

中药保护心肌的活性成分(部位)及作用机制研究进展

薛慧文¹, 胡超群¹, 郑书臣¹, 傅旒旒¹, 赵启韬^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学基础医学院, 山东 济南 250355

摘要: 近10年来, 新发现了36种中药活性成分(部位)能够有效保护损伤心肌, 分别通过调控凋亡基因的表达、调节氧化应激、抑制炎症反应等发挥对损伤心肌的保护作用。对此做系统论述及整理, 为心血管领域的新药研发提供参考。

关键词: 中药成分; 心肌细胞; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1685-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.036

Progress on active ingredients of Chinese materia medica and its mechanism of action for protecting injured myocardium

XUE Huiwen¹, HU Chaoqun¹, ZHENG Shuchen¹, FU Nini¹, ZHAO Qitao²

1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of basic medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: This article summarizes the recent progress in the research on the active ingredients and mechanism of Chinese medicine protecting injured myocardium in the past 10 years. And 36 kinds of active ingredients of traditional Chinese medicine have been found to effectively protect injured myocardium. They play injured myocardium intervention by regulating the expression of apoptosis gene and the oxidative stress and inhibiting inflammatory reaction. This paper makes a systematic discussion and collation.

Key words: Components of Chinese medicine; Cardiac muscle cell; Oxidative stress; Inflammatory response

随着社会经济的发展, 人们的饮食结构发生了很大的变化, 高脂、高糖过量摄入, 由此造成高脂血症、动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病发病率的不断升高。在保护损伤心肌方面, 中药具有疗效高、副作用小的优势。近10年来, 新发现了36种中药活性成分(部位)能够有效保护损伤心肌, 本文系统总结了这些成分药理活性及作用机制, 以望为防治心血管疾病研发新型中药提供参考。

1 具有心肌保护作用的中药活性成分(部位)

心肌损伤发病6~9 h后出现增高并持续数天、对心肌损伤的敏感性和特异性都较高的生化标志物, 包括心肌肌钙蛋白(cTn)及肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -

HBD)6种心肌酶。近10年来的体内外研究通过检测给药前后这些标志物的水平变化明确中药活性成分对损伤心肌的保护作用。

对结扎冠状动脉再灌注构建的大鼠心肌缺血再灌注(MI/R)模型, 肉桂酸^[2]、小檗碱^[3-4]、姜黄素^[5]、香芹酚^[6]、山茱萸多糖^[7]、芳香新塔花总黄酮^[8]、淫羊藿总黄酮^[9]、银杏叶总黄酮^[10]、旱莲草水提物^[11]均可显著减轻其缺血心肌的病理变化, 降低其心肌梗死率; 同时均可显著降低其血清中肌钙蛋白I(TnI)的含量, 以及CK、CK-MB、LDH的活性。对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌缺血(MI)模型, 以及阿霉素诱导的大鼠心肌损伤模型, 瓜蒌皮水提物^[12]、金樱子提取液^[13]也表现出相同的保护效果。对链脲佐菌素和高糖诱导的糖尿病心肌病模型、以及链脲佐菌

收稿日期: 2019-01-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173164及81573852)

第一作者: 薛慧文(1994—), 女, 山西临汾人, 硕士研究生, 研究方向为中药防治心血管疾病的有效成分及作用机制。

*通信作者: 赵启韬(1970—), 女, 副教授, 硕士生导师。E-mail: qitaozhao@163.com Tel: (0531)89628501

素诱导的糖尿病小鼠模型,儿茶素没食子酸酯^[14]、桔梗水提物^[15]在明显降低其空腹血糖(FBG)的同时,可显著抑制其心肌细胞凋亡。

体外研究表明,对高糖、H₂O₂、脂多糖诱导的大鼠心肌细胞损伤模型,丹酚酸B^[16]、熊果酸^[17]、积雪草酸^[18]、银杏内酯B^[19]、丁香酚^[20]、栀子苷^[21]、槲皮素^[22]、天麻素^[23]、丹参素^[24]、金丝桃苷^[25]、三七皂苷R1^[26]、人参多糖^[27]、地黄多糖^[28]、荭草花醇提取物^[29]、丹参水溶性提取物^[30]、肉豆蔻-8散提取物^[31]、黑果枸杞水溶物^[32]、甘草浸膏^[33]均可明显改善其细胞形态,显著降低其凋亡率,以及其培养液中AST、磷酸肌酸激酶(CPK)及LDH的活性。对缺氧/复氧构建的大鼠心肌细胞H/R模型,桑黄素^[34]、虾青素^[35]、地黄多糖^[36]、太子参50%乙醇洗脱部位^[37]、意大利牛舌草乙醇提取物^[38]及醋酸乙酯、正丁醇及水萃取物^[39]也表现出相同的保护效果。

2 活性成分(部位)发挥心肌保护作用的作用机制

2.1 调控凋亡相关基因的表达

细胞凋亡是细胞程序性死亡的其中一种,是细胞在自身相关基因(凋亡启动基因、诱导基因)的作用下进行的一种主动性死亡。细胞凋亡受到严格调控,在正常细胞中,凋亡执行蛋白酶Caspase处于非活化的酶原状态。在各种生理病理因素刺激下调亡程序启动,Caspase被活化后发生不可逆的凋亡^[40]。细胞凋亡受多种蛋白调控,包括PI3K/AKT、GSK-3 β 、NICD/Hes1、PTEN、JAK2/STAT3以及Bcl-2家族蛋白等。心肌细胞凋亡是心肌损伤的重要因素,因此调控凋亡相关基因的表达是中药活性成分防治心肌损伤的重要途径。肉桂酸^[2]、小檗碱^[3-4]、姜黄素^[5]、香芹酚^[6]、芳香新塔花总黄酮^[8]均可显著上调MI/R大鼠缺血心肌组织中Bcl-2蛋白表达水平,下调其中Caspase-3、Bax蛋白表达水平,提高Bcl-2/Bax的比值;同时肉桂酸^[2]还可显著上调心肌组织中AKT蛋白的磷酸化水平;小檗碱^[3-4]可显著上调其心肌Notch1受体胞内区(NICD)、Notch1的靶分子(Hes1)的表达水平,上调其中JAK2及STAT3蛋白磷酸化水平,下调第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因蛋白(PTEN)的表达水平。瓜蒌皮水提物^[12]、金樱子提取液^[13]也可通过提高Bcl-2/Bax的比值抑制心肌细胞凋亡。

利用培养的心肌细胞进行的研究表明,丹参素^[24]、槲皮素^[22]、人参多糖^[27]、地黄多糖^[28]、荭草花醇提取物^[29]、黑果枸杞^[32]均可显著上调受高糖、脂多糖及H₂O₂抑制的Bcl-2蛋白表达水平、下调Bax、

Caspase-3蛋白表达水平、升高Bcl-2/Bax比值;金丝桃苷^[25]可显著上调损伤细胞内PI3K的表达水平,以及AKT的磷酸化水平;天麻素^[23]、甘草浸膏^[33]可显著上调损伤细胞内糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的磷酸化水平,抑制mPTP开放;三七皂苷R1^[26]可通过显著下调外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)及p38的磷酸化水平抑制心肌细胞凋亡;槲皮素^[22]、丹参素^[24]还可通过显著下调细胞内Caspase-9表达水平保护损伤细胞。对H/R心肌细胞,桑黄素^[34]、地黄多糖^[36]、太子参50%乙醇洗脱部位^[37]均可显著升高其Bcl-2/Bax的比值;虾青素^[35]能激活其细胞内PI3K/AKT信号通路并显著下调其HMGB1蛋白的表达水平。

2.2 抑制过度氧化应激

氧化应激也是造成心肌损伤的关键因素。高血脂血症、糖尿病、高血压、吸烟等,可诱发心肌细胞、血管内皮细胞等发生过度氧化应激反应,产生高水平的氧自由基(ROS),引起细胞毒性,造成心肌损伤^[41]。因此,抑制过度氧化应激反应,是中药活性成分发挥保护损伤心肌的主要途径。研究表明,香芹酚^[6]、姜黄素^[5]、芳香新塔花总黄酮^[8]、淫羊藿总黄酮^[9]、银杏叶总黄酮^[10]、山茱萸多糖^[7]、早莲草水提物^[11]均可显著降低MI/R模型大鼠心肌组织中丙二醛(MDA)含量,增强其中过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性;此外,淫羊藿总黄酮^[9]还可显著提高其心肌组织中总抗氧化能力(T-AOC)的含量,同时显著增加其中去乙酰化酶(SIRT1)及NF-E2相关因子2(Nrf2)蛋白的表达水平。儿茶素没食子酸酯^[14]、桔梗水提物^[15]、瓜蒌皮水提物^[12]均可显著增强糖尿病及MI模型鼠心肌组织中SOD、GSH-Px活性,降低其中MDA、活性氧簇(ROS)的含量;同时儿茶素没食子酸酯^[14]能显著上调其心肌组织中Nrf2、血红素氧合酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1(NQO1)蛋白的表达水平。

细胞层次的研究表明,对高糖、脂多糖、H₂O₂诱导的损伤模型,丁香酚^[20]、熊果酸^[17]、丹酚酸B^[16]、银杏内酯B^[19]、槲皮素^[22]、丹参素^[24]、虾青素^[35]、积雪草酸^[18]、金丝桃苷^[25]、栀子苷^[21]、三七皂苷R1^[26]、人参多糖^[27]、地黄多糖^[28]、荭草花醇提取物^[29]、丹参水提物^[30]、肉豆蔻-8散提取物^[31]、甘草浸膏^[33]均可显著降低其细胞内MDA、ROS含量,增强其中CAT、SOD和GSH-Px的活性;栀子苷^[21]、丹参水提物^[30]还可显著上调其细胞内Nrf2、HO-1蛋白的表达水平;

银杏内酯B^[2]还可显著下调其细胞内NF- κ B蛋白表达水平。桑黄素^[34]、地黄多糖^[36]、太子参50%乙醇洗脱部位^[37]、意大利牛舌草乙醇提取物^[38]、醋酸乙酯萃取物、正丁醇萃取物及水萃取物^[39]均可通过显著降低细胞内MDA含量及增强其中CAT、SOD活性发挥抑制H/R心肌细胞氧化应激的作用。

2.3 抑制炎症因子的分泌

炎症反应是机体针对损伤因子所产生的防御反应,由多种细胞及细胞因子共同参与的复杂过程。多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)等,与心血管疾病的发生、发展有着密切的关系^[42]。多种中药活性成分是通过抑制炎症因子的分泌发挥保护损伤心肌作用的。芳香新塔花总黄酮^[8]、早莲草水提物^[11]均可显著降低MI/R大鼠血清中TNF- α 、IL-6含量;早莲草水提物^[11]还可显著升高其中NO含量、增强其中NOS活性,儿茶素没食子酸酯^[14]可显著降低糖尿病心脏病模型鼠心肌组织中炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量。积雪草酸^[18]、丹参素^[24]、地黄多糖^[28]均可显著降低H₂O₂、高糖、脂多糖诱导的损伤心肌细胞培养液中TNF- α 、IL-1、IL-6含量;丹参素^[24]还可显著下调其分泌单核细胞趋化因子1(MCP1)及巨噬细胞移动抑制因子(MIF)的能力。虾青素^[35]能显著降低H/R心肌细胞培养液中TNF- α 、IL-6含量。

3 结语与展望

综上所述,中药有效成分可通过抑制心肌细胞凋亡、抑制炎症因子分泌、调节氧化应激反应等途径发挥心肌保护作用。但现有研究多数为验证性研究,对其作用机制仅做了初步探讨。上述36种活性成分(部位)发挥作用的精准靶点及其信号通路尚待探明。

参考文献

- [1] 高毅超,王泓午.胸痹心痛(冠心病)的中医研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(10):183-185.
- [2] 郝霁萍,高宇勤,贺少辉.肉桂酸预处理通过激活Akt信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国循证心血管医学杂志,2016(8):932-934.
- [3] 于立明,段维勋,赵国龙,等.小檗碱减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J].基础医学与临床,2016(4):7-12.
- [4] 于立明,赵国龙,金振晓,等.小檗碱减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及其对Notch1/Hes1信号通路的调控研究[J].中国体外循环杂志,2015(4):54-58.
- [5] 孙萌,徐琨,郭敏,等.姜黄素对心肌细胞缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(2):147-152.
- [6] 王妍军,王东文,吴明营,等.香芹酚对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及相关机制[J].临床和实验医学杂志,2018,17(18):1911-1914.
- [7] 张晓京,来丽娜,张晓一,等.山茱萸多糖对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J].中国临床药理学与治疗学,2016(7):759-764.
- [8] 申静,刘冲,陈文.芳香新塔花总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(14):115-121.
- [9] 张卫萍,邓杨阳,任建勋,等.淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制的研究[J].中国中药杂志,2016(18):3400-3405.
- [10] 魏晓倩,王雄,赵慧,等.银杏黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤及缝隙连接蛋白43的作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017(3):303-305.
- [11] 贾栋.早莲草预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].国医论坛,2014(5):48-49.
- [12] 陈昌喆,段磊,王贤,等.瓜蒌皮提取液对大鼠缺血心肌的保护作用[J].中国老年学杂志,2014(23):6723-6725.
- [13] 罗卫民,刘越峰,罗湘玉,等.金樱子对阿霉素诱导心肌细胞凋亡的保护作用[J].中国热带医学,2013(12):29-31.
- [14] 任仲坤,张志毕,刘艳红,等.EGCG抗糖尿病心脏病小鼠心肌组织中氧化应激损伤作用机制的探讨[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(3):148-153.
- [15] 王焕,鲍旭.桔梗对糖尿病小鼠心肌细胞保护和机制[J].内蒙古中医药,2014(33):78-79.
- [16] 陈雪,沈楠,安英,等.丹酚酸B对氧化应激损伤乳鼠心肌细胞的保护作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2018(5):974-978.
- [17] 李爱群,王绮雯.熊果酸对过氧化氢诱导大鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[J].血栓与止血学,2017,23(6):908-911+914.
- [18] 袁雨培,张鑫,宋鹏,等.积雪草酸对脂多糖所致H9C2心肌细胞损伤的改善作用[J].广西医学,2018,40(1):61-64.
- [19] 李亮.银杏内酯B对H₂O₂诱导H9c2心肌细胞氧化应激损伤的影响[J].现代中药研究与实践,2016(5):20-24.
- [20] 马强,吴文宁,陈荣.丁香酚对H₂O₂诱导H9C2心肌细胞损伤的保护作用[J].安徽医学,2017,38(11):1369-1373.
- [21] 马振国,袁雨培,张鑫,等.槲皮素对氧化应激所致H9C2心肌细胞损伤的保护作用机制研究[J].疑难病杂志,2017,16(12):1189-1192+1309.
- [22] 姜岩,王宏,邵甜甜,等.槲皮素对H₂O₂诱导大鼠H9C2心肌细胞氧化应激损伤的保护作用[J].哈尔滨医科大学

- 学学报, 2017, 51(5): 387-390.
- [23] 郝帅林, 张媛, 魏艳杰, 等. 天麻素抗心肌氧化应激损伤的作用机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017(9): 1-7.
- [24] 李显辉. 丹参素对高糖环境下心肌细胞的保护作用及其机制. 山东医药, 2016(45): 48-50.
- [25] 王成, 李霞, 刘振, 等. 金丝桃苷对高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤的影响及其机制研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(4): 518-523.
- [26] 周凤华, 潘芸芸, 崔小冰, 等. ERK1/2与p38信号通路介导三七皂苷R1抗H₂O₂致心肌细胞损伤作用 [J]. 中药药理与临床, 2016(2): 17-20.
- [27] 田耀博, 赵大庆, 李香艳, 等. 人参多糖通过抑制ROS水平和凋亡保护H₂O₂诱导的心肌细胞氧化应激损伤 [J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2018, 52(2): 240-247.
- [28] 孟剑锋. 地黄多糖对H₂O₂诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2016(1): 299-303.
- [29] 刘亭, 吴琼, 刘香香, 等. 荭草花醇提物对H₂O₂诱导的H9c2细胞氧化损伤的保护作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(2): 299-303.
- [30] 于纯淼, 赵彬佳惠, 闫宏伟. 丹参水溶性提取物上调血红素加氧酶1表达对H9c2心肌细胞的保护 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(24): 3888-3892.
- [31] 张媛彦, 肖云峰, 李文妍, 等. 肉豆蔻-8散提取物对过氧化氢诱导心肌细胞损伤的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(2): 222-228.
- [32] 孙慧娟, 董玲, 王嘉馨, 等. 黑果枸杞对H₂O₂诱导的H9c2心肌细胞氧化应激损伤的保护作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(4): 301-305.
- [33] 邢蕾蕾, 胡晓慧, 杨瑾, 等. 甘草对H₂O₂诱导大鼠H9c2心肌细胞损伤保护作用的研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(6): 455-460.
- [34] 刘爽. 桑黄素对心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制研究 [D]. 南京: 中国医科大学, 2018.
- [35] 柯晓霞, 许卫攀, 陈志强, 等. 虾青素对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及机制研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(2): 19-22+26.
- [36] 彭辉, 张华龙. 地黄多糖对乳鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤后氧化应激和细胞凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(23): 1958-1964.
- [37] 杨馨, 张金娟, 宛蕾, 等. 太子参抗心肌细胞缺氧/复氧损伤的活性部位筛选及作用机制研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(14): 1958-1964.
- [38] 代己果, 滕亮, 盖敏涛, 等. 意大利牛舌草乙醇提取物抗缺氧/复氧心肌细胞氧化应激损伤的研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2017(3): 356-360.
- [39] 马桂芝, 滕亮, 盖敏涛, 等. 意大利牛舌草不同极性溶剂萃取物对大鼠缺氧/复氧心肌细胞氧化应激损伤作用的研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(6): 760-765.
- [40] Yang G, Min D, Yan J, etc. Protective role and mechanism of snakegourd peel against myocardial infarction in rats [J]. Phytomedicine, 2018, 42: 18-24.
- [41] Zhao T T, Yang T L, Gong L. Isorhamnetin protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury by attenuating apoptosis and oxidative stress in H9c2 cardiomyocytes [J]. Gene, 2018, 666: 92-99.
- [42] Meng F, Lai H, Luo Z, et al. Effect of Xuefu Zhuyu Decoction pretreatment on myocardium in sepsis rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 2939307.