



医药学院 610212043787

葡萄多酚 基础与临床

主 编 高海青 李保应



人民卫生出版社



医药学院 610212043787

葡萄多酚基础与临床

主 编 高海青 李保应

副主编 程 梅 刘向群 於洪建 周瑞海(美)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

葡萄多酚基础与临床/高海青等主编. —北京:人民卫生出版社, 2012. 6

ISBN 978-7-117-15617-2

I. ①葡… II. ①高… III. ①葡萄-多元酚-应用-临床药理学-研究 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 084301 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

葡萄多酚基础与临床

主 编: 高海青 李保应

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31 插页: 10

字 数: 785 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15617-2/R·15618

定 价: 88.00 元

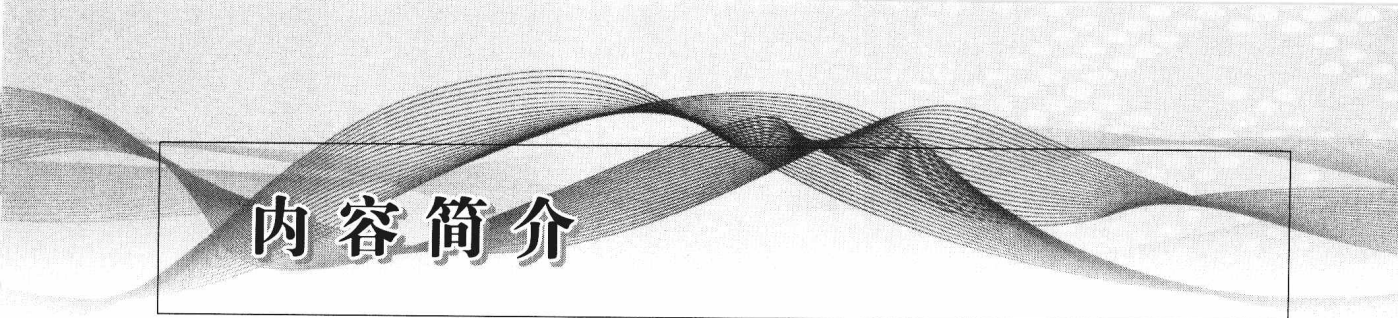
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者(按拼音顺序排列)

毕 轶	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
蔡 茜	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
陈 琳	山东大学医学院	
程 梅	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
崔晓霏	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
冯 红	山东省立医院	
高海青	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
郭英帅	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
江 蓓	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
李保应	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
李 冰	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
李 曼	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
李宪花	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
李小利	山东大学齐鲁医院	
梁 英	山东省千佛山医院	
刘岱琳	中国人民武装警察部队后勤学院	
刘相菊	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
刘向群	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
卢 梅	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
逯伟达	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
马 丽	北京市老年病医院	
马亚兵	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
裴 斐	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
邱 洁	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
单培彦	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
沈 琳	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
孙大龙	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
王静茹	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
王维玲	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
魏 娜	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
许 玲	美国 Mayo 医学中心	
由倍安	山东大学齐鲁医院	山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室

- 伊永亮 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
尹梅 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
于飞 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
於洪建 天津市尖峰天然产物研究开发有限公司
翟茜 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
张风雷 东营市人民医院
张蕊 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
张世阳 安徽省立医院
张珍 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
张志勉 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
赵改霞 山东大学齐鲁医院 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室
周瑞海 美国 North Carolina 大学
周雁 卫生部北京医院



内 容 简 介

《葡萄多酚基础与临床》是关于天然药物葡萄多酚生物药理活性、研究开发和临床应用的国内第一部专著,详细论述了葡萄多酚的生物药理学活性,及如何应用基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物芯片等先进技术进行研究开发,并系统阐述了葡萄多酚在临床各系统慢性疾病中的防治和地位。全书分为上、下两篇,上篇阐述了葡萄多酚的药动学、药效学 and 安全性评价,以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物芯片等技术在葡萄多酚研究开发中的应用;下篇系统探讨了葡萄多酚在衰老、心血管疾病、内分泌与代谢性疾病、神经系统疾病、肿瘤、呼吸系统、消化系统、泌尿系统和眼科疾病防治中的应用及在美容中的重要作用及新进展。本书全面系统地介绍了天然药物葡萄多酚的药用价值,为天然药物和中药现代化的实现提供研究途径,并为临床慢性疾病的防治提供重要的手段。此外,为从事医学、天然药物和中医药学研究的科研人员及临床医务工作者提供参考,同时也可作为医学院校和综合性大学生命科学学院(系)、医学院(系)等相关专业师生的教学参考用书。

序

随着生活方式的改变,人类的疾病谱发生了巨大的变化,表现为慢性、复杂性疾病的增加,如心脑血管系统疾病、代谢性疾病、肿瘤、退行性及功能低下性疾病的发病率相应增加。这也导致医疗负担愈来愈重,甚至影响到国家的安定团结,如欧洲各国的金融危机就与此有密切关系。化学合成药物常常不可避免地引起严重的副作用和药源性疾病。加之化学合成药开发周期长、风险高、投资大、回报周期短,即使大的跨国制药企业亦难以承受。

随着社会经济的发展和科学文化的进步,世界卫生组织(WHO)提出现代医学的目的是维护健康,强调预防为主。人们的健康观念也发生了明显改变,回归自然,追求绿色已成为时尚。早在20世纪末,世界范围内开始重视对天然药物的研究和应用。随着对天然药物的需求日益旺盛,世界各国均着力于天然药物的研发,促进了天然药物研发、生产、流通的迅速发展。

葡萄多酚是一种植物多酚类物质,广泛存在于葡萄籽、葡萄皮与果汁中。葡萄多酚主要包括原花青素和白藜芦醇及其糖苷类化合物成分,具有较强的抗氧化、抗非酶糖基化活性,并通过调节血脂、稳定斑块、降低血压、防治血栓形成等作用,从而发挥良好的心脑血管干预作用。此外,葡萄多酚还具有改善胰岛素抵抗、抑制糖尿病血管并发症的发生发展、抗突变、抗肿瘤、抗辐射、抗过敏、抗炎、抗病毒和抗菌等多种药理活性。葡萄多酚无明显的毒副作用,是“药食同源”的一种材料,适量食用可起到一定的养生保健、防病治病的目的,受到大众的欢迎。

山东大学高海青教授课题组一直致力于葡萄多酚干预多种慢性疾病的临床和基础研究,积累了丰富的经验,特别是应用蛋白质组学技术研究葡萄多酚抗糖尿病血管并发症的作用靶点方面,取得了突出的成绩。他们在此基础上,结合国内葡萄多酚研究和临床应用的最新进展,撰写了《葡萄多酚基础与临床》一书。

全书分上、下两篇,上篇阐述了葡萄多酚的药动学、药效学 and 安全性评价,以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物芯片技术在葡萄多酚研究开发中的应用;下篇系统探讨了葡萄多酚临床应用的最新进展,包括在衰老、心血管疾病、内分泌与代谢性疾病、神经系统疾病、肿瘤、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、眼科疾病防治及其在美容中发挥的重要作用。本书是国内首部介绍葡萄多酚药理活性、研究开发的著作,并重点介绍了葡萄多酚在慢性疾病防治中的作用,将对葡萄多酚的深入研究和深度开发提供有益的指导和借鉴,具有重要的应用价值和学术影响。

有感于一个学科带头人率领他的团队,围绕一个研究方向,十几年深耕不已、持续攻关,这种执著的科学精神,令人敬佩。我深信此书的出版将会有力推进我国天然药物和中医药的研究开发及临床应用,为健康科学作出重要贡献。

中国工程院 院士
中国中医科学院 院长
天津中医药大学 校长



2011 年初冬月

序 二

天然药物是指自然界生长、繁殖、分布、存在着的植物、动物和矿物等保持自然物理、化学特性的药物。它随各国用药习惯的不同,又有民间药、草药、传统药之称。近年来,从天然产物中寻找创新药物,在阐明天然药物生物药理活性的基础上研制新的天然药物活性成分,是当今国际上重要的发展趋势。目前,已发现人类患有3万多种疾病,其中1/3依靠对症治疗,极少数能够治愈,大多数尚缺少有效的治疗药物。以往工业化国家多用合成药物,其副作用、抗药性及引起药源性疾病较多。

在众多天然药物中,葡萄一直是经久不衰的研究课题。葡萄是常见的水果之一,也是酿酒的原料,中医认为葡萄果、根、藤均可入药,《本草纲目》记载“葡萄味甘、涩,性平,无毒。主筋骨湿痹,益气增力强志,令人肥健,耐饥饿风寒,轻身不老延年。食用或研酒饮又可通利小便,催痘疮不出”。从20世纪50年代以来,人们从葡萄果实、叶和其他部位分离、鉴定的多酚化合物、脂肪酸、维生素、酶、碳水化合物、氨基酸、多肽和蛋白质、萜烯与挥发油成分以及脂类、果胶和蜡等物质达100多种。在众多成分之中,人们最感兴趣的是原花青素和白藜芦醇,因为葡萄的医疗功效大都与这些成分的药理活性有关。葡萄多酚是一种植物多酚类活性物质,主要存在于葡萄籽和葡萄皮之中,包括原花青素和白藜芦醇及其糖苷类化合物。其中尤以对来自葡萄皮和籽的原花青素和白藜芦醇的研究为最深入、最广泛、最成功,取得了突破性的进展。

随着现代药理学、分子生物学等理论及相关技术的发展,葡萄多酚的开发途径和手段也在不断现代化。最近的研究证实,应用基因组学、蛋白质组学和生物芯片技术,能够全面理解葡萄多酚的作用机制,研究疾病状态下以及葡萄多酚处理后基因和蛋白的差异变化,可以发现新的、潜在的药物作用靶点,从而促进我国实现天然药物研发的现代化和研制开发出一批具有自主知识产权的创新药物,提升我国在未来全球制药业中的竞争力。

《葡萄多酚基础与临床》是在山东大学高海青教授长期致力于天然药物葡萄多酚的基础与临床研究的基础上,结合国际上葡萄多酚临床应用的最新进展撰写而成。它是我国第一部系统介绍葡萄多酚生物药理活性,并应用基因组学、蛋白质组学和生物芯片等先进技术深入揭示其分子作用靶点,重点阐述葡萄多酚在临床慢性病防治中的重要价值和地位的专著。

该书的出版将有利于积极推进我国天然药物的发展,对于我国科技人员开展和加强其他天然药物的研究具有广泛的参考价值和借鉴意义。同时,该书基于编者作为老

年医学临床工作者数十年的临床实践,从临床疾病的角度全面阐述了葡萄多酚在慢性病防治中的重要地位。因此,该书对于科技人员和临床医生具有较强的实用价值和研究指导意义。

中 国 药 学 会 理 事
山东省药学会理事会 副理事长
山 东 大 学 副 校 长



2011 年 12 月

前言

随着经济的发展、人民生活水平的不断提高、生活方式的改变及人口的老龄化,人类的疾病谱发生了明显的变化,表现为慢性非传染性疾病,特别是多脏器疾病发病率增加,冠心病、脑卒中、恶性肿瘤、糖尿病和因衰老引起的功能低下性疾病已经成为严重危害人民健康和生活质量的主要疾病。随着疾病谱改变、药源性疾病不断增多、健康观念转变,在世界范围内,回归自然、重视天然药物已经成为社会发展的主要潮流,强调预防为主,提倡药疗不如食疗,通过日常摄取少量天然药物,对机体进行及时的微细调节以保持机体的正常平衡,达到保健养生、防病治病、健康长寿的目的。

大自然种类繁多的植物、动物和微生物,为人类造就了各式各样的化合物,这些天然产物是现代新药发现的重要来源。近 20 年来,采用现代生物技术也开发出几十种具有特殊疗效的天然药物。100 多年来,在涉及的众多天然药物中,葡萄多酚一直是经久不衰的研究课题。葡萄多酚包括原花青素和白藜芦醇及其糖苷类化合物,其中原花青素成分较为复杂,主要是以儿茶素或表儿茶素为单体缩合而成的聚合物,其中以低聚体(二聚、三聚、四聚体)生物活性最强,又称为寡聚体,五聚以上为高聚体,还含有部分单体。葡萄多酚作为一种天然植物成分,无明显的毒性反应,在国内外应用非常广泛。最近的研究证实,应用基因组学、蛋白质组学和生物芯片技术,能够全面理解葡萄多酚的作用靶点,研究疾病状态下以及葡萄多酚处理后基因和蛋白的差异变化,可以发现新的、潜在的药物作用靶点,从而促进我国实现天然药物研发的现代化,研制开发出一批具有自主知识产权的创新药物,提升我国在未来全球制药业中的竞争力。

本书的编者们自 20 世纪 80 年代末期开始进行葡萄多酚的研究和开发,至今已经有 30 余年。重点在葡萄多酚治疗心脑血管疾病、糖尿病及其血管并发症等慢性病作用机制的基础和临床方面,尤其是应用先进的蛋白质组学、生物信息学技术,深入揭示了葡萄多酚保护糖尿病血管病变的作用靶点及通路,取得了丰硕的成果。在此基础上,结合了国内外葡萄多酚基础研究和临床应用的最新进展,撰写了该部著作。

本书详细论述了葡萄多酚的生物药理学活性,应用基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物芯片等先进技术进行研究开发,并系统阐述了葡萄多酚在临床各系统慢性疾病中的防治和地位。全书分为上、下两篇,上篇阐述了葡萄多酚的药动力学、药效学 and 安全性评价,以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学、生物芯片和生物信息学等技术在葡萄多酚研究开发中的应用;下篇系统探讨了葡萄多酚在抗衰老、心血管疾病、内分泌与代谢性疾病、神经系统疾病、肿瘤、呼吸系统、消化系统、泌尿系统和眼科疾病防治中的应用及在美容中的重要作用及

新进展。本书全面系统地介绍了天然药物葡萄多酚的药用价值,为天然药物和中药现代化的实现提供研究途径,并为临床慢性疾病的防治提供重要的手段。本书可为从事医学、天然药物和中医药学研究的科研人员及临床医务工作者提供参考,同时也可作为医学院校和综合性大学生命科学院(系)、医学院(系)等相关专业师生的教学参考用书。

本书承蒙天津中医药大学校长张伯礼院士和山东大学副校长娄红祥教授在百忙之中给予帮助和指导,并欣然作序,在此表示衷心的感谢。

本书在编写过程中,总结了课题组成员数十年对葡萄多酚研究开发和临床应用的丰富经验,并参阅了大量的国内外文献。虽经编者细心修改和校对,仍难免有不足之处,承望各界专家和读者不吝指正,为本书提供宝贵意见。

山东大学齐鲁医院老年病科

高海青 李保应

2011年12月

目 录

上篇 葡萄多酚的基础研究

第一章 总论	3
第一节 葡萄多酚的研究概况	3
第二节 葡萄多酚的分布和主要来源	9
第三节 葡萄多酚的提取分离技术	23
第四节 葡萄多酚的应用现状	29
第五节 葡萄多酚在疾病防治中的作用和地位	35
第六节 我国天然药物发展目标和应用前景	37
第二章 葡萄多酚的药动力学及安全性评价	48
第一节 葡萄多酚的药动力学	48
第二节 葡萄多酚的安全性评价	55
第三章 葡萄多酚的药效学	67
第一节 葡萄多酚的分子结构和化学性质	67
第二节 葡萄籽原花青素的生物药理活性	70
第三节 白藜芦醇的生物药理活性	79
第四章 基因组学技术在葡萄多酚研究中的应用	90
第一节 基因组学技术	90
第二节 营养基因组学	94
第三节 基因组学技术在葡萄籽原花青素研究中的应用	101
第四节 基因组学技术在白藜芦醇研究中的应用	102
第五章 蛋白质组学技术在葡萄多酚研究中的应用	109
第一节 蛋白质组学技术	109
第二节 蛋白质组学技术在葡萄籽原花青素研究中的应用	118
第三节 蛋白质组学技术在白藜芦醇研究中的应用	123
第四节 蛋白质组信息学与葡萄多酚	126

第六章 代谢组学技术在葡萄多酚研究中的应用	135
第一节 代谢组学概述	135
第二节 代谢组学技术在葡萄多酚成分分析中的应用	140
第三节 代谢组学技术在葡萄多酚生物效应中的应用	150
第七章 生物芯片技术在葡萄多酚研究中的应用	155
第一节 基因芯片技术	156
第二节 蛋白质芯片技术	161
第三节 细胞芯片技术	167
第四节 组织芯片技术	172
第五节 生物芯片技术在葡萄多酚研究中的应用	178
第八章 计算药理学在葡萄多酚研究中的应用	185
第一节 计算机辅助药物分子设计方法	185
第二节 计算机辅助的药动学及毒理学预测	188
第三节 计算机辅助药物设计在葡萄多酚研究中的应用前景	189
 下篇 葡萄多酚的临床应用	
第九章 葡萄多酚与衰老	197
第一节 衰老与疾病	197
第二节 衰老的分子机制与学说	202
第三节 葡萄多酚延缓衰老的作用	213
第四节 葡萄多酚抗衰老的临床应用	218
第十章 葡萄多酚与心血管疾病	231
第一节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	231
第二节 高血压	242
第三节 血脂异常	251
第四节 心力衰竭	261
第十一章 葡萄多酚与中枢神经系统疾病	286
第一节 缺血性脑血管病	286
第二节 痴呆	293
第三节 帕金森病	299
第四节 抑郁症	304
第十二章 葡萄多酚与内分泌代谢性疾病	310
第一节 糖尿病	310

第二节	胰岛素抵抗	315
第三节	糖尿病肾病	320
第四节	糖尿病心肌病	329
第五节	糖尿病视网膜病变	334
第六节	糖尿病脑病	338
第七节	糖尿病周围神经病变	343
第十三章	葡萄多酚与肿瘤	355
第一节	葡萄多酚的抗肿瘤机制	355
第二节	葡萄多酚与呼吸系统肿瘤	365
第三节	葡萄多酚与消化系统肿瘤	366
第四节	葡萄多酚与泌尿系统肿瘤	371
第五节	葡萄多酚与血液系统肿瘤	373
第六节	葡萄多酚与妇科肿瘤	376
第七节	葡萄多酚与神经系统肿瘤	378
第八节	葡萄多酚与其他肿瘤	380
第十四章	葡萄多酚与呼吸系统疾病	388
第一节	慢性阻塞性肺疾病	388
第二节	支气管哮喘	394
第三节	肺纤维化	399
第四节	急性肺损伤	404
第十五章	葡萄多酚与消化系统疾病	411
第一节	消化性溃疡	411
第二节	急性胰腺炎	415
第三节	溃疡性结肠炎	417
第四节	肝纤维化	421
第十六章	葡萄多酚与眼科疾病	429
第一节	葡萄膜炎	429
第二节	白内障	433
第三节	视网膜病	438
第四节	青光眼视神经损伤	444
第十七章	葡萄多酚与其他疾病	450
第一节	骨质疏松症	450
第二节	过敏性疾病	457
第三节	牙齿疾病	461



第四节 骨关节炎	465
第十八章 葡萄多酚与美容保健	474
第一节 葡萄酒与美容保健	474
第二节 葡萄多酚与美容	475
第三节 葡萄多酚在化妆品和保健品中的应用	477
附录(高海青教授课题组的部分实验结果图片)	481
附录一 葡萄多酚的细胞实验图谱	483
附录二 葡萄多酚的动物实验图谱	490
附录三 葡萄多酚与蛋白质组图谱	496



上 篇 葡萄多酚的基础研究