

丹参酮 II_A 改善心肌梗死的研究进展

蒋曼¹, 安素¹, 何璐瑶^{2*}

1. 重庆医科大学附属大足医院 心血管内科, 重庆 402360

2. 重庆医科大学附属大足区人民医院 心内科, 重庆 402360

摘要: 心肌梗死已成为威胁人类健康的重要疾病之一。丹参酮 II_A 是从丹参中提取的有效成分, 具有多种药理活性, 可通过舒张血管、延缓心肌纤维化进程、抑制心肌细胞凋亡、减轻炎症反应、降低氧化应激反应、促进新生血管形成发挥治疗心肌梗死的作用。综述了丹参酮 II_A 改善心肌梗死的药理作用研究进展, 希望为丹参酮 II_A 的临床应用提供参考。

关键词: 丹参酮 II_A; 心肌梗死; 舒张血管; 心肌纤维化; 细胞凋亡; 炎症反应; 氧化应激反应; 新生血管形成

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3264-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.043

Research progress on improvement of myocardial infarction by tanshinone II_A

JIANG Man¹, AN Su¹, HE Luyao²

1. Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China

2. Department of Cardiology, The Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China

Abstract: Myocardial infarction has become one of the important diseases threatening human health. Tanshinone II_A is an active ingredient extracted from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, with various pharmacological activities. Tanshinone II_A can treat myocardial infarction by dilating blood vessels, delaying the progression of myocardial fibrosis, inhibiting myocardial cell apoptosis, reducing inflammatory response, lowering oxidative stress response, and promoting neovascularization. This article reviews the pharmacological research progress of tanshinone II_A in improving myocardial infarction, hoping to provide reference for the clinical application of tanshinone II_A.

Key words: tanshinone II_A; myocardial infarction; dilate blood vessel; myocardial fibrosis; cell apoptosis; inflammatory response; oxidative stress response; neovascularization

心肌梗死在过去几十年中发病率和死亡率迅速增加, 已成为威胁人类健康的重要疾病之一^[1]。心肌梗死后心肌细胞发生细胞代谢紊乱、钙稳态受损、活性氧超负荷分泌、炎症反应、心肌纤维化、心室重构、心肌细胞凋亡等多种病理变化, 造成心肌缺血缺氧损伤, 心功能显著下降^[2]。尽管经皮冠状动脉介入术和冠状动脉搭桥手术等再灌注治疗策略使心肌梗死患者的生存率有所提高, 但许多患者仍然有严重的心脏重构和心力衰竭, 影响患者预后^[3]。近年来中药在防治心肌梗死的治疗作用受到广大学者的关注。丹参酮 II_A 是从丹参中提取的有

效成分, 具有抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化、舒张血管等多种药理活性, 可用于治疗心脑血管疾病、关节炎、肝炎的治疗^[4]。丹参酮 II_A 可通过舒张血管、延缓心肌纤维化进程、抑制心肌细胞凋亡、减轻炎症反应、降低氧化应激反应、促进新生血管形成发挥治疗心肌梗死的作用。本文综述了丹参酮 II_A 改善心肌梗死的药理作用研究进展, 希望为丹参酮 II_A 的临床应用提供参考。

1 舒张血管

心肌梗死可导致灌注动脉平滑肌和心肌细胞发生钙超载, 诱发心肌除极, 导致心肌收缩张力下

收稿日期: 2024-09-19

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目 (CSTB2024NSCQ-MSX1301)

作者简介: 蒋曼 (1995—), 女, 护师, 本科, 研究方向为心血管内科护理。E-mail: 1075827376@qq.com

*通信作者: 何璐瑶 (1996—), 女, 护师, 本科, 研究方向为心血管内科护理。E-mail: 2267324547@qq.com

降,无法有效舒张^[5]。刘家军等^[6]使用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠治疗舌下注射用垂体后叶素诱导的急性心肌梗死大鼠,以0.01 mol/L 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠进行灌流可显著降低大鼠心肌组织间液中心肌肌钙蛋白T、Ca²⁺水平,增强心肌收缩力和降低心率,显著降低 $\pm LVdp/dt_{max}$ 水平,结果表明丹参酮Ⅱ_A可通过避免钙超载促进冠状动脉舒张,对心肌发挥保护作用。杨萍等^[7]研究使用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠干预注射垂体后叶建立的急性心肌梗死大鼠,0.1 μ mol/L 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠灌流可提高大鼠的左室射血分数(LVEF)、左室收缩峰压(LVSP),降低心率(HR),显著降低 $\pm LVdp/dt_{max}$ 水平,证实丹参酮Ⅱ_A可通过防止动脉平滑肌钙超载以提高心肌收缩力,发挥心脏保护作用。苏亚平等^[8]使用丹参酮Ⅱ_A注射液治疗左前降支结扎建立的急性心肌梗死大鼠,2、4 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A可降低心肌梗死坏死区面积和缺血范围,降低钙调素依赖性蛋白激酶(CaMK)、CaMK II基因表达和Q波水平,提高心肌收缩力和HR,改善舒张张力,表明丹参酮Ⅱ_A可通过调控CaMK II的表达以避免钙超载,减轻心肌缺血缺氧损伤。

2 延缓心肌纤维化进程

2.1 抑制血管紧张素(Ang)/转化生长因子(TGF)/骨膜蛋白(PN)信号通路

心肌梗死可促使心肌组织中肾素-血管紧张素系统(RAS)激活,促进Ang II的表达,激活Ang/TGF/PN信号通路,以促进下游PN蛋白的表达,加重心肌细胞中成纤维细胞的黏附和胶原蛋白的增生,导致左室重构^[9]。汪德坤等^[10]使用丹参酮Ⅱ_A治疗心肌梗死大鼠,0.1、0.2、0.4 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A以浓度相关性降低梗死面积和左室质量指数和血清Ang II、PN、TGF- β 1的水平,有效抑制心肌细胞中PN、TGF- β 1和心肌血管周围胶原面积、心肌胶原容积分数,提示丹参酮Ⅱ_A可通过抑制ANG/TGF/PN信号通路降低心肌重构进程。林冬铭等^[11]使用丹参酮Ⅱ_A治疗足底电击建立的血瘀型急性心梗大鼠,10 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A可提高大鼠LVEF、左室短轴缩短率(FS)的水平,降低左心室收缩末期内径(LVDS)、左心室舒张末期内径(LVDD)的水平,明显改善大鼠血流动力学水平,降低梗死面积,提示其机制与减轻大鼠心室重构有关。

2.2 调控白细胞介素(IL)-33/ST2轴

IL-33/ST2参与心脏重塑,可通过增强促纤维化2型细胞因子分泌加快心肌纤维化进程,还能诱发

炎症反应,间接刺激心肌纤维化进程^[12]。许星明^[13]使用丹参酮Ⅱ_A治疗左前降支结扎建立的心肌梗死大鼠,7.5、15.0、30.0 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A可显著降低大鼠的病死率和脂肪指数、心脏指数,降低大鼠血清中心肌肌钙蛋白I(cTnI)、氨基末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)的水平,改善大鼠的超声心动图的水平,降低心肌细胞炎症细胞浸润、纤维细胞厚度、梗死面积,表明丹参酮Ⅱ_A可通过调控IL-33/ST2轴降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,抑制心肌组织中核因子- κ B(NF- κ B)、TGF- β 1的表达,减轻心肌纤维化进程,缓解心室重构进程。

2.3 抑制TLR4/髓样分化因子(MyD88)/NF- κ B信号通路

TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活可介导多种炎症因子分泌,进而刺激成纤维细胞的激活,促进心肌纤维化形成,加重心肌梗死引起的心肌重构^[14]。杨玉春等^[15]使用5、20 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A治疗心肌梗死大鼠,丹参酮Ⅱ_A可显著改善大鼠的心功能,改善超声心电图指标,减轻心室壁变厚、颜色变深、表面不光滑等形态学改变,缩小梗死面积,降低心肌纤维变长、变粗、紊乱等病理学改变和心肌纤维化程度,结果表明丹参酮Ⅱ_A可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活,以延缓心肌纤维化进程,改善心脏形态。

2.4 调节基质金属蛋白酶(MMP)-9/基质金属蛋白酶抑制因子(TIMP)-1平衡

MMP-9可降解心肌间质胶原蛋白,消化分解细胞外基质的各种成分,TIMP-1可抑制MMP-9的活性,MMP-9、TIMP-1相关作用调控细胞外基质的生成和代谢,心肌梗死可导致MMP-9/TIMP-1失衡,加快心肌的纤维化进程^[16]。马世玉等^[17]使用丹参酮Ⅱ_A干预左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠,70 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A可降低大鼠心房颤动诱发率和持续时间,减轻心肌细胞间质胶原蛋白、纤维化面积,降低心房组织中羟脯氨酸、胶原蛋白(Col I、Col II)蛋白表达,结果证实丹参酮Ⅱ_A可通过调节MMP-9/TIMP-1平衡以抑制心房纤维化进程。

2.5 抑制miR-376b-5p的表达

miR-376b-5p参与心肌纤维化进程,可通过调控RhoA/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)、TGF- β 1/SMAD信号通路调控心肌组织中的炎症反应,刺激心肌重构进程^[18]。胡月华等^[19]使用5 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A治疗冠状动脉前降支结扎法建立的心肌

梗死大鼠,丹参酮 II_A 降低心肌细胞中 miR-376b-5p 的表达,显著降低大鼠血清中乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、IL-1 β 、TNF- α 的水平,减轻心肌细胞纤维断裂、排列紊乱、细胞间隙大等病理改变,抑制心肌细胞中 Col I、Col II、 α -SMA、TGF- β 1、p-Smad2/3、RhoA、ROCK1、ROCK2、FN 蛋白的表达,结果表明丹参酮 II_A 通过抑制 miR-376b-5p 的表达以减轻心室重构的进程。

2.6 上调 miR-29b 的表达

miR-29b 参与 TGF- β 1/Smad3 调控心肌纤维化的进程,通过抑制 miR-29b 的表达发挥抗纤维化作用^[20]。Yang 等^[21]使用丹参酮 II_A 干预左前降支结扎建立的心肌梗死大鼠,5、10、15 mg/kg 丹参酮 II_A 可显著改善大鼠的心功能,抑制心肌组织中 TGF- β 1、 α -SMA、Col I/III 的表达,通过上调 miR-29b 的表达以减轻心肌纤维化进程。

3 抑制心肌细胞凋亡

3.1 抑制促凋亡蛋白的表达

细胞凋亡是心肌梗死造成心肌损伤的主要病理机制,半胱天冬酶 (Caspase) -3 是细胞凋亡的执行蛋白,Bax 为诱导凋亡基因^[22]。郭洁等^[23]使用丹参酮 II_A 治疗急性心肌梗死大鼠,30 mg/kg 丹参酮 II_A 可提高大鼠 LVEF、FS 的水平,降低 LVDS、LVDD 的水平,可见其通过抑制 Caspase-3、Bax 促凋亡蛋白的表达以降低心肌细胞的凋亡率。

3.2 激活 Notch 通路

Notch 通路可调控细胞自噬,通过促进 Hes1 信号分子转录,抑制下游磷酸酶和张力蛋白同系物 (PTEN) 的表达,影响由 PTEN 介导的细胞自噬^[24]。武爽等^[25]使用 50 mg/kg 丹参酮 II_A 可提高心肌梗死大鼠的 LVEF、LVFS 的水平,降低血清中 LDH、CK-MB、CK 的水平,降低 Beclin 1 的蛋白、微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) II/LC3 I、p62 的表达,提高心肌组织中 Notch1、HIF-1 α 、Hes1、PTEN 的表达,表明丹参酮 II_A 可通过激活 Notch 通路以抑制心肌细胞自噬作用,发挥心肌保护作用。

3.3 促进 Bim 的表达

Bim 主要位于内质网核膜上,可通过降低线粒体缺血缺氧性损伤,降低心肌梗死引起的心肌细胞凋亡^[26]。Fang 等^[27]使用丹参酮 II_A 治疗手术建立的心肌梗死大鼠,10 mg/kg 丹参酮 II_A 可显著降低心肌梗死面积,提高 LVFS、LVEF 的水平,降低 LVEFDD、LVESD 的水平,提高 Bcl-2 的表达,降

低 Caspase-3、凋亡酶激活因子 1 (Apaf-1)、Cyto-c 的水平,以时间相关性提高心肌细胞的活力,通过促进心肌细胞中 Bim 的表达以保护线粒体功能,发挥抗细胞凋亡作用,以减轻心肌梗死的损伤。

3.4 抑制线粒体自噬

心肌组织缺血缺氧可引发过度氧化应激反应,诱导线粒体自噬反应,造成促凋亡蛋白的表达,加重心肌细胞损伤^[28]。王佳南等^[29]使用 20、50、100 mg/kg 丹参酮 II_A 治疗急性心肌梗死大鼠,以浓度相关性提高 HR、平均动脉压 (MAP) 水平,减轻心肌组织中 cTnI、CK-MB、MB 的表达,降低心肌组织的病理损伤和心肌细胞凋亡,显著降低心肌组织中 Beclin 1 的蛋白和 LC3 II/LC3 I 的水平,结果提示丹参酮 II_A 可通过抑制线粒体自噬以减轻心肌梗死引起的心肌损伤。

3.5 激活间质细胞衍生因子-1/趋化因子受体 4 (SDF-1/CXCR4) 轴

SDF-1/CXCR4 轴可通过抑制炎症因子的释放降低相关受体相结合,抑制促凋亡基因的表达,提高抗凋亡基因的表达,以降低细胞凋亡,减轻心肌梗死的损伤^[30]。唐志爱等^[31]使用 1、2、4 mg/kg 丹参酮 II_A 治疗急性心肌梗死大鼠,以浓度相关性降低血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,提高 LVEF 和降低 LVEDV、LVESV 的水平,降低心肌组织中 Bax、Caspase-12、Caspase-3 基因和提高 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 基因的表达,减轻心肌坏死细胞脱落和炎症细胞浸润的病理学改变,表明丹参酮 II_A 可通过激活 SDF-1/CXCR4 轴以降低急性心肌梗死引起的心肌细胞凋亡。

3.6 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路

TLR4/NF- κ B 参与炎症反应和细胞凋亡,可通过促使 Caspase-1 的表达促进炎症小体引起的细胞凋亡^[32]。Chai 等^[33]采用 1.5 mg/kg 丹参酮 II_A 治疗左前降支结扎建立的心肌梗死大鼠,丹参酮 II_A 可有效改善大鼠的心功能,降低 NT-proBNP,减轻心脏肌纤维紊乱、炎症细胞浸润、胶原纤维沉积等病理改变,减轻细胞凋亡和恢复心肌细胞活力,降低心肌组织中 NOD 样受体家族蛋白 3 (NLPR3)、Caspase-1、IL-1 β 、GSDMD-N 的水平,结果证实丹参酮 II_A 可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路以减轻心肌细胞凋亡。

3.7 抑制电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 表达

VDAC1 的过表达可促进促凋亡因子的释放,

可加重线粒体功能障碍,加剧心肌梗死引起的心肌细胞凋亡^[34]。Hu等^[35]使用丹参酮II_A干预H9C2心肌细胞,8、16 μmol/L丹参酮II_A可显著减轻心肌细胞的缺血缺氧损伤和铁死亡,提高细胞的活力,提高谷胱甘肽(GSH)、GSH还原型与氧化型比值的水平,降低心肌细胞凋亡率和Caspase-3的表达,提高Bcl-2/Bax的比值,结果证实丹参酮II_A可通过抑制VDAC1的表达以降低心肌细胞凋亡。

4 减轻炎症反应

4.1 调控磷酸甘油醛激酶1/丙酮酸脱氢酶激酶1(PGK1/PDHK1)通路

PGK1/PDHK1可调节巨噬细胞的代谢和表型,抑制PGK1向线粒体转移,促进M2型分化,减轻炎症因子分泌^[36]。杨智慧^[37]使用丹参酮II_A治疗心肌梗死小鼠,20 mg/kg丹参酮II_A改善小鼠的心脏功能,降低心肌炎性细胞浸润、纤维化和多种炎症因子表达,提高M2型巨噬细胞比例,促进组织修复,结果证实丹参酮II_A可通过调控PGK1/PDHK1通路以调节巨噬细胞M2表型,以保护心肌细胞。

4.2 抑制沉默信息调节因子1(SIRT1)/NF-κB信号通路

心肌缺血可促使SIRT1活化,进而诱导TLR4/NF-κB的活化,诱发多种促炎因子的表达,加重心肌的损伤,增加心肌梗死面积^[38]。Ding等^[39]使用丹参酮II_A治疗心肌梗死小鼠,30 mg/kg丹参酮II_A可显著降低小鼠的梗死面积,改善心脏功能,抑制心肌组织中TLR4、IL-6、Bax基因表达,提高Bcl-2基因表达,结果证实丹参酮II_A可通过抑制SIRT1/NF-κB信号通路以减轻心肌的炎性损伤。Mao等^[40]使用丹参酮II_A治疗左前降支结扎建立的心肌梗死小鼠,0.5 mg/kg丹参酮II_A可显著降低大鼠的心肌细胞凋亡,改善心功能,降低心脏质量指数,降低心肌组织中TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1、IL-18的表达,通过抑制NF-κB的激活显著降低心肌细胞的炎症反应。王琳莉等^[41]使用丹参酮II_A磺酸钠治疗急性心肌梗死兔,5 mg/kg丹参酮II_A磺酸钠可降低兔血清中CK、CK-MB、TNF-α的水平,减轻心肌纤维间质水肿、炎症细胞浸润、核浓缩等病理学改变,提示丹参酮II_A可通过减轻炎症反应以降低心肌的炎性损伤。

4.3 抑制JAK2/沉默信息调节因子2相关酶3(SIRT3)信号通路

JAK2/STAT3信号通路是参与心肌梗死重要的

炎症信号通路,与多种炎症介质分泌有关,抑制该信号通路有助于降低心肌的损伤^[42]。Hu等^[43]使用丹参酮II_A治疗左前降支结扎建立的心肌梗死比格犬,1.3、2.0、6.0、5.2 mg/kg丹参酮II_A可剂量相关性降低犬心肌梗死面积,降低心肌酶谱的水平,抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白、活性氧的水平,结果表明丹参酮II_A可抑制JAK2/STAT3信号通路的表达以降低NLRP3炎症小体的产生,显著降低心脏的炎性损伤。

5 降低氧化应激反应

5.1 增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性

SOD与机体清除氧化自由基的能力密切相关,可减轻心肌细胞的氧化应激损伤,缩小心肌梗死面积^[44]。丁华胜等^[45]使用丹参酮II_A治疗左冠脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠,结果8、16 mg/kg丹参酮II_A以浓度相关性降低心肌梗死面积和血清IL-1β的水平,提高心肌坏死区域组织中SOD的活性,降低高迁移率族蛋白1(HMGB1)的表达,表明丹参酮II_A可通过增强SOD的活性以缩小心肌梗死面积。

5.2 激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路

PI3K/Akt参与心肌细胞的损伤,活化后可促使mTOR激活,促使内源性NO的产生,阻止细胞外酸化引起的心肌氧自由基分泌,降低心肌细胞氧化损伤^[46]。Li等^[47]使用丹参酮II_A治疗心肌结扎建立的心肌梗死大鼠,10、20 mg/kg丹参酮II_A可提高抗环血酸/坏血酸、平均气道阻力/左心室收缩的水平,降低血清中LDH、CK-MB的水平,提高SOD、COX、SDH的表达,降低MDA的表达,可见丹参酮II_A可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路以促使内皮型NO合成酶(eNOS)的表达,显著降低心肌梗死引起的氧化损伤。

6 促进新生血管形成

6.1 调节miR-499-5p/PTEN信号通路

新血管形成是心肌梗死的潜在治疗途径,miR-499-5p敲低可促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管形成,通过靶向PTEN,负调节PI3K/AKT/mTOR,参与细胞生长、存活和增殖^[48]。Wang等^[49]使用丹参酮II_A干预心肌梗死小鼠,50 mg/kg丹参酮II_A可提高小鼠的存活率,降低心肌梗死的面积,提高LVEF、LVFS、左心室体积、质量的水平,显著促进血管内皮生长因子(VEGF)、Ang-1基因的表达和

提高微血管密度,促使内皮细胞的迁移、增殖、血管的形成,可见丹参酮II_A通过调节 miR-499-5p/PTEN 信号通路的表达以促进血管的形成。

6.2 促进 VEGF 的表达

VEGF 可强效促进血管生成,加快心肌梗死后侧支血管形成,有助于改善心肌缺血缺氧症状^[50]。Wu 等^[51]使用丹参酮II_A干预心肌梗死小鼠,30 mg/kg 丹参酮II_A有助于提高小鼠的存活率,有效改善心脏功能,降低心脏病理改变,抑制血清 TNF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 的水平,可见丹参酮II_A通过促进 VEGF 的表达以提高微血管密度,进而促进心脏修复。Zhang 等^[52]使用丹参酮II_A治疗心肌梗死小鼠,20.8 mg/kg 丹参酮II_A可显著改善小鼠的心功能,降低 α -SMA、Col I、Col III 的表达,减小血清 TNF- α 、IL-1 β 、HGMB1、LDH 的水平,减轻炎症细胞浸润和嗜酸性粒细胞坏死,提高 HIF-1 α 、VEGF 的表达和血管密度,结果表明丹参酮II_A可通过促进 VEGF 的表达以促进血管形成,加快心肌梗死后心脏修复。

7 结语

心肌梗死是导致心血管死亡的主要原因之一,如何提高心肌梗死的治疗效果成为广大心血管研究人员研究的热点。丹参酮II_A可通过舒张血管、延缓心肌纤维化进程、抑制心肌细胞凋亡、减轻炎症反应、降低氧化应激反应、促进新生血管形成进一步减轻心肌损伤、保护心功能,多途径、多靶点地发挥治疗心肌梗死的作用,在心肌梗死的临床治疗中具有广阔前景。目前丹参酮II_A已经用于心肌梗死患者的研究,但循证依据仍然不足,还需扩大样本量进行深入研究,尤其是在人体相关机制的研究,以期使更多的心肌梗死患者获益。丹参酮II_A在人体的安全性也是不容忽视的问题,临床需重视毒效关系的研究,可通过更好的药物载体,提高其生物利用度,以获得丹参酮II_A更好的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jayaraj J C, Davatyan K, Subramanian S S, *et al.* Epidemiology of myocardial infarction [J]. *Myocardial Infarction*, 2019, 10: 9-17.
- [2] Smit M, Coetzee A R, Lochner A. The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(9): 2501-2512.
- [3] Sandoval Y, Thygesen K, Jaffe A S. The universal definition of myocardial infarction: Present and future [J]. *Circulation*, 2020, 141(18): 1434-1436.
- [4] 吴筱霓,刘伟,何玉华,等. 丹参酮II_A 药理作用研究进展 [J]. *中国药业*, 2020, 29(21): 93-97.
- [5] Zhan Z, Bi X, Yang J, *et al.* Research progress on the effect of calcium overload on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Comput Intel Sys*, 2022, 1(2): 74-78.
- [6] 刘家军,李小燕,杜成芬,等. 丹参酮II_A 磺酸钠对急性心肌梗死大鼠心肌组织间液钙离子与心功能的影响 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(4): 643-646.
- [7] 杨萍,李小燕,杜成芬,等. 丹参酮II_A 磺酸钠对大鼠急性心肌梗死模型心脏做功的影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(2): 219-222.
- [8] 苏亚平,卜琳琳,李平平,等. 丹参酮II_A 注射液对急性心肌梗死大鼠钙调蛋白依赖性蛋白激酶II 表达及心肌收缩力的影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(2): 204-207.
- [9] Liu Y, Lv H, Tan R, *et al.* Platelets promote Ang II (angiotensin II)-induced atrial fibrillation by releasing TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) and interacting with fibroblasts [J]. *Hypertension*, 2020, 76(6): 1856-1867.
- [10] 汪德坤,魏汉维,彭骞. 丹参酮II_A 对大鼠梗死心肌组织中 ANG-TGF-PN 信号通路的干预作用 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(6): 949-952.
- [11] 林冬铭,陈超,陆明,等. 丹参酮II_A 对血瘀型大鼠急性心梗后心功能的影响 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58(18): 32-36.
- [12] Thanikachalam P V, Ramamurthy S, Mallapu P, *et al.* Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 71-72: 94-104.
- [13] 许星明. 丹参酮II_A 通过 IL-33/ST2 轴改善心肌梗死大鼠的心功能和心室重构的研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [14] Liu M, Xie J, Sun Y. TLR4/MyD88/NF- κ B-mediated inflammation contributes to cardiac dysfunction in rats of PTSD [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(6): 1029-1035.
- [15] 杨玉春,周晓欢,王姣,等. 丹参酮II_A 缓解大鼠心肌梗死后左心室重构的作用及其机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(22): 4217-4222.
- [16] Korzeń D, Sierka O, Dąbek J. Transcriptional activity of metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue metalloproteinase 1 (TIMP-1) genes as a diagnostic and prognostic marker of heart failure due to ischemic heart disease [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2776.
- [17] 马世玉,马金,丁春华,等. 丹参酮II_A 对大鼠心肌梗

- 死后心房颤动易感性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1789-1794.
- [18] Li J, Tan Y, Sheng Z, *et al.* RNA-seq identifies circulating miRNAs as potential biomarkers for plaque rupture in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Genomics*, 2021, 113(1): 1-10.
- [19] 胡月华, 陈强, 邢海生, 等. 丹参酮 II_A 通过抑制 miR-376b-5p 降低急性心肌梗死大鼠致炎细胞因子分泌并减轻心肌损伤研究 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3887-3894.
- [20] Chen Z L, Chen Y X, Zhou J, *et al.* LncRNA HULC alleviates HUVEC inflammation and improves angiogenesis after myocardial infarction through down-regulating miR-29b [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 125-129.
- [21] Yang F, Li P, Li H J, *et al.* microRNA-29b mediates the antifibrotic effect of tanshinone II_A in postinfarct cardiac remodeling [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(5): 456-464.
- [22] Huang J, Wang F, Sun X, *et al.* Myocardial infarction cardiomyocytes-derived exosomal miR-328-3p promote apoptosis via Caspase signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2365.
- [23] 郭洁, 张宝辉. 丹参酮 II_A 对急性心肌梗死大鼠的心肌凋亡及 Bax 与 Caspase-3 表达的影响 [J]. 解剖科学进展, 2017, 23(3): 228-230.
- [24] Kachanova O, Lobov A, Malashicheva A. The role of the notch signaling pathway in recovery of cardiac function after myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12509.
- [25] 武爽, 王小龙, 徐晶, 等. 丹参酮 II_A 改善心肌梗死大鼠心脏功能、心肌细胞自噬及 Notch 通路的实验研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(5): 18-20.
- [26] Pan L J, Wang X, Ling Y, *et al.* MiR-24 alleviates cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction via targeting BIM [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(14): 7549-7559.
- [27] Fang Y Q, Duan C C, Chen S Y, *et al.* Tanshinone II_A inhibits myocardial infarct via decreasing of the mitochondrial apoptotic signaling pathway in myocardiocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(2): 1-11.
- [28] Turkieh A, El Masri Y, Pinet F, *et al.* Mitophagy regulation following myocardial infarction [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 199.
- [29] 王佳南, 林建安, 杜苗苗. 丹参酮 II_A 对急性心肌梗死大鼠心脏功能和心肌线粒体自噬的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 18-423.
- [30] Zhao T, Liu J, Zhu J, *et al.* SDF-1/CXCR4-mediated stem cell mobilization involved in cardioprotective effects of electroacupuncture on mouse with myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 4455183.
- [31] 唐志爱, 郭世燕, 黄建波. 丹参酮 II_A 通过激活 SDF-1/CXCR4 轴对大鼠急性心肌梗死的保护作用 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(11): 969-974.
- [32] Li Z, Yu Z, Cui S, *et al.* AMPA receptor inhibition alleviates inflammatory response and myocardial apoptosis after myocardial infarction by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112080.
- [33] Chai R N, Ye Z L, Xue W J, *et al.* Tanshinone II_A inhibits cardiomyocyte pyroptosis through TLR4/NF- κ B p65 pathway after acute myocardial infarction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1252942.
- [34] Klapper-Goldstein H, Verma A, Elyagon S, *et al.* VDAC1 in the diseased myocardium and the effect of VDAC1-interacting compound on atrial fibrosis induced by hyperaldosteronism [J]. *Sci Rep-Uk*, 2020, 10(1): 22101.
- [35] Hu T, Zou H X, Le S Y, *et al.* Tanshinone II_A confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis via VDAC1 [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(5): 1-14.
- [36] Chen S, Wang H, Chen J, *et al.* Upregulation of mitochondrial PGK1 by ROS-TBC1D15 pathway promotes neuronal death after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury [J]. *Brain Res*, 2024, 1825: 148724.
- [37] 杨智慧. 基于 PGK1-PDHK1 通路探讨丹参酮 II_A 调控心肌梗死后巨噬细胞表型变化的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [38] Chen C, Zheng M, Wang W, *et al.* Elevated circulating inflammatory biomarker levels in the SIRT1-NF- κ B-sCD40L pathway in patients with acute myocardial infarction: A case-control study [J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2284366.
- [39] Ding H S, Qu F J, Li Q J, *et al.* Sodium tanshinone II_A sulfonate protects myocardium from ischemia/reperfusion injury in mice via AKT-and SIRT1/TLR4-related mechanisms [J]. *Res Square*, 2022: 1-19.
- [40] Mao S, Wang L, Chen P P, *et al.* Nanoparticle-mediated delivery of tanshinone II_A reduces adverse cardiac remodeling following myocardial infarctions in a mice model: Role of NF- κ B pathway [J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2018, 46(3): 707-716.
- [41] 王琳莉, 黄抒伟, 窦丽萍, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对兔急性心梗再灌注后无复流的保护作用 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 678-682.
- [42] Mahdiani S, Omidkhoda N, Rezaee R, *et al.* Induction of JAK2/STAT3 pathway contributes to protective effects of different therapeutics against myocardial ischemia/

- reperfusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113751.
- [43] Hu Q, Wei B, Wei L, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate ameliorates ischemia-induced myocardial inflammation and lipid accumulation in Beagle dogs through NLRP3 inflammasome [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 183-192.
- [44] Aladağ N, Asoğlu R, Ozdemir M, *et al*. Oxidants and antioxidants in myocardial infarction (MI): Investigation of ischemia modified albumin, malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase in individuals diagnosed with ST elevated myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI (NSTEMI) [J]. *J Med Biochem*, 2021, 40(3): 286.
- [45] 丁华胜, 王永剑, 黄忠毅. 丹参酮 II_A 对大鼠心肌缺血再灌注损伤中 HMGB1、IL-1 β 表达及 SOD 水平的影响 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(5): 776-778.
- [46] Zhao X, Ren Y, Ren H, *et al*. The mechanism of myocardial fibrosis is ameliorated by myocardial infarction-associated transcript through the PI3K/Akt signaling pathway to relieve heart failure [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(7): 03000605211031433.
- [47] Li Q, Shen L, Wang Z W, *et al*. Tanshinone II_A protects against myocardial ischemia reperfusion injury by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 106-114.
- [48] Abdel-Hamed A R, Nasser E, Abo-Elmatty D M, *et al*. Serum microRNA-499-5p expression and its correlation with chemokine (CC motif) ligand 18 in acute myocardial infarction [J]. *J Hosp Med*, 2023, 90(2): 2839-2846.
- [49] Wang X, Wu C Q. Tanshinone II_A improves cardiac function via regulating miR-499-5p dependent angiogenesis in myocardial ischemic mice [J]. *Microvasc Res*, 2022, 143: 104399.
- [50] Ríos-Navarro C, Hueso L, Díaz A, *et al*. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2021, 74(2): 131-139.
- [51] Wu P, Du Y Q, Xu Z H, *et al*. Protective effects of sodium tanshinone II_A sulfonate on cardiac function after myocardial infarction in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 351.
- [52] Zhang B L, Yu P, Su E Y, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate improves adverse ventricular remodeling post-MI by reducing myocardial necrosis, modulating inflammation, and promoting angiogenesis [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(9): 751-759.

[责任编辑 解学星]