

蓝莓花青素在眼科疾病的研究进展

姚佳宇, 李志坚

基金项目:2013年哈尔滨市应用技术与开发项目计划(No. 2013RFXJ004)

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学第一附属医院眼科医院

作者简介:姚佳宇,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:李志坚,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼。lj6515@sina.com

收稿日期:2016-07-31 修回日期:2016-11-02

Research progress in blueberry anthocyanin in eye disease

Jia-Yu Yao, Zhi-Jian Li

Foundation item: Harbin Application Technology Research and Development Project Plan in 2013 (No. 2013RFXJ004)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Jian Li. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lj6515@sina.com

Received:2016-07-31 Accepted:2016-11-02

Abstract

• Blueberries, which can also be called cranberries, has many nicknames such as Benedict, persimmon and so on. It is a kind of berries which has high nutritional value and mainly cultivated in Shandong peninsula and large areas of Xiao Hinggan Mountains. It has strong antioxidant activity and radical scavenging ability because of the rich anthocyanins. It also has many advantages, such as the advantages of high efficiency, low toxicity and high bioavailability. Also, it can reduce blood pressure, hematic fat, to have remedial effect caused by diabetes capillaries disease anti-inflammatory, anti-tumor, preventing Alzheimer's, helping support vision, decreasing the symptom of eye fatigue, promoting vascular circulation around our eyes, slowing down the aging of the retinal cell and prevent cardiovascular and cerebrovascular disease. This article mainly takes anthocyanin, which is extracted from blueberry for example to research its property, pharmacological effects and eye disease, such as slowing down the symptom of eye fatigue ametropia, ocular surface disease, cataract, glaucoma, retinopathy and so on. We believe that in the coming future, the pharmacological mechanism of procyanidins could be clarified much more clearly and exert its greater medical value. It will become effective drugs that provide more economic in ophthalmic clinical application and provides much more benefit to the patients.

• **KEYWORDS:** blueberry procyanidins; pharmacological effects; corneal disease; cataract; retinopathy

Citation: Yao JY, Li ZJ. Research progress in blueberry anthocyanin in eye disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16(12):2234-2236

摘要

蓝莓又名越橘,它还有很多别名,如笃斯,都柿等,是营养价值极高的浆果,在我国主要种植于山东半岛和大小兴安岭等地区。它具有超强的抗氧化活性和清除自由基能力,归根结底是因为蓝莓中富含丰富的花青素。它还有许多优点,例如高效率、低毒和对人体的生物利用率为100%。蓝莓花青素可以降低血压、降血脂,对由于糖尿病引起的毛细血管病有治疗作用,抗炎症、抗癌、预防老年痴呆、增强视力,消除眼睛疲劳、促进眼周微血管循环、延缓脑神经衰老,增强心肺功能等功效。本文主要以蓝莓的提取物花青素为代表来综述花青素的性质、药理作用以及在主要眼病如缓解视疲劳、屈光不正、眼表疾病、白内障、青光眼、视网膜病变等方面应用的最新研究进展。在未来发展进程中,如果能更加深入地研究出其药物作用机制,将会为眼科临床应用提供更多既有效又经济的药物,为广大患者带来福音。

关键词: 蓝莓花青素; 药理作用; 角膜病; 白内障; 视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.15

引用: 姚佳宇,李志坚. 蓝莓花青素在眼科疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(12):2234-2236

0 引言

蓝莓可分为两种,一种为富含花青素,颗粒较小,低灌木,矮脚野生;另外一种是人工种植的蓝莓,这种蓝莓的特点是果实相对较大,并且可以更好地让人体吸收蓝莓中的花青素。美国是蓝莓原产地,我国的主要产地一般分布在大兴安岭、小兴安岭和长白山一带^[1]。花青素作为天然色素,对人类生命健康、疾病预防和治疗意义重大。经过研究,花青素富含生物活性^[2],如预防心血管疾病^[3]、控制肥胖^[4]、延缓糖尿病发展^[5]、提高视力^[5]、降低血脂^[6]和延缓脑神经衰老、增强大脑功能^[7]等,特别在眼科疾病中的研究内容不断深入。富含花青素食物,大多是深紫色或深蓝色的水果,其中在蓝莓中的花青素含量最高^[8]。其他的还有蔓越莓、樱桃、可可豆、葡萄籽等。

1 蓝莓花青素的性质和药理作用

蓝莓的果实为浆果,近圆形,酸甜适度,果肉细腻,皮薄籽小果实呈蓝色。蓝莓果实中含常规的有机酸、糖、花青素、多种维生素、不饱和脂肪酸、矿物质等多种成分^[9],特别是花青素,每100g蓝莓中含有的花青素高达180~

300mg^[10]。从结构上来讲不同数量的儿茶素(catechin)或表儿茶素(epicatechin)结合成花青素。根据分子聚合程度分单体、二聚体、多聚体等。花青素的药理作用也十分广泛,表现在抗氧化和清除氧自由基方面。研究结果显示,蓝莓花青素是最有效的抗氧化剂,其抗氧化性比维生素C高20倍,比维生素E高50倍^[11]。王健等^[12]研究表明,蓝莓花青素对羟基自由基、H₂O₂、DPPH自由基及Fe³⁺的清除率随着浓度的增大而增强,这项研究表明蓝莓花青素是一种天然抗氧化剂。众所周知,花青素具有极强的抗氧化能力和清除氧自由基的功能,但是花青素在缓解视疲劳、干眼、改善近视等方面的研究甚少。下面将从以下几个方面详细地阐述,以便于花青素在未来的临床实践中得到广泛的应用。

2 花青素在眼科疾病中应用

2.1 花青素与视疲劳 视疲劳是因为用眼过度造成视物不清、眼睛干涩、眼球酸胀等临床表现,其发生原因多种多样。黄宗锈等^[13]研究表明,蓝莓提取物花青素对视物模糊、眼干涩、明视持久度及总有效率有明显改善,可以达到缓解视疲劳的作用。当眼睛疲劳工作时,视红素会被分解,又因视细胞过分损耗,所需提供的营养物质不足,导致视功能恢复时间较平时长。蓝莓提取物花青素可以调整人眼黄斑的功能,一种可能是通过促进眼底的微循环血流增多,改善物质代谢,另一种可能是蓝莓花青素提取物有使视红素的再生作用,增加视觉敏感度,从而减少视网膜以及黄斑的恢复所需时间,来达到保护视力和消除视疲劳的功效^[14]。综上所述,花青素具有缓解视疲劳和改善视力的功效。

2.2 花青素与屈光不正 视疲劳的最常见因素是屈光不正。孟晶等在蓝莓提取物花青素对豚鼠形觉剥夺性近视的防治保护以及眼球后极部巩膜MMP-2和Collagen1表达影响实验中,研究者随机将豚鼠分为A、B、C组,每组10只,所有豚鼠用半透明眼罩遮盖^[15-16]。A组每天300mg/kg灌蓝莓提取物花青素,14d后B组灌注等剂量的蓝莓提取物花青素,C组灌注相等剂量的生理盐水,分别在第1,14,28d用专用的A超仪测豚鼠眼轴长度和屈光度,在28d处死豚鼠取后极部巩膜实施荧光定量PCR测各组MMP-2和Collagen1的mRNA的表达量,通过对其结果统计学分析,可以得出的结论是:口服蓝莓提取物花青素可抑制豚鼠形觉剥夺性近视的眼轴长度,具有防治作用;口服蓝莓提取物花青素可能通过抑制MMP-2蛋白表达,减缓Collagen1降解,从而抑制豚鼠近视形成。总而言之,大量的研究表明,花青素具有营养、保健和医药价值,可改善早期近视和轻度近视的远视力,有望成为新型的保健品和治疗药物,具有巨大的潜质。

2.3 花青素与眼表疾病 角膜疾病在眼表疾病中是最常见的。角膜上皮是保障角膜不受外界致病因素侵害的第一道屏障。无论是外界的还是内源性损伤后,容易发生感染。角膜基质层包括I、III、V、VI型胶原,在角膜发生受到损伤时III型胶原含量大量增长。Robert等^[17]通过手术造成兔眼创伤,随机分成正常创伤组和实验对照组,实验对照组创伤术后灌注提取物花青素,1wk后正常组兔眼角膜中I型胶原含量减少显著,III型胶原含量增长明显,实验组兔眼角膜中胶原含量几乎没有变化,提示提取物花青素可能产生保护角膜基质层的作用。另外提取物花青素能够激发角膜合成VI型胶原和蛋白聚糖,从而达到保护角

膜的效果^[18]。可见花青素能提高角膜基质的防御能力,对未来角膜疾病的防治及治疗提供了一种新的途径。孙禹等在探索花青素对于治疗干眼的作用中,发现用药后患者自觉症状缓解,BUN延长,用药浓度越高,时间越长,缓解效果越好,这表明花青素具有增加泪液分泌,滋润眼睛,维持泪膜稳定,改善症状等功效^[19-21]。综上所述,花青素对治疗干眼症效果显著。

2.4 花青素与糖尿病性白内障疾病 伴随患糖尿病的人数逐渐增加,各种慢性并发症日益增多。糖尿病性白内障逐渐成为不可忽视的眼病,是导致患者视力下降甚至失明的重要原因。因此看出进行针对此病的研究,现实意义重大。目前已公认白内障发生的始动环节是氧化损伤,而这一过程的病理学基础主要体现在晶状体上皮细胞的凋亡。西班牙的Cedó等^[22]在测试模仿高糖状态下花青素对胰岛β细胞株INS1的影响中,测出花青素可以在特定条件对胰岛β-细胞的增减进行调节。由此可见花青素可能利用降低血糖阻碍糖尿病性白内障的发展。

范辉等研究花青素对患有糖尿病的大鼠抗氧化性,用STZ尾静脉注射建立大鼠糖尿病模型,模型完成后发现患病大鼠状态低下,血糖升高,血脂异常,防御机制紊乱,花青素介入后患病大鼠的症状和体征得到改善^[23]。血糖值有所降低,血清TG、LDL-C、TC含量降低,而高密度脂蛋白-C(HDL-C)含量升高。由此可见花青素可以使血糖值降低,高密度脂蛋白增高,对缓解糖尿病以及延缓糖尿病性白内障发展具有保护作用。

Osakabe等^[24]在探索花青素在糖尿病性白内障大鼠影响中发现,可以延缓病情发展,起到的效果可能与抗氧化作用有关。在研究蓝莓提取物花青素对大鼠糖尿病性白内障的影响中发现,蓝莓提取物花青素通过改变SIRT1表达量从而达到抑制其下游的NF-κB,进而阻碍糖尿病性白内障的发生及发展。其可能机制是花青素能有效清除损伤产生的自由基,抑制氧化损伤。

综上所述,各种植物中提取物花青素对于减缓糖尿病以及糖尿病性白内障的发展有一定的作用,其机制可能是因为植物中花青素具有抗氧化作用。

2.5 花青素与青光眼 青光眼是较为常见致盲眼病,其造成的视神经萎缩和视野缺损的改变是无法挽回的,其中主要的危险因素是病理性升高的眼压。目前治疗青光眼的原则仍以降低眼内压为主,延缓视网膜神经节细胞的丢失。无论何种类型的青光眼最终都是视网膜神经节细胞的凋亡^[25]。研究者利用实验得出,花青素可以通过增加视网膜组织的抗氧化活性减少MDA含量,对大鼠高血压造成视神经损害有一定的保护作用。花青素对高血压造成缺血再灌注损伤具有抗氧化作用,花青素能降低NO及C₅H₉NO₄对视网膜的毒性作用,延缓视网膜神经节细胞的丢失,延缓青光眼病情的发展^[26]。刘莹等通过实验表明,花青素可以延缓高血压造成青光眼的发病。利用抑制NF-κB的活化免于凋亡,从而达到保护的功^[27-28]。由此可见花青素在青光眼的发展中起了一定的保护作用,这也为花青素作为治疗和预防青光眼发生提供了可能性。

2.6 花青素与视网膜光损伤 视网膜能接受光能,假如光照时间或者光强度等超出了其最大接受能力就会损伤。资料显示,在二战期间英国部队曾使用蓝莓来保护暗适应的^[29]。科研者把大鼠随机分组,光损伤箱进行视网膜光

损伤造模,成功后分别蓝莓提取物花青素灌胃、滴眼,观察4wk。实验结果表明,通过灌胃和滴眼方式给药都可以达到预防视网膜光损伤的效果,由此可以得出花青素在一定水平对视网膜光损伤起到保护作用。在研究蓝莓花青素对兔眼视网膜光损伤保护作用中,通过测量 ONL 厚度和凋亡指数 (apoptosis index, AI) 来判断实验结果。该实验得出的结论为:(1)预防性地使用蓝莓能明显降低光损伤的程度;(2)蓝莓对光损伤后的修复作用显著。综上所述,这些研究的发现给花青素治疗视网膜疾病提供了理论依据。

3 总结及展望

众多研究和实验表明,花青素对多种眼科疾病都具有防治和保护作用。但从目前来看多数研究集中在实验动物模型上,最终能否在灵长类和人类的眼科疾病中发挥同样的作用,还需要进一步对其作用机制进行研究、探索。相信在未来花青素一定可以在眼科疾病治疗中大放异彩,发挥其价值,为广大患者带来光明、清晰的世界。

参考文献

- 1 Kuepper GL, Dtver S. Blue berries; organic production. *Horticulture Production Guide* 2004;83(4):1-26
- 2 Kocic B, Filipovic S, Nikolic M, et al. Effects of anthocyanins and anthocyanin-rich extracts on the risk for cancers of the gastrointestinal tract. *J BUON* 2011;16(4):602-608
- 3 Fernandes I, Marques F, Freitas VD, et al. Antioxidant and antiproliferative properties of methylated metabolites of anthocyanins. *Food Chemistry* 2013;141(3):2923-2933
- 4 Wu T, Qi XM, Liu Y, et al. Dietary supplementation with purified mulberry (*Morus australis* Poir) anthocyanins suppresses body weight gain in high-fat diet fed C57BL/6 mice. *Food Chemistry* 2013;141(1):482-487
- 5 Ghosh D, Konishi T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts; role in diabetes and eye function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(2):200-208
- 6 Toufektsian MC, de Lorgeril M, Nagy N, et al. Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. *J Nutrition* 2008;138(4):747-752
- 7 Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(1):159-161
- 8 Huang WY, Zhang HC, Liu WX, et al. Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012;13(2):94-102
- 9 Hosseinian FS, Beta T. Saskatoon and wild blueberries have higher anthocyanin contents than other manitoba berries. *J Agric Food Chem* 2007;55(26):10832-10838
- 10 文光琴, 聂飞, 廖优江. 蓝莓果实理化成分含量比较分析与功能评价. *江西农业学报* 2011;24(1):117-119

- 11 唐忠厚, 周丽. 花青素对人类健康影响的研究进展及其前景. *食品研究与开发* 2009;30(7):159-161
- 12 王健, 潘利华. 蓝莓花青素的抗氧化活性研究. *安徽农业科学* 2013;41(12):5487-5489
- 13 黄宗锈, 陈冠敏, 林健. 花青素复方胶囊缓解视疲劳的临床研究. *海峡预防医学杂志* 2013;19(3):43-44
- 14 Shen X, Waterhouse J, Nason J, et al. Prophylactic neuroprotection by blueberry-enriched diet in a rat model of light-induced retinopathy. *J Nutr Biochem* 2012;24(4):647-655
- 15 邓宏伟, 陈青山, 刘春民, 等. 口服递法明片对控制儿童高度近视回顾性研究. *中国实用眼科杂志* 2013;16(3):576-577
- 16 Oliverira C, Tello C, Liebmann J, et al. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma* 2006;12(3):190-194
- 17 Robert AM, Savoldelli M, Legeais JM, et al. Effect of procyanidolic oligomers on corneal collagen of rabbits treated by excimer laser photoablation. *Biomed Pharmacother* 2006;60(3):113-120
- 18 Robert AM, Robert L, Renard G. Effect of procyanidolic oligomers on corneal collagen fibrillogenesis. *Fr Ophthalmol* 2005;28(10):1017-1020
- 19 潘以方, 王光萍. 干眼症的检查现状. *中国实用眼科杂志* 2003;21(10):730-731
- 20 张梅, 陈家祺, 刘祖国. 干眼症的诊断. *中国实用眼科杂志* 2003;18(11):664-668
- 21 吕帆, 瞿佳. 干眼症的临床诊断研究. *中国实用眼科杂志* 2002;29(7):514-517
- 22 Cedó L, Castell - Auví A, Pallarès V, et al. Rape seed procyanidin extract modulates proliferation and apoptosis of pancreatic beta-cells. *Food Chemistry* 2013;138(1):524-530
- 23 Kan M, Takayanagi T, Harada K, et al. Antioxidative activity of anthocyanins from purple sweet potato, *Ipomoea batatas* cultivar Ayamurasaki. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69(5):979-988
- 24 Osakabe N, Yamagishi M, Natsume M, et al. Ingestion of Proanthocyanidins Derived from Cacao Inhibits Diabetes - Induced Cataract Formation in Rats. *Exp Bio Med* 2004;229(1):29-33
- 25 Zhanq J, Wanq XF, Lu ZB, et al. The effects of meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid and oligomeric procyanidins on acute lead neurotoxicity in rat hippocampus. *Free Radical Biol Med* 2004;36(2):1037-1050
- 26 王振军. 单味中药及其有效成分保护青光眼视神经作用机制的研究进展. *医药导报* 2011;30(1):73-78
- 27 Banin E. Gallium-desferrioxmine protects the cat retina against injury after ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2000;28(3):315-323
- 28 游志鹏, 陈捷. 葛根素对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中 NF- κ B 表达的抑制及对视网膜的保护作用. *中国现代医学杂志* 2006;16(18):2725-2728
- 29 Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision -- a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):38-50