

· 前沿进展 ·

丹参提取物抗动脉粥样硬化作用及机制的研究进展

王春玲¹, 陈阿娣¹, 秦阳¹, 戴能², 马林秀¹, 王雨峰¹, 孙纪荣¹, 袁晓明¹, 陈礼斌¹, 田亮¹

【摘要】 丹参是中医常用活血化瘀类中药材之一, 近年研究表明, 丹参提取物在保护血管内皮细胞、抗心律失常、抗动脉粥样硬化、改善微循环等方面均具有良好表现。本文主要综述了丹参提取物的抗动脉粥样硬化作用及机制, 包括抗血小板聚集、减轻血管内皮损伤、改善局部微循环、强效抗炎及调节糖、脂代谢等, 以期为临床科学使用丹参提取物及其制剂治疗动脉粥样硬化等提供参考。

【关键词】 动脉粥样硬化; 丹参; 植物提取物; 药理作用; 内皮, 血管; 血小板聚集; 综述

【中图分类号】 R 543.5 R 282.71 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.003

王春玲, 陈阿娣, 秦阳, 等. 丹参提取物抗动脉粥样硬化作用及机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (6) : 8-10. [www.syxnf.net]

WANG C L, CHEN A D, QIN Y, et al. Research progress on anti-atherosclerosis effect and action mechanism of Salvia miltiorrhiza extracts [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6) : 8-10.

Research Progress on Anti-atherosclerosis Effect and Action Mechanism of Salvia Miltiorrhiza Extracts WANG Chunling¹, CHEN Adi¹, QIN Yang¹, DAI Neng², MA Linxiu¹, WANG Yufeng¹, SUN Jirong¹, YUAN Xiaoming¹, CHEN Libin¹, TIAN Liang¹

1. Department of Cardiology, the Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou 225300, China

2. Department of Cardiology, the Tenth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200000, China

Corresponding author: WANG Chunling, E-mail: Wangchunling9559@126.com

【Abstract】 Salvia miltiorrhiza is one of traditional Chinese medicinal materials promoting circulation and removing stasis, recent studies showed that, Salvia miltiorrhiza extracts have some advantages in protecting vascular endothelial cells, antiarrhythmia, anti-atherosclerosis, improving microcirculation and so on. This paper mainly reviewed the anti-atherosclerosis effect and action mechanism of Salvia miltiorrhiza extracts, including anti-platelet aggregation, relieving vascular endothelial injury, improving local microcirculation, potent anti-inflammatory, regulating glycometabolism and lipid metabolism, in order to provide a reference for scientific use of Salvia miltiorrhiza extracts and related preparations in anti-atherosclerosis.

【Key words】 Atherosclerosis; Salvia miltiorrhiza; Plant extracts; Pharmacologic actions; Endothelium, vascular; Platelet aggregation; Review

丹参是中医常用活血化瘀类中药材之一, 又称赤参、紫丹参、红根等, 指唇形科鼠尾属植物丹参的干燥根及根茎。丹参广泛分布于我国大部分地区, 其味苦, 微寒, 具有通经止痛、活血化瘀、清心等功效, 常用于治疗瘀血诸证、心悸失眠、疔痈肿毒、热病烦躁、热痹疼痛、胸痹心痛、脘腹胁痛等^[1]。现代药理学研究表明, 丹参的主要有效成分包括脂溶性丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B、二氢丹参酮、隐丹参酮及水溶性丹参素、丹酚酸等, 而随着近年来对丹参提取物的研究、挖掘不断深入, 发现丹参提取物在保护血管内皮细胞、抗心律失常、抗动脉粥样硬化、改善微循环等方面均

具有良好表现, 并可通过多种途径改善血管内皮功能、降低动脉粥样硬化发生风险、减轻动脉粥样硬化严重程度等^[2-3]。本文主要综述了丹参提取物的抗动脉粥样硬化作用及机制, 现报道如下。

1 丹参的主要化学成分

采用硅胶柱色谱对丹参的乙醇提取物进行分离与纯化共获得 11 个化合物, 包括 2, 3-反式-4, 5-顺式-二烯-6-羧基硬脂酸、丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参螺旋缩酮内酯、二氢丹参酮 I、二氢异丹参酮 I、异隐丹参酮、丹参酸甲酯等^[4]; 丹参抗肝纤维化有效部位提取物中共分离出 7 个化合物, 经物理常数测定及波谱分析确定其包括丹酚酸 D、丹参甲素、咖啡酸、异阿魏酸、原二茶酸等^[5]; 通过野生丹参地上部分提取物共分离出 5 个化合物, 分别为豆甾醇、熊果酸、β-谷甾醇、胡萝卜苷、黄芩苷, 其中熊果酸为首次通过野生丹参地上部分提取物分离出来^[6]。目前已确定的丹参脂溶性及水

基金项目: 泰州市科技支撑计划 (社会发展) 项目 (TS201731): 丹参提取物对稳定性心绞痛患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响临床研究

1.225300 江苏省泰州市第四人民医院心内科

2.200000 上海市第十人民医院心内科

通信作者: 王春玲, E-mail: Wangchunling9559@126.com

溶性化学成分共包括 11 个化合物, 分别为阿魏酸、对羟基苯甲酸、原儿茶醛、丹参素、乌索酸、6, 7-二甲氧基-5, 4'-二羟基黄酮醇-3-O-葡萄糖苷、鼠尾草酚、丹参酮 II A、丹参酮 I、5, 6-脱氧柳杉酚、隐丹参酮^[7]。

2 丹参提取物的抗动脉粥样硬化作用及机制

2.1 抗血小板聚集 丹参提取物在抗动脉粥样硬化及治疗冠心病心绞痛、肺源性心脏病方面均具有重要作用, 其主要机制与丹参提取物的抗血小板聚集作用有关^[8]。体外研究结果表明, 丹参提取物能有效抑制二磷酸腺苷 (ADP)、胶原诱导的血小板聚集, 缩短血栓长度并降低血栓干重及湿重, 降低血浆血栓素 B₂、内皮素水平, 升高 6-酮-前列腺素 F₁α 水平, 改善凝血功能, 其作用机制可能为丹参及其提取物通过抑制血栓素合成酶活性而抑制血小板聚集、血栓形成等^[9]。临床研究表明, 复方丹参片可有效抑制冠心病患者血小板活化程度并降低血清环磷酸腺苷、前列环素水平^[10]; 丹参酮 II A 磺酸钠可通过抑制血小板聚集、抗血小板活化、降低血浆纤维蛋白原水平及血小板聚集率等调节动脉粥样硬化患者血流动力学; 氯吡格雷联合复方丹参滴丸较氯吡格雷或复方丹参滴丸可更有效地减少不稳定型心绞痛患者血小板聚集, 降低血清血栓素 B₂ 水平^[11]。动物实验研究表明, 丹参提取物能有效抑制高胆固醇膳食家兔血清总胆固醇水平升高、减轻动脉粥样硬化所致髂动脉狭窄、降低血浆纤溶酶原水平、提高纤溶蛋白原水平, 提示丹参提取物可在一定程度上抑制纤溶系统活性, 进而发挥抗高脂血症及动脉粥样硬化等作用^[12]。

2.2 减轻血管内皮损伤 丹参提取物可有效减轻急性脑梗死、肺栓塞、动脉粥样硬化、糖尿病视网膜病变等发生发展过程中血管内皮损伤、促进血管内皮结构及功能恢复。研究表明, 丹参多酚酸盐可有效降低急性脑梗死患者可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体 (sEPCR)、血管性血友病因子 (vWF)、非对称性二甲基精氨酸 (ADMA)、血管内皮钙黏蛋白 (VE-Ca) 水平等, 有利于减轻血管内皮损伤, 改善血管内皮功能^[13]; 丹参滴丸能通过调节糖尿病视网膜病变患者血清超敏 C 反应蛋白、细胞间黏附分子-1、内皮素水平而减轻视网膜微血管内皮细胞损伤, 延缓糖尿病视网膜病变进程^[14]; 丹参酮 II A 能通过下调葡萄糖调节蛋白 78 基因表达而减轻细胞内质网应激性拮抗, 进而抑制动脉粥样硬化发生发展过程中同型半胱氨酸对血管内皮细胞的诱导凋亡作用, 并可有效降低动脉粥样硬化患者血清内皮素、P 选择素水平^[15]。

2.3 改善局部微循环 丹参提取物的抗动脉粥样硬化作用还与其对局部微循环的改善作用有关, 尤其是对于脑梗死、冠心病患者, 丹参提取物能有效改善其动脉粥样硬化局部组织血液灌注不良情况^[16]。动物实验表明, 丹参喷鼻剂可有效缩小脑梗死大鼠脑梗死面积、抑制脑缺血大鼠全身微动脉收缩, 进而改善脑缺血大鼠局部组织微循环、促进局部组织血液灌注恢复等; 丹参酮 II A 磺酸钠注射液可有效降低动脉粥样硬化所致脑梗死恢复期患者血清 D-二聚体水平并调节凝血-纤溶系统平衡, 进而改善缺血病灶微循环及患者预后^[17]。

2.4 强效抗炎作用 近年研究表明, 部分丹参提取物具有较

强的抗炎作用, 常用于治疗病毒性心肌炎、支气管哮喘、空洞型肺结核、关节炎、急性冠脉综合征等。在常规治疗基础上加用丹参注射液可有效降低病毒性心肌炎患者血清心肌酶及炎性因子水平, 改善患者心功能及临床症状, 缩短治疗疗程等^[18]; 在常规抗结核治疗基础上联用丹参注射液能有效改善肺结核患者肺毛细血管微循环、抑制炎性递质释放并调节免疫功能、提高肺结核空洞早期愈合率。丹参提取物不仅对感染性炎症具有较强的抗炎作用, 还对非感染性炎症有一定抗炎作用。动物实验表明, 中药丹参煎煮后灌胃可有效降低关节炎小鼠关节液炎性因子水平; 临床研究发现, 丹参多酚酸盐能有效提高急性冠脉综合征患者脂联素水平并抑制炎症反应, 从而改善患者近、远期预后^[19]。

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 是一种直观反映机体氧化应激及炎症反应的标志物, 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平升高可导致冠心病发生风险升高。研究表明, 丹参注射液可有效降低冠心病患者脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平^[20], 其主要作用机制与丹参注射液减轻氧化应激反应与炎症反应程度有关^[21]。因此, 丹参提取物主要通过抑制血管内皮炎性反应、局部炎性反应、氧化应激、炎性细胞浸润等而减轻血管内皮损伤及炎性反应、降低血清炎性因子水平、改善血流动力学及凝血功能等, 进而发挥抗动脉粥样硬化作用。

2.5 调节糖、脂代谢 调节糖、脂代谢是丹参提取物发挥抗动脉粥样硬化作用的重要途径之一。国内研究表明, 胰岛素增敏剂吡格列酮联合丹参注射液可有效减轻糖尿病患者脂肪肝严重程度及肝弥漫性损伤程度, 改善糖、脂代谢紊乱状态, 降低血清三酰甘油水平及空腹血糖、餐后血糖、肝转移酶等, 并能够在一定程度上提高胰岛素敏感性及过氧化物歧化酶水平, 具有一定改善糖、脂代谢及缓解肝细胞损伤作用^[22]; 复方丹参滴丸能有效降低糖尿病异常患者葡萄糖耐量试验 (OGTT) 血糖相关指标异常程度及血液黏滞程度, 延缓糖耐量异常进展为糖尿病, 这对降低动脉粥样硬化发生风险及心脑血管疾病发生风险具有重要意义^[23]。

国外研究表明, 两性霉素 B 与动物细胞膜上胆固醇结合并形成复合物后可导致细胞膜出现微孔、细胞凋亡, 而在缺乏外源性胆固醇供应的前提下加入丹参素可有效减少两性霉素 B 所致的细胞凋亡, 且经噻唑蓝比色法测得的吸光度值与丹参素浓度介于 10~100 μg/L 孔时具有明显的量-效关系^[24], 提示丹参素具有抑制细胞内源性胆固醇合成作用; 丹参注射液能诱导高脂膳食大鼠肝低密度脂蛋白受体 mRNA 表达并使体外培养的人成纤维细胞低密度脂蛋白受体 mRNA 表达水平于 2 h 内升高 1 倍, 但也有研究证实丹参提取物对大鼠肝脏及人成纤维细胞载脂蛋白 A1 mRNA 的表达无明显影响^[25]。

3 小结与展望

综上所述, 部分丹参提取物因具有良好的心脑血管保护作用及有较强的抗动脉粥样硬化作用而已广泛应用于心脑血管疾病及动脉粥样硬化的治疗, 具有较为广阔的应用前景, 但其远期疗效与安全性仍缺乏充足的临床大样本量研究支持, 且关于丹参提取物的抗动脉粥样硬化作用研究主要集中于丹参酮类如丹参酮 II A、隐丹参酮等, 尚缺乏系统、深入的研究,

尤其是作用机制、作用靶点方面的研究；此外，由于针对丹参提取物的毒性作用研究及基于中药提取物的药效研究偏弱，因此针对丹参提取物化学结构进行修饰及改造是未来丹参提取物临床应用研究的重要方向。

参考文献

[1] CHIANG C Y, TSAI H T, CHANG W L, et al. A *Salvia miltiorrhiza* ethanol extract ameliorates tissue destruction caused by experimental periodontitis in rats [J]. *J Periodontal Res*, 2016, 51 (1): 133-139. DOI: 10.1111/jre.12292.

[2] 迟华群. 丹参酮治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2014, 33 (26): 106-107. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2014.26.064.

[3] 马佳会, 赵秋宇, 王作风, 等. 丹参酮 II A 抗动脉粥样硬化作用的基础研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22 (6): 131-133. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.06.042.

[4] 李德振. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病疗效观察 [J]. *黑龙江医学*, 2014, 27 (5): 1096-1097.

[5] 肖端, 麦华超, 叶文慧. 丹参酮 II a 对动脉粥样硬化家兔血管内皮功能和形态的保护作用 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27 (19): 20-21. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.19.008.

[6] LENG J, CHEN M H, ZHOU Z H, et al. Triterpenoids-Enriched Extract from the Aerial Parts of *Salvia miltiorrhiza* Regulates Macrophage Polarization and Ameliorates Insulin Resistance in High-Fat Fed Mice [J]. *Phytother Res*, 2016, 31 (1): 100. DOI: 10.1002/ptr.5736.

[7] 张妮, 曹慧敏, 宋囡, 等. 丹参酮 II A 通过调节自噬小体对 ox-LDL 诱导内皮细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25 (3): 244-249. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2017.03.005.

[8] 张建永, 王岚, 梁日欣, 等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41 (23): 4408-4415. DOI: 10.4268/cjcm.20162319.

[9] 肖新怀, 徐米清, 方燕龄, 等. 丹红注射剂在冠状动脉粥样硬化症患者中的作用研究 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19 (2): 59-60. DOI: 10.11655/zgywylc.2019.02.021.

[10] 何卫平, 王怡进, 汪慧卉. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液辅助治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的效果 [J]. *实用临床医学*, 2017, 18 (7): 20-21, 24.

[11] 张建明, 林兴建, 徐海青, 等. 丹参酮胶囊对缺血性脑卒中合并颈动脉粥样硬化血清黏附分子及基质金属蛋白酶的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25 (34): 3844-3847. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.34.

[12] 张尚鹏, 徐星娥, 陈华栋, 等. 丹参酮 II A 对心血管系统的药理作用及临床应用 [J]. *中国乡村医药*, 2015, 25 (1): 80-

81. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2015.01.049.

[13] 庄钦, 毛威. 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38 (4): 506-510.

[14] 杨萍, 周玉平, 谢宪兵. Visfatin 在 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化发展中的作用及丹参酮 II A 干预研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25 (6): 674-679. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.007.

[15] 曹慧敏, 吴瑾, 贾连群, 等. 丹参酮 II A 对心血管系统药理作用的研究进展 [J]. *世界中医药*, 2017, 12 (7): 1718-1722. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.059.

[16] 万强, 陈洪涛, 万蝉俊, 等. 丹参酮 II A 对动脉粥样硬化小鼠脂质运载蛋白-2 表达的干预研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (5): 1158-1160, 后插 6.

[17] 付鑫, 卢杰, 李潞, 等. 丹参酮 II A 对 ApoE 基因敲除动脉粥样硬化小鼠主动脉 TNF- α /p38MAPK/NF- κ B/RBP4 信号通路变化研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 18 (1): 18-21. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.01.005.

[18] 李春霞, 余洁, 陆远富, 等. 丹参酮类心脑血管保护作用与机制的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35 (8): 542-546. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.08.004.

[19] 侯文书, 张力. 丹参酮 II A 对心血管系统的药理作用及剂型研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2016, 6 (4): 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2016.04.004.

[20] 王贤进, 赵艳芳. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22 (17): 3363-3366. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.17.010.

[21] 王晓霞, 郑艳芬, 聂叶廷, 等. 丹参、参麦注射液对急性心肌梗死再灌注后脂蛋白相关磷脂酶 A 的影响 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4 (3): 30-32.

[22] 陈力群, 晏文婧, 姚艳琴. 丹参酮 II A 磺酸钠对冠心病心肌缺血患者 TC、TG、LDL-C 水平的影响 [J]. *当代医学*, 2017, 23 (35): 66-69. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.35.026.

[23] 付萍. 中药丹参治疗冠心病的药理成分及作用研究 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3 (28): 183-184.

[24] KU C S, PARK Y, COLEMAN S L, et al. Unsaturated fatty acids repress expression of ATP binding cassette transporter A1 and G1 in RAW264.7 macrophages [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23 (10): 271-276. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.07.007.

[25] PARK E J, GRABINSKA K A, GUAN Z, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation [J]. *Cell Metab*, 2014, 20 (3): 448-457. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.06.016.

(收稿日期: 2019-01-23; 修回日期: 2019-06-14)

(本文编辑: 鹿飞飞)