

黄芩苷在心肌纤维化中的作用

门素珍 刘巍

【摘要】 植物衍生的化合物在我国已被广泛应用于医学领域,它们被认为对人体是安全的。黄芩苷是从唇形科植物黄芩的根茎中提取分离出来的一种黄酮类化合物,具有显著的生物活性。许多含有黄芩苷的中药配方被广泛应用于疾病的治疗,在临床医学占有重要地位。心肌纤维化是大多数心脏疾病发展到终末期形成心脏重构的组织病理学特征,它可以破坏心脏结构、损害心脏功能,增加恶性心律失常和心源性猝死等不良心血管事件的风险,严重威胁人类健康。心肌纤维化由多方面的因素形成,包括炎症、凋亡、p38 丝裂原活化蛋白激酶、基质金属蛋白酶及转化生长因子- β 等。该文通过阐述黄芩苷与以上促纤维化因素的相互影响,说明黄芩苷对心肌纤维化的生物学作用。

【关键词】 黄芩苷; 转化生长因子- β ; 心肌纤维化

The role of baicalin in myocardial fibrosis Men Suzhen, Liu Wei. Department of Cardiovascular Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author, Liu Wei, E-mail: doctor_liuwei@126.com

【Abstract】 In China, plant-derived compounds, which are considered safe for the human body, have been widely used in the medical field. Baicalin, a kind of flavonoids extracted from the rhizomes of *Scutellaria baicalensis*, possesses significant biological activity. Multiple traditional Chinese medicine formulations containing baicalin are widely used in the treatment of various diseases, and have a high position in clinical medicine. Myocardial fibrosis is the histopathological feature of cardiac remodeling formed in the end-stage of most heart diseases, and it can destroy the cardiac structure, damage the heart function, increase the risk of adverse cardiovascular events such as malignant arrhythmias and sudden cardiac death, thereby severely threatening human health. Myocardial fibrosis occurs due to a variety of factors including inflammation, apoptosis, p38 mitogen-activated protein kinase, matrix metalloproteinases and transforming growth factor- β . In this paper, the biological effects of baicalin on myocardial fibrosis are expounded through elucidating the interaction between baicalin and these pro-fibrosis factors.

【Key words】 Baicalin; Transforming growth factor- β ; Myocardial fibrosis

炎症是机体对刺激产生的防御性反应,心脏的过度炎症反应对机体是有害的。积极控制炎症对消除损伤因素和保护脏器功能至关重要^[1]。黄芩苷是从传统中药黄芩中提取的黄酮苷,具有多种药理活性。很多研究发现,黄芩苷除具有抗细菌病毒活性外,还有抗氧化、抗癌及免疫调节作用^[2]。

一、黄芩苷的抗炎作用

多种因素(AMI、压力超负荷、病毒感染等)作用于心脏,使其受到损伤,可引起炎症反应,产生大量的细胞因子及多种炎症介质,如内毒素、TNF- α 、一氧化氮等^[3]。虽然适当的炎症反应可以

促进心脏组织的修复和血管生成,但过度反应会导致大量的瘢痕组织和纤维化的形成,引起心室重构,最终影响心脏功能^[4]。内毒素可以激活心血管内皮细胞,促进内皮细胞释放大量细胞因子,导致心肌细胞能量代谢紊乱,心肌脂质过氧化,氧自由基增加,引起心血管内皮细胞和心肌功能及结构的损害。TNF- α 通过改变细胞内钙离子平衡,降低心肌收缩力和诱导大量一氧化氮产生而损害心脏功能^[5]。很多实验数据显示黄芩苷通过拮抗这些炎症介质,发挥抗炎作用。一项体外实验证明,培养的心肌细胞,经黄芩苷预处理后,内毒素的产生明显

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.12.002

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81270310); 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金(杰出青年人才)(2016RAYBJ005); 黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013)

作者单位: 150001 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科

通讯作者: 刘巍, E-mail: doctor_liuwei@126.com

减少。也有研究表明,将黄芩苷用于 AMI 大鼠模型,血清中 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低^[6]。Chu 等^[7]在结肠炎的研究中发现,给予黄芩苷治疗后, TNF- α 和 IL-1 β 蛋白在结肠组织中的表达大幅降低。

溶菌酶是先天免疫系统的主要成分,有助于抑制细菌和病毒的感染,增强嗜中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬活性,促进多形核白细胞的分泌,并强化一些抗菌药物的作用。黄芩苷是一种生物活性黄酮,可以与酶结合,增强其作用活性。有研究显示,金黄色葡萄球菌感染的小鼠模型给予黄芩苷后,金黄色葡萄球菌数量随着黄芩苷浓度的增加而减少,同时,溶菌酶对金黄色葡萄球菌抑菌活性随黄芩苷浓度的增加而增强,说明黄芩苷与溶菌酶的结合增强了溶菌酶的抗菌活性。黄芩苷不仅是通过阻断病毒感染过程,而且通过恢复紊乱的免疫系统发挥其抗病毒作用。此外,它可通过抑制病毒附着和细胞内复制来阻断病毒感染。最近研究报道,黄芩苷能够调节 Toll 样受体、NOD 样受体和其他免疫受体,能够作为 IFN- γ 产生的有效诱导剂,直接诱导人 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞中 IFN- γ 的产生,激活 JAK/STAT-1 信号通路。

二、黄芩苷在心肌细胞凋亡中的作用

心室重构是由于压力升高,供血不足和药物等引起的心脏损伤,导致心室解剖学和组织学结构的变化,影响心脏功能。研究证实细胞凋亡与心肌纤维化及心室重构密切相关,其形成机制复杂^[8]。许多研究报道,内质网应激(ERS)在心脏中的活化与心肌细胞凋亡、肥大和纤维化密切相关。内质网是细胞内细胞器,大部分分泌蛋白和膜蛋白在其中被合成,翻译后修饰并折叠成正确构象。ERS 是蛋白质量与折叠能力不平衡的结果。中等程度 ERS 的减轻,可以通过上调分子伴侣蛋白 GRP78 和 GRP94 的表达,抑制蛋白质合成,促进蛋白质降解来完成。然而,持续或严重的 ERS 则可触发凋亡信号传递,诱导促凋亡因子如 C/EBP 同源蛋白(CHOP)和 Caspase-3 的表达和活化,引起细胞凋亡^[9]。有研究将黄芩苷用于肾性高血压大鼠模型后,病理结果显示,黄芩苷可逆转肾性高血压大鼠心肌纤维无序排列,减少变性或坏死心肌细胞,减轻间质性纤维化。此外,黄芩苷可以下调 MMP-9、MMP-2、结缔组织生长因子和 TGF- β 1 的表达,以及抑制 GRP78、GRP94、CHOP 和 Caspase-3 的表达,提示黄芩苷可以减轻 ERS,减少心肌细胞凋

亡,抑制心室重构。

三、黄芩苷对血管的作用

有研究利用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)模型探讨了黄芩苷在血管生成中的生物活性。CAM 模型中,黄芩苷在血管的生成具有剂量依赖的双重作用,而不仅仅是抑制作用。通过对处理的 CAM 进行细胞增殖和程序性细胞死亡测定,以及使用定量 PCR 阵列,检测高剂量和低剂量黄芩苷的不同作用。低剂量黄芩苷通过上调多种血管生成基因表达而促进发育中血管细胞的增殖,而高剂量黄芩苷则诱导细胞死亡,对血管发生具有抑制作用。高剂量组基因表达谱复杂,ANGPTL4、CST3、FN1 等血管生成相关基因上调,但 FGF2 和血管内皮生长因子-C(VEGF-C)等因素下调,导致凋亡增加,抑制血管生成。低剂量组调节血管生成因子如血管紧张素(ANG)、血管生成素 1(ANGPT1)、ANGPTL4 基因和生长因子如 TGF- β 2、VEGF-C,以及一些其他血管生成相关因子如 FN1、脂多糖诱导的 TNF(LITAF)、MMP-9,导致血管细胞增殖,促进血管生成^[10]。此外,有研究发现高剂量黄芩苷显示 MMP-2、MMP-9、血管紧张素 II 和血管内皮生长因子的表达显著降低。研究显示,黄芩苷诱导的细胞凋亡和增殖可能不是血管特异性的,而高剂量黄芩苷治疗的 CAM 中增加的细胞死亡和对血管发生的抑制作用可能受到除了这些血管生成相关因素之外的其他机制的调节。Qi 等^[11]还发现,黄芩苷对培养的人脐静脉内皮细胞 MMP-2 活性、细胞增殖和凋亡的影响呈剂量依赖性下降。一些关于抗癌活性的研究表明,黄芩苷通过 Wnt/ β -连环蛋白、转化生长因子- β (TGF- β)、PI3K/Akt 途径或 NF- κ B 信号传导抑制肿瘤细胞的血管生成。黄芩苷通过激活孤儿受体-雌激素受体相关受体 α (ERR α)途径诱导 VEGF 表达^[12]。

四、黄芩苷对 MAPK 及 MMP 的作用

p38 MAPK 是重要的细胞内信号转导酶,参与多种细胞内信息传递过程^[13]。作为丝裂原激活的蛋白激酶家族的一员,p38 MAPK 能够被其亚单位的磷酸化而激活,这种激活在动脉炎症和细胞分化增殖中发挥重要作用。p38 MAPK 激活的增强能够通过促进 MMP-9 mRNA 转录水平而上调 MMP-9 的水平,这会导致一系列的生物效应^[14]。心肌缺血和缺氧导致 p38 MAPK 的活化,核易位引起 TNF- α 基因转录和翻译,生成增加,进而激活 p38 MAPK,促进细胞凋亡,扩大炎症级联,导致心肌

肥大、纤维化及功能受损。在心肌细胞中, IL-1 β 可诱导 p38 MAPK 活化并增加其活性, 从而诱导心脏内皮细胞死亡并增强中性粒细胞活性, 导致 TNF- α 增加及中性粒细胞在心肌组织中的浸润, 从而导致心肌组织损伤^[15]。Yan 等^[16] 研究显示, 黄芩苷可以通过抑制 p38 MAPK/MMP-9 途径来减轻由慢性缺氧引起的肺动脉高压和右室重构。MMP-9 参与细胞外基质代谢, 纤维化和慢性炎症, MMP-9 促进血管中平滑肌细胞的增殖及其迁移到血管壁。研究表明, 黄芩苷能够下调 p38 MAPK 和 MMP-9 的表达, 抑制 p38 MAPK 的活化。研究发现, 阻断 p38 MAPK 信号通路可明显抑制 MMP-9 在动脉平滑肌细胞中的表达。通过黄芩苷治疗, 可抑制 p38 MAPK 水平升高, 减轻缺氧诱导的 MMP-9 增加, 显著改善小动脉重构。

五、黄芩苷对 TGF- β 的作用

TGF- β 属于具有多种生理功能的肽家族的细胞因子。它能够调节心肌细胞存活反应, 促进单核细胞募集, 抑制巨噬细胞促炎基因表达, 抑制内皮细胞的黏附分子合成, 促进肌成纤维细胞转化和细胞外基质合成, 并介导血管生成^[17]。研究显示, TGF- β 1 与其受体结合, 触发 Smad2 和 Smad3 的磷酸化, Smad2 和 Smad3 与 Smad4 结合形成 Smad 复合物, 随后, 复合物转移到细胞核调节靶基因转录, 导致纤维化形成。因此, 抑制 TGF- β 1 的产生或阻断 TGF- β 1 信号通路是预防纤维化发生的重要策略^[18]。研究证实, 黄芩苷通过减少 TGF- β 1、TNF- α 和 IL-6 促纤维化细胞因子以及增加抗纤维化细胞因子 IL-10, 发挥其在大鼠肝脏中的抗纤维化作用。另有研究显示, 黄芩苷通过减少间质胶原蛋白积累, 降低纤连蛋白和胶原蛋白 I 的 mRNA 表达水平, 抑制 TGF- β 1 产生及其下游信号转导, 减少间质胶原蛋白沉积面积, 改善脏器纤维化, 发挥保护作用^[19]。

六、小 结

综上所述, 多种细胞因子、炎性介质及不同信号通路等因素参与心肌纤维化的形成^[20]。目前, 对于心肌纤维化的治疗, 仅是从形成心肌纤维化的单一机制着手, 不能取得理想效果。然而, 传统中药黄芩苷则通过不同途径作用于心肌纤维化, 起到心脏保护作用。本文介绍了黄芩苷的部分生物学作用, 更多的作用有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Xiping Z, Hua T, Hanqing C, Li C, Zhiwei W, Keyi W, Wei Y, Yun L, Qingyu L, Qing H, Fei W. The protecting effects and mechanisms of Baicalin and Octreotide on heart injury in rats with SAP. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 19469.
- [2] Sun SJ, Wu XP, Song HL, Li GQ. Baicalin ameliorates isoproterenol-induced acute myocardial infarction through iNOS, inflammation, oxidative stress and P38 MAPK pathway in rat. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (12): 22063-22072.
- [3] Zuo W, Wu H, Zhang K, Lv P, Xu F, Jiang W, Zheng L, Zhao J. Baicalin promotes the viability of Schwann cells in vitro by regulating neurotrophic factors. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (1): 507-514.
- [4] Kong F, Luan Y, Zhang ZH, Cheng GH, Qi TG, Sun C. Baicalin protects the myocardium from reperfusion-induced damage in isolated rat hearts via the antioxidant and paracrine effect. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (1): 254-259.
- [5] Shi H, Ren K, Lv B, Zhang W, Zhao Y, Tan RX, Li E. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 35851.
- [6] Zhang S, Wang J, Pan J. Baicalin-loaded PEGylated lipid nanoparticles: characterization, pharmacokinetics, and protective effects on acute myocardial ischemia in rats. *Drug Deliv*, 2016, 23 (9): 3696-3703.
- [7] Chu M, Xu L, Zhang MB, Chu ZY, Wang YD. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN-gamma. *Biomol Res Int*, 2015, 2015: 263630.
- [8] Shen M, Wang L, Yang G, Gao L, Wang B, Guo X, Zeng C, Xu Y, Shen L, Cheng K, Xia Y, Li X, Wang H, Fan L, Wang X. Baicalin protects the cardiomyocytes from ER stress-induced apoptosis: inhibition of CHOP through induction of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88389.
- [9] Zhu Y, Fu Y, Lin H. Baicalin inhibits renal cell apoptosis and protects against acute kidney injury in pediatric sepsis. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5109-5115.
- [10] 门素珍, 马丽娟, 刘巍. 非心肌细胞在心肌肥大和纤维化中的研究进展. *国际心血管病杂志*, 2017, 44 (1): 18-21.
- [11] Qi X, Li H, Cong X, Wang X, Jiang Z, Cao R, Tian W. Baicalin increases developmental competence of mouse embryos in vitro by inhibiting cellular apoptosis and modulating HSP70 and DNMT expression. *J Reprod Dev*, 2016, 62 (6): 561-569.
- [12] Yu Y, Pei M, Li L. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (6): 8958-8967.
- [13] Luan Y, Chao S, Ju ZY, Wang J, Xue X, Qi TG, Cheng GH, Kong F. Therapeutic effects of baicalin on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting inflammatory response. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26 (1): 188-193.
- [14] Liu P, Yan S, Chen M, Chen A, Yao D, Xu X, Cai X, Wang L, Huang X. Effects of baicalin on collagen I and collagen III expression in pulmonary arteries of rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (4): 901-908.
- [15] Lu L, Rao L, Jia H, Chen J, Lu X, Yang G, Li Q, Lee KKH,

- Yang L. Baicalin positively regulates osteoclast function by activating MAPK/Mitf signalling. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (7): 1361-1372.
- [16] Yan S, Wang Y, Liu P, Chen A, Chen M, Yao D, Xu X, Wang L, Huang X. Baicalin attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension to improve hypoxic cor pulmonale by reducing the activity of the p38 MAPK signaling pathway and MMP-9. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 2546402.
- [17] Huang X, He Y, Chen Y, Wu P, Gui D, Cai H, Chen A, Chen M, Dai C, Yao D, Wang L. Baicalin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via adenosine A2a receptor related TGF- β 1-induced ERK1/2 signaling pathway. *BMC Pulm Med*, 2016, 16 (1): 132.
- [18] 门素珍, 马丽娟, 石亚男, 刘巍. 成纤维细胞分化为肌成纤维细胞的调控机制. *新医学*, 2017, 48 (2): 74-77.
- [19] Sferra R, Pompili S, Festuccia C, Marampon F, Gravina GL, Ventura L, Di Cesare E, Cicchinelli S, Gaudio E, Vetusch A. The possible prognostic role of histone deacetylase and transforming growth factor β /Smad signaling in high grade gliomas treated by radio-chemotherapy: a preliminary immunohistochemical study. *Eur J Histochem*, 2017, 61 (2): 2732.
- [20] Zhang Y, Liao P, Zhu M, Li W, Hu D, Guan S, Chen L. Baicalin attenuates cardiac dysfunction and myocardial remodeling in a chronic pressure-overload mice model. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (3): 849-864.

(收稿日期: 2017-07-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

