

丹参酮 IIA 对心肌缺血再灌注损伤保护作用 and 机制的研究进展

肖文烨

(吉林大学基础医学院)

【摘要】基于庞大的缺血性心脏病(IHD)病人基数,心肌再灌注损伤(MIRI)作为IHD常见的并发症,越发得到研究人员的重视。丹参作为传统中药,用于心脏疾病的救治魏晋时便有记载^[1]。丹参酮IIA(Tan IIA)作为丹参的有效活性成分,近年来大量的研究聚焦于Tan IIA在MIRI中的保护作用 and 机制。本文从MIRI的发生机制和心肌细胞形态变化等方面分析和探讨Tan IIA对MIRI的保护作用。

【关键词】丹参酮IIA; 心肌再灌注损伤; 氧化应激; 线粒体功能

Progress in the protective effects and mechanism of tanshinone IIA in myocardial ischemia and reperfusion injury

Xiao Wenye

The School of Basic Medicine of Jilin University

[Abstract] Based on the large patient base of ischaemic heart disease (IHD), myocardial reperfusion injury (MIRI), as a common complication of IHD, has been increasingly valued by researchers. As a traditional Chinese medicine, *Salvia miltiorrhiza* was used in the treatment of heart disease. [1] was recorded in the Wei and Jin dynasties. Danshinone IIA (Tan IIA), as the active ingredient of *Salvia miltiorrhiza*, a large number of studies have focused on the protective role and mechanism of Tan IIA in MIRI. This paper analyzed and discusses the protective effect of Tan IIA on MIRI from the occurrence mechanism of MIRI and the morphological changes of cardiomyocytes.

[Key words] tanshinone IIA; myocardial reperfusion injury; oxidative stress; mitochondrial function

1.前言

在临床上,当突发IHD时,特别是对于ST段抬高的急性心肌梗死(AMI)病人,及时的溶栓或介入干预疏通堵塞的冠脉是首要选择的治疗方案。但研究表明,介入治疗后的AMI病人1年内仍有9%病死率和10%的心力衰竭发病率,而出现这样的情况极大的可能是未重视MIRI的防治^[2]。当冠脉阻塞后重新恢复血流时,由于极端环境变化导致心肌细胞的进一步损伤和坏死称为MIRI。在组织层面,随着MIRI发生,心脏表现为纤维化和心室重构,导致坏死面积扩大和功能障碍^[3]。对细胞来说,MIRI的发生有着一连串标志性的事件,其中细胞内氧化应激、钙超载、炎症和线粒体功能障碍是导致细胞死亡的主导因素。这些细胞功能上的变化和损伤可能触发细胞各种程序性死亡的级联过程,诸如凋亡、坏死、焦亡、铁死亡等。

2.Tan IIA 对 MIRI 的保护及机制

丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bunge),属唇形科鼠尾草属,是一种多年生草本植物,常以其根或块根入药。在传统中医中认为,丹参具有活血化瘀、清心除烦、凉血消痈等功效。Tan IIA是从丹参的根和根茎中提取的一种脂溶性活性成分,其结构是一个包括环氧基的环状骨架的天然二萜类醌化合物,分子式为 $C_{19}H_{18}O_3$ ^[4]。这种结构赋予了Tan IIA多样的生物活性,包括抗肿瘤、抗氧化和神经保护等效应^[5]。近些年来,Tan IIA也被用于动物MIRI模型或细胞缺氧/复氧(H/R)模型的研究以探究它对MIRI保护作用及机制。

2.1 抗氧化应激作用

正常情况下,活性氧(ROS)主要由心肌细胞中的线粒体电子传递链复合体和NADPH氧化酶产生。常量下的ROS在细胞内扮演着重要的信号分子的角色,多余的ROS则被

细胞内抗氧化系统, 诸如超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 和过氧化氢酶 (CAT) 等, 及时清除。目前, 对于 MIRI 损伤机制的主流研究认为, 细胞处于 H/R 异常状态时, 会产生大量的远超机体清除能力的 ROS, 包括超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基等^[6]。这些活性物质能够造成细胞内正常蛋白质、脂质和 DNA 结构上的破坏, 从而引起细胞功能紊乱和细胞死亡^[7, 8]。

Tan IIA 易被氧化的化学性质使之可与细胞内产生的过量 ROS 等物质反应。同时, 研究表明 Tan IIA 通过 SIRT1-AMPK 通路提高 SOD 等抗氧化酶活性, 降低丙二醛 (MDA)、LDH 水平, 改善心肌细胞 H/R 损伤症状^[9]。这共同说明 Tan IIA 既可以同内源性非酶类抗氧化物 (如维生素 C、K) 一样直接对抗 MIRI 过程中的氧化应激, 也可以间接激活心肌细胞的酶类抗氧化体系产生作用。

2.2 减轻细胞内 Ca^{2+} 超载

Ca^{2+} 通常存在于细胞外基质或细胞内细胞器中, 例如肌浆网 (SR) 和线粒体, Ca^{2+} 胞内外浓度的保持有利于心肌细胞动作点位发生及节律传导。在 MIRI 中, 细胞内 Ca^{2+} 超载具有多重影响^[10]。缺血期间, 由于 ATP 的减少, 细胞无法有效维持钙离子的跨膜平衡, 无法有效地泵出多余 Ca^{2+} , 导致细胞内阳离子浓度升高; 而当再灌注时, 血流恢复导致大量钙离子通过特定通道流入心肌细胞, 特别是进入线粒体, 加剧了 Ca^{2+} 超载^[11]。这种超载可以触发粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 的开放, 导致线粒体功能失常, 细胞能量代谢障碍, 最终导致细胞凋亡^[12]。此外, Ca^{2+} 超载还能激活多种细胞内酶 (如磷脂酶和蛋白酶), 加剧细胞膜和细胞骨架的损伤, 导致心肌细胞死亡^[13]。

在一项大鼠模型的研究中提出, Tan IIA 可以降低胞内 Ca^{2+} 的浓度, 这可能与抑制了心肌细胞膜上 L 型 Ca^{2+} 通道的开放时间和频率有关^[14]。而在另一项研究中也佐证了上述情况, 该研究结果发现, 经 Tan IIA 处理的急性心肌梗死大鼠心肌细胞间液的 Ca^{2+} 的浓度有显著性的上升, 因其阻碍 Ca^{2+} 内流, 降低心脏做功, 缓解损伤症状^[15]。

2.3 改善线粒体功能障碍

在 MIRI 中, 线粒体通透性改变是一个关键事件^[16]。心肌细胞缺血导致线粒体内 Ca^{2+} 浓度升高和氧化应激增加, 这些因素共同触发线粒体通透性增加。一旦 mPTP 等通道开

放, Ca^{2+} 、 K^+ 等阳离子进一步内流导致线粒体膜电位丧失, 细胞内 ATP 水平急剧下降, 细胞不能维持正常功能而走向死亡。线粒体通透性改变还会导致细胞内蛋白质和小分子物质的无序流动, 进一步破坏细胞稳态, 加剧细胞损伤^[17]。

在 Yuan X^[18] 的研究中, Tan IIA 预处理通过 PI3K/Akt 途径保护大鼠心肌免受缺血 MIRI, 在这过程中线粒体的通透性发生减弱。而在更早期的研究中已经验证了 Tan IIA 对离体大鼠心脏细胞线粒体 ATP 敏感性钾通道的影响: Tan IIA 抑制 ATP 敏感性钾通道的开放^[19], 防止线粒体膜电位超极化, 减少 MIRI 带来的损伤; 而当该通道被阳性药物刺激处于开放状态时, 则可逆转 Tan IIA 的心肌保护作用。近几年, 几项 Tan IIA 介导线粒体凋亡通路的研究发现, Tan IIA 抑制 Bcl-2 易位至线粒体可防止 mPTP 开放, 减少细胞色素 C 的释放, 阻止线粒体凋亡^[20, 21]。

2.4 对抗心脏重塑及纤维化

在微观层面, 因 MIRI 造成细胞启动各种程序性死亡通路, 表现出细胞核固缩, 线粒体肿胀、嵴稀疏、断裂、髓鞘样等变化。同时, 心肌肌丝 z 线消失、断裂、肌溶解, 随缺氧时程增加出现不同程度的收缩带坏死, 并由节段型向碎片型发展^[22]。

再灌注虽然是恢复心脏供血的必要条件, 但由于 MIRI 过程中可能引发的氧自由基产生、钙超载、炎症反应等, 这些因素可以促进心脏重塑的过程^[23]。此外, 心肌细胞受损会激活免疫系统, 引发局部和全身的炎症反应。巨噬细胞和中性粒细胞的聚集和活化会释放炎症介质, 如细胞因子和趋化因子, 可进一步损伤心肌细胞, 加速心室重构及心肌纤维化进程。随着心肌纤维化、心室结构的改变, 心脏的泵血功能会受到影响, 并表现为心脏扩大、心肌弹性降低和心脏泵血效率等形态和功能上的变化, 这些变化最终可能导致心力衰竭^[24]。

Tan IIA 可以下调 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等多种细胞因子的表达水平^[24], 调节机体免疫反应, 减少突发 AMI 心肌坏死面积, 并显著改善心脏功能, 防止左心室扩张和重构^[25, 26], 极大提高了模型动物的存活率。同时, Tan IIA 有助于延缓心脏纤维化, 减少成纤维细胞的活化和胶原蛋白的合成, 可能的关键靶点在于抑制 TGF- β 信号通路^[27], 这是促进心肌纤维化的关键途径之一。

3.不足与展望:

越来越多的证据表明, Tan II A 有利于 MIRI 的预防和治疗。Tan II A 对于 MIRI 的保护作用的机制包括但不限于抗炎、抗氧化应激、调节免疫反应、减少细胞凋亡等。

相比之下, 由于临床应用不够充分, 对 Tan II A 相关制剂的研究相对较少。由于 Tan II A 的生物利用度不足, 寻找良好的药物载体, 增加其吸收, 增强组织靶向性, 扩大临床应用范围具有重要意义。

目前, Tan II A 对于心脏及其他组织的毒性作用尚未见报道。然而, 目前少量的临床研究不足以认定 Tan II A 的安全性。为确保安全性和有效性, 应当进一步开展毒理学试验的研究, 以充分评价其临床疗效和安全性。

因此, 尽管当前的研究结果令人鼓舞, 但 Tan II A 的作用机制复杂多变, 需要进一步的研究来完全解释其在 MIRI 临床治疗的药理学、毒理学方面的作用机制, 并延伸探讨 Tan II A 在其他疾病治疗应用中的潜力。

参考文献:

- [1]王小平, 王振国. 基于本草考证的丹参功效研究[J]. 中医药信息, 2023, 40 (7): 58-61.
- [2]罗峰, 苏强. 心肌缺血再灌注损伤防治的研究现状及展望[J]. 广东医学, 2019, 40 (2): 305-307.
- [3]CHANG W, WU Q Q, XIAO Y, et al. Acacetin protects against cardiac remodeling after myocardial infarction by mediating MAPK and PI3K/Akt signal pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2017, 135 (4): 156-163.
- [4]李玉萍, 顾兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II A 的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21 (7): 1770-1772.
- [5]黄鹤. 丹参酮 II A 及类似物的合成和生物活性研究[D]. 郑州大学有机化学, 2021.
- [6]张铁军. 粉防己碱对缺氧/复氧 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用及机制研究[D]. 河北医科大学内科学, 2018.
- [7]XIA Z, CHEN Y, FAN Q, et al. Oxidative Stress-Mediated Reperfusion Injury 2014[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 689416.
- [8]淡一航, 杨岭, 张宇, 等. 双特异性磷酸酶 1 在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31 (12): 31-35.
- [9]张磊磊, 谢周良, 权晓强, 等. 丹参酮 II A 通过 miR-155-5p 激活 SIRT1-AMPK 通路改善 H9c2 心肌细胞缺血/再灌注损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (12): 2507-2512.
- [10]GARCIA-DORADO D, RUIZ-MEANA M, INSERTE J, et al. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2012, 94 (2): 168-180.
- [11]MATTIAZZI A, ARGENZIANO M, AGUILAR-SANCHEZ Y, et al. Ca²⁺ Sparks and Ca²⁺ waves are the subcellular events underlying Ca²⁺ overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 79: 69-78.
- [12]WU Y, WANG Q, FENG N, et al. Myocardial death and dysfunction after ischemia-reperfusion injury require CaMKII δ oxidation[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 9291.
- [13]GISSEL H, CLAUSEN T. Excitation-induced Ca²⁺ influx and skeletal muscle cell damage[J]. Acta Physiol Scand, 2001, 171 (3): 327-334.
- [14]曹杰红. 丹参酮 II A 对阿霉素所致大鼠心脏损害的保护作用及机制研究[D]. 南华大学内科学, 2013.
- [15]刘家军, 李小燕, 杜成芬, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对急性心肌梗死大鼠心肌组织间液钙离子与心功能的影响[J]. 安徽医药, 2016, 20 (4): 643-646.
- [16]ZHANG M L, PENG W, NI J Q, et al. Recent advances in the protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury: a narrative review[J]. Med Gas Res, 2021, 11 (2): 83-87.