

·综述·

大黄素与心血管疾病的研究

汤海霞¹,班涛²

(1.达州中医药职业学院,四川 达州 635000;

2.哈尔滨医科大学药学院药理教研室,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:大黄素是一种天然蒽醌衍生物,又名泻素,多存在于蓼科植物虎杖以及大黄、何首乌等干燥的根茎和叶,是中成药大黄的重要活性成分。研究表明,大黄素与多种心血管疾病密切相关,具有抗炎、抗肿瘤、抗心肌缺血、抑制血管平滑肌增殖、保护胃肠道等药理活性。本文就大黄素在心血管疾病中的作用作一综述,以期为大黄素与心血管疾病的研究提供参考。

关键词:大黄素;心血管疾病;心肌梗死;动脉粥样硬化;高血压

中图分类号:R285;54

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.006

文章编号:1006-1959(2022)11-0019-04

Research on Emodin and Cardiovascular Diseases

TANG Hai-xia¹,BAN Tao²

(1.Dazhou Vocational College of Chinese Medicine,Dazhou 635000,Sichuan,China;

2.Department of Pharmacology,College of Pharmacy,Harbin Medical University,Harbin 150086,Heilongjiang,China)

Abstract: Emodin is a natural anthraquinone derivative, also known as laxin, which exists in *Polygonum cuspidatum* and dried rhizomes and leaves of rhubarb and *Polygonum multiflorum*. It is an important active ingredient of rhubarb. Studies have shown that emodin is closely related to a variety of cardiovascular diseases, with anti-inflammatory, anti-tumor, anti-myocardial ischemia, inhibition of vascular smooth muscle proliferation, gastrointestinal protection and other pharmacological activities. This article reviews the role of emodin in cardiovascular diseases, in order to provide reference for the study of emodin and cardiovascular diseases.

Key words: Emodin; Cardiovascular diseases; Myocardial infarction; Atherosclerosis; Hypertension

随着社会经济的发展以及人民生活水平的提高,我国心血管疾病的发病率和死亡率不断升高,已成为重要的公共卫生问题^[1]。心血管疾病的发生与多种因素有关,虽然临床上已有多种治疗药物,但西药的价格高,且可能有一定的毒副作用;而中草药应用广泛,毒副作用较少,可作为治疗心血管疾病的理想药物之一。大黄素是中成药大黄的重要活性成分,属天然蒽醌类衍生物,具有抗炎、抗肿瘤、抗心肌缺血、降血压、保护胃肠道等多种药理活性。研究表明^[2],大黄素在多种心血管疾病中都可起到一定的治疗作用,如可减轻心肌细胞的损伤、抑制心肌缺氧、抑制血管炎症达到抗动脉粥样硬化的作用、通过血管内皮和血管平滑肌舒张血管等作用。同时,大黄素还具有保护糖尿病性心肌病及病毒性心肌炎的作用。本文就大黄素在心血管疾病的作用作一综述,以期为临床治疗提供一定的理论依据。

1 大黄素在心肌梗死中的作用

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)

是指冠状动脉堵塞,使心肌持久性缺血、缺氧从而导致心肌坏死,是目前临床常见的心血管疾病。AMI的过程多存在炎症以及细胞凋亡的现象,其与TNF、IL-1、IL-6、NF- κ B等心肌组织促炎性细胞因子的表达相关^[3]。Cui Y等^[4]研究表明,大黄素可显著抑制局部心肌梗死区域TNF- α 的表达及NF- κ B激活,对心肌缺血小鼠模型起保护作用。此外,AMI的过程伴有心肌缺氧、心肌细胞损伤甚至凋亡。Zhang X等^[5]探讨了大黄素保护H9c2细胞免受缺氧诱导的损伤机制,发现大黄素可通过上调由混合性谱系激酶(mixed lineage kinase 3,MLK3)调节的miR-138,进而激活sirtuin1/蛋白激酶B(Sirt1/AKT)和Wnt/ β -catenin信号通路,减轻H9c2细胞因缺氧造成的损伤,促进细胞活力,减少细胞凋亡。总之,大黄素抑制心肌缺氧、降低心肌组织炎症因子的表达可能是其保护AMI的重要机制。

2 大黄素在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)被认为是一种主要存在于动脉且复杂的慢性疾病,其特点在于动脉内膜的厚度和硬化斑块的形成^[6],归因于动脉壁的炎症反应。C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是一种重要的炎症细胞因子,涉及多种心血管疾病^[7],包括AS的形成和发展。Pang X等^[8]研究了CRP与大黄素的关系,发现对于同型半胱氨酸(ho-

基金项目:1.国家自然科学基金面上项目(编号:82070312);2.黑龙江省自然科学基金项目(编号:H2018011);3.黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(编号:201910226008)

作者简介:汤海霞(1994.7-),女,四川广安人,硕士,助教,主要从事心血管药理学的相关研究

mocysteine, Hcy) 诱导的 AS, 10 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素能明显抑制血管壁中 CRP 的蛋白和 mRNA 表达, 还能降低高同型半胱氨酸血症大鼠的循环 CRP 水平; 同时, 其研究表明, 大黄素减少了 Hcy 刺激的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 内活性氧的产生, 上调 VSMCs 中过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 的表达, 从而抑制血管炎症, 达到抗 AS 的作用。此外, AS 形成中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 的表达显著增多。Lin W 等^[9]研究发现, 大黄素浓度在 50 $\mu\text{mol/L}$ 时能抑制人肝癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平, 这可能是大黄素抗 AS 的另一机制。AS 的形成还与巨噬细胞的活跃有关, 巨噬细胞作为一种炎性细胞, 极大地导致了 AS 中硬化斑块的不稳定, 加重 AS 的形成。有研究表明^[10], 低强度声动力疗法 (low-intensity sonodynamic therapy, SDT) 可以减少巨噬细胞的浸润, 对 AS 具有保护作用。SDT 更多的是依赖于超声敏化剂, 而超声敏化剂大多数来源于光敏剂, 大黄素是被熟知的天然葱醌物, 也是一种光敏剂。Qian J 等^[11]研究发现, 与对照组相比, 大黄素-SDT 能显著降低巨噬细胞的活力, 直至细胞凋亡或坏死, 说明大黄素-SDT 可有效地杀死巨噬细胞, 这可能是 AS 一种有前景的治疗方法。

3 大黄素在糖尿病性心肌病中的作用

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素功能障碍或胰岛素缺失导致高血糖的代谢性疾病。如今, DM 患者死亡的主要原因是心血管疾病, 这种 DM 与心血管并发的症状称为糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM)。有研究发现^[12], 大黄素能降低 DM 大鼠的血糖, 改善胰岛素抵抗和血脂异常, 降低体重和脂肪量。Wu Z 等^[13]研究了 DCM 与大黄素的关系, 发现 DCM 模型组大鼠应用 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的大黄素之后, 大鼠的体重、心脏重量、血糖、总胆固醇和甘油三酯水平均正常, 同时大黄素治疗组的大鼠心率显著增加, 且左心室舒张末期直径、左心室收缩末期直径以及左心室后壁厚度降低; 同时, 其研究发现, 大黄素可诱导 DCM 大鼠心肌中 Akt 和 GSK-3 β 磷酸化的显著增加, 这表明大黄素治疗 DCM 的机制可能与 Akt/GSK-3 β 信号通路有关。

4 大黄素在病毒性心肌炎中的作用

病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC) 是由心肌病毒感染引起的过度炎症, 主要病原体是柯萨奇 B 组病毒 (coxsackievirus group B, CVB), 可引发心力衰竭, 是常见的心血管疾病之一。大黄素是天然

中草药, 具有明显的抗炎以及免疫调节等功效, 可能对 VMC 的治疗也有一定作用。Liu Z 等^[14]研究表明, 大黄素可以时间和浓度依赖方式抑制 CVB5 的进入和复制, 还可以抑制 CVB5 感染诱导的细胞凋亡; 且其体内研究表明, 口服大黄素可显著减轻心肌病毒的程度和 CVB5 感染引起的病理损伤, 这增加了大黄素作为抗 CVB 感染和相关心肌炎的潜在治疗剂的吸引力。Zhang HM 等^[15]研究发现, 大黄素可以通过阻断病毒蛋白质的合成, 抑制体外和病毒性心肌炎小鼠模型中 CVB3 的复制, 从而抑制炎症, 达到对 VMC 小鼠的保护作用。

5 大黄素在血管疾病中的作用

血管功能性障碍是心血管疾病死亡的一个非常重要的危险因素, 如血管老化最终可导致高血压, 血管钙化成为导致慢性肾病患者心血管死亡的关键因素^[16], 血管内皮胰岛素抵抗、血管平滑肌细胞增殖与心力衰竭及动脉粥样硬化有关^[17]。总之, 血管病变是现代人心血管疾病死亡的重要原因之一。

5.1 血管内皮 血管内皮的完整性对于维持血管健康非常重要, 且内皮功能障碍与多种心血管疾病密切相关, 其特征在于内皮细胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的失调以及氧化还原状态的改变。有研究表明^[17], 大黄素能通过内皮依赖性方式发挥舒张血管的作用, 主要是通过内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性, 促使 NO 从内皮细胞释放。Shou X 等^[18]通过大黄素对缺氧诱导的人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAECs) 损伤的影响研究, 发现 HAECs 在缺氧-复氧损伤后, 细胞中 PPAR- γ 的活性降低, PPAR- γ 的下游分子靶标 eNOS 的活性也相应降低, 而运用大黄素后发现, 15 mmol/L 大黄素能明显恢复 PPAR- γ 和 eNOS 的活性, 使得 NO 的合成和分泌增多, 并抑制了内皮细胞炎症介质的表达, 对 HAECs 起保护作用, 提示大黄素对血管的舒张作用可能与其增加 NO 的合成有关。大黄素能抑制炎症, 对内皮细胞具有保护作用。Wang J 等^[19]研究发现, 大黄素可有效增加暴露于辐射中的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 活力, 减少细胞凋亡, 表明大黄素可有效防止辐射引起的细胞 DNA 损伤以及细胞死亡。Gao Y 等^[20]研究发现, 大黄素可通过抗凋亡的作用保护 HUVECs 免受高糖引起的损伤。

5.2 血管平滑肌 VSMCs 是维持血管收缩舒张性能的重要成分, VSMCs 的病变是多种心血管疾病发生和发展的病理学基础, 如高血压、动脉粥样硬化、血管成形术后狭窄等^[21]。

高血压是心血管疾病中重要的危险因素,而 VSMCs 以及 VSMCs 的收缩舒张机制已经成为发现新型抗高血压药物的重要研究项目。VSMC 的收缩机制与肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 以及 Rho 激酶有关^[22]。Lim KM 等^[22]研究表明,大黄素以浓度和时间依赖性的方式抑制去氧肾上腺素诱导的去内皮主动脉搏管收缩,且其在原代 VSMCs 上验证了大黄素的舒张血管机制,发现大黄素通过阻断蛋白激酶 Cδ (protein kinase C delta, PKCδ), 抑制 MLCK 的活性, 减弱收缩并抑制钙致敏, 导致 VSMCs 松弛, 舒张血管。

VSMCs 的增殖是血管病变的一个关键因素,且与多种心血管疾病的发生发展有关^[23]。Xu K 等^[24]研究了大黄素与人主动脉 VSMCs 的关系, 发现 5 μmol/L 大黄素能明显抑制体外 VSMCs 的增殖, 可作为预防血管再狭窄的理想药物。此外, 大黄素因其抑制 VSMCs 增殖的作用, 可作为药物洗脱支架 (drug eluting stents, DES) 的涂层药物^[25]。DES 指将药物涂层于金属支架表面, 当血管内部发生病变时, 将涂有药物的支架放入血管内, 涂层药物就会通过洗脱方式有控制的释放到心血管壁组织进而发挥作用^[26]。郭瑾^[27]通过筛选心血管疾病患者的药物涂层载体入药物, 发现大黄素洗脱支架扩张后并未出现表面撕裂、挂膜的现象, 且大部分涂层材料于 3 个月内在动物体内降解, 表明大黄素可作为理想的药物涂层载体入药物。综上所述, 大黄素能抑制 VSMCs 的增殖, 甚至使细胞凋亡和自噬, 证明其可能具有治疗心血管疾病的有效药物的潜力, 并且大黄素还有抗炎、抗菌等其他生物活性, 具有广阔的应用前景。

6 总结

大黄素属天然蒽醌化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抑制心肌缺氧、抑制 VSMCs 增殖、减少巨噬细胞浸润、降低血压、改善糖尿病性心肌病的心室功能以及抑制心肌病毒复制等作用, 可能是治疗多种心血管疾病的有效药物。但大黄素对于心血管疾病的研究尚未透彻, 仍有待进一步研究。

参考文献:

[1]沈丹洋,张曼暉.农村男性人群体质指数与心血管疾病死亡关系的前瞻性随访研究 [J]. 中华流行病学杂志,2020,41(12): 2072-2079.
[2]杨春澜,孟祥武,郑龙,等.大黄素通过 TLR4/NF-κB 信号通路减轻缺糖/缺氧对小胶质细胞的损伤 [J]. 中国病理生理杂志,2019,35(12):2285-2289.
[3]Zhai C,Qian G,Wu H,et al.Knockdown of circ_0060745 alleviates acute myocardial infarction by suppressing NF-κB activation[J].J Cell Mol Med,2020,24(21):12401-12410.
[4]Cui Y,Chen LJ,Huang T,et al.The pharmacology, toxicology

andtherapeutic potential of anthraquinone derivative emodin [J]. Chin J Nat Med,2020,18(6):425-435.
[5]Zhang X,Qin Q,Dai H,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):179-194.
[6]Niu N,Xu S,Xu Y,et al.Targeting Mechanosensitive Transcription Factors in Atherosclerosis [J].Trends Pharmacol Sci, 2019,40(4):253-266.
[7]Badimon L,Pena E,Arderiu G,et al.C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis[J].Front Immunol,2018,9:430.
[8]Pang X,Liu J,Li Y,et al.Emodin Inhibits Homocysteine-Induced C-Reactive Protein Generation in Vascular Smooth Muscle Cells by Regulating PPARγ Expression and ROS-ERK1/2/p38 Signal Pathway[J].PLoS One,2015,10(7):131-141.
[9]Lin W,Zhong M,Liang S,et al.Emodin inhibits migration and invasion of MHCC-97H human hepatocellular carcinoma cells [J].Exp Ther Med.2016,12(5):3369-3374.
[10]Wang Y,Wang W,Xu H,et al.Non-Lethal Sonodynamic Therapy Inhibits Atherosclerotic Plaque Progression in ApoE-/- Mice and Attenuates ox-LDL-mediated Macrophage Impairment by Inducing Heme Oxygenase-1 [J].Cell Physiol Biochem, 2017,41(6):2432-2446.
[11]Qian J,Gao Q.Sonodynamic Therapy Mediated by Emodin Induces the Oxidation of Microtubules to Facilitate the Sonodynamic Effect [J].Ultrasound Med Biol,2018,44(4):853-860.
[12]Xiao D,Hu Y,Fu Y,et al.Emodin improves glucose metabolism by targeting microRNA-20b in insulin-resistant skeletal muscle [J].Phytomedicine,2019,59:152758.
[13]Wu Z,Chen Q,Ke D,et al.Emodin protects against diabetic cardiomyopathy by regulating the AKT/GSK-3β signaling pathway in the rat model [J].Molecules,2014,19(9):14782-14793.
[14]Liu Z,Ma N,Zhong Y.Antiviral effect of emodin from *Rheum palmatum* against coxsackievirus B5 and human respiratory syncytial virus in vitro [J].J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2015,35(6):916-922.
[15]Zhang HM,Wang F,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.
[16]Voelkl J,Lang F,Eckardt KU,et al.Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia [J].Cell Mol Life Sci,2019,76(11):2077-2091
[17]Masaki N,Ido Y,Yamada T,et al.Endothelial Insulin Resistance of Freshly Isolated Arterial Endothelial Cells from Radial Sheaths in Patients With Suspected Coronary Artery Disease [J].J Am Heart Assoc,2019,8:e010816.
[18]Shou X,Zhou R,Zhu L,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.

(下转第 32 页)

(上接第21页)

- [19]Wang J,Zhang Y,Zhu Q,et al.Emodin protects mice against radiation-induced mortality and intestinal injury via inhibition of apoptosis and modulation of p53[J].Environ Toxicol Pharmacol,2016,46:311-318.
- [20]Gao Y,Zhang J,Li G,et al.Protection of vascular endothelial cells from high glucose-induced cytotoxicity by emodin[J].Biochem Pharmacol,2015,94(1):39-45.
- [21]Frismantiene A,Philippova M,Erne P,et al.Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity[J].Cell Signal,2018,52(2):48-64.
- [22]Lim KM,Kwon JH,Kim K,et al.Emodin inhibits tonic tension through suppressing PKC δ -mediated inhibition of myosin phosphatase in rat isolated thoracic aorta[J].Br J Pharmacol, 2014,171(18):4300-4310.
- [23]Huang X,Liu Z,Shen L,et al.Augmentation of miR-202 in varicose veins modulates phenotypic transition of vascular smooth muscle cells by targeting proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α [J].J Cell Biochem,2019,120 (6):10031-10042.
- [24]Xu K,Al-Ani MK,Wang C,et al.Emodin as a selective proliferative inhibitor of vascular smooth muscle cells versus endothelial cells suppress arterial intima formation [J].Life Sci, 2018,207:9-14.
- [25]Lu R,Tang F,Zhang Y,et al.Comparison of Drug-Eluting and Bare Metal Stents in Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis [J].J Am Heart Assoc,2016,5(11):e003990.
- [26]Zhang HM,Wang F,Qiu Y,et al.Emodin inhibits coxsackievirus B3 replication via multiple signalling cascades leading to suppression of translation[J].Biochem J,2016,473:473-85.
- [27]郇瑾.心血管病患者药物涂层支架载入药物的筛选与应用[J].中国组织工程研究,2016,20(38):5770-5776.

收稿日期:2021-08-18;修回日期:2021-09-06

编辑/杜帆