

# 丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对大鼠肠系膜微循环障碍的影响

林小茹, 刘湘, 鲁澄宇\*  
(广东医学院, 广州 东莞 523808)

**[摘要]** **目的:**探讨丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对肠系膜微循环障碍的影响。**方法:**将 SD 大鼠 40 只,随机分成 5 组,分别为正常组、模型组、阳性药酚妥拉明组(10 mg·kg<sup>-1</sup>),丹参素组(30 mg·kg<sup>-1</sup>)和丹参酮 II<sub>A</sub> 组(30 mg·kg<sup>-1</sup>)。通过向肠系膜滴加去甲肾上腺素(NA)造成局部微循环障碍,一次性经舌下静脉注入药物(丹参素、丹参酮 II<sub>A</sub> 和酚妥拉明或者生理盐水),10 min 后向将近回盲部的 20 cm 的肠系膜区域滴加 0.05 g·L<sup>-1</sup> 的 NA 溶液 100 μL,观察滴加 NA 后 1,3,5,10,20,30 min 时的大鼠肠系膜微动脉管径,并记录肠系膜微动脉血液流态镜下血液流态、毛细血管开放率和血流恢复时间。**结果:**与正常组比较,模型组 NA 对肠系膜微动脉有明显的收缩作用,血液流态分数明显增加,毛细血管开放率明显降低,血流恢复时间明显升高,均具有明显统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 能在一定程度减轻 NA 对肠系膜微动脉的收缩作用,改善血液流态,提高肠系膜毛细血管网交点开放率,缩短微循环障碍的恢复时间( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论:**丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 能改善 NA 引起的大鼠肠系膜微循环障碍。

**[关键词]** 丹参素; 丹参酮 II<sub>A</sub>; 肠系膜; 微循环障碍

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0138-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170138

## Effect of Salvianic Acid A and Tanshinone II<sub>A</sub> on Mesenteric Microcirculation Disturbance in Rats

LIN Xiao-ru, LIU Xiang, LU Cheng-yu\* (Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> on the mesenteric microcirculation disturbance. **Method:** Totally 40 SD rats were randomly divided into five groups: the normal group, the model group, the positive control Phentolamine group (10 mg·kg<sup>-1</sup>), the salvianic acid A group (30 mg·kg<sup>-1</sup>) and the tanshinone II<sub>A</sub> group (30 mg·kg<sup>-1</sup>). Noradrenaline (NA) was given on mesentery to induce the local microcirculation disturbance. Drugs (salvianic acid A, tanshinone II<sub>A</sub>, phentolamine or normal saline) were injected through sublingual veins. After 10 min, the mesenteric region that is 20 cm from the ileocecal region was dropped with 100 μL of NA solution (0.05 g·L<sup>-1</sup>). At 1, 3, 5, 10, 20, 30 min after the dropping with NA, the diameter of arterioles, blood flow pattern, capillary opening rate and recovery time of blood flow were observed by microscopy. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed NA can significantly shrink mesenteric arterioles, increase blood flow pattern and recovery time of blood flow and reduce capillary opening rate, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> can reduce NA-induced contraction of mesenteric arterioles in a certain extent, improve blood flow pattern, increase the opening rate of capillary network and shorten the recovery time of microcirculation disturbance. **Conclusion:** salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> have the effect in improving NA-induced mesenteric microcirculation disturbance in rats.

**[Key words]** salvianic acid A; tanshinone II<sub>A</sub>; mesentery; microcirculation disturbance

**[收稿日期]** 20140923(018)

**[基金项目]** 东莞市科技计划项目(201110815200182)

**[第一作者]** 林小茹,在读硕士,从事微循环障碍研究,Tel:15625538551,E-mail:82408478@qq.com

**[通讯作者]** \*鲁澄宇,博士,教授,从事药物代谢动力学研究,Tel:13828216995,E-mail:gdmclu@qq.com

丹参为唇形科多年生草本植物丹参的干燥根及根茎,载于《神农本草经》,列为上品。主要分布于辽宁、河北、河南、山东等地。其味苦,性微寒,入心、肝,具有活血祛瘀,调经止痛,养血安神,凉血消瘀等功效<sup>[1]</sup>,有“一味丹参散,功同四物汤”之说。丹参有效成分为水溶性的酚酸化合物和脂溶性的二萜化合物,而丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 分别为水溶性和脂溶性成分的代表,均有保护心脏、抗炎、抗血栓形成等作用<sup>[2]</sup>。目前,两个成分的药效对比以及丹参酮 II<sub>A</sub> 对微循环障碍的研究未见报道。本文从探讨其活血化瘀药理作用的角度出发,研究丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对大鼠局部微循环障碍的影响,为其临床应用提供参考依据。

### 1 材料

**1.1 动物** 40 只 SD 大鼠,雌雄各半,体重(200 ± 20) g,购于南方医科大学实验动物中心,SPF 级,动物合格证号 SCXK(粤)2011-0015。在温度(24 ± 1) °C,湿度(50 ± 5)% ,交替照明 12 h 的环境内饲养,实验前 12 h 禁食给水。

**1.2 药物及试剂** 丹参素钠(西安鸿生生物技术有限公司,含量 ≥ 98% ,批号 140112),丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液(2 mL/10 mg,上海第一生化药业有限公司,批号 131014),重酒石酸去甲肾上腺素(NA)注射液(1 mL/2 mg,上海禾丰制药有限公司,批号 130601),甲磺酸酚妥拉明注射液(1 mL/10 mg,上海旭东海普药业有限公司,批号 D130405),台氏液(配方: NaCl 8.0 g, KCl 0.20 g, MgCl<sub>2</sub> 0.10 g, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.05 g, NaHCO<sub>3</sub> 1.0 g, CaCl<sub>2</sub> 0.20 g, 葡萄糖 1.0 g,加水至 1 000 mL),其他相关试剂均为国产分析纯。

**1.3 仪器** UB200i 型正置荧光显微镜(重庆澳浦光电技术有限公司),ZC-10 型智能型超级恒温水槽(上海奥尔科特生物科技有限公司),MC-20 型 CCD 显微镜摄像头(广州明美科技有限公司)。

### 2 方法

**2.1 分组、造模与给药** 将 SD 大鼠随机分成 5 组,每组 8 只,分别为正常组(等量生理盐水)、模型组(等量生理盐水 + NA 处理)、阳性药组(酚妥拉明 30 mg·kg<sup>-1</sup> + NA 处理)、丹参素组(丹参素 30 mg·kg<sup>-1</sup> + NA 处理)和丹参酮 II<sub>A</sub> 组(丹参酮 II<sub>A</sub> 30 mg·kg<sup>-1</sup> + NA 处理)。大鼠经 10% 水合氯醛麻醉(350 ~ 400 mg·kg<sup>-1</sup>, ip),于腹部正中线开腹,将近回盲部的 20 cm 的肠系膜牵出平铺于特制的有机玻璃灌注小池上固定,以 37 °C 台式液保持肠系膜湿润。用荧光显微镜进行观察,通过连接在显微镜上的摄像机在显示屏上观察,并在录像机中连续录制。固定一视野,在 10 min 基础观察之后,一次性经舌下静脉注入药物(丹参素、丹参酮 II<sub>A</sub>, 酚妥拉明或者生理盐水),10 min 后向选定区域滴加 0.05 g·L<sup>-1</sup> 的 NA 溶液 100 μL,观察滴加 NA 后 1, 3, 5, 10, 20, 30 min 时的大鼠肠系膜微动脉管径;记录肠系膜微动脉血液流态(线流 1 分、线粒流 2 分、粒线流 3 分、粒流 4 分、粒缓流 5 分、粒摆流 6 分、停滞 7 分)<sup>[3-4]</sup>;计算毛细血管交点开放率<sup>[4-5]</sup>;记录血流恢复时间(观察 30 min,若仍不恢复,记为 30 min)。

$$\text{毛细血管交点开放率} = (\text{造模后毛细血管交点开放数} / \text{造模前毛细血管交点开放数}) \times 100\%$$

**2.2 统计学分析** 用 SPSS 17.0 数理统计软件对实验结果进行单因素方差分析,每组数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对微动脉管径的影响** 滴加 NA 后,各组大鼠肠系膜微动脉均有收缩。造模后 1, 3 min 时与模型组比较,丹参酮 II<sub>A</sub> 组、酚妥拉明组和正常组均有显著性差异( $P < 0.01$ ),丹参素组收缩程度也降低,但无显著性差异;与酚妥拉明组对比,丹参素组和丹参酮 II<sub>A</sub> 组均无显著性差异。造模后 10 min,各给药组均恢复给药前水平,组间对比无显著性差异。见表 1。

表 1 丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对肠系膜微动脉管径的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Effects of salviatic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> on diameter of mesenteric arterioles ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	管径/μm						
		造模前	造模后 1 min	造模后 3 min	造模后 5 min	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
正常	-	24.27 ± 3.14	24.81 ± 3.24 <sup>2)</sup>	24.28 ± 3.79 <sup>2)</sup>	23.78 ± 2.92 <sup>2)</sup>	23.55 ± 3.29	23.08 ± 4.37	22.54 ± 3.54 <sup>3)</sup>
模型	-	25.93 ± 2.93	17.14 ± 3.90 <sup>4)</sup>	17.79 ± 3.81 <sup>4)</sup>	19.47 ± 3.63 <sup>3)</sup>	21.30 ± 3.45	22.85 ± 3.95	25.02 ± 3.48
丹参素	30	24.81 ± 3.96	20.02 ± 4.40	20.20 ± 4.21	22.26 ± 3.68	22.66 ± 4.59	24.18 ± 4.37	24.83 ± 4.87
丹参酮 II <sub>A</sub>	30	24.70 ± 2.52	22.46 ± 3.72 <sup>2)</sup>	22.74 ± 3.09 <sup>2)</sup>	24.16 ± 2.86 <sup>2)</sup>	23.24 ± 2.75	23.11 ± 2.92	25.10 ± 3.00
酚妥拉明	30	25.69 ± 3.06	23.06 ± 2.83 <sup>2)</sup>	23.21 ± 2.63 <sup>2)</sup>	23.43 ± 2.68 <sup>1)</sup>	24.40 ± 2.72	25.90 ± 2.43	26.78 ± 3.08

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与酚妥拉明组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

**3.2 对微动脉血液流态的影响** 滴加 NA 后,大鼠肠系膜微动脉血液流态分数增高(血流减慢甚至停止)。造模后 1,3 min 时,与模型组比较,丹参酮 II<sub>A</sub> 组、酚妥拉明组和正常组均有显著性差异( $P < 0.01$ ),与酚妥拉明组对比,丹参素组和丹参酮 II<sub>A</sub> 组均有显著性差异( $P < 0.01$ )。5 min 时各给药组血液流速开始逐渐加快,与模型组对比,酚妥拉明组和正常组均有显著性差异( $P < 0.01$ );与酚妥拉明组比较,丹参素组和丹参酮 II<sub>A</sub> 组均无显著性差异。10 min 时,与模型组比较,丹参酮 II<sub>A</sub> 组和正常组均有显著性差异( $P < 0.01$ ),与酚妥拉明组比较,丹参

素组和丹参酮 II<sub>A</sub> 组均无显著性差异。到 20 min 时基本恢复到给予 NA 前的流态。见表 2。

**3.3 对毛细血管交点开放率的影响** 滴加 NA 后 1,3 min 时,模型组的毛细血管几乎不开放,与之比较丹参酮 II<sub>A</sub> 组、酚妥拉明组和正常组均有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ ),丹参素组也较大的提高了开放率,但无显著性差异;与酚妥拉明组对比,丹参素组和丹参酮 II<sub>A</sub> 组均有显著性差异( $P < 0.01$ )。5 min 时,与模型组对比,丹参酮 II<sub>A</sub> 组、酚妥拉明组和正常组均有显著性差异( $P < 0.01$ )。10 min 时,除了模型组,其他组均已基本恢复( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 2 丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对肠系膜微动脉血液流态的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effects of salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> on blood flow pattern of mesenteric arterioles ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	血液流态/分						
		造模前	造模后 1 min	造模后 3 min	造模后 5 min	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
正常	-	1.29 ± 0.49	1.29 ± 0.49 <sup>2)</sup>	1.29 ± 0.49 <sup>2)</sup>	1.29 ± 0.49 <sup>2)</sup>	1.43 ± 0.53 <sup>2)</sup>	1.43 ± 0.53	1.71 ± 0.95
模型	-	1.63 ± 0.52	7.00 ± 0.00 <sup>4)</sup>	6.63 ± 0.74 <sup>4)</sup>	5.50 ± 1.69 <sup>4)</sup>	4.75 ± 2.05	1.88 ± 0.83	1.63 ± 0.52
丹参素	30	1.63 ± 0.52	5.88 ± 1.36 <sup>4)</sup>	5.50 ± 1.93 <sup>4)</sup>	3.50 ± 1.60	2.13 ± 0.64	1.88 ± 0.64	1.88 ± 0.64
丹参酮 II <sub>A</sub>	30	1.13 ± 0.35	5.63 ± 0.52 <sup>2,4)</sup>	4.50 ± 1.41 <sup>2,4)</sup>	3.13 ± 1.96	1.38 ± 0.52 <sup>2)</sup>	1.25 ± 0.46 <sup>2,4)</sup>	1.13 ± 0.35
酚妥拉明	30	1.63 ± 0.74	2.13 ± 0.99 <sup>2)</sup>	2.13 ± 0.99 <sup>2)</sup>	2.13 ± 0.99 <sup>2)</sup>	2.00 ± 0.93	2.13 ± 0.99	1.88 ± 0.64

表 3 丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对肠系膜毛细血管交点开放率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 Effects of salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> on density of mesenteric capillary network ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	毛细血管交点开放率/%					
		造模后 1 min	造模后 3 min	造模后 5 min	造模后 10 min	造模后 20 min	造模后 30 min
正常	-	100.00 ± 0.00 <sup>2,3)</sup>	100.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	100.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	97.14 ± 7.56 <sup>2)</sup>	97.14 ± 7.56	93.57 ± 11.07
模型	-	3.75 ± 7.44 <sup>4)</sup>	5.00 ± 9.26 <sup>4)</sup>	17.81 ± 19.61 <sup>4)</sup>	35.03 ± 22.68 <sup>4)</sup>	82.78 ± 24.48	94.44 ± 15.71
丹参素	30	28.07 ± 30.29 <sup>4)</sup>	28.07 ± 30.29 <sup>4)</sup>	51.31 ± 29.77 <sup>4)</sup>	97.50 ± 7.70 <sup>2)</sup>	97.50 ± 7.70	97.50 ± 7.70
丹参酮 II <sub>A</sub>	30	24.48 ± 11.95 <sup>1,4)</sup>	38.37 ± 25.73 <sup>1,4)</sup>	66.61 ± 33.63 <sup>2)</sup>	96.13 ± 7.19 <sup>2)</sup>	97.92 ± 5.89	98.96 ± 2.95
酚妥拉明	30	83.61 ± 12.03 <sup>2)</sup>	89.86 ± 12.48 <sup>2)</sup>	92.36 ± 12.22 <sup>2)</sup>	92.36 ± 12.22 <sup>2)</sup>	90.97 ± 13.26	93.75 ± 12.40

**3.4 对血流恢复时间的影响** 模型组的气流恢复时间远远高于其他组别( $P < 0.01$ ),而丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 组与酚妥拉明组比较仍有显著性差异( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 丹参素和丹参酮 II<sub>A</sub> 对血流恢复时间的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 4 Effects of salvianic acid A and tanshinone II<sub>A</sub> on recovery time of blood flow ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	血流恢复时间/min
正常	-	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
模型	-	18.38 ± 4.81 <sup>4)</sup>
丹参素	30	7.25 ± 3.28 <sup>2,4)</sup>
丹参酮 II <sub>A</sub>	30	7.13 ± 1.46 <sup>2,4)</sup>
酚妥拉明	30	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>

## 4 讨论

微循环障碍是疾病的一种病理生理过程,有血液理化性质的改变,使管腔狭窄,血液流速减慢或血栓形成。去甲肾上腺素法是一种局部微循环障碍模型,其可使小动脉、小静脉特别是细动脉、毛细血管前括约肌以及细静脉强烈收缩,局部阻力增高,血流减慢乃至血液停滞,导致局部微循环障碍。文献报道中,中药提取物、中药制剂多采用拟肾上腺素药造模研究微循环的变化情况<sup>[6-7]</sup>。现代研究表明,丹参素可以抑制由 TNF-α 诱导的粒细胞-内皮之间的黏附以及抑制内皮细胞黏附分子 ICAM-1 的表达,有效促进血流,抑制血栓的形成<sup>[8]</sup>。而丹参酮 II<sub>A</sub> 也通过抑制 ADP 诱导的血小板聚集,从而抑制体外

血栓形成<sup>[9]</sup>;临床观察发现<sup>[10-11]</sup>,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>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A<sub>2</sub>/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。

实验结果表明,丹参素和丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>均可不同程度上拮抗NA引起的缩血管作用,改善血液流态,提高毛细血管的开放率,缩短血流瘀滞的时间。由于阳性药酚妥拉明为 $\alpha$ 受体激动剂,还有直接松弛血管平滑肌的作用,其可直接对抗NA的缩血管作用,相较丹参素和丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>也更为显著。而在此剂量下,丹参素的作用较丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>要弱一些,但两者差异不大,均可改善大鼠局部微循环障碍。

实验从丹参素和丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>对大鼠肠系膜微循环障碍的影响进行了研究,从改善局部微循环障碍方面进一步验证了该药的活血化瘀作用,但其具体的作用机制与人类健康的关系还有待深入探讨,值得进一步研究和开发。

#### [参考文献]

[1] 杨征,邱敏.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>的心血管作用及机制研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(4):372-374.  
[2] 杨志霞,林谦,马利.丹参对心血管疾病预防作用的

文献研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(2):93-95.  
[3] 魏伟,吴系美,李元建.药理实验方法学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2010:918.  
[4] 李家洲,卢海啸,原锦莲,等.散花紫金牛醇提物对大鼠肠系膜微循环的影响[J].玉林师范学院学报,2012,33(2):32-36.  
[5] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:484.  
[6] 石鹤坤,甘雨,秦文艳,等.络复欣颗粒对大鼠血栓形成及小鼠肠系膜微循环障碍的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):167-169.  
[7] 王雅,包旭,张建萍,等.头风饮改善实验性大鼠微循环障碍的研究[J].华西药学杂志,2005,20(1):23-26.  
[8] Ren de C, Du G H, Zhang J T. Inhibitory effect of the water-soluble extract of *Salvia miltiorrhiza* on neutrophil-endothelial adhesion [J]. Jpn J Pharmacol, 2002, 90(3):276-279.  
[9] 邓惠英.丹参及其有效成份的药理研究概况[J].现代医药卫生,2007,23(12):1812-1816.  
[10] 王新荣,赵苏.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>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):237-239.  
[11] 杨乐,邹晓静,尹钊,等.丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠对AngⅡ诱导心房成纤维细胞胶原合成及TGF- $\beta_1$ 活化的影响[J].中国中药杂志,2014,39(16):1093-1096.

[责任编辑 周冰冰]