

## 葡萄多酚对心肌保护作用研究进展

吕昕泽<sup>1</sup>, 吴秀祯<sup>2,3</sup>, 张卫<sup>1,2,3\*</sup>

1. 南开大学药学院, 天津 300071

2. 天津艾赛博生物技术有限公司, 天津国际生物医药联合研究院, 天津 300457

3. 天津大学化工学院生物化工系, 天津 300072

**摘要:** 心血管疾病是目前威胁人类健康的世界头号杀手。近年来, 葡萄中多酚类物质在心肌保护作用的研究取得了重要进展。就葡萄中的主要多酚类成分白藜芦醇、花青素、原花青素在心肌保护方面的研究进展进行综述, 并讨论这些研究成果在临床上的潜在应用以及仍需进行的动物实验研究。

**关键词:** 葡萄多酚; 心肌保护; 白藜芦醇; 花青素; 原花青素

**中图分类号:** R972      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2012)01-0046-07

## Advances in cardioprotective functions of grape polyphenols

LV Xin-ze<sup>1</sup>, WU Xiu-zhen<sup>2,3</sup>, ZHANG Wei<sup>1,2,3</sup>

1. School of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

2. Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine, Tianjin Acelbio Co., Ltd., Tianjin 300457, China

3. Department of Biochemical Engineering, School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

**Abstract:** Cardiovascular diseases are the world's utmost health threats and largest killers. Grape polyphenols have the significant protective activities on cardiac muscle, which could be potentially applied for preventive and therapeutic treatments of cardiovascular patients. This review critically examined the recent R&D advances in the studies on cardioprotective functions of the primary active compounds with grape polyphenols including resveratrol, anthocyanin, and proanthocyanidins. The potential applications of these research outcomes in clinical setting are discussed, with further animal studies required.

**Key words:** grape polyphenols; cardioprotection; resveratrol; anthocyanins; proanthocyanidins

根据世界卫生组织统计报道, 心血管疾病是目前威胁人类健康的头号杀手, 每年约有 1 710 万人罹患这类疾病。心血管疾病包括心肌疾病和血管功能紊乱两大类。心肌细胞是心脏维持正常电生理活动的基元, 许多疾病(如缺血性心脏病)、外科手术(如休克微循环再通、各种动脉搭桥术、断肢再植、器官移植等)或者药物作用均可造成心肌细胞缺血、缺氧性损伤。心肌损伤后进而伴随心脏功能下降, 心肌顿抑, 引发心律失常及心肌梗死, 严重情况下会直接导致死亡<sup>[1]</sup>。成年的心肌细胞分裂增殖能力低下, 损伤后常替以纤维组织增生来修复, 心肌纤维化后, 心肌细胞不能再生并伴有瘢痕形成, 严重者可能导致心功能异常。因此, 防治心肌损伤对减

少心血管疾病发生具有重要意义。

1989 年, 世界卫生组织世界心血管疾病控制系统“莫尼塔项目”的流行病学调查证实, 法国人每日摄取大量脂肪和胆固醇, 但其冠心病发病率和死亡率比其他西方国家尤其是比饮食结构基本相同的英国人和美国人要低得多, 进一步调查表明, 这与法国人日常饮食中摄入大量葡萄酒有关, 这就是著名的“法兰西悖论”, 并由此引发了科学家们对红酒中活性物质的研究热潮<sup>[2]</sup>。在过去的 20 年中, 科学家们已经证实了与“法兰西悖论”相关的一些因素, 其中葡萄酒中的多酚类化合物是起作用最主要的活性物质, 它们是一系列葡萄内的重要次生代谢产物, 主要包括黄酮类、酚酸类<sup>[3]</sup>和芪类<sup>[4-5]</sup>。黄酮类主要

收稿日期: 2011-10-08

基金项目: 天津市科技型中小企业技术创新基金(11ZXCXSY04900)

作者简介: 吕昕泽(1987—), 女, 内蒙古赤峰市人, 南开大学硕士在读, 主要从事心脑血管疾病的药理研究。

Tel: 13820951023 E-mail: lvxinze1118@163.com

\*通讯作者 张卫 Tel: (022)65378409 Fax: (022)65378408 E-mail: wzhang@acelbio.com

包括黄酮醇、花色素苷、黄烷醇等几类；酚酸类主要包括羟基肉桂酸、羟基苯甲酸、没食子酸及其衍生物；芪类主要为白藜芦醇。葡萄多酚具有多种生理功能和药理作用，尤其是在保护心肌和预防心血管疾病方面<sup>[6-12]</sup>。深入研究葡萄多酚在心血管疾病方面的治疗作用，对于研发新的心肌保护药物具有深远意义。本文对近10年来葡萄中的主要活性多酚成分白藜芦醇、花青素和原花青素在心肌保护方面的研究进展进行了系统综述。

## 1 白藜芦醇

白藜芦醇 (resveratrol, Res)，化学名为 3,4,5-三羟基苯乙烯，是植物在恶劣环境下或遭到病原菌侵害时，自身分泌的一种可抵御霉菌感染的植保素。在葡萄属植物中白藜芦醇的量与抵抗灰霉病、霜霉病能力呈正相关，它还能有效预防葡萄储藏时由真菌引起的腐烂病<sup>[13]</sup>。白藜芦醇是芪类化合物中的一种，在葡萄树体及叶子中存在较多，其次为葡萄果皮，也存在于种子中，而葡萄浆中几乎没有。葡萄酒中的白藜芦醇及其衍生物主要来源于葡萄果皮，由于红葡萄酒是带皮发酵，因此红葡萄酒中的白藜芦醇量较高。白藜芦醇存在顺、反两种异构体，均可与葡萄糖结合，形成白藜芦醇糖苷，并且都具有生理活性，其中反式异构体的生理活性强于顺式异构体。图1所示为反式白藜芦醇结构。

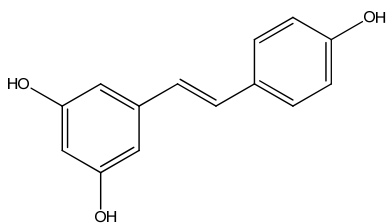


图1 反式白藜芦醇化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of *trans*-resveratrol

近十几年来人们对白藜芦醇多方面的研究结果证实其具有许多重要的生理活性，如抗癌、保护心血管系统、雌激素样作用、抗氧化、延缓衰老、影响骨代谢等作用<sup>[14-17]</sup>。研究发现，通过饮用葡萄酒摄取白藜芦醇是法国人心血管疾病发病率低的重要原因之一<sup>[18]</sup>。相关资料显示，在虎杖、葡萄等多种植物中提取的白藜芦醇能降低血脂及冠心病的发病率，对心血管系统起特殊保护作用<sup>[19]</sup>。

白藜芦醇在体内能很好地被吸收，但肝脏首关效应明显<sup>[20]</sup>。de Santi 等<sup>[21-22]</sup>研究白藜芦醇在人体

内的代谢时发现白藜芦醇在肝脏和十二指肠会大量硫酸化和糖苷化。Almeida 等<sup>[23]</sup>对健康志愿者给予不同浓度的反式白藜芦醇，发现药物峰浓度出现在给药后的 48~90 min，单次给药后的平均半衰期在 1~3 h，重复给药的平均半衰期在 2~5 h。

### 1.1 细胞水平的心肌保护作用

Cao 等<sup>[24]</sup>设计实验，先以 25~100  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇预保护 H9c2 心肌细胞 72 h，再分别以黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤、阿霉素、壬烯醛损伤 24 h，结果发现不同浓度白藜芦醇预处理能不同程度的提高细胞存活率，并能显著降低黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤诱导的细胞内活性氧的积累，提升心肌细胞抵抗氧化损伤的能力。Hwang 等<sup>[25]</sup>以 50  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇预处理 H9c2 细胞 30 min 再以  $\text{H}_2\text{O}_2$  损伤，发现白藜芦醇会诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化，抑制心肌细胞死亡的发生，提高细胞存活率。Chen 等<sup>[26]</sup>设计实验将 H9c2 孵育在缺血性缓冲液中并通  $\text{N}_2$  培养，TUNEL 检测发现加白藜芦醇组能显著降低 H9c2 细胞的凋亡。

### 1.2 动物水平的心肌保护研究

最近的许多研究表明在诸如缺血再灌注的急性氧化应激模型中，增加 NO 的生物利用度具有心肌保护作用<sup>[27-29]</sup>，同时相关研究发现白藜芦醇通过改善血管内皮功能达到心血管保护作用<sup>[30]</sup>，而它对内皮功能的改善归因于从内皮 NO 合成酶 (eNOS) 衍生来的 NO，NO 能通过激活鸟苷酸环化酶增加细胞内环单磷酸鸟苷 (c-GMP) 量，激活依赖于 c-GMP 的蛋白激酶，促使肌球蛋白去磷酸化而松弛平滑肌。白藜芦醇通过提高 eNOS 的表达，eNOS 磷酸化和 eNOS 去乙酰化，增加内皮的 NO 量。通过上调抗氧化酶 (超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等) 和抑制 NADPH 氧化酶的活性和表达来抑制过氧化物介导的 NO 失活<sup>[31]</sup>。Lin 等<sup>[32]</sup>的动物实验证明白藜芦醇可减小冠脉结扎所致大鼠心肌缺血性损伤的心肌梗死面积，对实验性心肌缺血具有良好治疗作用。Juric 等<sup>[33]</sup>研究发现白藜芦醇可以防止主动脉结扎的大鼠向心性肥大和舒张功能损伤。Mahesh 等<sup>[34]</sup>通过实验研究发现在白藜芦醇治疗的糖尿病大鼠中心肌缺血损伤的梗死面积和心肌细胞凋亡都比对照组降低，同时白藜芦醇可增加 MnSOD 活性和降低血液葡萄糖水平，并由此对患糖尿病大鼠心肌层的心肌发挥保护作用。Chan 等<sup>[35]</sup>研究推测白藜芦醇通过影响 AMP 活化所需的 AMPK 和 Akt 这两个酶系

统防止心肌细胞肥大。Yoshida<sup>[36]</sup>研究发现白藜芦醇能保护自身免疫性心肌炎(EAM)大鼠的心脏功能,减少心脏质量的增加和抑制前炎症基因的表达,减小心肌损伤。通过总结发现白藜芦醇对心肌发挥保护作用的主要机制如图2所示<sup>[37-41]</sup>。

## 2 花青素、原花青素

花青素是植物中的水溶性色素,属于类黄酮化合物,是植物的主要呈色物质。现有资料表明花青素有540余种<sup>[42]</sup>,在植物中常见的有6种,即天竺葵色素、矢车菊色素、飞燕草色素、芍药色素、牵

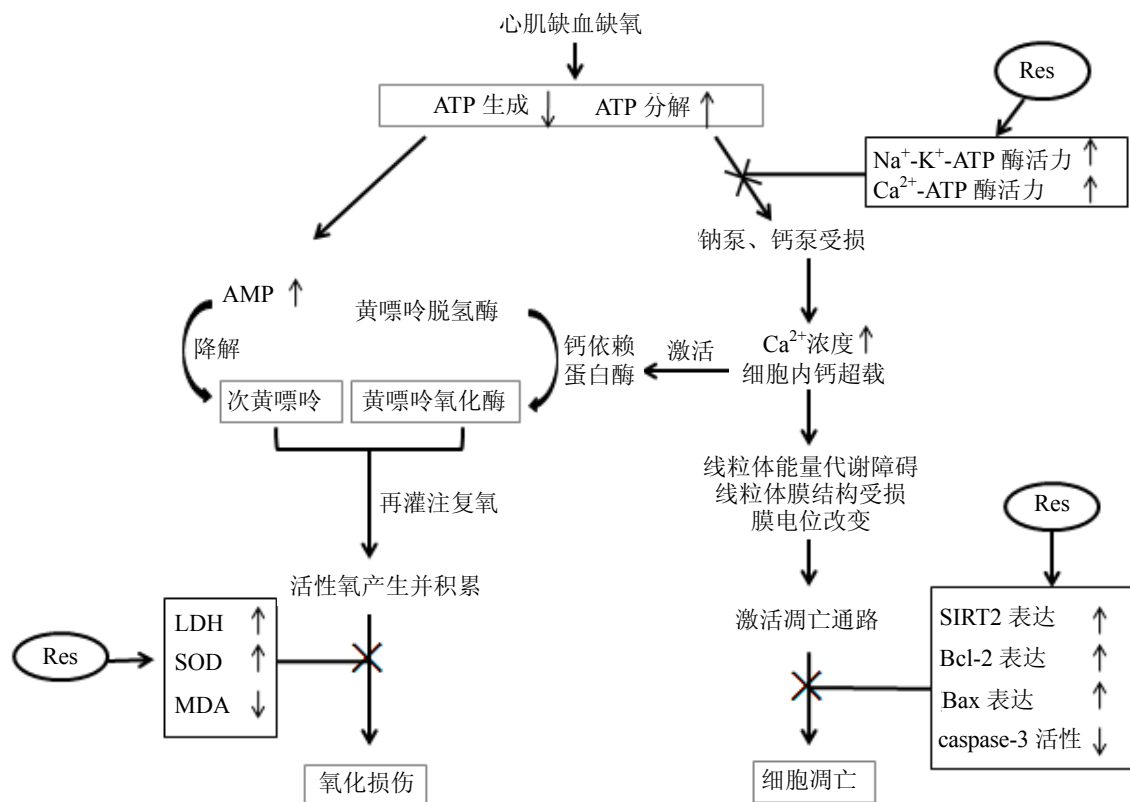
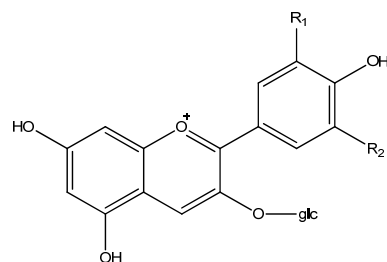


图2 白藜芦醇心肌保护作用机制图

Fig. 2 Mechanism of resveratrol of cardioprotection

牛花色素和锦葵色素<sup>[43]</sup>。图3为6种常见花青素的结构<sup>[44]</sup>。自然条件下游离的花青素极少见,而常与1个或多个葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖等通过糖苷键形成花色苷。花色苷主要存在于葡萄的果皮及果肉中。花色苷赋予葡萄酒红色或紫色色调,它是决定葡萄酒品质和感官质量的重要因素之一<sup>[45]</sup>。大量研究表明花色苷具有很强的抗氧化作用,可以清除体内的自由基;降低氧化酶的活性;可以降低高血脂大鼠的三酰甘油水平,抑制胆固醇吸收,降低低密度脂蛋白胆固醇水平;抗变异、抗肿瘤、抗过敏、保护胃黏膜等多种功能<sup>[46-48]</sup>。

原花青素是葡萄籽以及果皮中的主要成分,也是葡萄多酚类中含量最多的一类。它由不同数量的儿茶素或表儿茶素缩合而成,由于这类化合物在酸性条件下加热易生成花青素而被命名为原花青素,



| 花青素   | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>   |
|-------|------------------|------------------|
| 天竺葵色素 | H                | H                |
| 矢车菊色素 | OH               | H                |
| 飞燕草色素 | OH               | OH               |
| 牵牛花色素 | OH               | OCH <sub>3</sub> |
| 芍药色素  | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 锦葵色素  | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> |

图3 6种常见花青素化学结构

Fig. 3 Chemical structures of six common anthocyanidins

其具有多种生物活性。最简单的原花青素是儿茶素、表儿茶素或儿茶素与表儿茶素形成的二聚体,此外还有三聚体和四聚体等直至十聚体,其中二聚体分布最广,最常见的为原花青素 B<sub>1</sub>~B<sub>4</sub> 结构(图4),研究最多<sup>[44]</sup>。原花青素具有超强的抗氧化能力,其抗氧化性比维生素 C 高 20 倍,比维生素 E 高 50 倍,是迄今为止发现的最高效的抗氧化剂之一<sup>[49]</sup>,具有显著的抗衰老、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、改善视觉功能等效果<sup>[50-53]</sup>。

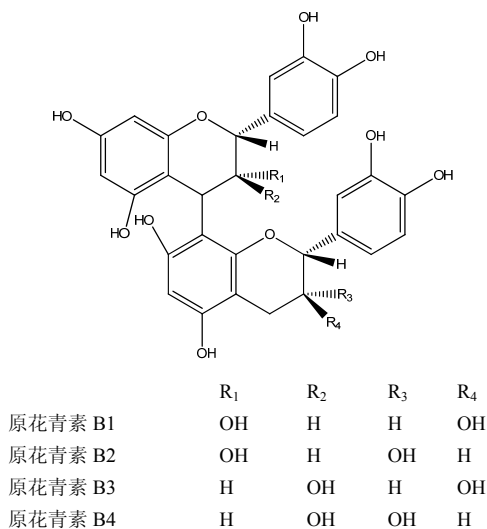


图4 原花青素(B1~B4)化学结构式

Fig. 4 Chemical structures of proanthocyanidins (B1—B4)

Du 等<sup>[54]</sup>将儿茶素与原花青素 B<sub>4</sub> 同 H9c2 共孵育,发现二者浓度相关性地显著诱导细胞内抗氧化酶产生,而且儿茶素与原花青素 B<sub>4</sub> 预处理能显著降低黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤诱导的细胞内活性氧的积累及心肌细胞凋亡。Toufektsian 等<sup>[55]</sup>在研究日常饮食中长期摄入特定的黄酮类物质(花青素)是否能使大鼠心脏抵抗心肌梗死的实验中发现,将雄性 Wistar 大鼠分成给药组和对照组,分别给予富含花青素和不含花青素的饲料喂食 8 周,花青素被显著吸收,在血中和尿中都能在给药组大鼠中检测到,喂食花青素组的大鼠心脏能更耐受局部缺血再灌注损伤,而且在冠脉阻塞再通的体内模型中,喂食富含花青素组的大鼠心肌梗死面积显著降低。Pataki 等<sup>[56]</sup>对大鼠喂食富含葡萄籽原花青素提取物(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)的饲料 3 周后进行观察,发现对于缺血再灌注诱发的心室纤颤明显降低,分别按体重给予 GSPE 50 和 100 mg/kg 饲喂,其心室纤颤则分别由空白对照的 92%下降到

42%和 25%。给予 GSPE 100 mg/kg 饲喂的大鼠再灌注 60 min 后冠脉血流、动脉血流和形成压较空白组分别改善(32%±8%)、(98%±8%)和(37%±3%)。通过电子自旋共振发现原花青素能显著抑制氧自由基的形成,给予 GSPE 100 mg/kg 组的自由基强度降低(75%±7%)。Sato 等<sup>[57]</sup>喂食大鼠 GSPE [100 mg/(kg·d)] 3 周后,运用 langendorff 离体心脏灌流系统研究发现,与阴性对照组相比,喂食 GSPE 组的心肌梗死面积显著降低,大动脉血流量显著增加,并伴随着羟自由基清除活性的显著提高。Zhao 等<sup>[58]</sup>以大鼠建模,给予 GSPE 200 mg/(kg·d) 喂食 4 周,4 周后将大鼠麻醉后打开胸腔冠脉阻塞 30 min 再灌注 120 min,研究发现 GSPE 在体内能显著降低再灌注所致的心室纤颤和室性心动过速,能上调 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase α<sub>1</sub> 亚基的表达,增加了 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 活性,而这可能正是使自由基产生降低的原因。Liang 等<sup>[59]</sup>以雄性新西兰兔为模型进行研究,分别给予富含 GSPE 100、250 mg/(kg·d) 的饲料,3 周后麻醉并打开胸腔,冠脉结扎 30 min 建立缺血模型,再灌注 120 min,结束后迅速取出心脏,沿冠状沟切下左心室,以硝基四氮唑染色分析受损情况,结果表明与对照组相比,两组剂量下梗死面积均显著降低。Li 等<sup>[60]</sup>对雄性 SD 大鼠给以 GSPE 150 mg/(kg·d) 喂食 3 周,同时在第 7、14、21 天腹腔内注射阿霉素(5 mg/kg),在第 21 天注射阿霉素 72 h 后麻醉切取大鼠心脏用于生化分析和组织病理学检测,同时给予原花青素和阿霉素组与损伤对照组相比,大鼠体内腹水量显著减少,心脏质量与心脏/体质量比率增加。

### 3 研究展望

心血管疾病是目前威胁人类健康的头号杀手,为攻克这一世界难题,越来越多的科学家将目光聚焦在葡萄多酚上,希望能有所突破。大量实验研究证实葡萄中的多酚类物质,如白藜芦醇、花青素、原花青素等,对心肌具有不同程度的保护作用。然而尚未有研究数据表明其活性作用远大于目前临床应用中的药物,对白藜芦醇、原花青素等心肌保护作用机制的研究也主要集中在其具有清除自由基和抵抗胞内钙超载的能力方面,但是对其发挥生理功能活性所涉及的分子结构、信号通道以及酶尚无统一的认识。同时对于葡萄多酚在心肌保护方面的研究主要局限于细胞水平和动物水平,临床试验很少,其活性强度、实验模型是否在人体中同样显效等问



题仍有待证实。为了更好地开发和利用,需要进一步加深对其作用机制的探讨和研究,找出其发挥生理功效的具体过程所涉及的各种酶、受体、分子信号传导途径以及对各种酶、受体和基因等有无调节作用以及如何调节,以便更直接、更准确、更有效地应用。此外,白藜芦醇等葡萄多酚在体外试验有效的浓度,在体内通过摄入富含白藜芦醇的植物天然产物是难以达到的,因此研究葡萄多酚的生物利用度及其在人体的有效剂量至为关键。为此,一方面应积极开展葡萄多酚的生物技术生产和结构改造,寻找具有稳定来源和高活性的葡萄多酚衍生物或类似物;另一方面积极开展葡萄多酚的药动学、药物配伍及新剂型的研究,提高药物在体内的生物利用度和药效,以期早日开发出具有市场应用价值的心肌保护药物造福人类。

#### 参考文献

- [1] Perrelli M G, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species [J]. *World J Cardio*, 2011, 3(6): 186-200.
- [2] Renaud S, Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease [J]. *Lancet*, 1992, 339(8808): 1523-1526.
- [3] Zhang F J, Yang J Y, Mou Y H, *et al.* Oligomeric procyanidins induce generation of reactive oxygen species and collapse of mitochondrial membrane potential in glioblastoma cell lines [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 45-52.
- [4] Dopico Garcia M S, Figue A, Guerra L, *et al.* Principal components of phenolics to characterize red Vinho Verde grapes: Anthocyanins or non-coloured compounds? [J]. *Talanta*, 2008, 75(5): 1190-1202.
- [5] Novaka I, Janeiro P, Serugab M, *et al.* Ultrasound extracted flavonoids from four varieties of Portuguese red grape skins determined by reverse-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 630(2): 107-115.
- [6] Das D K, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: A therapeutic promise of alternative medicine [J]. *Mol Interv*, 2006, 6(1): 36-47.
- [7] Shanmuganayagam D, Warner T F, Krueger C G, *et al.* Concord grape juice attenuates platelet aggregation, serum cholesterol and development of atheroma in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Herosclerosis*, 2007, 190(1): 135-142.
- [8] Olas B, Wachowicz B, Tomczak A, *et al.* Comparative antiplatelet and antioxidant properties of polyphenol-rich extracts from: berries of *Aronia melanocarpa*, seeds of grape and bark of *Yucca schidigera* *in vitro* [J]. *Platelets*, 2008, 19(1): 70-77.
- [9] Falchi M, Bertelli A, Scalzo R L, *et al.* Comparison of cardioprotective abilities between the flesh and skin of grapes [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(18): 6613-6622.
- [10] Tsanga C, Higgins S, Duthie G G, *et al.* The influence of moderate red wine consumption on antioxidant status and indices of oxidative stress associated with CHD in healthy volunteers [J]. *Br J Nutr*, 2005, 93(2): 233-240.
- [11] Shrikhande A J. Wine by-products with health benefits [J]. *Food Res Int*, 2000, 33(6): 469-474.
- [12] Silva R C, Rigaud J, Cheynier V, *et al.* Procyanidin dimers and trimers from grape seeds [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(4): 1259-1264.
- [13] 郭景南, 刘崇怀, 潘兴, 等. 葡萄属白藜芦醇研究进展 [J]. *果树学报*, 2002, 19(3): 199-204.
- [14] Pezzuto J M. Resveratrol as an Inhibitor of Carcinogenesis [J]. *Pharm Biol*, 2008, 46(7/8): 443-573.
- [15] Gehm B D, McAndrews J M, Chien P Y, *et al.* Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(25): 14138-14143.
- [16] Markus M A, Morris B. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging [J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(2): 331-339.
- [17] Lai C Y, Yang J Y, Rayalam S, *et al.* Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals [J]. *J Med Food*, 2011, 14(0): 1-11.
- [18] Siemann E H, Greasy L L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine [J]. *Am J Enol Viticult*, 1992, 43(1): 49-52.
- [19] Miura D, Miura Y, Yagasaki K. Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats [J]. *Life Sci*, 2003, 73(11): 1393-1400.
- [20] Walle T, Hsieh F, Delegge M H, *et al.* High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(12): 1377-1382.
- [21] de Santi C, Pietrabissa A, Mosca F, *et al.* Glucuronidation of resveratrol, a natural product in grape and wine in the human liver [J]. *Xenobiotica*, 2000, 30(11): 1047-1054.
- [22] de Santi C, Pietrabissa A, Spisni R, *et al.* Sulphation of resveratrol, a natural product present in grapes and wine, in human liver and duodenum [J]. *Xenobiotica*, 2000, 30(6): 609-617.
- [23] Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcao A, *et al.*

- Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(Suppl 1): S7-15.
- [24] Cao Z X, Li Y B. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 489: 39-48.
- [25] Hwang J T, Kwon D Y, Park O J, *et al.* Resveratrol protects ROS-induced cell death by activating AMPK in H9c2 cardiomyocyte cells [J]. *Genes Nutr*, 2008, 2: 323-326.
- [26] Chen C J, Yu W, Fu Y C, *et al.* Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1-FoxO1 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378: 389-393.
- [27] Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33: 1897-1918.
- [28] Jones S P, Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40: 16-23.
- [29] Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 402-413.
- [30] Soylemez S, Sepici A, Akar F. Resveratrol supplementation gender independently improves endothelial reactivity and suppresses superoxide production in healthy rats [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23: 449-458.
- [31] Li H G, Förstermann U. Resveratrol: a multifunctional compound improving endothelial function [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23: 425-429.
- [32] Lin J F, Lin S M, Chihcl, *et al.* Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats [J]. *Life Sci*, 2008, 83(9-10): 313-317.
- [33] Juric D, Wojciechowski P, Das D K, *et al.* Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H2138-H2143.
- [34] Thirunavukkarasu M, Penumathsa S V, Koneru S, *et al.* Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin and heme oxygenase [J]. *Free Radical Biol Med*, 2007, 43: 720-729.
- [35] Chan A, Dolinsky V W, Soltys C L, *et al.* Resveratrol inhabits cardiac hypertrophy via AMP-activated protein kinase and Akt [J]. *J Bio Chem*, 2008, 238(35): 24194-24201.
- [36] Yoshida Y, Shioi T, Izumi T. Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis [J]. *Circ J*, 2007, 71: 397-404.
- [37] Shen A C, Jennings R B. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury [J]. *Am J Pathol*, 1972, 67(3): 441-452.
- [38] 沈敏, 刘兵, 张荣庆, 等. 白藜芦醇预处理对心肌细胞缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(5): 5-8.
- [39] Hung L M, Su M J, Chu W K, *et al.* The protective effect of resveratrols on ischaemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135: 1627-1633.
- [40] Ozkan O V, Yuzbasioglu M F, Ciralik H, *et al.* Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218: 251-258.
- [41] Yap S, Qin C, Woodman O L. Effects of resveratrol and flavonols on cardiovascular function: Physiological mechanisms [J]. *Biofactors*, 2010, 36(5): 350-359.
- [42] Anderson O M, Francis G W. Techniques of pigment identification [J]. *Ann Plant Rev-Plant Pigments Their Manipul*, 2004, 14, 293-341.
- [43] 刘邻渭. 食品化学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 1998.
- [44] Pascual-Teresa S, Moreno D A, Garcia-Viguera C. Flavonols and anthocyanins in cardiovascular health: A review of current evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11: 1679-1703.
- [45] 李华. 现代酿酒工艺学 [M]. 西安: 陕西人民出版社, 1995.
- [46] Betti V. Study of the mechanism whereby anthocyanosides potentiate the effect of catechol amines on coronary vessels [J]. *Fitoterapia*, 1985, 54(2): 67-72.
- [47] Neill S O. Antioxidant activities of red versus green leaves in *Elatostema rugosum* [J]. *Plant Sci*, 2002, 25(4): 539-547.
- [48] Waterhouse A L. Wine and heart disease [J]. *Chem Ind*, 1995, 338-341.
- [49] Bagchi D, Garg A, Krohn R L, *et al.* Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E and a grape seed proanthocyanidin extract *in vitro* [J]. *Ras Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, 95(2): 179-189.
- [50] Bagchi D, Bagchi M, Stohs S J, *et al.* Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention [J]. *Toxicology*, 2000, 148(2/3): 187-197.
- [51] Agarwal C, Veluri R, Kaur M, *et al.* Fractionation of high molecular weight tannins in grape seed extract and

- identification of procyanidin B2-3, 3'-di-O-gallate as a major active constituent causing growth inhibition and apoptotic death of DU145 human prostate carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(7): 1478-1484.
- [52] Bas J M D, Fernandez-Larrea J, Blay M, *et al.* Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats [J]. *FASEB J*, 2005, 19(3): 479-481.
- [53] Corbé C, Boissin J P, Siou A. Light vision and chorioretinal circulation study of the effect of procyanidolic oligomers (Endotelon) [J]. *J Fr Ophtalmol*, 1988, 11(5): 453-460.
- [54] Du Y, Guo H F, Lou H X. Grape seed polyphenols protect cardiac cells from apoptosis via induction of endogenous antioxidant enzymes [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 1695-1701.
- [55] Toufektsian M C, Lorgeteril M, Nagy N, *et al.* Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury [J]. *J Nutr*, 2008, 38: 747-752.
- [56] Pataki T, Bak I, Kovacs P, *et al.* Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75: 894-899.
- [57] Sato M, Maulik G, Ray P S, *et al.* Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidin against ischemic reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31: 1289-1297.
- [58] Zhao G X, Gao H Q, Qiu J, *et al.* The molecular mechanism of protective effects of grape seed proanthocyanidin extract on reperfusion arrhythmias in rats *in vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(5): 759-767.
- [59] Liang Y, Qiu J, Gao H Q, *et al.* Protective effect of grape seed proanthocyanidins extracts on reperfusion arrhythmia in rabbits [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2009, 55: 223-230.
- [60] Li W, Xu B, Xu J, *et al.* Procyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of oxidative stress [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104: 192-197.

## • 信 息 •

### FDA 药品安全性交流：奇格瑞（Xigris）因无存活收益主动撤市

美国食品药品监督管理局（FDA）2011年10月25日告知专业医护人员和公众，礼来公司宣布主动全球召回败血症治疗药重组人活性蛋白C（drotrecogin  $\alpha$ ，活化型）奇格瑞（Xigris），因在最近的研究中，奇格瑞对重度败血症和败血症休克患者未显示出存活收益。

在最近完成的临床试验（PROWESS-SHOCK 试验）中，奇格瑞未显示出存活收益。该试验共有 1696 名受试者，奇格瑞治疗组 851 名，安慰剂组 845 名。提交到 FDA 的结果基于礼来公司所做的初步分析，结果显示在整个治疗期间（28 d），奇格瑞治疗组全因死亡率为 26.4%（223/846），安慰剂组为 24.2%（202/834），相对危险度 1.09，95% CI（0.92, 1.28）， $P=0.31$ ，无显著统计学意义。

新患者不应再开始奇格瑞治疗，正在使用奇格瑞治疗的患者应停止治疗。

所有剩余奇格瑞产品应返回销售供应商。

（本刊讯）