

丹参治疗重症急性胰腺炎作用机制的研究进展*

杨冰倩¹ 陈 乾² 赵 哲² 蔡锐娜² 董 绮¹ 姚逸阳¹ 胡仕祥^{2△}

(1.河南中医药大学,河南 郑州 450002;2.河南省中医院,河南 郑州 450002)

中图分类号:R576 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2024)05-0925-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.05.044

【摘要】 本文通过对近年来研究丹参治疗重症急性胰腺炎(SAP)作用机制的相关文献进行综述,发现丹参活性成分能够通过调节SAP相关信号通路,改善血管内皮功能、抑制血小板聚集和活化、活化抗氧化调节因子、减少炎症因子表达等,进而减轻微循环障碍、氧化应激损伤、炎症反应、钙超载及胰外器官损伤,延缓病情进展。但目前研究大多集中在丹参酮ⅡA等丹参酮类化合物,缺少丹参其他活性成分在治疗SAP方面的研究,丹参在ROS相关信号通路及降低钙超载方面的研究亦较少。故本文通过对近年丹参治疗SAP的作用机制进行梳理,以期后续深入的临床及药理研究提供方向和参考。

【关键词】 重症急性胰腺炎 丹参 微循环 综述

《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》中建议把伴有持续性(>48 h)器官功能障碍的急性胰腺炎(AP)称为重症急性胰腺炎(SAP)^[1]。在临床中,SAP是常见的急腹症,该病具有并发症多及病死率高的特点,故SAP长期以来都是临床医学研究的热点。但在其治疗方面,目前尚无特效疗法,且SAP的一线治疗药物也存在极大的局限性。近年来,随着临床研究的深入,发现丹参及丹参制剂,如复方丹参注射液、丹参川芎嗪注射液等能在一定程度上缓解SAP临床症状、改善生化指标、降低并发症发生率等^[2]。故本文通过梳理丹参活性成分治疗SAP的作用机制,以期后续的临床研究和新药研发提供思路。

1 调节微循环障碍

大量临床实验研究证实,微循环障碍在SAP发生发展过程中起着重要作用,微循环障碍可导致全身或局部血液灌注不足,引起全身或局部缺氧、缺血,其主要病理表现为血管收缩、微血栓形成、血液黏度增加等^[3]。

1.1 调节一氧化氮(NO)/内皮素-1(ET-1) 研究表明,NO和血浆ET参与了SAP的发生、发展,并与微循环障碍密切相关^[4]。NO作为一种气体,广泛分布于体内各种器官及组织中,产生NO的途径之一是通过一氧化氮合酶(NOS)催化前体物质生成,NOS可分为结构型(cNOS)和诱导型(iNOS),前者又可分为内皮

细胞型(eNOS)和神经元型(nNOS)。cNOS催化生成的低浓度NO起细胞保护作用,如内皮细胞分泌的NO是由eNOS催化L-精氨酸转化为L-瓜氨酸而产生,具有舒张血管等生理作用;而iNOS催化生成高浓度的NO,不仅会引起血管过度扩张、血流淤滞,组织利用氧减少,引起全身的低灌注状态,造成胰腺等组织损伤,还会对胰腺细胞产生毒害作用^[5]。增强eNOS活性以促进NO产生可以有效保护内皮细胞的功能,舒张血管改善微循环。研究证实,丹参有效成分通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路增加eNOS磷酸化来刺激L-精氨酸摄取^[6],同时抑制精氨酸酶活性^[7]以促进NO生成。另外张莹等^[8]发现SAP患者iNOS mRNA过度表达,可引起NO的过度合成,而丹参在疾病早期能抑制iNOS mRNA的过度表达,避免由于NO过多而可能造成的全身低灌注状态,进而改善胰腺、肺和肾脏的损伤。

ET是NO的拮抗性生物活性因子之一,而ET-1是目前已知的最强的缩血管物质之一,生物合成依赖于转录因子如NF-κB的激活和促进以及内皮素转换酶家族的介导^[9]。发生SAP时,ET-1 mRNA高表达导致ET-1过度生成,并与胰腺损伤有关,而丹参有效成分可以抑制NF-κB活化和诱导ET-1 mRNA表达降低,从而对胰腺起保护作用^[10]。也有研究表明,丹参酮ⅡA可通过阻断内皮素转化酶-1减少大鼠微血管内皮细胞中ET-1的产生^[11];另外,ET-1通过两种G蛋白偶联受体亚型(ETA和ETB受体)发挥作用,ETA受体介导血管收缩,而内皮ETB受体具有相反的作用^[12]。丹参酮ⅡA可通过抑制ET-1和ETA受体表达,同时上调

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82104833);河南省中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]8号);河南省中医药科学研究专项(2023ZY1014)

△通信作者

ETB受体表达进而调节ET^[13]。

上述研究表明,丹参一方面是通过增强eNOS活性、抑制精氨酸酶活性来增加NO生成,以舒张血管保护内皮细胞的功能,同时通过抑制iNOS mRNA的过度表达来减少NO的过度合成,减少过多的NO所造成的不良影响,另一方面是通过诱导ET-1 mRNA、ETA受体表达,调节NO/ET-1以改善微循环。

1.2 抑制血小板聚集和活化 活化的血小板在破坏血液平衡和导致血栓形成方面发挥着核心作用,经典的血小板激动剂包括二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶、胶原和血栓素A₂(TXA₂),它们协同作用以诱导血小板活化^[14]。TXA₂由环氧合酶-2(COX-2)氧化的花生四烯酸(AA)生物合成,有促血管收缩和血小板聚集作用,而前列环素(PGI₂)是一种血管扩张剂,能强烈舒张血管和抑制血小板聚集,是TXA₂最强的生理拮抗剂^[15]。张利^[16]经过临床研究发现SAP患者的TXA₂水平较治疗前明显降低,NO、PGI₂水平较治疗前明显增加,提示TXA₂和PGI₂的紊乱可能参与了重症急性胰腺炎的循环紊乱,并且发现在常规治疗基础上予以丹参酮ⅡA磺酸钠注射液的SAP患者,血浆黏度、红细胞聚集指数等血液流变学指标均较治疗前明显降低,TXA₂和PGI₂的紊乱改善程度也更加明显,且有统计学意义。Chen等^[17]研究表明,丹参素高度选择性地抑制COX-2且使TXA₂/PGI₂平衡正常化,从而抑制血小板聚集和活化。ERp57是蛋白二硫化物异构酶的一个成员,在血小板聚集中具有潜在作用。Zou等^[18]发现丹参提取物对花生四烯酸诱导的血小板聚集及ERp57的酶活性有明显的抑制作用。以上研究表明SAP的发生发展可能与TXA₂/PGI₂紊乱有关,而丹参可能通过抑制COX-2来调节TXA₂/PGI₂平衡,降低ERp57的酶活性,抑制血小板聚集和活化,进而改善微循环。

2 减少氧化应激损伤

研究表明,氧化应激和相关的活性氧类(ROS)的产生在SAP中起主要作用,而核因子E2相关因子2(Nrf2)是细胞氧化应激反应中的关键因子,在SAP中可以减轻胰腺损伤^[19]。在大量ROS刺激细胞发生氧化应激时,Nrf2被磷酸化,可使内源性Nrf2-ARE(抗氧化反应元件)途径被激活,从而诱导下游氧化应激诱导型血红素加氧酶-1(HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GST)及超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶表达,发挥抗氧化作用^[20]。其中血红素加氧酶-1(HO-1)和重症急性胰腺炎的发展相关,是一种机体保护性抗氧化酶。

Chen等^[21]通过建立SAP大鼠模型发现,丹参酮ⅡA可增加胰腺组织中Nrf2和总HO-1的蛋白水平,且胰

腺组织损伤(包括腺泡细胞坏死、水肿和炎性细胞浸润)的严重程度明显减轻,可能与通过Nrf2活化上调HO-1,激活Nrf2/ROS通路有关。Ren Z等^[22]证实丹参素显著提高了AP小鼠的Nrf2和HO-1的表达,减少氧化损伤,另外丹参素还减少了中性粒细胞的浸润,促进了巨噬细胞的调节性表型转化来减轻炎症,以减轻AP期间的胰腺损伤。王冬等^[23]采用经胰胆管逆行注射5%牛磺胆酸钠法制备大鼠SAP模型,丹参多酚酸组较模型组血清过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性均显著升高,血清淀粉酶(AMY)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)也均显著降低。

以上研究表明了丹参通过增加抗氧化酶表达以减少氧化应激损伤,从而改善SAP的发生发展。

3 减少炎症损伤

SAP可能引起患者机体局部或者全身性炎症反应,与炎症反应过度激活和炎性因子过量生成有关。各种炎性因子可能会产生瀑布式炎症级联反应,从而导致炎症反应大面积分散,出现全身炎症性反应综合征(SIRS),严重者甚至牵连多处脏器功能受损甚至衰竭^[1]。NF- κ B通路是炎症反应的中心信号通路。NF- κ B由p65(RelA)、p50、RelB等5种蛋白共享一个共同的氨基末端构成,其中p65和p50异二聚体负责靶基因的转录。在稳态环境中,p65和p50被I κ B(NF- κ B抑制剂)蛋白隔离在细胞质中,从而阻断NF- κ B核转位使之处于失活状态。而激活经典NF- κ B的中心事件是I κ B磷酸化,使之与NF- κ B分离,释放的NF- κ B二聚体易位到细胞核并驱动靶基因的转录,参与调控机体免疫炎症反应、细胞分化和生长,诱导多种炎性细胞因子表达^[24]。通过抑制NF- κ B可以在整体水平上减少促炎因子的表达。王小全等^[25]采用牛黄胆酸钠逆行胆胰管注射建立急性胰腺大鼠模型,采用双抗体一步夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定并比较大鼠血清中的TNF- α 、IL-6及采用Western blotting检测胰腺组织NF- κ B p65蛋白,发现经丹参注射液处理后模型组TNF- α 、IL-6、NF- κ B蛋白均有显著下降,提示丹参注射液可能通过抑制AP大鼠NF- κ B蛋白,从而降低血清中TNF- α 、IL-6水平,控制AP炎症,从而对急性胰腺炎的发挥治疗作用。石昊等^[26]研究表明,隐丹参酮可明显抑制雨蛙素联合脂多糖(LPS)诱导的SAP小鼠模型中转录激活因子-3(STAT3)表达及Tyr705磷酸化,下调NF- κ B水平,表明隐丹参酮可能抑制STAT3通路、NF- κ B通路,减少炎症因子释放,从而在小鼠SAP中起到缓解作用,其中STAT3通路也是参与SAP发展的重要炎症信号通路,诱导多种炎性因子分泌。

上述研究提示丹参对SAP的治疗作用可能与抑制NF- κ B通路、STAT3通路有关。

4 降低胰腺腺泡细胞钙超载

钙超载被认为在AP早期发病机制中起关键作用,钙超载会造成胰蛋白酶异常激活、ROS产生增加和平衡,加速胰腺细胞的凋亡,促进炎症反应等,从而加重胰腺损伤,诱发及加重AP^[27]。石承先等^[28]研究发现,注射丹参后的SAP大鼠胰腺细胞1,4,5三磷酸肌醇(IP3)水平明显降低,细胞内Ca²⁺浓度和血清TNF- α 明显减低,提示丹参对AP的治疗作用之一是通过抑制细胞IP3释放,进而降低Ca²⁺浓度及TNF- α 水平而实现的,其中IP3对细胞内钙调控起着重要的作用。

5 减轻胰外器官损伤

胰外器官损伤是SAP患者常见并发症,也是导致SAP病死率高的主要原因之一。在SAP发展过程中,除胰腺外,肺和肠道是最容易受到影响的器官。杨勇等^[29]研究发现丹参提取物通过下调ROS-NLRP3炎症小体信号,抑制ROS产生,降低NLRP3蛋白表达水平,减轻肺部炎症症状,修复肺损伤,改善AP肺损伤的大鼠肺功能。其中NLRP3炎症小体是一种多蛋白炎症复合体,NLRP3炎症小体活化参与AP的发病机制,抑制NLRP3炎症小体可显著减少动物胰腺器官损伤和全身炎症^[30]。也有研究表明,复方丹参注射液能够激活CYLD蛋白表达,抑制NF- κ B号通路活性,缓解SAP-ALI肺部炎症损伤。CYLD为肿瘤抑制蛋白,CYLD蛋白功能缺失后会导致NF- κ B信号通路过度激活,进而导致各种炎症的发生^[31]。庄肇朦等^[32]发现经丹参注射液处理后的SAP模型大鼠的胰腺和回肠病理表现均有所改善,这可能是通过下调血清TNF- α 水平,减少炎症细胞浸润及血氧自由基释放,缓解回肠黏膜细胞凋亡,改善肠屏障功能障碍现象,缓解细菌及内毒素移位,而对胰腺、小肠等脏器所构成的第二次打击而实现的。

另外,有研究表明丹参亦能减轻肾、心等器官的损伤。吴燕丽等^[33]发现丹参素干预急性坏死性胰腺炎(ANP)小鼠模型后,NF- κ B蛋白核移位程度显著降低,能够减轻胰腺和肾脏组织病理损伤程度,提示丹参素可能通过抑制NF- κ B通路的激活来保护ANP所致肾损伤。而李培武等^[34]研究发现丹参注射液可能通过抑制TNF- α 、IL-1 β mRNA的表达,减少心肌的炎症损伤,同时提高Na⁺-K⁺-ATP酶活性,保护心肌细胞,来治疗SAP相关心肌损伤。

以上研究表明,胰外器官的损伤可能是炎症因子、氧化应激、微循环障碍及肠道菌群失常等相互关联、相互影响共同作用的结果,而丹参改善胰外器官损伤可能与减轻炎症反应、减轻氧化应激有关。

6 结 语

综上,丹参活性成分通过调节NO/ET-1、TXA2/PGI2水平,调控Nrf2/ROS、NF- κ B、STAT3、NLRP3等信号通路参与微循环调节、减少氧化应激反应和炎症因子产生,同时丹参还可调节钙超载,减轻胰外器官损伤,进而对SAP产生一定的治疗作用。本文在梳理丹参活性成分的药理研究相关文献时,亦发现以下几点不足:1)丹参活性成分预防SAP的研究大多集中在丹参酮ⅡA等丹参酮类化合物相关经典通路,缺少其他活性成分如酚酸类、多糖类等在治疗SAP方面的研究;2)与ROS相关信号通路及降低钙超载的机制类研究较少。后期我们将进行丹参多种活性成分与ROS靶点的细胞及动物实验,以剖析各信号通路间的相互联系及具体作用机制,为临床应用和药物研发提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] 郭喆,关键.重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2022,42(5):369-379.
- [2] 马玉景,郎晓猛,康欣,等.不同中药注射液联合常规治疗用于重症急性胰腺炎疗效与安全性的网状Meta分析[J].中草药,2021,52(24):7583-7595.
- [3] KOTAN R, PETO K, DEAK A, et al. Hemorheological and Microcirculatory Relations of Acute Pancreatitis [J]. Metabolites, 2022, 13(1):4.
- [4] 陈少鑫,李俊达.急性胰腺炎患者ET、NO与NLRP3炎症体的相关性探讨[J].胃肠病学,2019,24(8):486-488.
- [5] BUCHWALOW I, SCHNEKENBURGER J, SAMOILOVA V, et al. New insight into the role of nitric oxide pathways in pancreas [J]. Acta Histochemica et Cytochemica, 2018, 51(6):167-172.
- [6] PAN CS, LOU LX, HUO YQ, et al. Salvianolic acid B and tanshinone II A attenuate myocardial ischemia injury in mice by NO production through multiple pathways [J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2011, 5(2):99-111.
- [7] JOE Y, ZHENG M, KIM H J, et al. Salvianolic acid B exerts vasoprotective effects through the modulation of heme oxygenase-1 and arginase activities [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012, 341(3):850-858.
- [8] 张莹,石承先,李玉祥,等.丹参对重症急性胰腺炎大鼠诱导型一氧化氮合成酶mRNA的表达与器官损伤的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(11):1012-1015.
- [9] KOYAMA Y. Endothelin ETB Receptor-Mediated astrocytic activation: pathological roles in brain disorders [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9):4333.
- [10] 张莹,石承先,任娟娟,等.重症急性胰腺炎器官损伤与内皮素-1mRNA表达的关系及丹参的影响[J].中华实验外科杂志,2006,23(1):36-38.
- [11] TANG C, WU AH, XUE HL, et al. Tanshinone II A inhibits endothelin-1 production in TNF- α -induced brain micro-

- vascular endothelial cells through suppression of endothelin-converting enzyme-1 synthesis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(8):1116-1122.
- [12] LIU RQ, YUAN TY, WANG RR, et al. Insights into endothelin receptors in pulmonary hypertension [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(12):10206.
- [13] CHEN LL, GUO QH, CHANG Y, et al. Tanshinone II A ameliorated endothelial dysfunction in rats with chronic intermittent hypoxia [J]. *Cardiovascular Pathology*, 2017(31):47-53.
- [14] 章凡, 王哲, 胡琨, 等. 血小板在炎症中的作用: 促血栓形成与免疫功能 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(17):2089-2093.
- [15] 廖健思, 文玲, 边志远, 等. 安胰颗粒对重症急性胰腺炎大鼠ET/NO、TXA₂/PGI₂平衡影响的实验研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(11):61-64.
- [16] 张利. 丹参酮 II A磺酸钠联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者炎症及血管内皮功能的影响 [J]. *河北医药*, 2016, 38(19):2923-2926.
- [17] YU C, QI D, LIAN W, et al. Effects of danshensu on platelet aggregation and thrombosis: in vivo arteriovenous shunt and venous thrombosis models in rats [J]. *PLOS One*, 2014, 9(11):e110124.
- [18] ZOU JIA, CHEN YANG, HOI MAGGIE PUI MAN, et al. (*Salvia miltiorrhiza*) Discovery of a novel ERp57 inhibitor as antiplatelet agent from danshen [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:9387568.
- [19] FU X, LI PW, YIN W, et al. Overexpression of Nrf2 protects against lipopolysaccharide and Cerulein-Induced pancreatitis in vitro and in vivo [J]. *Pancreas*, 2020, 49(3):420-428.
- [20] 辛宛铃, 王宁, 梁岑怡, 等. 中医药干预Nrf2/HO-1信号通路治疗急性胰腺炎的研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1-8 [2023-11-24]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.sy-fjx.20230921>.
- [21] CHEN WW, YUAN CC, LU YY, et al. Tanshinone II A protects against acute pancreatitis in mice by inhibiting oxidative stress via the Nrf2/ROS pathway [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020:5390482.
- [22] REN Z, LI H, ZHANG M, et al. A novel derivative of the natural product danshensu suppresses inflammatory responses to alleviate Caerulein-Induced acute pancreatitis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2513.
- [23] 王冬, 李勇, 王子政, 等. 丹参多酚酸联合胸导管引流对重症急性胰腺炎大鼠肝功能的影响 [J]. *中成药*, 2017, 39(1):166-169.
- [24] SEOK J, KWAK HJ, KWAK Y, et al. Anti-oncogenic effects of dutasteride, a dual 5- α reductase inhibitor and a drug for benign prostate hyperplasia, in bladder cancer [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1):129.
- [25] 王小全, 艾迎春. 丹参注射液对于急性胰腺炎大鼠血清中NF- κ B、TNF- α 、IL-6的影响 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(2):58-60.
- [26] 石昊, 陈浩, 谭鹏, 等. 隐丹参酮缓解雨蛙素联合脂多糖诱导的小鼠重症急性胰腺炎的作用探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(1):83-88.
- [27] PALLAGI P, MADÁCSY T, VARGA Á, et al. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11):4005.
- [28] 王行, 石承先. 丹参和氢化可的松对重症急性胰腺炎大鼠三磷酸肌醇及钙代谢的影响 [J]. *中药与临床*, 2014, 5(3):20-23, 27.
- [29] 杨勇, 殷红珍, 胡云飞. 丹参提取物改善大鼠重症急性胰腺炎肺损伤模型的ROS-NL-RP3炎症小体信号通路机制 [J]. *中国药师*, 2019, 22(10):1795-1800.
- [30] GAO L, CHONG E, PENDHARKAR S, et al. The effects of NLRP3 inflammasome inhibition in experimental acute pancreatitis: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *Pancreas*, 2022, 51(1):13-24.
- [31] 马丹, 包先丽, 叶霜, 等. 复方丹参注射液对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠CYLD/NF- κ B信号的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(12):2098-2102, 2119.
- [32] 庄肇滕, 贾杰. 丹参注射液联合美常安对重症急性胰腺炎大鼠回肠黏膜的影响 [J]. *中成药*, 2018, 40(11):2543-2547.
- [33] 吴燕丽, 张海燕. 丹参素对急性胰腺炎大鼠肾损伤的保护作用及对NF- κ B信号通路的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(11):1917-1921.
- [34] 李培武, 杨莉, 丁卓奇, 等. 丹参注射液对重症急性胰腺炎大鼠心脏的保护作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(2):184-188.

(收稿日期 2023-11-25)

欢迎投稿 · 欢迎订阅