

灯盏花素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展

张英平, 曲辅政

滨州医学院烟台附属医院心血管内科, 山东 烟台

收稿日期: 2021年12月26日; 录用日期: 2022年1月16日; 发布日期: 2022年1月29日

摘要

缺血性心脑血管疾病是由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等导致心脏、大脑及全身组织发生的缺血性心血管和脑血管疾病。缺血性心脑血管疾病遗留的器质性损伤和功能性障碍一直是困扰临床医生的难题。中医药在治疗缺血导致的细胞血管损伤疾病方面具有广泛的临床经验, 其中灯盏花素是心脑血管疾病治疗中的常用药物, 常与其他药物联合应用, 在心脑血管疾病的治疗中发挥重要作用。灯盏花素具有舒张血管、降低血管张力、增加脑血流量、改善微循环和抗血小板聚集等多种药理作用, 在临床已广泛应用于治疗各种心脑血管疾病, 现综述灯盏花素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展。

关键词

灯盏花素, 缺血性心脑血管疾病, 抗氧化应激, 抗炎介质释放

Molecular Mechanism of Scutellarin in the Prevention and Treatment of Ischemic Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Review

Yingping Zhang, Fuzheng Qu

Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Dec. 26th, 2021; accepted: Jan. 16th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

Ischemic cardiovascular disease (ICVD) is an ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease

文章引用: 张英平, 曲辅政. 灯盏花素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 646-651. DOI: 10.12677/acm.2022.121096

that occurs in the heart, brain, and systemic tissues as a result of hyperlipidemia, thick blood, atherosclerosis, and hypertension. The legacy of organic damage and functional impairment from ischemic cardio-cerebrovascular disease has been a difficult problem that plagues clinicians. Traditional Chinese medicine has extensive clinical experience in the treatment of diseases with cell vascular injury due to ischemia, among which scutellarin is a common drug used in the treatment of cardio-cerebrovascular diseases, often in combination with other drugs, and plays an important role in the treatment of cardio-cerebrovascular diseases. Scutellarin has many pharmacological effects, such as relaxing blood vessels, reducing vascular tone, increasing cerebral blood flow, improving microcirculation and antiplatelet aggregation, and has been widely used in the clinic for the treatment of various cardiovascular and cerebrovascular diseases. This review summarizes the molecular mechanisms of scutellarin in the prevention and treatment of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords

Scutellarin, Ischemic Cardiovascular and Cerebrovascular Disease, Antioxidative Stress, Anti-Inflammatory Mediator Release

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

灯盏花素是由菊科植物短葶飞蓬中的黄酮类化合物提取出来的, 而野黄芩苷是灯盏花素中最主要的有效成分。黄芩苷在中国传统上是一种活血改善循环的药物, 用于改善心脑血管等器官的血液供应。灯盏花素有广泛的药理作用, 包括扩张血管、缺血/再灌注保护、抗炎、保护内皮细胞、改善纤维化、抗细胞焦亡、降低血管阻力及改善勃起功能障碍等作用。对于发生于组织及器官的缺血性疾病的治疗, 具有较好的临床疗效。

2. 抗氧化应激

当心肌细胞出现缺血缺氧时, 大量的超氧阴离子自由基会从损伤的心肌组织中释放, 在恢复血流氧气供应后, 氧自由基(ROS)会大量生成并对心肌组织造成损伤。反应组织损伤的指标有以下几个: 乳酸脱氢酶(LDH)反映细胞损伤程度的指标; 丙二醛(MDA)是反映组织过氧化损伤程度的客观指标; 抗氧化酶(SOD、CAT)具有清除氧自由基, 缓解氧化损伤的作用。王妮妮等[1]研究灯盏花素对血管内皮细胞的影响, 结果表明经灯盏花素的预处理后, 可对微血管内皮细胞的过氧化损伤产生保护作用。吕英俊等[2]研究灯盏花素对大鼠心肌梗后的影响, 结果提示灯盏花素能够恢复心肌梗死后大鼠已耗尽的抗氧化能力而抑制其氧化应激反应。Wang Z [3]等通过对新生大鼠心肌细胞 h9c2 进行糖氧剥夺 2 小时, 然后复氧 6 小时建立缺血再灌注模型, 发现灯展花素可能通过增强 JAK2/stat3 通路调节缺氧复氧诱导的氧化应激。

3. 抑制炎症介质的释放

缺血再灌注损伤会导致炎症因子的是释放, 其在心肌梗死后的发病机制和愈合过程中至关重要, 而炎症因子的主要来源就是损伤的心肌细胞, 因此炎症细胞因子的释放被认为是心肌细胞损伤的重要标志。缺血再灌注后机体的炎症反应被激活, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)、白细胞介

素 $1-\beta$ (IL- 1β)、白介素-6 (IL-6)等细胞因子被大量分泌释放。吕英俊等[2]研究表明, 灯盏花素处理后的大鼠组织中炎症因子释放减少, 提示灯盏花素可抑制炎症反应。陈志清等[4]研究表明经灯盏花素预处理后的大鼠心肌组织炎症反应明显减低。Zhu Li [5]等研究发现灯盏花素中的有效成分黄芩苷具有减少 TNF- α 和 IL-6 的水平的作用。

Toll 样受体(TLR)在脑损伤后的胶质细胞和神经元中广泛表达, 对细胞及神经元产生保护作用[6]。丁丹等[7]研究灯盏花素对缺氧复氧诱导心肌细胞影响时, 对大鼠心肌进行缺氧复氧处理, 证明灯盏花素可通过胆碱能抗炎调节下的 NF- κ B 通路有效发挥了对心肌保护作用。

NLRP3 炎症小体在心肌缺血再灌注损伤的恢复中起重要作用。抑制 NLRP3 可抑制小鼠心肌缺血再灌注(I/R)后的炎症损伤, 因此, NLRP3 可能是减少心肌缺血再灌注损伤的潜在靶点。灯盏花素可以阻止缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡和炎症反应, 其保护作用可能与 Akt/mTORC1/NLRP3 信号通路有关[8]。

脑出血后, 在缺血、缺氧等条件下, 脑内各种细胞产生的炎症因子及其血管活性物质会增加血脑屏障的通透性, 加重血肿周围水肿。Chen Zupeng 等[9]通过探讨灯盏花素吸入对大鼠脑出血后脑损伤和脑水肿的影响, 发现在治疗大鼠脑出血时, 灯盏花素吸入可以有效改善脑微循环, 保护脑细胞。可能是通过下调骨膜蛋白的表达来抑制 NF- κ B 信号通路实现的。

4. 保护内皮细胞

内皮细胞形成血管的内壁, 具有多种功能, 包括调节血管的收缩和舒张, 进而调节血压、参与凝血抗凝和纤溶等, 在一些特殊的器官内负责过滤功能(如肾小球)。内皮细胞损伤会导致血管舒张功能受损、血管平滑肌细胞增殖和血管过度收缩等各种血管功能障碍, 临床中血清一氧化氮与内皮素的水平均用于表示血管内皮的舒张与收缩功能。内皮素对维持血管弹性及调节心血管系统的功能起重要作用。eNOS/cGMP/PKA 通路在内皮依赖性舒张中起关键作用。L-精氨酸通过激活内皮一氧化氮合酶(eNOS)生成的内皮一氧化氮激活鸟苷酸环化酶并产生 cGMP, 从而导致 PKG 介导的血管舒张。于学江等[10]通过建立糖尿病大鼠模型, 进一步研究灯盏花素的机制, 结果表明灯盏花素能使大鼠组织内皮素基因表达下降, 减少了内皮素的生成, 进而对机体内皮细胞产生保护作用。李钊飞等[11]研究也证明了灯盏花素细胞损伤存在保护作用, 其机制可能与炎症反应相关。对王妮妮等[1]研究同样也证实灯盏花素对血管内皮存在保护作用。祝孔辉等[12]研究丁苯酞联合灯盏花素对急性脑梗死患者的影响, 结果表明两种药物联合应用可改善患者血管内皮功能, 对患者有较好的疗效。Li L [13]等在模拟缺氧-复氧损伤的体外, 培养人心脏微血管内皮细胞的研究中发现, 蛋白激酶 G- 1α (PKG- 1α)是灯盏花素的可能靶点后, 进一步研究了 PKG- 1α 的磷酸化状态, 结果表明灯盏花素对缺氧复氧的心脏内皮细胞产生保护作用, 并且与 PKG- 1α 的表达和磷酸化有关。

5. 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是指机体受到体内外刺激时激发细胞内死亡程序导致细胞死亡的过程。近年来的研究证明 p53 基因及 Bax 分别是细胞凋亡的激活及促进因子, p53 激活的心肌细胞凋亡可被抗凋亡基因 Bcl-2 阻断, 说明 Bcl-2 是强有力的抗凋亡因子。bcl-2 蛋白通过减少活性氧的产生, 并与促凋亡蛋白(如 Bax 和 Bid)相结合, 阻断细胞色素 c 的释放和抑制 caspases 的激活, 在抑制细胞死亡中发挥重要作用。Liu Yiming [14]等研究证实了灯盏花素在大鼠大脑皮质缺血 2 h 再灌注 24 h 后的抗凋亡效果。此外, 灯盏花素显著增加了 bcl-2 蛋白的表达, 同时显著降低了 caspase-3 蛋白和 caspase-3 酶的活性。Chen ZQ 等[15]研究灯盏花素对大鼠冠状动脉微栓塞的影响, 其结果表明灯盏花素可能通过调节 PI3K/蛋白激酶 B (Akt)糖原合成酶激酶(GSK- 3β)通路抑制心肌凋亡, 从而改善冠状动脉微栓塞诱导的心功能障碍, 减轻心肌损伤。

6. 抗细胞纤维化

纤维形成是一个普遍的过程, 在特定的细胞因子及促氧化环境下, 大量细胞因子的失调导致组织内稳态受损, 可导致广泛的组织纤维化。纤维化与大多数器官的功能不全有关。一项研究表明灯盏花素可以通过抑制心脏内皮-间质转化, 来预防异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化, 这可能与 Notch 通路有关[16]。

Yan L 等[17]研究发现灯盏花素通过阻断 $\text{pkc-}\alpha$ 抑制心肌肥大、炎症和纤维化, 并且进一步证实 $\text{pkc-}\alpha$ 依赖的 ERK1/2、PI3K/AKT、NF- κ B 和 smad2/3 信号通路是灯盏花素抑制作用的靶点。

对近年来随着对转化生长因子 β (TGF- β)/Smad 信号传导系统研究的加深, TGF- β /Smad 在器官纤维化中的作用逐渐引起了人们的重视。Peng L 等[18]研究灯盏花素对肺纤维化的影响实验中, 表明灯盏花素能抑制上皮-间质转化的发生, 可通过 NF- κ B/NLRP3 信号通路抑制博来霉素诱导的肺纤维化。

7. 抗细胞焦亡

细胞焦亡一种由炎症小体引起的细胞程序性裂解死亡的形式, 焦亡是一种溶解性的过程, 其特点是细胞肿胀, 最终裂解, 并且伴随炎症因子的释放进一步激活炎症反应[19]。由于它于先天免疫及疾病有关, 已获得越来越多的关注[20]。

王少华等[10]研究灯盏花素对大鼠双侧颈总动脉进行永久结扎建立慢性脑缺血(CCI)动物模型, 通过 Western blot 法检测大鼠海马组织中 NLRP3、Caspase 1、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、cleaved Caspase-3 等蛋白表达, 结果表明灯盏花素可能通过抑制细胞焦亡等途径改善 CCI 大鼠认知功能。

8. 调节钙离子通道

根据对灯盏花素的体外研究, 灯盏花素可以在不影响内皮功能、 α 受体、 β 受体的条件下, 以浓度依赖的方式缓解去甲肾上腺素引起的血管收缩。有人认为其作用机制可能与抑制钙离子通道有关。

9. 抗凝作用

凝血、抗凝与纤溶三大系统相互制约、相互平衡, 在生理止血中起着重要作用。另一方面, 这种相互作用也可能是引起各种疾病的共同主线, 特别是心脏病、癌症和炎症等疾病。一项研究表明, 灯盏花素提取物可显著延长凝血时间和凝血酶原时间, 进而影响抗凝作用[21]。

10. 保护神经元

脑梗死又称缺血性卒中, 是我国最大死因之一, 除致死率高外, 还具有高发病率、高致残率等特点, 给患者、家庭、社会带来沉重的心理、经济负担。对脑梗后神经功能的恢复及减少梗死后遗症显得尤为重要。范娅丹[22]等研究发现, 灯盏素与芍药苷联合应用内对大鼠脑缺血后损伤具有一定的保护作用, 其机制与上调 Sonic Hedgehog (Shh) 通路关键蛋白分子表达量有关。姚璐[23]等研究发现灯盏花素可明显降低缺氧缺血性脑损伤大鼠的脑组织水肿, 降低 HIF-1 α (缺氧诱导因子-1 α) 和 AQP9 (水通道蛋白 9) 的表达, 抑制神经细胞凋亡, 发挥脑保护作用。Li F 等[24]研究发现灯盏花素通过上调 Nrf2 及其相关下游蛋白的表达发挥作用, 减轻或减弱创伤性脑损伤诱导的神经元细胞凋亡, 改善神经行为功能。

11. 总结

综上所述, 灯盏花素在缺血性心脑血管疾病中的应用十分广泛, 具有明显的心脏、肺脏、脑保护作用, 其可能通过多靶点、多环节发挥作用。灯盏花素对组织缺血缺氧损伤的保护作用的实现是各个机制相辅相成的结果。通过对灯盏花素的组织损伤保护作用机制的研究, 可以为减轻组织缺血缺氧损伤寻找作用靶点。

参考文献

- [1] 王妮妮, 叶宏, 孙林, 等. 灯盏花素促进缺血/再灌注损伤的微血管内皮细胞自噬、抑制氧化损伤及凋亡[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 946-951.
- [2] 吕英俊, 余平, 陈骅, 等. 灯盏花素对急性心肌梗死大鼠心功能及氧化应激、炎症反应的影响[J]. 新中医, 2021, 53(4): 10-15.
- [3] Wang, Z., Yu, J., Wu, J., et al. (2016) Scutellarin Protects Cardiomyocyte Ischemia-Reperfusion Injury by Reducing Apoptosis and Oxidative Stress. *Life Sciences*, **157**, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.018>
- [4] 陈志清, 黄骏文, 周游, 等. 灯盏花素对大鼠冠状动脉微栓塞后心肌炎症反应的影响及意义[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(5): 805-810.
- [5] Li, Z., Zhang, X.B., Gu, J.H., Zeng, Y.Q. and Li, J.T. (2020) Breviscapine Exerts Neuroprotective Effects through Multiple Mechanisms in APP/PS1 Transgenic Mice. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **468**, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03698-7>
- [6] Tajalli-Nezhad, S., Karimian, M., Beyer, C., Atlasi, M.A. and Azami Tameh, A. (2019) The Regulatory Role of Toll-Like Receptors after Ischemic Stroke: Neurosteroids as TLR Modulators with the Focus on TLR2/4. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 523-537. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2953-2>
- [7] 丁丹, 焦丽华, 王雪臣, 等. 灯盏花素对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡及 NF- κ B 通路信号分子 α 7nAChR、p65、I κ B- α 的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1480-1483.
- [8] Xu, L.J., Chen, R.C., Ma, X.Y., Zhu, Y., Sun, G.B. and Sun, X.B. (2020) Scutellarin Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing NLRP3 Inflammasome Activation. *Phytomedicine*, **68**, Article ID: 153169. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153169>
- [9] Chen, Z., Wang, C., Liu, Y., et al. (2020) Protective Effects of Medicinal Plant Breviscapine on Postcerebral Hemorrhage in Rats. *Journal of Integrative Neuroscience*, **19**, 101-109. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.01.1253>
- [10] 于学江. 灯盏花素对糖尿病心肌病大鼠血清 NO、ET-1 及心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(15): 197-198.
- [11] 李钊飞, 曹小雨, 陈琼芳, 等. 灯盏花素对大鼠脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 295-296.
- [12] 祝孔辉, 李浩, 常建军. 丁苯酞联合灯盏花素对急性脑梗死患者神经功能和认知功能的影响[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(2): 57-59.
- [13] Li, L., Li, L., Chen, C., et al. (2015) Scutellarin's Cardiovascular Endothelium Protective Mechanism: Important Role of PKG-I. *PLoS ONE*, **10**, e0139570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139570>
- [14] Liu, Y.M., He, W., Lin, A.H. and Zeng, F.D. (2008) Neuroprotective Effects of Breviscapine against Apoptosis Induced by Transient Focal Cerebral Ischaemia in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **60**, 349-355. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.3.0010>
- [15] Chen, Z.Q., Zhou, Y., Chen, F., et al. (2021) Breviscapine Pretreatment Inhibits Myocardial Inflammation and Apoptosis in Rats after Coronary Microembolization by Activating the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 843-855. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S293382>
- [16] Zhou, H., Chen, X., Chen, L., et al. (2014) Anti-Fibrosis Effect of Scutellarin via Inhibition of Endothelial-Mesenchymal Transition on Isoprenaline-Induced Myocardial Fibrosis in Rats. *Molecules*, **19**, 15611-15623. <https://doi.org/10.3390/molecules191015611>
- [17] Yan, L., Huang, H., Tang, Q.Z., et al. (2010) Breviscapine Protects against Cardiac Hypertrophy through Blocking PKC-Alpha-Dependent Signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, **109**, 1158-1171. <https://doi.org/10.1002/jcb.22495>
- [18] Peng, L., Wen, L., Shi, Q.F., et al. (2020) Scutellarin Ameliorates Pulmonary Fibrosis through Inhibiting NF- κ B/NLRP3-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Inflammation. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 978. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03178-2>
- [19] 叶赛, 刘亮, 杨人强. NLRP3-caspase1 介导的细胞焦亡与心血管疾病的關係[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(2): 94-97.
- [20] Ruan, J., Wang, S. and Wang, J. (2020) Mechanism and Regulation of Pyroptosis-Mediated in Cancer Cell Death. *Chemico-Biological Interactions*, **323**, Article ID: 109052. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109052>
- [21] 王影, 杨祥良, 刘宏, 唐晓莽. 灯盏花素抗凝血作用的研究[J]. 中药材, 2003, 26(9): 656-658.
- [22] 范娅丹, 韩江全, 邓才洪. 灯盏细辛与赤芍配伍对永久性脑缺血损伤大鼠的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志,

2016, 33(10): 894-896.

- [23] 姚璐, 赵睿婷, 周菊, 袁恒杰. 灯盏乙素对缺氧缺血性新生大鼠脑缺氧诱导因子-1 α 和水通道蛋白 9 表达水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 364-368.
- [24] Li, F., Wang, X., Zhang, Z., Gao, P. and Zhang, X. (2019) Breviscapine Provides a Neuroprotective Effect after Traumatic Brain Injury by Modulating the Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 14899-14907. <https://doi.org/10.1002/jcb.28751>