

白藜芦醇研究进展

李先宽¹, 李赫宇², 李 帅¹, 宋宁宁¹, 侯晓东¹, 周文华¹, 崔雨禾¹, 马 琳^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市益倍建生物技术有限公司, 天津 300457

摘 要: 白藜芦醇作为一种重要的植物抗毒素, 具有多种医疗保健作用, 近年来其在保健品、食品、医药、植物生理等领域在国内外得到广泛深入的研究。对白藜芦醇的天然植物资源进行归纳整理, 并对其提取, 检测, 合成方法, 体内代谢、吸收、分布及药理作用研究进展进行综述, 以期对白藜芦醇进一步研究与开发提供有价值的参考。

关键词: 白藜芦醇; 植物资源; 植物提取物; 保健品; 合成; 代谢

中图分类号: R282.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)14-2568-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.14.030

Advances in study on resveratrol

LI Xian-kuan¹, LI He-yu², LI Shuai¹, SONG Ning-ning¹, HOU Xiao-dong¹, ZHOU Wen-hua¹, CUI Yu-he¹, MA Lin¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Ubasichealth Nutrition Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: Resveratrol, an important phytoalexin, has a variety of physiological activities in the treatment of diseases and in health care. In recent years, it has been extensive and in-depth researched in the field of plant sources, food and pharmaceutical industry, plant physiology, and so on. The natural plant resources which contain resveratrol are included in this article. The advances in study on resveratrol are reviewed, which includes the methods of extraction, detection, synthesis, metabolism, absorption, distribution, and pharmacological action, to provide the valuable reference for researching and developing resveratrol.

Key words: resveratrol; plant sources; plant extract; health product; synthesis; metabolism

白藜芦醇(resveratrol)早在 1924 年就被发现, 1974 年在葡萄属植物中找到了该物质, 并首先定性为是一种能自身产生抗逆性的物质。它广泛存在于多种植物中, 具有抗肿瘤、抗病毒等重要生物活性。白藜芦醇现已被美国、日本、加拿大等国列为保健品。在我国, 白藜芦醇植物提取物被制成了具有调血脂、抗癌作用的胶囊。为促进其进一步开发和利用, 本文就近年来白藜芦醇的植物来源, 化学成分, 体内代谢、吸收、分布、药理作用研究进展进行综述。

1 白藜芦醇的植物来源

相关研究表明, 白藜芦醇存在于桑树、花生、买麻藤、朝鲜槐等多种植物中, 为更好地开发利用白藜芦醇植物资源, 现根据文献资料对白藜芦醇在不同科属及不同植物器官中的分布进行系统地归纳整理。

由表 1 可知, 根据现有资料统计, 白藜芦醇来源于 34 科, 69 属, 100 种植物, 提取部位涉及植物的根、茎、叶、花、果实和种子。其中以毛茛科芍药属紫斑牡丹种子中白藜芦醇的量最高, 达到 870.0 $\mu\text{g/g}$, 其次是虎杖根中白藜芦醇的量为 420.9 $\mu\text{g/g}$ 。值得注意的是许多种植物虽然记载含有白藜芦醇成分, 但提取部位及量均没有明确记载, 还有待开展相关的工作。

2 白藜芦醇的化学研究

2.1 理化性质

白藜芦醇又称芪三酚, 是非黄酮类的多酚化合物, 分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 相对分子质量为 228.25, 为白色针状结晶, 难溶于水, 易溶于有机溶剂, 熔点 256~257 $^{\circ}\text{C}$ 即升华, 在波长 365 nm 的紫外光照

收稿日期: 2016-02-16

作者简介: 李先宽(1984—), 男, 讲师, 研究方向药用植物种质资源与质量评价。Tel: (022)59596221 E-mail: lixiankuan168@163.com

*通信作者 马 琳, 教授, 主要从事药用植物资源开发利用及中药生物工程研究工作。Tel: (022)59596221 E-mail: malin7983@163.com

表 1 含有白藜芦醇的资源植物

Table 1 Sources of plants with resveratrol

序号	科	属	种	质量分数($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
1	葡萄科 Vitaceae	葡萄属 <i>Vitis</i> L.	葡萄 <i>V. vinifera</i> L. ^[1]	果实 36.6
			山葡萄 <i>V. amurensis</i> Rupr. ^[2]	
		蛇葡萄属 <i>Ampelopsis</i> Michaux	广东蛇葡萄 <i>A. cantoniensis</i> (Hook. & Arn.) K. Koch ^[3]	茎 10.4
			白藜 <i>A. japonica</i> (Thunb.) Makino ^[4]	根 1.0
		崖爬藤属 <i>Tetrastigma</i> (Miq.) Planch.	叉须崖爬藤 <i>T. hypoglaucom</i> Planch ex Franch. ^[5]	
			狭叶崖爬藤 <i>T. serrulatum</i> (Roxb.) Planch ^[6]	
		白粉藤属 <i>Cissus</i> L.	方茎青紫葛 <i>C. quadrangularis</i> L. ^[2]	
			锦屏藤 <i>C. sicyoides</i> L. ^[2]	
		地锦属 <i>Parthenocissus</i> Planch.	地锦 <i>P. tricuspidata</i> (S. et Z.) Planch. ^[7]	
			五叶地锦 <i>P. quinquefolia</i> (L.) Planch. ^[8]	
2	桑科 Moraceae	桑属 <i>Morus</i> Linn.	奶桑 <i>M. macroura</i> Miq. ^[9]	
			桑 <i>M. alba</i> L. ^[10]	根 5.3, 果实 7.9, 地上部分 3.2, 叶 1.6
			黑桑 <i>M. nigra</i> L. ^[11]	根 4.0
		拓属 <i>Cudrania</i> Trec.	构棘 <i>C. cochinchinensis</i> Lour. ^[12]	根 1.1
		波罗蜜属 <i>Artocarpus</i> J. R. et G. Forst.	野波罗蜜 <i>A. lacucha</i> (Roxb.) Buch. -Ham. ex Don ^[2]	
3	百合科 Liliaceae	芦荟属 <i>Aloe</i> L.	芦荟 <i>A. vera</i> L. var. <i>chinensis</i> (Haw.) Berg. ^[5]	
		藜芦属 <i>Veratrum</i> L.	毛叶藜芦 <i>V. grandiflorum</i> (Maxim.) Loes. f. ^[2]	
			乌苏里藜芦 <i>V. nigrum</i> L. var. <i>ussuriense</i> Nakai ^[13]	地上部分 1.0
			大理藜芦 <i>V. taliense</i> Loes. f. ^[2]	
			毛穗藜芦 <i>V. maackii</i> Regel ^[14]	根 6.0
		百合属 <i>Lilium</i> L. ^[5]	百合 <i>L. brownii</i> var. <i>viridulum</i> Baker	
		虎眼万年青属 <i>Ornithogalum</i> L.	虎眼万年青 <i>O. caudatum</i> Jacq ^[5]	
		菝葜属 <i>Smilax</i> L.	菝葜 <i>S. china</i> L. ^[15]	根 2.4
			短梗菝葜 <i>S. scobinicaulis</i> C. H. Wright ^[16]	根 0.5
			土茯苓 <i>S. glabra</i> Roxb. ^[17]	根 4.3
			圆锥菝葜 <i>S. bracteata</i> Presl ^[18]	根 1.9
4	豆科 Leguminosae	龙血树属 <i>Dracaena</i> Vand. ex L.	剑叶龙血树 <i>D. cochinchinensis</i> (Lour.) S. C. Chen ^[19]	茎 23.1
		决明属 <i>Cassia</i> Linn.	五角决明 <i>C. quinquangulata</i> Rich ^[2]	
			决明 <i>C. tora</i> L. ^[2]	
		紫荆属 <i>Cercis</i> Linn.	紫荆 <i>C. chinensis</i> Bunge ^[5]	
		大豆属 <i>Glycine</i> Willd.	大豆 <i>G. max</i> (Linn.) Merr. ^[5]	
		羊蹄甲属 <i>Bauhinia</i> Linn.	总状花羊蹄甲 <i>B. racemosa</i> Lam. ^[20]	果实 11.2
		落花生属 <i>Arachis</i> Linn.	落花生 <i>A. hypogaea</i> Linn. ^[21]	根 10.0; 果实 15.0; 茎 11.0
		仪花属 <i>Lysidice</i> Hance	仪花 <i>L. rhodostegia</i> Hance ^[22]	根 15.0
		云实属 <i>Caesalpinia</i> Linn.	小叶云实 <i>C. millettii</i> Hook. et Arn. ^[23]	根 1.7
		马鞍树属 <i>Maackia</i> Rupr. et Maxim.	毛叶怀槐 <i>M. amurensis</i> Rupr. et Maxim. ^[24]	地上部分 50.0

续表 1

序号	科	属	种	质量分数($\mu\text{g g}^{-1}$)
5	蓼科 Polygonaceae	锦鸡儿属 <i>Caragana</i> Fabr.	锦鸡儿 <i>C. sinica</i> (Buc'hoz) Rehd. ^[25]	根 0.46
			鬼箭锦鸡儿 <i>C. jubata</i> (Pall.) Poir. ^[26]	根 12.0
			狭叶锦鸡儿 <i>C. stenophylla</i> Pojark. ^[27]	
		苜蓿属 <i>Medicago</i> L.	紫苜蓿 <i>M. sativa</i> L. ^[2]	
		沙冬青属 <i>Ammopiptanthus</i> Cheng f.	沙冬青 <i>A. mongolicus</i> (Maxim. ex Kom.) Cheng f. ^[28]	地上部分 125.0
		豇豆属 <i>Vigna</i> Savi	赤小豆 <i>V. umbellata</i> (Thunb.) Ohwi et Ohashi ^[29]	种子 0.49
		合欢属 <i>Albizia</i> Durazz.	山槐 <i>A. kalkora</i> (Roxb.) Prain. ^[24]	花 5.0
		大黄属 <i>Rheum</i> L.	矮大黄 <i>R. nanum</i> Siev. ex Pal1. ^[30]	根 1.2
		虎杖属 <i>Reynoutria</i> Houtt.	虎杖 <i>R. japonica</i> Houtt. ^[31]	根 420.9
				茎 112.0
		何首乌属 <i>Fallopia</i> Adans.	毛脉蓼 <i>F. multiflora</i> (Thunb.) Harald. var. ^[32] <i>cillinerve</i> (Nakai) A. J. Li	根 6.67
			何首乌 <i>F. multiflora</i> (Thunb.) Harald. ^[33]	根 18.36
		酸模属 <i>Rumex</i> L.	毛脉酸模 <i>R. gmelinii</i> Turcz. ex Ledeb. ^[2]	
			羊蹄 <i>R. japonicus</i> Houtt. ^[34]	根 8.4
6	松科 Pinaceae	松属 <i>Pinus</i> Linn.	长叶松 <i>P. palustris</i> Mill. ^[5]	
			火炬松 <i>P. taeda</i> L. ^[5]	
			萌芽松 <i>P. echinata</i> Mill. ^[5]	
			湿地松 <i>P. elliotii</i> Engelm. ^[5]	
			新疆五针松 <i>P. sibirica</i> (Loud.) Mayr ^[2]	
			欧洲赤松 <i>P. sylvestris</i> L. ^[2]	
			红松种壳 <i>P. koraiensis</i> Sieb. et Zucc. ^[35]	
		云杉属 <i>Picea</i> Dietr.	欧洲云杉 <i>P. abies</i> (L.) Karst. ^[2]	
		大麦属 <i>Hordeum</i> Linn.	大麦 <i>H. vulgare</i> L. ^[5]	
		早熟禾属 <i>Poa</i> L.	早熟禾 <i>P. annua</i> L. ^[5]	
7	禾本科 Gramineae	羊茅属 <i>Festuca</i> L.	羊茅 <i>F. ovina</i> L. ^[5]	
		针茅属 <i>Stipa</i> L.	石生针茅 <i>S. tianschanica</i> Roshev. var. <i>klemenzi</i> (Roshev.) Norl. ^[5]	
		黑麦草属 <i>Lolium</i> L.	黑麦草 <i>L. perenne</i> L. ^[5]	
		芍药属 <i>Paeonia</i> L.	牡丹 <i>P. suffruticosa</i> Andr. ^[36]	果实 17.0
			紫斑牡丹 <i>P. suffruticosa</i> Andr. var. <i>papaveracea</i> (Andr.) Kerner ^[30]	种子 870 果实 260
9	桃金娘科 Myrtaceae	桉属 <i>Eucalyptus</i> L. Herit	细叶桉 <i>E. tereticornis</i> Smith ^[2]	
		蒲桃属 <i>Syzygium</i> Gaertn.	蒲桃 <i>S. jambos</i> (L.) Alston ^[37]	果实 4.5
10	五加科 Araliaceae	人参属 <i>Panax</i> Linn.	三七 <i>P. pseudoginseng</i> Wall. var. <i>notoginseng</i> (Burkill) Hoo et Tseng ^[5]	
11	菊科 Compositae	紫菀属 <i>Aster</i> L.	紫菀 <i>A. tataricus</i> L. f. ^[5]	
		兔儿伞属 <i>Syneilesis</i> Maxim.	兔儿伞 <i>S. aconitifolia</i> (Bge.) Maxim. ^[38]	
12	木兰科 Magnoliaceae	木兰属 <i>Magnolia</i> Linn.	厚朴 <i>M. officinalis</i> Rehd. et Wils. ^[5]	

续表 1

序号	科	属	种	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
13	胡桃科 Juglandaceae	胡桃属 <i>Juglans</i> L.	胡桃 <i>J. regia</i> L. ^[5]	
14	凤梨科 Bromeliaceae	凤梨属 <i>Ananas</i> Tourm. ex Linn.	凤梨 <i>A. comosus</i> (L.) Merr. ^[37]	果实 9.12
15	露兜树科 Pandanaceae	露兜树属 <i>Pandanus</i> Linn. f. ^[5]	文献未提到具体种	
16	桦木科 Betulaceae	桤木属 <i>Alnus</i> Mill. ^[5]	文献未提到具体种	
17	樟科 Lauraceae	樟属 <i>Cinnamomum</i> Trew ^[5]	文献未提到具体种	
18	买麻藤科 Gnetaceae	买麻藤属 <i>Gnetum</i> Linn.	小叶买麻藤 <i>G. parvifolium</i> (Warb.) C. Y. Cheng ex Chun ^[39]	根+果实 32.69
			买麻藤 <i>G. montanum</i> Markgr ^[39]	根+果实+花 36.18
			海南买麻藤 <i>G. hainanense</i> C. Y. Cheng ^[2]	
19	木犀科 Oleaceae	木犀榄属 <i>Olea</i> Linn.	木犀榄 <i>O. europaea</i> L. ^[5]	
20	杜鹃花科 Ericaceae	越桔属 <i>Vaccinium</i> Linn.	黑果越桔 <i>V. myrtillus</i> Linn. ^[40]	果实 0.007~5.884
			团叶越桔 <i>V. chaetothrix</i> Sleumer ^[40]	
			苍山越桔 <i>V. delavayi</i> Franch. ^[40]	
			树生越桔 <i>V. dendrocharis</i> Hand. -Mazz. ^[40]	
			海棠越桔 <i>V. haitangense</i> Sleumer ^[40]	
			宝兴越桔 <i>V. moupinense</i> Franch. ^[40]	
			莢蒾叶越桔 <i>V. sikkimense</i> C. B. Clarke ^[40]	
			越桔 <i>V. vitis-idaea</i> Linn. ^[40]	
			抱石越桔 <i>V. nummularia</i> Hook. f. et Thoms. ex C. B. Clarke ^[40]	
			西藏越桔 <i>V. retusum</i> (Griff.) Hook. f. ex C. B. Clarke ^[40]	
			小果红莓苔子 <i>V. microcarpum</i> (Turcz. ex Rupr.) Schmalh. ^[40]	
			红莓苔子 <i>V. oxycoccos</i> Linn. ^[40]	
			蓝莓 <i>V. spp.</i> ^[40]	
21	蔷薇科 Rosaceae	悬钩子属 <i>Rubus</i> L.	掌叶复盆子 <i>R. chingii</i> Hu ^[2]	
			牛叠肚 <i>R. crataegifolius</i> Bge. ^[2]	
		杏属 <i>Armeniaca</i> Mill.	梅 <i>A. mume</i> Sieb. ^[5]	
22	鼠李科 Rhamnaceae	枣属 <i>Ziziphus</i> Mill.	枣 <i>Z. jujuba</i> Mill. ^[5]	
23	山茶科 Theaceae	山茶属 <i>Camellia</i> L. ^[5]	文献未提到具体种	
24	莎草科 Cyperaceae	薹草属 <i>Carex</i> Linn.	柔叶薹草 <i>C. miyabei</i> Franch. ^[2]	
25	假山毛榉科 Nothofagaceae	假山毛榉属 <i>Nothofagus</i> Blume	褐色假山毛榉 <i>N. fusca</i> Hook.f. ^[2]	
26	金缕梅科 Hamamelidaceae	马蹄荷属 <i>Exbucklandia</i> R. W. Brown	马蹄荷 <i>E. populnea</i> (R. Br.) R. W. Brown ^[41]	茎 5.48
27	紫金牛科 Myrsinaceae	蜡烛果属 <i>Aegiceras</i> Gaertn.	蜡烛果 <i>A. corniculatum</i> (Linn.) Blanco ^[2]	
28	槭树科 Aceraceae	槭属 <i>Acer</i> Linn.	色木槭 <i>A. mono</i> Maxim. ^[2]	
29	棕榈科 Palmae	假槟榔属 <i>Archontophoenix</i> H. Wendl. et Drude	假槟榔 <i>A. alexandrae</i> (F. Muell.) H. Wendl. et Drude ^[37]	果实 2.18
		刺葵属 <i>Phoenix</i> Linn.	海枣 <i>P. dactylifera</i> L. ^[2]	

续表 1

序号	科	属	种	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
30	番荔枝科 Annonaceae	皂帽花属 <i>Dasymaschalon</i> (Hook. f. et Thoms.) Dalle Torre et Harms	皂帽花 <i>D. trichophorum</i> Merr. ^[42]	茎 0.11
31	大戟科 Euphorbiaceae	大戟属 <i>Euphorbia</i> Linn.	爬山虎 <i>E. humifusa</i> Willd. ex Schlecht. ^[43]	
32	鸢尾科 Iridaceae	射干属 <i>Belamcanda</i> Adans.	射干 <i>B. chinensis</i> (L.) Redouté ^[44]	根+茎 12.0
33	伞形科 Umbelliferae	棱子芹属 <i>Pleurospermum</i> Hoffm. ^[45]	文献未提到具体种	
34	龙脑香科 Dipterocarpaceae	青梅属 <i>Vatica</i> Linn. ^[46]	<i>V. pauciflora</i> (Korth.) Bl. <i>V. oblongifolia</i> ssp.	

射下能产生荧光,并能和三氯化铁-铁氢化钾起显色反应。在植物体中白藜芦醇以顺式和反式 2 种形式存在;白藜芦醇与糖形成糖苷,在肠道中糖苷酶的作用下释放出白藜芦醇;植物中白藜芦醇主要以反式存在,其生理活性强于其顺式异构体^[47-48]。

2.2 提取方法

2.2.1 溶剂提取法 溶剂提取法是一种国内外应用最广泛的提取方法。常用的溶剂提取法主要包括 3 种:渗漉法、浸提法和回流法。回流提取白藜芦醇的常用溶剂有甲醇、乙醇、丙酮、醋酸乙酯等,其中以 60%~90%乙醇水溶液对白藜芦醇原植物进行回流提取最为常用^[49],其他溶剂由于效率低或毒性相对较大,故很少使用。郑可利等^[50]以丙酮为溶剂回流提取虎杖中白藜芦醇的收率为 0.95%。

2.2.2 酶法提取 白藜芦醇在许多植物中以白藜芦醇苷的形式存在,可将白藜芦醇苷酶解成白藜芦醇,然后再提取游离的白藜芦醇。采用这种方法能够取得更高的收率,因此有些研究者采用了酶解的方法来提取白藜芦醇。目前,酶法提取中酶来源有 3 种:采用植物自体酶、加入外酶和通过接种微生物产生酶^[51]。

2.2.3 微波萃取 微波萃取是由于植物细胞在微波场中吸收微波能后温度迅速上升,膨胀破裂,从而有利于萃取出植物中的有效成分的方法。目前此种方法在实验室研究中比较常用。李核等^[52]采用微波萃取技术对虎杖中白藜芦醇收率的影响因素进行考察,优选了最佳萃取条件:甲醇或丙酮为溶剂,提取时间 15 min,微波功率 800~900 W,虎杖颗粒为 0.45~0.30 mm,其中含水量约为 20%。卢燕等^[53]采用微波法萃取虎杖中 5 种主要活性成分的量,萃取 10 min,可将药材中白藜芦醇提取完全。

2.2.4 超临界 CO₂ 萃取 超临界 CO₂ 萃取是一种以

超临界状态下的 CO₂ 流体为溶剂来提取或分离混合物中的某些组分的过程,超临界 CO₂ 的特点是性质稳定、无毒、不污染环境,具有很强的渗透能力和溶解能力,以及良好的传递性和流动性。Tena 等^[54]研究以甲醇为夹带剂,通过 CO₂ 超临界萃取分离得到白藜芦醇。曹庸等^[55]报道了超临界 CO₂ 萃取虎杖中白藜芦醇的萃取条件:萃取釜压力为 5.7 MPa,温度为 46 °C,解析釜压力为 25 MPa,温度为 50 °C,2-丙醇和无水乙醇混合溶剂作改性剂,萃取液中白藜芦醇的量为 18%,提取效率为 75%。刘婷等^[56]采用响应面法优化超临界 CO₂ 萃取刺葡萄酒渣中白藜芦醇工艺,得到刺葡萄酒渣中白藜芦醇的量 387.34 $\mu\text{g/g}$,且以反式白藜芦醇苷的形式存在。

2.3 检测方法

目前普遍使用的检测方法有薄层色谱法、紫外分光光度法、荧光光度法、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱-质谱法(GC-MS)、毛细管电泳等方法。郑湘娟等^[57]报道了用紫外分光光度法测定虎杖中白藜芦醇的量,虽然该方法操作简单、成本低,但检测误差较大。张寒俊等^[58]采用荧光光度法测定了花生红衣中白藜芦醇的量,同时探讨了荧光光谱检测的最佳条件。HPLC 具有高灵敏度、高效能和高速度的特点,广泛应用于葡萄酒、虎杖、花生、毛脉酸模、何首乌等中药中白藜芦醇的检测。Stecher 等^[59]采用 HPLC 对葡萄酒样品中的顺、反式白藜芦醇进行了很好地分离和检测。Philippe 等^[60]采用 GC-MS 对葡萄酒中的白藜芦醇进行了定性和定量分析,而且还发现 GC-MS 可以同时检测样品中的顺式和反式白藜芦醇的量。毛细管电泳是近几年来发展迅速的一种分离检测技术,与 HPLC 相比,毛细管电泳具有柱效更高、分离速度更快,几乎不消耗溶剂,样品用量少等特点,它能够同时进行白藜芦醇顺、

反异构体的分离和检测^[61]。

2.4 合成

2.4.1 白藜芦醇的化学合成 近年来,国内外科学家对白藜芦醇的化学合成方法进行了大量的研究。主要包括 Heck、Wittig、Wittig-Horner、Perkin 反应和利用碳负离子与羰基化合物的缩合反应。2002 年, Guiso 等^[62]利用 3,5-二乙酰氧基苯乙烯与对乙酰氧基碘苯发生 Heck 反应,接着水解得到白藜芦醇,总产率达到了 70%。Heck 反应优点在于选择性较高,且去保护容易,但成本高,不适合工业化生产,使用的催化剂为含钯的络合物,价格昂贵且毒性大。Wittig 反应通过 Wittig 试剂(磷 Ylide 等)与醛、酮的羰基发生亲核加成反应,形成烯烃。此方法简便,但产率较低^[63-64]。李印钊等^[65]和卓广澜等^[66]在天然产物 (*E*)-白藜芦醇的全合成中,应用 Wittig-Horner 反应得到单一的 (*E*)-白藜芦醇,产率分别为 39.3%、35.7%。Solladie 等^[67]应用 Perkin 反应以 3,5-二异丙氧基苯甲醛和对异丙氧基苯乙酸为原料合成,得到了单一顺式构型的产品,再经异构化、脱除保护基得到反式白藜芦醇,其总收率高达 55.2%。碳负离子与羰基发生亲核加成反应^[68],所得的羟基消除后可以形成双键,这类反应适用于白藜芦醇的合成。这样的合成路线步骤较为繁琐,其亲核反应收率过低,但是该方法在构型选择性上具有一定优势。

2.4.2 白藜芦醇的生物合成 生物合成是对植物的高产器官或细胞系进行筛选和优化培养,将植物体作为生物反应器通过对次生代谢物生成的多方面调控,提高其活性成分量的方法。生物合成比化学合成更具发展前景。白藜芦醇生物合成研究方法主要集中在细胞、酶和基因 3 个层面上。Jose 等^[69]以花生根为愈伤组织进行诱导培养 9 d 后,白藜芦醇和花生酸总量达 90%。Huang 等^[70]通过重组表达白藜芦醇合成酶和苯丙氨酸代谢途径中的其他基因,研究出一种能生产白藜芦醇和白藜芦醇苷的重组油质微生物。Jule 等^[71]通过构建合适的表达载体,白藜芦醇在重组的酿酒酵母和大肠杆菌中的表达分别达到 6 和 16 mg/L。Hipskind 等^[72]将花生中的芪合酶基因导入苜蓿属植物中,在转基因植株中没有检测到游离的白藜芦醇。

3 白藜芦醇的体内代谢、吸收和分布

白藜芦醇在体内具有相对较低的生物利用度,研究表明,白藜芦醇在小肠和肝脏内代谢产物的生

物利用度大约为 1%^[73]。Asensi 等^[74]研究表明,白藜芦醇在动物体内代谢迅速,血浆中 5 min 即可达到峰值。动物体内代谢研究发现,白藜芦醇在鼠、猪、狗等哺乳类动物中,主要以白藜芦醇硫酸酯化和葡萄糖醛酸苷化产物的形式进行代谢^[75-76]。研究证实白藜芦醇以结合型分布到哺乳类动物不同组织中^[74],且白藜芦醇更多地吸收分布于血流灌注丰富的器官,如肝脏、肾脏、心脏和脑^[77-78]。通过对白藜芦醇在人体内的代谢研究发现,正常人体口服后血浆中白藜芦醇浓度出现“双峰现象”,而 iv 给药无此现象;口服后血浆中白藜芦醇代谢产物以葡萄糖醛酸苷化和硫酸酯化为主^[79-80]。结肠癌患者口服白藜芦醇后,左侧结肠吸收低于右侧,并得到 6 种代谢产物白藜芦醇-3-*O*-葡萄糖苷酸、白藜芦醇-4'-*O*-葡萄糖苷酸、白藜芦醇-3-*O*-硫酸酯、白藜芦醇-4'-*O*-硫酸酯等白藜芦醇硫酸酯及葡萄糖醛酸化合物^[81]。

4 白藜芦醇药理作用研究

白藜芦醇具有调节血脂水平、防止低密度脂蛋白氧化、抗血小板凝集及减少心脏病的突发率等作用。白藜芦醇的生物活性使其有可能成为人类预防癌症的一种天然物质,它可防治由环氧化酶及过氧化氢酶的催化物诱导产生的癌症。白藜芦醇还具有抗炎、抗过敏、抗病原微生物等多种有益于人体的生物学作用。白藜芦醇及其苷可以抑制类脂过氧化物在肝脏的堆积,从而减轻肝损伤。另外,白藜芦醇对抗癌和免疫调节方面的作用,使其在保健上体现出重要的应用价值。

4.1 抗肿瘤作用

在白藜芦醇的多种药理作用中最引人注目的是抗肿瘤作用,其抗肿瘤作用表现为对肿瘤的起始、促进和发展 3 个阶段均有抑制作用。白藜芦醇可通过多种机制对人肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、白血病等多种肿瘤细胞产生不同程度的拮抗作用。Andrea 等^[82]研究发现白藜芦醇可以引发或者阻碍肿瘤细胞的细胞死亡信号的发生,从而达到预防癌症的目的。Wieder 等^[83]比较研究了白藜芦醇与 piceatannol 抗癌和抗白血病的作用。结果表明,两者均可导致 BJAB Burkitt-like 淋巴瘤细胞凋亡,白藜芦醇半数有效剂量(ED₅₀)为 25 μmol/L。

4.2 对心血管系统的保护作用

近年来,白藜芦醇对心血管系统的保护作用越来越引起学者们的注意,主要从减少心肌缺血-再灌注损伤、舒张血管、抗动脉粥样硬化 3 个方面起到

保护作用^[84]。Li 等^[85]研究表明,白藜芦醇对再灌注损伤有强大的保护作用,可减少室性心动过速及室颤的发生率和持续时间,降低死亡率。白藜芦醇可增加颈动脉血中一氧化氮的量,降低乳酸脱氢酶水平,提高血管的发展张力和增加动脉流量,减少心肌梗死面积。Naderali 等^[86]研究发现白藜芦醇对肠系膜动脉的舒张效应强于子宫动脉,且提示舒血管效应与一氧化氮密切相关,而不受动情周期的影响。

4.3 抗氧化、抗自由基作用

白藜芦醇具有显著的抗氧化、抗自由基作用。研究表明,白藜芦醇对于防治衰老相关的氧化胁迫具有很好的作用^[87]。由于白藜芦醇有抗氧化作用,它可能通过调节乙酰胆碱酯酶来改善阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)小鼠的认知能力^[88]。Leonard 等^[89]通过实验证实白藜芦醇是一个有效的羟基、超氧化物和金属诱导基团的清除剂,并对活性氧(ROS)引起的细胞膜脂质过氧化和 DNA 损伤具有保护作用。

4.4 抗菌、抗病毒作用

Evers 等^[90]研究发现,白藜芦醇具有抑制人类巨细胞病毒 DNA 的复制和封闭病毒诱导的细胞信号作用。Wang 等^[91]研究表明白藜芦醇能削弱奇异变形杆菌侵袭人类膀胱上皮细胞的能力。

4.5 保肝作用

高等动物体内脂质过氧化物会对肝脏产生破坏作用,研究发现,白藜芦醇对脂质过氧化有很强的抑制作用,能有效降低血清和肝脏中的脂质,从而抑制脂质过氧化物在肝脏的堆积,减轻肝脏损伤。欧阳昌汉等^[92]研究表明,白藜芦醇对 CCl₄、D-氨基半乳糖胺(D-GaN)2 种药物引起的肝损伤有明显的保护作用。刘永刚等^[93]发现白藜芦醇还具有抗肝纤维化的作用。吕秋军等^[94]观察白藜芦醇对 CCl₄致大鼠慢性肝纤维化的影响,发现白藜芦醇对 CCl₄所致肝纤维化大鼠有明显的治疗作用。

4.6 对代谢的影响

EL-Mowafy 等^[95]研究表明,在白藜芦醇对雌激素依赖的人乳腺癌细胞株及人卵巢癌的作用研究中发现,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。白藜芦醇能抑制 MCF-7 细胞中 17 β -雌二醇诱导的肿瘤生长和孕激素受体的表达,并能调节多种自分泌生长调节因子和(或)它们的受体在乳腺癌细胞中的表达。细胞培养、动物实验和人体实验均不同程度地证实

了白藜芦醇及其苷类在骨代谢平衡中发挥了内源性雌激素样作用^[96]。

4.7 对神经系统的保护作用

白藜芦醇的神经保护作用在体内外实验中均得到了证实。白藜芦醇对体外培养的原代神经元细胞和内皮细胞可产生一定的神经保护作用,对缺氧和毒物引起的神经损伤有保护作用^[97-102]。Lanzillotta 等^[103]研究表明 30 μ mol/L 的白藜芦醇可以减轻小鼠原代神经元氧糖剥夺损伤模型的细胞损伤。相关研究表明^[104-105],白藜芦醇可以增加血红素加氧酶 1 的表达,进而发挥其对神经细胞的保护作用。Karlsson 等^[106]研究表明,白藜芦醇可保护鼠胚胎脑细胞,也可防止叔丁基过氧化物自由基对含有脑磷脂细胞的神经元损伤。白藜芦醇对卒中动脉模型的神经有较好的保护作用,白藜芦醇预处理和造模后白藜芦醇的处理均可以明显减少脑梗死体积及脑的含水量^[107-110]。白藜芦醇(30 mg/kg)对双侧大脑中动脉闭塞模型沙鼠的研究表明,其可以减轻模型沙鼠的脑损伤,改善模型沙鼠的认知能力^[111]。

4.8 抗炎作用

白藜芦醇体内外均有较强的抗炎作用。体外实验发现,白藜芦醇能抑制脂多糖激活巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶,从而抑制致炎因子一氧化氮的生成,发挥抗炎作用,此途径是通过下调核因子- κ B 的活性而产生的^[112]。研究表明^[113-116],白藜芦醇对急、慢性炎症均有良好的抗炎作用,其抗炎机制可能与抑制白细胞的游走,减少渗出,清除氧自由基,抑制脂氧酶、环氧酶代谢产物、前列腺素(PG)等炎症因子的生成,干扰花生四烯酸代谢,而发挥抗炎作用;白藜芦醇能够明显抑制环氧合酶-1(COX-1)的活性并能降低 COX-1 和 COX-2 的表达水平从而减少前炎症介质的产生。Tung 等^[117]研究表明,白藜芦醇能够降低老年小鼠肝脏中前炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-10、IL-17 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的量,并且这些前炎症因子 mRNA 的转录水平也被下调,还能够降低老年小鼠肝脏内的 COX-2 的水平。

4.9 免疫调节作用

白藜芦醇能双向调节抗 CD₃、抗 CD₂₈ 所诱导 CD₈⁺和 CD₄⁺T 淋巴细胞的增殖,低浓度促进增殖,高浓度抑制增殖,对于 CTL 细胞的增殖和 NK 细胞毒活性的激活具有同样的效应。Feng 等^[118]研究发现,低剂量白藜芦醇能促进小鼠细胞介导的免疫反

应,低剂量 ig 给药能对抗乙醇对小鼠迟发型超敏反应的抑制作用。Gao 等^[119]研究表明,白藜芦醇(25 mmol/L)在体外能明显抑制 T 细胞的增殖和溶解细胞的产生,但 po 白藜芦醇(2 mg/d) 4 周不能诱发血液细胞毒性,而仅仅轻度减弱 T 细胞介导的免疫反应。唐明增等^[120]研究发现,白藜芦醇对小鼠免疫功能有较好的调节作用。安利峰等^[121]研究表明,白藜芦醇处理后,可免疫抑制小鼠的 NK 细胞杀伤力, T 淋巴细胞转化、抗体释放量、CH50 活性均增加; IL-2 水平显著升高, IL-8 分泌减少。Sharma 等^[122]也证明了白藜芦醇能够抑制 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的活性。

5 结语与展望

目前,国内外已经对白藜芦醇的化学合成和生物合成开展了大量的研究,但由于合成工艺的限制,国产的白藜芦醇纯度较低,不能满足市场对其医疗、保健作用的需求。本文通过对含有白藜芦醇的资源植物归纳整理,以及提取和检测方法的总结,以期白藜芦醇植物资源能够得到更好地挖掘、开发和利用。白藜芦醇作为一种重要的植物抗毒素,具有多种医疗保健生理活性,被喻为继紫杉醇后的第二大抗癌药物。研究表明白藜芦醇具有抗肿瘤、防治心血管疾病、抗菌、抗病毒、保肝等药理作用,在防治疾病及保健美容等方面越来越引起人们的注意,是很有潜力的天然药物,有望成为一种可防治多种疾病的新型药物。总之,应加大力度开展对白藜芦醇的生产和应用研究,以期获得良好的经济效益和社会效益。

参考文献

- [1] 姚柳利,代光辉,刘玉敏,等. 三种中草药植物和葡萄籽中的白藜芦醇分析 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2005, 23(1): 31-35.
- [2] 张广伦,顾龚平,张卫明,等. 白藜芦醇植物资源及其生产 [J]. 中国野生植物资源, 2009, 28(5): 24-28.
- [3] 吴新星,黄日明,徐志防,等. 广东蛇葡萄的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(11): 1771-1774.
- [4] 赫军,姜冀,宋莹莹,等. 白藜的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(8): 636-638.
- [5] Wu C F, Yang J Y, Wang F, et al. Resveratrol: botanical origin, pharmacological activity and applications [J]. 中国天然药物, 2013, 11(1): 1-15.
- [6] 刘东,鞠建华,杨峻山. 狭叶崖爬藤化学成分的研究 [J]. 中草药, 2003, 34(1): 4-6.
- [7] 王燕芳,张昌桂,姚瑞茹,等. 爬山虎化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(6): 466-468.
- [8] 杨建波,王爱国,吉腾飞,等. 五叶地锦化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1573-1576.
- [9] 戴胜军,于德泉,吕子明,等. 光叶桑中酚类化合物的分离与鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(2): 102-105.
- [10] 占鹏飞,张燕,朱祥瑞. 桑树各部位中白藜芦醇的提取与测定 [J]. 蚕桑通报, 2008, 39(4): 19-22.
- [11] 傅大煦,陈蕾,侯爱君,等. 黑桑的化学成分研究 [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1296-1299.
- [12] 周琪. 构棘抗 H5N1 病毒活性成分研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [13] 闻伟锋. 乌苏里藜芦化学成分的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2006.
- [14] 赵伟杰,郭永,王世盛,等. 毛穗藜芦中芪类化合物的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(10): 619-620.
- [15] 徐燕,梁敬钰,邹忠梅. 菝葜的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2497-2499.
- [16] 席鹏洲,温良杉,马延,等. 黑刺菝葜根化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13): 980-983.
- [17] 陈广耀,沈连生,江佩芬,等. 土茯苓化学成分的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 29(1): 44.
- [18] 熊呈琦,张红生,康利平,等. 圆锥菝葜的化学成分研究 [J]. 军事医学, 2011, 35(2): 128-130.
- [19] 胡迎庆,屠鹏飞,李若瑜,等. 剑叶龙血树中芪类化合物及其抗真菌活性的研究 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 104-106.
- [20] 曹玉. 白藜芦醇的肿瘤化学预防作用及其机制研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2005.
- [21] 姜燕,鲍慧娟,张海悦. 花生红衣白藜芦醇的研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2013, 34(18): 129-132.
- [22] 邵嵩,浮光苗,范丽华,等. 单刀根化学成分的研究 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(3): 144-147.
- [23] 陈屏. 小叶云实、蒲葵和黄三七的化学成分研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [24] 黄文哲,段金殿,李正亮,等. 怀槐化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(6): 403-404.
- [25] 马大友,胡昌奇. 金雀根化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 517-521.
- [26] 郝英魁. 藏药鬼箭锦鸡儿化学成分的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [27] 刘红霞. 狭叶锦鸡儿化学成分的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2004.
- [28] 张兴群,杨晓霞,陈婷,等. 蒙药沙冬青的化学成分研究 [J]. 西北植物学报, 2010, 30(5): 1035-1038.
- [29] 宁颖,孙建,吕海宁,等. 赤小豆的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1938-1941.
- [30] 向兰,刘雪辉,范国强,等. 矮大黄的化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1306-1309.
- [31] 曹庸,张敏,于华忠,等. 不同植物、同种植物不同组织部位中白藜芦醇含量变化研究 [J]. 湖南林业科技, 2003, 30(4): 32-34.
- [32] 戚欢阳,张朝凤,张勉,等. 毛脉蓼化学成分及抑菌

- 活性的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(11): 819-822.
- [33] 王崑仑, 赵修华, 祖元刚, 等. 白藜芦醇在几种植物中各部位的分布 [J]. 植物研究, 2015, 35(4): 638-640.
- [34] 秦春梅, 梁恒兴. 中药羊蹄的化学成分研究 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(1): 1-2.
- [35] 苏晓雨. 红松种壳组成及多酚提取分离与抗氧化抗肿瘤功能研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2010.
- [36] 吴静义. 牡丹籽化学成分研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [37] 夏海武, 吕柳新. 几种果实中白藜芦醇含量的研究 [J]. 中国农学通报, 2005, 21(12): 99-100.
- [38] 杨健. 四种太白山药用植物的化学研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2011.
- [39] 姚柳利, 代光辉, 刘玉敏, 等. 三种中草药植物和葡萄籽中的白藜芦醇分析 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2005, 23(1): 31-35.
- [40] Rimando A M, Kalt W, Magee J B, *et al.* Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in *Vaccinium berries* [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(15): 4713-4719.
- [41] 张成刚, 李伯刚, 顾健, 等. 马蹄荷化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(4): 308-315.
- [42] 周晓磊, 史宁, 白皎, 等. 皂帽花的化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(11): 863-866.
- [43] 王燕芳, 张昌桂, 姚瑞茹, 等. 爬山虎化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(6): 466-468.
- [44] 张伟东, 王晓娟, 杨万军, 等. 射干的化学成分研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(6): 435-436.
- [45] 贾浩延, 云学英, 吴宁远. 白藜芦醇的研究进展 [J]. 内蒙古医学院报, 2010, 32(1): 12-15.
- [46] 陈光英, 莫峥嵘, 宋鑫明, 等. 青梅属植物的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 海南师范大学学报: 自然科学版, 2008, 21(2): 180-183.
- [47] 康彦芳, 封军来. 白藜芦醇药理作用及制备方法 [J]. 粮油与油脂, 2006, (11): 37-39.
- [48] 张兰胜, 刘光明. 白藜芦醇的研究概述 [J]. 大理学院学报, 2007, 6(4): 72-75.
- [49] 康彦芳, 杨永杰, 封军来, 等. 从葡萄穗轴废渣中提取白藜芦醇的工艺研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(11): 203-207.
- [50] 郑可利, 郑小林. 正交法研究虎杖白藜芦醇提取工艺 [J]. 三明学院学报, 2008, 25(2): 176-178.
- [51] 蔡杨柳. 白藜芦醇的提取纯化及性能研究——国内外白藜芦醇的研究概况和发展趋势 [D]. 北京: 北京化工大学, 2010.
- [52] 李核, 李攻科, 张展霞. 影响微波辅助萃取虎杖中白藜芦醇产率的一些重要操作参数 [J]. 分析化学, 2003, 31(11): 1341-1344.
- [53] 卢燕, 李华丽, 林牡丹, 等. 微波萃取-UPLC 同时测定虎杖中5种主要活性成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1994-1997.
- [54] Tena M T, Rios A, Valearcel M. Supercritical fluid extraction of trans-resveratrol and other Phenolics from a spiked solid [J]. *Fresenius Anal Chem*, 1998, 361(2): 143-148.
- [55] 曹庸, 于华忠, 杜亚填, 等. 虎杖白藜芦醇超临界CO₂萃取研究 [J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2003, 29(4): 353-355.
- [56] 刘婷, 王燕, 李韵, 等. 响应面法优化超临界CO₂萃取刺葡萄酒渣中白藜芦醇工艺 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(4): 193-198.
- [57] 郑湘娟, 余淑娴, 徐晓芳, 等. 紫外分光光度法测定虎杖中白藜芦醇的含量 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1881-1882.
- [58] 张寒俊. 荧光光度法测定花生红衣提取物中白藜芦醇含量 [J]. 中国油脂, 2006, 31(11): 48-49.
- [59] Stecher G, Huek C W, Popp M. Determination of flavonoids and stilbenes in red wine and related biological Products by HPLC and HPLC-ESI-MS-MS [J]. *Fresenius J Anal Chem*, 2001, 371(1): 73-78.
- [60] Philippe J, Roger B, Bernard F M, *et al.* Analysis of Resveratrol in Burgundy Wines [J]. *J Wine Res*, 1993, 4(2): 79-85.
- [61] Fan E G, Zhang K, Yao C Y, *et al.* Determination of trans-resveratrol in China Great Wall "Fazenda" red wine by use of micellar electrokinetic chromatography [J]. *Chromatographia*, 2005, 62(5/6): 289-294.
- [62] Guiso M, Marra C, Farina A. A new efficient resveratrol synthesis [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(4): 597-598.
- [63] Orsini F, Pelizzoni F, Bellini B, *et al.* Synthesis of biologically active polyphenolic glycosides (combretastatin and resveratrol series) [J]. *Carbohydr Res*, 1997, 301(3): 95-109.
- [64] Orsini F, Verotta L, Lecchi M, *et al.* Resveratrol derivatives and their role as potassium channels modulators [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(3): 421-426.
- [65] 李印钊, 李楠, 傅滨, 等. 天然产物(E)-白藜芦醇的全合成 [J]. 中国农业大学学报, 2005, 10(1): 90-92.
- [66] 卓广澜, 沈振陆, 姜玄珍. 天然产物(E)-白藜芦醇的全合成 [J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(3): 152-154.
- [67] Solladie G. A reinvestigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(18): 3315-3321.
- [68] Alonso E, Ramon D J, Yus M. Simple synthesis of 5-substituted resorcinols: A revisited family of interesting bioactive molecules [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(2): 417-421.
- [69] Jose C, Ganapathy S, John H, *et al.* Induced biosynthesis of resveratrol and the Prenylated stilbenoids arachidin-1 and arachidin-3 in hairy root cultures of Peanut: Effects of culture medium and growth stage [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2010, 48(5): 310-318.
- [70] Huang L X, Xue Z X, Zhu Q Q. Method for the production of resveratrol in a recombinant oleaginous microorganism A2: WO, 2006125000 [P]. 2006-11-23.

- [71] Jule B W, Rianne W, Harry J, *et al.* Production of resveratrol in recombinant microorganisms [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(8): 5670-5672.
- [72] Hipskind J D, Pavia N L. Constitutive accumulation of a resveratrol glucoside in transgenic alfalfa increases resistance to phoma medicaginis [J]. *Mol Plant-Microbe Interact*, 2000, 13(5): 551-562.
- [73] Walle T. Bioavailability of resveratrol [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 12(15): 9-15.
- [74] Asensi M, Medina I, Ortega A, *et al.* Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(3): 387-398.
- [75] Yu C, Shin Y G, Chow A, *et al.* Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(12): 1907-1914.
- [76] Azorin-Ortuno M, Yanez-Gascon M J, Pallarés F J, *et al.* Pharmacokinetic study of trans-resveratrol in adult pigs [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(20): 11165-11171.
- [77] Andres-Lacueva C, Macarulla M T, Rotches-Ribalta M, *et al.* Distribution of resveratrol metabolites in liver, adipose tissue, and skeletal muscle in rats fed different doses of this polyphenol [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(19): 4833-4840.
- [78] Clark D, Tuor U I, Thompson R, *et al.* Protection against recurrent stroke with resveratrol: Endothelial protection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47792.
- [79] Cottart C H, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, *et al.* Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(1): 7-16.
- [80] Brown V A, Patel K R, Maria V, *et al.* Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9003-9011.
- [81] Patel K R, Brown V A, Jones D J, *et al.* Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19): 7392-7399.
- [82] Andrea L H, Shazib P. Resveratrol in cell fate decisions [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(1): 59-63.
- [83] Wieder T, Prokop A, Bagci B, *et al.* Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts [J]. *Leukemia*, 2001, 15(11): 1735-1742.
- [84] Fukao H, Ijiri Y, Miura M, *et al.* Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and lowdensity lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Blood Coagul Fibrin*, 2004, 5(6): 441-446.
- [85] Li M H, Chen J K, Huang S S, *et al.* Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(3): 549-555.
- [86] Naderali E K, Doyle P J, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs [J]. *Clin Sci*, 2000, 98(5): 537-543.
- [87] Jefremov V, Zilmer M, Zilmer K, *et al.* Antioxidative effects of plant polyphenols: from protection of G protein signaling to prevention of age-related pathologies [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1095(1): 449-457.
- [88] 罗 莉, 黄忆明. 白藜芦醇对老年性痴呆小鼠认知功能的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(4): 566-569.
- [89] Leonard S S, Xia C, Jiang B H, *et al.* Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309(4): 1017-1026.
- [90] Evers D L, Wang X, Huong S M, *et al.* 3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) inhibits human cytomegalovirus replication and virus-induced cellular signaling [J]. *Antiviral Res*, 2004, 63(2): 85-95.
- [91] Wang W B, Lai H C, Hsueh P R, *et al.* Inhibition of swarming and virulence factor expression in *Proteus mirabilis* by resveratrol [J]. *J Med Microbiol*, 2006, 55(10): 1313-1321.
- [92] 欧阳昌汉, 范 巧, 吴基良. 白藜芦醇对雌性小鼠化学性肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 760-762.
- [93] 刘永刚, 刘永忠, 谢少玲. 白藜芦醇体外抗肝纤维化实验研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(4): 265-266.
- [94] 吕秋军, 谢洁琼, 温利青. 白藜芦醇对大鼠慢性肝纤维化的影响 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7): 855-858.
- [95] 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.
- [96] 刘兆平, 霍军生. 白藜芦醇的生物学作用 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 2002, 29(3): 146-147.
- [97] Zamin L L, Patricia D P, Ricardo A C, *et al.* Protective effect of resveratrol against oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal slice cultures: Involvement of PI3-K pathway [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(1): 170-182.
- [98] Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, *et al.* Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(4): 550-560.
- [99] Lee M K, Kang S J, Poncz M, *et al.* Resveratrol protects SH-SY5Y neuroblastoma cells from apoptosis induced by dopamine [J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(3): 376-384.
- [100] Zhang H, Schools G P, Lei T, *et al.* Resveratrol attenuates early pyramidal neuron excitability impairment and death in acute rat hippocampal slices caused by oxygen-glucose

- deprivation [J]. *Exp Neurol*, 2008, 212(1): 44-52.
- [101] Bournival J, Quessy P, Martinoli M G. Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP^{+} -induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(8): 1169-1180.
- [102] Fukui M, Choi H J, Zhu B T. Mechanism for the protective effect of resveratrol against oxidative stress-induced neuronal death [J]. *Free Radical Biol Med*, 2010, 49(5): 800-813.
- [103] Lanzillotta A, Pignataro G, Branca C, *et al.* Targeted acetylation of NF-kappaB/RelA and histones by epigenetic drugs reduces post-ischemic brain injury in mice with an extended therapeutic window [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 49(1): 177-189.
- [104] Utreras E, Terse A, Keller J, *et al.* Resveratrol inhibits Cdk5 activity through regulation of p35 expression [J]. *Mol Pain*, 2011, 7(1): 1-14.
- [105] Kim D W, Kim Y M, Kang S D, *et al.* Effects of resveratrol and trans-3,5,4'-trimethoxystilbene on glutamate-induced cytotoxicity, heme oxygenase-1, and sirtuin 1 in HT22 neuronal cells [J]. *Biomol Ther*, 2012, 20(3): 306-312.
- [106] Karlsson J, Emgard M, Brundin P, *et al.* Trans-resveratrol protects embryonic mesencephalic cells from tert-butyl hydroperoxide: electron paramagnetic resonance spin trapping evidence for a radical scavenging mechanism [J]. *J Neurochem*, 2000, 75(1): 141-150.
- [107] Andrabi S A, Spina M G, Lorenz P, *et al.* Oxyresveratrol (trans-2,3',4,5'-tetrahydroxystilbene) is neuroprotective and inhibits the apoptotic cell death in transient cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2004, 1017(1/2): 98-107.
- [108] Yousuf S, Atif F, Ahmad M, *et al.* Resveratrol exerts its neuroprotective effect by modulating mitochondria dysfunctions and associated cell death during cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2009, 1250: 242-253.
- [109] Ren J, Fan C, Chen N, *et al.* Resveratrol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury by upregulating expression of transcription factor Nrf2 and HO-1 in rats [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(12): 2352-2362.
- [110] Shin J A, Lee K E, Kim H S, *et al.* Acute resveratrol treatment modulates multiple signaling pathways in the ischemic brain [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(12): 2686-2696.
- [111] Wang Q, Xu J, Rottinghaus G E, *et al.* Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils [J]. *Brain Res*, 2002, 958(2): 439-447.
- [112] Shen F, Chen S J, Dong X J, *et al.* Suppression of IL-8 gene transcription by resveratrol in phorbol ester treated human monocytic cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(2): 151-157.
- [113] Tsai S H, Lin-Shiau S Y, Lin J K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(3): 673-680.
- [114] Subbaramaiah K, Dannenberg A J. Resveratrol inhibits the expression of cyclooxygenase-2 in mammary epithelial cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 492: 147-157.
- [115] Das, S, Das D K. Anti-inflammatory responses of resveratrol [J]. *Inf Allerg Drug Targ*, 2007, 6(3): 168-173.
- [116] Poulsen M M, Fjeldborg K, Ornstrup M J, *et al.* Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6): 1124-1136.
- [117] Tung B T, Rodriguez-Bies E, Talero E, *et al.* Anti-inflammatory effect of resveratrol in old mice liver [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 64: 1-7.
- [118] Feng Y H, Zhou W L, Wu Q L, *et al.* Low dose of resveratrol enhanced immune response of mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(10): 893-897.
- [119] Gao X, Deeb D, Media J, *et al.* Immunomodulatory activity of resveratrol: discrepant *in vitro* and *in vivo* immunological effects [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(12): 2427-2435.
- [120] 唐明增, 洪志哲, 李向阳, 等. 白藜芦醇对小鼠免疫系统调节作用的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(18): 2381-2382.
- [121] 安利峰, 胜利, 何 烨, 等. 白藜芦醇对免疫受抑小鼠免疫功能的影响 [J]. 现代中医药, 2005, 25(5): 1-2.
- [122] Sharma S, Chopra K, Kulkarni S K, *et al.* Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(1): 155-163.