

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.11.012

文章编号: 1005-8982 (2020) 11-0057-04

木犀草素心血管保护作用研究进展

王清岑¹, 殷新², 周罗慧¹, 王红¹

(1. 昆明医科大学附属云南省阜外心血管病医院 心内科, 云南 昆明 650500;
2. 长治医学院附属长治市人民医院 骨科, 山西 长治 046000)

摘要: 发达国家和发展中国家均面临着心血管疾病的严峻挑战, 由于其发病机制具有复杂性、多机制性, 以及与其他疾病具有交融性的特点, 导致其预防和治疗十分困难。寻找多种新型有效的心血管疾病治疗药物已成为各国医疗卫生人员的共同目标。该文对木犀草素在心血管疾病的应用进行综述, 希望对临床治疗心血管疾病带来新的思路。

关键词: 动脉粥样硬化; 心肌缺血再灌注损伤; 心力衰竭; 木犀草素; 高血压

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

New advances in studies on cardioprotective effects of luteolin

Qing-cen Wang¹, Xin Yin², Luo-hui Zhou¹, Hong Wang¹

(1. Department of Cardiology, The Yunnan Fuwai Cardiovascular Disease Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Orthopedics, The Changzhi People's Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

Abstract: Both developed countries and developing countries are facing serious challenges of cardiovascular disease. Due to its complexity, multi-mechanism and blending with other diseases, it's difficult to prevent and treat it. Finding new and effective drugs for cardiovascular disease have become the common goal of medical and health care in all countries.

Keywords: atherosclerosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; heart failure; luteolin; hypertension

木犀草素是一种存在于腊梅花等植物中的黄酮类化合物^[1]。黄酮类化合物携带的基团种类或数量的不同均可能形成其生理作用差异^[2]。木犀草素治疗心血管疾病可能是临床上心血管疾病药物治疗史上的重大突破。本文主要对木犀草素在心血管疾病的应用进行综述, 希望对临床治疗心血管疾病带来新的思路。

1 木犀草素抗动脉粥样硬化作用

1.1 木犀草素抑制炎症

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 早期炎症刺激内皮细胞活化, 单核细胞贴附到内皮细胞上并发育

成巨噬细胞, 最终成为富含脂质的 AS 的标志细胞——泡沫细胞。受 TNF- α 调控的多种黏附分子 (ICAM-1、VCAM-1) 和趋化因子 (MCP-1、IL-8) 是内皮细胞—单核细胞黏附的关键介质, 该分子在 AS 炎症反应中都具有^[3]。NF- κ B 是一种通过调控以上分子表达的促炎转录因子。AS 的发病机制与 TNF- α 活化有很大关系^[4], TNF- α 促进 NF- κ B 的激活^[5]。BOYLE 等^[6]通过实验发现 TNF- α 处理的小鼠中 MCP-1、VCAM-1 等的循环水平明显提高, 而膳食摄入木犀草素显著抑制 TNF- α 处理小鼠中这些分子的分泌, 同时 TNF- α 诱导的单核细胞与人 EA.hy926 内皮细胞的黏附可被

收稿日期: 2019-12-09

[通信作者] 王红, E-mail: wangh43@126.com; Tel: 15697050100

木犀草素显著抑制。以上研究结果说明,木犀草素可以通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制炎症,从而保护单核细胞不黏附到内皮细胞,可能是预防 AS 的有效策略。

1.2 木犀草素抑制氧化应激

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 通过氧化应激造成组织损伤参与 AS 的病理过程。许多黄酮类化合物 (如木犀草素) 能够清除 ROS 抑制 AS 的发展。JIA 等^[7]研究发现,木犀草素可以通过抑制 NOX2 (NADPH 氧化酶的一个亚型) 活化阻断 TPA 诱导的 ROS 的产生。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 能减轻 ROS 造成的组织损伤。SOD 过表达能够抑制 AS 的发生、发展和预防 AS 引起的心功能障碍^[8], SOD 的下调或缺失加剧 AS 形成的进程并促进 AS 的扩张导致主动脉横缩^[9]。HATTORI 等^[10]研究发现,木犀草素显著改善 COS7 细胞中氯化钴 CoCl_2 通过组蛋白去乙酰化降低 SOD 的表达,证明其可能参与氧化还原稳态的维持。

2 木犀草素的心肌缺血再灌注损伤保护作用

2.1 木犀草素激活 PI3K/Akt 信号通路

高胆固醇血症常常对缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion, I/R) 产生不利影响,其可破坏缺血后处理通过预防 I/R 介导的心脏保护作用^[11]。木犀草素能够改善 I/R 高胆固醇血症小鼠的心肌组织活力和心室收缩功能。还能上调 p-Akt 和 p-GSK3 β 的表达,抑制 Fyn 的核转位,减少线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放,同时激活 Nrf-2^[12]。但木犀草素对高胆固醇血症小鼠 I/R 的所有保护作用能被 LY294002 逆转。LY294002 常被广泛用于各种实验来抑制 PI3K/Akt 信号途径。PI3K/Akt 信号通路通过抑制内质网应激诱导的细胞凋亡、线粒体功能、氧化应激等途径改善心肌缺血再灌注损伤。已有研究证明木犀草素可通过激活 PI3K/Akt 信号通路来减少 I/R 而发挥心脏保护作用^[13]。木犀草素对高胆固醇血症小鼠 I/R 的心脏保护作用第一步便是激活 PI3K/Akt 信号通路,然后抑制 GSK3 β /Fyn,从而逐步启动 Nrf-2 的激活和核转位,上调 HO-1 等抗氧化基因的表达并抑制与氧化应激相关的 mPTP 的开放。Nrf-2、HO-1 的激活均对 I/R 具有保护作用^[14]。I/R 发生时细胞内大量 Ca^{2+} 蓄积、活性氧大量产生与一氧化氮合酶 (eNOS) 功能障碍,其相互作用促进 mPTP 开放,进一步加重 I/R,木犀草素能够抑制 mPTP 开放减轻 I/R^[15]。

2.2 木犀草素抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路

炎症反应是 I/R 的典型表现,抑制炎症反应可降低 I/R 程度。木犀草素的生理作用之一便是抑制炎症,其通过抑制炎症反应预防和治疗糖尿病心肌病、糖尿病肾病、骨关节炎、代谢紊乱疾病等多种疾病已频繁报道。在 ZHANG 等^[16]实验中,木犀草素显著降低白细胞介素 -6、白细胞介素 -18、肿瘤坏死因子等细胞炎症因子的表达从而减轻 I/R。TLR-4/NF- κ B 在 I/R 中扮演重要角色^[17],NF- κ B 活化后产生大量的炎症因子加重 I/R。阻断 TLR-4 信号途径可以抑制急性炎症^[18]。ZHANG 等^[16]实验发现木犀草素能够降低 I/R 大鼠中 TLR-4、NF- κ B 的表达水平,提示木犀草素能够通过该通路改善 I/R。

3 木犀草素抗心力衰竭作用

3.1 木犀草素下调 P53 蛋白的表达

心肌细胞凋亡既是心力衰竭 (heart failure, HF) 的原因也是 HF 的结果,减少心肌细胞凋亡可改善心脏不良重构和糖尿病心肌病从而减缓 HF 的发生、发展^[19]。肿瘤抑制因子 (p53) 及其下游靶标 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节剂 (TIGAR) 可改变心脏代谢和细胞结局,心脏 TIGAR 的消融在压力超负荷 HF 模型中保留心肌能量和心脏功能^[20]。心肌细胞内质网应激过程中内质网和线粒体相互作用会引起心肌细胞损伤而导致 HF,而内质网和线粒体的相互作用受到 p53 的调控,特异性敲除 p53 会减少 ERS 引起的线粒体损伤而保护心肌细胞^[21]。Bax、Caspase-8、Caspase-3 和 p53 均是在细胞凋亡时表达明显增加的促凋亡蛋白。在 H_2O_2 诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡实验中^[22]。抗凋亡介质 Bcl-2 和 Akt 的表达实验组较对照组减少,而促凋亡蛋白 Bax、Caspase-8、Cleaved-Caspase-3 和 p53 的表达增加,木犀草素预处理能够逆转该过程。此外,笔者还发现 MDM2 基因的表达在该实验中也明显上调,MDM2 基因与 p53 相互作用能抑制其活化,而 Akt 对 MDM2 基因的磷酸化作用又能增强 MDM2 基因的活性,这说明 Akt-p53/MDM2 信号通路可能是木犀草素发挥抗 HF 作用的分子机制之一。

3.2 木犀草素维持 Ca^{2+} 的平衡

Ca^{2+} 平衡紊乱会引起心肌细胞的收缩-舒张功能失调并对心肌细胞造成损伤而促进 HF 的发生、发展。心肌梗死后 HF 的局部舒张功能障碍是梗死部位壁应力升高所致,其引起肌内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA)

表达的下调和舒张期缓慢的 Ca^{2+} 去除。研究表明, SERCA2a (一种依赖 ATP 的酶) 通过将心肌细胞中过多的 Ca^{2+} 泵入肌浆网而维持心肌细胞内 Ca^{2+} 的稳态。在 HU 等^[23] 研究的 HF 大鼠模型中, 木犀草素能够明显提高 SERCA2a 的表达和活性而增强心肌细胞的收缩性。心肌细胞内 Ca^{2+} 超载会致其凋亡, 线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白 (MCU)、钙调蛋白 (CaM) 和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase 均参与心肌细胞内 Ca^{2+} 的调控, 在低温保存的大鼠心肌细胞中使用木犀草素预处理能够降低 MCU、CaM 的浓度并增强 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase 活性从而限制 Ca^{2+} 进入, 促进 Ca^{2+} 排出^[24]。木犀草素对心肌细胞内 Ca^{2+} 平衡的调控作用可能是其改善 HF 的机制之一。

4 木犀草素抗高血压作用

暴露于氯化钠的大鼠体各压力检测指标呈剂量依赖式增高, 血管舒张因子一氧化氮 NO 显著降低^[25], 提示氯化钠促进高血压的发生、发展。检测发现这些小鼠体内高级氧化蛋白质产物 (AOPP)、丙二醛 (MDA)、蛋白质羰基 (PC)、 H_2O_2 等氧化应激标志物升高, 而还原性谷胱甘肽 (GSH)、谷胱甘肽氧化酶 (GPX)、过氧化氢酶 (CAT)、SOD 等抗氧化物质明显降低, 提示氯化钠致高血压作用与其诱导大鼠体内氧化应激反应有关。氧化应激及其上游信号分子促进抑制性 G 蛋白 (G α) 过表达参与自发性肺动脉高血压的进展^[26]。预防和治疗肾内氧化应激可以减轻 2 型糖尿病患者的血压^[27]。抑制氧化应激和增强抗氧化防御体系可改善氯化钠诱导的高血压。研究还发现氯化钠激活核转录因子 (NF- κ B), 而高血压可引起 NF- κ B 激活, 抑制 NF- κ B 通路的激活又可以改善小鼠体内的肺动脉高压^[28]。组蛋白去甲基化酶通过上调 NF- κ B 促进慢性缺氧诱导的肺动脉高压小鼠的肺动脉中平滑肌细胞的增殖和迁移^[29], 其增殖迁移加速高血压的病程。下调 NF- κ B 的表达可减轻氯化钠诱导的高血压^[30]。单独使用氯化钠可使血压监测值升高^[31], 而木犀草素和氯化钠共同给药几乎使血压监测值恢复到接近对照值, 一氧化氮 NO 的生物利用度也显著增加。另外, 木犀草素可以通过提高 SOD、CAT、GPX 等氧化酶并减少 MDA、 H_2O_2 等氧化损伤介质而减轻氧化应激, 而氯化钠诱导的 NF- κ B 上调同样被木犀草素抑制, 该研究结果表明木犀草素可以通过抑制氧化应激和 NF- κ B 的激活而改善氯化钠诱导的高血压。

5 总结和展望

心血管疾病的复杂性和多机制性及与其他疾病的交融性势必导致其治疗困难。目前应用于临床的治疗心血管疾病的药物并不能满足治疗需求, 寻找一种新型、高效、经济、低毒、无副作用或副作用小的心血管保护药物成为人们目前研究的重点。多项研究表明木犀草素对多种心血管疾病具有预防和治疗效应, 这使其应用于临床防治心血管疾病成为可能。然而, 目前对木犀草素的使用仅限于实验研究, 其临床应用仍需进一步评估。

参 考 文 献:

- [1] IRONDI E A, AGBOOLA S O, OBOH G, et al. Guava leaves polyphenolics-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro[J]. Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 2016, 5(2): 122-130.
- [2] YI L, CHEN C Y, JIN X, et al. Differential suppression of intracellular reactive oxygen species-mediated signaling pathway in vascular endothelial cells by several subclasses of flavonoids[J]. Biochimie, 2012, 94(9): 2035-2044.
- [3] 哈略, 刘耀萌, 于梦芸, 等. 艾灸及艾烟对 APOE 基因敲除小鼠血清促炎因子的干预研究 [J]. 世界中医药, 2016(4): 703-707.
- [4] BAILEY C J, GROSS J L, HENNICKEN D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial[J]. BMC Medicine, 2013, 11(43): 193.
- [5] 周飞, 彭仲特, 郑锦玲, 等. TNF- α 诱导激活 NF- κ B 上调抑癌基因 CDKN2B 表达 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018(9): 972-981.
- [6] BOYLE E M, KOVACICH J C, CANTY T G, et al. Inhibition of nuclear factor-kappa B nuclear localization reduces human E-selectin expression and the systemic inflammatory response[J]. Circulation, 1998, 98(19 Suppl): Ii282-288.
- [7] JIA Z, NALLASAMY P, LIU D, et al. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF-alpha-induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing IKBa/NF-kB signaling pathway[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2015, 26(3): 293-302.
- [8] 叶庆邦, 蔡茵瑜, 卓华钦. 2 型糖尿病肾病下肢动脉粥样硬化患者超氧化物歧化酶(SOD)水平及其影响因素分析 [J]. 吉林医学, 2018(9): 1635-1636.
- [9] 陈佳, 杨晓龙, 张旭峰. 细胞外超氧化物歧化酶 DNA 甲基化对动脉粥样硬化的诱导作用及作用靶点 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(10): 18-25.
- [10] HATTORI S, KAMIYA T, HARA H, et al. CoCl₂ Decreases EC-SOD expression through histone deacetylation in COS7 cells[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2016, 39(12): 2036-2041.
- [11] DUAN L, LIANG C B, LI X, et al. Lycopene restores the effect of ischemic preconditioning on myocardial ischemiareperfusion

- injury in hypercholesterolemic rats[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 43(6): 2451-2461.
- [12] YANG J T, WANG J, ZHOU X R, et al. Luteolin alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury in the hypercholesterolemic rat via activating Akt/Nrf2 signaling[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2018, 391(7): 719-728.
- [13] ZHANG R Q, LI D Y, XU T D, et al. Antioxidative effect of luteolin pretreatment on simulated ischemia/reperfusion injury in cardiomyocyte and perfused rat heart[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2017, 23(7): 518-527.
- [14] WANG J, XIE D Q, HONG D Q, et al. Attenuation of Myocardial ischemia reperfusion injury by Geniposide preconditioning in diabetic rats[J]. Current research in Translational Medicine, 2019, 67(2): 35-40.
- [15] YANG J T, QIAN L B, ZHANG F J, et al. Cardioprotective effects of luteolin on ischemia/reperfusion injury in diabetic rats are modulated by eNOS and the mitochondrial permeability transition pathway[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2015, 65(4): 349-356.
- [16] ZHANG X, DU Q M, YANG Y, et al. The protective effect of Luteolin on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury through TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2017, 91: 1042-1052.
- [17] LI T C, YU J G, CHEN R Y, et al. Mycophenolate mofetil attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via regulation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Die Pharmazie, 2014, 69(11): 850-855.
- [18] WONG D V T, RIBEIRO-FILHO H V, WANDERLEY C W S, et al. SN-38, the active metabolite of irinotecan, inhibits the acute inflammatory response by targeting toll-like receptor 4[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(2): 287-298.
- [19] KAR S, KAMBIS T N, MISHRA P K. Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2019, 316(6): H1237-h1252.
- [20] OKAWA Y, HOSHINO A, ARIYOSHI M, et al. Ablation of cardiac TIGAR preserves myocardial energetics and cardiac function in the pressure overload heart failure model[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2019, 316(6): H1366-H1377.
- [21] CHEN Q, THOMPSON J, HU Y, et al. Cardiac specific knockout of p53 decreases ER stress-induced mitochondrial damage[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2019, 6(10): 101-110.
- [22] CHANG H, LI C, HUO K. Luteolin prevents H₂O₂-induced apoptosis in H₉C₂ cells through modulating Akt-P53/Mdm2 signaling pathway[J]. Biomed Research International, 2016, 2016: 5125836.
- [23] HU W J, XU T D, WU P, et al. Luteolin improves cardiac dysfunction in heart failure rats by regulating sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2a[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 41017-41033.
- [24] YAN Q F, LI Y P, YAN J, et al. Effects of luteolin on regulatory proteins and enzymes for myocyte calcium circulation in hypothermic preserved rat heart[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(2): 1433-1441.
- [25] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, ASENUGA E R, et al. Sodium fluoride induces hypertension and cardiac complications through generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor kappa beta[J]. Environmental Toxicology, 2017, 32(4): 1089-1101.
- [26] SARKAR O, LI Y, ANAND-SRIVASTAVA M B P. Resveratrol prevents the development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of enhanced expression of Gialpha proteins[J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2019, 97(9): 872-879.
- [27] WOODS TC, SATOU R, MIYATA K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus[J]. American Journal of Nephrology, 2019, 49(4): 331-342.
- [28] HU Y, FENG Z, FENG W J, et al. AOS ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension by restraining the activation of P-selectin/p38 MAPK/NF- κ B pathway in rats[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2019, 109: 1319-1326.
- [29] LI Y S, LIU S N, ZHANG Y H, et al. Histone demethylase JARID1B regulates proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells in mice with chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via nuclear factor-kappa B (NF- κ B)[J]. Cardiovascular Pathology, 2018, 37: 8-14.
- [30] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Ameliorative effect of rutin on sodium fluoride-induced hypertension through modulation of Kim-1/NF- κ B/Nrf2 signaling pathway in rats[J]. Environmental Toxicology, 2018, 33(12): 1284-1297.
- [31] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Luteolin-mediated Kim-1/NF- κ B/Nrf2 signaling pathways protects sodium fluoride-induced hypertension and cardiovascular complications[J]. BioFactors (Oxford, England), 2018, 44(6): 518-531.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王清岑, 殷新, 周罗慧, 等. 木犀草素心血管保护作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 57-60.