯盏花素可减少LDH的释放量,且能抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)- 1β ,IL-6因子的释放,表明灯盏花素可通过抑制炎症反应来保护大鼠脑微血管内皮细胞。李钊飞等^[16]通过建立 OGD, BMECs 模型研究也发现灯盏花素可以通过抑制炎症反应保护大鼠脑微血管内皮细胞。

1.2 芹菜素 芹菜素又称芹黄素、洋芹素,是一种天然的存在于多种蔬菜、水果、茶叶和豆类中的黄酮类化合物^[17]。国内外大量研究发现,芹菜素具有心脑血管保护作用。内皮细胞凋亡是败血症的特征,线粒体代谢失调会导致心血管疾病和败血症。DUARTE等^[18]研究表明活性氧(ROS)升高会导致基质金属蛋白酶(MMP)损失,内皮细胞死亡。研究结果证实脂多糖(LPS)诱导膜去极化并增加内皮细胞中的ROS产生。芹菜素通过使LPS处理的内皮细胞中的线粒体功能正常化并减弱LPS诱导的ROS产生而发挥其抗细胞凋亡功能。芹菜素赋予针对LPS诱导的线粒体功能障碍的保护,并重建正常的线粒体复合物I活性,表明其在炎症期间可调节内皮细胞代谢功能。时文波等^[19]用烟雾提取物模拟吸烟环境造HUVEC损伤模型发现芹菜素可以通过降低活性氧,抑制IL-6,TNF- α 等炎症因子保护吸烟引起的HUVEC损伤。汪云开等^[20]发现芹菜素可保护和修复同型半胱氨酸诱导的内皮细胞的损伤。总之,这些发现表明,膳食化合物芹菜素可以在炎症期间稳定线粒体功能,防止内皮细胞损伤。

1.3 木犀草素 木犀草素是一种天然黄酮类化合物,存在于多种植物中,是普遍存在的植物次生代谢产物,具有多种生物效应,包括抗氧化、抗炎和植物雌激素样活性^[21-22]。且其在淀粉样蛋白 β 肽的

$A\beta_{25-35}$ 诱导的脑微血管内皮细胞毒性中发挥了重要作用^[23]。JIA等^[24]研究发现木犀草素通过抑制趋化因子和黏附分子的释放来发挥抗炎作用,保护HUVEC。王雷等^[25]研究表明木犀草素通过抑制蛋白激酶C β II (PKC- β II)激活,保护高糖诱导的大鼠心肌微血管内皮细胞损伤。此外用过氧化氢(H_2O_2)损伤的HUVEC,LDH溢出细胞,加木犀草素可减少LDH的释放,表明木犀草素对HUVEC有保护作用。木犀草素通过调节氧化还原,保持线粒体功能和抑制半胱天冬酶家族相关细胞凋亡的机制发挥保护作用。

1.4 黄芩苷 黄芩苷是从双子叶唇形科植物黄芩的干燥根中提取分离出来的一种黄酮类化合物,具有显著的生物活性。郭重仪^[26]发现用 H_2O_2 建立氧化损伤细胞模型,用不同浓度的黄芩苷培养,后用噻唑蓝(MTT)比色法检测细胞存活情况,结果表明,加入黄芩苷后的细胞活性显著高于空白组,所以黄芩苷可以稳定自由基,清除脂质过氧化物,保护内皮细胞。康超等^[27]研究发现黄芩苷可以抑制炎症因子增加细胞活性,减轻低密度脂蛋白对HUVEC的损伤。一氧化氮(NO)是调节内皮细胞功能的重要因子,有研究发现黄芩苷中高剂量组的NO含量显著高于低剂量组,黄芩苷也可以通过调控NO含量来保护内皮细胞。

2 黄烷醇类

黄烷醇类化合物是一类常见的天然植物多酚类化合物可根据其C环的3,4位存在羟基的情况分为黄烷-3-醇(又称儿茶素类,在植物中分布较广)和黄烷-3,4-二醇(又称无色花色素类)。多项研究结果表明黄烷醇类化合物具有保护心血管等作用,此发现已被很多的药物科学研究所证实,并成为当今开发研究的热点^[28]。

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是从绿茶中提取的一种儿茶素类单体是茶多酚中最有效的活性成分,属于儿茶素。EGCG具有广泛的生物活性如抗氧化、抗动脉硬化、抗血栓形成、抗血管增生、抗炎作用^[29]。LI等^[30]发现EGCG可显著抑制LPS诱导的人心脏微血管内皮细胞中IL-1 β 和TNF- α 的表达以及单核细胞趋化蛋白-1/趋化因子2(MCP-1/CCL2),血管细胞黏附分子(VCAM-1)和细胞间细胞黏附分子-1(ICAM-1)的表达。EGCG具有内毒素介导的内皮炎症的治疗潜力。有研究表明EGCG可以减少内皮细胞炎症因子的表达,保护人脑微血管内皮细胞。燕乔乔等^[31]发现EGCG可以抑制

N ϵ -羧甲基赖氨酸(CML)诱导的牛主动脉内皮细胞损伤,其机制是改善CML诱导的内皮细胞高通透性。

3 二氢黄酮类

二氢黄酮又称黄烷酮,是黄酮类化合物中的一种,分布于蔷薇科、芸香科、姜科、菊科、杜鹃花科、豆科等被子植物中。二氢黄酮类化合物具有杀菌、抗炎、抗氧化等生物活性,是一类研究价值很高的化合物^[32]。其结构可视为黄酮基本母核的2,3位双键被氢化而成。如橙皮中的橙皮素和橙皮苷等。

3.1 柚皮苷 柚皮苷是一种二氢黄酮类化合物,是芸香科植物,如葡萄柚、胡柚、蜜柚、酸橙等的主要苦味物质。柚皮苷具有多种生物学活性,包括抗氧化、降血脂、抗炎等作用。BI等^[33]发现ICAM-1和VCAM-1在炎症过程中白细胞外渗所需的血管内皮细胞黏附中起着关键作用。柚皮苷显著降低了IL-1 β , IL-6, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1的mRNA水平和环氧化酶2(COX-2),核转录因子- κ B(NF- κ B)和激活物蛋白1(AP-1)的表达,表明柚皮苷可以减轻脂多糖引起的炎症,保护HUVEC。许玉荣等^[34]研究表明柚皮苷可减少ROS的堆积从而减轻人脐静脉血管内皮细胞损伤,也可通过调节NO保护内皮细胞。柚皮苷可以抑制炎症反应抑制血管内皮细胞的脂类损伤。

3.2 橙皮苷 橙皮苷又称川陈皮素,维生素类药物,能降低毛细管的脆性,保护毛细血管,防止微血管破裂出血的作用。NO是调节内皮细胞功能的重要因子,有研究报道,橙皮苷具有雌激素样作用,而雌激素可以调节NO,采用去除内源性雌激素的培养基,用橙皮苷培养HUVEC,结果发现NO水平增加,说明橙皮苷可以调节NO,保护内皮细胞,但在内源性雌激素水平较高的时候,橙皮素会降低NO释放,所以橙皮素对NO有双向调节作用。

3.3 杜鹃素 杜鹃素是从满山红及其他杜鹃属植物中提取的一种具有祛痰功效药物,有研究报道杜鹃素不仅仅可以止咳祛痰,还可以抑制氧化应激,保护内皮细胞。逯蕾等^[35]研究发现加入杜鹃素可降低 H_2O_2 对HUVEC的损伤。

4 二氢查耳酮类

二氢查耳酮为查尔酮 α,β 位双键氢化而成。二氢查尔酮主要以二氢查尔酮苷的形式存在于蔷薇科植物中,其中被大家所熟知的为根皮苷,为根皮素的葡萄糖苷,它首先从苹果树的根皮、茎、嫩叶以及苹果果实中分离得到。近年来在多穗柯甜茶中也发现了含量比较丰富的根皮苷^[36]。

根皮素是天然存在的二氢查尔酮类的植物多酚,主要存在于苹果树的根皮部分^[37]。根皮素因其特殊的结构具有多种生物活性作用,成为近年来研究的热点。研究发现根皮素具有抗氧化、抗炎、免疫抑制等多种药理作用。研究表明,根皮素可能是治疗高尿酸血症相关心血管病的有效方法^[38]。葡萄糖转运体9(GLUT9)已被公认为是人类和啮齿动物体内的高容量尿酸(UA)转运体。研究发现阻断尿酸转运可能是改善尿酸诱导的炎症和内皮损伤的一种途径。根皮素以剂量依赖性的方式有效地抑制HUVEC中UA的摄取。GLUT9 siRNA显著降低了UA诱导的炎症因子表达和NF- κ B/胞外信号调节激酶(ERK)活化。根皮素通过协同机制降低UA诱导的HUVEC损伤,所述协同机制包括直接抗炎作用和阻断GLUT9介导的UA摄取。还有研究表明根皮素可以调节NO和内皮素-1(ET-1)的表达减轻高浓度胆碱造成的血管内皮细胞损伤。

5 异黄酮类

异黄酮(3-苯基色原酮)衍生的一类化合物。异黄酮类分子中C=C间双键被氢化后,则称为异黄酮烷或二氢异黄酮类。例如,芒柄花素是一种简单的异黄酮类化合物,为针状结晶,熔点258℃,广泛分布于豆科植物如黄芪、甘草、红花翘摇等中,具有抗心血管疾病等作用^[39]。

5.1 黄芪 从黄芪中提取芒柄花素、毛蕊异黄酮-7- α - β -D-吡喃葡萄糖(CG),毛蕊异黄酮,2'-OH-3',4'-二甲氧基异黄酮-7- α - β -D-吡喃葡萄糖(DG),毛蕊异黄酮可以降低血管紧张素II(Ang II)^[40],加1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Ang II作用于血管内皮细胞24 h后,检测细胞状态,并测定HUVECs上清液中ET-1和NO的含量,比较发现Ang II可损伤细胞,芒柄花素,CG,DG,毛蕊异黄酮可通过抑制Ang II从而保护HUVEC^[41-42]。舒红等^[43]发现毛蕊异黄酮可以保护高糖诱导的HUVEC损伤。

5.2 大豆异黄酮 大豆异黄酮是黄酮类化合物,是大豆生长中形成的一类次级代谢产物,是一种生物活性物质。由于是从植物中提取,与雌激素有相似结构,因此大豆异黄酮又称植物雌激素。可以改善血脂升高、心血管疾病等。过氧化物酶体增殖物激活受体C(PPARC)活化后可改善内皮功能^[44-46],王凡^[47]研究发现染料木黄酮可通过促进PPARC的活化而保护人血管HUVEC。研究发现大豆异黄酮可减弱叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的HUVEC损伤^[48]。杜丽根等^[49]发现大豆异黄酮通过雌激素受

体抵抗氧化应激,保护HUVEC。任娇等^[50]发现大豆异黄酮能够通过雌激素受体 β (ER- β)和B淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达及细胞生存信号磷酸肌醇-3激酶(PI3K)途径抑制HUVEC的损伤。

5.3 红车轴草 红车轴草为豆科多年生草本植物,又名红三叶、红花苜蓿和三叶草等。原产于欧洲和西亚,现广泛分布于世界各地,为温带分布植物,中国南北各地均有栽培。红车轴草含有黄酮类物质等成分。采用H₂O₂建立人脐静脉血管内皮细胞损伤模型,实验结果表明红车轴草通过稳定线粒体膜电位,抗自由基等方式减轻H₂O₂对HUVEC的损伤^[51]。

5.4 葛根素 葛根素亦称葛根黄素,是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物,可扩张血管,改善血液循环;降低心肌耗氧量,降低心脑血管疾病危险。薛强等^[52]研究发现葛根素可抗半暗带微血管内皮细胞凋亡。江青东等^[53]发现葛根素可以降低LDH的释放,抑制联胺诱导内皮细胞脂质过氧化,对动脉血管内皮细胞有保护作用。苏成福等^[54]发现葛根总黄酮可调节超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),人ET-1,NO氧化应激相关因子,降低ROS水平,保护由H₂O₂诱导HUVEC氧化应激损伤,还有研究表明,葛根素可以抑制受体(RAGE) mRNA,减少主动脉中不可逆非酶晚期糖基化终产物(AGEs),并具有较强的抗氧化性,减轻HUVEC损伤。

6 黄酮醇类

黄酮醇类是指含有2-苯基-3-羟基(或含氧取代)苯骈 γ -吡喃酮(2-苯基-3-羟基-色原酮)类化合物,是各类黄酮化合物中数量最多、分布最广泛的一类,已发现约有1700多种。

6.1 枸杞子 枸杞子中分布大量的黄酮类化合物,可以调节心血管功能^[55-56]。王伟等^[57]研究表明枸杞总黄酮可以减轻高糖诱导的大鼠血管内皮细胞损伤。还有研究表明宁夏枸杞总黄酮对H₂O₂所致人脐静脉血管内皮损伤有保护作用,其机制可能与宁夏枸杞总黄酮抑制损伤细胞的脂质过氧化,以及有效提高机体抗氧化酶的活性、清除自由基,促进NO的合成有关^[58]。

6.2 芦丁 芦丁是广泛存在于植物中的黄酮醇配糖体,两个配糖体为葡萄糖和鼠李糖,具有维持血管抵抗力、降低其通透性、减少脆性等作用。李云贵等^[59]研究发现提取木蝴蝶中的黄酮类化合物,MTT比色法检测,发现其提取物可以通过抗氧化保护内皮细胞。GONG等^[60]研究发现,芦丁可以稳定

线粒体功能,降低活性氧,增加谷胱甘肽,保护HUVEC。

6.3 槲皮素 槲皮素,又名栲精、槲皮黄素,有降低血压、增强毛细血管抵抗力、减少毛细血管脆性、降血脂、扩张冠状动脉,增加冠脉血流量等作用。任锐等^[61]研究槲皮素对脑血管内皮细胞保护时发现槲皮素可以通过抑制,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路中的c-Jun氨基末端激酶(JNK)亚通路和p38亚通路(JNK/p38 MAPK)降低非对称性二甲基精氨酸(ADMA)对脑血管内皮细胞的损伤。有研究表明槲皮素可以通过调节细胞内氧化-抗氧化系统来减轻高糖引起的内皮细胞损伤。李跃艳等^[62]研究表明槲皮素通过作用第10号染色体缺失磷酸酶及张力蛋白同系物(PTEN)-蛋白激酶B(Akt)通路从而抑制H₂O₂导致的HUVEC凋亡,王志新等^[63]研究也表明槲皮素促进细胞内NO的释放,抑制脂质过氧化,保护H₂O₂损伤的大鼠胸主动脉内皮细胞。此外,曾有研究槲皮素可以提高细胞内ERK通路,保护硝化应激诱导的HUVEC损伤。

6.4 山柰酚 山柰酚又名山柰酚-3,山柰素,山柰黄酮醇,四羟基黄酮,百蕊草素Ⅲ,具有抗炎、抗氧化、抗菌等多种功效。康桂兰等^[64]研究表明山柰酚可以促进AMP激活的蛋白激酶(AMPK)/核因子相关因子2(Nrf2)/血红素氧化酶-1(HO-1)信号通路的激活,缓解ox-LDL导致的人静脉内皮细胞的损伤。段斌等^[65]发现山柰酚可以稳定线粒体功能,减轻人肾小球内皮细胞氧化应激的作用,减少ROS生成,来减轻高糖诱导的内皮细胞凋亡。

6.5 金丝桃苷 金丝桃苷具有抗炎,对心、脑血管的保护作用等多种生理活性,是一种重要的天然产物。有研究发现金丝桃苷可下调p38 MAPK通路中p38磷酸化水平以及其下游转录因子原癌基因(c-fos)蛋白水平的表达,来保护内皮细胞,通过p38/c-fos抑制H₂O₂诱导细胞凋亡,从而达到保护人脐静脉血管内皮细胞作用。吴畏等^[66]研究发现金丝桃苷可以拮抗高糖,氧化损伤导致的内皮细胞凋亡。

7 二氢黄酮醇类

7.1 二氢杨梅素 二氢杨梅素多提取自葡萄科蛇葡萄属的一种木质藤本植物,也有用拐枣提取,其中主要活性成分为黄酮类化合物,此类物质具有清除自由基、抗氧化、抗血栓、消炎等多种奇特功效。钟惠娟等^[67]发现二氢杨梅素可以通过促进细胞自噬水平,抑制ox-LDL,降低HUVEC损伤。刘云霄等^[68]在研究二氢杨梅素对内皮细胞的作用时发现,

DMY可以清除细胞内ROS,抑制细胞内钙离子介导的细胞凋亡,减轻H₂O₂对HUVEC的损伤,质量浓度以5 mg·L⁻¹时效果最佳。

7.2 二氢槲皮素 陈雪等^[69]研究发现二氢槲皮素可以通过影响一氧化氮合酶(NOS)表达水平而发挥保护血管内皮细胞功能的作用。

7.3 水飞蓟素 水飞蓟素是天然的黄酮木脂素类化合物,对脂肪氧合酶、过氧化酶的抑制作用,直接清除活性氧,对抗脂质过氧化,维持细胞膜的流动性。赵旭等^[70]发现水飞蓟素对H₂O₂损伤的肾小球内皮细胞有保护作用,王计良等^[71]研究发现水飞蓟素能维持线粒体功能稳定,降低活性氧,抑制同型半胱氨酸(HCY)对HUVEC的损伤。

8 查尔酮类

西红花苷又称西红花素,是以藏红花素I(crocin I)为主的一类水溶性类胡萝卜素,有抗炎、抗氧化等作用。裴凤群^[72]研究发现西红花水提物可以提高抗氧化酶活性,减少自由基,减少氧化产物,减少ox-LDL对心肌微血管内皮细胞的损伤。刘娟等^[73]采用3β,5α,6β三羟胆固(烷)醇(Triol)诱导内皮细胞凋亡的模型发现西红花苷可以通过抗脂质过氧化减少牛血管内皮细胞凋亡。何书英等^[74]研究也发现西红花苷可以抑制NOS的活性,抑制LDH,降低ox-LDL诱导的牛主动脉内皮细胞损伤。

9 其他黄酮类

9.1 淫羊藿苷 淫羊藿是中国常用中药,具有很高的药用价值,可以促进造血功能,促进代谢,降低脑血管阻力。吴迪等^[75]研究发现淫羊藿抑制Toll样受体4(TLR4)诱导的NF-κB信号通路,减少炎症因子的释放,保护脂多糖诱导的HUVEC损伤。有研究表明淫羊藿苷对糖皮质激素刺激的内皮细胞有保护作用,张素琴等^[76]发现淫羊藿苷通过调节高糖环境下内皮细胞PI3K/Akt通路,延缓高糖诱导的HUVEC衰老。王秋娟等^[77]研究发现淫羊藿苷可以提高SOD和NO的含量,减轻Ang II诱导的HUVEC损伤。

9.2 银杏黄酮苷 银杏叶提取物对心血管疾病具有特殊疗效^[78],王晓明等^[79]研究发现银杏黄酮苷可以增加NO的分泌,对人巨细胞病毒损伤的HUVEC有保护作用。还有研究表明银杏叶提取物可以降低氧化应激反应来保护内皮细胞。

综上所述,黄酮类化合物对HUVEC保护作用及机制研究总结见表1。

表 1 黄酮类化合物对血管内皮细胞保护作用及机制研究

Table 1 Protective effect and mechanism of flavonoids on vascular endothelial cells

种类	成分	作用与机制
黄酮类	灯盏花素	通过抗氧化来保护 ox-LDL 损伤的 HUVEC; 通过抑制炎症反应保护糖氧剥夺损伤的大鼠脑微血管内皮细胞
	芹菜素	抑制 IL-6, TNF- α 等炎症因子保护吸烟引起的 HUVEC 损伤; 通过抗氧化应激反应来改善高糖诱导的 HUVEC 损伤; 在炎症期间稳定线粒体功能, 防止内皮细胞损伤
	木犀草素	抑制趋化因子和粘附分子的释放来发挥抗炎作用, 保护 HUVEC; 抑制 PKC- β II 激活, 保护高糖诱导的大鼠心肌微血管内皮细胞损伤; 减少 LDH 的释放, 保护 H ₂ O ₂ 损伤的 HUVEC
	黄芩苷	清除脂质过氧化物, 调节 NO 抑制炎症因子增加细胞活性, 减轻低密度脂蛋白对 HUVEC 的损伤
黄烷醇类	表没食子儿茶素	减少内皮细胞炎症因子的表达, 保护人脑微血管内皮细胞; 改善 CML 诱导的内皮细胞高通透性保护牛主动脉内皮细胞
二氢黄酮类	柚皮苷	减轻脂多糖引起的炎症, 保护 HUVEC; 减少 ROS 的堆积从而减轻人脐静脉血管内皮细胞损伤; 调节 NO 保护内皮细胞
	橙皮苷	具有雌激素样作用, 双向调节 NO
	杜鹃素	抑制氧化应激反应
二氢查尔酮类	根皮素	通过直接抗炎作用, 调节 NO 水平和阻断 GLUT9 介导的 UA 摄取降低 UA 诱导的 HUVEC 损伤
异黄酮类	芒柄花素	抑制 Ang II, 抗氧化应激从而保护高糖诱导的 HUVEC
	CG DG 毛蕊异黄酮	通过雌激素受体抵抗氧化应激, 保护 HUVEC; 通过 ER- β 和 Bcl-2 的表达及细胞生存信号 PI3K 途径抑制 HUVEC 的损伤
	大豆异黄酮	通过稳定线粒体膜电位, 抗自由基减轻 H ₂ O ₂ 对 HUVEC 的损伤
	红车轴草 葛根素	降低 LDH 的释放, 抑制联胺诱导内皮细胞脂质过氧化, 保护动脉血管内皮细胞; 调节 SOD, MDA, ET-1, NO 氧化应激相关因子, 降低 ROS 水平, 保护 H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 氧化应激损伤; 抑制 RAGE-mRNA, 减少动脉中 AGEs 并具有较强的抗氧化性, 减轻 HUVEC 损伤
黄酮醇类	枸杞子	提高机体抗氧化酶的活性、清除自由基, 促进 NO 的合成对 H ₂ O ₂ 所致人脐静脉血管内皮损伤有保护作用
	芦丁	稳定线粒体功能, 降低活性氧, 增加谷胱甘肽, 保护 HUVEC
	槲皮素	抑制 JNK/p38 MAPK 信号通路降低 ADMA, 作用 PTEN/Akt 通路降低 H ₂ O ₂ 对 HUVEC 的损伤, 促进 NO 的释放, 抑制脂质过氧化, 保护过氧化氢损伤的大鼠胸主动脉内皮细胞, 提高细胞内 ERK 通路, 保护硝化应激诱导的血管内皮细胞损伤
	山柰酚	促进 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路的激活, 缓解 ox-LDL 导致的人静脉内皮细胞的损伤; 稳定线粒体功能, 减少 ROS 生成, 减轻高糖诱导人肾小球内皮细胞损伤
	金丝桃苷	下调 p38MAPK 通路中 p38 磷酸化水平以及其下游转录因子 c-fos 基因和蛋白水平的表达, 拮抗高糖, 可能也通过 p38/c-fos 抑制 H ₂ O ₂ 诱导人脐静脉细胞凋亡
二氢黄酮醇	二氢杨梅素	促进细胞自噬水平抑制, 清除细胞内 ROS, 抑制细胞内钙离子介导的细胞凋亡, 减轻 H ₂ O ₂ 对 HUVEC 的损伤
	二氢槲皮素	影响 NOS 表达
	水飞蓟素	维持线粒体功能稳定, 降低活性氧, 抑制 HCY 对 HUVEC 的损伤
查尔酮类	西红花素	抗脂质过氧化减少牛血管内皮细胞凋亡; 抑制 NOS 的活性, 抑制 LDH, 降低 ox-LDL 诱导的牛主动脉内皮细胞损伤
其他黄酮类	淫羊藿苷	抑制 TLR4 诱导的 NF- κ B 信号通路, 减少炎症因子的释放, 保护脂多糖诱导的 HUVEC 损伤; 调节高糖环境下内皮细胞 PI3k/Akt 通路, 延缓高糖诱导的 HUVEC 衰老; 提高 SOD 和 NO 的含量, 减轻 AngII 诱导的 HUVEC 损伤
	银杏黄酮苷	降低氧化应激反应增加 NO 的分泌, 对 HCMV 损伤的 HUVEC 有保护作用

10 结语和展望

多种原因导致内皮细胞损伤, 加速心血管疾病

的形成, 改善血管内皮细胞功能已成为防治心血管
疾病的重要途径。研究表明黄酮类化合物通过稳

定线粒体膜、抗自由基、抗炎等不同作用机制减轻氧化应激、高糖等诱导的内皮细胞损伤,降低毛细血管脆性和异常通透性,维持血管张力,临床可用于治疗高血压、冠心病、动脉粥样硬化等心血管疾病。可见黄酮类化合物在防治血管疾病中有一定的利用价值。

随着科技的进步,中药药理学的研究得到了快速的发展,其加工提取工艺也得到了改进。心血管疾病发病率较高,黄酮类化合物防治心血管疾病的研究很有意义,黄酮类化合物在今后临床运用方面将具有广阔的发展前景,同时也将日益引起社会的高度关注。

[参考文献]

- [1] 杨春静,张萌,崔婉华,等. 黄酮类化合物药代动力学研究评述[J]. 中医学报,2018,33(6):1065-1070.
- [2] 郝悦,焦安妮,于敏,等. 30种黄酮抑制黄嘌呤氧化酶活性的筛选[J]. 中成药,2019,41(1):55-59.
- [3] HUGHES S D, KETHEESAN N, HALEAGRAHARA N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(17):3601-3613.
- [4] JIANG H, ZHANG C, HE W. The Effects of dracocephalum heterophyllum benth flavonoid on hypertrophic cardiomyocytes induced by angiotensin II in rats[J]. Chin Pharm J, 2018, 24(24):6322-6330.
- [5] 黎望,孙培冬,季晓彤,等. 黄蜀葵花黄酮抗氧化性及对DNA氧化损伤的保护作用[J]. 食品与机械,2017, 33(2):135-139.
- [6] 燕晓婷,陈华国,周欣. 黄酮类化合物抗类风湿关节炎作用及机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019,31(6):1101-1108.
- [7] 郭菁菁,杨秀芬. 黄酮类化合物对动物实验性肝损伤保护作用的研究进展[J]. 中国药理学通报,2008,35(1):5-10.
- [8] 宫先卫. 川陈皮素对高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[D]. 济南:山东大学,2011.
- [9] 俞献文,唐丽清,覃琴,等. 桂郁金多糖对H₂O₂致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(23):146-152.
- [10] 李亚南,刘小勇,宋兆华. 益气活血通脉汤对糖尿病动脉硬化闭塞症患者炎症细胞因子及内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):193-199.
- [11] SU F, CUI X Y, SUN Y N, et al. Yiqi-Liangxue recipe improves recovery of injured endothelia by promoting the proliferation and migration of vascular endothelial cells and balancing damage-associated inflammatory mediators [J]. World J Tradit Chin Med, 2016,2(4):55-61.
- [12] 徐丽娇,张旭,陈荣昌,等. 灯盏花素防治糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):1-7.
- [13] 张红祥,杨和金,包广雷,等. 灯盏花素主要药理学研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2016,37(2):75-78.
- [14] 施蕊,余显伦,陆卿,等. 灯盏花乙素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(24):3626-3630.
- [15] 陈建萍,任新生,孙中华,等. 灯盏花素对内皮细胞的保护作用及机制[J]. 中国药科大学学报,2015,46(5):610-616.
- [16] 李钊飞,曹小雨,陈琼芳,等. 灯盏花素对大鼠脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2017,33(2):295-296.
- [17] 张秋波,彭秀达,邓立普. 芹菜素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 广东医科大学学报,2018,36(5):484-489.
- [18] DUARTE S, ARANGO D, PARIHAR A, et al. Apigenin protects endothelial cells from lipopolysaccharide (LPS) -induced inflammation by decreasing caspase-3 activation and modulating mitochondrial function[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9):17664-17679.
- [19] 时文波,于常声,甘为. 芹菜素对烟草烟雾提取物诱导血管内皮细胞损伤的作用[J]. 实用药物与临床, 2016,19(1):22-25.
- [20] 汪云开,黄兆铨. 芹菜素对同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2012,30(5):966-971.
- [21] DALL'ACQUA S, INNOCENTIG. Antioxidant compounds from *Chaerophyllum hirsutum* extract [J]. Fitoterapia, 2004, 75(6):592-595.
- [22] HIRANO T, HIGA S, ARIMITSU J, et al. Luteolin, a flavonoid, inhibits AP-1 activation by basophils [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 340(1):565-871.
- [23] LIU R, LAN X, YING J, DU G. H. Protective effects of luteolin against amyloid β_{25-35} -induced toxicity on rat cerebral microvascular endothelial Cells [J]. Chin J Nat Med, 2010, 8(3):223-227.
- [24] JIA Z, NALLASAMY P, LIU D, et al. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF-alpha-induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing I κ B α /NF- κ B signaling pathway [J]. Nutr Biochem, 2015, 26(3):293-302.
- [25] 王雷,付爱萍,孙书红,等. 木犀草素对高糖诱导的心

- 肌微血管内皮细胞损伤的影响及机制[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1243-1247.
- [26] 郭重仪. 黄芩苷对脂质过氧化及内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中药材, 2012, 35(2): 288-291.
- [27] 康超, 张秋香, 赵美丽. 黄芩苷对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 365-368.
- [28] 张燕, 熊波, 易娜, 等. 黄烷醇类化合物的药理活性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(3): 1055-1060.
- [29] 孙陶利, 江妹, 马宁. 表没食子儿茶素没食子酸酯稳定性及稳定化方法研究进展[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 377-381.
- [30] LI J, YE L, WANG X, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits endotoxin-induced expression of inflammatory cytokines in human cerebral microvascular endothelial cells [J]. J Neuroinflamm, 2012, 9(1): 161.
- [31] 燕乔乔, 王小宁, 许芳溢, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯改善 Nε-羧甲基赖氨酸诱导的牛主动脉内皮细胞高通透性[J]. 营养学报, 2018, 40(5): 477-482.
- [32] 梁海, 向卓, 张学辉, 等. 二氢黄酮类化合物的合成研究进展[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(2): 97-101.
- [33] BI C, JIANG Y, FU T, et al. Naringin inhibits lipopolysaccharide-induced damage in human umbilical vein endothelial cells via attenuation of inflammation, apoptosis and MAPK pathways [J]. Cytotechnology, 2016, 68(4): 1473-1487.
- [34] 许玉荣, 盛璇, 郭晶晶, 等. 柚皮苷对高糖引起血管内皮损伤的保护作用与 CX3CL1 及抗氧化有关[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(11): 1608-1613.
- [35] 逮蕾, 姜爱雯, 杜佩珊, 等. 杜鹃素对 H₂O₂ 诱导的内皮细胞凋亡的保护作用研究[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(2): 123-125.
- [36] 周瑶, 李伟, 曲欣楠, 等. 天然二氢查尔酮类化合物分布及生物活性研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2014, 33(6): 36-40.
- [37] 冯甜, 王力彬, 周楠, 等. 根皮素的研究进展[J]. 转化医学杂志, 2017, 6(1): 42-46.
- [38] LIU S, YUAN Y, ZHOU, et al. Phloretin attenuates hyperuricemia-induced endothelial dysfunction through co-inhibiting inflammation and GLUT9-mediated uric acid uptake [J]. Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2553-2562.
- [39] 佟佳玲, 林森森. 对异黄酮类化合物药理作用的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(7): 36-37.
- [40] 韩聪, 姜月华, 李伟. 黄芪-丹参药对改善高血压肾损害的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 214-220.
- [41] 李秀丽, 宋瑞霞, 余静, 等. 四种黄芪黄酮类化合物单体对血管内皮细胞功能的保护作用[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2011, 37(4): 1-5.
- [42] 宋瑞霞. 甘肃黄芪黄酮类化合物对血管内皮细胞的保护作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [43] 舒红, 王俭勤, 王文革. 毛蕊异黄酮对高糖诱导内皮细胞转分化的影响及机制初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 665-667.
- [44] HANNAN K M, DILLEY R J, DIOS S T, et al. Troglitazone stimulates repair of the endothelium and inhibits neointimal formation in denuded rat aorta [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(5): 762.
- [45] 胡波. PPAR 与动脉粥样硬化[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(22): 3077-3078.
- [46] 高凌云, 李福平, 何作云. PPARC 与动脉粥样硬化[J]. 中国微循环, 2005, 9(5): 369-372.
- [47] 王凡. PPAR γ 在大豆异黄酮抑制叔丁基过氧化氢诱导人血管内皮细胞氧化应激损伤中的作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [48] POERNICH C E, LIU H, FENG M, et al. p38 mitogen-activated protein kinase protects human retinal pigment epithelial cells exposed to oxidative stress [J]. Can J Ophthalmol, 2009, 44(4): 431-436.
- [49] 杜丽根, 阮云军, 王玉筵, 等. 大豆异黄酮延缓脐静脉内皮细胞衰老的机制研究[J]. 广州医科大学学报, 2018, 46(6): 25-28.
- [50] 任娇, 孙惜时, 田憬若, 等. 大豆异黄酮对内皮细胞损伤保护作用的研究进展[J]. 大豆科学, 2014, 33(1): 135-138.
- [51] 高蒙蒙. 红车轴草总黄酮对氧化应激诱导的血管内皮细胞和心肌细胞损伤的保护作用及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [52] 薛强, 陈红, 周佳丽, 等. 葛根素对局灶性脑缺血大鼠半暗带微血管内皮细胞的保护作用及其机制[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 151-158.
- [53] 江青东, 王清风, 袁奎超, 等. 葛根异黄酮类化合物药理作用的研究进展[J]. 现代牧业, 2018, 2(2): 38-40.
- [54] 苏成福, 龚曼, 韩永光, 等. 葛根总黄酮对氧化应激损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 159-164.
- [55] 郑国琦, 胡正海. 宁夏枸杞生物学和化学成分的研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(5): 796.
- [56] 廖国玲, 王伟. 枸杞黄酮类化合物色谱分析条件的优化[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(7): 614.
- [57] 王伟, 尚佳, 楚元奎. 枸杞总黄酮提取物对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞的保护作用[J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4481-4483.

- [58] 廖国玲,杨风琴,王伟. 宁夏枸杞总黄酮对H₂O₂损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(24):139-142.
- [59] 李云贵,李天平,赵绿英,等. 木蝴蝶黄酮粗提物体外抗氧化活性研究[J]. 广州化工,2018,46(10):78-80.
- [60] GONG G H, QIN Y, HUANG W, et al. Rutin inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis through regulating reactive oxygen species mediated mitochondrial dysfunction pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 628(1/3):27-35.
- [61] 任锬,李彦杰,邢若星,等. 槲皮素对非对称性二甲基精氨酸诱导损伤的脑血管内皮细胞的保护作用及其机制研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(2): 82-88.
- [62] 李跃艳,全智华. 槲皮素调控PTEN-Akt通路抑制H₂O₂诱导的血管内皮细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(12):1089-1092.
- [63] 王志新,马钊,邓同兴,等. 槲皮素对过氧化氢诱导的血管内皮细胞的保护作用[J]. 河南大学学报:医学版,2013,32(2):125-128.
- [64] 康桂兰,景增秀. 山柰酚通过调控AMPK/Nrf2/HO-1信号通路缓解ox-LDL介导的内皮细胞损伤[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(4):525-530.
- [65] 段斌,高妍婷,杜鹏,等. 山柰酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. 疑难病杂志,2019,18(4):403-406.
- [66] 吴畏,于彩平,李卓恒,等. 金丝桃苷对高糖和氧化损伤所致内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国药房,2013,24(19):1744-1747.
- [67] 钟惠娟,陈璐,廖慧颖,等. 二氢杨梅素调控自噬抑制氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞损伤的研究[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(23):31-37.
- [68] 刘云霄,潘晓琼,胡臻. 二氢杨梅素对H₂O₂诱导人脐静脉内皮细胞氧化损伤的影响[J]. 温州医科大学学报,2014,44(4):264-267.
- [69] 陈雪,费洪新,周忠光,等. 二氢槲皮素药理作用的研究进展[J]. 中医药学报,2017,45(1):90-92.
- [70] 赵旭,郝传铮,徐俊伟,等. 灵芝多糖、水飞蓟素改善不同程度肾小球内皮细胞氧化应激损伤的Sirt1调节机制研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(1):137-139.
- [71] 王计良,蔺俊文,史泽晋,等. 水飞蓟素对同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志,2007,35(3):509-513.
- [72] 裴凤群. 西红花苷对氧化性低密度脂蛋白致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中外医疗,2010,29(22):25.
- [73] 刘娟,钱之玉. 西红花苷对氧化甾醇诱导血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学:英文版,2005,28(6):627-632.
- [74] 何书英,钱之玉. 西红花苷对氧化性低密度脂蛋白致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志,2005,28(2):169-171.
- [75] 吴迪,杨滔,杜清. 淫羊藿苷对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞炎症因子表达的影响及机制研究[J]. 遵义医学院学报,2018,41(1):20-25.
- [76] 张素琴,史红,贾永忠,等. 淫羊藿苷对高糖诱导内皮细胞衰老的干预作用[J]. 中华中医药学刊,2017,35(11):2810-2812.
- [77] 王秋娟,潘志伟,王玉,等. 淫羊藿苷对血管紧张素II诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学:英文版,2008,11(1):16-21.
- [78] 郁丹红,姜玮,姚鑫,等. 基于UPLC-TQ-MS考察不同树龄银杏叶双黄酮含量变化规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(18):145-149.
- [79] 王晓明,张荣怀,李源,等. 银杏黄酮甙对人巨细胞病毒转染血管内皮细胞的影响[J]. 中国老年学杂志,2008,39(9):836-838.

[责任编辑 周冰冰]