**原花青素对心血管疾病防治作用的研究进展**

秦启杰1 张钊1 张震文2**\***彭晓明2 唐珂2

**(1兰州市第一人民医院神经内科 2甘肃中医药大学附属医院脑病科 甘肃 兰州 730000)**

**摘要：**世界范围内，心血管疾病患病率及死亡率均呈逐年上升趋势，已成为重大公共卫生问题。心血管疾病由动脉粥样硬化（As）、心肌缺血再灌注损伤、高血压、糖尿病、肥胖症等多种致病因素发展所致。目前应用于心血管疾病治疗的临床药物或依存性不好或疗效欠佳，从而新药物的研制迫在眉睫。原花青素是一类黄酮类化合物，广泛存在于植物的皮、壳、籽、核、花、叶中，研究发现原花青素对多种心血管疾病的危险因素有防治作用，现有研究已展示出其重要的药物研究价值和潜在的临床应用前景，本文就原花青素对心血管疾病防治作用予以综述。

**关键词：**原花青素；动脉粥样硬化；心肌缺血再灌注损伤；高血压；糖尿病；肥胖症；研究进展

Advances in research on the preventive and therapeutic effects of procyanidins on cardiovascular diseases

Qin Qi -jie 1 Zhang zhao1 zhang zhen-wen 2 Peng xiao-ming ke 2 Tang ke 2

（1Lanzhou first people's Hospital， 2Dpartment of Encephalopathy, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine）

**Abstract:** Worldwide, the prevalence of cardiovascular diseases and death rates have been increasing year by year and have become major public health problems. Cardiovascular disease is caused by a variety of pathogenic factors such as atherosclerosis, myocardial ischemia-reperfusion injury, hypertension, diabetes, and obesity. Current clinical medicines used in the treatment of cardiovascular diseases are either poorly or dependably poorly treated or have poor efficacy. Therefore, the development of new drugs is imminent.Proanthocyanidins are a class of flavonoids that are widely found in the skin, shells, seeds, nuclei, flowers, and leaves of plants. Studies have found that proanthocyanidins have a preventive effect on a variety of cardiovascular disease risk factors. Existing research has demonstrated its important pharmaceutical research value and potential clinical application prospects.This article will review the preventive and therapeutic effects of procyanidins on cardiovascular disease.

**Keywords**：proanthocyanidins;atherosclerosis;myocardial ischemia-reperfusion injury; hypertension; diabetes mellitus; obesity;research progress

心血管疾病（cardiovascular diseases, CVD）约占全球死亡人数的三分之一[1]，是威胁人类生命健康的重大疾病。在世界范围内，CVD患病率及死亡率均呈逐年上升趋势，据不完全统计全球CVD导致的死亡人数1990年1259万，2015年增加至1792万[2]。世界卫生组织预计全球CVD的死亡人数在2030年将增加至2220万[3]。2012年至2013年，CVD和卒中占卫生总支出的14％，高于任何主要诊断组[4]。全球CVD发病趋势不容乐观，给患者家庭及社会带来极大危害。CVD已经成为世界医疗卫生事业的重大难题。

目前应用于心血管疾病治疗的临床药物或疗效欠佳或依存性不好，从而新药物的研制迫在眉睫。原花青素是一类黄酮类化合物，广泛存在于植物的皮、壳、籽、核、花、叶中，葡萄籽中原花青素含量最高[5]，Bowser等[6]报道称花青素中富含黄烷醇，黄烷醇是由许多单体组成的化合物儿茶素（C），表儿茶素（EC），棓酸表儿茶素等，其低聚物和[聚合物](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/polymers)被称为[原花青素](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/procyanidins)。研究发现原花青素对多种心血管疾病的危险因素有防治作用，现有研究已展示出其重要的药物研究价值和潜在的临床应用前景。危险因素干预和病因治疗是疾病的治疗核心，研究表明原花青素对引起CVD多种致病因素（动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、高血压、糖尿病及肥胖症）有积极的防治作用。

1.动脉粥样硬化

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）又称为动脉粥样硬化性血管病，与冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease, CHD）的发生紧密相关，是CVD重要危险因素之一。AS本质是巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞等参与的一种特异性慢性炎症性疾病。血脂异常增高是产生AS的重要因素；血管内皮炎症、氧化性LDL（Low Density Lipoprotein 低密度脂蛋白）在血管内膜中淤积和产生泡沫细胞是AS形成的主要原因；高脂血症引起的血黏度的改变，进而改变凝血系统和纤溶系统的各种因子的表达和功能，可促进血栓的形成，加速AS的形成和发展[7]。

已经证实原花青素在肠道内经微生物代谢后的主要产物为5-（3'，4'-二羟基苯基）-γ-戊内酯（DHPV）[8-9]。Charles等[10]证明DHPV对肿瘤坏死因子（TNF-α）刺激的人单核细胞（THP-1）对脐静脉内皮细胞的黏附具有更强的预防作用。研究表明，DHPV通过下调TNF-α刺激的动脉粥样硬化的两种生物标志物（血管细胞粘附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1）的表达，阻止THP-1单核细胞-内皮细胞粘附，激活核因子κB转录和IκB激酶和IκBα的磷酸化。研究者认为DHPV在预防原花青素代谢物中的动脉粥样硬化方面具有更高的潜力。Rong等[11]在实验室中分离和鉴定了荔枝果皮（LPPC）中提取的原花青素，在敲除载脂蛋白E（ApoE KO）的小鼠高脂肪饮食24周，研究LPPC的抗动脉粥样硬化作用中发现，LPPC显著降低动AS病变范围的大小，同时有过量的一氧化氮产生和iNOS表达。此外，LPPC增加了ApoE KO小鼠主动脉中eNOS的mRNA和蛋白表达，进一步解释了LPPC的内皮保护作用。LPPC在ApoE KO小鼠中也显示出强烈的抗氧化作用。在ApoE KO小鼠的主动脉中，血浆TBARS含量和NADPH氧化酶的mRNA表达显著降低，而血浆SOD活性由LPPC显著升高。以上研究结果表明，LPPC可以通过改善一氧化氮生物利用度并通过NADPH氧化酶依赖性机制降低氧化应激来改善ApoE-KO小鼠的动脉粥样硬化。已知脂质代谢紊乱是AS和CHD的重要致病因素，实验表明中度和长期摄入红酒，但不包括酒精，可降低正常胆固醇血症大鼠的低密度脂蛋白胆固醇；GSPE在胆固醇喂养的仓鼠中表现出低胆固醇血症作用；而对于健康大鼠，GSPE口服给药可改善血浆脂质分布，降低甘油三酯和脂肪酸，降低LDL-胆固醇和稍微增加高密度脂蛋白（HDL）-胆固醇[12-14]。

2.心肌缺血在灌注损伤

氧自由基涉及多种CVD的病理生理学机制[[15-18]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002751070200324X?via%3Dihub#BIB1)。自由基和氧化应激也可能直接或通过形成脂质过氧化和脂质过氧化氢而出现凋亡的共同介质[[17-18]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002751070200324X?via%3Dihub#BIB3)。葡萄籽原花青素是生物活性多酚类黄酮（包括低聚原花青素）的组合，已被证明可发挥抗氧自由基和氧化应激的生物学、药理学、治疗和化学保护性质的新范围[[19-20]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002751070200324X?via%3Dihub" \l "BIB12)。

Bagchi等[21]评估了GSPE的心脏保护能力。在心肌缺血再灌注损伤大的大鼠模型中发现，与相应的对照动物相比，GSPE喂养的大鼠显示出缺血后心室和心肌功能的显著恢复，再灌注引起的VF和VT的发生率降低，梗死体积和梗死面积显著降低。GSPE治疗组动物心脏灌流液中羟基自由基的形成明显低于对照组；丙二醛（MDA）形成作为心肌氧化应激的生物标志物，对照组MDA浓度急剧增加，GSPE治疗组MDA显著降低。由此得出GSPE具有强烈干扰羟自由基形成和氧化应激的作用。此外，与对照心脏相比，缺血再灌注心肌中凋亡细胞的数量显著升高（23％），与缺血再灌注心脏相比，GSPE处理显著减少凋亡细胞的数量（约69％）。因此，GSPE可减少心肌缺血再灌注损伤中心肌细胞的凋亡。而且进一步研究[21]得出GSPE所发挥的心脏保护作用的新型机制途径包括：（1）有效的羟基和其他自由基清除能力；（2）抗凋亡、抗坏死和抗核酸内切酶潜能；（3）对凋亡调控bcl-XL、p53和c-myc基因的调节作用；（4）抑制细胞色素P450 2E1活性；（5）对粘附分子的抑制作用；（6）对促凋亡和心脏调节基因c-JUN，JNK-1和CD36的调节作用。

3.高血压

高血压是我国最常见的慢性病之一，据报道中国高血压患病人数达到2.7亿，每5个成人中就有1人患高血压病[22]。美国30％以上的成年人患有高血压[23]，全球约四分之一的人成年人患有高血压[24]。随着年龄的增加，高血压患病率会显著增加，相关的流行病学调查显示，年龄大于60岁的老年人群，高血压患病率上升至50%～60%[25]。研究表明积极治疗高血压后，心血管死亡率降低18％，心血管并发症发生率降低26％，冠脉事件降低23％[26]。

近来有，研究报道葡萄酒中含有原花青素可以降低血压，在未经治疗的轻度高血压患者中，摄入葡萄酒萃取物可将收缩压降低3 mm Hg，舒张压降低2 mm Hg。在个体基础上，这可能是一个适度的效应，但是在整个人口基础上，将转化为卒中和心肌梗死总风险下降超过10％。同时研究发现血管收缩剂内皮素-1的血浆浓度下降10％，其他血管功能测量不受影响。富含多元酚的食品，特别是儿茶素和原花青素，可能有助于维持健康的血压，并有助于健康的生活方式[27-28]。在一项包括119例前期和轻度高血压健康受试者的受控注册研究中进行了葡萄籽原花青素提取物（GSPE）与非药物干预（饮食和生活方式改变）降低血压的功效对比，该研究以血压和心率作为主要终点评估两种剂量GSPE（150 mg和300 mg），并用激光多普勒血流仪研究微循环状态和评估血浆氧化状态来补充观察结果。经过四个月治疗后，与对照组相比，治疗组观察到所有终点的统计学显著更高和剂量依赖性的改善，其中93％的较高剂量（300mg）治疗组的血压正常化。研究者认为GSPE具有有益的心血管效应，可补充目前高血压领域的干预策略。对血压的影响增加了GSPE对与膜脂质氧化（内皮功能障碍，氧化LDL形成和吞噬细胞活化）有关的心血管疾病表型的有益作用[29]。

4.糖尿病

Ⅱ型糖尿病是心脏病的独立危险因素[30]，一项前瞻性研究表明，糖尿病患者发展为CHD和心肌梗死的倾向为2至4倍，年龄≥65岁的Ⅱ型糖尿病患者约有70％死于CVD[31]，而没有CHD病史的Ⅱ型糖尿病患者与既往有心肌梗死患者的心血管风险相同[32]。可见糖尿病与心血管疾病紧密相关。

李飞等[33]在研究链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）诱导的糖尿病大鼠模型中得出结论：（1）原花青素对STZ诱导的糖尿病大鼠有保护作用，可降低血脂及血糖的含量，改善糖尿病大鼠的一般状态。（2）原花青素对糖尿病大鼠心肌组织有保护作用，可改善大鼠的心功能状态及心肌病理结构损伤，下调糖尿病大鼠心肌组织NF-κB、TNF-α、ICAM-1、MCP-1等因子的表达，并呈现剂量依赖性。最新的综述报道：原花青素通过促进细胞膜外葡萄糖转运，促进糖原合成及糖酵解，抑制糖异生过程，调节与葡萄糖代谢相关酶的活性等机制从而促进外周葡萄糖的吸收。原花青素也可以通过调节胰岛素的合成和分泌，改善胰岛β细胞功能及缓解炎症状态维持血糖平衡。原花青素还可以通过调节肠道菌群平衡及肠道微环境维持机体稳态，从而起到间接调节血糖的作用[34]。在STZ诱导的糖尿病小鼠中，莲蓬低聚原花青素提高肝脏丙酮酸激酶（PK）、磷酸果糖激酶（PFK） mRNA的表达促进糖酵解过程，显著增加肝脏、骨骼肌和白色脂肪中葡萄糖的摄取，同时改善棕色脂肪组织中的热量生成并抑制肝脏中的糖异生和脂肪生成[35]。部分心血管疾病也是糖尿病的并发症，氧化应激被认为是糖尿病并发症发展的致病因素，因此原花青素的抗氧化特性赋予了预防疾病的作用[36-39]。众多研究表明原花青素通过多种机制调节血糖平衡，而维持血糖平衡是心血管疾病患者获益的重要保障。

5.肥胖症

在过去的三十年中，美国和全球的肥胖流行率稳步增加[40]；据世界卫生组织报道1975年至2016年，全世界肥胖症的患病率几乎增加了两倍。2014年，世界上约有2.66亿男性和3.75亿女性肥胖[41]。Hu等[42]研究发现，在从未吸烟的女性组中，肥胖者（体重指数30或更高）的总死亡率是较小体重（体重指数<25）的两倍，心血管疾病的死亡率是原来的三倍；超重（体重指数为25或更高）和缺乏运动（每周运动少于3.5 h）可能占所有早产死亡的31％，心血管疾病死亡的59％。高水平的肥胖能够增加各种原因和心血管疾病引起的死亡率。为最大限度地降低死亡风险，健康人需要达到或保持正常体重[43]。

Vogels等[44]认为葡萄籽提取物可以防止体重增加或有助于减肥，因为它可以减少24小时能量摄入，并且能量需求中位数≥7.5 MJ/d。在动物模型中，Tebib等[45]报道用补充葡萄籽多酚（71mg/kg）的标准饮食处理12周的正常体重大鼠的食物摄入和体重减少。Pinent等[46]也发现用标准饮食喂养的瘦大鼠在用葡萄籽原花青素（19.5ug/g）每天口服灌胃30d后表现出体重增加减少，同时在饮食诱导的肥胖大鼠模型中发现，适度饮用红葡萄酒8周可以减少体重增加和表皮脂肪组织。Mittal等[47]还发现膳食葡萄籽提取物（0.5％，24周或30周）的SKH-1无毛小鼠的脂肪组织含量降低。原花青素发挥其抗肥胖作用的可能机制包括调节脂质代谢、减少能量摄入和减少脂肪吸收[44-47]；肥胖是CVD的重要危险因素之一，目前虽然原花青素治疗肥胖症的具体机制仍不明确，但大量研究已经表明原花青素在肥胖症治疗中效果确切，也因此降低了肥胖症引起CVD风险。

展望

全球心血管疾病日趋流行，而临床药物疗效不佳或依存性不好的现状成为了医学界乃至社会的难题。扼制全球心血管疾病的流行、减轻心血管疾病带来的巨大家庭及社会负担是医疗工作者价值的体现，原花青素是一类黄酮类化合物，对心血管疾病有确切效果。目前研究发现原花青素对由AS、心肌缺血再灌注损伤、高血压、糖尿病、肥胖症等多种心血管疾病的致病因素有一定的防治作用，已经展示其重要的药物研究价值和潜在的临床开发应用前景，这将为心血管疾病的防治带来新的希望。

**参考文献**

[1]Al-Mallah MH, Sakr S, Al-Qunaibet A. Cardiorespiratory Fitness andCardiovascular Disease Prevention: an Update[J]. [Curr Atheroscler Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340805), 2018, 20(1): 1.

[2][Roth GA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roth%20GA%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28527533), [Johnson C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Johnson%20C%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28527533), [Abajobir A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abajobir%20A%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28527533), et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015[J]. [J Am Coll Cardiol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28527533), 2017, 70(1): 1-25.

[3]Organization WHO. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care[]. Geneva: World Health Organization, 2016.

[4]Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(10): e196.

[5]白鸿. 保健食品功效成分检测方法[M]. 中国中医药出版社, 2011: .

[6]Bowser SM, Moore WT, Mcmillan RP, et al. High-molecular-weight cocoa procyanidins possess enhanced insulin-enhancing and insulin mimetic activities in human primary skeletal muscle cells compared to smaller procyanidins[J]. [J Nutr Biochem,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=High-molecular-weight+cocoa+procyanidins+possess+enhanced+insulin-enhancing+and+insulin+mimetic+activities+in+human+primary+skeletal+muscle+cells+compared+to+smaller+procyanidins) 2017, 39: 48-58.

[7]李永渝. 脂质代谢紊乱.//王建枝，钱睿哲，主编. 病理生理学[M].3版. 北京：人民卫生出版社，2015: 169-169.

[8]Unno T, Tamemoto K, Fumihisa Yayabe A, et al. Urinary Excretion of 5-(3‘,4‘-Dihydroxyphenyl)-γ-valerolactone, a Ring-Fission Metabolite of (−)-Epicatechin, in Rats and Its in Vitro Antioxidant Activity[J]. [J Agric Food Chem](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urinary+Excretion+of+5-(3%E2%80%98,4%E2%80%98-Dihydroxyphenyl)-%CE%B3-valerolactone,+a+Ring-Fission+Metabolite+of+(%E2%88%92)-Epicatechin,+in+Rats+and+Its+in+Vitro+Antioxidant+Activity), 2003, 51(23): 6893.

[9]Appeldoorn MM, Vincken JP, Aura AM, et al. Procyanidin dimers are metabolized by human microbiota with 2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetic acid and 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone as the major metabolites[J]. [J Agric Food Chem](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urinary+Excretion+of+5-(3%E2%80%98,4%E2%80%98-Dihydroxyphenyl)-%CE%B3-valerolactone,+a+Ring-Fission+Metabolite+of+(%E2%88%92)-Epicatechin,+in+Rats+and+Its+in+Vitro+Antioxidant+Activity), 2009, 57(3): 1084.

[10][Lee CC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20CC%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28672844), [Kim JH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20JH%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28672844), [Kim JS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20JS%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28672844), et al. 5-(3′,4′-Dihydroxyphenyl-γ-valerolactone), a Major Microbial Metabolite of Proanthocyanidin, Attenuates THP-1 Monocyte-Endothelial Adhesion[J]. [Int J Mol Sci](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=5-(3%E2%80%B2,4%E2%80%B2-Dihydroxyphenyl-%CE%B3-valerolactone),+a+Major+Microbial+Metabolite+of+Proanthocyanidin,+Attenuates+THP-1+Monocyte-Endothelial+Adhesion), 2017, 18(7): 1363.

[11]Rong S, Hu X, Zhao S, et al. Procyanidins extracted from the litchi pericarp ameliorate atherosclerosis in ApoE knockout mice: their effects on nitric oxide bioavailability and oxidative stress[J]. [Food Funct,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Procyanidins+extracted+from+the+litchi+pericarp+ameliorate+atherosclerosis+in+ApoE+knockout+mice:+their+effects+on+nitric+oxide+bioavailability+and+oxidative+stress) 2017, 8(11): 4210-4216.

[12]Cascón E, Roig R, Ardèvol A, et al. Nonalcoholic components in wine reduce low density lipoprotein cholesterol in normocholesterolemic rats[J]. Lipids, 2001, 36(4): 383-388.

[13][Auger C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Auger%20C%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=15291511), [Gérain P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=G%C3%A9rain%20P%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=15291511), [Laurent-Bichon F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laurent-Bichon%20F%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=15291511), et al. Phenolics from Commercialized Grape Extracts Prevent Early Atherosclerotic Lesions in Hamsters by Mechanisms Other than Antioxidant Effect[J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(16): 5297-5302.

[14]Del Bas JM, Fernández-Larrea J, Blay M, et al. Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats[J]. Faseb Journal, 2005, 19(3): 479-481.

[15]Bagchi D, Das DK, Engelman RM, et al. Polymorphonuclear leucocytes as potential source of free radicals in the ischaemic-reperfused myocardium[J]. [Eur Heart J,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Polymorphonuclear+leucocytes+as+potential+source+of+free+radicals+in+the+ischaemic-reperfused+myocardium) 1990, 11(9): 800.

[16]Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, Bosilkova G. Menopause, coronary artery disease and antioxidants[J]. [Clin Chem Lab Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522113), 2001, 39(7): 641-644.

[17]Baxter G F, Yellon D M. Delayed Preconditioning and Adaptive Cardioprotection[J]. Developments in Cardiovascular Medicine, 1998, 207.

[18]Farré A L, Casado S. Heart Failure, Redox Alterations, and Endothelial Dysfunction[J]. Hypertension, 2001, 38(6):1400-5.

[19]Bagchi D, Bagchi M, Stohs S J, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. Toxicology, 2000, 148(2-3):187.

[20]Rice-Evans C A, Packer L. Flavonoids in health and disease[J]. Dissertations & Theses - Gradworks, 1998, 156(11):1124.

[21]Bagchi D, Sen C K, Ray S D, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract[J]. Mutation Research, 2003, 523-524(2):87.

[22]陈伟伟.高润霖.刘力生. 《中国心血管病报告2014》概要. 中国循环杂志. 2015;07:617-622.

[23]Fields L E, Burt V L, Cutler J A, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide[J]. Hypertension, 2004, 44(4):398.

[24]Kearney P M, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. Lancet, 2005, 365(9455):217.

[25]Wang H, Zhang X, Zhang J, et al. Factors associated with prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults in Southern China: a community-based, cross-sectional survey. PloS one. 2013;8(5):e62469.

[26]Staessen J A, Gasowski J, Wang J G, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials[J]. Lancet, 2000, 355(9207):865-872.

[27]Draijer R, De G Y, Slettenaar M, et al. Consumption of a polyphenol-rich grape-wine extract lowers ambulatory blood pressure in mildly hypertensive subjects[J]. Nutrients, 2015, 7(5):3138-53.

[28]Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. Lancet, 2002, 361(9366):1389; author reply 1391.

[29]Belcaro G, Ledda A, Hu S, et al. Grape Seed Procyanidins in Pre- and Mild Hypertension: A Registry Study[J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2013, 2013(6):313142.

[30]Grundy SM; Benjamin IJ; Burke GL; Chait A; Eckel RH; Howard BV; Mitch W; Smith SC Jr; Sowers JR. Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals.

[31]From the American Heart Association[J]. Circulation, 1999, 100(10):1134.

Kannel W B, Mcgee D L. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study[J]. Jama, 1979, 35(1):2035-2038.

[32]Kim J, Koh K K, Quon M J. The Union of Vascular and Metabolic Actions of Insulin in Sickness and in Health[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2005, 25(5):889-91.

[33]李飞. 原花青素对Ⅱ型糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[D]. 辽宁医学院, 2013.

[34]王雪萍, 李医明, 王钊,等. 原花青素类成分在防治2型糖尿病作用机制方面的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20).

[35]Li X, Sui Y, Wu Q, et al. Attenuated mTOR signaling and enhanced glucose homeostasis by dietary supplementation with lotus seedpod oligomeric procyanidins in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2017, 65(19).

[36]Maritim A, Dene B A, Sanders R A, et al. Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Journal of Biochemical & Molecular Toxicology, 2003, 17(3):193–199.

[37]Landrault N, Poucheret P, Azay J, et al. Effect of a polyphenols-enriched chardonnay white wine in diabetic rats[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2003, 51(1):311-8.

[38]Caimi G, Carollo C, Presti R L. Diabetes mellitus: oxidative stress and wine[J]. Current Medical Research & Opinion, 2003, 19(7):581-6.

[39]Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, et al. Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombotsis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabees[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2015, 31(4):322-328.

[40]Tsai A G, Williamson D F, Glick H A. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review[J]. Obesity Reviews An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 2011, 12(1):50-61.

[41]Di C M, Bentham J, Stevens G A, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026):1377.

[42]Hu F B, Willett W C, Li T, et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women[J]. N Engl J Med, 2004, 60(26):2694-2703.

[43]Stevens J, Cai J, Evenson K R, et al. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study[J]. American Journal of Epidemiology, 2002, 156(9):832-841.

[44]Vogels N, Nijs I M, Westerterp-Plantenga M S. The effect of grape-seed extract on 24 h energy intake in humans[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2004, 58(4):667.

[45]Tebib K, Besançon P, Rouanet J M. Effects of dietary grape seed tannins on rat cecal fermentation and colonic bacterial enzymes[J]. Nutrition Research, 1996, 16(1):105-110.

[46]Pinent M, Bladé C, Salvadó M J, et al. Procyanidin effects on adipocyte-related pathologies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2006, 46(7):543-550.

[47]Mittal A, Elmets C A, Katiyar S K. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation[J]. Carcinogenesis, 2003, 24(8):1379-1388.

**作者简介：秦启杰，男（1984年），汉族，主治医师，研究方向：神经系统疾病研究**

**Email:qijieqin@126.com**

**通讯作者：张震文 男（1985年），汉族，主治医师，研究方向：中西医结合防治神经心理疾病研究**

**Email:zhangzhenwen52@163.com 15117092090**