

丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环及促进血管生成的药理作用研究进展

姚宇晴¹, 陈璐¹, 李德坤^{2,3}, 万梅绪^{2,3}, 李智^{2,3}, 张燕欣^{2,3*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 丹参 *Salvia miltiorrhiza* 作为临床上常用的活血化瘀药, 其药理作用广泛, 尤其在治疗脑血管病上方面效果良好, 其主要活性成分和制剂均具有良好的改善脑侧支循环及促进血管生成的药理作用。通过对改善脑侧支循环和血管生成的丹参活性成分(丹参素类和丹参酮类)和丹参类制剂(丹参注射剂如注射用丹参多酚酸、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液及口服制剂如复方丹参滴丸、复方丹参片、复方丹参颗粒等)的药理作用进行综述, 为临床合理用药以及侧支循环和血管生成相关的脑血管病治疗提供依据。

关键词: 丹参; 丹参类制剂; 侧支循环; 血管生成; 脑血管疾病; 药理作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 01-0216-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.028

Research progress in pharmacological effects of active components and preparations of *Salvia miltiorrhiza* on improving cerebral collateral circulation and promoting angiogenesis

YAO Yuqing¹, CHEN Lu¹, LI Dekun^{2,3}, WAN Meixu^{2,3}, LI Zhi^{2,3}, ZHANG Yanxin^{2,3}, JU Aichun^{2,3}

1. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: *Salvia miltiorrhiza*, is a common using clinical drug to invigorate the circulation of blood and dispersing blood stasis, has a wide range of pharmacological effects, especially effective in the treatment of cerebrovascular diseases, and its main active ingredients and preparations have good pharmacological effects on improving cerebral collateral circulation and promoting angiogenesis. By reviewing the pharmacological effects of the active ingredients, which to improve cerebral collateral circulation and angiogenesis (tanshinin and tanshinone) and salvia preparations (danshen injections such as Danshen Polyphenolic Acid for Injection, Danshen Polyphenolate for Injection, Danshen Injection and oral preparations such as compound Danshen Drop Pills, Compound Danshen Tablets, Compound Danshen Granules, etc.), this paper provides a basis for clinical rational drug using and the treatment of cerebrovascular diseases related to collateral circulation and angiogenesis.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; *Salvia miltiorrhiza* preparations; collateral circulation; angiogenesis; cerebrovascular disease; pharmacological effects

当前, 中国处于人口老龄化不断增加的社会环境下, 脑卒中因发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高而作为国家防控的重点^[1]。侧支循环的存在是临床上卒中患者临床症状及疗效差别的重要原因^[2]。脑侧支循环是指当供血动脉严重狭窄或闭塞

时, 血流可通过其他血管到达缺血区, 使缺血组织得到不同程度的灌注代偿^[3], 根据开放模式分为3级, 在一二级侧支循环供血不足后, 三级侧支循环开放^[4]。侧支循环的功能与脑卒中患者治疗与康复密切相关, 良好的侧支循环能减小梗死体积, 减低

收稿日期: 2022-07-18

第一作者: 姚宇晴, 男, 硕士, 研究方向为中药生产与质量控制。E-mail: 17803332269@163.com

*共同通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com

张燕欣, 女, 副高级工程师, 研究方向为中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒。E-mail: zhangyanxin2013@tasly.com

出血转化风险,为脑卒中患者提供更及时有效的帮助,因此增加侧支血管密度提高缺血区域的血流量供应,建立起良好侧支循环成为治疗的关键^[5]。

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,作为常用的活血化瘀中药,在脑血管疾病治疗中发挥重要作用。丹参化学成分主要分为脂溶性成分和水溶性成分两大类,在脂溶性成分中主要为丹参酮型二萜化合物,邻醌型丹参酮类二萜化合物为主要有效成分(包括丹参酮I、丹参酮II_A、丹参酮II_B、隐丹参酮),丹参酮II_A活性较强,成分含量较多^[6];水溶性成分主要为酚酸类化合物,包括丹参素、丹酚酸A和丹酚酸B,其中丹酚酸A和丹酚酸B为重要活性单体^[7]。目前用于脑血管疾病治疗的丹参类制剂主要包括丹参类注射剂和丹参类口服制剂两大类,其中丹参注射剂主要有注射用丹参多酚酸、注射用丹参多酚酸盐和丹红注射液等^[8];丹参类口服制剂主要包括复方丹参滴丸、复方丹参片、丹参配方颗粒等。本文总结了丹参主要活性成分及市面主流丹参类制剂用于改善侧支循环和促进血管生成的药理作用及其机制,以期为临床上脑卒中患者的治疗提供依据的同时提高丹参类制剂的临床应用价值。

1 丹参活性成分改善脑侧支循环及促进血管生成

随着丹参类制剂被广泛应用于脑缺血类疾病的治疗,对丹参药材治疗脑侧支循环和血管生成的研究越来越多,发现丹参中含有的多种活性成分均具有改善脑侧支循环和影响血管再生功能,并对其作用机制的探索不断深入。建立脑侧支循环的过程主要有两种,分别是动脉生成和血管发生。动脉生成是指由于动脉阻塞,血流再分配使侧支微动脉血流量和血管内剪切力增加,引起细胞增殖和血管重塑,从而形成较粗的功能性侧支动脉;血管发生是指缺血、缺氧引起已经存在的血管内皮细胞基膜瓦解,内皮细胞活化、迁移、增殖、黏附和再连接,形成管腔样结构,最终形成新生血管^[9]。

脑侧支循环的形成中起调节作用的调节因子发挥重要作用,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、血管生成素(Ang)。VEGF具有改变血管通透性及组织缺血上调等生物学活性,在缺氧缺血条件下,能够促进血管内皮细胞增殖,具神经保护和血管生成作用;血PDGF具有促进内皮细胞生长以及刺激血管再生的作用,在被表达后能控制周细胞和平滑肌细胞的迁移方向,形成新血管管壁^[10]。Ang能够增强血管内皮细胞活性

减少衰退,促进内皮愈合,维持新生血管稳定性,其中主要发挥作用的因子为Ang-I和Ang-II,尤其在血管生成后发挥重要作用^[11]。除上述因子外,内源性促血管生成因子(EAF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子(TGF)、一氧化氮等,共同参与血管生成^[12]。

1.1 丹参水溶性成分

丹酚酸B和丹酚酸A能通过调节促血管生成因子的表达来促进血管内皮细胞的增殖和迁移来起到促进血管新生的作用,研究发现丹酚酸B使用浓度为14 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能显著增强小鼠SVR内皮细胞中VEGF基因的表达并促进内皮SVR细胞株增殖迁移和血管形成^[13]。

Wang等^[14]探讨丹酚酸B对脑小血管疾病(CSVD)认知障碍和血管生成的可能影响,建立SD大鼠CSVD模型,丹酚酸B治疗组iv 80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹酚酸B 8周,结果发现,丹酚酸B能改善因过度激活信号转导与转录活化因子3(STAT3)导致神经细胞凋亡的影响从而抑制CVSD大鼠神经细胞凋亡,显著上调CSVD大鼠磷酸化信号传导蛋白和转录激活物3(p-STAT3)蛋白的表达,通过VEGF信号通路上调VEGF和血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2)蛋白表达,从而促进血管生成。

Kim等^[15]通过大鼠大脑中动脉闭塞模型(MCAO)研究丹参对缺血状态下的间充质干细胞(MSCs)的影响来验证丹参对缺血性脑卒中的增强疗效,发现MSCs和丹参联合使用能对卒中后损伤起到良好的修复效果,并发现浓度为10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的丹参提取物(尤其是丹酚酸B)能对MSCs起调节作用,能增加其细胞存活率,并增强MSCs经刺激后产生的VEGF和bFGF促血管生成因子表达,促进血管生成过程来治疗脑梗死。

赵先锋等^[16]采用颈动脉损伤法制备内皮祖细胞骨髓动物模型来研究丹酚酸B对血管内皮祖细胞体内外作用,给模型小鼠iv丹酚酸B 100 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和VEGF(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)连续7 d,对小鼠外周血中血管内皮祖细胞进行分离检测,发现丹酚酸B能在小鼠体内对血管内皮细胞起到动员和黏附作用,提高其动员效率并提升黏附性使其更好地附着在胶原蛋白上,增加内皮祖细胞数量上调基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和白细胞介素-8(IL-8)的含量水平,通过增强血管内皮生长因子表达水平修复受损血管内皮并改善侧支循环。

吕娟等^[17]研究丹酚酸B对局灶性中动脉栓

塞(MCAO)大鼠脑组织损伤的保护作用机制,建立大鼠MCAO模型,ip丹酚酸B 50 mg·kg⁻¹。结果发现丹酚酸B能明显提升大鼠损伤脑组织的VEGF及VEGFR2的表达,促进MCAO大鼠脑组织血管的新生,从而改善脑侧支循环,保护脑组织损伤。

张森等^[18]探讨丹酚酸A对血管内皮细胞低氧损伤后体外血管新生能力的影响及作用机制,构建人脑微血管内皮细胞(HBMEC)氧糖剥夺缺氧损伤模型,分别给予丹酚酸A 0.3、1.0、3.0 μmol·L⁻¹和依达拉奉 10 μmol·L⁻¹。结果显示,丹酚酸A能显著提高HBMEC缺氧损伤后的细胞存活率,促进细胞形成管腔,增加形成管腔质量,表明丹酚酸A可能通过激活缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)/VEGFA/VEGFR2及其下游信号通路磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)发挥内皮细胞保护和促进血管生成的作用。

李玉娟等^[19]研究了丹酚酸A对鸡胚绒毛尿囊膜血管新生的作用,使用无菌8日鸡胚建立鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)模型,使用不同浓度丹酚酸A(150、50、16.67、5.56 mg·L⁻¹)及VEGF 100 ng·L⁻¹,培养3 d。比较丹酚酸A组和VEGF组,结果发现不同剂量的丹酚酸A均能明显增加CAM新生血管面积,其中浓度在16.67 mg·L⁻¹时效果最好,最终结论丹酚酸A能明显促进鸡胚绒毛尿囊膜血管新生。

1.2 丹参脂溶性成分

丹参酮II_A具有促进正常血管新生和抑制肿瘤血管生成的作用,叶勇等^[20]研究发现丹参酮II_A和bFGF均能够明显促进CAM血管新生,丹参酮II_A在0.005、0.010、0.015 mol·L⁻¹浓度下均能发挥明显效果,其中0.010 mol·L⁻¹相较于其他组的效果最好。高丽等^[21]体外研究发现120 mol·L⁻¹丹参酮II_A能够对乳腺癌细胞株MDA-MB-231细胞增殖起抑制作用,作用机制为通过抑制VEGF表达和微管形成实现对肿瘤血管生成的抑制。

苏梅等^[22]对丹参酮II_A磺酸钠体内外促血管新生作用进行研究,在体外使用人脐静脉内皮细胞(HUVEC-12)诱导模型,体内研究使用背部海绵植入小鼠模型后,分别ig给药丹参酮II_A磺酸钠和丹参多酚酸盐,评价丹参酮II_A对促血管新生的影响,结果发现浓度40、80 μg·mL⁻¹的丹参酮II_A处理后能显著增加模型细胞的迁移率和小管生成数量,提高VEGF蛋白表达,得出丹参酮II_A磺酸钠可能通过上调血管内皮生长因子-A(VEGF-A)mRNA的表达来发挥其促血管生成作用的结论。

王科等^[23]研究丹参酮II_A对鼠新生血管的影响,分别建立小鼠Matrigel种植体和体外培养大鼠腹主动脉环血管生成模型,给动物ip丹参酮II_A高剂量10 mg·kg⁻¹与低剂量5 mg·kg⁻¹。通过对小鼠Matrigel种植体中血红蛋白含量和微血管数量测定,结果发现高、低剂量的丹参酮II_A均能抑制Matrigel种植体血管生成,效果与浓度相关;通过体外培养大鼠腹主动脉环实验发现,在药物血清浓度不超过50%时,能够随药物浓度提高增加其抑制血管新生能力而超过50%时会将抑制作用改变为促进作用,能随药物浓度上升增加新生血管密度,得出丹参酮II_A对新生血管具有促进和抑制的双向作用,并与浓度相关。

2 丹参类制剂改善脑侧支循环及促进血管生成

2.1 丹参类注射剂

注射用丹参多酚酸、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液是在临床上广泛用于治疗脑血管疾病的丹参类注射剂,对脑侧支循环均有明显的改善作用。

2.1.1 注射用丹参多酚酸(SAFI) SAFI是以丹参水溶性活性成分丹参多酚酸为主要成分制成的冻干粉针剂,主要化学成分为水溶性酚酸类成分,包括迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B、丹酚酸D等成分,用于治疗轻中度脑梗死^[24]。王富江等^[25]采用Longa法建立Wistar大鼠大脑中动脉栓塞再灌注(MCAO/R)模型,尾iv给药SAFI 21 mg·kg⁻¹和依达拉奉6 mg·kg⁻¹,使用免疫荧光法和构建生物反应路径分析研究SAFI对局灶性MCAO/R大鼠脑组织胶质细胞影响及作用机制。结果表明,SAFI能通过调整细胞因子的表达,增强脑组织结构改善并保护神经细胞,减少脑组织损伤,并能有效地抑制缺血半暗带胶质纤维酸性蛋白(GFAP)以及离子钙接头蛋白抗体(IBA-1)的表达,发挥SAFI改善侧支循环的作用。

李耀汝等^[26]研究了SAFI通过蛋白酪氨酸激酶(JAK2)/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成机制,电灼法建立小鼠局灶性脑缺血模型,ip SAFI 30、10 mg·kg⁻¹连续给药14 d,观察血管生成情况。结果发现不同浓度的SAFI均能够通过提高JAK2和STAT3通路调节增强脑缺血后促血管因子VEGF、Ang-I和Ang-II的表达从而促进血管新生改善脑侧支循环。

白蓉等^[27]采用线栓法建立大鼠左侧大脑中动脉梗死模型,给模型大鼠ip SAFI 30 mg·kg⁻¹、对照

组大鼠 ip 等量生理盐水,观察 SAFI 对大鼠 VEGF 的影响。结果表明,SAFI 能够增强大鼠脑缺血后 VEGF 的表达,从而促进神经突触增生和血管生成,保护血管进而改善脑侧支循环。

Yuan 等^[28]通过联合用药 SAFI 及血栓通注射液,研究其对卒中后神经功能恢复和预后的治疗效果,建立小鼠脑微血管内皮细胞和小鼠脑血管周细胞(MBVP)氧-糖剥夺/再灌注(OGD/R)模型,经浓度筛选后,细胞给药浓度选择 SAFI $25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和血栓通注射液 $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。结果表明两药联用能明显改善 OGD/R 模型损伤导致的 Ang-I、Ang-II、酪氨酸蛋白激酶受体(Tie-2)、VEGF 表达下降,发现 SAFI 能通过激活 Ang/Tie-2 信号通路来上调血管生成因子的表达促进血管生成。

2.1.2 注射用丹参多酚酸盐 注射用丹参多酚酸盐为丹参注射液经现代技术工艺改进的新品种,由从丹参中精制提取的多酚酸盐类化合物制成,主要成分为丹参乙酸镁,临床多用于治疗心血管疾病和缺血性卒中^[29]。李正仪等^[30-31]观察使用丹参多酚酸盐治疗局灶性脑缺血再灌注大鼠治疗效果,建立局灶性脑缺血及脑缺血再灌注模型,ip 丹参多酚酸盐浓度为 $3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,讨论丹参多酚酸盐的神经保护作用及作用机制,发现丹参多酚酸盐能够上调脑缺血再灌注半暗带神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、VEGF、Ang-II 神经元数量,提升其表达水平进而促进血管生成发挥脑组织保护作用。

苗常青等^[32]研究 SAFI 盐对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护机制,采用改良 Longa 法制备大鼠 MCAO 模型,分别 ip 给药 $3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 丹参多酚酸盐和等量生理盐水,结果发现注射丹参多酚酸盐能改善大鼠 MCAO 后脑梗死体积,能通过上调脑缺血半暗带部分 VEGF 因子的表达起到对脑神经细胞的保护作用,促进血管新生,改善脑侧支循环。

2.1.3 丹红注射液 丹红注射剂是将丹参和红花两种药材中有效成分提取制成的中药制剂,化学成分主要包括丹参酮、丹参酸及红花黄色素等,活血化瘀、疏脉通络,治疗脑梗塞死效果良好^[33]。临床研究发现丹红注射液能通过提高蛋白激酶B(Akt),内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和基质金属蛋白-9(MMP-9)因子表达来动员内皮祖细胞 EPCs 减轻血管内皮损伤,促进血管修复^[34]。

He 等^[35]研究丹红注射液对血管生成及修复过程的影响,在动物水平建立大鼠单侧后肢缺血模型,尾 iv 不同浓度丹红注射液(0.25 、 0.75 、 $2.25 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)

及辛伐他汀,细胞水平使用丹红注射液稀释液($1:300$ 、 $1:1\ 000$ 、 $1:3\ 000$)及 VEGF($50 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)对内皮细胞 EC 和内皮祖细胞 EPC 进行细胞增殖、黏附、迁移和成管试验。结果表明,丹红注射液能够将基质细胞衍生因子-1 α /趋化因子受体 4(SDF-1 α /CXCR4)、VEGF/KDR 和 eNOS/MMP-9 信号通路活化整合在一起,从而促进 ECs 和 EPC 的增殖、迁移、黏附和血管生成,能增加毛细血管密度和促进缺血区血流,因此证明丹红注射液及其含有的有效活性成分能促进损伤血管的修复及血管新生。

史永平等^[36]研究丹红注射液及其活性成分对血管新生的促进作用,使用血管特异性标记绿色荧光蛋白的转基因品系 Tg 斑马鱼为动物模型,酪氨酸激酶抑制剂作为血管抑制剂,之后给药不同浓度(10 、 20 、 $30 \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$)丹红注射液进行处理,观察血管生成情况。结果发现不同浓度丹红注射液能增加斑马鱼受损的体间血管长度,浓度为 $30 \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时效果最为显著,表明丹红注射液具有显著的促血管生成作用。

智晓文等^[37]实验采用离体血管环方法浓度累加丹红注射液观察其对血管舒张的影响,结果表明丹红注射液具有显著抑制高钾和去钾肾上腺素对细胞外钙离子内流诱导作用,并减轻由此引起的血管收缩,其作用机制讨论可能为通过控制三磷酸肌醇(IP3)受体介导的钙释放及抑制电压依赖的钙通道(VDCC)和受体控制的钙通道(ROCC)的激活来控制细胞内钙离子浓度进而产生作用,进而使血管平滑肌舒张来发挥其血管扩张作用。

周鹏等^[38]研究了丹红注射液对缺氧损伤脑血管内皮细胞保护的作用机制,建立体外大鼠脑微血管内皮细胞缺氧损伤模型,给药浓度分别为 100 、 50 、 $25 \text{ mL}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果发现丹红注射液对缺氧造成的损伤有明显的保护作用,通过加强超氧化物歧化酶(SOD)活性和控制丙二醛(MDA)水平来增强细胞对氧自由基的消除能力并使氧自由基生成数量减少,通过控制大鼠脑微血管内皮细胞(rBMECs)蛋白酶基因表达抑制炎症反应,促进血管形成。

李龙珠等^[39]建立大鼠局灶性缺血再灌注损伤模型,研究丹红注射液对 MCAO 大鼠损伤血管内皮生长因子表达的影响,iv 丹红注射液 4 、 $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。结果发现丹红注射液治疗后大鼠 VEGF 蛋白及 VEGF mRNA 水平明显增高,证明丹红注射液能明显减轻脑缺血再灌注损伤,增强血管 VEGF 分泌和血管内皮细胞增殖,促进脑损伤部位血管的生成。

2.2 丹参类口服制剂

除注射剂外,目前临床治疗心脑血管疾病的丹参类制剂主要为口服制剂,包括复方丹参滴丸、复方丹参片、复方丹参颗粒等。

2.2.1 复方丹参滴丸 复方丹参滴丸是采用现代技术手段研发制做而成,组方中主要由丹参、三七构成的中药滴丸制剂,具有见效快,疗效好的优点。曹澜澜等^[40]研究复方丹参滴丸对脑缺血大鼠组织蛋白表达的影响,结果发现复方丹参滴丸能够对经Longa线栓法制成的大鼠短暂性大脑中动脉闭塞(tMCAO)模型组织损伤起到明显改善作用,ig给药浓度为 $145\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能减少缺血半暗带异常形态神经元数量,增加缺血核心区神经元存活率,证明复方丹参滴丸能通过下调Nod样受体蛋白3(NLRP3)和胱天蛋白酶-1(Caspase-1)mRNA水平及其下游白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)的表达水平,抑制NLRP3炎症反应,改善脑侧支循环,保护脑组织损伤。

2.2.2 复方丹参片 复方丹参片由丹参浸膏、三七、冰片组方,功用活血化瘀,理气止痛,为治疗心脑血管病常用中成药^[41]。梁小娜等^[42]研究复方丹参片对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的影响,采用双侧颈动脉结扎再灌注法制备动物模型,ig给予复方丹参片低剂量 $0.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、高剂量 $0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及阳性对照药甲磺酸双氢麦角毒碱片 $0.65\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,发现不同剂量复方丹参片均能降低血管性痴呆鼠细胞中致炎因子白细胞介素-6(IL-6)、血管收缩调节因子(ET),提高血清中eNOS、VEGF因子水平,减轻脑组织炎性损伤,促进脑血管生成。

张魏^[43]研究复方丹参片对大鼠急性脑缺血神经功能及血管新生因子的影响,采用线栓法制备大鼠脑缺血模型,分别ig复方丹参片 $15\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和血栓通胶囊 $15\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,结果发现复方丹参片能明显改善脑缺血大鼠神经损伤,减少脑梗死面积,能通过增加脑组织中BFGF、VEGF、Ang-I、Ang-II蛋白因子的表达促进梗死区域血管新生,恢复和改善脑组织损伤,促进脑缺血大鼠脑侧支循环建立。

2.2.3 复方丹参颗粒 复方丹参颗粒通过在处方中加入新型辅料,采用新型制粒技术制成的颗粒剂,其所含丹参脂溶性成分丹参酮II_A、隐丹参酮和水溶性成分丹参素等成分含量较高,因其溶散时间短、释放速度快、质量稳定、服用方便等特点,具有良好的市场应用潜力^[44]。

李亚等^[45]采用大脑中动脉栓塞法制备雄ICR

小鼠MCAO模型,ig丹参配方颗粒 $0.45\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及丹参超细粉 $2.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。结果发现,上述两药均能降低小鼠脑缺血再灌注后脑组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、髓过氧化物酶(MPO)表达含量,缩小脑梗死体积,能减轻脑组织水肿,保护脑缺血再灌注损伤。

3 结语

脑血管病是以脑血管意外、脑卒中等为临床常见疾病由脑部血液循环障碍引起的脑组织损害的一类疾病,急性非外伤性发病居多,中医认为其因正气虚弱、脏腑失调,所致瘀血凝滞、痰热壅盛,进而气血逆乱,上犯于脑所致^[46]。因此根据中医药理论,治疗脑血管病其关键在于活血化瘀,首选用药应为活血化瘀药。丹参为活血化瘀药,性苦寒,功效为活血祛瘀、通经止痛,随着对丹参活性成分研究不断深入,发现其对心脑血管系统中改善微循环、促进侧支循环形成与血管新生具有良好的作用^[47]。

通过对近年来有关丹参类制剂及活性成分改善侧支循环及血管生成研究文献总结归纳,发现丹参制剂的研究主要集中在丹参注射剂和丹参口服制剂,丹参类注射剂的研究主要包括SAFI、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液;丹参类口服制剂主要包括复方丹参滴丸、复方丹参片及复方丹参颗粒,,丹参制剂种类较多,对于其他制剂改善脑侧支循环及血管生成的药理作用还需进一步研究。丹参活性成分分为水溶性和脂溶性成分,其中水溶性成分研究相对偏多,研究方向主要集中在丹酚酸A与丹酚酸B,脂溶性成分主要集中在丹参酮II_A,而其他活性成分如丹参素、隐丹参酮是否同上述活性成分具有相同的药理作用,未来还需设计动物在体药理实验进行深入探索。在改善脑侧支循环及血管生成方面,目前研究方向主要集中在三级侧支循环即新生血管,且主要集中在促血管生成因子尤其是VEGF的表达,但影响血管生成的调节因子种类众多,还包括PDGF、bFGF等,对这些调节因子进行研究能进一步完善丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环的药理作用机制;一级侧支循环即wills环,因其为先天生成,个体间具有差异性^[48],无法对其进行人为干预,所以目前二级侧支循环和三级侧支循环是治疗脑血管疾病的主要靶点,也是临床治疗的重要研究方向,未来可在该方向持续深入研究。

此外,在丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环及血管生成药理作用的实验研究中总结发现,研究

主要从细胞水平及动物水平上开展,在细胞水平主要使用模型包括氧糖剥夺和氧糖剥夺/再灌注诱导的内皮细胞缺氧损伤模型,常用细胞种类有血管内皮细胞、血管内皮祖细胞、人脑微血管内皮细胞、人脐静脉内皮细胞、小鼠脑微血管内皮细胞、小鼠脑血管周细胞、大鼠脑微血管内皮细胞等;动物水平模型主要有大鼠或小鼠大脑中动脉闭塞引起脑缺血/再灌注模型、小鼠 Matrigel 种植体、体外培养大鼠腹主动脉环血管生成模型、鸡胚绒毛尿囊膜模型、血管特异标记的转基因品系 Tg 斑马鱼模型等。并且研究大多集中在药理作用机制的研究,主要围绕促血管新生因子 VEGF、Ang、bFGF 等的表达及相关信号通路 JAK2/STAT3、VEGF/KDR、SDF-1 α /CXCR4、eNOS/MMP-9 等,而对于能直观反应改善侧支循环及血管生成的药效作用研究不足,还需进一步探索。

本文对丹参活性成分及制剂对脑侧支循环及血管生成的药理作用及机制研究进行了综述,明确丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环及促血管生成的药理作用及机制,为丹参及其制剂的应用及脑血管疾病的治疗提供理论依据。未来可对丹参其他成分和制剂展开研究,进一步探索影响侧支循环及血管生成的其他因子,进一步明确其药理作用机制,为丹参活性成分及制剂的合理应用提供更多理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hashmi M, Khan M, Wasay M. Growing burden of stroke in pakistan: A review of progress and limitations [J]. Int J Stroke, 2013, doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00827.x.
- [2] Wang Z, Luo W, Zhou F, et al. Dynamic change of collateral flow varying with distribution of regional blood flow in acute ischemic rat cortex [J]. J Biomed Opt, 2012, 17(12): 125001.
- [3] Faber J E, Chilian W M, Deindl E, et al. A brief etymology of the collateral circulation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9): 1854-1859.
- [4] Reinhard M, Roth M, Guschlbauer B, et al. The course of dynamic cerebral autoregulation during cervical internal carotid artery occlusion [J]. Neurol Res, 2011, 33(9): 921-926.
- [5] Liu D, Scalzo F, Rao N M, et al. Fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensity topography, novel imaging marker for revascularization in middle cerebral artery occlusion [J]. Stroke J Cereb Circ, 2016, 47(11): 2763-2769.
- [6] 张乙川. 对丹参化学成分及临床药理的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(11): 214-215.
Zhang Y C. Research progress on chemical constituents and clinical pharmacology of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Guide China Med, 2015, 13(11): 214-215.
- [7] 姜雪, 史磊. 丹参活性成分及药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(3): 166-169.
Jiang X, Shi L. Research progress on active constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Pharm Res, 2017, 36(3): 166-169.
- [8] 王逸平, 宣利江. 中药现代化的示范性成果——丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发 [J]. 中国科学院院刊, 2005(5): 377-380.
Wang Y P, Xuan L J. Demonstrative achievements of the modernization of traditional Chinese medicine: The research and development of salvianolate and its injection [J]. Bull Chin Acad Sci, 2005(5): 377-380.
- [9] Yasuo N, Yosuke A, Phillip R, et al. Collaterals: Implications in cerebral ischemic diseases and therapeutic interventions [J]. Brain Res, 2015, doi: 10.1016/j.brainres.2015.03.006.
- [10] Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance [J]. Neuro-Oncology, 2005, 7(4): 452-464.
- [11] Kappou D, Sifakis S, Konstantinidou A, et al. Role of the angiopoietin/tie system in pregnancy (review) [J]. Exp Therap Med, 2015, doi: 10.3892/etm.2015.2280.
- [12] Kuroda S. Moyamoya disease: Current concepts and future perspectives [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11): 1056-1066.
- [13] Lay I S, Chiu J H, Shiao M S, et al. Crude extract of *Salvia miltiorrhiza* and salvianolic acid B enhance *in vitro* angiogenesis in murine SVR endothelial cell line [J]. Planta Med, 2003, 69(1): 26-32.
- [14] Wang W, Hu W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway [J]. Mol Med Rep Spand Pub, 2018, 17(2): 3146-3151.
- [15] Kim R, Lee S, Lee C Y, et al. *Salvia miltiorrhiza* enhances the survival of mesenchymal stem cells under ischemic conditions [J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(9): 1228-1241.
- [16] 赵先锋, 徐予. 丹酚酸B促进内皮祖细胞动员和黏附的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(21): 3352-3357.
Zhao X F, Xu Y. The role of salvianolic acid B in promoting endothelial progenitor cell mobilization and adhesion [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21(21): 3352-

- 3357.
- [17] 吕娟, 赵红梅, 孙桂芳, 等. 丹酚酸B诱导血管新生和缓解氧化应激对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1174-1178.
Lv J, Zhao H M, Sun G F, et al. The protective effects of salvianolic acid B on brain tissue injury in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion by inducing angiogenesis and relieving oxidative stress [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(10): 1174-1178.
- [18] 张森, 刘成娣, 孔德文, 等. 丹酚酸A对氧糖剥夺诱导损伤的人脑微血管内皮细胞血管新生能力的保护作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(3): 161-169.
Zhang S, Liu C D, Kong D W, et al. Protective effect of salvianolic acid A on angiogenesis of human brain microvascular endothelial cells injured by oxygen glucose deprivation and mechanisms [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2022, 36(3): 161-169.
- [19] 李玉娟, 段昌令, 刘建勋, 等. 丹酚酸A对鸡胚绒毛尿囊膜血管新生作用的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2634-2636.
Li Y J, Duan C L, Liu J X, et al. Effects of salvianolic acid A on the angiogenesis of chick embryo chorioallantoic membrane [J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(19): 2634-2636.
- [20] 叶勇, 杨丹丹, 涂乾. 丹参酮II_A对CAM血管生成影响的实验研究 [J]. 中西医结合研究, 2010, 2(2): 61-63, 67.
Ye Y, Yang D D, Tu Q. Experimental study on the effect of tanshinone II_A on CAM angiogenesis [J]. Res Integrated Tradit Chin West Med, 2010, 2(2): 61-63, 67.
- [21] 高丽, 徐长亮, 何赞绵, 等. 丹参酮II_A对乳腺癌细胞株MDA-MB-231体外血管生成拟态的抑制作用 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(4): 315-317.
Gao L, Xu C L, He Y M, et al. Inhibitory effect of tanshinone II_A on *in vitro* angiogenesis mimicry of breast cancer cell line MDA-MB-231 [J]. Pharm Clin Res, 2011, 19(4): 315-317.
- [22] 苏梅, 秦引林, 姜雅静, 等. 丹参酮II_A磺酸钠体内外促血管新生作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 934-940.
Su M, Qin Y L, Lou Y J, et al. Angiogenesis effect of sodium tanshinone II_A sulfonate *in vitro* and *in vivo* [J]. Drugs Clin, 2019, 34(4): 934-940.
- [23] 王科, 铁明慧, 樊涛, 等. 丹参酮II_A对鼠新生血管的影响研究 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6): 400-407, 415.
Wang K, Tie M H, Fan T, et al. Effects of Tanshinone II_A on mouse neovascularization [J]. J Cancer Control Treat, 2017, 30(6): 400-407, 415.
- [24] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 362-368.
Li D K, Su Z G, Su X Q, et al. Research progress on chemical constituents and quality control of Salvia Polyphenolic Acid for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 362-368.
- [25] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
Wang F J, Li R L, Jia Z Z, et al. Combined application of Polyphenolic Acid for Injection and Xueshuantong Injection on brain tissue astrocytes and focal cerebral ischemia-reperfusion in rats influence and mechanism of microglia [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [26] 李耀汝. 注射用丹参多酚酸通过JAK2/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成及改善行为功能 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
Li Y R. Salvia Polyphenolic Acid for Injection promotes angiogenesis and improves behavioral function in mice with cerebral ischemia through JAK2/STAT3 signaling pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [27] 白蓉, 王淑. 注射用丹参多酚酸对脑缺血大鼠VEGF、IL-10的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 411-416.
Bai R, Wang S. Effects of Salvianolic Acid for Injection on VEGF and IL-10 in rats with cerebral ischemia [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(5): 411-416.
- [28] Yuan Q, Wang J, Li R, et al. Effects of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection in regulation of BBB function in a co-culture model of endothelial cells and pericytes [J]. Brain Res, 2021, 1751: 147185.
- [29] 王逸平, 宣利江. 中药现代化的示范性成果——丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发 [J]. 中国科学院院刊, 2005(5): 377-380.
Wang Y P, Xuan L J. Demonstrative achievements of the modernization of traditional Chinese medicine: The research and development of salvianolate and its injection [J]. Bull Chin Acad Sci, 2005(5): 377-380.
- [30] 李正仪, 刘鹏, 苗常青. 丹参多酚酸盐对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤NGF、BDNF表达的影响 [A]// 第十一届全国神经病学学术会议论文汇编 [C]. 长春: 中华医学会神经病学分会, 2008: 369-370.
Li Z Y, Liu P, Miao C Q. Effects of salvianolate on expression of NGF and BDNF in rats with focal cerebral

- ischemia/reperfusion injury [A]// Collection of Papers of the 11th National Neurology Academic Conference [C]. Changchun: Chinese Society of Neurology, 2008: 369-370.
- [31] 李正仪, 苗常青, 刘鹏. 丹参多酚酸盐对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤后 VEGF、Ang-2 表达的影响 [A]// 第十一届全国神经病学学术会议论文汇编 [C]. 长春: 中华医学会神经病学分会, 2008.
- Li Z Y, Miao C Q, Liu P. Effects of salvianolate on the expression of VEGF and Ang-2 after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [A]// Collection of Papers of the 11th National Neurology Academic Conference [C]. Changchun: Chinese Society of Neurology, 2008.
- [32] 苗常青, 刘鹏. 注射用丹参多酚酸盐在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2627-2630.
- Miao C Q, Liu P. Mechanism of Salvianolate for Injection in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2018, 16(18): 2627-2630.
- [33] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 128-131.
- Wang S, He FF, Zhai JB, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Danhong Injection [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2014, 21(3): 128-131.
- [34] Hu Z, Wang H, Fan G, et al. Danhong Injection mobilizes endothelial progenitor cells to repair vascular endothelium injury via upregulating the expression of Akt, eNOS and MMP-9 [J]. Phytomedicine, 2019, 61: 152850.
- [35] He S, Guo H, Zhao T, et al. A defined combination of four active principles from the Danhong Injection is necessary and sufficient to accelerate EPC-mediated vascular repair and local angiogenesis [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1080.
- [36] 史永平, 刘发生, 孔浩天, 等. 利用斑马鱼模型研究丹红注射液及代表性成分的促进血管生成作用 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2588-2590.
- Shi Y P, Liu F S, Kong H T, et al. Using zebrafish model to study the angiogenesis-promoting effect of Danhong Injection and its representative components [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(11): 2588-2590.
- [37] 智晓文, 苏显明, 封卫毅, 等. 丹红注射液对大鼠离体肠系膜动脉血管环作用及机制 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2607-2611.
- Zhi X W, Su X M, Feng W Y, et al. Effect and mechanism of Danhong Injection on isolated rat mesenteric artery vascular ring [J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(17): 2607-2611.
- [38] 周鹏, 何昱, 杨洁红, 等. 丹红注射液对缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护机制 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4844-4848.
- Zhou P, He Y, Yang J H, et al. Protective mechanism of Danhong Injection on hypoxia-injured brain microvascular endothelial cells [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(24): 4844-4848.
- [39] 李龙珠, 刘家军, 李贤玉, 等. 丹红注射液对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(8): 897-900.
- Li L Z, Liu J J, Li X Y, et al. Effect of Danhong Injection on the expression of vascular endothelial growth factor in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Pract Pharm Clin Rem, 2015, 18(8): 897-900.
- [40] 曹澜澜, 徐士欣, 张军平, 等. 复方丹参滴丸对短暂性脑缺血大鼠 Nod 样受体蛋白 3/胱天蛋白酶 1 介导炎症反应的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 121-125.
- Cao L L, Xu S X, Zhang J P, et al. Effects of Compound Danshen Dropping Pills on Nod-like receptor protein 3/ Caspase 1-mediated inflammatory response in transient cerebral ischemia rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(2): 121-125.
- [41] 罗晓健, 毕开顺, 周书余, 等. 复方丹参片的研究概况 [J]. 中成药, 2001, 23(5): 61-64.
- Luo X J, Bi K S, Zhou S Y, et al. Research overview of Compound Danshen Tablets [J]. Chin Tradit Pat Med, 2001, 23(5): 61-64.
- [42] 梁小娜, 林娟, 李新, 等. 复方丹参片及其拆方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的改善作用和机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2884-2890.
- Liang X N, Lin J, Li X, et al. The effect of Compound Danshen Tablet and its disassembled prescription on learning and memory ability of vascular dementia model rats and discussion on the mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(12): 2884-2890.
- [43] 张魏. 复方丹参片对大鼠急性脑缺血神经功能及血管新生相关因子影响的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- Zhang W. Effects of Compound Danshen Tablets on neurological function and angiogenesis-related factors in rats with acute cerebral ischemia [D]. Harbin: Harbin University of Commerce, 2014.
- [44] 洪艳, 文晓霞, 李莎, 等. LC-MS/MS 法同时测定复方丹参颗粒和复方丹参滴丸中 6 种成分 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 270-274.

- Hong Y, Wen XX, Li S, et al. Simultaneous determination of six components in Fufang Danshen Granules and Compound Danshen Dripping Pills by LC-MS/MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(2): 270-274.
- [45] 李亚, 高文慧, 唐民科. 丹参配方颗粒及丹参超细粉抗脑缺血再灌注损伤作用的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(4): 294-300.
- Li Y, Gao W H, Tang M K. Comparative study on the anti-cerebral ischemia-reperfusion injury of Danshen Formula Granules and Danshen Superfine Powder [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(4): 294-300.
- [46] 喻腾云, 吴艳华, 孙寒静, 等. 缺血性脑卒中中医病因病机的层次关系 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(4): 328-331.
- Yu T Y, Wu Y H, Sun H J, et al. Hierarchical relationship between etiology and pathogenesis of ischemic stroke in traditional Chinese medicine [J]. Jilin J Chin Med, 2016, 36(4): 328-331.
- [47] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- Wan X H, Wang Y L, Zhou C Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 788-798.
- [48] Dan C, Faber J E. Formation and maturation of the native cerebral collateral circulation [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(2): 251-259.

[责任编辑 李红珠]