

槲皮素对晶状体保护作用的研究进展

刘 鹄, 康刚劲

作者单位: (646000) 中国四川省泸州市, 泸州医学院附属医院
作者简介: 刘鹄, 泸州医学院在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 康刚劲, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 教授, 主任医师,
研究方向: 白内障. 929460414@qq.com

收稿日期: 2014-08-22 修回日期: 2014-12-16

Protective effect of quercetin in lens

Juan Liu, Gang-Jin Kang

Affiliated Hospital of Luzhou Medical University, Luzhou 646000,
Sichuan Province, China

Correspondence to: Gang-Jin Kang. Affiliated Hospital of Luzhou
Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.
929460414@qq.com

Received: 2014-08-22 Accepted: 2014-12-16

Abstract

• With the deepening study of quercetin, some studies show that quercetin can protect lens, with pharmacological activities such as antioxidation and anti-apoptosis and so on. And they can delay the occurring and developing of cataract. The development and utilization of the quercetin will be expected to be a new means of prevention and treatment of cataract. The article takes in the research progress of that quercetin on the lens with antioxidation, inhibiting aldose reductase and anti-apoptosis and its mechanisms.

• KEYWORDS: quercetin; cataract; lens; protection

Citation: Liu J, Kang GJ. Protective effect of quercetin in lens.
Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci) 2015; 15(1): 49-51

摘要

随着对槲皮素的不断深入研究发现, 槲皮素对晶状体具有抗氧化、抗凋亡等药理活性, 且具有延缓白内障发生发展的作用。开发利用槲皮素有望成为白内障预防及治疗的新方法。本文主要综述槲皮素对晶状体具有抗氧化、抑制醛糖还原酶及抗凋亡作用及作用机制的研究进展。

关键词: 槲皮素; 白内障; 晶状体; 保护

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.13

引用: 刘鹄, 康刚劲. 槲皮素对晶状体保护作用的研究进展. 国际眼科杂志 2015; 15(1): 49-51

0 引言

在世界范围内, 白内障占致盲性眼病中的第一位, 在我国, 白内障致盲数约占总盲人数量的一半。目前白内

障手术虽然趋于完善并广泛应用, 但仍存在一定手术风险, 且患者承受的手术心理压力及费用也较大, 若能延缓白内障的发生发展将有重要的临床及科研意义。

白内障的发生是多种因素长期综合作用的结果, 涉及细胞生命活动的各个环节。深入研究这些环节及彼此联系, 有可能更好地阐明白内障发病机制, 并寻找到作用更明确、更有效的治疗药物与方法。研究表明, 槲皮素 (quercetin, QUE) 对晶状体具有抗氧化、清除自由基、抗凋亡等药理活性。

1 槲皮素的简介

槲皮素化学名为 3,3',4,5,7-五羟基黄酮, 化学分子式为 $C_{15}H_{10}O_7$, 相对分子质量为 302.24。槲皮素及其衍生物广泛分布于多种植物的叶、花、果实中, 多以苷的形式存在, 是植物界分布最广的黄酮类化合物, 具有多种生物活性和很高的药用价值, 也是人类饮食中最主要的生物类黄酮之一^[1]。近年来, 国内外医药工作者对槲皮素的研究日益增多, 发现其具有许多药理活性, 包括抗氧化、抗炎、降血压、抗血小板聚集、抗癌变、抗衰老、抗突变、抗动脉粥样硬化等。槲皮素可通过作用于蛋白激酶和脂质激酶信号通路等方式, 发挥调节作用。槲皮素的抗氧化作用与分子结构中 B 环和位点 3 的酚羟基基团有关。槲皮素分子结构中, 位点 6 的羟基基团去除化和位点 3,3',4' 基团的羟基基化可使其发挥抗病毒的作用。槲皮素 C 环 C3 位的羟基被糖基取代后其抗肿瘤活性会显著下降。

2 槲皮素对晶状体的保护作用及机制

晶状体上皮细胞担负着晶状体的生长、分化和损伤修复, 在保持整个晶状体透明性和内环境稳定上起重要作用。已有研究证明, 这层细胞在生长过程中易受到各种可避免或不可避免诱发因素的影响而发生晶状体的混浊, 形成白内障。饮食在白内障的发生发展中起着重要的作用, 流行病学调查表明, 摄入大量蔬菜和水果可以降低白内障发生风险^[2]。随着对槲皮素作用的深入了解, 其对晶状体的保护作用已引起国内外学者的广泛关注^[3]。目前发现槲皮素可从以下几方面抑制白内障的形成。

2.1 抗氧化作用 自由基反应是机体正常生物代谢过程中必不可少的重要环节。在正常人的晶状体及房水中存在一定数量的自由基及抗氧化物质, 保护其免受氧化损伤, 生理状态下二者处于动态平衡。晶状体抗氧化损伤主要有两道屏障, 第一道是酶性自由基清除剂系统, 包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化酶 (glutathion peroxidase, GSH-Px) 等; 第二道是低分子抗氧化剂系统, 包括还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH)、维生素 E、抗坏血酸和 β -胡萝卜素等。

氧化作用是白内障发生的重要原因, 也被认为是成熟期白内障发展的始动因素^[4]。自由基和超氧阴离子通过氧化损伤多种生物分子 (DNA, 膜脂和蛋白质), 使细胞功

能障碍,甚至诱导细胞凋亡或坏死^[5]。研究表明,氧化损伤能引起转化生长因子 82/Smad-4 和 calpains 等因子表达增强,诱导人晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)凋亡并最终导致白内障的形成。分析人白内障结果表明,氧化型谷胱甘肽、氧化膜脂质和蛋白质氧化硫醇减少,形成半胱氨酸、蛋氨酸亚砷、混合二硫化物和蛋白质二硫化物。

槲皮素的抗氧化作用机制主要为清除自由基和超氧阴离子。作用机制主要有3条途径:(1)与超氧阴离子络合从而减少氧自由基产生;(2)与铁离子络合而阻止羟自由基形成;(3)抑制醛糖还原酶,减少 NADPH 消耗,从而提高机体抗氧化能力^[6]。槲皮素通过调节细胞内信号分子保护细胞免受氧化应激损伤^[7]。转录因子 NF- κ B 相关因子 2(Nrf2)是细胞抗氧化信号转导通路中的重要反应元件,在抗氧化相关蛋白的基因表达中起重要作用。Oliva 等^[8]在研究酒精肝时指出,槲皮素是一种有效的、低毒性的抗氧化剂,能够延缓或阻止氧化应激带来的损伤。在此实验中,槲皮素能够显著增加 Nrf2 的表达,提高细胞的抗氧化能力,可望成为一种有效防止氧化应激致机体损伤的临床应用药剂。实验研究证明, α -生育酚和槲皮素的混合物较单一的 α -生育酚有明显延迟的耗氧作用^[9]。Dugas 等^[10]认为槲皮素清除氧自由基的能力是 Trolox 的 7 倍。另有学者认为,槲皮素能有效抑制 H₂O₂ 诱导的晶状体混浊^[11]。Yin 等^[12]研究发现,槲皮素能够恢复因紫外线照射而抑制的过氧化氢酶的活力和提高 GSH/GSSG 比例,从而减少细胞 DNA 的损伤和免疫炎症反应。Isai 等^[13]研究亚硒酸诱导的白内障大鼠,发现槲皮素能降低晶状体的混浊程度。

2.2 抑制晶状体醛糖还原酶作用 Brownlee 提出糖尿病并发症的统一机制学说:发生糖尿病并发症的途径-多元醇途径、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)途径、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)途径和氨基己糖途径,均是在高糖环境下,由线粒体呼吸链中氧自由基生成过多导致的结果^[14]。目前,槲皮素对糖尿病并发症的体内研究大多集中在心、肝和肾等方面,它能降低糖尿病动物的血糖,保护肝脏胰岛 β 细胞死亡^[15],减少肾功能损害^[16],保护心脏功能^[17]等。对糖尿病眼病,特别是白内障的研究甚少。研究表明,糖代谢过程中的多元醇通路与糖尿病性白内障的发生有密切关系^[18]。

醛糖还原酶是多元醇代谢通路中的限速酶,其他还原酶抑制剂则可以有效地改善糖尿病患者多元醇代谢通路异常^[19],因此醛糖还原酶抑制剂可预防和延缓糖尿病性白内障的发生。当血糖升高时,催化葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖的己糖激酶被饱和,刺激醛糖还原酶的生成,使其活性明显增强,超过正常的 4 倍,激活山梨醇通路。山梨醇由于自身的极性不易透过细胞膜,在细胞内堆积大量山梨醇。Varma 等对黄酮类化合物进行了大量研究,发现槲皮素、槲皮苷等 8 种黄酮类化合物具有抑制醛糖还原酶作用。Chethan 等^[20]发现槲皮素对醛糖还原酶非竞争抑制作用在类黄酮中最强。

Van Heyningen^[21]首次报道了在糖尿病性白内障小鼠眼的晶状体中存在醛糖还原酶,并阐明晶状体中的聚醇途径,并且首次提出糖尿病患者晶状体病变与多元醇通路的激活有关。此后大量的研究证实,多元醇通路活性增加导

致晶状体组织山梨醇大量储积是糖尿病性白内障的重要发病机制。Kador 等^[22]和 Kinoshita^[23]经研究证明,醛糖还原酶在糖尿病性白内障的发病中起着关键性的作用。经观察槲皮素、柚皮素等 7 种中药提取物对醛糖还原酶的抑制作用,结果表明槲皮素对大鼠晶状体醛糖还原酶的抑制作用最强。Shao 等^[24]在研究中发现,槲皮素和根皮素在清除活性二羰基时有累加效应,认为可防止糖尿病并发症发生。

2.3 抑制晶状体上皮细胞凋亡作用 细胞凋亡是在基因调控下的细胞程序性死亡,近年来的研究表明,晶状体上皮细胞凋亡是除先天性白内障外各种白内障的共同细胞学基础。紫外线、H₂O₂ 和高糖等可通过不同路径引起 LECs 的凋亡,形成白内障。在分别用过氧化氢、钙离子渗入及紫外线照射等诱发白内障实验中,均发现在晶状体混浊前有 LECs 过度凋亡,而在正常人晶状体则几乎没有凋亡细胞。Clark 等^[25]用 H₂O₂ 处理鼠晶状体,结果表明 c-fos mRNA 水平明显上调,相似的结果在钙和紫外线处理的鼠 LECs 中亦证实。JNK 信号通路多在应激条件下激活,能将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内,与细胞凋亡及应激时的多种病理生理过程有关,JNK 信号通路在紫外线和 DMSO 等诱导 LECs 凋亡的过程中起重要作用^[26]。LECs 发生凋亡时,晶状体的生长就会停止并出现 LECs 的片状脱落,晶状体的稳定性被破坏,细胞膜通透性增加,离子代谢紊乱,酶活性改变,并最终导致白内障形成。

槲皮素对不同细胞凋亡的影响和作用是不同的,既可诱导肿瘤细胞的凋亡,又能抑制正常细胞的凋亡。槲皮素可通过抑制 LECs 的凋亡过程而对晶状体发挥保护作用。紫外线诱导细胞凋亡是通过 LECs 的 DNA 氧化性损伤引起的,槲皮素则可以在细胞遭受紫外线辐射前或后起到辐射防护的作用。Yao 等^[27]发现,紫外照射体外培养的 LECs 会诱导目标分子如 p38 蛋白、JNK 蛋白的磷酸化,激活核转录因子 NF- κ B 和 MAPK 家族等信号通路的活化,从而诱发 LECs 凋亡。有实验用 Caco-2 和 HepG2 细胞系进行研究,发现槲皮素能显著抑制 H₂O₂ 诱发的 DNA 损伤^[28]。H₂O₂ 诱导凋亡是由 C-Jun/AP-1 途径介导的,槲皮素能抑制 H₂O₂ 诱发的 C-Jun 的表达,说明槲皮素抑制凋亡是通过干扰 C-Jun/AP-1 途径完成的。研究还发现 H₂O₂ 能诱导胸腺嘧啶磷酸化,而槲皮素则能抑制此过程。Milackova 等^[29]在动物实验中,大鼠晶状体经高糖中处理后,槲皮素衍生物可显著降低山梨糖醇的含量,认为槲皮素可能对高糖诱导的人晶状体上皮细胞的凋亡有保护作用。

综上所述,槲皮素作为一种天然药物,无明显不良反应,来源广泛,具有多种生物学活性,对晶状体的保护作用意义重大,将其开发为系统性或局部性预防及治疗白内障的天然药物,具有广阔的应用前景。但槲皮素难溶于水,不利于机体吸收及利用,其溶剂的毒性也将限制其应用,如二甲基亚砷可导致溶血、肝肾毒性等,最近有将生物可降解的微粒与槲皮素共同制备成胶囊,不仅增加其吸收,还可延长槲皮素的释放周期;槲皮素对晶状体保护作用的研究尚不完善,确切的有效浓度、最大浓度、组织毒性等尚无定论;大部分研究仍处于临床前阶段,极少进入临床研究,要广泛用于临床还需进一步在作用浓度、组织毒性、作用途径、剂型等方面进行研究探索。随着医药科技的快速

发展,在充分的实验研究基础上,进一步开展大样本的临床试验研究和论证,将有助于促进槲皮素在白内障防治方面的开发和利用。

参考文献

- 1 Hollman PC, Katan MB. Dietary flavonoids; intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxicol* 1999;37(9-10):937-942
- 2 Taylor A. Cataract: relationship between nutrition and oxidation. *J Am Coll Nutr* 1993;12(2):138-146
- 3 Ferraresi R, Troiano L, Roat E, et al. Essential requirement of reduced glutathione (GSH) for the antioxidant effect of the flavonoid quercetin. *Free Radic Res* 2005;39(11):1249-1258
- 4 Spector A. Oxidative stress-induced cataract; mechanism of action. *FASEB J* 1995;9(12):1173-1182
- 5 Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(4):186-190
- 6 Kuklmann MK. Inhibition of oxidant-induced lipid peroxidation in renal tubular epithelial cells LIC-PK) by quercetin. *Free Radic Res* 1998;29(5):451-460
- 7 Huang JG, Zhang LL, Shen CB, et al. Effects of resveratrol on oxygen and glucose deprivation/reperfusion injury of rat primary cortical neurons at different time windows. *Chin Pharmacol Bulletin* 2013;29(9):1230-1234
- 8 Oliva J, Bardag - Gorce F, Tillman B, et al. Protective effect of quercetin, EGCG catechin and betaine against oxidative stress induced by ethanol *in vitro*. *Exp Mol Pathol* 2011;90(3):295-299
- 9 Pedrielli P, Skibsted LH. Antioxidant synergy and regeneration effect of quercetin, (-)-epicatechin, and (+)-catechin on alpha-tocopherol in homogeneous solutions of peroxidating methyl linoleate. *J Agric Food Chem* 2002;50(24):7138-7144
- 10 Dugas AJ Jr, Castaneda-Acosta J, Bonin GC, et al. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids; structure-activity relationships. *Nat Prod* 2000;63(3):327-331
- 11 Sanderson J, McLauchlan WR, Williamson G. Quercetin inhibits hydrogen peroxide induced oxidation of the rat lens. *Free Radic Biol Med* 1999;26(5-6):639-645
- 12 Yin Y, Li W, Son YO, et al. Quercitrin protects skin from UVB-induced oxidative damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;269(2):89-99
- 13 Isai M, Sakthivel M, Ramesh E, et al. Prevention of selenite-induced cataractogenesis by rutin in Wistar rats. *Mol Vis* 2009;15:2570-2577
- 14 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications; a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-1625
- 15 Coskun O. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects

- streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005;51(2):117-123
- 16 Ramachandra R, Shetty AK, Salimath PV. Quercetin alleviates activities of intestinal and renal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res* 2005;49(4):355-360
- 17 Lee KH, Park E, Lee HJ, et al. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract* 2011;5(1):28-33
- 18 Chan AWH, Ho YS, Chung SK, et al. Synergistic effect of osmotic and oxidative stress in slow-developing cataract formation. *Exp Eye Res* 2008;87(5):454-461
- 19 Miyamoto S. Recent advances in aldose reductase inhibitors: potential agents for the treatment of diabetic complications. *Expert Opin Ther Patents* 2002;12:621
- 20 Chethan S, Dharmesh SM, Malleshi NG. Inhibition of aldose reductase from cataracted eye lenses by finger millet (Eleusine coracana) polyphenols. *Bioorg Med Chem* 2008;16(23):10085-10090
- 21 Van Heyning R. Formation of polyols by the lens of the rat with sugar cataract. *Nature* 1959;184:194
- 22 Kador PF, Kinoshita JH. Diabetic and galactotemic cataracts. *Ciba Found Symp* 1984;106:110-131
- 23 Kinoshita JH. A thirty-year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res* 1990;50(6):567-573
- 24 Shao X, Chen H, Zhu Y, et al. Essential Structural Requirements and Additive Effects for Flavonoids to Scavenge Methylglyoxal. *J Agric Food Chem* 2014;62(14):3202-3210
- 25 Clark AR, Doeherty K. Negative regulation of transcription in eukaryotes. *Biochem J* 1993;296(3):521-524
- 26 Long AC, Colitz CM, Bomser JA. Apoptotic and necrotic mechanisms of stress-induced human lens epithelial cell death. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(10):1072-1080
- 27 Yao K, Zhang L, Zhang Y, et al. The flavonoid, fisetin, inhibits UV radiation-induced oxidative stress and the activation of NF-kappaB and MAPK signaling in human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2008;14(219-223):1865-1871
- 28 Aherne SA. Protection by the flavonoids myricetin, quercetin, and rutin against hydrogen peroxide-induced DNA damage in Caco-2 and Hep G2 cells. *Nutr Cancer* 1999;34(2):160-166
- 29 Milackova I, Prnova MS, Majekova M, et al. 2-Chloro-1,4-naphthoquinone derivative of quercetin as an inhibitor of aldose reductase and anti-inflammatory agent. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014 [Epub ahead of print]