

丹参酮 II A 磺酸钠注射液与冠心病炎症因子的研究进展

焦 阳¹ 李思铭¹ 高铸焯² 徐 浩²

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 中国中医科学院西苑医院心血管病中心,中国中医科学院心血管病研究所,北京,100091)

摘要 大量的基础和临床研究均证实炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用。炎症反应促使冠状动脉内不稳定斑块的形成和破裂,在此基础上导致的血栓形成,是大多数急性冠脉综合征(ACS)发生的主要原因。丹参酮 II A 磺酸钠(sodium tanshinone II A sulfonate, STS)具有改善血液循环、抑制炎症反应等作用,主要用于冠心病的治疗。本文对 STS 与冠心病相关炎症因子 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、肿瘤坏死因子- α 、人白细胞分化抗原 40、纤维蛋白原、白细胞介素-6、基质金属蛋白酶、核因子- κ B 的相关性进行综述,以期探索 STS 对冠心病炎症因子的具体作用环节提供参考。

关键词 冠心病;丹参酮 II A 磺酸钠注射液;炎症因子

Sodium Tanshinone II A Sulfonate Injection and Inflammatory Factors of Coronary Heart Diseases

Jiao Yang¹, Li Siming¹, Gao Zhuyue², Xu Hao²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 China Heart Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract A large number of basic and clinical studies have demonstrated that inflammation plays a vital role in atherosclerosis formation and evolution. Inflammation factors stimulate the formation and rupture of unstable coronary atherosclerotic plaque. Then the thrombosis formed is the main reason of most acute coronary syndromes (ACS). Sodium tanshinone II A sulfonate (STS) is applied for Coronary Heart Disease (CHD) which can improve blood circulation and inhibit inflammation. This paper reviewed on the relevance between STS and CHD related inflammatory factors including C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Human leukocyte differentiation antigen 40 (CD40), fibrinogen (Fib), interleukin-6 (IL-6), matrix metal loproteinases (MMPs), nuclear factor- κ B (NF- κ B), so as to explore specific links of STS's affection in inflammatory factors with CHD to provide curing reference in the future.

Key Words Coronary Heart Disease (CHD); Sodium tanshinone II A sulfonate injection (STS); Inflammatory factor

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.007

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是在冠状动脉粥样硬化的基础上,冠状动脉管腔狭窄、闭塞、血栓形成,导致心肌不同程度的缺血。大量的基础和临床研究均证实炎症反应在动脉粥样硬化的形成、演变及破裂过程中起着至关重要的作用^[1-2]。冠状动脉粥样斑块内的炎症反应促使不稳定斑块的形成和破裂,在此基础上发生细胞成分的活化并介导血栓形成,是大多数急性冠脉综合征(ACS)发生的主要原因^[3]。

丹参酮 II A 磺酸钠注射液为中药注射剂,具有较强的抗炎、抗血小板作用,可以减轻血液高凝状态以及炎症病理损害,从而在一定程度上防止损害加重,还可以减少血小板相关血栓栓塞性疾病的发生。丹参酮 II A 是从唇形科中药丹参中提取的有效成分,丹参酮 II A 磺酸钠注射液是从丹参中分离出的二萜醌类化合物丹参酮 II A 经磺化而得出的一种水溶性物质^[4]。丹参酮 II A 磺酸钠具有抗氧化、抗氧自由基、防治心肌缺血再灌注损伤、保护心脏功能的作用,可防止细胞内钙离子超载引发的细胞损伤,并抑制炎症细胞因子的产生,其抑制炎症细胞的活化及趋化因子、炎症细胞因子表达

的机制可能与天然免疫细胞的模式识别受体即 Toll 样受体的信号途径有关^[5]。抑制动脉内膜的炎症反应是减轻心血管缺血性疾病病理损害的重要措施之一。近年来对冠心病炎症反应的研究取得了许多进展,目前已知与冠心病明显相关的炎症因子有:C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、人白细胞分化抗原 40 (CD40)、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶(matrix Metalloproteinases, MMPs)、核因子- κ B (NF- κ B)等,我们在本文通过对 STS 与冠心病相关炎症因子的研究进展进行综述,以期探索 STS 对冠心病炎症因子的具体作用环节提供参考。

1 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 CRP

CRP 是一种急性时相蛋白,与冠脉粥样硬化的发生发展有密切关系,CRP 对血管内皮细胞有直接的致炎效应,血浆中 CRP 浓度与 CAG(冠状动脉造影)所发现的冠心病病变程度相一致,是急性冠状动脉综合征发病的主要指标之一。CRP 的升高与冠状动脉炎症反

应程度和心肌组织损伤程度有关,随着血管病变支数的增多及血管损伤程度的加重^[6]。CRP 影响冠心病的机制:1)诱导补体系统,使血管内膜损伤,促进血栓的形成;2)促进局部组织释放血管收缩因子或血小板释放的血栓烷 A₂ 增多;3)调控内皮一氧化氮表达与合成,诱导细胞黏附因子的表达及氧化低密度脂蛋白胆固醇等^[7]。CRP 可反映冠状动脉粥样硬化炎症反应程度^[8]。心绞痛组患者血清 CRP 水平显著高于对照组^[9]。丹参酮 II A 磺酸钠具有增加冠脉流量、改善心肌供血、提高心肌耐缺氧能力等多种作用,是治疗心绞痛的常用药物,丹参酮组在降低 CRP 水平和改善临床症状方面均高于常规治疗组,证实加用丹参酮 II A 磺酸钠治疗心绞痛患者明显优于常规治疗^[9]。

2 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 Hcy

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的重要代谢产物。高 Hcy 可与内皮源性的 NO 迅速结合,阻止 Hcy 产生 H₂O₂ 等,抑制 NO 的合成并促进其降解,从而导致血管功能异常;同时,使内皮细胞不能释放或减少释放 NO,进一步损害内皮,促进冠心病的发生与发展^[10]。其次,Hcy 诱导静止期平滑肌细胞进入分裂期,促进平滑肌细胞迅速增殖,加速动脉粥样硬化。此外,Hcy 能增强血小板的聚集功能和组织因子的活性,激活凝血因子,使机体处于血栓前状态。丹参酮 II A 磺酸钠可降低 Hcy 和改善血液流变学^[11]。James 等^[12]的研究显示,叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 可降低患者血浆 Hcy 浓度,但不能减少冠心病的发生和死亡。丹参酮 II A 磺酸钠具有降低血液黏稠度而改善微循环和抗心肌缺血的作用,还可有效降低患者对硝酸酯类药物的依赖性。患者在丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗后,其临床症状、ECG、Hcy 水平与血液流变学均有明显改善^[13]。

3 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 TNF- α

TNF- α 是在损伤反应时由巨噬细胞、单核细胞等释放的一种多肽类物质,与动脉粥样硬化的形成密切相关。TNF- α 一方面可直接损伤内皮细胞,使其通透性增高,血中胆固醇易于穿透内膜而在管壁内沉积形成动脉粥样硬化斑块。另一方面,可促进原癌基因转录,产生血小板源性生长因子,破坏凝血-纤溶平衡,促进血栓形成。此外,还可通过促进平滑肌细胞迁移、增殖而参与动脉粥样硬化和冠心病的发生、发展。丹参酮 II A 可下调 TNF- α 表达,抑制低密度脂蛋白的氧化,从而产生血管保护作用,减轻血管损伤后的炎症反应^[14]。

4 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 CD40

CD40 受体是跨膜蛋白,属于 TNF 受体(TNFR)是

体液免疫和细胞免疫中重要的细胞信号转导途径^[15]。可调节多种炎症反应,贯穿了 As 斑块发生、发展和破裂的全过程。动物实验发现 CD40-CD40 配体通路与 As 病变和斑块结构等具有相关性^[16-17],临床研究也证实这一系统与 As 的发病和严重程度的关系。丹参酮 II A 能通过抗氧化作用抑制 As 的发生和发展^[18-19],又可以通过抑制 CD40-CD40 配体途径而发挥治疗冠心病的作用。正常情况下内皮细胞中有少量 CD40 的表达,而发生动脉粥样硬化的内皮细胞 CD40 的表达量明显增加,阻断 CD40-CD40 配体炎症信号通路从而成为抗 As 药物作用新靶点^[20]。

5 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 Fib

纤维蛋白原在凝血因子的作用下可形成纤维蛋白原多聚体凝块,参与凝血/止血过程的最后环节。Fib 增高直接导致血液黏稠度增加,并直接诱导血液中红细胞聚集,从而明显降低血液的流动性,还能影响血管壁的切流速度,进一步加速动脉粥样硬化损伤及血栓形成,同时纤维蛋白原及其降解产物在早期动脉粥样硬化形成过程中能刺激血管平滑肌细胞增殖、迁移的病理机制^[21-22]。在心血管疾病发生发展过程中,血浆纤维蛋白原主要参与血管内梗阻性血栓形成。研究结果显示,经丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗后 Fib 含量明显下降,与单硝酸异山梨酯组比较差异有统计学意义。表明丹参酮 II A 磺酸钠能够改善凝血功能,降低血液黏滞度,抑制血栓形成^[23]。

6 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 IL-6

IL-6 是由单核细胞巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞和内分泌等多种细胞产生的具有多种生物学活性的细胞因子^[24]。IL-6 在炎症反应中起核心调节作用,是炎症免疫反应的重要介质,是冠心病的一个重要的危险因子。血管内皮细胞及平滑肌细胞分泌的 IL-6,作用于血管壁而引起血管壁损伤,参与动脉粥样硬化的形成和发展。心肌缺血再灌注损伤是指缺血期处于可逆损伤的心肌细胞恢复血液供应后产生更为严重的损伤。研究表明氧自由基、钙超载、心肌纤维能量代谢障碍、血管内皮细胞等因素均可能参与了疾病的进展。丹参酮 II A 磺酸钠注射液可减少氧自由基产生的同时,增强机体的内源性抗氧化自由基系统的活性,提高清除氧自由基的能力,减轻氧自由基对心肌细胞的损害。另一方面,可抑制再灌注心肌 IL-6 和 TNF- α 的表达,IL-10 的生成,从而抑制炎症反应^[25]。

7 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 MMPs

MMPs 是一组锌和钙依赖的特殊蛋白水解酶,它能特异性降解细胞外基质(ECM),在控制 ECM 的转归

方面起到至关重要的重用,在动脉血管重塑、斑块破裂、动脉瘤形成以及心力衰竭中都发挥重要作用。冠脉介入后 MMPs 在受损动脉的局部表达增加,可能通过促进血管内膜增厚和血管重构,从而导致血管介入后再狭窄的发生。丹参酮 II A 可以抑制人主动脉平滑肌细胞(HASMC)的迁移以及 MMP-9 的活性,可抑制血管的缩窄性重塑,可能成为阻碍 HASMC 迁移的一种新的治疗方法^[26]。

8 丹参酮 II A 磺酸钠注射液与 NF-κB

NF-κB 是细胞核内重要的核转录因子,参与免疫反应、应激反应、凋亡、炎症等有关基因地调控,其在心肌中的激活、表达以及与肾素-血管紧张素系统(RAS)的关系近来受到人们广泛关注。NF-κB 是 Ang II 的前体-血管紧张素原再合成的重要调节因子,NF-κB 的核转入和其转录活性能够被肾上腺素、内皮素、Ang II 等多个刺激因子激活。NF-κB 的激活可以诱导胚胎基因心房利钠因子的表达、导致心肌细胞肥大。丹参酮 II A 磺酸钠能抑制 Ang II 介导的 Ca²⁺ 内流,孙联平等实验结果表明,Ang II 对心肌细胞是一促肥厚因子,可使心肌细胞体积增加,但对心肌细胞数目无影响,Ang II 组心肌细胞核内 NF-κB 表达呈强阳性,表明 Ang II 刺激后,NF-κB 激活,从细胞浆中移入细胞核。丹参酮 II A 干预组心肌细胞胞浆 NF-κB 表达呈阳性,细胞核表达阴性,细胞直径亦较 Ang II 组明显减小,提示丹参酮 II A 有预防心肌细胞肥大作用,可抑制胞浆 NF-κB 活化后自胞浆向核内转移^[27]。

目前对于丹参酮 II A 磺酸钠注射液是否可通过抑制炎症因子而改善冠心病病人的症状和预后,尚缺乏系统研究。基于临床实践的真实数据,探索丹参酮 II A 磺酸钠注射液防治冠心病抗炎效应的具体环节及稳定不稳定斑块的机制,有助于发挥微观辨证和宏观辨证的双重优势,对于减少冠心病急性心血管事件的发生,提高丹参酮 II A 磺酸钠防治冠心病的临床疗效具有潜在作用及意义。

参考文献

[1] 陈杰,李甘地. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:190-194.
 [2] 方臻飞,周胜华,胡信群,等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉循环粘附分子的变化[J]. 中国动脉硬化杂志,2005,13(2):215-217.
 [3] Davies. The pathophysiology of acute coronary syndromes[J]. Heart, 2000,83:361-366.
 [4] 柏承文,黄志军,朱信云,等. 丹参酮 II A 磺酸钠治疗冠心病心绞痛效果分析[J]. 中国实用医药,2009,4(3):18-19.
 [5] 齐艳艳,史永照. 丹参对缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2010,24(2):89-91.
 [6] Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris[J]. The American journal of cardiology, 2003, 91(2):133-136.

[7] 李后开,戴敏. 内皮细胞炎症反应在动脉粥样硬化研究中的作用[J]. 中国动脉硬化化杂志,2004,12(5):607-610.
 [8] 赵助飞,王飞. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶和 C 反应蛋白改变及临床意义[J]. 中国现代医生,2011,49(24):138.
 [9] 梁彩虹,徐崇利,张郁青. 冠心病心绞痛患者血清 CRP、尿酸、血脂、胆红素的临床意义及丹参酮 II A 磺酸钠治疗效果的评价[J]. 实用临床医学杂志,2012,16(21):25-27.
 [10] 冯娟,王宪. 高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化发生发展的炎症免疫机制[J]. 中国医学前沿杂志,2011,3(3):10-17.
 [11] 卫蓉,丁应勇,张书国. 参麦注射液加丹参酮注射液对气阴两虚夹血瘀型冠心病心绞痛的疗效观察及对同型半胱氨酸的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(6):40-42.
 [12] Mayer E L, Jacobsen D W, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1996, 27(3):517-527.
 [13] 卫蓉,丁应勇,张书国,等. 参麦注射液加丹参酮注射液对气阴两虚夹血瘀型冠心病心绞痛的疗效观察及对同型半胱氨酸的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(6):40-42.
 [14] 孟庆春,王玲玲,孔小燕,等. 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠肢体缺血再灌注损伤时 IL-8, TNF-α 的影响[J]. 西部医学,2013,25(3):353-356.
 [15] Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability[J]. Circulation Research, 2001, 89(12):1092-1103.
 [16] Lutgens E, Cleutjens K B J M, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(13):7464-7469.
 [17] Schönbeck U, Sukhova G K, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(13):7458-7463.
 [18] 曹恩华,刘晓麒,李景福,等天然抗氧化剂丹参酮 II-A 对肝细胞脂质过氧化产物与 DNA 相互作用的影响[J]. 生物物理学报,1996, 12(2):339-3441.
 [19] 马兰英,陈伟. 中药抗氧化剂丹参的研究和应用前景[J]. 中草药, 1999, 30(5):3931-3931.
 [20] Phipps RP, Koumas L, Leung E, et al. The CD40-CD40ligand system: a potential therapeutic target in atherosclerosis. Curr Opin Investig Drugs, 2001, 2(6):773-777.
 [21] Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies; the Fibrinogen Studies Collaboration. Am J Epidemiol, 2007, 166:867-879.
 [22] Kolz M, Baumert J, Gohlke H, et al. Association study between variants in the fibrinogen gene cluster, fibrinogen levels and hypertension: results from the MONICA/KORA study. Thromb Haemost, 2009, 101:317-324.
 [23] 袁桂莉,赵九安,李跃,等. 丹参酮 II A 磺酸钠治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 临床荟萃,2006,21(18):1347-1348.
 [24] Harig F, Feyrer R, Mahmoud F O, et al. Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin[J]. The Thoracic and cardiovascular surgeon, 1999, 47(02):111-118.
 [25] 郭伟强,陈曦,曹婷婷,等. 丹参酮 II-A 对抗炎症因子 IL-10 的调节作用时效关系[J]. 中国药理学通报,2009,25(5):697-698.
 [26] Jin U H, Suh S J, Chang H W, et al. Tanshinone IIA from Salvia miltiorrhiza BUNGE inhibits human aortic smooth muscle cell migration and MMP-9 activity through AKT signaling pathway[J]. Journal of cellular biochemistry, 2008, 104(1):15-26.
 [27] 孙联平,郑智. 丹参酮 II A 对肥厚心肌细胞核因子-κB 的影响[J]. 实用老年医学,2004,18(1):259-271.