

黄酮类天然化合物对年龄相关性黄斑变性的防治作用研究进展^Δ

陈曦^{1,2*}, 刘遵峰^{2,3#}(1.天津市眼科医院,天津 300020;2.南开大学药物化学生物学国家重点实验室,天津 300071;3.南开大学化学学院,天津 300071)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1131-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.17

摘要 目的:探讨黄酮类天然化合物在年龄相关性黄斑变性(AMD)中的研究及应用进展,为治疗AMD的黄酮类新药研发提供参考。方法:对黄酮型、黄酮醇型、黄烷酮型、异黄酮型、查尔酮型、黄烷醇型、花色素型等7种不同类型的黄酮类天然化合物或其糖苷在防治AMD研究中的相关作用和分子机制进行归纳总结。结果与结论:黄酮类天然化合物可通过调节Toll样受体4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)、白细胞介素6/Janus激酶2/信号转导及转录激活因子3(IL-6/JAK2/STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)以及缺氧诱导因子1 α /血管内皮生长因子/血管内皮细胞生长因子受体2(HIF-1 α /VEGF/VEGFR2)等多种信号通路,来调控肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血红素氧合酶1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO-1)、谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基(GCLM)、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)及VEGF等多种细胞因子或蛋白的表达,来发挥抗炎、缓解氧化应激损伤和抑制新生血管生成等作用,从而对AMD起到防治作用。但目前对治疗AMD的黄酮类天然化合物的研究大多数仍处于实验阶段,仅有少数应用于临床;将来应从改善该类化合物的水溶性、寻找合适的糖配体或开发新型眼内给药剂型等方面进行开发及结构优化,以促进其更好地应用于临床眼科疾病的治疗。

关键词 黄酮;年龄相关性黄斑变性;分子机制;研究进展

年龄相关性黄斑变性(Age-related macular degeneration, AMD)是一种多发于欧美等发达国家50岁以上老年人群体,多以退行性视网膜色素上皮(RPE)病变和(或)RPE层下产生活跃新生血管为典型特征的不可逆致盲性眼病^[1]。AMD在我国的致盲率(>14%)仅次于白内障,该疾病患者例数在2020年已达3 100万左右,预计到2050年将增至5 500万,届时全球的患病人数将达到3亿以上,可对患者的生活质量造成重大影响,并对患者及其家庭带来严重的经济负担^[2-4]。

目前,AMD的发病机制尚不明确。研究发现,其发病机制可能与遗传、饮食、吸烟、炎症、氧化应激等因素密切相关^[5-6]。根据临床表现及分型,AMD可分为“干性”和“湿性”,其中后者占比10%~20%,致盲性较高,主要是由于脉络膜新生血管(CNV)的形成引起的。虽然“干性”AMD因症状不明显而容易被患者忽视,但其能自发发展为“湿性”AMD或与“湿性”AMD共存。目前,临床及文献中防治AMD的常用药物主要以血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、皮质类固醇、抗氧化剂和他

汀类药物为主(如表1所示),从中不难发现对AMD的治疗主要是针对“湿性”AMD,而对“干性”AMD尚无有效预防、治疗手段。近年来,黄酮类天然化合物(以下简称“黄酮”)应用于AMD防治方面的相关研究已经陆续展开,不同结构母核或糖苷的黄酮作用机制不尽相同,本文就相关研究予以综述,以期对未来防治“干/湿性”AMD的黄酮类药物研发提供理论基础。

表1 防治AMD的常用药物

类别	药理作用机制	代表药物	缺点
VEGF抑制剂	拮抗VEGF;抑制血管形成;降低血管通透性;促进CNV渗液吸收	雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普	仅对“湿性”AMD有效;价格昂贵;长期使用疗效降低;有视网膜纤维化、瘢痕和地图样萎缩等不良反应
皮质类固醇	抑制炎症反应,下调细胞间黏附分子(ICAM)表达;稳定血-视网膜屏障;抑制新生血管形成;减轻血管渗漏	曲安奈德、地塞米松玻璃体内植入剂、氟轻松玻璃体植入剂	存在升高眼内压、破坏视神经的风险
抗氧化剂 ^[7]	灭活单态氧;抑制自由基对视网膜细胞的损伤;防止光动力学损伤扩散;抑制或减缓“干性”AMD向“湿性”AMD转换	维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、锌制剂	长期使用可引起贫血、心血管等疾病等并发症;可增加吸烟患者的肺癌风险
他汀类药物 ^[8-9]	抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶;减少细胞内胆固醇合成;抑制血管内皮炎症;改善血管内皮功能	辛伐他汀、阿托伐他汀	有效性尚待证实;可能引起横纹肌溶解

1 黄酮概述

黄酮广泛分布于植物界中,是一类重要的天然有机含氧杂环化合物,其以C₆-C₃-C₆为基本碳架(如图1所示),主要的存在形式包括游离体或与糖结合成苷。现代医学研究已证实,黄酮具有抗炎、抗菌、抗肿瘤以及治

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.51973093);药物化学生物学国家重点实验室(南开大学)开放基金资助课题(No.2018065);天津市卫生健康委员会科技人才培育项目(No.RC20147);天津市眼科医院科技基金项目(No.YKQN1912)

* 主管药师,在站博士后,博士。研究方向:眼科分子药理学。E-mail:chen_mach@163.com

通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:功能高分子材料。E-mail:liuzunfeng@nankai.edu.cn

疗糖尿病、心血管疾病等多种药理活性^[10-12]。根据黄酮骨架C₃氧化程度、C₃是否成环以及B环的连接位点的不同,可以分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮、异黄酮、查尔酮、黄烷醇、花色素等多种类型,它们均能在AMD的防治中发挥作用。

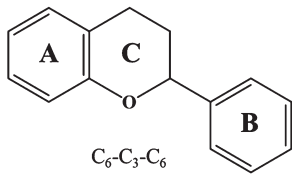


图1 黄酮的基本碳架结构

2 各种类型黄酮防治AMD的作用及机制

2.1 黄酮型黄酮

黄酮型黄酮主要包括汉黄芩素、木犀草素、黄芩素、芹菜素、泽兰叶黄素等,其分子结构见图2、表2。Yan等^[13]研究发现,汉黄芩素可通过抑制蛋白激酶B(Akt)的活性,进而有效降低细胞内活性氧(ROS)对人RPE细胞损伤所诱发的凋亡,从而达到保护RPE细胞的目的。Chen等^[14]在脂多糖(LPS)诱导人RPE细胞的炎症反应模型中发现,汉黄芩素能促进紧密连接蛋白中闭锁小带1(ZO-1)和密封蛋白1(Claudin-1)的表达,并抑制多种炎症因子如白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6和IL-8的分泌以及环氧合酶2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) mRNA的表达,这种保护和抗炎作用与汉黄芩素能抑制膜蛋白Toll样受体4(TLR4)的表达有关。Hytti等^[15]对木犀草素在人RPE细胞中的抗炎、抗氧化功能进行了研究,以4-羟基壬烯醛(HNE)为诱导剂,发现木犀草素能显著抑制HNE刺激下RPE细胞中IL-6、IL-8和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的生成,同时提高了细胞的存活率;其作用机制是通过抑制胞内环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38激酶和细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化来实现的。还有研究报道,黄芩素在小鼠体内实验、人源细胞体外实验中,均可下调RPE细胞中与AMD发病密切相关的基质金属蛋白酶9(MMP-9)、缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)和VEGF的表达;此外,还能下调人视网膜米勒细胞和视网膜神经节细胞(RGC)中Bcl-2及上调血红素氧合酶-1(HO-1)表达进而抑制细胞凋亡^[16-17]。Zou等^[18]在钕铝石榴石晶体(Nd:YAG)激光诱导CNV模型小鼠中发现,腹腔注射芹菜素能显著降低小鼠眼底造影荧光渗漏强度,明显减缓了CNV的发展。Chen等^[19]研究发现,泽兰叶黄素能抑制IL-1 β 诱导下人RPE细胞中炎症因子IL-6、IL-8和MCP-1的分泌及其mRNA表达;该作用是通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)通路中核因子 κ B抑制蛋白(I κ B)、I κ B激酶(IKK)以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中ERK、JNK、p38的磷酸

化来实现的。

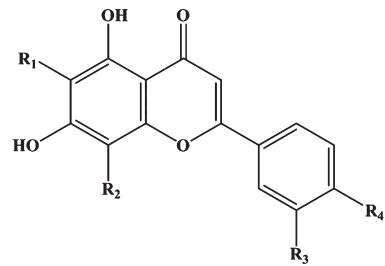


图2 黄酮型黄酮的结构母核

表2 黄酮型黄酮的分子式

化合物名称	英文名	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
汉黄芩素	Wogonin	H	OMe	H	H
木犀草素	Luteolin	H	H	OH	OH
黄芩素	Baicalein	OH	H	H	H
芹菜素	Apigenin	H	H	H	OH
泽兰叶黄素	Neperetin	OMe	H	OH	OH

2.2 黄酮醇型黄酮

黄酮醇型黄酮主要包括高良姜素、山柰酚、槲皮素、异鼠李亭、杨梅酮、漆黄素等,其分子结构见图3、表3。最新研究显示,高良姜素能在动物体内实验、人源细胞体外实验中抑制NF- κ B和早期生长反应(EGF)蛋白1的活化,进而逆转小神经胶质细胞活化产生TNF- α 引起的血视网膜屏障(BRB)损伤^[20]。Du等^[21]研究发现,山柰酚的抗氧化作用是叶黄素的2倍,其在人RPE细胞中通过抑制Bax/Bcl-2和胱天蛋白酶3(Caspase-3)等信号通路,从而发挥抗氧化作用,此外还能够下调VEGF mRNA的表达。Zhu等^[22]研究发现,槲皮素能激活Keap1/核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路,从而保护烟草提取物(40 mg/mL的浓缩液,含6%尼古丁)对人RPE细胞诱发的炎症反应和凋亡。Hytti等^[23]研究发现,槲皮素能通过抑制p38、ERK和CREB的磷酸化,进而缓解HNE对人RPE细胞造成的毒性损伤和炎症反应。Weng等^[24]研究表明,槲皮素还能通过激活Nrf2信号通路来抑制内质网应激,缓解H₂O₂对人RPE细胞造成的氧化损伤。Shao等^[25]则通过固体分散体技术解决了槲皮素在水中难溶性问题,并在“干性”AMD模型小鼠中验证了“槲皮素具有对RPE细胞保护作用”的观点。除了对RPE细胞的保护作用之外,槲皮素还被证实能够作用于VEGF/血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)信号通路,从而抑制CNV的生成^[26-27]。与槲皮素类似,异鼠李亭也能缓解H₂O₂对人RPE细胞造成的氧化损伤,其作用机制为通过抑制Caspase-3活化,并且提高磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)和Akt的磷酸化水平^[28]。Arumugam等^[29]研究发现,杨梅酮能激活人RPE细胞中的Nrf2和超氧化物歧化酶2(SOD2),并在基因水平下调NOS2的表达。漆黄素则与木犀草素相似,对人RPE细胞同时具有抗炎和抗氧化应激的保护作用^[15]。

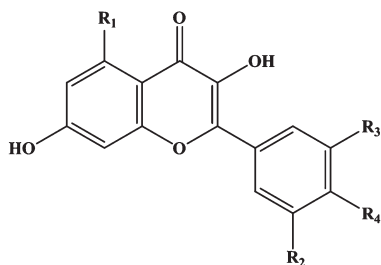


图3 黄酮醇型黄酮的结构母核

表3 黄酮醇型黄酮的分子式

化合物名称	英文名	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
高良姜素	Galangin	OH	H	H	H
山柰酚	Kaempferol	OH	H	H	OH
槲皮素	Quercetin	OH	OH	H	OH
异鼠李亭	Isorhamnetin	OH	OMe	H	OH
杨梅酮	Myricetin	OH	OH	OH	OH
漆黄素	Fisetin	H	OH	H	OH

2.3 黄烷酮型黄酮

黄烷酮型黄酮主要包括圣草酚、柚皮素、花旗松素、橙皮素等,其分子结构见图4、表4。在黄烷酮型黄酮中,圣草酚是最早发现对人RPE细胞具有长期保护作用的,其作用机制是通过激活Nrf2进而诱导HO-1、醌氧化还原酶1(NQO-1)及还原型谷胱甘肽(GSH)的表达实现的^[30]。随后,Shen等^[31]证实了连续应用柚皮素滴眼液2~4周能预防碘酸钠(NaIO₃)诱导的模型大鼠RPE细胞退行性病变以及激光诱导的CNV的形成。近年来,研究人员对花旗松素和橙皮素抑制人RPE细胞氧化损伤诱导凋亡的分子机制进行了研究,结果显示,两种化合物都能使Nrf2调控下的二期酶[HO-1、NQO-1、谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基(GCLM)和谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)]的mRNA及蛋白过表达,同时上调SOD、GSH活性,并降低了丙二醛(MDA)等中间代谢产物的生成^[32-33]。一项回顾性调查显示,日常提高橙皮苷(橙皮素的一种芸香糖苷,其结构式见图5)的摄入量能使AMD患者发展为晚期的风险显著降低^[34]。

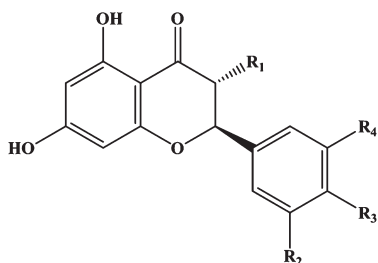


图4 黄烷酮型黄酮的结构母核

表4 黄烷酮型黄酮的分子式

化合物	英文名	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
圣草酚	Eriodictyol	H	OH	OH	H
柚皮素	Naringenin	H	H	OH	H
花旗松素	Taxifolin	OH	OH	OH	H
橙皮素	Hesperetin	H	H	OMe	OH

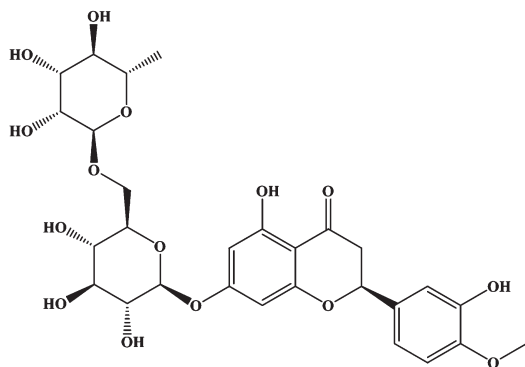


图5 橙皮苷的结构式

2.4 异黄酮型黄酮

异黄酮型黄酮中可能对AMD具有防治作用的是染料木素和葛根素,其结构式见图6、图7。Wang等^[35]早在2003年就发现,染料木素能在新西兰有色素家兔原代RPE细胞中抑制氯化钴(CoCl₂)诱导低氧条件下VEGF的表达。Kinoshita等^[36]通过CNV模型小鼠的研究证实,在小鼠饮食中加入染料木素能显著降低其视网膜色素上皮层-Bruch膜-脉络膜毛细血管复合体中MCP-1、ICAM-1及MMP-9的表达水平以及CNV的大小。葛根素是4',7-二羟基异黄酮的8-β-D-葡萄糖吡喃糖衍生物,研究证实,其能在人RPE细胞中抑制β-淀粉样蛋白(Aβ)诱导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,同时抑制脂质过氧化及内质网应激反应发生,上述作用机制是通过活化Nrf2/HO-1抗氧化通路,同时抑制肌醇酶1(IRE-1)、激酶R样内质网激酶(PERK)的磷酸化及活化转录因子(ATF)6α的核表达来实现的^[37]。

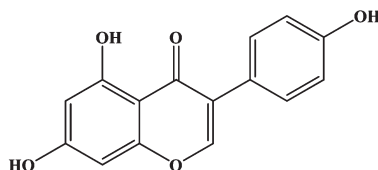


图6 染料木素的结构式

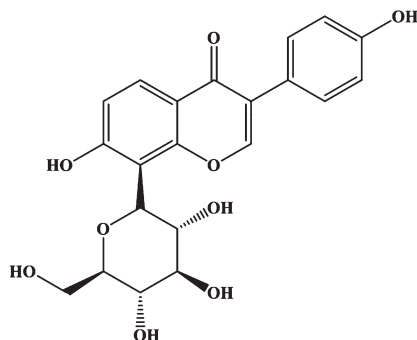


图7 葛根素的结构式

2.5 查尔酮型黄酮

在查尔酮型黄酮中,仅有异甘草素可能治疗AMD有效,其结构式见图8。有研究发现,异甘草素能在体外鸡胚尿囊膜实验以及角膜/脉络膜新生血管、氧诱导视网膜病变等多种动物模型中抑制新生血管生成,并

抑制 VEGF 的表达^[38]。一项最新的研究表明,基于查尔酮结构类似物进行修饰得到的化合物 1-(2,3,4-三甲氧苯基)-3-(3,4,5-三甲氧苯基)-丙烯酮(Tak),可在人 RPE 细胞中激活 Nrf2,进而调控 HO-1、NQO-1、GCLC 和 GCLM 等抗氧化基因的表达,该独特的功能与 Tak 结构中含有 α 、 β 不饱和醛酮有关^[39],如图 9 所示。

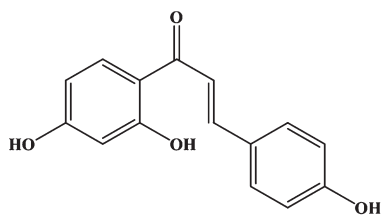


图 8 异甘草素的结构式

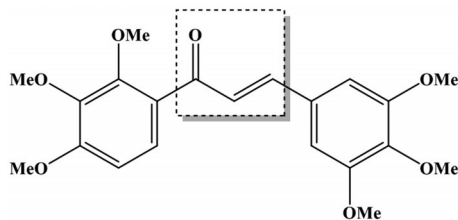


图 9 化合物 Tak 的分子式及 α 、 β 不饱和醛酮结构式(虚线内)

2.6 黄烷醇型黄酮

黄烷醇型黄酮中有防治 AMD 相关作用的化合物包括儿茶素、表儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)等,其分子式见图 10~图 12。相关研究表明,儿茶素及其 3 位亚油酸衍生物能在人 RPE 细胞中抑制 ROS 生成,半数抑制浓度(IC_{50})分别为 (5.93 ± 0.06) 、 $(10.61 \pm 4.41) \mu\text{mol/L}$,且前者的毒性更小^[40]。表儿茶素则被证实能够保护人视网膜米勒细胞免于烟草中邻苯二酚造成的毒性损伤,其作用机制与抑制 Caspase-3 和 Caspase-7 活性、降低 ROS 及活性氮(RNS)生成有关^[41]。目前,关于 EGCG 治疗 AMD 的研究较为深入,最新研究表明,EGCG 前药能在小鼠体内通过下调缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)/VEFG/VEGFR2 信号通路以及抑制 M1 型巨噬/小胶质细胞极化分泌的 IL-6、TNF- α ,从而缓解 CNV 的形成^[42]。还有研究证实,EGCG 能在小鼠 RPE 细胞中维持内质网腔内 Ca^{2+} 水平的平衡,调控未折叠蛋白的反应通路,从而抑制 ROS 诱发内质网应激介导的凋亡;其机制与 EGCG 上调 Akt 和张力蛋白同源第 10 号染色体丢失磷酸酶(PTEN)磷酸化,同时抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化有关^[43]。

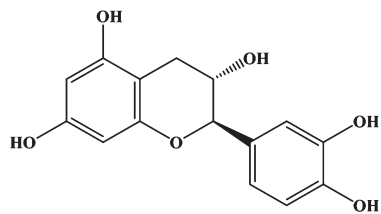


图 10 儿茶素的结构式

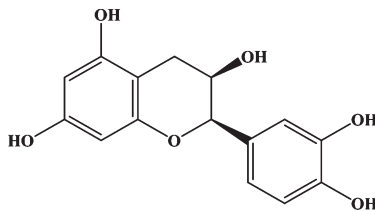


图 11 表儿茶素的结构式

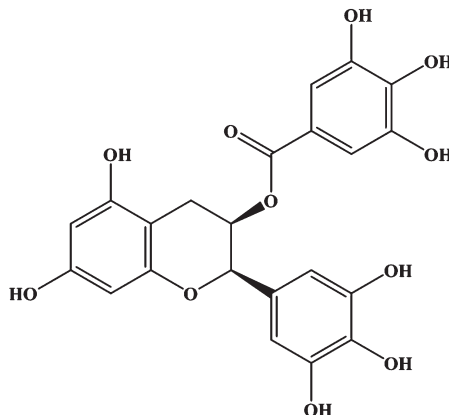


图 12 表没食子儿茶素没食子酸酯的结构式

2.7 花色素型黄酮

自然条件下游离的花色素型黄酮极少,常见的是通过糖苷键形成的花色苷^[44]。目前,与防治 AMD 相关的花色素型黄酮包括矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(C3g)、锦葵色素及其葡萄糖/半乳糖苷、花葵素-3-葡萄糖苷等,其结构式见图 13、表 5。Wang 等^[45]研究表明,C3g 能在体外显著提高 RPE 细胞暴露于 HNE 下的存活率,并抑制衰老相关- β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)、VEGF、MCP-1 及 IL-8 的表达,同时能在有色素家兔中抑制可见光诱导的视网膜细胞凋亡。锦葵色素和花葵素的糖苷同样被证实能保护紫外线照射下的人 RPE 细胞,其作用机制与降低胞内 ROS、抑制 MAPK 通路中 JNK 和 p38 的磷酸化有关,作用效果与叶黄素、玉米黄质相似^[46-47]。

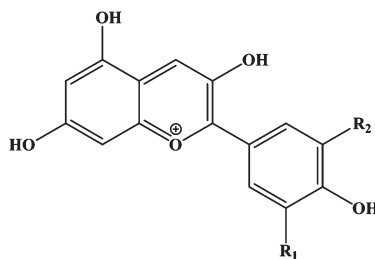


图 13 花色素型黄酮的结构母核

表 5 花色素型黄酮的分子式

化合物	英文名	R ₁	R ₂
矢车菊素	Cyanidin	OH	H
锦葵色素	Malvidin	OMe	OMe
花葵素	Pelargonidin	H	H

3 结语

RPE 和脉络膜与 AMD 发病过程密切相关。包括视网膜在内的神经系统,其细胞死亡后不可再生更新,只

能由相邻细胞平移填充,因此保护RPE细胞至关重要。RPE细胞损伤的主要诱因包括脂褐素积聚造成的炎症反应以及光辐射、吞噬功能高能代谢产生ROS造成的氧化应激损伤^[1]。不同结构母核黄酮对于AMD防治作用的分子机制各不相同,总的来说可以概括为以下几个方面:(1)通过调节包括TLR4/NF- κ B、IL-6/JAK2/STAT3、MAPK等多种信号通路,调控TNF- α 、IL-6、IL-8、MCP-1、MMP-9、ICAM-1等多种炎症因子基因表达,抑制炎症反应发生;(2)基于黄酮母核B环的多羟基结构的抗氧化作用,能够直接中和细胞内局部高浓度ROS,同时还可以直接激活Nrf2/ARE信号通路,调控HO-1、NQO-1、GCLM、GCLC、SOD、GSH等抗氧化基因表达;(3)通过调控PI3K以及HIF-1 α /VEGF/VEGFR2等信号通路,抑制VEGF表达,进而抑制CNV生成。

目前,我国已上市的用于治疗AMD或眼底血管病变的黄酮类药物包括曲克芦丁(3',4',7-三羟乙基芸香苷)、七叶洋地黄双苷滴眼液(洋地黄苷和七叶亭苷)和递法明片(欧洲越橘花青苷和 β -胡萝卜素)等。目前对于黄酮的研究大多数仍处于实验阶段,仅有少数应用于临床,可能与该类化合物水难溶性、生物利用度低相关,而这种现象主要是由黄酮平面结构的 π - π 堆积和分子间氢键导致的^[48-49]。但也有研究表明,花色素型黄酮口服给药后可通过血-视网膜屏障,在眼底的血药浓度与静脉给药和腹腔给药时相当^[50]。另外值得注意的是,黄酮可能带来的潜在DNA损伤不容忽视^[51-52]。因此,将来应从改善黄酮水溶性、寻找合适的糖配体或开发新型眼内给药剂型等方面进行开发及结构优化,以促进其更好地应用于临床眼科疾病的治疗。

参考文献

- [1] VAN LOOKEREN CAMPAGNE M, LECOUDER J, YASPAN B L, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities[J]. J Pathol, 2014, 232(2):151-164.
- [2] SONG P, DU Y, CHAN K Y, et al. The national and sub-national prevalence and burden of age-related macular degeneration in China[J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020703.
- [3] WONG W L, SU X, LI X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2):e106-e116.
- [4] FLAXMAN S R, BOURNE R R, RESNIKOFF S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(12):e1221-e1234.
- [5] ARMSTRONG R A, MOUSAVI M. Overview of risk factors for age-related macular degeneration (AMD) [J]. J Stem Cells, 2015, 10(3):171-191.
- [6] DATTA S, CANO M, EBRAHIMI K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD[J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 60: 201-218.
- [7] EVANS J R, LAWRENSEN J G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7(7):CD000254.
- [8] VANDERBEEK B L, ZACKS D N, TALWAR N, et al. Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration[J]. Retina, 2013, 33(2): 414-422.
- [9] GEHLBACH P, LI T J, HATEF E. Statins for age-related macular degeneration[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2(2):CD006927.
- [10] HOSTETLER G L, RALSTON R A, SCHWARTZ S J. Flavones: food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity[J]. Adv Nutr, 2017, 8(3):423-435.
- [11] FARHADI F, KHAMENEH B, IRANSHAHI M. Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: an update review[J]. Phytother Res, 2019, 33(1):13-40.
- [12] RAFFA D, MAGGIO B, RAIMONDI M V, et al. Recent discoveries of anticancer flavonoids[J]. Eur J Med Chem, 2017, 142:213-228.
- [13] YAN T, BI H, WANG Y. Wogonin modulates hydroperoxide-induced apoptosis via PI3K/Akt pathway in retinal pigment epithelium cells[J]. Diagn Pathol, 2014, 9:154.
- [14] CHEN C, GUO D, LU G. Wogonin protects human retinal pigment epithelium cells from LPS-induced barrier dysfunction and inflammatory responses by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4):2289-2295.
- [15] HYTTI M, PIIPPO N, KORHONEN E, et al. Fisetin and luteolin protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced cell death and regulate inflammation[J]. Sci Rep, 2015, 5:17645.
- [16] LIU J H, WANN H, CHEN M M, et al. Baicalein significantly protects human retinal pigment epithelium cells against H₂O₂ induced oxidative stress by scavenging reactive oxygen species and downregulating the expression of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(5): 421-429.
- [17] CHAO H M, CHUANG M J, LIU J H, et al. Baicalein protects against retinal ischemia by antioxidation, antiapoptosis, downregulation of HIF-1 α , VEGF, and MMP-9 and upregulation of HO-1[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(6):539-549.
- [18] ZOU Y, CHIOU G C. Apigenin inhibits laser-induced cho-

- roidal neovascularization and regulates endothelial cell function[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(6):425-430.
- [19] CHEN X, HAN R, HAO P, et al. Nepetin inhibits IL-1 β induced inflammation via NF- κ B and MAPKs signaling pathways in ARPE-19 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101:87-93.
- [20] ZHANG T, MEI X, OUYANG H, et al. Natural flavonoid galangin alleviates microglia-triggered blood-retinal barrier dysfunction during the development of diabetic retinopathy[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 65:1-14.
- [21] DU W, AN Y, HE X. Protection of kaempferol on oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell damage[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018[2020-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584457/>. DOI: 10.1155/2018/1610751.
- [22] ZHU Q, LIU M, HE Y, et al. Quercetin protect cigarette smoke extracts induced inflammation and apoptosis in RPE cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):2010-2015.
- [23] HYTTI M, PIIPPO N, SALMINEN A, et al. Quercetin alleviates 4-hydroxynonenal-induced cytotoxicity and inflammation in ARPE-19 cells[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132:208-215.
- [24] WENG S, MAO L, GONG Y, et al. Role of quercetin in protecting ARPE-19 cells against H₂O₂ induced injury via nuclear factor erythroid 2 like 2 pathway activation and endoplasmic reticulum stress inhibition[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3461-3468.
- [25] SHAO Y, YU H, YANG Y, et al. A solid dispersion of quercetin shows enhanced Nrf2 activation and protective effects against oxidative injury in a mouse model of dry age-related macular degeneration[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019[2020-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781321/>. DOI:10.1155/2019/1479571.
- [26] ZHUANG P, SHEN Y, LIN B Q, et al. Effect of quercetin on formation of choroidal neovascularization (CNV) in age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Eye Sci*, 2011, 26(1):23-29.
- [27] LI F, BAI Y, ZHAO M, et al. Quercetin inhibits vascular endothelial growth factor-induced choroidal and retinal angiogenesis in vitro[J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 53(3):109-116.
- [28] WANG J, GONG H M, ZOU H H, et al. Isorhamnetin prevents H₂O₂ induced oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):648-652.
- [29] ARUMUGAM B, PALANISAMY U D, CHUA K H, et al. Protective effect of myricetin derivatives from *Syzygium malaccense* against hydrogen peroxide-induced stress in ARPE-19 cells[J]. *Mol Vis*, 2019, 25:47-59.
- [30] JOHNSON J, MAHER P, HANNEKEN A. The flavonoid, eriodictyol, induces long-term protection in ARPE-19 cells through its effects on Nrf2 activation and phase 2 gene expression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5):2398-2406.
- [31] SHEN Y, ZHANG W Y, CHIOU G C. Effect of naringenin on NaIO₃-induced retinal pigment epithelium degeneration and laser-induced choroidal neovascularization in rats[J]. *Int J Ophthalmol*, 2010, 3(1):5-8.
- [32] XIE X, FENG J, KANG Z, et al. Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Mol Vis*, 2017, 23:520-528.
- [33] ZHU C, DONG Y, LIU H, et al. Hesperetin protects against H₂O₂ triggered oxidative damage via upregulation of the Keap1-Nrf2/HO-1 signal pathway in ARPE-19 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:124-133.
- [34] GOPINATH B, LIEW G, KIFLEY A, et al. Dietary flavonoids and the prevalence and 15-y incidence of age-related macular degeneration[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(2):381-387.
- [35] WANG B, ZOU Y, YUAN Z L, et al. Genistein suppressed upregulation of vascular endothelial growth factor expression by cobalt chloride and hypoxia in rabbit retinal pigment epithelium cells[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2003, 19(5):457-464.
- [36] KINOSHITA S, NODA K, TAGAWA Y, et al. Genistein attenuates choroidal neovascularization[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11):1177-1182.
- [37] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al. Puerarin inhibits amyloid β -induced NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via suppressing ROS-dependent oxidative and endoplasmic reticulum stresses[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(2):335-340.
- [38] JHANJI V, LIU H, LAW K, et al. Isoliquiritigenin from licorice root suppressed neovascularisation in experimental ocular angiogenesis models[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(9):1309-1315.
- [39] CUI Y, LI Y, HUANG N, et al. Structure based modification of chalcone analogue activates Nrf2 in the human retinal pigment epithelial cell line ARPE-19[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 148:52-59.
- [40] MOINE E, BRABET P, GUILLOU L, et al. New lipophilic antioxidants reduce oxidative damage in retina pigment epithelial cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(12):197.
- [41] MANSOOR S, GUPTA N, LUCZY-BACHMAN G, et al. Protective effects of memantine and epicatechin on catechol-induced toxicity on Müller cells in vitro[J]. *Toxicology*, 2010, 271(3):107-114.
- [42] XU J, TU Y, WANG Y, et al. Prodrug of epigallocate-

银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的作用机制研究进展^Δ

徐启丽^{1,2*}, 邹常超³, 莫丽莉¹, 张蓓¹, 韦波¹, 李伟¹, 胡柏龙⁴, 周海燕^{1#}, 刘兴德^{1,3#} (1. 贵州医科大学附属医院心内科, 贵阳 550000; 2. 安顺市人民医院肾内科, 贵州安顺 561000; 3. 贵州中医药大学第二附属医院心内科, 贵阳 550000; 4. 贵州医科大学附属医院麻醉科, 贵阳 550000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1137-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.18

摘要 目的: 总结银丹心脑血管软胶囊对心血管疾病的作用机制, 为该药的临床应用提供理论参考。方法: 检索中国知网、万方数据、维普、PubMed、Google 学术等数据库(平台)中的相关文献, 对银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的作用机制进行归纳、总结。结果与结论: 银丹心脑血管软胶囊可通过多种机制治疗心血管疾病, 包括通过抗氧化应激损伤、抑制炎症反应、改善微循环来减轻心肌缺血-再灌注损伤; 通过调节血脂、抑制斑块形成来改善动脉粥样硬化; 通过抗心肌凋亡、抑制心脏重构来防治心衰等。银丹心脑血管软胶囊通常应用于气滞血瘀型胸痹患者, 临床用药需注意辨证分型。下一步可对其长期随访结果及药物毒副作用等进行深入研究。

关键词 银丹心脑血管软胶囊; 心血管疾病; 心肌缺血-再灌注损伤; 动脉粥样硬化; 心衰; 作用机制

心血管疾病严重威胁人类生命健康。《中国心血管病报告 2018》概要指出: 中国心血管病患病率呈持续上

升趋势, 其病死率高达 40% 以上, 占居民总死亡原因首位^[1]。《柳叶刀》发表的 1990—2017 年中国疾病负担报告

- chin-3-gallate alleviates choroidal neovascularization via down-regulating HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 pathway and M1 type macrophage/microglia polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109606.
- [43] KARTHIKEYAN B, HARINI L, KRISHNAKUMAR V, et al. Insights on the involvement of (-)-epigallocatechin gallate in ER stress-mediated apoptosis in age-related macular degeneration[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(1): 72-85.
- [44] KHOO H E, AZLAN A, TANG S T, et al. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1): 1361779.
- [45] WANG Y, QI W, HUO Y, et al. Cyanidin-3-glucoside attenuates 4-hydroxynonenal- and visible light-induced retinal damage in vitro and in vivo[J]. *Food Funct*, 2019, 10

- (5): 2871-2880.
- [46] SILVÁN J M, REGUERO M, DE PASCUAL-TERESA S. A protective effect of anthocyanins and xanthophylls on UVB-induced damage in retinal pigment epithelial cells[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 1067-1076.
- [47] YACOUT S M, GAILLARD E R. The anthocyanins, oenin and callistephin, protect RPE cells against oxidative stress[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(2): 590-599.
- [48] ZHAO J, YANG J, XIE Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: an overview[J]. *Int J Pharm*, 2019, 570: 118642.
- [49] TAWANI A, MISHRA SK, KUMAR A. Structural insight for the recognition of G-quadruplex structure at human c-myc promoter sequence by flavonoid quercetin[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3600.
- [50] PAWLOWSKA E, SZCZEPANSKA J, KOSKELA A, et al. Dietary polyphenols in age-related macular degeneration: protection against oxidative stress and beyond[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019[2020-12-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019656/>. DOI: 10.1155/2019/9682318.
- [51] HYTTI M, SZABÓ D, PIIPPO N, et al. Two dietary polyphenols, fisetin and luteolin, reduce inflammation but augment DNA damage-induced toxicity in human RPE cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42: 37-42.
- [52] AZQUETA A, COLLINS A. Polyphenols and DNA damage: a mixed blessing[J]. *Nutrients*, 2016, 8(12): 785.

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.82060855, No.31760294); 贵州省科技计划项目(No.黔科合基础[2020]1Y298, No.黔科合平台人才[2018]5608); 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(No.黔教合 KY 字[2018]182); 贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(No.黔教合 KY 字[2021]182); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No.QZYY-2019-013); 贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2017]30-10号)

* 住院医师, 硕士研究生。研究方向: 心血管疾病。E-mail: 547024912@qq.com

#a 通信作者: 副主任技师, 博士。研究方向: 心肌缺血损伤的防治。E-mail: zhouhaiyan12388@126.com

#b 通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 心肌缺血损伤的防治。E-mail: lxd@gmc.edu.cn

(收稿日期: 2020-12-31 修回日期: 2021-03-21)

(编辑: 罗 瑞)