

Research Progress on the Role and Mechanism of Tanshinone II A Sodium Sulfonate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jing Qian

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

Abstract

Tanshinone IIA is a fat-soluble active ingredient extracted from the traditional Chinese medicine *Salvia Miltiorrhiza*, and it has high medicinal value, in the protection of cerebral ischemia, it not only has the effects of anti-inflammatory, anti-oxidation, and inhibition of cell apoptosis, but also significantly improves coronary blood circulation, it can be used clinically for the treatment of coronary heart disease, angina pectoris, and myocardial infarction. Studies have shown that it has a certain effect on the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, this paper reviews the effects and mechanisms of Tanshinone II A on COPD in recent years, and provides references for in-depth research.

Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; Tanshinone IIA sodium sulfonate; mechanism of action; progress

丹参酮 II A 磺酸钠在慢性阻塞性肺疾病中的作用及其机制研究进展

钱晶

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

摘要

丹参酮 II A 是从中药丹参中提取的脂溶性有效成分, 且有较高的药用价值, 在脑缺血保护中既具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用, 还能明显改善冠状动脉血循环, 在临床上可用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的治疗。有研究表明它对慢性阻塞性肺疾病的治疗有一定疗效。因此, 论文综述了近年来丹参酮 II A 对慢阻肺的作用及机制, 为进行深入研究提供参考。

关键词

慢性阻塞性肺疾病; 丹参酮 IIA 磺酸钠; 作用机制; 进展

1 引言

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种以进行性发展、持续气流受限为特征的重大慢性疾病, 患病率高, 在中国 40 岁以上人群达到 8.2%。全球大约有 6 亿人患有 COPD, 截至 2020 年 COPD 将成为世界疾病经济负担的第五位, 在全球致死原因排第三位。COPD 病因和发病机制复杂, 与吸烟等环境因素和内在基因组遗传因素之间交互作用引起 RNA 和蛋白质的表达水平的改变进而引起免疫和代谢机制的平衡失调导致肺组织结构破坏

有关。目前, 认为主要与促炎 - 抗炎、氧化 - 抗氧化、蛋白酶 - 抗蛋白酶等机制失衡导致气道壁和肺泡间隔重构、肺组织结构破坏有关^[1]。

2 丹参酮 IIA 磺酸钠的来源及药理学特征

丹参是一种重要的草药, 从丹参的干燥根和根茎中提取的物质在东南亚国家被临床用于治疗与心肺疾病相关的各种炎症已有数千年的历史^[2]。丹参酮 IIA 磺酸钠是丹参酮 IIA 的水溶性衍生物, 丹参酮 IIA 是丹参的关键成分之一^[3]。STS 或丹参酮 IIA 被证明具有多种药理活性, 如抗氧化、抗肿瘤和抗炎活性^[4]。论文旨在讨论丹参酮 IIA 磺酸钠在慢性阻塞性肺疾病中的作用及其机制的研究进展。

【作者简介】钱晶 (1994-), 女, 内蒙古医科大学在读研究生, 从事慢性阻塞性肺疾病研究。

3 丹参酮 IIA 磺酸钠对 COPD 治疗作用机制研究

3.1 抑制细胞凋亡

COPD 以不完全可逆性气流受限为特征, 其病理基础为气道壁和肺实质的慢性炎症及结构破坏, 最终导致管腔狭窄、肺气肿形成和进行性气流阻力增加, 这一过程称为气道重塑^[5]。气道重塑是由于多因素、多环节共同作用, 并导致结构的改变的一个复杂的病理过程, 有相关研究显示, 气道重塑与上皮间质转化和慢性炎症引起的气道壁损伤修复等病理过程相关。李春凌^[6]等研究发现丹参酮 II A 磺酸钠通过调节 PPAR γ 、NF- κ B mRNA 及蛋白质的表达水平, 抑制气道重塑因子 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2、TNF- α 、IL-6 水平, 防止气道重塑。

3.2 抑制炎症反应

3.2.1 各类炎症细胞和介质参与了慢性阻塞性肺疾病的发生发展

白介素 -1 β (IL-1 β) 是一种重要的前炎症细胞因子, 白细胞介素 -1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 是 IL-1 唯一的内源性拮抗剂, 它可与 IL-1 β 竞争结合 IL-1 受体而有效地拮抗 IL-1 β 所引起的促炎作用, IL-1 β / IL-1Ra 比例失衡参与了 COPD 发生发展^[7]。刘霞等^[8]研究提示丹参酮 II A 治疗 COPD 患者的抗炎效应不是通过抑制前炎症细胞因子 IL-1 β 直接起作用的, 而是通过升高抗炎细胞因子 IL-1Ra 的含量间接从而改善 IL-1 β /IL-1Ra 比例失衡间接发挥作用。

3.2.2 NF- κ B 的激活是 COPD 的发病机制中非常重要的环节

有实验报道, COPD 患者气道上皮 NF- κ B 表达显著增高。另外有研究发现脂多糖进入肺脏后与 Toll 样受体 4(TLR-4) 结合^[9], 通过髓样分化因子 (MyD88) 依赖性和 MyD88 非依赖性两种信号转导途径激活 NF- κ B 和干扰素调节因子 3, 进一步刺激单核细胞、内皮细胞及中性粒细胞合成释放一系列

炎症介质 (如 TNF-Ot、IL-1 等), 介导气道及肺组织的炎症反应^[10]。俞凌^[11]等研究表明丹参酮 II A 能减少 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应, 抑制炎症因子释放, 且该作用可能与其抑制炎症反应的中心通路 NF- κ B 的激活相关。

3.3 改善血液流变

现代医学研究^[12]表明, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者一方面是由于气道感染, 主要为细菌感染和病毒感染, 另一方面因血液流变学异常, 使血液呈现高凝状态。丹参酮 II A 磺酸钠注射液通过纠正患者血液流变学异常, 改善微循环, 增加氧分压, 降低二氧化碳分压缓解症状, 降低 BODE 指数, 改善预后, 提高患者生存质量。

王静^[13]等研究发现参附注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液通过纠正慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血液流变学异常 (见表 1), 改善微循环, 通过增加氧分压和降低二氧化碳分压缓解患者的症状, 降低 BODE 指数改善预后, 提高有效率, 从而有利于延缓病情的进展, 改善症状, 提高患者生活质量且无明显的不良反应发生。这提示在临床常规综合治疗的基础上联合应用参附注射液和丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期效果较好, 可作为治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的一种新方案推广应用。

3.4 降低血液黏度

慢性阻塞性肺病的机制较为复杂, 大量资料表明, 机体凝血-纤溶系统的激活是一个重要因素。D-二聚体作为交联纤维蛋白的降解产物, 是继发性纤溶的特异分子标记物之一, 而大量研究检测 COPD 患者血浆中 D-二聚体水平不同程度高于健康人群 (见表 2)。黄等^[14]研究表明丹参酮 II A 可降低 COPD 急性加重患者的 D-二聚体水平, 提示可有效降低血液黏度。血液黏滞度的下降使血流淤滞及血液高凝状态得以改善, 深静脉血栓和肺栓塞的危险性减少, 通气血流比值改善, 对最终改善 COPD 预后极有意义。因此, 在 COPD 抗感染、纠正缺氧、解痉、平喘等常规治疗的基础上联用丹参酮有良好的效果。

表 1 治疗前后 2 组血液流变学指标比较

组别		全血低切黏度 /mPa.s	全血高切黏度 /mPa.s	血浆比黏度	红细胞沉降率 /(mm/h)	血细胞比容 /%
治疗组	治疗前	11.64 ± 1.31	5.71 ± 0.56	2.42 ± 0.24	25.12 ± 3.23	48.94 ± 4.13
	治疗后	9.46 ± 0.87 ^{##AA}	4.26 ± 0.78 ^{#A}	1.64 ± 0.36 ^{#A}	13.33 ± 2.68 ^{##AA}	37.26 ± 3.82 ^{#A}
对照组	治疗前	12.54 ± 1.36	5.63 ± 0.48	2.48 ± 0.23	26.46 ± 2.74	46.77 ± 3.95
	治疗后	12.28 ± 1.15	5.22 ± 0.63	2.64 ± 0.27	20.28 ± 2.94 [#]	41.63 ± 2.96 [#]

注: 与本组治疗前比较, # P < 0.05, 与对照组治疗后比较 P < 0.05, AA P < 0.01。

表 2 不同肺疾病 D-二聚体水平的比较 (x±s)

组别	n	D-二聚体 (mg/L)	升高率 (例数)
正常对照组	38	0.22 ± 0.14	
气胸	22	0.15 ± 0.12	4.5% (1/22)
支气管哮喘	21	0.28 ± 0.24	19.0% (4/21)
支气管扩张	39	0.30 ± 0.27	17.9% (7/39)
慢性阻塞性肺疾病	208	0.54 ± 1.02	29.8% (62/208)
肺炎	187	0.59 ± 0.89 △	35.3% (66/187)
肺结核	20	0.57 ± 0.46 △△	45.0% (9/20)
肺癌	69	0.56 ± 1.11	31.9% (22/69)

P < 0.05; P < 0.01

4 结语

丹参酮 II A 磺酸钠有多种药理活性,其主要作用机制:减少肺内氧自由基的产生,并能有效清除自由基,发挥抗氧化作用,还能抑制白细胞在肺内的聚集,减少炎性介质的产生,减轻炎症反应,有效保护血管内皮细胞;抑制血小板的聚集、胶原纤维的产生和促纤维蛋白的降解,增强红细胞变形能力,降低血黏度,发挥抗栓、抗凝和降纤作用,有效改善肺循环。丹参酮 II A 磺酸钠能促进肺内皮细胞一氧化氮的合成,抑制内皮素释放,降低肺血管阻力和肺动脉压,改善肺心病患者的临床症状或体征。

参考文献

[1] Fischer B M , Pavlisko E , Voynow J A . Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation[J]. International Journal of COPD, 2011(01):413-421.

[2] Zhang, K., et al., Tanshinone IIA inhibits lipopolysaccharide-induced MUC1 overexpression in alveolar epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol, 2014(01):59-65.

[3] Jiang, Q., et al., Sodium tanshinone IIA sulfonate inhibits hypoxia-induced enhancement of SOCE in pulmonary arterial smooth muscle cells via the PKG-PPAR-gamma signaling axis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016(01):136-149.

[4] Huang, L., et al., Tanshinone IIA attenuates cardiac dysfunction in endotoxin-induced septic mice via inhibition of NADPH oxidase 2-related signaling pathway[J]. International Immunopharmacology, 2015(01):444-449.

[5] 张伟,谷明明,孙璐璐,等. COPD 大鼠肺血管重构与气管重塑的实验研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2013(03):245-248.

[6] 李春陵,朱静雯,王里. 丹参酮 II A 磺酸钠对慢性阻塞性肺疾病气道重塑大鼠 PPARγ、NF-κB 的影响研究 [J]. 贵州医药, 2016(05):466-468.

[7] 郑村,田景伦,刘霞,等. 吸烟对慢性阻塞性肺病患者血清 IL-1B 和 IL-1Ra 的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2008(06):346:348.

[8] 刘霞,田景伦,何书经,等. 丹参酮 II A 对慢性阻塞性肺病患者血清白介素 -1β 和白介素 -1 受体拮抗剂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013(01):32-33.

[9] Yagi, O., K. Aoshiba and A. Nagai, Activation of Nuclear Factor-κB in Airway Epithelial Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration, 2006(05):610-616.

[10] Cronin JG, Turner ML, Goetze L, et al. Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium[J]. Biol Reprod, 2012(02):51.

[11] 俞凌,陈晔. 丹参酮 II A 对 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应的影响及相关机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018(01):4-8.

[12] Esmon C T . Crosstalk between inflammation and thrombosis.[J]. Maturitas, 2004(04):305-314.

[13] 王静,杨宝江,常银竹,等. 参附注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 [J]. 吉林中医药, 2015(07):696-699+700.

[14] 吴晓莲. 肺部疾病患者血浆 D-二聚体水平的变化及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2007(11):1168.