

中药多糖对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究

孙倩¹ 费虹天² 赵思琪³ 张丽娇^{1*} 费瑞^{2,3}

¹长春师范大学生命科学学院, 长春 130032; ²吉林大学基础医学院, 长春 130021;

³吉林大学中日联谊医院新民院区, 长春 130021

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是缺血性心脏病中常见的病理生理过程, 是加重心肌损伤的重要原因, 在老年人群中极为常见。它不仅危害老年人的健康, 同时也给社会带来很大压力与经济负担。多糖是一种广泛存在于动物、植物和微生物中的天然大分子, 是有益于人体健康的高活性物质。其中, 利用现代科技手段从中药中提取出来的多糖, 因其安全高效而广泛应用于医药领域, 且在改善多种心血管疾病过程中扮演了重要角色。本文对中药多糖在 MIRI 中的作用及机制作一综述, 为进一步开展老年心血管疾病的治疗提供更详尽的资料。

[关键词] 多糖; 缺血性心脏病; 心肌缺血再灌注损伤

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.022

Research progress on protective effect of polysaccharide from traditional Chinese medicine on myocardial ischemia-reperfusion injury

Sun Qian¹, Fei Hongtian², Zhao Siqi³, Zhang Lijiao^{1*}, Fei Rui^{2,3}

¹College of Life Science, Changchun Normal University, Changchun 130032; ²College of Basic Medical Sciences, Jilin University,

Changchun 130021; ³Xinmin District, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130021

* * Corresponding author: Zhang Lijiao, email: 16604259@qq.com

[Abstract] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a prevalent pathophysiological process associated with ischemic heart disease and significantly exacerbates myocardial damage, particularly in the elderly population. This condition not only poses serious risks to individual health but also brings creates substantial societal and economic burdens. Polysaccharides, natural macromolecule found in animals, plants and microorganisms, serve as active substance that confer various health benefits. Among these, polysaccharides extracted from traditional Chinese medicine (TCM) through modern scientific techniques have gained prominence in the medical field due to their safety and high efficiency, playing a vital role in the management of various cardiovascular diseases. This paper, provides a comprehensive review of the role and mechanisms of TCM-derived polysaccharide in MIRI, aiming to furnish valuable insights for the future treatment of cardiovascular diseases in the elderly.

[Key words] Polysaccharide; Ischemic heart disease; Myocardial ischemia-reperfusion injury

近年来, 人口老龄化已成为全球性的严重问题, 这对老年医学和社会都构成了严峻挑战。自2000年以来, 我国也正式步入人口老龄化阶段^[1]。各种类型老年病的发病率也在逐渐增加, 其中, 心肌缺血性疾病是老年人群常见的心血管疾病, 且患病率随着年龄增长而不断升高。作为一种慢性长期性疾病, 心血管疾病给患者造成严重的身体及心理压力, 同时也给患者家庭、社会乃至国家造成负担。

心肌缺血是指由于心脏的血液灌注量及供氧量不能满足心肌正常需求所导致的心肌能量代谢紊乱, 进而无法维持心脏正常工作的一种病理状态, 老年人群常见。这是因为, 随着年龄的增长, 血管壁逐渐硬化, 弹性显著降低, 从而加剧动脉

粥样硬化进程, 使血压逐渐上升; 同时, 由于毛细血管的数量减少, 也导致血液循环速度减慢, 最终诱发心肌缺血。尽管采用溶栓术、冠状动脉搭桥术、体外循环等心脏外科手术可短时间内重建血液循环, 恢复氧的正常供应, 然而组织细胞缺血并试图重建血液循环后, 如果未能有效恢复或缓解缺血对组织细胞的损害, 则可能加剧损伤, 即心肌缺血再灌注损伤 (Myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[2]。甚至也可导致心肌细胞的不可逆损伤^[3]。表现为心功能下降、心律失常, 甚至可能引发出血性坏死等严重后果, 这也是当前心脏介入治疗术后的严重并发症。因此, 深入研究 MIRI 的发生机制及预防 MIRI 对于防治缺血性心脏病具有重要意义。

收稿日期: 2024-07-03 修回日期: 2024-08-18 录用日期: 2024-08-19

* 通信作者: 张丽娇, 电子邮箱 16604259@qq.com

我国传统医学经过几千年的发展,已形成了以天然药物为基础的诊疗系统。其中,中药多糖因具有多靶点、多效作用、疗效显著且副作用小的特点,在防治心肌缺血缺氧损伤中备受关注^[4]。本文综述了MIRI的主要病理生理机制及中药多糖在MIRI中的作用,以期对心血管疾病的治疗提供系统资料和新思路。

1 MIRI的主要病理生理机制

MIRI的主要病理生理机制包括:氧化应激、炎症、钙超载、能量代谢障碍及细胞凋亡等^[5]。

在氧化应激方面,由于在MIRI过程中,线粒体功能受到损害,使氧化还原过程受阻,导致氧以羟自由基、过氧化氢以及超氧阴离子自由基等多种氧化性极强的反应活性氧(Reactive oxygen species, ROS)形式存在,通过直接攻击细胞膜和蛋白质,或者间接激活促凋亡途径,对细胞造成损害和凋亡,进而加剧对缺血心肌的损害^[6]。在正常情况下,机体的氧化和抗氧化机制处于动态平衡,其中抗氧化剂发挥着至关重要的作用。

在炎症方面,由于MIRI,细胞坏死产生的碎片及代谢产物等炎症触发因子的积聚,会引发大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β)和白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)的释放,进而触发炎症反应。在MIRI的发病机制中,炎症反应贯穿整个过程,适度的炎症反应能积极参与并促进组织损伤的修复过程,然而,当炎症反应过度时,会引发严重的功能障碍,对机体造成不利影响。

在钙超载方面,由于Ca²⁺作为生物体内普遍存在的第二信使,对于维持细胞内、外的离子平衡至关重要,当细胞面临氧化应激时,细胞膜受损,Ca²⁺异常流入,进而引发钙超载。它是引起心肌细胞损伤和功能障碍的主要原因之一,与MIRI的发生发展密切相关。在正常生理状态下,细胞质内的Ca²⁺浓度约维持在10⁻³ mol/L,而当心肌细胞经历MIRI时,Ca²⁺向线粒体内异常转移,导致线粒体内Ca²⁺浓度上升,从而干扰其氧化磷酸化过程使ATP的合成减少,引发细胞内能量的急剧下降。另外,Ca²⁺浓度的升高会激活脂蛋白相关磷脂酶A2,从而加剧心肌纤维的过度收缩,导致心脏在收缩和舒张过程中的功能受损^[7]。

在能量代谢障碍方面,线粒体是维持机体能量供应的重要细胞器,其氧化磷酸化产生的三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)可为机体提供大量能量,而再灌注过程中ATP合成减少和线粒体受损是能量代谢障碍的主要原因^[8]。这是因为,缺血状态会干扰线粒体的正常功能,导致氧化磷酸化过程中断,进而引发心肌中的ATP和磷酸肌酸迅速减少,非磷酸化的过量腺嘌呤积累,再去合成为ATP的过程,会消耗更多的能量,从

而导致能量供应不足^[9]。而再灌注后,由于心肌中合成高能磷酸化合物的原料不足,导致线粒体能量代谢受损,影响心脏功能恢复^[10]。

在细胞凋亡方面,细胞凋亡被认为是MIRI介导细胞程序性死亡的主要方式。这一过程的关键机制之一涉及核苷酸结合寡聚化结构域富含亮氨酸重复序列的受体家族含pyrin结构域的蛋白3(Nucleotide-binding oligomeric domain leucine-rich repeat-containing receptors family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)和含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶1(CysteinyI aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)的参与,它们介导的炎症细胞死亡与Caspase-8/9介导的经典凋亡途径形成竞争,共同诱导细胞凋亡的发生^[11]。

2 中药多糖在MIRI中的作用

多糖作为中药的重要组成部分,在传统中医疗法中扮演着重要角色。它是由10个或10个以上的单糖通过糖苷键连接组成的生物大分子,常用通式(C₆H₁₀O₅)_n表示。中药多糖制剂,如黄芪多糖注射液、茯苓多糖注射液和人参多糖口服液在临床心血管疾病的治疗上得到了广泛使用^[12]。近年来,中药多糖在防治MIRI方面也取得了很多成果,其可能机制涉及抗氧化应激、减轻炎症反应、降低钙超载、改善能量代谢障碍、防止细胞凋亡等方面。

2.1 中药多糖通过抗氧化应激防治MIRI

超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)是生物体内一种极其关键的抗氧化酶,分布广泛,可通过消除超氧阴离子来保护细胞免受氧化应激损害。谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)是机体内广泛存在的另一种重要抗氧化酶,其主要功能是催化还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)与过氧化氢(H₂O₂)反应,将其转化为氧化型谷胱甘肽—GSSG和水^[13]。这一过程不仅有效地将有害的过氧化物转化为无害的羟基化合物,还促进了H₂O₂的分解,生成水和氧气,从而有效保护细胞免受氧化损伤,确保细胞结构和功能的完整性。另外,丙二醛(Malondialdehyde, MDA)作为脂质过氧化的一种产物,可间接反映脂质过氧化程度,进而成为评估细胞氧化损伤程度的一个重要指标^[14]。枇杷多糖可通过增加SOD和GSH-Px活性并降低MDA水平减轻缺血再灌注(Ischemia/Reperfusion, I/R)小鼠的心肌缺氧损伤^[15]。丹参根中的一种水溶性丹参多糖1(*Salvia miltiorrhiza polysaccharide 1*, SMP1),可显著降低大鼠心肌组织中的MDA含量,升高SOD水平,表明SMP1可通过改善氧化应激实现对大鼠MIRI的保护作用^[16]。麦冬多糖可对异丙肾上腺素诱导的大鼠MIRI具有保护作用,能够显著降低心肌标志酶(AST、LDH、CK和CK-MB)的血清水平,提高血清和心肌组织中SOD、GSH-Px和过氧

化氢酶 (Catalase, CAT) 的活性, 降低 MDA 的含量, 从而保护心脏功能^[17]。

2.2 中药多糖通过抑制炎症反应防治 MIRI

MIRI 过程中产生的大量 ROS 可破坏血管内皮细胞, 刺激 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子释放, 引发炎症反应, 而多糖在抗炎领域的应用和效果已被广泛报道。研究发现, 川芎多糖以剂量依赖方式抑制 MIRI 大鼠心肌组织的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量升高^[18]。黄芪多糖能通过磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (Phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38MAPK) 信号通路降低与其相关的下游炎症因子, 如: TNF- α 和核转录因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的表达, 从而减轻 MIRI^[19]。当归多糖能通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应, 降低心肌细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的表达, 并通过上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达和下调促凋亡蛋白 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达抑制心肌细胞凋亡及 TLR4/NF- κ B 通路蛋白, 如 TLR4、磷酸化的 NF- κ B 亚基之一 p-p65、磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白 α (Phospho-inhibitory subunit of nuclear factor kappa B α , p-I κ B α) 的表达^[20]。

2.3 中药多糖通过抑制钙超载防治 MIRI

越来越多的研究证实, 多糖在调控 Ca²⁺ 浓度, 防止钙超载, 保护心肌缺氧损伤方面有重要作用。通过研究黄芪多糖对缺氧/复氧人心肌细胞的线粒体通透性转化孔 (Mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放作用机制, 发现黄芪多糖可通过减轻钙超载及保护膜电位水平, 抑制 mPTP 的过度开放, 从而减轻 MIRI 对线粒体膜结构的破坏, 保护线粒体功能^[21]。山茱萸多糖可上调肌浆网/内质网钙-ATP 酶 2a (Sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA2a) 的转录, 增加肌浆网对钙的摄取, 减轻再灌注后细胞内钙超载, 改善心肌收缩和舒张功能, 表明山茱萸多糖能通过上调 SERCA2a 的表达减轻细胞内的钙超载, 保护 MIRI^[22]。

2.4 中药多糖通过缓解能量代谢障碍防治 MIRI

当归多糖能稳定大鼠心肌细胞 (H9C2) 的线粒体膜电位, 减少乳酸脱氢酶的释放, 抑制由缺氧/复氧引起的心肌细胞能量代谢障碍, 保护 MIRI^[23]。马齿苋多糖能增加再灌注 30 min 内的心肌组织冠脉流量, 升高 ATP 和腺苷含量, 改善 SOD 活性, 降低心肌组织中的乙酰辅酶 A/辅酶 A (Acetyl coenzyme A/ Coenzyme A, AcCoA/CoA) 比值及乳酸脱氢酶和 MDA 含量, 且呈一定的浓度依赖性, 表明马齿苋多糖可通过调节大鼠心肌组织的能量代谢缓解 MIRI, 改善心肌功能^[24]。

2.5 中药多糖通过抑制细胞凋亡防治 MIRI

枸杞多糖可显著增加 MIRI 诱导的末端脱氧核

苷酸转移酶介导的脱氧尿嘧啶核苷三磷酸缺口末端标记法 (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphatate nick end labeling, TUNEL) 标记的阳性细胞数量, 降低 Caspase-3 和 Caspase-9 及上调 G 蛋白偶联受体激酶 2 的表达水平, 表明枸杞多糖可通过抑制心肌细胞凋亡保护 MIRI^[25]。阿里红多糖可显著降低 MIRI 大鼠心肌组织的 Caspase-3 的表达量, 升高 Bcl-2 表达量, 表明阿里红多糖可通过抗凋亡作用减轻大鼠的 MIRI^[26]。

p65 也被称为 RelA, 是构成 NF- κ B 转录因子家族的五种成分之一, 在 NF- κ B 信号通路及其下游反应中发挥着重要的调节作用, 它可通过增加 NF- κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of NF- κ B, I- κ b) 的表达, 改善心肌微血管内皮细胞损伤, 并保护心肌缺血期间氧化损伤作用。黄芪多糖可通过磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶/内皮型一氧化氮合酶 (Phosphoinositide 3-kinase/ Serine/Threonine kinase/Endothelial nitric oxide synthase, PI3K/Akt/eNOS) 信号通路抑制缺氧/复氧大鼠心肌微血管内皮细胞凋亡, 改善 MIRI 引起的心肌组织形态学改变, 减少心肌梗死面积, 降低 p65 的表达。

3 展望

当前, 中药多糖对 MIRI 的保护作用已成为心血管疾病研究中备受关注的领域。然而, 目前应用的多糖药物仍以多糖或糖蛋白为原料, 其结构和成分不十分清楚, 从而限制了其进一步开发和应用。展望未来, 研究者可从以下几个方面进行深入探索: ①中药多糖在基因表达和细胞信号传导中的作用, 以揭示其对 MIRI 的保护机制; ②通过大规模的临床试验和研究, 全面评估中药多糖在 MIRI 治疗中的疗效, 从而具体指导中药多糖的临床转化, 推动其从实验室走向临床; ③注重中药多糖的提取纯化技术和剂型研发, 以提高纯度和稳定性, 寻找更方便和有效的针对老年群体特殊生理和病理情况的给药方式, 提高生物利用度, 确保其个性化和综合治疗策略的实施。

总之, 中药多糖对 MIRI 的防治, 研究空间广阔。通过深入的机制研究、大规模的临床试验以及提取纯化技术的不断完善, 有望更全面、深入地认识中药多糖在 MIRI 保护中的作用, 为防治 MIRI 提供新思路和方法。

参考文献

- [1] 于欣平, 卢博扬. 中国人口老龄化现状及积极应对人口老龄化措施分析[J]. 经济师, 2023(2):21-22.
Yu X P, Lu B Y. Active measures for current situation of population aging in China[J]. Chin Econ, 2023(2):21-22.
- [2] 程荆, 张果, 张文斐, 等. SIRT6 在缺血再灌注损伤中的作用机制及研究进展[J]. 生物技术进展, 2022, 12(6): 875-879.
Cheng J, Zhang G, Zhang W F, et al. Mechanism and

孙倩, 等. 中药多糖对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究

- research progress of SIRT6 in ischemia reperfusion injury [J]. *Curr Biotechnol*, 2022, 12(6): 875-879.
- [3] Nielupaier Reyimujiang, Jin Y, Luo L, et al. Effect of YTHDF1 on apoptosis and oxidative stress in myocardial H9c2 cells with anoxia/reoxygenation injury [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(1): 46-52.
- [4] 陈媛, 李思成, 徐杨, 等. 皮敏消胶囊治疗急性和慢性荨麻疹的物质基础与作用机制研究进展 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2024, 45(3): 154-161.
- Chen Y, Li S C, Xu Y, et al. Research progress on material basis and action mechanism of piminxiao capsule in the treatment of acute and chronic urticaria [J]. *World Notes Antibiot*, 2024, 45(3): 154-161.
- [5] Chen M, Li X, Yang H, et al. Hype or hope: vagus nerve stimulation against acute myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(8): 481-488.
- [6] 翁锦龙, 熊尚全, 江澍, 等. 瓜蒌薤白半夏汤预处理对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌保护作用及机制研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12): 43-48, 53.
- Weng J L, Xiong S Q, Jiang S, et al. Protective effect and mechanism of pretreatment of Gualou Xiebai Banxia decoction on myocardial ischemia-reperfusion injury model rats [J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2023, 31(12): 43-48, 53.
- [7] Qiu Y F, Shi J Y, Song X D, et al. Research progress in mechanism and treatment of myocardial fibrosis [J]. *Chin Heart J*, 2021, 33(5): 553-557.
- [8] Zheng L R, Bao A R H, Zhang R F, et al. Research progress in mechanism and drug therapy of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(10): 1580-1584, 1588.
- [9] Bai S, Wang X, Wu H, et al. Cardioprotective effect of anisodamine against ischemia/reperfusion injury through the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 901: 174095.
- [10] Marzilli M, Crea F, Morrone D, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 314: 32-35.
- [11] 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 524-528.
- Zhou G, Wu H, Liu D, et al. Research progress of cell pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 524-528.
- [12] 李娜, 余璇, 于巧红, 等. 中药多糖类成分稳定性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(22): 4793-4799.
- Li N, Yu X, Yu Q H, et al. Research progress on stability of polysaccharides in traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019, 44(22): 4793-4799.
- [13] Jiao Y, Wang Y R, Guo S C, et al. Glutathione peroxidases as oncotargets [J]. *Oncotarget*, 2017, 45(8): 80093-80102.
- [14] Karan B M, Little K, Augustine J, et al. Aldehyde dehydrogenase and aldo-keto reductase enzymes: basic concepts and emerging roles in diabetic retinopathy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(7): 1466.
- [15] Huang X, Hou R, Pan W, et al. A functional polysaccharide from *Eriobotrya japonica* relieves myocardial ischemia injury via anti-oxidative and anti-inflammatory effects [J]. *Food Funct*, 2022, 13(1): 113-120.
- [16] Song M, Huang L, Zhao G, et al. Beneficial effects of a polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98(2): 1631-1636.
- [17] Fan S, Zhang J, Xiao Q, et al. Cardioprotective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 147: 233-240.
- [18] Zhao W J, Li C, Li Z J, et al. Effect of Chuanxiong polysaccharide on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(12): 1704-1708.
- [19] Zhao Q M, Li C E, Lei L, et al. Effects of astragalus polysaccharide on myocardial ischemia reperfusion injury in juvenile mice [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2017, 37(7): 625-628.
- [20] Ye J H, Shen S H, Zhang T J, et al. Angelica sinensis polysaccharide ameliorates MIR1 in rats in vitro and its mechanism [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(29): 45-50.
- [21] Fan Z J, Xie L D, Cui J, et al. APS post-treatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial damage-mediated apoptosis [J]. *Liaoning J Trad Chin Med*, 2018, 45(7): 1357-1360.
- [22] Zhang X J, Lai L N, Zhang X Y, et al. Protective effect and mechanism of polysaccharide from *Fructus Corni* in myocardial ischemia/reperfusion injury model of rats [J]. *Chin J Clin Pharm Ther*, 2016, 21(7): 759-764.
- [23] Huo L C, Li M L, Qiao C D. Protective effect of angelica polysaccharides on energy metabolism disorder of H9c2 myocardial cells induced by hypoxia-reoxygenation injury [J]. *Hebei Med*, 2019, 25(3): 568-572.
- [24] Sun H, Lu Y. Regulation of *Portulaca oleracea* polysaccharide on cardiac energy metabolism in rats [J]. *Cereals Oils*, 2018, 31(7): 94-97.
- [25] Li Y, Yang B, Zhang X, et al. Lycium barbarum polysaccharide antagonizes cardiomyocyte apoptosis by inhibiting the upregulation of GRK2 induced by I/R injury, and salvage mitochondrial fission/fusion imbalance and AKT/eNOS signaling [J]. *Cell Signal*, 2022, 92: 110252.
- [26] Jiang X J, Ji J X. Protective effect and mechanism of polysaccharide from *Fomes Officinalis* Ames on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2021, 37(3): 30-35.