

丹参对心肌梗死的缺血损伤保护作用研究进展

陈金钟 综述,王宗仁 审校

(第四军医大学西京医院,陕西西安 710032)

[关键词] 丹参;心肌梗死;缺血损伤;进展

中图分类号: R542.2⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)01-0035-03

心肌梗死的主要病理基础是心肌缺血缺氧、血液黏度增高、血小板凝集、动脉粥样硬化,心肌缺血损伤的主要产生机理为氧供/需失衡、自由基生成增多、细胞内钙超载、血液流变学异常、微血管损伤和白细胞的作用。

丹参是活血化瘀中药,有活血化瘀、养血安神、凉血消痈、排脓生肌等作用。现代药理研究证明,其有效成分为脂溶性的二萜类化合物和水溶性酚酸类化合物,包括丹参酚、丹参素、丹参酮、原儿茶醛等多种化学成分,其中脂溶性的丹参酮类以改善血液循环、抗菌和抗炎为主,而水溶性的丹酚类则以抗氧化、抗凝血、抗血栓形成、调血脂和细胞保护作用明显^[1]。现将丹参对心肌梗死的缺血损伤保护作用研究概述如下。

1 丹参对心肌缺血时血小板的影响

1.1 丹参对血小板功能的抑制作用 丹参水提物,体外体内均可抑制二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素诱导的人或兔血小板聚集,对凝胶过滤的血小板聚集及5-羟胺(5-HT)的释放也有抑制作用。丹参体外给药亦可抑制大鼠血小板血栓形成时间和纤维蛋白血栓形成时间^[2]。丹参金(丹参根提取的一种水溶性成分)能抑制血小板聚集及延长凝血时间^[3]。

1.2 丹参抗血小板功能的机理 ①对花生四烯酸代谢的影响,左旋丹参素能抑制TXA₂合成酶^[4]。②对血小板腺苷酸代谢的影响,冠心Ⅱ号、丹参可以提高血小板c-AMP与腺苷酸环化酶(AC)激活剂PGE有协同作用,可能与抑制磷酸二酯酶(PDE)有关^[5]。③钙拮抗作用,钙超载的形成过程是:细胞内钙增多后,在心肌细胞动作电位后形成短暂后除极,后除极达到阈电位水平,引起新的动作电位称之为触发激动。钙超载的主要机制是钠/钙交换异常,而活化蛋白激酶C对钠/钙交换异常有激活作用。丹参能抑制蛋白激酶C的活性,从而减轻钙超载^[6]。④抗血小板活化因子(PAF)作用,PAF对中性粒细胞具有趋化作用,促使它向缺血及心肌梗死区游走、聚集,释放溶酶体、白三烯及氧自由基,造成“氧灌注无血流区”,加重心肌缺血及再灌注损伤^[7]。⑤对血小板膜的影响,实验表明:原儿茶醛抑制血小板聚集同时伴5-羟色

胺(5-HT)释放反应相应减少,这与c-AMP代谢无关,而可能与稳定血小板膜,降低血小板反应性有关^[8]。

2 丹参对血液流变学性质改变的改善

2.1 改善血液流变学性质 心肌缺血时血液变得浓、黏、凝、聚;具体表现为:血液黏度升高,红细胞压积增高,红细胞聚集性增强,红细胞变形性减弱或血小板聚集性增强等。研究认为,血浆纤维蛋白原增多、红细胞增多、红细胞呈聚集状态、红细胞膜和血红蛋白结构异常、红细胞几何形状的异常、血液和血浆黏度增高,都会引起血液流变的障碍;而红细胞增多都可引起血液黏度增高、血流缓慢、血流阻力增加,再加上血小板数增多,就会发生血管内血栓形成^[3,9]。

2.2 丹参酮对血液流变学的作用 丹参酮ⅠA磺酸钠在试管中可保护由低渗所造成的红细胞膜变形;扫描电镜观察丹参酮ⅠA磺酸钠在部分体外循环中对犬红细胞形态的影响,可见多数红细胞仍保持正常形态,少数表面圆滑性变差,因此认为丹参酮ⅠA磺酸钠治疗心肌梗塞的机制之一,可能是增强红细胞的柔顺性,改变其血液流变学性能^[10]。

3 丹参对血管内皮细胞(VEC)和白细胞的影响

3.1 血管内皮细胞的功能 它既能抗血栓形成,又能止血,还可表达促凝活性,从而保持凝血系统的动态平衡。实验证明,丹参能刺激正常内皮细胞(EC)和高脂血症血清损伤的EC分泌PGI₂,且能促进培养的牛主动脉EC分泌纤溶酶原激活物(PA),抑制EC分泌纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性,人工合成的丹参素和有效成分764-3也具有同样的作用^[11]。

3.2 内皮素(ET)的作用 ET是由血管内皮细胞分泌的一种活性多肽。ET在缺血再灌注(IR)时异常升高,引起血管强烈收缩,白细胞(WBC)黏附聚集,是再灌注损伤的重要参与因素。丹参可在细胞和基因水平调控ET的合成与释放,消除ET引起的一系列不良影响。血栓烷A₂(TXA₂)和前列环素(PGI₂)是花生四烯酸(AA)代谢过程中的一对产物,具有重要的生理功能。心肌缺血时PGI₂/TXA₂升高显著,PGI₂/TXA₂平衡失调,引起血管过度收缩,血小板聚集,阻塞血流、微循环。丹参能明显降低TXA₂,恢复PGI₂/TXA₂平衡,从而减少心肌细胞缺血时的损伤^[12]。

3.3 白细胞粘附的作用 粘附于血管壁活化的白细胞可通

作者简介:陈金钟(1970-),男,河北邢台人,硕士研究生,医师,从事心血管病临床。

过释放大量的自由基和蛋白酶、肿瘤坏死因子(TNF)等,激活凝血酶瀑布反应,加重组织缺血缺氧甚至坏死。临床研究发现,丹参能抑制各种细胞产生WBC趋化因子和激活剂,抑制WBC黏附聚集及游离出血管壁^[12]。TNF- α 是一种炎症细胞因子,丹参的成分764-3可降低TNF- α 诱导的转染内皮细胞荧光素酶表达活性的增高^[13]。丹参还能下调脾脏中TNF- α mRNA的表达^[14]。

4 丹参对缺血时心肌酶、自由基的影响

4.1 心肌酶的作用 肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)是存在于心肌细胞中的蛋白酶,测定血清中LDH、CK的浓度可以直接判断心肌缺血损伤的程度。丹参可对抗大鼠注射垂体后叶素(Pit)所致的T波高耸、ST段上升,显著抑制LDH、CK的释放;还能显著降低冠脉结扎致缺血再灌注90分钟后血清中的LDH、CK水平,显著减少心肌梗死面积,说明丹参(DS-201)预处理对心肌缺血有保护作用^[1,15]。CK可判断冠状动脉再通的情况^[16]。

4.2 自由基的作用 丙二醛(MDA)作为脂质过氧化反应的终产物,超氧化物歧化酶(SOD)是体内清除自由基的主要防御系统。研究表明,在心肌缺血再灌注时SOD活性降低,MDA含量增高,同时产生大量氧自由基。丹参能增高缺血大鼠心肌组织中SOD活性($P<0.05$),消除了自由基,降低MDA含量($P<0.05$)。表明该药对心肌缺血的保护作用与抗氧化作用有关^[12,17]。

5 丹参对缺血时细胞凋亡的影响

5.1 心肌细胞凋亡 bcl-2/bax是决定细胞凋亡抑制作用强弱的重要基因,在心肌缺血再灌注损伤(IRI)中起着重要作用。bcl-2基因是对细胞凋亡有明显抑制作用的新型癌基因。bax基因与凋亡调控直接相关,其蛋白水平的增加可拮抗bcl-2的作用,促进细胞凋亡。在心肌缺血再灌注时bax、bcl-2表达均加剧。实验发现,心肌缺血再灌注后,随着细胞凋亡数量的增加,bcl-2 OD值下降,bax OD值增加。丹参注射液干预后,bcl-2、bax蛋白表达发生相反的变化^[18]。丹参注射液可明显减少心肌细胞凋亡的发生,并显著抑制凋亡加速基因bax的表达,提示丹参在IRI过程中对心肌细胞凋亡的保护方面有一定价值^[19]。

5.2 c-fos基因的作用 它在心肌IRI过程中显示早期、快速、一过性表达,它的激活可能与再灌注期自由基大量生成、细胞内钙超载等有关。实验表明丹参能明显减少心肌缺血再灌注诱导的c-fos基因过度表达^[20]。丹参还可抑制c-fos基因表达,起到保护肢体IRI后脊髓神经元作用^[21]。

6 丹参对心肌缺血时氧供/需失衡的影响

心肌缺血(myocardial ischemia)是心肌对氧的供需失去平衡,当供需比值 <1.2 时,提示供氧降低或耗氧增加。因此,可用动静脉氧分压(PO_2)、氧饱和度(SO_2)、心肌氧摄取率等指标来评价心肌缺血及药物抗缺血作用。实验研究表

明,心肌局部缺血缺氧时, PO_2 、 SO_2 、心肌氧摄取率明显降低,丹参葡萄糖注射液能提高心肌缺血缺氧时 PO_2 、 SO_2 、心肌氧摄取率,对缺血心肌有保护作用^[22]。丹参还能缩小小鼠心肌梗死范围^[23]。

综上所述,丹参具有抑制血小板聚集、改善缺血心肌氧供/需失衡状态、改善血液流变学性质、影响VEC的抗凝溶栓功能、降低心肌酶释放、清除自由基、减轻钙超载、抑制白细胞激活、减少细胞凋亡等诸方面的药理作用,对心肌缺血的治疗来说是一种较为理想的药物,在临床上具有广阔的应用前景。由于目前各项研究多针对相关指标进行,丹参的作用机制仍不十分明确,这就要求广大医务工作者继续更进一步地进行研究,为丹参的临床应用奠定更扎实的基础。

参考文献

- [1] 赵磊,蒲小平.丹参粉针剂对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中国新药杂志,2006,15(14):39-41.
- [2] 冯杰,王嗣岑.复方丹参滴丸对大鼠血小板聚集功能的影响[J].中国误诊学杂志,2006,6(12):2261-2263.
- [3] 蒋宝平,田磊,方秦惠,等.丹参对急性血栓模型大鼠血液流变学的影响[J].南京中医药大学学报,2007,23(3):164-165.
- [4] 何淑虹.丹参对花生四烯酸及血脂调节的大鼠实验研究[J].2005,15(12):749-750.
- [5] 杨佳,秦彩玲.复方丹参方及丹参三七对血小板功能影响的研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(2):59-62.
- [6] 钟佩茹,林秀珍.丹参注射液对正常大鼠血小板浆内游离钙浓度的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2005,11(2):141-142.
- [7] 肖铁卉,李景华.血小板活化因子的研究进展[J].安徽中医学院学报,2002,2(21):61-64.
- [8] 章梅,李旭,邱根全,等.丹参注射液对Ⅰ型糖尿病患者血小板膜糖蛋白表达的作用[J].中药材,2003,26(10):737-739.
- [9] 何洪静,练生利,李惠兰,等.滇丹参提取液对心肌缺血大鼠血液流变性的影响[J].西南国防医药,2005,15(5):465-467.
- [10] 左玉姣,李颖庆,王刚,等.丹参酮ⅡA磺酸钠对冠心病心绞痛及血液流变学疗效观察[J].现代生物医学进展,2007,7(5):732-734.
- [11] 李家增,贺石林,王鸿利.血栓病学[M].北京:科学出版社,1998:467-481.
- [12] 季海刚,司亮,司晓晨,等.丹参对心肌缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展[J].光明中医,2006,21(3):52-54.
- [13] 孙璞,高咏梅,朱广瑾.丹参提取物单体对肿瘤坏死因子诱导内皮细胞组织因子表达的干预作用[J].基础医学与临床,2003,23(6):634-638.
- [14] 夏永生,钱铮,赵清.丹参注射液对失血性休克大鼠脾脏TNF- α 表达的影响[J].浙江中西医结合杂志,2006,16(11):682-683.
- [15] 何望安,曾秋棠.丹参酮ⅡA磺酸钠预处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中华实用中西医杂志,2005,18(24):1890-1892.
- [16] 孟庆义.急性心肌梗塞的现代诊断与治疗[M].北京:海洋出版社,1998:210-211.
- [17] 徐朝阳,杨解人,刘晓平,等.丹参对犬冠脉结扎性心肌缺血生化指标的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):43-45.
- [18] 王晓霞,陈志强,龚玲玲,等.丹参注射液对大鼠心肌缺血/再

- 灌注时心肌细胞凋亡的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(8): 387-389.
- [19] Yamamura T, Otani H, Nakao Y, et al. IGF-1 differentially regulates Bcl-XL and Bax and confers myocardial protection in the rat heart [J]. Physiology Heart Circ Physiology, 2001, 280(3): 1191-1200.
- [20] 马世玉, 向继洲. 丹参对大鼠心肌缺血/再灌注损伤后血浆一氧化氮和心肌 c-fos mRNA 表达的作用[J]. 中华科技大学学报(医学版), 2003, 37(5): 474-477.
- [21] 王立, 邹锋. 大鼠肢体缺血/再灌注损伤后脊髓神经元 c-fos 的表达及丹参注射液的干预作用[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(4): 236-237.
- [22] 杨解人, 熊莺, 丁伯平, 等. 丹参葡萄糖注射液对犬冠脉结扎急性心肌缺血模型的血气分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6): 45-47.
- [23] 丁伯平, 杨解人, 熊莺, 等. 丹参葡萄糖注射液对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中成药, 2005, 27(4): 438-441.
- (收稿日期: 2007-07-25; 修回日期: 2007-11-19)
- (本文编辑 潘雪飞)

胆汁反流与胃癌的关系研究现状

杨 聪, 黄 谦, 吴彦民

(解放军第115医院内科, 西藏林芝 860000)

[关键词] 胆汁反流; 胃癌; 综述

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)01-0037-03

胆汁反流与上消化道炎症、溃疡乃至肿瘤的发生都有重要关系, 尤其是胃远端术后胆汁反流与残胃癌的发生密切相关, 近年受到广泛重视, 现就胆汁反流与胃癌的研究作一简要概述。

1 临床流行病学和实验研究

20世纪70年代以来, 许多学者相继发现消化性溃疡患者行外科胃部分切除术后患者残胃癌发生率增高, 诸多研究发现表明, 胆汁反流对胃黏膜具有非特异性的病理损害作用, 在胃癌的发生、发展, 尤其残胃癌的发生起着重要作用^[1]。

Jahannesson 等^[2]通过对胃远端术后胆汁反流的研究发现, 胆汁反流可能诱导了胃黏膜的组织学的不可逆的癌前变化(黏膜萎缩、肠化生等)。Lorusso^[3]等用高效液相色谱仪检测多聚胺浓度, 发现 Billroth II 术患者血及胃黏膜多聚胺浓度显著升高, 胆汁反流与多聚胺浓度呈正相关, 推测胆汁反流可能是残胃癌的主要危险因素。Thomas 等^[4]采用放射性核素扫描法观察十二指肠胃反流情况, 并结合胃黏膜病理检查, 发现有肠化生者的反流程度显著重于无肠化生者, 有异型增生者的反流程度亦显著重于无异型增生者, 表明了黏膜肠化生与胆汁反流有相关性。Dixon 等^[5]发现胆汁反流量与贲门黏膜肠化生独立相关, 进一步将胆汁反流与胃黏膜肠化生之间的相关性从胃窦或残胃推广到了胃贲门。

研究发现胆汁和十二指肠液的反流在胃炎、胃溃疡、慢性胃炎、反流性食管炎、食管癌和胃癌的发病机制中起一定

的作用。Powolny 等^[6]报道胆汁对胃黏膜也有较强的破坏作用。Batzri 等^[7]从形态学角度研究发现胆汁与胃黏膜接触后胆盐使表皮细胞大量溶解, 细胞核变形或消失, 造成永久性细胞损害。Yasuda 等^[8]发现胆汁酸能诱导胃细胞的环氧化酶2(COX-2)的表达, 表明了胆汁反流是胃癌发生的重要机制之一。苏薇薇等^[9]发现慢性萎缩性胃炎患者空腹胃液胆汁酸浓度和亚硝酸盐含量显著高于慢性非萎缩性胃炎者, 中度以上肠化生者显著高于无肠化生或肠化生较轻者。

动物实验研究也表明胆汁反流与胃癌的发生相关。Mason 等^[10]用 Wistar 大鼠建立了一系列反流动物模型, 经9个月后发现胆汁反流的组肠化生的发生率为20%, 说明了胆汁而非胰液或十二指肠液诱导了肠化生。Taylor 等^[11]将大鼠空肠和腺胃进行侧侧吻合, 发现8周后出现了肠化生, 而且胃内鸟氨酸脱羧酶活性和精胺浓度均显著增高, 上皮增殖亦显著活跃。认为胆汁反流使鸟氨酸脱羧酶活性增高, 导致精胺浓度增高, 精胺刺激上皮增殖, 活跃增殖的上皮发生转分化而形成肠化生。Ogata 等^[12]进一步研究发现大鼠胃空肠吻合口 PCNA(细胞增殖核抗原)蛋白表达水平显著升高, 推测胃十二指肠反流是发生残胃癌的重要条件。许多研究都表明了胆汁反流与胃癌发生、发展的相关性, 认为胆汁反流与胃癌尤其是残胃癌的发生密切相关, 胆汁反流是重要的致癌因素之一。但也有学者持不同意见, 因此胆汁与胃癌的关系还需要更深入地深入研究。

2 胆汁反流可能的致癌机制

胆汁引起胃黏膜病变的确切机制尚不清楚。正常情况下, 肝脏由胆固醇合成初级胆汁酸(胆酸和鹅去氧胆酸), 进入肠腔后在细菌作用下形成次级胆汁酸(去氧胆酸和石胆

作者简介: 杨 聪(1974-), 男, 主治医师, 硕士研究生, 从事临床消化病研究。