

白藜芦醇血管保护作用的研究进展[△]

郑晓英*, 朱深银[#](重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

中图分类号 R285.5;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-1053-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.34

摘要 目的:为进一步研究白藜芦醇对血管保护作用及其机制提供参考。方法:查阅近年来国内、外文献,对有关白藜芦醇血管损伤保护作用的研究进展进行综述。结果与结论:白藜芦醇具有舒张血管、改善血管内皮功能、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的作用。这些药理作用使其对血管具有良好的保护作用,值得进一步研究与开发。

关键词 白藜芦醇;血管;保护作用;研究进展

血管病变是许多对人类健康和生命构成重大威胁的疾病的共同病理改变,其发生率和死亡率均呈显著上升趋势。该病理过程十分漫长,发生、发展机制复杂,既受遗传因素的影响,又可随着机体内、外环境的变化而发生变化,还可与其他疾病互相交错、互为因果,是典型的复杂病变。因此,寻找有效的治疗与预防药物,延缓甚至阻止其发生、发展,对于临床防治血管病变相关疾病具有重要意义。

白藜芦醇及其衍生物是近年来研究较多的一类植物抗毒素。研究发现,其具有有益于人类健康的生物与药理活性,在肿瘤、心脑血管疾病、痴呆、病毒性肝炎、骨质疏松、炎症与变态反应、辐射损伤等方面的治疗及预防作用越来越被人们所认识,临床应用前景广阔^[1]。在其众多生物与药理活性作用中,越来越引起人们注意的作用是白藜芦醇对血管病变的特别保护作用,已成为研究热点。笔者结合自身研究结果和国内、外文献,就白藜芦醇来源和体内代谢、血管保护作用及临床应用所面临的问题作一综述。

1 白藜芦醇来源和体内代谢

白藜芦醇(Resveratrol)为一植物抗毒素,化学名为3,4,5-三羟基二苯乙烯,是植物为对抗紫外线照射和真菌感染等不利因素产生的一种抗毒素,其结构为一种非黄酮类多酚化合物。天然白藜芦醇主要存在于葡萄皮、花生、桑椹和虎杖等植物中,以反式和顺式两种同分异构体的形式存在,现已证明反式结构比顺式结构稳定,且具有更高的生物学活性^[2]。

研究发现^[3],白藜芦醇可以游离的形式或与一个葡萄糖苷酸共轭的形式透过小肠黏膜细胞而被吸收进入血液循环。口服25 mg反式白藜芦醇,其血浆浓度峰值仅为2 μmol/L。人静脉注射白藜芦醇,30 min内即可转化为硫酸盐,在人体尿液中,已发现5种白藜芦醇代谢物,分别为白藜芦醇单硫酸盐、单葡萄糖醛酸苷白藜芦醇的两种同分异构体、二氢白藜芦醇单硫酸盐和二氢单葡萄糖醛酸苷白藜芦醇。总的硫酸盐结合物占尿液中

的白藜芦醇代谢物的37%,总葡萄糖醛酸结合物占尿液中的白藜芦醇代谢物的19%,仅有痕量游离的白藜芦醇,其他形式的白藜芦醇代谢物还不清楚。白藜芦醇的生物利用度比较低,进入体内很快被机体代谢,其半衰期短,大约8~14 min。研究还发现,血浆白藜芦醇代谢物的半衰期为9.2 h,远高于白藜芦醇单体,而且其代谢物仍然具有活性,这对设计和合成新的半衰期长的白藜芦醇类似物,具有启发意义。

2 白藜芦醇血管保护作用机制

白藜芦醇对血管损伤的保护作用主要表现在以下几个方面: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。

2.1 改善血管内皮功能和舒张血管

白藜芦醇可增加血管内皮细胞中线粒体含量及线粒体中DNA含量,上调电子传递链组分蛋白的表达,通过介导沉默信息调节因子2相关酶1(Silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)和内皮一氧化氮合酶(eNOS)诱导增殖子活化受体辅激活蛋白-1、细胞核呼吸因子-1、线粒体转录因子A等线粒体生物源因子,进而改善内皮功能紊乱现象^[4]。线粒体是细胞重要的动力器官,线粒体生物源涉及到内皮细胞新陈代谢、氧化还原的调节和信号转导。在糖尿病和其他代谢综合征中常出现线粒体生物源受损害,继而导致细胞活力失调,氧化应激,内皮功能紊乱。线粒体生物源失调使NO生物利用度下降,细胞代谢转化为代谢性低氧,同时线粒体中活性氧产量增加。白藜芦醇可通过改善线粒体生物源损伤,改善血管内皮功能。

白藜芦醇还具有舒张血管作用。其血管舒张作用是通过调节血管舒张剂(如NO)和血管收缩剂[如血管内皮素(ET)-1]的生成,并增强NO的活性实现的。有试验证明^[5],100 μmol/L白藜芦醇可通过干扰细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2通路有效抑制各种应激引起的ET-1 mRNA水平和ET-1启动子的活性,进而抑制ET-1基因表达,降低ET-1的水平。也有试验表明^[6],白藜芦醇对完整内皮及去内皮的血管均有舒张作用,其舒血管机制可能与腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)敏感的K⁺通道(KATP)及Ca²⁺激活的K⁺通道有关。当血管发生病变时,血管对乙酰胆碱的舒张性降低,白藜芦醇可抑制血管平滑肌细胞激动剂如乙酰胆碱刺激引起的Ca²⁺浓度增加,进而增强血管平滑肌的舒

△基金项目:重庆市医学科研计划资助项目(No:2009-2-408)

* 硕士研究生。研究方向:2型糖尿病大血管病变。E-mail:zhengxiaoying1989@126.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:2型糖尿病大血管病变。电话:023-89012401。E-mail:zhushenyin0486@sina.com

张作用,改善血管对乙酰胆碱的舒张性。同时,白藜芦醇可通过降低血管平滑肌中Ca²⁺灵敏度,直接舒张血管^[7]。此外,白藜芦醇通过使环氧化酶(COX)-1失活,上调NO信号通路来抑制血栓素(Tx)A₂合成,减少具有强效血管收缩作用的内皮缩血管肽的表达。因此,白藜芦醇具有改善血管内皮功能、舒张血管作用,能有效改善糖尿病血管并发症及其他代谢综合征中血管动力学变化。

2.2 抑制血管炎症反应

白藜芦醇可直接抑制血管的炎症反应过程。众所周知,前列腺素(PG)E₂在炎症发生发展过程中起关键作用,且PGE₂的合成是由COX-2催化产生的。试验表明^[8],白藜芦醇可以抑制COX-2活性,并调节COX-2转录和表达,从而抑制PGE₂合成。且经血管内皮生长因子免疫反应、蛋白印迹分析、酶联免疫吸附试验3种检测方法证实^[9]:白藜芦醇能显著降低视网膜中升高的血管内皮生长因子的浓度,阻断血管内皮生长因子的感应,阻断由血管-视网膜屏障破坏和周细胞的丢失引起的血管外漏等血管病变,即阻断了糖尿病介导的早期血管病变,抑制了血管炎症反应。

白藜芦醇还可通过介导炎症细胞因子发挥抗炎作用。研究发现^[10],在体外培养的小鼠巨噬细胞中,白藜芦醇能抑制白细胞介素(IL)-6基因的表达、蛋白合成和分泌,且能抑制IL-8和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的释放。在体内^[11],静脉注射100 nmol/L~1 μmol/L白藜芦醇,可抑制由肿瘤坏死因子(TNF)-α或脂多糖(LPS)刺激引起的内皮血管细胞黏附分子(VCAM)-1和细胞内黏附分子(ICAM)-1的表达,从而抑制白细胞在血管壁的聚集,抑制了白细胞迁移到损伤器官的微循环,减轻了炎症反应,也就阻止了组织损伤。研究还发现^[12],白藜芦醇可减弱吸烟或糖尿病动物血管内皮细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、ICAM-1、IL-6、IL-1、TNF-α等炎症信号分子mRNA的表达。这些研究均显示白藜芦醇能有效抑制血管炎症反应。

众所周知,核转录因子(NF)-κB可参与多种慢性炎症病理过程,它是炎症、应激反应中的关键基因,能调节控制免疫和炎症细胞增殖等多种生理、病理过程中的各种基因,可被各种形式的辐射、氧化应激(例如暴露于H₂O₂)等刺激所激活,具有十分重要的生理和病理意义。NF-κB激活后能导致许多黏附因子如VCAM-1、ICAM-1基因的表达。而文献报道,白藜芦醇能通过抑制NF-κB的表达而发挥抗炎作用^[13]。此外^[14],白藜芦醇还可抑制另一促炎转录因子——激活蛋白质(AP)-1的表达。因此,白藜芦醇可通过多种途径抑制血管炎症反应从而保护血管。

2.3 抗动脉粥样硬化作用

白藜芦醇通过调节脂质代谢、抗血小板聚集和血栓形成、抑制血管平滑肌增殖来阻断动脉粥样硬化斑块的形成、迁移、破裂,即全过程地抑制了动脉粥样硬化的发生和发展,从而起到保护血管作用。

低密度脂蛋白(LDL)的氧化是引起内皮损伤和诱导内皮

细胞中促炎症细胞分子表达的主要原因,而氧化型LDL也是最重要的致粥样硬化因子,它可促进巨噬细胞形成泡沫细胞,是动脉粥样硬化的早期病变脂纹、脂斑的主要成分。白藜芦醇呈浓度依赖性抑制脂质过氧化反应,抑制巨噬细胞对氧化的脂质过氧化物的摄取,避免受氧化型LDL刺激产生各种生长因子和细胞因子。白藜芦醇还能抑制氧化型LDL在血管壁的摄取,从而避免血浆中脂质沉积于动脉内膜,有利于动脉粥样硬化的发生^[15]。Zhang C^[16]报道,100 μmol/L白藜芦醇可激活转录因子三磷酸腺苷结合盒转运体(ABCT)1和ABCTG1,从而阻止胆固醇的聚集以及动脉粥样硬化的发生^[16]。

内皮细胞受损后,引起血小板聚集并黏附在受伤的内皮表面,这将启动血栓形成过程,而沉积的血小板可释放血小板衍生的生长因子,这些生长因子可刺激平滑肌细胞的转移和增殖,继而引起动脉粥样硬化的迁移和扩散。研究证明^[17],白藜芦醇可在不同模型中通过不同机制阻断血小板聚集,如10~100 μmol/L的白藜芦醇能下调血小板与胶原和凝血酶的结合,而15 μmol/L白藜芦醇能抑制COX-1活性,280 μmol/L的白藜芦醇能抑制COX-2活性。体外和体内研究均表明^[18],白藜芦醇呈浓度依赖性抑制腺苷二磷酸诱导的血小板聚集;也可有效缩短血栓形成的时间,其机制可能与抑制p38胞外信号传导激酶(MAPK)-细胞溶质磷脂酶A-花生四烯酸-TXA₂-细胞内钙离子浓度串联信号通路,或激活NO/环鸟苷酸(cGMP)导致磷脂酶C(PLC)和蛋白激酶C(PKC)通路有关。

血管平滑肌细胞的异常增殖迁移和表型改变是大血管病变的主要病理学基础之一,而血管平滑肌的异常增殖可能与NF-κB激活有关。内皮细胞损伤与血管平滑肌增殖是动脉粥样硬化的重要病理基础,而在糖尿病患者的高血糖、胰岛素抵抗作用下更能通过激活MAPK促进血管平滑肌的增殖和迁移,同时产生过量的细胞外基质,导致纤维组织增生,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成和破裂。研究发现^[19],白藜芦醇对正常血管平滑肌生长有一定抑制作用,对发生血管病变的血管平滑肌增殖抑制呈明显的剂量相关性。

2.4 抗氧化应激作用

尽管证实氧化应激在糖尿病血管并发症中占主导作用,但抗氧化治疗并不乐观,药物的选择、剂量、疗程及作用位点等因素都是尚待研究的问题。目前提出的抗氧化病因学治疗有望成为主要的治疗方案。白藜芦醇因具有多酚结构而有较好的抗氧化应激作用。文献报道,白藜芦醇的抗氧化作用强于维生素E和维生素C;并能清除自由基,尤其是羟自由基,使DNA免受损伤;白藜芦醇还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,从而抑制羟自由基的形成。抗氧化和抗自由基作用是白藜芦醇发挥心血管保护作用的一个主要途径^[20]。

近年来,随着对自由基氧化损伤的不断深入研究,证实氧化应激是血管疾病的主要病理机制之一。氧化应激导致活性氧家族在体内或细胞内蓄积从而引起的氧化损伤。研究发现^[7],1~100 μmol/L的白藜芦醇能有效抑制细胞内、外氧自由

基的产量,它通过增强细胞内清除自由基的谷胱甘肽作用,维持细胞生存及抑制氧化作用,也可通过增加内皮细胞中内源性的抗氧化物及抗氧化酶来保护氧化损伤。

血管发生病变时,血管内皮细胞和平滑肌细胞中 O_2^- 、 H_2O_2 等过氧化物氧化因子增加,继而发生氧化应激。研究证明^[21],白藜芦醇能通过SIRT1的作用阻止吸烟引起的内皮细胞和平滑肌细胞中 O_2^- 、 H_2O_2 的增加。研究发现,当通过RNA干扰技术下调SIRT1水平或者敲除SIRT1时,白藜芦醇就不能阻止 O_2^- 和 H_2O_2 的增加;相反,当SIRT1过度表达时,吸烟引起的氧化应激明显缓解。也有研究表明^[22],尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶是 O_2^- 重要来源,当该酶活性升高时, O_2^- 的产量明显增多,还会伴随其他病理生理学反应,虽然现在还不清楚白藜芦醇是否能直接抑制NADPH氧化酶的活性,但是很多证据足以表明白藜芦醇能上调多种抗氧化酶的活性,而在内皮细胞中发挥缓解氧化应激的作用。

研究表明^[23],核因子E2相关因子2(Nrf2)能调节许多活性氧表达的转录因子。在非活化状态下,Nrf2与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)是结合在一起的,而活化状态下Keap1被解离,Nrf2被释放出来,转移到细胞核内,与抗氧化反应因子(ARE)结合,激活与ARE相关的抗氧化酶的转录,包括NADPH、醌氧化还原酶(NQO1)、血红素加氧酶(Hmox1);Nrf2还可控制谷氨酰半胱氨酸合成酶(GCLC)的表达,触发抗氧化基因的表达,来缓解细胞内的氧化应激。试验证明^[24],白藜芦醇能上调冠状动脉内皮细胞和Nrf2/ARE依赖的抗氧化酶的活性。这证实白藜芦醇抗氧化应激作用与Nrf2的激活有关。

2.5 抗血管内皮细胞凋亡作用

血管内皮细胞凋亡可引发动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化的后期,在血管受损部位和斑块破裂部位,又可观察到血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的凋亡均增加,故形成恶性连锁反应。因此,细胞凋亡在血管性疾病中起着十分重要的作用。通过由三磷酸脱氧尿苷(dUTP)介导的末端切口标记脱氧核苷酸转移酶测量法、估算血管匀浆中DNA碎片裂的比率法、酶3/7活性法来定量测定内皮细胞凋亡率时,均测得白藜芦醇降低了细胞凋亡率^[24]。研究还发现,白藜芦醇抗凋亡作用会因SIRT1的下调而减弱,SIRT1过度表达会产生类似白藜芦醇的抗凋亡作用,而其作用可能是通过清除 H_2O_2 来发挥的。

DNA损伤会导致心血管系统病理生理改变,尤其是引起血管内皮细胞凋亡,而白藜芦醇能使内皮细胞DNA的损伤明显减少^[25]。研究发现,白藜芦醇可保护内皮细胞DNA在紫外光(254 nm)下不受损伤。目前对其DNA损伤保护作用机制还不清楚,可能是白藜芦醇介导DNA的修饰或介导DNA的修复而产生的。总之,白藜芦醇可减弱DNA损伤,从而发挥抗血管内皮细胞凋亡的作用。

3 白藜芦醇应用现状和展望

白藜芦醇早在1948年被发现,直到2000年才在动物模型上得到广泛研究。最近在人体内进行的一项小规模实验结果

表明,在红酒中发现的白藜芦醇可改善肥胖男性的肥胖状态。且该实验首次在人类身上证实曾经由小鼠试验得到的结果,如白藜芦醇能使全身炎症标记物含量下降等。这项实验的血药浓度与小鼠实验相同,并未造成任何不良反应,但需要进行更多研究以了解较长时间和较高剂量服用白藜芦醇对人体的影响。值得注意的是^[26],由于白藜芦醇的化学结构很像植物雌激素,因而妊娠妇女应该禁忌使用。

美国Sirtris制药公司已经申请了含白藜芦醇的治疗2型糖尿病的专利药物SRT501,并进行了临床I期试验^[27],结果该药口服有效,耐受良好,呈剂量依赖性降低血糖。其用于其他治疗目的的临床试验尚在进行中。

由于含白藜芦醇的多数植物不能食用,或者植物中含白藜芦醇的部分不可被人食用,目前商品化的白藜芦醇主要来源于含量相对较高的葡萄皮、葡萄籽及虎杖,但提取这些原料的步骤繁多,提取物成分复杂、纯度较低;而白藜芦醇化学合成过程中的催化剂和反应试剂对环境 and 人体的危害性大,生物合成及基因工程方法仍处于实验室研究阶段,尚未产业化。因此,市场上白藜芦醇价格较高,需求缺口较大^[28-29]。虽然白藜芦醇及其衍生物有诸多有益于人体健康的作用,但其来源有限,不能满足需求,从而大大限制了天然白藜芦醇对人体的保护作用。

随着白藜芦醇生物学效应的不断阐明,作用于血管病变环节的白藜芦醇对心血管系统及糖尿病等慢性疾病的基础研究及临床试验资料的丰富,白藜芦醇用于心血管系统及糖尿病等慢性疾病将被更多重视,随之白藜芦醇的深度开发也势在必行;同时,随着更多高效、低毒副作用并有良好药理学特点的白藜芦醇类药物的发现和药效学评价模型的出现,有理由相信,将有更多更好的白藜芦醇制剂用于临床造福人类健康。

参考文献

- [1] Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, et al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78[J]. *Circulation*, 2007, 116(19):2119.
- [2] Borriello A, Cucciolla V, Ragione FD. Dietary polyphenols: focus on resveratrol: a promising agent in the prevention of cardiovascular diseases and control of glucose homeostasis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(5):618.
- [3] Das M, Das DK. Resveratrol and cardiovascular health[J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(6):503.
- [4] Saiko p, Szakmary A, Jaeger W, et al. T.Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad [J]. *Mutat Res*, 2008, 658(4):68.
- [5] 杨菊红,王楠,李京艳,等.白藜芦醇对高脂处理人脐静脉

内皮细胞 SIRT1 表达、eNOS 活性及 NO 分泌的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(13): 981.

- [6] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(4): 493.
- [7] Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Mechanisms underlying vascular effect of chronic resveratrol in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(4): 148.
- [8] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(5): 2 417.
- [9] Arrick DM, Sun H, Patel KP, et al. Chronic resveratrol treatment restores vascular responsiveness of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): 696.
- [10] Jing YH, Chen KH, Yang SH, et al. Resveratrol ameliorates vasculopathy in STZ-induced diabetic rats: role of AGE-RAGE signalling[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(3): 212.
- [11] Labinskyy N, Csiszar A, Veress G, et al. Dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(9): 989.
- [12] Cignarella A, Minici C, Bolego C, et al. Potential pro-inflammatory action of resveratrol in vascular smooth muscle cells from normal and diabetic rats[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, 16(1): 322.
- [13] Shah PK, Patel JA. Resveratrol and its biological actions[J]. *Int J Green Pharm*, 2010, 4(1): 15.
- [14] Nasri S, Roghani M, Baluchnejadmojarad T, et al. Vascular mechanisms of cyanidin-3-glucoside response in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Pathophysiology*, 2011, 18(4): 273.
- [15] Dolinsky VW, Dyck JR. Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(4): 1 477.
- [16] Zhang C. Cardiovascular physiology at the bench for application in the clinic[J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(2): 59.
- [17] Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): 18.
- [18] Csiszar A, Smith K, Labinskyy N, et al. Resveratrol attenuates TNF- α -induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF- κ B inhibition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(4): 1 694.
- [19] Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(4): 1 876.
- [20] Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1 215(4): 22.
- [21] Rodella LF, Vanella L, Peterson SJ, et al. Heme oxygenase-derived carbon monoxide restores vascular function in type 1 diabetes[J]. *Drug Metab Lett*, 2008, 2(4): 290.
- [22] Penumathsa SV, Maulik V. Resveratrol: a promising agent in promoting cardioprotection against coronary heart disease[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(4): 275.
- [23] Buluc M, Yilmaz ED. Resveratrol decreases calcium sensitivity of vascular smooth muscle and enhances cytosolic calcium increase in endothelium [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(4): 231.
- [24] Li HF, Tian ZF, Qiu XQ, et al. A Study of mechanisms involved in vasodilatation Induced by resveratrol in isolated porcine coronary artery[J]. *Physiol Res*, 2006, 55(1): 365.
- [25] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): 2 417.
- [26] Naderall EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs[J]. *Clin Sci*, 2000, 98(1): 537.
- [27] Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(1): 377.
- [28] Naderall EK, Smith SL, Dyle PJ, et al. The mechanism of resveratrol-induced vasorelaxation differs in the mesenteric resistance arteries of lean and obese rats[J]. *Clin Sci*, 2001, 100(4): 55.
- [29] Akar F, Pektas MB, Tufan C, et al. Resveratrol shows vasoprotective effect reducing oxidative stress without affecting metabolic disturbances in insulin-dependent diabetes of rabbits[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(2): 119.

(收稿日期: 2012-03-06 修回日期: 2012-05-22)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅