

# 丹参水溶性成分抗心肌缺血再灌注的研究进展

齐田田, 包怡敏, 刘爱华\*  
(上海中医药大学, 上海 201203)

**[摘要]** 心肌缺血指心肌的供血量减少或心肌对氧的需求量增加超过其最大供血量, 从而引起心肌代谢、功能和结构改变。缺血后恢复血液灌注即再灌注会引起心脏功能性损伤、心律失常, 加速心肌细胞坏死, 称为缺血/再灌注损伤。其病理生理机制较复杂, 涉及冠脉狭窄, 内皮损伤, 血小板聚集, 能量代谢障碍, 氧化应激, 炎症反应, 细胞凋亡和钙超载及自噬, 形成了复杂的调节网络。目前临床用于防治心肌缺血及再灌的药物按作用机制主要包括抗血小板药物,  $\beta$ 受体阻断剂, 钙通道拮抗剂, 他汀类, RAS 系统阻断剂, 硝酸酯类和溶栓治疗等。虽然前述药物种类众多, 但是由于现代西药靶点单一、不良反应多等因素限制了其防治效果。传统中药丹参作为活血化瘀的主药, 对缺血性心脏病的预防和治疗具有显著的疗效, 且具有多靶点、生物活性成分丰富的治疗优势, 其水溶性成分被公认为是防治心血管疾病的重要活性成分。本文通过 CNKI, PubMed, Sciencedirect 等数据库, 综述丹参水溶性成分通过舒张冠脉、保护内皮、抗血小板聚集、调节能量代谢、活性氧代谢、抑制炎症反应、细胞凋亡、钙超载和调控自噬抗心肌缺血及再灌注损伤, 对主要水溶性单体成分(丹参素、丹酚酸 A 和丹酚酸 B)的作用及其机制进行比较, 为丹参在心血管疾病的临床运用提供理论依据。

**[关键词]** 丹参; 水溶性成分; 心肌缺血; 再灌注损伤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0217-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240217

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1000.002.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-26 10:00

## Research Advances in Protective Effect of Water-soluble Ingredients in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* on Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury

QI Tian-tian, BAO Yi-min, LIU Ai-hua\*

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Myocardial ischemia occurs when blood flow to heart is reduced or the myocardial oxygen demand is more than the maximum blood supply, resulting in changes in myocardial metabolism, function, and structure. Reperfusion after ischemia leads to cardiac functional damage, arrhythmias, and myocardial cell necrosis, known as ischemia/reperfusion injury. Its pathophysiology is complex, involving coronary artery stenosis, endothelial injury, platelet aggregation, energy metabolism disorder, oxidative stress, inflammation response, apoptosis, calcium overload and autophagy, forming a complex regulatory network. The current clinical medicines for myocardial ischemia and reperfusion mainly include antiplatelet drugs, beta blockers, calcium channel blockers, statins, RAS blockers, nitrates and thrombolytic therapy etc. Although there are many kinds of drugs mentioned above, the control effect is limited because of the single target of modern western medicine and many adverse reactions. With multiple targets and components, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, the main medicine for activating blood circulation and removing blood stasis, has been widely used in the treatment of cardiovascular disease, especially for the prevention and treatment of myocardial ischemic diseases. The water-

**[收稿日期]** 20170731(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81202945, 81303256)

**[第一作者]** 齐田田, 硕士, 从事中西医结合治疗心血管疾病研究, Tel:021-51322453, E-mail:tiantianqi2008@126.com

**[通讯作者]** \*刘爱华, 博士, 副教授, 从事中西医结合治疗心血管疾病研究, Tel:021-51322594, E-mail:aihua\_liu2002@163.com

soluble ingredient is acknowledged as the important active ingredient in treating cardiovascular diseases. The effect and mechanism of main water-soluble components (tanshinol, salvianolic acid A and salvianolic acid B) were compared in this paper to provide a theoretical basis for the clinical application of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*.

[Key words] *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; water-soluble ingredients; myocardial ischemia; reperfusion injury

缺血性心脏病或突发性心脏病是全世界范围内最常见的致死和致残单一因素<sup>[1-2]</sup>,而现有的血运重建治疗都面临细胞损伤和死亡、再灌注性心律失常、心肌抑顿和血管无复流现象<sup>[3]</sup>。若能防治再灌注损伤,缺血心肌将能从再灌注疗法中获得更佳疗效。目前临床用于防治心肌缺血及再灌的药物按作用机制主要包括抗血小板药物, $\beta$ 受体阻断剂,钙通道拮抗剂,他汀类,RAS系统阻断剂,硝酸酯类和溶栓治疗等。虽然用于防治心肌缺血再灌注损伤的药物众多,但是西药的单靶点治疗效果并不理想。其主要原因可能与心肌缺血再灌注损伤的病理生理机制较复杂,各信号通路交织成网有关。传统中药丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 作为常用的活血化瘀药,临床上被广泛用于心绞痛、心肌梗死等缺血性疾病的治疗<sup>[4]</sup>,具有多靶点、生物活性成分丰富的治疗优势。由于脂溶性成分不易溶于水,临床上较多应用丹参水溶性成分。近年来国内外对丹参水溶性成分防治心肌缺血再灌注损伤的作用及机制进行了深入的研究,本课题组发现丹参注射液预处理可有效改善心肌缺血大鼠的心功能和钙转运蛋白的异常表达<sup>[5]</sup>。丹参水溶性成分包括丹参素,丹酚酸 A,丹酚酸 B,原儿茶酸,原儿茶醛,紫草酸等<sup>[6]</sup>。本文将着重关注丹参主要水溶性单体成分丹参素,丹酚酸 A 和丹酚酸 B,比较三者减少缺血诱因,调节代谢,减轻损伤中的作用及机制的异同,为研发抗心肌缺血及再灌注损伤的丹参水溶性单体成分及其复方制剂提供理论依据。

## 1 心肌缺血及再灌注损伤的病理生理机制

心肌缺血指心肌的供血量减少或心肌对氧的需求量增加超过其最大供血量,从而引起心肌代谢、功能和结构改变<sup>[7]</sup>。心肌血供减少继发于固定性血管(冠脉)狭窄与血管张力异常的共同作用,前者是由于冠状动脉粥样硬化斑块缩小血管内径,限制了心肌的血液供应;血管张力的异常则由粥样硬化引起的内皮细胞功能紊乱所致。血管内皮损伤是形成动脉粥样硬化的始动环节,只有在内皮损伤引起通透性增高后,血液中的脂质成分才得以进入内皮间

隙,继而产生氧化应激等一系列反应<sup>[7]</sup>。另外血小板的黏附和聚集,堵塞冠脉狭窄部位,使冠脉阻力增加,或形成血栓阻塞冠脉分支可造成心肌缺血甚至梗死。临床上对心肌缺血的应对措施是及早恢复血液灌注,然而再灌注会引起心脏功能性损伤、心律失常,加速心肌细胞坏死,这种在缺血损伤的基础上再次引起的损伤称为缺血/再灌注损伤。

心肌缺血发生后,①三磷酸腺苷(ATP)减少,其分解的产物在再灌注时被洗脱,缺乏合成 ATP 的物质基础,即使再灌注后,心肌 ATP 含量不能很快恢复到正常水平<sup>[8]</sup>。②大量的活性氧产生,抑制线粒体的氧化磷酸化,使能量合成不足<sup>[9]</sup>;再灌注的早期,活性氧释放及抗氧化酶活性降低,可导致心肌细胞严重受损<sup>[10]</sup>。③炎症反应被激活,再灌注时则显著加剧。④诱导心肌细胞凋亡,再灌注可导致更严重的心肌损伤。⑤离子泵功能减弱、酸中毒和儿茶酚胺增多,引起钙平衡系统功能失调,细胞内钙浓度异常升高,出现钙超载。⑥启动心肌细胞自噬,与细胞凋亡发生干扰。

诱发及参与心肌缺血及再灌注损伤的上述因素之间形成了复杂的调节网络,需要作用于多靶点的药物联合应用,才能够取得理想的防治效果。

## 2 丹参水溶性成分从多角度抗心肌缺血及再灌注损伤

### 2.1 减少缺血诱因

#### 2.1.1 舒张冠状动脉

冠状动脉粥样硬化斑块缩小血管内径,引起冠状动脉狭窄,导致心肌缺血。缺血对冠脉有直接血管扩张作用,但由于内皮损伤介导的血管平滑肌收缩超过了这种扩冠作用,引起冠状动脉痉挛,造成微循环障碍,进一步加重心肌缺血。现有研究表明:在组织和细胞水平,丹参素和丹酚酸 B 可直接扩张冠脉。丹参素可通过阻滞大鼠冠状动脉环血管平滑肌细胞钙内流<sup>[11]</sup>,激活原代培养冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道(KCa)<sup>[12]</sup>发挥明显的扩冠作用。在高钾、高钙和组胺刺激的大鼠和猪离体冠状动脉环收缩模型中,丹酚酸 B 通过阻断钙通道<sup>[13]</sup>,抑制外钙内流和内钙释放<sup>[14]</sup>来舒张冠脉。但丹酚酸 A 静脉和灌胃给药对结扎冠状动脉

前降支致急性心肌缺血犬冠脉血流量未见明显改变<sup>[15]</sup>,提示丹酚酸 A 在整体水平通过扩张冠脉以外的途径发挥抗心肌缺血作用。

**2.1.2 保护内皮细胞** 血管壁形成粥样斑块后,血管内皮屏障功能损伤,有害物损伤血管壁;同时舒血管活性物质[EDRF 即一氧化氮(NO),前列环素(PGI<sub>2</sub>)]合成减少,缩血管活性物质(内皮素-1 等)释放增多,导致冠脉痉挛。现有研究发现丹酚酸 A 可通过调节高脂血症大鼠血脂总胆固醇、低密度脂蛋白水平<sup>[16]</sup>,下调 VLDL 受体<sup>[17]</sup>,保护内皮屏障功能而减轻游离脂肪酸导致的内皮细胞损伤。而丹酚酸 B 主要通过改善内皮细胞分泌功能抗缺血再灌注损伤:减少大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌组织和血浆中内皮素(ET)的含量,提高一氧化氮合酶(NOS)的活性,增加 NO 的释放,调节 ET/NO 系统的平衡,维持冠脉血管张力<sup>[18]</sup>;升高兔血浆 NO 浓度,降低血浆 ET 含量<sup>[19]</sup>;刺激人脐静脉内皮细胞(HUVEC)内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化,促进 L-精氨酸摄取和阳离子氨基酸转运体(CAT)表达,增加 NO 生成<sup>[20]</sup>;促进血管内皮细胞分泌 6-酮前列腺素 F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)即 PGI<sub>2</sub><sup>[21]</sup>。有报道表明丹参素间接激活原代培养冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道(KCa)<sup>[12]</sup>导致钾离子外流,笔者据此推测丹参素可诱发血管内皮细胞超极化因子(EDHF)释放,引起平滑肌细胞膜电位超极化,从而舒张血管平滑肌。此外,丹参素还可逆转受损血管内皮缝隙连接蛋白 Connexin 43(Cx43),Cx40 表达降低,减轻异丙肾上腺素(ISO)引起的大鼠血管环收缩与舒张功能损伤<sup>[22]</sup>。韩秀娟等<sup>[23]</sup>研究丹酚酸组分和 7 种丹酚酸成分对 HUVEC 缺氧损伤的保护作用,对其抗缺氧活性进行客观地量化评价的结果与前述各成分保护内皮细胞的机制一致,丹酚酸 B 可通过多途径保护内皮细胞,贡献度(52.27%)较高,而丹酚酸 A 和丹参素的作用途径比较单一,贡献度(11.89%,6.19%)较低。

**2.1.3 抗血小板聚集** 血小板在动脉血栓和微血管血栓形成中起着关键的作用:当血管内皮脱落,内皮下胶原组织暴露后,可引起血小板黏附、聚集。血小板在血管损伤部位的蓄积能导致血管闭塞,引起缺血性组织损伤和血栓栓塞<sup>[24]</sup>。丹酚酸类和丹参素<sup>[25]</sup>均可抑制血小板聚集及抗凝,故能改善血流动力学,防止血栓的形成,预防心肌缺血的产生。但丹酚酸 A 和丹酚酸 B 抗血小板聚集的机制不同,丹酚酸 A 抑制花生四烯酸、凝血酶和二磷酸腺苷(ADP)

诱导的血小板凝集,与其抑制 PI3K 信号通路下游分子 Akt 的磷酸化有关<sup>[24]</sup>;丹酚酸 B 既促进血管内皮细胞分泌 PGI<sub>2</sub> 发挥抗血小板聚集的效应<sup>[21]</sup>;又减少血小板表面 α 颗粒膜蛋白(GMP140)的数目,抑制心肌缺血再灌注过程中产生的血小板活化<sup>[19]</sup>。

## 2.2 调节代谢

**2.2.1 调节能量代谢** 心肌能量代谢障碍是缺血及再灌注损伤的基础。在心肌缺血时,心肌氧供减少,导致细胞内稳态下降,钙离子超载;脂肪酸代谢受抑制,循环中游离脂肪酸水平升高,对心脏具有极大的危害,一方面游离脂肪酸氧化耗氧多,引起线粒体解偶联,导致心肌细胞凋亡;另一方面长链脂肪酸的累积会导致室性心律失常。丹参素及其代谢产物均可改善心肌能量代谢,对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,丹参素直接升高大鼠离体心脏 ATP 含量,降低乳酸含量,抑制病理状态下心肌脂肪酸的氧化<sup>[26]</sup>;其体内代谢产物丹参素异丙酯减轻心肌细胞线粒体结构损伤<sup>[27]</sup>。而丹酚酸类物质能够明显降低乙酰辅酶 A 与辅酶 A 的比值,抑制心肌脂肪酸氧化,促进线粒体内氧化磷酸化过程,提高心肌代谢效率<sup>[28]</sup>。

**2.2.2 调节活性氧代谢** 在心肌缺血低氧时,活性氧(ROS)清除系统功能降低而生成系统功能增强造成 ROS 堆积。ROS 一方面可以与细胞内脂类、蛋白质和 DNA 发生反应;另一方面可以激活氧化还原信号途径,引起心肌功能与形态损伤。抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和乳酸脱氢酶(LDH)含量增加是缺血再灌过程中氧化应激损伤的主要标志,主要发生在再灌注期。由于具有咖啡酰缩酚酸的化学结构,丹酚酸类具有较强的抗氧化及清除活性氧的能力<sup>[29]</sup>,是优于丹参素的强抗氧化化合物<sup>[30-31]</sup>。丹酚酸 A 和丹酚酸 B 均可减少缺血再灌注心肌、血清和内皮细胞 LDH,降低缺血心肌组织和内皮细胞 MDA 的含量<sup>[15,32-33]</sup>。此外,丹酚酸 B 还可提高 SOD 的活力<sup>[34-35]</sup>,对抗氧化应激减轻心肌缺血再灌注损伤。与丹酚酸类相类似,丹参素可通过氧化酶和抗氧化酶对 ROS 进行间接调控,比如显著增加 SOD 含量,显著减少 MDA 含量而改善外周血内皮祖细胞的功能<sup>[36]</sup>。此外,丹参素还可直接抑制 ROS 的生成与累积,能清除缺血再灌大鼠心肌黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶体系产生的超氧阴离子和线粒体产生的脂质自由基<sup>[37]</sup>,其机制与激活 Akt/ERK1/2/Nrf2 信号通路<sup>[38]</sup>,增强抗氧化能力有关;干预 24 h 后既可明显

降低  $H_2O_2$  诱导的 HUVEC 内 ROS 水平和提高线粒体膜电位,抑制细胞内 ROS 产生、减少线粒体膜损伤而发挥抗氧化作用<sup>[39]</sup>。

### 2.3 减轻损伤

**2.3.1 抑制炎症反应** 在心肌缺血/再灌注时,炎症反应贯穿心肌细胞损伤的全过程<sup>[40]</sup>,白细胞(主要是中性粒细胞)明显增加,沉积在毛细血管及小血管造成机械阻塞,还可黏附并迁移到内皮下,释放细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-1 (IL-1),IL-6 等,扩大炎症反应,并使血管内皮细胞收缩,血管壁通透性增加,诱导黏附分子的表达,产生氧自由基或释放溶酶体酶而损坏组织。丹参素及钠盐和丹酚酸 A 能显著抑制心肌缺血时的炎症反应,抑制 IL-6, TNF- $\alpha$  的释放<sup>[41-43]</sup>,此外,丹参素还可抑制血管内皮细胞和粒细胞表达细胞黏附分子 CD11b, P 选择素 (P-selectin), 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1), 血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1), E 选择素 (E-selectin)<sup>[44]</sup>。丹酚酸 B 可通过降低微血管内皮细胞间黏附因子 ICAM-1 的表达,减少白细胞浸润,通过激发内源性保护机制从而减轻损伤<sup>[45]</sup>,但对缺氧损伤的 HUVEC 单一使用丹酚酸 B ( $5 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),并不能减少 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的水平,需与迷迭香酸、丹酚酸 A 和丹参素组成丹酚酸组分才能显著降低 IL-6 及 TNF- $\alpha$ ,抑制炎症反应<sup>[23]</sup>。

**2.3.2 抑制细胞凋亡** 在心肌缺血及再灌注过程中,凋亡因子如凋亡诱导基因 (Fas, p53 等) 和凋亡抑制基因 [B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 等] 及其表达产物发生了变化,从而导致细胞凋亡的发生。一系列实验证明,丹参水溶性成分可通过抑制细胞凋亡对缺血及再灌心肌细胞起到保护作用。在组织和细胞水平,丹参素<sup>[46]</sup> 及其钠盐<sup>[47]</sup> 和丹酚酸 A<sup>[43,48]</sup> 均可抑制缺血及再灌心肌细胞凋亡:可逆转 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) mRNA 的降低,降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 的活性,激活 PI3K/Akt<sup>[43,48]</sup> 和 Erk1/2 信号通路<sup>[46]</sup>。除上述两条共同通路外,丹参素还可作用于 p-JNK/NF- $\kappa$ B/TRPC6 通路<sup>[49]</sup>,丹酚酸 A 还可通过抑制 DUSP2 介导的 JNK 去磷酸化<sup>[50]</sup> 发挥抗缺血再灌注时细胞凋亡作用。而丹酚酸 B 对梗死及缺血心肌细胞凋亡可降低 Bax, IL-6, STAT-3 的表达<sup>[51]</sup>;增加 AMPK (Thr172) 和 Akt (Ser473) 磷酸化,减轻心肌缺血损伤时细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

**2.3.3 抑制钙超载** 心肌缺血缺氧及再灌注等因素可引起钙平衡系统功能失调,导致  $Ca^{2+}$  大量内

流,心肌细胞内钙浓度异常性升高,引起细胞内钙超载<sup>[52]</sup>,出现不可逆性的损伤。丹酚酸 A 可阻断大鼠心肌细胞钙通道电流<sup>[53]</sup>,抑制 KCl 去极化所引起的大鼠心肌细胞内钙离子浓度升高,改善钙超载,保护乳鼠缺氧复氧心肌细胞,维持细胞活力<sup>[54]</sup>。在大鼠心肌细胞,丹酚酸 A 可抑制缺血再灌注导致心肌细胞单收缩幅度的减少,此作用可被 ERK 1/2 抑制剂 PD096059 阻断<sup>[50]</sup>。除了前述阻断钙通道<sup>[13]</sup>,抑制外钙内流和内钙释放扩张冠脉作用外,丹酚酸 B 还可降低 H9C2 细胞内 cAMP 和  $Ca^{2+}$  浓度,抑制蛋白激酶 A (PKA) 从而抑制心肌细胞钙超载<sup>[55]</sup>,提高乳鼠缺氧/复氧心肌细胞膜钠泵、钙泵 ( $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPase,  $Ca^{2+}$ -ATPase) 及心肌肌浆网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶 (SERCA) 活力,降低受损心肌细胞内过高的钙离子浓度<sup>[56]</sup>。现有的文献 [3, 56] 支持丹酚酸类可通过阻断钙通道电流或提高胞膜钙泵及 SERCA 活力抑制缺氧或缺血导致钙超载,但是有关丹参素的研究仅限于正常心肌细胞。如丹参素能使心室肌细胞动作电位时程 ( $APD_{25}$ ,  $APD_{50}$  和  $APD_{90}$ ) 显著缩短,使 ATP 敏感的钾通道 ( $I_{K-ATP}$ ) 外向电流增大,抑制 L 型钙通道电流<sup>[57]</sup> 和钠电流<sup>[58]</sup> 减少钙内流和钠内流,作用于离子通道调节胞浆内钙平衡。因此,丹参素对心肌缺血再灌注损伤所致的钙超载的疗效及作用机制还尚不明确,有待进一步研究。

**2.3.4 调控自噬** 现有研究表明,自噬在心肌缺血再灌损伤的病理过程起着双刃剑的作用<sup>[59]</sup>。心肌缺血阶段,低 ATP 水平导致 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 活化上调自噬信号通路,缺氧导致低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  激活参与自噬的启动,通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路发动自噬。再灌注阶段 ROS 产生和 Bcl-2 表达下降,自噬基因 Beclin-1 上调介导 Akt/Bcl-2/Beclin-1 通路引起过度自噬导致损伤。现有研究已从以下 3 个方面诠释自噬在缺血再灌时的保护作用:缺血时产生 ATP 缓解能量危机,在缺血再灌阶段既补偿线粒体损伤,又可维持蛋白质平衡。而在再灌阶段因自噬与凋亡通过 Bcl-2 发生干扰,自噬时 Beclin-1 上调引起凋亡抑制基因 Bcl-2 减少,从而促进凋亡,故过度自噬将导致心肌细胞死亡。最新的研究发现丹参素和丹酚酸 B 可通过调控自噬防治心肌缺血再灌注损伤。丹参素在离体大鼠缺血再灌心脏和新生大鼠缺氧复氧心肌细胞均能调控自噬:丹参素激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR (表现为 S6K 和 S6 磷酸化增加),减轻自噬流,减少自噬和凋亡相关蛋白 (包括 p62, LC3-II,

Beclin-1, Bax 和 Caspase-3) 的 mRNA 和蛋白水平, 从而抑制过度自噬和凋亡<sup>[60]</sup>。丹酚酸 B 对氧糖剥夺致缺血再灌小鼠心肌细胞可降低 LC3-II, Beclin-1 和 p-Akt 的蛋白表达而减轻自噬, 此作用与调节 PI3K/Akt 信号通路有关<sup>[61]</sup>。目前尚未有关丹酚酸 A 调控心肌缺血再灌时自噬的报道, 因此丹酚酸 A 对缺血再灌注损伤心肌细胞自噬是否有影响, 值得进一步研究。丹参水溶性成分抗心肌缺血再灌作用机制见图 1。

对缺血再灌注损伤心肌自噬是否有影响, 也值得关注。相信随着研发技术的不断进步, 丹参水溶性成分对缺血及再灌注心肌保护的更深层次的机制将会不断被阐明, 为丹参治疗心血管疾病提供有用的参考。

[参考文献]

[1] Thygesen K, Alpert J S, White H D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the Redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22):2173-2195.

[2] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. Circulation, 2017, 135(10):e146-e163.

[3] Hearse D J. Reperfusion of the ischemic myocardium [J]. J Mol Cell Cardiol, 1977, 9(8):605-616.

[4] 曹媛, 曹婉雯, 陈渊成, 等. 丹参水溶性成分抗心肌缺血的作用机制 [J]. 药学进展, 2010, 34(6):248-255.

[5] LIU A H, BAO Y M, WANG X Y, et al. Cardio-protection by Ginkgo biloba extract 50 in rats with acute myocardial infarction is related to Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger [J]. Am J Chin Med, 2013, 41(4):789-800.

[6] 张伯礼, 高秀梅. 复方丹参方的现代研究: 组分配伍研制现代中药的理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:388.

[7] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2):162-165.

[8] 肖安. κ 阿片受体在抗缺血再灌注大鼠心律失常中的作用及机制 [D]. 西安: 第四军医大学, 2007.

[9] 赵亚玲, 敖虎山. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2011, 26(5):396-398.

[10] Laskey W K. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 65(3):361-367.

[11] Lam F F, Yeung J H, Chan K M, et al. 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):271-277.

[12] 张洁, 曾晓荣, 杨艳, 等. 丹参素对猪冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道的作用 [J]. 基础医学与临床, 2005, 25(11):1054-1057.

[13] Lam F F, Yeung J H, Kwan Y W, et al. Salvianolic acid B, an aqueous component of danshen (*Salvia miltiorrhiza*), relaxes rat coronary artery by inhibition of

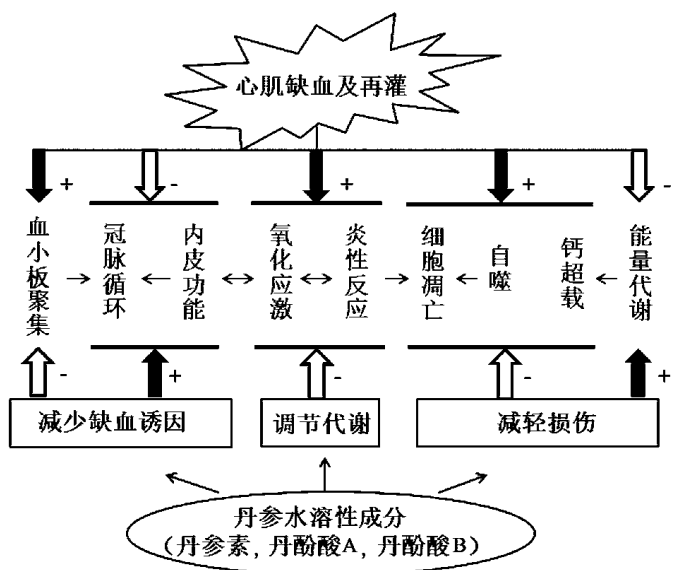


图 1 丹参水溶性成分抗心肌缺血再灌作用机制  
Fig. 1 Diagram showing main mechanisms of water-soluble ingredients in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* on myocardial ischemia and reperfusion injury

3 结语与展望

综上所述, 丹参水溶性成分丹参素、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 可在整体, 器官(组织)和细胞水平发挥抗心肌缺血及再灌注损伤的作用。这一类化合物不仅可以降低诱因预防心肌缺血的发生, 还可以在病理进程中调节能量和活性氧代谢, 同时又可以减轻心肌缺血和再灌注损伤。它们的作用不是简单的线性关系, 而是交织成一个网络系统, 相互作用和影响, 共同保护心肌(图 1)。如炎症因子和氧化应激等可造成血管内皮损伤, 故其对内皮细胞的保护往往也通过减轻炎症反应和清除活性氧而实现<sup>[18]</sup>。它们对钙通道电流的阻断作用在血管平滑肌和心肌细胞可分别表现为扩张冠脉和抑制胞内钙超载, 除阻断钙内流外, 丹参素和丹酚酸 B 还分别通过激活 KCa 和抑制内钙释放发挥扩冠作用, 而丹酚酸 A 主要阻滞心肌细胞钙通道。至于心肌缺血再灌注损伤所导致的钙超载, 丹参素是否表现出与丹酚酸类相类似的疗效, 有待于进一步的探索。同时丹酚酸 A

- calcium channels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1/3):240-245.
- [14] 朱金墙,贾晓旭,康立源. 丹酚酸 B 对猪冠状动脉收缩的影响[J]. *天津中医药*, 2010, 27(5):418-420.
- [15] 李磊,任建勋,林治荣,等. 丹酚酸 A 不同给药途径对犬急性心肌缺血影响[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5):910-916.
- [16] 杨秀颖,强桂芬,宫丽丽,等. 丹酚酸 A 调节高脂血症大鼠血脂水平并保护游离脂肪酸导致的内皮细胞损伤[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(24):2869-2873.
- [17] YANG D, ZHANG P, WANG T, et al. SalA attenuates ischemia/reperfusion-induced endothelial barrier dysfunction *via* down-regulation of VLDL receptor expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(3):747-757.
- [18] 张良,袁冬平,徐立,等. 丹酚酸 B 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(6):467-469.
- [19] 杨富国,张安勇,陈作元,等. 丹酚酸 B 对兔缺血再灌注心脏内皮细胞功能和血小板活化的影响[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(12):1250-1254.
- [20] PAN C, LOU L, HUO Y, et al. Salvianolic acid B and tanshinone II<sub>A</sub> attenuate myocardial ischemia injury in mice by NO production through multiple pathways [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2011, 5(2):99-111.
- [21] 常青,郭宇飞,游云,等. 流动剪应力对丹酚酸 B 抑制血小板聚集的影响[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(3):344-349.
- [22] 汪旻晖,单娇娇,李浣钧,等. 丹参素对异丙肾上腺素损伤大鼠内皮血管活性的保护作用及机制研究[J]. *中草药*, 2013, 44(1):59-64.
- [23] 韩秀娟,刘丹,封亮,等. 丹酚酸组分中 7 种酚酸类成分对缺氧损伤的人脐静脉内皮细胞保护作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(6):1107-1112.
- [24] HUANG Z S, ZENG C L, ZHU L J, et al. Salvianolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis *via* inhibition of phosphoinositide 3-kinase [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6):1383-1393.
- [25] 于晨,范华英,代现平,等. 丹参素对防治心肌缺血作用机制的研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(2):277-279.
- [26] 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):278-282.
- [27] 程亮星,岳云霄,王世祥,等. 丹参素异丙酯对离体大鼠缺血/再灌注损伤心肌的影响[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(8):1045-1049.
- [28] 黄黎华,陈渊成,程昱,等. 丹参水溶性成分含量变化对大鼠离体心肌能量代谢调节的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(4):348-353.
- [29] 刘颖琳,刘耕陶. 丹酚酸-A 体外对人血清低密度脂蛋白氧化修饰的抑制作用[J]. *药科学报*, 2002, 37(2):81-85.
- [30] ZHAO G R, ZHANG H M, YE T X, et al. Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of Danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1):73-81.
- [31] 柴媛媛,王芳,李艳丽,等. 两种丹酚酸的体外抗氧化活性比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(11):2681-2683.
- [32] 杜冠华,裘月,张均田. 丹酚酸 A 对大鼠心肌缺血再灌注性损伤的保护作用[J]. *药科学报*, 1995, 30(10):731-735.
- [33] 王晓斌,于锋,刘飞. 丹酚酸 B 对内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[J]. *东南大学学报:医学版*, 2008, 27(1):42-46.
- [34] 高枫,孙桂波,任小宇,等. 丹酚酸 B 对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(3):358-361.
- [35] 赵桂峰,张红霞,范英昌. 丹酚酸 B 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *辽宁中医学院学报*, 2004, 6(1):55-56.
- [36] 柴俊德,季亢挺,林加锋,等. 丹参素对氧化低密度脂蛋白损伤内皮祖细胞的影响及机制探讨[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(7):904-907.
- [37] 张力,王孝铭,梁殿权,等. 丹参素(DS-182)对大鼠心肌缺血/再灌注致线粒体变化的影响[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 1991, 25(1):17-21.
- [38] YU J, WANG L, Akinyi M, et al. Danshensu protects isolated heart against ischemia reperfusion injury through activation of Akt/ERK1/2/Nrf2 signaling [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):14793-14804.
- [39] 边金铎,邓同乐,许健. 丹参素对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的内皮细胞氧化损伤的保护作用研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(3):61-65.
- [40] Yellon D M, Hausenloy D J. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11):1121-1135.
- [41] 权伟,周丹,郭超,等. 丹参素钠通过抑制炎症反应对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. *中南药学*, 2012, 10(12):885-888.
- [42] 季亢挺,唐疾飞,陈鹏,等. 丹参素保护内皮祖细胞炎症损伤的机制研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2010, 11(8):809-812.
- [43] 牛子冉,徐晓娜,陈俞材,等. 丹酚酸 A 对异丙肾上腺素致小鼠心肌缺血的保护作用及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(12):1667-1674.

- [44] 姜开余, 顾振纶, 阮长耿. 丹参素对 CD11b、P-selectin、ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 682-685.
- [45] 杜嵘, 张伯礼, 高秀梅, 等. 丹酚酸 B 对缺氧损伤心脏微血管内皮细胞细胞间粘附分子表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(9): 616-618.
- [46] YIN Y, GUAN Y, DUAN J L, et al. Cardioprotective effect of Danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9c2 cardiomyocytes *via* Akt and ERK1/2 phosphorylation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 669(1/3): 219-226.
- [47] 袁夏. 丹参素钠对心力衰竭保护作用及机制的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [48] PAN H J, LI D Y, FANG F, et al. Salvianolic acid A demonstrates cardioprotective effects in rat hearts and cardiomyocytes after ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 58(5): 535-542.
- [49] MENG Y, LI W Z, SHI Y W, et al. Danshensu protects against ischemia/reperfusion injury and inhibits the apoptosis of H9c2 cells by reducing the calcium overload through the p-JNK-NF- $\kappa$ B-TRPC6 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 258-266.
- [50] XU T D, WU X, CHEN Q P, et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid A on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102292.
- [51] 张萌, 王怡, 王虹, 等. 丹酚酸 B 对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 天津中医药, 2008, 25(4): 318-321.
- [52] 刘永国, 任澎. 心肌缺血/再灌注损伤的机制研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(21): 3267-3269.
- [53] WANG B, LIU J X, MENG H X, et al. Blocking effect of salvianolic acid a on calcium channels in isolated rat ventricular myocytes [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(5): 366-370.
- [54] 王宝. 丹酚酸 A 干预心肌缺血再灌注损伤的钙相关机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [55] LU Y H, ZHENG Y, LIU X R, et al. Metabolomic profiles of myocardial ischemia under treatment with salvianolic acid B [J]. *Chin Med*, 2012, 7(1): 6-13.
- [56] 武骏. 丹酚酸 B 抗心肌缺血再灌注损伤中钙超载的作用及相关机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [57] 顾明, 吴兴文, 李芳萍, 等. 丹参素对大鼠心室肌动作电位、L-型钙电流和 ATP 敏感性钾电流的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 19(1): 1-5.
- [58] 赵艳威, 谢文利, 孙文军, 等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞钠电流的影响[J]. 武警医学院学报, 2005, 14(4): 256-257, 263.
- [59] CAO D J, Gillette T G, Hill J A. Cardiomyocyte autophagy: remodeling, repairing, and reconstructing the heart [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2009, 11(6): 406-411.
- [60] FAN G W, YU J H, Asare P F, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis *via* activation of mTOR signaling [J]. *J Cell and Mol Med*, 2016, 20(10): 1908-1919.
- [61] LI D, WANG J, HOU J C, et al. Salvianolic acid B induced upregulation of miR-30a protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion injury [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 336-344.

[责任编辑 邹晓翠]