

引用:王夏,杜松,侯唯一,范佩娟,金亚妮,刘燕妮.丹参治疗脑小血管病相关步态障碍的药理学研究进展[J].中医药导报,2026,32(1):154-160.

# 丹参治疗脑小血管病相关步态障碍的 药理学研究进展\*

王 夏<sup>1</sup>,杜 松<sup>1</sup>,侯唯一<sup>1</sup>,范佩娟<sup>1</sup>,金亚妮<sup>1</sup>,刘燕妮<sup>2</sup>

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;

2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

[摘要] 归纳总结丹参及其活性成分治疗脑小血管病(CSVD)相关步态障碍的药理机制。CSVD是一种缓慢进展的脑部血管疾病,其引起的相关步态障碍严重影响患者的生活质量。丹参作为治疗脑血管疾病的常用药物,具有活血化瘀、清热凉血、除烦安神之功效,可通过多靶点、多途径治疗CSVD引起的步态障碍,延缓步态异常进展。丹参中丹参酮类(丹参酮Ⅰ、丹参酮ⅡA、隐丹参酮)、酚酸类(咖啡酸、阿魏酸、丹酚酸)、丹参素类、黄酮类及多糖类等有效成分具有改善脑部微循环、抗氧化反应、抗炎反应、保护血管内皮、抗血小板聚集和抑制血栓形成的作用。

[关键词] 丹参;脑小血管病;步态异常;药理机制;综述

[中图分类号] R282.71 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)01-0154-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.026

## Pharmacological Research Progress of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in Treating Gait Disorders Associated with Cerebral Small Vessel Disease

WANG Xia<sup>1</sup>, DU Song<sup>1</sup>, HOU Weiyi<sup>1</sup>, FAN Peijuan<sup>1</sup>, JIN Yanni<sup>1</sup>, LIU Yanni<sup>2</sup>

(1.Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712046, China;

2.The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China)

[Abstract] This review summarizes the pharmacological mechanisms by which Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) and its active components treat gait impairment associated with cerebral small vessel disease (CSVD). CSVD is a slowly progressive cerebrovascular disorder, and related gait disturbances significantly affect patients' quality of life. As a commonly used agent in cerebrovascular diseases, Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) promotes blood circulation, removes blood stasis, clears heat, cools the blood, alleviates irritability, and calms the mind. It acts through multiple targets and pathways to treat CSVD-induced gait impairment and delay the progression of gait abnormalities. Active components such as tanshinones (including tanshinone I, tanshinone II A, cryptotanshinone), phenolic acids (such as caffeic acid, ferulic acid, salvianolic acids), danshensu, flavonoids, and polysaccharides improve cerebral microcirculation, exert antioxidant and anti-inflammatory effects, protect vascular endothelium, inhibit platelet aggregation, and suppress thrombus formation.

[Keywords] Danshen (*Salvia miltiorrhiza*); cerebral small vessel disease; gait abnormality; pharmacological mechanism; review

脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)是由脑血管结构和功能异常引起的脑内小动脉、毛细血管及小静脉病变<sup>[1-2]</sup>。CSVD的流行病学特征呈现显著的年龄相关性,在50~90岁人群中的患病率约为5%,而在90岁以上人群中的患

病率可达100%。CSVD发病率已超过脑卒中,严重危害老年人的生命健康。CSVD可导致认知障碍、情绪失调和尿失禁等,其引发的步态障碍尤为值得关注。CSVD相关步态障碍主要表现为步速减缓、步幅缩短、步态不对称及平衡协调能力下

\*基金项目:陕西省科技厅重点研发计划项目(2024SF-YBXM-503);国家中医药管理局临床研究课题(1cyj20200913)

通信作者:刘燕妮,女,副主任医师,研究方向为中西医脑血管疾病的基础与临床研究

降。此外CSVD还可引起肺炎、压疮等并发症,严重影响患者生活质量<sup>[9]</sup>。目前西医缺乏CSVD相关步态障碍的特异性治疗药物,均以改善微循环药物和康复训练为主,但由于康复周期长、疗效有限,因此整体疗效并不理想<sup>[4]</sup>。中药可以通过多靶点、多通路发挥治疗作用,且兼具患者依从性高、不良反应小、安全性高等优势<sup>[5]</sup>。丹参作为活血化瘀的代表药物,在治疗CSVD相关步态障碍方面具有重要作用。本文旨在总结丹参及其有效成分治疗CSVD相关步态障碍的药理学研究进展,为临床应用提供思路。

## 1 丹参治疗CSVD相关步态障碍的中医依据

目前中医对CSVD相关步态障碍暂无统一的病名,但其理论渊源可追溯至秦汉时期。《素问·生气通天论篇》<sup>[6]</sup>指出:“汗出偏沮,使人偏枯。”此处偏枯对应现代医学的肢体功能障碍。当“偏枯”累及下肢时,患者便会出现步态异常,这揭示了气血失调与肢体功能障碍的关联性。《金匱要略·中风历节病脉证并治》<sup>[7]</sup>言:“夫风之为病,当半身不遂,或但臂不遂者,此为痹。脉微而数,中风使然。”中风患者常出现肢体偏瘫、麻木、无力等症状,可导致步态异常<sup>[8]</sup>。CSVD引起的步态异常、平衡异常,当属于“骨痿”范畴<sup>[9]</sup>。也有学者从“络病理论”视角阐释脑内微循环障碍,认为“孙络瘀滞”导致气血灌渗失常,肢体运动调控失司,进而引起步态障碍<sup>[10]</sup>。瘀血阻络是导致CSVD引起步态异常的重要原因之一。CSVD导致局部血液运行不畅,血液瘀滞,形成瘀血。其次,老年人气血亏虚,血液运行无力,也可生瘀。气血不荣四肢,从而运动协调性下降<sup>[11]</sup>。除此之外,热邪也是导致CSVD相关步态障碍的重要因素之一。热邪具有炎热、升散、向上的特性,易伤津耗气,使患者气血亏虚,肢体失养;热邪还可扰动心神,使患者的平衡力及感知力下降,加重步态障碍。瘀热互结,阻滞经络,致使气血不畅,热邪灼伤津液,营血瘀滞,进一步加重瘀血。基于此,其治疗原则应以活血化瘀、清热凉血为主。丹参具有活血化瘀、清热凉血、除烦安神之功效,与CSVD相关步态障碍治疗原则相契合。

丹参系唇形科植物干燥根及根茎<sup>[12]</sup>,别名“山参”“紫丹参”“红暖药”“紫党参”“红参”等<sup>[13]</sup>。丹参性苦,味微寒,归心、肝经,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦及凉血消痈之功效。丹参在《神农本草经》<sup>[14]</sup>中被列为上品。《神农本草经》载:“主心腹邪气,肠鸣幽幽如走水,寒热积聚,破癥除瘕,止烦满,益气。”《名医别录》言丹参“主养血,去心腹痼疾、结气,腰脊强,脚痺,除风邪留热”<sup>[15]</sup>。“脚痺”与现代医学CSVD相关步态障碍存在对应关系。《本草纲目》着重阐述其活血化瘀特性,为治疗气滞血瘀型肢体功能障碍提供了理论基础。《本草新编》记载“理骨酸痛……脚痺软能健”,进一步验证了丹参对下肢运动障碍具有改善作用。

## 2 现代医学对CSVD相关步态障碍的认识

2.1 微循环障碍 脑微循环对于保证中枢神经系统功能的正常运行起着十分关键的作用,其障碍会导致多种脑血管疾病的发生。脑微循环障碍作为CSVD相关步态障碍的主要病理机制,可导致脑微血管重建、管腔狭窄甚至闭塞,从而引发

局部低灌注,进一步引起慢性缺血和缺氧<sup>[16-18]</sup>。这种长期的循环异常可导致脑白质、基底节、小脑等运动相关脑区发生结构性损伤,从而影响神经网络的整合功能。临床表现主要为步态不稳、运动协调障碍及步速减慢等异常<sup>[19]</sup>。

2.2 氧化应激 氧化应激是指体内活性氧(reactive oxygen, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等自由基的产生超出抗氧化系统的最大清除能力,从而引起细胞损伤的过程。氧化应激在CSVD相关步态障碍中发挥关键作用。病理状态下,过量的氧自由基可诱导蛋白质、脂质及DNA出现损伤,并发生炎症级联反应<sup>[20]</sup>,从而破坏脑小血管结构和功能,导致血管内皮受损、血脑屏障破坏并出现脑血流调节障碍,进一步引起白质高信号、脑微出血及脑低灌注。上述损伤累及基底节、丘脑、小脑等调控运动的区域时,可引发神经退行性病变与神经网络的调控失灵。临床表现主要为步态不稳、协调性下降及速度调控功能障碍<sup>[21]</sup>。

2.3 炎症反应 炎症反应与CSVD相关步态障碍密不可分。小胶质细胞过度激活时可释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)等炎症因子,直接破坏血脑屏障完整性,从而诱导神经元损伤<sup>[22]</sup>。同时炎症因子可导致脑白质病变、髓鞘纤维破坏及脑微出血,影响神经传导效率,降低大脑对肢体运动的精确控制,从而导致步态障碍<sup>[23-24]</sup>。当病变累及丘脑-基底节等运动区域时,运动信号传递异常,可进一步加重步态障碍。因此,炎症反应主要通过破坏脑血管结构、损伤神经元和干预神经信号传导,导致CSVD相关步态障碍<sup>[25]</sup>。

2.4 血管内皮损伤 血管内皮细胞是血管壁与血液之间的重要屏障,在维持血管稳定性及神经血管偶联中具有重要作用<sup>[26]</sup>。在CSVD中,高血压、高血脂、高血糖等危险因素可引起血管内皮细胞功能障碍,其特征性改变包括内皮血管受损、一氧化氮合成减少、血栓形成及微循环障碍。受损的内皮细胞可释放多种炎症介质,进一步加剧血管收缩、增加血脑屏障通透性,从而引起神经元损伤及脑白质病变,最终引起步态障碍<sup>[27]</sup>。

2.5 血小板聚集与血栓形成 近年来,CSVD在老年群体中的发病率显著升高。首先,衰老本身可导致血管壁弹性及修复能力下降,加之老年患者常合并如高血压、糖尿病、高血脂等多种基础疾病,可共同诱发血管内皮功能障碍。受损的内皮细胞可进一步释放促凝物质,激活血小板并使其黏附、聚集。同时,纤维蛋白原转化为纤维蛋白后形成稳定的血栓,阻碍脑小血管的血流,导致脑组织缺血、缺氧,加剧神经元受损,进而影响神经传导和肌肉控制,最终引发步态障碍<sup>[28]</sup>。

## 3 丹参治疗CSVD相关步态障碍的主要活性成分

丹参的用药部分所含的化学成分主要包括脂溶性二萜醌类(丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮IIA)、水溶性酚酸类(咖啡酸、阿魏酸、丹酚酸B)、丹参素类、黄酮类及多糖类等多种化合物<sup>[29]</sup>。丹参及其活性成分治疗CSVD相关步态障碍的分子机制的研究不断开展,为丹参治疗CSVD相关步态障碍提供了依据。其主要活性成分见表1。

表 1 丹参治疗脑小血管病相关步态障碍活性成分

编号	活性成分	参考文献
1	丹酚酸A	[30-31]
2	丹酚酸B	[31-40]
3	丹酚酸C	[41]
4	丹参酮ⅡA	[34,42]
5	丹参素	[43-46]
6	丹参酮	[47]

#### 4 丹参及其活性成分治疗CSVD相关步态障碍的分子机制

丹参及其活性成分能够通过一系列复杂分子机制发挥治疗CSVD相关步态障碍的作用,主要包括改善脑部微循环、抗氧化反应、抗炎反应、保护血管内皮、抗血小板聚集和抑制血栓形成。主要分子机制见图1<sup>[48]</sup>。

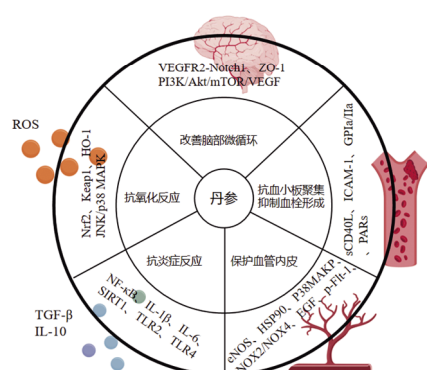


图 1 丹参活性成分治疗CSVD相关步态障碍的分子机制

**4.1 改善脑部微循环** 现代研究发现,丹参的核心水溶性成分丹参素D-(+)-β-(3,4-二羟基苯基)乳酸及其衍生物丹酚酸(丹酚酸B、丹酚酸C)在改善脑部微循环中具有重要作用,可通过多靶点、多通路协同改善CSVD相关步态障碍<sup>[43]</sup>。丹参素可激活小鼠脑梗死模型磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)等信号轴,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达,从而促进血管内皮细胞增殖并促进管腔形成,从而改善血流供应<sup>[44]</sup>。钱思远<sup>[45]</sup>研究表明,丹参素可显著改善血管性痴呆小鼠的运动协调功能,降低神经元损伤评分,提高脑内微血管密度<sup>[49]</sup>。丹参素在神经保护及血管新生中具有重要作用。GAO Q等<sup>[46]</sup>研究发现,在脑缺血再灌注大鼠模型中,丹参素可显著提高Akt1及mTOR的活化程度。该信号通路的激活可使神经元凋亡的关键标志物天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(cleaved Caspase-3)表达下调51.8%,同时坏死-凋亡细胞总数也明显减少,表明丹参素可通过Akt/mTOR通路抑制神经元死亡,进而改善脑微循环障碍。SHEN H P等<sup>[49]</sup>研究证实,丹酚酸C(salvianolic acid C,Sal C)可以通过激活VEGFR2-Notch1信号轴,增强血管生成能力。LIU Y L等<sup>[32]</sup>通过右旋糖酐诱导微循环障碍。结果表明,丹酚酸B(salvianolic acid B,Sal B)注射可有效改善微循环障碍大鼠的微循环,同时Sal B可以通过激活PI3K/Akt通路,促进一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,eNOS)的磷酸化,增加一氧化氮(nitric oxide,NO)的生成,从而改善微循环。(见图2)

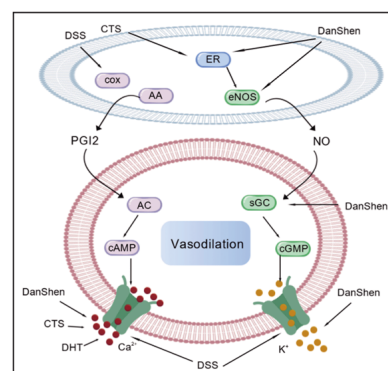


图 2 丹参活性成分改善脑部微循环的分子机制

**4.2 抗氧化反应** 丹参多酚酸作为丹参的有效成分之一,可以有效清除氧自由基、抑制氧化酶活性、增强抗氧化酶活性<sup>[50]</sup>。JI Q Q等<sup>[33]</sup>研究发现,Sal B可以通过促进核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)的核转移,下调Kelch样ECH相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1),上调血红素氧合酶1(Heme Oxygenase-1,HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶1([NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1,NQO1]等抗氧化酶的表达,减少活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生。同时Sal B可抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase,NADPH)[如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NADPH oxidase 2,Nox2)]的活性,减轻超氧化物的生成。在CA/CPR小鼠模型中,Sal B可通过其抗氧化作用改善脑功能、减轻脑损伤并促进神经功能恢复。CHENG Y C等<sup>[34]</sup>研究发现,Sal B可抑制Nox2/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NADPH oxidase 4,Nox4)活性,减轻血管氧化应激损伤;丹参酮ⅡA(tanshinone IIA,TanIIA)能抑制c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)/p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)通路的激活,减少氧化应激诱导的细胞凋亡。此外,Sal B还可增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性,降低丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量,减轻谷氨酸诱导的神经细胞氧化损伤。孙瑞坦等<sup>[51]</sup>研究发现,在局灶性再灌注损伤大鼠模型中,丹参多酚酸可剂量依赖性地减小术后24 h脑梗死面积,改善术后1 d、3 d的神经行为学评分。同时,丹参多酚酸能提高局灶性再灌注损伤大鼠模型脑组织中SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)及胶质细胞源性神经营养因子(glial-cell-line-derived neurotrophic factor,GDNF)水平,说明丹参多酚酸可能通过抑制脂质过氧化,对局灶性脑缺血发挥治疗作用,进一步改善步态障碍。秦文秀等<sup>[52]</sup>研究发现,丹参酮可通激活PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制氧化应激及神经元凋亡,进而减轻神经元损伤,改善步态异常。同时,丹参酮能够抑制线粒体中琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase,SDH)的活性以减少活性氧生成及氧化损伤。吴斌<sup>[53]</sup>研究发现,丹参注射液可显著改善CSVD患者的脑血流速度、血脑屏障通透性、神经功能及步态异常。其相关机制见图3。

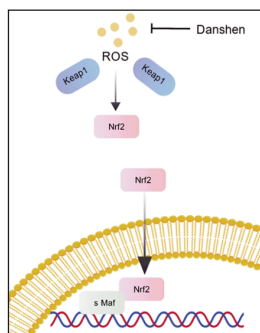


图3 丹参活性成分抗氧化反应的分子机制

4.3 抗炎反应 Sal B可抑制脑缺血大鼠脑组织Toll样受体4(toll-like receptors, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)信号通路,降低核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)转录活性及促炎因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin, IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)]表达。Sal B能激活沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1),抑制NF- $\kappa$ B和肿瘤蛋白P53(Cellular tumor antigen p53, TP53)活性,从而减少促炎细胞因子产生,发挥抗炎作用。Sal B能降低脑缺血大鼠炎症因子水平,上调SIRT1蛋白表达<sup>[35]</sup>。TLR2/4是小胶质细胞表面的关键受体,其激活可触发炎症反应。LING Y等<sup>[30]</sup>研究发现,丹参活性成分丹酚酸A(salvianolic acid A, Sal A)可抑制脑缺血大鼠小胶质细胞TLR2/4活化,阻断MyD88依赖性信号通路,进而减少炎症因子(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )产生,发挥抗炎作用。Sal A能降低小胶质细胞活性,减少神经元凋亡,协同保护脑组织。王伊龙等<sup>[34]</sup>研究发现,丹参的有效成分丹参酮可通过调控NF- $\kappa$ B等信号通路,减少炎症介质的释放,从而保护血脑屏障完整性,缓解CSVD相关的脑组织损伤。李洁等<sup>[35]</sup>研究发现,丹参酮II A可显著降低脑缺血再灌注损伤小鼠模型血清炎症因子水平并下调NF- $\kappa$ B磷酸化,提示其能通过抑制NF- $\kappa$ B过度磷酸化改善CSVD相关步态障碍。裴丽丽等<sup>[36]</sup>研究发现Sal B可通过抑制信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路过度激活,减少神经元凋亡并降低炎症因子释放,减轻神经损伤。此外,丹参注射液可显著改善脑梗死大鼠神经功能,降低脑梗死大鼠大脑皮层炎症因子表达水平<sup>[36]</sup>。其相关机制见图4。

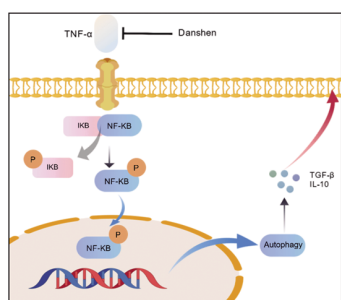


图4 丹参活性成分抗炎反应的分子机制

4.4 保护血管内皮 YANG C K<sup>[42]</sup>等研究发现,Tan II A可通过激活eNOS、抑制蛋白磷酸酶2(protein phosphatase 2,

PP2A)转位以维持eNOS磷酸化状态。同时Tan II A能通过热休克蛋白90(heat-shock protein90, HSP90)增强eNOS稳定性,从而促进NO生成,改善内皮依赖性血管舒张功能,保护血管内皮。此外,Tan II A还能保护内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),逆转TNF- $\alpha$ 诱导的损伤,促进其增殖、迁移及血管生成能力,协同促进内皮修复。WU Y L等<sup>[31]</sup>研究发现,丹参活性成分Sal A可上调闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)表达,抑制p38 MAPK通路,降低缺血再灌注诱导的内皮细胞通透性。Sal A可激活自发性高血压大鼠模型环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/eNOS通路,增加NO生成,逆转内皮功能障碍。同时,Sal B能抑制NOX2/NOX4活性,减少血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖及血管壁增厚。此外,VEGF结合血管内皮生长因子受体1(Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1, Flt-1)/激酶插入区受体(kinase Insert domain receptor, KDR)后,可激活Akt/细胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, Erk1/2)通路,促进内皮细胞增殖与迁移。CHEN J等<sup>[37]</sup>研究发现,Sal B能通过上调VEGF信号通路关键蛋白[VEGF、磷酸化Fms样酪氨酸激酶1(phosphorylated fms-like tyrosine kinase 1, p-Flt-1)、磷酸化激酶插入域受体(phosphorylated kinase insert domain receptor, p-KDR)、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B, p-Akt)、磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, p-Erk1/2)]表达,促进内皮细胞增殖与迁移,修复受损脑小血管内皮并促进血管生成。蒋立勇等<sup>[37]</sup>研究发现,丹参通脉胶囊可显著增加脑缺血大鼠微血管内皮细胞数量,改善神经行为学评分及步态障碍。LU B等<sup>[30]</sup>研究表明,Sal B可显著上调CSVD大鼠磷酸化信号转导与转录激活因子3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)表达,抑制STAT3过度激活诱导的神经元凋亡;同时Sal B能通过激活VEGF/血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)信号通路促进血管生成,协同减轻神经元凋亡。其相关机制见图5。

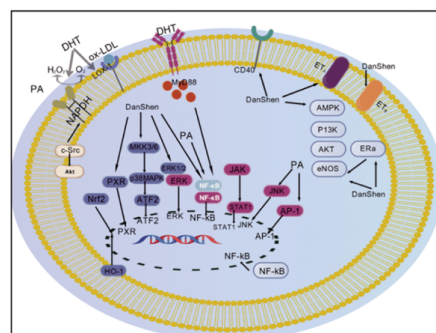


图5 丹参活性保护血管内皮的分子机制

4.5 抗血小板聚集和抑制血栓形成 CSVD发病机制复杂,其中血小板聚集及血栓形成是关键环节。血小板异常聚集于脑小血管形成血栓,从而推动CSVD发展。丹参嗉作为丹参的有效成分之一,可调控血小板活化信号通路,起到抗血小板



聚集及抑制血栓形成的作用,进而缓解CSVD相关步态障碍<sup>[58]</sup>。安祥<sup>[47]</sup>研究发现,丹参嗌注射液联合西药(阿司匹林+氯吡格雷)治疗脑梗死的疗效优于单纯西药,可延长脑梗死患者凝血酶时间(thrombin time,TT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT),改善患者肢体运动功能。徐涛等<sup>[39]</sup>研究发现,丹参通脉胶囊能显著降低缺血性脑血管病模型小鼠血小板聚集率,且作用呈剂量依赖性。丹参通脉胶囊能提高血瘀模型大鼠组织纤维溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,t-PA)活性并降低血浆纤维溶酶原激活抑制剂(plasminogen activator inhibitor,PAI)活性,表明其具有抑制血小板聚集及血栓形成、调节纤溶系统(升高t-PA/降低PAI)的作用。Sal B具有抗血小板聚集和抑制血栓形成的作用。XU S X等<sup>[40]</sup>研究发现,Sal B可剂量依赖性地降低短暂性中动脉闭塞模型大鼠血浆中血小板活化标志P-选择素和可溶性CD40配体(soluble CD40 Ligand,sCD40L)水平;Sal B能通过特异性拮抗血小板糖蛋白Ib/IIa(glycoprotein Ib/IIa, GPIb/IIa)受体,抑制其与胶原黏附;同时,Sal B有拮抗凝血酶的作用。凝血酶作为血栓形成核心因子,可催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白并激活血小板表面的蛋白酶激活受体(protease activated receptors,PARS)。此外,P-选择素可介导血小板-白细胞相互作用加剧炎症;sCD40L可通过结合内皮细胞表面受体蛋白(CD40 Receptor,CD40)受体诱导细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)表达,扩大炎症级联。Sal B能降低P-选择素、sCD40L水平,减轻炎症反应。NEVES M A D等<sup>[59]</sup>研究发现,Sal B能通过直接结合凝血酶催化位点抑制其酶活性,从而阻断纤维蛋白形成和血小板活化。同时Sal B还能干扰血小板表面受体及信号通路,抑制其对凝血酶、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)、胶原等激动剂的响应,减少血小板黏附、聚集和活化标志物释放。此外,Sal B能通过延长PT和APTT,抑制内源性和外源性凝血途径,减少纤维蛋白生成。其相关机制见图6。

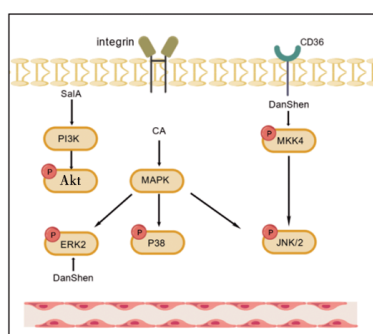


图6 丹参抗血小板聚集和抑制血栓形成的分子机制

## 5 总结与展望

丹参及其活性成分可通过改善脑部微循环、减轻氧化应激与炎症反应、保护血管内皮以及抗血小板聚集等多种途径,在CSVD相关步态障碍的治疗中展现出多通路、多靶点干预的优势。然而,当前研究仍面临很多挑战:(1)现有证据大多数基于动物和体外模型,临床随机对照试验数量有限,缺乏

高质量随机对照试验。其确切疗效与安全性有待考究。(2)丹参主要活性成分如Sal B、Tan II A等存在血脑屏障穿透率低、体内代谢快等药代动力学不足。开发如外泌体、脂质体的靶向递药系统,或通过结构修饰提高其生物利用度,可能是突破当前治疗瓶颈的重要方向。(3)CSVD相关步态障碍的病理机制复杂,丹参各活性成分间的协同/拮抗作用尚未明晰。今后的研究应建立更接近人类疾病特征的类型器官模型或人源化动物模型,深入探究丹参对神经-血管的影响机制。此外,探索丹参与传统西药(如抗血小板药物)的联合用药策略,可为开发中西医结合治疗方案提供新思路。未来研究应着力构建从基础到临床的转化研究体系,通过多中心临床试验验证丹参的临床价值,同时加强质量标准研究,为开发针对CSVD相关步态障碍的药物奠定新的理论基础。

## 参考文献

- [1] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [2] CHOJDAK-ŁUKASIEWICZ J, DZIADKOWIAK E, ZIMNY A, et al. Cerebral small vessel disease: A review[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(3): 349-356.
- [3] MARKUS H S, DE LEEUW F E. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 4-14.
- [4] 张丽丽.半夏白术天麻汤加味治疗风痰阻络型脑小血管病步态及平衡障碍的临床研究[D].合肥:安徽中医药大学, 2024.
- [5] 纪永瑞.补肾活血法治疗肾虚血瘀型脑小血管病患者步态及平衡障碍的疗效研究[D].合肥:安徽中医药大学, 2024.
- [6] 王冰.黄帝内经素问[M].戴铭,张淑贤,林怡,等,点校.南宁:广西科学技术出版社, 2016.
- [7] 张仲景.金匱要略[M].张永泰,李秋贵,整理.北京:中国中医药出版社, 2022.
- [8] 申斐,关东升,李歌,等.脑小血管病中医病名探析[J].医学争鸣, 2021, 12(3): 24-27.
- [9] 朱心怡.脑小血管病相关白质病变的中医证候学及活络益脑方的初步干预研究[D].北京:北京中医药大学, 2021.
- [10] 朱心怡,王雨晴,张昕洋,等.由脑小血管病相关脑白质损伤引起的步态障碍的中西医研究进展[J].现代中西医结合杂志, 2022, 31(1): 142-146.
- [11] 樊玲,杨欢,罗宇,等.脑小血管病患者血清尿酸水平和步态障碍之间的相关性[J].现代生物医学进展, 2020, 20(10): 1897-1900.
- [12] 周敬凯,梁威,傅榕冰,等.2020年版《中华人民共和国药典》(一部)收录的根及根茎类中药功能及应用分析[J].亚太传统医药, 2024, 20(8): 191-195.
- [13] 罗兴洪,赵霞.丹参的传说[J].中国中医药现代远程教育, 2016, 14(7): 99.
- [14] 神农本草经[M].广州:广东科学技术出版社, 2022.

- [15] 陈芳,杨卫平.名医别录彩色药图[M].贵阳:贵州科技出版社,2017.
- [16] 姚宇晴,陈璐,李德坤,等.丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环及促进血管生成的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2023,46(1):216-224.
- [17] 孙环宇,许晴,张燕欣,等.丹参类制剂及丹参活性成分改善脑循环作用机制的研究进展[J].药物评价研究,2020,43(8):1496-1500.
- [18] GUAN Y Y, LIU J, GU Y K, et al. Effects of hypoxia on cerebral microvascular angiogenesis: Benefits or damages[J]. Aging Dis, 2023, 14(2):370-385.
- [19] LI H, JACOB M A, CAI M F, et al. Regional cortical thinning, demyelination and iron loss in cerebral small vessel disease[J]. Brain, 2023, 146(11):4659-4673.
- [20] XEPAPADAKI E, ZVINTZOU E, KALOGEROPOULOU C, et al. The antioxidant function of HDL in atherosclerosis[J]. Angiology, 2020, 71(2):112-121.
- [21] 刘宇蕾,杨志奇,尹榕.氧化应激在脑小血管病认知障碍中的作用机制[J].神经解剖学杂志,2024,40(3):391-394.
- [22] 罗文倩,韦婷,刘彬,等.脑小血管病与血清炎症生物标志物关系及潜在治疗靶点的研究进展[J].中国医药,2024,19(12):1893-1897.
- [23] 苏岑,靳彪,赵康仁,等.脑小血管病步行功能障碍患者的MRI总负荷评估与其生活质量的相关性研究[J].中国医药导报,2021,18(17):85-89.
- [24] HAO X L, ZHANG W W, JIAO B, et al. Correlation between retinal structure and brain multimodal magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15:1088829.
- [25] MAO H J, ZHANG J X, ZHU W C, et al. Basal Ganglia and brainstem located cerebral microbleeds contributed to gait impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 94(3):1005-1012.
- [26] 瞿凯,邱菊辉,王贵学.血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):1-6.
- [27] 张晨新,曲怡,王建波,等.针刺调节Ghrelin对高血压大鼠血管内皮损伤保护机制研究[J].针灸临床杂志,2020,36(12):69-73.
- [28] YE T, ZHANG X J, LI G S, et al. Biomechanics in thrombus formation from direct cellular simulations[J]. Phys Rev E, 2020, 102(4-1):042410.
- [29] MA X K, ZHANG L, GAO F J, et al. Salvia miltiorrhiza and Tanshinone IIA reduce endothelial inflammation and atherosclerotic plaque formation through inhibiting COX-2[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167:115501.
- [30] LING Y, JIN L, MA Q X, et al. Salvianolic acid A alleviated inflammatory response mediated by microglia through inhibiting the activation of TLR2/4 in acute cerebral ischemia-reperfusion[J]. Phytomedicine, 2021, 87:153569.
- [31] WU Y L, XU S W, TIAN X Y. The effect of salvianolic acid on vascular protection and possible mechanisms[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:5472096.
- [32] LIU Y L, ZHOU X Y, XUAN L J. Magnesium lithospermate B ameliorates microcirculation perfusion in rats by promoting vascular NO production via activating the PI3K/AKT pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(8):1010-1018.
- [33] JI Q Q, LI Y J, WANG Y H, et al. Salvianolic acid B improves postresuscitation myocardial and cerebral outcomes in a murine model of cardiac arrest: Involvement of Nrf2 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:1605456.
- [34] CHENG Y C, HUNG I L, LIAO Y N, et al. Salvia miltiorrhiza protects endothelial dysfunction against mitochondrial oxidative stress[J]. Life (Basel), 2021, 11(11):1257.
- [35] LING C L, LIANG J M, ZHANG C, et al. Synergistic effects of salvianolic acid B and puerarin on cerebral ischemia reperfusion injury[J]. Molecules, 2018, 23(3):564.
- [36] 裴丽丽,孙贵才,王弟.丹酚酸B抑制骨髓间充质干细胞氧化损伤及促进分化为心肌样细胞[J].中国组织工程研究, 2021, 25(7):1032-1036.
- [37] CHEN J, WANG Y C, WANG S F, et al. Salvianolic acid B and ferulic acid synergistically promote angiogenesis in HUVECs and zebrafish via regulating VEGF signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283:114667.
- [38] WANG W, HU W L. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):3146-3151.
- [39] 徐涛,马淑媛,孙付军,等.丹参通脉胶囊对血瘀大鼠的影响[J].中外医疗,2020,39(24):4-7.
- [40] XU S X, ZHONG A Q, MA H N, et al. Neuroprotective effect of salvianolic acid B against cerebral ischemic injury in rats via the CD40/NF- $\kappa$ B pathway associated with suppression of platelets activation and neuroinflammation[J]. Brain Res, 2017, 1661:37-48.
- [41] SHEN H P, PEI H Y, ZHAI L P, et al. Salvianolic acid C improves cerebral ischemia reperfusion injury through suppressing microglial cell M1 polarization and promoting cerebral angiogenesis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110:109021.

- [42] YANG C K, MU Y G, LI S H, et al. Tanshinone II A: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1321880.
- [43] XU M F, WANG L Q, LI G L, et al. Danshensu reduces neuronal excitability by enhancing potassium currents in bushy cells in the mouse cochlear nucleus[J]. *Neuroreport*, 2024, 35(10): 638–647.
- [44] JIA H N, QI X Y, WU H J, et al. Danshensu enhances cerebral angiogenesis in mice by regulating the PI3K/Akt/mTOR/VEGF signaling axis[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(4): 607–613.
- [45] 钱思远. 丹参素通过改善脑微循环障碍减轻血管性痴呆小鼠的神经元损伤[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [46] GAO Q, DENG H, YANG Z F, et al. Sodium danshensu attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting AKT1[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 946668.
- [47] 安祥. 丹参川芎嗪注射液联合双联抗血小板在急性脑梗死治疗中的应用效果[J]. *医药前沿*, 2024(25): 123–125, 128.
- [48] 郭嘉宁, 倪晓晨, 张开源, 等. 丹参及其活性成分抗结直肠癌的分子机制研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2025: 1–11 (2025-01-21). <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syx.20250621>.
- [49] 陈宗军, 陈政雄, 蔡杨靖. 丹参多酚酸对脑梗死小鼠血管微循环的影响[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 761–766.
- [50] LU B, LI J H, GUI M T, et al. Salvianolic acid B inhibits myocardial I/R-induced ROS generation and cell apoptosis by regulating the TRIM8/GPX1 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1458–1468.
- [51] 孙瑞坦, 朴翔宇, 蔡鸣, 等. 丹参多酚酸治疗局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠对神经行为及因子水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(14): 1057–1060.
- [52] 秦文秀, 许军峰, 杨婷, 等. 丹参酮 II A 治疗缺血性脑卒中后神经损伤的信号通路研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(6): 705–713.
- [53] 吴斌. 注射用丹参多酚酸对脑小血管病患者认知功能影响的临床研究[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 305–307.
- [54] 王伊龙. 脑小血管病的诊治现状及未来探索之路[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(4): 363–374.
- [55] 李洁, 车玉琴. 丹参酮 II A 抑制 NF- $\kappa$ B 磷酸化发挥对脑缺血再灌注大鼠抗炎作用机制研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2021, 31(2): 163–166.
- [56] BIAN F M, KANG S J, CUI H H, et al. The clinical efficacy of compound Danshen injection on acute cerebral infarction and on the changes in the CRP, D-dimer, and IL-6 levels[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 8126–8133.
- [57] 蒋立勇, 张铁军, 马淑媛, 等. 丹参通脉胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠的作用[J]. *药学研究*, 2020, 39(10): 565–568.
- [58] 赵秀娟. 丹参川芎嗪注射液联合双联抗血小板治疗老年急性脑梗死的疗效观察[J]. *北方药学*, 2024, 21(2): 109–111.
- [59] NEVES M A D, NI T T, MACKEIGAN D T, et al. Salvianolic acid B inhibits thrombosis and directly blocks the thrombin catalytic site[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 8(4): 102443.

(收稿日期: 2025-06-06 编辑: 蒋凯彪)

(上接第153页)

- [80] QI X M, ZHANG W Z, ZUO Y Q, et al. Nrf2/NRF1 signaling activation and crosstalk amplify mitochondrial biogenesis in the treatment of triptolide-induced cardiotoxicity using calycosin[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 41(1): 2.
- [81] WANG L, ZHAO X Q, DING J W, et al. Oridonin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting NLRP3 and activating Nrf2 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1993–2005.
- [82] ZHU Z B, SONG K, HUANG W J, et al. Si-Miao-yong-an (SMYA) decoction may protect the renal function through regulating the autophagy-mediated degradation of ubiquitinated protein in an atherosclerosis model[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 837.
- [83] RIM H K, CHO W, SUNG S H, et al. Nodakenin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophage cells by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 and nuclear factor- $\kappa$ B pathways and protects mice from lethal endotoxin shock[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(3): 654–664.
- [84] WANG T T, YANG C Y, PENG L, et al. Qi Shen Yi Qi pill inhibits atherosclerosis by promoting TTC39B-LXR mediated reverse cholesterol transport in liver[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155192.

(收稿日期: 2025-06-28 编辑: 蒋凯彪)