

大黄素防治动脉粥样硬化作用机制的研究进展

蔡箫杨, 张丽敏, 肖寒*

陆军军医大学附属第二临床医学院 心血管内科, 重庆 400037

摘要: 心血管疾病已成为威胁人类健康的最主要疾病, 其中动脉粥样硬化是心血管疾病的主要原因和病理基础。大黄素是从大黄、虎杖中获得的蒽醌衍生物, 具有多种药理作用。大黄素可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、调节脂质代谢、阻止血管平滑肌增殖、保护血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块等多种途径对动脉粥样硬化发挥防治作用。综述了大黄素防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展, 为大黄素防治动脉粥样硬化的临床应用提供参考。

关键词: 大黄素; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 氧化应激; 脂质代谢; 血管平滑肌增殖; 血管内皮功能; 动脉粥样硬化斑块

中图分类号: R285; R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1360-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.047

Research progress on mechanism of emodin in prevention and treatment of atherosclerosis

CAI Xiaoyang, ZHANG Limin, XIAO Han

Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Clinical Medical College of the Army Medical University, Chongqing 400037, China

Abstract: Cardiovascular disease has become the most important disease threatening human health, and atherosclerosis is the main cause and pathological basis of cardiovascular disease. Emodin is an anthraquinone derivative obtained from *Rhei Radix et Rhizoma* and *Polygoni Cuspidati Rhizoma*, which has various pharmacological effects. Emodin can prevent and treat atherosclerosis by reducing inflammatory reaction, reducing oxidative stress reaction, regulating lipid metabolism, preventing vascular smooth muscle proliferation, protecting vascular endothelial function, stabilizing atherosclerotic plaque. This article reviews the research progress of mechanism of emodin in prevention and treatment of atherosclerosis, which provides a reference for the clinical application of emodin in prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: emodin; atherosclerosis; inflammatory reaction; oxidative stress reaction; lipid metabolism; vascular smooth muscle proliferation; vascular endothelial function; atherosclerotic plaque

心脑血管疾病是全球发病率、死亡率最高的疾病, 近年来以动脉粥样硬化为代表的心脑血管疾病的发病率持续升高, 严重威胁人们的身体健康, 给家庭和社会带来沉重的负担, 已成为一个重要的公共卫生问题^[1]。心血管疾病已成为威胁人类健康的最主要疾病, 其中动脉粥样硬化是心血管疾病的主要原因和病理基础。动脉粥样硬化常累及大动脉、中动脉, 临床主要特征为慢性管腔狭窄, 是冠心病、脑梗死、外周血管疾病等心脑血管疾病的主要病理基础, 可影响心脏、大脑、肾脏、眼睛、外周血管的动脉系统^[2]。大黄素从大黄、虎杖的根和树皮中

获得的蒽醌衍生物, 是橙色长针状晶体, 易溶于醇和碱性溶液, 几乎不溶于水^[3]。大黄素具有抗肿瘤、抗炎、免疫抑制、镇痛、器官保护等多种药理作用, 临床可用于痢疾、肺炎、脑炎、中耳炎、小儿麻痹、肝炎、肿瘤、心脑血管疾病等多种疾病的治疗^[4]。大黄素可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、调节脂质代谢、阻止血管平滑肌增殖、保护血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块等多种途径对动脉粥样硬化发挥防治作用。本文综述了大黄素防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展, 为大黄素防治动脉粥样硬化的临床应用提供参考。

收稿日期: 2024-01-24

作者简介: 蔡箫杨 (1989—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为冠心病和瓣膜病的介入治疗。E-mail: 18723059356@163.com

*通信作者: 肖寒 (1986—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为冠心病和瓣膜病的介入治疗。E-mail: doctor67x0h@sina.com

1 降低炎症反应

1.1 阻止核因子- κ B (NF- κ B) 激活

NF- κ B 是动脉粥样硬化的重要信号通路,可介导主动脉平滑肌细胞中促炎细胞因子和生长/迁移因子表达,促进主动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,促进动脉粥样硬化的形成^[5]。Meng 等^[6]使用大黄素干预大鼠主动脉平滑肌细胞,结果 0.1~10 μ mol/L 大黄素可呈浓度相关性抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 对主动脉平滑肌细胞的促增殖作用,阻止主动脉平滑肌细胞迁移和基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 的表达,降低白细胞介素 (IL) -6、IL-1 β 、血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等炎症因子的表达,抑制 TNF- α 引起的主动脉平滑肌细胞中 NF- κ B 的活化,结果证实大黄素可通过阻止 NF- κ B 激活以发挥抗炎作用,降低动脉粥样硬化的病情。赵剑锋等^[7]使用高脂饲料饲养大鼠建立动脉粥样硬化模型,结果 600、900、1 200 mg/kg 大黄素能呈浓度相关性抑制大鼠体重增加,继而降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC) 的水平,显著降低超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、纤维蛋白原 (FIB) 的水平,表明大黄素可通过抗炎发挥抗动脉粥样硬化的作用。吴迪等^[8]使用大黄素干预大鼠血管平滑肌细胞,结果 50 μ mol/L 大黄素能抑制血管平滑肌细胞重叠和变性,抑制 CRP、一氧化氮合酶 (iNOS)、TNF- α 基因和蛋白的表达,表明大黄素能通过抑制多种炎症因子的表达发挥抗动脉粥样硬化的作用。

1.2 调节 γ -干扰素 (IFN- γ)、MCP-1 的分泌

IFN- γ 属于 II 型干扰素,能抑制 LDL-C 的表达,阻止泡沫细胞的形成,在动脉粥样硬化进程中发挥双向调节作用^[9]。MCP-1 能促使单核细胞聚集,促进泡沫细胞形成,加速动脉粥样硬化的形成,介导多种促炎因子的分泌和血管内皮的增殖^[10]。夏丽等^[11]使用大黄素干预高脂饲料诱导的载脂蛋白 E 缺陷动脉粥样硬化小鼠,结果显示,10、20、40 mg/kg 大黄素能降低小鼠 LDL-C、TC、三酰甘油 (TG) 的水平,提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的水平,上调 IFN- γ 基因的表达,下调 MCP-1 基因的表达,降低血清 IFN- γ 、MCP-1 水平,表明大黄素可通过调节 IFN- γ 、MCP-1 的分泌减轻炎症反应,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

1.3 抑制同型半胱氨酸 (Hcy) 的表达

血浆 Hcy 水平升高是动脉粥样硬化的独立危险

因素,能够通过活性氧 (ROS) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路刺激血管平滑肌细胞中 CRP 的表达,加剧血管壁的炎症过程,从而促进动脉粥样硬化进程^[12]。Pang 等^[13]使用大黄素干预大鼠血管平滑肌细胞,发现 0.1、1、10、100 μ mol/L 大黄素能呈浓度相关性降低血管平滑肌细胞的活力,有效降低 Hcy 引起血管平滑肌细胞的 CRP 的表达,抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 和 p38 磷酸化进程,以浓度相关性方式拮抗 Hcy 对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 表达的抑制作用,还有助于降低大鼠血清 Hcy 和 CRP 水平,表明大黄素通过抑制 Hcy 表达以阻止 ERK1/2/p38 信号通路激活和促进 PPAR γ 表达,发挥抗动脉粥样硬化作用。

2 降低氧化应激反应

缺氧、氧化应激可通过磷脂酰肌醇 3-激酶途径激活磷脂酶 C,导致神经酰胺的形成,神经酰胺可调节细胞凋亡和炎症,有助于动脉粥样硬化或血栓性疾病的发展^[14]。Hei 等^[15]使用 1%胆固醇和 5%脂肪的饮食喂食家兔建立动脉粥样硬化模型,结果 10 mg/kg 大黄素能显著降低兔血清丙二醛 (MDA)、氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL) 的水平,提高血清超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平,显著减轻家兔动脉粥样硬化程度,降低主动脉的神经酰胺浓度、鞘磷脂酶活性和凋亡泡沫细胞指数,结果证实大黄素可通过抗氧化应激反应发挥抗动脉粥样硬化的作用。张翔等^[16]使用大黄素治疗高脂饲料喂养的动脉粥样硬化大鼠,结果发现 20、40、80 mg/kg 大黄素有助于提高大鼠的体重,呈剂量相关性降低 MDA 的水平,升高 SOD、总抗氧化能力 (T-AOC) 的水平,减轻平滑肌细胞增生和向内膜迁移,提示大黄素通过抗氧化应激反应发挥抗动脉粥样硬化的作用。张翔等^[17]使用大黄素治疗高脂饲料建立的动脉粥样硬化大鼠,结果 20、40、80 mg/kg 大黄素能浓度相关性降低 LDL、TG、TC 的水平,提高 HDL 的水平,上调 SOD、T-AOC 的水平,降低 MDA 的水平,减轻平滑肌增生、内膜迁移、内膜水肿等动脉粥样硬化改变,提示大黄素可通过抗氧化应激反应发挥抗动脉粥样硬化的作用。

3 调节脂质代谢

3.1 消耗胆固醇以破坏脂筏

脂筏位于细胞膜和内膜中,是含有高浓度胆固醇和鞘糖脂的微结构域,参与多种信号通路的活化,可加剧炎症反应,促进动脉粥样硬化发展,

GM1-神经节苷脂是脂筏的标志物,脂质筏的破坏将导致 GM1-神经节苷脂从脂筏重新分布到细胞膜非脂筏结构域^[18]。胆固醇是脂筏中主要成分,胆固醇富集使脂筏比细胞膜周围富含磷脂的非筏相更紧密,消耗脂筏中的胆固醇可破坏脂筏^[19]。Meng 等^[20]使用大黄素干预原代人脐静脉内皮细胞,结果 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素能显著降低脂多糖引起的 IL-1 β 、IL-6、IL-8、趋化因子配体 2、MCP-1 等多种炎症因子的分泌,阻断核因子 κB 抑制因子 α (IkB α) 的降解和 NF- κB 活化,大黄素将脂筏中的 GM1-神经节苷脂分散到膜或内膜的非脂筏结构域,证实大黄素通过消耗胆固醇来破坏脂筏,阻止脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞中 NF- κB 活化,发挥抗炎作用,以减轻动脉粥样硬化进程。

3.2 激活 PPAR γ 信号通路

PPAR γ 在巨噬细胞中大量表达,尤其是动脉粥样硬化内的脂质泡沫细胞,PPAR γ 通过转录诱导 ox-LDL 参与动脉粥样硬化进程,还能促进 ATP 结合盒转运体 (ABC) A1、ABCG1 的表达,通过肝 X 受体 α (LXR α) 介导巨噬细胞中胆固醇的外排,在动脉粥样硬化的炎症反应、胆固醇稳态中发挥关键作用^[21]。Fu 等^[22]使用大黄素干预 THP-1 单核巨噬细胞,结果 1、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素能促进细胞中 PPAR- γ 蛋白和基因的表达,以浓度相关性促进载脂蛋白 A1 诱导的巨噬细胞内胆固醇外排,还能促进 THP-1 细胞中 LXR- α (PPAR γ 靶点) 的蛋白和基因的表达,促进 ABCA1、ABCG1 的表达,证实大黄素可通过激活 PPAR γ 信号通路以促进胆固醇排除,发挥抗动脉粥样硬化的作用。Zhou 等^[23]使用脂肪喂养载脂蛋白 E 建立小鼠动脉粥样硬化斑块模型,结果发现 10 mg/kg 大黄素能显著减轻斑块中脂质核心面积和胶原蛋白数量,抑制斑块 MMP-9、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的表达,促进 PPAR γ 的表达,提示大黄素可通过激活 PPAR γ 信号通路以促使动脉粥样硬化斑块稳定有关。

4 阻止血管平滑肌增殖

动脉内膜血管平滑肌细胞的增殖是动脉粥样硬化斑块形成的关键步骤,诱导动脉内膜血管平滑肌细胞凋亡或细胞周期停滞,还会损害血管内皮细胞生理机能,导致内膜增生^[24]。Xu 等^[25]使用大黄素干预动脉内膜血管平滑肌细胞,发现 0.05~5 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素可呈浓度相关性抑制动脉内膜血管平滑肌细胞的增殖,显著降低了细胞周期蛋白依赖

性激酶 1 (CDK1)、Ki67、E2F-1 基因表达,显著降低线粒体活性,还能显著减轻大鼠损伤动脉的内皮化进程,证实大黄素可通过阻止血管平滑肌增殖以抗动脉粥样硬化。

活化的半胱天冬酶 (Caspase) 能促使 Bid 断裂,诱导细胞色素 C 从线粒体释放,激活线粒体途径,继而激活下游 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9,导致多种 DNA 链断裂,导致细胞凋亡,以阻止血管平滑肌增殖^[26]。Heo 等^[27]使用大黄素干预大鼠主动脉平滑肌细胞,发现 0.1、1、10 mmol/L 大黄素能浓度相关性抑制血小板源生长因子诱导的主动脉平滑肌细胞增殖,抑制 IkB α 的磷酸化,促进主动脉平滑肌细胞凋亡,促进 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 的表达,还能调节 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 的表达,促使 MMP 紊乱,证实大黄素通过 Caspase 途径促进线粒体依赖性细胞凋亡,进而阻止血管平滑肌细胞增殖,降低动脉粥样硬化发生。

5 保护血管内皮功能

内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) /一氧化氮 (NO) 系统与动脉粥样硬化密切相关,前者活性降低可促进内皮细胞增生,抑制 NO 的合成,后者能强效促使血管舒张,阻止血管平滑肌增殖和血栓形成^[28]。吴健虹等^[29]使用大黄素治疗膳食诱导的高脂血症大鼠,10 mg/kg 大黄素能显著降低 LDL-C、TG、TC 的水平,降低肝脏脂肪变性程度,显著提高胸主动脉的总 NO 的水平和 eNOS 基因和蛋白的水平,证实大黄素能上调 eNOS/NO 系统以保护血管内皮细胞,减轻动脉粥样硬化的风险。

6 稳定动脉粥样硬化斑块

MMP 能特异性降解细胞外基质中多种胶原蛋白的表达,破坏动脉粥样硬化斑块纤维帽结构,导致血栓形成和斑块破裂^[30]。白文武等^[31]使用大黄素治疗高脂饮食建立的载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型,结果 60 mg/kg 大黄素能显著抑制血管内膜增厚和平滑肌增生,抑制粥样斑块的形成,下调 MMP-2、MMP-9 的表达,提高组织抑制剂 1 (TIMP-1) 的表达,证实大黄素可通过调节 MMP 的分泌以稳定动脉粥样硬化斑块,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

7 结语

大黄素可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、调节脂质代谢、阻止血管平滑肌增殖、保护血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块等多种途径对动脉粥样硬化发挥防治作用。由于大黄素用于人体

的机制尚不明确,目前大黄素多用于动物研究,尚未用于临床试验,因此,需要进一步的研究和更多的试验来验证大黄素对人动脉粥样硬化的益处。大黄素的肝毒性、肾毒性和口服生物利用度差的问题应该在未来的研究中得到解决。总之,大黄素防治动脉粥样硬化具有良好的应用前景,可能在未来用于临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang X, Li J, Hu D, *et al.* Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-1440.
- [2] Carbone F, Montecucco F, Xu S, *et al.* Epigenetics in atherosclerosis: key features and therapeutic implications [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(8): 719-721.
- [3] Monisha B A, Kumar N, Tikun A B. Emodin and its role in chronic diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 928: 47-73.
- [4] Zheng Q, Li S, Li X, *et al.* Advances in the study of emodin: An update on pharmacological properties and mechanistic basis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 102.
- [5] Hussain M S, Afzal O, Gupta G, *et al.* Probing the links: Long non-coding RNAs and NF- κ B signalling in atherosclerosis [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 249: 154773.
- [6] Meng L, Yan D, Xu W, *et al.* Emodin inhibits tumor necrosis factor- α -induced migration and inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(6): 999-1006.
- [7] 赵剑锋, 刘运芳, 王卫红. 大黄素对小鼠动脉粥样硬化模型的干预研究 [J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(1): 4-6.
- [8] 吴迪, 钟珊珊. 大黄素抑制软脂酸诱导的大鼠 VSMCs 炎性细胞因子的表达 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(2): 109-113.
- [9] Biro E, Reznik J E, Moran C S. Role of inflammatory cytokines in genesis and treatment of atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(3): 138-142.
- [10] Basurto L, Gregory M A, Hernández S B, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 124: 110624.
- [11] 夏丽, 田维毅, 王和生, 等. 大黄素对高脂饲料诱导 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3464-3467.
- [12] Yuan D, Chu J, Lin H, *et al.* Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9: 1109445.
- [13] Pang X M, Liu J T, Li Y X, *et al.* Emodin inhibits homocysteine-induced C-reactive protein generation in vascular smooth muscle cells by regulating PPAR γ expression and ROS-ERK1/2/p38 signal pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131295.
- [14] Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, *et al.* The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(6): 711-732.
- [15] Hei Z Q, Huang H Q, Tan H H, *et al.* Emodin inhibits dietary induced atherosclerosis by antioxidation and regulation of the sphingomyelin pathway in rabbits [J]. *Chin Med J*, 2006, 119(10): 868-870.
- [16] 张翔, 江兴林, 周利玲, 等. 大黄素对大鼠动脉粥样硬化形成的干预及对血清 T-AOC、SOD 和 MDA 水平的影响 [J]. 新中医, 2015, 47(12): 230-232.
- [17] 张翔, 江兴林, 周利玲, 等. 大黄素对氧化应激所致动脉粥样硬化模型大鼠的干预研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(21): 27-29.
- [18] Wang S H, Yuan S G, Peng D Q, *et al.* High-density lipoprotein affects antigen presentation by interfering with lipid raft: A promising anti-atherogenic strategy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(2): 137-142.
- [19] Tucker B, Ephraums J, King T W, *et al.* Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(5): 618-627.
- [20] Meng G, Liu Y, Lou C, *et al.* Emodin suppresses lipopolysaccharide - induced pro - inflammatory responses and NF - κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14 - negative endothelial cells [J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 161(7): 1628-1644.
- [21] Zahr T, Liu L, Chan M, *et al.* PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) deacetylation suppresses aging-associated atherosclerosis and hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(1): 30-44.
- [22] Fu X, Xu A, Yao M, *et al.* Emodin enhances cholesterol efflux by activating peroxisome proliferator- activated receptor- γ in oxidized low density lipoprotein - loaded THP 1 macrophages [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(9): 679-684.
- [23] Zhou M, Xu H, Pan L, *et al.* Emodin promotes atherosclerotic plaque stability in fat-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 215(1): 61-69.
- [24] Miano J M, Fisher E A, Majesky M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J].

- Circulation*, 2021, 143(21): 2110-2116.
- [25] Xu K, Al-Ani M K, Wang C, *et al.* Emodin as a selective proliferative inhibitor of vascular smooth muscle cells versus endothelial cells suppress arterial intima formation [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 9-14.
- [26] Tajbakhsh A, Kovanen P T, Rezaee M, *et al.* Regulation of efferocytosis by caspase-dependent apoptotic cell death in atherosclerosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 20: 105684.
- [27] Heo S K, Yun H J, Park W H, *et al.* Emodin inhibits TNF - α - induced human aortic smooth - muscle cell proliferation via caspase - and mitochondrial - dependent apoptosis [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 105(1): 70-80.
- [28] Hong F F, Liang X Y, Liu W, *et al.* Roles of eNOS in atherosclerosis treatment [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(6): 429-441.
- [29] 吴健虹, 卢留珠, 雷顺俊, 等. 大黄素对膳食诱导的高脂血症大鼠的血脂调节作用及其分子机制 [J]. *激光生物学报*, 2019, 28(5): 445-451.
- [30] Brown B A, Williams H, George S J. Evidence for the involvement of matrix-degrading metalloproteinases (MMPs) in atherosclerosis [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 197-237.
- [31] 白文武, 刘运芳, 鹿晓婷, 等. 大黄素稳定小鼠动脉粥样硬化斑块的机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(7): 1167-1169.

【责任编辑 解学星】