

Genistein 对糖尿病心血管并发症作用机制的研究

李娜 潘英 赵禹

(深圳市宝安区中心医院 518102)

摘要: 糖尿病是一种内分泌代谢紊乱引起的慢性疾病, 已经发展成全球性公共健康问题。目前, 全球糖尿病患者已达约 4.25 亿。据估计, 到 2045 年糖尿病发病率将增加 48%。糖尿病是终末期肾病、成人视力障碍及心血管疾病的主要原因。Genistein, 一种天然的主要存在于大豆类的植物雌激素, 在肿瘤、心血管疾病等多种疾病预防中具有十分重要的意义。既往研究表明, 膳食补充植物雌激素可以预防动脉粥样硬化。本文主要通过阐述 Genistein 对糖尿病心血管并发症作用的机制、现状, 以期改善糖尿病合并心血管并发症患者的预后。

关键词: Genistein; 糖尿病; 心血管; 发生机制

Abstract: Diabetes is a chronic disease caused by endocrine and metabolic disorders, which has developed into a global public health problem. At present, there are about 425 million people with diabetes worldwide. It is estimated that the incidence of diabetes will increase by 48% by 2045. Diabetes is a major cause of end-stage renal disease, visual impairment in adults, and cardiovascular disease. Genistein, a natural soybean isoflavone, plays an important role in the prevention of cancer, cardiovascular disease and other diseases. In this paper, the mechanism and current situation of Genistein's effect on cardiovascular complications of diabetes were expounded, in order to improve the prognosis of patients with diabetes complicated with cardiovascular complications.

Keywords: Genistein; Diabetes; Cardiovascular; occurrence mechanism

1. 研究现状

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是一种常见的代谢相关性疾病, 也是社区中老年人中常见的慢性疾病, 截止 2019 年, 我国成年人糖尿病患者约为 1.16 亿, 较前明显增多^[1]。在糖尿病患者中, 90% 以上为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 其慢性并发症中危害最大的是大血管并发症, 如心肌梗死、脑卒中等, 是我国 2 型糖尿病患者主要的致残、致死原因^[2]。随着预期生活质量的提高, 科学研究的主要目标之一是对抗疾病以及并发症的发展。遗传学虽然起着关键作用, 但生活方式、饮食习惯以及身体活动, 在这些疾病的发作中也起着基本作用。

Genistein 是一种具有化学结构的 4', 5, 7-三羟基黄酮的植物雌激素, 主要分布于大豆中, 近年来因其各种生物和治疗特性而受到广泛关注^[3]。Genistein 几乎完全以糖基化形式存在于天然来源中, 并且只有在食品加工后才能以生物活性形式出现。在哺乳动物中, 同时具有雌激素激动剂和拮抗剂的性质, 表现为与内源性激素的协同作用或诱导雌激素的构象变化, 因此可以抑制酪氨酸激酶酶^[4-5]。并且在治疗高血压、动脉硬化、骨质疏松症及绝经后症状的调节方面具有重要作用^[6-7]。因其具有抗氧化特性, 在减少脂肪组织的沉积方面也起着重要作用, 并且还用作参与治疗常见疾病的关键分子^[3]。

2. Genistein 对糖尿病心血管并发症作用机制

2.1 Genistein 与血管内皮

许多研究证实糖脂代谢紊乱可加速糖尿病肾病的发生发展, 证明了血糖控制水平与糖尿病肾病的关系。糖尿病慢性大血管并发症中, 心血管并发症较为常见。动脉粥样硬化作为心血管并发症中的关键环节, 是由多因素引起的血管疾病。内皮细胞凋亡被认为是动脉粥样硬化病理的起始步骤, 促进了动脉粥样硬化病变的形成和发展。正常血管内皮通过调节血管张力、调节局部细胞生长和细胞外基质沉积以及控制稳态和炎症反应来维持血管稳态功能。失调的内皮细胞募集不同的炎症通路, 最终导致形成具有薄纤维帽的脂肪、胶原蛋白和弹性蛋白的粥样斑块。糖尿病患者脂质代谢异常可以引起血糖水平波动, 从而激活氧化应激引发动脉粥样硬化^[8-9]。在培养的人脐静脉内皮细胞中, Genistein 在很宽的浓度范围内 (10 nmol、100 nmol、1 μ mol 或 10 μ mol), 与氧化的低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 处理组相比, 染料木黄酮 (100 nmol) 预处理可以增加内皮细胞活力^[10]。

2.2 Genistein 与血小板聚集

血栓是导致心肌梗塞和中风等高死亡率心血管疾病的原因, 而血小板在这些疾病的发病机制中起重要作用。既往研究表明, 可能通过环磷酸腺苷调节、酪氨酸激酶、钙信使和血栓素 A2

(thromboxane A₂, TXA₂) 通路抑制发挥抗血小板功能, 同时通过抑制 TxA₂ 和胶原类似物诱导的血小板聚集^[11, 12]。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 在 Genistein 诱导的血小板聚集抑制中发挥作用, NO 是重要的内皮源性舒张因子, 可以舒张血管, NO 还可以释放到血管腔可抑制血小板聚集和粘附于血管壁, 有效预防血栓形成^[13]。同时一氧化氮合酶抑制剂抑制了 Genistein 在大鼠主动脉条中的血小板抗聚集作用^[14]。此外, NO 还通过抑制血小板衍生生长因子的释放来抑制血管平滑肌细胞的增殖^[15]。因此, 研究表明 Genistein 对血小板聚集有抑制作用, 但所涉及的途径需要进一步确定。

2.3 与脂质沉积

脂质沉积, 特别是氧化修饰形式, 在心血管并发症发生中起着不可或缺的作用。既往研究表明 Genistein 可以显著降低低密度脂蛋白及总胆固醇含量^[16]。在喂食高脂肪饮食 (high-fat diet, HFD) 的小鼠中, 在 6 周后使用 Genistein 治疗可以减少身体和脂肪垫重量, HFD 诱导的高脂血症得到改善^[17]。Genistein 等还可以抑制大鼠前脂肪细胞的分化, 并通过激活激素敏感脂肪酶刺激脂肪分解^[17]。然而, 一项纳入了喂养去卵巢的雌性兔的胆固醇的研究发现, 雌激素或对血清总胆固醇水平没有显著影响^[18]。此外, Genistein 还可将滑膜成纤维细胞转化为脂肪细胞, 并增强糖皮质激素介导的滑膜成纤维细胞脂肪生成^[19]。因此, 虽然大多数实验证据表明 Genistein 对脂质代谢有益, 但很少有研究不支持这些发现。

2.4 Genistein 与炎症

低度炎症与动脉粥样硬化有关, Genistein 可能通过抑制血管炎症影响动脉粥样硬化的病程。Genistein 可防止炎症因子诱发的内皮功能障碍, 并抑制白细胞-内皮相互作用^[20]。Genistein 可减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的单核细胞趋化蛋白-1 的分泌, 单核细胞趋化蛋白-1 是一种将白细胞募集到炎症部位的细胞因子^[21]。在人脑微血管内皮细胞中, Genistein 预处理可减少细胞因子介导的血液白细胞迁移的上调^[22]。Genistein 还会降低由促炎细菌引发的 E-选择素、细胞黏附因子和 P-选择素的 mRNA 表达水平^[23]。Genistein 还抑制小鼠中关键炎症酶分泌性磷脂酶 A₂ 的活性^[24]。因此, 研究支持在 Genistein 血管内皮细胞和其他几个组织中具有抗炎作用。

2.5 与氧化应激

冠状动脉硬化的部分原因是由于氧化应激增加, 活性氧 (reactive oxygen, ROX) 产生和脂质过氧化导致一氧化氮的生物利用度降低。雌激素改变 ROS 产生和清除酶的表达, 并降低不同细胞中的氧化应激^[25]。在培养的人脐静脉内皮细胞中, Genistein 抑制葡萄糖氧化低密度脂蛋白增加组织因子合成的潜力^[26]。Bcl-2 蛋白

(下转第 8 页)

(上接第6页)

对于在正常和氧化条件下调节细胞增殖和凋亡至关重要。Genistein 通过雌激素 β 和 Bcl-2/Bax 表达和细胞存活信号传导的调节来预防氧化应激诱导的细胞凋亡^[27]。Genistein 可以通过雌激素受体机制独立机制恢复男性自发性高血压的内皮细胞功能,通过增加 NO 的产生和保护 NO 免受氧化应激驱动失活^[28]。植物雌激素也会增加 VSMC 中抗氧化剂谷胱甘肽的水平^[29]。各种植物雌激素的抗氧化作用在不同的组织和细胞类型中可能有所不同。总的来说,研究支持植物雌激素的抗氧化活性,这增加了它们在 CVD 中的潜在益处。

3. 总结

迄今为止,关于天然药物抑制心血管病变研究已经进行了很多,而且大部分已经达到了一定的深度。越来越多的学者关注 Genistein 的生物特性,并进行临床试验研究,以期改善糖尿病合并心血管患者的疾病活动进程。本文通过阐述 Genistein 的生物学特性、作用机制等方面,以期临床工作中预防及治疗心血管并发症提供更多有参考。

参考文献

- [1].Ma, R., Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia*, 2018. 61(6): p. 1249–1260.
- [2].Weng L, Zhang F, Wang R, et al. A review on protective role of genistein against oxidative stress in diabetes and related complications[J].

Chem Biol Interact, 2019,310:108665.

- [3].Chen C, Zheng H, Qi S. Genistein and Silicon Synergistically Protects Against Ovariectomy-Induced Bone Loss Through Upregulating OPG/RANKL Ratio[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019,188(2):441–450.
- [4].Lei X W, Li Q, Zhang J Z, et al. The Protective Roles of Folic Acid in Preventing Diabetic Retinopathy Are Potentially Associated with Suppressions on Angiogenesis, Inflammation, and Oxidative Stress[J]. *Ophthalmic Res*, 2019,62(2):80–92.
- [5].Li X, Ke X, Li Z, et al. Vaspin prevents myocardial injury in rats model of diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy and inhibiting inflammation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,514(1):1–8.
- [6]. Liu M, Wang G, Xu R, et al. Soy Isoflavones Inhibit Both GPIIb-IX Signaling and α IIb β 3 Outside-In Signaling via 14-3-3zeta in Platelet[J]. *Molecules*, 2021,26(16).
- [7]. Cyr A R, Huckaby L V, Shiva S S, et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction[J]. *Crit Care Clin*, 2020,36(2):307–321.
- [8]. Amerizadeh A, Asgary S, Vaseghi G, et al. Effect of Genistein Intake on Some Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021:100902.