

海洋天然产物治疗心血管疾病作用机制的研究进展

郭佳琦^{1,2,3}, 章 靓², 韩 莹², 郭晓芳², 何丽芳², 谢焕章^{1*}

1. 闽江学院 海洋研究院, 福建 福州 350108

2. 福建中医药大学附属人民医院 药学部, 福建 福州 350004

3. 福建中医药大学 药学院, 福建 福州 350122

摘 要: 海洋中复杂的生存条件造就了海洋天然产物区别于陆地天然产物的独特结构和多样的生理活性。从海洋生物中提取的活性物质大多具有良好的抗炎、抗肿瘤、免疫调节和治疗心血管疾病等作用。心血管疾病又称循环系统疾病, 在我国的患病率和死亡率不断增加, 成为城乡居民致死和致残的首要原因。就近年来海洋天然产物在治疗心血管疾病方面抗血栓形成、改善心功能、抗高血压的作用机制研究进展进行综述。

关键词: 海洋天然产物; 心血管疾病; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)10-2207-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.042

Research progress on mechanism in treatment of cardiovascular diseases of marine natural products

GUO Jia-qi^{1,2,3}, ZHANG Jing², HAN Ying², GUO Xiao-fang², HE Li-fang², XIE Huan-zhang¹

1. Institute of Oceanography, Minjiang University, Fuzhou 350108, China

2. Department of Pharmacy, The Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China

3. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Abstract: The complex living conditions in the ocean result in the unique structure and various active substances of marine natural products, which are different from those on land. Most of the active substances extracted from marine organisms have good effects on anti-inflammatory, anti-tumor, immune regulation and treatment of cardiovascular diseases. Cardiovascular disease, as known as circulatory system disease, is currently increasing in morbidity and mortality in China, and it is becoming the leading cause of death and disability among people. This study provides a reference on marine natural products in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, such as anti-thrombosis, improving heart function, and anti-hypertensive effect in the recent years.

Key words: marine natural product; cardiovascular disease; mechanism; research progress

地球表面约 70% 是海洋, 海洋拥有地球上最为复杂、丰富的生态系统。高压、高盐、低氧、低温、无光照的海洋环境造就了海洋生物较陆地生物更为新颖特殊的天然代谢产物。这些物质是人类发现先导化合物的重要来源, 成为当今研发新药的物质基础^[1-3]。截止目前, 经过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市的海洋药物有 8 个, 其中藻酸双酯钠具有明显的抗心血管疾病的作用, 另有 20 多种

正进行不同阶段的临床试验^[4-6]。研究表明, 海洋天然产物具有显著的药理活性, 而毒副作用明显低于人工合成的化合物^[7], 尤其在引起死亡和发病的首要原因心血管疾病方面^[8-9], 这些海洋来源的活性物质发挥了重要的防治作用, 其药效机制也在不断被阐明中。本文就海洋天然产物在治疗心血管疾病的抗血栓形成、改善心功能、抗高血压的作用机制进行综述。

收稿日期: 2021-06-02

基金项目: 福建省中青年教师教育科研项目 (JAT190620; JAT200227)

作者简介: 郭佳琦 (1999—), 女, 本科。E-mail: 1191057617@qq.com

*通信作者: 谢焕章, 男, 博士, 助理研究员。E-mail: gxdym01@163.com

1 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是指因脂质代谢障碍、血中脂质在动脉内膜沉积导致平滑肌细胞和纤维组织增生、组织崩解,与沉积的脂质结合形成粥样物,使动脉壁变硬。动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病理学基础,临床研究表明,减少血浆中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平,或升高血中高密度脂蛋白(HDL-C)能起到预防动脉粥样硬化发生的作用。海洋天然产物具有调节脂质代谢酶活性的作用^[10]。

褐藻酸是由甘露糖醛酸和古罗糖醛酸以 β -1,4 糖苷键聚合而成。赖晓芳等^[11]通过分离纯化得到裙带菜中的褐藻酸钠并进行了活性测定,结果表明褐藻酸钠可剂量相关性地增加 HDL-C,同时使体内 LDL-C、TG、TC 水平下降,发挥降血脂作用。SREBP-2 可通过调节 LDL-R、HMG CoA 还原酶水平来调节参与胆固醇生物合成的基因,当细胞中胆固醇减少时, SREBP-2 将被激活并启动 LDL-R 的转录,这些受体与 LDL-C 结合,使胆固醇能转运到细胞,并维持体内平衡^[8]。Lekshmi 等^[8]从食用海藻 *Padina tetrastromatica* Hauck 中分离出的硫酸化岩藻多糖复合物(PSPS)具有降脂、抗炎活性,在异丙肾上腺素诱发的心肌梗死大鼠中用 PSPS 进行处理,上调了 SREBP-2、LDL-R 的转录,并降低了肝组织中 HMGCR 的活性,使血清 TC、LDL-C 和 TG 水平正常化,促进胆固醇摄入细胞并维持胆固醇稳态;进一步研究发现其生物活性归因于它们结构的多样性。

贝类多糖是海洋天然产物开发中的另一个研究热点,其中糖胺聚糖是一类线性杂多糖,由糖醛酸和氨基酸组成,在抗氧化、抗炎、降血脂方面均呈现出较强的活性。董晓静^[12]从波纹巴非蛤 *Paphia undulate* 中分离获得波纹巴非蛤糖胺聚糖,发现高剂量的波纹巴非蛤糖胺聚糖能够显著抑制血液中 HDL-C 的减少,促进 LDL-C 的排出,减少脂质在血管壁的沉积。栾君笑^[13]从虾夷扇贝 *Patinopecten yessoensis* 中提取虾夷扇贝裙边糖胺聚糖,发现虾夷扇贝裙边糖胺聚糖具有促进胆固醇代谢、减少 LDL 含量、避免脂质积聚的作用。

此外,研究证实,胆固醇调节元件结合蛋白、脂肪酸合成酶和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 与脂质合成相关的 mRNA 的表达可经海参脑苷酯实现下调,表明海参脑苷酯具有调节炎症和胆固醇代谢来消

除动脉粥样硬化的作用^[14]。海胆色素 A 能够激活过氧化物酶体增殖物激活受体,抑制血中 LDL-C 氧化,增加 HDL-C,降低 TG 水平^[15]。印度尼西亚产海绵 *Acanthostrongylophora ingens* 提取物中 manzamine A 可对胆固醇酰基转移酶起抑制作用,减少了胆固醇向胆固醇酯的转变和 LDL 的合成分泌,降低血中胆固醇水平^[16]。单核细胞趋化蛋白-1 的生成和表达可被从极大螺旋藻 *Spirulina maxima* 酶解液中得到的两种多肽 P1、P2 抑制,并且随着剂量的增加而加强,从而防止单核细胞趋化蛋白-1 诱导单核细胞向血管壁迁移、聚集,有助于预防早期的动脉粥样硬化^[17]。

2 抗血栓形成

血小板异常活化和聚集在血栓形成中发挥着重要的作用。二磷酸腺苷(ADP)、环磷酸腺苷(cAMP)、血栓素 A₂(TXA₂) 等是血小板聚集中的重要因子。海洋纤溶活性化合物 FGFC1、FGFC2(图 1)是海洋微生物长孢葡萄穗霉菌 FG216 的代谢物,研究表明^[18]两者在抗血小板聚集方面均能产生不同程度的抑制作用,其中 FGFC1 是通过提升血小板 cAMP 的含量而发挥抑制 ADP、花生四烯酸诱导的血小板聚集作用,FGFC2 则有多种抑制血小板聚集的途径,不仅能显著降低 TXA₂ 的含量,抑制花生四烯酸和胶原诱导的血小板聚集,同样它也能增加 cAMP 的含量,发挥抑制 ADP 诱导的血小板聚集功能。更深入的分析之后发现,两者体现出不同的血小板抑制效果,认为与结构上的差异有关,FGFC1 是双咪唑化合物,FGFC2 是单咪唑化合物,分子结构存在 1 个咪唑基团,可能是环氧化酶抑制剂化合物的关键官能团。

汪艳秋^[19]从刺松藻 *Codium fragile* (Suringar) Hariot 中提取的刺松藻多糖是一种硫酸化多糖,具有强阴离子而表现出一定的抗凝活性,能明显延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间,抑制内、外源性凝血过程,对胶原蛋白-肾上腺素诱导的小鼠血栓性偏瘫或死亡均有保护作用。台文静^[20]对 6 种含岩藻糖的纯化多糖进行抗凝、抗纤溶活性的研究,结果发现海藻多糖 NP1-4 的抗凝活性优于江篱多糖 GP1-2,考虑其抗凝血活性的差异与单糖组成和磺化度有关;在抗纤溶系统方面,6 种含岩藻糖的纯化多糖均能提高组织纤溶酶原激活物活性,尤其是海藻多糖 NP1-4 的效果甚至高于肝素等对照品。

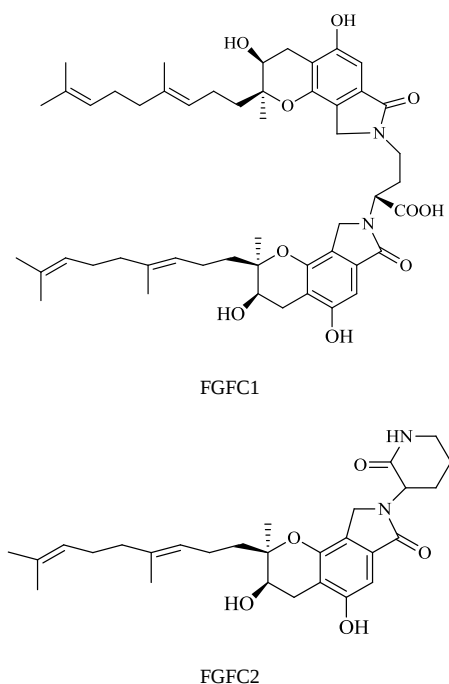


图 1 FGFC1 和 FGFC2 的结构

Fig. 1 Structures of FGFC1 and FGFC2

3 改善心功能

心肌的缺血、损伤经常是心肌供血供氧不足和(或)心肌耗氧增加所导致的,造成心功能的降低。治疗心肌缺血主要采取扩张冠脉、减慢心率、抑制心脏或改变心脏代谢等途径^[8]。当心肌缺血时,血浆 NO 分泌减少,内皮素-1(ET-1)含量增加,离子型谷氨酸受体(NMDANR1)表达增加。研究证实^[21],从南沙群岛产唇软珊瑚 *Nephthea brassica* 中提取得到的氧代固醇类化合物 YC-1 能减少血中 ET-1,避免因 ET-1 增多而导致血管收缩、血压升高、心率抑制、心肌供血不足,同时增加血液中 NO 的含量以保护心肌,并且在一定程度上制约 ET-1 的缩血管作用;此外,YC-1 对 NMDANR1 还具有负性调节功能,阻碍 NMDANR1 受体的表达,从而减少心肌缺血性损伤,改善心功能。Jeong 等^[22]从海胆 *Echinoidea* 中提取的海胆色素 A 可上调线粒体生物发生的相关基因,增强氧化磷酸化,增加内源 ATP 合成,减轻心肌缺氧,改善心功能。从鱼油中提取的 *n*-3 多不饱和脂肪酸可增强线粒体呼吸酶活性,恢复线粒体的正常功能,降低脂质过氧化,减少梗死的心肌细胞^[23]。从海洋红藻中分离的活性物质 6-溴-2,3-二羟基苯甲醛通过介导去乙酰化酶 Sirt3 激活超氧化物歧化酶,调节过量的活性氧,保障线粒体正常功能,抑制细胞色素 C 的释放,减少心

肌细胞凋亡,保护心脏^[24]。

4 抗高血压

高血压是一种以动脉压升高为特征,可伴有心、脑、肾等重要脏器损害的全身性疾病,是导致卒中和心肌梗死的重要原因^[25]。血管紧张素转化酶(ACE)、Ca²⁺内流等诸多因子均参与血压的调节,因此海洋天然产物在降压方面的作用备受关注。

海洋来源的多肽抑制 ACE 的活性作用显著,Li 等^[26]通过对海参水解产物多肽进行修饰,采用类蛋白反应以添加外源性脯氨酸,得到 2 种新产物 PNVA、PNLG(图 2),通过氢键与 ACE 结合,阻碍血管紧张素 I(Ang I)往血管紧张素 II(Ang II)转化,避免小动脉收缩引起血压升高,并且抑制醛固酮的释放。邓真真^[27]研究了 2 种红藻多肽的降压活性,其中龙须菜胰蛋白的酶解液中获得两条 ACE 抑制肽,它们通过与 ACE 催化底物相关的关键氨基酸残基形成氢键来干扰 ACE,而坛紫菜多肽中仅相对分子质量≤1 000 的肽段能插入 ACE 活性部位而发挥抑制活性。Kula 等^[28]将大龙藻的肌原纤维蛋白水解、纯化,得到 21 种组分 F1~F21,其中 F14、F17 具有 ACE 抑制活性,但具体哪些序列更可能发挥抑制作用还有待进一步研究。

Xyloketal B(Xyl-B)(图 3)是一类新的缩酮类化合物,由 Zhao 等^[29]从海洋真菌 *Xylaria* sp. 中提取分离获得,研究证实,Xyl-B 除了促进 NO-sGC-cGMP 细胞信号转导通路,还通过双通道,即电压

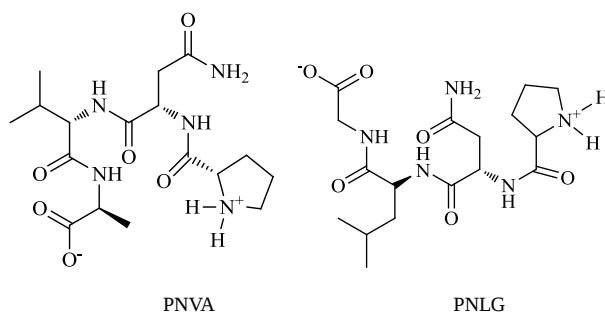


图 2 PNVA 和 PNLG 的结构

Fig. 2 Structures of PNVA and PNLG

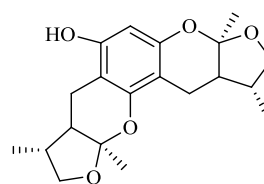


图 3 Xyloketal B 的结构

Fig. 3 Structure of Xyloketal B

依赖性钙离子通道和储存钙离子门控在内的平滑肌钙信号传导发挥重要的降压作用。

5 结语

海洋天然产物通过调节脂质代谢发挥抗动脉粥样硬化作用；影响 ADP、cAMP、TXA₂ 等血小板聚集因子发挥抗栓活性；增加 ET-1 含量、内源 ATP 合成，增强线粒体呼吸酶活性等途径改善心功能；抑制 ACE 的活性，影响 Ca²⁺ 通道等发挥降压作用。

地球表面的大部分区域被海水所覆盖，广阔的海面下是未知的、等待人类探索的资源宝库。与陆生资源比较，海洋天然产物更为新颖，有更加多样的生物活性，但在治疗心血管疾病方面仍有众多海洋天然产物的靶标未明，作用机制也有待于进一步的阐述。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, et al. Drug development from marine natural products [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 69-85.
- [2] Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates [J]. *Drug Discov Tod*, 2003, 8(12): 536-544.
- [3] 林文翰. 我国海洋生物的药学研究思考 [J]. *中国天然药物*, 2006, 4(1): 10-14.
- [4] 刘宸畅, 徐雪莲, 孙延龙, 等. 海洋小分子药物临床研究进展 [J]. *中国海洋药物*, 2015, 34(1): 73-89.
- [5] 乔梁, 刘延凯. 6 个上市的小分子海洋药物的全合成方法 [J]. *中国海洋药物*, 2015, 34(6): 95-108.
- [6] 彭吉星, 张晓敏, 朱天骄, 等. 海洋天然产物立体构型研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42 (6): 762-772.
- [7] 黄建设, 龙丽娟, 张 偲. 海洋天然产物及其生理活性的研究进展 [J]. *海洋通报*, 2001, 20(4): 83-91.
- [8] Lekshmi V S, Kurup G M. Sulfated polysaccharides from the edible marine algae *Padina tetrastromatica* protects heart by ameliorating hyperlipidemia, endothelial dysfunction and inflammation in isoproterenol induced experimental myocardial infarction [J]. *J Funct Foods*, 2019, 54: 22-31.
- [9] 谢学勤, 吴士勇. 中国居民健康及卫生服务利用现状与变化趋势 [J]. *中国卫生信息管理杂志*, 2021, 18(1): 1-8.
- [10] Gray B, Steyn F, Davies P S, et al. Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(12): 1234-1242.
- [11] 赖晓芳, 沈善瑞, 范琦峰. 裙带菜褐藻酸钠的分离纯化及降血脂作用的研究 [J]. *水产科技情报*, 2013, 40(4): 222-224.
- [12] 董晓静. 波纹巴非蛤糖胺聚糖抗氧化与降血脂活性研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2010.
- [13] 栾君笑. 虾夷扇贝裙边糖胺聚糖的提取及生物活性研究 [D]. 大连: 大连海洋大学, 2018.
- [14] Zhang L Y, Zhang T T, Ding L, et al. The protective activities of dietary sea *Cucumber Cerebrosides* against atherosclerosis through regulating inflammation and cholesterol metabolism in male mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(16): 1-34.
- [15] Artyukov A A, Zelepuga E A, Bogdanovich L N, et al. Marine polyhydroxynaphthoquinone, echinochrome A: prevention of atherosclerotic inflammation and probable molecular targets [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1494.
- [16] Keisuke E, Yukio F, Akinori H, et al. Manzanamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis in vivo [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2013, 21(13): 3831-3838.
- [17] Vo T S, Kim S K. Down-regulation of histamine-induced endothelial cell activation as potential anti-atherosclerotic activity of peptides from *Spirulina maxima* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(2): 198-207.
- [18] 杨 晶, 钱士云, 张本帅, 等. 海洋纤溶活性化合物 FGFC1 和 FGFC2 影响血小板聚集特性的研究 [J]. *中国海洋药物*, 2019, 38(3): 33-39.
- [19] 汪艳秋. 刺松藻多糖生物活性的初步研究 [D]. 大连: 辽宁师范大学, 2011.
- [20] 台文静. 3 种海藻中岩藻聚糖的提取分离、结构表征及其对纤溶系统的影响 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [21] 关信民, 蒙荣森, 陈思伟, 等. “海洋蛞蝓”对心肌梗死大鼠心功能的影响及相关机制研究 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(21): 17-19.
- [22] Jeong S H, Kim H K, Song I S, et al. Echinochrome A increases mitochondrial mass and function by modulating mitochondrial biogenesis regulatory genes [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(8): 4602-4615.
- [23] Gao K, Chen L, Yang M, et al. Marine n-3 PUFA protects hearts from I/R injury via restoration of mitochondrial function [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2015, 49(5): 1-6.
- [24] Qin S G, Tian H Y, Jin W, et al. 3-Bromo-4,5-dihydroxybenzaldehyde protects against myocardial ischemia and reperfusion injury through the Akt-PGC1 α -Sirt3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 722.
- [25] Lebeau J P, Cadwallader J S, Isabelle A A. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review [J]. *BMC Fam Pract*, 2014, 15(1): 130-140.
- [26] Li J P, Liu Z Y, Zhao Y H, et al. Novel natural angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides derived from sea cucumber-modified hydrolysates by adding exogenous proline and a study of their structure-activity relationship [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(8): 271.
- [27] 邓真真. 两种红藻多肽的抗氧化及降血压活性研究 [D]. 北京: 中国科学院大学 (中国科学院海洋研究所), 2019.
- [28] Kula E, Kocazorbaz E K, Moulahoum H, et al. Extraction and characterization of novel multifunctional peptides from *Trachinus Draco* (greater weever) myofibrillar proteins with ACE/DPP4 inhibitory, antioxidant, and metal chelating activities [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(5): 13179-13188.
- [29] Zhao L Y, Li J, Huang X Q, et al. Xyloketal B exerts antihypertensive effect in renovascular hypertensive rats via the NO-sGC-cGMP pathway and calcium signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 875-884.

[责任编辑 解学星]