

丹参及其制剂对血小板功能影响的研究进展

李学林^{1*}, 姚保杰², 李春晓¹(1.河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2.河南中医学院, 郑州 450008)

中图分类号 R285.5; R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0670-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.34

摘要 目的:为进一步研究丹参及其制剂对血栓性疾病的防治作用提供依据。方法:查阅近十年国内相关文献,对丹参及其制剂在防治血栓性疾病中的应用进行整理分析和归纳总结。结果:研究主要集中在丹参多酚酸、丹参酮Ⅱ_A、丹酚酸B和丹参素等丹参有效成分及丹参注射液、复方丹参滴丸、丹红注射液、复方丹参注射液、丹参多酚酸注射液、丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液等丹参制剂方面,它们都具有良好的抗血小板聚集作用,临床上广泛用于防治血栓性疾病的治疗。结论:针对丹参及其制剂对血小板功能影响的药理实验和临床研究较多,而对于抗血小板的作用机制研究较少,今后需对有效成分分离和作用机制等方面进行深入研究。

关键词 丹参;丹参制剂;血小板;研究进展

近年来,以中药丹参为主药,具有活血化瘀功效的丹参制剂一直被广泛应用于临床,主要用于治疗血栓性疾病。血栓性疾病严重威胁着人类的健康,血栓形成或栓塞是导致心、脑和外周血管事件的最后关键环节,是致死和致残的直接原因。在血栓以及动脉粥样硬化的形成过程中,活化的血小板在多个环节中发挥着抑制或延缓血栓的作用。本文就近年来国内关于丹参及其制剂对血小板功能影响的研究进行综述,藉此探讨丹参制剂如何在防治血栓性疾病中影响血小板功能而发挥治疗作用,从而指导临床安全用药。

1 丹参有效成分及单体研究

目前,国内针对丹参有效成分和单体的实验研究均表明,丹参可以有效抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、扩张微血管、加快血流速度、增加血流量,具有良好的抗血小板聚集、防止血小板活化、阻止血栓形成的作用。其有效成分及单体主要包括:丹参多酚酸、丹参酮Ⅱ_A、丹酚酸B和丹参素等。

1.1 丹参多酚酸

目前,关于丹参多酚酸的文献报道主要集中在临床研究,特别是在对冠心病心绞痛患者血小板功能的影响方面。临床研究表明,丹参多酚酸能明显抑制不稳定型心绞痛患者血小板的聚集和活化,改善微循环并防止微血栓形成。它可以通过降低血小板聚集率,抑制P-选择素,降低基质金属蛋白酶-9活性,起到抗血小板聚集作用,并可达到稳定斑块、改善预后的目的。它还可以改善冠心病心绞痛患者的临床症状和平板试验心电图ST-T改变,故丹参多酚酸是治疗冠心病心绞痛的有效药物^[1-4]。

1.2 丹参酮Ⅱ_A

有关丹参酮Ⅱ_A的文献报道主要集中在实验研究方面,临床报道相对较少。实验研究显示,丹参酮Ⅱ_A可通过降低血小板活性及凝血活性从而降低免疫性血管炎的炎症反应,减轻血管的病理损害,达到治疗的目的。另有研究表明,其具有明显的抑制血小板活化及清除自由基等作用,对急性脑梗死有肯定的疗效^[5-6]。

*主任药师,硕士研究生导师。研究方向:中药的合理应用及中药的应用形式。电话:0371-66245342。E-mail:lixuelin450000@163.com

1.3 丹酚酸B

目前,关于丹酚酸B的研究报道主要集中在动物实验研究方面。研究显示,丹酚酸B主要有抗肝纤维化的作用,同时具有保护内皮细胞和抑制血小板活化等作用^[7-8]。

1.4 丹参素

丹参素是丹参水溶性成分的基本结构成分。研究显示,丹参素能显著延长凝血时间,明显抑制血小板聚集率,显著降低高、中、低切变率下的全血黏度,降低血沉、红细胞压积、红细胞变形指数及红细胞电泳时间^[9]。

2 丹参制剂研究

目前,临床常用的抗血栓性疾病的丹参制剂主要有丹参注射液、复方丹参滴丸、丹红注射液、复方丹参注射液、丹参多酚酸注射液、丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液等。

2.1 丹参注射液

丹参注射液主要成分为丹参酮,其具有活血化瘀的功效,临床上主要用于心血管疾病的治疗。关于丹参注射液的研究报道较多,实验研究表明,丹参注射液主要有防止自由基脂质过氧化,抑制P-选择素活化,抑制血小板黏附、聚集,降低血小板内Ca²⁺浓度等作用^[10-12]。临床研究显示,丹参注射液能够改善冠心病患者的血液高凝状态,通过抑制慢性肺心病患者血小板活化程度,明显改善患者的气促情况,有效降低患者的肺动脉高压^[13-14]。丹参注射液还可应用于溃疡性结肠炎、肾移植术后早期以及老年心血管疾病等。与其他药物配合使用对于改善老年睡眠、狼疮肾、硬膜下血肿等也有良好的辅助治疗作用^[15-16]。此外,丹参注射液能够改善脾亢脾切除患者术后的血液黏稠状态和微循环淤滞情况,有助于防止术后静脉血栓形成等并发症发生^[17]。

2.2 复方丹参滴丸

复方丹参滴丸主要由丹参、三七、冰片组成。有关其临床研究的报道较多。据报道,复方丹参滴丸能从多部位、多层次和多靶点抑制血小板的活化及聚集功能,改善纤溶活性^[18-19]。复方丹参滴丸被广泛应用于不稳定型心绞痛、冠心病、急性冠脉综合征、脑梗死等疾病的治疗,对心脑血管事件的一级和二级预防有重要意义^[20-21]。复方丹参滴丸能够增加冠脉流量,改善缺血区的侧枝循环及供血,改善缺血心肌的代谢紊乱,提高

心肌的耐氧能力,抑制血小板聚集和抗血栓的形成,显著降低心肌坏死的可能^[22]。它还具有降低胆固醇水平及抗血小板聚集双重作用,是高脂血症患者抑制血小板聚集反应的首选药^[23]。此外,复方丹参滴丸在与抗血小板聚集的化学药合用方面发挥了积极的作用。有报道称,复方丹参滴丸能够对阿司匹林抵抗起到一定的协同作用^[24];其联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛效果显著,可改善心肌缺血以及QT离散度^[25]。复方丹参滴丸的实验研究显示,其可明显增加家兔血小板细胞膜流动性,降低微黏度^[26];对二磷酸腺苷、凝血酶和胶原诱发的大鼠血小板聚集均有明显的抑制作用,且呈剂量依赖关系^[27]。

2.3 丹红注射液

丹红注射液的主要成分为丹参、红花。现代药理学研究证实,丹红注射液具有抗动脉粥样硬化、抑制血小板聚集、改善血液流变学、促进纤维蛋白溶解、抗凝等作用^[28]。实验研究表明,丹红注射液能降低血小板膜糖蛋白CD41和CD62P的表达,可以抑制血小板活化,同时具有抗凝抑栓的作用^[29-30]。丹红注射液临床应用广泛,对不稳定型心绞痛、心肌梗死、缺血性脑病、急性脑梗死、肺心病、冠脉综合征、原发性肾综合征等疾病有良好的疗效^[31-32]。据报道,丹红注射液具有激活纤溶系统、抑制血小板聚集的作用,治疗急性脑梗死疗效确切,能够明显改善急性脑梗死的神经功能缺损,且未见明显的副作用^[33-34]。临床也有报道,丹红注射液能改善肾小球滤过功能、降低肾动脉血流阻力指数,对慢性肾脏病患者的肾功能改善有显著促进作用^[35]。丹红注射液对改善冠心病患者的血液高凝状态有一定疗效,其作用机制也是通过减少血小板的活化而发挥的。丹红注射液与化学药的联合应用非常广泛,有报道称丹红注射液与阿司匹林联合应用治疗缺血性脑病疗效确切^[36]。另外,丹红注射液联合奥扎格雷钠、氯吡格雷等治疗急性冠脉综合征、脑梗中、不稳定型心绞痛也同样取得了很好的疗效^[37-39]。

2.4 复方丹参注射液

复方丹参注射液的主要成分为丹参、降香。药理实验表明,复方丹参注射液具有改善血液黏稠度、抑制红细胞及血小板聚集、降低血液黏滞度、扩张血管、降低血管内压、减少心脏负荷和心肌耗氧、增加冠脉血流、改善微循环的作用,从而改善组织从微循环中提取氧的能力^[40-42]。临床上,复方丹参注射液常用于治疗脑梗死、肺心病、心绞痛、流行性出血热(少尿期)等疾病^[43]。有报道称,复方丹参注射液能减少急性肺损伤患者血小板活化因子表达,改善急性肺损伤患者高凝状态和氧合,同时也能够改善血瘀证患者的病情和预后^[44],这为临床早期治疗急性肺损伤提供了新方法。也有报道称,单用复方丹参注射液及联合阿司匹林均可降低阿司匹林抵抗患者血小板聚集率,但联合应用效果更佳^[45]。

2.5 丹参多酚酸注射液

目前,对丹参多酚酸注射液的研究报道不多,只有个别临床报道。研究表明,丹参多酚酸注射液能明显改善心绞痛症状及心电图ST-T改变,对血小板聚集功能等有抑制作用^[46],同时丹参多酚酸注射液也具有治疗多脏器功能不全的作用^[47]。

2.6 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液

丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液具有抑制血小板聚集、改善微循环、降血脂、清除自由基、促进细胞恢复、抑制微炎症反应、抗肾间质纤维化等作用^[48]。临床研究表明,丹参酮Ⅱ_A磺酸钠

注射液能显著降低不稳定型心绞痛患者全血黏度、红细胞比容、红细胞聚集指数、血小板聚集率,增加红细胞变形性,作用明显优于复方丹参注射液,也有报道称其能用于治疗冠心病和慢性肾衰竭^[49-50]。另外,在治疗高龄老人的冠心病心绞痛方面,疗效确切^[50]。

2.7 其他

除了上述丹参制剂外,其他丹参制剂同样广泛用于治疗各类心脑血管疾病。杨佳等^[51]提出,无论是丹参的复方制剂还是单味药及部分提取物,均可以影响血小板的黏附、聚集和释放,从而对冠心病、心绞痛有治疗作用。研究表明,芪丹通脉片可通过抑制血小板活化,调节前列环素与血栓素平衡来抗心肌损伤^[53]。而丹参片与抗血小板药联合应用能预防冠状动脉支架血栓等术后冠状动脉事件,且疗效优于单用抗血小板药物^[53]。

3 结语

丹参及其制剂均具有抗血小板聚集等作用,从而达到抑制血栓形成,治疗血栓性疾病的目的。目前,针对丹参及其制剂对血小板功能影响的药理实验和临床研究相对较多,但对于抗血小板的作用机制研究不够深入,临床证据相对不足。一方面大部分研究仅局限于样本量较小的临床观察,少而局限,缺乏大样本、多中心、高质量的临床研究;另一方面,丹参及其制剂的实验研究缺乏明确的作用机制,虽然有效成分提取物制成的口服制剂和注射剂被广泛应用于临床,并显示了较好的疗效,但无法说明发挥作用的成分是什么。因此,丹参及其制剂需要在作用机制、有效成分方面进行更加深入和明确的研究。如果能够分离出具有抗血小板聚集功能的有效成分,并阐明作用机制,将会对丹参制剂的临床应用起到很大促进作用,并能为临床用药提供可靠的依据和参考。

参考文献

- [1] 高辉,李先辉,李春艳,等.丹参多酚酸对健康人血小板聚集与黏附的影响[J].蚌埠医学院学报,2007,32(5):514.
- [2] 颜平,罗心平,施海明,等.丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2005,14(16):2092.
- [3] 任玉芳,任翠莲,李方江,等.丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J].中国药业,2008,17(21):3.
- [4] 牟鑫煜.丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛患者血小板聚集及MMP-9功能的影响[J].中国医药导报,2009,6(24):59.
- [5] 张璇,张林亭.丹参酮Ⅱ_A对脑梗死病人临床疗效及作用机制的探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(4):401.
- [6] 吕雄胜.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠对不稳定型心绞痛患者血液流变学的影响[J].心脑血管病防治,2007,7(3):190.
- [7] 薛冬英,洪嘉禾,徐列明.丹参酚酸B对转化生长因子β1和血小板衍生长因子-BB在肝星状细胞内信号传导的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(5):439.
- [8] 杨富国,张安勇,陈作元,等.丹酚酸B对兔缺血再灌注心脏内皮细胞功能和血小板活化的影响[J].中西医结合学报,2008,6(12):1250.
- [9] 李智.丹参素对大鼠肝星状细胞ERK1/2信号转导通路的影响[D].重庆:重庆医科大学,2008.

- [10] 卢薇.丹参注射液对心脑血管病自由基损害和血栓烷等水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2005,14(5):493.
- [11] 钟佩茹.丹参注射液对正常及血瘀大鼠血小板功能的影响[D].天津:天津医科大学,2005.
- [12] 钟佩茹,林秀珍.丹参注射液对正常大鼠血小板胞浆内游离钙浓度的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2005,11(2):141.
- [13] 裴晶.注射用丹参对肺心病急性加重期患者血小板活化状态临床疗效的影响[D].济南:山东大学,2006.
- [14] 于涛.丹参注射液在冠心病中的临床应用研究[J].中国医药导报,2009,6(15):97.
- [15] 董希俊,周新家,韦慧卿.复方丹参注射液临床应用与研究进展[J].中国误诊学杂志,2003,3(3):4735.
- [16] 李文君.针灸联合丹参注射液治疗脑梗死临床研究[J].亚太传统医药,2011,7(4):55.
- [17] 欧希,刘吉奎,熊沛.丹参注射液对肝硬化脾亢脾切除术血液流变性的影响[J].实用医学杂志,2011,27(18):3416.
- [18] 吴参,刘晶莹,齐敏,等.复方丹参滴丸抗血小板活化及聚集性研究进展[J].国际中医中药杂志,2009,31(4):380.
- [19] 伍寒松.复方丹参滴丸对急性冠脉综合征患者血小板聚集与活化的影响[J].现代中西医结合杂志,2011,20(9):1093.
- [20] 王艳春,于汶,殷守荣.复方丹参滴丸治疗冠心病心律失常78例疗效观察[J].医学临床研究,2011,28(9):211.
- [21] 孙冬青.复方丹参滴丸治疗脑梗死102例[J].现代中西医结合杂志,2010,19(13):1631.
- [22] 魏俊霞.复方丹参滴丸治疗60例冠心病心律失常疗效观察[J].中国医药指南,2011,9(36):418.
- [23] 刘新山.复方丹参滴丸对高脂血症患者血小板功能的临床观察[J].医学信息:下旬刊,2011,24(9):131.
- [24] 柴志强,魏立,丁钰.复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床试验[J].实用医药杂志,2008,25(4):387.
- [25] 杨乔淦.复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效及对QTd的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(8):918.
- [26] 李延平,刘凤芝,孙金圣,等.复方丹参滴丸对家兔血小板细胞膜流动性的影响[J].中国血液流变学杂志,2001,11(2):100.
- [27] 冯洁,王嗣岑.复方丹参滴丸对大鼠血小板聚集功能的影响[J].中国误诊学杂志,2006,6(12):2261.
- [28] 曹天然.丹红注射液作用机制的研究进展[J].中国中医药咨讯,2011,3(9):392.
- [29] 付樱,何娟,卢露.丹红注射液对实验动物抗凝抑栓作用的研究[J].世界中医药,2007,2(6):367.
- [30] 曹天然,梁勇.丹红注射液作用机制的研究进展[J].中国中医药咨讯,2011,3(9):392.
- [31] 段谟,赵珉,孙晓江.丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国老年学杂志,2011,31(7):667.
- [32] 黄文胜.丹红注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J].广西医科大学学报,2010,27(6):2177.
- [33] 段谟,赵珉,孙晓江.丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国老年学杂志,2011,31(7):667.
- [34] 逢锦晶,郑敏,种瑞峰.丹红注射液对急性脑梗死患者血浆D-二聚体和血小板聚集率的影响[J].中国实用医药,2011,6(6):184.
- [35] 潘纯凯.丹红注射液治疗慢性肾脏病治疗观察[J].中外医学研究,2011,09(28):60.
- [36] 刘学文,杨丽,杨锐.丹红注射液联合阿司匹林治疗脑梗死临床观察[J].中国误诊学杂志,2008,8(1):33.
- [37] 谢盛,曹聪.丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血流动力学和高敏C反应蛋白的影响[J].黑龙江医学,2011,35(9):660.
- [38] 陆竹,王锦海,孙旭,等.丹红注射液联合奥扎格雷治疗急性冠脉综合征50例[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(8):76.
- [39] 饶国涛,何荣华,邹永光.丹红注射液与氯吡格雷联用治疗不稳定型心绞痛患者临床观察[J].中国实用医药,2009,4(11):9.
- [40] 刘剑波.香丹注射液对脑梗死患者血液流变学的干预作用[J].安徽中医临床杂志,2003,15(4):278.
- [41] 辛沈,林朝胜,边瓯,等.香丹注射液对老年冠心病患者血脂及血流变的影响[J].心血管康复医学杂志,2005,14(4):394.
- [42] 仇锦春,廖清船,张永,等.香丹注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变性及血小板聚集的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):137.
- [43] 何月光.复方丹参注射液的临床应用新进展[J].现代预防医学,2006,33(7):1118.
- [44] 徐敏,黄亮,李闽云,等.复方丹参对急性肺损伤患者血小板活化因子表达及凝血功能的影响[J].中国急救医学,2010,30(1):31.
- [45] 程功,乔媛,姚晓伟,等.复方丹参注射液对阿司匹林抵抗影响的临床研究[J].中国医药,2010,5(9):819.
- [46] 高文谦,朱平.丹参多酚酸盐治疗高龄不稳定型心绞痛疗效观察[J].中国基层医药,2010,17(3):307.
- [47] 穆德广,金发光.丹参多酚酸盐治疗多脏器功能不全的实验研究[J].数理医药学杂志,2010,23(1):43.
- [48] 于敏,王姣,史耀勋,等.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗慢性肾衰竭的可能机制探析[J].中国中医急症,2009,18(5):743.
- [49] 吕雄胜.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠对不稳定型心绞痛患者血液流变学的影响[J].心脑血管病防治,2007,7(3):190.
- [50] 黄方,潘士勇.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗高龄老年人冠心病临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(2):150.
- [51] 杨佳,秦彩玲.复方丹参方及丹参、三七对血小板功能影响的研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(2):59.
- [52] 龙钢,刘莉,王宗仁,等.中药芪丹通脉片对心肌损伤大鼠血小板功能的影响[J].第四军医大学学报,2003,24(5):406.
- [53] 于兆安,于首元.丹参片在冠状动脉支架介入治疗后应用的初步观察[J].上海医学,2006,29(5):280.

(收稿日期:2012-07-16 修回日期:2012-10-10)