

## 白藜芦醇保护血管内皮细胞的作用与机制

杨扬<sup>1,2</sup> 张红<sup>1</sup> 刘振奎<sup>1,2</sup> 赵自刚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河北北方学院微循环研究所,河北张家口 075000; <sup>2</sup>河北北方学院附属第一医院儿科,河北张家口 075000

通信作者:赵自刚, Email: zzhyl@126.com

**【摘要】** 白藜芦醇是具有抗炎、抗氧化应激等多种生物活性的多酚类植物提取物。血管内皮细胞(VEC)是维持正常血管通透性、参与血管舒缩调节和物质交换的主要场所,VEC损伤在心血管疾病、慢性炎症、脓毒症等多种疾病或病理过程中发挥关键作用。研究表明,白藜芦醇通过调节一氧化氮(NO)及其相关酶、减轻氧化应激、抑制细胞凋亡等作用保护VEC,减轻内皮损伤,从而发挥良好的作用。

**【关键词】** 白藜芦醇; 血管内皮细胞; 一氧化氮; 氧化应激; 细胞凋亡

**基金项目:**河北省中医药管理局科研计划项目(2017213)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240103-00011

### Protective effect and mechanism of resveratrol on vascular endothelial cells

Yang Yang<sup>1,2</sup>, Zhang Hong<sup>1</sup>, Liu Zhenkui<sup>1,2</sup>, Zhao Zigang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Microcirculation, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

Corresponding author: Zhao Zigang, Email: zzhyl@126.com

**【Abstract】** Resveratrol is a polyphenolic plant extract with many biological activities such as anti-inflammation and anti-oxidative stress. Vascular endothelial cell (VEC) is the main sites for maintaining normal vascular permeability and participating in vasomotor regulation and substance exchange. VEC injury plays a key role in various diseases or pathological processes such as cardiovascular disease, chronic inflammation and sepsis. Studies have shown that resveratrol protects VEC and reduces endothelial damage by regulating nitric oxide (NO) and its related enzymes, reducing oxidative stress and inhibiting apoptosis, thereby exerting beneficial effects.

**【Key words】** Resveratrol; Vascular endothelial cell; Nitric oxide; Oxidative stress; Apoptosis

**Fund program:** Scientific Research Program of Traditional Chinese Medicine Administration of Hebei Province (2017213)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240103-00011

白藜芦醇是一种具有多种生物活性的天然多酚类物质,在葡萄、花生、大豆等植物和多种天然中药材中均可提取<sup>[1]</sup>,具有抗肿瘤<sup>[2]</sup>、抗炎<sup>[3]</sup>、改善血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)功能障碍<sup>[4]</sup>、减轻器官损伤<sup>[5-6]</sup>等作用。VEC属于单层扁平上皮细胞,存在于整个血液循环系统的管腔壁上,通过调控水、小溶质物质、气体以及阻挡血液中高分子物质的进出,发挥屏障功能,成为组织液与血液物质交换的重要场所,满足组织灌注、氧气供应、代谢废物运输等功能,成为维持微循环稳态、血管通透性的重要结构基础;同时通过自分泌、内分泌、旁分泌途径分泌多种血管活性物质调节血压、抗炎,保护自身结构与功能,并参与细胞信号转导、凝血与血栓、血管生成等过程<sup>[7]</sup>。高血压、高血糖、高脂肪、高碳酸血症、高尿酸血症、脓毒症等病理过程常造成VEC损伤;VEC损伤后细胞收缩、细胞骨架重构、穿泡作用增强,引起血管通透性增高,导致迟发性渗漏、白细胞及其介导的炎症因子渗漏,激活机体免疫应答、破坏抗炎-促炎平衡、凝血功能失调、循环系统功能紊乱,影响器官功能,加速疾病恶化进程<sup>[8]</sup>。本文综述白藜芦醇保护VEC的作用及相关机制,以期加深对白藜芦醇药理学作用的认识,为VEC

相关疾病的防治提供新思路。

### 1 白藜芦醇通过一氧化氮/一氧化氮合酶(nitric oxide/nitric oxide synthase, NO/NOS)调控VEC

NO是VEC产生的血管扩张因子,极易扩散进入平滑肌细胞,使平滑肌细胞松弛,扩张血管,使血压下降,可以说VEC是血压和血管张力调节的关键基础。NO生成的重要途径之一就是VEC中的L-精氨酸激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial NOS, eNOS),在辅因子四氢生物蝶呤作用下产生NO。NO生成减少和eNOS活性降低,是VEC功能障碍的主要途径之一<sup>[9]</sup>。

闫启光<sup>[10]</sup>连续7d使用白藜芦醇治疗血栓形成小鼠,发现白藜芦醇能延长小鼠凝血时间,并在一定程度上抑制尾部血栓的形成,通过增加eNOS促进NO生成,发挥保护血管的作用。当代人社会心理压力较大,长期慢性应激成为内皮功能障碍的危险因素。有研究显示,慢性中度应激可引起大鼠内皮功能障碍和炎症因子生成增多,白藜芦醇治疗提高了eNOS的表达,降低了炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukins, IL-1 $\beta$ 、IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等水平,表明

白藜芦醇通过上调 eNOS 抑制多种炎症因子,发挥干预慢性应激后内皮功能障碍的作用<sup>[11]</sup>。B 细胞白血病前转录因子调节蛋白 1 (pre B-cell leukemia transcription factor regulating protein 1, PREP1) 可损害正常新陈代谢,使主动脉增厚,导致内皮功能障碍,白藜芦醇能下调 PREP1、eNOS Thr495 及促炎因子表达,增加抗氧化分子水平,改善内皮功能障碍<sup>[12]</sup>。白藜芦醇主要通过增加 eNOS 磷酸化表达和 NO 产生保护 VEC 功能,对马凡综合征内皮功能障碍造成的动脉硬化有一定干预作用<sup>[13]</sup>。白藜芦醇通过上调 eNOS 增加 NO,使 NO 与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 达到平衡,以此来保护心脏中的 VEC<sup>[14]</sup>。杨霄曼等<sup>[15]</sup>研究发现,大鼠心肌微血管内皮细胞 (myocardial microvascular endothelial cell, MMVEC) 增殖、迁移和体外官腔结构的形成等均伴随腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的参与, AMPK 参与调节一系列细胞过程 (线粒体代谢、细胞凋亡、炎症、细胞生长等),增加 eNOS 磷酸化,白藜芦醇通过 AMPK/eNOS 信号通路促进大鼠 MMVEC 体外增殖与血管新生。

上述研究表明,白藜芦醇通过 NO/NOS 调控 VEC 增殖、生长等生物过程,提示白藜芦醇对与 NO/NOS 相关的内皮细胞功能障碍相关疾病具有一定的干预作用,但还缺乏更多的临床资料支持。

## 2 白藜芦醇减轻 VEC 的氧化应激损伤

**2.1 氧化应激损伤内皮细胞及白藜芦醇的作用:** ROS 是一把“双刃剑”。少量 ROS 通过氧化还原信号诱导细胞保护作用,但当 ROS 超过机体可清除的范围后,过量 ROS 对细胞结构造成损害,引起氧化应激损伤。过量 ROS、氧自由基、过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、超氧自由基等引起的氧化应激反应和大量炎症因子释放,损害 VEC 屏障和功能<sup>[16-17]</sup>。白藜芦醇具有酚环、共轭双键,还具有“3, 4, 5 位”3 个羟基的特征,具有强大的抗氧化应激作用,可从多种途径发挥抗 VEC 损伤的作用<sup>[18]</sup>。有研究显示,白藜芦醇可通过减少缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 后视网膜微血管中 ROS 和超氧自由基的产生,预防缺血引起的小动脉内皮功能障碍,保护神经和血管;白藜芦醇也可以减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 造成的损伤<sup>[19-20]</sup>;还可通过减少 ROS 产生,改善线粒体膜塌陷,对高糖所致的 VEC 发挥保护作用<sup>[21]</sup>。

**2.2 白藜芦醇通过调节沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 抗氧化应激保护 VEC:** SIRT1 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖的 Sirtuin 脱乙酰基酶家族,其通过自身特有的去乙酰化作用使底物发生去乙酰化,进而调节生物代谢和衰老等过程。它不仅能作为细胞中的营养状态分子传感器,还调控氧化应激,进而参与脓毒症肝、肺损伤的发病过程<sup>[22-23]</sup>。白藜芦醇是 SIRT1 特异性激动剂,直接或间接影响 SIRT1 及其上下游分子,发挥抗氧化应激作用<sup>[24]</sup>,进而减轻脓毒症模型肠黏膜屏障损伤<sup>[25]</sup>与心肌细胞能量代谢障碍<sup>[26]</sup>。

研究显示,长期高脂饮食使小鼠胸主动脉 VEC 排列紊乱,管壁增厚,氧化应激蛋白 p66Shc 表达增加,促进线粒体产生大量 ROS,引起细胞氧化应激损伤;白藜芦醇干预后,主动脉 VEC 的 p66Shc 蛋白表达减少、SIRT1 蛋白表达增加,血管壁增厚程度和内皮细胞排列紊乱情况均有所改善,说明白藜芦醇的特异性靶分子 SIRT1 可以通过抑制 p66Shc 改善高脂饮食导致的小鼠胸主动脉 VEC 氧化应激损伤。在细胞水平,当运用 SIRT1 抑制剂 EX527 时可明显抑制白藜芦醇对明棕榈酸改善 HUVEC 焦亡的作用,说明白藜芦醇通过提高 SIRT1 表达改善氧化应激引起的 HUVEC 焦亡<sup>[27]</sup>。高血糖可诱导 ROS 增加,引起血管结构紊乱和 VEC 功能障碍, Huang 等<sup>[28]</sup>运用白藜芦醇干预糖尿病小鼠发现,白藜芦醇通过激活 SIRT1 抑制 SIRT1 下游叉头框转录因子 O1,增加 VEC 耐受氧化应激的能力,减轻了高血糖引起的 VEC 功能障碍和血管结构紊乱,促进了伤口愈合。高血糖环境还可以引起 ROS 的相关防御机制失衡,破坏脂质、蛋白质、核酸在内的大分子物质,加剧 VEC 功能障碍。在糖尿病大鼠模型中, AMPK/SIRT1 激活抑制了高血糖诱导的 VEC 氧化应激和凋亡,白藜芦醇可激活高糖条件下的心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cell, CMEC) AMPK 和 SIRT1 表达;一方面, SIRT1 过表达可增加 AMPK 上游分子肝激酶 B1 表达,从而增强 AMPK 活性;另一方面, AMPK 也可通过增加 NAD 水平促进 SIRT1 表达,沉默 SIRT1 后减弱了白藜芦醇对高糖环境下 CMEC 氧化应激的保护作用,可见白藜芦醇通过 AMPK/SIRT1 活化减轻高糖诱导的大鼠 CMEC 氧化应激损伤<sup>[29]</sup>。

**2.3 白藜芦醇通过核转录因子与核因子改善氧化应激造成的内皮细胞损伤:** 核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 作为调控多种炎症细胞因子基因表达的转录因子,与 ROS 相互作用, NF- $\kappa$ B 依赖基因转录影响细胞内 ROS 产生,反过来, NF- $\kappa$ B 活性也受 ROS 调节;根据环境不同, ROS 可以抑制和激活 NF- $\kappa$ B 信号,协调炎症反应、先天免疫及细胞分化、增殖和存活<sup>[30]</sup>。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激 HUVEC 模拟脓毒症细胞损伤模型上,白藜芦醇预处理提高了细胞增殖与迁移能力,细胞内 ROS 含量及 NF- $\kappa$ B 激活入核率均显著下降,表明白藜芦醇可降低 LPS 诱发 ROS 凝聚,抑制 NF- $\kappa$ B 活化和进入细胞核,发挥内皮屏障保护作用<sup>[31]</sup>。急性心肌梗死再灌注后, VEC 损伤和炎症因子激活加重炎症反应,心肌 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 NF- $\kappa$ B 在缺血区域的表达明显增加,白藜芦醇干预显著减低了 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 表达,通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导发挥抗炎作用、增强抗氧化防御,以防止心肌缺血性损伤<sup>[32]</sup>。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是调控氧化应激的关键转录因子,在诱导机体抗氧化应答中起重要作用, Nrf2 活化对内皮的有益作用主要来自下游抗氧化和抗炎基因靶标, Nrf2 亦可增强白藜芦醇的抗氧化应激作用<sup>[33]</sup>。下肢 I/R 损伤常见于血管外科,其发生涉及一系列炎症过程,随着血流再灌注,中性粒细胞、

肌细胞、VEC 和血管周围组织产生大量 ROS 释放到体内, 导致 ROS 过量并诱发氧化应激反应。大鼠下肢 I/R 后, 可见下肢血管内膜 VEC 体积增大、管腔表面粗糙, 白藜芦醇显著改善了血管的这种病理状态, Nrf2 抑制剂 ML385 降低了白藜芦醇的有益作用, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 增加、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 不同程度减低, 说明白藜芦醇通过调节 Nrf2 信号转导缓解下肢 I/R 大鼠股动脉组织中的氧化应激<sup>[34]</sup>。研究也显示, 白藜芦醇联合紫檀芪通过微小 RNA-27b (microRNA-27b, miR-27b)/Nrf2 通路能降低高糖环境下 VEC 的受损程度<sup>[35]</sup>。

**2.4 白藜芦醇通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 改善氧化应激受损的 VEC:** PI3K 是磷脂激酶家族中的重要组成之一, 具有蛋白激酶活性和脂类激酶活性, PI3K/ 丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine protein kinase, Akt) 信号转导通路参与炎症、免疫、细胞凋亡、新生血管生成, 糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 是 Akt 下游因子, 三者联合被称为 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路, 可调节 VEC 生长、分化、凋亡<sup>[36]</sup>。左惠荣等<sup>[37]</sup>用 20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇预处理 CMEC 2 h 后进行缺氧复氧处理, 在减轻细胞损伤的同时, 提高了磷酸化 Akt (phosphorylation of Akt, p-Akt) 和 Akt 的蛋白表达, PI3K 特异性抑制剂 LY294002 降低了白藜芦醇预处理的作用, 证实白藜芦醇通过调控 PI3K/Akt 通路减轻缺氧复氧引起的 CMEC 损伤; 低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 作为缺血缺氧条件下的一种转录因子, 通过  $\alpha$  亚基促进下游相关基因的转录和表达, 参与细胞代谢与血管生成, HIF-1 $\alpha$  对氧浓度变化十分敏感, 通过检测 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达, 发现白藜芦醇预处理后 HIF-1 $\alpha$  明显升高, 细胞凋亡明显减少, 说明白藜芦醇可能通过 PI3K/Akt 信号通路激活 HIF-1 $\alpha$  蛋白, 实现对 CMEC 的保护作用<sup>[37]</sup>。在  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导 HUVEC 损伤的细胞模型上<sup>[38]</sup>, 用低、中、高浓度白藜芦醇预处理 2 h, 发现白藜芦醇对 VEC 损伤具有修复作用, 表现为细胞活力提高, 细胞凋亡率降低及 ROS 生成减少, 白藜芦醇预处理抑制了  $\text{H}_2\text{O}_2$  引起的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3)、P- 选择素、P- 选择素糖蛋白配体 1、血管性血友病因子、NF- $\kappa\text{B}$ 、GSK-3 $\beta$ 、磷酸化 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38 MAPK)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)、磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylation of extracellular regulated protein kinases, p-ERK) 等蛋白高表达及 p-Akt 蛋白低表达, 且白藜芦醇的作用可被 MAPK 通路激活剂茴香霉素和姜黄素负性调节, 这些结果表明白藜芦醇通过 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ 、NF- $\kappa\text{B}$ 、MAPK 信号通路修复 HUVEC 氧化损伤。王宇霆等<sup>[39]</sup>的研究也显示, 白藜芦醇在提高  $\text{H}_2\text{O}_2$  处理后 HUVEC 细胞活力、降低 MDA 和 ROS 生成、促进 SOD 生成的同时, 还提高了磷酸化 Nrf2 (phosphorylation of Nrf2, p-Nrf2)、p-Akt、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylation of mammalian target of rapamycin, p-mTOR) 的

蛋白表达, PI3K/Akt 阻断剂 LY294002 抑制了白藜芦醇的抗氧化作用及提高上述蛋白表达的作用, 证实白藜芦醇抗  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导氧化应激的作用与 PI3K/Akt/mTOR 通路也息息相关。

**2.5 白藜芦醇调节自噬相关氧化应激保护 VEC:** 自噬是细胞的一种保护机制, 当细胞中异物或营养物质不足时, 自噬途径被激活, 保护细胞免受损伤, 但过度自噬会引起细胞损伤、加速血管疾病恶化, 参与血管高通透性的形成<sup>[40]</sup>。自噬影响 VEC 连接、调节黏附分子的表达<sup>[41]</sup>, 通过调节 VEC 自噬可以抑制中性粒细胞、单核细胞浸润<sup>[42]</sup>。

糖尿病引起 VEC 过度凋亡和功能障碍, 受损 VEC 使血管失去保护作用, 逐渐加重糖尿病引起的内皮损伤, 高糖环境还抑制了 VEC 释放营养因子, 最终导致一系列血管并发症。miR-142-3p 增加会损害细胞, SPRED2 作为 miR-142-3p 的下游靶标, 可激活细胞自噬, 在糖尿病和高葡萄糖诱导的细胞损伤中起保护作用。Sha 等<sup>[43]</sup>通过糖化低密度脂蛋白 (glycated-low density lipoprotein, Gly-LDL) 诱导 HUVEC 损伤模型, 随着白藜芦醇药物浓度增高细胞活性越高, 不同剂量白藜芦醇均降低了 miR-142-3p 表达, 增加 SPRED2 表达, 且呈剂量依赖性, 自噬相关蛋白 [微管相关蛋白 1 轻链 3 (light chain 3, LC3 II/I) 和 Beclin 1] 表达减低, 揭示了白藜芦醇通过 miR-142-3p/SPRED2 降低内皮细胞自噬, 从而减轻高血糖引起的血管损伤。磷酸激酶 / 蛋白激酶 A (phosphoribulokinase/protein kinase A, PRKA/PKA) 对自噬具有调节作用<sup>[44]</sup>, AMPK/SIRT1 信号通路对于内皮细胞自噬也至关重要<sup>[45]</sup>。Chen 等<sup>[46]</sup>发现, 白藜芦醇通过诱导 HUVEC 自噬减轻炎症反应, 增加了内皮细胞中 SIRT1 的含量, 且白藜芦醇通过 SIRT1 诱导内皮自噬, 白藜芦醇还增加了 VEC 中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平, 激活 AMPK, 且通过 PRKA/AMPK 通路激活 SIRT1, 说明白藜芦醇通过 cAMP-PRKA-AMPK-SIRT1 信号通路介导调节自噬。

上述研究表明, 白藜芦醇对 VEC 具有很好的抗氧化损伤作用, 尤其对保护静脉 VEC 的作用明显, 后续可深入研究白藜芦醇对动脉血管的作用, 为临床应用奠定良好扎实的理论基础。

### 3 白藜芦醇抑制 VEC 凋亡

VEC 凋亡在多种疾病进展过程中起核心作用。线粒体通透性增加、线粒体膜功能破坏、线粒体酶细胞色素 C 释放到细胞质激活 caspase-3, 引起凋亡。氧化低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, oxLDL) 有利于激活 VEC 线粒体释放细胞色素 C 使 caspase-3 激活, 导致细胞凋亡<sup>[47]</sup>。Ou 等<sup>[48]</sup>用白藜芦醇预处理 HUVEC 2 h 再用 200 mg/L oxLDL 刺激 16 h, 白藜芦醇预处理的 HUVEC 线粒体膜通透性降低, 细胞色素 C 释放减少, caspases-3 蛋白表达也下降; 在 HUVEC 中加入  $\text{H}_2\text{O}_2$  再加入白藜芦醇干预, 发现  $\text{H}_2\text{O}_2$  明显增加了细胞凋亡率, 白藜芦醇干预明显减低了细胞凋亡率<sup>[49]</sup>。

### 4 白藜芦醇促进 VEC 损伤后修复

罗兰等<sup>[50]</sup>采用颈总动脉球囊损伤大鼠模型, 在损伤段局部涂擦含白藜芦醇的凝胶连续 14 d, 通过病理涂片发现,

白藜芦醇治疗后损伤的血管管腔狭窄程度明显减轻,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达明显增加,说明白藜芦醇在短期内能够通过VEGF修复VEC、促进血管新生、增强内皮化程度、修复颈总动脉球囊损伤术后大鼠血管。内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)是骨髓源性VEC的前体,通过归巢到血管缺血部位参与VEC修复、促进血管新生,白藜芦醇可通过增加EPC数量、促进增殖分化及成血管能力,修复损伤的VEC<sup>[51]</sup>,通过降低NF- $\kappa$ B活化下调TNF- $\alpha$ 处理EPC后的黏附分子表达<sup>[52]</sup>。贺立娟等<sup>[53]</sup>将白藜芦醇联合EPC移植治疗钡中毒肾损伤大鼠,联合治疗后大鼠肾脏组织和功能损伤明显减轻。顾俊等<sup>[54]</sup>发现大鼠行主动脉内膜剥脱术后,小剂量白藜芦醇可促进EPC动员,增加大鼠外周循环EPC含量,从而加快损伤VEC的修复及抑制内膜增生,大剂量白藜芦醇只能抑制术后4周的内膜增生。上述研究表明,白藜芦醇在抗内皮细胞凋亡和促进细胞修复中具有一定作用,但对于高血压、糖尿病、心脑血管疾病等发生过程中内皮损害的干预作用还需要更多实验研究去证实。

## 5 总结与展望

综上所述,白藜芦醇可通过多途径、多靶点发挥内皮细胞保护作用,对于血管内皮相关疾病的防治具有潜在的应用价值。对于不良生活习惯(如高油高脂饮食、吸烟等)引起的慢性血管内皮损伤相关疾病(如高血压、冠心病、糖尿病等)的治疗、控制作用需要不断深入,力争形成以白藜芦醇为代表的一系列中药或中药成分在慢病控制、管理中的疾病控制策略。同样,白藜芦醇对脓毒症、百草枯中毒模型动物也发挥了良好的干预作用<sup>[55-56]</sup>,其对于脓毒症、重症休克、微生物感染、急性胰腺炎等急危重症引起内皮损伤的早期干预作用及干预策略的研究,也值得深入探索,为中医药防治急危重症提供新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Burns J, Yokota T, Ashihara H, et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50 (11): 3337-3340. DOI: 10.1021/jf0112973.
- Talib WH, Alsayed AR, Farhan F, et al. Resveratrol and tumor microenvironment: mechanistic basis and therapeutic targets [J]. *Molecules*, 2020, 25 (18): 4282. DOI: 10.3390/molecules25184282.
- Meng TT, Xiao DF, Muhammed A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol [J]. *Molecules*, 2021, 26 (1): 229. DOI: 10.3390/molecules26010229.
- Parsamanesh N, Asghari A, Sardari S, et al. Resveratrol and endothelial function: a literature review [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105725. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105725.
- 王旭青, 赵自刚, 牛春雨, 等. 白藜芦醇干预内毒素休克的作用与机制 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 434-437. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.030.
- Li JJ, Zeng XT, Yang FX, et al. Resveratrol: potential application in sepsis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821358. DOI: 10.3389/fphar.2022.821358.
- Sturtzel C. Endothelial cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 71-91. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8\_4.
- Hellenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM. Regulation and dysregulation of endothelial permeability during systemic inflammation [J]. *Cells*, 2022, 11 (12): 1935. DOI: 10.3390/cells11121935.
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (2): 307-321. DOI:

- 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
- 闫启光. 白藜芦醇抗血栓作用实验研究 [J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19 (13): 58-59. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2010.13.042.
- Gacar G, Gocmez SS, Halbutogullari ZS, et al. Resveratrol improves vascular endothelial dysfunction in the unpredictable chronic mild stress model of depression in rats by reducing inflammation [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 438: 114186. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114186.
- Cabaro S, Agognon AL, Nigro C, et al. Resveratrol improves endothelial function by a PREP1-mediated pathway in mouse aortic endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15): 11891. DOI: 10.3390/ijms241511891.
- Mieremet A, van der Stoel M, Li SY, et al. Endothelial dysfunction in Marfan syndrome mice is restored by resveratrol [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 22504. DOI: 10.1038/s41598-022-26662-5.
- Zhang HR, Morgan B, Potter BJ, et al. Resveratrol improves left ventricular diastolic relaxation in type 2 diabetes by inhibiting oxidative/nitrative stress: *in vivo* demonstration with magnetic resonance imaging [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 (4): H985-H994. DOI: 10.1152/ajpheart.00489.2010.
- 杨宵曼, 刘铭雅, 朱伟, 等. 白藜芦醇调控腺苷酸活化蛋白激酶-内皮型一氧化氮合酶信号通路促进大鼠心肌微血管内皮细胞的血管生成 [J]. *上海医学*, 2013, 36 (9): 787-791. 前插 1.
- Zheng DD, Liu J, Piao HL, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039241.
- Morris G, Puri BK, Olive L, et al. Endothelial dysfunction in neurodegenerative disorders—causes and suggested treatments [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1): 305. DOI: 10.1186/s12916-020-01749-w.
- Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (5): 250. DOI: 10.3390/nu8050250.
- Chronopoulos P, Manicam C, Zadeh JK, et al. Effects of resveratrol on vascular function in retinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (4): 853. DOI: 10.3390/antiox12040853.
- 潘福祥. 白藜芦醇减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>联合氧化三甲胺诱导的人脐静脉内皮细胞衰老及其可能机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2019. DOI: 10.27020/d.cnki.gfjyu.2019.000811.
- 邱军辉. 白藜芦醇对高糖诱导内皮细胞损伤的保护作用及相关机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022. DOI: 10.26921/d.cnki.ganyu.2022.000654.
- 陈梦晓, 张怡人, 王毅, 等. SIRT1调控Nrf2/HO-1信号通路在脓毒症肝损伤中的作用及其机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (6): 598-603. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220815-00744.
- 张怡人, 陈梦晓, 王毅, 等. SIRT1调控Nrf2/HO-1信号通路对脓毒症诱导的急性肺损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (3): 244-249. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220815-00745.
- Li HG, Xia N, Hasselwander S, et al. Resveratrol and vascular function [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2155. DOI: 10.3390/ijms20092155.
- 古丽菲热·塔依尔, 杨春波, 李祥, 等. 白藜芦醇激活沉默信息调节子1抑制NLRP3炎症小体对脓毒症肠道黏膜屏障功能损伤的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 535-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210218-00249.
- 赵华杰. 白藜芦醇对脓毒症大鼠心肌能量代谢的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (12): 980-983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.008.
- 龙月明. 白藜芦醇通过SIRT1-p66Shc-NLRP3通路改善高脂饮食和棕榈酸诱导的血管内皮细胞焦亡的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022. DOI: 10.26921/d.cnki.ganyu.2022.001218.
- Huang XZ, Sun J, Chen G, et al. Resveratrol promotes diabetic wound healing via SIRT1-FOXO1-c-Myc signaling pathway-mediated angiogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 421. DOI: 10.3389/fphar.2019.00421.
- Li JY, Feng ZK, Lu BE, et al. Resveratrol alleviates high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in rat cardiac microvascular endothelial cell through AMPK/Sirt1 activation [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 34: 101444. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101444.
- Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (8): 752. DOI: 10.3390/antiox9080752.
- 郭智东, 吴锦鸿, 赵雪, 等. 白藜芦醇对脓毒症血管内皮屏障功能的保护作用及其机制研究 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2021, 14 (4): 281-289. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2021.04.004.
- Li JB, Xie CY, Zhuang JL, et al. Resveratrol attenuates

- inflammation in the rat heart subjected to ischemia-reperfusion: role of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11 (2): 1120-1126. DOI: 10.3892/mmr.2014.2955.
- [33] Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 (1): H18-H124. DOI: 10.1152/ajpheart.00260.2010.
- [34] Song XJ, Liu ZL, Zeng R, et al. Resveratrol alleviates vascular endothelial damage caused by lower-extremity ischemia reperfusion (I/R) through regulating Keap1/Nrf2 signaling-mediated oxidative stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5556603. DOI: 10.1155/2021/5556603.
- [35] Sakshi S, Jayasuriya R, Sathish Kumar RC, et al. MicroRNA-27b impairs Nrf2-mediated angiogenesis in the progression of diabetic foot ulcer [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (13): 4551. DOI: 10.3390/jcm12134551.
- [36] Wang ZT, Ma J, He YS, et al. Nrf2-mediated liver protection by 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid against pyrrolizidine alkaloid-induced toxicity through PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154162. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154162.
- [37] 左惠荣, 党晶艺, 张荣庆, 等. 白藜芦醇抑制缺氧复氧诱导心肌微血管内皮细胞凋亡的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15 (2): 183-187. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2013.02.021.
- [38] Lou ZK, Li XG, Zhao XL, et al. Resveratrol attenuates hydrogen peroxide-induced apoptosis, reactive oxygen species generation, and PSGL-1 and VWF activation in human umbilical vein endothelial cells, potentially via MAPK signalling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (2): 2479-2487. DOI: 10.3892/mmr.2017.8124.
- [39] 王宇霆, 周海燕, 吕小翠. 白藜芦醇对过氧化氢氧化应激损伤人脐静脉血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93 (15): 1174-1177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.15.015.
- [40] 王盛标, 殷爽, 李云峰, 等. 细胞自噬对脂多糖介导血管通透性增加的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 673-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.001.
- [41] Reglero-Real N, Pérez-Gutiérrez L, Yoshimura A, et al. Autophagy modulates endothelial junctions to restrain neutrophil diapedesis during inflammation [J]. *Immunity*, 2021, 54 (9): 1989-2004. e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.012.
- [42] Hua YQ, Zhang J, Liu QQ, et al. The induction of endothelial autophagy and its role in the development of atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 831847. DOI: 10.3389/fcvm.2022.831847.
- [43] Sha WJ, Liu MZ, Sun DS, et al. Resveratrol improves Gly-LDL-induced vascular endothelial cell apoptosis, inflammatory factor secretion and oxidative stress by regulating miR-142-3p and regulating SPRED2-mediated autophagy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (5): 6878-6889. DOI: 10.18632/aging.202546.
- [44] Iannucci LF, Di Benedetto G, Lefkimiatis K. PRKA/PKA signals and autophagy: space matters [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (6): 1563-1564. DOI: 10.1080/15548627.2021.1924501.
- [45] Wang SY, Li HY, Yuan MH, et al. Role of AMPK in autophagy [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1015500. DOI: 10.3389/fphys.2022.1015500.
- [46] Chen ML, Yi L, Jin X, et al. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (12): 2033-2045. DOI: 10.4161/auto.26336.
- [47] Chiu TH, Ku CW, Ho TJ, et al. Schisanhenol attenuates OxLDL-induced endothelial dysfunction via an AMPK-dependent mechanism [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51 (6): 1459-1475. DOI: 10.1142/S0192415X23500660.
- [48] Ou HC, Chou FP, Sheen HM, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound in red wine, protects against oxidized LDL-induced cytotoxicity in endothelial cells [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364 (1-2): 196-204. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.06.018.
- [49] 艾来提·塔来提, 吴建江, 王江. 白藜芦醇对氧化应激环境中人脐静脉内皮细胞衰老和增殖及凋亡的影响 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (12): 1952-1954. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.12.033.
- [50] 罗兰, 熊颖, 国奥, 等. 白藜芦醇对颈总动脉球囊损伤术后大鼠血管的修复作用 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46 (6): 538-544. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.06.02.
- [51] 张静, 楚海荣, 郭英, 等. 白藜芦醇对内皮祖细胞功能的影响 [J]. *青岛医药卫生*, 2015, 47 (4): 283-285. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5571.2015.04.019.
- [52] Zhang YF, Liu HH, Tang WL, et al. Resveratrol prevents TNF- $\alpha$ -induced VCAM-1 and ICAM-1 upregulation in endothelial progenitor cells via reduction of NF- $\kappa$ B activation [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (9): 300060520945131. DOI: 10.1177/0300060520945131.
- [53] 贺立娟, 马春磊, 申玉兰, 等. 白藜芦醇联合内皮祖细胞移植修复肾致大鼠的肾损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23 (13): 2055-2060. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1689.
- [54] 顾俊, 王长谦, 张大东, 等. 白藜芦醇对损伤动脉再内皮化和内膜增生的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (10): 829-834. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2006.10.001.
- [55] 刘新强, 温妙云, 韩永丽, 等. 白藜芦醇改善脓毒症脑病大鼠认知功能障碍的机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (10): 1189-1193. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00531.
- [56] 赵光举, 李声琴, 洪光亮, 等. 白藜芦醇对百草枯中毒小鼠肺损伤的干预及机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.007.

(收稿日期: 2024-01-03)  
(责任编辑: 张耘菲 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 住院患者复杂程度的变化趋势

临床经验表明,随着时间的推移,住院患者的复杂程度逐渐增加,但很少有研究对这一现象进行评估。近期加拿大学者进行了一项队列研究,旨在评估15年内住院患者复杂性指标是否有变化。研究者利用2002年4月1日至2017年1月31日基于人口的卫生健康数据,分析了加拿大不列颠哥伦比亚省住院患者的复杂性趋势。该研究纳入了年龄 $\geq 18$ 岁的个体,其主要诊断不涉及妊娠、分娩、产褥期或围产期。数据分析时间为2023年7月至11月。研究暴露时间为15年。研究的复杂性指标主要包括入院时患者特征(如高龄、多重疾病、多药治疗、最近的住院史)、住院期间特征(如急诊科转诊、多种急性医疗问题、重症监护病房治疗、住院时间延长、住院期间不良事件、住院期间死亡),以及出院后30d结局(如计划外再入院、全因病死亡率)。采用Logistic回归法分析整个15年研究期间每个复杂性指标的相对变化。结果显示:最终研究队列包括1 272 444例研究个体,其中3 367 463例为非选择性急诊入院病例,中位年龄为66(48, 79)岁;女性占49.1%,男性占50.8%。相对于研究开始时,研究结束时住院患者更有可能通过急诊科入院[优势比(OR)=2.74, 95%可信区间(95%CI)为2.71~2.77],入院时患者多种疾病并存(OR=1.50, 95%CI为1.47~1.53)、多药治疗(OR=1.82, 95%CI为1.78~1.85)、需接受5种或更多急性医疗问题治疗(OR=2.06, 95%CI为2.02~2.09)或住院期间经历不良事件(OR=1.20, 95%CI为1.19~1.22)的概率均增加。研究期间,重症监护病房入住率(OR=0.96, 95%CI为0.95~0.97)和住院期间病死率(OR=0.81, 95%CI为0.80~0.83)下降,但出院后30d内非计划再入院风险(OR=1.14, 95%CI为1.12~1.16)和出院后30d死亡风险(OR=1.28, 95%CI为1.25~1.31)均增加。研究人员据此得出结论:从大多数指标来看,随着时间的推移,住院患者的复杂性会不断增加,卫生系统规划应考虑这些趋势。

蒋佳维, 编译自《JAMA Intern Med》, 2024, 184(2): 183-192