

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.31.023

青藤碱治疗动脉粥样硬化的研究进展*

邓 满¹, 于 超², 王三荣³, 郑宝钧¹综述, 陈 超^{1△}审校

(1. 重庆市潼南区中医院心脑血管病科 402660; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016;

3. 重庆医科大学附属第二医院康复科, 重庆 400016)

[摘要] 青藤碱(SIN)是从传统中药青风藤中提取的一种活性物质,具有抗炎、抑制免疫反应、降低血压、促进组织胺释放、抗心律失常等多种药理作用。为了更好地揭示 SIN 在心脑血管疾病中的应用,本文从 SIN 的来源、抗炎、白细胞募集、内膜屏障保护作用、平滑肌细胞的迁移和增殖等方面对 SIN 抗动脉粥样硬化(AS)的作用机制进行综述。

[关键词] 青藤碱;动脉粥样硬化;研究进展

[中图分类号] R969.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)31-4059-02

青藤碱(sinomenine, SIN)是从传统中药青风藤中提取的一种活性物质,分子式: $C_{19}H_{23}NO_4$,分子量:329.39,具有抗炎、抑制免疫反应、降低血压、促进组织胺释放、抗心律失常等多种药理作用^[1]。近年来,随着国内外学者对 SIN 研究的深入,揭示了其新的药理学作用及机制,尤其是能有效治疗心血管疾病^[2-4]。本文就 SIN 在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的研究进展综述如下。

1 SIN 的来源

SIN 是从中药青风藤中提取的单体生物碱,临床多用其盐酸盐^[5]。青风藤在我国已有 1 000 多年的使用历史。早在宋代《本草图经》中记载“治风”。《本草纲目》中明言“青风藤治风湿流注,历节鹤膝,麻痹瘙痒,损伤疮肿,入药酒中用”。《本草汇言》云“青风藤,散风大建奇功”。《中国药植志》谓“除湿,祛风,行气,利水;治膀胱水肿,风肿,脚气湿肿”。青风藤苦、辛、平,归肝、脾经。能祛风湿,通经络,利小便,善治风湿痹痛、关节肿胀、麻痹瘙痒等^[6]。现代医学证实 SIN 具有镇痛、抗炎、镇静、消肿、利尿、抗心律失常、降压、免疫调节等作用^[7]。

2 SIN 在 AS 中的应用

在以往的研究中,大量的基础及临床研究证实炎症在 AS 形成中具有基础性的作用。目前有多个研究团队深入探索 SIN 在白细胞募集、内膜屏障保护作用、平滑肌细胞的迁移和增殖等粥样进展中的作用机制^[8-21]。

2.1 SIN 与炎症因子 炎症因子(细胞因子、趋化因子等)的释放在 AS 的早期事件中具有重要的作用^[22-23]。现代药理学研究证实 SIN 具有良好的抗炎和免疫调节作用^[5,7]。王竹等^[8]证实 SIN 能减少炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、分化抗原簇 80(CD80)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-6、IL-12 的分泌,从而抑制树突状细胞的炎性反应;史栋梁

等^[9]研究证明,SIN 能抑制大鼠细胞信号调节蛋白 α (SIRP α)的表达水平,过表达 SIRP α 可降低肥大细胞激活后的炎症因子表达水平,沉默 SIRP α 则抑制肥大细胞的激活;王文君等^[10]发现 SIN 能选择性抑制环氧酶-2(COX-2)的活性,从而阻止致炎物质前列腺素的生成;罗进芳等^[11]发现 SIN 能通过抑制脂多糖、IL-4 诱导的小鼠单核巨噬细胞 264.7(RAW264.7)的 M₁、M₂ 极化,可能影响炎性反应。SUN 等^[12]研究发现 SIN 具有降低 IL-6 的分泌;GU 等^[13]证实 SIN 通过 IFN- γ 信号通路抑制一氧化氮合酶的释放。

2.2 SIN 与白细胞募集 正常状态下,内膜不会与白细胞发生黏附作用。当 AS 形成时,活化的白细胞与内皮细胞发生黏附、滚动、固定的募集过程,紧密连接的白细胞穿过损伤的内膜,并吞噬胆固醇形成泡沫细胞,此过程中选择素、整合素、免疫球蛋白、其他黏附分子发挥了重要作用^[14]。黄建林等^[15]研究证实 SIN 可能通过抑制炎症介质 TNF- α 诱导内皮细胞血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达而影响炎性反应。OU 等^[16]研究发现 SIN 通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、CD147 表达影响人单核细胞-1(THP-1)的募集。杨汝春等^[17]研究证实 SIN 能抑制肾小管上皮细胞单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,从而干预炎症的进展。

2.3 SIN 与平滑肌细胞的迁移和增殖 平滑肌细胞可在损伤细胞分泌的细胞因子作用下,从中膜被招募至内膜并大量增殖,摄取脂质成为肌源性泡沫细胞,内膜发生增厚并形成粥样病灶或纤维脂质斑块血管。平滑肌的增殖与迁移是 AS 形成的关键因素^[18]。李乐等^[19]研究发现通过抑制血管平滑肌细胞增殖反应及 DNA 合成,拮抗平滑肌细胞增殖;进一步研究证实 SIN 通过抑制 K⁺ 去极化,引起 Ca²⁺ 升高,同时 SIN

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370403);重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(ZY201702094)。 作者简介:邓满(1986—),主治医师,博士,主要从事心脑血管疾病的机制研究。 △ 通信作者,E-mail:chenchaom1974@163.com。

对激素激活介导引起的 Ca^{2+} 升高也有抑制作用。正常时, SIN 处理后血管平滑肌细胞质、细胞膜蛋白激酶 C(PKC) 活性均升高; 缺血缺氧状态下, 细胞质 PKC 活性升高, 但细胞膜 PKC 活性降低, SIN 处理后细胞质 PKC 活性下降, 细胞膜 PKC 活性上升。SIN 可能抑制血管平滑肌细胞电压依赖性钙通道和受体操纵性钙通道, 降低细胞内游离钙水平, 调节缺血缺氧条件下血管平滑肌细胞 PKC 活性。陈光星等^[20]发现 SIN 可抑制浆细胞的浸润, 同时通过下调突变型 p53 来抑制平滑肌细胞增生和诱导细胞凋亡, 最终减轻炎症反应。

2.4 SIN 与斑块血管的生成 随着 AS 的发展, 斑块会因内皮细胞的迁移和复制形成新的微循环系统。在形成过程中, 血管内皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、胎盘生成因子和抑瘤素 M 等具有重要的作用。这些微血管严重损伤了正常的生理机能。能为白细胞的侵袭等提供不利的影 响, 微血管的生成类似于恶性肿瘤反过来促进斑块的生长。新生血管增生的程度与患者的病情、滑膜增生及炎细胞浸润的程度呈正比, 抑制血管生成的药物可缓解病情。延缓甚至阻断患者的滑膜血管新生, 已成为当今治疗的重要靶标之一。KOK 等^[21]研究提示 SIN 能抑制成纤维细胞生长因子 β 诱导的内皮细胞增殖、趋化性迁移和管腔形成, 同时降低体内基质胶栓子中的血管新生和大鼠主动脉环的微血管形成。

3 展 望

SIN 已成为临床上治疗类风湿性关节炎的一线药物。它具有良好的抗炎、抗血管形成及免疫抑制作用。SIN 能否成为新世纪治疗心脑血管疾病的重要药物已成为近年来研究的热点, 现有的研究表明 SIN 可能通过抗炎机制参与 AS 疾病的防治, 但已有研究对其机制阐明不够深入, 还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 秦峰, 蔡辉. 青藤碱药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2016, 8(4): 81-86.
- [2] 张欣悦, 高永翔. 青藤碱的免疫抑制和抗炎活性研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(3): 193-194.
- [3] JIANG Y, GAO M, WANG W, et al. Sinomenine hydrochloride protects against polymicrobial sepsis via autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2): 2559-2573.
- [4] SATOH H, NISHIDA S. Kampo pharmacology: cardiovascular effects of a phytochemical, sinomenine, contained in Sinomenium acutum Rehder et Wilsons[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2015, 146(3): 126-129.
- [5] 孙越华, 朱清, 李俊旭. 青藤碱抗炎免疫与抗肿瘤作用研究新进展[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1040-1043.
- [6] 王岩, 周莉玲, 李锐. 青藤碱的研究进展[J]. 中药材, 2002, 25(3): 209-211.
- [7] 抗晶晶, 刘晓宁. 青藤碱抗炎作用的新进展[J]. 中国野生植物资源, 2017, 6(6): 32-35.

- [8] 王竹, 王冰冰, 官菊梅, 等. 青藤碱抑制体外培养 DC2.4 树突状细胞的生物学活性并减少炎症因子分泌[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(5): 660-663.
- [9] 史栋梁, 郭会卿. 青藤碱对大鼠肥大细胞 RBL-2H3 活化的影响及机制[J]. 广东医学, 2016, 37(4): 477-480.
- [10] 王文君, 王培训. 青藤碱对环氧化酶 2 活性的选择性抑制作用[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(1): 46-47.
- [11] 罗进芳, 朱瑞丽, 易浪, 等. 青藤碱对 LPS, IL-4 诱导的小鼠 RAW264.7 巨噬细胞极化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1): 56-60.
- [12] SUN D, ZHOU M, YING X, et al. Identification of nuclear factor- κ B inhibitors in the folk herb Rhizoma Menispermii via bioactivity-based ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry analysis [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1): 356.
- [13] GU B, ZENG Y, YIN C, et al. Sinomenine reduces iNOS expression via inhibiting the T-bet IFN- γ pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis in rats[J]. J Biomed Res, 2012, 26(6): 448-455.
- [14] GIMBRONE M A JR, GARCIA CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4): 620-636.
- [15] 黄建林, 林灼锋, 罗敏琪, 等. 青藤碱抑制 TNF- α 诱导人脐静脉内皮细胞 VCAM-1 表达[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(4): 634-638.
- [16] OU Y Q, CHEN L X, LIN Z B, et al. Sinomenine influences capacity for invasion and migration in activated human monocytic THP-1 cells by inhibiting the expression of MMP-2, MMP-9, and CD147[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(4): 435-441.
- [17] 杨汝春, 王永钧, 林京莲, 等. 青藤碱对肾小管上皮细胞 MCP-1 和 ICAM-1 基因表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(6): 372-374.
- [18] MULVIHILL E, JAEGER J, SENGUPTA R, et al. Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7): 1283-1289.
- [19] 李乐, 宋必卫. 青藤碱对家兔主动脉血管平滑肌细胞内游离钙浓度及蛋白激酶 C 的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 23(2): 129-132.
- [20] 陈光星, 刘良, 赵诗哲, 等. 青藤碱对胶原诱导型关节大鼠滑膜细胞增殖及凋亡影响的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(5): 284-287.
- [21] KOK T W, YUE P Y, MAK N K, et al. The anti-angiogenic effect of sinomenine[J]. Angiogenesis, 2005, 8(1): 3-12.
- [22] SORCITHOMAS M G, THOMAS M J. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4): 679-691.
- [23] LIU Y, WOODARD P K. Chemokine receptors; Key for molecular imaging of inflammation in atherosclerosis[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 21(1): 1-3.