

柚皮素与代谢综合征的研究进展

曾梦雅^{1,2}, 王燕³, 李伍夫⁴ 综述, 曾高峰¹, 唐朝克⁵ 审校

(1.南华大学附属第二医院心内科,3.南华大学附属第二医院麻醉科,5.南华大学心血管疾病研究所
动脉硬化化学湖南省重点实验室 生命科学研究中心,湖南省衡阳市 421001;2.郴州市第一人民医院心内科,
湖南省郴州市 423000;4.中国人民解放军 91793 部队 90 分队,海南省乐东县 572528)

[关键词] 柚皮素; 代谢综合征; 高脂血症; 肥胖; 糖尿病; 动脉粥样硬化

[摘要] 柚皮素属于二氢黄酮类天然化合物,是柚皮苷的苷元,主要存在于蔷薇科、芸香科、柑橘属植物中,具有重要的抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌等生物学效应。研究表明,其具有改善肥胖、糖尿病、高血脂、高血压和代谢综合征等作用。本文旨在对柚皮素与代谢综合征的相关研究进行综述,以期对代谢综合征及其相关疾病的防治提供新的理论依据。

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

Research Progress of Naringenin on Metabolic Syndrome

ZENG Meng-Ya^{1,2}, WANG Yan³, LI Wu-Fu⁴, ZENG Gao-Feng¹, and TANG Chao-Ke⁵

(1.Department of Cardiology, 3.Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, 5.Institute of Cardiovascular Research & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Life Science Research Center, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiology, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 4.90 Otryad, 91793 Troops of PLA Navy, Ledong, Hainan 572528, China)

[KEY WORDS] Naringenin; Metabolic Syndrome; Hyperlipidemia; Obesity; Diabetes Mellitus; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Naringenin is a kind of naringin aglycone which belongs to flavonoid. Rosaceae, rutaceae and citrus plants are good sources of naringenin. It was found to possess strong anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant and anticancer biologic activities. Naringenin was demonstrated to have potential health benefits for the improvement of obesity, hypertension, hyperlipidemia and metabolic syndrome (MS). This review focuses on the related research between naringenin and MS, which might enable the development of novel theoretical basis of MS and its related diseases.

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以高血压、血脂异常、糖尿病或胰岛素抵抗、向心性肥胖为主要特征,以多种代谢性紊乱为特点的一组复杂的临床症候群,它严重影响人类健康,是导致心脑血管事件的高危因素,同时也是致残和死亡的主要原因。柚皮素具有强大的抗氧化和抗炎等作用^[1-3],本文主要对柚皮素与代谢综合征的相关作用作一综述,为防治 MS 提供新的治疗策略。

1 柚皮素概述

柚皮素是柚皮苷的苷元,是由柚皮苷水解一分子葡萄糖和鼠李糖而得到的苷元,故别名为柚皮苷元,分子式为 $C_{15}H_{12}O_5$, 分子量为 272.25 g/mol,熔点约 251℃,常温下为白色针状结晶,易溶于乙醇、乙醚和苯,几乎不溶于水。相关研究证实,多酚类化合物(如类黄酮、花青素和酚酸等)有益于改善肥胖、高血压、高血脂、心脑血管疾病、代谢综合征等

[收稿日期] 2015-09-21

[修回日期] 2016-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81370377);湖南省自然科学基金衡阳联合基金资助项目(10JJ9019);湖南省自然科学基金资助项目(14JJ5016)

[作者简介] 曾梦雅,硕士,研究方向为动脉粥样硬化病因与防治,E-mail 为 249255971@qq.com。通讯作者曾高峰,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化病因与防治,E-mail 为 qichingnudou@tom.com。通讯作者唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化病因与防治,E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

疾病^[4-5]。自然界中蔷薇科、芸香科、柑橘属植物中含有大量的黄酮类化合物,柚皮素一般以柚皮苷的形式广泛存在于上述植物中,柚皮苷是典型的类黄酮,因而柚皮素亦具有重要的生物学活性。柚皮素在植物中含量低,但其来源广泛,随着近年柚皮素提取和纯化方法进一步的提高,柚皮素的药理作用得到更深入的研究。

2 柚皮素与代谢综合征

近年来随着对柚皮苷抗肿瘤的生物学作用不断深入研究,已有含柚皮苷/柚皮素成分的肿瘤药物的开发。MS 是人类一大重要疾病的症候群,严重威胁着人类健康,柚皮素与 MS 的关系及其作用机制也成为研究的热点。

2.1 柚皮素对肥胖的影响

肥胖是指能量摄入过多或消耗减少,最终导致体内脂肪沉积和体重增加,体质指数 $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 。肥胖是糖尿病、高血压、高脂血症的高危因素,可导致动脉硬化性疾病和 MS^[6]。Cho 等^[7]研究发现,用不同浓度柚皮素(0.003%、0.006%和0.012%)喂养大鼠6周,可明显降低血浆和肝脏中的甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)含量,并且可显著增加过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α)在肝脏中的表达和上调靶基因肉毒碱棕榈酰转移酶1、解偶联蛋白2的表达,这表明柚皮素对高脂血症、肥胖症有明显的治疗效果。

脂肪组织可分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素、Vaspin 等众多细胞因子。脂肪细胞分化是肥胖及 MS 发生发展的病理基础。Horiba 等^[8]研究表明,柚皮素可促进 3T3-L1 脂肪细胞中的基因表达和脂联素蛋白的分泌。Hiraid 等^[9]先用脂多糖分别刺激 RAW264 巨噬细胞、3T3-L1 脂肪细胞+RAW264 巨噬细胞,再分别用柚皮素处理,结果发现柚皮素可抑制 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,并且存在剂量依赖关系,这说明柚皮素对改善肥胖脂肪组织的炎症反应有一定作用。Yoshida 等^[10]研究发现,柚皮素可通过抑制 JNK 信号通路,抑制脂肪细胞中的 MCP-1;柚皮素亦可抑制巨噬细胞、巨噬细胞浸润的脂肪组织中的 MCP-1,减轻肥胖组织炎症反应。综上所述,柚皮素可抑制脂肪细胞分泌的某些促炎因子,上调抑炎因子的

表达,是治疗肥胖的潜在药物。

2.2 柚皮素对高脂血症的影响

高脂血症是肥胖和 MS 的主要症状。Cho 等^[7]在 Long-Evans 大鼠实验中发现,柚皮素和柚皮苷均具有降脂效应,柚皮素可降低大鼠子宫旁脂肪组织中的 TG 含量并改善肥胖症。Mulvihill 等^[11]用高脂饮食喂养低密度脂蛋白受体敲除小鼠建立胰岛素抵抗动物模型,具有极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)过多、血脂异常和肥胖等胰岛素抵抗的多种特征。在禁食后给予柚皮素(1%或3%每公斤体重),结果发现柚皮素可通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)介导的转录增加肝脏脂肪酸氧化,抑制肝脏和肌肉中的固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)介导的脂质合成,降低肝脏胆固醇和胆固醇酯合成,减少 VLDL-TG 的产生和 VLDL-ApoB 的分泌而降低肝脏和肌肉组织中的 TG,最终调节血脂异常,全面提高胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性^[11]。近期一项研究同样表明,柚皮素可使肥胖大鼠的高血浆胆固醇浓度、TG 浓度和游离脂肪酸浓度得到显著改善^[12]。杨颖等^[13]对高脂模型大鼠研究发现,柚皮素可以通过上调单核细胞过氧化体增殖物激活型受体 δ ,降低血脂水平。Jung 等^[14]通过临床试验发现,高胆固醇血症者每天服用1颗含400 mg 柚皮苷的胶囊,持续服用8周后,血浆中 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)浓度降低,而 TG 和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)浓度无明显变化。综上所述,柚皮素可改善高脂血症在动物实验和临床试验中均得到了很好的证实。

2.3 柚皮素对高血压的影响

高血压是内皮功能受损的启动因子,能加剧 MS 相关性疾病的发生。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)功能异常是高血压和动脉硬化的主要病理基础。VSMC 在组成血管壁组织结构及维持血管张力中起主要作用,其迁移、增殖及合成大量的细胞外基质是血管内膜增厚、管腔狭窄的主要原因。大电导钙激活钾通道(big conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel, BKCa)功能异常与高血压、冠心病、缺血性脑卒中等疾病有关,它是血管张力的重要调节者之一,因而 BKCa 通道是治疗高血压等疾病的潜在药物靶点。Saponara 等^[15]研究

发现,柚皮素具有 BKCa 通道开放活性,能舒张大鼠动脉 VSMC。Chen 等^[16]研究发现,柚皮素能抑制 VSMC 增殖和迁移,其主要机制可能为:①呈剂量依赖性抑制 TNF- α 诱导的 VSMC 增殖和迁移;②通过抑制细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase, ERK/MAPK) 和 Akt 的磷酸化,而对 p38MAPK 和 JNK 无影响;③抑制血红素氧合酶 1 的表达,进而减少氧化应激。

2.4 柚皮素对高血糖和糖尿病的影响

高血糖和胰岛素抵抗是 MS 的典型症状。胰岛素抵抗可理解为机体周围组织对胰岛素反应降低,葡萄糖利用下降,血糖升高,最终导致糖尿病。Annadurai 等^[17-18]通过建立烟酰胺联合链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病 Wistar 大鼠模型,用柚皮素处理对照组 21 天后,发现柚皮素具有降血糖、抗氧化、保护糖尿病大鼠胰腺组织的作用及减轻高血糖所致的炎症反应。Sun 等^[19]对美国女性进行两个前瞻性队列研究,将两个队列的入选对象均随机分为两组,对照组受试期间予以摄取多酚类食物,进行两年的短期随访,发现体质指数、患高血压和患高脂血症比率均显著下降,随后测定尿液样本中多酚类(柚皮素、橙皮素、槲皮素、异鼠李素、儿茶素、表儿茶素、咖啡酸、阿魏酸 8 种)代谢产物的含量,结果发现多酚类食物的摄入可调节葡萄糖代谢、降低 2 型糖尿病患病风险。 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖等)是目前临床上治疗糖尿病的一类口服降糖药物,Priscilla 等^[20]通过体内外实验研究发现,柚皮素可抑制 α -葡萄糖苷酶活性,显著降低餐后血糖水平。国内学者通过建立高糖损伤心肌细胞模型(用 35 mmol/L 葡萄糖处理 H9c2 心肌细胞),发现柚皮苷可以通过抑制信号转导子和转录激活因子 3 通路保护 H9c2 心肌细胞对抗高糖引起的损伤^[21]。

2.5 柚皮素对动脉粥样硬化的影响

动脉内膜胆固醇酯的蓄积是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的始动因子。血管壁的炎症反应、血管内皮细胞的激活以及单核细胞对血管内皮细胞的黏附增加是 As 的早期表现。VSMC 增殖和迁移是 As 的初始环节。血管内皮生长因子可刺激 VSMC 增殖、促进炎症因子产生和动脉内斑块形成。Mulvihill 等^[22]研究发现,高脂饮食的小鼠主动脉窦和腹主动脉斑块面积明显增加,而用柚皮素治疗后,两处的斑块面积均减少约 70%,柚皮素减轻 As 是通过改善脂质代谢实现的。体外实验证实,柚皮

素可抑制 VSMC 增殖和迁移^[16,23]。Xu 等^[24]通过体内实验证实,柚皮素对血管紧张素 II 诱导的 VSMC 增殖和迁移有显著的抑制作用,抑制氧化应激,减少大鼠颈动脉球囊损伤后血管新生内膜生成,因此柚皮素是血管成形术后再狭窄的保护剂。利用 TaqMan 低密度阵列基因表达分析发现,柚皮素和橙皮素的代谢产物参与调节 As 的多种基因表达,如在血管壁中涉及的单核细胞黏附分子、趋化因子和细胞骨架成分的编码基因,减少 TNF- α 对内皮细胞的刺激,缓解 As^[25]。

此外, Mojzisoová 等^[26]发现黄酮类化合物槲皮素和柚皮素有抗心脏毒性作用,它们可显著降低抗肿瘤蒽环类药物柔红霉素诱导的 H9c2 心肌细胞毒性,而且可以抑制体外培养的心肌细胞凋亡。许爱斌等^[27]发现用柚皮素预处理可减少心肌缺血再灌注后心肌梗死面积,同时可以降低心肌梗死后心肌酶及低密度脂蛋白水平,对心肌有潜在的保护作用。

3 展 望

柚皮素作为一种黄酮类化合物,其药用价值得到越来越多的研究,其相关机制研究表明,柚皮素可影响磷酸腺苷活化蛋白激酶、PGC1 α /PPAR α 介导的脂肪细胞利用和保护线粒体功能,也抑制 TNF- α 介导的炎症反应和血管组织损伤,可改善肥胖、高血压、高脂血症、高血糖、糖尿病和 As 等 MS 症候群。柚皮素作为药用价值的研发,需考虑其口服药物对 CYP450 酶的影响。目前柚皮素在大量动物实验模型上已证实对改善 MS 有益,需要展开更多的临床观察,为治疗 MS 及相关性疾病提供新的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Chtourou Y, Fetoui H, Jemai R, et al. Naringenin reduces cholesterol-induced hepatic inflammation in rats by modulating matrix metalloproteinases-2, 9 via inhibition of nuclear factor kappaB pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 746: 96-105.
- [2] Arul D, Subramanian P. Naringenin (citrus flavonone) induces growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Pathol Oncol Res, 2013, 19 (4): 763-770.
- [3] Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Enazi MM, et al. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (34): 5 633-644.
- [4] Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status [J]. J Am

- Diet Assoc, 2009, 109 (6): 1 031-041.
- [5] Liu S, Serdula M, Janket SJ, et al. A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women[J]. Diabetes Care, 2004, 27 (12): 2 993-996.
- [6] Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2009, 9: 88.
- [7] Cho KW, Kim YO, Andrade JE, et al. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats[J]. Eur J Nutr, 2011, 50 (2): 81-88.
- [8] Horiba T, Nishimura I, Nakai Y, et al. Naringenin chalcone improves adipocyte functions by enhancing adiponectin production[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 323 (2): 208-214.
- [9] Hiraid S, Kim YI, Goto T, et al. Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages[J]. Life Sci, 2007, 81 (16): 1 272-279.
- [10] Yoshida H, Watanabe H, Ishida A, et al. Naringenin suppresses macrophage infiltration into adipose tissue in an early phase of high-fat diet-induced obesity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 454 (1): 95-101.
- [11] Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, et al. Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance[J]. Diabetes, 2009, 58 (10): 2 198-210.
- [12] Alam MA, Kauter K, Brown L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats[J]. Nutrients, 2013, 5 (3): 637-650.
- [13] 杨颖, 袁斌, 周春阳, 等. 柚皮苷及柚皮素对高脂模型大鼠单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体- δ 水平的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18 (1): 6-10.
- [14] Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects[J]. Clin Nutr, 2003, 22 (6): 561-568.
- [15] Saponara S, Testai L, Iozzi D, et al. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells[J]. Br J Pharmacol, 2006, 149 (8): 1 013-021.
- [16] Chen S, Ding Y, Tao W, et al. Naringenin inhibits TNF-alpha induced VSMC proliferation and migration via induction of HO-1[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50 (9): 3 025-031.
- [17] Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, et al. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats[J]. J Physiol Biochem, 2012, 68 (3): 307-318.
- [18] Annadurai T, Thomas PA, Geraldine P. Ameliorative effect of naringenin on hyperglycemia-mediated inflammation in hepatic and pancreatic tissues of Wistar rats with streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetes mellitus[J]. Free Radic Res, 2013, 47 (10): 793-803.
- [19] Sun Q, Wedick NM, Tworoger SS, et al. Urinary excretion of select dietary polyphenol metabolites is associated with a lower risk of type 2 diabetes in proximate but not remote follow-up in a prospective investigation in 2 cohorts of US women[J]. J Nutr, 2015, 145 (6): 1 280-288.
- [20] Priscilla DH, Roy D, Suresh A, et al. Naringenin inhibits alpha-glucosidase activity: a promising strategy for the regulation of postprandial hyperglycemia in high fat diet fed streptozotocin induced diabetic rats[J]. Chem Biol Interact, 2014, 210: 77-85.
- [21] 刘付贞, 潘德茂, 陈景福, 等. 柚皮苷抗高糖诱导的心肌细胞损伤作用与抑制 STAT3 通路有关[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (4): 345-350.
- [22] Mulvihill EE, Assini JM, Sutherland BG, et al. Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (4): 742-748.
- [23] Nhiem NX, Kiem PV, Minh CV, et al. A potential inhibitor of rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation from the pollen of typha angustata [J]. Arch Pharm Res, 2010, 33 (12): 1 937-942.
- [24] Xu C, Chen J, Zhang J, et al. Naringenin inhibits angiotensin II-induced vascular smooth muscle cells proliferation and migration and decreases neointimal hyperplasia in balloon injured rat carotid arteries through suppressing oxidative stress[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36 (10): 1 549-555.
- [25] Chanet A, Milenkovic D, Claude S, et al. Flavanone metabolites decrease monocyte adhesion to TNF-alpha-activated endothelial cells by modulating expression of atherosclerosis-related genes[J]. Br J Nutr, 2013, 110 (4): 587-598.
- [26] Mojzisová G, Sarisky M, Mirossay L, et al. Effect of flavonoids on daunorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyoblasts[J]. Phytother Res, 2009, 23 (1): 136-139.
- [27] 许爱斌, 王飞, 李俊峡, 等. 柚皮素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5 (4): 416-418.
- (此文编辑 文玉珊)