

龙血竭及其药效物质成分对心肌缺血的药理作用与机制进展

白天¹, 赵譞², 吴永刚¹, 崔健昆³, 张晓燕¹

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 哈尔滨医科大学大庆校区, 黑龙江 大庆 163311;
3. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 龙血竭(*Resina Draconis*), 是主要分布于我国云南和广西的百合科剑叶龙血树*Dracaena cochinchinensis* (Lour) S.C.Chen的树脂, 作为我国的传统中药材, 具有促进血液循环、血小板活化等作用。其化学成分主要有酚类、萜类、甾醇类、黄酮类等, 活性成分以酚类为主, 如紫檀芪、龙血素A、龙血素B、白藜芦醇等。近年来研究表明, 龙血竭及其药效物质成分尤其是龙血竭总黄酮在心肌缺血再灌注领域具有较好作用。通过梳理近年相关研究, 总结了龙血竭及其药效物质成分通过作用于炎症小体、蛋白质、酶、信号通路等在抗氧化应激、抗炎、抑制细胞凋亡等方面的作用及可能的作用机制, 以期为该药在心肌缺血领域的深入研发提供参考借鉴, 助力其临床合理优效应用。

关键词: 龙血竭; 心肌缺血; 缺血再灌注损伤; 龙血竭总黄酮

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.031

Research Progress of Pharmacological Effects and Mechanism of Longxuejie (*Resina Draconis*) and Its Active Constituents on Myocardial Ischemia

BAI Tian¹, ZHAO Xuan², WU Yonggang¹, CUI Jiankun³, ZHANG Xiaoyan¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China; 2. Branch Campus of Daqing, Harbin Medical University, Daqing 163311, Heilongjiang, China; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Longxuejie (*Resina Draconis*), the resin of *Dracaena cochinchinensis* (Lour) S.C. Chen, a sword-leaved dragon's blood tree of the family Liliaceae, which is mainly distributed in Yunnan and Guangxi, China, as a traditional Chinese medicine in China, has the effect of promoting blood circulation and platelet activation. Its chemical constituents primarily include phenols, terpenoids, steroids, flavonoids, etc. The active components are chiefly phenols, such as pterostilbene, loureirin A, loureirin B, resveratrol, and so on. In recent years, studies have shown that Longxuejie (*Resina Draconis*) and its pharmacodynamic substance components especially sanguis draconis flavones, have better effects in the field of myocardial ischemia-reperfusion. By combing the relevant studies lately, we summarized that Longxuejie (*Resina Draconis*) and its pharmacodynamic components exert effects and possible mechanisms through targeting inflammasomes, proteins, enzymes, and signaling pathways, contributing to antioxidative stress, anti-inflammatory responses, and inhibition of apoptosis, with a view to providing references for the in-depth research and development of this drug in the field of myocardial ischemia and assisting in the rational and optimal clinical use of the drug.

Keywords: Longxuejie (*Resina Draconis*); myocardial ischemia; ischemia and reperfusion injury; sanguis draconis flavones

基金项目: 国家自然科学基金(82274238)

作者简介: 白天(2001-), 男, 四川南充人, 硕士在读, 研究方向: 中药药效物质基础。

通讯作者: 张晓燕(1978-), 女, 黑龙江双鸭山人, 副研究员, 博士, 研究方向: 中药药效物质基础。

- [7] 毛美玲, 谢丽钰, 罗文宽, 等. 丹参及其有效成分对心血管系统的药理机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 120-124.
- [8] 霍超越, 林陶秀, 孙新慧, 等. 《傅青主女科》与《济阴纲目》论带下异同[J]. 河北中医, 2024, 46(3): 489-492.
- [9] 马士才, 马亚会, 王道义, 等. 治肝理论在《傅青主女科》带下篇中的应用[J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(6): 47-49.
- [10] 潘扬, 张大伟, 张朱青. 基于宋金元医学文献数据挖掘的带下病诊治规律研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3202-3209.
- [11] 宋仁浩, 陈莹. 傅山“白-青-黄-黑-赤”五色辨治带下病[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(1): 74-75.
- [12] 杨娜娜, 吴迪, 胡扬, 等. 中药方剂白头翁汤历史沿革及研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(12): 146-152.
- [13] 李胜, 冯志海. 《伤寒论》“热利三证”浅谈[J]. 新中医, 2018, 50(12): 273-274.
- [14] 陈雯, 张董晓, 王君月, 等. 中医古籍病理性乳头溢液诊疗成就探析[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(4): 653-657.
- [15] 陈启亮, 于清茜, 李灿东, 等. 柴胡疏肝散的历史沿革与现代药理作用[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 215-217.
- [16] 李磊, 王桐生. 五子衍宗丸历史变迁及现代药理研究[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(4): 608-611.
- [17] 徐重明, 汪自源. 四物汤组方内涵探讨及方论评析[J]. 光明中医, 2015, 30(11): 2455-2456, 2470.
- [18] 杨艳玲, 刘彩凤, 黄嘉怡, 等. 经典方桃红四物汤的古今文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 10-20.

龙血竭(*Resina Draconis*)是我国的传统中药材。主要分布于我国云南和广西,是百合科龙血树属植物剑叶龙血树*Dracaena cochinchinensis*(Lour.) S.C.Chen含脂木材提取加工制成的树脂^[1]。《云南省药品标准》于1974年收录后,正式开始生产和应用龙血竭,并作为一类药材于1990年批准上市。据《雷公炮炙论》所记载,早在南北朝时期便开始使用龙血竭,至今已沿用1500多年^[2]。而现在龙血竭及其主要活性成分也在抗氧化应激、抗炎、抗肿瘤、抗血小板凝聚等领域展现出出色的药理作用,因而龙血竭受到国内外学者的广泛关注。

心肌缺血的主要原因是冠状动脉疾病,包括动脉粥样硬化(动脉壁的脂质斑块形成)、血栓形成(斑块破裂并引起血栓形成)、动脉狭窄和动脉痉挛等。这些情况导致了心肌血流的不足,使得心肌细胞无法得到足够的氧气和营养物质,从而引起心肌缺血。一般情况下,心肌缺血后通过心脏血管介入手术、心脏搭桥手术^[3]等方式进行再灌注可以恢复受损心肌的正常结构并改善心脏功能。然而,一些研究表明,尽管通过上述治疗手段恢复了心肌的血液供应,但受损心肌细胞的功能并未如预期恢复,反而导致损伤程度加重,甚至出现一些不可逆的损伤,如梗死面积扩大。这种现象便是心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。大量研究发现, MIRI 的发生可能与钙超载、氧自由基增多、心肌纤维能量代谢障碍、炎症反应、酸中毒等机制有关。

目前关于治疗MIRI的传统方法有通过静脉滴注硝酸甘油,硝酸甘油因为对心肌细胞有很强的内在性保护反应,有很好的疗效^[4]。或者使用美托洛尔,其作为一种 β_1 -受体拮抗剂,可以有效阻止心肌细胞凋亡^[5]。同时地尔硫卓也通过抑制炎症而有较好疗效^[6]。这些药物虽然有一定的作用,但是由于MIRI的病理过程复杂,因此也有一定的局限性。为了丰富临床药物,探寻治疗心肌缺血和MIRI的新药物已然成为当下研究热点。有大量研究表明,龙血竭可以有效缓解心肌缺血,其作用特点与MIRI的复杂的病理过程相似,可以有针对地对心肌缺血的产生过程和发展过程产生不同的疗效。目前鲜有对龙血竭及其药效物质成分在心肌缺血疾病中药理作用的综述文献。基于这一背景,本文将专注于梳理和归纳龙血竭及其药效物质成分在抗心肌缺血方面的药理作用及可能的作用机制。特别关注的是活性化合物,尤其是龙血竭总黄酮在抗心肌缺血中的作用,希望能为龙血竭未来的综合利用和科学研究提供参考。

1 龙血竭及其药效物质成分治疗MIRI相关药理作用

1.1 抗氧化应激

氧自由基(oxygen free radicals, OFR)是一类具有未成对电子的氧分子或化合物,非常不稳定且具有高度活性。OFR在自然界中广泛存在,可以通过正常的生物代谢过程产生,也可以由外部因素如辐射、污染物和药物等引起。OFR在生物体内的生成受到严格的调控,过多的OFR会导致氧化应激,导致细胞膜的脂质过氧化、蛋白质的氧化、DNA的损

伤等,最终导致细胞损伤和细胞死亡。而在MIRI过程中, OFR 会过量产生,从而引起氧化应激,可以说MIRI与氧化应激有密不可分的关系。

大量的体外研究表明,紫檀芪、白藜芦醇、龙血素A、龙血素B和龙血竭总黄酮(sanguis draconis flavones, SDF)都能够减轻氧化应激的影响,并通过调节过氧化物酶活性,发挥抗氧化的作用,从而保护心肌组织。在KHAN等^[7]研究中发现,通过给予大鼠 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的紫檀芪10 d,可以显著降低脑缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)大鼠的脑细胞中的氧化应激反应。杨波等^[8]通过建立大鼠脑缺血再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MACO/R)模型,并给予大鼠30、60、120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的龙血素A,发现相比于其他组,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性明显升高,说明龙血素A可以通过提高抗氧化酶活性来抑制氧化应激以缓解I/R症状。在JIANG M等^[9]的研究中发现,与龙血素A化学结构相似的龙血素B也有较强的抗氧化作用,在体外实验中,给予 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的龙血素B便可以明显降低氧糖剥夺复氧(oxygen-glucose deprivation-reoxygenation, OGD/R)对细胞的损伤。SDF是从龙血竭中提取的黄酮类化合物。研究表明,SDF对心肌缺血有较好的保护作用,其中抗氧化作用较为明显。程初勇等^[10]研究表明,在新西兰兔MIRI模型中,SDF可以降低心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,且左室内压最大上升速率(+dp/dtmax)有明显升高,说明SDF有保护心肌组织,稳定细胞结构,提升心肌收缩水平的作用。梁丽梅等^[11]在此基础上,进一步发现SDF还可以降低血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,两者都是心肌细胞凋亡的重要标志物,从而进一步佐证SDF对心肌细胞的保护作用。

1.2 抗炎反应

炎症反应始终贯穿于MIRI过程中,在MIRI过程的早期,炎症因子的过度表达是重要的判断依据,其中主要的炎症因子有白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、肿瘤炎症因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)。有大量研究表明,龙血竭在抑制炎症因子的表达上有不错的效果。张媛等^[12]使用兔耳疮模型评价龙血竭凝胶的抗炎作用,血清检测指标结果显示中、高剂量龙血竭凝胶可以显著降低血清中TNF- α 和IL-6的水平。张璇等^[13]将90例静脉炎患者作为临床试验对象,使用龙血竭散联合创灼膏进行局部外敷治疗,结果显示该组治疗率达到100%,优于其他组,说明龙血竭在治疗静脉炎上也有优势。邓文雯等^[14]将小鼠作为研究对象,分别给予0.4、0.8、1.6 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 透骨血竭散灌胃3周,结果显示,与对照组和模型组相比,3个剂量给药组的关节炎评分、足趾肿胀程度均降低,其中与高剂量组相比中、低剂量组的疗效更好,显示出龙血竭在治疗关节炎上的有效性。以上研究表明龙血竭在各个组织器官都能发挥不错的抗炎效果,其机制可能是通过下调NF- κB 、TNF- α 、IL-6的表达实现的。

2 龙血竭及其药效物质成分治疗MIRI的作用机制见表1。

表1 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注疾病的调节作用
Table 1 Regulatory effects of sanguis draconis flavones on ischemia and reperfusion injury

药理作用	作用机制	文献
抗炎,抑制细胞焦亡	作用于NLRP3炎症小体,下调NLRP3、Caspase-1、ASC的表达	[15-18]
减轻心律失常,维持心肌细胞间电传导的稳定	作用于Cx43,上调Cx43的表达,影响Cx43的数量与分布	[21-22]
减少NO的产生,抗氧化应激,抑制细胞凋亡,减轻钙超载	作用于HSP70,下调一氧化氮合酶、Mn-SOD的表达,上调SERCA的表达	[26,29-30]
抗炎,抑制细胞凋亡,减少心肌梗死面积	作用于Metn1,上调Metn1的表达,激活AMPK-PAK2通路	[32-33]
	作用于PARP,下调PARP、ICAM-1、COX-2、COX-2的表达	[36-37]
	作用于HMGB1/TLR4/NF- κ B p65信号通路,下调HMGB1、TLR4、NF- κ B p65、Bax的表达,上调Bcl-2的表达	[42-43,47-48]
促进血管修复,抑制细胞凋亡	作用于Wnt/ β -catenin信号通路,上调Wnt2的表达,下调 β -catenin的表达,提高VEGF的含量	[40-41]

2.1 NLRP3炎症小体

NLRP3炎症小体是由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、Caspase-1的前体构成,通过下游效应分子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等发挥炎症效应,同时NLRP3炎症小体会通过激活Caspase-1引起细胞焦亡。有研究表明,MIRI过程中,由于心肌细胞损伤,结构破坏等因素,导致炎症小体的活化,从而加剧炎症反应,进一步加重MIRI^[15]。YUE RC、TOLDO S等^[16-17]的研究也表明,在MIRI过程中NLRP3炎症小体、ASC、Caspase-1、IL-1 β 等因子的活性明显升高,说明NLRP3炎症小体的活化并激活Caspase-1引起心肌细胞焦亡是MIRI的一个重要机制。梁仪琳^[18]的研究发现,分别给大鼠灌胃90 mg·kg⁻¹(低剂量组)、180 mg·kg⁻¹(中剂量组)、360 mg·kg⁻¹(高剂量组)的SDF后,发现3个剂量的SDF组相比于MIRI组和对照组,NLRP3、Caspase-1、ASC 3个因子的mRNA表达均下降,且中、高剂量组效果显著,说明SDF可能通过抑制NLRP3炎症小体的表达从而发挥抗炎作用,抑制细胞焦亡,达到缓解MIRI的作用。

2.2 缝隙连接蛋白43

广泛分布于心肌细胞的细胞膜与线粒体中的缝隙连接蛋白43(connexin43, Cx43),其多数位于心肌细胞的端端连接处,即闰盘处,主要作用是进行心肌细胞之间电信号的传递,从而协调心脏的收缩和舒张。在MIRI过程中,Cx43会经历急性结构重塑,表现为数量、分布和磷酸化异常的改变^[19]。这种改变导致心肌细胞解偶联,进而引发再灌注心律失常^[20]。LU Q等^[21]通过建立大鼠MIRI模型,证实了Cx43的空间分布异常会导致心肌细胞间的“端到端”传导降低,“侧到侧”传导上升,从而导致心肌细胞间的电传导出现各向异性,引起心律失常。同时该研究也发现,由此引发的心律失常,可以通过细胞自噬来改善。因此改善Cx43的数量与分布可能会减轻MIRI。陈虹焱^[22]使用免疫组织化学法和RT-PCR法测定Cx43在MIRI组、对照组、SDF组中的分布与数量。结果MIRI组Cx43在闰盘处表达减少,且分布紊乱,SDF组相比于MIRI组,Cx43在闰盘处的表达明显上升,且Cx43mRNA表达明显增加。说明SDF可以作用于靶点Cx43,上调Cx43与Cx43mRNA的表达,影响Cx43的数量与分布,减轻MIRI。

2.3 热休克蛋白

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一种

应急诱导蛋白,被认为在包括心脏、肾脏、肝脏等多种I/R中发挥重要的作用^[23]。特别是作为内源性保护物质的HSP70,在MIRI过程中发挥了重要作用,上调HSP70的表达被认为是治疗MIRI的有效手段^[24]。在SONG N等^[25]的研究中,使用槲皮素(HSP70抑制剂)对大鼠心肌组织进行预处理后,再使用OGD/R处理大鼠建立MIRI模型,发现经过槲皮素处理的大鼠心肌细胞受损程度更大。KIM等^[26]也将HSP70基因导入到大鼠体内,发现心肌中的HSP70通过抑制诱一氧化氮合酶的活化从而减少了一氧化氮(NO)的产生,从而减少心肌梗死的面积,减轻了MIRI症状。在MIRI过程中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)会大量产生,大量的ROS会引起蛋白质变性、DNA损伤等,从而出现线粒体功能障碍引发细胞凋亡加剧心肌损伤。研究表明^[27-28],ROS的大量产生会上调HSP70含量,而HSP70又会迫使ROS的绝对含量降低,其机制是上调锰超氧化物歧化酶(mn-superoxide dismutase, Mn-SOD),一种抗氧化酶的表达,使得氧化酶表达降低,减轻氧化应激,最终抑制ROS对线粒体的损伤,减轻MIRI。除此之外,在SHIRPOOR A等^[29]的研究中表明,在MIRI过程中,HSP70还可以通过提高SERCA2a(一种主要存在于心肌细胞的肌浆网中的钙离子转运ATP酶)的表达水平减轻钙超载,基于此,叶祖杭^[30]便着眼于SDF与HSP70关系,发现SDF组与MIRI组相比,SDF组HSP70 mRNA的表达显著上调,说明SDF治疗MIRI的机制可能与上调HSP70的表达,发挥抗氧化应激作用,减轻钙超载有关。

2.4 镍纹样蛋白

镍纹样蛋白(meteorin-like protein, Metn1)又称白细胞介素-41(interleukin-41, IL-41),是一种新型的脂肪因子,在冠心病中发挥了重要作用,当心肌细胞处于缺血缺氧状态时, Metn1的表达较正常状态下明显下调,而过表达时可以减轻细胞炎症和细胞凋亡^[31]。在XU L等^[32]研究中揭示了Metn1改善MIRI的机制, Metn1的过表达会激活腺苷酸活化蛋白激酶(amp-activated protein kinase, AMPK)-p21蛋白激活激酶2(p21 protein activated kinase 2, PAK2)信号通路,抑制OGD/R引起的细胞炎症和细胞凋亡。米永程^[33]研究通过制备大鼠MIRI模型,造模前14 d每天给药1次SDF(180 mg·kg⁻¹),发现SDF组相比于MIRI组, Metn1的表达有显著上调,说明SDF缓解MIRI症状的机制可能与促进Metn1的表达从而激活AMPK-PAK2通路,抑制细胞炎症和细

胞凋亡有关。

2.5 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶

除上述蛋白以外,多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(poly adp-ribose polymerase, PARP)也被发现与许多心血管疾病有关,如高血压、心肌肥厚、休克^[34]。其中,PARP-1被认为与MIRI过程有关,有研究表明,抑制PARP-1的表达可以显著减少心肌梗死的范围,以及MIRI早期心肌细胞的凋亡^[35]。宋兆峰等^[36]通过建立MIRI模型,发现在MIRI过程中,PARP-1的表达上调,NF- κ B活性增强,细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等炎症因子表达明显增加,说明通过抑制PARP-1的表达,从而下调NF- κ B及炎症因子的活性,以达到缓解MIRI的方法是可行的。基于此,颜文涛^[37]在构建大鼠MIRI模型前14 d使用180 mg·kg⁻¹的SDF灌胃,而后测量PARP-1 mRNA的表达水平,发现MIRI组的PARP-1表达水平相比对照组和假手术组均明显上调,而SDF组相比于MIRI组,PARP-1表达水平下调,说明SDF对MIRI的保护作用可能是通过下调PARP-1蛋白的表达,下调炎症因子表达,减轻细胞炎症实现的。

2.6 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin作为经典Wnt信号,通过抑制细胞凋亡、抗心肌纤维化和促进已损伤血管的修复等,在MIRI过程中发挥重要的作用^[38]。RONG M^[39]的研究表明通过抑制Wnt2蛋白的过表达,可以促进细胞对已损伤血管的修复,并改善血管发育。李上海等^[40]也发现, β -catenin蛋白的阳性表达率与心肌细胞的凋亡指数呈负相关,且R=-0.9,说明 β -catenin蛋白可以减轻MIRI过程中心肌细胞的凋亡。通过查阅KEGG发现,Wnt2与 β -catenin是负向调控关系,即上调Wnt2的表达会抑制 β -catenin的表达,从而抑制细胞凋亡。基于此,梁根诚等^[41]通过设置假手术组、MIRI组、MIRI+Wnt/ β -catenin抑制剂(IWR-1)组、MIRI+SDF组、MIRI+IWR-1+SDF组去探究SDF治疗MIRI的作用机制是否与Wnt/ β -catenin信号通路有关。结果表明,MIRI+SDF组的Wnt2的表达量明显高于其余4组,且 β -catenin的表达量明显低于其余4组,同时相比于MIRI组,MIRI+SDF组的血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量也明显升高,说明SDF可以通过上调Wnt2的表达,从而下调 β -catenin的表达,进而抑制心肌细胞凋亡,促进血管生成,达到缓解MIRI的作用。

2.7 HMGB1/TLR4/NF- κ B p65信号通路

除PKB/AKT信号通路外,高迁移率族蛋白1(high mobility group box1, HMGB1)/Toll样受体4(toll-like receptor4, TLR4)/NF- κ B p65信号通路也被认为与MIRI密切相关。LI等^[42]研究中发现,在MIRI模型中,心肌TLR4和NF- κ B的表达均显著增加,同时B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma2, Bcl-2)蛋白的表达水平下降,Bcl-2相关蛋白x(Bcl-2-associated x, Bax)的表达水平上升,从而诱导心肌细胞凋亡。而SDF可以使Bcl-2蛋白水平上升,Bax蛋白水平下降^[43],从而抑制细胞凋亡,达到缓

解MIRI症状的效果。有研究表明,HMGB1会在细胞核中以较低浓度水平参与DNA的复制与转录,而在细胞质中会以较高浓度参与炎症小体的激活与自噬^[44]。同时也有多种细胞(血小板、树突细胞、内皮细胞等)会主动分泌HMGB1作为信号分子,去激活周围细胞的炎症或免疫反应^[45]。在MIRI过程中,HMGB1则主要通过晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)和Toll样受体2/4(toll-like receptor2/4, TLR2/4)相结合,介导炎症反应,参与MIRI过程^[46]。而后有研究表明,山楂酸对MIRI损伤的缓解作用可能与HMGB1/TLR4/NF- κ B p65通路的失活有关^[47]。基于此,唐森胡^[48]构建了大鼠MIRI模型,并在造模前14 d给予180 mg·kg⁻¹的SDF灌胃,造模结束后,测量大鼠HMGB1、TLR4和NF- κ B p65蛋白表达水平。结果显示,MIRI组上述蛋白表达水平相比对照组和假手术组均明显上调,而SDF组与MIRI组相比,蛋白表达水平下调,说明SDF对MIRI的保护作用可能是通过下调HMGB1/TLR4/NF- κ B p65通路蛋白表达,减轻细胞炎症,抑制细胞凋亡实现的。

3 总结与展望

龙血竭自古就有止血生肌、活血祛瘀等功效,用现代的眼光来看,更是具有多成分、多靶点、多途径、高安全性等特点,因此在心血管领域具有独特的优势。本文从龙血竭及其药效物质成分的药理作用、作用机制及对心肌缺血治疗作用的最新研究进展进行综述。种种研究显示,龙血竭的药理作用与MIRI的发病机制有很强的相关性,可以期待未来龙血竭在临床上有更广泛的应用。

近年来龙血竭作用于心脏的机制与靶点逐渐清晰,但大多是只聚焦于单个靶点或者机制。但抗氧化应激、抗炎作用、抑制细胞凋亡等药理作用与多个机制均有协同关系,故提示各位研究者未来可以着眼于各个通路与靶点的相互协同和串扰作用关系,进一步完善龙血竭治疗MIRI的作用机制。同时,龙血竭治疗MIRI的研究大多使用细胞模型和动物模型,需要进行更多临床研究,评估龙血竭在人体内的安全性、有效性、最佳剂量等方面的表现,为龙血竭的进一步开发提供数据支持。此外,龙血竭的临床药物较少,未来还可以着眼于龙血竭新剂型的开发,如龙血竭脂质体冻干粉等,提高龙血竭在体内的生物利用度,为运用龙血竭治疗MIRI创造更多的可能性。◆

参考文献

- [1] 张越,宋美芳,李海涛,等.珍稀名贵药材龙血竭基原及同属植物的DNA条形码鉴定研究[J].中国中药杂志,2021,46(9):2173-2181.
- [2] 陆小鸿.“活血圣药”龙血竭[J].广西林业,2017(8):18-19.
- [3] 罗志方,江美兰,李章红,等.胸腔镜心脏手术中应用参麦注射液防治体外循环心肌缺血再灌注损伤的临床研究[J].中国内镜杂志,2018,24(3):22-26.
- [4] 许佳怡,拓西平.老年冠心病心绞痛患者硝酸酯类药物及其他药物应用进展[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(4):510-512.
- [5] 林伯理,郭孝云,刘伍妹.经美托洛尔治疗对冠心病心绞痛患者心肌缺血总负荷及心率变异性的影响研究[J].基层医学论坛,2022,26(26):1-3.
- [6] 王青海,严晓伟.地尔硫卓在急性冠状动脉综合征和稳定性

- 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的应用[J]. 中华高血压杂志,2019,27(3):213-216.
- [7] KHAN MM, BADRUDEEN, AHMAD U, et al. Cerebroprotective effect of pterostilbene against global cerebral ischemia in rats[J]. Heliyon,2021,7(5):e07083.
- [8] 杨波,郭建恩,韩俊婷,等. 龙血素A对大鼠局灶性脑缺血再灌注引起的脑损伤及机制探讨[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(2):103-107.
- [9] JIANG M, SU X, LIU J, et al. Systems pharmacology-dissection of the molecular mechanisms of dragon's blood in improving ischemic stroke prognosis[J]. Ecam,2020,2020:4858201.
- [10] 程初勇,潘小妮,刘文静,等. 龙血竭总黄酮对新西兰兔心肌缺血/再灌注损伤作用的研究[J]. 心脑血管病防治,2017,17(3):203-204,246.
- [11] 梁丽梅,冯湘玲,刘燕等. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞的保护作用研究[J]. 中国临床新医学,2017,10(9):857-860.
- [12] 张媛,张荣平,张志华,等. 龙血竭凝胶对兔耳疮疮模型TNF- α 、IL-6和MFG8的影响[J]. 中国皮肤性病杂志,2021,35(1):30-36.
- [13] 张璇,吴洪,刘娟,等. 龙血竭散联合创灼膏外敷治疗静脉炎的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(69):138,140.
- [14] 邓文雯,肖智,姜如. 透骨血竭散对类风湿性关节炎模型大鼠炎症因子的影响[J]. 陕西中医,2023,44(7):868-872.
- [15] TOLDO S, MAURO AG, CUTTER Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2018,315(6):H1553-H1568.
- [16] YUE RC, LU SZ, LUO Y, et al. Calpain silencing alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the NLRP3/ASC/Caspase-1 axis in mice[J]. Life Sci,2019,233:116631.
- [17] TOLDO S, MAURO AG, CUTTER Z, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor, OLT1177 (dapansutrile), reduces infarct size and preserves contractile function after ischemia reperfusion injury in the mouse[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2019,73(4):215-222.
- [18] 梁仪琳. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡及NLRP3炎症小体表达的影响[D]. 百色:右江民族医学院,2022.
- [19] WANG JD, SHAO Y, LIU D, et al. Rictor/mTORC2 involves mitochondrial function in ES cells derived cardiomyocytes via mitochondrial Connexin 43[J]. Acta Pharmacol Sin,2021,42(11):1790-1797.
- [20] SÖHL G, WILLECKE K. Gap junctions and the connexin protein family[J]. Cardiovasc Res,2004,62(2):228-232.
- [21] LU Q, LI W, LI Z, et al. Effect of autophagy on cardiomyocyte membrane Cx43 acute remodeling in rats with ischemia-reperfusion[J]. Int J Clin Exp Pathol,2019,12(7):2639-2645.
- [22] 陈虹葵. 龙血竭总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤中缝隙连接蛋白43的影响[D]. 百色:右江民族医学院,2022.
- [23] 向都,叶启发,王彦峰. 热休克蛋白保护缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 疑难病杂志,2019,18(4):428-432.
- [24] WRIGHT MA, APRILE FA, BELLAICHE MMJ, et al. Cooperative assembly of Hsp70 subdomain clusters[J]. Biochemistry,2018,57(26):3641-3649.
- [25] SONG N, MA J, MENG XW, et al. Heat shock protein 70 protects the heart from ischemia/reperfusion injury through inhibition of p38 MAPK signaling[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,7:3908641.
- [26] KIM SH, KOH GY, CHO KW, et al. Stretch-activated atrial natriuretic peptide secretion in atria with heat shock protein 70 overexpression[J]. Exp Biol Med,2003,228(2):200-206.
- [27] BOCHATON T, PACCALET A, JEANTET P, et al. Heat shock protein 70 as a biomarker of clinical outcomes after STEMI[J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(1):122-124.
- [28] AENGWANICH W, WANDEE J. The effect of increased ambient temperature on Hsp70, superoxide dismutase, nitric oxide, malondialdehyde, and caspase activity in relation to the intrinsic and extrinsic apoptosis pathway of broiler blood cells[J]. J Therm Biol,2022,105:103211.
- [29] SHIRPOOR A, GADERI R, NADERI R. Ethanol exposure in prenatal and early postnatal induced cardiac injury in rats: involvement of oxidative stress, Hsp70, ERK 1/2, JNK and apoptosis in a 3-month follow-up study[J]. Cell Stress Chaperones,2019,24(5):917-926.
- [30] 叶祖杭. 龙血竭总黄酮干预对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织热休克蛋白70的影响[D]. 百色:右江民族医学院,2024.
- [31] HU C, ZHANG X, SONG P, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway[J]. Redox Biol,2020,37:101747.
- [32] XU L, CAI Y, WANG Y, et al. Meteorin-like(METRNL) attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis by alleviating endoplasmic reticulum stress via activation of AMPK-PAK2 signaling in H9C2 cells[J]. Med Sci Monit,2020,26:e924564.
- [33] 米永程. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织Metml的影响[D]. 百色:右江民族医学院,2023.
- [34] FENG X, WANG Y, CHEN W, et al. SIRT3 inhibits cardiac hypertrophy by regulating PARP-1 activity[J]. Aging,2020,12(5):4178-4192.
- [35] RYU KW, KIM DS, KRAUS WL. New facets in the regulation of gene expression by ADP-ribosylation and poly(ADP-ribose) polymerases[J]. Chem Rev,2015,115(6):2453-2481.
- [36] 宋兆峰,杜波,季晓平. 多二磷酸腺苷-核糖聚合酶在大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用及其对核转录因子 κ B活性和炎症因子表达的调节[J]. 中华心血管病杂志,2012(12):997-1002.
- [37] 颜文涛. 龙血竭总黄酮预处理心肌缺血再灌注大鼠心肌组织PARP-1表达变化的研究[D]. 百色:右江民族医学院,2024.
- [38] 蔡钰莹,齐雯丽,郑卫红. 心肌缺血-再灌注损伤的促损伤性与保护性信号通路研究进展[J]. 生命的化学,2020,40(6):911-918.
- [39] RONG M, CHEN S, ZAMBRANO R, et al. Inhibition of β -catenin signaling protects against CTGF-induced alveolar and vascular pathology in neonatal mouse lung[J]. Pediatr Res,2016,80(1):136-144.
- [40] 李上海,梁伟钧,张亚娟,等. β 结合素与大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 心脑血管病防治,2014,14(3):192-194,197.
- [41] 梁根诚,李岳勇,李昇,等. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠Wnt/ β -catenin蛋白表达的影响及其临床意义[J]. 右江医学,2023,51(4):294-299.
- [42] LI T, YU J, CHEN R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via regulation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Pharmazie,2014,69(11):850-855.
- [43] LI CY, YANG P, JIANG YL, et al. Ginsenoside rb1 attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion injury through mTOR signal pathway[J]. Biomed Pharmacother,2020,125:109913.
- [44] RAUCCI A, DI MAGGIO S, SCAVELLO F, et al. The janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update[J]. Cell Mol Life Sci,2019,76(2):211-229.
- [45] KWAK MS, KIM HS, LEE B, et al. Immunological significance of HMGB1 post-translational modification and redox biology[J]. Front Immunol,2020,11:1189.
- [46] XU H, YAO Y, SU Z, et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF- α /JNK[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2011,300(3):H913-H921.
- [47] LI Q, XU M, LI Z, et al. Maslinic acid attenuates ischemia/reperfusion injury-induced myocardial inflammation and apoptosis by regulating HMGB1-TLR4 axis[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:768947.
- [48] 唐森胡. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织HMGB1/TLR4/NF- κ B p65信号通路表达的影响[D]. 百色:右江民族医学院,2023.