# 丹酚酸B的药理药效

1 心血管系统的保护作用

1 ．1 抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化（atherosclerosis ， AS）是最常见的血管硬化性疾病 ，其发病机制与内皮功能障碍 、慢性炎症细胞浸润 、细胞因子和趋化因子分泌等应激反应密切相关。 超敏 C 反应蛋白 （high sensitivity C‐reactive protein ，Hs‐CRP）作为非特异炎性标志物和 AS 的危险因子，可以增量调节内皮细胞 、血管平滑肌细胞和单核细胞表达黏附分子及趋化细胞因子 ，促使血小板黏附于内皮细胞 ，并可导致内皮细胞功能失调 ，诱导炎症因子的表达和释放 ，从而引起一系列继发反应 ，最终形成 AS 斑块。 丹酚酸B 可降低 AS 患者血清 Hs‐CRP 水平的表达 ，减缓 AS 的进程 。 同型半胱氨酸（homocysteine ，Hcy ） 是动脉硬化急性期的反应物，能促进血栓调节因子的表达 ，激活蛋白C和凝血因子 V 、Ⅻ ，增加血小板内前列腺素合成 ，从而促进血小板的黏附和聚集；还可促进血管内皮细胞内活性氧自由基（reac‐ tive oxygen species ，ROS ）的产生 ，最终引起 AS 。 丹酚酸 B 可降低不稳定型心绞痛患者的 Hcy ，同时能降低低密度脂蛋白胆固醇 LDL‐C ） 、Hs‐CRP 水平 ，延缓 AS 的进程 ，稳定斑块。 丹酚酸 B 具有抗脂质过氧化作用 ，能够抑制 LDL 被氧化成ox‐LDL ，从而减少巨噬细胞 、内皮细胞 、血管平滑肌细胞 （vascular smooth muscle cell ，VSMC）和成纤维细胞等释放酸性成纤维细胞生长因子 （acid fibroblast growth factor ，aF‐ GF） ，使原已发生的 AS 病变发展延缓甚至消退。

1 ．2 抗不稳定型心绞痛作用

不稳定型心绞痛（unstable angina pectoris ，UAP）发病机制为冠状动脉内不稳定斑块的形成和破溃 、内皮损伤 、痉挛 、血栓形成 、炎症反应等。 老年 UAP 患者 ，炎症细胞因子血清白细胞介素‐１ （interleukin‐１ ， IL‐１） 、可溶性细胞间黏附分子‐１（soluble intercellular cell ad‐ hesion molecule‐１ ，sICAM‐１ ）以及血浆内皮素 （endothelin ， ET ）水平升高 。 丹酚酸 B 可抑制 UAP 患者血浆炎症细胞因子 ，改善血管内皮功能 ，从而提高微循环 ，使冠脉血管扩张 ，改善不稳定型心绞痛的预后 。 实验室研究也证实 ，丹酚酸 B 能 通过促进钾通道开放 ，抑制内皮细胞参与的炎症反应 ，促进血 管内皮细胞迁移等 ，对损伤组织发挥保护作用，同时临床试验也证明 ，其可以缓解心绞痛的发作次数以及改善缺血性心 电图变化等。

1 ．3 抗心肌缺血再灌注损伤作用

心肌持续性缺血导致组 织损伤和细胞死亡 。 早期再灌注能够减轻心肌缺血的损伤程度 ，但是再灌注后在改善心肌供血的同时又加重了单纯心肌缺血所造成的损伤 ，出现心律失常 、梗死面积扩大 、持久性心 室收缩功能低下等状况。 其发病机制可能与 ROS 、钙超载 、炎症反应 、细胞凋亡 、蛋白激酶途径等有关。 丹酚酸 B 可从多方面对心肌缺血再灌注损伤 （myocardial ischemia reperfusion injury ，MIRI）发挥保护作用 。 ① MIRI 会产生大量的 ROS ，导致心肌细胞膜的脂质过 氧化 ，对心肌细胞造成损伤 。 丹酚酸 B 可通过提高心肌组织中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase ，SOD）的活性，降低丙二醛（malondialdehyde ，MDA）含量 ，清除 ROS ，抑制脂质过氧化反应 ，起到保护心肌的作用。 缺血再灌注期细胞内游离钙增加 ，可使肌纤维挛缩和断裂 ，损伤生物膜和细胞骨架 ， 致心肌细胞的不可逆损伤 。 有研究显示 ，丹酚酸 B 可以通过 抑制 Ca ２ ＋ 离子内流 ，使细胞内 Ca ２ ＋ 达稳态，同时对心肌缺 血细胞内 Ca ２ ＋ ‐Mg ２ ＋ ‐ATPase 活性下降具有较好的拮抗作 用 ，从而抑制细胞内 Ca ２ ＋ 超载 ，发挥保护心肌 、调节心肌细胞 功能的作用。 ② 缺血再灌注期心肌细胞受损部位出现炎症性病理变 化 ，使局部血流加快 ，温度升高 。 丹酚酸 B 可通过降低内皮细 胞间黏附因子（intercellular cell adhesion molecule‐１ ，ICAM‐１） 的表达 ，减少白细胞浸润 ，抑制炎症因子的释放 ，抑制 c‐fos 、 IL‐Iβ、IL‐６ 、IL‐８ 的转录与翻译 ，改善心肌梗死后心室重构 ，促 进心肌组织修复。 ③ MIRI 时由于血管内皮受损 ，ET 释放增加 ，一氧化氮 （NO）与一氧化氮合酶（nitric oxide synthase ，NOS ）的合成和 释放减少 ，同时血栓素／前列环素（TXA２ ／PGI２ ）系统紊乱引起 心肌缺血恶性循环 。 丹酚酸 B 可以减少 ET 的释放 ，增加 NOS 活性和 NO 含量，还能明显抑制肾素‐血管紧张素‐醛 固酮系统的激活 ，调节 PGI２ 和 TXA２ 的水平 ，并降低 MIRI 后血清肌酸磷酸激酶（creatine phosphate kinase ，CPK）水平 ， 降低炎性细胞因子的释放 ，从而保护 MIRI 的心肌细胞。 ④ 心脏微血管内皮细胞（cardiac microvascular endothelial cell ，CMEC）是心脏缺血再灌注最易损伤的部位 ，作为中间保护屏障 ，其结构的正常和功能的完整性对心肌细胞的保护作 用至关重要 。 研究显示 ，丹酚酸 B 预适应能促进 MIRI 的 CMEC 蛋白激酶 C 的 mRNA 表达增强 ，进而增强细胞对随后 较长时间 MIRI 的耐受性 ，这可能是丹酚酸 B 预处理的细胞 保护机制。

2 对肝脏的保护作用

肝纤维化是指在肝细胞发生坏死及炎症刺激时 ，肝脏中 胶原蛋白等细胞外基质（extracellular matrixc ，ECM ）的产生 与降解失去平衡 ，进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的 病理过程 。

肝组织脂质过氧化主要发生在肝细胞 ，不仅直接参与肝 损伤 ，也是慢性肝损伤向肝纤维化发展的病理桥梁。 其过 氧化产物如 MDA 等不仅能引起肝细胞周围炎症反应 ，还可 直接刺激肝星状细胞 （hepatic stellate cells ，HSC）活化 ，促进 肝纤维化 。 研究发现 ，在肝纤维化早期 ，丹酚酸 B 能够抑制 MMP‐２ 蛋白及其活性 ，增加 IV 胶原 ，保护肝窦基底膜结构 ， 阻止肝窦毛细血管化 ，同时 ，丹酚酸 B 还能抑制 HSC 活化 ，预 防肝纤维化 ，减轻肝组织炎性损伤。

转化生长因子 β１ （transforming growth factor‐beta ，TGF‐ β１ ） 具有活化 HSC 、促进胶原基因表达 、促进 ECM 合成与沉 积 、增强基质金属蛋白酶组织抑制因子 （tissue inhibitor of metal loproteinase ，TIMPs）表达的作用。基质金属蛋白 酶（ matrix metal loproteinases ，MMPs）在肝内主要由 HSC 和枯否细胞（KC）表达分泌 ，几乎能降解除多糖以外的所有 ECM 成分。 丹酚酸 B 能通过下调 TGF‐β１ 表达 、抑制胶原 的合成 、减少 HSC 的活化 ，同时下调 TIMPs 表达而使纤维类 胶原分解加强 ，也可以通过调控由 TGF‐β１ 介导的下游事件来 完成对 MMPs 和 TIMPs 家族成员的基因表达调控作用 ，对 肝纤维化的形成具有明显抑制作用。

此外 ，在肝纤维化形成过程中核转录因子‐κB （nuclear transcription factor‐κB ，NF‐κB）促进各种细胞因子释放及炎症 反应 ，激活 HSC ，控制肝细胞凋亡 ，是纤维化时重要的转录因子。 丹酚酸 B 能够提高 NF‐κB 在胞质中的表达 ，降低 NF‐κB蛋白在胞核中的表达 ，说明丹酚酸 B 能够抑制 NF‐κB 的激活 。 由此推测 ，丹酚酸 B 可能通过下调肝脏细胞 NF‐κB 的表达来抑制肝纤维化的进程。 临床试验表明 ，丹参可以 改善慢性病毒性肝炎患者肝功能和 HA 、LA 、PcIII 等血清肝 纤维化指标。

3 对肾脏的保护作用

慢性肾脏疾病 、缺氧 、中毒及组织灌注不足时 ，肾组织合 成和释放 ET 增加 ，导致肾血流量减少 ，系膜细胞和系膜基质 增生 ，肾间质纤维化 ，引起肾小球滤过率（glomerular filtration rate ，GFR）水平下降 ，从而促进慢性肾功能衰竭（chronic re‐ nal failure ，CRF）的发生和发展。

丹酚酸 B 可能抑制 CRF 大鼠肾皮质细胞内钙离子含量 的增加 ，并能减少内皮素与肾皮质细胞 ET 的合成与释放 ，使 得肾血管舒张 ，血流量增多 ，改善肾功能。

肾小管上皮细胞‐间质细胞转分化 （epithelial mesenchy‐ mal transitios ，EM T ）是肾间质纤维化发生发展的核心环节 ， 是决定肾间质纤维化程度的关键因素。 在致肾间质纤维 化的多种细胞因子中 ，TGF‐β１ 被认为是最重要的致纤维化因 子 ，它能诱导肾小管上皮细胞转分化 ，导致进展性肾小管间质纤维化；还可以通过调节纤溶酶原激活物抑制剂‐１ （plas‐ minogen activator inhibitor‐１ ，PAI‐l）的表达 ，直接影响 ECM 代谢 ，导致 ECM 积聚。 丹酚酸 B 具有下调肾组织 TGF‐β１ 蛋白表达水平 ，抑制肾小管上皮细胞转分化 、增加纤溶酶和 MMPs 生成及抑制 TIMPs 合成而增加 ECM 降解 、调节 PAI‐l 蛋白的表达来减少 ECM 的积聚 ，从而维持正常肾小管上皮细 胞的结构和功能的完整性。

4 对肺的保护作用

肺间质／肺泡炎性细胞的浸润 ，成纤维细胞活化 、过度增 殖 ，ECM 、ROS 成分大量合成 、聚积促进肺纤维化的发展而导 致正常的肺组织结构改变和功能丧失 。 丹酚酸 B 在肺中分布 浓度较高，且能够明显抑制体外 TGF‐β１ 诱导的人正常胚 肺成纤维细胞的增殖 ，减少 Ⅰ 型前胶原和内源性 TGF‐β１ 的表 达 ，减少 ECM 的合成与沉积 ，从而阻止或减缓肺纤维化进行 性发展 ；丹酚酸 B 具有强大的抗氧化活性 ，能够清除体内的氧 自由基 ，降低肺组织的损伤。

5 对糖尿病并发症的防治作用

丹酚酸 B 可显著对抗高糖培养下人肾系膜细胞的过度增 殖 ，改善细胞内氧化还原状态 ，降低基质蛋白生成和沉积 ，同 时还能抑制醛糖活动还原酶产生的 TGF‐β１ 和非独立纤维连 接蛋白的量 ，对糖尿病肾病的防治具有一定的积极作用。 不仅如此 ，袁俊利研究提示 ，丹酚酸 B 能够降低糖尿病 AS 斑 块内糖基化终产物 、组织因子的表达和血清聚酰胺‐酰亚胺含 量 ，来减少 AS 斑块内的血栓形成。

丹酚酸 B 还可能通过抗脂质过氧化作用 ，提高细胞耐缺 氧能力 ，抑制 ROS 的大量生成 ，来保护晶状体上皮细胞从而 减轻糖尿病大鼠晶状体的混浊程度 。

6 抗肿瘤作用

丹酚酸 B 可抑制过氧化脂质的产生 ，提高老化红细胞膜 上补体受体 １（CR１）活性 ，进而提高 T 淋巴细胞分泌 IL‐２ 水 平 ，增强免疫 ，从而具有抗肿瘤作用。 丹酚酸 B 在体外可 抑制人鼻咽癌细胞 C６６６‐１ 生长 、显著延长 C６６６‐１ 细胞 DNA 的复制期 ，其机制与促进细胞凋亡有关。 丹酚酸 B 能够抑 制环氧合酶 ２ 及其代谢物前列腺素 E２ 的表达 ，从而抑制或延 缓癌细胞的增长。 丹酚酸 B 可以通过杀伤肿瘤细胞 、诱导 期分化与凋亡 ，并通过对细胞转移的影响等多个方面而发挥 抗肿瘤作用。 7 其他作用

MIRI 后发生于脑血管内的早期炎症被认为是脑缺血损 伤中最关键的环节之一。 早期的 MIRI 损伤 ，受到病理因 素刺激分泌多种炎症介质 ，从而启动血管内的炎症级联反应 ， 因此 ，阻断脑部 CMEC 的炎症级联反应 ，可起到保护脑血管 、 削弱脑内炎症性损伤的作用。 丹酚酸 B 可削弱活化血小 板诱导的 CMEC 炎症介质的表达 ，对脑血管内炎症级联反应 起到一定的抑制作用 ，亦对脑 MIRI 所致线粒体损伤和神经 细胞凋亡有明显抑制作用；丹酚酸 B 属于强抗氧化药物 ， 且能抑制细胞内钙超载 ，在治疗神经退行性疾病方面也具有 重要的理论意义和实用价值。 骨髓基质细胞是一类具有多向分化潜能的组织干细胞 。 丹酚酸 B 能诱导骨髓基质细胞向心肌样细胞转化 ，可作为细 胞外科的一种良好的移植细胞来源。 丹酚酸 B 可以促进 神经干细胞增殖并且可加速神经干细胞神经元的分化 ，还可 用于预防或治疗脉管炎 、静脉栓塞 、老年性痴呆等疾病。

8 结论

丹酚酸 B 是丹参的主要有效水溶性成分 ，是注射用丹参 多酚酸盐的主要成分 。 注射用丹参多酚酸盐已经作为保护心 血管药应用于临床 。 目前 FDA 只批准注射用丹参多酚酸盐 应用于冠心病型心绞痛 。 大量研究也显示 ，丹酚酸 B 对抗纤 维化 、抗肿瘤 、糖尿病并发症的治疗等也有一定的作用 ，但未 被临床普遍接受 。 我国乙肝 、糖尿病 、肿瘤患者人数在迅速增 加 ，人口老龄化严重 ，对人体有多重保护作用的丹酚酸 B 的临 床应用前景十分广阔 。 但是 ，如何获得更符合临床实际的证 据 ，使研究结果最大化转化到临床应用中 ，为临床治疗提供更 多选择和依据 ，将是未来研究的重点 。

参考文献：赵先,王婧雯,陆杨,廖悠悠,徐焕春,白娟,封小娜,贾艳艳,文爱东.丹酚酸B药理作用的研究进展[J].西北药学杂志,2015,30(01):107-110.