

· 综述 ·

丹参酮 II A 对脑缺血后炎症反应影响机制的研究进展

冯晶晶¹, 李铁军^{1,2}, 章越凡³ (1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 上海市浦东新区浦南医院药剂科, 上海 200125; 3. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 丹参酮 II A 是从丹参中提取的一种菲醌类衍生物, 是丹参发挥脑缺血损伤保护药理作用的主要活性成分之一。炎症在脑缺血发病机制中具有重要作用。近年来许多证据表明, 免疫细胞、黏附分子、炎性介质等通过诱导或调控脑缺血时中枢神经系统内免疫应答参与发病过程。综述丹参酮 II A 对脑缺血后炎症反应影响机制的研究进展, 为丹参酮 II A 的脑缺血保护作用机制研究提供新思路。

[关键词] 丹参酮 II A; 脑缺血; 炎症反应

[中图分类号] R284.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)02-0108-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.003

Progress of tanshinone II A on the mechanism of inflammatory response after cerebral ischemia

FENG Jingjing¹, LI Tiejun^{1,2}, ZHANG Yuefan³ (1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Department of Pharmacy, Punan Hospital of Pudong New Area, Shanghai 200125, China; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Tanshinone II A is a kind of phenanthraquinone derivatives derived from *Salvia miltiorrhiza*, which is one of the main active components of Danshen to play the protective role of cerebral ischemic injury. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of cerebral ischemia. In recent years, much evidence shows that immune cells, adhesion molecules, inflammatory mediators have been involved in the pathogenesis of immune response in the central nervous system through induction or regulation of cerebral ischemia. In this paper, the research progress of mechanism of inflammatory response of tanshinone II A after cerebral ischemia was reviewed, which provided a new idea for the study of the protective mechanism of tanshinone II A in cerebral ischemia.

[Key words] tanshinone II A; cerebral ischemia; inflammatory response

随着全球人口老龄化,越来越多的老年性神经系统疾病,如脑卒中,已成为世界范围内的主要健康问题。目前脑卒中已经成为发达国家第三大死亡原因,也是全球致残的主要原因^[1]。每年全球约有1 500万人遭受卒中的困扰,在这些卒中患者中,致死率约占1/3,致残率约占1/3,带来巨大的社会负担和经济负担。其中,由脑动脉血栓形成或栓塞致脑缺血引起的卒中占卒中总数的80%~85%^[2]。脑卒中病理学机制十分复杂,其中主要包括离子失衡、血-脑屏障破坏、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡

等。近年来的研究显示,缺血性卒中后的炎症被重新评价为缺血性卒中发展的重要参与者^[3]。炎症会引起脑肿胀,导致脑细胞死亡和神经系统缺陷的恶化^[4]。

天然药物治疗脑缺血性疾病具有悠久的历史,人们积累了丰富的理论知识和治疗经验。传统中药丹参(*Radix Salviae Miltiorrhizae*)及丹参提取物广泛用于治疗心脑血管疾病已有多年的历史。其中,丹参酮 II A 作为丹参的主要活性成分之一,是一种较强的神经炎症抑制剂,对缺血性脑卒中表现出较好的保护作用^[5,6]。本文针对丹参酮 II A 对脑缺血后炎症反应机制的研究进展做一综述。

1 参与脑缺血后炎症反应的细胞

1.1 小胶质细胞

炎症反应是缺血性卒中后神经损伤的主要病理

[基金项目] 浦东新区卫生系统重要薄弱学科建设资助(PWZbr2017-16)

[作者简介] 冯晶晶, 硕士研究生, Tel: 13764505490, Email: fengjj1993@163.com

[通讯作者] 李铁军, 博士, 副教授, 研究方向: 心脑血管药理, Tel: (021)20302289, Email: ltj204@163.com

生理机制。小胶质细胞是中枢神经系统中常驻的免疫细胞。在正常情况下,它能持续监测大脑的微环境,对细胞外信号做出反应,并通过吞噬作用清除细胞碎片和有毒的细胞,从而保持正常的细胞内平衡。在缺血性脑卒中的情况下,小胶质细胞从静息状态迅速转化为活跃的“阿米巴”状态,当它被激活时,小胶质细胞会释放出多种炎症和细胞毒性介质,导致细胞损伤和死亡,从而加重脑损伤^[7,8]。Cai等^[9]验证了丹参酮ⅡA通过抑制NLRP3炎症体信号通路中凋亡蛋白Caspase-1、白介素-1 β (IL-1 β)和IL-18的表达而对OGD/R的BV2小胶质细胞损伤有保护作用。Wang等^[10]研究发现丹参酮ⅡA能够抑制BV2小胶质细胞过度激活从而发挥潜在的脑缺血保护作用。这些研究可能为丹参酮ⅡA治疗严重的神经炎症后脑损伤恢复打下基础。

1.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞和传统意义上的炎性细胞一样,可分泌多种炎性介质参与脑缺血炎性反应。脑缺血后星形胶质细胞活化,其活化标志物神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达增加,形成所谓的“反应性神经胶质”,具有潜在的破坏性^[11]。Zhou等^[12]研究结果表明,丹参酮ⅡA可减少脑缺血引起的GFAP的表达来削弱受影响区域的细胞炎症和死亡,从而发挥脑缺血保护作用。Yang等^[13]对丹参酮ⅡA在脑缺血损伤后对星形胶质细胞的影响进行了评估,发现丹参酮ⅡA能够通过阻断HIF-1 α /SDF-1信号通路而抑制缺血性损伤引起的星形胶质细胞增殖,减轻中枢神经系统内炎症反应而缓解神经元损伤,这一研究的发现可能是治疗脑缺血后神经胶质瘤的潜在选择。

2 细胞因子

2.1 白介素

来源十分广泛的IL-1 β ,脑缺血后由活化的星形胶质细胞、少突胶质细胞及浸润的巨噬细胞分泌,参与脑缺血再灌注损伤的环节如下:①诱导脑内自由基和EAA等神经毒性物质的分泌;②使细胞内Ca²⁺浓度升高,并激活其靶酶,导致神经元坏死、凋亡;③使内皮细胞活化,进而产生活性物质诱发血栓;④促进内皮细胞和白细胞的黏附,促使中性粒细胞聚集、浸润到脑部,引起炎症反应,进而加重缺血性脑损伤。实验中给予IL-1 β 抗体,预先阻断IL-1 β 的表达,大鼠脑梗死体积减小,神经功能缺失评分降低^[14]。有关实验人员发现,用丹参酮ⅡA预处理对脑缺血的保护作用与其下调炎性因子IL-1 β 的表达

有关。IL-6参与脑缺血炎症反应的调节主要来源于神经元、小神经胶质细胞、脑血管内皮细胞、星形胶质细胞,并发挥双重作用。在脑缺血急性期,IL-6是重要的炎症介质,可导致脑炎型损伤。然而,由于脑缺血后机体处于应激状态,通过神经-内分泌-免疫网络充分调动机体的抗损伤修复能力,使缺血局部IL-6含量急剧增加。Jung等^[15]证实了IL-6在脑缺血再灌注损伤中的脑保护作用,同时发挥神经保护作用。Zhou等^[16]在体内外实验中均证实了丹参酮ⅡA对脑的保护通过抑制IL-6的表达来发挥抗炎、抗凋亡的作用。

2.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF- α 在脑缺血再灌注损伤过程中的作用越来越引起人们的关注。脑组织内TNF- α 主要来源于巨噬细胞、神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞等,属于前炎症因子,具有多效促炎性及神经毒性作用,是炎症反应的起始因子。在脑缺血的病理情况下,TNF- α 可通过多种途径参与脑损伤:①经内皮细胞激活作用促进凝血状态和血管收缩,使PAF、TXA₂、ET等血管物质增多,增加脑卒中的危险性并加重缺血性脑损伤;②使兴奋性氨基酸、NO释放增加,产生神经毒性;③刺激急性期反应蛋白合成增多,引起黏附分子表达,诱导白细胞的黏附和浸润。在大鼠大脑中动脉栓塞法(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型中,丹参酮ⅡA多次被研究者发现可明显降低脑内TNF- α 的水平。同时,丹参酮ⅡA亦可明显抑制外周中性粒细胞的浸润^[17]。

3 细胞黏附分子

近年来,越来越多的研究证实白细胞在缺血性脑卒中的组织损伤中发挥重要作用。在生理状态下,黏附分子表达量较低。脑缺血后,通过选择素介导的白细胞在内皮细胞上滚动,细胞间黏附分子和整合素加强白细胞与内皮细胞的黏附,最终穿越内皮细胞到达脑实质^[18]。整个过程中白细胞的黏附尤为重要,是促进白细胞跨内皮迁移的必要过程。细胞间黏附分子(ICAM-1)是一种重要的炎性因子,在体内的分布较广,存在于炎症部位的多种细胞表面,有利于白细胞的迁移和浸润。正常情况下ICAM-1很少表达或不表达,当受到炎性细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 和NF- κ B等刺激后,ICAM-1表达明显增高。Tang等^[19]通过丹参酮ⅡA抑制了ICAM-1的表达,从而减轻了局部炎症反应,对缺血性脑血管病的治疗有重要意义。

4 炎性介质

发生缺血性脑卒中时,局部区域的血流不足,可激活胶质细胞分泌 MCP-1、MCP-5、MIP-1a 与 MIP-2 等具有趋化特性的因子,导致血液来源的炎性细胞渗透到脑缺血区域,浸润的白细胞进一步释放细胞因子和趋化因子,从而产生炎症信号级联扩大反应,加重免疫损伤和神经元损伤。氧化应激及其产生的超氧阴离子、羟自由基等活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)损害也是急性脑缺血损伤的重要机制^[20, 21]。NO 是由内皮细胞的合成酶(eNOS)衍生而来的,它在保护和维持大脑微循环、抑制血小板聚集、白细胞黏附和迁移方面起着重要作用^[22]。在中风后的大脑中,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表现得很活跃,mRNA 表达上调,iNOS 活性增强,NO 产物增多,增加炎性损伤,说明 iNOS 与脑卒中炎性损伤关系密切^[23]。Tang 等^[24]发现丹参酮 II A 治疗脑缺血可抑制 iNOS 基因的表达、NO 的产生以及炎性因子 TNF- α 的表达。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是参与血-脑屏障损伤的蛋白水解酶类,可降解细胞外蛋白,参与基质重塑以及神经系统炎性反应,MMP 的激活在脑缺血损伤过程中发挥重要作用,是导致脑微血管结构完整性破坏和血-脑屏障结构及功能损伤的重要分子机制之一^[25]。MMP-9 在缺血早期出现,持续时间长,它可以加工前炎性因子,使其转变为活性形式,增加脑缺血炎性反应损伤^[26]。Zhu 等^[27]在体外建立脑缺血模型证实丹参酮 II A 通过抑制 ROS 以及 MMP-9 的表达,从而减轻缺血再灌注对海马神经元的结构损伤。

5 转录因子

核转录因子 κ B(nuclear factor of κ B, NF- κ B)是 B 淋巴细胞前体细胞中发现的一种核蛋白。正常情况下,NF- κ B 与其抑制蛋白相结合存在于细胞质中,脑缺血后被激活,调节一些炎性介质的基因如 TNF- α 、ICAM-1、环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)以及 iNOS 的转录和表达^[28]。Tang 等^[24]发现丹参酮 II A 通过抑制 NF- κ B 和细胞黏附分子的表达,是一种潜在的抗炎机制,用来治疗脑缺血疾病。Dong 等^[29]在体外实验中发现丹参酮 II A 抑制 NF- κ B 的移位促使星形胶质细胞的存活率显著增加,使得 NO 表达减少,进而推断丹参酮 II A 通过抑制氧化应激和激进的炎症性损伤来保护大脑免受缺血性伤害。NF- κ B 是多条炎症信号通路的共同作

用靶点,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB-1)诱导的核转录因子信号通路在炎症应答反应中起重要作用。Wang 等^[30]研究发现丹参酮 II A 明显减少 HMGB-1 的生成,降低 NF- κ B,从而减轻对下游炎症信号通路的激活,发挥神经保护作用。

巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)诱导的核转录因子信号通路也在脑缺血中起着重要作用。MIF 作为一种促炎因子,它能够促进神经元死亡,加重神经功能损伤^[31]。Chen 等^[17]在实验中发现了丹参酮 II A 可以减少 MIF 表达,抑制 NF- κ B 活性,减少 TNF- α 和 IL-6 释放,通过抑制炎症反应来发挥保护神经元的作用。

综上所述,脑缺血时脑组织的损伤是一个复杂的病理生理过程,参与脑缺血损伤的机制较多且相互影响、相互关联,形成“网络”结构。人们对脑缺血炎性反应的认识已经日益深入,炎性反应的级联放大作用在脑缺血的发生、发展和疾病转归中发挥重要作用。目前多项研究表明,丹参酮 II A 具有抑制神经系统炎性反应的作用,但对丹参酮 II A 的研究仍停留在临床前的研究阶段,需要进一步加大研究的深度及广度,争取为缺血性脑卒中的治疗带来新的突破。

【参考文献】

- [1] Gammon K. Neurodegenerative disease: brain windfall [J]. Nature, 2014, 515(7526): 299-300.
- [2] Chen RL, Balami JS, Esiri MM, et al. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence [J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(5): 256-65.
- [3] 佟玲, 苏志强. 炎性小体在脑缺血中的作用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(2): 170-173.
- [4] Zhang F, Yan C, Wei C, et al. Vinpocetine inhibits NF- κ B-dependent inflammation in acute ischemic stroke patients [J]. Transl Stroke Res, 2017.
- [5] Shang YH, Tian JF, Hou M, et al. Progress on the protective effect of compounds from natural medicines on cerebral ischemia [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(6): 588-595.
- [6] 李德川, 鲍秀琦, 孙华, 等. 丹参酮 II A 对缺血性脑中风的神经保护作用研究进展 [J]. 药理学报, 2015, 50(6): 635-639.
- [7] Zhao SC, Ma LS, Chu ZH, et al. Regulation of microglial activation in stroke [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(4): 445-458.
- [8] 熊怀林, 范光碧, 胡兴宇. 小胶质细胞在脑缺血中的作用 [J]. 四川解剖学杂志, 2005, 13(2): 35-37.
- [9] Cai L, Yi XB, Yuan LB, et al. The protective effect of tan-

- shinone II A on oxygen-glucose deprivation and reperfusion injury of microglia through the NLRP3 inflammatory signaling pathway [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, 47(5): 660-664.
- [10] Wang Y, Yang L, Yang D. Tanshinone II A rescued the impairments of primary hippocampal neurons induced by BV2 microglial over-activation[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(7): 1497-1508.
- [11] 宋兆晶, 吉训明, 牛小媛, 等. 脑缺血后炎症反应机制的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2010, 7(3): 154-157.
- [12] Zhou L, Bondy SC, Jian L, *et al.* Tanshinone II A attenuates the cerebral ischemic injury-induced increase in levels of GFAP and of caspases-3 and -8 [J]. *Neuroscience*, 2015, 288: 105-111.
- [13] Yang X, Yan J, Feng J. Treatment with tanshinone II A suppresses disruption of the blood-brain barrier and reduces expression of adhesion molecules and chemokines in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 18-28.
- [14] Caso JR, Moro MA, Lorenzo P, *et al.* Involvement of IL-1beta in acute stress-induced worsening of cerebral ischaemia in rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(9): 600-607.
- [15] Jung JE, Kim GS, Chan PH. Neuroprotection by interleukin-6 is mediated by signal transducer and activator of transcription 3 and antioxidative signaling in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3574-3579.
- [16] Zhou L, Zhang J, Wang C, *et al.* Tanshinone inhibits neuronal cell apoptosis and inflammatory response in cerebral infarction rat model [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(2): 123-129.
- [17] Chen Y, Wu X, Yu S, *et al.* Neuroprotection of tanshinone II A against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of macrophage migration inhibitory factor in rats [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e40165.
- [18] Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia [J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(3): 232-245.
- [19] Tang C, Xue H, Bai C, *et al.* The effects of Tanshinone II A on blood-brain barrier and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(14): 1145-1149.
- [20] Liu P, Zhao H, Wang R, *et al.* MicroRNA-424 protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in mice by suppressing oxidative stress [J]. *Stroke*, 2015, 46(2): 513-519.
- [21] Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke [J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 23-32.
- [22] Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase inhibition triggers inflammatory responses in the brain of male rats exposed to ischemia-reperfusion injury [J]. *J Neurosci Res*, 2017.
- [23] del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, *et al.* Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia [J]. *Brain Pathol*, 2000, 10(1): 95-112.
- [24] Tang C, Xue HL, Bai CL, *et al.* Regulation of adhesion molecules expression in TNF- α stimulated brain microvascular endothelial cells by tanshinone II A: involvement of NF- κ B and ROS generation [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(3): 376-380.
- [25] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, *et al.* Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment [J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(14): 1240-1260.
- [26] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 56.
- [27] Zhu Y, Tang Q, Wang G, *et al.* Tanshinone II A protects hippocampal neuronal cells from reactive oxygen species through changes in autophagy and activation of phosphatidylinositol 3-kinase, protein kinase B, and mechanistic target of rapamycin pathways [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(2): 132-140.
- [28] Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1-2): 53-68.
- [29] Dong K, Xu W, Yang J, *et al.* Neuroprotective effects of Tanshinone II A on permanent focal cerebral ischemia in mice [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(5): 608-613.
- [30] Wang JG, Bondy SC, Zhou L, *et al.* Protective effect of tanshinone II A against infarct size and increased HMGB1, NF- κ B, GFAP and apoptosis consequent to transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(2): 295-304.
- [31] Leyton-Jaimes MF, Kahn J, Israelson A. Macrophage migration inhibitory factor: A multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases [J]. *Exp Neurol*, 2017.

[收稿日期] 2017-08-24 [修回日期] 2017-10-11

[本文编辑] 李睿旻