

基于 Nrf2/HO-1 信号通路的中药及其有效成分抗心血管疾病作用研究进展

王翔¹, 莫佳佳², 周鹏¹, 施慧¹, 黄金玲^{1*}

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230038; 2. 合肥医工医药股份有限公司, 合肥 230601)

[摘要] 心血管疾病是我国居民死亡的首要原因,因其在遗传背景、发病原因、疾病发展走向等方面存在非常大的个体差异性,目前指南指导下的西医规范化治疗的残存死亡风险率仍然很高。中药具有多靶点、多途径、多层次的独特优势,可有效弥补西药的不足,在心血管疾病的治疗中被广泛应用。氧化应激是导致心血管疾病发生的重要原因之一,核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是该反应的中枢调节者,当其被激活后可向核内转移并启动下游通路信号传导,发挥抗氧化应激作用。作为机体最重要的内源性保护体系之一,Nrf2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路是 Nrf2 发挥作用的最经典途径。近年来运用现代分子生物学等方法研究并阐明中药通过调控该通路治疗心血管疾病已取得一定的成果。基于此,本文总结了 Nrf2/HO-1 信号通路与心血管疾病的关系,并归纳分析了中药有效成分、中药药对有效成分、中药提取物及中药复方调节该信号通路干预心血管疾病的的作用方式及可能机制,以期为抗心血管疾病药物的研发与利用提供理论参考。

[关键词] 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1); 中药; 有效成分; 心血管疾病

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)10-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200405

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191104.1751.009.html>

[网络出版时间] 2019-11-05 08:31

Effect of Traditional Chinese Medicine and Its Active Ingredients on Cardiovascular Disease Based on Nrf2/HO-1 Signaling Pathway

WANG Xiang¹, MO Jia-jia², ZHOU Peng¹, SHI Hui¹, HUANG Jin-ling^{1*}

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. Hefei Medical and Pharmaceutical Co. Ltd., Hefei 230601, China)

[Abstract] Cardiovascular disease is the leading cause of death in China. Due to its great individual differences in genetic background, pathogenesis and disease development trend, the survival risk rate after standardized western medicine treatment under the guidance of the current guidelines remains high. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique multiple-target, multiple-pathway and multiple-layer advantages, which can effectively make up for shortcomings of western medicine. Therefore, it has been widely used in the treatment of cardiovascular diseases. Oxidative stress is one of the important causes of cardiovascular diseases. Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) is the central regulator of this reaction. When being activated, it can transfer to the nucleus and initiate signaling in the downstream pathway, thus playing an anti-oxidative stress role. As one of the most important endogenous protection systems in the body, the Nrf2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway is the most classical approach for Nrf2 in playing roles. There have been certain achievements in studying and clarifying TCM by regulating this pathway to treat cardiovascular diseases using modern molecular biology and

[收稿日期] 20190902(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373533,81973844)

[第一作者] 王翔,在读博士,讲师,从事中药及复方效应机制与物质基础研究,E-mail:stamperwang@163.com

[通信作者] *黄金玲,博士,教授,博士生导师,从事中药及复方效应机制与物质基础研究,E-mail:jinling6181@126.com

other methods. Based on this, this paper summarized the relationship between Nrf2/HO-1 signaling pathway and cardiovascular diseases, then concluded and analyzed the mechanism and pharmacological effects of TCM and its active ingredients in Nrf2/HO-1 signaling pathway on different cardiovascular diseases, involving active ingredients of TCM, TCM pairs active ingredients, TCM extracts and TCM formula. This paper provides a theoretical reference for the development and utilization of anti-cardiovascular drugs.

[Key words] nuclear factor erythroid-2-related factor 2/heme oxygenase 1 (Nrf2/HO-1); traditional Chinese medicine; active ingredients; cardiovascular disease

心血管疾病是一类具有高患病率、高致残率和高死亡率特点的,严重威胁人类健康尤其是 50 岁以上中老年人群健康的常见病^[1]。研究发现氧化应激是众多心血管疾病如动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、缺血/再灌注损伤等的重要致病因素^[2-5]。作为氧化应激反应不可或缺的信号通路,核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 因其具有抗炎、抗氧化、调控细胞死亡、促进血管生成等作用已成为治疗心血管疾病的重要靶点之一^[6]。循证医学数据表明中药及其有效成分在治疗心血管疾病方面具有明显的有效性和较高的安全性^[7-8],而其发挥疗效的机制已被证实可能与调控 Nrf2/HO-1 通路保护心肌损伤有关^[9]。本文就 Nrf2/HO-1 信号通路与心血管疾病的关系及基于 Nrf2/HO-1 信号通路的中药及其有效成分对心血管疾病治疗作用进行综述。

1 Nrf2/HO-1 信号通路与心血管疾病的关系

Nrf2/HO-1 信号通路为一条调节不同应激环境下的多脏器保护链^[10]。其中 Nrf2 为 7 个功能域 (Neh1-7) 组成的碱性亮氨酸拉链转录因子,是细胞抗氧化防御机制的中枢调节者^[11]。生理条件下, Nrf2 固定于细胞质,与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-(Keap1) 结合呈低活性状态,而在活性氧 (ROS) 或亲电子基团等应激条件下, Nrf2 与 Keap1 解离,活化后进入细胞核,与核内 Maf 蛋白结合形成异二聚体后,与抗氧化反应元件 (ARE) 序列结合启动下游抗氧化酶、诱导 II 相解毒酶如超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,调节细胞防御机制,以清除 ROS 等有害物质^[12]。除 Keap1 外,其他激酶如丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK),磷脂酰肌醇激酶 (PI3K),细胞外信号调节激酶 (ERK) 等也被认为可以调节 Nrf2 的活性^[13-14]。研究发现,巨噬细胞中 Nrf2 的缺乏可导致促动脉粥样硬化泡沫细胞的形成,加重动脉粥样硬化^[15];抑制 Nrf2 的激活可导致心肌肥厚相关的左室舒张功能障碍^[16];小鼠心肌组织 Nrf2 基因敲除

可加重缺血性心力衰竭,并提高主动脉缩窄的死亡率^[17]。目前 Nrf2 有望成为心血管疾病防治的靶标之一^[18]。

HO-1 为一种诱导型应激反应蛋白,是受 Nrf2 调控的 II 相解毒酶之一,其可催化血红素氧化生成一氧化碳 (CO),亚铁离子 (Fe^{2+}),胆绿素,并将上述生成物转化为胆红素,构成内源性保护物质发挥抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡和抗血栓形成的作用^[19]。尽管 HO-1 在大多数组织的基础条件下表达水平较低,但其对各种病理生理应激刺激具有很强的诱导作用。研究发现,HO-1 缺失可加速动脉粥样硬化的发生发展^[20],而在冠状动脉结扎致心力衰竭模型小鼠中,心肌细胞特异性 HO-1 过表达可促进新血管的生成,减轻左室重构^[21]。因此,HO-1 被认为是维持心脏稳态和修复心脏损伤的一个重要的参与者。

作为线粒体含量最多的细胞,心肌细胞可产生更多的 ROS,但因其组织中所含抗氧化酶的量相对较低,使心脏更易受到氧化应激的损伤^[22]。过多的 ROS 产物可促进心脏血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的增殖与迁徙,诱导心肌成纤维细胞的胶原分泌,加速心肌细胞凋亡,导致异常的血管重构,是动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心血管疾病发生的重要病理基础^[23-25]。Nrf2 控制下的细胞保护基因表达图谱表明 Nrf2 驱动下 HO-1 的防御机制具有保护心肌的作用^[26]。

2 中药调控 Nrf2/HO-1 通路抗心血管疾病

2.1 中药有效成分

目前,关于中药有效成分治疗心血管疾病的研究较多,根据结构的不同可分为黄酮类、三萜皂苷类、醌类、萜类、苯酞类及生物碱类。其发挥药效的机制主要与激活 Nrf2/HO-1 通路有关,具体药理作用及治疗的疾病种类见表 1。

2.1.1 黄酮类

葛根素 (puerarin) 是从葛根中分离出的一种异黄酮苷。实验发现 puerarin 可保护冠脉结扎致心衰大鼠模型心肌细胞损伤,提高心脏收缩力及心输出量,降低丙二醛 (MDA), ROS 水平,提高 SOD, GSH-Px 活力,减少凋亡蛋白含半胱氨酸的天

冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)的表达,其作用机制与激活 Nrf2/HO-1 通路,上调 Nrf2,HO-1,醌氧化还原酶-1(NQO-1)的表达,抑制心肌损伤所致的氧化应激反应有关^[27]。

降香新黄酮(latifolin)为中药降香檀的有效成分。研究发现 latifolin 可保护垂体后叶素及异丙肾上腺素(ISO)诱导的大鼠急性心肌缺血,减少心肌组织炎性细胞浸润、肌纤维断裂及坏死;在心肌 H9C2 细胞缺氧/复氧(H/R)损伤中,latifolin 可降低细胞中 ROS,乳酸脱氢酶(LDH)水平,升高胞浆中 Nrf2,HO-1 蛋白及胞核 Nrf2 蛋白表达,说明 latifolin 通过激活 Nrf2/HO-1 减轻和预防心肌缺血再灌注损伤^[28-29]。

咕吨酮(euxanthone)是藤黄科、远志科等科属药用植物主要活性成分的基本结构骨架。LI 等^[30]发现 euxanthone 可通过抑制 Keap1 上调,激活 Nrf2,增加其下游基因 HO-1 和 NQO-1 的表达,明显抑制氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 ROS 的生成及炎症因子的释放,逆转 ox-LDL 触发的线粒体膜电位损失,减少细胞色素 C 的释放,表明 euxanthone 可减轻 ox-LDL 诱导的氧化和炎症损伤,可作为动脉粥样硬化的新型治疗剂。

异鼠李素(isorhamnetin)是存在于多种草本植物中的天然抗氧化剂,以中药沙棘中含量较高。采用 isorhamnetin 预处理 H/R 诱导的 H9C2 细胞,可抑制细胞毒性,减轻心肌细胞的凋亡,提高细胞活力,其保护心脏的机制与上调心肌细胞去乙酰化酶(Sirt1)表达,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,上调 NADPH 氧化酶 2/4 表达有关^[31]。

二氢杨梅素(dihydromyricetin)为藤茶的主要活性成分,研究发现其可通过调节 ERK 和蛋白激酶 B(Akt)介导的 Nrf2/HO-1 信号通路,上调抗氧化酶和抗凋亡蛋白,减轻线粒体膜电位的破坏,保护 HUVECs 免受 ox-LDL 诱导的损伤,用于动脉粥样硬化的防治^[32]。

杜鹃红素(azafirin)为中药大花胡麻草的有效成分。实验发现通过激活 Nrf2/ARE/HO-1 通路,azafirin 可提高 SOD 的活力,降低 MDA,心肌肌钙蛋白(cTnI)的表达,促进 HO-1,NQO1 释放,减少心梗、缺血再灌注损伤大鼠的心肌梗死面积及病理改变,发挥心肌保护作用,而对 H₂O₂ 诱导的 H9C2 细胞的氧化应激损伤模型的保护作用亦验证了该机制^[33]。

2.1.2 三萜皂苷类 黄芪甲苷(Astragaloside IV)

为中药黄芪的活性成分。NIE 等^[34]发现 Astragaloside IV 可刺激 Nrf2/HO-1 信号通路,上调 Nrf2,HO-1 的表达,逆转腹主动脉缩窄致慢性心衰大鼠心肌肥厚及血管紧张素 II(Ang II)诱导的 H9C2 细胞心肌肥大的发生,为心力衰竭的治疗提供了新的方向。

梔子苷(geniposide)为梔子的主要成分。动物实验研究发现 geniposide 预处理能显著减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤,可改善其心肌舒张与收缩功能,降低血糖含量,抑制 ROS,肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB),cTnI 的表达,明显升高 Nrf2,HO-1 的水平,其机制与激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激有关^[35]。

积雪草酸(asiatic acid)是从伞形科植物积雪草中提取。采用 asiatic acid 干预自发性高血压大鼠模型^[36],可以有效减轻高血压引起的心肌纤维化,而对于冠脉结扎致急性心肌梗死大鼠模型,可有效缩小心肌梗死的面积,改善心功能,其心脏保护的机制主要与促进 Nrf2,HO-1 及下游靶基因的表达有关^[37]。

人参皂苷(ginsenoside)为人参的重要活性物质,对多种心血管疾病有着显著的治疗作用。根据皂苷元不同可分为原人参二醇型如 G-Rb₁,G-Rc,G-Rd 和原人参三醇型如 G-Re,G-Rf,G-Rg₁。研究发现 G-Rd 通过 Nrf2/HO-1 信号通路促进 Nrf2,HO-1 的表达,降低血清心肌酶含量,缩小大鼠缺血再灌注损伤模型心肌梗死面积^[38]。而 Rg1 可显著提高腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),Nrf2,HO-1 在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病心肌病大鼠中的表达,其对 STZ 诱导的心功能障碍的保护作用,与通过 AMPK 激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关^[39]。

2.1.3 醌类 丹参酮 II_A(Tan)为丹参中最具生物活性的成分之一。研究发现 Tan 能抑制低密度脂蛋白氧化、降低基质金属蛋白酶的表达、阻抑平滑肌细胞增殖和迁移等,从而防治动脉粥样硬化的发生和发展,其作用的分子机制是通过 ERK 激活 Nrf2/HO-1 轴调控清道夫受体 A 类(SR-A),ATP-结合盒转运蛋白(ABCA1,ABCG1)的表达,抑制人巨噬细胞泡沫细胞胆固醇的积累,维持脂质稳态实现的^[40-41]。

虎杖苷(polydatin)为中药虎杖中的活性物质,可以减轻大鼠急性心肌梗死后心肌损伤程度,减少梗死面积,改善心脏功能。模型大鼠心肌中 MDA 的含量减少,SOD 及 GSH-Px 的含量增加说明

polydatin 可减轻模型大鼠梗死过程中心肌的氧化应激程度,HO-1 抑制剂干预后,大鼠心肌 SOD, GSH-Px 活性降低,LDH,CK-MB,MDA 的含量增加,说明 polydatin 抗心力衰竭作用是由 Nrf2/HO-1 通路的激活介导的^[42]。

2.1.4 萜类 zedoarondiol,中药莪术中提取的倍半萜类化合物,可激活 Nrf2/HO-1 通路,诱导 Nrf2 的核易位,上调 HO-1, NQO1, Nrf2 在细胞核中的表达,并可抑制 MDA 和 ROS 的生成,降低炎症因子的表达,减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞的损伤,对动脉粥样硬化的防治具有一定的作用^[43]。来自于莪术中的另一种成分莪术二酮可通过调控该通路,废除多柔比星(DOX)所致的 ROS 积累,调节凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达,阻止线粒体功能障碍,可用于化疗药物引起的心脏毒性的预防及治疗^[44]。

雷公藤甲素(triptolide),为中药雷公藤的有效成分。HAI 等^[45]发现 triptolide 通过激活 Nrf2/HO-1 防御通路,抑制巨噬细胞的浸润,减少缺血再灌注损

伤大鼠心肌组织中炎症因子释放,提高 SOD, GSH-Px 的活性,缩小梗死面积,改善大鼠心功能。

2.1.5 苯酚类 藁本内酯(Z-Lig)为当归、川芎等中药的主要活性成分,可通过调控 Nrf2/ARE 抗氧化途径,显著上调抗氧化酶和 II 期解毒酶如 HO-1, NQO1 等的表达,减少叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的 HUVECs 的 ROS 生成,激活内皮细胞的防御系统,减轻动脉粥样硬化斑块及血栓的形成^[46]。CHOI 等^[47]亦证实了 Z-Lig 对血管内皮的保护作用是通过激活 Nrf2/HO-1 通路,促进 NO 的合成,减少血管细胞黏附因子表达实现的。

2.1.6 生物碱类 小檗碱(BBR),为从毛茛科植物如黄连的根茎中提取的活性成分。研究证实,BBR 可减轻 H₂O₂ 诱导 HUVECs 的氧化应激损伤,减少细胞凋亡,当进一步采用特异性小干扰 RNA(siRNA)干预细胞后,Nrf2,HO-1 的降低,ROS 的升高,证实 BBR 可激活 Nrf2/HO-1 通路,提升 HUVECs 清除 ROS 的能力,解除血管内皮细胞功能障碍达到防治动脉粥样硬化的目的^[48]。

表 1 基于 Nrf2/HO-1 信号通路的中药有效成分的临床价值

Table 1 Clinical value of effective components of traditional Chinese medicine(TCM) based on Nrf2/HO-1 signaling pathway

类别	成分	中药	主要药理作用	可能治疗疾病
黄酮类	葛根素	葛根	减少心肌细胞损伤及凋亡	心力衰竭(HF)
	降香新黄酮	降香	减少心肌组织炎细胞浸润	心脏缺血再灌注损伤(MRI)
	咕吨酮	藤黄科	保护内皮细胞	动脉粥样硬化(AS)
	异鼠李素	沙棘	抑制细胞毒性,减轻心肌细胞的凋亡	MRI
	二氢杨梅素	藤茶	阻抑平滑肌细胞增殖和迁移	AS
	杜鹃红素	大花胡麻草	减少梗死面积及心肌损伤	心肌梗死(MI),MRI
三萜皂苷类	黄芪甲苷	黄芪	减轻心肌肥厚	高血压(HBP)
	栀子苷	栀子	提高心脏组织抗缺血损伤能力,保护高糖状态下心肌细胞的活力	MRI,糖尿病心血管并发症(DCC)
	积雪草酸	积雪草	减少梗死面积及心肌损伤	HBP,MI
	人参皂苷 Rd	人参	减少梗死面积,改善心脏供血	MRI,MI
	人参皂苷 Rg ₁	人参	抑制炎症反应,增强线粒体生物合成	DCC
醌类	丹参酮 II _A	丹参	抑制巨噬细胞泡沫细胞形成	AS
	虎杖苷	虎杖	减少梗死面积,提高心脏组织抗缺血损伤能力	MRI,MI
萜类	zedoarondiol	莪术	减轻内皮细胞的损伤	AS
	莪术二酮	莪术	抑制细胞异常增生及凋亡,减轻心脏毒性	肿瘤心脏病(THD)
	雷公藤甲素	雷公藤	抑制巨噬细胞的浸润	MRI
苯酚类	藁本内酯	当归、川芎	调节血管细胞黏附因子,保护内皮细胞	AS
生物碱类	小檗碱	毛茛科植物	解除血管内皮细胞功能障碍	AS

2.2 中药药对有效成分 药对是以药物功效与治法为依据的中药配伍的基本形式,合理的中药药对有效成分可以显著提高药物疗效^[49]。目前已有的药对有效成分研究主要围绕以丹参素为主体的配对。

2.2.1 丹参素与川芎嗪 研究发现丹参素与川芎嗪配伍组成的 DT-010 可提高受 t-BHP, 碘乙酸和 I/R 刺激损伤的 H9C2 细胞活力, 抑制细胞凋亡, 明显减轻缺血再灌注损伤大鼠模型心肌梗死的面积, 其作用机制与激活 Nrf2/HO-1, 促进 Nrf2 的核易位, 提高过氧化物酶体活性, 激活受体 γ 辅助活化因子表达有关^[50]。

2.2.2 丹参素与丹皮酚 两者相配伍可激活 Nrf2/HO-1, 提高 II 期酶 NQO1, 谷胱甘肽巯基转移酶 (GST) 活性, 降低 ISO 诱导的心肌梗死大鼠血清心肌损伤标志物 CK-MB, 肌钙蛋白 (cTnT) 水平及 Caspase-3 的表达, 减轻心肌超微结构的改变及心肌组织脂质过氧化, 对心梗具有明显的保护作用^[51]。

2.2.3 丹参素与羟基红花黄色素 A (红花有效成分) 两者配伍可促进 Akt 磷酸化, 增强 SOD 活性, 提高 Bcl-2/Bax 值, 发挥抗氧化和抗凋亡作用, 进而保护缺血再灌注损伤后心脏的功能^[52]。

2.3 中药提取物

2.3.1 风轮菜 风轮菜含黄酮类、皂苷类、芳香族等多种类型化合物, 其中黄酮类成分的含量较高。研究发现风轮菜醇提取物可诱导 Akt 磷酸化, 激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 减少 ROS 释放, 增加 Bcl-2/Bax, 维持线粒体膜电位稳定, 保护 ISO 诱导的大鼠

心肌损伤和 I/R 诱导的 H9C2 细胞损伤, 可用来防治缺血性心脏病^[53]。

2.3.2 红参 红参含有多种有效活性成分如皂苷、糖类和多肽等。YANG 等^[54] 发现红参水提物可能通过 Nrf2 介导的 HO-1 保护 HUVECs 免受氧化应激损伤, 减轻内皮功能障碍, 调节血栓反应, 发挥心血管保护作用。

2.4 中药复方

2.4.1 参附芎泽方 研究发现, 参附芎泽方 (人参、黄芪、附子、丹参、川芎、泽泻) 对 DOX 诱导的大鼠心力衰竭具有保护作用, 与模型组相比, 治疗组 ROS 含量降低, SOD 酶活力增高, 心肌组织 Nrf2, HO-1 表达明显升高, 表明参附芎泽方干预慢性心衰氧化应激的作用可能与激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路有关^[55]。

2.4.2 芪冬颐心口服液 芪冬颐心口服液 (金银花、丹参、紫石英、桂枝、生地黄等) 可以显著降低 DOX 诱导的小鼠心肌三酶水平, 提高抗氧化酶的活力, 促进 Nrf2, HO-1 的表达, 其保护心脏毒性的作用主要与激活 Nrf2/HO-1 通路, 增加心肌细胞内源性抗氧化能力有关^[56]。

2.4.3 玉香参附汤 研究发现, 玉香参附汤 (玉竹、香加皮、红参、制附子、女贞子、丹参、桑寄生、白前) 可保护心脏骤停/心肺复苏引起的大鼠心肌损伤, 降低心肌组织 ROS, MDA 含量, 升高 CAT, SOD 水平, 促进 Nrf2, NQO1, HO-1 蛋白的表达, 表明激活 Nrf2/HO-1 通路是玉香参附汤保护心脏骤停后心肌受损的可能机制^[57]。上述中药药对、中药提取物、中药复方的主要药理作用及其临床价值见表 2。

表 2 基于 Nrf2/HO-1 信号通路的中药药对、中药提取物、中药复方的临床价值

Table 2 Clinical value of TCM pairs, TCM extracts and TCM formula based on Nrf2/HO-1 signaling pathway

类别	中药	主要药理机制	可能治疗疾病
中药药对	丹参素与川芎嗪	减少梗死面积及心肌损伤	MI
	丹参素与丹皮酚	减轻心肌组织脂质过氧化, 减少细胞凋亡	MI
	丹参素与羟基红花黄色素 A	减少心肌细胞损伤及凋亡	MRI
中药提取物	风轮菜	减轻线粒体膜电位损失, 减少细胞凋亡	缺血性心脏病 (IHD)
	红参	修复血管内皮功能	AS
中药复方	参附芎泽方	激活抗氧化酶, 减少心肌损伤	HF
	芪冬颐心口服液	增加内源性抗氧化能力, 减轻心肌毒性	THD
	玉香参附汤	减轻氧化损伤程度, 保护心肌组织	心脏骤停 (SCA)

3 总结与展望

通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路,中药及其有效成分可治疗多种心血管疾病如心力衰竭、心肌梗死、缺血再灌注损伤、冠脉粥样硬化、糖尿病心血管并发症等。其发挥作用的机制主要与抑制心肌细胞的氧化应激损伤(抵消 ROS 生成与积累,提高 SOD 活性,降低 MDA 水平,促进内源性抗氧化酶 NQO1, GSH-Px 等的表达)、减少细胞异常增生及凋亡(减少凋亡蛋白 Caspase 表达,调整 Bcl-2/Bax)、减轻内皮细胞损伤[降低炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 (IL-1), IL-6 等表达,促进一氧化氮(NO)的合成,减少血管细胞黏附因子释放]、保护线粒体功能(减轻线粒体膜电位损失,阻抑细胞色素 C 的释放)、维持脂质稳态[调控 A 类清道夫受体(SR-A),三磷酸腺苷结合盒转运体 A₁ (ABCA₁), ABCG₁ 表达]、重建细胞外基质(降低基质金属蛋白酶表达)、抑制巨噬细胞泡沫细胞形成有关(作用机制见图 1)。

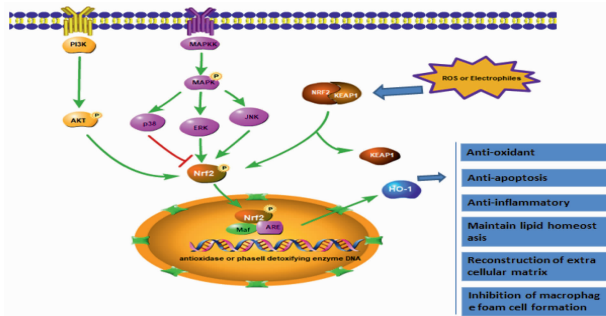


图 1 Nrf2/HO-1 信号通路作用机制

Fig.1 Action mechanism of Nrf2/HO-1 signaling pathway

综上所述,针对该通路的研究主要集中在中药有效成分上,且作用机制渐趋明朗。对于中药药对及中药复方的研究虽然相对较少,但通过中药药对的合理使用,中药复方的优化组合,药物可多层面的调控 Nrf2 信号通路,明显改善心肌的功能。但目前仍存在问题,在机制探索方面,某些中药有效成分的试验较多,指标水平不高,研究方法多停留在蛋白水平,实验技术较单一;中药复方及药对间如何发挥协同作用的机制尚未明确。因此,未来应通过新兴药理研究方法如网络药理学、基因组学、代谢组学等进行靶点信息的整合,并采用正向验证与信号通路阻断反向研究相结合的方法全面系统的探寻中药作用于该通路的机制,充分挖掘活性更优的中药复方或药对。

[参考文献]

[1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 133(4):447-454.

[2] LEI H, GUO J J, XU F, et al. Cardiomyocyte dimethylarginine dimethylaminohydrolase1 attenuates left-ventricular remodeling after acute myocardial infarction: involvement in oxidative stress and apoptosis [J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(4):28.

[3] WANG C, YUAN Y, WU J, et al. Plin5 deficiency exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by enhancing myocardial fatty acid oxidation and oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141:372-382.

[4] SEVERENS-RIJVERS C A H, AL-NASIRY S, VINCKEN A, et al. Early-pregnancy circulating antioxidant capacity and hemodynamic adaptation in recurrent placental syndrome: an exploratory study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2019, doi:10.1159/000501254.

[5] 苏成福, 龚曼, 韩永光, 等. 葛根总黄酮对氧化应激损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23):159-164.

[6] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17):3221-3247.

[7] DUAN L, XIONG X J, HU J Y, et al. Efficacy and safety of oral Panax Notoginseng saponins for unstable angina patients: a meta-analysis and systematic review [J]. Phytomedicine, 2018, 47:23-33.

[8] 章轶立, 王娟, 李园, 等. 芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭(气虚血瘀证)的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21):162-169.

[9] YU H, SHI L, ZHAO S, et al. Triptolide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injuries in rats by inducing the activation of Nrf2/HO-1 defense pathway [J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(4):325-335.

[10] 王甜甜, 陈淳媛, 杨雷, 等. Nrf2/HO-1 信号轴在氧化应激性疾病中的机制[J]. 中南大学学报:医学版, 2019, 44(1):74-80.

[11] CHEN Q M, MALTAGLIATI A J. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection [J]. Physiol Genomics, 2018, 50(2):77-97.

[12] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865:

- 721-733.
- [13] CUI W, LENG B, WANG G. Klotho protein inhibits H₂O₂-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 Pathways[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(5):1-31.
- [14] ZHAO C, ZHANG Y, LIU H, et al. Fortunellin protects against high fructose-induced diabetic heart injury in mice by suppressing inflammation and oxidative stress via AMPK/Nrf2 pathway regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2):552-559.
- [15] RUOTSALAINEN A K, INKALA M, PARTANEN M E, et al. The absence of macrophage Nrf2 promotes early atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98:107-115.
- [16] ERKENS R, KRAMER C M, LÜCKSTÄDT W, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in Nrf2 knock out mice is associated with cardiac hypertrophy, decreased expression of SERCA2a, and preserved endothelial function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:906-917.
- [17] STROM J, XU B, TIAN X, et al. Nrf2 protects mitochondrial decay by oxidative stress[J]. *FASEB J*, 2016, 30:66-80.
- [18] RAFAEL C, DANIEL R, CAMILA P, et al. Nrf2 as a potential mediator of cardiovascular risk in metabolic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00382.
- [19] QIAO H, SAI X, GAI L, et al. Association between heme oxygenase 1 gene promoter polymorphisms and susceptibility to coronary artery disease: a huge review and meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179:1039-1048.
- [20] KISHIMOTO Y, KONDO K, MOMIYAMA Y. The protective role of heme oxygenase-1 in atherosclerotic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15):3628.
- [21] WANG G, HAMID T, KEITH R J, et al. Cardioprotective and antiapoptotic effects of heme oxygenase-1 in the failing heart [J]. *Circulation*, 2010, 121(17):1912-1925.
- [22] CHEN Y, SAARI J T, KANG Y J. Weak antioxidant defenses make the heart a target for damage in copper-deficient rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 1994, 17:529-536.
- [23] KOSURU R, KANDULA V, RAI U, et al. Pterostilbene decreases cardiac oxidative stress and inflammation via activation of AMPK/NRF2/HO-1 pathway in fructose-fed diabetic rats[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(2):147-163.
- [24] WANG L, CAI G W, DING L, et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on anti-cardiovascular remodeling in-name induced hypertensive mice and its potential mechanisms [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/8067361.
- [25] 杨艺萱, 张兆芳, 刘卉, 等. 当归红芪超滤物对辐射后心肌成纤维细胞的增殖和胶原分泌的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12):136-142.
- [26] GU L L, YE P, LI H L, et al. Lunasin attenuates oxidant-induced endothelial injury and inhibits atherosclerotic plaque progression in ApoE2/2 mice by up-regulating heme oxygenase-1 via PI3K/Akt/Nrf2/ARE pathway [J]. *FASEB J*, 2019, doi: 10.1096/fj.201802251R.
- [27] 栾博, 栾梅, 邱雅慧, 等. 葛根素激活 Nrf2 通路减轻心力衰竭大鼠氧化应激损伤的研究[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(10):1852-1856.
- [28] 李雪亮, 陈兰英, 官紫祎, 等. 降香新黄酮 latifolin 对大鼠急性心肌缺血影响及介导 Nrf2 信号通路机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(20):3974-3982.
- [29] 张妮, 陈兰英, 骆瑶, 等. 降香新黄酮 latifolin 通过 Nrf2/HO-1 通路抗 H9C2 细胞缺氧复氧损伤作用研究[J]. *中药材*, 2019, 42(7):1630-1634.
- [30] LI S, SUN Y, HAN Z, et al. Cytoprotective effects of euxanthone against ox-LDL-induced endothelial cell injury is mediated via Nrf2 [J]. *Life Sci*, 2019, 223:174-184.
- [31] ZHAO T T, YANG T L, GONG L, et al. Isorhamnetin protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury by attenuating apoptosis and oxidative stress in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Gene*, 2018, 666:92-99.
- [32] LUO Y, LU S, DONG X, et al. Dihydromyricetin protects human umbilical vein endothelial cells from injury through ERK and Akt mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(8):1013-1024.
- [33] YANG S Y, CHOU G X, Li Q L. Cardioprotective role of azafrin in against myocardial injury in rats via activation of the Nrf2-ARE pathway[J]. *Phytomedicine*, 2018, 47:12-22.
- [34] NIE P, MENG F J, ZHANG J G, et al. Astragaloside IV exerts a myocardial protective effect against cardiac hypertrophy in rats, partially via activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi:10.1155/2019/4625912.
- [35] WANG J, XIE D Q, HONG D Q, et al. Attenuation of Myocardial ischemia reperfusion injury by Geniposide preconditioning in diabetic rats [J]. *Curr Res Transl Med*, 2019, doi:10.1016/j.retram.2019.03.002.
- [36] MENG Z, LIANG H Y, SI C Y, et al. Asiatic acid inhibits cardiac fibrosis through Nrf2/HO-1 and

- TGF- β_1 /Smads signaling pathways in spontaneous hypertension rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74:e105712.
- [37] 史艳霞,马微. 基于 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径探讨积雪草酸对急性心肌梗死大鼠的影响及其作用机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11): 1133-1139.
- [38] ZENG X F, LI J, LI Z, et al. Ginsenoside Rd mitigates myocardial ischemia-reperfusion injury via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14497-14504.
- [39] QIN Q J, LIN N, HUANG H, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cardiac oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12(2): 1091-1103.
- [40] LI X, DU J R, YU Y, et al. Tanshinone II A inhibits smooth muscle proliferation and intimal hyperplasia in the rat carotidballoon-injured model through inhibition of MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(2): 273-279.
- [41] LIU Z P, WANG J J, HUANG E R, et al. Tanshinone II A suppresses cholesterol accumulation in human macrophages: role of heme oxygenase-1 [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55: 203-213.
- [42] 雷斌,唐玲,张亮,等. 虎杖苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠急性心肌梗死后心肌细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(9): 757-763.
- [43] MAO H, TAO T, WANG X, et al. Zedoaronidol attenuates endothelial cells injury induced by oxidized low-density lipoprotein via Nrf2 activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48: 1468-1479.
- [44] WU Z, ZAI W, CHEN W, et al. Curdione ameliorated doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppressing oxidative stress and activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, doi: 10. 1097/FJC. 00692.
- [45] HAI J Y, LI Y S, ZHAO S J, et al. Triptolide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injuries in rats by inducing the activation of Nrf2/HO-1 defense pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 16(4): 325-335.
- [46] ZHU Y, ZHANG Y J, HUANG X, et al. Z-Ligustilide protects vascular endothelial cells from oxidative stress and rescues high fat diet-induced atherosclerosis via activating multiple NRF2 downstream genes [J]. *Atherosclerosis*, 2019, doi: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2019. 02. 010.
- [47] CHOI E S, YOON J J, HAN B H, et al. Ligustilide attenuates vascular inflammation and activates Nrf2/HO-1 induction and NO synthesis in HUVECs [J]. *Phytomedicine*, 2018, 38: 12-23.
- [48] 王臻,丁慧,杨瑞. 黄连素激活核因子 E2 相关因子/血红素氧合酶-1 增强内皮细胞抗过氧化氢损伤 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(1): 41-47.
- [49] 张雪辰,王镁. 中药药对治疗糖尿病肾病的药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(9): 228-234.
- [50] ZHANG X J, HU H H, LUO J X, et al. A novel Danshensu-tetramethylpyrazine conjugate DT-010 provides cardioprotection through the PGC-1 α /Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (9): 1490-1498.
- [51] LI H, SONG F, DUAN L R, et al. Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10. 1038/srep23693.
- [52] HU T X, WEI G, XI M M, et al. Synergistic cardioprotective effects of Danshensu and hydroxysafor yellow A against myocardial ischemia-reperfusion injury are mediated through the Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 83-94.
- [53] ZHANG H J, CHEN R C, SUN G B, et al. Protective effects of total flavonoids from *Clinopodium chinense* (Benth.) O. Ktze on myocardial injury *in vivo* and *in vitro* via regulation of Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018, 40: 88-97.
- [54] YANG H, LEE S E, JEONG S I, et al. Up-regulation of heme oxygenase-1 by Korean red ginseng water extract as a cytoprotective effect in human endothelial cells [J]. *J Ginseng Res*, 2011, 35(1): 352-359.
- [55] 周丹丹. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 通路探究参附芎泽方对慢性心衰大鼠氧化应激的作用机制 [D]. 西安: 陕西中医药大学, 2018.
- [56] 陈荣昌,杨龙坡,马晓玉,等. 芪冬颐心口服液激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻阿霉素诱导的小鼠心肌损伤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 65-70.
- [57] 李涵,姬广辉,郭立杰,等. 玉香参附汤对心脏骤停大鼠的心肌保护作用及对 Nrf2、NQO1、HO-1 表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(12): 2110-2114.

[责任编辑 周冰冰]