

青蒿素及其衍生物在心血管疾病中的应用

白楠 詹成创 王健 李为民

【摘要】 青蒿素及其衍生物除抗疟疾外,对心血管系统也具有保护作用。青蒿素通过增加收缩型血管平滑肌细胞基因表达、干扰心室肌细胞动作电位、抑制心肌间质纤维化等机制,发挥抑制动脉粥样硬化、抗心律失常、抑制心肌梗死等作用,为临床治疗心血管系统相关疾病提供新思路。

【关键词】 青蒿素;衍生物;心血管病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.008

青蒿素是从菊科植物青蒿中提取分离的一种具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物,其衍生物主要包括双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚等。青蒿素及其衍生物是经典的一线抗疟疾药^[1],还具有抗肿瘤^[2]、抗炎^[3]、抗病毒^[4]、抗菌^[5]、抗纤维化^[6]以及治疗系统性红斑狼疮^[7]等多种药理作用。研究发现,青蒿素及其衍生物在心血管领域也有治疗作用。

1 青蒿素与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的发展与血管平滑肌细胞(VSMC)表型转化有关^[8]。Du 等^[9]研究表明,青蒿素可减少动脉粥样硬化小鼠模型主动脉粥样斑块面积,其作用机制可能与 VSMC 收缩型相关基因表达增加密切相关;通过 RNA 序列富集差异与基因表达差异进一步分析高脂饮食动脉粥样硬化组和青蒿素治疗组小鼠主动脉总 RNA 发现,治疗组有 220 个基因表达上调,其中 VSMC 收缩型相关基因上调最为显著,这些改变的基因主要于 VSMC 分化过程富集,表明青蒿素抗动脉粥样硬化作用机制可能与 VSMC 收缩型相关基因表达相关;体外细胞模型证明青蒿素可以有效逆转血小板源性生长因子(PDGF)介导的 VSMC 迁移和增殖。

巨噬细胞来源的泡沫细胞在内膜中积累对动脉粥样硬化早期斑块的形成和稳定至关重要^[10]。巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中起保护作用,有助于促进胆固醇外排^[11]。以往研究表明自噬可维持大多数细胞的胞质内稳态,并在多种疾病包括癌

症、神经退行性病变和动脉硬化^[12]中发挥重要作用。自噬主要受两种信号通路的调控:一种是涉及磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的抑制通路,另一种是涉及 PI3K/Beclin1 的诱导通路^[11]。研究发现,青蒿素可有效的抑制高脂饮食 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化泡沫细胞的转化,进而阻止动脉粥样硬化斑块的形成^[13]。青蒿素促进蛋白激酶(AMPK)的活化,抑制 mTOR 和 Unc-51 样激酶 1(ULK1)的磷酸化,增加自噬相关蛋白 LC3-II 的积累和 P62 的降解,从而增强巨噬细胞的自噬功能;青蒿素抑制由氧化低密度脂蛋白(oxLDL)刺激巨噬细胞引起的炎症反应,同时青蒿素还可缓解 oxLDL 诱导巨噬细胞自噬的破坏。敲除 AMPK 基因可以消除青蒿素对 mTOR 和 ULK1 磷酸化的抑制作用,提示青蒿素可能通过调节 AMPK/mTOR 自噬信号通路进而起到抗动脉硬化作用。研究发现,青蒿素通过上调 AMPK 的活性、下调核因子 κ B(NF- κ B)的磷酸化以及抑制核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域 3(NLRP3)炎症小体激活,进一步抑制小鼠主动脉粥样硬化^[14]。

2 青蒿素与心律失常

青蒿素具有抗心律失常作用。Ai 等^[15]发现,青蒿素通过干扰心室肌细胞外向整流 K⁺ 电流、抑制胞内 Ca²⁺ 释放,发挥抗心律失常作用。实验发现,青蒿素抑制动作电位的去极化和复极化的作用呈浓度和时间依赖性,调整动作电位并激活 Na⁺ 离子和 N 型 Ca²⁺ 离子通道,可非选择性地抑制特定的神经元而对抗大鼠心律失常^[16]。青蒿素对以上离子通道的作用具有可逆性。缝隙连接蛋白(Cx)43

对维持正常的心脏电传导至关重要。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在心肌梗死(心梗)后显著增加,可促进 Cx43 的去磷酸化及降解^[17]。Gu 等^[18]研究发现,采用 75 mg/(kg·d)青蒿素喂养心梗模型大鼠 4 周后可显著提高大鼠心室颤动阈值(VFT),与假手术组相比,心梗模型组室性心律失常诱发率显著高于假手术组。然而,青蒿素治疗组的诱发率明显降低($P<0.05$),VFT 可反映心室颤动的易感性,VFT 在心梗模型组中显著降低,而在青蒿素治疗组中仅略微降低。与假手术组相比,心梗模型组 Cx43 的 mRNA 水平在梗死边缘区域明显下调。然而青蒿素治疗组 Cx43 基因表达水平明显高于心梗模型组。同时梗死边缘区域 TNF- α 水平明显降低($P<0.05$),证实了青蒿素有减少心梗后室性心律失常的保护作用。青蒿素调节 Cx43 去磷酸化的确切机制尚未明确,可能与其抑制 TNF- α 增加有关。

已明确微小 RNA(miRNA)可通过调控靶基因 miRNA 的表达调节心脏的兴奋性,并参与调节心脏自律性、传导、复极和离子转运,以及心肌细胞的凋亡和纤维化^[19]。动物实验研究发现,青蒿素可调控 miRNA,改善左室后负荷增加引起的室性心律失常。主动脉缩窄鼠实验模型中,治疗组为不同浓度梯度青蒿素干预组,对 16 个 miRNA 行基因组学分析,结果表明除 rno-miR-370-3P、rno-miR-6319、rno-miR-21-3p 和 rno-miR-204-5pRNA 外,其他候选 miRNA 均高表达^[20],提示 miRNA 可能是青蒿素治疗左室后负荷增加所引起的室性心律失常的靶点。然而,还需要进一步验证 miRNA 和信号通路之间的关系及机制。

此外,研究发现青蒿素能降低心力衰竭(心衰)兔的心率,推测与青蒿素对心衰兔窦房结超极化激活环核苷酸门控(HCN)通道及 If 电流的作用有关^[21],其离子通道机制尚需更多的实验进一步探究。

3 青蒿素与心梗

NF- κ B 转录激活途径被认为是炎症反应的主要调节因子。NF- κ B 在急性心梗后心肌损伤的细胞因子和炎症因子等激活中起着关键作用。Gu 等^[22]通过结扎 SD 大鼠冠状动脉左前降支构建动物心梗模型,分别给予青蒿素和羧甲基纤维素治疗,4 周后发现青蒿素治疗组的大鼠生存率明显高于羧甲基纤维素组,超声心动图显示心脏功能、心肌纤维化水平以及左室维度得到明显改善(P 均

<0.05),其主要机制是通过抑制 NF- κ B 途径,阻断核因子 κ B 抑制蛋白 α (κ B α)磷酸化从而削弱心梗后的心肌间质纤维化。

心梗后释放炎症因子对心肌重构及交感神经重构起重要作用,抑制炎症因子释放可减轻交感神经重构。Gu 等^[23]观察青蒿素对大鼠心梗 4 周后促炎介质产生和巨噬细胞数量的抑制情况,发现青蒿素可抑制心梗区域交感神经重构;与对照组相比,青蒿素显著降低了生长相关蛋白 43(GAP43)、神经生长因子(NGF)和酪氨酸羟化酶抗体(TH)的蛋白表达水平(P 均 <0.05)。此外,实验还证明了青蒿素显著抑制心梗后 IL-1、TNF- α 的蛋白表达水平和巨噬细胞的浸润($P<0.05$)。然而,青蒿素治疗组的梗死面积较小 $[(34.32 \pm 1.68)\%]$,且与对照组相似 $[(33.18 \pm 1.42)\%]$ 。推测青蒿素抑制交感神经重构不是通过减少心肌梗死的面积,而是通过抑制炎症反应和降低神经生长因子表达起作用,表明青蒿素在心梗后交感神经重构中的潜在应用价值。

4 青蒿素与慢性心力衰竭

青蒿素具有改善心衰的作用。实验表明在容量超负荷合并压力超负荷的心衰兔模型中,与模型组比较,青蒿素组左室收缩末期及舒张末期内径和容积明显缩小,左室射血分数和短轴缩短率均升高,提示青蒿素可明显改善心衰兔的心功能^[21]。但该研究只探讨青蒿素对心衰兔的表观功能学作用,其作用机制仍需进一步探究。

5 青蒿素与糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病以心肌纤维化、心脏代谢失调、左室结构和功能改变为特征,最终进展为心衰^[24]。青蒿素可减轻糖尿病心肌病心肌纤维化,明显改善心脏收缩功能,在一定程度上改善心脏舒张功能^[25]。

6 青蒿素与其他心血管病

Hakacova 等^[26]发现,青蒿琥酯可治疗人疱疹病毒-6(HHV-6)所致的病毒性心肌炎。儿童 HHV-6 心肌炎患者经青蒿琥酯治疗后,临床症状和心功能改善,心肌内膜活检显示心肌 HHV-6B 的 DNA 水平下降,且无药物不良反应。一项前瞻性临床试验研究,共分析了 43 例新型冠状病毒(COVID-19)肺炎确诊患者,其中 18 例接受青蒿琥酯治疗,青蒿琥酯联合治疗组症状明显改善时间 $[(3.33 \pm 1.91)d]$ 对 $(4.84 \pm 2.19)d$ 、COVID-19 核酸检测转阴时间 $[(4.72 \pm 2.16)d]$ 对 $(6.68 \pm 3.76)d$ 、肺部病灶开始吸收时间

[(5.39 ± 2.36) d 对 (7.48 ± 3.78) d]、病灶吸收 > 70% 时间 [(14.11 ± 4.16) d 对 (17.04 ± 4.42) d] 以及住院时间 [(16.56 ± 3.71) d 对 (18.04 ± 3.97) d] 均明显短于常规治疗组 (P 均 < 0.05), 证明了青蒿琥酯可缩短新型冠状病毒肺炎的治疗时间, 改善预后, 消除病原体^[27]。虽然青蒿琥酯作用机制尚不清楚, 但是以往研究证明, 青蒿素及其衍生物主要的抗病毒机制是通过抑制病毒核酸复制、破坏病毒核酸结构及干扰病毒代谢发挥药理作用^[5]。此外, 青蒿素及其衍生物可显著降低细胞炎性因子水平, 如白细胞介素 (IL)-1、IL-2、IL-6、干扰素 (IFN)、CC 类趋化因子配体 2 (CCL2) 等, 进而减少因炎性因子对心血管系统造成的损害^[4,14]。

7 青蒿素的适用患者

有文献报道, 采用不同浓度梯度的青蒿素喂养大鼠, 高浓度青蒿素可导致 I 型二度或 II 型一度房室传导阻滞。但疟疾患者治疗结果的荟萃分析已证实青蒿素的安全性^[20]。典型瞬时受体电位 3 (TRPC3) 是调节细胞 Ca^{2+} 通透性的非电压门控阳离子通道蛋白。Urban 等^[28] 研究发现, 青蒿素可以在大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞内通过激活 TRPC3 通道诱导 Ca^{2+} 进入, 且电生理记录证实了青蒿素对 TRPC3 通道的激活具有可逆性, 其激活作用可被 TRPC3 通道抑制剂所抑制。以往研究证明 TRPC3 蛋白在心肌纤维化发展过程中发挥一定作用, 通过使细胞内 Ca^{2+} 超载促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转变。心房颤动的发病机制在很大程度上依赖于结构重构和电重构, 而电重构又加速了心肌纤维化^[29], 提示激活 TRPC3 通道可诱发心房颤动。

大量研究已表明青蒿素及其衍生物在心血管疾病治疗方面具有一定作用, 但机制尚不清楚, 有待于进一步探索。

参 考 文 献

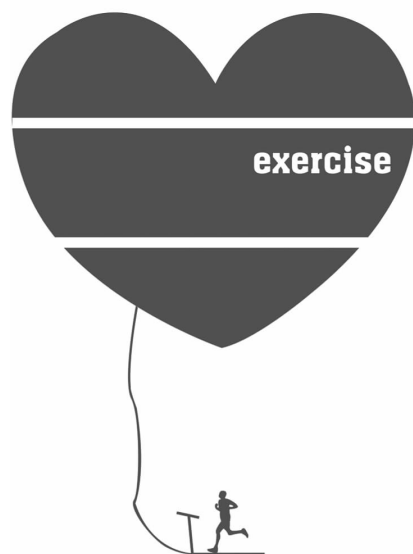
- [1] Tu Y. Artemisinin-a gift from traditional chinese medicine to the world (nobel lecture)[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(35):10210-10226.
- [2] Laleve A, Panozzo C, Kühl I, et al. Artemisinin and its derivatives target mitochondrial c-type cytochromes in yeast and human cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5):118661-118671.
- [3] Wang KS, Li J, Wang Z, et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(1):28-36.
- [4] D'Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, et al. The use

- of antimalarial drugs against viral infection [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(1):85.
- [5] Johnson BK, Abramovitch RB. Small molecules that sabotage bacterial virulence [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(4):339-362.
- [6] Zhang B, Liu P, Zhou Y, et al. Dihydroartemisinin attenuates renal fibrosis through regulation of fibroblast proliferation and differentiation [J]. *Life Sci*, 2019, 223:29-37.
- [7] Li WD, Dong YJ, Tu YY, et al. Dihydroartemisinin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF- α and blocking the signaling pathway NF- κ B translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(8):1243-1250.
- [8] Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12):727-744.
- [9] Du H, Zhao Q, Zang H, et al. Artemisinin attenuates the development of atherosclerotic lesions by the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching [J]. *Life Sci*, 2019, 237:116943.
- [10] Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [11] Shao BZ, Han BZ, Zeng YX, et al. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(2):150-156.
- [12] Martinet W, De Meyer GRY. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential [J]. *Circ Res*, 2009, 104(3):304-317.
- [13] Cao Q, Du H, Fu X, et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE^{-/-} mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(4):321-332.
- [14] Jiang Y, Du H, Liu X, et al. Artemisinin alleviates atherosclerotic lesion by reducing macrophage inflammation via regulation of AMPK/NF- κ B/NLRP3 inflammasomes pathway [J]. *J Drug Target*, 2020, 28(1):70-79.
- [15] Ai J, Gao HH, He SZ, et al. Effects of matrine, artemisinin, tetrandrine on cytosolic [Ca^{2+}]i in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(6):512-515.
- [16] Qiao G, Li S, Yang B, et al. Inhibitory effects of artemisinin on voltage-gated ion channels in intact nodose ganglion neurones of adult rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(4):217-224.
- [17] Wen H, Jiang H, Lu Z, et al. Carvedilol ameliorates the decreases in connexin 43 and ventricular fibrillation threshold in rats with myocardial infarction [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218(2):121-127.
- [18] Gu Y, Wu G, Wang X, et al. Artemisinin prevents electric remodeling following myocardial infarction possibly by

- upregulating the expression of connexin 43 [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4):1851-1856.
- [19] Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac conduction[J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(8):907-912.
- [20] Xu X, Zhang Q, Song H, et al. Effects of artemisinin on ventricular arrhythmias in response to left ventricular afterload increase and microRNA expression profiles in wistar rats[J]. PeerJ, 2018, 6:e6110.
- [21] 史钰芳, 杨靖, 苗思露. 青蒿素对心衰兔心功能及窦房结功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(1):31-34.
- [22] Gu Y, Wang X, Wang X, et al. Artemisinin attenuates post-infarct myocardial remodeling by down-regulating the NF- κ B pathway[J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 227(3):161-170.
- [23] Gu Y, Wang X, Wu G, et al. Artemisinin suppresses sympathetic hyperinnervation following myocardial infarction via anti-inflammatory effects[J]. J Mol Histol, 2012, 43(6): 737-743.
- [24] Levick SP, Widiapradja A. The diabetic cardiac fibroblast: mechanisms underlying phenotype and function[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3):970.
- [25] 李俊龙, 曹新冉, 王莹, 等. 青蒿素对糖尿病心脏病大鼠心功能及纤维化的影响[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 70-73.
- [26] Hakacova N, Klingel K, Kandolf R, et al. First therapeutic use of artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in a child [J]. J Clin Virol, 2013, 57(2): 157-160.
- [27] 林艳荣, 吴锋耀, 谢周华, 等. 青蒿琥酯治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 417-420.
- [28] Urban N, Schaefer M. Direct activation of TRPC3 channels by the antimalarial agent artemisinin [J]. Cells, 2020, 9(1):202.
- [29] Han L, Li J. Canonical transient receptor potential 3 channels in atrial fibrillation [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 837:1-7.

(收稿:2020-04-08 修回:2020-07-16)

(本文编辑:丁媛媛)



运动演绎精彩

健康成就未来