

# 复方丹参方及丹参、三七对血小板功能影响的研究概况

杨 佳, 秦彩玲

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:** 对近年来复方丹参方及丹参、三七对血小板功能及其机理方面的药理实验研究进行了综述。复方丹参方、丹参粗提物、脂溶性成分、水溶性成分, 三七总皂苷、三醇皂苷、二醇皂苷、皂苷单体(除三七二醇皂苷外)均有不同程度的抑制血小板聚集和粘附的作用, 对 $\alpha$ 颗粒膜蛋白-140/TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>系统、cAMP、Ca<sup>2+</sup>等方面的影响亦有相关报道。对进一步揭示复方丹参方的作用机理具有一定的参考价值。

**关键词:** 复方丹参方; 丹参; 三七; 血小板

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)02-0059-04

## Brief Review on Effects of Fufangdanshen Prescription, Dan-shen and San-qi on the Platelet Functions

YANG Jia, QIN Cai-ling

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** In this article, the recent pharmacological studies of fufangdanshen prescription (Danshen and San-qi) on the platelet functions and mechanisms are summarized. Fufangdanshen prescription, the crude extract of Dan-Shen (lipophilic fractions, aqueous fractions, the total notoginsenosides, the fraction of panoxatriol saponins, the fraction of panaxadiol saponins and the ingredients of notoginsenosides (except the fraction of panaxadiol saponins)) could inhibit platelet aggregation and adhesion in different levels. Many researchers also investigated the pharmacological effects on GMP-140, the system of TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, cAMP, Ca<sup>2+</sup>, etc. It's valuable to write this paper for the mechanisms of fufangdanshen prescription revelations.

**Key words:** Fufangdanshen prescription; Dan-shen; San-qi; Platelet

复方丹参方属于研制方, 经多年临床验证, 其疗效显著, 临床主要用于冠心病, 胸闷, 心绞痛。其主要由丹参、三七、冰片三味药组成, 三药配伍: 活血化瘀, 理气止痛, 芳香开窍。冠心病、心绞痛、动脉粥样硬化、血栓的形成与血小板有重要关系。血小板在凝血系统、平滑肌增生以及粥样斑块形成几方面均起到极为重要的作用。在正常条件下, 血小板以分散状态在血管内运行, 但当血管内皮损伤、血流改变或受到化学物质刺激时, 血小板则发生一系列相关联的变化即形态改变、粘附、聚集、和释放, 从而发挥促栓的作用。抗血小板药在血栓性疾病防治中占有重要地位。调节血小板功能的因素主要有花生四烯酸系统、环核苷酸系统, 包括环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷系统、肌醇磷脂系统和Ca<sup>2+</sup>。近年来研究表明中医代表方剂复方丹参方及丹参、三七有影响血小板功能的作用, 现综述如下:

### 1 复方丹参方

对复方丹参方的研究早在80年代就有报道, 研究主要集中在保护心肌缺血、缺氧、增加冠脉流量, 抗心律失常等方面的作用。对血小板功能影响的研究实验多集中在心血管及其并发症患者血小板功能的改变。金露等报道复方丹参抑制心肌梗塞患者血小板聚集<sup>[1]</sup>。胡希英等研究发现: 复方丹参滴丸能明显降低冠心病患者血液中 $\beta$ 血小板微球蛋白和血栓素B<sub>2</sub>, 有效地阻止血小板聚集, 扩张冠脉血管<sup>[2]</sup>。徐哲勇等报道它可降低早期糖尿病患者血中 $\alpha$ 颗粒膜蛋白-140水平<sup>[3]</sup>。亦有报道其可影响肾病综合症高凝状态血浆中TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>水平<sup>[4]</sup>。动物实验对血小板功能影响的研究吴乃峰等报道复方丹参方在体外实验中能显著抑制血小板聚集作用<sup>[5]</sup>。秦彩玲等报道复方丹参方灌服给药有抑制正常家兔血小板粘聚性的作用, 并明显升高血浆中 $\beta$ -Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 水平, 但对TXB<sub>2</sub>/ $\beta$ -Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 无影响<sup>[6]</sup>。

### 2 丹参

丹参为唇形科植物, 丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 以根入

药,能活血通经,祛瘀止痛,清心除烦。丹参的化学成分有脂溶性的二萜醌和水溶性的酚性酸两大类。

**2.1 丹参粗提物** 70年代末,就有报道通过注射丹参水提物可显著抑制正常家兔ADP诱导的血小板聚集,抑制血小板粘附的作用。含丹参的复方冠心II号能抑制血小板聚集有提高血小板内cAMP含量的作用。吴尧忠等报道,丹参有抑制血小板合成TXA<sub>2</sub>前列腺素类缩血管物质的能力<sup>[7]</sup>。丹参注射液浓度梯度性抑制胶原加肾上腺素诱导小鼠的血小板聚集,抑制小鼠肺栓塞模型血小板丙二醛(MDA)生成,增加血小板超氧化物歧化酶(SOD)活性<sup>[8]</sup>。

**2.2 丹参脂溶性成分** 自丹参中先后分离出20多种脂溶性成分。关于对血小板的研究,80年代起有多方面的报道,日本学者首次报道R<sub>0</sub>090680有很强的抑制胶原诱导血小板聚集的活性,测得它和丹参酮I、丹参酮II、隐丹参酮、二氢丹参酮I抑制血小板聚集IC<sub>50</sub><sup>[9]</sup>。丹参酮II-A磺酸钠为丹参脂溶性成分丹参酮的水溶性衍生物,静注丹参酮II-A磺酸钠可降低小鼠和大鼠血小板粘附性和抑制ADP诱导的血小板的聚集。能通过抑制血小板激动蛋白激活Mg<sup>2+</sup>-ATP酶活力,来体现其抑制血小板各种功能的药理作用。孙学刚等报道丹参酮能通过降低血小板粘附分子CD41和CD62P的表达降低心律失常的发生<sup>[10]</sup>。

**2.3 丹参水溶性成分** 丹参水溶性成分是丹参的主要药效成分,对丹参水溶性有效成分的研究是近20年来研究丹参的重要内容。丹参水溶性有效成分主要是酚酸类化合物。徐理纳等对丹参七种水溶成分进行研究:丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸、丹酚酸A(SalA)、丹酚酸B(SalB)、丹酚酸C和迷迭香酸,除丹参素外,6种成分对胶原诱导的大鼠血小板聚集均有不同程度的抑制作用,其中SalA、SalB作用较强而7种成分对ADP诱导血小板聚集作用均较弱,其中SalA相对作用稍强,迷迭香酸和丹参素无明显作用。给大鼠iv SalA(100mg/kg)或SalB(100mg/kg)对胶原诱导的血小板聚集均有抑制作用,对ADP诱导的聚集,SalA有抑制作用,SalB无<sup>[11]</sup>。总丹酚酸(40%丹酚酸B)抗脑缺血与抗血栓的关系研究中发现:腹腔给药总丹酚酸可降低脑缺血后血小板代谢物TXA<sub>2</sub>水平升高但对PGI<sub>2</sub>则无影响,选择性的抑制TXA<sub>2</sub><sup>[12]</sup>。

乙酰丹酚酸A是丹参成分乙酰化合物,体外实验及iv半体内实验都证明能抑制多种诱导剂所致血小板聚集作用,同时对胶原诱导的血小板5-HT释放有显著抑制作用<sup>[13]</sup>。进一步研究乙酰丹酚酸A能显著抑制血小板TXA<sub>2</sub>生成,对兔血管壁6-Keto-PGF<sub>1α</sub>无影响。能选择性抑制TXB<sub>2</sub>的生成,故乙酰丹酚酸A可能是TXA<sub>2</sub>合成酶抑制剂。

石林等对丹参素的研究表明体外实验有抑制血小板的作用,并且实验证明抑制血小板聚集剂量的丹参素,能明显升高血小板膜的流动性<sup>[14]</sup>。丹参素有抑制血小板合成和释放TXA<sub>2</sub>等前列腺素类缩血管物质的能力<sup>[15]</sup>。体外实验表明丹参素对凝血酶诱导人血小板表面α颗粒膜蛋白-140的表达未见明显抑制作用<sup>[16]</sup>。合成消旋丹参素及其衍生物

对兔、大鼠体外实验中有降低血小板内cAMP的作用。体内静注给药及体外实验对ADP诱导的血小板聚集性均有明显的抑制作用,提示对血小板功能的作用不是通过提高cAMP作用,可能和抑制血栓素A<sub>2</sub>合成酶有关<sup>[17]</sup>。

丹参水溶性有效成分764-3抑制AA、ADP诱导的兔和人血小板聚集,明显抑制TXB<sub>2</sub>;小剂量促进6-Keto-PGF<sub>1α</sub>生成,剂量加大作用逐渐消失<sup>[18]</sup>。

### 3 三七

三七,为五加科植物,三七 *Panax notogenseng* (Burk) F. H. Chen。具有活血化瘀,消肿止痛,滋补强壮等功效。三七含有多种化学成分,既有止血的成分又有活血的成分。止血的成分主要是三七素(Dencichine);活血的成分,主要是三七皂苷(简称PNG),其含量8%~12%。达马烷型皂苷包括原人参二醇型皂苷Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rc、Rd、RH<sub>2</sub>及原人参三醇型皂苷Re、Rg<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>、Rh<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>;齐墩果烷型皂苷如Ro。水解后即生成人参二醇和人参三醇。栽培根中三七皂苷含量由高到低Rg<sub>1</sub>(43.36%),Rb<sub>1</sub>(41.08%),R<sub>1</sub>(3.65%),Re(3.42%),Rh<sub>1</sub>(0.22%),其他皂苷8.26%。

**3.1 止血作用** 日本学者报道腹腔给小鼠注射dencichine,使血小板数增加。久保道德等给小鼠70%甲醇提取物,可抑制内毒素引起的血小板数减少。实验证明10%的菊三七和参三七注射液都能使血小板产生伪足、聚集、变形等粘性变形运动,并使血小板胞膜破损、部分溶解及脱颗粒反应,这些超微结构的改变与凝血酶对血小板作用的超微结构改变相似,从而推断,三七能诱导血小板释放花生四烯酸、ADP、血小板因子III和Ca<sup>2+</sup>等止血活性物质,最终表现为促凝作用。

#### 3.2 活血作用

**3.2.1 三七总皂苷** 潘鑫鑫等报道体外实验三七总皂苷可以抑制胶原诱导的大鼠血小板聚集,显著抑制胶原诱导引起的血小板5-HT的释放,iv给药可增加血小板内cAMP的含量<sup>[19]</sup>。张山苗等报道三七总皂苷体外及iv有抑制兔血小板聚集的作用,但iv作用较缓慢,20天后见效,且显著升高兔血小板内cAMP水平<sup>[20]</sup>。石林等研究了三七总皂苷对TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>系统的影响,给大鼠ig给药10天,明显升高大鼠动脉壁6-Keto-PGF<sub>1α</sub>含量,而抑制血小板内TXB<sub>2</sub>含量<sup>[21]</sup>。以三七皂苷及黄酮为主要成分的三七冠心宁对家兔血小板聚集、血粘度有明显的影晌,又有实验表明三七冠心宁可以显著升高血浆中cAMP水平。近来孙小梅等研究了三七总皂苷对冠心病病人血小板功能的影响,三七总皂苷治疗组治疗后血浆内颗粒膜蛋白、血小板凝聚试验和血小板粘附度试验较治疗前均有明显降低,TXB<sub>2</sub>显著下降,6-Keto-PGF<sub>1α</sub>显著升高<sup>[22]</sup>。孙庆香等对急性脑梗塞病人血小板活化功能的影响进行了研究,三七总皂苷明显降低α颗粒膜糖蛋白,TSP(凝血酶敏感蛋白)<sup>[23]</sup>。

**3.2.2 三七三醇皂苷** 苏雅等报道体内十二指肠给药三七三醇皂苷能明显抑制由胶原、花生四烯酸、二磷酸腺苷诱导的大鼠及家兔血小板聚集,抑制大鼠实验性血栓形成,抑制

胶原诱导的大鼠血小板 TXA<sub>2</sub> 释放, 而对大鼠胸主动脉壁 PGI<sub>2</sub> 生成无明显影响<sup>[24]</sup>。

**3.2.3 三七二醇皂苷** 张山苗等实验报道, 体外实验中三七二醇皂苷对家兔血小板聚集无抑制作用, 主要是三七三醇皂苷起作用<sup>[20]</sup>。

**3.2.4 三七皂苷单体** Rg 是中药三七中含量最高的皂苷之一, 徐浩亮等报道三七皂苷 Rg<sub>1</sub> 体外实验证明以浓度依赖式抑制凝血酶诱导的血小板聚集, 可以抑制正常大鼠及高血压大鼠血小板游离 Ca<sup>2+</sup> 的升高, 且具有一定量效关系<sup>[25]</sup>, 张等实验报道在体外实验中 Rg<sub>1</sub> 在浓度 3mg/ml 时对血小板聚集功能有明显抑制作用<sup>[20]</sup>。

三七与人参同属人参属植物, 单体皂苷成分相同。石林等用人参单体皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 连续灌胃两周对正常大鼠动脉壁和血浆中 PGI<sub>2</sub> 含量均升高, 血浆 TXA<sub>2</sub> 含量无明显变化<sup>[26]</sup>。Yoshiyuki 报道人参 Rg<sub>1</sub> 体外实验对肾上腺素和凝血酶引起的血小板聚集和 5-HT 的释放具有强的抑制关系, 认为可能与抑制了肾上腺素和凝血酶一起的二相细胞 Ca<sup>2+</sup> 的增加有关, R<sub>d</sub> 抗血小板作用较弱, Rb<sub>1</sub> \ Rb<sub>2</sub> \ R<sub>c</sub> \ R<sub>e</sub> 无抗血小板作用<sup>[27]</sup>。Kuo Sheng-chu 等报道 R<sub>o</sub>、Rg<sub>1</sub> 和 Rg<sub>2</sub> 体外实验中对释放有抑制作用<sup>[28]</sup>。王陆黎等体外实验表明人参单体 Rg<sub>1</sub> 1.77mg/ml 抑制作用最强, 浓度升高时 R<sub>e</sub> 作用最强, Rb<sub>1</sub> 反而有促进血小板聚集的作用<sup>[29]</sup>。

#### 4 结语

综上所述, 复方丹参方及丹参、三七对血小板功能的影响已有了广泛的研究, 实验表明无论是全方还是单味药及部分提取物均可以影响血小板的粘附、聚集、释放作用。从影响血小板的角度解释了该方对冠心病、心绞痛的治疗作用。但是此方面研究虽然较早而且较多, 对其作用机理的研究, 尤其是对丹参及其主要有效成分酚酸类, 对三七及其活血主要成分皂苷类作用的机理研究却不够深入, 如对粘附分子的影响, 对 AA 代谢的酶系统的影响, 对环核苷酸系统, Ca<sup>2+</sup> 的影响还处于初步研究阶段, 对肌醇磷脂系统的影响未见报道。三七中既有止血成分又用活血成分, 关于三七为何在该方中主要表现活血化瘀的作用, 杜力军等认为可能与机体所处病理状态有关<sup>[30]</sup>, 此方面有待进一步研究。要真正揭示中药复方的特点是一项复杂的系统工程, 在生命科学日益发展的今天, 研究中药复方组份、多靶点、多途径作用特点与基因蛋白表达关联起来是研究的必然方向。总之, 在此基础上进一步研究, 追踪作用物质基础, 确定作用靶点, 明晰作用途径, 将会为探明传统中医药独特的作用特点, 对开发疗效好、副作用低的新药具有深远的意义。

#### 参考文献:

[1] 金露. 复方丹参滴丸对冠心病不稳定性心绞痛患者血小板活化功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, (6): 415-417.  
[2] 胡希英, 王良定, 熊放民, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心

病的疗效观察和对血液流变学影响的实验研究[C]. 96 全国复方丹参制剂学术研讨会论文集, 1996, 9: 50.

[3] 徐哲勇, 王生彦, 黄贯峰. 复方丹参对早期糖尿病肾病患者血小板功能的影响[J]. 临床荟萃, 2000, (16): 746-747.  
[4] 周小建, 姜荣, 钱镜秋, 等. 原发性肾病综合征患儿血小板活化状态及复方丹参滴丸疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, (1): 14-16.  
[5] 吴乃峰, 闫希军, 朱永宏. 复方丹参滴丸与复方丹参片的药理作用比较[J]. 中成药, 1993, 15(8): 24-25.  
[6] 秦彩玲, 刘婷, 张毅, 等. 复方丹参对正常家兔血浆血小板粘聚性及 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(3): 18-19.  
[7] 吴尧忠, 倪正, 许慧琪, 等. 丹参活血化瘀作用及机理探讨[J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(6): 35-36.  
[8] 王晓燕, 庞建新, 单春文, 等. 丹参注射液对小鼠肺栓塞的影响及其与血小板自由基的作用[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(9): 558.  
[9] Mitsuko O, Morio F, Nobuo S et al. New platelet inhibitors from Taur-Shen; radix of *Sabia miltiorrhiza bunge* [J]. Chem. Pharm. Bull, 1983, 31(5): 1670-1675.  
[10] 孙学刚, 贾钰华, 陈育尧. 定心方及丹参酮对血小板膜粘附分子表达的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2001, 25(1): 61-63.  
[11] 徐理纳, 王建平, 田金英, 等. 丹参多种水溶性成份抗血小板聚集和微循环障碍改善作用[C]. 全国第三届活血化瘀研究学术会议论文集, 1990. 195.  
[12] 王杰, 张均田. 总丹酚酸的抗脑缺血的研究[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(3): 237-239.  
[13] 吁文贵, 徐理纳. 乙酰丹酚酸 A 对血小板功能的影响[J]. 药学学报, 1994, 29(6): 412-416.  
[14] 石琳, 秦正弘, 薛芬, 等. 丹参素对血小板聚集性及血小板膜流动性的影响[J]. 苏州医学院学报, 1988, 8(1): 15.  
[15] 李承珠, 林嘉宝, 杨诗春, 等. 丹参素对血小板释放血管收缩物质的影响[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(9): 565.  
[16] 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.  
[17] 朱亮, 邵以德. 合成消旋丹参素及其衍生物对血小板聚集性和 cAMP 含量的影响[J]. 上海第一学院学报, 1985, 12(6): 461.  
[18] 汪钟, 张宏, 龙敏慧, 等. 丹参有效成分 764-3 对血小板聚集和花生四烯酸代谢产物的影响[J]. 1994, 16(2): 140.  
[19] 潘鑫鑫, 严晴山, 刘天培, 等. 人参、西洋参及三七总皂甙对大鼠血小板功能及血栓形成的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1993, 7(2): 141-144.

- [20] 张山苗, 陈俊秀. 中药三七几种活性成分对血小板聚集功能的影响[C]. 人参属植物学术讨论会资料, 1983. 9.
- [21] 石林, 范盘生, 吴铃, 等. 三七总皂甙升高颈动脉前列腺素 I<sub>2</sub> 及降低血小板血栓素 A<sub>2</sub> 的作用[J]. 中国药理学报, 1990, 11(1): 29-32.
- [22] 孙小梅, 姚琰, 纪三姣, 等. 三七总皂甙对冠心病病人血小板功能的影响[J]. 数理医药学杂志. 2001, 14(1): 26-27.
- [23] 孙庆香, 郑济兰, 耿德勤. 三七总皂甙对急性脑梗塞病人血小板活化功能的影响[J]. 国际中华临床医学杂志[J]. 2001, 2(1): 18-19.
- [24] 苏雅, 赵益桂, 张宗鹏. 三七三醇皂甙对动物血小板功能及血栓形成的影响[J]. 中草药, 1996, 27(11): 666-668.
- [25] 徐皓亮, 季勇, 饶曼人, 等. 三七三醇皂甙对大鼠实验性血栓形成血小板聚集率及血小板内游离钙水平的影响[J]. 中国药理学和毒理学杂志, 1998, 12(1): 40-42.
- [26] 石琳, 范盘升, 杨建, 等. 人参茎叶总皂甙对细胞膜功能的影响及 Rb1、Rg1 升高动脉壁 PGI<sub>2</sub> 作用[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(1): 15-18.
- [27] Yoshiyuki K, Hiromichi O, Shigeru A. Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets[J]. J. Pharmacol Pharmacol, 1988, 40(12): 838-843.
- [28] Sheng-Chuo kuo, Che-Ming Teng, Jang-Chang Lee, et al. Antiplatelet components in panax ginseng[J]. Planta Medica, 1990, 56(2): 164-167.
- [29] 王陆黎, 陈光荣, 陈油. 人参单体皂甙抗血小板聚集作用的研究[J]. 人参研究, 1991(3): 30.
- [30] 杜力军, 何卫世, 国月英, 等. 三七止血活血机理的研究 I. 不同剂量三七对小鼠凝血系统的作用[J]. 中药药理与临床, 1995(3): 25-27.