

藤茶及二氢杨梅素的生物学功能研究进展

罗非君^{1,2}, 丁锦屏^{1,2}

(1. 中南林业科技大学 食品科学与工程学院, 湖南 长沙 410004; 2. 中南林业科技大学 稻谷及副产物深加工国家工程实验室, 湖南 长沙 410004)

摘要: 藤茶(vine tea)为葡萄科(Vitaceae)蛇葡萄属(*Ampelopsis michx.*)显齿蛇葡萄(*Ampelopsis grossedentata*)植物的嫩茎叶经加工而成的茶制品。藤茶中含有丰富黄酮类物质,其中最主要成分为二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY)。科学研究发现,藤茶及其主要活性成分具有抗癌、抗氧化、降脂、抗炎、抑菌和抗疲劳等作用,并且向一些重要基因和调控信号传导通路,参与不同的生物学功效,但其作用的分子机理尚不清楚。作者根据近年来国内外的最新研究进展,对藤茶及其主要活性成分的生物活性、调控的信号传导通路和作用的关键靶基因等进行了系统综述,以期对藤茶及其活性成分的深入研究提供理论参考,也有利于今后进一步对藤茶及其主要活性成分的开发利用。

关键词: 藤茶; 黄酮; 二氢杨梅素; 生理功能; 作用机理

中图分类号: TS 201.4 文章编号: 1673-1689(2022)02-0008-14 DOI: 10.3969/j.issn. 1673-1689.2022.02.002

Progress of Biological Functions of Vine Tea and Dihydromyricetin

LUO Feijun^{1,2}, DING Jinping^{1,2}

(1. College of Food Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China; 2. National Engineering Laboratory for Deep Processing of Rice and Byproducts, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China)

Abstract: Vine tea is classified as an *Ampelopsis grossedentata* of the *Ampelopsis michx.* in the the family of Vitaceae. Vine tea is rich in flavonoids, among which dihydromyricetin (DMY) is the most important component. Scientific research has found that vine tea and its main bioactive components have various biological effects such as anti-cancer, anti-oxidation, lipid-lowering, anti-inflammation, anti-bacteria and anti-fatigue. Current studies have found that vine tea and its main bioactive components participate in different biological functions via targeting some important genes and regulating signal transduction pathways. However, the molecular mechanism of its effects is still unclear. In this paper, the biological activities, signal transduction pathways and key target genes of vine tea and its main bioactive components were systematically reviewed according to the updated domestic and international progress, expecting to provide theoretical reference for the in-depth study of vine tea and its bioactive components, and to be conducive to the further development and

收稿日期: 2020-12-22

基金项目: 湖南省研究生科研创新项目(CX2018B457); 中南林业科技大学研究生科技创新基金项目(20183010)。

作者简介: 罗非君(1968—),男,博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品分子营养方面的研究。E-mail: 780349671@qq.com

utilization of vine tea and its main bioactive components in the future.

Keywords: vine tea, flavonoids, dihydromyricetin, physiological function, functional mechanism

藤茶是指葡萄科(Vitaceae)蛇葡萄属(*Ampelopsis* *michx.*)显齿蛇葡萄(*Ampelopsis rossedentata*)植物上生长的嫩茎叶经加工而成的茶制品,俗称为甜茶藤、红五爪金龙、长寿藤、大齿折葡萄等,主要产于我国湖南、湖北、广东、广西、江西等山区较多的省份。分析藤茶的主要活性成分发现,其中含量最高的为黄酮类物质,其中最主要的成分为二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY)。现阶段国内外学者主要致力于研究藤茶及 DMY 生理功能及其分子机理,为特医食品及保健食品的开发以及临床应用提供理论基础^[1-3]。文献[4-6]综述了藤茶及其主要活性成分 DMY 的研究进展,这些文献主要从藤茶成分的功效、藤茶应用以及 DMY 的提取工艺等方面展开,但对其生理功能及其分子机理的研究尚处于起步阶段。作者对藤茶和 DMY 的抗癌、抗氧化、抗炎和抑菌作用、降血压和血糖、降血脂和保护心血管作用等生物学功能及其分子机理的研究进行了系统综述。

1 抗癌作用

癌症在中国已逐渐成为各类疾病的致死率之首,中国平均每天有 7 700 多名患者死于癌症,即每分钟就有 5 人死于癌症。虽然分子靶向药物和癌症免疫治疗等新的治疗手段不断出现,但治疗费用昂贵,所以采用膳食调理来预防和抗癌的方式更易被人们接受。至今已经有许多人通过实验证明了藤茶及其主要活性成分具有广泛抗癌及抗肿瘤的作用。藤茶及 DMY 能抑制乳腺癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡,周等^[7]发现 DMY 可以抑制体外培养的乳腺癌细胞的增殖和侵袭转移,同时促进癌细胞凋亡。DMY 可通过调控解整合素金属蛋白酶 17 (recombinant a disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17)、蛋白质酪氨酸激酶 (Janus kinase 2, JAK2) 和信号传导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription, STAT 3) 的表达来有效抑制乳腺癌细胞 MCF-7 增殖并促进其凋亡^[8]。还有研究发现,DMY 能诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 中抗癌基因十号染色体上缺失的张力蛋白同源物磷酸酯酶基因 (phosphatase and tensin

homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 启动子的去甲基化,提高 PTEN 的表达来部分抑制癌细胞增殖和迁移;DMY 通过 B 淋巴细胞瘤-2/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (B-cell lymphoma-2/the mammalian target of rapamycin, Bcl-2/mTOR) 信号途径来抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[9-10]。藤茶及 DMY 能降低卵巢癌治疗的耐药性,研究显示,DMY 呈剂量依赖性方式下调凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 家族中的生存素蛋白表达,诱导卵巢癌细胞凋亡并激活相关信号途径^[11],减少肿瘤细胞的耐药性,因此 DMY 可用于作肿瘤治疗过程的辅助药物。亚硝酸盐是一种致癌物,研究证明藤茶提取物及 DMY 能抑制 PC-3 前列腺癌细胞增殖、降低致癌物质亚硝酸盐的生成、减少其代谢产物 N-亚硝胺的形成^[12]。还有研究表明^[13],藤茶提取物可以通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 细胞信号通路来下调 Bcl-2 蛋白表达,从而促进人前列腺癌细胞 LNCaP 的细胞凋亡。藤茶总黄酮也能通过激活 PI3K/Akt/p53 的凋亡通路,从而抑制 Bcl-2 表达和提高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 的表达,促进肝癌细胞凋亡^[14]。奥沙利铂 (Oxaplatin, OXA) 是临床上一种结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 常用治疗药物, WANG 等^[15]发现 DMY 可以增强对 OXA 的药物敏感性,DMY 与 OXA 存在着协同效应,可以增强 OXA 的抗癌作用。DMY 可能通过上调 Caveolin-1 的表达抑制人胃癌腹腔移植瘤的生长^[16]。DMY 对非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞 (A549 和 H1975) 具有选择性细胞毒作用,但对正常肺成纤维细胞 WI-38 不具有细胞毒作用^[17]。绒毛膜癌是一种恶性滋养细胞肿瘤,研究发现 DMY 以时间和剂量依赖性方式显著抑制人绒毛膜癌细胞 JAr 细胞活性,增加了 Bax 蛋白表达水平,同时抑制 Bcl-2 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cysteinyln aspartate specific proteinase 3, pro-Caspase-3) 的蛋白质表达水平,该研究提示 DMY 是通过线粒体依赖的方式介导的人绒毛膜癌 JAr 细胞凋亡^[18]。DMY

除了调控 Bax/Bcl-2 表达失衡量和促使癌细胞凋亡外,还可能通过调控 P13K/Akt 信号通路来抑制人绒毛膜癌 JAr 细胞基质金属蛋白酶 MMP-2 基因表达,阻滞该细胞的侵袭和转移^[9]。迄今为止,很多研究表明藤茶及其提取物在抑制致癌物的形成、促癌细胞凋亡、抑制癌细胞的转移、减少癌细胞的耐药性和增加抗癌药物敏感性等方面均起作用,但其作用的分子靶点尚处于起步阶段,见表 1。在今后的研究中,需要通过基因芯片等技术系统地确定藤茶及其提取物调控的基因和相关的信号通路,阐明其抗

癌作用的分子机理。藤茶及其提取物作为一种有效的天然抗癌活性成分,无毒性作用和副作用,但 DMY 临床试验疗效证据尚不确定,需要进一步研究。当前需要开展临床方面的实验研究,评估在临床应用的有效性,是否跟细胞实验存在差异,是否以相同的分子机理抑制癌症;在功能性食品开发方面,需要进行动物实验,进一步确定防癌、抗癌的功效,也需要通过流行病学的研究,确定长期饮用藤茶与癌症发病率之间的关系等。

表 1 藤茶及其主要活性成分抗癌作用机理研究文献

Table 1 References in mechanism of anti-cancer effects of vine tea and its main extracts

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	作用的分子靶	参考文献
DMY	乳腺癌	MDA-MB-231	阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和抑制侵袭转移	Caspase-3、Capase-9 ↑ ; MMP-2/-9 ↓	周防震 ^[7]
DMY	乳腺癌	MCF-7	抑制增殖和促进凋亡	ADAM17、JAK2、STAT3 ↓	李杨 等 ^[8]
DMY	乳腺癌	MDA-MB-231	抑制癌细胞生长和增殖	mTOR ↓	CHANG H et al ^[9]
DMY	乳腺癌	MCF-7 和 MDA-MB-231	抑制细胞生长和细胞凋亡	ROS 产生和 ER 应激途径	ZHOU Y et al ^[10]
DMY	卵巢癌	A2780 和 SKOV3	抑制增殖并诱导细胞凋亡	p53 ↑ ;Survivin ↓	XU Y et al ^[11]
藤茶提取物	前列腺癌	LNCaP	抑制增殖和促进凋亡	抑制 PI3K/Akt 细胞信号; Bcl-2 ↓	姚欣 等 ^[13]
藤茶总黄酮	肝癌	BEL-7404 裸鼠移植	促进凋亡	p53,Capsase-3,Bax ↑ ; PI3K,Akt1,Bcl-2 ↓	甘彩玉 等 ^[14]
DMY	直肠癌	HCT116 / L-OHP	抑制 OXA 抗性 CRC 细胞	MRP2 ↓	WANG ZY et al ^[15]
DMY	胃癌	MGC-803 裸鼠移植	抑制生长	Caveolin-1 ↑	王佑权 等 ^[16]
DMY	肺癌	NSCLC	诱导细胞凋亡	NAC、Caspase-9 / -7 / - 3、ERK1/2 和 c-Jun ↑	KAO SJ et al ^[17]
DMY	绒癌	JAR	抑制侵袭和转移	BAX ↑ ;Bcl-2 和 Caspase-3 ↓	ZUO WZ et al ^[18]
DMY	绒癌	JAR	抑制侵袭和转移	MMP-2、PI3K、Akt ↓	雷贇涛 等 ^[19]

2 抗氧化作用

抗氧化是抗氧化自由基的简称,机体因为呼吸作用(氧化反应)、外界污染、放射线照射等因素能在体内产生大量的自由基,而癌症、衰老或其他疾病大都与过量自由基的产生有关联。有研究发现藤茶及其主要活性成分均具有抗氧化作用^[20-22]。陈丽等^[23]研究表明,藤茶提取物可能是通过调节肠道微生物和自由基平衡来阻止小鼠体内脂质的过氧化从而缓解小鼠的腹泻并提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)和过氧化氢酶

(catalase,CAT)的活性。罗淑萍等^[24]研究了藤茶总黄酮对大鼠脑缺血再灌损伤的保护作用,与对照组相比,藤茶总黄酮组可以使心肌梗死面积减少,且可以提高大脑超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性。丙二醛(malondialdehyde,MDA)是机体氧化损伤的重要指标,藤茶总黄酮能显著抑制大鼠的 MDA,说明藤茶总黄酮有较好的抗氧化功能。欧贤红等^[25]的研究发现,藤茶的主要提取物清除·OH 的效果依次是杨梅素 > DMY > 藤茶总黄酮。徐新等^[26]发现藤茶提取物呈一定的剂量依赖性对 DPPH 自由基、羟基自由基以及超氧阴离子自由基有显著的清除或抑制作用。李雪晖^[27]分析了 DMY 对 O²⁻·、

·OH、ROO·的清除效果,在一定质量浓度范围内,DMY的清除能力和质量浓度成正比。清除程度最高分别为90%、64%以及88%,由此看出,DMY本身具有比较强的抗氧化能力。有研究者将DMY添加在曲奇中^[28],添加后虽然会对其颜色和挥发性有一些影响,但是不会对质地有影响。感官评估表明,添加DMY对曲奇没有明显影响,反而可以减弱脂质和蛋白质氧化的作用,并降低了曲奇中羧甲基赖氨酸和荧光高级糖基化终产物的含量,因此DMY可作为一种潜在的功能性烘焙添加剂。目前关于藤茶及其提取物抗氧化作用的研究很少涉及其作用机理,以后的研究需要更多地注重其分子机制。

3 抑菌与抗炎作用

抑菌作用主要是指抑制或杀灭细胞,抗炎作用包括抗感染性炎症和抗非感染性炎症,抗菌药能够通过抑制或杀灭引发炎症的细菌,从而消除感染性炎症,达到治愈疾病的目的。已有研究证明藤茶及其主要活性成分都有一定的抑菌效果^[29]。耐甲氧西林金葡菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是医院及社区感染的主要病原菌之一,其具有广谱耐药性,对 β -内酰胺类和头孢类抗生素均耐药,对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类、磺胺类、利福平均有不同程度的耐药性。颜欣^[30]通过研究Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR 2)信号通路探究DMY对MRSA菌血症的影响。结果表明,DMY可在体外抑杀MRSA;在体内有可能是调节TLR2信号通路的免疫细胞因子的表达和调控机体中的白细胞数量,从而增强机体免疫应答功能,并且增强了机体对细菌的清除及抑杀能力,通过这些方式DMY在体内防治MRSA菌血症的感染。DMY与苯甲酸钠的抑菌作用对比研究发现,DMY对大肠杆菌、副伤寒沙门氏菌、白色念珠菌3种菌的抑菌和杀菌效果更好,而对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、枯草芽孢杆菌3种菌的抑菌和杀菌效果与苯甲酸钠相当^[31]。现有研究表明,藤茶对炎症有一定的缓解作用^[32-33]。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠炎症模型和RAW264.7巨噬细胞炎症模型中,Hou^[34]发现使用高浓度的DMY能够明显减少小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β 这些促炎因

子的表达,并且使小鼠血清抗炎因子白细胞介素10的表达水平提高,表明DMY可以通过减少炎症介质的释放和相关酶的蛋白质表达来抗炎,且可能是通过抑制p38和JNK的磷酸化以及NF- κ B的活化来实现的。Wang等^[35]研究表明,DMY能抑制RAW264.7细胞IKK α 、IKK β 的磷酸化,阻止转录因子NF- κ B进入细胞核,抑制前体炎症因子一氧化氮合酶(induced nitrogen monoxide synthase, iNOS)表达,进而减少NO的产生;同时,DMY也能抑制炎症因子环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达。在角叉菜胶诱导的大鼠爪水肿炎症模型中,DMY能通过抑制炎症因子的表达,明显改善大鼠爪的水肿。DMY对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)也有一定的缓解和保护作用,DMY可以调整Treg/Th17细胞状态,改善肠道微环境,并且可以减少局部结肠组织中MMP-9的表达以及ECM的降解^[36]。除此以外,藤茶可以通过抑制IRAK1/TRAF6/NF- κ B介导的炎症信号通路改善UC^[37]。加热煎煮减压浓缩得到的0.5 g/mL的藤茶水提取物对氨水急性咽喉炎大鼠模型进行灌胃保护,实验结果表明,藤茶提取物可通过降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 的表达和提高IL-10的表达量来缓解炎症^[38]。用完全弗氏佐剂诱导建立类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)模型,发现DMY能通过激活Nrf2途径来抑制促炎性细胞因子的表达来改善RA症状^[39]。DMY也可以通过抑制NF- κ B信号传导来缓解胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠的炎症并减轻IL-1 β 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)活性^[40]。微胶质介导的神经炎症被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病的病因之一。有研究表明,藤茶的抗炎作用主要是通过激活NF- κ B和JAK2/STAT3信号通路来减轻小胶质细胞中LPS刺激的炎症反应^[41]。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胃肠道常见的炎症性疾病,DMY可以同时抑制雨蛙肽(caerlin)诱导的TRAF3-p38信号通路的激活作用和AP反应^[42]。在藤茶及其提取物抗炎研究领域,目前可以确定其可能抑制炎症因子的表达,但其如何干预炎症相关的信号通路和转录因子尚需要进一步研究。慢性炎症与肥胖、癌症的发生等相关,推测其可能对炎症引起的肥胖、癌症或其他疾病有一定的缓解和保护作用,见表2。

表 2 藤茶及其主要活性成分抑菌及抗炎作用机理研究文献

Table 2 References in mechanism of anti-bacteria and anti-inflammatory effects of vine tea and its main bioactive components

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
DMY	MRSA 菌血症	RAW264.7 细胞	增强机体免疫应答功能, 提高机体对细菌的清除及抑杀能力	TLR2、MYD88、NF- κ B、TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β ↓	颜欣 ^[30]
DMY	急性痛风性关节炎	SPF 级大鼠	缓解肿胀和疼痛	IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α ↓	卢忠英 等 ^[32]
DMY	炎症	HeLa、MDA-MB-231、HBL-100 和 293	活化 NF- κ B 和抑制 TNF- α 诱导的细胞凋亡	p65、p-IKK α /b、RIP1、TRAF2、I κ B α 、p-I κ B α 、Caspase-8、VEGF、cyclin D1、iNOS、cIAP-2、TRAF1 和 Bcl-2 ↓; cleaved Caspase8、cleaved PARP ↑	TANG N et al ^[33]
DMY	耳朵浮肿发炎	KM 小鼠、Balb/c 小鼠	抑制 NF- κ B 和 p38 和 JNK 的磷酸化来缓解局部炎症	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS、COX-2、p-p38 和 p-JNK ↓; IL-10 ↑	HOU XL ^[34]
DMY	足肿胀急性炎症	Wistar 大鼠; RAW264.7	抑制巨噬细胞活化	IKK β 、p-IKK α / β 、p-p65、iNOS 和 COX-2 ↓	WANG R et al ^[35]
DMY	溃疡性结肠炎	Balb/C 小鼠	恢复 Treg/Th17 平衡, 调节肠道微环境, 减少 ECM 降解	MMP-9 ↓	李佩容 等 ^[36]
DMY	溃疡性结肠炎	C57BL/6 小鼠	抑制 IRAK1 / TRAF6 / NF- κ B 介导的信号传导	IRAK1、TRAF6、I κ B、NF- κ B TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 ↓	CHEN YL et al ^[37]
制藤茶水提取物	急性咽炎	Sprague-Dawley 大鼠	调节免疫因子的表达, 增强机体免疫应答功能	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ ↓; IL-10 ↑	郑海音 等 ^[38]
DMY	类风湿性关节炎	Sprague-Dawley 大鼠	激活 RA 模型中的 Nrf2 途径	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、COX-2 ↓; Nrf2、HO-1 和 NQO1 ↑	CHU JG et al ^[39]
DMY	关节炎	Wistar 大鼠	抑制 NF- κ B 信号传导	p-IKK α / β 和 NF- κ B α ↓	WU J et al ^[40]
DMY	炎症	BV-2 和原代小胶质	抑制 I κ B/ NF- κ B 炎症途径	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS、COX-2、p-JAK2-STAT3 和 p-STAT3 ↓	WENG LH et al ^[41]
DMY	急性胰腺炎	BMDM	抑制 TRAF3-p38 信号传导激活	IL-1 β 、TNF- α 、IL-17、TRAF3、TRAF3- MKK3、MKK3-p38 ↓	JIA R et al ^[42]

4 降血糖与降脂作用

高血糖和高血脂是两种完全不同的疾病。当胆固醇和甘油三酯大于正常值会患高脂血症, 而当血糖大于 5.6 mmol/L 时便是高血糖, 大于 7.0 mmol/L 时会患糖尿病。高血糖往往会伴随血脂代谢紊乱, 而血脂过高时能引起心脑血管相关疾病。现有研究表明, 藤茶及其主要活性成分具有降血脂与血糖的作用^[43-44]。其中吴瑛等^[45-49]通过建立 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大鼠模型来证明藤茶提取物及 DMY 可有效缓解糖尿病大鼠的症状。为了探讨藤茶黄酮对生物生成细胞内源性胆固醇和对高脂血症大鼠的降血脂作用效果, ZUO 等^[50]使用乙醇提取得到藤茶黄酮 (TFAG), 采用两性霉素

B-细胞模型方法来测定藤茶黄酮对细胞内胆固醇合成的影响。研究表明, 藤茶黄酮可以显著控制细胞内的胆固醇合成, 并减少大鼠血清以及心、肝组织中的总胆固醇和甘油三酯的含量, 调控肝脏中的 SOD、CAT、GSH 和 MDA 的含量, 表明藤茶黄酮有较好的抗氧化和降血脂的效果, 并且可以有效抑制肝脏脂肪的变性。此外, DMY 还可以通过改善葡萄糖相关代谢, 同时降低喂食高脂饮食 (high fat diet, HFD) 的大鼠的脂质水平, 来治疗 T2DM 胰岛素抵抗作用和肝脏脂肪变性^[51]。刘蕾等^[52]的研究发现, DMY 通过抑制 MEK/ERK 信号通路, 降低 PPAR γ 273 位点丝氨酸磷酸化, 促进脂肪细胞糖摄取和脂联素分泌, 提高细胞胰岛素敏感性。而 Ran 等^[53]通过 70 名受试者的临床试验证明, 补充藤茶 1 个月可明显改

善成人 T2DM 患者的血糖水平和肾功能指标。DMY 能够减弱线粒体合成酶(F1FO-ATP)的活性,使得 AMP:ATP 的比值增大,进一步激活 AMPK 通路,由于 SIRT3、PGC-1 α 表达上调,使得骨骼肌细胞的自噬作用增强,骨骼肌胰岛素敏感性提高,改善骨骼肌胰岛素抵抗作用^[54]。脂肪肝是因为肝细胞内脂肪堆积过多而导致的一种常见的病变,脂肪肝发病率一直不断增加,现已经成为仅落后于病毒性肝病的第二大肝病,但这种肝病是可逆转的。研究也发现,DMY 干预可部分恢复非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)小鼠肝脏生物钟相关基因表达节律紊乱,进而改善肝脏脂代谢^[55]。近期有研究表明^[56],藤茶提取物可以降低血清胆固醇和甘油三酸酯,减少肝脂质的积累,通过激活 AMPK α 磷酸化,提高 PPAR α 、细胞色素 P450 等的表达量;并通过降低 SREBP1 和 FAS 的表达,激活 HO-1、NQO1 和 Nrf2 的表达;同时还降低 TBARS 的表达来防止氧化应激反应的发生。此外,藤茶还能增加肠道粘连蛋白 ZO-1 的表达,防止细菌入血;下调肠道菌 *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比率,改善肠道微生物的组成。以上结果表明,藤茶可以通过平衡脂肪酸的氧化和脂肪生成,抑制肝脏的氧化应激

反应并调节肠道微生物组成来预防 NAFLD。DMY 可以上调 AMPK 的磷酸化,增加 AMPK 的活性,同时增加 SIRT1 的表达,从而减少 HepG2 细胞脂肪蓄积,还可以下调 HepG2 中 SREBP-1c、FAS 和 ACC 这些脂质合成相关基因,减少细胞内脂质合成,缓解肝细胞脂肪变性症状^[57]。DMY 也能缓解十八烯酸诱导的肝脏脂肪变性,并使得总甘油三酯和总胆固醇含量下降;同时 DMY 还能极显著减少脂肪代谢关键调控因子 PPAR γ 的表达量、增加 AMPK 在细胞中的磷酸化作用^[58]。此外,DMY 可以减少肝脏脂肪的蓄积可能与 DMY 可以调节肝脏线粒体融合与分裂有关^[59],还有研究证明 DMY 可以对巨噬细胞泡沫细胞转化中脂质积累起阻碍作用^[60]。目前已有的研究确定了藤茶及其提取物具有降脂的功效,分子机理方面也不断取得进展,已有的研究确定其作用的多个分子靶,但其对相关信号通路的研究尚处于起步阶段,其降脂的分子机理尚不够完善。除此之外,越来越多的研究发现,降脂与机体肠道微生物菌群的改变相关。藤茶及其提取物是否能调节肠道微生物菌群,是否能通过调控肠道微生物菌群参与降脂作用还没有相关实验证据,见表 3。

表 3 藤茶及其主要活性成分降血糖血脂作用机理研究文献

Table 3 References in mechanism of lowering blood sugar and blood lipid effects of vine tea and its main bioactive components

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
藤茶	高脂肪饮食	Sprague Dawley 大鼠	改善的能量相关代谢(包括糖原异生、糖酵解和 TCA 循环)、嘌呤代谢和氨基酸代谢以及降低脂质水平	调节了与葡萄糖代谢(包括糖原异生和糖酵解)、TCA 循环、嘌呤代谢和氨基酸代谢相关的代谢中间体的含量	WAN W et al ^[44]
藤茶提取物	2 型糖尿病	Sprague Dawley 大鼠	调节 AMPK 通路相关因子的表达	p-Akt、FGF21、p-AMPK \uparrow	吴瑛 等 ^[45]
DMY	2 型糖尿病	Sprague Dawley 大鼠	激活 PPAR γ 、调控 FGF21/AMPK 信号通路	FGF21、p-IRS-1、p-Akt、PPAR γ 、p-AMPK \uparrow	吴瑛 ^[46]
DMY	2 型糖尿病	L6	激活 PPAR γ 并调节 FGF21-AMPK 信号传导途径	FGF21、p-AMPK、PPAR γ \uparrow	ZHOU Y et al ^[47]
DMY	2 型糖尿病导致认知障碍	C57BL/6J 小鼠	抑制氧化应激和增强 BDNF 介导的神经保护作用	SOD、GSH-PX 和 CAT \downarrow ; MDA、海马 BDNF \uparrow	LING HY et al ^[49]
DMY	HFD 诱导的胰岛素抵抗	Sprague-Dawley 大鼠; HepG2	改善了葡萄糖相关的代谢,同时降低了喂食 HFD 的大鼠的脂质水平	Akt2、Ser474、p-IRS-1、p-Ser612、p-GSK-3 β 、G6Pase 和 PEPCK \downarrow ; p-AMPK \uparrow	LE L et al ^[51]

续表

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
DMY	胰岛素抵抗	3T3-L1	抑制 MEK/ERK 信号通路	p-PPAR γ 和 p-ERK \downarrow	刘蕾 等 ^[52]
DMY	骨骼肌胰岛素抵抗	L6	激活 AMPK 信号通路诱导自噬	p-mTOR \downarrow insulin receptor substrate-1, p-Akt, light chain 3, Beclin 1, Atg5, p-AMPK 和 Ulk1 \uparrow	SHI L ^[54]
DMY	非酒精性脂肪肝	C57BL/6J 小鼠	部分恢复非酒精性脂肪肝小鼠肝脏生物钟相关基因表达节律紊乱, 进而改善肝脏脂代谢。	CLOCK, BMAL1, PER \downarrow	马鑫 等 ^[55]
藤茶	非酒精性脂肪肝	C57BL/6N 小鼠	平衡脂肪酸的氧化和脂肪生成, 抑制肝脏的氧化应激反应并调节肠道微生物组成	SREBP1, FAS, TBARS \downarrow ; PPAR α 、细胞色素 P450, CPT1A/CYP4A1, HO-1, NQO1, Nrf2, ZO-1 \uparrow	XIE K et al ^[56]
DMY	非酒精性脂肪肝	HepG2	上调 SIRT1 信号通路	SREBP-1c, FAC, p-ACC \downarrow	李成凤 等 ^[57]
DMY	非酒精性脂肪肝	L02, HepG2	调节 PPAR γ , AMPK 和 AKT 信号传导途径	PPAR γ , p-AKT \downarrow ; p-AMPK \uparrow	XIE C et al ^[58]
DMY	非酒精性脂肪肝	C57BL/6J 小鼠	调节肝脏线粒体的融合与分裂	Mfn2, Opa1 \downarrow ; Fis1, Drp1 \uparrow	马鑫 等 ^[59]
DMY	动脉粥样硬化	ApoE-/- 小鼠、THP-1 单核细胞	促进 XR α -ABCA1/ABCG 依赖性胆固醇外流	LXR α , ABCA1 和 ABCG1 \uparrow	ZENG Y et al ^[60]

5 降压与对心脑血管病的防治作用

随着时代的发展, 人们生活水平不断提高, 在饮食方面人们越来越倾向于摄入脂肪含量高的食物, 这也导致很多人血压高于正常值。虽然高血压是一种十分常见的慢性病, 却与心脑血管病有着密切的联系, 人们应该关注自身血压的变化, 出现异常时应及时采取措施进行防治。现有研究表明, 藤茶及其提取物可以预防和改善动脉粥样硬化, 对心血管有一定的保护作用^[61-62]。秦力等^[63]研究发现, DMY 通过减少人脐带静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 细胞线粒体酶复合物 (F1FO-ATP) 合成酶活力来减少 ATP 的含量并使其 AMPK 活性上升, 对 HUVECs 细胞起到保护作用。DMY 也可以缓解过氧化氢诱导的内皮细胞损伤或凋亡, 抑制动脉粥样硬化的起始环节——内皮细胞的损伤来防治或减慢动脉粥样硬化的病变过程^[64]。DMY 能增进高脂喂养 ApoE-/- 小鼠体内胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT), 有助于 DMY 抗动脉粥样硬化和调节血脂, 为 DMY 在心血管疾病方面的应用提供了新的理论基础^[65]。miR-21 介导的 DDAH1/DMA/NO 信号通路在 TNF- α 诱导的内皮功能障碍中起重要作用,

DMY 可以通过阻碍该通路的激活与表达来缓解 TNF- α 诱导的内皮功能障碍^[66]。已有研究表明, 棕榈酸可以诱导血管内皮细胞发生焦亡作用, 而 DMY 可阻滞棕榈酸诱导的血管内皮细胞 NLRP3 活化及 IL-1 β 分泌, 说明 DMY 可以预防和缓解由棕榈酸引起的血管内皮细胞焦亡^[67]。DMY 通过过度激发的 MaxiK 和 KATP 改善实验性败血症中大鼠主动脉的收缩性受损^[68], DMY 还可以明显抑制结扎诱导的颈动脉新内膜形成。实验结果表明, DMY 增加孤立核受体 TR3 在平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 和颈动脉中的表达, 并且证明 DMY 促进 SMC 分化, 通过调节 TR3 的表达抑制 SMC 增殖和迁移^[69]。DMY 可以增强大鼠的抗氧化能力、抑制体内和体外的细胞凋亡, 在 I/R (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤中有保护心脏的潜力^[70], 其可能对急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 治疗的临床研究提供新的方向。另外还有研究表明, DMY 可以减弱 LPS 诱导的心肌细胞损伤, 该作用机制可能与 DMY 抑制 TLR-4 活化和随后调节 NF- κ B 的相关下游信号传导途径有关^[71]。藤茶及其提取物对心血管疾病的保护作用, 也与其抗氧化和抗炎功能密切相关, 见表 4。

表 4 藤茶及其主要活性成分降压与对心脑血管病的防治作用机理研究文献

Table 4 References in mechanism of antihypertensive and prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases effects of vine tea and its main bioactive components

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
DMY	动脉粥样硬化	LDLr ^{-/-} 小鼠	改善内皮功能障碍,抑制巨噬细胞泡沫细胞形成,改善脂质谱,抗炎作用和抗氧化作用	NOX2、ox-LDL、IL-6 和 TNF- α \downarrow ; PPAR α 、LXR α 和 ABCA1 \uparrow	LIU TT et al ^[61]
藤茶总黄酮	动脉粥样硬化	Wistar 大鼠	改善血脂水平和血液流变学	无	曾宪彪 等 ^[62]
DMY	血管内皮细胞凋亡	HUVECs	促进 AMPK 活化,抑制高糖诱导的血管内皮细胞凋亡	p-AMPK、p-ACC \downarrow	秦力 等 ^[63]
DMY	氧化应激损伤	HUVECs	调节线粒体途径保护内皮细胞	p53、Bcl-2、细胞色素 c、Caspase-9、Caspase-3、cleaved PPAR \downarrow ; BAX、PPAR \uparrow	HOU X et al ^[64]
DMY	动脉粥样硬化	ApoE ^{-/-} 小鼠、C57BL/6J 小鼠	促进体内胆固醇逆向转运	ABCG5、ABCG8、CYP7A1 \uparrow	朱景平 等 ^[65]
DMY	动脉粥样硬化	HUVECs	调节 miR-21 介导的 DDAH1 / ADMA / NO 信号通路	TNF- α 、miRNA-21、ADMA \downarrow ; DDAH1 \uparrow	YANG DF et al ^[66]
DMY	血管内皮细胞凋亡	EA.hy926	抑制细胞凋亡	Caspase-1、IL-1 β 及 ICAM-1 \downarrow	张婷 等 ^[67]
DMY	实验性败血症	Sprague-Dawley 大鼠	过度激发的 MaxiK 和 KATP 的正常化诱导的,可能通过氧化应激抑制	NO、MDA、IL-1 β 和 TNF- α \downarrow	PENG J et al ^[68]
DMY	结扎诱导的颈动脉新内膜形成	VSMC 大鼠、C57BL/6 小鼠	调节 TR3 的表达,抑制 SMC 增殖和迁移	SM22、MYH11、Calponin、SMA、TR3 \uparrow	HUANG BH et al ^[69]
DMY	心肌缺血再灌注损伤	Sprague-Dawley 大鼠	激活 PI3K/Akt 和 HIF-1 α 信号传导途径	HIF-1 α 、Bnip3、Bax、Cyt-c、cleaved Caspase-3、-8、-9 \downarrow ; Bcl-2、Bcl-xl、procaspase-3、-8 和 -9 \uparrow	LIU SS et al ^[70]
DMY	心肌细胞损伤	H9c2	抑制 TLR4 / NF- κ B 信号通路	Bax、TLR4、p-p65 \downarrow ; Bcl-2 \uparrow	ZHOU MQ et al ^[71]

6 其他作用

藤茶及其提取物的生理功能十分多样,在研究中还发现,DMY 能够显著改变肠道微生物群的丰富性和多样性,并调节肠道微生物群的组成^[72]。另外,将藤茶提取物混入鸡的饲料中可以增强鸡的消化和吸收能力,促进鸡的生长^[73]。有研究表明,DMY 还能通过 Keap-1/Nrf2 信号通路来调节 p62 表达和肝细胞的自噬,对酒精性肝病导致的损伤具有保护作用^[74]。LIU 等^[75]研究发现,DMY 可以通过预防氧化应激、细胞凋亡和炎症来改善铅(Pb)诱导的认知功能障碍。FENG 等^[76]研究表明,DMY 可以降低 APP/PS1 小鼠的海马和皮层中的活化小胶质的数量来显著

改善记忆和认知缺陷,并可以通过抑制 NLRP3 炎症组分基底微胶质介导的神经炎症来阻滞 AD 的病理进展。此外,还有研究表明,DMY 可以通过上调 AMPK/SIRT1 通路抑制炎症反应和海马细胞凋亡来改善认知功能,在 AD 中发挥保护作用^[77]。在 KOU 等^[78]的研究中发现,脑老化模型大鼠中显示 miR-34a 表达明显上升,而在 DMY 处理后 miR-34a 表达得到显著抑制。DMY 还可以抑制 D-gal 诱导的细胞凋亡并挽救海马组织中神经元自噬受损,说明 DMY 可以预防和治疗脑老化。也有研究表明,DMY 可以调节 Akt/GSK-3 β 信号通路,表明 DMY 是 DA 神经元的有效神经保护剂,所以猜测 DMY 可能是一种潜在的 PD 的治疗药物^[79]。DMY 还可以减少骨质流失,

并通过 RANKL 信号传导的多个途径调节破骨细胞的形成和活性。因此,DMY 可能成为治疗破骨细胞相关疾病(例如类风湿性关节炎和骨质疏松症)的药物成分^[80]。也有研究表明,SIRT3 缺乏与退行性骨关节炎(osteoarthritis, OA)发展有关,而 DMY 可通过在软骨细胞中的 SIRT3 依赖性方式维持线粒体稳态进而发挥抗变性作用^[81]。DMY 可以增加—OH 处理后的间充质干细胞的活力,分析表明 DMY 可能是细胞移植治疗的有益剂^[82]。WANG 等^[83]还发现,DMY 可以抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导,可能对急性肺损伤(acute lung injury, ALI)具有保护作用。顺铂是抗肿瘤最有效的治疗药物之一,但是顺铂化疗会出现肾毒性,从而限制了顺铂的临床应用。研究表明,DMY 可以改善顺铂引起的肾功能损害和结构损伤。此外,DMY 显著减弱顺铂诱导的氧化应激,并且在小鼠肾组织中保护免受顺铂诱导的炎症和凋亡细胞死亡^[84]。DMY 还可以通过逆转 PGC-1 α /

TFAM 和 PGC-1 α /mfn2 信号通路介导的线粒体功能障碍缓解肌肉萎缩^[85]。也有研究表明,DMY 可以通过抑制 MMP-2 的表达来抑制人视网膜色素上皮细胞(RPE)迁移,说明 DMY 可能在治疗人类增殖性玻璃体视网膜病变中(proliferative vitreoretinopathy, PVR)有潜在治疗价值^[86]。HUANG 等^[87]证明 DMY 可以抑制黑素生成,该研究表明,DMY 还有可能发展成防止色素沉着的护肤品。肝纤维化是一种慢性肝损害,是慢性肝病发展到肝硬化的过程,目前仍没有确定有效的药物,而张文涛等^[88]的研究表明,藤茶总黄酮可以调节转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Smad 蛋白(drosophila mother against decapentaplegic protein, Smad)2、Smad 4、Smad 7、人 α 平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA) 的表达缓解肝的纤维化病理进程,说明藤茶总黄酮可以通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路来抗肝纤维化,见表 5。

表 5 藤茶及其主要活性成分其他作用的机理研究文献

Table 5 References in the mechanism of other effects of vine tea and its main bioactive components

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
DMY	酒精性肝病	C57BL / 6 小鼠	通过 Keap-1/Nrf2 途径调节 p62 和自噬串扰	Keap-1、NF- κ B \downarrow ; P62、HO-1、Nrf2 \uparrow	QIU P et al ^[74]
DMY	Pb 诱导的行为障碍	ICR 小鼠	通过抑制氧化应激,细胞凋亡和炎症,部分通过 AMPK 途径介导	Bax、Caspase-3、 Δ B、p38、TLR4、MDF88、 GSK-3 \downarrow ;p-AMPK \uparrow	LIU CM et al ^[75]
DMY	阿尔茨海默病	APP/PS1 转基因小鼠;BV-2	抑制基于 NLRP3 炎性体的小胶质细胞介导的通路	ED1、NLRP3、Caspase -1、cleaved IL - 1 β 和 TNF- α 、iNOS、Arg-1 \downarrow ;NEP \uparrow	FENG J et al ^[76]
DMY	阿尔茨海默病	Sprague Dawley 大鼠	调节 AMPK/SIRT1 信号通路	Bax \downarrow ;p-AMPK、SIRT1、Bcl-2、p65 \uparrow	SUN P et al ^[77]
DMY	D-gal 诱导脑老化	大鼠	通过 miR -34a 介导的 SIRT1-mTOR 信号通路	p -p53、p53、p21、cleaved Caspase -3、 p62、GFAP、p-mTOR、mTOR \downarrow ; SIRT1、Bcl-2、LC3、Atg7 \uparrow	KOU XJ et al ^[78]
DMY	帕金森病	C57BL/6 小鼠;MES23.5	调节 Akt/GSK-3 β	p-AKT、p-GSK-3 β \uparrow	REN ZX et al ^[79]
DMY	骨丢失症	C57BL/6 小鼠	调节 RANKL 信号传导的上游和下游的多个途径来减弱骨损失并抑制破骨细胞的形成和活性	NF - κ B、c -Fos、MAPK、Trap、Mmp -9 Cathepsin K、Nfatc1、Rank、IL -6、IL - 1 β 和 TNF- α \downarrow	ZHAO L et al ^[80]
DMY	退行性骨关节炎	C57BL/6 小鼠、Sprague Dawley 大鼠;CCK-8	通过 SIRT3 依赖性方式维持线粒体稳态而发挥抗变性作用	SIRT3、MnSOD-k68 \downarrow ; DRP1、MN2、FTS1、NIX、BNIP3、 p-AMPK、PGC-1 α \uparrow	WANG JL et al ^[81]
DMY	急性肺损伤	BALB/c 小鼠	抑制 MAPK 信号传导	p-ERK、p-JNK、p-p38 \downarrow ; PPAR- α 、Smad4 \uparrow	WANG B et al ^[83]

续表

研究对象	病症模型	实验对象	作用方式/机制	分子/细胞水平表征	参考文献
DMY	顺铂引起的肾功能损害和结构损伤	C57BL/6J 小鼠; HK-2	减弱顺铂诱导的氧化应激, 减弱炎症, 保护凋亡细胞死亡	Bax, SCr, BUN, IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 MCP-1 \downarrow ; Bcl-2 \uparrow	WU F et al ^[84]
DMY	肌肉萎缩	Sprague-Dawley 大鼠; L6	逆转 PGC-1 α /TFAM 和 PGC-1 α /mfn2 线粒体功能障碍	Drp1 \downarrow ; MHC, PGC-1 α , TFAM, OPA1, mfn1, mfn2, p-Akt, p-mTOR, p-S6K \uparrow	HUANG Y J et al ^[85]
DMY	增殖性玻璃体视网膜病变	ARPE-19	抑制 MMP-2 表达抑制人 RPE 细胞迁移	MMP-2, p-c-Jun \downarrow ;	WANG K et al ^[86]
DMY	黑色素瘤	B16F10 小鼠	通过其抗氧化特性抑制黑素生成, 并通过下调 PKA, PKC 和 MAPK 信号通路来抑制黑素生成	PKA, PKC, MITF, MC1R, TRP-1, TRP-2, p-p38, p-JNK, p-ERK, p-CREB \downarrow ; Tyrosinase \uparrow	HUANG H C et al ^[87]
藤茶总黄酮	肝纤维化	昆明小鼠	调控 TGF- β 1/Smad 通路抗肝纤维化	TGF- β , Smad 2, Smad 4, α -SMA \downarrow ; Smad 7 \uparrow	张文涛等 ^[88]

7 展望

综上所述,藤茶及其主要活性成分的抗癌作用、抗氧化作用、抗炎和抑菌作用、降血压和血糖、降血脂和保护心血管等功效都已被证实。此外,藤茶及其主要活性成分在阿尔兹海默症、脑老化、肌肉萎缩等疾病进展中也有一定的保护和缓解作用。这些研究还表明,藤茶及其提取物除了在功能性食品应用上有发展前景之外,还可能在食品添加剂、护肤品等方面有应用的可能性。

总的来说,藤茶及其主要活性成分的研究在分子机理方面有了一定的进展,许多生理功能的相关通路被证实,藤茶及其主要活性成分的研究也取得了一些突破性进展。有文献表明^[66,78],藤茶及其主要活性成分可能靶向 microRNA 调控信号通路来发挥其生理作用。未来的研究方向应该深入研究信号通路之间的联系、重要靶蛋白和靶基因如何调控相关通路以及 microRNA 如何影响其发挥相应的生理功能等^[89-90]。除此以外,还应该探索一些新的调控方式,例如:藤茶活性成分是否能通过调控长链非编

码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、肠道微生物菌群来发挥生物学功效。

近年来,关于 DMY 的药理代谢研究也有了初步的进展。有研究发现^[91],大鼠口服 DMY 后在机体许多组织中都能检测到,且在肠组织中含量最高;同时,机体内 DMY 含量出现快速降低,其代谢途径可能与脱羧基化、甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化等相关,DMY 代谢物可以通过尿液排泄或直接进入胆道排泄。当前这一领域的研究需要解决的关键问题包括:DMY 如何进入细胞? DMY 进入细胞后与什么靶蛋白质结合? DMY 与靶蛋白质结合后如何调控相关的信号通路? DMY 的分子改构是否能增加其成药性和药效性?

目前藤茶活性物质相关的分子机理研究还不够系统、全面,已有的研究尚缺少转录组学、蛋白质组学和代谢组学的研究。另外,目前尚缺少临床试验方面的相关研究。

基于藤茶及其提取物无毒性且具有多种生物学效应,其在功能性食品开发方面有应用价值。

参考文献:

- [1] 何子煜,伍树松,贺喜. 藤茶的生理功能及其在畜禽生产中的应用[J]. 中国饲料, 2018(15): 78-84.
- [2] 冯淳,焦思棋,余正. 显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2871-2875.
- [3] 冯涵,李娜,王华林,等. 藤茶中黄酮类成分的功效研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(1): 82-86.
- [4] 周海云,王文清,施春阳,等. DMY 药理及药物相互作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3411-3418.
- [5] 耿艳艳,郭爱秀,金苏英,等. 藤茶的功效及其应用研究进展[J]. 饮料工业, 2019, 22(1): 71-74.
- [6] 王元霞,洪正善,杨柯,曾春晖. 藤茶中二氢杨梅素的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(6): 569-576.

- [7] 周防震. 藤茶活性成分 DMY 对乳腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭转移的影响[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [8] 李杨, 雪明, 王晔, 等. 二氢杨梅素通过抑制 ADAM 17 影响乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的研究[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(4): 528-554.
- [9] CHANG H, PENG X, BAI Q, et al. Ampelopsin suppresses breast carcinogenesis by inhibiting the mTOR signalling pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(8): 1847-1854.
- [10] ZHOU Y, SHU F, LIANG X, et al. Ampelopsin induces cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells through ROS generation and endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89021.
- [11] XU Y, WANG S, CHA H F, et al. Dihydromyricetin induces apoptosis and reverses drug resistance in ovarian cancer cells by p53-mediated downregulation of survivin[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 46060.
- [12] 龚金炎, 薛薇, 李言郡, 等. 藤茶抑制 N-亚硝胺的生成及诱导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡作用[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2160-2163.
- [13] 姚欣, 林静瑜, 郭丹, 周春权. 藤茶提取物通过 PI3K/Akt/Bcl-2 途径抑制人前列腺癌 LNCaP 细胞增殖的机制研究[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(2): 105-107.
- [14] 甘彩玉, 郑作文, 梁冰洁, 等. 从 PI3K/Akt/p53 通路探讨藤茶总黄酮抗肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 90-96.
- [15] WANG Z Y, SUN X T, FENG Y Y, et al. Dihydromyricetin reverses MRP2-mediated MDR and enhances anticancer activity induced by oxaliplatin in colorectal cancer cells[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2017, 28(3): 281-288.
- [16] 王佑权, 张帆, 周寿红. 二氢杨梅素对裸鼠腹腔移植人胃癌细胞中 Caveolin-1 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(24): 11-16.
- [17] KAO S J, LEE W J, CHANG J H, et al. Suppression of reactive oxygen species mediated ERK and JNK activation sensitizes dihydromyricetin induced mitochondrial apoptosis in human non-small cell lung cancer[J]. *Environmental Toxicology*, 2016, 32(4): 1426-1438.
- [18] ZUO W Z, XU Q, LU Y J, et al. Dihydromyricetin induces apoptosis in a human choriocarcinoma cell line[J]. *Oncology Letters*, 2018, 16: 4229-4234.
- [19] 雷贇涛, 刘镛, 许倩, 等. 二氢杨梅素对绒癌 JAR 细胞 MMP-2、PI3K 和 Akt 表达的影响[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(3): 181-183.
- [20] ZHENG X, XIAO H, ZENG Z, et al. Composition and serum antioxidation of the main flavonoids from fermented vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) [J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 9: 290-294.
- [21] YE L. Antioxidant activities of vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) extract and its major component dihydromyricetin in soybean oil and cooked ground beef[J]. *Food Chemistry*, 2015, (172): 416-422.
- [22] GAO Q, MA R, CHEN L, et al. Antioxidant profiling of vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) [J]. *Food Chemistry*, 2017, 225: 55-61.
- [23] 陈丽, 孙云子. 藤茶提取物对小鼠生长性能、腹泻率及抗氧化性能的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(4): 1027-1031.
- [24] 罗淑萍, 郭炎荣, 杨青. 藤茶总黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(6): 674-677.
- [25] 欧贤红, 叶勇, 黄秋洁, 等. 藤茶抗氧化活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(2): 245-248.
- [26] 徐新, 李佳川, 王元, 等. 土家药食资源藤茶提取物体外抗氧化活性研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2018, 44(2): 171-175.
- [27] 李雪晖. 二氢杨梅素抗氧化功能研究[J]. 云南化工, 2018, 45(7): 64-65.
- [28] TENG J, LIU X D, HU X Q, et al. Dihydromyricetin as a functional additive to enhance antioxidant capacity and inhibit the formation of thermally induced food toxicants in a cookie model[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2184.
- [29] 陈帅, 郁建平. 藤茶总黄酮抗炎及抑菌作用的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 1-3.
- [30] 颜欣. 基于 TLR2 信号通路研究广西藤茶提取物 APS 对 MRSA 菌血症的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2015.
- [31] 熊伟, 李雄辉, 王慧宾, 等. DMY 的抑菌性能研究及其与苯甲酸钠的比较[J]. 生物化工, 2016, 2(1): 12-14.
- [32] 卢忠英, 郁建平, 陈仕学, 等. 藤茶提取物中 DMY 对大鼠急性痛风性关节炎模型的影响[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(4): 396-399.
- [33] TANG N, MA J, WANG K S, et al. Dihydromyricetin suppresses TNF- α -induced NF- κ B activation and target gene expression[J].

- Molecular and Cellular Biochemistry**, 2016, 422(1-2):11-20.
- [34] HOU XL. Suppression of inflammatory responses by dihydromyricetin, a flavonoid from *Ampelopsis grossedentata*, via inhibiting the activation of NF-kappaB and MAPK signaling pathways[J]. **Journal of Natural Products**, 2015, 78(7):1689-1696.
- [35] WANG R, PI J, SU XH, et al. Dihydromyricetin suppresses inflammatory responses in vitro and in vivo through inhibition of IKKb activity in macrophages[J]. **Scanning**, 2016, 38(6):901-912.
- [36] 李佩容, 危蓉, 阎俊, 等. DMY 对小鼠葡聚糖硫酸钠结肠炎的干预作用[J]. **中国新药与临床杂志**, 2017, 36(5):268-274.
- [37] CHEN Y L, ZHANG Y L, DAI Y C, et al. Systems pharmacology approach reveals the antiinflammatory effects of *Ampelopsis grossedentata* on dextran sodium sulfate-induced colitis basic study[J]. **World Journal of Gastroenterology**, 2018, 24(13):1398-1409.
- [38] 郑海音, 杨英祥, 沙玫, 等. 制藤茶水提取物对大鼠急性咽炎作用及炎症因子的影响[J]. **江西中医药大学学报**, 2020, 32(1):87-90.
- [39] CHU J G, WANG X J, BI H J, et al. Dihydromyricetin relieves rheumatoid arthritis symptoms and suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of Nrf2 pathway in rheumatoid arthritis model[J]. **International Immunology**, 2018, 59:174-180.
- [40] WU J, ZHAO FT, FAN KJ, et al. Dihydromyricetin inhibits inflammation of fibroblast-like synoviocytes through regulation of NF-κB signaling in collagen-induced arthritis rats[J]. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 2019, 368(2):218-228.
- [41] WENG L H, ZHANG H, LI X X, et al. Ampelopsin attenuates lipopolysaccharide induced inflammatory response through the inhibition of the NF-κB and JAK2/STAT3 signaling pathways in microglia[J]. **International Immunology**, 2017, 44:1-8.
- [42] JIA R, MA J, MENG W, et al. Dihydromyricetin inhibits caerulein-induced TRAF3-p38 signaling activation and acute pancreatitis response[J]. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2018, 503(3):1696-1702.
- [43] 逯凤肖, 郁建平, 秦 浩, 等. 藤茶中 DMY 对糖尿病小鼠血糖和血脂的影响[J]. **山地农业生物学报**, 2015, 34(6):89-92.
- [44] WAN W, JIANG B, SUN L, et al. Metabolomics reveals that vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) prevents high-fat-diet-induced metabolism disorder by improving glucose homeostasis in rats[J]. **PLoS One**, 2017, 12(8):e0182830.
- [45] 吴瑛, 吴彬, 万婧, 等. 藤茶提取物改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用[J]. **第三军医大学学报**, 2015, 37(5):454-458.
- [46] 吴瑛. DMY 通过 PPAR γ /FGF21/AMPK 信号通路改善胰岛素抵抗的机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2015.
- [47] ZHOU Y, WU Y, QIN Y, et al. Ampelopsin improves insulin resistance by activating PPAR γ and subsequently up regulating FGF21-AMPK signaling pathway[J]. **PLoS One**, 2016, 11(7):e0159191.
- [48] CHEN J, WU Y, ZOU J, et al. α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* and the flavonoid derivatives[J]. **Bioorganic & Medical Chemistry**, 2016, 24(7):1488-1494.
- [49] LING H Y, ZHU Z M, YANG J H, et al. Dihydromyricetin improves type 2 diabetes-induced cognitive impairment via suppressing oxidative stress and enhancing brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in mice[J]. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, 2018, 50(3):298-306.
- [50] ZUO X M, LIU Q, LIAO F F, et al. Study on the effects of reducing blood lipid by flavonoids from ampelopsis grossedentata on hyperlipidemia rats[J]. **Agricultural Science & Technology**, 2020, 21(1):33-40.
- [51] LE L, JIANG BP, WAN WT, et al. et al. Metabolomics reveals the protective of dihydromyricetin on glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity[J]. **Scientific Reports**, 2016, 6:36184-36194.
- [52] 刘蕾, 周敏, 郎和东, 等. 二氢杨梅素通过抑制 MEK/ERK 信号通路增强 3T3-L1 脂肪细胞糖摄取[A]. 2017 中国营养医学发展论坛暨全军营养医学大会论文汇编[C]. 北京:中国医药出版社, 2017.
- [53] RAN L, WANG S L, LANG H D, et al. Ampelopsis grossedentata supplementation effectively ameliorates the glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2019, 73(5):776-782
- [54] SHI L. Dihydromyricetin improves skeletal muscle insulin resistance by inducing autophagy via the AMPK signaling pathway[J]. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2015, 409:92-102.
- [55] 马鑫, 时皎皎, 陈卡, 等. 二氢杨梅素改善非酒精性脂肪肝小鼠肝脏生物钟相关基因表达节律紊乱[J]. **第三军医大学学报**, 2018, 40(21):1956-1961.
- [56] XIE K, HE X, CHEN K Y, et al. Ameliorative effects and molecular mechanisms of vine tea on western diet-induced NAFLD[J].

- Food & Function**, 2020, 11(7):5976-5991.
- [57] 李成凤, 曾祥龙, 黄娟, 等. DMY 上调 SIRT1 信号通路改善 HepG2 细胞甘油三酯蓄积[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(5): 443-448.
- [58] XIE C, CHEN Z, ZHANG C, et al. Dihydromyricetin ameliorates oleic acid-induced lipid accumulation in L02 and HepG2 cells by inhibiting lipogenesis and oxidative stress[J]. **Life Science**, 2016, 157: 131-139.
- [59] 马鑫, 陈卡, 冉莉, 等. DMY 抑制高脂喂养小鼠肝脏脂肪蓄积与线粒体融裂基因变化的关系[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(1): 17-22.
- [60] ZENG Y, PENG Y, TANG K, et al. Dihydromyricetin ameliorates foam cell formation via LXR α -ABCA1/ ABCG1-dependent cholesterol efflux in macrophages[J]. **Biomed Pharmacotherapeutics**, 2018, 101: 543-552.
- [61] LIU T T, ZENG Y, TANG K, et al. Dihydromyricetin ameliorates atherosclerosis in LDL receptor deficient mice[J]. **Atherosclerosis**, 2017, 262: 39-50.
- [62] 曾宪彪, 韦桂宁, 何飞, 等. 藤茶总黄酮对动脉粥样硬化大鼠血脂及血液流变学的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 518-520.
- [63] 秦力, 梁馨予, 顾业芸, 等. DMY 激活 AMPK 抑制高糖诱导的血管内皮细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 675-680.
- [64] HOU X, TONG Q, WANG W, et al. Dihydromyricetin protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways[J]. **Life Science**, 2015, 130: 38-46.
- [65] 朱景平, 卫欣好, 许晓乐. 二氢杨梅素对高脂喂养 ApoE^{-/-} 小鼠体内胆固醇逆向转运的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1610-1616.
- [66] YANG D F, TAN S L, YANG Z S, et al. Dihydromyricetin attenuates TNF- α -induced endothelial dysfunction through miR-21-mediated DDAH1/ADMA/NO signal pathway[J]. **BioMed Research International**, 2018, 2018: 1047810.
- [67] 胡琴, 张婷, 易龙, 等. 二氢杨梅素抑制棕榈酸诱导的血管内皮细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(05): 448-454.
- [68] PENG J, ZHANG J, ZHANG L, et al. Dihydromyricetin improves vascular hyporesponsiveness in experimental sepsis via attenuating the over-excited MaxiK and KATP channels[J]. **Pharmaceutical Biology**, 2018, 56(1): 344-350.
- [69] HUANG B H, LI Y P, YAO Y L, et al. Dihydromyricetin from ampelopsis grossedentata protects against vascular neointimal formation via induction of TR3[J]. **European Journal of Pharmacology**, 2018, 838: 23-31.
- [70] LIU S S, AI Q D, FENG K, et al. The cardioprotective effect of dihydromyricetin prevents ischemia reperfusion induced apoptosis in vivo and in vitro via the PI3K/Akt and HIF-1 α signaling pathways[J]. **Apoptosis**, 2016, 21(12): 1366-1385.
- [71] ZHOU M Q, SHAO L, WU J, et al. Dihydromyricetin protects against lipopolysaccharide induced cardiomyocyte injury through the toll-like receptor 4/nuclear factor κ B pathway[J]. **Molecular Medicine Reports**, 2017, 16: 8983-8988.
- [72] FAN L, ZHAO X Y, TONG Q, et al. Interactions of dihydromyricetin, a flavonoid from vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) with gut microbiota[J]. **Journal of Food Science**, 2018, 83(5): 1444-1453.
- [73] 戴青, 龚飞, 郁建平. 藤茶 DMY 对鸡内脏器官及小肠消化酶活性的影响[J]. 贵州农业科学, 2015, 43(6): 116-119.
- [74] QIU P, DONG Y, LI B, et al. Dihydromyricetin modulates p62 and autophagy crosstalk with the Keap-1/Nrf2 pathway to alleviate ethanol-induced hepatic injury[J]. **Toxicology Letters**, 2017, 274: 31-41.
- [75] LIU C M, YANG W, MA J Q, et al. Dihydromyricetin inhibits lead-induced cognitive impairments and inflammation by AMPK pathway in mice[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018, 66(30): 7975-7982.
- [76] FENG J, WANG J X, DU Y H, et al. Dihydromyricetin inhibits microglial activation and neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in APP/PS1 transgenic mice[J]. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, 2018, 24(12): 1207-1218.
- [77] SUN P, YIN J B, LIU L H, et al. Protective role of dihydromyricetin in Alzheimer's disease rat model associated with activating AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. **Bioscience Reports**, 2019, 39(1): BSR20180902.
- [78] KOU X J, LIU X G, CHEN X B, et al. Ampelopsin attenuates brain aging of D-gal-induced rats through miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signal pathway[J]. **Oncotarget**, 2016, 7(46): 74484-74495.
- [79] REN ZX, ZHAO YF, CAO T, et al. Dihydromyricetin protects neurons in an MPTP induced model of Parkinson's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 beta activity[J]. **Acta Pharmacologica Sinica**, 2016, 37: 1315-1324.
- [80] ZHAO L, CAI C, WANG J, et al. Dihydromyricetin protects against bone loss in ovariectomized mice by suppressing osteoclast activity. *front*[J]. **Pharmacology**, 2017, 8: 928.
- [81] WANG J L, WANG K, HUANG C G, et al. SIRT3 activation by dihydromyricetin suppresses chondrocytes degeneration via

- maintaining mitochondrial homeostasis[J]. **International Journal of Biological Sciences**,2018,14(13):1873-1882.
- [82] LI X C, LIU J J, LIN J, et al. Protective effects of dihydromyricetin against OH-induced mesenchymal stem cells damage and mechanistic chemistry[J]. **Molecules**,2016,21(604):1-13.
- [83] WANG B, XIAO Y F, YANG X F, et al. Protective effect of dihydromyricetin on LPS-induced acute lung injury[J]. **Journal of Leukocyte Biology**,2018,103(6):1241-1249.
- [84] WU F, LI Y, SONG H B, et al. Preventive effect of dihydromyricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**,2016(2016):7937385.
- [85] HUANG Y J, CHEN K, REN Q B, et al. Dihydromyricetin attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy by improving mitochondrial function via the PGC-1 α pathway[J]. **Cellular Physiology and Biochemistry**,2018,49:758-779.
- [86] WANG K, YANG S F, HSIEH Y H, et al. Effects of dihydromyricetin on ARPE-19 cell migration through regulating matrix metalloproteinase-2 expression[J]. **Environmental Toxicology**,2018,33(12):1298-1303.
- [87] HUANG H C, LIAO C C, PENG C C, et al. Dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata* inhibits melanogenesis through down-regulation of MAPK, PKA and PKC signaling pathways[J]. **Chemico-Biological Interactions**,2016,258:166-174.
- [88] 张文涛, 吴昊, 梁冰洁, 等. 藤茶总黄酮调控 TGF- β 1/Smad 信号通路抗肝纤维化机制的研究[J]. **重庆医学**,2019,48(9):1493-1499.
- [89] ZHANG J, CHEN Y, LUO H, et al. Recent update on the pharmacological effects and mechanisms of dihydromyricetin [J]. **Frontiers in Pharmacology**,2018,9:1204.
- [90] HINDAWI. The versatile effects of dihydromyricetin in health[J]. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**,2017(2017):1053617.
- [91] FAN L, TONG Q, DONG W W, et al. Tissue distribution, excretion, and metabolic profile of dihydromyricetin, a flavonoid from vine tea (*Ampelopsis grossedentata*) after oral administration in rats[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2017,65:4597-4604.

科技信息

欧盟评估一种环麦芽糊精葡聚糖转移酶的安全性

2022年1月13日,欧盟食品安全局就一种环麦芽糊精葡聚糖转移酶(cyclomalto-dextrin glucanotransferase)的安全性评价发布意见。

据了解,这种食品酶是由 *Anoxybacillus caldiproteolyticus* 菌株 St-88 生产的,旨在用于糖基化甜菊醇糖苷的生产中。

经过评估,专家小组认为,在预期的使用条件下,不能排除饮食暴露引起过敏和诱发反应的风险,但这种情况发生的可能性很低。根据所提供的数据,专家小组得出结论,该食品酶在预期的使用条件下不会引起安全隐患。

[信息来源]食品伙伴网.澳新拟批准来自转基因米曲霉的多聚半乳糖醛酸酶和果胶酯酶作为加工助剂[EB/OL]. (2021-11-22).<http://news.foodmate.net/2021/11/612677.html>