

本文引用:李琪琳,胡元会,王欢,王强,张林准.中医药防治心力衰竭心肌线粒体损伤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1813-1816.

中医药防治心力衰竭心肌线粒体损伤的研究进展

李琪琳¹,胡元会^{2*},王欢²,王强¹,张林准¹

(1.中国中医科学院望京医院,北京 100102; 2.中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 心肌线粒体损伤是心力衰竭病理生理机制的重要环节之一,线粒体保护途径已成为防治心力衰竭损伤的研究热点。中医药能够通过稳定线粒体膜电位、增强呼吸链复合体活性、调节钙浓度、减轻氧化应激、调控细胞凋亡、保护 mtDNA 等作用来减轻心力衰竭对心肌线粒体的损伤。本文就近年来中医药改善心力衰竭心肌线粒体损伤研究进展作一综述,以期中医药防治心衰提供客观的科学依据。

[关键词] 中医药;心力衰竭;心肌线粒体;作用机制

[中图分类号]R259 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.029

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Myocardial Mitochondrial Injury in Heart Failure

LI Qilin¹, HU Yuanhui^{2*}, WANG Huan², WANG Qiang¹, ZHANG Linhui¹

(1. Wang Jing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;

2. Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Myocardial mitochondrial injury is one of the important links in the pathophysiological mechanism of heart failure. Mitochondrial protection pathway has become a research hotspot in the prevention and treatment of heart failure injury. Traditional Chinese medicine can reduce the damage of heart failure to myocardial mitochondria by stabilizing mitochondrial membrane potential, enhancing the activity of respiratory chain complex, regulating calcium concentration, reducing oxidative stress, regulating cell apoptosis and protecting mtDNA. This paper reviews the research progress of traditional Chinese medicine in improving myocardial mitochondrial injury in heart failure in recent years, in order to provide objective scientific basis for traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of heart failure.

[Keywords] traditional Chinese medicine; heart failure; myocardial mitochondrial; mechanism of action

心肌线粒体损伤是心力衰竭(简称心衰)病理生理机制之一,如何减轻线粒体损伤已成为防治心衰的研究热点。中医药治疗心衰历史悠久,基础研究和临床疗效均表现出独特和良好的优势。以心肌线粒体为切入点,研究中医药防治心衰的作用机制,对探索心衰治疗的新靶点、科学评价中医药疗效具有重要意义。国内学者对中医药减轻心衰心肌线粒体损伤

方面进行了大量积极探索,本文就近年来相关研究简要综述如下。

1 中医药对心衰心肌线粒体膜损伤的影响

1.1 中医药对心衰心肌线粒体膜结构具有保护作用
心衰时,氧化应激、炎症反应、钙超载等病理变化均可造成线粒体膜结构损伤,从而引起线粒体功

[收稿日期]2021-09-14

[基金项目]北京市自然科学基金项目(7122154)。

[作者简介]李琪琳,男,博士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。

[通信作者]* 胡元会,男,博士,主任医师,E-mail:huiyuhui55@sohu.com。

能障碍。中医药能通过抑制膜磷脂降解、减轻膜氧化应激等病理损伤,维护膜结构完整和稳定。王陵军等^[1]研究发现,心阳片可使腹主动脉狭窄所致的心衰模型大鼠心肌线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放减少,抑制膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP),从而稳定线粒体膜通透性。于妍等^[2]研究表明,川芎嗪能使乳鼠肥大心肌细胞造模后 72 h 和 96 h 两个时间点心肌线粒体外膜损伤百分比显著降低,说明川芎嗪保护了肥大心肌细胞线粒体膜结构。

1.2 中医药对心衰心肌线粒体膜电位具有调节作用

正常的膜电位是维持线粒体氧化磷酸化、产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的先决条件。中医药能够稳定膜电位,保证氧化磷酸化过程顺利进行。谢世阳等^[3]实验发现,参附益心颗粒能够明显抑制线粒体内膜质子转运体解偶联蛋白-2(uncoupling protein-2, UCP-2)的过表达,稳定线粒体膜电位,提高心肌 ATP 含量,增加心肌收缩力。王宁宁等^[4]研究表明,乌头碱处理组的心肌细胞线粒体膜电位呈浓度依赖性升高,进而逆转血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)造成 H9c2 细胞线粒体 ATP 生成减少。李焱等^[5]在对阿霉素致心衰大鼠模型实验中发现附子-黄芪-葶苈子角药可稳定心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体膜电位,改善心肌细胞的线粒体功能,调节钠钙交换体 1($\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger 1, NCX1)和肌浆网钙泵 2(sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2, SERCA2)表达平衡,从而改善心功能。

2 中医药对心衰心肌线粒体超微结构的影响

心衰可造成心肌线粒体超微结构损伤。中医药能够通过清除氧自由基、抑制炎症因子表达、调节钙浓度等机制起到保护线粒体超微结构的作用。王臻等^[6]研究发现,补阳还五汤能使心衰大鼠模型的线粒体数量、线粒体膜完整度、线粒体嵴保存度明显优于模型组。严世海等^[7]实验发现,参葵通脉颗粒各剂量组能使腹主动脉缩窄法建立的心衰大鼠模型心肌线粒体损伤减轻,心肌线粒体仅轻度水肿,部分嵴模糊不清。靳利利等^[8]研究发现,加味参附颗粒能使缩窄腹主动脉致压力负荷型心衰模型大鼠心肌线粒体超微结构明显改善,可见线粒体排列较整齐、嵴结构清晰且未见肿胀。朱智德等^[9]实验表明,强心汤通过抑制结扎左冠状动脉前降支所致心衰大鼠模型心肌线粒体中金属蛋白酶相关蛋白 1(OPA1)及 mRNA 表达,减少视神经萎缩蛋白 1(OPA1)水解及 L-OPA1 向 S-OPA1 过度裂解,维持线粒体融合和裂变的动

态平衡,从而保护线粒体形态及功能。

3 中医药对心衰心肌线粒体能量代谢的影响

研究表明,线粒体能量代谢障碍是心衰发生发展的重要原因。中医药能通过调节线粒体能量产生、传输等过程改善心肌能量代谢,从而保护缺血心肌。

3.1 中医药对心衰心肌线粒体三羧酸循环功能的影响

心衰时,由于心肌线粒体膜结构损伤等原因引起三羧酸循环酶类活性降低。中医药能调节三羧酸循环酶类活性,改善三羧酸循环,促进能量的生成。白玲等^[10]用蛋白质组学方法研究发现,芪苈强心胶囊可上调心衰大鼠心肌线粒体中苹果酸脱氢酶、长链乙酰辅酶 A 脱氢酶、缩醛酶,同时下调乳酸脱氢酶 B、烯醇酶,达到纠正心衰时脂肪酸利用障碍、调节糖酵解和加强三羧酸循环的作用。胡旭铭等^[11]研究发现,参附益心方抑制受损心肌细胞线粒体脂肪酸代谢,同时促进葡萄糖氧化,在缺血缺氧条件下调节心肌能量代谢。葛文倩等^[12]实验证明,人参皂苷 Rb1 可使心衰大鼠心肌线粒体中柠檬酸合酶与顺乌头酸酶活性显著增加,通过一种类似腺苷酸活化蛋白激酶激活剂的作用改善线粒体三羧酸循环。

3.2 中医药对心衰心肌线粒体氧化磷酸化功能的影响

线粒体呼吸链复合体活性是氧化磷酸化效率的关键。中医药能够增强心肌线粒体呼吸链复合体活性,稳定氧化磷酸化功能,改善心肌能量代谢,从而起到保护衰竭心肌的作用。叶子青等^[13]实验发现,保心康对缩窄腹主动脉心衰模型大鼠的心肌线粒体环氧化酶(cyclooxygenase, COX)活性有保护作用,从而更好地维持心肌功能。谢世阳等^[14]研究表明,参附益心颗粒能通过抑制呼吸链复合酶 III、IV 活性,来改善心肌梗死后心衰大鼠心肌线粒体呼吸功能。

3.3 中医药对心衰心肌线粒体能量转运的影响

ATP 产生后,大部分由腺苷酸转位酶(adenine nucleotide translocator, ANT)转出线粒体供心肌细胞利用,另有部分在肌酸激酶(creatine kinase, CK)的催化下转化成(creatine phosphate, PCr)作为心脏的能量储备。心衰时,ANT 及 CK 活性降低,引起线粒体能量转运障碍。中医药可以通过调节心肌 ANT 及 CK 表达,增强两者的活性,从而改善心衰心肌线粒体能量转运。杜柏等^[15-16]实验发现,心复康口服液可上调心肌梗死后心衰大鼠心肌细胞 mit-CK mRNA、ANT1 mRNA 的表达,促进 mit-CK、ANT1 蛋白含量增加,达到改善心肌细胞线粒体能量穿梭

紊乱作用。廖佳丹等^[17]研究表明,益气活血复方可增加 mit-CK mRNA 及蛋白的表达调节肌酸激酶能量穿梭系统关键酶 CK 的活性,从而改善 ATP 转运穿梭效率。李岩等^[18]研究表明,益气药黄芪、党参能提高心梗后心衰大鼠心肌 CK-BB mRNA、mit-CK mRNA 及 ANT1、ANT2 mRNA 的表达水平,通过稳定能量物质转运酶系而改善心脏舒缩功能。

4 中医药对心衰心肌线粒体钙超载具有调节作用

钙超载可以造成线粒体结构损伤,导致其功能障碍。中医药能够通过调节心肌线粒体钙浓度,起到保护线粒体结构和功能的作用。李焱等^[5]在对阿霉素致心衰大鼠模型实验中发现,附子-黄芪-葶苈子角药可调节心肌细胞中 NCX1 和 SERCA2 表达平衡,维持 Ca^{2+} 稳态。苗梦露等^[19-20]研究发现,抗心衰颗粒、抗心衰 II 颗粒能提高舒张性心衰大鼠模型心肌细胞 $Na^{+}-K^{+}-ATP$ 酶和 $Ca^{2+}-ATP$ 酶活力以及 $Ca^{2+}-ATPase$ 活性,从而降低胞内钙浓度,减轻线粒体损伤。于妍等^[21]实验证明,黄芪注射液、川芎嗪、参附注射液能抑制 Ang II 导致的心肌细胞线粒体钙浓度升高。

5 中医药对心衰心肌线粒体氧化损伤的影响

线粒体既是活性氧产生的主要场所,又是其作用的重要靶点。当活性氧的产生超过抗氧化剂的防御能力时,氧化性损伤即对线粒体产生功能和结构上的破坏。中医药能清除活性氧、减少脂质过氧化物、提高线粒体抗氧化能力、减轻氧化损伤,从而起到保护衰竭心肌的作用。白玲等^[10]研究发现,芪苈强心胶囊可以抑制心衰大鼠心肌细胞线粒体中小分子热休克蛋白 27 和 $\alpha B2Crystallin$ 的表达量,从而抑制衰竭心肌线粒体中的氧化应激过程。陈嘉兴等^[22]实验证明,心衰合剂制备的含药血清可使大鼠肥大心肌细胞中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量较模型组增高,丙二醛(malondialdehyde, MDA)明显下降,从而减轻心衰大鼠心肌线粒体氧化应激反应。尤旭等^[23]研究表明,黄芪总皂苷可使心衰大鼠心肌线粒体中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性升高,MDA 含量降低,同时调控 p38 MAPK 和 AKT 信号通路减少氧化应激,且呈浓度相关性。

6 中医药对心衰心肌线粒体凋亡途径的影响

研究^[24-26]证实,线粒体在介导心肌细胞凋亡时,

其结构与功能发生明显改变,且与心肌细胞凋亡呈正相关。中医药能够调节心肌线粒体钙浓度、减轻氧化应激反应、调控抑制凋亡和促凋亡因子的释放,从而减少心肌细胞凋亡的发生。肖军等^[27]研究发现,强心颗粒可下调慢性心力衰竭气虚兼血瘀水肿证大鼠心肌细胞线粒体中 Cyto-C、Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-9 蛋白表达,提高 Bcl-2/Bax 比率,从而减少线粒体凋亡途径发生。陈广等^[28]实验发现,温阳振衰颗粒能下调慢性心衰大鼠模型心肌细胞线粒体自噬关键蛋白 PINK1、Parkin、LC3、Prohibitin2,减少线粒体自噬和心肌细胞自噬性死亡。李峥等^[29]研究表明,真武汤通过上调 Sirt-1 蛋白的表达,使心衰大鼠心肌细胞中的 Bcl-2/Bax 比率升高、Caspase-3 表达下降,并通过调控 SIRT1 信号转导系统、改善线粒体的结构和功能,从而减少心肌细胞的凋亡。

7 中医药对心衰心肌线粒体 DNA 损伤的影响

线粒体功能的正常发挥有赖于线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的完整。mtDNA 突变或缺失必将影响线粒体氧化磷酸化水平,使 ATP 生成减少,导致心功能进一步恶化。中医药能减少心衰大鼠体内活性氧生成,减轻 mtDNA 氧化损伤,对 mtDNA 起到保护作用。马腾等^[30]实验表明,参附益心方可上调乳鼠原代心肌细胞缺氧模型线粒体 DNA 中呼吸链复合体和 ATP 合成酶相关基因 COX、ND1、ND2 的表达,提高线粒体呼吸链复合体活性及心肌 ATP 的含量,在心衰心肌缺氧情况下降低乳酸脱氢酶(L-lactate dehydrogenase, LDH)合成,以保护心肌细胞,并呈剂量依赖性。刘诗瑶等^[31]研究发现,补肾活血方能使心衰大鼠模型心肌组织中调节线粒体代谢和生物发生的主导协调因子—过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α (peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator- 1α , PGC- 1α) 升高,PGC- 1α 通过增强核呼吸因子-1(nuclear respiratory factors, NRF-1)对线粒体转录因子 mtTFA 的转录,提升线粒体 DNA 复制和表达能力。邱志凌等^[32]研究发现,心复康口服液可使心梗后心衰大鼠模型中 SIRT1、PGC- 1α 、SIRT3 表达明显上调,增强核编码的线粒体蛋白和 mtTFA 的功能。严士海等^[33]研究发现,参葵通脉颗粒可显著促进心衰模型大鼠受损心肌 NRF-1、mtTFA 的表达,保护线粒体核 DNA 的转录和表达,同时促进 PTEN 诱导的激酶 1 基因 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) 表达,刺激 Parkin 磷酸化,促使线粒体生成增加,从而减轻线粒体损伤。

8 结语

综上所述,中医药能够通过稳定线粒体膜电位、增强呼吸链复合体活性、调节钙浓度、减轻氧化应激、保护 mtDNA 等作用来减轻心衰对心肌线粒体的损伤。在后续研究中,还应该运用现代化检测技术和方法,积极开展中医药对线粒体融合/分裂及其他病理变化影响的研究,力求全面系统地揭示中医药改善心衰心肌线粒体功能的作用机制,为中医药防治心衰提供客观的科学依据。

参考文献

- [1] 王陵军,冼绍祥,高梦夕,等.益气温阳活血法对心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体通透性转变的影响[J].中药新药与临床药理,2014,25(3):276-279.
- [2] 于妍,王硕仁,聂波,等.川芎嗪、缬沙坦及曲美他嗪对乳鼠肥大心肌细胞线粒体结构和能量代谢的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3):321-324.
- [3] 谢世阳,王幼平,王小晓,等.参附益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌 ATP 含量及解偶联蛋白-2 的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(10):4412-4415.
- [4] 王宁宁.乌头碱激活 Sirt3 改善心肌细胞线粒体功能[D].广州:广东药科大学,2019.
- [5] 李焱,姜泽丰,乔冬卉,等.附子-黄芪-葶苈子角药对心力衰竭模型大鼠心肌细胞线粒体膜电位及钙调节蛋白 NCX1、SERCA2 的影响[J].中医杂志,2021,62(3):252-258.
- [6] 王臻,李洁白,董昕,等.补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及 AMPK/PPAR α 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(9):12-17.
- [7] 严士海,田磊,周仲瑛,等.参芪通脉颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心肌超微结构及线粒体动力学的影响[J].中医杂志,2018,59(22):1959-1964.
- [8] 靳利利,袁丁,史振羽,等.加味参附颗粒对慢性心力衰竭大鼠心肌超微结构的影响[J].中国中医急症,2014,23(4):602-604.
- [9] 朱智德,庞延,卢健棋,等.强心汤对慢性心力衰竭模型大鼠心肌组织 OMA1、OPA1 表达及线粒体形态的影响[J].中医杂志,2021,62(3):266-270,276.
- [10] 白玲,王军,刘平,等.芪蒯强心胶囊对心力衰竭大鼠心肌线粒体蛋白质组影响的研究[J].中国分子心脏病学杂志,2014,14(3):949-952.
- [11] 胡鸣旭.参芪益心方对 H9C2 心肌细胞能量代谢的影响及机制研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [12] 葛倩文.人参皂苷 Rb1 对心力衰竭大鼠线粒体能量代谢的作用及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [13] 叶子青,苏一飞,赵静,等.保心康联合常规药物对心衰大鼠心肌线粒体 DNA 及 COX 酶活性的影响[J].今日药学,2015,25(8):556-560.
- [14] 谢世阳,王幼平,崔琳,等.参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2020,40(1):59-64.
- [15] 杜柏,胡元会,马铁民,等.心复康口服液对心肌梗死后心衰大鼠心肌组织 mit-CK mRNA 及蛋白表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):461-463.
- [16] 杜柏,胡元会,宋庆桥,等.心复康口服液对心梗后心衰大鼠心肌组织 ANT1 mRNA 及蛋白表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2013,8(5):44-452.
- [17] 廖佳丹,王鹏程,张艳,等.益气活血复方对慢性心衰大鼠心肌能量代谢 mi-CK mRNA 及蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(8):1968-1971.
- [18] 李岩,农一兵,林谦.益气药对慢性心力衰竭心气虚证模型大鼠总肌酸激酶活性、肌酸激酶同工酶及腺苷酸转位酶 mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(5):1216-1221.
- [19] 苗梦露,李七一,严士海,等.抗心衰颗粒对舒张性心衰大鼠模型心肌细胞内钙离子、ATP 酶及心肌线粒体超微结构的影响[J].北京中医药大学学报,2013,36(7):468-471,475,505.
- [20] 苗梦露.抗心衰 II 号颗粒对 DHF 大鼠心脏舒张功能的影响及机制研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [21] 于妍.川芎嗪、黄芪液和参附液抑制心肌肥大及对线粒体和能量代谢的影响[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [22] 陈嘉兴,佟彤,杨志海,等.心衰合剂对肥大心肌细胞线粒体 MAO、COX 活性的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(9):24-26.
- [23] 尤旭,朱小芳,胡运鹏,等.黄芪总皂苷对心衰大鼠心肌细胞凋亡和线粒体膜电位的影响[J].基础医学与临床,2020,40(9):1218-1223.
- [24] CHEN E, PROESTOU G, BOURBEAU D, et al. Rapid up-regulation of peptide elongation factor EF-1 α protein levels is an immediate early event during oxidative stress-induced apoptosis[J]. Experimental Cell Research, 2000, 259(1): 140-148.
- [25] COOK S A, SUGDEN P H, CLERK A. Regulation of bcl-2 family proteins during development and in response to oxidative stress in cardiac myocytes: Association with changes in mitochondrial membrane potential[J]. Circulation Research, 1999, 85(10): 940-949.
- [26] GRAZETTE L P, ROSENZWEIG A. Role of apoptosis in heart failure[J]. Heart Failure Clinics, 2005, 1(2): 251-261.
- [27] 肖军,部帅,李珩,等.强心颗粒对心气虚兼血瘀水肿证心衰大鼠心肌细胞线粒体凋亡的影响[J].中成药,2019,41(10):2353-2358.
- [28] 陈广,吴晓霞,蔡虎志,等.温阳振衰颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞线粒体自噬关键蛋白的影响[J].时珍国医国药,2019,30(1):16-18.
- [29] 李峥,李文杰,尚雪莹,等.真武汤通过 SIRT1 信号通路减轻心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体损伤及心肌细胞凋亡[J].中华中医药学刊,2018,36(5):1062-1067.
- [30] 马腾,李彬,王新陆,等.参附益心方对缺氧条件下大鼠原代心肌细胞线粒体 DNA 相关基因表达的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(5):1421-1427.
- [31] 刘诗瑶,张艳,孔繁达.基于“心脑肾轴”理论探究补肾活血方对慢性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及 PGC-1 α 、NRF-1、mt-TFA mRNA 表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(5):22-26.
- [32] 邱志凌.心复康口服液干预心力衰竭大鼠心肌线粒体质量控制的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2018.
- [33] 严士海,方慧华,田磊,等.基于 AMPK-mt TFA-PINK1 信号探讨参芪通脉颗粒改善慢性心衰大鼠心肌线粒体损伤的机制[J].中药新药与临床药理,2018,29(6):738-743.