

丹参中活性成分防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展

张宝怡¹, 曾元宁², 郭秀文³, 王秋红^{1,2*}

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006

3. 种远集团有限公司, 中国 澳门 999078

摘要: 脑缺血再灌注损伤可引起氧化应激, 继而导致内皮损伤、炎症反应、血脑屏障破坏。用于治疗脑缺血再灌注损伤的药物可能引起胃肠道反应、脑出血等不良反应。丹参中主要包含两大类活性成分: 脂溶性二萜类丹参酮类(如丹参酮 II_A、隐丹参酮)和水溶性酚酸类(如丹酚酸 A、B)。丹参中多种活性成分可通过减轻氧化应激损伤、抑制神经炎症、抑制细胞程序性死亡、保护血脑屏障等多重机制在防治脑缺血再灌注损伤中发挥作用。阐述丹参中丹参酮类、丹酚酸类成分防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展, 以期为丹参防治脑缺血再灌注损伤提供理论依据。

关键词: 丹参; 丹参酮 II_A; 隐丹参酮; 丹酚酸 A; 丹酚酸 B; 脑缺血再灌注损伤; 氧化应激; 神经炎症; 细胞程序性死亡; 血脑屏障

中图分类号: R286.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)06-1803-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.044

Research progress on pharmacological effects of active components in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in prevention and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury

ZHANG Baoyi¹, ZENG Yuanning², KOK Siu man³, WANG Qihong^{1,2}

1. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

3. MCCY Group Limited, Macao 999078, China

Abstract: Cerebral ischemia-reperfusion injury can induce oxidative stress, which subsequently leads to endothelial damage, inflammatory responses, and disruption of the blood-brain barrier. Drugs used to treat cerebral ischemia-reperfusion injury may cause adverse effects such as gastrointestinal reactions and cerebral hemorrhage. *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* primarily contains two major types of active compounds: lipophilic diterpenoids (such as tanshinone II_A and cryptotanshinone) and hydrophilic phenolic acids (such as salvianolic acid A and B). The active components in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* contribute to the prevention and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury through multiple mechanisms, including alleviating oxidative stress damage, inhibiting neuroinflammation, suppressing programmed cell death, and protecting the blood-brain barrier. This article reviews the pharmacological research progress on the effects of tanshinones and salvianolic acids in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in preventing and treating cerebral ischemia-reperfusion injury, aiming to provide a theoretical basis for the therapeutic application of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; tanshinone II_A; cryptotanshinone; salvianolic acid A; salvianolic acid B; cerebral ischemia-reperfusion injury; oxidative stress; neuroinflammation; programmed cell death; blood-brain barrier

收稿日期: 2026-01-11

基金项目: 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程-岐黄工程首席科学家支持项目(国中医药人教函[2021]7号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 全国老药工传承工作室建设项目(国中医药人教函[2024]255号); 广东省科技厅粤澳科技创新联合资助项目(2024A0505090022, 0004/2024/AGJ)

作者简介: 张宝怡(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制。E-mail: zby1665@126.com

***通信作者:** 王秋红(1969—), 女, 教授, 博士, 主要研究方向为生药学、中药炮制。E-mail: qhwang668@sina.com

卒中是首要致残原因和全球第二大死因，其中约 70% 中风为缺血性卒中，常因大脑动脉阻塞引起。卒中急性期可采用静脉注射阿替普酶或机械性血栓切除术实现血管再通，然而再灌注后脑损伤仍可能继续，称为脑缺血再灌注损伤。其机制涉及炎症反应、活性氧生成和兴奋性毒性，并可进一步引发多种细胞死亡^[1]。脑缺血再灌注损伤可引起氧化应激，继而导致内皮损伤、炎症反应、血脑屏障破坏。这一过程会引发小胶质细胞活化、脂质过氧化，并通过铁死亡、细胞焦亡、坏死性凋亡、自噬和凋亡等途径导致细胞死亡^[2]。用于治疗脑缺血再灌注损伤的药物主要包括钙拮抗剂、自由基清除剂、神经保护剂等，可能引起胃肠道反应、脑出血等不良反应，严重影响临床长期应用疗效。近年来中药以其多成分、多靶点、整体调节的优势在脑缺血再灌注损伤治疗中展现出独特潜力。丹参是传统的活血化瘀要药，具有活血化瘀、止痛通络、除烦凉血、消肿散结的功效，主要包含两大类活性成分：脂溶性二萜类丹参酮类（如丹参酮 II_A、隐丹参酮）和水溶性酚酸类（如丹酚酸 A、B），赋予其广泛的生物活性，包括抗纤维化、抗肿瘤、镇静镇痛、心血管保护、神经保护等^[3-5]。脑缺血再灌注损伤是缺血性中风后神经功能恶化后的核心病理环节，丹参酮类和丹酚酸类成分在治疗缺血性中风方面展现出多方面的神经保护潜力，其主要机制包括抑制炎症反应、抗氧化、抗细胞凋亡、保护血脑屏障完整性以及促进神经再生^[6]。丹参中多种活性成分可通过减轻氧化应激损伤、抑制神经炎症、抑制细胞程序性死亡、保护血脑屏障等多重机制在防治脑缺血再灌注损伤中发挥作用。本文阐述丹参中丹参酮类、丹酚酸类成分防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展，以期为丹参防治脑缺血再灌注损伤提供理论依据。

1 减轻氧化应激损伤

氧化应激是脑缺血再灌注损伤的关键病理因素，可导致脂质、蛋白质和 DNA 损伤。多项研究表明，丹参及其活性成分通过多机制清除活性氧（ROS），并增强内源性抗氧化防御，从而发挥神经保护作用。Tu 等^[7]采用 125、250、500 mg/kg 丹参多糖干预双侧颈总动脉结扎法建立的大鼠全脑缺血再灌注损伤模型，通过术前连续 10 d ig 给药进行预处理，发现丹参多糖能降低线粒体 ROS 生成，提升超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）

和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性，并减少丙二醛（MDA）产生。袁恒杰等^[8]采用 2.25、4.50、9.00 mg/kg 的丹参素钠干预大鼠中动脉闭塞法建立的大鼠脑缺血模型，ip 连续给药 7 d，建立脑缺血模型缺血 0.5 h 后再次给药，发现丹参素钠可通过清除氧自由基、减少 MDA、提升 SOD 和 GSH-Px 活性以抵抗氧化应激。丹酚酸 B 的酚羟基结构可提供氢原子，从而稳定自由基，防止脂质过氧化，并减少氧化应激产物的生成^[9]。Jiang 等^[10]采用 22.5 mg/kg 丹酚酸 B 干预双侧颈总动脉结扎法建立的小鼠全脑缺血再灌注损伤模型，通过尾 iv 造模前 30 min 单次给药进行预处理，发现丹酚酸 B 可显著降低 MDA 含量和一氧化氮合酶（NOS）活性，提高 SOD 活性和总抗氧化能力（T-AOC），并可以减轻海马 CA1 区神经元损伤，增加正常神经元数量。Cai 等^[11]采用 25 mg/kg 丹参酮 II_A 干预改良 Longa 法制备的大脑中动脉栓塞脑缺血再灌注损伤小鼠模型，再灌注后 10 min 后单次 ip 给药，发现丹参酮 II_A 能显著激活核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）通路，驱动 SOD、CAT、GSH-Px 等酶合成，并降低 MDA、8-羟基脱氧鸟苷（8-OHdG）等多种氧化损伤标志物水平，表明丹参中的多种成分均具有明确的抗氧化效应。

丹参多糖、丹参素钠、丹酚酸 B、丹参酮 II_A 均可减轻氧化应激，在脑缺血再灌注损伤中发挥神经保护作用，其中丹参酮 II_A 通过激活 Nrf2/ARE 通路，而其余成分主要通过直接清除 ROS 或提升抗氧化酶活性发挥抗氧化作用。目前缺乏不同成分抗氧化强度的直接比较，未来应开展治疗性给药研究，并系统比较各成分的抗氧化强度和协同效应。

2 抑制神经炎症

2.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B（TLR4/NF- κ B）通路

在脑缺血再灌注损伤中，白细胞介素（IL）-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）等炎症因子会增强白细胞黏附、脑浸润和内皮功能障碍，加剧神经元缺血损伤。大量趋化因子、促炎细胞因子释放还会进一步激发神经炎症，扩大脑损伤。在此过程中，神经细胞炎症反应可诱导 Toll 样受体表达，TLR2、TLR4、TLR6 等受体激活后，通过激活 NF- κ B 通路促进下游趋化因子、黏附分子、I 型干扰素和促炎因子的分泌^[12]。丹参中活性成分可通过多途径抑制上述炎症过程。Ling 等^[13]采用 5、10 mg/kg 丹酚酸 A

干预线栓法建立的大鼠脑缺血再灌注损伤模型,通过尾 iv, 在灌注前 15 min 单次给药, 并采用 62.5、125.0、250.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丹酚酸 A 干预原代大鼠海马神经元与小胶质细胞共培养建立的氧糖剥夺复氧模型, 复氧前 15 min 给药, 发现丹酚酸 A 可通过靶向抑制小胶质细胞上的 TLR2、TLR4 下调其下游的髓样分化因子 88 (MyD88) 和 NF- κB 信号通路, 减少 TNF- α 和 IL-1 β 的释放。Zheng 等^[14]采用 30 mg/kg 丹酚酸 B 干预短暂性大脑中动脉闭塞小鼠模型, 模型建立后立即 ip 给药, 发现丹酚酸 B 通过下调 TLR4、磷酸化 p38 MAPK (p-p38MAPK)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (p-JNK)、核 NF- κB 和 IL-1 β 的产生改善神经功能障碍, 并抑制炎症反应。然而, 需在更大的动物模型和其他更高级的物种中针对丹酚酸 B 对脑缺血再灌注的影响开展进一步研究。Zhou 等^[15]采用 8.4 mg/kg 丹参酮 II_A 干预改良 Longa 法建立的大鼠脑缺血再灌注损伤模型, 再灌注后立即单次给药, 同时采用 1.25、2.50、5.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丹参酮 II_A 干预人脐静脉内皮细胞建立的氧糖剥夺复氧模型, 缺氧前进行给药预处理, 发现丹参酮 II_A 可以抑制 TLR4/NF- κB 信号通路, 减轻脑缺血再灌注损伤后的神经炎症, 显著减小脑梗死体积、改善神经功能缺损、降低血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平, 可见丹参酮 II_A 可作为溶栓治疗的辅助药物, 有望延长治疗时间窗以减轻再灌注损伤。

丹酚酸 A、丹酚酸 B 和丹参酮 II_A 均能通过抑制 TLR4/NF- κB 信号通路显著降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的释放, 从而缓解脑缺血再灌注后的神经炎症与神经损伤。目前研究多聚焦于 TLR4, TLR2、TLR6 等家族成员的作用仍不清晰。未来可利用基因敲除动物模型、多时间点动态检测深入阐明丹参中活性成分对 TLR 信号网络的精准调控机制, 为其作为溶栓辅助药物、延长治疗时间窗提供更充分的实验依据。

2.2 靶向小胶质细胞和星形胶质细胞

星形胶质细胞和小胶质细胞是中枢神经系统中两类关键的支撑细胞, 在维持神经元正常功能方面发挥重要作用。小胶质细胞通过吞噬碎片并消除病原体, 分泌抗炎和神经生长因子, 促进梗死区域周围的神经元存活; 星形胶质细胞作为血脑屏障的重要组成部分, 虽能通过释放神经生长因子保护脑组织, 但过度活化也会导致一氧化氮 (NO)、TNF- α 、基质金属蛋白酶 (MMP) 等物质过量产生, 进

而促进缺血诱导的脑组织坏死。Fan 等^[16]采用 10、20、40、60 mg/kg 丹酚酸 B 干预线栓法制备的右侧大脑中动脉闭塞小鼠模型, 再灌注同时 ip 给药发现丹酚酸 B 可以显著抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、裂解的胱天蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3) 的表达, 体现其抗炎和抗凋亡特性。Hu 等^[17]采用 25、50、100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 丹参素钠干预原代星形胶质细胞建立的氧糖剥夺复氧模型, 氧糖剥夺前给药, 发现丹参素钠可抑制星形胶质细胞损伤, 并降低氧糖剥夺再灌注诱导的星形胶质细胞中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平, 其机制可能与调节 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体与结节性硬化复合物 2 (TSC2)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路有关。

小胶质细胞和星形胶质细胞的激活在神经损伤与保护之间的博弈中是一把双刃剑, 会使脑缺血再灌注损伤的病程和预后复杂化。具有 M2 和 A2 表型的小胶质细胞和星形胶质细胞在损伤急性期表现出抗炎、神经保护和再生活性。M1 型和 A1 型则相互作用并协同参与神经炎症; 过度的炎症会产生神经毒性效应。小胶质细胞和星形胶质细胞因其保护与破坏的双重特性而具有巨大的治疗潜力^[18]。Song 等^[19]采用 1、3、9 mg/kg 丹参酮 II_A 干预大脑中动脉闭塞大鼠模型, 脑缺血 10 min 后尾 iv, 再灌注后再次尾 iv。同时采用 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 丹参酮 II_A 干预 BV2 小胶质细胞建立的氧糖剥夺复氧模型, 氧糖剥夺前给药, 发现丹参酮 II_A 可以通过 NF- κB 信号通路下调小胶质细胞促炎 M1 表型、上调抗炎 M2 表型发挥抗神经炎症作用。

星形胶质细胞、小胶质细胞在脑缺血再灌注中兼具神经保护和损伤作用, 其表型极化直接影响炎症进程。丹参中活性成分可调控胶质细胞活化, 抑制促炎因子释放, 并调节小胶质细胞 M1/M2 表型转换发挥保护作用。目前对星形胶质细胞 A1/A2 表型、协同调控、通路交叉机制研究不足, 未来可深入探索丹参中活性成分对胶质细胞表型的精准调控, 为研究丹参中活性成分靶向神经炎症的干预策略提供新思路。

2.3 调控炎症细胞因子

除了通过上游信号通路和胶质细胞调控外, 丹参中活性成分可直接调控炎症细胞因子。Park 等^[20]采用 10 mg/kg 丹参酮 I 干预双侧颈总动脉闭塞法建立的沙鼠全脑缺血再灌注损伤模型, 缺血前 30 min

ip 给药, 结果缺血再灌注后, 丹参酮 I 预处理可以显著提高 IL-4、IL-13 两种关键抗炎细胞因子的表达水平, 且不会增加促炎细胞因子 IL-2、TNF- α 的表达, 提示丹参酮 I 可能通过调节内源性炎症因子平衡发挥神经保护作用来抵御沙鼠海马 CA1 区域缺血诱导的神经元死亡。Su 等^[21]采用 4、8、12 mg/kg 丹参酮 II_A 干预线栓法建立的大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型, 脑缺血后 10 min 首次给药, 再灌注后再次给药, 采用尾 iv 的给药方式, 同时采用 5、10、15 μ mol/L 丹参酮 II_A 干预原代皮层神经元建立的氧糖剥夺复氧模型, 缺氧前进行给药预处理 30 min, 发现丹参酮 II_A 通过 miR-124-5p/叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 信号轴降低促炎因子水平和调节凋亡蛋白表达。

巨噬细胞迁移抑制因子是一种源自多种细胞类型的促炎细胞因子。Chen 等^[22]采用 25 mg/kg 丹参酮 II_A 干预线栓法制备的大鼠短暂性脑缺血再灌注损伤模型, 脑缺血后 10 min 通过 ip 单次给药。发现丹参酮 II_A 能显著改善神经功能缺损、减轻脑水肿和梗死体积, 其保护机制与抑制以巨噬细胞迁移抑制因子为核心的炎症反应密切相关。

丹参酮类可通过多种途径改善脑缺血再灌注损伤。丹参酮 I 可提高抗炎因子表达、维持炎症因子平衡; 丹参酮 II_A 则可通过 miR-124-5p/FoxO1 信号轴和抑制 MIF 介导的炎症反应减轻神经损伤和凋亡。目前相关研究多聚焦单一靶点, 对各信号路的交叉调控和临床转化研究仍较欠缺。未来可深入解析丹参酮类成分的协同抗炎网络, 为其应用于脑缺血保护提供更为全面的理论依据。

3 抑制细胞程序性死亡

3.1 抑制细胞凋亡

脑缺血再灌注损伤引发的细胞内钙过载、氧化应激与炎症介质释放等事件, 可导致细胞凋亡、焦亡、铁死亡等多种程序性死亡, 并在神经元损伤中起关键作用。丹参中多种成分可以通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、Nrf2 等信号通路和 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax)、半胱天冬酶 (Caspase) 家族等调控蛋白抑制这些细胞死亡形式。

丹酚酸 A 被证实可通过多重通路协同抑制凋亡: Song 等^[23]采用 5、10、20 mg/kg 丹酚酸 A 干预线栓法制备的大脑中动脉闭塞再灌注大鼠模型, 再灌注后 2 次/d 尾 iv, 连续给药 3 d, 发现丹酚酸 A

可能通过激活 Akt/叉头框蛋白 O3a (FOXO3a)/Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子信号通路, 抑制神经元凋亡, 从而减轻脑缺血再灌注损伤。Yang 等^[24]采用 2.0、4.0、8.0 mg/kg 丹酚酸 A 干预短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型, 再灌注后连续 14 d 尾 iv 给药, 丹酚酸 A 可显著减小脑梗死体积、减轻脑水肿和脑萎缩、改善神经功能和认知功能障碍、减轻海马 CA1 和 CA3 区神经元损伤及凋亡; 其机制与上调 Bcl-2、下调 cleaved Caspase-3 和调节蛋白激酶 A (PKA)/环磷腺苷反应元件结合蛋白 (CREB)/c-Fos 信号通路有关。此外, Zhao 等^[25]采用 20 mg/kg 丹酚酸 A 干预大脑中动脉闭塞小鼠模型, 再灌注后立刻和再灌注后 6 h 各 ip 给药 1 次, 同时采用 5 μ mol/L 丹酚酸 A 干预大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 (PC12 细胞) 建立的氧糖剥夺复氧模型, 复氧 24 h 给药, 发现丹酚酸 A 能通过提高 miR-449a 水平来抑制 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK1), 进而激活 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路, 从而减轻损伤和细胞凋亡。

Zhao 等^[26]采用 2.5、5.0 μ mol/L 隐丹参酮干预原代大鼠脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞和神经元共培养建立体外神经血管单元模型, 通过氧糖剥夺复氧模拟脑缺血再灌注损伤, 氧糖剥夺前 3 h 开始给药, 持续至氧糖剥夺结束, 共 5 h, 发现隐丹参酮可能通过阻断丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路来抑制神经元凋亡。郝红等^[27]采用 20 mg/kg 隐丹参酮干预改良 Longa 法制备大鼠大脑中动脉闭塞模型, 连续 ip 给药 2 周, 发现其亦可通过抑制 JNK/p38 MAPK 的磷酸化下调 Fas、Caspase-3 和 Bax 等凋亡蛋白表达。Zhou 等^[28]采用 4、8 mg/kg 丹参酮 II_A 干预线栓法制备大脑中动脉闭塞大鼠模型, 再灌注后 ip 连续给药 7 d 或 15 d 后发现丹参酮 II_A 可显著减小脑梗死体积, 降低 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达, 抑制细胞凋亡。Chen 等^[29]采用 10、25、40 mg/kg 丹参酮 II_A 干预线栓法制备的大脑中动脉闭塞大鼠模型, 缺血后 10 min ip 单次给药, 发现丹参酮 II_A 可以通过抑制 Caspase-3 上调 Bcl-2 的表达, 减少缺血半暗带凋亡细胞数量, 从而减轻脑缺血损伤。Park 等^[30]分别采用 10 mg/kg 隐丹参酮、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、丹参酮 II_A 和丹参酮 II_B 干预双侧颈总动脉闭塞法建立的沙鼠全脑缺血再灌注损伤模型, 缺血前 30 min 单次 ip 给药进行预处理, 比较其神经保护作用, 发现丹参酮 I 和隐丹参酮能显著减少缺血后 CA1 区神经元凋亡, 维持神经元核

抗原阳性神经元数量, 并抑制反应性胶质增生, 从而发挥神经保护作用。

此外, Ma 等^[31]采用 12 mg/kg 丹参酮 II_A 微乳剂干预线栓法制备大鼠中动脉闭塞大鼠模型, 术前 7 d 和术后 7 d 连续 ig 给药, 同时采用 15.07 μg/mL 丹参酮 II_A 微乳剂干预原代海马神经元建立的氧糖剥夺复氧模型, 复氧时给药, 发现可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 活性上调组蛋白乙酰化, 进而抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 1 (NMDAR1) 和 Caspase-3 的表达, 从而减轻损伤。丹参酮 II_A 的水溶性差和强大的首过消除特性导致其临床应用有限, 而微乳剂可显著提高其溶解度和生物利用度。丹参酮 II_A 微乳液减弱氧糖剥夺复氧引起的神经损伤效果显著强于丹参酮 II_A 溶液, 提示微乳剂显著增强了丹参酮 II_A 的抗脑缺血再灌注损伤效果。

丹参中多种活性成分可通过 PI3K/Akt、Wnt/β-catenin、MAPK 等通路调控凋亡相关蛋白, 发挥抗神经元凋亡作用。丹参酮 II_A 微乳剂可有效改善其水溶性和生物利用度, 增强神经保护效果。制剂研究仍处于基础阶段, 未来可深入探索丹参中活性成分对多种程序性死亡的交叉调控, 并推进新型制剂的临床转化研究。

3.2 抑制细胞焦亡

原儿茶醛是丹参中的亲水性酚酸类成分, Guo 等^[32]采用 20、40 mg/kg 原儿茶醛干预线栓法制备短暂性大鼠中动脉闭塞大鼠模型, 再灌注前 1 h 单次尾 iv 给药, 同时采用 1、4 μg/mL 原儿茶醛干预大鼠脑微血管内皮细胞建立的氧糖剥夺复氧模型, 复氧后给药, 发现通过上调长链非编码 RNA Xist 的表达, 进而抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 下调消皮素 D (GSDMD)、Caspase-1、IL-1β 等焦亡关键蛋白的表达, 从而减轻脑微血管内皮细胞的焦亡, 未来需进一步研究原儿茶醛与 lncRNA Xist 的直接结合机制及其调控关系。

目前丹参中除原儿茶醛外的其他活性成分对细胞焦亡的干预研究仍比较缺乏, 焦亡、凋亡、炎症等通路的交叉调控机制尚不明确。未来可系统探索丹参中多种成分对焦亡的协同作用, 为脑缺血保护提供新靶点。

3.3 抑制细胞铁死亡

铁死亡作为一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的新型细胞死亡形式, 在脑缺血再灌注等心脑血管疾病的损伤机制中起关键作用^[33]。Shang 等^[34]采用

1、3、10 mg/kg 丹酚酸 A 干预光化学诱导脑卒中法建立小鼠缺血性脑卒中模型, 造模后 1.5 h ig 给药, 连续给药 7 d, 同时采用 10 μmol/L 丹酚酸 A 干预小鼠脑微血管内皮细胞建立的氧糖剥夺复氧模型, 复氧时给药, 发现丹酚酸 A 能够激活 Nrf2 并调控其下游关键因子, 包括抗脂质过氧化过程中的重要调控蛋白如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4), 从而减少 MDA 和 ROS 的生成。此外, 通过调节铁蛋白重链和转铁蛋白受体 1 的水平, 丹酚酸 A 可降低细胞内游离铁含量, 最终抑制铁死亡。Gao 等^[35]采用 5、15、45 mg/kg 隐丹参酮干预线栓法制备大鼠中动脉闭塞再灌注大鼠模型, 于再灌注后腹腔注射, 发现隐丹参酮可通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路上调 SOD、GSH-Px, 并降低 ROS、MDA, 同时通过激活溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)/GPX4 通路下调 ACSL4 和细胞内铁水平, 关键性地阻断铁死亡。

铁死亡以铁蓄积、脂质过氧化为核心特征, 是加重脑缺血再灌注损伤的重要因素。丹酚酸 A、隐丹参酮均可通过 Nrf2 相关通路调控铁代谢和抗氧化系统, 进而抑制铁死亡。当前丹参中活性成分抗铁死亡研究仍集中于少数单体, 对多种成分协同作用、通路交叉对话的研究不足, 未来可深入解析丹参中成分的多靶点抗铁死亡机制, 为缺血性脑损伤提供新的干预策略。

4 保护血脑屏障

4.1 促进血脑屏障穿透能力

血脑屏障的破坏是加剧脑缺血再灌注后神经元损伤的重要环节。丹参中活性成分通过促进自身脑内分布、维护屏障结构、促进血管神经修复等多重机制针对性地保护和修复血脑屏障, 从而减轻脑缺血再灌注损伤。药物穿过血脑屏障的能力是产生疗效的关键前提。丹参中的活性成分因其理化性质不同, 血脑屏障穿透能力各异, 其中丹参酮等脂溶性成分穿透能力较强, 而丹酚酸类等水溶性成分则难以透过细胞膜, 入脑效率较低^[36]。在缺血再灌注病理状态下, 丹酚酸 A 可透过血脑屏障发挥作用, 并可通过抑制血脑屏障上 P-糖蛋白 (P-gp) 进一步提高其脑内分布。正常大鼠 ig 丹参提取物后, 丹参素能有效渗透入脑, 而丹酚酸 B 则主要分布于肾脏等高血流组织^[37]。

4.2 维护屏障完整性

在血脑屏障保护和修复机制方面, 丹参中活性

成分展现了多靶点作用。在维护屏障完整性上, Zhang 等^[38]采用 5、10、20 mg/kg 丹酚酸 A 干预线栓法制备大脑中动脉闭塞大鼠模型, 再灌注后立即和 12 h 后各尾 iv 给药 1 次, 发现丹酚酸 A 通过抑制基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的活性、上调其内源性抑制剂金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 来保护紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-1 (ZO-1)、紧密连接蛋白-5 (claudin-5) 和闭锁蛋白 (Occludin), 同时通过抑制 NF- κ B 的活化减轻炎症反应, 从而有效减少血脑屏障渗漏。

脑水肿是影响脑缺血后预后的重要因素, 血管源性水肿是脑水肿的主要类型, 保持血脑屏障完整性有望最大程度减少缺血后血管源性水肿的形成。Tang 等^[39]采用 10、20、30 mg/kg 丹参酮 II_A 干预线栓法制备的大脑中动脉闭塞大鼠模型, 造模后 5 min 单次 ip 给药, 丹参酮 II_A 可显著降低伊文思蓝渗透的血脑屏障通透性, 抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和 MMP-9 的表达, 并有效阻止紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的降解。这些结果证实, 丹参酮 II_A 能有效减轻大鼠缺血损伤后脑水肿程度, 该作用部分源于其对血脑屏障的保护效应。

丹酚酸 A 和丹参酮 II_A 均能抑制 MMP-9 活性, 保护紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin, 从而维护血脑屏障完整性, 并减轻脑缺血损伤。丹酚酸 A 可以上调 TIMP-1、抑制 NF- κ B 活化, 丹参酮 II_A 则抑制 ICAM-1 表达。

4.3 促进血管新生和神经修复

在促进血管新生和神经修复方面, Shen 等^[40]采用 5、10 mg/kg 丹酚酸 C 干预线栓法制备大脑中动脉闭塞小鼠模型, 术前连续 ig 给药 14 d, 发现丹酚酸 C 可上调 ZO-1 和血小板-内皮细胞黏附分子-1 (CD31), 并激活血管内皮生长因子受体 2-Notch1 信号通路以促进血管生成。Jia 等^[41]采用 7、15、30 mg/kg 丹参素干预线栓法制备大脑中动脉闭塞小鼠模型, 造模后开始给药, 连续 ip 给药 21 d, 同时采用 40 μ mol/L 丹参素干预小鼠脑微血管内皮细胞, 预处理给药 24 h, 发现丹参素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调小鼠脑微血管内皮细胞刺激血管内皮生长因子的表达, 从而促进血管新生, 改善脑血流恢复和神经功能。Mahmood 等^[42]采用 1、5 mg/kg 丹酚酸 A 干预短暂性大脑中动脉闭塞法建立的小鼠脑缺血再灌注损伤模型, 术前连续 ip 给药 7 d, 发现丹酚酸 A 通过抑制内皮型 NO 合成酶 (eNOS)

解偶联减少过氧亚硝酸盐生成, 并调控 Akt、细胞外信号调节激酶 (ERK)、叉头框蛋白 O1 (FKHR) 的磷酸化水平, 抑制钙蛋白酶活性, 从而改善脑缺血后代谢、减少梗死体积, 并缓解神经功能障碍。Wang 等^[43]采用 10、20 mg/kg 丹参酮 II_A 干预永久性大脑中动脉闭塞法建立大鼠局灶性脑缺血模型, 造模后 15 min 首次 ip 给药, 之后 1 次/d, 连续给药 7 d, 发现丹参酮 II_A 通过抑制轴突生长抑制因子 A/Nogo-66 受体 1/Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 II/肌球蛋白轻链 (Nogo-A/NgR1/RhoA/ROCKII/MLC) 信号通路发挥促进轴突再生和神经保护的作用。

丹参中活性成分可多途径促进血管新生和神经修复。丹参酮 II_A 抑制 Nogo-A/NgR1/RhoA/ROCKII/MLC 通路促进轴突再生, 丹酚酸 C 激活 VEGFR2-Notch1 上调 ZO-1、CD31, 丹参素经 PI3K/Akt/mTOR 上调 VEGF 表达, 丹酚酸 A 则抑制 eNOS 解偶联和过氧亚硝酸盐生成, 调控 Akt/ERK/FKHR 磷酸化。各成分虽然机制有别, 但均有效改善神经功能。目前相关研究仍以单一成分的基础机制探讨为主, 各成分间协同作用和长期修复效应尚不明确。

5 结语

丹参中多种活性成分有着优秀的神经保护作用, 通过抗炎、抗氧化、调控细胞程序性死亡、保护血脑屏障等多重机制在防治脑缺血再灌注损伤中发挥作用, 其多成分、多靶点的特性体现了中药整体调节的优势。虽然丹参中各成分在脑缺血再灌注损伤治疗中展现出良好潜力, 但是相关研究仍存在局限性。丹参中活性成分具有重要的药用潜力, 但其开发面临稳定性差、溶解性、吸收度低等制剂难题^[44]。并且对丹参中活性成分的研究主要集中在丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 上, 现有研究多集中于单一通路。此外, 缺少丹参活性成分的协同作用研究。现有相关研究多集中于丹参单一有效成分的独立作用, 缺少丹参酮、丹酚酸类和多糖等不同成分之间对同一种机制中的作用强度对比分析和协同作用。未来需通过制剂技术如纳米递送、前药设计等提升其脑靶向性和稳定性。应采用现代技术对丹参中多种成分进行深入研究, 并加强多组学整合分析, 系统揭示丹参的“成分-靶点-通路-网络”整体作用模式, 同时着重深入探究丹参中各类活性成分的作用强弱和协同作用, 明确其药效调控规律和相关分子机制, 为丹参中多成

分协同应用提供更坚实的理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Y, Niu H, Li L, *et al.* Anti-CHAC1 exosomes for nose-to-brain delivery of miR-760-3p in cerebral ischemia/reperfusion injury mice inhibiting neuron ferroptosis [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 109.
- [2] Sowmiya S, Begum R F, Dhivya L S, *et al.* Traditional, complementary, and integrative medicine in the management of ischemic stroke: A narrative review [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1561688.
- [3] Lan T, Yu D, Zhao Q, *et al.* Ethnomedicine, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical application of *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Lamiaceae): A comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025: 120032.
- [4] Wei B, Sun C, Wan H, *et al.* Bioactive components and molecular mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in promoting blood circulation to remove blood stasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116697.
- [5] Yang L, Huang X, Wang Z, *et al.* Research progress on the pharmacological properties of active ingredients from *Salvia miltiorrhiza*: A review [J]. *Phytomedicine*, 2025: 157272.
- [6] Chang C C, Chang Y C, Hu W L, *et al.* Oxidative stress and *Salvia miltiorrhiza* in aging-associated cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(1): 4797102.
- [7] Tu Q, Wang R, Ding B, *et al.* Protective and antioxidant effect of Danshen polysaccharides on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 60: 268-271.
- [8] 袁恒杰, 陈宇华, 任耘, 等. 丹参素钠对大鼠脑缺血再灌注损伤耐缺氧作用研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(18): 1545-1549.
- [9] Bi S, Liu S, Zhu K, *et al.* Preclinical and experimental evidence of salvianolic acid B in the treatment of neurological diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1606146.
- [10] Jiang Y, Liu Z, Cui W, *et al.* Antioxidant effect of salvianolic acid B on hippocampal CA1 neurons in mice with cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(7): 516-522.
- [11] Cai M, Guo Y, Wang S, *et al.* Tanshinone II_A elicits neuroprotective effect through activating the nuclear factor erythroid 2-related factor-dependent antioxidant response [J]. *Rejuvenation Res*, 2017, 20(4): 286-297.
- [12] Yan C, An F, Wang J, *et al.* Zhongfeng Capsules protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via mediating the phosphoinositide 3-kinase/Akt and toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathways by regulating neuronal apoptosis and inflammation [J]. *Apoptosis*, 2022, 27(7): 561-576.
- [13] Ling Y, Jin L, Ma Q, *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.
- [14] Zheng X, Zhang X, Dong L, *et al.* Neuroprotective mechanism of salvianolic acid B against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice through downregulation of TLR4, p-p38MAPK, p-JNK, NF- κ B, and IL-1 β [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(10): e1030.
- [15] Zhou C, Yu Z, Chen T, *et al.* Tanshinone II_A attenuates cerebral-ischemia-reperfusion-induced neuroinflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling cascade: A study integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation [J]. *Phytomedicine*, 2025: 157548.
- [16] Fan Y, Luo Q, Wei J, *et al.* Mechanism of salvianolic acid B neuroprotection against ischemia/reperfusion induced cerebral injury [J]. *Brain Res*, 2018, 1679: 125-133.
- [17] Hu S, Chen Y, Huang S, *et al.* Sodium danshensu protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced astrocytes injury through regulating NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome and tuberous sclerosis complex-2 (TSC2)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20): 1097.
- [18] Gong L, Liang J, Xie L, *et al.* Metabolic reprogramming in gliocyte post-cerebral ischemia/reperfusion: From pathophysiology to therapeutic potential [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22(10): 1672-1696.
- [19] Song Z, Feng J, Zhang Q, *et al.* Tanshinone II_A protects against cerebral ischemia reperfusion injury by regulating microglial activation and polarization via NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641848.
- [20] Park J H, Park O K, Cho J H, *et al.* Anti-inflammatory effect of tanshinone I in neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury in the gerbil hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7): 1300-1312.
- [21] Su W, Lv M, Wang D, *et al.* Tanshinone II_A alleviates traumatic brain injury by reducing ischemia-reperfusion via the miR-124-5p/FoxO1 axis [J]. *Mediators Inflamm*, 2024, 2024(1): 7459054.
- [22] Chen Y, Wu X, Yu S, *et al.* Neuroprotection of tanshinone II_A against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of macrophage migration inhibitory factor in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40165.

- [23] Song J, Zhang W, Wang J, *et al.* Inhibition of FOXO3a/BIM signaling pathway contributes to the protective effect of salvianolic acid A against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(3): 505-515.
- [24] Yang R, Hu N, Liu T, *et al.* Salvianolic acid A provides neuroprotective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via PKA/CREB/c-Fos signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155326.
- [25] Zhao J, Li L, Fang G. Salvianolic acid A attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury induced rat brain damage, inflammation and apoptosis by regulating miR-499a/DDK1 [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3288.
- [26] Zhao H, Zheng T, Yang X, *et al.* Cryptotanshinone attenuates oxygen-glucose deprivation/recovery-induced injury in an *in vitro* model of neurovascular unit [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 381.
- [27] 郝红, 李方, 王志, 等. 隐丹参酮对脑缺血再灌注损伤神经元细胞凋亡的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(3): 250-254.
- [28] Zhou L, Bondy S C, Jian L, *et al.* Tanshinone II_A attenuates the cerebral ischemic injury-induced increase in levels of GFAP and of caspases-3 and-8 [J]. *Neuroscience*, 2015, 288: 105-111.
- [29] Chen Y, Wu X, Yu S, *et al.* Neuroprotective capabilities of tanshinone II_A against cerebral ischemia/reperfusion injury via anti-apoptotic pathway in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(2): 164-170.
- [30] Park O K, Choi J H, Park J H, *et al.* Comparison of neuroprotective effects of five major lipophilic diterpenoids from Danshen extract against experimentally induced transient cerebral ischemic damage [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1666-1674.
- [31] Ma H, Hu Z C, Long Y, *et al.* Tanshinone II_A microemulsion protects against cerebral ischemia reperfusion injury via regulating H3K18ac and H4K8ac *in vivo* and *in vitro* [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1845-1868.
- [32] Guo Y, Yang J, He Y, *et al.* Protocatechuic aldehyde prevents ischemic injury by attenuating brain microvascular endothelial cell pyroptosis via lncRNA Xist [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153849.
- [33] Jiang C, Yan Y, Long T, *et al.* Ferroptosis: A potential therapeutic target in cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(7): 4379-4399.
- [34] Shang Y F, Feng W D, Liu D N, *et al.* Salvianolic acid A activates Nrf2-related signaling pathways to inhibit ferroptosis to improve ischemic stroke [J]. *Molecules*, 2025, 30(15): 3266.
- [35] Gao N, Huang Z, Xie J, *et al.* Cryptotanshinone alleviates cerebral ischemia reperfusion injury by regulating ferroptosis through the PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119800.
- [36] 黄梓洋, 王志一, 李自波, 等. 丹参及有效成分的抗抑郁药理作用及机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(4): 288-296.
- [37] Zhao X, Yu L, Chen Y, *et al.* Comparative pharmacokinetics of hydrophilic components in *Salvia miltiorrhiza* Bge. and *Carthamus tinctorius* L. in rats that underwent cerebral ischemia reperfusion using an HPLC-DAD method [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1598.
- [38] Zhang W, Song J K, Zhang X, *et al.* Salvianolic acid A attenuates ischemia reperfusion induced rat brain damage by protecting the blood brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(3): 184-193.
- [39] Tang C, Xue H, Bai C, *et al.* The effects of tanshinone II_A on blood-brain barrier and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(14): 1145-1149.
- [40] Shen H, Pei H, Zhai L, *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.
- [41] Jia H, Qi X, Wu H, *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.
- [42] Mahmood Q, Wang G F, Wu G, *et al.* Salvianolic acid A inhibits calpain activation and eNOS uncoupling during focal cerebral ischemia in mice [J]. *Phytomedicine*, 2017, 25: 8-14.
- [43] Wang J, Ni G, Liu Y, *et al.* Tanshinone II_A promotes axonal regeneration in rats with focal cerebral ischemia through the inhibition of Nogo-A/NgR1/RhoA/ROCKII/MLC signaling [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020: 2775-2787.
- [44] 王晓杰, 刘素彤, 张丽慧, 等. 丹参及其活性成分治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究进展 [J/OL]. *中华中医药学刊* [2025-11-06]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20251106.1047.006>.