

丹参酮 II A 的心血管作用及机制研究进展

杨征¹, 邱敏²

(1. 包头医学院附属第一医院心内二科, 内蒙古包头市 014010; 2. 包头医学院药学院, 内蒙古包头市 014060)

[关键词] 丹参酮 II A; 血管平滑肌细胞; 动脉粥样硬化; 心肌肥厚

[摘要] 丹参酮是丹参的有效活性成分, 其中丹参酮 II A 为丹参酮中含量最高的活性成分, 参与机体多种生物化学反应而具有多种生物活性, 如舒张冠状动脉、抗动脉粥样硬化形成、抗心肌肥厚等作用。由于其显著的心血管活性现已广泛应用于心血管疾病的治疗, 本文主要针对国内外对丹参酮 II A 的心血管作用及机制研究现状作一综述。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Cardiovascular Effects of Tanshinone II A and Its Mechanism Research Progress

YANG Zheng, and QIU Min

(1. Second Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China; 2. Department of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou 014060, China)

[KEY WORDS] Tanshinone II A; Vascular Smooth Muscle Cell; Atherosclerosis; Cardiac Hypertrophy

[ABSTRACT] Tanshinone is the active ingredient in *Salvia miltiorrhiza* and Tanshinone II A, which participates in biochemical processes by many ways and possesses diverse biological activity, such as dilates coronary arteries, antiatherosclerosis and anti-cardiac hypertrophy and so on. Tanshinone II A is widely used in treatment of cardiovascular disorders. This overview discusses current research status of Tanshinone II A in cardiovascular effects at home and abroad.

丹参是唇形科鼠尾草属植物的根及根状茎, 味苦、性凉, 具有活血祛瘀, 调经止痛, 养血安神, 凉血消痈等功效, 是重要的常用中药, 主要产于河北、安徽、江苏、四川等地^[1,2], 其化学成分分为脂溶性和水溶性两部分, 前者以丹参酮型的二萜类化合物为主, 主要有丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B、隐丹参酮、羟基丹参酮、丹参羟甲酯、二氢丹参酮 I 以及异丹参酮 I、异丹参酮 II、异隐丹参酮、二氢异丹参酮 I; 后者主要为酚酸类化合物, 包括丹参素(丹参酸甲)、原儿茶醛、丹参酸乙、丹参酸丙、丹酚酸 A、丹酚酸 C 和迷迭香酸等。近年来, 由于其显著的心血管活性, 国内外对丹参的研究力度不断加大, 并在改善微循环、扩张冠状血管、抑制血小板凝集、抗血栓、治疗心肌缺血等方面进行了大量的实验研究^[3,4], 其中丹参酮 II A 是脂溶性成分的代表, 是丹参有效成分之一, 被广泛应用于心血管疾病的治疗^[5]。

1 丹参酮 II A 扩冠状动脉作用

通过使用计算机直径跟踪系统发现, 丹参酮 II A 能使冠状动脉管腔内径发生变化, 舒张冠状动脉血管, 在此舒张冠状动脉血管的过程中 ATP 敏感性钾离子通道活化使细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 降低发挥着至关重要的作用^[6]。ATP 敏感性钾离子通道阻滞剂格列本脲能够衰减丹参酮 II A 舒张血管的作用。K⁺ 通道至少有 5 个特征性的家族成员, 丹参酮 II A 能选择性的开放 ATP 敏感性 K⁺ 通道, 使细胞内的 K⁺ 扩散到细胞外, 导致电压依赖性钙通道关闭使膜超级化, 至使胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 降低, 最终产生血管舒张。而丹参酮 II A 对 SK_{Ca}、LK_{Ca}、K_{IR} 和 K_V 通道均无作用^[7]。

2 丹参酮 II A 的降压作用

腹腔注射或灌胃给予丹参酮 II A 均能明显降低

[收稿日期] 2010-12-14

[作者简介] 杨征, 硕士, 主治医师, 主要从事心血管疾病诊治, E-mail 为 yz798820022002@yahoo.com.cn。邱敏, 硕士, 讲师, 主要从事心血管药理学研究, E-mail 为 qiumin1115@yahoo.com.cn。

自发性高血压大鼠 (SHR) 的血压,但对血压正常的 WKY 大鼠的血压无影响。已有研究报道,丹参引发的血管舒张降低血压主要是通过内皮 NO 合成信号通路实现的^[8]。但后来研究也发现,丹参酮 II A 的舒张血管效应在内皮缺失的情况下依然存在,内皮依赖的 NO 调节舒张血管效应似乎并不完全存在于丹参酮 II A 的降血压过程中。众所周知, $[Ca^{2+}]_i$ 增加被认为是血管平滑肌细胞 (VSMC) 主要事件, Ca^{2+} 通道被阻断在抗高血压的过程中是最重要因素^[9]。在培养的胸主动脉 VSMC 研究中发现,丹参酮 II A 能降低去氧肾上腺素或 KCl 引发的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,提示丹参酮 II A 舒张血管效应与降低 $[Ca^{2+}]_i$ 有关。膜电位是血管张力主要决定因素,而 K^+ 通道在 VSMC 膜电位调节中起至关重要的作用。丹参酮 II A 使 ATP 敏感性 K^+ 通道开放引发 VSMC 超级化,从而使 $[Ca^{2+}]_i$ 降低导致血管舒张^[9]。

3 丹参酮 II A 抑制血管平滑肌细胞增殖作用

凝血酶通过诱导或上调表皮生长因子受体 (EGFR) 表达而促 VSMC 增殖,而丹参酮 II A 能下调凝血酶诱导 EGFR 表达,从而抑制 VSMC 增殖^[10]。凝血酶诱导 EGFR 表达促 VSMC 增殖主要是通过 PKC(δ)、c-Src、PI3K-Akt、ERK、AP-1/NF- κ B 信号通路完成^[11],提示丹参酮 II A 可能从上述某一或某几条信号通路抑制 VSMC 增殖,从而抑制动脉粥样硬化发生或发展,确切机制有待于进一步研究。

MAPK 是细胞增长有关信号刺激脊椎类动物细胞产生增殖、分化的胞内信息传递交汇点或共同通路,活化的 MAPK 可以磷酸化一些转录因子 (AP-1、Elk-1),从而使增殖信号传递到核内启动基因转录,促进立早基因 (c-fos、c-jun、c-myc) 的表达,诱导 VSMC 的增殖。研究证实,丹参酮 II A 能够抑制 VSMC DNA 合成和异常增殖,并且使用 MAPK 特异性抑制剂 U0126 做了平行对照。推断丹参酮 II A 抑制 VSMC 增殖可能与阻断 MAPK 通路有关^[12]。

4 丹参酮 II A 对动脉粥样硬化斑块的稳定作用

PPAR γ 是核激素受体超家族的成员之一,PPAR γ 活化和表达上调后可发挥抗炎活性,一定程度上减少炎症细胞募集、炎症介质的产生,抑制局部炎症反应^[13]。丹参酮 II A 能显著升高动脉粥样硬

化斑块 IL-10 mRNA 表达,降低 IL-1 mRNA 的表达,显著抑制斑块中的炎症反应,这一主要机制可能是其上调 PPAR γ 这一炎症反应信号通路上游因子,使炎症因子 IL-6 的降低和抗炎因子 IL-10 的增加所致。此外,丹参酮 II A 还能增加动脉粥样硬化斑块中的胶原含量和促进 eNOS 基因的表达,胶原是纤维帽的主要成分之一,纤维帽对斑块起保护作用,纤维帽越厚,斑块越稳定;通过增加 eNOS 基因的表达减轻动脉粥样硬化的损伤以及神经保护作用。上述共同作用提升了丹参酮 II A 对动脉粥样硬化斑块的稳定性^[14-18]。

5 丹参酮 II A 抗心肌肥厚作用

Takahashi 等^[19]认为丹参酮可以减轻血管紧张素 II 诱导的心肌细胞的肥厚程度。也有研究显示,丹参酮 II A 可以通过 Mek/Erk 信号转导通路抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚^[20,21]。由于 ERK 的磷酸化可以直接激活下游基因的转录,引起心肌细胞肥厚,所以减少 ERK 的磷酸化可以减轻心肌肥厚程度。在丹参酮 II A 对胸主动脉缩窄模型中激活的 ERK 与 p38 磷酸化的影响研究中,发现丹参酮 II A 可以减少 ERK 的磷酸化,从而减轻心肌肥厚。此外,丹参酮 II A 可以促进 p38 的磷酸化,p38 磷酸化后抑制核转录以及下游的后续基因的激活,发挥潜在的抗心肌肥厚的作用。由此可见,丹参酮 II A 对 MAPK 信号转导通路的影响是通过调节 ERK 与 p38 两条途径来发挥其作用。一方面,通过抑制 ERK 通路减轻生理性的代偿性肥大;另一方面,通过激活 p38 通路减轻病理性的心肌肥厚^[22]。

6 结语

丹参酮 II A 除具有上述心血管作用外,还具有其广泛的药理作用,如抗氧化、保护细胞和机体免受脂质过氧化损伤、保肝及改善肝功能等^[23-25],具有广阔的临床应用前景。因此,为有利于找到适当的药物与其合理配伍,有待于进一步对其认识研究,比如丹参酮 II A 抗动脉粥样硬化的研究仅停留在细胞水平,对于确切的信号转导通路尚未见该方面的报道;丹参酮 II A 是否对于血管损伤后新生内膜过度增生有影响;此外,丹参酮 II A 抑制细胞增殖与 NO 释放、环核苷酸以及细胞增殖周期调控重要靶点之间的关系。对于提升我国民族药的国际地位以及影响力具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 刘海波, 徐峻, 彭勇, 等. 丹参活血化瘀活性成分的靶标[J]. 物理化学学报, 2010, 26 (1): 199-205.
- [2] 李玉萍, 顾兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II A 的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21 (7): 1770-772.
- [3] 徐丽君, 黄光英. 丹参的化学成分及其药理作用研究概述[J]. 中西医结合研究, 2009, 1 (1): 45.
- [4] GB Wu, EX Zhou, DX Qing. Tanshinone II (A) elicited vasodilation in rat coronary arteriole: roles of nitric oxide and potassium channels [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 617 (1-3): 102-107.
- [5] Jeon SJ, Son KH, Kim YS, et al. Inhibition of prostaglandin and nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza* bunge [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31: 758-763.
- [6] Teramoto N. Physiological roles of ATP-sensitive K^+ channels in smooth muscle [J]. J Physiol, 2006, 572: 617-624.
- [7] Chan P, Liu IM, Li YX, et al. Antihypertension induced by tanshinone II A isolated from the roots of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Oxford Journal, 2009, 10: 1093.
- [8] Kim DD, Sánchez FA, Durán RG, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a molecular vascular target for the Chinese herb Danshen in hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H2131-137.
- [9] Sonkusare S, Palade PT, Marsh JD, et al. Vascular calcium channels and high blood pressure: pathophysiology and therapeutic implications [J]. Vasc Pharmacol, 2006, 44: 131-142.
- [10] Hsi-Lung Hsieh, Wei-Hsuan Tung, Cheng-Ying Wu, et al. Thrombin induces EGF receptor expression and cell proliferation via a PKC(δ)/c-Src-dependent pathway in vascular smooth muscle cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29: 1594-601.
- [11] Hsieh HL, Sun CC, Wang TS, et al. PKC-/c-Src-mediated EGF receptor transactivation regulates thrombin-induced COX-2 expression and PGE2 production in rat vascular smooth muscle cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783: 1563-575.
- [12] X Li, JR Du, Y Yu, et al. Tanshinone II A inhibits smooth muscle proliferation and intimal hyperplasia in the rat carotid balloon-injured model through inhibition of MAPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129 (2): 273-279.
- [13] Kaplan JM, Cook JA, Hake PW, et al. 15-deoxy-delta (12, 14)-prostaglandin J2, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, reduces tissue leuko-questration and mortality in endotoxic shock [J]. Shock, 2005, 24 (1): 59-65.
- [14] Kerstin Kaddatz, Till Adhikary, Florian Finkernagel, et al. Transcriptional profiling identifies functional interactions of TGF β and PPAR β /signaling: synergistic induction of ANGPTL4 transcription [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 29469-479.
- [15] Luque RM, Córdoba-Chacón J, Gahete MD, et al. Kisspeptin regulates gonadotroph and somatotroph function in nonhuman primate pituitary via common and distinct signaling mechanisms [J]. Endocrinology, 2011, 150: 1210-1214.
- [16] Wang H, Gao X, Zhang BI. Tanshinone: An inhibitor of proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 99 (1): 93-98.
- [17] Tang F, Wu X, Wang T, et al. Tanshinone II A attenuates atherosclerotic calcification in rat model by inhibition of oxidative stress [J]. Vasc Pharmacol, 2007, 46 (6): 427-438.
- [18] Fang ZY, Lin R, Yuan BX, et al. Tanshinone II A downregulates the CD40 expression and decreases MMP-2 activity on atherosclerosis induced by high fatty diet in rabbit [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115 (2): 217-222.
- [19] Takahashi K, Ouyang X, Komatsu, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate derived from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac cells [J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64 (4): 745-750.
- [20] Yang L, Zou X, Liang Q, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate depresses angiotensin II induced cardiomyocyte hypertrophy through MEK/ERK pathway [J]. Exp Mol Med, 2007, 39 (1): 65-73.
- [21] Nazarewicz RR, Salazar G, Patrusev N, et al. Early endosomal antigen 1 (EEA1) is an obligate scaffold for angiotensin II-induced, PKC-dependent Akt activation in endosomes [J]. J Biol Chem, 2011, 286: 2886-895.
- [22] 周亚光, 屠恩远, 王照华. 丹参酮 II A 对压力超负荷大鼠心肌肥厚及 MAPK 通路的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2010, 39 (1): 29-36.
- [23] Yang R, Liu A, Ma X, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects cardiomyocytes against oxidative stress mediated apoptosis through inhibiting JNK activation [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51 (4): 396-401.
- [24] Chen TH, Hsu YT, Chen CH, et al. Tanshinone II A from *Salvia miltiorrhiza* induces heme oxygenase-1 expression and inhibits lipopolysaccharide induced nitric oxide expression in RAW264.7 cells [J]. Mitochondrion, 2007, 7 (2): 101-105.
- [25] Zhang HS, Wang SQ. Nrf2 is involved in the effect of tanshinone II A on intracellular redox status in human aortic smooth muscle cells [J]. Biochem Pharmacol, 2007, 73 (9): 1358-366.

(此文编辑 文玉珊)