

三七总皂苷预防深静脉血栓的药理研究进展

郭向峰 王春梅 谷涌泉 李建新 黄莹 张建

(首都医科大学宣武医院血管外科,北京100053)

摘要 三七总皂苷(Panax Notoginseng Saponions, PNS)是中药三七的主要成分,广泛应用于血栓性疾病的治疗,如深静脉血栓等。大量研究表明PNS可通过改善内皮功能,降低血液黏度,抑制血小板活化和聚集的作用预防血栓形成。目前大多数关于PNS在血栓性疾病治疗中的研究更多的是关注整体而非个体,由于个体皂苷之间可能存在拮抗和协同作用,因此对于个体皂苷之间的生物活性和机制进行系统比较变得至关重要;同时加强对于三七总皂苷溶血与凝血特点及量效关系的研究,对于PNS的临床应用具有指导意义;另外,血栓弹力图作为反映血液凝固状态的指标,其可能对于PNS的预防血栓形成机制的研究有一定帮助,但目前研究较少。今后,应积极研究以阐明个体皂苷之间的结构-功能关系,溶血-凝血关系,了解PNS的多靶位药理学作用等,同时可应用血栓弹力图等检查手段,以期进一步增强PNS的治疗潜力。

关键词 三七总皂苷;深静脉血栓;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(2019)07-0090-04

基金项目 北京市中医药科技发展资金项目(JJ2015-09);北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(ZYLX201706)

深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis, DVT)是一种严重威胁人类生命健康的疾患,通常由静脉回流受损,内皮损伤或功能障碍和高凝状态引起,常发生于长期卧床和术后康复的病人,其可造成严重的并发症,如肺栓塞(Pulmonary Embolism, PE)和血栓后综合征(Post-thrombotic Syndrome, PTS)等,明显影响患者的生活质量,成为医院内死亡的主要原因之一。目前已经确定的危险因素包括糖尿病、高胆固醇血症、高血压、吸烟、活动性感染、癌症、高龄、肥胖、既往DVT病史、口服避孕药、近期手术、制动和创伤等。而其他的遗传性疾病如因子V Leiden突变,蛋白C和S以及抗凝血酶的缺乏也会增加DVT的发生可能性。目前临床上常用的预防方法包括机械预防和化学预防,机械预防通过弹性压缩装置对下肢的不同部位施加不同的压力来帮助预防DVT;而化学预防包括使用抗凝药,如华法林、低分子肝素和抗血小板药,如阿司匹林等。但化学预防明确存在风险,如肝素诱导的血小板减少症是一种可导致肺栓塞、中风和心肌梗死的并发症^[1-2]。而三七总皂苷(PNS)作为中医的标志性草药之一,早在600年前李时珍在《本草纲目》中就首次记录了其治疗咯血和出血的方法。PNS的主要类型分为三七皂苷

R1,人参皂苷Rb1, Rg1, Rd和Re^[3]。根据目前研究的结果显示PNS具有明显的抑制血栓形成的作用。现将PNS预防深静脉血栓的药理作用机制研究进展概述如下。

1 改善血管内皮功能

1.1 PNS对组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)的影响 血管内皮细胞参与体内很多重要功能的调控,t-PA是一种丝氨酸蛋白酶,由内皮细胞(EC)合成和分泌,在纤维蛋白溶解过程中起着关键作用,t-PA可将纤溶酶原转化为纤溶酶,使血栓的纤维蛋白网络去纤维化,从而防止血栓形成。PAI-1是一种单链球形糖蛋白,由EC合成并释放入血,作为t-PA和尿激酶的有力抑制剂,其可抑制纤维蛋白的溶解,延缓血栓分解,促进血栓生长。有研究证明,三七皂苷R1可通过增加培养的人脐静脉内皮细胞中t-PA mRNA来上调t-PA而不影响尿激酶型PA(u-PA)和PAI-1,其也可以通过增加t-PA和PAI-1之间的复合物形成从而降低PAI-1^[4]。有研究者运用发色底物法测定三七总皂苷Rg1在家兔体内、外对t-PA和PAI-1水平的影响。结果提示三七总皂苷Rg1在体外可抑制PAI-1的活性,提高t-PA活性,呈现出剂量依赖性;而静脉给药提

示:三七总皂苷能降低PAI-1水平,增强t-PA活性,从而我们可得出结论:三七总皂苷Rg1能够有效拮抗PAI-1活性增高和t-PA活性降低所引起的血栓形成作用,达到抗血栓的目的^[5]。也有研究表明,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可以通过激活细胞外信号相关激酶(ERK)和蛋白激酶B(PKB)来诱导主动脉平滑肌细胞(hASMC)上调PAI-1 mRNA和蛋白质水平,三七总皂苷R1可通过此途径抑制PAI-1的产生^[6]。

1.2 PNS对一氧化氮(NO)、前列环素(PGI-2)及内皮素(ET)的影响 EC可产生PGI-2和NO,通过增加血小板细胞环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)表现出抗血栓形成的作用。NO由EC产生,呈脂溶性,可以很快渗透出细胞膜扩散进入平滑肌细胞,从而作用于平滑肌细胞,使其松弛并扩张血管,同时NO也可渗透出细胞膜向上扩散入血液,进入血小板细胞,使血小板活性降低,抑制聚集和向血管内皮黏附,从而防止血栓形成,但NO的合成需要内皮型一氧化氮合酶(eNOS)参与,eNOS在血管内产生NO并协助调节血管功能,其可通过激活可溶性鸟苷酸环化酶和产生环状3'-5'-鸟苷单磷酸盐而产生,由此产生的生物效应包括血管扩张,血管壁结构的调节,局部血液灌注增加,全身血压降低,从而表现出抗血栓作用。唐璐等^[7]应用血塞通(成分为三七总皂苷)治疗脑梗死观察其临床疗效及作用机制,结果提示治疗后NO及NO合成酶活性明显升高,使血管平滑肌松弛,增加血流量,减少血小板聚集,从而减少血栓的发生。

前列环素(PGI-2)是调节血小板功能的主要因素,是血栓素的拮抗剂,能扩张血管并激活血小板膜上腺苷酸环化酶(AC),使血小板内cAMP浓度增加,导致钙离子内流减少,具有很强的抑制血小板聚集作用。PGI-2在血液中很快会变成无活性的6-Keto-PGF1 α 。6-Keto-PGF1 α 是一种强烈扩血管的PGs,也是最强的血小板聚集抑制剂和AC激动剂,可使血小板内cAMP升高。张君利等在血瘀模型的大鼠上应用三七复方颗粒,观察其对PGI-2的影响,结果显示:三七组显著提高了血瘀模型大鼠血浆中的6-Keto-PGF1 α 的含量,抑制血小板聚集,达到抗血栓的目的^[8]。

ET是迄今为止发现的最有效的内源性血管收缩剂。它的作用包括动脉和静脉血管收缩,可导致血管通透性增高,血流减慢,促进血细胞、血小板聚集,血液呈现高凝状态,对心肌细胞有直接正性肌力作

用,对血管平滑肌细胞有生长促进作用,对成纤维细胞有增殖作用。ET的作用是通过2 G-蛋白偶联受体,内皮素-A(ETAR)和内皮素-B(ETBR)介导的,它们广泛分布于哺乳动物器官,包括心脏、肾上腺和外周副交感神经^[9]。ET可通过抑制内皮eNOS的活性,从而降低NO生物利用度和破坏NO依赖性血管舒张,此外,ET可通过Ras依赖性机制增强活性氧(ROS)和局部氧化应激的形成,从而在血管壁中产生有害作用^[10]。ET作为丝裂原活化蛋白激酶途径的兴奋剂,其参与细胞生长和增殖,并可加速动脉粥样硬化的进展^[11]。有研究应用三七总皂苷治疗冠心病心绞痛患者后发现,ET含量明显下降,证明三七总皂苷具有扩张血管,改善微循环,改善缺血、缺氧状态;可以使抑制红细胞、血小板聚集,提高t-PA的活性,增加血流量,从而达到抗血栓的目的^[12]。

1.3 PNS对血管平滑肌细胞的影响 在正常血管中,大多数血管平滑肌细胞(VSMCs)处于静止状态,并具有收缩机制控制血管张力。在疾病状态或血管损伤后,内侧的VSMC可以从收缩到合成表型,重新进入细胞周期,并迁移至内膜^[13],这些共同导致血管重塑和新生内膜形成受损。异常的VSMC增殖是再狭窄和动脉粥样硬化形成和发展的标志。有研究表明,在VSMC中,PNS R1通过ERK/PKB抑制降低TNF- α 诱导的纤维蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的产生,从而起到预防血栓和内皮保护的作用^[6,14-15],同时其可通过抑制PI3K/Akt信号传导途径和调节肌动蛋白来抑制VSMC增殖和迁移能力^[16]。血管平滑肌细胞是动脉粥样硬化发展过程中最重要的细胞成分,其可增高血管壁的组织凝血酶活性,增强抗肝素作用,从而促进纤维蛋白形成。李云华等^[17]探讨三七总皂苷对家兔主动脉粥样硬化的抑制作用,结果显示:在光镜下,12周后PNS治疗组内膜泡沫细胞层明显减少,内膜增生程度不明显;电镜下,内皮细胞基本完整,平滑肌细胞膜完整,由此可得出PNS可保护血管内皮细胞及平滑肌细胞,抑制平滑肌细胞增殖。

2 降低血液黏稠度

2.1 PNS对血液流变学影响 血液黏稠度是一种动态特性,其随管腔直径和流速的变化而变化。血液黏稠度增高或血流速度减慢使血液呈高凝状态,高凝状态是血栓形成的一个重要因素,是凝血、抗凝和纤维蛋白溶解系统之间的不平衡,最终促进血管原位,静脉或动脉血栓形成。血流量减少和停滞使凝血酶等促凝血蛋白酶的积聚可能会克服抗凝通

路并诱发血栓形成。同时,糖尿病、冠心病、急性心肌梗死等均能引起血液黏度增高而使血液流变学异常。有研究证明^[5],PNS能明显改善内皮功能,抑制血小板黏附和聚集,降低血液黏稠度,加快血液流动,达到抗血栓的目的。郭春晓^[18]通过对120例糖尿病周围血管病变疗效分析的观察,可以明显得出血栓组相对于对照组,纤维蛋白原、血浆黏度、全血黏度都有明显下降,说明三七总皂苷在抑制血小板凝集、改善血液黏稠度、增快血流速度等方面具有重要作用。

2.2 PNS对纤维蛋白原的影响 纤维蛋白原(FIB)是由肝细胞合成和分泌的,又称为凝血因子I。在各种病理条件下,纤维蛋白原的异常升高也会增加血液黏稠度,促进血小板黏附和聚集,使血液流变学异常。冠心病、心绞痛、脑梗死等疾病往往会引起高纤维蛋白原血症。有研究通过对脑梗死患者应用血塞通,观察其治疗前后血液流变学及纤维蛋白原含量,结果发现血塞通治疗后患者血液流变学明显改善,纤维蛋白原较前明显降低^[19]。

3 抑制血小板活化和聚集

血小板活化和聚集在血栓形成过程中起到至关重要的作用。凝血酶是最有效的血小板活化剂之一,在止血和血栓形成中起着重要作用^[20-21]。血管壁损伤后,血小板单层开始形成,凝血酶从循环中募集额外的血小板以支持血栓延伸。凝血酶的主要作用是通过G蛋白偶联的蛋白酶激活受体(PARs)介导^[22-25]。人血小板上存在PAR1和PAR4,其均与Gq偶联以激活磷脂酶C β (PLC β),并可诱导蛋白激酶C(PKC)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联的激活。ZHOU Qi等^[26]研究表明,PNS Rg1可抑制凝血酶诱导的血小板活化并降低胶原表面的血小板黏附,抑制血小板聚集,其作用是通过干扰血小板PKC-MAPK途径实现的。同时P-选择素也是反映血小板激活的重要指标,P-选择素也称CD62P或者血小板 α -颗粒膜蛋白(GMP)-140,主要存在于血管内皮细胞的Weibel Palade小体膜及血小板 α 颗粒膜上,当血小板受到刺激而活化时, α 颗粒膜与胞膜迅速融合,导致P-选择素大量表达,从而介导活化内皮细胞与血小板的黏附,以及激活中性粒细胞释放血管活性物质,纤维蛋白原沉积等多种效应,开始形成血栓。因此,测定GMP-140的表达可以反映体内血小板的活化程度及血栓形成倾向。有研究观察三七粉对高脂血症家兔血浆血栓素B₂、GMP-140含量的影响,结果显示:6周后血清甘油三酯明显下降

($P<0.05$),血浆血栓素B₂、GMP-140含量也显著下降($P<0.01$),说明PNS能明显抑制血小板活化功能,预防血栓形成^[27]。

4 结语

DVT是一种常见的疾病,起病隐匿,机制复杂,复发率高,难以治疗,如果同时合并冠心病、糖尿病等疾病,其纤溶和凝血功能紊乱会更加严重,并且对于合并高风险因素的患者是否需要预防DVT仍存在争议,因为常见的预防药物存在许多副作用,例如华法林和阿司匹林,导致其应用受到限制。PNS治疗效果明确,并且长期以来一直用于治疗心血管疾病和血栓性疾病,主要通过提高纤溶功能,抑制血小板聚集,改善血液高凝状态和血液流变学等起到防止血栓形成的作用,其活性成分的分离和鉴定以及潜在分子机制的探索是了解以及发现新型治疗药物必不可少的步骤。但目前大多数关于PNS在血栓性疾病治疗中的研究更多的是关注整体而非个体,由于个体皂苷之间可能存在拮抗和协同作用,因此对于个体皂苷之间的生物活性和机制进行系统比较变得至关重要;同时加强对于三七总皂苷溶血与凝血特点及量效关系的研究,对于PNS的临床应用具有指导意义;另外,血栓弹力图作为反映血液凝固状态的指标,其可能对于PNS的预防血栓形成机制的研究有一定帮助,但目前研究较少。今后,应积极研究以阐明个体皂苷之间的结构-功能关系,溶血-凝血关系,了解PNS的多靶位药理学作用等,同时可应用血栓弹力图等检查手段,以期进一步增强PNS的治疗潜力。

参考文献

- [1] FINNERTY N T, MICHOTA F. Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients[M]/FINNERTY N T, MICHOTA F. eds. Inpatient Anticoagulation. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2011: 107.
- [2] FALCK-YTTER Y, FRANCIS C W, JOHANSON N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e278S.
- [3] 张毅,戴胜云,徐冰,等.三七总皂苷抗心肌缺血再灌注损伤的药理研究进展[J].江苏中医药,2017,49(1):82.
- [4] LIU J J, WANG Y T, QIU L, et al. Saponins of Panax notoginseng: Chemistry, cellular targets and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23(4): 523.
- [5] 郑仁东,韩康生.三七总皂苷对纤溶与凝血功能的影响[J].

- 安徽医药, 2011, 15 (2): 133.
- [6] GE Z R, XU M C, HUANG Y, et al. Cardioprotective effect of notoginsenoside R1 in a rabbit lung remote ischemic postconditioning model via activation of the TGF- β 1/TAK1 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (6): 2341.
- [7] 唐塘, 郭俐宏, 刘刚. 血塞通治疗脑梗死临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22 (5): 512.
- [8] 沈家峰, 任洁, 卢建华. 活血化癥法用于绝经后骨质疏松症文献综述[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26 (11): 1052.
- [9] SKOVSTED G F, KRUSE L S, BERCHTOLD L A, et al. Myocardial ischemia-reperfusion enhances transcriptional expression of endothelin-1 and vasoconstrictor ETB receptors via the protein kinase MEK-ERK1/2 signaling pathway in rat[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0174119.
- [10] GONG N N, GAO C X, CHEN X D, et al. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (4): X1.
- [11] KOSTOV K, BLAZHEV A, ATANASOVA M, et al. Serum concentrations of endothelin-1 and matrix metalloproteinases-2, -9 in pre-hypertensive and hypertensive patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (8): E1182.
- [12] 任真真, 张燕玲, 王星, 等. 三七皂苷类成分的蛋白质相互作用网络分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (11): 2097.
- [13] WANG D, LI L K, DAI T, et al. Adult stem cells in vascular remodeling[J]. *Theranostics*, 2018, 8 (3): 815.
- [14] YANG B R, HONG S J, LEE S M, et al. Pro-angiogenic activity of notoginsenoside R1 in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a chemical-induced blood vessel loss model of zebrafish in vivo[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22 (6): 420.
- [15] YANG Z Z, SHAO Q, GE Z W, et al. A bioactive chemical markers based strategy for quality assessment of botanical drugs: xuesaitong injection as a case study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 2410.
- [16] FANG H H, YANG S L, LUO Y Y, et al. Notoginsenoside R1 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal hyperplasia through PI3K/Akt signaling[J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 7595.
- [17] 李云华, 韦旭斌, 官兵, 等. 三七总皂苷对兔动脉粥样硬化的防治作用[J]. *云南中医中药杂志*, 2016, 37 (2): 61.
- [18] 鄢春晓. 血塞通注射液治疗糖尿病周围血管病变疗效分析[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17 (8): 67.
- [19] 张微微, 李莹. 三七总皂苷用于脑血管病的研究及可能机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14 (6): 663.
- [20] CRAWLEY J T, ZANARDELLI S, CHION C K, et al. The central role of thrombin in hemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (Suppl 1): 95.
- [21] MARTORELL L, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, RODRÍGUEZ C, et al. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99 (2): 305.
- [22] MEHRAN R, BABER U, STEG P G, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study[J]. *Lancet*, 2013, 382 (9906): 1714.
- [23] EDELSTEIN L C, SIMON L M, MONTOYA R T, et al. Racial differences in human platelet PAR4 reactivity reflect expression of PCTP and miR-376c[J]. *Nat Med*, 2013, 19 (12): 1609.
- [24] ZHANG C, SRINIVASAN Y, ARLOW D H, et al. High-resolution crystal structure of human protease-activated receptor 1[J]. *Nature*, 2012, 492 (7429): 387.
- [25] LADAPO J A, BLECKER S, DOUGLAS P S. Physician decision making and trends in the use of cardiac stress testing in the United States[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161 (7): 482.
- [26] ZHOU Q, JIANG L, XU C H, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits platelet activation and arterial thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (1): 57.
- [27] 李韬, 雷波, 冯丽芬, 等. 三七对高脂血症家兔血浆TXB₂、GMP-140含量的影响[J]. *江苏医药*, 2012, 38 (7): 763.
- 第一作者: 郭向峰(1992—), 男, 硕士研究生, 研究方向为血管外科基础与临床。
- 通讯作者: 张建, 医学博士, 主任医师, 教授。
zhangjiandoctor@126.com

收稿日期: 2019-03-18

编辑: 傅如海

坚持中西医并重 传承发展中医药事业