

综 述

中医药基于氧化应激治疗心力衰竭的应用

张惠敏 任莹璐 苏聪平 王 青 郭淑贞

(北京中医药大学中医学院,北京,100029)

摘要 心力衰竭(Heart Failure, HF)是各类心血管疾病的终末阶段,近年来随着高血压、冠心病等心血管疾病发病率的增加,最终发展为心力衰竭的人群也逐渐庞大。氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,对机体产生一种负面作用。大量研究证明,氧化应激在心力衰竭的发生发展过程中发挥了重要作用。通过探讨氧化应激反应在心力衰竭中的作用机制,为预防及治疗心力衰竭提供新的思路及研究方向。

关键词 心力衰竭;氧化应激;中医药;作用机制;抗氧化;心血管疾病

Application of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Heart Failure Based on Oxidative Stress

Zhang Huimin, Ren Yinglu, Su Congping, Wang Qing, Guo Shuzhen

(School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Heart failure (HF) is the end stage of various cardiovascular diseases. In recent years, with the increase in the incidence of cardiovascular diseases such as hypertension and coronary heart disease, the number of people eventually developing into heart failure has gradually increased. Oxidative stress (OS) refers to the imbalance of oxidation and anti-oxidation in the body, leading to inflammatory infiltration of neutrophils, increase of proteases secretion, and production of a large number of oxidative intermediates, which has a negative effect on the body. Huge amount of studies have shown that oxidative stress plays an important role in occurrence and development of heart failure. This paper aims to explore the mechanism of oxidative stress in heart failure and provide new ideas and research directions for prophylaxis and treatment of heart failure.

Key Words Heart failure; Oxidative stress; Traditional Chinese medicine

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.056

心力衰竭(Heart Failure, HF)指的是由于心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症反应等任何原因引起的心肌损伤,造成心肌结构和功能的变化,最后导致心脏功能不足以维持心室泵血或充盈功能低下的复杂综合征。近年来,尽管心力衰竭的病理生理学和治疗方法取得了进展,但这种疾病全球发病率和死亡率并没有下降,仍然是一项重大的公共卫生负担,对医疗保健成本产生巨大影响^[1]。心力衰竭首次入院后患者的预后仍然很差,据首次住院时死亡率为2%~17%,5年内死亡率超过50%^[2]。心力衰竭的主要原因是心肌梗死(Myocardial Infarction, MI),高血压,心肌病和心脏瓣膜病等心血管疾病^[3]。心肌梗死后,心脏通常通过“心脏重塑”的病理生理过程进行调整,其涉及心肌细胞的结构和功能以及非梗死心肌中的细胞外基质的变化。这些变化导致心脏的形状和体积以及进行性心室扩

张和泵功能受损的显著改变^[4-5]。免疫激活,炎症反应,氧化应激,线粒体生物能量学改变和自噬被认为是该过程中重要的病理生理事件。对于这些复杂病生理过程的进一步研究,可能成为缓解心力衰竭过程的重要环节。

氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指由于氧自由基(Oxygen Free Radical, OFR)过量生成和(或)细胞内抗氧化防御系统受损,导致氧自由基及其相关代谢产物过量聚集,从而对机体造成损伤^[6]。经典的氧化应激被定义为活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)(包括超氧自由基、过氧化氢、羟自由基)的内源性生成和细胞内潜在的抗氧化能力(包括过氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还原蛋白)之前的平衡破坏^[7]。过量的ROS引起细胞功能障碍,蛋白质和脂质过氧化以及DNA损伤,并且可能导致不可逆的细胞损伤和死亡,这涉及了广泛的病理性

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1700105)——气虚证的生物学基础研究

作者简介:张惠敏(1991.07—),女,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合防治心血管病的应用基础研究,E-mail:hmzhang@bucm.edu.cn

通信作者:郭淑贞(1979.10—),女,博士,教授,研究方向:中西医结合防治心血管病的应用基础研究,E-mail:guoshuz@bucm.edu.cn

心血管疾病基础。ROS 直接与膜脂质,蛋白质和核酸反应,通过细胞凋亡和坏死引起细胞功能障碍和死亡。ROS 也可以作为触发促炎细胞因子产生的信号分子。心脏细胞中 ROS 的潜在来源包括:黄嘌呤氧化酶,NADPH 氧化酶,脂氧合酶,环氧合酶,细胞色素 P-450 s,一氧化氮合酶,过氧化物酶,线粒体呼吸链和其他血红蛋白等^[8]。

本文对心力衰竭中氧化应激的产生和中医药干预心血管疾病中氧化应激机制研究进行整理分类,以期今后中医药在心血管领域药物的氧化应激研究进一步拓展和开发。

1 黄嘌呤氧化还原酶

黄嘌呤氧化还原酶是体内核酸代谢中一重要的酶,广泛分布于人体心、肺、肝等组织细胞质内,是心血管疾病中 ROS 产生的主要来源之一。黄嘌呤氧化还原酶包含黄嘌呤脱氢酶(XDH)和黄嘌呤氧化酶(XOD)2 种分子形式,两者参与了次黄嘌呤和黄嘌呤向尿酸转变的反应,组成性的 XDH 以 NAD⁺ 为其主要的电子受体,诱导性的 XOD 可向分子氧传输电子,并将 1 单位底物催化成为 4 单位的 ROS^[9]。在心力衰竭发生发展过程中,XOD 发挥正性调节的作用,心功能的降低的过程中,XOD 活性显著增强、蛋白负荷增加,在 XOD 作用下身体各器官的嘌呤被大量的分解成为尿酸,而在这一生物反应过程中 ROS 的表达过量增加^[10-12]。

张晓晖等观察了从莲房、藕节中提取的莲房原花青素对大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的保护机制。给予心肌损伤造模后大鼠莲房原花青素后,检测发现冠脉流量和心率恢复明显,心肌超微结构的病理变化改善、心肌酶 CK 释放减少,而此时 XOD 活性受到抑制,MDA 的含量也显著减少,说明莲房原花青素有可能通过抑制 XOD 的活性,阻断氧自由基的来源而对心功能起到保护作用^[13]。杨艳研究了红花、黄芩、金银花等 10 种中药醇提物均能不同程度地提高 X/XOD 氧化损伤的心肌细胞中 GSH-Px、SOD 的活性,减少释放 LDH、降低 MDA 的含量,提高细胞存活率。提示红花、黄芩、金银花等 10 种中药醇提物能减轻心肌细胞的 X/XOD 损伤,其机制可能去与增强心肌中内源性抗氧化酶的活性、清除氧自由基,抑制脂质过氧化从而减少对生物膜的损伤,保护心肌细胞有关^[14]。李立为等研究了参附注射液对心肺复苏后大鼠心肌重建的作用机制,研究发现参附注射液可以改善心肺复苏后心功能不全症状,其机制与通过提高心肌中 SOD 含量,使 MDA、

XOD 活性显著降低从而降低氧化应激反应、改善对脏器的损伤有关^[15]。

2 NADPH 氧化酶

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX),首先发现于炎症反应进程中的中性粒细胞和巨噬细胞,以上 2 种细胞是发生氧化爆发,产生大量具有细胞毒性的 ROS 进而形成机体抵抗病原体的第一道防线^[16]。在心肌细胞中,NADPH 氧化酶异常激活生成过量 ROS 介导了心肌的氧化损伤。NADPH 氧化酶至少由 5 个亚基组成,其中具有氧化酶活性的膜蛋白 2 个、具有调节功能的胞质蛋白 3 个,在还原辅助因子 NADPH/NADH 的参与中,酶复合物可以催化 O₂ 发生单电子还原反应形成 O₂⁻^[9]。在心血管系统中 NADPH 氧化酶活性介导的 ROS 调控氧化应激,参与包括心力衰竭、高血压、动脉粥样硬化、心肌肥厚等多种心血管疾病的发生和发展^[17]。NADPH 氧化酶的 2 个重要亚基 NOX2 和 NOX4,是心肌细胞中 ROS 的主要来源,通过调节氧化还原敏感信号通路从而调控 NADPH 氧化酶活性,干预 ROS 过量增多可能是防治心血管疾病的途径之一^[18]。

朱慧民等观察了红豆杉多糖对心肌缺血-再灌注损伤(MIRI)模型心肌损伤作用及其对心肌中 NADPH 氧化酶、SOD、MDA 的影响,得出结论红豆杉多糖可能通过降低心肌组织 NADPH 氧化酶 NCF-47K mRNA 表达,升高 SOD 活性,减少氧自由基对心肌细胞的损伤从而减轻缺血再灌注导致的心肌损伤^[19]。茶多酚是茶叶中多酚类物质的总称,徐彤彤等探讨了茶多酚对力竭运动小鼠心肌组织中活性氧影响及机制,结果发现茶多酚能够抑制 NOX4 含量,减少 ROS 的过量增多,可能与其具有防止力竭运动后心肌损伤、保护心肌功能的作用相关^[20]。从九里香叶中提取的黄酮类化合物-九里香叶总黄酮,邹敬韬研究了其对高糖高脂饮食伴小剂量链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病心肌病与高糖诱导 H9c2 心肌细胞凋亡的影响,结果显示九里香叶总黄酮对糖尿病心肌病具有保护作用,其机制可能与调节 NADPH 氧化酶 p47phox 等抑制氧化应激损伤诱导的心肌细胞凋亡有关^[21]。

3 线粒体

线粒体(Mitochondrion, Mit)又被称为“细胞能量加工厂”,在真核细胞中主要负责了细胞能量的产生,并对细胞信号调节和细胞凋亡等调节起重要调控作用。除了产生能量以外,线粒体也是产生活

性氧的主要场所之一,线粒体电子传递链通过 NADPH 脱氢酶(复合体 I)和琥珀酸脱氢酶(复合体 II)将电子传递给辅酶 Q,从而形成还原型辅酶 Q (QH₂),这一过程产生了质子动力势。不完全还原的辅酶 Q 是一种自由基,可将 O₂ 还原为 O₂⁻,这种氧的“漏出”是 ROS 的重要来源,这种现象的发生与心力衰竭时氧化应激水平的增高密切相关^[9]。ROS 本身诱导线粒体产生更多 ROS 的现象称为 ROS 诱导的 ROS 释放 (ROS-induced ROS Release, RIRR)^[22]。氧化应激可引起线粒体 DNA 蛋白质和脂质等的损害,加重或参与了高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭等心血管系统疾病的病理过程。

赵明奇等验证了阿霉素性心力衰竭心肌细胞中膜脂质过氧化反应增强,线粒体存在明显的氧化应激反应,然而将阿霉素诱导的心力衰竭大鼠给予中药复方四逆汤之后,发现心肌细胞线粒体 MDA 的含量及肿胀程度明显降低,ATP 酶活力也显著增高,从而得出结论四逆汤可以通过改善线粒体功能,减轻氧化损伤,保护心肌组织^[23]。姜黄素是从中药姜黄中提取的一种酚性色素,余薇成功的制备了 2 型糖尿病大鼠心肌病模型,研究了姜黄素对 2 型糖尿病大鼠心肌病的保护作用,糖尿病心肌病组大鼠部分肌丝溶解断裂,线粒体肿胀变性,局部或整个线粒体嵴断裂出现溶解和空泡化,而给予姜黄素后大鼠心肌纤维结构基本正常,线粒体轻度肿胀,可见少数肌丝断裂,心肌损伤明显减轻,结合其他研究结果得出,姜黄素改善糖尿病心肌病的作用机制可能与抑制心肌纤维化、氧化应激、炎性反应以及细胞凋亡途径有关^[24]。方显明等将安心颗粒给予心力衰竭大鼠观察其干预情况,发现安心颗粒可以升高血清 SOD 含量,降低 MDA 水平,增加心肌细胞线粒体的数量及减少心肌细胞线粒体损害,抑制细胞凋亡,从而得出结论安心颗粒改善心力衰竭大鼠的心功能的作用机制可能与减轻氧化应激损伤、保护心肌细胞线粒体结构与功能、抑制心肌细胞凋亡等有关^[25]。

4 有机分子及神经激素

在生物体中,诸如去甲肾上腺素、肾上腺素、半胱氨酸、肌红蛋白等有机分子及神经激素能够发生非酶性的自身氧化反应,这一过程也可能促进体内的产生过量的 ROS。肾上腺素能神经激活导致的心肌损伤机制之一就是去甲肾上腺素和肾上腺素被氧化成为肾上腺素红和 O₂⁻^[26]。另一方面,半胱氨酸和谷胱甘肽等巯基化合物可以产生自身氧化反应从而形成 O₂⁻,而在铁类的过度金属的催化下,这种反

应更是加重了 O₂⁻ 的生成。同时,肌红蛋白自身氧化的过程也伴随着 O₂⁻ 的释放,肌红蛋白能够由氧合肌红蛋白发生自身氧化为高铁继红蛋白,这一过程可能是肌红蛋白浓度较高的情况下,心肌细胞内 ROS 的另一个重要来源^[27]。

郭洁文等研究了三七总皂苷对心梗后心室重构大鼠抗氧化及改善心肌形态学作用,三七总皂苷可通过显著降低 MDA、肌红蛋白,提高谷胱甘肽过氧化物酶、一氧化氮含量、抑制脂质过氧化反应,减轻病鼠心肌细胞的病理损伤,减轻心肌肥大与改善心室重构^[28]。金赛研究了姜黄素对镉致心脏损伤的保护作用及机制,镉损伤能够导致谷胱甘肽、过氧化氢酶、SOD 活性的降低,氧化产物 MDA 及一氧化氮的含量增加,而在姜黄素的作用下谷胱甘肽、过氧化氢酶、SOD 活性显著升高,减少了 MDA、一氧化氮的产生,得出结论:姜黄素通过降低脂质过氧化程度、一氧化氮水平等提高心脏的总抗氧化能力,抑制了脂质代谢的紊乱,对心脏起到保护作用^[29]。林童俊对五味子酚和丹酚酸 A 作用于氧自由基致大鼠心肌线粒体损伤的保护作用进行了研究,结果显示五味子酚和丹酚酸 A 可抑制半胱氨酸引起的大鼠心脏、肝脏线粒体脂质过氧化(MDA 生成),同时保护因脂质过氧化而失活的线粒体 ATP 酶活力^[30]。

5 小结与展望

通过调研大量的基础及临床研究发现,氧化应激作为心血管系统疾病的主要发病机制之一,直接或间接的导致了心力衰竭的发生、发展过程,它可以诱发心肌损伤、心室重构、细胞凋亡等病生理过程,加速心力衰竭进展,中医药干预心力衰竭的氧化应激的机制研究也日渐增多^[31-32]。近年来,中医药凭借其多成分、多靶点和低不良反应等特点,受到广大研究者的关注^[33-34]。大量研究证明,中医药在抑制氧化应激诱导的高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭、糖尿病、神经退行性疾病等损伤中表现出多环节、多途径的特点^[35-37]。

综上所述,氧化应激的对心血管疾病的干预机制已为广大中医药学者所认可,众多研究已经表明黄嘌呤氧化还原酶、NADPH 氧化酶、线粒体及有机分子及神经激素共同在心血管疾病中参与了氧化应激反应,在中医药的干预下,部分中药复方或单体有效抑制 ROS 的过量产生,缓解氧化应激反应,进而可延缓心血管疾病进程。氧化应激的病理生理过程相对复杂,多种信号分子参与其中,相互影响,形成多靶点交错反应的网络系统,现代研究对心血管疾

病中氧化应激的生理机制虽有了长足的进展,但还需要研究者采取更新的技术和方法,进一步深入的探讨与研究其复杂的机制。希望在针对于氧化应激开发出可靠、有效的药物及方法来治疗心血管疾病的进程中,中医药能发挥其多成分多靶点的特性,进一步缓解心血管疾病的危害。

参考文献

- [1] Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Med*, 2013, 126(5):393-400.
- [2] Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide[J]. *ESC Heart Fail*, 2014, 1(1):4-25.
- [3] Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals[J]. *Circ J*, 2007, 71(4):449-454.
- [4] Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1):13-21.
- [5] Pfeffer J M, Pfeffer M A, Fletcher P J, et al. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am. J. Physiol.* 260, H1406-H1414[J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(2):1406-1414.
- [6] Kumar A, Sivakanesan R. Oxidative stress and endogenous antioxidants in normolipidemic Acute Myocardial Infarction patients[J]. *Internet Journal of Alternative Medicine*, 2008, 6(1):1-6.
- [7] Octavia Y, Brunner-La RHP, Moens AL. NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the failing heart: From pathogenic roles to therapeutic approach[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(2):291-297.
- [8] Ayoub KF, NVK P, Rutland J, et al. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets[J]. *Cardio-vasc Drugs Ther*, 2017, 31(5-6):593-608.
- [9] 高伟, 张幼怡. 心力衰竭-《Braunwald 心脏病学》姊妹卷[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012:222-223.
- [10] Bhimaraj A, Tang WH. Role of oxidative stress in disease progression in Stage B, a pre-cursor of heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8(1):101-111.
- [11] Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2):177-186.
- [12] Baldasseroni, R. Urso, A. P. Maggioni, et al. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index; Data from the IN-CHF Registry. *Nutrition* [J]. *Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2012, 22(5):442-448.
- [13] 张晓晖, 张斌, 龚培力, 等. 莲房原花青素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *药学报*, 2004, 39(6):401-405.
- [14] 杨艳. 10 种中药提取物的抗氧化作用及 ESR 波谱研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [15] 李立为, 王智超, 刘明蓉, 等. 参附注射液在防治大鼠心肺复苏后心功能不全中作用机制的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(2):180-184.
- [16] Chuong NMV, Lardy B, Paclet MH, et al. [NADPH oxidases, Nox: new isoenzymes family][J]. *Med Sci(Paris)*, 2015, 31(1):43-52.
- [17] Block K, Gorin Y. Aiding and abetting roles of NOX oxidases in cellular transformation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(9):627-637.
- [18] Marchi KC, Ceron CS, Muniz JJ, et al. NADPH Oxidase Plays a Role on Ethanol-Induced Hypertension and Reactive Oxygen Species Generation in the Vasculature[J]. *Alcohol Alcohol*, 2016, 51(5):522-534.
- [19] 朱慧民, 李辉, 朱天民, 等. 红豆杉多糖对 Beagle 犬心肌缺血再灌注损伤模型心肌 NADPH 氧化酶 mRNA 及 SOD、MDA 的影响[J]. *中草药*, 2011, 42(5):935-939.
- [20] 徐彤彤, 吕祥威, 姚艳敏. 茶多酚对力竭运动小鼠心肌 NADPH 氧化酶及活性氧代谢的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(3):211-213.
- [21] 邹敬韬. 九里香叶总黄酮及其单体对糖尿病心肌病的保护作用及机制[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [22] Biary N, Xie C, Kauffman J, et al. Biophysical properties and functional consequences of reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release in intact myocardium[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 21):5167-5179.
- [23] 赵明奇, 吴伟康, 段新芬, 等. 四逆汤对阿霉素性心力衰竭大鼠心肌线粒体功能的影响[J]. *中药材*, 2005, 28(6):486-489.
- [24] 余薇. 姜黄素对 2 型糖尿病心肌病的保护作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013:1.
- [25] 方显明, 黄孟军, 韦斌, 等. 安心颗粒对心力衰竭大鼠细胞凋亡线粒体超微结构的影响[J]. *广西中医药*, 2008, 31(3):55-57.
- [26] Singal PK, Dhillon KS, Beamish RE, et al. Myocardial cell damage and cardiovascular changes due to i. v. infusion of adrenochrome in rats[J]. *Br J Exp Pathol*, 1982, 63(2):167-176.
- [27] Goto T, Shikama K. Autoxidation of native oxymyoglobin from bovine heart muscle[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1974, 163(2):476-481.
- [28] 郭洁文, 邓志军, 符永恒, 等. 三七总皂苷对心梗后心室重构大鼠增强抗氧化与改善心肌形态学作用[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2008, 47(2):140-142.
- [29] 金赛. 姜黄素对镉致心脏损伤的保护作用及机制研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2015.
- [30] 林童俊. 五味子酚和丹酚酸 A 对氧自由基致大鼠心肌线粒体损伤的保护作用及对阿霉素抗肿瘤活性的影响[D]. 北京: 中国协和医科大学, 1990.
- [31] 解华. 基于 NADPH 氧化酶活性调控的益心解毒方治疗心力衰竭的分子机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015:1.
- [32] 冯玄超, 郭淑贞, 廉洪建, 等. 益心解毒方对气虚血瘀证心力衰竭大鼠心肌组织中 NOX2 和 NOX4 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(07):2535-2538.
- [33] 张琨, 黎玉叶. 基于氧化应激探讨通脉降脂丸对 2 型糖尿病大血管病变影响的实验研究[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(30):90-94.
- [34] 和殿峰. 滋阴活血法治疗糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病临床分析[J]. *中外医疗*, 2013, 32(12):92-94.
- [35] Li W, Sun W, Yang CH, et al. Tanshinone II a protects against lipopolysaccharides-induced endothelial cell injury via Rho/Rho kinase pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(3):216-223.
- [36] He K, Yan L, Pan CS, et al. ROCK-dependent ATP5D modulation contributes to the protection of notoginsenoside NR1 against ischemia-reperfusion-induced myocardial injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(12):H1764-1776.
- [37] 申凯, 寇俊萍, 余伯阳. 中药有效成分抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡机制研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(5):532-540.