

丹参素药理作用及机制的研究进展

舒菁菁^{1,2}, 李菲², 董雅芬^{1,2}, 金磊², 邹豪², 张川^{1,2} (1. 福建中医药大学, 福建福州 350108; 2. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 丹参是一种广泛用于心血管疾病治疗的传统中药,其主要活性成分丹参素是其研究的热点。近年来,对丹参素的药理作用研究主要集中在探讨其心血管活性特点及作用机制方面。本文查阅了近5年来的文献,归纳总结了丹参素的药理作用特点及作用机制的研究进展。

[关键词] 丹参素;药理作用;机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0266-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.006

Progress on the pharmacological actions and mechanism of Danshensu

SHU Jing-jing^{1,2}, LI Fei², DONG Ya-feng^{1,2}, JIN Lei², ZOU Hao², ZHANG Chuan^{1,2} (1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. New Drug Research Center, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Salvia was a traditional Chinese medicine, which was widely used for cardiovascular treatment. The water-soluble components of Salvia was Danshensu, which had become one of the research hotspots. In recent years, the pharmacological research of danshensu focused on the characteristics of the activity and its roles in cardiovascular mechanisms. The literatures of past five years were reviewed and new pharmacological actions and mechanism studies of danshensu were summarized.

[Key words] Danshensu; pharmacological actions; mechanism

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge 的干燥根及根茎,始载于《神农本草经》,被列为上品,历代本草均有收载。其味苦,性微寒,归心、肝二经。具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦之功效。丹参在临床上广泛用于心血管系统疾病的治疗,其具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、防止心肌缺血和心肌梗塞、改善微循环、降低心肌耗氧量等作用。丹参素是从丹参水溶性部位分离得到的主要活性成分,国内外特别是我国学者对其药理作用进行了大量的研究。2007年以后,未见有对丹参素药理作用进行的系统性综述。本文对近5年来有关丹参素的药理学研究进展进行综述。

1 丹参素的理化性质

丹参素化学名称为 β -(3,4-二羟基)苯基乳酸,分子式为 $C_9H_{10}O_5$,为白色长针状结晶,易溶于水,稍溶于乙醇和甲醇。丹参素具有邻苯二酚的结构,是一种不稳定的酚性芳香酸类化合物,在水溶液中

与空气接触易氧化成醌式结构,在偏碱时更易氧化,使溶液呈桔黄色,因而在其注射液的配制中需添加一定的抗氧化剂。

2 丹参素的药理作用

2.1 改善心血管功能

2.1.1 抑制心肌肥大 心肌肥大是指心肌由各种原因导致的血液动力学超负荷而作出的适应性反应。心肌肥大是一种产生较缓慢但较有效的代偿性机制。但这种代偿功能也有其不利之处,主要是因为肥大的心肌需氧增加,而冠状动脉的供血量往往不能满足其需求,故肥大心肌的功能若不能长期维持正常,将最终转向心力衰竭。Tang等^[1]评价了丹参素对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠的心肌保护作用,首次报道丹参素能逆转心室组织中间隙链接蛋白43(Cx43)的减量调节作用。试验证明,心病模型中左心室的Cx43的表达受到减量调节,而丹参素能逆转这种受减量调节Cx43的蛋白水平,显示了潜在的抗氧化活性和细胞保护作用。Le等^[2]采用心肌肥厚大鼠的离体心脏模型,研究了丹参素对缺血再灌注导致的心律失常的保护作用。丹参素对甲状腺素诱导的心肌肥厚模型中NO信号通道的影

[作者简介] 舒菁菁(1987-),女,硕士研究生。E-mail: amen63@yahoo.cn.

[通讯作者] 张川。Tel: (021)81871358, E-mail: zhangchuan@smmu.edu.cn.

响少有报道。试验结果表明,丹参素能增加 NO 含量和保护 eNOS 活性,显著减轻心肌肥厚大鼠缺血再灌注损伤的程度。Guo 等^[3]研究证明,丹参素不仅明显抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞内钙离子浓度的升高,同时也可明显抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞内钙离子浓度的升高。表明丹参素可能具有钙拮抗剂的作用,通过抑制血管紧张素 II 所介导的细胞内钙离子升高,从而抑制心肌细胞肥大和心肌成纤维细胞的增殖。

2.1.2 改善心肌能量代谢及电生理 能量代谢障碍是缺血再灌注损伤的基础,因此 ATP 的生成和保存是心肌保护的重要前提。张琳等^[4]发现丹参素不仅可以使大鼠离体心脏 ATP 含量及腺苷酸能荷值升高,乳酸含量降低,还可以降低添加脂肪酸的缺血再灌注心肌组织乙酰 CoA/CoA 比值,提示丹参素对病理状态下心肌脂肪酸的氧化有一定的抑制作用,改善病理状态下的心肌能量代谢,对缺血再灌注心肌有保护作用。Gu 等^[5]发现丹参素可影响大鼠心室肌细胞动作电位时程 (APD),其作用包括:使 APD₂₅、APD₅₀ 和 APD₉₀ 显著缩短;抑制 L-型钙电流;使 ATP 敏感性钾电流 (I_{KATP}) 外向电流增大,此效应呈浓度依赖性。由此可得出结论:丹参素的心肌保护作用机制与抑制 L-型钙电流和部分激活 I_{KATP} 外向电流有关。

2.1.3 改善心肌血流动力学 陈维中等^[6]采用心脏导管法观察了丹参素钠注射液 (2、4、8 mg/kg) 对麻醉犬心率 (HR)、收缩压 (SAP)、舒张压 (DAP)、平均动脉压 (MAP)、左心室收缩压 (LVSP)、左心室平均压 (MLVP)、左心室收缩压最大变化速率 ($\pm dp/dt_{max}$)、左心室舒张末期压 (LV-EDP) 等血流动力学的影响。结果显示,丹参素钠注射液显著增加 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$,对 SAP、DAP、MDP 无显著影响。结果表明,丹参素钠注射液可直接增强心肌收缩性能,提高心脏泵血功能、增加心输出量,具有正性肌力作用。

2.1.4 扩张冠脉 血管的收缩和舒张主要受内外电流的平衡调节,钙激活钾通道 (K_{Ca}) 是血管平滑肌最主要的外向电流通道,而钙通道则是血管平滑肌上主要的内向电流通道^[7]。许多扩张冠脉药物就是通过阻滞钙内流和激活 K_{Ca} 而起作用。White 等^[8]证实心钠素通过阻滞钙通道和激活 K_{Ca} 从而大大降低了平滑肌细胞的电兴奋性。Lam 等^[9]研究证明,丹参素及丹参水提物对大鼠冠脉环扩张作用是通过抑制血管平滑肌细胞的 Ca^{2+} 内流而起作用;同时,钾通道的开放对防止 Ca^{2+} 内流也起到了辅助作用,此作用不涉及内皮依赖的机制。

2.1.5 防治动脉粥样硬化 内皮损伤被认为是动脉粥样硬化形成的始动因子^[10]。Yang 等^[11]采用甲硫氨酸致大鼠高同型半胱氨酸血症模型,观察了丹参素对血管内皮的保护作用。结果显示,造模同时和造模之后的丹参素处理均降低了降主动脉中的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 的表达,显著地减少了血清中高半胱氨酸、血浆中的内皮素的含量,增加了一氧化氮 (NO) 的含量。试验证明丹参素能抑制或缓解动脉粥样硬化的形成,机制可能是抑制动脉内皮组织中典型的致炎细胞因子和粘附分子,也包括高半胱氨酸和循环分子的变化。

氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL) 能诱导血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的增殖,是致动脉粥样硬化的重要因素。郑莲星等^[12]发现丹参素可明显降低 OX-LDL 引起的吸光度 (用细胞毒性测定法 MTT 检测) 的升高,可降低 OX-LDL 引起的血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB) 表达水平。结果表明,丹参素可对抗 OX-LDL 致血管平滑肌细胞的增殖,其可能是通过降低 OX-LDL 引起的 PDGF-BB 表达水平而发挥作用。

2.2 修复神经组织 丹参是一种常用于治疗心血管疾病的中药,可减轻脑组织的缺血性损伤,并参与神经组织的修复^[13]。庞鹤等^[14]观察了丹参素对神经细胞 SH-SY5Y 缺氧/缺糖损伤时线粒体膜电位 (MMP) 和凋亡的影响。实验证明丹参素对脑缺血性损伤的保护作用机制可能包括:抑制缺氧/缺糖损伤对细胞线粒体的损伤;稳定 MMP;改善缺氧/缺糖损伤所致的线粒体氧化磷酸化功能障碍;调节细胞能量代谢;抑制神经细胞凋亡。郭国庆等^[15]观察了丹参素对胎鼠脑神经干细胞迁移的诱导作用,结果表明,丹参素对胎鼠脑神经干细胞有强烈的促迁移作用,能促进室管膜下神经干细胞向其他脑区迁移。孙超等^[16]观察了丹参素对神经细胞损伤的改善作用。试验采用细胞培养上清乳酸脱氢酶 (LDH) 活性反映细胞受损伤程度,并测定了细胞内脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 水平和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,以反映细胞氧化胁迫状态。结果显示,丹参素可抑制细胞内 SOD 活性的降低,对上述各损伤指标均有明显的干预作用,且具有浓度依赖性。研究结果提示丹参素对神经细胞损伤具有明显保护作用,具有一定的临床应用价值。

2.3 抗肝纤维化 余斌斌等^[17]发现丹参素可抑制正常传代培养的和经白细胞介素- 1β (IL- 1β) 刺激的大鼠 HSC 增殖、I 型胶原合成与分泌。戴晴等^[18]观察了丹参素对转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 诱导活化的大鼠肝星状细胞增殖的影响,发现丹参素能下调

HSCs 细胞膜上 T β RI、II 蛋白的表达,抑制了 HSCs 的活化增殖;丹参素能上调 HSCs 内 Smad7 mRNA 表达,并下调 Smad2、Smad3 mRNA 表达,抑制 HSCs 活化,并抑制 TGF- β_1 诱导的 HSCs 活化。Wu 等^[19] 观察了丹参素对活化的鼠肝星状细胞(HSCs)内 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和核因子- κ B 信号通路的抑制作用,并探讨其抗肝纤维化作用的机制。发现丹参素能抑制 HSCs 的活性和增殖,增加 HSCs 的凋亡率,减少 III 型胶原的合成和分泌;能明显抑制 IL-1 β 刺激的 HSCs 中 JNK、P-I κ B- α 的磷酸化和核因子- κ B 的表达,其机制可能是丹参素抑制了 JNK 和核因子- κ B 的信号转导。

2.4 抗癌作用 赵广荣等^[20] 采用体外抗癌药物筛选模型,评价了丹参素的抗癌活性。试验以遗传物质 DNA 为靶标,溴化乙锭(EB)为致癌物质,利用荧光光谱检测了丹参素对 EB-DNA 体系的荧光猝灭效应;利用圆二色谱技术检测丹参素对 EB-DNA 体系的干扰作用。结果显示,丹参素能明显抑制 EB-DNA 体系的荧光强度,且具有浓度依赖性;丹参素能够有效阻断 EB 嵌入 DNA 的碱基对中,维持 DNA 分子的正常构象,表明丹参素能显著抑制致癌剂对 DNA 链的嵌合,具有一定的抗癌活性。Zhang 等^[21] 评价了丹参素对 B16F10 黑色素瘤细胞的抗肿瘤活性。在体外试验中,丹参素虽然不能抑制 B16F10 黑色素瘤细胞和 HUVEC 的增殖,但是它明显地抑制了 VEGF 介导的内皮迁移及绒毛膜尿囊膜中新血管的生成,下调了 B16F10 黑色素瘤细胞中 MMP-2、9 和 VEGF 的表达。在动物试验中,丹参素显著抑制自发性和试验性的 B16F10 黑色素瘤转移模型中的肺转移。所有这些结果都表明丹参素能通过抑制肿瘤血管的发生和肿瘤侵入而起到抗肿瘤作用。

2.5 治疗先兆子痫 先兆子痫是指妊娠 24 周左右,伴随高血压和蛋白尿,病人出现头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状^[22,23]。Shen 等^[24] 评价了丹参素对磷酸酰丝氨酸/磷酸卵磷脂微泡诱导的母体综合征小鼠的影响。实验比较高、低剂量丹参素、阿司匹林、肝素钠对收缩压,尿蛋白总量,止血功能参数(平均血小板数,血浆抗凝血酶 III 的活性,血浆 D-二聚体水平,凝血酶时间)的影响。实验表明,丹参素可降低胎盘血栓调节素的表达,降低胎盘早剥和肠出血的危险。在小鼠试验中,不同剂量的丹参素都没有观察到有副作用的发生。结果表明,丹参素在改善先兆子痫小鼠的母体综合征中是安全有效的,建议怀孕期间长期服用低剂量的丹参素,可以保证母体安全并改善先兆子痫综合征。

2.6 抗腹膜纤维化 腹膜纤维化是腹膜透析较严

重的并发症,往往导致患者退出腹透治疗。高糖及非生物相容性的腹透液、腹透相关性腹膜炎及尿毒症毒素是导致腹膜纤维化综合征的主要危险因素^[25]。目前,所有腹透液均以葡萄糖作为渗透剂,而葡萄糖及其代谢产物均可破坏腹膜的完整性。Zhang 等^[26] 探讨了丹参素对腹膜间皮细胞(HPMCs)分泌细胞外基质 I 型胶原及纤维连接蛋白的影响。实验以不同浓度丹参素干预高糖刺激培养的 HPMC,RT-PCR 法检测细胞内 I 型胶原、纤维连接蛋白的 mRNA 表达,酶联免疫吸附测定法或免疫荧光法测定 FN, Col-I, HO-1 和 ET-1。结果显示,丹参素能减弱 FN 和 Col-I 的蛋白表达和 mRNA 的表达,并呈浓度、时间依赖性。相对于高糖组,丹参素组的 ET-1 蛋白含量和 mRNA 含量显著降低,HO-1 的蛋白水含量和 mRNA 的含量显著增加并呈剂量依赖性。试验结果表明,丹参素能通过抑制高糖诱导的 FN 和 Col-I 的表达来保护 HPMCs,这可能与抑制了氧化应激机制有关。

3 结语

综上所述,随着丹参素的研究深入,它的药理作用及机制日渐明朗,不断有新的药理作用被发现,希望丹参素早日在疾病防治方面能被充分利用,充分挖掘中药有效成分对疾病作用的机制,促进祖国医药与国际接轨,推动中药现代化的发展。

【参考文献】

- [1] Tang YQ, Wang MH, Le XY, *et al.* Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu (3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid from *Salvia miltiorrhiza*) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18 (12):1024.
- [2] Le XY, Chen CL, Ma L, *et al.* Effects of Danshensu on the incidence of ischemia-reperfusion induced arrhythmia in hypertrophy rat heart [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(6):461.
- [3] Guo ZQ, Wang SR, Zhu LQ, *et al.* Influence of drugs for promoting blood circulation on Ca²⁺ in myocardial cells and myocardial fibroblast induced by angiotensin II [J]. *Global Traditional Chin Med*, 2009, 2(2):99.
- [4] 张琳,常勃勃,曹婉雯,等.丹参素对大鼠离体心脏缺血再灌注心肌能量代谢的影响[J].*中国药科大学学报*, 2010, 41 (3):278.
- [5] Gu M, Wu WX, Li FP, *et al.* Effects of Danshensu on action potential, L-type calcium channel and ATP-sensitive potassium channel in rat ventricular myocytes [J]. *Chin J Clin Pharmacy*, 2010, 19(1):1.
- [6] 陈维中,陈大贵,焦勇,等.丹参素对麻醉犬血流动力学的影响[J].*药学实践杂志*, 2010, 28(3):173.

(下转第 298 页)

【参考文献】

- [1] Matthaai S, Stumvoll M, Kellner M, *et al.* Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(6):585.
- [2] 许樟荣, 钱荣立. 英国前瞻性糖尿病研究 UKPDS 简介 [J]. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(2):117.
- [3] 李霞, 周智广. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 HOMA 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能 [J]. *中南大学学报医学版*, 2004, 29:419.
- [4] 谷雪静, 孟建霞, 吴江涛, 等. GLP-1 受体激动剂艾塞那肽治疗 2 型糖尿病疗效观察 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(1):47.
- [5] 张颖, 曾朝阳, 刘旭, 等. 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床观察 [J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(2):109.
- [6] Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment [J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(4):470.
- [7] Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, *et al.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):5991.
- [8] Bunc MC, Diamant M, Corner A, *et al.* One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients; a randomized, controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5):762.
- [9] Kolterman OG, Kim DD, Shen L, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(2):173.
- [10] DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, *et al.* Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake; a randomized, cross-over study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10):2943.
- [11] 郝亚荣, 韩其莉, 袁武裳, 等. 吡格列酮对老年 2 型糖尿病患者的作用 [J]. *武汉大学学报医学版*, 2006, 27(1):104.
- [收稿日期] 2012-01-18
[修回日期] 2012-04-20
-
- (上接第 268 页)
- [7] McGrath JC, Wilson VG. Vasoconstriction in vascular smooth muscle: multiple first messengers, second messengers, G proteins, ion channels, activation enzymes. Little wonder modulation varies [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1990, 22(3):197.
- [8] White RE, LEE AB, Shchererbatko AD, *et al.* Potassium channel stimulation by natriuretic peptides through cGMP-dependent dephosphorylation [J]. *Nature*, 1993, 361(21):263.
- [9] Lam FF, Yeung JH. Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels [J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46(4):271.
- [10] Boyle EM, Lille ST, Allaire E, *et al.* Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Atherosclerosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63:885.
- [11] Yang RX, Wang SY, Yan FF, *et al.* Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10):1395.
- [12] 郑逢星, 李萍, 程晓曙. 丹参素对氧化低密度脂蛋白致血管平滑肌细胞增殖的影响和机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(10):2053.
- [13] Zhou L, Zuo Z, Chow MS. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12):1345.
- [14] 庞鹤, 朱陵群, 张文生, 等. 丹参素对缺氧/缺糖损伤的神经细胞线粒体膜电位和凋亡的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(6):329.
- [15] 郭国庆, 沈伟哉, 钟世镇. 丹参素和丹酚酸对胎鼠脑神经干细胞迁移的诱导 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(7):1225.
- [16] 孙超, 甘露, 张梅, 等. 丹参素对低氧低糖损伤神经细胞的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(4):912.
- [17] Yu BB, Dai LL, Li X, *et al.* Effect of danshensu on activation of JNK pathway in hepatic stellate cells (HSCs) induced by IL-1 beta [J]. *Chin J Hepatol*, 2009, (17)6:451.
- [18] Dai Q, Li X, Zheng L, *et al.* Role of danshensu on TGF- β signal transduction in rat's hepatic stellate cell [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2009, 25(10):1988.
- [19] Wu ZH, Dai LL, Yu BB, *et al.* Effect of danshensu on JNK and NF- κ B signal transduction of rat hepatic stellate cells induced by interleukin-1 beta [J]. *J Southern Med Univ*, 2009, 29(5):914.
- [20] 赵广荣, 田莉莉, 王长松. 丹参素的抗癌活性研究 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(3):180.
- [21] Zhang LJ, Chen L, Lu Y, *et al.* Danshensu has anti-tumor activity in B16F10 melanoma by inhibiting angiogenesis and tumor cell invasion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2-3):195.
- [22] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia [J]. *Science*, 2005, 308:1592.
- [23] Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, *et al.* Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction [J]. *Microcirculation*, 2002, 9:147.
- [24] Shen Y, Hu YL. Effects of Danshensu on maternal syndrome in phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicle induced-mouse model: is it a candidate for preeclampsia remedy? [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(7):895.
- [25] Fracasso A, Baggio B, Ossi E, *et al.* Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(1):105.
- [26] Zhang H, Xu Y, Wang JW, *et al.* Effect of Danshensu on fibronectin and collagen-1 secretion induced by high glucose in human peritoneal mesothelial cells [J]. *J Cent S Univ Med Sci*, 2011, 36(1):44.
- [收稿日期] 2011-11-21
[修回日期] 2012-01-20