

异鼠李素抗动脉粥样硬化作用的研究进展

闫珊¹, 南晓东², 马世杰¹, 汪晨净^{1*} (1.西北民族大学医学部基础医学院药理教研室, 兰州 730030; 2.武警甘肃总队医院重症医学科, 兰州 730050)

摘要:近年来, 由动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)引发的心脑血管疾病已成为导致全球人类死亡的重要原因之一。据相关研究表明, AS 的发生主要与高血压、高血脂、肥胖及吸烟等因素息息相关。氧化型低密度脂蛋白(oxygenated-low density lipoprotein, ox-LDL)作为 AS 发展过程中一个极其危险的因素, 可通过诱导机体出现一系列的病理生理改变而促进 AS 的形成。大量研究发现, 沙棘中的主要生物活性物质沙棘总黄酮的重要单体成分——异鼠李素(isorhamnetin, ISO)具有抗氧化、保护内皮细胞、抑制内皮细胞与单核细胞黏附、降低脂质沉积、抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移及抗血栓等多种心血管保护作用, 进而在防治 AS 方面发挥重要作用。本研究以 AS 发生机制为基础, 就 ISO 抗 AS 病理生理过程中的药理作用作以综述。

关键词: 异鼠李素; 动脉粥样硬化; 氧化型低密度脂蛋白; 巨噬细胞

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)14-1771-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.022

引用本文: 闫珊, 南晓东, 马世杰, 等. 异鼠李素抗动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1771-1777.

Advances in the Research on the Anti-atherosclerosis Effects of Isorhamnetin

YAN Shan¹, NAN Xiaodong², MA Shijie¹, WANG Chenjing^{1*} (1.Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Northwest Minzu University Health Science Center, Lanzhou 730030, China; 2.Department of Intensive Care Unit, Gansu Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT: In recent years, cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by atherosclerosis(AS) have become one of the main causes of human death in the worldwide. According to relevant studies, hypertension, high blood fat, obesity, smoking and other factors are closely related to the occurrence of AS. As an extremely dangerous factor in the development of AS, oxygenated low density lipoprotein(ox-LDL) can promote the formation of AS by inducing a series of pathophysiological changes in the body. A large number of studies have found that isorhamnetin(ISO), an important monomer of sea buckthorn flavonoids, have much cardiovascular protective effects, such as anti-oxidation, protection of endothelial cell barriers, inhibition of adhesion between endothelial cells and monocytes, reduction of lipid deposition, inhibition of proliferation and migration of vascular smooth muscle cell, and anti-thrombosis. Then, ISO could play a significant role in the prevention and treatment of AS. Based on the occurrence mechanism of AS, this paper summarizes the anti-atherosclerosis effects of ISO in the pathophysiology process of AS.

KEYWORDS: isorhamnetin; atherosclerosis; oxygenated-low density lipoprotein; macrophage

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生机制存在多种学说, 主要包括“脂质浸润”“血栓形成”及“损伤反应”学说等。近年来, 随着研究的不断深入, 人们在上述学说基础上, 提出了一个更为全面的新学说——“炎症反应学说”^[1]。异鼠李素是一种黄酮类化合物, 多见于大量植物的花、果实和叶中, 也可从银杏、沙棘等植物中提取而得到^[2]。近年来人们对于异鼠李素的药效学研究多集中于其在防治心血管疾病及抗肿瘤方面的作

用。发现在心血管方面, 异鼠李素具有抗血小板聚集、扩张冠状动脉、降血脂等多种药理作用。本研究仅就异鼠李素抗 AS 的药理作用作以简要概述, 以便为临床中防治 AS 相关性疾病提供参考。

1 AS 形成过程

1.1 氧化型低密度脂蛋白(oxygenated-low density lipoprotein, ox-LDL)形成

大量研究证实, ox-LDL 与 AS 的发生发展关系较为密切, 它主要由活性氧(reactive oxygen

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360490); 中央高校基本科研业务费重大培育项目(31920180023); 甘肃省高等学校科研项目(2017B-81); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201910742107); 西北民族大学本科生科研创新项目(XBMU-BYL19177)

作者简介: 闫珊, 女 Tel: 18288104727 E-mail: 383994632@qq.com *通信作者: 汪晨净, 女, 博士, 副教授 Tel: 13893355798 E-mail: 1971918893@qq.com

species, ROS)氧化修饰低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)组成成分而形成^[3]。ROS 可有多种来源, NADPH 氧化酶、线粒体呼吸链电子传递及脂加氧酶等均可产生超氧化物并与 NO 发生反应, 从而促使 ROS 生成增多^[4-5]。在正常人体内, ox-LDL 可与血管内皮细胞(vascular endothelin cell, VEC)及巨噬细胞表面的清道夫受体结合而被清除。而在血脂异常升高时, ox-LDL 易造成动脉内膜损伤, 使 VEC 和白细胞表面特性发生变化, 并通过趋化、黏附作用吸引大量单核细胞进入血管内膜, 这些单核细胞在动脉内膜转化成具有吞噬作用的巨噬细胞, 使得 ox-LDL 大量沉积于内皮下^[6]。ox-LDL 则进一步损伤血管内皮, 并促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖、迁移, 引起 VSMC 分泌大量纤维蛋白以形成粥样斑块的纤维帽。因此, ox-LDL 的形成不仅启动了 AS 的病理过程, 而且几乎贯穿了 AS 发生的每一个阶段, 在 AS 的发生、发展过程中起到决定性作用^[7]。

1.2 VEC 损伤

VEC 在 ox-LDL、氧化应激等因素的刺激下易发生过氧化损伤, 进而影响 VEC 功能。ox-LDL 具有较为强烈的细胞毒性作用, 它可通过多种途径破坏 VEC, 导致其抗凝、抗氧化、抗细胞黏附等作用减弱^[8]。NO 是一种由内皮细胞产生并具有扩张血管活性的物质^[9], 而在发生氧化应激时, 机体内大量生成的 ROS 会通过降解 NO 活性来阻碍血管内皮的依赖性扩张。还有研究表明, 氧化应激状态下, 机体可通过激活核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)诱发内皮细胞凋亡, 同时 NF- κ B 在炎症反应中还可通过调控炎症因子转录、刺激相关炎症因子释放来发挥调节炎症进程、放大炎症反应的作用^[10]。此外, 在上述过程中, ROS 还可通过作用于 VEC, 上调细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)与单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等炎症因子的表达, 进一步促使内皮细胞与单核细胞黏附及大量炎症因子释放^[11]。

1.3 巨噬细胞形成

随着始动因素 ox-LDL 在血管内膜下的大量

聚集, 其氧化产物促使 VEC、VSMC 及外周血细胞产生各种特异性化学趋化因子如 MCP-1、细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)及巨噬细胞生长因子, 可刺激单核细胞由外周血迁移至血管内皮并分化成为巨噬细胞^[12]。在 AS 早期, 巨噬细胞可通过释放大量抗炎因子来阻断炎症的发展, 抑制 AS 形成, 但随着 AS 进展, 吞噬大量 ox-LDL 的巨噬细胞将形成泡沫细胞, 并进一步分泌多种促炎因子, 加速 AS 的慢性血管炎症反应。

1.4 泡沫细胞出现

泡沫细胞是 AS 斑块内标志性病理细胞, 它的形成是 AS 早期的关键环节。泡沫细胞表面有大量 ox-LDL 受体, 可吞噬 ox-LDL, 因此泡沫细胞胞浆内脂质成分明显增多, 镜下可见细胞泡沫样改变, 细胞内脂质聚集成滴。AS 早期的泡沫化细胞主要来源于单核巨噬细胞, 大量泡沫细胞堆积则形成脂质条纹、脂质斑块。而当被吞噬的 ox-LDL 超过巨噬细胞清除能力时, ox-LDL 的细胞毒性作用则引起早期泡沫细胞坏死, 形成细胞外脂质核心, 加之此时 VSMC 大量增生, 胶原、弹性纤维及蛋白多糖大量产生, 即形成了 AS 病变中、后期来源于平滑肌细胞的泡沫化细胞, 脂质斑块也随即演变为纤维斑块。斑块的形成可引起血管腔狭窄或阻塞, 造成组织器官的缺血、缺氧性改变。

1.5 平滑肌细胞增生、迁移

VSMC 的表型可分为 2 种, 一种是收缩型, 一种是合成型。正常情况下, 动脉管壁的 VSMC 以收缩型为主, 其主要作用是维持血管弹性及收缩血管。在生长因子、炎症介质等刺激因素作用下, 可促使收缩型 VSMC 转化为合成型 VSMC, 后者主要通过侵入内膜而引发 VSMC 异常增殖, 并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、炎症介质等。而 ECM 的变化又与 VSMC 增生、迁移有着密切的关联, 可进一步促进 AS 的血管炎症反应及粥样斑块的形成。同时, ox-LDL 作用于内皮细胞, 也可促使其释放大量的血小板衍生的生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化因子- β 等来参与 VSMC 的增生与迁移^[13], 进而促使 VSMC 从内膜基底层迁移至内膜层, 导致内膜增厚形成纤维帽, 纤维帽下聚集了

增生的 VSMC、巨噬细胞、2 种泡沫细胞、胞外脂质及 ECM。病变进一步发展, ox-LDL 和不同来源的 ROS 可触发纤维帽下聚集的巨噬细胞及泡沫细胞不断崩解、坏死, 释放溶酶体酶, 纤维斑块演变为粥样斑块。此外, VSMC 增殖的信号通路研究则表明: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen- activated protein kinase, MAPK)信号通路在介导 VSMC 表型转化, 调节 VSMC 增殖、迁移及凋亡的过程中也发挥着关键性作用^[14]。

1.6 粥样斑块破裂与继发性血栓形成

粥样斑块也称“粥瘤”, 其深部为大量黄色粥样物质(主要由脂质和坏死崩解物质混合而成)。随着 AS 的发展, 粥样斑块表面纤维帽将趋于老化, 底部和边缘则出现不同增生的肉芽组织, VSMC 中膜萎缩、变薄, 外膜呈现新生的毛细血管, 粥样斑块逐渐演变成为不稳定性的斑块, 引发斑块破裂、斑块内出血、脱落形成血栓等复合病变, 导致多种心脑血管事件的发生^[15], 过程见图 1。AS 形成过程提示, 抗氧化、保护 VEC、防止巨噬细胞形成、减少脂质堆积、抑制 VSMC 增生与迁移及防止血栓形成将成为 AS 及其相关性心血管疾病药物防治的重要靶点。

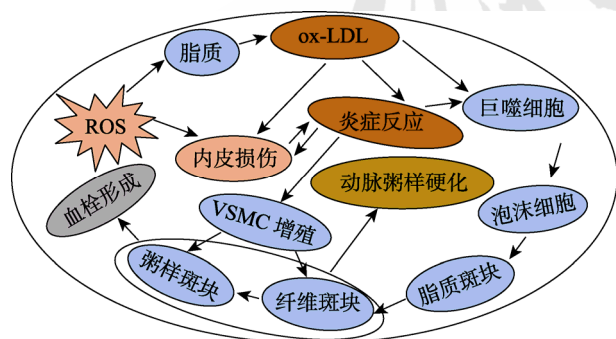


图 1 以 ox-LDL 和炎症反应贯穿始终的动脉粥样硬化形成过程

→表示促进作用。

Fig. 1 Atherosclerosis process throughout by ox-LDL and inflammatory response
→ indicate promotion effect.

2 异鼠李素抗 AS 作用

2.1 异鼠李素的化学性质及其来源

异鼠李素又被称为 3,5,7-三羟基-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)苯并吡喃-4-酮, 是一种黄酮类似物, 其化学式为 $C_{16}H_{12}O_7$, 分子量为 316.262 3, 熔点为 307°C , 沸点为 599.4°C 760 mmHg, 密度为

$1.634\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, 其化学结构式见图 2。

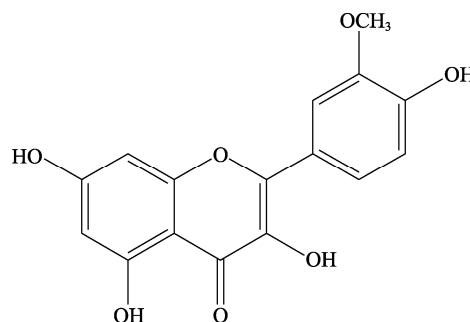


图 2 异鼠李素化学结构式

Fig. 2 Chemical structure of isorhamnetin

异鼠李素广泛存在于许多植物的花、枝、茎、叶和果实中, 例如豆科植物红车轴草的花瓣中、柽柳科植物西河柳的枝干中、菊科植物茵陈蒿的茎中、银杏科植物银杏的叶中及胡颓子科沙棘属植物沙棘的果实中等。此外, 异鼠李素还可以从茶叶、柑橘类水果、蔬菜等中提取而得到。其中, 沙棘属植物沙棘的果实是异鼠李素的主要来源。沙棘多生长于西南、华北、西北等区域, 是藏医和蒙医的传统习用药材, 因其富含多种有益于人体健康的活性物质, 例如黄酮类、维生素类、类胡萝卜素类等, 故可做药材或直接食用。沙棘黄酮是从沙棘的果实或叶中提取的总黄酮。其主要成分包括异鼠李素、槲皮素和山奈酚, 不同方法测定结果表明^[16-17]: 沙棘果肉黄酮中, 异鼠李素占总黄酮的比例为 54.12%, 沙棘果渣黄酮化合物中异鼠李素的得率为 0.55%, 均较槲皮素及山奈酚高, 说明异鼠李素是沙棘黄酮中的主要单体成分, 也是沙棘果实发挥药理作用的主要活性成分之一。

近年来的研究表明: 异鼠李素不仅可以用于防治心血管疾病, 而且在抗肿瘤、抗菌、抗增殖等方面也具有良好的药理效应^[18]。

2.2 异鼠李素与氧化反应

有研究发现, 作为一种内源性保护酶, 血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)可通过相关机制产生一些有效的抗氧化物质。其表达调控与核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)的激活有关^[19]。正常情况下, Nrf2 并不是独立存在的, 它与抑制因子 Keap1 结合形成复合体。当机体因某种原因而处于氧化应激损伤状态时, Nrf2 会从 Keap1-Nrf2 这一复合体中游离出来, 逐渐侵入到细胞核中, 并诱导 HO-1 产

生发挥抗氧化作用。在该过程中,介导 Nrf2 移位的信号通路主要是磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)。基于此机制, Luo 等^[20]通过 Western blotting 实验研究发现,异鼠李素可呈浓度依赖性地刺激 AKT 磷酸化,激活 PI3K/AKT 信号转导通路,进而增加单核巨噬细胞核内 Nrf2 蓄积及 HO-1 蛋白表达,这在一定程度上抑制了 ox-LDL 在 AS 进展中所触发的多种细胞的氧化损伤。

2.3 异鼠李素与脂质

过氧化物酶体增生物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)具有加速脂肪细胞分解的作用,通过 Zhang 等^[21]的研究发现,PPAR- γ 的配位结合位点是由一个呈“Y”形的空腔、 β 链及封闭的螺旋所构成的,“Y”形空腔内包含了 1 个“入口”及 2 个“口袋”。将异鼠李素与 PPAR- γ 激动剂罗格列酮对 PPAR- γ 的亲合力比较发现,二者对 PPAR- γ 的亲合力大致相同,但由于异鼠李素与 PPAR- γ 的结合是发生在入口处的疏水部位,加之异鼠李素的核是由 2 个疏水的物质(苯基和色酮)组成,使得异鼠李素与 PPAR- γ 的“口袋”牢固结合在一起。同时,异鼠李素还可通过替换 PPAR- γ 激动剂上的 H 键结合,迫使激动剂脱离 PPAR- γ 的结合位点。因此,异鼠李素作为一种新发现的 PPAR- γ 拮抗剂,可通过上述机制抑制脂肪细胞分化,发挥抗脂质作用。此外, Luo 等^[20]通过油红 O 试验探究了异鼠李素对于巨噬细胞中脂质堆积的影响,结果发现与对照组相比,ox-LDL 组能够促使巨噬细胞内的脂质大量积聚,而异鼠李素能够显著降低或抑制该现象。这充分证明了异鼠李素对于 ox-LDL 所诱导的巨噬细胞内脂质堆积也具有良好的抑制作用。

2.4 异鼠李素与细胞炎症反应

炎症反应中,炎性小体往往在受到炎症刺激后会被大量激活。炎性小体主要是由多种蛋白质构成的复合体,其结构主要包括含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 前体(pro-caspase-1)、核苷酸结合寡聚结构域样受体[nucleotide-binding oligomerization domain(NOD)-like receptors, NLRs]、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 3 部分。ASC 不仅可以召集 pro-caspase-1 进入到炎性小体中,还可以在黑色素瘤缺乏因子 2(advances of absent in melanoma,

AIM2)及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)等炎性小体的作用下发生聚集,形成 ASC 斑点将 caspase-1 激活,进而促进前体白介素-1 β (pro IL-1 β)和前体白介素-18 (pro IL-18)分泌^[22]。同时 Hara 等^[23]还发现 ASC 小体的磷酸化过程主要是由酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径介导的。因此, Ahn 等^[24]在此基础上通过实验研究发现,异鼠李素可选择性地阻止 NLRP3、AIM2 及 caspase-1 的活化及分泌,同时对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)所介导的促炎因子释放也具有一定的抑制作用,其机制可能与 Syk 及 JNK 途径有关。陈伟明等^[25]通过实验证实,在利用 LPS 刺激人白血病单核株(THP-1)细胞,模拟机体因遭受内毒素入侵而出现脓毒症,以此来诱导单核细胞释放大量炎症介质的过程中发现,异鼠李素能呈浓度依赖性地抑制 IL-6、TNF- α 、MCP-1 的释放,且在 12 h 时, MCP-1 的释放量达到峰值,而此时异鼠李素的抑制作用是最明显的。此外,大量研究已证实 NF- κ B 作为一种蛋白质复合物,在调控炎症细胞、调节炎症相关基因表达及免疫反应中具有关键性作用,它与 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素及 TNF- α 间存在着密切的联系。一方面,VEC 中 NF- κ B 通路可被炎症因子 TNF- α 明显激活,另一方面, NF- κ B 通路激活又会促使大量 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素的释放。就这样,细胞间黏附分子与炎症因子一同“齐心协力”作用于 VEC 致其发生损伤^[26]。Chen 等^[27]研究发现,异鼠李素可抑制 TNF- α 所诱导的 VEC 凋亡,显著下调 AS 反应早期单核细胞中炎症因子(MCP-1、VCAM-1 及 ICAM-1)的黏附、聚集过程,保护血管内皮的完整性,其机制可能与异鼠李素抑制 NF- κ B 通路有关。上述研究结果表明:异鼠李素具有较好的抗炎作用,对 AS 过程中的炎症反应及其所触发的内皮损伤及单核细胞向巨噬细胞转化均有明显抑制作用。

2.5 异鼠李素与 VEC

VEC 的结构与功能状态完好与 AS 的发展过程息息相关。由 ROS 诱生的自由基是导致内皮细胞发生损伤的首要原因。 H_2O_2 可促进自由基生成,如果机体内的 H_2O_2 不能及时清除, H_2O_2 就会穿过

细胞膜与 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 结合生成羟自由基 $\cdot\text{OH}$, 诱导大量脂质发生过氧化而损伤内皮细胞。因此, 针对这一机理, 张放等^[28]利用 H_2O_2 刺激内皮细胞模拟一种氧化损伤状态, 并用异鼠李素进行干预发现, 异鼠李素可对抗 H_2O_2 触发的细胞凋亡, 保护受损的 VEC。此外, 上述异鼠李素抑制 NF- κB 实验中还同时发现^[27], 当 TNF- α 致血管内皮发生损伤时, 异鼠李素还可诱导 VEC 生成 eNOS 及 NO。NO 不仅可阻断黏附分子释放通路, 还可能通过相关作用抑制 VEC 中 NF- κB 活化, 以此保护 VEC。由此可见: 异鼠李素的抗氧化及抗炎作用是其保护 VEC 的基础。

2.6 异鼠李素与 VSMC

欧洲水杨, 一种藜科草本植物, 中文名为盐角草, 多集中分布于盐碱地周围。其提取物含有 2 种成分, 异鼠李素就是其中一种。正常情况下, PDGF 可诱导 VSMC 迁移与增殖, 该过程主要是通过刺激 p38MAPK 与细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化来实现^[29]。而在 Won 等^[30]的研究中发现, 欧洲水杨提取物可下调 p38MAPK 与 ERK1/2 的磷酸化激活, 进而抑制 PDGF 诱导的 VSMC 迁移与增殖过程。陈维等^[31]通过对人主动脉 VSMC 进行培养后, 利用 ^3H -胸腺嘧啶 (^3H -thymine, ^3H -TdR) 渗入法来检测异鼠李素、槲皮素、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 及其受体阻断剂酚妥拉明 (phentolamine, PH) 对于人主动脉 VSMC 胶原蛋白合成影响的实验中发现, NE 可明显促进 VSMC 胶原蛋白合成及 VSMC 表型转换, 而其相应受体阻断剂 PH 则可阻断该作用。而槲皮素和异鼠李素均可抑制 VSMC 胶原蛋白合成, 且具有一定的剂量依赖性。而对于 NE 所导致的 VSMC 胶原蛋白合成, 二者合用时可发挥更为强大的抑制作用。

2.7 异鼠李素与血栓

血栓形成机制的研究表明: AS 过程中, 内皮损伤可致“隐藏”于内皮下的胶原大量暴露, 血管性血友病因子可促使糖蛋白 (gluco protein, GP) Ib-V-IX 复合物与胶原结合, 产生黏附, 导致血小板流速减慢, 使 GPVI 与胶原更易结合^[32]。在这一过程中, 酪氨酸激酶基序作为 GPVI 信号

转导的一部分, 其序列中的酪氨酸被 Src 家族中的 Syk 磷酸化激活, 并进一步激活其下游信号分子活性 T 细胞连接蛋白 (active T cells connected protein, LAT)、磷脂酶 C- γ (PLC- γ) 等^[33]。随后磷脂酰肌醇二磷酸被 PLC- γ 分解生成了 2 种物质 (二酰甘油和三磷酸肌醇), 二者结合了 Ca^{2+} 后进一步激活下游蛋白, 诱发大量血栓素 A_2 的形成、相关颗粒内容物释放, 并促使纤维蛋白原与整合素 $\alpha_2\text{b}\beta_3$ 结合, 最终导致大量血小板积聚及血栓形成^[32]。针对上述血栓形成机制, Stainer 等^[34]通过聚集法、P-选择素暴露法、Western blotting 等方法研究发现: 异鼠李素可抑制血小板形成过程中 Syk 和 LAT 的磷酸化、钙动员和整合素 $\alpha_2\text{b}\beta_3$ 的功能, 以及 α -颗粒 (P-选择素) 的释放, 进而抑制血栓的形成; 程嘉艺等^[35]通过静脉给药的方式将沙棘总黄酮注入到大鼠大腿动脉, 采用光化学反应血栓模型进行实验观察后发现, 静脉给予沙棘总黄酮后可大幅度抑制血栓在大鼠体内的形成。此外, Hubbard 等^[36]通过随机、交叉、双盲试验, 给予受试者服用含有异鼠李素的高浓度洋葱汤和低浓度洋葱汤来探究受试者血浆中血小板的聚集情况, 发现服用高浓度洋葱汤组受试者体内血浆异鼠李素浓度明显高于服用低浓度洋葱汤组, 且服用高浓度洋葱汤组 GPVI 含量明显减少, 这在一定程度上降低了血小板聚集的通路, 进而有效地阻止了血栓的形成。

3 结语与展望

综上所述, AS 是一个由多种因素共同参与的漫长且复杂的过程。目前临床上多采用抗氧化、调血脂、抗炎、抗血小板、溶栓、抗凝、改善心脏重构等药物来对其进行治疗, 但均有一定的利弊性。异鼠李素的发现则为治疗 AS 疾病提供了一个新的选择与方向, 它可以通过降低或抑制 AS 发生过程中 ox-LDL 形成、VEC 损伤、巨噬细胞形成、脂质堆积、VSMC 增生与迁移及血栓形成等重要环节发挥抗 AS 作用, 见图 3。但从现阶段来看, 人们对于异鼠李素的研究多采用动物实验的方式, 缺乏更多的临床试验研究, 所以还需对其药理作用做进一步的深入研究, 使异鼠李素早日成为防治 AS 及其相关心血管疾病的临床用药。

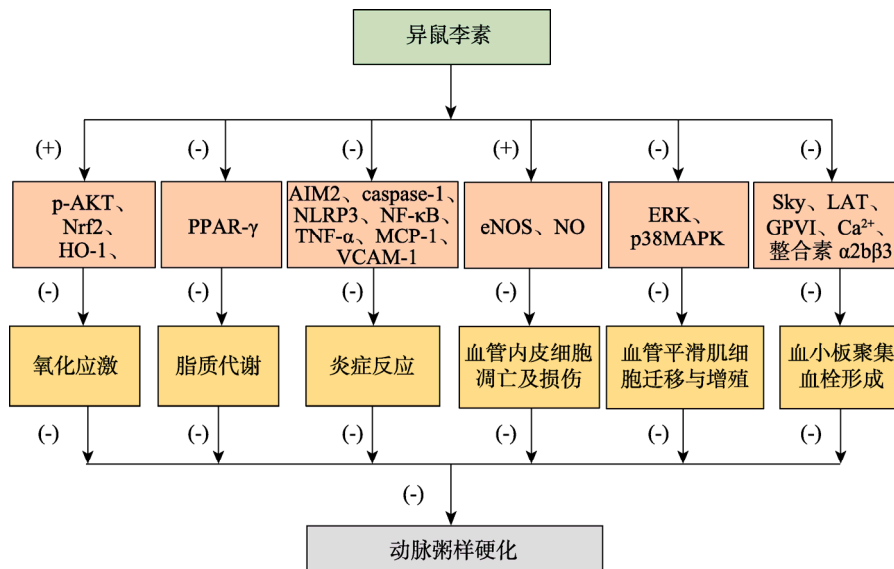


图3 异鼠李素抗动脉粥样硬化作用的主要机制

(+)-激活作用; (-)-抑制作用。

Fig. 3 Main mechanism of the anti-atherosclerosis effect of isorhamnetin

(+)-promotion effect; (-)-inhibition effect.

REFERENCES

- [1] ROSS R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. Am Heart J, 1999, 138(5 Pt 2): S419-S420.
- [2] TSAI S W, LIN C C, LIN S C, et al. Isorhamnetin ameliorates inflammatory responses and articular cartilage damage in the rats of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(4): 504-512.
- [3] WANG X F, ZHANG R W, GU L Q, et al. Cell-based screening identifies the active ingredients from traditional Chinese medicine formula Shixiao San as the inhibitors of atherosclerotic endothelial dysfunction [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116601.
- [4] MÜNZEL T, GORI T, BRUNO R M, et al. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? [J]. Eur Heart J, 2010, 31(22): 2741-2748.
- [5] VENDROV A E, HAKIM Z S, MADAMANCHI N R, et al. Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(12): 2714-2721.
- [6] TRIBOLO S, LODI F, CONNOR C, et al. Comparative effects of quercetin and its predominant human metabolites on adhesion molecule expression in activated human vascular endothelial cells [J]. Atherosclerosis, 2008, 197(1): 50-56.
- [7] CHANG P Y, PAI J H, LAI Y S, et al. Electronegative LDL from rabbits fed with atherogenic diet is highly proinflammatory [J]. Mediat Inflamm, 2019, 2019: 6163130.
- [8] OU H C, CHOU W C, HUNG C H, et al. Galectin-3 aggravates ox-LDL-induced endothelial dysfunction through LOX-1 mediated signaling pathway [J]. Environ Toxicol, 2019, 34(7): 825-835.
- [9] LU Q Y, SU J M, TANG A C, et al. Protective effect of total flavonoids of gossampim flos on myocardial ischemia and reperfusion injury in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(6): 664-668.
- [10] LI M R, SHA H, LI Z Q, et al. Study on regulation effect of troloxipide on gastric ulcer induced by acetic acid in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(24): 3028-3033.
- [11] IKEDA U, TAKAHASHI M, SHIMADA K. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis [J]. Clin Cardiol, 1998, 21(1): 11-14.
- [12] LEE E Y, CHUNG C H, KHOURY C C, et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF-β, increases podocyte motility and albumin permeability [J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2009, 297(1): F85-F94.
- [13] KONA S, CHELLAMUTHU P, XU H, et al. Effects of cyclic strain and growth factors on vascular smooth muscle cell responses [J]. Open Biomed Eng J, 2009, 3: 28-38.
- [14] JI Q, WANG Y L, XIA L M, et al. High shear stress suppresses proliferation and migration but promotes apoptosis of endothelial cells co-cultured with vascular smooth muscle cells via down-regulating MAPK pathway [J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 216.
- [15] SHAH P K, FALK E, BADIMON J J, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture [J]. Circulation, 1995, 92(6): 1565-1569.
- [16] MA Y M, JIANG S J, SHI Q H. Extraction and isolation of isorhamnetin and quercetin from marc of sea buckthorn fruit [J]. J Northwest For Univ(西北林学院学报), 2009, 24(5): 121-124.
- [17] 张慧娟, 陈佳佳, 苏琴琴, 等. 沙棘果肉黄酮与沙棘籽黄酮之槲皮素、山奈酚和异鼠李素含量的比较[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(5): 554-556, 562.

- [18] GAO L, YAO R, LIU Y Z, et al. Isorhamnetin protects against cardiac hypertrophy through blocking PI3K-AKT pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 429(1/2): 167-177.
- [19] ITOH K, TONG K I, YAMAMOTO M. Molecular mechanism activating nrf2-keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles [J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(10): 1208-1213.
- [20] LUO Y, SUN G B, DONG X, et al. Isorhamnetin attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage apoptosis via PI3K/AKT activation and HO-1 induction [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120259.
- [21] ZHANG Y, GU M, CAI W J, et al. Dietary component isorhamnetin is a PPAR γ antagonist and ameliorates metabolic disorders induced by diet or leptin deficiency [J]. Sci Rep, 2016, 6: 19288.
- [22] FERNANDES-ALNEMRI T, ALNEMRI E S. Assembly, purification, and assay of the activity of the ASC pyroptosome [J]. Methods Enzymol, 2008, 442: 251-270.
- [23] HARA H, TSUCHIYA K, KAWAMURA I, et al. Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity [J]. Nat Immunol, 2013, 14(12): 1247-1255.
- [24] AHN H, LEE G S. Isorhamnetin and hyperoside derived from water dropwort inhibits inflammasome activation [J]. Phytomedicine, 2017, 24: 77-86.
- [25] CHEN W M, XIONG X M. The influence of the isorhamnetin on the releasing of inflammatory factor cytokines of the THP-1 cells stimulated by LPS [J]. Guangzhou Med J(广州医药), 2017, 48(5): 9-13.
- [26] DOU W, ZHANG J J, LI H, et al. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway [J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(9): 923-933.
- [27] CHEN T L, ZHU G L, WANG J A, et al. Protective effects of isorhamnetin on apoptosis and inflammation in TNF- α -induced HUVECs injury [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2311-2320.
- [28] ZHANG F, CHENG J Y, YUAN B. Protective effect of isorhamnetin on H₂O₂-induced injury of human umbilical vein endothelial cells [J]. China J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(14): 169-172.
- [29] WON K J, LEE H M, LEE C K, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP-2 is positively involved in platelet-derived growth factor-signaling in vascular neointima formation via the reactive oxygen species-related pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2011, 115(2): 164-175.
- [30] WON K J, LEE K P, BAEK S, et al. Desalted *Salicornia europaea* extract attenuated vascular neointima formation by inhibiting the MAPK pathway-mediated migration and proliferation in vascular smooth muscle cells [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 430-438.
- [31] CHEN W, ZHANG M S, HU C L, et al. The effects of quercetin and isorhamnetin on the collagen synthesis of cultured human vascular smooth muscle cells [J]. Chin J Arter Lerosis(中国动脉硬化杂志), 2005, 13(3): 320-324.
- [32] STEGNER D, NIESWANDT B. Platelet receptor signaling in thrombus formation [J]. J Mol Med, 2011, 89(2): 109-121.
- [33] LI Z Y, DELANEY M K, O'BRIEN K A, et al. Signaling during platelet adhesion and activation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12): 2341-2349.
- [34] STAINER A R, SASIKUMAR P, BYE A P, et al. The metabolites of the dietary flavonoid quercetin possess potent antithrombotic activity, and interact with aspirin to enhance antiplatelet effects [J]. TH Open, 2019, 3(3): e244-e258.
- [35] 程嘉艺, 汤晴, 杨金玲, 等. 沙棘总黄酮不同给药途径对血栓形成的影响[J]. 中成药, 2006, 28(2): 262-264.
- [36] HUBBARD G P, WOLFFRAM S, DE V R, et al. Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study [J]. Br J Nutr, 2006, 96(3): 482-488.

收稿日期: 2019-11-06
(本文责编: 李艳芳)