

丹参的药理作用研究新进展[△]

马丙祥^{1*},董宠凯²(1.河南中医学院第一附属医院,郑州 450000;2.河南中医学院2011级研究生,郑州 450000)

中图分类号 R969;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0663-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.30

摘要 目的:为进一步研究丹参的药理作用提供参考。方法:查阅2010—2013年国内关于丹参药理作用的文献,从药理作用及其机制等方面进行归纳、总结。结果与结论:丹参在改善脑缺血再灌注损伤、改善血液流变学及血小板功能、保护心血管系统、保护听力等方面有多环节、多途径、多靶点的作用。但是目前的研究主要集中在丹参中单体成分方面,今后可在中医辨证论治、整体观念指导下,对丹参中各成分间相互作用作进一步研究。

关键词 丹参;丹参酮;丹酚酸;药理作用

丹参为唇形科鼠尾草植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎,是最常用的活血化瘀中药之一,首载于《神农本草经》,被列为草部上品。丹参,味苦,性微寒,入心、肝经,具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、清心除烦、养血安神的功效。古有“一味丹参,功同四物”的说法:补血生血,功过归地;调血敛血,力堪芍药;逐瘀生新,性倍川芎。丹参主要通过“养血”的作用来达到活血化瘀的目的。丹参作为传统的活血化瘀中药,也是现代医学研究的主要中药之一。其主要化学成分为脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的酚酸类化合物。近年研究发现,丹参在改善脑缺血再灌注损伤、血液流变学及血小板功能等方面有药理活性。现就其化学成分、药理作用及作用机制等方面作一综述。

1 丹参对脑缺血再灌注损伤的保护作用

脑缺血再灌注损伤(Cerebral ischemia reperfusion injury)是指脑缺血致脑细胞损伤,恢复血液再灌注后,其缺血损伤反而进一步加重的现象^[1]。与脑缺血再灌注损伤的复杂机制相对应,近年研究发现,丹参在脑缺血再灌注损伤方面有良好的改善作用,可影响其病理生理过程中的自由基损伤、氧化作用,线粒体结构、小热休克蛋白(Small heat shock protei, sHSP)表达、脑血流、炎症反应改变及兴奋性氨基酸类神经递质和神经元凋亡等多个环节;且丹参具有多组分、多层次、多途径、多靶点、多向调节等特点。

1.1 清除/减少自由基产生,抑制过氧化反应

脑缺血再灌注期间产生的大量自由基可广泛攻击富含不饱和脂肪酸的血管与神经膜,进一步引起蛋白质变性、多核苷酸链断裂、碱基重新修饰,从而破坏细胞结构的完整性,严重影响膜的通透性、离子转运和膜屏障功能,进而导致细胞死亡。而丹参可清除/减少自由基产生,抑制脂质过氧化反应,打断级联反应。韩若东等^[2]采用线栓法致大鼠中动脉闭塞复制大鼠局灶性脑缺血再灌注模型,以丹参酮Ⅱ_A连续30 mg/kg灌胃给药7 d,系统观察发现,与模型组比较,丹参酮Ⅱ_A能明显提高脑梗死区谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)的活性($P < 0.05$)。提示丹参酮Ⅱ_A对抗氧自由基效

果明显。王强等^[3]通过线栓法复制大鼠脑中动脉缺血再灌注损伤模型,再灌注后72 h测定脑组织,发现丹参多酚酸盐高(30 mg/kg)、低剂量(10 mg/kg)治疗组较模型组脑组织内超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)及GSH-Px活性升高,丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量下降,均具有统计学意义($P < 0.05$),并呈剂量相关性。说明丹参多酚酸盐可通过抑制脂质过氧化反应,保护抗氧化酶的活性,改善机体氧自由基生成与清除之间的动态平衡,增强机体的抗氧化能力。

1.2 减轻线粒体损伤

脑缺血再灌注后线粒体损伤可造成细胞能量产生进行性降低和能量合成障碍,导致神经细胞死亡。丹参可改善缺血再灌注后线粒体结构及功能,减轻线粒体损伤。张秋玲等^[4]采用大鼠中动脉线栓阻断法复制局灶性大鼠脑缺血再灌注模型,应用电镜观察损伤侧取自额叶大脑皮层组织切片中脑细胞超微结构,发现模型组大鼠脑细胞胞质内出现大量高电子密度中毒颗粒,同时出现大量空泡,线粒体嵴断裂,部分核膜崩解。丹参组较模型组电镜下脑细胞超微结构损伤明显减轻,仍可分辨出部分线粒体结构,而高电子密度中毒颗粒和空泡明显减少。支文煜^[5]采用高、中、低剂量丹参酮Ⅱ_A干预脑缺血再灌注模型大鼠,用Clark-氧电极检测线粒体呼吸功能,用荧光分光光度计检测线粒体氧自由基的含量,用生化方法检测线粒体呼吸链酶复合物活性及线粒体肿胀度。结果发现,模型组的线粒体功能明显受损,与模型组相较,丹参可明显改善线粒体功能。提示丹参酮Ⅱ_A对缺血再灌注线粒体损伤具有保护作用,且可能与清除氧自由基有关。

1.3 促进sHSP 20表达

sHSP 20,分子质量为12~43 kDa,是热休克蛋白(Heat Shock Protein, HSP)家族中低分子质量蛋白亚家族,功能是保护细胞免受各种应激因素的伤害,如稳定细胞骨架、抑制血小板聚集、抑制细胞凋亡等。丹参可上调sHSP 20的阳性表达,减轻再灌注后的损伤。曹天然^[6]采用大鼠中动脉闭塞法复制脑缺血再灌注大鼠模型,发现模型组sHSP 20在对应时间点上的表达在6 h时开始迅速增加,24 h时仍明显增加,72 h时增加到高峰,7 d时减少;丹红注射液相应时间点sHSP 20表达趋势同模型组,但sHSP 20蛋白表达阳性细胞数均明显高于模型组($P < 0.05$)。提示丹红注射液可上调sHSP 20表达,减轻脑

△ 基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(No.2013ZY03010)

* 教授,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治小儿神经系统疾病。电话:0371-66211095。E-mail:mbx1963@163.com

缺血再灌注损伤程度。田磊^[7]研究发现,丹红注射液干预过的脑缺血再灌注模型大鼠较模型组大鼠 sHSP20 阳性细胞数增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.4 抗炎症介质

大量实验已经证实,脑缺血后强烈的炎症反应是造成脑组织继发性损伤的因素之一,在此炎症反应过程中,多因素相互作用,共同引起再灌注损伤^[8],许多细胞因子,如肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, THF)、核转录因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF κ B)、细胞黏附分子(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、趋化因子(Fractalkine, FKN)等都参与了炎症反应。赵军伟、张利^[9-10]分别观察了丹参酮 II_A及丹参酮 II_A与丹酚酸 B 的不同质量浓度配比混合物对局灶性脑缺血再灌注模型大鼠的影响,对单一成分及不同成分间的相互作用进行初步探讨。结果显示,与模型组比较,丹参酮 II_A组及不同配比混合物组均能抑制炎症因子 ICAM-1、TNF- α 、NF κ B65 的表达,降低缺血损伤后的炎症损伤,而混合物组较丹参酮 II_A组更为明显($P<0.01$)。提示丹参酮 II_A及丹参酮 II_A与丹酚酸 B 混合物均可抑制过度炎症反应,减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,起到神经保护作用。闻公灵等^[11]用线栓法复制大鼠局灶性脑缺血再灌注模型,采用免疫组化法将脑组织 HE 染色后检测发现,模型组较假手术组 ICAM-1 表达明显升高($P<0.05$),丹红注射液组 ICAM-1 表达较模型组明显减少($P<0.05$)。表明丹红注射液预处理可降低局灶性脑缺血再灌注大鼠 ICAM-1 表达,减轻白细胞浸润,提示抑制粒细胞黏附作用是丹红注射液脑保护作用机制之一。陈晏林^[12]采用改良 Longa 线栓法复制大鼠大脑中动脉脑缺血再灌注模型,在观察丹参酮 II_A对脑缺血再灌注大鼠脑中炎症因子——巨噬细胞迁移抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)表达的影响中发现,丹参酮 II_A可减少脑缺血再灌注的脑组织髓过氧化物酶活性,抑制 MIF 的表达、NF- κ B 的活性、TNF- α 和白细胞介素(IL)-6 的释放。表明丹参酮 II_A的神经保护作用可能是通过下调 MIF 的表达而发挥其抗炎作用来实现的。

1.5 调节氨基酸类神经递质

脑缺血再灌注损伤时,脑内重要的神经递质谷氨酸(Glutamic acid, Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)失衡,浓度紊乱的 Glu 和 GABA 进一步加重神经细胞损伤。丹参可调节这 2 种神经递质的浓度,促进平衡,保护脑神经。蔡青等^[13]采用线栓法复制局灶性脑缺血再灌注大鼠模型,应用低、中、高剂量(4、8、16 mg/kg)丹参酮 B 钠盐术前连续给药 3 d,缺血 2 h 再灌注 24 h 后检测双侧海马区脑组织。结果显示,与模型组比较,丹参酮 B 钠盐高剂量组可降低海马 Glu、GABA 含量($P<0.01$),提示丹参酮 B 钠盐可通过降低 Glu 而对抗脑缺血再灌注损伤。石少明等^[14]采用丹酚酸 B 干预大鼠中动脉栓塞脑缺血再灌注模型大鼠,检测大鼠脑缺血侧纹状体透析液发现,给药第 28 天,与模型组比较,丹酚酸 B 高、低剂量(10、1 mg/kg)组 Glu、GABA 含量均明显降低($P<0.05$),推测丹酚酸 B 对脑的保护作用可能与调节 Glu、GABA 含量有关。

1.6 保护神经元,抑制凋亡细胞

脑缺血再灌注损伤最终会导致神经细胞坏死或凋亡,凋亡的细胞主要为神经元,部分为神经胶质细胞和血管内皮细胞,而海马神经元对脑缺血损伤最为敏感。丹参可降低脑缺血再灌注后脑细胞的凋亡数量,保护受损神经元。陈晏林^[12]采

用改良 Longa 线栓法复制大鼠大脑中动脉脑缺血再灌注模型,观察丹参酮 II_A对大鼠脑组织切片形态和神经细胞凋亡的影响。结果显示,与模型组比较,丹参酮 II_A组大鼠损伤脑组织切片中神经元数量明显增多,形态更接近正常对照组,且凋亡细胞明显减少($P<0.05$),表明丹参酮 II_A的神经保护作用可能有部分是通过抗神经细胞凋亡而实现的。蔡青等^[15]应用线栓法可逆性地阻塞大鼠大脑中动脉,复制大鼠局灶性脑缺血再灌注模型。灌注后 24 h 取大鼠海马组织观察,发现丹参酮 B 钠盐不同剂量组的大鼠海马 CA1 和 CA3 区神经细胞损伤性改变较模型组程度轻。提示丹参酮 B 钠盐对大鼠局灶性脑缺血再灌注的海马神经元具有很好的保护作用。

1.7 提高脑血流量

在脑缺血再灌注的过程中,缺血后的血流恢复可致组织进一步的损伤,从而降低局部脑血流量。丹参可通过改善脑血流量,从而抑制再灌注损伤。张景秋等^[16]采用改良 Longa 线栓法复制大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型,于脑缺血再灌注 48 h 后测定各组脑血流量发现,模型组、尼莫地平组、丹参+川芎嗪组与正常对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明丹参可改善再灌注后脑血流量,影响血液流变性,扩张小动脉,促使梗死边缘区侧枝循环的开放,减少脑梗死体积,实现对脑缺血再灌注的保护作用。

再灌注损伤在新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)中起重要作用,缺血后再灌注比单纯缺血引起的脑损伤更为严重^[17]。目前,丹参在对 HIE 的影响机制方面研究不多,可借助丹参在脑缺血再灌注方面的研究新进展,进一步探讨丹参在 HIE 中的作用机制及临床应用。

2 丹参对血液流变学及血小板功能的影响

已有研究表明,丹参可有效改善血液流变学指标、降低血液黏稠度、改善红细胞变形性、增强红细胞膜的机械强度、降低血浆纤维蛋白原、抑制血小板聚集、防止血小板活化、阻止血栓形成、扩张微血管、改善微循环。

牛雯颖等^[18]研究认为,丹参注射液能降低大鼠高、低切变率时的全血黏度,改善红细胞的变形性,其机制可能与影响红细胞膜上脂质代谢,增加抗氧化能力,减少自由基生成,维持细胞内外离子浓度和细胞内浓度的相对稳定,以及改善红细胞膜上的电荷等有关。王新荣等^[19]通过临床观察发现,丹参酮 II_A、磺酸钠可改善肺心病患者血液流变学指标,其机制可能是:改善缺血缺氧时血栓素 A₂/前列腺素失衡状态,预防微血管收缩;通过降低血浆纤维蛋白原,改善凝血和纤溶系统的失衡状态,降低血液黏度,抑制血小板聚集和激活;通过降低内皮素的释放,增加体内一氧化氮含量来调节血管张力,改善血液流变异常。欧希等^[20]发现,丹参注射液可改善肝硬化脾亢脾切除术患者血液流变学指标,这一作用可能是通过扩张毛细血管,使组织液进入微循环,起到稀释血液的作用,激发性引起血浆黏度和红细胞比容降低,改善血液高凝状态;降低血小板、红细胞聚集性,抑制血栓形成,从而减轻高凝状态,使全血黏度得以降低而实现的。范华英^[21]首次从体外血小板聚集、血液流变学、凝血参数及血栓质量等方面评价了丹酚酸 A 的抗血小板及抗血栓作用,认为丹酚酸 A 使得血小板中环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)含量升高的这种作用可能是通过作用于血小板 G 或 GS 蛋白偶联受体信号通路中某一关键信号分子、蛋白受体或抑制 cAMP 磷酸二酯酶活

性,进而抑制血小板聚集和释放而实现的,它与影响血小板的cAMP多条G蛋白偶联受体信号通路有关。

3 其他药理作用

既往研究表明^[22-26],丹参主要应用于心血管系统,如保护心肌、扩张血管、抗动脉粥样硬化、抗血栓等;还具有改善微循环、促进血管新生、抗肿瘤、抗肝纤维化、调节免疫、抗菌消炎等作用。除上述作用外,丹参还可以增大耳蜗蜗轴,促进外侧壁血流,增加对螺旋器的血氧供应,改善听损伤;还有改善学习、记忆的作用。张再兴等^[27-28]研究表明,丹参可减轻耳蜗螺旋器内、外毛细胞的变性坏死程度,降低顺铂所致听功能损伤模型豚鼠的听性脑干反应(ABR)阈值,缩短I波潜伏期,表明丹参可降低顺铂所致的耳蜗毒性,保护耳蜗及听力。王芳媛等^[29]对一次性被动回避条件反射——跳台实验的行为学观察发现,中等强度的运动并补充丹参提取液(0.8 ml/只)的大鼠,较单纯中等强度运动组,可显著延长跳台实验中大鼠停留在平台上的潜伏期,缩短经电刺激后大鼠逃避至台上的潜伏期,减少跳台的错误次数。提示中等强度的运动并补充丹参可以提高学习、记忆能力。这一作用表明丹参在改善伴有听力损伤、运动障碍、学习记忆障碍等脑损伤患儿神经系统后遗症方面可能有一定作用,应加强进一步的研究。

4 结语

目前,丹参对脑缺血再灌注损伤的保护作用研究,主要集中在药理实验方面。由于脑缺血再灌注病理的复杂性,丹参药理活性成分的多样性,大多数实验仅能说明丹参的某些成分在某个病理环节上起作用,而有效成分间的相互作用研究较少,无法体现中药的多层次、多靶点、多环节的作用和中医的整体观念、辨证论治等特点。因此,对丹参有效成分间的相互作用,以及作用实现途径及靶点有待进一步研究,阐述。

丹参在改善血液流变学指标及血小板功能方面的研究多集中于单个化学成分对血液流变学的宏观指标上,而在细胞、分子层面的研究较少。丹参作为传统常用中药,应把丹参对血液流变学影响的研究,放到流动的血液这个环境之中,进一步探讨丹参药理活性成分间的相互作用,真正反映丹参改善血液流变性的机制及丹参多元化、多层面、多途径的药理作用。

今后应结合现代生物学、药理学、化学及临床应用等学科,在中医辨证论治、整体观念的指导下,研究丹参对疾病防治的优势及多元化临床应用。

参考文献

[1] 陈娜.脑缺血再灌注损伤神经保护策略研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所,2012.

[2] 韩若东,汤其强,肖晗,等.丹参酮Ⅱ_A对早期脑缺血和脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J].安徽医科大学学报,2012,47(6):655.

[3] 王强,张一,李璐,等.丹参多酚酸盐对大鼠脑缺血再灌注过氧化损伤的保护作用[J].右江医学,2010,38(6):665.

[4] 张秋玲,孙远标,王海英,等.白花丹参对大鼠脑缺血再灌注致线粒体损伤及细胞凋亡的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(4):725.

[5] 支文煜.脑缺血再灌注损伤引起的线粒体功能障碍及丹参酮Ⅱ_A的保护作用研究[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(10):1389.

[6] 曹天然.丹红注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤后HSP 20及GFAP表达的影响[D].长沙:中南大学湘雅二医院,2012.

[7] 田磊.大鼠脑缺血再灌注后HSP 20和Bcl-20的表达及丹红注射液干预的影响[D].长沙:湖南师范大学,2012.

[8] 曾静,黎晓,黄志华.脑缺血再灌注损伤与炎症反应关系的研究进展[J].时珍国医国药,2011,22(3):698.

[9] 赵军伟.丹参酮Ⅱ_A及丹参酮Ⅱ_A/丹酚酸B不同配比对大鼠脑缺血再灌注后ICAM-1及MMP-9的影响[D].成都:成都中医药大学,2012.

[10] 张利.丹参酮Ⅱ_A及丹参酮Ⅱ_A/丹酚酸B不同配比的混合物对大鼠脑缺血再灌注后炎症因子TNF- α 及NF κ B65的影响[D].成都:成都中医药大学,2012.

[11] 闻公灵,张宝朝.丹红注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠ICAM-1表达的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(13):40.

[12] 陈晏林.丹参酮Ⅱ_A对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2012.

[13] 蔡青,张伯礼,黄淑云,等.丹参酮B钠盐对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经递质含量的影响[J].天津中医药,2010,27(6):486.

[14] 石少明,李泽慧,田书林,等.丹酚酸对脑缺血再灌注损伤大鼠纹状体氨基酸类神经递质的影响[J].北京中医药大学学报,2012,35(8):535.

[15] 蔡青,黄淑云,谭俊珍,等.丹参酮B钠盐对局灶性脑缺血再灌注大鼠海马神经元的保护作用[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(1):50.

[16] 张景秋,赵喜庆,吉训明,等.丹参抗脑缺血再灌注损伤的作用[J].河北医药,2010,32(24):3501.

[17] 韩玉昆.新生儿缺氧缺血性脑病[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:75-107.

[18] 牛雯颖,袁良杰,张禹,等.丹参注射液对老龄大鼠红细胞膜组分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):183.

[19] 王新荣,赵苏.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠对肺心病患者血流变及血脂的影响[J].中国生化药物杂志,2011,32(3):237.

[20] 欧希,刘吉奎,熊沛,等.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.

[21] 范华英.丹酚酸A抗血小板及抗血栓作用的研究[D].吉林:吉林大学,2012.

[22] 宋伟.丹参的药理作用的研究进展[J].北方药学,2013,10(5):52.

[23] 杨雪鸥,王小云,开国银,等.丹参酮Ⅱ_A抗肿瘤作用及其新剂型的研究进展[J].中成药,2011,33(8):1389.

[24] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等.丹参多酚酸盐的药理作用研究[J].世界临床药物,2013,34(5):292.

[25] 李昌勤,赵琳,薛志平,等.隐丹参酮抑菌作用机制研究[J].中国药理学杂志,2012,47(1):1706.

[26] 肖志华.丹参的临床应用[J].中外医学研究,2012,10(36):153.

[27] 张再兴,付兴华.丹参注射液对顺铂中毒豚鼠耳蜗iNOS表达的影响[J].时珍国医国药,2013,24(3):634.

[28] 张再兴,付兴华.丹参对听功能损伤模型豚鼠的保护作用研究[J].中国药房,2013,24(19):1749.

[29] 王芳媛,潘红霞.丹参对运动大鼠学习记忆能力的促进作用[J].内江科技,2012(11):36.

(收稿日期:2013-09-07 修回日期:2013-12-19)