

## 三七总皂苷抗心肌缺血再灌注损伤的药理研究进展

张毅<sup>1</sup> 戴胜云<sup>1</sup> 徐冰<sup>1,2</sup> 乔延江<sup>1,2</sup>

(1.北京中医药大学中药信息工程研究中心,北京 100029;

2.教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京 100029)

**摘要** 三七总皂苷(*Panax notoginseng saponins*, PNS)是中药三七的主要有效成分,广泛应用于心血管系统疾病的治疗,如以缺血再灌注损伤为病理基础的急性冠脉综合征。近年来大量研究表明 PNS 主要通过抗氧化应激、阻滞钙离子超载、抑制中性粒细胞活化黏附、调节能量代谢、抑制细胞凋亡、调节血管内皮细胞功能等途径保护心肌,防止再灌注损伤。对三七中主要活性皂苷类化合物的抗心肌缺血再灌注损伤药理作用进行系统综述,为进一步开发利用三七类药物并指导其临床提供理论支持。

**关键词** 三七总皂苷 缺血再灌注损伤 药理学 综述

**中图分类号** R282.710.5

**文献标志码** A

**文章编号** 1672-397X(2017)01-0082-04

心肌缺血再灌注损伤(Myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)指心肌缺血再次恢复血流供应后,造成器官的代谢障碍和结构损伤加重的现象。缺血再灌注后引起的心肌损伤、心脏微循环障碍是冠心病的病理基础,临床表现为心绞痛、急性心肌梗死、心力衰竭等。目前,临床上多应用腺苷受体激动剂、抗氧化治疗、钙拮抗剂、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 粒子交换抑制剂、 $\beta$ 受体阻断剂等药物进行治疗,但临床疗效尚不理想<sup>[1]</sup>。

三七[*Panax notoginseng* (Buck.) F.H.Chel]为五加科人参属的一个种,具有化瘀止血、活血定痛之效,主要用于人体内外各种出血之症及跌打损伤、瘀滞肿痛,现代药理研究证实,三七对心血管的作用比较强,被视为“血管中的清道夫”<sup>[2-4]</sup>。目前,从三七中发现的成分有 50 多个<sup>[5]</sup>,其中皂苷类成分数目较多且研究较为深入。三七总皂苷(*Panax notoginseng saponins*, PNS)是三七主根或根茎中的主要有效部位,包括三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1 和人参皂苷 Rd。近年来研究表明, PNS 具有明显改善心肌缺血再灌注损伤的作用,现将 PNS 抗心肌缺血再灌注损伤的药理作用机制研究进展概述如下。

### 1 抗氧化应激

氧化应激是指机体或细胞内产生或清除氧自由基的能力失衡,导致活性氧(ROS)在体内或者细胞内蓄积,从而引起的损伤。在正常生理状态

下,人体内存在少量的 ROS 自由基,包括超氧阴离子( $\text{O}_2^-$ )、过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、一氧化氮(NO)和羟自由基( $\text{OH}^-$ )等。在缺血再灌注情况下,活性自由基生成突然增多,内源性物质如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和维生素等的活性降低,难以承受负荷,生成的自由基不能被清除,最终导致细胞内生物膜脂质、蛋白质、核酸损伤,也会引起线粒体损伤,从而造成细胞组织的结构和功能产生严重损害<sup>[6]</sup>。

丙二醛(MDA)是自由基与细胞膜中不饱和脂肪酸发生脂质过氧化再经过氧化酶分解所生成的产物,其产量与自由基的量相平行。PNS 能够阻滞新生鼠因缺血再灌注损伤而导致的心肌中 SOD、GSH-Px 的活性降低,使其活性升高,减少 MDA、ROS 的生成<sup>[7]</sup>。不同剂量的三七茎叶皂苷能够大幅减少因缺血再灌注所致的大鼠肌酸激酶(CK)的释放及 MDA 的生成,增加 SOD 和 GSH-Px 的活性,减轻心肌损伤<sup>[8]</sup>。

### 2 阻滞钙离子超载

钙稳态是保障人体细胞正常生命活动的前提。当缺血再灌注发生时,细胞中因为缺氧而进行无氧糖酵解,造成乳酸的堆积,且该期间因缺血导致能量代谢障碍,ATP 缺乏,加剧了细胞内的钠离子超载,导致细胞内  $\text{Na}^+$ 外流,细胞外  $\text{Ca}^{2+}$ 内流,造成钙超载<sup>[9]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金项目(81403112);北京中医药大学自主选题项目(2016-JYB-XS124)

PNS 能够明显减少因为心肌缺血再灌注损伤导致的  $\text{Ca}^{2+}$  聚集,且呈现剂量的依赖性<sup>[10]</sup>。朱智勇等<sup>[11]</sup>通过全细胞膜片钳技术证实了 PNS 通过与  $\text{Ca}^{2+}$  竞争性地结合心肌细胞膜上的位点,减少  $\text{Ca}^{2+}$  内流以及  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换,从而阻滞慢性低氧引起的大鼠心肌细胞内钙超载。人参皂苷 Rb1 能够降低心肌细胞电压依赖型受体和对  $\beta$  受体相关联的钙离子通道开放导致的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高<sup>[12]</sup>,然而人参皂苷 Rd 则是抑制了浓度和受体依赖型钙离子通道,调节胞内钙离子浓度<sup>[13-14]</sup>。此外,人参皂苷 Re 通过调节  $\text{K}^+-\text{L}$  型钙离子通道的交换速率,控制 NO 通道,参与机体的生命活动<sup>[15]</sup>,推测不同成分对钙通道的作用机制不同可能与苷元的骨架结构有关。

### 3 抑制中性粒细胞活化黏附

在心肌缺血再灌注初始阶段的短暂时间里,中性粒细胞被激活,进而发生聚集,释放大量的炎症因子。此外,由于缺血的发生,中性粒细胞也会释放具有趋化作用的炎症介质,如:白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等,使得白细胞或内皮细胞表面的特殊黏附因子表达,血管内皮细胞与中性粒细胞产生黏附,引起缺血心肌的浸润和损伤<sup>[16]</sup>。核转录因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )对该过程具有很大的影响<sup>[17]</sup>。NF- $\kappa\text{B}$  能够与核内靶部位结合,启动逆转录过程,调控细胞因子的表达和炎症反应的发生,并且与此同时黏附分子和炎症因子诱导 NF- $\kappa\text{B}$  发生进一步活化,加重炎症反应的程度。研究显示,PNS 能够明显抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的活性,减少 IL-1 $\beta$  的生成,阻断 IL-1 $\beta$  生理活性,同时伴有细胞间黏附分子(ICAM)-1 表达的下降,减少中性粒细胞与内皮细胞黏附,从而起到抗炎的作用,保护心肌<sup>[18-19]</sup>。

### 4 调节能量代谢

ATP 酶实际上是蛋白质的一种,主要存在于各细胞膜和细胞器膜表面,主要参与机体的能量代谢与转化和信息传递等。ATP 酶的活性在机体处于缺氧等病理状态时会显著下降。当心肌缺血时,细胞内钙离子超载可以加剧自由基的过氧化损伤,是心肌缺血再灌注损伤的重要机制。细胞膜上的  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATP 酶和  $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$  ATP 酶离子通道具有对抗钙离子超载的功能<sup>[20]</sup>。PNS 能够明显提高大鼠血清中 SOD 含量,降低血清中 MDA、LDH、ET 含量,显著升高心肌组织中  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$  ATP 酶以及总 ATP 酶的含量,促进心肌细胞 ATP 的能量代谢,发挥对心肌的保护作用<sup>[21]</sup>。

线粒体是细胞内的能量工厂,缺血再灌注会导致线粒体膜通透性转换孔(mPTP)开放,导致线

粒体膜电位降低和氧化磷酸化去偶联,释放活性氧,最终引起细胞的死亡。PNS 能降低因心肌缺血再灌注损伤引起的线粒体膜通透, mPTP 关闭,阻碍线粒体跨膜电位下降,起到保护线粒体的作用<sup>[22]</sup>。

### 5 抑制细胞凋亡

心肌缺血再灌注损伤与心肌细胞的凋亡关系密切<sup>[23]</sup>。缺血再灌注损伤最终的病理过程是心肌细胞死亡,表现为细胞核中染色质凝聚并边缘化,核膜崩解,胞质空泡化,细胞固缩,凋亡小体产生。PNS 能够抑制大鼠急性心肌缺血时心肌细胞的凋亡,减轻心肌细胞的损伤,起到保护心肌细胞的作用<sup>[24]</sup>。

Akt 又称蛋白激酶 B(PKB),能够有效调节细胞生存和凋亡信号的通路,研究显示 PI3K/Akt 信号通路调节多种原因导致的细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。PNS 能够激活 PI3K/Akt 通路,促进 Akt 磷酸化,增加 Akt 的活性,对抗细胞凋亡,保护心肌,且其抗细胞凋亡作用在一定范围内存在剂量依赖性<sup>[27-28]</sup>。抑制细胞凋亡的 Bcl-2 蛋白和促进细胞凋亡的 Bax 蛋白的比值决定凋亡是否发生以及凋亡发生的严重程度<sup>[29]</sup>。PNS 能够抑制 Bax 蛋白的表达,提高 Bcl-2/Bax 比值,明显减少心肌细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase)在细胞凋亡的机制中处在中心位置,能够在天冬氨酸残基部位切断肽链。高莹等<sup>[31-32]</sup>研究表明人参皂苷 Re 能够降低炎症因子的水平,抑制下调蛋白 Caspase-3、Caspase-9 的表达,从而减少细胞凋亡,减轻心肌损伤。三七皂苷 R1 通过 ERK 信号通路,调控 P90RSK 及 Nrf2 蛋白活性,抑制 SY5Y 细胞凋亡<sup>[33]</sup>。另外,PNS 中人参皂苷 Rd 在体外模型中能够明显减少心肌细胞线粒体释放所生成的  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 抗氧化应激,抑制线粒体膜电位上升,并可以抑制线粒体释放细胞色素 C 及凋亡诱导因子,通过线粒体途径抑制细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

### 6 调节血管内皮细胞功能

血管内皮细胞参与调控体内很多重要的功能,心肌缺血再灌注发生后,内皮细胞被激活,阻碍了血管活性物质的合成与释放功能,促进收缩血管物质如内皮素分泌,同时血管松弛因子 NO 及前列腺素的生成减少,导致血管的收缩作用增强、血小板聚集,内皮细胞功能障碍而加重心肌的损伤。PNS 通过调节血管内皮生长因子(VEGF)及 KDR/flk-1 的表达,控制 PI3K-Akt-eNOS 通路,促进血管的生成<sup>[35]</sup>。NO 是一种典型的自由基,能调节血管内皮细胞的生长、凋亡和迁移,是促进血管生成重要的调

节因子。此外,人参皂苷 Rg1 可增加大鼠急性缺血心肌组织 VEGF、VEGFR、p-Akt 以及 NO 的表达,促进心肌血管生成<sup>[36-37]</sup>。

## 7 结语

综上所述,PNS 主要通过抗氧化应激、阻滞钙离子超载、抑制中性粒细胞活化黏附、调节能量代谢、抑制细胞凋亡、调节血管内皮细胞功能,减轻心肌缺血再灌注损伤。但是目前缺血再灌注损伤仍然是医学研究的一个难点,中药因其化学成分多样及作用机理复杂,其临床适用范围和治疗剂量尚不明确。皂苷类成分通常具有溶血特性,研究三七总皂苷单体的溶血和抗溶血特点及其量效关系对三七总皂苷的临床应用具有重要的指导意义。另一方面,加强对心肌缺血再灌注损伤的影响因素研究,如自噬,也有助于明晰三七总皂苷的作用机理。此外,三七是我国一味传统中药,功效为活血止血,生理活性广泛,特别在治疗心脑血管系统疾病方面作用独特,深入研究三七的药理作用机制,从细胞、基因或分子水平揭示其药理作用机制,为三七的医疗和保健作用的开发提供科学依据。

## 参考文献

- [1] 张新磊,李明慧,杨少华,等.人参皂苷 Rg1 对心肌肥厚模型大鼠的保护作用及机制研究[J].南京医科大学学报自然科学版,2013,33(3):332.
- [2] 王楠,万建波,李铭源,等.三七治疗动脉粥样硬化的研究进展[J].中草药,2008,39(5):787.
- [3] 白羽,张淑瑶,任杰,等.三七总皂苷注射液治疗脑梗死的多中心研究[J].中国新药与临床杂志,2001,20(4):257.
- [4] 姚小皓,李学军.三七中人参三醇苷对脑缺血的保护作用及其机制[J].中国中药杂志,2002,27(5):371.
- [5] 肖培根.新编中药志[M].北京:化学工业出版社,2002.
- [6] WU J S, TSAI H D, CHEUNG W M, et al. PPAR- $\gamma$  Ameliorates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Injury via Suppressing NF- $\kappa$ B-Driven p22phox Transcription [J]. Molecular neurobiology, 2015:1.
- [7] 何平,杨达宽,朱萍,等.三七总皂苷对新生鼠脑缺氧缺血再灌注损伤时心肌抗氧化系统的影响[J].中国妇幼保健,2010,25(4):531.
- [8] 任小宇,孙桂波,张强,等.三七茎叶皂苷对大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中国药理学通报,2012,28(1):92.
- [9] AVKIRAN M, MARBER M S. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects[J].Journal of the American College of Cardiology,2002,39(5):747.
- [10] 李杏,陈俊秀,孙家钧.三七皂苷对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国药理学报,1990,11(1):26.
- [11] 朱智勇,王晓晴,杨映宁,等.三七总皂苷对慢性低氧大鼠右心室心肌细胞钙电流的影响[J].中国病理生理杂志,2004,20(3):399.
- [12] 缪丽燕,关永源,孙家钧.三七皂苷单体 Rb1 对心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>内流作用的研究[J].中国药理学通报,1996,12(1):39.
- [13] CAI B X, LI X Y, CHEN J H, et al. Ginsenoside-Rd, a new voltage-independent Ca<sup>2+</sup> entry blocker, reverses basilar hypertrophic remodeling in stroke-prone renovascular hypertensive rats[J].European journal of pharmacology,2009,606(1):142.
- [14] GUAN Y Y, ZHOU J G, ZHANG Z, et al. Ginsenoside-Rd from panax notoginseng blocks Ca<sup>2+</sup> influx through receptor-and store-operated Ca<sup>2+</sup> channels in vascular smooth muscle cells[J]. European journal of pharmacology, 2006, 548(1): 129.
- [15] BAI C X, TAKAHASHI K, MASUMIYA H, et al. Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K<sup>+</sup> current and the L-type Ca<sup>2+</sup> current by ginsenoside Re, an ingredient of Panax ginseng, in guinea-pig cardiomyocytes[J]. British journal of pharmacology,2004, 142(3):567.
- [16] VINTEN-JOHANSEN J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury [J]. Cardiovascular research,2004,61(3):481.
- [17] SUN B Z, CHEN L, WU Q, et al. Suppression of inflammatory response by flurbiprofen following focal cerebral ischemia involves the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J].International journal of clinical and experimental medicine,2014,7(9):3087.
- [18] 唐旭东,姜建青,姜大春,等.三七总皂苷对心肌缺血-再灌注中中性粒细胞核因子- $\kappa$ B 活化及其粘附的影响[J].中国药理学通报,2002,18(5):556.
- [19] 郭渝成,唐旭东,顾大勇,等.三七总皂苷对心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中国微循环,2004,8(5):344.
- [20] 王伟,刘齐宁,赵新京.黄芪预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J].西安交通大学学报(医学版),2009,30(6):712.
- [21] 陈社带,陈东波.三七总皂苷对缺血心肌的保护及抗氧化作用的实验研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(4):548.
- [22] 马慧娟,马会杰,吉恩生,等.线粒体和 KATP 在三七总皂苷心脏保护中的作用[J].河北中医药学报,2009,24(3):7.
- [23] EEFITING F, RENSING B, WIGMAN J, et al. Role of apoptosis in reperfusion in jury [J].Cardiovascular Research,2004,61(3):414.
- [24] 韩燕全,龙子江,洪燕,等.冰七滴丸对大鼠急性心肌缺血细胞凋亡的研究[J].中药药理与临床,2005,21(3):40.

- [25] MIKI T, MIRUA T, TANNO M, et al. Impairment of cardioprotective PI3K-Akt signaling by post-infarct ventricular remodeling is compensated by an ERK-mediated pathway[J]. Basic research in cardiology, 2007, 102(2): 163.
- [26] LU Y, ZHOU J, XU C, et al. JAK/STAT and PI3K/AKT pathways form a mutual transactivation loop and afford resistance to oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2008, 21(4): 305.
- [27] 陈少贤, 刘晓颖, 林秋雄, 等. 三七总皂苷抑制心肌细胞凋亡的作用机制研究[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(1): 11.
- [28] 陈少贤, 刘居理, 刘晓颖, 等. 三七总皂苷通过调节 AMPK 抑制心肌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 11: 2027.
- [29] WALENSKY L D. BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death[J]. Cell Death & Differentiation, 2006, 13(8): 1339.
- [30] 顾国嵘, 黄培志, 童朝阳, 等. 血塞通预处理对心肌缺血再灌注损伤的早期保护作用[J]. 中国急救医学, 2005, 25(4): 264.
- [31] 卢秀花. 人参皂苷 Re 对心肌缺血再灌注损伤及线粒体凋亡通路影响的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [32] 高莹, 杨积武, 王艳春, 等. 人参皂苷 Re 对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡及 Caspase-3 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(2): 123.
- [33] MENG X B, SUN G B, WANG M, et al. P90RSK and Nrf2 activation via MEK1/2-ERK1/2 pathways mediated by notoginsenoside R2 to prevent 6-hydroxydopamine-induced apoptotic death in SH-SY5Y cells[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 1.
- [34] YE R, ZHANG X, KONG X, et al. Ginsenoside R<sub>d</sub> attenuates mitochondrial dysfunction and sequential apoptosis after transient focal ischemia[J]. Neuroscience, 2011, 178: 169.
- [35] HONG S J, WAN J B, ZHANG Y, et al. Angiogenic effect of saponin extract from Panax notoginseng on HUVECs in vitro and zebrafish in vivo [J]. Phytotherapy Research, 2009, 23(5): 677.
- [36] 张庆勇. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对急性心肌缺血大鼠的保护作用及其机制[D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [37] 张庆勇, 陈燕萍, 刘芬, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对大鼠急性缺血心肌血管再生的促进作用[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(1): 42.
- 第一作者:** 张毅(1991—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药质量与过程控制。
- 通讯作者:** 徐冰, 医学博士, 副教授。xubing@bucm.edu.cn

收稿日期: 2016-10-21

编辑: 傅如海

(上接第 81 页)

- [19] 马伊磊, 孙文善, 王余民, 等. 微创埋线治疗变应性鼻炎的疗效和生活质量评价[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(4): 338.
- [20] 钟娟, 张勤修, 刘妹芬, 等. 气血调衡是穴位埋线治疗变应性鼻炎的作用机制[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(1): 1.
- [21] 刘敏, 张大铮, 李昕蓉, 等. 穴位埋线调节变应性鼻炎大鼠鼻黏膜免疫微环境的研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(1): 9.
- [22] 付晓红, 张巧玲. 鼻三针配合穴位贴敷治疗变应性鼻炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2009, 28(8): 452.
- [23] 赵红, 刘廷华, 戎萍, 等. 针刺配合穴位敷贴治疗变应性鼻炎临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 211.
- [24] 徐静艳, 陈彧, 陆伟慧, 等. 针罐结合治疗变应性鼻炎 51 例[J]. 中国中医急症, 2012, 21(2): 300.
- [25] 金肖青, 陈益丹. 针刺加拔罐治疗变应性鼻炎 35 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(4): 221.
- [26] 陈益丹, 金肖青, 俞迈红, 等. 针罐结合对中重度变应性鼻炎血清 Eotaxin、ICAM-1 及 ECP 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 170.
- [27] 刘文郁. 针灸联合穴位埋线治疗变应性鼻炎 39 例[J]. 中医研究, 2015, 28(7): 41.
- [28] 陈超, 李迎春, 邱宝珊, 等. 穴位埋线配合针灸治疗变应性鼻炎的远期疗效及生活质量观察[J]. 中国针灸, 2014, 34(5): 439.
- [29] 范智超. 针药并用治疗过敏性鼻炎 46 例[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(7): 490.
- [30] 韩刚, 徐振明, 顾伟. 针药并用治疗过敏性鼻炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 63.
- [31] 肖林, 饶晓花. 针药结合治疗过敏性鼻炎的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(10): 762.
- 第一作者:** 孙路路(1987—), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗过敏性疾病。for2012@126.com

收稿日期: 2016-10-07

编辑: 傅如海