

柚皮苷对脑梗死保护作用的研究进展

张巧莲¹, 范宏光², 李平¹, 陈静¹, 陈旭义³

1. 武警特色医学中心 神经内科, 天津 300163

2. 天津市第四中心医院 神经内科, 天津 300140

3. 武警特色医学中心 海上维权医学保障研究所, 天津 300163

摘要: 脑梗死是多种脑血管病变引起脑部血液供应出现障碍, 使脑组织缺血或者缺氧性坏死, 进而引起的一系列神经功能缺损综合征。近年来我国脑梗死的发病率逐年升高, 致死率、致残率均极高, 严重危害人们的身心健康。临床对于脑梗死损伤的研究颇多, 可能与氧化应激、炎症、钙超载、凋亡等有关。柚皮苷是一种天然黄酮类化合物, 具有抗氧化应激、抗炎、减轻钙离子超载、抗细胞凋亡作用, 能够对脑组织起到有效的保护作用, 改善患者的预后情况。因此对柚皮苷的脑梗死保护作用的机制进行综述。

关键词: 柚皮苷; 脑梗死; 保护作用; 抗氧化应激; 抗炎; 减轻钙离子超载; 抗细胞凋亡; 研究进展

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)03-0633-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.043

Research progress on the protective effect of naringin on cerebral infarction

ZHANG Qiao-lian¹, FAN Hong-guang², LI Ping¹, CHEN Jing¹, CHEN Xu-yi³

1. Department of Neurology, Armed Police Special Medical Center, Tianjin 300163, China

2. Department of Neurology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

3. Research Institute of Maritime Rights Medical Support, Armed Police Special Medical Center, Tianjin 300163, China

Abstract: Cerebral infarction is a series of neurological deficit syndromes caused by a variety of cerebrovascular diseases that cause the injured blood supply to the brain, which makes the brain tissue ischemia or hypoxic necrosis. In recent years, the cerebral infarction in our country has been increasing year by year with extremely high fatality rate and disability rate, which seriously endangers people's physical and mental health. There have been many clinical studies on the secondary injury of cerebral infarction, which may be related to oxidative stress, inflammation, calcium overload, and apoptosis. Naringin is a natural flavonoid compound, which has the effects of anti-oxidative stress, anti-inflammatory, reducing calcium ion overload, and anti-apoptosis. Naringin can effectively protect brain tissue and improve the prognosis of patients. Therefore, the paper discusses the protective effect of naringin on cerebral infarction and its possible mechanism.

Key words: naringin; cerebral infarction; protective effect; anti-oxidative stress; anti-inflammatory; reducing calcium ion overload; anti-apoptosis; research progress

脑血管疾病是威胁人类生命健康的主要疾病之一, 伴随着我国人口的老龄化的加剧, 其发病率也逐年升高。脑梗死是神经内科中较为多见的疾病之一, 好发于中老年人, 致死率和致残率极高。多项研究证明, 脑梗死损伤与氧化应激、炎症反应、钙离子超载等有关, 且这些因素能够相互作用, 加重病情的发展^[1]。柚皮苷是从芸香科植物柚 *Citrus*

maxima (Burm.) Merr. 中提取的一种天然黄酮类化合物, 能够有效地清除自由基、抗氧化、抗炎^[2]。多种炎性因子、钙离子以及神经细胞凋亡都会影响脑梗死的预后^[3]。因为柚皮苷能够穿过血脑屏障, 因此在这些方面具有一定的优势。柚皮苷在人体的肠道内无法有效吸收, 生物利用度不高, 吸收途径主要是被动扩散或主动转运^[4]。有研究通过分离液

收稿日期: 2020-12-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (11672332)

作者简介: 张巧莲, 女, 硕士, 研究方向为神经内科。E-mail: weeklyii@yeah.net

相色谱串联 3 种四极杆质谱法对柚皮苷在衰老大鼠体内的药动学和组织分布进行研究,结果显示血浆浓度-时间曲线上存在双峰表现,可能与肠肝循环、胃排空吸收有关,同时少量的柚皮苷酯可以被快速地分解为柚皮苷^[5]。有研究通过对小鼠 ig 给予 80 mg/kg 柚皮苷素 7 d 进行大脑中动脉栓塞缺血 2 h 后拔出线栓再次进行灌注发现,柚皮苷能够减轻大鼠脑缺血再灌注造成的损伤^[6]。国内外有大量文献对脑梗死的发病机制和预后机制进行了研究,颇多研究证实了氧化应激、炎性介质作用、钙离子超载、细胞凋亡等参与到了脑梗死的发病、预后中^[7]。柚皮苷的功效已被多项研究证实,在抗氧化应激、抗炎、减轻钙离子超载、抗凋亡方面效果显著,能够对脑组织起到有效的保护作用,改善患者的预后情况,因此本研究从抗氧化应激、抗炎、减轻钙离子超载、抗细胞凋亡的角度对柚皮苷保护脑梗死的作用机制进行综述。

1 抗氧化应激

氧化应激是人体的自由基生成和消耗平衡被打破,氧自由基累积增多,使机体受到氧化性损伤,这也是脑梗死后继发性受损的主要原因之一^[8]。自由基能够通过多方面对细胞造成损伤,包括对细胞膜造成破坏、对 DNA 造成损伤、使细胞凋亡等,均与自由基的参与有关。脑组织内含有大量的脂质,所以脑组织对氧自由基的损伤是最敏感的,自由基对脑组织造成损伤的机制主要是通过脂质过氧化反应、降解磷脂等,同时自由基还能够对血管的通透性造成影响,进而损害血管内皮细胞,使血脑屏障受到破坏。超氧化物歧化酶主要存在于人体的脏器内,负责清理人体内的氧自由基;谷胱甘肽过氧化物酶是一种过氧化物分解酶,是机体抗氧化能力的重要标志物;丙二醇是脂质过氧化的最终产物,含有毒性^[9]。当细胞存在氧化应激反应的时候,会造成脂质氧化,进而反映了机体处于氧化应激状态。柚皮苷能够使大脑皮层、海马区域内线粒体复合酶活性升高,并且使氧化还原能力增强,缓解线粒体功能的障碍,降低链脲霉素引起的损伤,进而改善认知功能^[10]。有研究认为,柚皮苷能够通过加强 *NRF2* 基因的表达,阻碍线粒体的去极化,使抗氧化酶水平升高、亲氧分子水平降低,进而对梗死的组织产生保护作用,同时柚皮苷素还能够直接清理自由基,产生抗氧化作用,进而对脑组织产生保护作用^[11]。

2 抗炎

许多研究证明脑梗死后的炎症反应能够加重脑缺血、缺氧所造成的神经内损伤,并且炎症一直都是脑梗死后损伤机制的研究热点。当神经系统出现炎性反应时,小胶质细胞会被激活,对于炎性介质和炎性因子的分泌具有重要的意义^[12]。柚皮苷具有极强的抗炎、抗氧化功能,能够显著降低大鼠体内的炎性因子,包括环氧化酶 2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α),同时可以有效地清除自由基^[13]。当患者脑梗死后,多种炎性因子参与梗死后的炎性反应当中,目前已发现的有一氧化氮、髓过氧化物酶、环氧化酶、白细胞介素 18、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、TNF- α 等^[14]。有研究表明,柚皮苷能够降低组织中的髓过氧化物酶和环氧化酶的表达水平,进而对受损的脑组织进行保护;通过抑制脑梗死动物模型中的白细胞介素 1 β 、白细胞介素 18 和一氧化氮分泌水平引发体内出现免疫和炎性反应,使脑水肿和脑梗死的体积减小,进而对脑组织产生保护作用^[15]。当中枢神经系统受到损伤时,小胶质细胞会对中枢神经系统内损伤的神经、斑块和感染物质进行清理,但由于疾病的发展,小胶质细胞被异常激活或失控,分泌了神经毒性,引起了促炎因子和氧化应激,而柚皮素还能够抑制神经毒性^[15]。柚皮苷能够促进 AMPK 的活化,诱导磷酸化急剧,进而使 SOCS-3 表达升高,抑制小胶质细胞在炎症反应的效果明显,但是具体是通过哪种方式来降低炎症反应还有待探讨^[16]。

3 减轻钙离子超载

中枢神经系统内的钙离子分布于线粒体、肌浆网内,但胞浆内的游离钙水平很低。有研究认为,当患者出现脑梗死时,Ca²⁺可通过多种方法进入脑细胞中,包括当机体处于缺氧环境下,神经细胞内部与外界均存在 Na⁺/Ca²⁺交换障碍;机体兴奋性氨基酸和 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体相结合,导致脑细胞钙离子的通过开放;大量的自由基分泌引起生物膜受损,导致膜通透性升高,细胞内的 Ca²⁺大量涌入胞浆内,导致钙分布异常^[17]。当细胞内部 Ca²⁺水平过高,脑细胞的调节能力无法对其进行调控,就会出现钙超载的情况。当机体处于钙超载时,钙离子会从胞浆内进入线粒体,同时对线粒体的呼吸作用造成干扰,导致氧化磷酸化合成的能力降低,并且还会导致线粒体膜受损、功能异常,进而导致

脑细胞凋亡；同时钙超载还会使体内具有钙依赖性的酶促蛋白被激活，引起细胞的凋亡或死亡^[18]。柚皮苷能够阻止脑梗死损伤引起的钙结合蛋白降低，提升小白蛋白和海马结合蛋白，进而使损伤细胞内部的钙含量降低，阻止神经细胞的死亡，进而保护受损的脑组织^[19]。

4 抗细胞凋亡

脑梗死会造成脑组织出现梗死灶，灶内的脑细胞会出现不可逆转的坏死。多数学者认为，在脑梗死病灶中心段，脑组织因为极其缺氧，使坏死状态无法逆转，而在周围区域的神经细胞会因为能量衰竭而进入休眠状态，后续会以凋亡的形式死去，若能够及时使血氧供应恢复，则可以使中心区周围的休眠和半休眠状态的脑细胞恢复，并恢复到正常功能^[20]。所以对于脑梗死组织内的缺血半暗带和凋亡的研究较为重要。有研究认为，线粒体膜电位是保护细胞生物能量稳定的关键因素，而膜电位一旦出现异常，则会引起细胞的凋亡^[21]。苏静缘等^[22]对收集下腔蛛网膜出血小鼠给予 80 mg/kg 柚皮苷，发现小鼠脑部的氧化应激指标明显降低。柚皮苷能够使凋亡相关蛋白水平降低，进而激活神经细胞内线粒体的保护作用，同时还能够控制线粒体凋亡途径，抑制细胞的凋亡途径，最终改善认知功能^[23]。

5 结语

柚皮苷是一种强大的抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、抗钙离子超载的化合物，在脑梗死的发展和预后当中的作用明显。随着柚皮苷研究的深入以及对柚皮苷运用于脑梗死的认识不断加深，柚皮苷对脑组织具有抗氧化应激、抗炎效果、减轻钙离子超载和抗细胞凋亡作用，但是具体的使用方案仍然是目前的任务和挑战，并且现阶段关于柚皮苷的研究多源自实验室，今后应当加大对于柚皮苷的临床研究，以明确柚皮苷用于脑梗死治疗的具体机制，为后续研究提供有效的支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 薛晓丹, 王德征, 张颖, 等. 2010-2016 年天津市居民脑梗死发病特征及趋势分析 [J]. 疾病监测, 2019, 34(4): 354-358.
- [2] 李积东, 黄起壬. 柚皮苷的分离提取及药理作用研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(7): 67-68.
- [3] 王艳, 安雅臣, 赵晓晶, 等. 炎症标记物对急性脑梗

死患者早期预后的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(1): 44-46.

- [4] 陈润芝, 尚雅云, 李绮杏, 等. 柚皮苷在大鼠在体单向肠灌注模型上的吸收特征研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(9): 1194-1197.
- [5] 赵曜明, 袁琨, 李晓凤. 酶促酯交换反应制备柚皮苷酯及其抑制 HepG2 细胞的增殖活性 [J]. 现代食品科技, 2020, 29(5): 223-230.
- [6] Akintundea J K, Akintolaa T E, Adenugaa G O, et al. Naringin attenuates Bisphenol-A mediated neurotoxicity in hypertensive rats by abrogation of cerebral nucleotide depletion, oxidative damage and neuroinflammation [J]. *NeuroToxicology*, 2020, 81: 18-33.
- [7] Roy G. Peer review report 1 on "The effect of ozone and naringin on intestinal ischemia/reperfusion injury in an experimental model" [J]. *Int J Surgery*, 2015, 13(Suppl 1): S120
- [8] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清 OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系 [J]. 广东医学, 2017, 38(9): 1386-1389.
- [9] 裴裴, 卫汨. 脑梗死患者血清胆红素水平与神经缺损、氧化应激及黏附分子的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(24): 3437-3440.
- [10] 龙江宜, 陈健民, 廖苑君, 等. 柚皮苷改善 CCL2 所致大鼠学习记忆障碍及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 372-379.
- [11] 邢晓辉, 朱汉, 陈一敏, 等. 柚皮苷对大鼠急性局灶性脑缺血再灌注损伤保护作用 [J]. 中国中医药咨讯, 2009, 1(6): 7-8.
- [12] 戴永国, 卢腾, 张可, 等. 柚皮苷抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化应激和炎症反应 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 2000-2006.
- [13] 谢仁峰, 文双娥, 李洋, 等. 柚皮苷抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2011, 23(4): 5-8.
- [14] 凌真真, 张雪竹. 小胶质细胞及其相关炎症信号通路 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1738-1742.
- [15] 耿彪, 宋婷阁, 张鹏举, 等. 血清炎症因子与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化及预后的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 120-123.
- [16] 苏静缘, 李晓明. 柚皮苷对大鼠蛛网膜下腔出血后神经炎症的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(1): 42-45.
- [17] 陈强. 柚皮苷对 gp120 所致小胶质细胞损伤的保护作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.

- [18] Zhu H, Zhao T, Liu J. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 1049-1053.
- [19] 容 婵, 廖莉娅, 林道建, 等. 柚皮苷对地塞米松诱导的小鼠 MC3T3-E1 细胞凋亡及线粒体凋亡途径的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 54(5): 56-57.
- [20] 孙亚蒙, 张 燕, 莫 云, 等. 缺血后处理抑制神经元凋亡减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3): 8-16.
- [21] 孙琰琰. 线粒体在新生小鼠缺氧缺血性脑损伤中的调节作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [22] 苏静缘, 李晓明. 柚皮苷对大鼠蛛网膜下腔出血脑血管痉挛及神经元凋亡的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(1): 6-9.
- [23] 朱美霞, 郝旭亮. PI3K/Akt 与细胞线粒体途径凋亡因子相关性研究进展 [J]. *生命科学研究*, 2015, 52(5): 60-64.

[责任编辑 解学星]