

· 综述 ·

红景天在心肌缺血再灌注损伤中保护机制的研究进展

占海思, 潘涛*

(南京中医药大学, 南京 210029)

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤是一种因氧化应激反应亢进而进一步加重缺血心肌损伤,甚至发生心肌不可逆性损伤的病理过程,严重威胁着人们的生命。红景天是颇具潜力的保护心肌缺血再灌注损伤的中药,关于其保护心肌缺血再灌注损伤作用的相关研究报道较多。本文从红景天保护心肌缺血再灌注损伤的作用机制出发,对红景天保护心肌缺血再灌注损伤相关研究进行归纳,包括抗氧化作用、减轻钙超载作用、抗炎症反应作用、减轻能量代谢障碍作用、抑制心肌细胞凋亡的作用,为红景天在心肌缺血再灌注损伤保护机制的相关研究提供参考。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; 红景天; 抗氧化; 钙超载; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R285.5; R285.6; R969.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0231-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080231

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160311.1044.022.html>

[网络出版时间] 2016-03-11 10:44

Research Progress on Protection Mechanism of *Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma* in Myocardial Ischemia-reperfusion Injury

ZHAN Hai-si, PAN Tao*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Myocardial ischemia-reperfusion injury is a kind of pathological process, which would further aggravate ischemic myocardial injury, because of oxidative stress reaction hyperthyroidism and occur irreversible damage, seriously threatening to people's life. *Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma* has potential to protect myocardial ischemia reperfusion injury, there are many related research reports about protecting myocardial ischemia reperfusion injury of this herb. We have a review about researches of *Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma* protecting myocardial ischemia reperfusion injury function from its mechanism, aiming at providing a reference about *Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma* in myocardial ischemia-reperfusion injury protection mechanism of related research for people in the future.

[Key words] myocardial ischemia-reperfusion injury; *Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma*; antioxidant; calcium overload; tumor necrosis factor- α

对于急性冠脉综合症的治疗,最有效的方式就是冠状动脉的再通,包括经皮冠状介入术、溶栓术等,以恢复心肌供血。然而在冠脉再通的过程中,反而会加重心肌细胞的代谢功能障碍和破坏心肌细胞的结构,即心肌缺血再灌注损伤(MIRI)成了血管再通术后的常见并发症^[1]。而临床上发生缺血性疾

病的患者,无论是缺血本身还是血管再通后的再灌注损伤,都会严重威胁到生命,并且在临床上,MIRI已被认为是引起心脏病患者猝死的最为常见原因之一^[2]。因此,MIRI成为现代医学领域的研究热点。红景天为景天科植物红景天或大花红景天的根茎,在《神农本草经》^[3]中被列为上品,主养命以应天,

[收稿日期] 20150718(002)

[第一作者] 占海思,在读硕士,从事心血管研究,Tel:18351893556,E-mail:842170338@qq.com

[通讯作者] *潘涛,博士,教授,从事中西医结合心血管方向研究,Tel:13851683537,E-mail:399964680@qq.com

无毒,多服久服不伤人。具有轻身益气、不老延年之功效。中医临床认为红景天具有健脾益气、清肺止咳、活血化瘀的功效。现代药理研究表明红景天对人体多个系统、多个器官及物质新陈代谢方面都有作用^[4-5],并且很多研究也肯定了其在 MIRI 中的明确疗效。本文就红景天对 MIRI 的保护机制研究进行阐述,为红景天在 MIRI 保护机制的相关研究提供参考。

1 抗氧化作用

正常心肌细胞的促氧化和抗氧化处于动态平衡,而在心肌缺血再灌注(MIR)发生的过程中,心肌缺血部位会产生大量的氧自由基(OFR),内源性抗氧化物质的活性会降低,如超氧化物歧化酶(SOD),超强活性的 OFR 氧化不饱和脂肪酸(PUFA)生成丙二醛(MDA)等产物,可损伤细胞膜和内质网、线粒体等亚细胞器膜结构;氧化细胞内蛋白,断裂肽键;氧化蛋白酶的巯基、氨基酸,破坏其结构以及氧化 DNA 和 RNA 交链,影响其生物活性。以上反应都可加重 MIRI,显著增加血中天门冬氨酸氨基转移酶(AST),乳酸脱氢酶(LDH),磷酸肌酸激酶(CK)等含量以及损伤细胞的结构功能,紊乱膜电位,发生心肌抑顿、心律失常和细胞凋亡等情况^[6-7],因此,采用抗氧化治疗来抑制 OFR 的形成,具有减轻 MIRI,保护心肌的作用。龙怡等^[8]研究显示,红景天 5 种单体红景天苷、酪醇、没食酸、德钦红景天苷、草质素 7-O-(3-β-D-葡萄糖)-α-L-鼠李糖苷有不同程度提高心肌细胞活力的作用,降低受损心肌细胞 MDA 和 LDH 的含量,从而保护受损心肌细胞,其抗氧化作用与上调心肌细胞 HIF-1α mRNA 有关,尤以红景天苷和酪醇作用明显,显著对抗氧自由基作用,保护 MIRI;祝辉等^[9]研究发现红景天含有 Mn-和 Cu/Zn-超氧化物歧化酶,是抗氧化作用的关键酶,可催化 OFR,进而保护心肌细胞免受氧化作用。

2 减轻钙超载作用

研究表明钙超载在 MIRI 发病机制中起核心作用^[10]。在心肌细胞的缺血再灌注期,心肌细胞处于酸性环境中,为了平衡 pH,大量的钙离子进入细胞内,激活细胞内酶(如磷脂酶 A 和磷脂酶 C),形成前列腺素和血栓素,导致氧自由基的生成,破坏细胞膜的结构功能,反过来加重钙超载^[11]。研究表明^[12]钙超载可导致心肌细胞酸中毒,进而引发心律失常;钙超载可抑制线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)酶的合成,损伤线粒体功能;钙超载可引起心室舒张功能障碍,更甚者会引起舒张性心力衰竭,由

此可见,减轻钙超载在保护 MIRI 中具有重要意义。朱宁等^[13]发现,与对照组相比,缺氧组心肌细胞肌浆网钙泵(SERCA)活性下降,细胞内钙离子浓度增加,用红景天苷治疗后,心肌细胞 SERCA 活性增加,细胞内钙离子含量显著降低,并呈剂量依赖性,说明红景天对缺氧的乳鼠心肌细胞损伤的保护,可能与其能升高 SERCA 活性、减轻钙超载有关,从而保护 MIRI;同样,韩凤昭等^[14]研究发现红景天苷衍生物 NO₃ 对受损心肌细胞有明显的保护作用,其作用机制与抑制钙超载、上调胞内 ATP 水平有关,说明红景天苷可通过减轻钙超载来保护受损心肌细胞。

3 抗炎症反应作用

在 MIR 期间,大量氧自由基和心肌细胞的钙超负荷会损害冠脉大血管和微血管内皮细胞的结构和功能,改变血管的通透性,表现为血管低储血能力、高冠脉阻力及毛细血管的堵塞,引起整个灌注区无复流,进而引起中性粒细胞的黏附、积聚和浸润,释放肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-1(IL-1),IL-6 等炎症介质,诱导细胞间黏附分子(ICAM)和血管细胞黏附分子(VCAM)的广泛表达,反过来又加重损伤血管内皮细胞,造成血管功能的障碍和心肌细胞的损害^[15-16]。因此,炎症反应在 MIRI 的发生发展具有重要作用。梁小庆等^[17]研究发现红景天苷能显著减轻 MIR 大鼠血清 IL-1β,IL-6 和 TNF-α 的含量及 LDH,CK 的活性,心室肌的病理切片显示,红景天苷能减少炎症细胞的浸润和减轻心肌细胞的坏死程度,说明了红景天苷可能通过抗炎作用来减少 MIRI 所造成的心肌损伤;林欣^[18]将冠脉介入治疗或溶栓治疗的患者分为对照组和给药组各 20 例,对照组用西医常规治疗,给药组在西医常规治疗基础上加大株红景天注射液,结果显示给药组 SOD 降低程度小于对照组,术后给药组的 C 反应蛋白及 IL-6 的升高程度小于对照组,说明大株红景天可通过抑制炎症反应来减轻冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后的 MIRI。

4 减轻能量代谢障碍作用

研究表明心肌缺血缺氧时,心肌细胞能量代谢发生障碍,以无氧酵解为主,可致细胞内酸中毒,加重钙超载,损伤细胞的超微结构;ATP 含量降低,膜电位改变,诱发恶性心律失常;同时,能量代谢障碍可导致心肌细胞基因结构和表达的异常,导致细胞凋亡或死亡。因此,改善心肌细胞的能量代谢对减轻 MIRI 有重要意义^[19-20]。尹敬等^[21]研究发现红景天苷可保护受损心肌细胞的线粒体结构,减轻心肌

细胞能量代谢,从而减轻 MIRI,其作用机制与通过胞内磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路,促进其下游因子糖原合成酶激酶-3(GSK-3 β)磷酸化,进而抑制线粒体通透性转移孔(mPTP)的开放有关;Zhong 等^[22]研究发现红景天苷预处理可上调心肌细胞抗凋亡蛋白 Bcl/促凋亡蛋白 Bax 值,恢复细胞线粒体膜电位,改善能量代谢,进而减轻 MIRI,说明红景天苷可改善心肌细胞的能量代谢,提高机体的防御作用。

5 抑制心肌细胞凋亡的作用

在 MIR 中,心肌细胞损伤的主要形式是细胞凋亡^[23],而凋亡调节蛋白可调控细胞凋亡的发生,如促凋亡蛋白 Bax 家族,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, p53 基因, c-fos 基因和抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族,如果这 2 类相互拮抗的蛋白之间的平衡发生紊乱,就会产生细胞凋亡,因此,通过调控好凋亡调节蛋白之间的平衡可抑制细胞的凋亡,进而减轻 MIRI。朱鸿哲^[24]研究发现红景天冠心方通过抑制 p53 蛋白的表达来抑制心肌细胞的凋亡,对实验性心肌缺血大鼠具有保护作用;王小雄^[25]等研究发现红景天能抑制缺血再灌注心肌微血管内皮细胞的凋亡,进而减轻 MIRI,其作用机制可能与上调凋亡抑制蛋白生存素和 Bcl-2 的表达有关,说明红景天可通过抑制心肌细胞的凋亡来减轻 MIRI。

6 讨论

MIRI 的发生与发展是一个复杂的病理过程,心肌缺血部位会产生大量的 OFR,引起细胞内钙超载、炎症反应、能量代谢和细胞凋亡等反应,因此,研发有效防治 MIRI 的药物具有一定的临床意义。红景天可通过抗氧化、减轻钙超载、抗炎症反应、减轻能量代谢障碍及抑制心肌细胞凋亡等作用来防治 MIRI,且红景天防治 MIRI 具有多靶点、多环节、多途径干预等优势。但目前研究较多的是红景天苷和酪醇,关于其他有效成分的研究较少;且大多数研究指标依旧停留在简单的常见指标上,在相关的蛋白信号通道及基因等深层次方面研究较少见;因此,建议加强红景天其他有效成分对 MIRI 作用的研究;提高相关的信号通道、信号转导、受体途径以及基因等方面的研究,并深入研究红景天与其他中药联合用药防治 MIRI 的作用机制,为红景天防治 MIRI 提供更有说服力的科学依据,为红景天的临床应用推广提供参考。

[参考文献]

[1] Eltzhij H K, Eckle T. Ischemia and reperfusion-from

mechanism to translation[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1391-1401.

[2] 吴焯,何玲. 心肌缺血再灌注损伤的机制研究进展和相关药物的研发[J]. 药学进展, 2010, 34(7): 306-312.

[3] 孙星衍. 神农本草经[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2010.

[4] 沈国满,樊世明,田香山. 大株红景天胶囊对不稳定性心绞痛患者血栓形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 200-203.

[5] 王爱玲,曲玮,梁敬钰. 红景天属植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 1-8.

[6] Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning[J]. Physiol Rev, 1999, 79(2): 609-634.

[7] Piper H M, Meuter K, Sehafer C. Cellular mechanisms of ischemia reperfusion injury[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(2): 644-648.

[8] 龙怡,李佳川,孟宪丽. 红景天有效成分对缺氧缺糖心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(1): 24-25.

[9] 祝辉,罗自力,顾建文,等. 红景天苷衍生物的合成和其抗看氧化作用研究[J]. 解放军药学报, 2013, 29(4): 290-292.

[10] Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Translational cardiovascular medicine (II). Pathophysiology ischemia reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(2): 199-209.

[11] Siaastad I, Bentzen J G, Semb S O, et al. Reduced calcium tolerance in rat cardiomyocytes after myocardial infarction[J]. Acta Physiol Scand, 2002, 175(4): 261-269.

[12] Hernando V, Insete J, Sartório C L, et al. Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(2): 271-279.

[13] 朱宁,张喆. 红景天苷对缺氧诱导培养大鼠心肌细胞的保护作用[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1587-1589.

[14] 韩凤昭,彭涛,王林,等. 红景天苷衍生物 NO₃ 对大鼠心肌细胞缺氧-复氧损伤的保护[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(3): 248-252.

[15] 方平. 心肌缺血-再灌注损伤的机制及防治的进展[J]. 河南医学研究, 2009, 18(3): 271-275.

[16] 张磊,马虹,黄守坚,等. 补体耗竭对心肌缺血再灌注的保护作用及机制[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(6): 365.

[17] 梁小庆,谢培,张勇,等. 红景天苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国天然药物, 2010, 8(2): 127-131.

- [18] 林欣. 大株红景天注射液对心肌缺血再灌注损伤的防治作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(28): 3093-3094.
- [19] Kark M, Ziemer G, Zoeller M et al. Protection of the chronic hypoxic immature rat heart during global ischemia[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(3): 699-706.
- [20] 郑仙福, 刘文捷. 冠心病 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的中西医发病机制及防治[J]. 内蒙古中医药, 2012(5): 112-114.
- [21] 尹敬, 田炜, 魏建强, 等. 红景天苷对 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2107-2110.
- [22] Zhong H, Xin H, Wu L X, et al. Salidroside attenuates apoptosis in ischemic cardiomyocytes: a mechanism through a mitochondria-dependent pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 114(4): 399-408.
- [23] 李伟, 沈明勤, 陆晓辉. 中药防治心肌缺血再灌注损伤作用机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 549-553.
- [24] 朱鸿哲. 红景天冠心方对大鼠心肌缺血损伤保护作用的实验研究[J]. 药学研究, 2014, 33(2): 68-70.
- [25] 王小雄, 司瑞, 邵虹, 等. 红景天苷抑制缺血/再灌注诱导的心肌微血管内皮细胞凋亡[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 57-61.

[责任编辑 刘德文]

欢迎订阅 2016 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管, 中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月, 主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊; 并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊, 16 开本, 234 页, 标准刊号 ISSN1005-9903; CN11-3495/R。每期定价 35 元, 全年 840 元。国内外公开发行, 国内由北京市报刊发行局办理总发行, 邮发代号 2-417; 国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行, 代号 SM4655, 欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购, 地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 收件人: 《中国实验方剂学杂志》编辑部, 邮编 100700, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www.syfjzz.com。