

· 综述 ·

丹参素及其衍生物心血管作用机制的研究进展

焦育强¹, 刘文斌², 袁夏², 姜玉², 田霖¹, 金磊², 张川² (1. 福建中医药大学药学院, 福建福州 350108; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 丹参素是丹参的主要水溶性活性成分之一, 具有多种药理活性, 尤其对心血管系统具有明显的保护作用。笔者从抗凋亡、抗氧化、抑制钙超载和作用于炎症反应通路等方面, 对丹参素及其衍生物心血管药理作用机制进行综述。

[关键词] 丹参素; 丹参素衍生物; 抗凋亡; 抗氧化; 钙超载; 炎症反应

[中图分类号] R286 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)05-0389-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.05.002

Study progress of Danshensu and its derivatives in cardiovascular mechanism

JIAO Yuqiang¹, LIU Wenbin², YUAN Xia², JIANG Yu², TIAN Lin¹, JIN Lei², ZHANG Chuan² (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Danshensu is one of the main water soluble active ingredients of *Salvia miltiorrhiza*, which has many pharmacological activities, especially in cardiovascular system. The cardiovascular pharmacological mechanism of Danshensu and its derivatives from the view of anti-apoptosis, antioxidant, inhibiting calcium overload and role in the inflammatory reaction pathways etc. were summarized in this article.

[Key words] Danshensu; derivatives; anti-apoptosis; antioxidant; calcium overload; inflammatory reaction

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》, 列为上品。其味苦, 性微寒, 归心、肝经, 具有活血通经、凉血消肿、清心除烦之功效。丹参素是丹参主要的水溶性活性成分之一, 具有抗心肌缺血缺氧^[1]、抗心肌缺血再灌注损伤^[2]、扩张冠脉^[3]、抗心肌肥大^[4]、抗心律失常^[5]、抗血栓^[6]等多种药理作用, 对心血管系统具有明显的保护作用^[7]。

丹参素含有邻二酚羟基及 α -羟基羧酸的结构, 这种结构使其存在不稳定的缺陷, 对丹参素的充分利用形成了一定的限制。因此, 对丹参素进行化学修饰, 得到脂溶好、结构稳定、生物利用度高的丹参素衍生物, 成为近年来的研究热点。近几年, 丹参素衍生物对心血管保护机制的研究也略有成果。笔者主要对丹参素及其衍生物对心血管的保护机制进行综述。

1 抗凋亡作用

凋亡 (apoptosis) 是指细胞接受某种信号或受到某些刺激后, 在特定基因调控下进行的一种主动性消亡过程。心肌缺血再灌注造成的心肌损伤能诱导心肌细胞的死亡, 增加梗死面积^[8], 开发抗凋亡药物为治疗缺血性疾病提供了一种新的可能^[9]。郭自强等^[10]研究了丹参素对血管紧张素 II (Ang II) 诱导的乳鼠心肌细胞凋亡的影响, 发现丹参素能明显抑制 Ang II 所诱导各个时间段的心肌细胞凋亡, 降低凋亡率。Yin 等^[2]通过实验证明, 丹参素能显著减少由缺血再灌注引起的大鼠心肌细胞 (H₉C₂) 的凋亡, 其机制可能是通过再灌注损伤补救激酶通路, 激活 PI3K/Akt 和 Erk1/2 发挥抗凋亡作用而保护心肌细胞。Bcl-2 家族属于抑制凋亡的家族成员, 定位于不同细胞器膜上, 调节细胞凋亡相关酶半胱天冬酶 (caspase) 的活性; Bax 属于促进凋亡家族成员, 这两类物质相互结合彼此抑制, 往往由其数量的相对多少决定凋亡发生与否^[11]。丹参素能显著上调 Bcl-2 和 Bax 的比值, 降低 caspase-3 的活性, 从而发挥其抗凋亡的作用^[2]。Jia 等^[12]研究了丹参素衍生物对过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的人脐静脉内皮细胞

[作者简介] 焦育强, 硕士研究生. E-mail: 704870014@qq.com

[通讯作者] 张川, 博士, 教授, 博士生导师. 研究方向: 中药活性成分的研究. Tel: (021) 81871358; E-mail: zhangchuan@smmu.edu.cn

(HUVEC)的保护作用,发现丹参素衍生物 4a 能显著上调 Bcl-2 水平和下调 Bax 水平,抑制 caspase-3 和 caspase-9 的激活而保护内皮细胞。

2 抗氧化作用

自由基是在外层电子轨道上含有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。由氧诱发的称为氧自由基,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($HO\cdot$)等,其中 $HO\cdot$ 的危害性最大。大量实验表明,丹参素是一种强抗氧化剂^[4,13],在许多方面具有较强的抗氧化活性。Zhao等^[13]通过实验证明,丹参素具有清除自由基、抗氧化损伤的活性。其能清除 $HO\cdot$ 、 $O_2^{\cdot-}$ 、二苯代苦味酰肼自由基、2,2-联氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)自由基,且其清除能力强于维生素 C。

当发生缺血性心肌损伤时,心肌中自由基过氧化代谢产物的释放量增多,同时抗氧化酶的酶活力降低。陆文铨等^[14]研究了丹参素对大鼠急性心肌缺血的保护作用,发现丹参素能显著降低冠脉结扎造成的急性心肌缺血大鼠血清中肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)的溢出。王胜男等^[15]通过实验发现丹参素能通过减少丙二醛(MDA)的生成,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,减轻 H_2O_2 对人脐静脉内皮细胞(ECV-304)的损伤。Tang等^[4]对异丙肾上腺素诱导的心肌肥大大鼠进行了相关指标的检测,发现丹参素能降低大鼠血清和心肌中的CK、LDH、MDA含量,且呈剂量依赖性,提高血清中SOD的活性,发挥抗氧化和心肌保护作用。

Nrf2^[16,17]是细胞抗氧化应激的重要转录因子,生理状态下它与胞浆伴侣蛋白分子 Keap1 结合,活性处于相对抑制状态。氧化应激时,Nrf2 与 Keap1 解偶联后转移入核,与抗氧化应答元件(ARE)结合,启动 ARE 下游的抗氧化蛋白等基因转录和表达,以抵抗内外界的有害刺激。Cui等^[18]研究了丹参素衍生物乙酰丹参素川芎嗪酯(ADTM)对丁基氢过氧化物(t-BHP)诱导的心肌细胞损伤的保护作用,发现其机制可能是通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路,使 Nrf2 磷酸化,导致 Nrf2 和 Keap1 解离,启动 Nrf2 的核转位过程,活化细胞内抗氧化体系表达,发挥抗氧化应激作用而保护心肌细胞。

3 抑制钙超载

心肌缺血缺氧等因素可引起钙平衡系统功能失调,钙分布紊乱,导致细胞内钙浓度异常性升高,即钙超载。钙超载可引起线粒体内氧化磷酸化过程障

碍,线粒体膜电位降低,组织 ATP 含量下降以及激活胞浆内钙敏感的蛋白水解酶、磷脂酶、核酸内切酶等,造成细胞膜水解,细胞骨架和核酸分解,导致并促进细胞的不可逆性损伤。

丹参素能作用于离子通道,调节胞浆内钙平衡,其主要通过抑制钙通道、钠通道以及激活钾通道而起作用。顾明等^[19]研究了丹参素对单个大鼠心室肌细胞动作电位、L-型钙电流和 ATP 敏感性钾电流的作用,发现丹参素可影响心室肌细胞动作电位时程(APD),并能使 APD 25、APD 50 和 APD 90 显著缩短,能够抑制 L-型钙电流,使 I_{KATP} 外向电流增大,此效应呈浓度依赖性。钱卫民等^[20]通过全细胞膜片钳技术研究了丹参素对豚鼠心室肌细胞膜 L-型钙通道的影响,在离子通道水平证明丹参素能浓度依赖性地抑制心肌 L-型钙通道。赵艳威等^[21]探讨了丹参素对豚鼠心室肌细胞钠电流的影响。结果表明丹参素可明显抑制钠电流的幅值,减少 Na^+ 内流,并呈剂量依赖性,从而抑制了 Ca^{2+} 超载的发生。张洁等^[22]采用细胞贴附式和内面向外式两种膜片方式观察丹参素对原代培养猪冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道(K_{Ca})的作用,从单个钾通道水平揭示其扩冠机制。结果表明,丹参素在细胞贴附式膜片下能明显激活高电导的 K_{Ca} 。

4 作用于炎症反应通路

心肌缺血再灌注后,在缺血损伤区有多种细胞因子表达及炎症细胞浸润,构成了缺血再灌注损伤向炎症性损伤转变的基础^[23]。丹参素主要通过调节炎症细胞因子和炎症细胞,保护心血管系统。

4.1 调节炎症细胞因子 TNF- α 是一种自分泌的作用因子,在缺血再灌注损伤中参与了心肌损伤的形成和发展,其表达水平在缺血再灌注时增高,促进了白细胞与内皮细胞的黏附和相互作用,使粒细胞向缺血再灌注区域的浸润大大增加,从而导致心肌损害。IL-1 主要由活化的单核巨噬细胞分泌,是机体炎症反应的启动因子。IL-6 被认为是参与急性期反应的 Th2 类细胞因子。Guan等^[24]研究了丹红注射液中的活性成分丹参素对心肌缺血再灌注的保护作用,发现丹参素在体内和体外均能降低 TNF- α 、IL-1 水平,发挥抗炎作用。权伟等^[25]采用结扎冠状动脉复制大鼠 MI/R 损伤模型,探讨了丹参素钠通过抑制炎症反应对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用,发现丹参素钠高剂量组血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平均显著小于模型组。

4.2 抑制细胞黏附分子的表达 细胞间黏附分子-

1(ICAM-1)作为白细胞功能相关抗原、巨噬细胞分化抗原-1的配体,参与白细胞与血管内皮细胞的黏附并向血管外迁移,黏附心肌细胞释放细胞毒,表达增强的ICAM-1还可反馈作用于内皮细胞、巨噬细胞,促进细胞因子的炎症介质的表达。姜开余等^[26]考察了丹参素在血小板、白细胞和血管内皮细胞中对细胞黏附分子表达的影响,发现丹参素可抑制血管内皮细胞和粒细胞表达细胞黏附分子,对细胞因子活化内皮细胞有抑制作用,从而有利于保护血管内皮,减少白细胞的黏附。

4.3 抑制细胞核因子(NF- κ B)的活化 心肌缺血再灌注时,氧化应激激活NF- κ B^[27],NF- κ B同活化后易位于细胞核同调控基因启动子上的 κ B位点结合,启动基因转录。NF- κ B作为心脏应激反应快速表达基因,调节细胞因子、趋化因子和黏附分子的表达,刺激心肌产生大量的TNF- α ,加重再灌注损伤。Liu等^[28]通过实验发现丹参素半胱氨酸偶合物(DSC)能通过抑制Akt/NF- κ B信号通路抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症反应,发挥保护作用。在静止细胞中,NF- κ B二聚体以非活性形式连接抑制亚基I κ B;在刺激物的作用下,I κ B磷酸化,最终在蛋白酶体蛋白酶清除作用下降解,这一过程导致NF- κ B的活化。Xie等^[29]研究了丹参素冰片酯(DBZ)对LPS诱导的单核细胞激活和泡沫细胞形成的影响,发现DBZ能抑制LPS诱导的I κ B降解,从而减少NF- κ B易位于细胞核,显著抑制NF- κ B活化,阻断单核细胞的激活和泡沫细胞的形成。

4.4 下调CD40的基因表达 CD40分子及其配体CD40L是免疫和炎症反应中重要的信号传导介质,能诱导内皮细胞表达细胞黏附分子、炎症细胞因子及组织因子等。Yang等^[30]通过实验发现丹参素能下调CD40分子的基因表达,通过抗炎通路对H₂O₂诱导的内皮细胞损伤起保护作用。

5 前景与展望

目前,心血管疾病发病率和死亡率升高的趋势日益明显,提高心血管疾病的防治水平日趋重要。随着对丹参中主要水溶性活性成分丹参素研究的深入,它在心血管系统方面的药理作用机制也日渐明朗。希望能早日充分阐明丹参素对心血管疾病的作用机制,更加科学、合理地使用丹参素,充分发挥祖国传统医学的特色,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] Wu L, Qiao H, Li Y, *et al.* Protective roles of puerarin and

Danshensu on acute ischemic myocardial injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(10): 652-658.

[2] Yin Y, Guan Y, Duan JL, *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): 219-226.

[3] Lam FFY, Yeung JHK, Chan KM, *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.

[4] Tang YQ, Wang MH, Le XY, *et al.* Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu (3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-propanoic acid from *Salvia miltiorrhiza*) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1024-1030.

[5] 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): 461-465.

[6] Wang F, Liu YY, Liu LY, *et al.* The attenuation effect of 3,4-dihydroxy-phenyl lactic acid and salvianolic acid B on venular thrombosis induced in rat mesentery by photochemical reaction [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 42(1): 7-18.

[7] Tang YQ, Wang MH, Chen CL, *et al.* Cardiovascular protection with Danshensu in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1596-1601.

[8] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11): 1121-1135.

[9] Feuerstein GZ. Apoptosis-new opportunities for novel therapeutics for heart diseases [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, 15(6): 547-551.

[10] 郭自强,王硕仁,朱陵群,等.丹参素和川芎嗪对血管紧张素II诱导乳鼠心肌细胞凋亡的影响[J].*中西医结合脑血管病杂志*, 2006, 4(6): 494-495.

[11] Liam P, Grant N, Caitlin C, *et al.* Anti-apoptosis and cell survival: a review [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(1): 238-259.

[12] Jia YL, Dong XY, Zhou PF, *et al.* The synthesis and biological evaluation of novel Danshensu-cysteine analog conjugates as cardiovascular-protective agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 55: 176-187.

[13] Zhao GR, Zhang HM, Ye TX, *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.

[14] 陆文铨,张国强,陈大贵,等.丹参素对大鼠急性心肌梗死的保护作用[J].*药学实践杂志*, 2010, 28(4): 279-282.

[15] 王胜男,叶攀,敖杰男.丹参素对过氧化氢所致人脐静脉内层细胞损伤的保护作用研究[J].*时珍国医国药*, 2011, 22(1): 66-69.

[16] 童海达,王佳茗,宋英.Keap1-Nrf2-ARE在机体氧化应激损伤中的防御作用[J].*癌变畸变突变*, 2013, 25(1): 71-75.

- drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11):682-690.
- [3] Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(1):56-68.
- [4] Satoh JI. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains[J]. Exp Neurol, 2012, 235(2):436-446.
- [5] Lopes CT, Franz M, Kazi F, et al. Cytoscape web: an interactive web-based network browser[J]. Bioinformatics, 2010, 26(18):2347-2348.
- [6] 周文霞,程肖蕊,张永祥. 网络药理学:认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1):4-9.
- [7] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2):110-120.
- [8] Azmi AS. Adopting network pharmacology for cancer drug discovery[J]. Curr Drug Discov Technol, 2013, 10(2): 95-105.
- [9] Yang M, Chen JL, Xu LW, et al. Navigating traditional Chinese medicine network pharmacology and computational tools[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 731969.
- [10] Li S, Zhang B, Jiang D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae[J]. BMC Bioinformatics, 2010, 11(suppl 11):S6.
- [11] 张新庄,萧伟,徐筱杰,等. 利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J]. 物理化学学报, 2013, 29(7):1415-1420.
- [12] Sheng SJ, Wang JX, Wang LR, et al. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(3): 735-744.
- [13] Zheng CL, Wang JN, Liu JL, et al. System-level multi-target drug discovery from natural products with applications to cardiovascular diseases[J]. Mol Divers, 2014, 18(3): 621-635.
- [14] Li HY, Zhao LH, Zhang B, et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 495840.
- [15] Fan X, Shi L, Fang H, et al. DNA microarrays are predictive of cancer prognosis: a reevaluation[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(2): 629-636.
- [16] Engin HB, Keskin O, Nussinov R, et al. A strategy based on protein-protein interface motifs may help in identifying drug off-targets[J]. J Chem Inf Model, 2012, 52(8): 2273-2286.
- [收稿日期] 2014-08-31 [修回日期] 2014-11-26
[本文编辑] 顾文华

(上接第391页)

- [17] 李冰. Nrf2 信号通路及其分子调控机制[J]. 国外医学(医学地理分册), 2012, 33(3): 148-150.
- [18] Cui GZ, Shan LC, Hung MW, et al. A novel Danshensu derivative confers cardioprotection via PI3K/Akt and Nrf2 pathways[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2):1349-1359.
- [19] 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.
- [20] 钱为民,邓春玉,薛玉梅,等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞L-型钙通道的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2002, 8(4): 276-278.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 董六一,陈志武. 心肌缺血/再灌注损伤与炎症反应[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(5): 582-588.
- [24] Guan Y, Yin Y, Zhu YR, et al. Dissection of mechanisms of a Chinese medicinal formula Danhong injection therapy for myocardia ischemia reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013(2): 1-124.
- [25] 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, 12: 885-888.
- [26] 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.
- [27] Ridder DA, Schwaninger M. NF- κ B signaling in cerebral ischemia[J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 995-1006.
- [28] Liu XH, Pan LL, Jia YL, et al. A novel compound DSC suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by inhibition of Akt/NF- κ B signaling in macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 708(1): 8-13.
- [29] Xie XN, Wang SX, Xiao L, et al. DBZ blocks LPS-induced monocyte activation and foam cell formation *via* inhibiting nuclear factor- κ B[J]. Cell Physiol Biochem, 2011, 28(4): 649-662.
- [30] Yang GD, Zhang H, Lin R, et al. Down-regulation of CD40 gene expression and inhibition of apoptosis with Danshensu in endothelial cells[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 104(2): 87-92.
- [收稿日期] 2013-12-23 [修回日期] 2014-04-18
[本文编辑] 陈静