

引用:李茹,颜旭. 中医药干预内质网应激治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2020,36(5):160-162.

中医药干预内质网应激 治疗慢性心力衰竭的研究进展

李茹¹, 颜旭²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006)

[关键词] 慢性心力衰竭; 中医药疗法; 内质网应激; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.416 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.05.064

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏功能或者结构出现异常后所导致的心室充盈或射血分数降低而表现出的一系列综合征,主要表现为呼吸困难、体力活动受限和体液潴留^[1]。其中,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病的终末阶段^[2],有心脏扩大、肥厚等代偿机制参与,伴随着心室重构和舒张功能的不全。CHF的发病机制涉及炎症反应、血流动力学、氧化应激、心肌细胞凋亡等多方面。近年来,关于内质网应激(ERS)介导的心肌细胞凋亡所致CHF的相关讨论研究不断,现将中医药干预ERS治疗CHF的研究进展综述如下。

1 ERS的概念

内质网可分为滑面内质网和粗面内质网。滑面内质网主要参与类固醇及脂类的合成与运输,参与代谢及激素的灭活;粗面内质网的作用则要比滑面内质网更加复杂,最主要的功能则是参与蛋白质的合成、修饰与加工以及新生肽链的折叠、组装和运输^[3]。另外,目前也有研究发现钙离子的储备以及信号的转导也是在内质网中完成^[4]。

内质网的功能及其运作处于一种动态平衡中,而当细胞内蛋白质错误折叠或未折叠,亦或钙离子平衡紊乱,即出现内质网功能紊乱时,内质网会应激性地通过各种途径而产生保护效应,亦或者诱导细胞凋亡,这样的反应被称为内质网应激反应^[5]。这种应激反应相当于一种代偿机制,而它的调控过程主要通过肌醇需求酶1(IRE-1)、转录激活因子6(ATF6)以及蛋白激酶样内质网激酶(PERK)这三种信号分子来完成,被称为非折叠蛋白反应(UPR)^[6]。作为内质网的分子伴侣,葡萄糖调节蛋白78(GRP78)可以通过帮助未折叠蛋白进行折叠或者通过促进错误折叠蛋白正确折叠以减轻内质网应激压力^[7],因此,GRP78的表达上调被认为是内质网应激的标志之一^[8]。除此之外,在内质网超负荷运行的时候,它还能通过内质网超负荷反应(EOR)以及固醇调节级联反应(SREBP)来进行细胞保护作用。然而当

这些应激反应持续发展下去,代偿性的抗凋亡反应已经无法维持内环境的稳态的时候,就会启动促凋亡机制,也就是内质网应激凋亡通路。

2 ERS与CHF的关系及中医药干预

心肌细胞的缺血、缺氧、氧化应激、钙稳态失衡等一系列病理状态均可诱导ERS以促进或者诱导心肌细胞肥大、纤维化,甚至细胞凋亡,而心肌细胞的凋亡则在CHF发生发展过程中具有重要作用^[9]。目前已知的经典细胞凋亡通路一共有三条,包括线粒体途径、死亡受体途径以及ERS通路^[10]。近年来ERS成为CHF等心血管疾病用药的研究方向。

2.1 CHOP通路 CHOP在非ERS状态下的表达水平很低,但在ERS状态下,其表达量会明显增加^[11]。IRE-1、ATF6以及PERK这三种信号分子所主导的通路在过表达的情况下均能诱导出CHOP的转录^[12-13]。其中,PERK通路是CHOP蛋白表达所必需的。PERK在ERS反应的早期被首先激活以抑制蛋白合成而保护细胞,但是与此同时,PERK也可以通过提升ATF4的mRNA以及核糖体的作用效率,有利于ATF4的翻译,从而上调CHOP的表达^[14-15],以诱导ERS反应,促进细胞的凋亡。因此,CHOP是抗凋亡向促凋亡转化的重要信号分子。王晓燕等^[16]发现心衰I号方益气养阴、活血化瘀的作用,能显著改善CHF患者的症状及预后,并在进一步的研究中发现,其治疗CHF的相关机制与抑制CHOP通路以及其上游信号分子GRP78有关。叶婷等^[17]通过实验研究得出,具有温阳化饮、益气活血作用的强心胶囊可以通过干预GRP78信号分子的表达,抑制PERK通路,防止其进一步诱导出CHOP信号分子,并且通过对CHF大鼠治疗前后的左室射血分数以及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)的测量体现了强心胶囊在治疗心衰方面的疗效。刺嫩芽皂苷C(25 ml)可下调缺氧再复氧大鼠的GRP78以及CHOP的表达量,从而减少H9C2心肌细胞凋亡,但是当它和信号传导与转录激活因子(STAT3)抑制剂合

基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合项目(2019JJ80114);湖南省中医药研究院院级重点课题(2017003)

第一作者:李茹,女,2017级硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病

通讯作者:颜旭,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病, E-mail:13755069374@163.com

用时,这种效果明显减弱,因此刺嫩芽皂苷 C 抑制 ERS 保护心肌细胞的作用还有赖于活化的 STAT3^[18]。另外,有研究发现 160 g/L 的西洋参皂苷可以通过抑制 GRP78 和 CHOP mRNA 的转录和表达减少缺氧再复氧大鼠的原代心肌细胞的凋亡^[19]。

2.2 c-Jun 氨基末端激酶通路 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其诱导主要是通过 IRE-1 通路的过表达所导致^[20]。IRE-1 是非折叠蛋白反应三条基本通路中最后一个被激活的,在 IRE-1 和 GRP78 分离之后,可以通过剪接 X-盒结合蛋白(XBP-1)诱导非折叠蛋白反应以恢复蛋白质合成而使细胞恢复正常状态,但如果应激状态持续,则又会通过激活 JNK 通路以诱发细胞凋亡。除此之外,JNK 激酶还能通过弱化 Bcl-2 家族蛋白对细胞的抗凋亡作用,诱发导致内质网膜上的 Bax 和 Bak 分子构象发生改变,破坏内质网膜的完整性,导致内质网流失大量的钙离子。

有研究发现,黄芪中的成分之一黄芪甲苷便是通过 GRP78、GRP94 及 IRE1 的表达来抑制 ERS,防止其过表达,从而达到保护心肌细胞的作用^[21]。这也表明 ERS 虽然可介导心肌细胞的凋亡,但若是控制得当,在其初始阶段也能一定程度地保护心肌细胞。三七皂苷 R1(NGR1)是从三七中提取的主要植物雌激素,其对于 ERS,包括 JUK 通路的干预作用也是治疗心功能不全可能的机制之一^[22]。姜黄素作为姜黄属中的一种活性成分,是治疗癌症的潜在药物,目前有研究表明,姜黄素可能通过上调 Dickkopf 相关蛋白 3(DKK3)发挥心脏保护作用,而 DKK3 又以凋亡信号调节激酶 1(ASK1)依赖的方式抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38)和 JNK 信号通路^[23]。枸杞多糖作为枸杞的主要活性成分被研究证实可以抑制 ERS/JUK 通路以及 GRP78 的表达^[24]。有研究通过真武汤干预 CHF 大鼠并检测相关指标发现,真武汤改善心肌重构、抑制心肌肥厚等作用可能和 TGF- β 1/JNK 通路的表达有关^[25]。此外,亦有采用泻肺利法治疗 CHF 及对 ERS 影响的研究^[26]。

2.3 半胱天冬氨酸蛋白酶 12 通路 半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases)12 具有较高的特异性^[27],其定位于内质网,并且只能在 ERS 介导的细胞凋亡通路中被激活^[28],通路的激活以及诱导细胞凋亡的方式相对来说较复杂,其中最主要的是以下 3 种方式:1) caspases-7 移位。ERS 引起 caspases-7 转移至内质网表面,与 caspases-12 结合,并切割了半胱天冬氨酸酶原(procaspases)12,从而使膜与 caspases-12 之间的联系遭到破坏,使之活化并释放于细胞质;2) 钙蛋白血汤(calpain)活化。在 ERS 时,细胞内钙离子的水平升高,使细胞质 calpain 活化,以剪切内质网膜上的 procaspases-12,同样引起膜与 caspases-12 之间联系破坏,使之活化并释放于细胞质。3) 肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TRAF2)机制:ERS 可使本与 procaspases-12 形成稳定复合物的 TRAF2 与之分离,从而导致 caspases-12 的活化。活化的 caspases-12 进入细胞质基质中可激活凋亡启动因子 caspases-9,

caspases-9 作为凋亡执行因子 caspases-3 的直接激活剂可以激活 caspases-3 并促进细胞凋亡^[29]。

研究发现当归补血汤可以通过干预 caspase-12 通路,抑制 caspase-12 的表达以减轻 ERS 反应,达到抗细胞凋亡的作用^[30]。益气活血汤可能通过抑制 caspase-12 等 ERS 反应途径改善心脏功能受损,减轻心肌梗死大鼠心功能损伤,逆转组织病理学损伤,减轻心肌细胞凋亡^[31]。这同时也证明了 caspase-12 通路在细胞凋亡的诱导过程中起重要作用。除此之外,还有研究表明,生脉注射液可通过抑制 caspase-12 依赖途径减轻心肌 ERS 和 ERS 特异性凋亡,从而改善阿霉素诱导的心肌病大鼠的心功能^[32]。参桂保心浓煎剂能抑制 caspase-3 的过表达^[33],心衰合剂^[34]、大素素等^[35]均可通过下调 caspase-12 的表达水平以改善心衰。除了中药以外,电针在 ERS 凋亡通路中的干预作用也成为了研究对象,有研究显示,电针可以影响 GRP-78 及 caspase-12 的表达^[36]。

3 小结

心肌细胞的缺血缺氧、内环境稳态失衡等一系列的病理因素不仅仅是 CHF 的发病因素,也是诱发 ERS 的关键,因此 CHF 和 ERS 的关系密不可分。除上述中医药干预 ERS 治疗 CHF 的研究,在单药方面,三七皂苷 R1^[22]、黄芪总黄酮^[37]、黄芪甲苷^[21]等对于 ERS 的调控均有一定的作用;中药汤剂黄芪保心汤^[38]、强心活力方^[39]、丹参通脉方^[40]、参竹心康汤^[41]等在这方面也有研究;中成药中三参维心胶囊^[42]、心康冲剂^[43]、富参颗粒^[44]均对 CHF 有一定疗效,但是上述动物实验或临床实验的研究,也都仅仅证实了对于 ERS 的干预是治疗 CHF 的可能机制之一,但是具体是否存在因果关系还未可知,这也是未来中医药治疗 CHF 的机制研究的方向和重点。

参考文献

- [1] PIOTR PONIKOWSKI, ADRIAAN A, VOORS STEFAND, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. European Heart Journal, 2016, 18(8): 2129.
- [2] BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, et al. Correction to: heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the american heart association[J]. Circulation, 2018, 137(12): e493.
- [3] 庄娟. 内质网应激[J]. 生物学教学, 2012, 37(12): 2-4.
- [4] 关丽英, 许彩民, 潘华珍. 内质网应激介导的细胞凋亡[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(11): 1136-1141.
- [5] LI T, JIANG S, LU C, et al. Snapshots: endoplasmic reticulum stress in lipid metabolism and cardiovascular disease[J]. Current issues in molecular biology, 2018, 16(28): 14.
- [6] MARTIN SCHRDER. The unfolded protein response[J]. Current Biology, 2005, 15(22): R907-R907.
- [7] GONG J, WANG XZ, WANG T, et al. Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response[J]. Zhejiang Univ Sci B, 2017, 18(1): 1-14.
- [8] 麻庆乐, 卢德赵. 葡萄糖调节蛋白 78 的研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 331-335.

- [9] 刘秀华. 心力衰竭的内质网应激机制[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(1): 6-12.
- [10] 卢磊, 刘晓丹, 张培影. 内质网应激介导的细胞凋亡与心力衰竭[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4): 60-61.
- [11] 李剑. CHOP在内质网应激介导凋亡中的作用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 208-211.
- [12] 崔杰, 李萍, 程晓曙. 内质网应激的调控及其与心血管疾病的干预前景[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2014, 2(2): 55-57.
- [13] 徐磊, 张双, 胡厚祥. 内质网应激与心血管疾病[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(5): 288-290.
- [14] OHOKAN, YOSHIIS, HATTORTI, et al. TRB3, a novel ER stress inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death[J]. EMBO J, 2005, 24(6): 1243-1255.
- [15] ZHOU XC, DONG SH, LIU ZS, et al. Regulation of gammaherpesvirus lytic replication by endoplasmic reticulum stress - induced transcription factors ATF4 and CHOP[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(8): 2801-2814.
- [16] 王晓燕. 心衰I号治疗慢性心力衰竭大鼠的作用和机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [17] 叶婷. 强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠内质网应激 PERK-eIF2 α 通路影响的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [18] WANG M, MENG XB, YU LY, et al. Elatoside C protects against hypoxia/reoxygenation - induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes through the reduction of endoplasmic reticulum stress partially depending on STAT3 activation[J]. Apoptosis, 2014, 19(12): 1727-1735.
- [19] LIU M, XUE M, WANG XR, et al. Panax quinquefolium saponin attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by thapsigargin through inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. Journal of Geriatric Cardiology Jgc, 2015, 12(5): 540-546.
- [20] 黎增辉. JNK 信号通路[J]. 临床与病理杂志, 2010, 30(3): 273-276.
- [21] 李璐, 蔡志亮, 贺翼飞, 等. 内质网应激在黄芪甲苷诱导的心肌线粒体保护中的作用[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 854-858.
- [22] TU L, WANG Y, CHEN D, et al. Protective effects of notoginsenoside R1 via regulation of the PI3K-Akt-mTOR/JNK pathway in neonatal cerebral hypoxic-ischemic brain injury[J]. Neurochemical Research, 2018, 43(6): 1210-1226.
- [23] CAO Q, ZHANG J, GAO L, et al. Dickkopf3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(5): 7249-7257.
- [24] JING L, JIA XW. Lycium barbarum polysaccharide arbitrates palmitate-induced apoptosis in MC3T3-E1 cells through decreasing the activation of ERS-mediated apoptosis pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(2): 2415-2421.
- [25] LIN LI, ZHONG YONG L, SHI HL, et al. The research process in connection of Zhenwu Decoction with CHF and the regulation to TGF- β /JNK signal pathway[J]. Lishizhen Medicine & Materia Medica Research, 2016, 27(5): 1041-1044.
- [26] 尚菊菊. 泻肺利水法治疗慢性心力衰竭及对内质网应激影响研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [27] 谢羽, 孙警辉, 伍春莲. 内质网应激中 caspase-12 的核心作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(9): 3748-3753.
- [28] 曹廷萍, 郝咏梅, 刘青娟, 等. 内质网应激及其特有凋亡途径 caspase-12 与糖尿病大鼠肾组织固有细胞凋亡之间的关系[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(2): 236-240.
- [29] 李欲轲, 熊孟连, 徐德, 等. 内质网应激与凋亡研究进展[J]. 分子植物育种, 2018, 16(23): 7856-7862.
- [30] 张思泉, 帅瑜, 张莹雯, 等. 当归补血汤对内质网应激特有 caspase-12 凋亡途径影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 20-24.
- [31] LOU LX, WU AM, ZHANG DM, et al. Yiqi huoxue recipe improves heart function through inhibiting apoptosis related to endoplasmic reticulum stress in myocardial infarction model of rats[J]. Evid based Complement Alternat Med, 2014, 2014(6): 745919.
- [32] CHEN Y, TANG Y, XIANG Y, et al. Shengmai injection improved doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating myocardial endoplasmic reticulum stress and caspase-12 dependent apoptosis[J]. Biomed Research International, 2015, 2015(4): 1-8.
- [33] 马晓庆. 参桂保心液煎剂对心衰大鼠 NT-pro BNP、caspase-3 及 MMP-2 影响的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [34] 佟彤, 尚菊菊, 刘红旭, 等. 心衰合剂对大鼠心肌细胞肥大模型内质网应激因子 Grp78、caspase-12 表达的影响[J]. 北京中医药, 2015, 34(3): 173-175.
- [35] 康攀攀, 刘映雪, 郭甜甜, 等. 大蒜素通过抑制 caspase-12 减轻巨噬源性泡沫细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(11): 1951-1957.
- [36] 余琴华, 于涛, 徐建永, 等. 电针对脑缺血再灌注大鼠内质网应激关键因子 GRP-78、caspase-12 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 579-585.
- [37] 刘灏, 呼日乐巴特, 熊英, 等. 黄芪总黄酮对病毒性心肌炎小鼠心律失常与内质网应激因子的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(1): 16-18, 22.
- [38] 卢磊. 黄芪保心汤改善扩张型心肌病大鼠心室重构及抑制内质网应激凋亡的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [39] 杨婷. 强心活力方对慢性心力衰竭大鼠的保护作用及作用机理研究[D]. 沈阳: 长春中医药大学, 2016.
- [40] 陈芳, 刘紫阳, 孙洁, 等. 丹参通脉方对入血管内皮细胞 ERS 偶联凋亡及炎症调节作用[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1808-1811.
- [41] 喻正科, 曹丕钢, 陈志红, 等. 参竹心康汤对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化及心肌 MMP-9、TIMP-1 的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(5): 29-33.
- [42] 王权. 三参维心胶囊经内质网应激通路抗心力衰竭的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1817.
- [43] 刘蓉芳, 孙玲, 张抒惠, 等. 心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1947-1952.
- [44] 刘福, 李欣. 富参颗粒对阿霉素诱导心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及内质网应激相关蛋白表达的影响[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(4): 556-559. (收稿日期: 2019-02-22)