

大黄素在心血管疾病中的应用

张茸祯

【摘要】 大黄素是从草本植物中分离出来的天然蒽醌类衍生物,其活性成分具有利尿、松弛血管、抗菌、抗病毒、抗炎及抗癌等多种作用。多项研究证明大黄素在心血管疾病中具有调控作用,包括动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚及心肌纤维化等。

【关键词】 大黄素;蒽醌类;心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.008

大黄素是天然的蒽醌类衍生物,广泛存在于大黄、虎杖、何首乌等中草药中。大黄素作为传统中药已有 2 000 多年的历史,具有广泛的药理作用,包括抗癌、抗炎、抗氧化和抗菌作用^[1]。大黄素在心血管疾病中可发挥抗炎、抗凋亡、抗心肌肥厚、抗纤维化、抗氧化损伤以及抗平滑肌细胞过度增殖等作用^[2],在心血管疾病治疗中具有广阔的应用前景。然而,大黄素有肾毒性、肝毒性、基因毒性以及口服生物利用度低等缺点,限制了其临床应用^[3]。本文介绍大黄素在抗心血管疾病中应用的相关研究进展,以期对未来心血管疾病的预防与治疗提供新的靶点和思路。

1 大黄素在心血管疾病中的应用

1.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化性心脏病是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,且动脉粥样硬化还可以累及脑、肾等重要脏器以及外周动脉系统。Pang 等^[4]研究发现大黄素不仅可以在 mRNA 和蛋白质水平抑制血管壁中 C 反应蛋白(CRP)的表达,还能够降低高同型半胱氨酸血症大鼠血清 CRP 水平,其机制可能与干扰活性氧(ROS)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,上调过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)的表达有关。白岩等^[5]研究发现,芦荟大黄素可以减轻高脂血症引起的心肌炎性损伤,抑制高脂血症大鼠心肌组织中炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 的表达,在给予芦荟大黄素后大鼠心肌组织中微小 RNA(miRNA)-33 表达水平与对照组相比显著降低,以上研究为大黄素的抗炎和抗动脉粥样硬化作用提供了证据。

王立民等^[6]研究发现,以大黄素作为声敏剂介导的声动力疗法与以 5-氨基酮戊酸(ALA)作为声敏剂介导的声动力疗法有类似的减少动脉粥样硬化斑块大小的作用,而大黄素作为天然中药的提取物,不仅在抗炎、抗纤维化、清除 ROS 等方面具有良好的效果,还能避免化学声敏剂引起的光致敏性皮炎。Shou 等^[7]研究表明,大黄素可逆转缺氧复氧诱导产生的内皮细胞炎症反应,改善缺氧-复氧损伤,降低 PPAR- γ 和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化水平,减少一氧化氮(NO)产生和热休克蛋白(HSP)90/eNOS 分子偶联,恢复肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-8 水平,且其作用可被 GW9662(PPAR- γ 抑制剂)和甲基胍(L-NAME, eNOS 抑制剂)逆转,这表明 PPAR- γ 和 eNOS 参与了大黄素对内皮细胞缺氧损伤的保护作用。以上研究表明,大黄素具有脂质调节、内皮保护以及抗炎等作用,在体内起到抗动脉粥样硬化的效果。

1.2 心肌缺血再灌注损伤

Ye 等^[8]通过大鼠心肌缺血再灌注(I/R)模型在大体水平上证明了大黄素可以抑制细胞焦亡水平,减小体内心肌梗死面积并减轻心肌细胞 I/R 损伤,在心肌细胞缺氧复氧模型的体外实验中发现, Toll 样受体(TLR4)、髓样分化因子(MyD88)、磷酸化的核因子 κ B(NF- κ B)、磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B α)的和 Nod 样受体家族蛋白 3(NLRP3)等炎症因子的表达升高,而大黄素不仅可抑制这些蛋白质的表达,而且还通过抑制炎症通路,抑制细胞焦亡。Zhang 等^[9]研究发现大黄素通过上调混合谱系酶 3(MLK3)调控的 miR-138 以及激活沉默信息调节因子 1(Sirt1)/蛋白激酶 B(AKT)

和 Wnt/ β - 连锁蛋白 (β -catenin) 通路来缓解缺氧导致的 H9C2 心肌细胞的损伤。研究还发现, 大黄素对大脑^[10]、肾脏^[11]以及肠^[12]的 I/R 损伤均具有保护作用。

1.3 心肌肥厚

病理性心肌肥厚是心脏重构的突出特征, 是对心室壁张力增加的初始代偿反应, 但持续的心肌肥厚导致心脏畸形和功能障碍, 最终导致心室扩张和心力衰竭。Evans 等^[13]研究发现大黄素可以阻断由苯肾上腺素 (PE) 或细胞内激动剂佛波醇诱导的心肌细胞肥大, 体外实验证明大黄素是组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂, 可以降低心肌细胞 HDAC 活性以增加组蛋白乙酰化。体内实验还证明大黄素能够抑制暴露于血管紧张素 II (Ang II) 的小鼠心脏中的 HDAC 活性, 减轻其引起的病理性心肌肥厚和心肌纤维化。大黄素不会降低和影响细胞活力, 不是通过细胞毒性作用来减轻病理性心脏肥大。RNA 测序及基因组学结果显示, PE 显著改变了心肌细胞的基因表达, 而大黄素可以使 PE 改变的部分基因正常化, 还可根据基因变化调节组蛋白 H3K9 的乙酰化过程, 发挥抗心肌细胞肥大的作用^[14]。此外, 线粒体功能也是治疗心力衰竭的重要靶点。Gao 等^[15]研究发现大黄素可以阻断激动剂诱导和压力超载诱导的心肌肥厚, 通过调节线粒体去乙酰化酶 3 (SIRT3) 信号通路在缓解心肌肥厚中发挥重要作用, 具有预防心肌肥厚的潜力。

1.4 心肌纤维化

研究发现大黄素通过抑制上皮-间质转化和成纤维细胞活化改善博来霉素导致的肺纤维化^[16]。大黄素同样可以减轻心脏组织的纤维化, Xiao 等^[17]发现小鼠口服大黄素 4 周后因经主动脉缩窄 (TAC) 术后心肌肥厚导致的心脏纤维化明显减少, 同时细胞水平也证实大黄素可通过上调转移相关蛋白 3 (MTA3) 抑制 Ang II 刺激的心脏成纤维细胞的活化, 从而减轻心脏纤维化。

1.5 病毒性心肌炎

柯萨奇病毒 3 (CVB3) 是病毒性心肌炎的主要致病因子, Zhang 等^[18]研究发现, 大黄素在体外和小鼠体内抑制 CVB3 的复制, 一方面大黄素抑制了蛋白激酶 B (AKT) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 激活了重组人翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (4EBP1), 抑制了 5'-TOP 末端寡嘧啶 mRNA 编码的核糖体蛋白 L32 的翻译; 另一方

面大黄素可差异调节多个信号级联, 包括细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) / p90 核糖体 S6 激酶和 Ca^{2+} / 钙调蛋白信号通路, 导致真核延伸因子 2 激酶 (eEF2K) 的激活和真核延伸因子 2 (eEF2) 失活, 抑制 CVB3 病毒蛋白 1 (VP1) 的合成。大黄素的多途径抗病毒作用为临床病毒性心肌炎的治疗提供了思路。其次, 吴常裕等^[19]纳入了 92 例病毒性心肌炎患者, 观察组在对照组药物治疗基础上联合大黄素口服, 结果发现大黄素能有效降低病毒性心肌炎患者血清 IL-23、IL-17、可溶性细胞分化抗原 40 配体 (sCD40L) 水平, 同时改善患者心肌酶学水平及心功能, 提高临床治疗效果, 证实了大黄素在病毒性心肌炎患者中的作用。

1.6 心脏衰老

随着年龄增长, 心脏衰老导致心脏结构和功能的变化, 与老年人心血管疾病风险增加和心脏功能受损有关。Li 等^[20]研究发现大黄素及其衍生物康乐欣通过增加线粒体自噬的关键调节剂 parkin, 介导了线粒体自噬, 改善了衰老引起的心脏重构和心脏功能恶化。更重要的是, 康乐欣比大黄素的功效更强, 对 parkin 有更强的结合亲和力。该研究结果表明, 康乐欣和大黄素可能是预防和治疗心脏衰老的潜在候选药物, 通过对大黄素在蒽环羟基上的化学修饰, 药物表现出更好的溶解度和生物活性, 和更低的毒性, 为大黄素的临床应用提供了实验支持。

2 小结

大黄素可以通过不同的分子靶点发挥抗心血管疾病作用。尽管该研究领域取得了令人鼓舞的成果, 但目前大多尚处于基础实验阶段, 如何提高大黄素生物利用度、减少毒性, 是未来研究中需攻关的难关。

参 考 文 献

- [1] Cui Y, Chen LJ, Huang T, et al. The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(6):425-435.
- [2] Li QQ, Gao J, Pang XH, et al. Molecular mechanisms of action of emodin: as an anti-cardiovascular disease drug[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:559607.
- [3] Luo N, Fang J, Wei LQ, et al. Emodin in atherosclerosis prevention: pharmacological actions and therapeutic potential[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 890:173617.
- [4] Pang XM, Liu JT, Li YX, 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.

- [5] 白岩, 苏振丽, 孙瀚麒, 等. 芦荟大黄素对高脂血症大鼠心肌炎作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(1):11-14.
- [6] 王立民, 刘有旺, 王恩波, 等. 以大黄素为声敏剂介导声动力疗法对小鼠动脉粥样硬化治疗作用的研究[J]. 医学信息, 2018, 31(6):58-60.
- [7] Shou XL, Zhou RF, Zhu LY, et al. Emodin, a Chinese herbal medicine, inhibits reoxygenation-induced injury in cultured human aortic endothelial cells by regulating the peroxisome Proliferator-Activated receptor- γ (PPAR- γ) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:643-651.
- [8] Ye BZ, Chen XD, Dai SS, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:975-990.
- [9] Zhang XZ, Qin QJ, Dai HY, et al. Emodin protects H9c2 cells from hypoxia-induced injury by up-regulating miR-138 expression[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(3):e7994.
- [10] Li Y, Xu QQ, Shan CS, et al. Combined use of emodin and ginsenoside Rb1 exerts synergistic neuroprotection in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:943.
- [11] Wang YQ, Liu Q, Cai JY, et al. Emodin prevents renal ischemia-reperfusion injury via suppression of CAMKII/DRP1-mediated mitochondrial fission[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 916:174603.
- [12] 祁蕾, 苑博, 傅强. 缺氧/再复氧与脂多糖激活肠上皮细胞核转录因子- κ B和低氧诱导因子-1 α 信号通路以及大黄素对其的干预作用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6):409-414.
- [13] Evans LW, Bender A, Burnett L, et al. Emodin and emodin-rich rhubarb inhibits histone deacetylase (HDAC) activity and cardiac myocyte hypertrophy[J]. J Nutr Biochem, 2020, 79:108339.
- [14] Evans L, Shen Y, Bender A, et al. Divergent and overlapping roles for selected phytochemicals in the regulation of pathological cardiac hypertrophy[J]. Molecules, 2021, 26(5):1210.
- [15] Gao J, Zhang KL, Wang Y, et al. A machine learning-driven study indicates emodin improves cardiac hypertrophy by modulation of mitochondrial SIRT3 signaling[J]. Pharmacol Res, 2020, 155:104739.
- [16] Guan RJ, Wang X, Zhao XM, et al. Emodin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by suppressing epithelial-mesenchymal transition and fibroblast activation[J]. Sci Rep, 2016, 6:35696.
- [17] Xiao D, Zhang Y, Wang R, et al. Emodin alleviates cardiac fibrosis by suppressing activation of cardiac fibroblasts via upregulating metastasis associated protein 3[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(4):724-733.
- [18] Zhang HM, Wang FP, Qiu Y, et al. Emodin inhibits coxsackievirus B3 replication via multiple signalling cascades leading to suppression of translation[J]. Biochem J, 2016, 473(4):473-485.
- [19] 吴常裕, 杨海燕. 大黄素对病毒性心肌炎患者的疗效及血清指标的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(9):39-42.
- [20] Li HM, Liu X, Meng ZY, et al. Kanglexin delays heart aging by promoting mitophagy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3):613-623.

(收稿:2022-06-18 修回:2022-10-24)

(本文编辑:丁媛媛)