

丹参素治疗心肌梗死的药理作用研究进展

朱建强, 吴霞, 杨丹*

贵州医科大学, 贵州 贵阳 550000

摘要: 心肌梗死已成为威胁人类生命健康的主要心血管疾病之一。及时挽救濒死心肌组织、减轻心肌细胞再缺血灌注损伤对改善心肌梗死患者预后具有重要临床意义。丹参素是丹参中提取的水溶性酚性芳香酸类化合物, 可通过抑制心肌纤维化、降低心肌细胞凋亡、改善心肌细胞代谢、降低炎症反应、减轻氧化应激反应、改善血液流变学、促进新血管形成以治疗心肌梗死。综述了丹参素治疗心肌梗死的药理作用研究进展, 归纳其作用机制, 为丹参素治疗心肌梗死的临床应用提供参考。

关键词: 丹参素; 心肌梗死; 心肌纤维化; 心肌细胞凋亡; 心肌细胞代谢; 炎症反应; 氧化应激反应; 血液流变学; 新血管形成

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)07-1927-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.042

Research progress on pharmacological effects of Danshensu in treatment of myocardial infarction

ZHU Jianqiang, WU Xia, YANG Dan

Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China

Abstract: Myocardial infarction has become one of the main cardiovascular diseases threatening human life and health. Timely rescue of dying myocardial tissue and reduction of myocardial cell reperfusion injury are of great clinical significance for improving the prognosis of myocardial infarction patients. Danshensu is a water-soluble phenolic aromatic acid compound extracted from *Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Danshensu is used to treat myocardial infarction by inhibiting myocardial fibrosis, reducing myocardial cell apoptosis, improving myocardial cell metabolism, reducing inflammatory response, alleviating oxidative stress reaction, improving hemorheology, and promoting neovascularization. This article reviews the pharmacological research progress of Danshensu in treatment of myocardial infarction, summarizes its mechanism of action, and provides reference for the clinical application of Danshensu in treatment of myocardial infarction.

Key words: Danshensu; myocardial infarction; myocardial fibrosis; myocardial cell apoptosis; myocardial cell metabolism; inflammatory response; oxidative stress reaction; hemorheology; neovascularization

心肌梗死通常由血栓阻塞动脉引发, 其特征是流向心肌的血流量突然减少, 造成心力衰竭甚至死亡, 已成为威胁人类生命健康的主要心血管疾病之一^[1]。溶栓、经皮冠状动脉介入治疗是目前治疗心肌梗死的主要手段, 虽然可以显著降低病死率, 但常出现缺血再灌注损伤、冠状动脉再狭窄等并发症, 给心肌组织造成持续损伤^[2]。及时挽救濒死心肌组织、减轻心肌细胞再缺血灌注损伤对改善心肌梗死患者预后具有重要临床意义。丹参素是丹参中

提取的水溶性酚性芳香酸类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、抗肿瘤、调血脂、降尿酸、神经保护和心脏保护等多种生物活性^[3]。丹参素可通过抑制心肌纤维化、降低心肌细胞凋亡、改善心肌细胞代谢、降低炎症反应、减轻氧化应激反应、改善血液流变学、促进新血管形成以治疗心肌梗死。因此本文综述了丹参素治疗心肌梗死的药理作用研究进展, 归纳其作用机制, 为丹参素治疗心肌梗死的临床应用提供参考。

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 贵州省科技计划课题(黔科合LH字[2014]7087)

作者简介: 朱建强(1995—), 男, 住院医师, 硕士研究生, 研究方向为全科医学。E-mail: 1051955257@qq.com

*通信作者: 杨丹(1979—)男, 副教授, 硕士, 研究方向为全科医学和男性不育。E-mail: yangdan@gmc.edu.cn

1 抑制心肌纤维化

1.1 抑制心肌纤维化相关蛋白的表达

心肌纤维化是导致心肌梗死发生、发展的重要因素，多种蛋白参与心肌纤维化进程，结缔组织生长因子 (CTGF) 可促进细胞外基质合成，加快纤维蛋白沉积和阻止胶原降解；转化生长因子- β (TGF- β) 可促使成纤维细胞增殖和胶原蛋白的分泌； α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 可提高肌成纤维细胞的活性^[4]。李湘海等^[5]使用丹参素用于左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠，结果 10、20、40 mg/kg 丹参素能显著降低左心室收缩末期径 (LVESD)、左心室舒张末期径 (LVEDD) 的水平，提高左心室射血分数 (LVEF)、左室短轴缩短率 (LVFS) 的水平，抑制心肌细胞中 *Collagen I*、*Collagen II* 基因和 CTGF、TGF- β 、 α -SMA 蛋白的表达，提高超氧化歧化酶 (SOD) 活性，降低丙二醛 (MDA) 的活性，降低心肌组织中胶原蛋白的含量，提示丹参素可通过抑制心肌纤维化相关蛋白的表达以阻止心肌纤维化进程，保护心功能。

1.2 抑制 SEC61 α 的表达

SEC61 α 是内质网膜上的双向转运蛋白，能促进核糖体多肽穿过内质网，SEC61 α 高表达能诱发内质网应激反应，导致胶原蛋白沉积，加快心肌纤维化进程^[6]。刘俊雄等^[7]使用丹参素干预左冠状动脉结扎建立的心肌梗死小鼠，160 mg/kg 丹参素可提高 LVEF、LVFS 的水平，降低 LVEDD、LVESD 的水平，显著降低小鼠的心质量指数和心肌羟脯氨酸的水平，降低 MDA 水平和提高 SOD 水平，降低小鼠胶原容积分数，抑制心肌细胞中 SEC61 α 蛋白的水平，结果表明丹参素可通过抑制 SEC61 α 的表达以降低心肌纤维化，发挥防治心肌梗死的作用。

1.3 靶向阻止丝裂原活化蛋白激酶 2 (ERK2) 激活

ERK2 通常由 Ras/Raf/MEK 信号转导激活，与心脏重塑和心力衰竭有关，可靶向促使苏氨酸 188 (Thr188) 磷酸化，介导多种纤维化相关蛋白的分泌^[8]。Lei 等^[9]将丹参素用于左前降支冠状动脉结扎建立的心肌梗死大鼠，10、20 mg/kg 丹参素可显著改善大鼠的 LVEF、LVFS、心搏量 (SV)，降低左心室质量指数和心质量/体质量比值，降低大鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 的水平；心肌蛋白质组学发现，丹参素能降低心肌 32 个相关蛋白质的水平，显著抑制大鼠心肌纤维化，显著抑制心肌细胞

中 ERK2 的激活和 Thr188 磷酸化，下调 I 型胶原蛋白 (COL I) 和 III 型胶原蛋白 (COL III) 的表达，结果证实丹参素可通过靶向阻止 ERK2 激活降低心肌纤维化相关蛋白的表达，以减轻心肌梗死引起的心肌重塑。

2 降低心肌细胞凋亡

2.1 激活 Trx 信号通路

Jun 氨基末端激酶 (JNK) 是属于蛋白激酶 (MAPK) 家族的重要分子，负责细胞凋亡信号的转导和调节，Trx 可控制细胞还原、氧化以及细胞增殖和存活，Trx 抑制 JNK 信号通路的激活可降低细胞凋亡，降低多种炎症因子的分泌，减轻炎症级联反应^[10]。Zhou 等^[11]使用丹参素治疗左前降支结扎诱导的心肌梗死大鼠，3、10 mg/kg 丹参素能显著降低心肌梗死面积，提高 LVFS、LVEF，显著降低血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 的水平，可下调 55 个基因和上调 115 个基因，降低促凋亡蛋白 Bax 的表达，提高 Trx 蛋白的表达，以降低 JNK 的磷酸化，结果证实丹参素可通过激活 Trx 以抑制 JNK 激活，降低细胞凋亡，降低心肌梗死损伤。

2.2 抑制 miR-199a-5p 基因表达

miR-199a-5p 属于缺氧敏感基因，在心肌梗死病理中发挥重要作用，可通过激活 ERK1/2 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路促使心肌细胞的凋亡，加重心肌梗死后心肌组织的损伤^[12]。史云等^[13]使用丹参素干预左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死缺血再灌注损伤大鼠，30、60 mg/kg 丹参素能显著减小心肌梗死面积和血清心肌钙蛋白 I (CTnI)、CK-MB、LDH 的水平，减少细胞凋亡数和提高细胞活力，降低心肌细胞中 miR-199a-5p 基因的表达，提高 p-ERK、p-Akt 基因和蛋白的表达，结果证实丹参素通过抑制 miR-199a-5p 基因表达以促使 PI3K/Akt 的激活，降低心肌细胞凋亡，发挥防治心肌梗死的作用。

2.3 激活 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路可以抑制缺血性心脏的细胞凋亡，并促进细胞存活，Akt 活化可直接或间接调节细胞凋亡蛋白 Bad、Bcl-2、Caspase 的表达，调节细胞凋亡^[14]。1 项丹参素治疗心肌梗死大鼠的模型中，160 mg/kg 丹参素能显著减轻心肌形态学改变，降低心肌损伤标注我的水平，降低 Caspase-3、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Fas、Caspase-8 活性，

以降低心肌组织凋亡, 结果表明丹参素可通过激活 PI3K/Akt 通路以降低心肌细胞凋亡, 对心肌梗死发挥保护作用^[15]。Yin 等^[16]使用丹参素干预心肌梗死大鼠, 结果 30、60 mg/kg 丹参素能降低大鼠 CK-MB、cTnI 的水平, 降低细胞凋亡数, 降低 Caspase-3、B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 的表达, 证明丹参素可通过激活 PI3K/Akt 通路以阻止心肌细胞凋亡, 发挥抗心肌梗死作用。

3 改善心肌细胞代谢

心肌能量代谢紊乱是导致心肌梗死心肌细胞损伤的重要原因, 心肌细胞缺血缺氧无法产生足够的 ATP, 易导致心肌细胞凋亡或坏死^[17]。李翔等^[18]使用丹参素治疗冠状动脉左前降支结扎建立的心肌梗死大鼠, 40 mg/kg 丹参素能显著改善大鼠心电图指标, 提高血糖水平, 降低血清游离脂肪酸和心脏/体质量的水平, 减轻心肌细胞细胞紊乱、水肿、炎症细胞浸润等病理学改变, 结果证实丹参素可通过改善能量代谢水平以供给大鼠更多的 ATP, 改善心肌代谢, 对心肌损伤发挥保护作用。Jia 等^[19]基于 UPLC-QTOF-MS 法分析丹参素用于左前降支结扎术建立的大鼠心肌梗死的作用机制, 结果显示 50 mg/kg 丹参素可与 370 种蛋白质特异性结合, 在多种代谢途径富集, 有效改善磷脂分解代谢、鞘脂代谢和亚油酸代谢、色氨酸代谢、甘油磷脂代谢和初级胆汁酸生物合成, 结果证实丹参素可通过调节多种代谢途径对梗死心肌发生保护作用。

4 降低炎症反应

沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 参与细胞的增殖、修复和炎症反应、氧化应激反应的关键酶, 能阻止 Tol 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路激活, 降低心肌细胞炎症损伤, 加快心肌细胞凋亡和心肌纤维化^[20]。韩晓娟等^[21]使用丹参素治疗冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠, 经尾静脉注射 2 mg/kg 丹参素能显著降低心肌细胞水肿、炎症细胞浸润、变性等病理学改变, 提高 SIRT1、Bcl-1 的表达, 缩小心肌梗死面积, 降低心肌细胞中 TLR4、NF- κ B、Caspase-3 的表达, 结果证实丹参素可通过调节 SIRT1/TLR4/NF- κ B 信号通路以减轻炎症反应, 对心功能发挥保护作用。Zhang 等^[22]使用丹参素用于急性心肌梗死大鼠, 15、30、69 mg/kg 丹参素可提高 LVFS、LVEF 的水平, 降低 LVEDD、LVESD 的水平, 降低血清 CK-MB、cTnI、TNF- α 、白细胞介素 (IL) -1、IL-6 的水平, 降低心肌细胞

中 CTGF、TGF- β 、 α -SMA 的水平, 结果证实丹参素可通过减轻炎症反应以降低炎症因子刺激心肌纤维化进程。

5 减轻氧化应激反应

核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 是调节抗氧化基因的关键转录因子, Nrf2 的过表达可以消除活性氧化剂, 上调下游靶点血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达, 有助于保护细胞免受氧化应激, 增强细胞的抗氧化防御能力^[23]。Li 等^[15]使用丹参素治疗异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠, 160 mg/kg 丹参素能显著降低 CK-MB、cTnT、cTnI 的活性和水平, 减轻心肌纤维化、间质性水肿、炎症细胞浸润等心肌组织学改变, 显著降低心肌组织中活性氧 (ROS)、硫代巴比妥酸反应物 (TBARS) 的水平 and 提高还原型谷胱甘肽 / 氧化型谷胱甘肽 (GSH/GSSG) 的比值, 提高 HO-1 的表达和醌氧化还原酶-1 (NQO1)、谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 的活性, 结果证实丹参素可通过上调 Nrf2/HO-1 的表达以增强心肌细胞抗氧化防御能力。

6 改善血液流变学

血液流变学异常是导致心肌梗死的重要原因, 血液黏度增大, 可加重局部血流减慢, 使血小板聚集, 加重心肌细胞缺血缺氧损伤^[24]。武金盼等^[25]使用丹参素治疗左冠状动脉前降支结扎建立心肌梗死大鼠, ip 0.5 g/kg 丹参注射液可提高大鼠存活率, 显著降低心电图 ST 偏移幅度的水平, 改善红细胞聚集指数、纤维蛋白原、血浆黏度等血液流变学水平, 提高左心室功能, 降低心肌梗死面积、截面直径、左心室质量指数, 证实丹参素可通过改善血液流变学阻止心肌梗死的心室重构, 改善心功能。

7 促进新血管形成

基质细胞衍生因子 1 α /趋化因子受体 4 (SDF-1 α /CXCR4) 参与血管的生成、迁移, 有助于冠状动脉侧支循环形成, 纠正心肌梗死后心肌缺血缺氧症状, 减轻心肌细胞损伤^[26]。Yin 等^[27]使用丹参素治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠, 60 mg/kg 丹参素显著降低大鼠心肌梗死面积, 提高 LVFS、LVEF 的水平, 降低 LVEDD、LVESD 的水平, 提高心肌梗死部位周围微血管数量, 促进心肌组织中血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达, 提高大鼠血浆中基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) 的水平和梗死组织中 CXCR4 的表达, 结果证实丹参素可通过促进 SDF-

1 α /CXCR4 轴以促进新血管生成增强内皮祖细胞功能, 发挥心功能保护作用。

8 结语

丹参素可通过抑制心肌纤维化、降低心肌细胞凋亡、改善心肌细胞代谢、降低炎症反应、减轻氧化应激反应、改善血液流变学、促进新血管形成等多途径、多靶点治疗心肌梗死, 减低心肌损伤, 改善心功能。目前丹参素用于心肌梗死的研究以动物实验为主, 在人体的作用机制还需进一步确认。同时丹参素用于心肌梗死治疗的量效关系尚不确认, 其药物安全性也尚未可知。丹参素水溶性的特点为其临床使用提供了便利, 但在人体的药动学水平还需验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Lindahl B, Mills N L. A new clinical classification of acute myocardial infarction [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2200-2205.

[2] Ernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: Nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(19): 1163-1170.

[3] 周茂金, 苏美英, 刘昌孝. 丹参素研究进展 [J]. *中草药*, 2003, 34(10): 25-26.

[4] Prabhu S D, Frangogiannis N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.

[5] 李湘海, 向凝. 丹参素对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响 [J]. *中药材*, 2020, 43(2): 473-477.

[6] Weng L, Jia S, Xu C, et al. Nogo-C regulates post myocardial infarction fibrosis through the interaction with ER Ca leakage channel Sec61 α in mouse hearts [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 612.

[7] 刘俊雄, 王毅. 丹参素与小鼠心脏中的内质网 Ca²⁺渗漏通道 SEC61 α 相互调节心肌梗死后纤维化的作用 [J]. *河北医药*, 2021, 43(12): 1844-1847.

[8] Fan Y Z, Huang H, Wang S, et al. Effect of lncRNA MALAT1 on rats with myocardial infarction through regulating ERK/MAPK signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 9041-9049.

[9] Lei W, Chen C Y, Zhou F J, et al. Tanshinol alleviates ischemia-induced myocardial fibrosis via targeting ERK2 and disturbing the intermolecular autophosphorylation of ERK2Thr188 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115729.

[10] Yin T, Hou R, Liu S, et al. Nitrate inactivation of

thioredoxin-1 increases vulnerability of diabetic hearts to ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(3): 354-361.

[11] Zhou R, Gao J H, Xiang C P, et al. Salvianolic acid A attenuated myocardial infarction-induced apoptosis and inflammation by activating Trx [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2020, 393: 991-1002.

[12] Zhang G Y, Gao Y, Guo X Y, et al. MiR-199a-5p promotes ferroptosis-induced cardiomyocyte death responding to oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury via inhibiting Akt/eNOS signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(11): 1093-1102.

[13] 史云, 顾秀峰, 李玉明, 等. 丹参素通过抑制 miR-199a-5p 对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1104-1111.

[14] Liu S, He Y, Shi J, et al. STAT1-activated LINC00961 regulates myocardial infarction by the PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13226-13236.

[15] Li H, Song F, Duan L R, et al. Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: Roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 23693.

[16] 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, 699(3): 219-226.

[17] Zuurbier C J, Bertrand L, Beauloye C R, et al. Cardiac metabolism as a driver and therapeutic target of myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 5937-5954.

[18] 李翔, 赵琴琴, 郑鸣之, 等. 黄芪甲苷和丹参素对大鼠心肌缺血后心功能的保护作用研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(18): 2208-2214.

[19] Jia D, Xiong L, Yu X, et al. Cardioprotective mechanism study of salvianic acid a sodium based on a proteome microarray approach and metabolomic profiling of rat serum after myocardial infarction [J]. *Mol Omics*, 2019, 15(4): 271-279.

[20] Chai R, Ye Z, Xue W, et al. Tanshinone II_A inhibits cardiomyocyte pyroptosis through TLR4/NF- κ B p65 pathway after acute myocardial infarction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 12(11): 1252942.

[21] 韩晓娟, 陈礴, 侯海文. SIRT1/TLR4/NF- κ B 在丹参素治疗大鼠心肌梗死的保护作用 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(4): 443-445.

[22] Zhang Z, Zhang M, Wang Y. Danshensu exerts cardioprotective effects in rats with acute myocardial

- infarction via reduction of infiltration of inflammatory cells and mitigation of myocardial fibrosis [J]. *Trop J Pharm Res*, 2022, 21(7): 1453-1458.
- [23] Shen Y, Liu X, Shi J, *et al.* Involvement of Nrf2 in myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 15(125): 496-502.
- [24] Imamura S, Hirata K, Takemoto K, *et al.* Assessment of myocardial damage after acute myocardial infarction by diastolic deceleration time of coronary flow velocity using echocardiography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Echocardiography*, 2020, 37(12): 1981-1988.
- [25] 武金盼, 陈继军, 赵新春, 等. 丹参素注射液对急性心肌梗死大鼠的心室重构、心室功能及肢体导联与胸导联心电图参数的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2014-2018.
- [26] Dai S, Yuan F, Mu J, *et al.* Chronic AMD3100 antagonism of SDF-1 α -CXCR4 exacerbates cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(4): 587-597.
- [27] Yin Y, Duan J L, Guo C, *et al.* Danshensu accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats and promotes the functions of endothelial progenitor cells through SDF-1 α /CXCR4 axis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 814: 274-282.

[责任编辑 解学星]