

苦参碱的心脏保护作用及其机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱对心脏具有正性肌力、负性频率和负性自律性的作用, 因此具有广谱的抗心律失常作用。苦参碱对冠脉结扎缺血、缺血再灌注、异丙肾上腺素、高血脂、糖尿病和阿霉素引起的心肌损伤都有保护作用。苦参碱还能阻滞心肌肥大和纤维化的发生、发展。苦参碱保护心脏作用的基本机制是抗氧化、抗炎、降血糖、调血脂作用, 由此抑制 ROS/TLR4 信号通路、PI3K/Akt 信号通路和 TGF- β 诱导的 PERK 信号通路, 激活 Akt 和 STAT3 信号通路和 AMPK α /UCP2 信号通路, 上调 JAK2/STAT3 通路上的 HSP70 以及 JNK、ASK1、eNOS 和一氧化氮的表达, 提高线粒体 ATP 酶活性, 保护线粒体而减少心肌细胞凋亡、减轻心肌损伤和抑制胶原合成, 从而抑制心肌肥大和纤维化。从抗各种心肌缺血性损伤、抗阿霉素诱导的心肌损伤、抗高糖性心肌损伤、抗心肌肥大和纤维化 4 个方面综述苦参碱的心脏保护作用及其机制。

关键词: 苦参碱; 心脏保护作用; 心肌缺血; 心肌损伤; 心肌肥大; 研究进展

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0414-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.042

Research progress on cardioprotective effect and its mechanism of matrine

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine has positive inotropic action, negative chronotropic action, and negative automatic action, so it possesses a broad-spectrum antiarrhythmic effect. Matrine has the protective action against myocardial injury induced by coronary artery ligation-induced ischemia, ischemia/reperfusion, isoproterenol, hyperlipidemia, hyperglycemia, and adriamycin. Matrine can block to occurrence and development of myocardial hypertrophy and fibrosis. The basic mechanisms of cardioprotective effects of matrine are antioxidation, anti-inflammation, hypoglycemia, and hypolipemia, thus inhibiting signaling pathways of ROS/TLR4, PI3K/Akt, and TGF- β -induced PERK, and activating signaling pathways of Akt, STAT3, and AMPK α /UCP2, to up-regulate the expressions of HSP70 in JAK2/STAT3 pathway, JNK, ASK1, eNOS, and NO, and to increase activity of ATPase in mitochondria and to protect mitochondria, decreasing myocardial apoptosis, and preventing myocardial injury and collagen synthesis, so attenuating myocardial hypertrophy and fibrosis. This article reviews the cardioprotective effect and mechanism of matrine from four aspects: anti-myocardial ischemic injury, anti-adriamycin induced myocardial injury, anti-high glucose induced myocardial injury, and anti-myocardial hypertrophy and fibrosis.

Key words: matrine; cardioprotective effect; myocardial ischemia; myocardial injury; cardiac hypertrophy; research progress

苦参碱是一种天然生物碱, 主要提取自豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L.、白刺花 *S. viciifolia* Hance, 30 多年前就被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。由于苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一而备受关注^[1]。本文从抗各种心肌缺血性损伤、抗阿霉素诱导的心肌损伤、抗高糖性心肌损伤、抗心肌肥大和纤维化 4 个方面综

述苦参碱的心脏保护作用及其作用机制, 为开发苦参碱新适应症和临床合理应用提供参考。

1 抗心肌缺血性损伤

1.1 抗冠脉结扎缺血性心肌损伤

聂黎虹等^[2-5]报道给结扎冠状动脉左前降支引起急性心肌缺血大鼠 iv 苦参碱 2.5、5、10 mg/kg, 能剂量相关地升高模型大鼠平均动脉压、心率, 此作用在冠脉结扎后 15 min 最为明显, 并可降低模型

收稿日期: 2021-01-05

作者简介: 张明发 (1946—), 男, 研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

大鼠血清肌酸激酶(CK)活性和一氧化氮含量;剂量相关地升高模型大鼠低下的左心室收缩压(LVSP)、左心室内压最大上升速率和最大下降速率($\pm dp/dt_{max}$)以及降低升高的左心室终末舒张压(LVEDP),这些作用在结扎后 15、30 min 时最明显;减轻模型大鼠心肌细胞线粒体、肌原纤维和闰盘等细胞器的损伤和心肌梗死质量,使梗死率由模型组的 32.51%分别降为 28.67%、27.54%、25.82%;也能剂量相关地升高大鼠血清超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,并降低丙二醛含量,认为苦参碱是通过抑制脂质过氧化反应的机制参与心肌缺血的保护作用。

连红强等^[6]报道结扎冠状动脉左前降支前 8 h 和结扎后连续 30 d,每天大鼠 ig 给予苦参碱 5、20 mg/kg,并与同剂量的普萘洛尔进行比较,发现 2 个剂量的普萘洛尔和苦参碱均能降低模型大鼠血清中的 CK 和乳酸脱氢酶活性及其心电图中的 ST 段上移。但苦参碱的短期效果不如普萘洛尔,而苦参碱的长期效果优于普萘洛尔。彭兴等^[7]报道给上述模型大鼠连续 7 d 每天 ig 苦参碱 50、100、200 mg/kg,可使心肌梗死面积比由模型组的 29.92%分别降至 21.32%、13.35%、4.82%;也剂量相关地对抗模型大鼠血清心肌肌钙蛋白-I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、干扰素- γ 和白细胞介素(IL)-2 升高以及 IL-4、IL-10 水平下降;剂量相关地对抗外周血 Th1/Th2 比值升高和心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 的蛋白表达下降,提示苦参碱可通过调控免疫平衡减轻梗死心肌炎症反应,产生抗心肌缺血性损伤的作用。

张婉等^[8]报道给结扎冠状动脉左前降支兔连续 30 d 每天 ig 苦参碱 8 mg/kg 能显著降低模型兔心室肌细胞的快速延迟整流钾离子通道电流(I_{Kr}),也能降低离体豚鼠心室肌细胞在酸性介质时的 I_{Kr} ,提示苦参碱还能治疗长期心肌缺血引起的心律失常。

1.2 抗缺血再灌注性心肌损伤

钟明等^[9]采用结扎冠脉制作的心肌缺血再灌注模型进行实验,发现 ip 苦参碱 60 mg/kg,能使模型大鼠心肌细胞凋亡数由对照组的 8.78 ± 0.96 降至 5.38 ± 0.63 ,心肌组织的 *bcl-2* 基因相对表达量由 0.63 ± 0.12 升高到 0.86 ± 0.12 ,不影响 *bax* 基因表达,但使 *bcl-2/bax* 基因表达比值由 1.06 ± 0.18 升高到 1.32 ± 0.31 。王瑞霞^[10]进行离体心肌 H9c2 细胞的缺氧复氧性损伤实验,发现苦参碱 10、30 $\mu\text{mol/L}$

能使缺氧复氧性损伤的 H9c2 细胞的存活率由 47.7%分别提高到 59.3%、70.6%,细胞凋亡率由 67.4%分别降至 34.6%、18.5%;浓度相关地降低细胞上清中的丙二醛含量,提高细胞中超氧化物歧化酶活性和活性氧(ROS)浓度以及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、凋亡信号调节激酶-1(ASK1)的蛋白表达,降低 Bcl-2 的蛋白表达,并认为苦参碱是通过抗氧化作用影响 JNK 信号通路对细胞缺血再灌注损伤起到保护作用。郭素萍^[11]在进行缺血再灌注前连续 7 d 每天 ip 苦参碱 50、100 mg/kg,能剂量相关地显著降低模型大鼠心肌的梗死面积占比、CK-MB 和 cTnI 水平以及活化的半胱天冬酶-3、Bax 的蛋白表达;进一步上调模型大鼠心肌细胞的热休克蛋白-70(HSP70)的表达,对抗磷酸化酪氨酸蛋白激酶-2(JAK2)和磷酸化信号转导子和转录激活因子-3(STAT3)表达的下调。采用原代培养大鼠心肌进行离体的缺氧复氧实验,发现苦参碱 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 均能明显提高缺氧复氧心肌细胞的存活率,降低 CK 含量和乳酸脱氢酶释放水平;下调 Bax、活化的半胱天冬酶-3 的表达;上调磷酸化 JAK2 和磷酸化 STAT3 的表达,即能通过激活 JAK2/STAT3 信号通路对抗缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤,因为 JAK2 抑制剂 AG490 能逆转苦参碱的上述所有作用。由于 AG490 还能逆转苦参碱进一步上调缺氧复氧心肌细胞的 HSP70 的基因和蛋白表达,因此体内实验均表明苦参碱是通过激活 JAK2/STAT3 通路上的 HSP70 的表达减轻心肌细胞缺血再灌注性损伤。Zhao 等^[12]采用心肌微血管内皮细胞进行缺氧复氧离体实验也得到了相同的结果。

1.3 抗其他因素引起的心肌缺血性损伤

Li 等^[13]和马启珍等^[14]报道大鼠每天 ig 苦参碱 50、100、200 mg/kg,对异丙肾上腺素引起的急性慢性心肌缺血均有保护作用:显著抑制乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、CK 释放,改善心功能,提高 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$,提高血浆和心肌组织中的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶的活性,降低脂质过氧化物产物丙二醛含量,即苦参碱可通过增强内源性抗氧化酶的活性,减轻氧化应激性心肌损伤。李本鹏^[15]也报道在给大鼠 sc 异丙肾上腺素前 1 h,连续 7 d 每天 ig 苦参碱 100 mg/kg,能减轻异丙肾上腺素致慢性缺血性大鼠心肌细胞坏死、炎性细胞浸润和组织间质水肿等异常改变;升高模型大鼠血清中的一氧化氮含量和降低

不对称二甲基精氨酸含量,提示苦参碱还可以通过上调一氧化氮水平扩张血管和预防血栓形成,对慢性心肌缺血具有保护作用。

王小萍等^[16]报道在给大鼠喂饲高脂饲料的同时每天 ig 苦参碱 50、100、200 mg/kg,给药 28 d 后,能剂量相关地降低高脂血症大鼠的体质量、血清胆固醇、三酰甘油和动脉硬化指数、血清乳酸脱氢酶和 CK;提高血清、心肌组织中的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性,降低丙二醛水平;也能降低平均动脉压、LVEDP,升高 LVSP、 $\pm dp/dt_{\max}$;减轻高脂引起的大鼠心肌排列紊乱、细胞水肿、胞浆疏松、空泡和脂肪变性。提示苦参碱还可以通过降血脂和增强机体抗氧化酶活性保护高脂致大鼠心肌缺血性损伤。杨彩艳等^[17]用高脂饲料造模,sc 异丙肾上腺素 85 mg/kg 以加重高脂血症大鼠的心肌缺血性损伤,ig 苦参碱 50、100、200 mg/kg 仍能获得与王小萍等^[16]的相似结果。正常小鼠 ip 苦参碱 130、217 mg/kg 仅轻度提高小鼠心脏摄取 ^{86}Rb ,即苦参碱不明显增加正常小鼠心肌营养性血流量^[18]。

2 抗阿霉素诱导的心肌损伤

王燕琴等^[19]采用连续 6 d 注射阿霉素(累积剂量 15 mg/kg)制作大鼠心肌损伤模型,于造模结束次日开始连续 5 d 每天 iv 苦参碱 100 mg/kg,能显著降低阿霉素升高的 LVEDP、左心室舒张末期内径(LVEDd),升高低下的左心室射血分数、缩短分数、LVSP、 $\pm dp/dt_{\max}$;提高模型大鼠的体质量,降低升高的心脏质量、心脏指数和心肌细胞凋亡率;升高模型大鼠心肌组织内低下的超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛含量。提示苦参碱通过改善心肌细胞的氧化应激水平减轻阿霉素引起的心肌细胞凋亡,改善心脏重构和心功能。卢均坤等^[20]在用阿霉素造模前 2 d,连续 5 d 每天 ip 苦参碱 25、50、100 mg/kg(造模系连续 6 周每周 1 次 ip 阿霉素 2.5 mg/kg),能预防阿霉素诱导大鼠心肌损伤,减轻心肌组织肿胀、肌束间和间质有灶性出血现象;升高心肌组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛含量;降低血清线粒体偶联因子-6 水平,提高线粒体 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶活性,提示苦参碱通过提高线粒体 ATP 酶活性降低线粒体偶联因子-6 水平,减轻氧化应激性损伤。徐炜棉等^[21]采用阿霉素致心肌 H9c2 细胞损伤的离体模型,也证实苦参碱是通

过提高线粒体 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶的活性和线粒体膜电位减少心肌细胞凋亡,保护心肌细胞免遭阿霉素伤害。Hu 等^[22]报道苦参碱是通过激活 5'-磷酸腺苷活化的蛋白激酶- α (AMPK α)/解偶联蛋白-2(UCP2),减轻阿霉素诱导 H9c2 细胞凋亡和氧化应激反应。Xu 等^[23]采用 H_2O_2 致 H9c2 心肌细胞氧化应激性损伤模型进行实验,发现苦参碱通过上调 HOTAIR(系长链非编码的 RNA)表达抑制 miR-106b-5p 表达,激活蛋白激酶 B(Akt)和 STAT3 信号通路,减轻 H_2O_2 引起的心肌细胞的氧化应激性损伤。

3 抗高糖性心肌损伤

Liu 等^[24]在给大鼠注射链脲霉素制作糖尿病心肌病前连续 10 d 每天 ig 苦参碱 200 mg/kg,能显著降低糖尿病大鼠的空腹血糖,改善左心室功能;抑制心脏组织中的把关受体-4(TLR-4)/髓样分化因子-88(MyD-88)/半胱天冬酶-8/半胱天冬酶-3 的信号通路,减少 ROS 生成和心肌细胞凋亡。提示苦参碱通过抑制 ROS/TLR-4 信号通路防治糖尿病心肌病。Wang 等^[25]用整体大鼠和离体原代心肌细胞实验证明,高糖的代谢物晚期糖基化终末产物(AGEs)是引起糖尿病心肌病的致病因子,AGEs 能损伤心肌的收缩和舒张功能;阻碍他克莫司结合蛋白-12.6(FKBP12.6)与利阿诺定受体-2(RyR2)偶联,从而提高了 RyR2 活性和细胞内钙离子浓度,降低线粒体膜电位,引起心肌细胞凋亡。苦参碱能对抗 AGEs 的上述所有作用,因此能减轻糖尿病心肌病。Hou 等^[26]也报道苦参碱能降低链脲霉素性糖尿病大鼠空腹血糖,改善血液动力学参数;降低心肌 ROS 生成、丙二醛和转化生长因子- β (TGF- β)水平以及过氧化物酶体增殖激活受体- β (PPAR β)和 PPAR γ 1 活性;抑制蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)、炎性细胞因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 的表达,认为苦参碱还可以通过阻滞 TGF- β 诱导的 PERK 信号通路减少心肌细胞凋亡,减轻糖尿病心肌病。

其他实验室采用离体实验也证实苦参碱有抗糖尿病心肌病作用。肖俊华^[27]报道苦参碱浓度在 62.5~500 $\mu\text{mol/L}$ 不影响正常大鼠心肌细胞活力和细胞内蛋白含量;苦参碱浓度在 62.5 $\mu\text{mol/L}$ 时促进高糖诱导心肌细胞增殖,浓度达到 500 $\mu\text{mol/L}$ 时能抑制高糖诱导的心肌细胞面积和蛋白含量的增加;对高糖加高胰岛素致心肌细胞病变,苦参碱浓

度在 250~500 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制高糖加高胰岛素模型心肌细胞增殖, 浓度达到 500 $\mu\text{mol/L}$ 时还抑制细胞面积和蛋白含量的增加, 即可抑制心肌细胞肥大。

胡灿等^[28]报道苦参碱 1.5 mmol/L 能显著对抗高糖上调心肌 H9c2 细胞中的丙二醛水平、P67phox、P-P65、BAX、裂解的半胱天冬酶-3 的蛋白表达以及 Gp91phox、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、TNF- α 的表达水平, 下调过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性、超氧化物歧化酶-2 和 Bcl-2 的基因和蛋白表达, 使 H9c2 的细胞凋亡由对照组的 8.50% 降至 2.48%, 提示苦参碱是通过减轻高糖诱导的氧化应激反应和炎症反应对抗高糖诱导 H9c2 心肌细胞损伤。

Zhao 等^[29]报道苦参碱 0.5、1.0 mmol/L 预处理能浓度相关地抑制 AGEs 诱导人冠脉平滑肌细胞向具有收缩性表型转化, 也浓度相关地抑制葡萄糖调节的蛋白-78 (GRP78)、Notch 受体胞内结合域 (NICD1) 和 Hes 家族的碱性螺旋-环-螺旋蛋白转录因子 (HES1) 的表达以及蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (PERK) 的磷酸化, 即苦参碱可通过下调内质网应激相关的 PERK 信号转导的 Notch 信号通路, 阻滞冠脉平滑肌细胞向具有收缩性表型转化, 降低冠状动脉的张力, 减轻糖尿病心肌缺血。

4 抗心肌肥大和纤维化

各种原因引起的心肌损伤, 持续下去均可导致心肌肥大和纤维化, 最终可发展成心力衰竭和心律失常。戴友平等^[30]给快速右心室起搏制作的房颤犬连续 7 周每天 iv 苦参碱 5 mg/kg, 能使房颤犬心房肌组织中的胶原容积分数由 22.5 ± 13.8 降至 2.7 ± 0.8 , 并发现苦参碱可通过抑制心房 TNF- α 、TGF- β 1 和结缔组织生长因子的表达, 抑制房颤心房肌胶原合成, 减轻心房组织纤维化程度。

4.1 抗动脉高压引起的心肌肥大和纤维化

Zhang 等^[31]采用缩窄腹主动脉即压力超负荷制作的心肌肥大大鼠模型进行实验, 发现手术结束后连续 5 周每天 ip 苦参碱 15 mg/kg, 能提高心肌肥大大鼠的存活率, 降低左心室质量指数、基质金属蛋白酶-2 活性、心肌细胞体积、间质纤维化, 因此苦参碱能防止心肌肥大性心脏重构。李显庆^[32]给腹主动脉缩窄制作的慢性心力衰竭大鼠连续 6 周每天 ig 苦参碱 80 mg/kg 能明显改善心功能: 升高 LVSP、 $\pm dp/dt_{\max}$, 降低心率、LVEDP、心钠素和血管紧张素 II 水平以及全心质量指数、左心室质量指数, 即

能减轻左心室肥大。与地高辛比较, 苦参碱在改善心脏舒张功能和减轻神经内分泌激素方面优于地高辛, 但在改善心脏收缩功能方面不如地高辛。

4.2 抗儿茶酚胺类化合物引起的心肌肥大和纤维化

张伟^[33]和郑萍等^[34]在给大鼠连续 7 d 每天 sc 异丙肾上腺素制作慢性心力衰竭的同时连续 7 d 每天 ig 苦参碱 25、50、100 mg/kg, 能剂量相关地降低心肌肥厚指数和血清心肌损伤标志酶 (乳酸脱氢酶、CK 和 cTn-1) 含量; 组织病理学检查可见苦参碱显著减少心肌细胞直径和横截面积 (即抑制心肌细胞肥大) 和间质纤维化; 显著改善模型大鼠左心室收缩功能 (升高 LVSP、 $\pm dp/dt_{\max}$), 降低 LVEDP 水平。由于苦参碱能上调模型大鼠心肌组织的糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、磷酸化 eNOS 和二甲基精氨酸二甲胺水解酶-2 (DDAH2) 的蛋白表达, 下调磷脂酰肌醇-3 激酶- γ (PI3K γ)、Akt、磷酸化 Akt、磷酸化 GSK-3 β 、诱导型 NOS 和鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 的蛋白表达, 但不影响模型大鼠升高的精胺/精氨酸乙酰基转移酶 (SSAT) 含量, 认为苦参碱抗心室重构作用可能是通过调控 PI3K γ /Akt/GSK-3 β 信号转导通路以及提高心肌组织中 DDAH2 和 eNOS 蛋白表达, 促进 eNOS 的竞争性抑制物非对称二甲基精氨酸的分解代谢, 进而恢复一氧化氮水平而发挥作用, 也与下调心肌组织中 ODC 蛋白表达, 降低心肌组织内多胺的生成有关。魏世杰等^[35-36]将 ig 苦参碱的剂量增大到 50、100、200 mg/kg, 并在每天 sc 异丙肾上腺素前 1 h 给与, 同样能剂量相关地改善左心室收缩功能 (升高 LVEDP、LVSP 和 $\pm dp/dt_{\max}$), 不影响心率; 降低全心质量、左心室质量、心质量指数, 减轻模型大鼠心肌纤维结构紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润和细胞坏死; 降低模型大鼠血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和 TGF- β 1 水平以及心肌组织中 IGF-1 和 TGF- β 1 的基因表达和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和睫状神经营养因子 (CNTF) 水平, 提高心肌组织中巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2) 和 C-X-C 基趋化因子-1 (CXCL1) 水平, 并认为苦参碱可能是通过调控核因子- κ B 信号通路上游 IGF-1、TGF- β 1 和 CNTF 以及下游 ICAM-1、MIP-2 和 CXCL1 因子减轻异丙肾上腺素致大鼠慢性病理性左心室肥厚。杨文成等^[37]报道苦参碱在减轻模型大鼠心肌病理性结构异常的同时能显著上调模型大鼠左心室 eNOS 和磷酸化 eNOS 的蛋白表达并降低

RhoA 和 ROCK1 的蛋白表达;降低模型大鼠血清中 IGF-1 和 TGF- β 1 的含量及上调心脏组织中 Akt 和磷酸化 Akt 的表达^[38];并能逆转模型大鼠心肌组织中 p70S6K 表达的上调、下调哺乳动物雷帕霉素受体靶点 (mTOR) 的磷酸化水平^[39],推测苦参碱是通过上调 Akt 的表达,抑制 mTOR/p70S6K 信号通路对抗异丙肾上腺素致大鼠心肌肥厚。

阮长武等^[40-41]采用离体大鼠心肌细胞培养实验,探讨苦参碱对去甲肾上腺素或内皮素诱导心肌细胞肥大和肌球蛋白重链基因表达的影响。结果显示苦参碱 3 $\mu\text{mol/L}$ 作用 24 h 对去甲肾上腺素或内皮素诱导心肌细胞直径增大、³H-亮氨酸掺入率增加无明显作用,但明显抑制去甲肾上腺素或内皮素致心肌细胞肌球蛋白重链同工酶的病理性转换,即增加 ATP 酶高活性的纤维缩短速度快的 α -肌球蛋白重链基因表达,减少 ATP 酶低活性的纤维缩短速度慢的 β -肌球蛋白重链基因表达,提示苦参碱能提高肥大心肌的收缩力。肖俊华^[27]也已经报道苦参碱能对抗高糖引起的心肌细胞肥大。

4.3 抑制心肌成纤维细胞增殖

肖俊华^[27]采用离体新生大鼠心肌成纤维细胞进行实验,发现苦参碱浓度在 125~2 000 $\mu\text{mol/L}$ 对正常心肌成纤维细胞的增殖和细胞内蛋白含量都有抑制作用;500 $\mu\text{mol/L}$ 苦参碱能抑制高糖所致的心肌成纤维细胞的增殖、细胞面积和蛋白含量的增加,但不抑制高糖所致的胶原含量增加;苦参碱 250~500 $\mu\text{mol/L}$ 能抑制高糖加高胰岛素所致的心肌成纤维细胞增殖和细胞面积的增加,500 $\mu\text{mol/L}$ 浓度还能抑制高糖加高胰岛素所致的蛋白含量增加,不影响胶原蛋白含量。推测苦参碱能抑制心肌细胞肥大和心肌间质纤维化,改善心脏结构和心肌细胞功能。吴金家等^[42]报道胰岛素能促进新生大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成,苦参碱 100~400 $\mu\text{mol/L}$ 可浓度相关地对抗胰岛素促进增殖和胶原合成的作用。李晓娜等^[43]报道苦参碱 0.25、0.5、1 mmol/L 浓度相关地对抗血小板源性生长因子上调大鼠心肌成纤维细胞 PI3K 和 Akt 的基因表达,磷酸化 Akt 的蛋白表达和 α -平滑肌肌动蛋白的基因和蛋白表达,使细胞培养上清液中胶原含量由对照组的 2.106 mg/L 分别降至 1.786、1.635、1.477 mg/L,结果提示苦参碱是通过下调 PI3K/Akt 通路而减少胶原的分泌,抑制表型转化,从而发挥抗心肌纤维化作用。

4.4 抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统所致的心肌肥大和纤维化

血管紧张素也是一种促生长因子,可促进心肌成纤维细胞生长、胞外间质蛋白的表达,在心肌肥厚和心脏纤维化中起重要作用。周艳芳等^[44-45]报道苦参碱 0.01~1 mmol/L 浓度相关地对抗血管紧张素 II 诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖,使 S 期细胞比例下降, G₀/G₁ 期细胞比例增加,并认为苦参碱是通过增强细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 p27 和 p21 的蛋白表达对抗血管紧张素 II 诱导心肌成纤维细胞增殖。吴珂等^[46]报道苦参碱 0.125、0.25、0.5、1 mmol/L 作用 24 h 对血管紧张素 II 诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖的抑制率分别为 53.03%、58.87%、79.47%、78.13%,并能对抗血管紧张素 II 下调基质金属蛋白酶-13 基因表达,上调 TGF- β 1 基因表达,降低羟脯氨酸和 I 型胶原的含量。戴友平等^[47]也报道苦参碱 0.25、0.5、1 mmol/L 浓度相关地抑制血管紧张素 II 诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成,并抑制血管紧张素 II 的 I 型受体和结缔组织生长因子的表达,但不明显抑制血管紧张素 II 的 II 型受体、TNF- α 、TGF- β 1 的表达,即苦参碱是通过抑制心肌成纤维细胞增殖和胶原合成,发挥抗心肌纤维化作用。

醛固酮是血管紧张素作用后的产物,也参与心肌细胞肥大、心肌成纤维细胞增殖和细胞外基质的产生。胡迎春等^[48]和周艳芳等^[49]报道苦参碱 0.125、0.25、0.5 mmol/L 浓度相关地抑制醛固酮诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖,抑制率分别为 9.96%、26.46%、46.59%,增殖指数由对照组的 23.67%分别降至 17.91%、13.67%、9.39%,抑制增殖作用不如对血管紧张素 II 的。使细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期, S 期细胞数减少,能抑制增殖细胞核抗原、羟脯氨酸和 TGF- β 1 的表达,即苦参碱能够对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统所致的心肌细胞肥大和纤维化。

5 结语

苦参碱对冠脉结扎缺血、缺血再灌注、异丙肾上腺素、高血脂、糖尿病和阿霉素引起的心肌损伤都有保护作用。苦参碱还能阻滞心肌肥大和纤维化的发生、发展。苦参碱保护心脏作用的基本机制是抗氧化、抗炎和降血糖、调血脂作用,由此抑制 ROS/TLR4 信号通路、PI3K/Akt 信号通路和 TGF- β 诱导的 PERK 信号通路,激活 Akt 和 STAT3 信号通路和

AMPK α /UCP2, 上调 JAK2/STAT3 通路上的 HSP70 以及 JNK、ASK1、eNOS 和一氧化氮的表达, 提高线粒体 ATP 酶活性, 保护线粒体而减少心肌细胞凋亡、减轻心肌损伤和胶原合成, 从而抑制心肌肥大和纤维化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱的药理学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2571-2578.
- [2] 聂黎虹, 赵瑞宁, 丁娟, 等. 苦参碱对大鼠急性心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(6): 742-744.
- [3] 聂黎虹, 赵瑞宁, 丁娟, 等. 苦参碱对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(5): 556-558.
- [4] 聂黎虹, 周永忠, 丁娟, 等. 苦参碱对急性心肌缺血大鼠心肌梗死范围和超微结构的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(4): 292-294, 288.
- [5] 聂黎虹, 赵瑞宁, 丁娟, 等. 苦参碱对急性心肌缺血大鼠血清 MDA、SOD 和 GSH-PX 的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(6): 501-502.
- [6] 连红强, 徐志伟, 郭海凤, 等. 中药苦参碱与西药普萘洛尔对心肌梗死后大鼠疗效的对比研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(1): 9-12.
- [7] 彭兴, 林玲, 杨大英, 等. 苦参碱对心肌梗死大鼠辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡及钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 的影响 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 121-124.
- [8] 张婉, 潘振伟, 冯铁明, 等. 苦参碱对缺血性心肌细胞快速延迟整流钾电流的作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3): 322-326.
- [9] 钟明, 梁秋霞, 王小平. 苦参碱对缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡及 bcl-2/bax 基因转录的影响 [J]. 中医药管理杂志, 2006, 14(3): 54-55.
- [10] 王瑞霞. 苦参碱对 H9c2 细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制 [J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4): 290-294.
- [11] 郭素萍. 苦参碱通过激活 JAK2/STAT3 通路调节 HSP70 表达保护心肌细胞缺血再灌注损伤 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [12] Zhao X B, Qin Y, Niu Y L, et al. Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 117-124.
- [13] Li X B, Zhou R, Zheng P, et al. Cardioprotective effect of matrine on isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(4): 514-520.
- [14] 马启珍, 王小萍, 张茜, 等. 苦参碱对异丙肾上腺素致心肌缺血大鼠机体抗氧化酶的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(12): 1089-1090.
- [15] 李本鹏. NO 供体苦参碱衍生物的设计合成及其抗心肌缺血保护作用的初步研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
- [16] 王小萍, 郑萍, 杨彩艳, 等. 苦参碱对高血脂致大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(4): 407-410.
- [17] 杨彩艳, 王小萍, 戴贵东, 等. 苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 880-884.
- [18] 许青媛. 苦参碱和氧化苦参碱抗心律失常和实验研究 (摘要) [J]. 陕西新医药, 1981, 10(4): 58.
- [19] 王燕琴, 初而复, 李欣, 等. 注射用苦参碱对阿霉素致大鼠心脏重构的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 193-197.
- [20] 卢均坤, 王燕琴, 初而复, 等. 苦参碱对阿霉素诱导大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 572-576.
- [21] 徐炜棉, 王燕琴, 卢均坤, 等. 苦参碱对阿霉素所致 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及与线粒体 Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶关系的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 941-944.
- [22] Hu C, Zhang X, Wei W Y, et al. Matrine attenuates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via maintaining AMPK α /UCP2 pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 97(4): 690-701.
- [23] Xu G X, Zhang W, Wang Z L, et al. Matrine regulates H₂O₂-induced oxidative stress through long non-coding RNA HOTAIR/miR-106b-5p axis via AKT and STAT3 pathways [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20192560.
- [24] Liu Z W, Wang J K, Qiu C, et al. Matrine pretreatment improves cardiac function in rats with diabetic cardiomyopathy via suppressing ROS/TLR-4 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(3): 323-333.
- [25] Wang J K, Tang Z G, Zhang Y, et al. Matrine alleviates AGEs-induced cardiac dysfunctions by attenuating calcium overload via reducing ryanodine receptor 2 activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 118-124.
- [26] Hou H J, Zhang Q Q, Dong H W, et al. Matrine improves diabetic cardiomyopathy through TGF- β -induced protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13573-13582.
- [27] 肖俊华. 三种中药化学成分抗糖尿病心肌病变的作用初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [28] 胡灿, 唐其柱. 苦参碱对高糖诱导的 H9C2 心肌细胞损伤的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 180-184.

- [29] Zhao L, Cai H, Tang Z G, *et al.* Matrine suppresses advanced glycation end products-induced human coronary smooth muscle cells phenotype conversion by regulating endoplasmic reticulum stress-dependent Notch signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173257.
- [30] 戴友平, 李七一, 张曙光, 等. 苦参碱对房颤犬心肌胶原合成及 TNF- α 、TGF- β 1 和 CTGF 的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11455-11458.
- [31] Zhang Y J, Xiang M X, San J, *et al.* Effect of matrine and carvedilol on collagen and MMPs activity of hypertrophy myocardium induced by pressure overload [J]. *J Zhejiang Uni Sci B*, 2006, 7(3): 245-250.
- [32] 李显庆. 苦参碱对慢性心力衰竭大鼠心功能和神经内分泌激素的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(6): 40-43.
- [33] 张 伟. 苦参碱对慢性心力衰竭大鼠心室重构的干预作用及其分子机制研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2011.
- [34] 郑 萍, 张 伟, 戴贵东, 等. 苦参碱对慢性心力衰竭大鼠心肌重构的干预作用 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(12): 979-984.
- [35] 魏世杰, 周家伟, 甘梦月, 等. 苦参碱对心脏肥厚大鼠的心功能和左室重塑的改善作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 338-342.
- [36] 魏世杰. 苦参碱对异丙肾上腺素致左心室肥厚大鼠心肌组织细胞因子的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [37] 杨文成, 付 岩, 魏世杰, 等. 苦参碱对 p-eNOS/eNOS 和 RhoA/ROCK1 的调控及对异丙肾上腺素致大鼠慢性心力衰竭的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(8): 595-599.
- [38] 付 岩, 杨文成, 魏世杰, 等. 苦参碱调控 p-Akt/Akt 蛋白表达抑制大鼠心肌肥厚的作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 505-509.
- [39] 郭振龙, 付 岩, 戴贵东, 等. 苦参碱调控 mTOR/p70S6K 信号通路对大鼠心肌肥厚的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9): 794-797.
- [40] 阮长武, 何仲海, 金朝俊, 等. 苦参碱对去甲肾上腺素促心肌细胞肥大及肌球蛋白重链基因表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(4): 171-172.
- [41] 阮长武, 张代富, 于 萍, 等. 苦参碱对内皮素诱导心肌细胞肥大及肌球蛋白基因表达的影响 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2002, 23(4): 271-272, 281.
- [42] 吴金家, 陈爱华, 宋旭东. 苦参碱对胰岛素促鼠心肌成纤维细胞增殖及胶原合成的影响 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(24): 35-37.
- [43] 李晓娜, 常煜胤, 路 明. 苦参碱对 PDGF 诱导心肌成纤维细胞胶原分泌及表型转化的保护作用及其可能机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(6): 592-595.
- [44] 周艳芳, 欧阳静萍, 胡迎春, 等. 苦参碱对心肌成纤维细胞细胞周期的影响及其机制 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2004, 25(3): 220-223.
- [45] 周艳芳, 欧阳静萍, 杨海鹭, 等. 苦参碱抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖的机制研究 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(22): 3773-3776.
- [46] 胡 珂, 欧阳静萍, 杨海鹭, 等. 苦参碱对血管紧张素 II 诱导新生大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2003, 24(3): 235-238.
- [47] 戴友平, 李七一, 吴佳佳, 等. 苦参碱对 Ang II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞的影响及其机制研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11459-11463.
- [48] 胡迎春, 欧阳静萍, 杨海鹭, 等. 苦参碱对醛固酮诱导大鼠心肌成纤维细胞细胞周期和增殖细胞核抗原表达的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2004, 25(3): 224-227.
- [49] 周艳芳, 胡迎春, 欧阳静萍, 等. 苦参碱对心肌成纤维细胞增殖、胶原代谢及转化生长因子- β 1 蛋白表达的影响 [J]. 中国药业, 2010, 19(13): 5-7.

[责任编辑 解学星]