

中药保护内皮祖细胞的有效成分及作用机制

李鑫飞¹, 桑晓宇¹, 周继栋¹, 李 伟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5年来中药界学人发现22种中药成分可有效保护内皮祖细胞(EPCs)。分别通过调节氧化应激反应、抑制EPCs凋亡、阻遏炎症因子的分泌、增强EPC动员、迁移、分化等生物学功能发挥对EPCs的保护作用。对此做系统论述及整理,并总结目前研究中存在的问题及以后的研究方向。

关键词: 内皮祖细胞; 氧化应激; 炎症因子; 生物学功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)05-1010-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.039

Effective components and mechanism of action of traditional Chinese medicine protecting endothelial progenitor cells

LI Xinfei¹, SANG Xiaoyu¹, ZHOU Jidong¹, LI Wei¹, 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: In the past five years, Chinese medicine scholars have newly discovered 22 traditional Chinese medicine ingredients to effectively protect endothelial progenitor cells. They can protect EPCs by regulating oxidative stress response, inhibiting apoptosis of EPCs, suppressing the secretion of inflammatory factors, and enhancing the biological functions of EPC mobilization, migration and differentiation. This paper makes a systematic discussion and collation, and summarizes the existing problems and future research directions.

Key words: endothelial progenitor cells; oxidative stress; inflammatory factors; biological functions

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,在生理或病理因素刺激下,可从骨髓动员到外周血参与损伤血管的修复,对多种心脑血管疾病的治疗起关键作用。增强EPCs的生物学功能已经成为防治上述疾病的重要手段。随着现代医学对EPC认识的不断加深,该细胞在中医药领域也引起了广泛的关注,相关的研究文献逐年增加。过去5年中,多种中草药被证实可改善EPC的功能。本文系统总结了近年来新发现的对EPCs有显著保护作用的中药成分及其机制。

1 抑制氧化应激损伤

氧化应激是指机体在病理状态下,组织细胞内超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物

酶(GSH-Px)等抗氧化酶活性降低,导致活性氧簇(ROS)蓄积而引起细胞毒性,从而引发组织损伤、疾病发生的过程。氧化应激状态异常是导致EPC损伤的直接病理因素。多种中药成分可通过调节氧化应激反应发挥对EPCs的保护作用。

对于氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)、高糖、叔丁基过氧化物或缺氧/复氧诱导损伤的人外周血EPC,葛根素^[1]、原花青素活性成分PC-B2^[2]、银杏内酯B^[3]、白藜芦醇^[4]、虾青素^[5]均可剂量相关性的显著提高其存活率,升高细胞内总SOD、GSH-Px活性,并降低其中ROS、丙二醛(MDA)含量。对于叔丁基过氧化物诱导的上述细胞,对于H₂O₂、3,4-苯并芘诱导损伤的人脐血EPC,黄芪甲苷^[6]、白花丹参提取物^[7]

收稿日期: 2018-11-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173164及81573852); 山东省教育厅高等学校科研项目(J10LF54)

第一作者: 李鑫飞(1993—),女,山东烟台人,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

可显著增强细胞内SOD活性,降低其中ROS含量。对培养的糖尿病患者外周血EPCs,银杏叶提取物(GBE)^[8]也可起到相同的作用。

上述中药成分调节EPCs氧化应激反应的机制也各不相同。对于高糖处理的大鼠骨髓EPC,原花青素^[9]可能通过调控血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)通路蛋白的表达而抑制高糖造成的损伤。该成分可以明显降低细胞内ROS的含量,同时显著上调细胞血管样结构生成数目,以及细胞内VEGFR-2、p-AKT、核因子 κ B(NF- κ B)蛋白的表达水平,下调NF- κ B抑制蛋白 α (IKB- α)蛋白表达量。葛根素^[1]可同时显著上调细胞内血红素加氧酶(HO-1)及核转录相关因子(Nrf2)蛋白表达水平。

2 抑制EPCs凋亡

细胞凋亡在多细胞生物的发育过程中发挥着清除受损、多余细胞的作用,对维持机体正常生理功能具有重要作用,但病理因素导致不正常的细胞凋亡可导致多种疾病的发生。许多中药成分可通过抑制EPCs凋亡发挥防治疾病的作用。

对于雷帕霉素、过氧化氢、叔丁基过氧化氢、4Gy^[60Co] γ 射线、高糖损伤的人外周血EPC,银杏叶提取物(GBE)^[8]、原花青素单一活性成分PC-B2^[10]、水飞蓟素^[11-12]、虾青素^[13-15]和红景天苷^[16]均可剂量依赖性抑制其凋亡。对于糖尿病患者外周血EPCs,GBE^[8]、PC-B2^[10]也表现了相同的作用。对于H₂O₂、脂多糖诱导损伤的人脐血EPC,槲皮素(Que)^[17]、白花丹参提取物^[18]可显著抑制其凋亡、促进增殖;表现为显著增加细胞S期、G₂/M期比率,降低G₀/G₁期比率。

上述活性成分抑制EPCs凋亡的机制各不相同。红景天苷^[16]可能通过调控PI3K/Akt通路发挥作用,对于4Gy^[60Co] γ 射线损伤人外周血EPC,该成分可显著上调其Akt蛋白的磷酸化水平;且上述作用可被PI3K特异性抑制剂LY294002削弱。虾青素^[5,13-15]则可能通过保护线粒体功能发挥作用。对于叔丁基过氧化氢损伤的人外周血EPCs,该成分可维护其线粒体膜电位、下调Caspase3表达。而Que^[17]则对JNK通路具有显著抑制作用。对于H₂O₂处理的人脐血EPC,Que剂量相关性地阻断JNK激动剂诱导的EPCs凋亡。

3 抑制炎症因子的分泌

炎症因子可诱导机体T淋巴细胞的增殖和分化,继而参与各种炎症反应。多种炎症因子如血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF-

α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子(TGF- β)等,可导致EPCs的损伤。下述中药成分可抑制炎症因子的分泌,保护EPC的功能。

对于高糖、Ox-LDL、H₂O₂诱导损伤的人外周血EPC,原花青素单一活性成分(PC-B2)^[10]、黄芪甲苷^[19]、白花丹参提取物^[7]均可显著降低细胞间黏附因子(ICAM-1)、VCAM-1、IL-6以及TNF- α 的表达及分泌。对颈总动脉损伤的C57BL/6小鼠,丹酚酸B可以促进其EPC在血管内膜的黏附,同时还显著上调其基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和白细胞介素8(IL-8)的分泌^[20]。对于2型糖尿病(T2DM)大鼠骨髓EPCs,白藜芦醇^[21]可显著下调其单核细胞趋化因子(MCP-1)的表达与分泌。

4 促进EPC动员

骨髓中的EPC经各种因素刺激后向外周血迁移的过程称为EPC的动员。正常生理状态下,骨髓EPC处于静息状态。在生理或病理因素刺激下,大量增殖并向外周血迁移。外周血中EPC的数量大量增加,随着血液循环达到损伤部位,进而被招募至血管内皮受损部位、分化为成熟内皮细胞进行内皮修复。因此,正常的EPC动员功能在维持内皮系统平衡中发挥重要作用。多种中药成分通过促进骨髓EPC动员,发挥心血管保护作用。

对心肌缺血再灌注(IR)损伤的高血脂、肺纤维化大鼠,人参皂苷Rh₂^[22]、姜黄素^[23]可显著增加其外周血EPC的含量。丹红注射液^[24]可能通过促进EPC动员,发挥干预脑梗死的效果。对于局灶脑缺血大鼠,该注射液可显著增加其外周血CD133⁺/VEGFR2⁺双阳性细胞百分率,同时时间相关性地显著降低其神经功能评分。对于颈动脉损伤模型小鼠,藏红花素^[25]、丹酚酸B^[20]均可显著增加其外周血中EPCs的含量。番茄红素^[26]对糖尿病小鼠也可发挥相同的作用。体外研究表明,骨碎补乙醇提取液^[27]、丹酚酸B^[28]可显著提高EPCs增殖率。

人参皂苷Rh₂^[22]、姜黄素^[23]是通过激活eNOS通路促进EPC的动员。而藏红花素^[25]、番茄红素^[26]则通过上调损伤部位VEGFR-2、CXCR4、bFGF-R、EGFR等促血管修复因子相关受体基因的表达,提高血液中VEGF、bFGF、EGF、MMP-9的含量来达到促进EPCs动员的目的。骨碎补乙醇提取液^[27]则通过上调EPC内的SDF-1表达水平达到相同的目的。

5 增强EPCs的增殖、迁移和血管形成能力

动员至外周血中的EPC,在VEGF、SDF-1、MMP-9等细胞因子的诱导下,一边增殖一边向损伤

部位游动。到达目的地后,被招募整合至受损的位置,修补血管内皮或其他组织。上述过程称为迁移、归巢。增强EPC在外周血中的生存、增殖、迁移、归巢能力也已成为防治多种心血管疾病的重要策略。已证实,多种中药成分可通过促进EPCs的上述生物学功能,发挥心脑血管疾病的防治作用。

对于4 Gy⁶⁰Co γ 射线、雷帕霉素损伤人外周血EPC,红景天苷^[16]、水飞蓟素^[12]可剂量相关性地显著提高其增殖、迁移和血管形成能力,同时降低其凋亡率。对于从健康人的外周血EPC,淫羊藿苷^[29]、红景天苷^[30]及丹参多酚酸盐^[31]也表现出相同的效果。姜黄素^[32-33]不仅可剂量相关性地显著增加慢性阻塞性肺疾病患者外周血EPC增殖率也可显著提高动脉粥样硬化家兔外周血中EPCs的黏附、迁移及增殖能力。白藜芦醇(Res)^[21]、黄芪提取物^[34]对2型糖尿病(T2DM)大鼠骨髓EPC表现出了同样的效果。

上述成分发挥功效的机制各不相同。黄芪提取物^[34]通过上调细胞内eNOS的表达而增强EPCs的血管生成能力。丹酚酸B^[35]则通过促进其分泌VEGF、SDF-1及IL-8等细胞因子,增强其分化能力。姜黄素^[32]通过增加NO的分泌量而起作用。

6 结语与展望

综上所述,上述28种中药活性成分分别通过调控氧化应激反应、阻止炎症因子的分泌,增强其EPCs动员、迁移、分化等生物学功能等途径,发挥对多种心脑血管疾病的防治作用。这些成果有助于在祖细胞层次阐明中药活血化瘀、开胸除痹等功效的现代生物学内涵。

众所周知,血管内皮损伤是多种心脑血管疾病发生发展的关键病理环节,而EPCs是内皮损伤修复的细胞源泉;因而,保护EPCs、增强其生物学功能目前已成为防治上述疾病的重要策略。中医中药在防治心脑血管疾病方面具有明显的优势。但大量的、对EPCs具有保护作用的中药活性成分尚待挖掘;上述已发现的活性成分的作用靶点也有待明确。在中药宝库中探寻EPCs保护成分,并研究其作用机制,是中药界学人一个重要的努力方向。

参考文献

- [1] 张聪聪. 葛根素对外周血内皮祖细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(13): 1228-1231.
- [2] 王丽萍, 李莉, 姚计文, 等. 原花青素单一活性成分B2对高糖作用下人内皮祖细胞的保护作用[J]. 中国病理

生理杂志, 2016, 32(7): 1180-1188.

- [3] 马骏, 季亢挺, 官学强, 等. 银杏内酯B对内皮祖细胞氧化损伤的保护作用及其机制[J]. 温州医学院学报, 2013, 43(11): 714-718.
- [4] 郑浩, 李占鲁, 沈啸华, 等. 白藜芦醇抑制叔丁基过氧化物诱导的外周血内皮祖细胞损伤[J]. 国病理生理杂志, 2017, 33(6): 1073-1079.
- [5] 龚志刚, 丁世芳, 姜其钧, 等. 虾青素保护线粒体和抑制氧化应激诱导的内皮祖细胞凋亡[J]. 医药导报, 2014, 33(6): 712-717.
- [6] 陈军, 夏武杰, 薛杨静, 等. 黄芪甲苷对3,4-苯并芘介导内皮祖细胞损伤的保护作用及机制[J]. 浙江医学, 2016, 38(4): 237-240+267+307.
- [7] 焦鹏, 杨娜娜, 崔英杰, 等. 泰山白花丹参提取物体外对氧化应激损伤内皮祖细胞作用的研究[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2730-2732.
- [8] 王晓霞, 王颖超, 赵明. 银杏叶提取物对糖尿病外周血内皮祖细胞超氧化物歧化酶及凋亡的影响[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(3): 244-248.
- [9] 廖文筠, 刘勇, 陈振波, 等. 原花青素对高糖环境下大鼠内皮祖细胞血管内皮生长因子受体2及其传导通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 37-43.
- [10] 王丽萍, 李莉, 姚计文, 等. 原花青素单一活性成分B2对高糖作用下人内皮祖细胞的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(7): 1180-1188.
- [11] 张鹏, 乔昆, 任雨笙, 等. 水飞蓟素对内皮祖细胞增殖迁移功能的影响研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(11): 1341-1343.
- [12] 张鹏, 乔昆, 任雨笙, 等. 水飞蓟素对雷帕霉素诱导的内皮祖细胞凋亡和生长抑制的拮抗作用[J]. 心脏杂志, 2013, 25(4): 393-399.
- [13] 龚志刚, 张再伟, 姜其钧, 等. 虾青素预处理对体外氧化应激诱导内皮祖细胞凋亡的保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(5): 599-604.
- [14] 龚志刚, 姜其钧, 丁世芳. 虾青素对体外氧化应激诱导人外周血内皮祖细胞凋亡的影响及机制[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(4): 349-353.
- [15] 李培, 张琼宇, 曾乐平, 等. 虾青素对氧化应激诱导内皮祖细胞凋亡的保护作用[J]. 重庆医学, 2014, 43(26): 3464-3467.
- [16] 刘善淘, 朱锦灿, 陈小宇, 等. 红景天苷对内皮祖细胞的辐射防护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(2): 240-244.
- [17] 胥光热, 彭永权, 林静, 等. 槲皮素对人内皮祖细胞增殖和凋亡的影响及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(10): 22-28.
- [18] 焦鹏, 杨娜娜, 唐瑜菁, 等. 白花丹参提取物对脂多糖损伤内皮祖细胞周期与凋亡的影响[J]. 中成药, 2014, 36(1): 22-25.

- [19] 季亢挺, 胡建坚, 陈军, 等. 黄芪甲苷对氧化低密度脂蛋白诱导内皮祖细胞炎症损伤的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(8): 827-832.
- [20] 赵先锋, 徐予. 丹酚酸B促进内皮祖细胞动员和黏附的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(21): 3352-3357.
- [21] 郭志良, 楚海荣, 苏绍娟, 等. 白藜芦醇对2型糖尿病大鼠内皮祖细胞功能的影响 [J]. 潍坊医学院学报, 2017, 39(4): 245-247+321.
- [22] 周芹, 王晞, 王龙. 人参皂苷Rh2对高脂膳食大鼠心肌缺血再灌注时内皮祖细胞的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 1-6.
- [23] 肖梦, 江涛, 孙秋艳, 等. 姜黄素对肺纤维化大鼠骨髓及外周血内皮祖细胞的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 700-705.
- [24] 刘冉, 邸丽, 李江, 等. 丹红注射液对大鼠局灶脑缺血模型外周血内皮祖细胞及神经功能缺损的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8): 1059-1061, 1064.
- [25] 杨维华, 张清芬, 王刚, 等. 藏红花素促进颈动脉损伤小鼠体内EPCs动员及损伤血管的再内皮化 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(9): 1574-1580.
- [26] 曾瑶池, 黄淑芬, 徐华, 等. 番茄红素对糖尿病小鼠骨髓内皮祖细胞功能影响及机制 [J]. 食品科学, 2017, 38(13): 201-206.
- [27] 刘国岩, 郝延科, 李国弼, 等. 骨碎补乙醇提取物对大鼠骨髓内皮祖细胞增殖的影响及机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(10): 42-44.
- [28] 刘璐菰, 王春田, 王丽敏, 等. 丹酚酸B对EPCs释放VEGF SDF-1 IL-8和MMP9细胞因子及EPCs黏附能力的影响 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(1): 5-9.
- [29] 倪杰, 蒋辉, 张龙, 等. 淫羊藿苷对人外周血内皮祖细胞数量及功能的影响 [J]. 实用老年医学, 2015, 29(3): 213-215, 218.
- [30] 周芝兰, 王林静, 刘革修, 等. 红景天苷对内皮祖细胞功能及其PI3K/Akt通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(7): 1192-1195.
- [31] 严凤娣, 何胜虎, 张晶. 丹参多酚酸盐对外周血内皮祖细胞功能的影响 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(24): 4436-4439.
- [32] 黄美健, 朱成圣, 姚航平, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病患者外周血内皮祖细胞数量及功能的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(3): 147-152.
- [33] 陈骁, 林以诺, 张怀勤. 姜黄素对动脉粥样硬化家兔内皮祖细胞的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(4): 279-282.
- [34] 刘暖, 毛秉豫, 杨雷, 等. 黄芪提取物对大鼠骨髓源性内皮祖细胞的作用 [J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1093-1096, 1217.
- [35] 封亚丽, 张倩倩, 何红涛, 等. 丹酚酸B对人血管内皮祖细胞分化与旁分泌功能的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(21): 36-38.