

丹参治疗冠心病的有效成分分析及其药理学探析

An analysis on the active ingredients and the pharmacology of Danshen on treating coronary heart disease

廖天南

(江西省南康市蓉江卫生院, 江西 南康, 341400)

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2012) 21-0032-02 证型: BDG

【摘要】 目的: 探讨丹参治疗冠心病的有效成分并对其药理学进行分析。方法: ①密闭微波辅助萃取丹参有效成分丹参酮; ②培养小白鼠心肌细胞, 制造小白鼠心肌细胞缺氧再灌注损伤模型, 来模拟体内冠心病所致的心肌缺血再灌注损伤; ③用丹参喂养小白鼠, 观察其毒副作用; ④观察丹参对小白鼠精子的致畸作用。结果: 丹参治疗冠心病的有效成分丹参酮能有效的抑制心肌的损伤, 损伤抑制率 84.3%; 经毒理学研究证明药用丹参安全无毒; 对小白鼠精子无致畸作用。结论: 丹参治疗冠心病药效肯定且无毒。

【关键词】 冠心病; 丹参; 有效成分; 药理; 毒理

【Abstract】 Objective: To investigate the active ingredients and the pharmacology of Danshen on treating coronary heart disease. Method: ①The closed microwave assisted extraction Salvia the active ingredient tanshinone; ②Cultured mouse cardiomyocytes, manufacturing mice myocardial hypoxia-reperfusion injury model, to simulate myocardial ischemia-reperfusion injury that caused by vivo coronary heart disease; ③Used salvia feeding mice, to observe toxicity; ④To observe teratogenic effects of salvia against mice sperm. Results: The effective tanshinone of salvia that treated coronary heart disease can inhibit of myocardial damage, the inhibitory rate was 84.3%, toxicological studies to prove that medicinal salvia was safe and non-toxic, non-teratogenic, effected on mouse sperm. Conclusion: The pharmacodynamic of Danshen sure and nontoxic.

【Keywords】 Coronary heart disease; Salvia; Effective component; Pharmacology; Toxicology

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2012.21.013

冠心病是冠状动脉粥样硬化冠脉狭窄不能满足心肌的供血需要导致的心肌缺血坏死的心系统疾病之一, 因其主要病理为心肌缺氧缺血, 故治疗冠心病的主要措施是改善心肌供血, 防止心肌缺血损伤^[1]。丹参为唇形科多年生草本, 药用部位是干燥根及根茎, 本品味苦性微寒, 归心、肝经, 有活血祛瘀、养心安神之功^[2]。1936~1976 年间, 国内外学者对丹参的有效成分作了大量研究, 证实丹参的主要有效成分是丹参酮类, 研究表明丹参酮能扩张冠脉, 增加冠脉血流、清除氧自由基、调节细胞内钙离子负荷、改善心肌能量代谢、抑制血栓形成, 能有效的阻断冠心病心肌缺氧再灌注损伤的病理过程。本研究通过萃取丹参酮、模拟心肌缺血再灌注模型, 小白鼠精子畸变实验, 研究丹参的药用成分及其药理学特性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基本材料

丹参药材, 成年小白鼠 30 只, 刚出生的小白鼠 5 只, MSP-100D 微波样品制备系统, 无水乙醇。

1.2 丹参酮萃取方法

用密闭微波萃取法萃取丹参酮: ①称取 2.0g 丹参样品粉末放置于 MSP-100D 微波样品制备系统特质的内杯中, 在内杯中加入乙醇溶液使杯中粉末全部淹没在乙醇中; ②按照萃取要求, 将盛有样品的内杯放入到样品罐中并使其内杯盖密闭。将样品罐放入 MSP-100D 微波样品制备系统中, 根据不同的微波功率、加热时间、压力条件设置好微波程序后, 启动微波制样系统; ③样品经微波加热处理结束后, 待冷却后将萃取液移出。

1.3 小白鼠心肌细胞培养

1.3.1 小白鼠心肌的培养

取新生小白鼠若干只, 在严格的无菌操作下取出小白鼠心脏, 将小白鼠心室捣碎, 放入培养皿(含培养液)中, 向培养皿中加入混有胰蛋白酶与胶原蛋白酶的消化液, 细胞基质基本被消化完后收集分离纯化心肌细胞, 将心肌细胞置入培养瓶中并将培养瓶放入 37℃、5%CO₂ 的培养箱中, 60min 后, 心肌成纤维细胞立刻贴壁生长, 吸出心肌成纤维细胞, 用培养液将细胞密度调整至 (5×10⁵) ~ (10×10⁵) 个/ml, 继续在以上培养条件下培养 72h 后挑选生长状态佳者进行试验。

1.3.2 心肌缺氧再灌注模型制备

选取生长状态佳的细胞接种在 96 孔板上, 在培养瓶中加入 200μmolNa₂SO₄ 使细胞缺氧 1h, 复氧 1h 后将培养基细胞随机分成两组: ①实验组: 加入丹参萃取液; ②对照组: 不做任何处理。两组细胞均在 37℃、5%CO₂ 的培养箱中培养 48h。

1.3.3 心肌细胞活力测定

利用 MTT 比色法测定细胞活力: 在实验组和对照组中分别加入 20μl MTT 试剂, 在原培养箱中继续培养 6h, 后加入 150μl 二甲亚砜, 10min 后用酶联免疫检测仪在 490nm 波长处测定其光吸收值, 反映活细胞数量。

1.3.4 丹参酮药效测定

采用损伤抑制率来反应丹参酮治疗心肌再灌注损伤的疗效: 损伤抑制率 = (实验组光吸收值 - 对照组光吸收值) × 100%。

1.4 药理学方法

药物毒理学测定：①选取体重为 18~22g 的小白鼠雌、雄各 20 只，给予 100g/8h 的量对小白鼠进行灌胃。1 周后观察并记录小白鼠中毒反应以及死亡情况。②小白鼠的精子畸变试验：选取体重相仿的 10 只雄性小白鼠，2 只/组，共为 5 组：每组分别给予 50g/8h、100g/8h、200g/8h、400g/8h、800g/8h 的量经口灌胃，30d 后，用断颈法处死小白鼠，取睾丸涂片镜下观察。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS16.0 对各组实验结果数据进行分析处理，总显效率采用 χ^2 检测。

2 结果

2.1 丹参酮药效学结果

表 1 丹参对小白鼠精子的影响

剂量	涂片数目	精子数目	畸变数目	畸变率(%)
50g/8h	4	4×5000	67	3.35
100g/8h	4	4×5000	77	3.85
200g/8h	4	4×5000	88	4.40
400g/8h	4	4×5000	89	4.45
800g/8h	4	4×5000	92	4.60

3 讨论

丹参为唇形科多年生草本，主要产于河北、安徽、江苏、四川等地，隶属于活血化瘀中药，药用部位为根及根茎，入心、肝经，有活血化瘀、养心安神的功效，丹参的药理研究证实：本品能扩张冠脉、增加心脏冠脉血流量，减慢心脏速率、能有效的减轻心肌再灌注损伤程度，同时还有具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗过敏、解热、镇静、降血糖等作用。1936~1976 年间，国内外学者对丹参的有效成分做了大量研究，提取了十几种物质测出化学结构后，统一命名为丹参酮，丹参酮类物质均含有发现醌结构，其在体内的作用过程与泛醌在呼吸链中起传递电子作用类似，参与多种生物化学反应，对机体的能量代谢过程起作用。丹参酮能抑制缺血再灌注导致的心肌损伤，保护受损心肌细胞，其具体药理作用与机制如下：①清除氧自由基：心肌细胞缺血缺氧的过程，产生了大量的氧自由基，自由基可引起氧化应激反应损伤细胞膜，进而使心肌细胞死亡，丹参酮能改善细胞能量代谢，抑制钙离子进入细胞，从而使黄嘌呤氧化酶减少，抑制自由基生成，丹参酮还可以抑制细胞膜的脂质过氧化、保护核酸和染色体，稳定细胞膜，阻断了自由基对细胞的损伤^[3]。②调节钙离子代谢：细胞内钙离子负荷是心肌细胞缺血再灌注损伤的又一重要环节，丹参酮对钙离子进出细胞有重要的调节作用，能减轻钙负荷，从而减少钙负荷导致的细胞器损伤，保护心肌。冯俊等，在新生乳鼠心肌细胞的基础研究发现丹参酮能有效的抑制钙离子介导的心肌细胞肥大。③改善心肌能量代谢：心肌细胞缺氧时，心肌细胞内 ATP 下降，ADP、AMP 含量上升。而腺苷酸则进一步分解成碱基及核苷类。缺氧严重时再灌注不能使心肌高能化合物恢复，因为再灌注时自由基和钙超载损伤了线粒体^[4]，陶军等研究发现白花丹参对再灌注损伤线粒体的过程有抑制作用，能有效的抑制心肌损伤。

心肌再灌注损伤模型中实验组心肌在 490nm 波长处光吸收值为 1.233OD、对照组在 490nm 波长处光吸收值为 0.193OD、丹参酮损伤抑制率为 84.3%，说明丹参中成分丹参酮能有效的保护缺氧心肌。

2.2 丹参药理学结果

毒理学的结果显示：使用丹参粉 100g/8h 的量对小白鼠经口灌胃一周，密切观察没有小白鼠出血明显的中毒症状，也没有出现任何小白鼠死亡。因此，据有关毒理学急性毒性药物分级标准的有关规定确定丹参是无毒类物质。小白鼠精子畸变实验：小白鼠精子畸变实验发现，丹参粉对小白鼠精子的畸变无明显影响，无致畸作用。具体结果见表 1。

④抑制血栓形成，防止心肌梗死：冠心病的危急临床症状表现为心肌梗死，心肌梗死的主要病因是血栓形成，丹参酮能有效的降低血脂^[5]，进而抑制平滑肌吞噬脂质，缓解冠脉粥样硬化，同时对于冠心病缺氧所致的心肌损伤有保护作用，降低心肌耗氧量，降低心绞痛和心肌梗死的发生概率^[6]。本研究表明丹参酮对缺血再灌注的心肌损伤有较大的抑制作用，能有效的抑制冠心病发生发展过程中的心肌损伤，同时丹参酮能抗动脉粥样硬化，降低血脂，对冠心病发生的起始环节进行干预，有效的预防冠心病的发生。丹参的毒理学实验表明，丹参属于无毒级产品，可以对症的运用于临床。

参考文献：

- [1]陆再英,钟南山,谢毅.等.内科学[M].人民卫生出版社,2010:274-277
- [2]黄兆胜,李祖伦,常章富.等.中药学[M].人民卫生出版社,2007:309-310
- [3]陶军.丹参酮对家兔心肌缺血再灌注模型的氧自由基的分析[J].中华麻醉学杂志,1996,16(5):202
- [4]张秋玲,孙远标,王海英.等.白花丹参对大鼠脑缺血再灌注致线粒体损伤及细胞凋亡的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(4):725-729
- [5]王新荣,赵苏.丹参酮 II A 磺酸钠对肺病患者血流变及血脂的影响[J].中国生化药物杂志,2011,03:237-238
- [6]沈建芳,汪红,王强.等.丹参中丹参酮成分的 HPLC-MS(n)研究[J].中国现代应用药学,2010,10:944-947

作者简介：

廖天南（1965-），男，江西南康人，主管药师，研究方向：治疗冠心病中药有效成分。

编辑：王艳娟 编号：EA-12073055（修回：2012-11-12）