

- bient polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk of Chinese population[J]. *Proc Acad Sci*, 2009, 106(50):21063-21067.
- [15] Becher H, Ramroth H, Ahrens W, et al. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(3):451-457.
- [16] Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2012, 85(4):341-351.
- [17] Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005 [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3):431-446.
- [18] Cioroiu BI, Tarcau D, Cucu-Man S, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in lung tissue of patients with pulmonary cancer from Romania. Influence according as demographic status and ABO phenotypes [J]. *Chemosphere*, 2013, 20(92):504-511.
- [19] Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, et al. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(9):970-978.
- [20] Hu Y, Bai Z, Zhang L, et al. Health risk assessment for traffic policemen exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Tianjin, China [J]. *Sci Total Environ*, 2007, 382(3):240-250.
- [21] Xia Z, Duan X, Qiu W, et al. Health risk assessment on dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Taiyuan, China [J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408(22):5331-5337.
- [22] Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(2):98-103.
- [23] Hsu P, Chen I, Pan C, et al. Sperm DNA damage correlates with polycyclic aromatic hydrocarbons biomarker in coke-oven workers [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006, 79(5):349-356.
- [24] Xia Y, Han Y, Zhu P, et al. Relation between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and human semen quality [J]. *Environ Sci Technol*, 2009, 43(12):4567-4573.
- [25] Xia Y, Zhu P, Han Y, et al. Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to idiopathic male infertility [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(5):1067-1074.
- [26] Gladen BC, Zadorozhnaja TD, Chislovska N, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2000, 19(11):597-603.
- [27] Madhavan ND, Naidu KA. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women [J]. *Hum Exp Toxicol*, 1995, 14(6):503-506.
- [28] Yu Y, Wang X, Wang B, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon residues in human milk, placenta, and umbilical cord blood in Beijing, China [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(23):10235-10242.
- [29] Choi H, Jedrychowski W, Spengler J, et al. International studies of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and fetal growth [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(11):1744-1750.
- [30] Choi H, Rauh V, Garfinkel R, et al. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(5):658-665.
- [31] Dejmeek J, Solansky I, Benes I, et al. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(12):1159-1164.
- [32] Xu X, Hu H, Kearney GD, et al. Studying the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on peripheral arterial disease in the United States [J]. *Sci Total Environ*, 2013, 2013(461/462):341-347.
- [33] Ada AO, Yilmazer M, Suzen S, et al. Cytochrome P450 (CYP) and glutathione S-transferases (GST) polymorphisms (CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and urinary levels of 1-hydroxypyrene in Turkish coke oven workers [J]. *Genet Mol Biol*, 2007, 30(3):511-519.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-04-16)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.048

## 牛蒡子苷对糖尿病微血管病变的作用机制研究进展\*

付元元 综述, 赵 语<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属大学城医院药学部 401331)

关键词:牛蒡子苷;牛蒡子;糖尿病微血管病变;糖尿病视网膜病变;糖尿病肾病

中图分类号:R962

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2813-03

糖尿病是世界上发病率最高疾病之一,它所引起的糖代谢

紊乱会引发非酶糖基化终末产物的形成、蛋白激酶活化、氧化

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科研项目(2011-2-022)。 作者简介:付元元(1987-),药师,在读硕士,主要从事药物新制剂及应用基础研究。  
<sup>△</sup> 通讯作者: E-mail: zhaoyuu@hotmail.com。

应激反应、多元醇通路激活等生化异常,最后导致一系列的微血管病变,包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足等<sup>[1-2]</sup>,对人类健康造成严重威胁。

牛蒡子苷(arctiin,ARC)是从菊科牛蒡属牛蒡的干燥成熟果实牛蒡子中经过醇提取分离而来的木脂素类化合物,ARC在消化道肠菌及肝脏中的儿茶酚-O-甲基转移酶的作用下形成牛蒡子苷元而发挥生物学作用<sup>[3]</sup>。现代药理学研究表明,ARC具有调节免疫、抗炎、抗肿瘤、降血糖等多重功效。作者通过阅读近十年相关文献,就ARC对糖尿病微血管病变的作用机制作一综述。

## 1 ARC的降糖作用

糖尿病微血管病变的首要因素就是高血糖,继而引起一系列的病理改变。有实验表明ARC可显著降低糖尿病小鼠的随机血糖值和糖化血清蛋白值,但其降血糖功能的机制可能与促进胰岛B细胞的修复、提高胰岛素的释放无关,而与促进组织的葡萄糖摄取,抑制 $\alpha$ -葡萄糖糖苷酶,增加胰岛素敏感性有关,其降血糖机制需要进一步研究<sup>[4]</sup>。

## 2 对醛糖还原酶(AR)的抑制作用

AR是多元醇通路的限速酶,高糖状态下,醛糖还原酶活性增加,多元醇代谢通路激活,引起细胞渗透性损伤,细胞内肌醇和谷胱甘肽水平下降, $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶活性下降,细胞和组织缺氧,内皮细胞受损<sup>[5]</sup>。一般认为,多元醇通路激活发生于糖尿病微血管病变信号通路中的上游,因此AR抑制剂可以阻断多元醇通路代谢,延缓糖尿病微血管病变的发展。实验研究显示牛蒡子的总木脂素与AR抑制剂依斯帕汀对AR有相似的抑制效果,表明牛蒡子总木脂素对AR有抑制活性,并存在剂量依赖关系<sup>[6]</sup>。

## 3 对非酶糖基化终末产物的作用

机体内的糖基化蛋白终末产物生成增加,通过与内皮细胞表面的糖基化终末产物受体结合,干扰活性氧的作用,导致血管内皮细胞紊乱,影响血管的结构和功能,使血管舒张功能受损,造成微血管病变。牛蒡子醇提取物能激活胶原酶,减少肾小球细胞外基质成分(包括减少IV型胶原纤维、纤维黏连蛋白)的表达,减轻细胞内蛋白非酶糖基化作用<sup>[7-8]</sup>。牛蒡子醇提取物还可以抑制非酶糖基化产物的形成,保护神经分泌及微管系统的结构与功能,阻止糖尿病神经病变的发生<sup>[9]</sup>。

## 4 对蛋白激酶C(PKC)信号通路的作用

PKC是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它调控着细胞和整体的能量代谢水平<sup>[10-11]</sup>。PKC被认为可能是糖尿病微血管损伤的共同通路。持续高糖作用下多种途径可激活PKC,进一步影响一系列血管功能,包括血管的舒缩反应、通透性、内皮细胞增生、新生血管形成以及血液流变学的改变。有研究显示牛蒡子醇提取物可以抑制肾皮质膜PKC的激活,从而阻碍该信号通路的作用<sup>[12]</sup>。

## 5 抑制NO的产生

核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )是一种重要的促炎症基因转录的调节因子<sup>[13]</sup>,多种因素导致的氧化应激都可以激活NF- $\kappa\text{B}$ ,从而启动下游基因转录,上调与DR有关的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等炎症因子的表达,导致细胞内的诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加,引起细胞内NO增多,炎症因子环氧合酶-2的表达和前列腺素-2的表达又是由于NO增加导致的,由此使血管通透性增加和白细胞停滞,引起内皮细胞死亡以及TNF- $\alpha$ 水平增高,最终导致微血管病变。多项研究表明,ARC能够影响多种细胞因子和炎症因子的表达,最新研究进一步证实和探讨出

ARC是通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)的激活,抑制NF- $\kappa\text{B}$ 表达的,进而下调iNOS、环氧合酶-2、IL-1 $\beta$ 、IL-3、TNF- $\alpha$ 的表达水平,上调IL-10、CD204的表达水平,从而实现防止炎症反应发生,发挥保护内皮细胞的作用<sup>[14-17]</sup>。

## 6 对细胞因子表达的影响

**6.1 单核细胞趋化蛋白-1** 单核细胞趋化蛋白-1属趋化因子家族中的CC亚家族。单核细胞趋化蛋白-1的主要功能是趋化激活单核或巨噬细胞,从而介导巨噬细胞反应并最终导致肾脏损伤,视网膜内皮细胞缺血缺氧。有研究显示,牛蒡子醇提取物能够抑制NF- $\kappa\text{B}$ 的活化,减轻肾脏病变大鼠的单核细胞趋化蛋白-1 mRNA的表达,改善肾损害<sup>[7,18-19]</sup>。

**6.2 转化生长因子- $\beta$**  转化生长因子- $\beta$ 是与肾脏纤维化疾病有重要关系的细胞因子,它可增加系膜细胞外基质的产生,通过增加基质降解酶抑制物的活性,抑制基质降解酶合成,减少细胞外基质成分的分解,最新研究结果表明牛蒡子醇提取物可减轻糖尿病大鼠转化生长因子- $\beta$  mRNA的表达水平,提示这可能成为其减轻糖尿病肾脏病变的机制之一,但仍需进一步证实和研究<sup>[7,19-21]</sup>。

**6.3 基质细胞衍生因子-1** 基质细胞衍生因子-1是具有多重生物学效应的小分子蛋白质,促使糖尿病肾病的发生发展。牛蒡子可能通过下调大鼠肾脏组织中基质细胞衍生因子-1的表达从而发挥糖尿病肾脏病变的治疗效果<sup>[22]</sup>。

## 7 其他方面

除上述机制外,ARC还可以降低链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病视网膜病变大鼠的血管内皮生长因子水平,改善视网膜水肿,增强视网膜内皮细胞活性,但具体机制仍需进一步研究<sup>[23]</sup>。ARC可通过上调nephrin和podocin的表达,下调乙酰肝素酶的蛋白表达,从而发挥保护糖尿病肾脏病变大鼠的肾小球滤过屏障的作用<sup>[24]</sup>。

综上所述,近年来的研究主要局限在牛蒡子对糖尿病肾脏疾病的作用机制,对糖尿病性视网膜病变、周围神经系统病变等的研究较少。糖尿病微血管病变的首要因素是持续高糖引发的糖代谢紊乱,进而通过激活多种通路,最终导致一系列病变。除本文提到的多元醇通路、蛋白非酶糖基化终末产物的作用、炎症因子的影响等外,糖尿病微血管病变的病理发生机制因素还有很多,ARC对这些途径是否有影响;不同糖尿病微血管病变的发生病理机制有很多相似之处,能否应用ARC同时防止所有微血管病变的发生、发展;针对不同的微血管病变是否会有特异的作用靶点;ARC作用于糖尿病微血管病变应该选择何种给药途径、何种剂型才能发挥最大疗效;ARC作用于糖尿病或糖尿病微血管病变患者时,体内代谢情况如何,能否产生不良反应,又该如何避免等等,这些都是值得进一步深入研究的问题。

## 参考文献:

- [1] 杨瑞雪,沈捷,马向华.糖尿病微血管病变分子机制研究进展[J].医学综述,2010,16(20):3136-3138.
- [2] 王慧,娄晋宁.糖尿病微血管病变机制的研究进展[J].医学研究杂志,2010,39(8):101-104.
- [3] 龚又明,刘利根,宋科峰,等.牛蒡子的研究进展[J].海峡药学,2005,17(4):1-4.
- [4] 安益国.牛蒡子苷对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J].河南中医,2013,33(2):193-195.
- [5] Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the

- polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat[J]. *Diabetes*, 2003,52(2):506-511.
- [6] Xu Z, Yang H, Zhou M, et al. Inhibitory effect of total lignan from fructus arctii on aldose reductase[J]. *Phyt Res*, 2010,24(3):472-473.
- [7] 王海颖,陈以平. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠作用机制的实验研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004,5(7):379-383.
- [8] 王海颖,陈以平. 牛蒡子及其提取物对大鼠肾皮质糖基化终产物的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2004,18(3):48-51.
- [9] 王桂霞,李汶娟,王秀军,等. 牛蒡子对糖尿病大鼠蛋白非酶糖化的影响及对糖尿病神经病变的防治作用[J]. *医学信息:下旬刊*, 2010(1):49-50.
- [10] Hardie DG. AMP-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function[J]. *Genes Dev*, 2011,25(18):1895-1908.
- [11] Carling D, Mayer FV, Sanders MJ, et al. AMP-activated protein kinase:nature's energy sensor[J]. *Nat Chem Biol*, 2011,7(8):512-518.
- [12] 王海颖,朱戎,邓跃毅,等. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002,8(3):47-49.
- [13] Pokharel YR, Liu QH, Oh JW, et al. 4-Hydroxykobusin inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF- $\kappa$ B and AP-1 activation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007,30(6):1097-1101.
- [14] Hyam SR, Lee IA, Gu W, et al. Arctigenin ameliorates inflammation in vitro and in vivo by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013,708(1/3):21-29.
- [15] Zhao F, Wang L, Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from arctium lappa L through inhibition on iNOS pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009,122(3):457-462.
- [16] Kim BH, Hong SS, Kwon SW, et al. Diarctigenin, a lignan constituent from arctium iappa, down-regulated zymosan-induced transcription of inflammatory genes through suppression of DNA binding ability of nuclear factor- $\kappa$ B in macrophages[J]. *J Pharmacol Exper Ther*, 2008,327(2):393-401.
- [17] 卢来春,周世文. 牛蒡子苷分离,纯化及其对实验性糖尿病大鼠血管内皮细胞保护机制的初步探讨[D]. 重庆:第三军医大学,2007.
- [18] 杨明正,张小如. 牛蒡子改善糖尿病大鼠肾脏病变机制的探讨[J]. *海峡药学*, 2009,21(12):49-50.
- [19] 王海颖,陈以平. 牛蒡子提取物减轻糖尿病大鼠肾脏病变的机理研究[J]. *中医药学刊*, 2004,22(7):1250-1252.
- [20] 贺学林,章素云,陈以平. 牛蒡子防治 STZ 糖尿病大鼠早期肾脏病变的实验研究[J]. *浙江中医杂志*, 2003,38(2):88-90.
- [21] 鞠家星,徐朝晖,冯怡. 牛蒡子总木脂素对自发性糖尿病大鼠肾脏病变的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012,31(7):397-401.
- [22] 蔡景英,王育斌,李华,等. 牛蒡子对糖尿病大鼠肾组织基质细胞衍生因子 1 表达的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2010,6:12.
- [23] Lu L, Zhou W, Li Z, et al. Effects of arctiin on streptozotocin-induced diabetic retinopathy in sprague-dawley rats[J]. *Plan Med*, 2012,78(12):1317-1323.
- [24] 刘冬恋,莫正纪,马松涛,等. 牛蒡子苷对糖尿病肾病大鼠肾小球滤过屏障损伤的保护作用[J]. *华西药学杂志*, 2011,26(6):536-539.

(收稿日期:2014-02-25 修回日期:2014-03-22)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.049

## 伊伐布雷定治疗心力衰竭的研究进展

尚亚东<sup>1</sup>综述,张家美<sup>2</sup>△审校

(1. 蚌埠医学院,安徽蚌埠 233004;2. 上海市中西医结合医院心内科 200082)

**关键词:**心力衰竭;伊伐布雷定; $\beta$ -受体阻滞剂

**中图分类号:**R541.6

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)21-2815-03

目前,越来越多的证据发现,心率是一个非常重要和独立的影响心血管疾病预后的因素。心动过速往往被认为对心肌有直接的不利影响。随着 2012 年欧洲心力衰竭指南的颁布,控制心力衰竭患者的心率成为了大家治疗心力衰竭的又一个关注的切入点,而伊伐布雷定作为一种单纯降低心率的 If 离子通道抑制剂受到大家的关注;同样, $\beta$ -受体阻滞剂在治疗心力衰竭的过程中也能够减慢患者的心率。本文仅从伊伐布雷定的作用机制及临床证据与  $\beta$ -受体阻滞剂进行对比,来探讨伊

伐布雷定在心力衰竭治疗中的可能性。

### 1 作用机制

**1.1 伊伐布雷定的作用机制** 心脏的细胞包括自律心肌细胞和工作心肌细胞,前者包括窦房结、房室交界、所有的传导束和普肯耶纤维系统;后者包括组成心房和心室壁的细胞。正常情况下,窦房结的自律心肌细胞决定着心脏的搏动频率。窦房结细胞的舒张期自动除极化作用的机制与 Ik 通道、If 通道、ICaT 通道、ICaL 通道等的开放与关闭有关。If 通道是一种超极化