

金丝桃苷抗心/脑缺血损伤作用的药理学研究进展

舒庆*,郑其萍#(西安市第九医院药剂科,西安 710054)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1415-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.36

摘要 目的:为金丝桃苷类药物在心/脑缺血损伤的预防与治疗研究提供参考。方法:以“Hyperoside”“金丝桃苷”“心肌缺血/再灌注损伤”“脑缺血/再灌注损伤”为关键词,组合查阅1960年1月—2015年4月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献,对金丝桃苷在心/脑缺血损伤方面的药理研究成果进行归纳总结。结果:共查阅到相关文献156篇,其中有效文献22篇。经整理,金丝桃苷对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,其涉及到的分子机制诸多,包括细胞外信号调节激酶通路、磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B信号通路、抗氧自由基和一氧化氮自由基的形成、抑制钙离子内流等;金丝桃苷对脑缺血/再灌注损伤的保护作用也已经被诸多研究者证实,其内在机制基本与金丝桃苷对一氧化氮信号通路的调节相关。结论:金丝桃苷对心/脑缺血损伤的保护作用已经证实,作用机制也有了一定的研究但不够透彻;后续进一步的作用机制研究以及针对金丝桃苷在这方面的药物开发具有较好的前景。

关键词 金丝桃苷;心肌缺血;脑缺血

金丝桃苷(Hyperoside, Hyp),又名槲皮素-3-O-β-D吡喃半乳糖苷,属于黄酮醇苷类化合物,最初在1960年由Nair GV等^[1]从Redosierdog wood(红柳木)中分离得到。随着Hyp提取工艺的逐步成熟^[2],到目前已经发现其在金丝桃科、蔷薇科、藤黄科、豆科、杜鹃花科、桔梗科、唇形科、葵科以及卫矛科等的果实与全草中广泛存在。临床上以Hyp为主要活性物质的药物有心安胶囊、心血宁片、刺五加胶囊等,主要用于治疗心绞

痛。但是近些年国内外的研究发现,Hyp具有多种生物活性,比如改善心血管功能、脑缺血/再灌注损伤保护、抗氧化还原、抗炎、镇痛止咳、降压等^[3-7],其中Hyp对心/脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究较多,涉及的分子机制也多。为此笔者以“Hyperoside”“金丝桃苷”“心肌缺血/再灌注损伤”“脑缺血/再灌注损伤”为关键词,组合查阅1960年1月—2015年4月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果,共查

- [16] 覃光辉,王骁,姚重华,等.淫羊藿苷对雷公藤多苷模型小鼠睾丸病理损伤的影响[J].中医药导报,2009,15(7):8.
- [17] 覃光辉,姚重华,王骁,等.不同剂量淫羊藿苷对雷公藤多苷模型小鼠睾丸病理损伤的影响[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(2):156.
- [18] 游方.调经助孕方对DOR模型大鼠卵泡发育障碍影响的实验研究[D].武汉:湖北中医药大学,2014:1.
- [19] 孙园园.补肾活血方对雷公藤多苷致卵巢储备功能下降大鼠子宫内膜的影响[D].南京:南京中医药大学,2013:1.
- [20] 刘建群,李青,张锐,等.LC-MS/MS法研究甘草对雷公藤甲素药代动力学及组织分布与排泄的影响[J].药物分析杂志,2010,30(9):1664.
- [21] 周昕欣,梁茂新.基于雷公藤毒性配伍组方对肾毒性大鼠生殖系统影响的研究[J].中药药理与临床,2009,25(4):56.
- [22] 张昕贤,黄迪,刘楠楠,等.雷公藤多苷诱导小鼠睾丸生殖相关基因异常表达及补肾中药的干预作用[J].中华男科学杂志,2012,18(5):466.
- [23] Kong XX, Fu YC, Xu JJ, et al. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(11):374.
- [24] 曾又佳,李顺民.白藜芦醇拮抗雷公藤甲素卵巢毒性实验研究[J].新中医,2014,46(8):172.
- [25] 杨静娴,徐红,韩国柱,等.“五子四物瓜石汤”对雷公藤多苷所致雄性大鼠生殖系统毒性的对抗作用及其机制研究[J].中草药,2002,33(7):632.
- [26] 李德忠,李晓明,周小煦,等.补肾毓麟汤对雷公藤多苷致大鼠睾丸生殖细胞的修复作用[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(7):522.
- [27] 吴克明,王家葵,刘钺,等.新加归肾丸对雷公藤致卵巢功能损害小鼠模型的影响[J].成都中医药大学学报,2009,32(2):47.
- [28] 吴克明,付雨,吴也可,等.通脉大生片对雷公藤致卵巢损伤大鼠卵巢激素与卵泡发育的影响[J].成都中医药大学学报,2011,34(3):25.
- [29] 万晶,田舸,田燕,等.当归注射液关元穴给药拮抗雷公藤多苷所致生殖系统毒性的实验研究[J].大连医科大学学报,2010,32(3):265.
- [30] 于俊生,王瑶瑶.益肾饮拮抗雷公藤多苷对雄性肾炎大鼠生殖系统毒性的研究[J].中国中医药科技,2009,16(6):443.
- [31] 张宏博,刘维,房丹,等.六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究[J].辽宁中医杂志,2007,34(9):1325.
- [32] 胡波,蒋永光.中药方剂性味配伍的研究现状及展望[J].江苏中医药,2007,39(11):89.

* 药师,博士。研究方向:药理学。电话:029-82322075。E-mail:shuqinglwz@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学及心血管药物。电话:029-82322075。E-mail:zqp83858@163.com

(收稿日期:2015-08-26 修回日期:2016-02-15)
(编辑:余庆华)

阅到相关文献 156 篇,其中有效文献 22 篇。现对 Hyp 在心/脑缺血损伤方面的药理研究成果进行归纳总结,以期为 Hyp 类药物在心/脑缺血损伤的预防与治疗研究提供参考。

1 抗心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及分子机制

早在 1996 年,Wang WQ 等^[8]就发现 Hyp 对心肌缺血/再灌注损伤有保护作用,经过这些年其他学者的后续研究,Hyp 对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用已经比较确定。其涉及到的分子机制诸多,包括细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路,抗氧化自由基和一氧化氮(NO)自由基形成,抑制钙离子内流等。

1.1 ERK1/2 信号通路

ERK1/2 是一种脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶,可以使脯氨酸相邻的丝氨酸/苏氨酸磷酸化。ERK1/2 的磷酸化是将信号从细胞膜表面受体转导至核的关键,活化后的 ERK1/2 可调节某些转录因子如核因子 κ B(NF- κ B)、Elk21、c2Myc、Jun、Fos 等,这些转录因子进一步调节它们各自靶基因的转录引起特定蛋白的表达或活性改变,最终产生生物学效应。Li ZL 等^[9]通过离体心肌缺血/再灌注模型研究发现,给予 Hyp 的实验组大鼠,心肌的收缩力增强、梗死面积显著减小;其他指标如超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量,Hyp 给药组也优于对照组;另外 Hyp 给药组的 ERK1/2 磷酸化显著增加,给予 ERK1/2 磷酸化抑制剂 PD98059(ERK 通路抑制剂)后,Hyp 的心肌保护作用消失。研究结果说明,Hyp 通过 ERK1/2 信号通路依赖的分子机制产生心肌缺血/再灌注损伤保护作用。

1.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路广泛存在于细胞中,是细胞内重要的信号转导通路,参与细胞激活、葡萄糖转运、蛋白质合成等调控。PI3K/Akt 激活可以作用于 B 淋巴细胞瘤 2 基因(Bcl-2)、NF- κ B、一氧化氮合酶(NOS)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9(Caspase-9)等多个靶点调控细胞凋亡。韩军等^[10]通过可逆性左冠状动脉前降支结扎法建立心肌缺血再灌注模型,研究 Hyp 的心肌缺血保护作用及其与 PI3K/Akt 信号通路的关系。结果发现,Hyp 预处理可以明显改善大鼠心脏血流动力学指标,降低心肌梗死面积,使血清中 MDA 含量、酪蛋白激酶/肿瘤坏死因子(CK/TNF- α)、白介素 6(IL-6)活性降低,SOD、过氧化氢酶(CAT)活性增强,p-Akt 蛋白表达增强,Bcl-2 表达增强,凋亡蛋白(Bax)表达减弱;PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 可显著消除 Hyp 的上述作用。结果表明,Hyp 对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用与其对 PI3K/Akt 通路的激活相关。

1.3 抗氧化自由基和 NO 自由基形成

在动物缺血/再灌注模型上的实验研究发现,缺血后再灌注的过程中,由于氧供应的增加会导致过多的活性氧簇(ROS)的产生,而 ROS 的增多则会导致细胞的凋亡。NO 自由基是缺血/再灌注后产生的 ROS 中重要的一种,因此抗氧化策略也是保护缺血/再灌注损伤的重要措施之一。李庆林等^[11]研究表明,Hyp 可以提高心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌 SOD 的活力,降低 MDA 的生成量,抑制血清中心肌磷酸激酶的升高,减少氧自由基和 NO 自由基的形成,从而保护心肌缺血/再灌注导致的损伤。梁凯等^[12]研究 Hyp 对过氧化氢损伤心肌细胞的保护作用,与模型对照组比较,Hyp 中、高剂量组结构型一氧化氮合酶(cNOS)、总一氧化氮合酶(tNOS)显著升高,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)则显著降低,结果表明 Hyp 能通过调节不同

亚型的 NOS 活性来产生心肌损伤保护作用。

1.4 抑制钙离子内流

细胞内钙离子是信号传递的关键信使,但是大量的钙离子内流造成胞内钙超载又是导致细胞凋亡程序启动的原因,因此,抑制钙离子大量内流是减缓细胞凋亡的重要手段^[13-14]。心肌细胞在受到损伤刺激时,也会激活细胞膜上的钙离子通道,使胞外钙离子大量钙离子内流造成心肌细胞凋亡^[15]。李庆林等^[16]研究发现 Hyp 可以浓度依赖性地抑制高钾去极化引起的心肌细胞钙离子增高作用,对去甲肾上腺素引起的胞内钙升高也呈现出一定的抑制作用;徐颖等^[17]在兔的心肌缺血/再灌注模型上研究发现,Hyp 10 mg/kg 静注可以显著降低缺血/再灌注损伤导致的心肌细胞钙离子内流,从而减轻心肌细胞受到的缺血/再灌注损伤。Zheng M 等^[18]在 PC12 细胞上研究也发现,2.5、5、10 μ g/ml 的 Hyp 可以降低皮质酮诱导的 PC12 细胞胞内钙超载,这也进一步验证 Hyp 具有调节细胞外钙离子内流的功能。

1.5 其他分子机制

还有较早的一些研究发现,Hyp 抗心肌缺血/再灌注损伤的保护作用与其减少心肌细胞凋亡、抑制乳酸脱氢酶的释放有关。李庆林等^[11]采用 MTT 法与流式细胞术研究发现,Hyp 可以显著降低心肌缺血/再灌注诱发的心肌细胞凋亡,Hyp 25 mg/kg 和 50 mg/kg 对心肌细胞凋亡的抑制率达到 31.4% 和 67.9%,细胞外培养液中乳酸脱氢酶(LDH)的含量可作为判断心肌细胞损伤的程度。徐颖等^[17]研究发现,体外培养的心肌细胞在缺血/再灌注损伤后,细胞培养液中的 LDH 含量增高,预先给予 Hyp 处理可降低缺血/再灌注损伤造成的细胞液中 LDH 的含量增加,对心肌细胞产生保护作用;同时 Hyp 对丝裂霉素所致的心肌细胞 LDH 释放增多也有抑制作用,对此损伤也有保护作用。

2 Hyp 抗脑缺血/再灌注损伤的保护作用及分子机制

Hyp 抗脑缺血/再灌注损伤的作用也较早就有诸多报道。例如,陈红艳等^[19]研究发现 Hyp 可以显著减小大鼠脑缺血/再灌注损伤的梗死面积和脑水肿程度;陈志武等^[20]通过大鼠血管闭塞模型和跳台实验研究发现 Hyp 可以剂量依赖性地显著减少大脑谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD 以及 LDH 活性,抑制 NO 以及 MDA 的产生,改善学习记忆损伤;彭国平等^[21]在小鼠离体脑片及大鼠原代培养神经元的氧糖剥夺/再灌注模型(OGD/R)中的研究发现 Hyp 可以明显减轻 OGD/R 造成的缺血/再灌注损伤,并对原代培养的神经元具有保护作用。尽管很早就有诸多报道 Hyp 的抗脑缺血/再灌注损伤作用,但是其分子机制一直不得而知。近几年已经有一些研究者在这方面开展了一些工作,研究结果均显示 Hyp 抗脑缺血/再灌注损伤的作用机制与其对 NO 信号通路的调节有关。

韩军等^[22]通过在大鼠全脑缺血/再灌注模型上研究发现,Hyp 能介导全脑缺血/再灌注大鼠大脑中动脉产生内皮依赖性与内皮非依赖性血管舒张效应和超极化反应。在内皮依赖性舒张效应中,NO 功能是下调的,血管内皮依赖性超极化因子是上调的,Hyp 能升高全脑缺血/再灌注大鼠脑组织中硫化氢含量、降低 NO 含量,从而产生抗脑缺血损伤的保护作用。

Liu RL 等^[23]通过原代培养大鼠神经元、造缺血/再灌注细胞模型(OGDR)进行研究发现,Hyp 可以显著降低 OGDR 对神经元造成的损伤,其内在机制与其对 NO 信号通路的调节有

关。Hyp可以降低OGDR诱导的细胞内钙/钙调蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)的磷酸化,通过抑制NK-κB的激活来减少iNOS表达;另外其脑缺血保护作用也与ERK、JNK(c-jun氨基末端激酶)以及Bcl-2相关的凋亡途径相关。

3 结语

Hyp抗心肌缺血/再灌注损伤的研究已经很多,其对心肌缺血损伤有保护作用这一结论已经比较确定。另外,对于Hyp产生抗心肌缺血作用机制的研究也比较多,其中Hyp对ERK1/2通路以及PI3K/Akt通路的调控为最新的分子机制。

Hyp抗脑缺血/再灌注损伤的研究要晚于其对心肌缺血/再灌注的研究,但是近几年前者有上升的趋势。Hyp保护脑缺血/再灌注损伤的作用已经被诸多研究者证实,其内在机制目前涉及到的研究基本与Hyp对NO信号通路的调节相关。

Hyp在金丝桃科、蔷薇科等等众多科目的植物果实以及全草中都大量存在,其结构明确,提取工艺也已经比较成熟,适合开发利用于临床。目前,在临床上使用的产品,例如心安胶囊、心宁胶囊等都是用来改善心血管功能,用于辅助治疗冠心病、心绞痛以及高血压等,还没有用于心脑血管缺血/再灌注损伤的治疗。Hyp抗心肌缺血/再灌注损伤以及抗脑缺血/再灌注损伤的作用已经比较确定,其内在的作用机制研究也有了一些成果,但是还不够充分,还需要进一步的深入探索。另外,将Hyp作为预防以及治疗心肌缺血和脑缺血等疾病的药物也具有较好的研究前景。

参考文献

[1] Nair GV, Rudloff EV. Isolation of hyperin from red-osier dogwood [J]. *Cam J Chem*, 1960, 38(12): 2 531.

[2] 李卓恒,孟德胜,卢来春,等.正交试验优选贯叶金丝桃中 金丝桃苷的乙醇提取工艺[J]. *中国药房*, 2011, 22(11): 992.

[3] Sukito A, Tachibana S. Isolation of hyperoside and isoquercitrin from *Camellia sasanqua* as antioxidant agents [J]. *Pak J Biol Sci*, 2014, 17(8): 999.

[4] Couladis M, Badisa RB, Baziou P, et al. Antioxidant and cytotoxic activities of *Hypericum* sp. on brine shrimps and human cancer cell lines[J]. *Phytother Res*, 2002, 16(8): 719.

[5] Piao MJ, Kang KA, Zhang R, et al. Hyperoside prevents oxidative damage induced by hydrogen peroxide in lung fibroblast cells via an antioxidant effect[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780(12): 1 448.

[6] Luo L, Sun Q, Mao YY, et al. Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(2/3): 221.

[7] Chen ZW, Ma CG. Effects of hyperin on free intracellular calcium in dissociated neonatal rat brain cells[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1999, 20(1): 27.

[8] Wang WQ, Ma CG, Xu SY. Protective effect of hyperin against myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1996, 17(17): 341.

[9] Li ZL, Hu J, Li YL, et al. The effect of hyperoside on

the functional recovery of the ischemic/reperfused isolated rat heart: potential involvement of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 57(4): 132.

[10] 韩军,宣佳利,胡浩然,等.金丝桃苷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用与PI3K/Akt信号通路的关系[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(1): 118.

[11] 李庆林,俞桂新,陈志武,等.金丝桃苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药学杂志*, 2002, 37(11): 829.

[12] 梁凯,孔晓龙,覃振明,等.金丝桃苷对过氧化氢损伤心肌细胞的保护作用研究[J]. *广西医学*, 2012, 34(12): 1 600.

[13] Wanichawan P, Hafver TL, Hodne K, et al. Molecular basis of calpain cleavage and inactivation of the sodium-calcium exchanger 1 in heart failure[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(49): 33 984.

[14] Neuhof C, Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(7): 638.

[15] Parameswaran S, Sharma RK. Ischemia and reperfusion induce differential expression of calpastatin and its homologue high molecular weight calmodulin-binding protein in murine cardiomyocytes[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): 114 653.

[16] 李庆林,陈志武,马传庚.金丝桃苷对原代培养的大鼠心肌细胞缺氧-再给氧损伤的影响[J]. *中草药*, 2006, 37(4): 575.

[17] 徐颖,马轶,陈飞,等.Hyp对培养的乳鼠心肌细胞的保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2000, 17(5): 365.

[18] Zheng M, Liu C, Pan F, et al. Antidepressant-like effect of hyperoside isolated from *Apocynum venetum* leaves: possible cellular mechanisms[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(2): 145.

[19] 陈红艳,王建华,任振学,等.金丝桃苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的防护作用[J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(5): 526.

[20] 陈志武,马传庚,赵维忠.金丝桃苷对脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. *药科学报*, 1998, 33(1): 14.

[21] 彭国平,魏尔清,葛求富,等.金丝桃苷对离体缺氧/缺糖再灌注脑损伤的保护作用[J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(6): 434.

[22] 韩军,宣佳利,胡浩然,等.金丝桃苷对脑缺血再灌注大鼠脑中动脉舒张作用的机制研究[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(7): 595.

[23] Liu RL, Xiong QJ, Shu Q, et al. Hyperoside protects cortical neurons from oxygen-glucose deprivation-reperfusion induced injury via nitric oxide signal pathway[J]. *Brain Res*, 2012, doi: 10.1016/j.brainres.2012.06.044.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2016-01-14)

(编辑:余庆华)