

丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展

原 景¹, 杜 韩¹, 万梅绪^{2, 3}, 李 智^{2, 3}, 张燕欣^{2, 3}, 李德坤^{2, 3}, 庄朋伟^{1*}, 鞠爱春^{2, 3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘 要: 中药在治疗炎症方面具有疗效较好、毒副作用小等优点。综述丹参 *Salvia miltiorrhiza* 中的水溶性成分 (丹酚酸 A、丹参茎叶总酚酸、丹酚酸 B、迷迭香酸、丹参素等)、脂溶性成分 (丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮、甲基丹参酮等)、丹参多糖、丹参类注射液 (丹参注射液、注射用丹参多酚酸、丹红注射液等) 以及丹参其他类制剂 (如丹参凝胶、丹参涂膜剂等) 的抗炎药理作用研究进展, 以为丹参抗炎作用研究及丹参的临床应用提供参考。

关键词: 抗炎; 丹参; 丹参类制剂; 丹酚酸 A; 丹参酮 II_A; 注射用丹参多酚酸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 11-2322-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.005

Research progress on anti-inflammatory pharmacological action of components of *Salvia miltiorrhiza* and its preparations

YUAN Jing¹, DU Han¹, WAN Meixu^{2,3}, LI Zhi^{2,3}, ZHANG Yanxin^{2,3}, LI Dekun^{2,3}, ZHUANG Pengwei¹, JU Aichun^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Traditional Chinese medicine in the treatment of inflammation has good curative effect, small side effects and other advantages. The water-soluble components (salvianolic acid A, total salvianolic acid in stem and leaf of salvianolic acid, salvianolic acid B, rodanic acid, danshensu, etc.), lipid soluble components (tanshinone II_A, tanshinone I, cryptotanshinone, methyl tanshinone, etc.) and salvianolic polysaccharide in salvianolic acid were reviewed. Research progress on anti-inflammatory pharmacological effects of salvia miltiorrhiza injection (*Salvia miltiorrhiza* Injection, Salvianolic Acid for Injection, Danhong Injection, etc.) and *Salvia miltiorrhiza* preparation (such as *Salvia miltiorrhiza* Gel, *Salvia miltiorrhiza* Coating Agent, etc.), in order to provide reference for anti-inflammatory research of traditional Chinese medicine and clinical application of *Salvia miltiorrhiza*.

Key words: anti-inflammatory; *Salvia miltiorrhiza*; *Salvia miltiorrhiza* preparation; salvianolic acid A; tanshinone II_A; Salvianolic Acid for Injection

炎症是一种机体对损伤因子所产生的正常防御反应过程,其主要由活化的巨噬细胞、单核细胞及其他免疫细胞所介导,适度的炎症反应过程对人体是有益的。当机体自身调节能力失调时,将出现炎症反应失控,使其产生级联放大效应,导致严重自身损伤^[1]。如何选择合适的实验模型来评价抗炎

药物的效果及其作用机制也成为重要的课题之一^[2]。

丹参来源于唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,作为传统中药在中国有悠久的历史^[3]。丹参中含多种化学成分,主要分为两大类:一类是以丹参酮型二萜为主的二萜类脂溶

收稿日期: 2021-07-30

第一作者: 原 景,女,在读硕士,研究方向为中药药理。E-mail: 2041695583@qq.com

*共同通信作者: 庄朋伟,男,博士,教授,研究方向为中药药理。E-mail: zhuangpengwei@163.com

鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

性成分,另一类是以酚酸为主的水溶性成分。此外,还有含氮类化合物、内酯类化合物,以及多糖、黄酮、甾体、三萜等成分^[4]。根据中医药理论,丹参具有止血止痛、活血化瘀、抗炎的功效^[5]。丹参中的水溶性成分(如丹酚酸A、丹参茎叶总酚酸、丹酚酸B、迷迭香酸、丹参素等),脂溶性成分(如丹参酮II_A、丹参酮I、隐丹参酮、甲基丹参酮等)、丹参多糖、丹参类注射液(如丹参注射液、注射用丹参多酚酸、丹红注射液、丹参川芎嗪等),以及丹参类制剂(如丹参凝胶、丹参涂膜剂等)已被广泛应用于炎症相关疾病的治疗(如心脑血管疾病中炎症的改善作用,通过抑制机体炎症因子的释放、抑制细胞凋亡来减轻炎症性疾病中的炎症反应等)^[6-7]。

本文综述了丹参中有效成分以及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展,为丹参及丹参类制剂治疗炎症相关疾病,以及抗炎新药研发提供依据。

1 丹参的抗炎成分

具有抗炎作用的丹参成分包括水溶性成分、脂溶性成分和丹参多糖。

1.1 丹参水溶性成分

丹参中水溶性主要成分为酚酸类物质,主要有原儿茶醛、丹酚酸A~J、丹参素、迷迭香酸、紫草酸、咖啡酸、四甲基丹酚酸F、异丹酚酸C等,是丹参发挥药理作用的一大类活性成分^[8]。

1.1.1 细胞炎症模型 内毒素是革兰阴性菌细胞壁外膜的结构成分之一,是全身炎症反应综合征(SIRS)及脓毒症中重要的致病因子,化学本质为脂质和多糖的复合物脂多糖(LPS)。LPS作为一种经典的病原体相关分子模式通过与相应的模式识别受体作用,可促进早期相应基因的表达,产生一系列细胞因子及生物活性分子,引起一系列炎症事件^[9]。

LPS诱导的炎症细胞模型细胞系主要有单核/巨噬细胞(如小鼠巨噬细胞RAW264.7、小鼠巨噬细胞BMDM、J774A.1细胞、NR8383细胞、THP-1细胞等)、中性粒细胞、其他类型细胞(如P388D1细胞、L929细胞、小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3等)^[10]。

马淑丽^[11]对从白花丹参分离得到的9种酚酸类化合物(低、中、高浓度分别为1、5、25 μmol/L),以丹酚酸B 5 μmol/L为阳性对照,LPS诱导的巨噬细胞THP-1为炎症模型,进行抗炎活性评价并初步探讨其作用机制。采用噻唑蓝(MTT)法、酶联免疫吸附(ELISA)法、荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法、免疫蛋白印记(Western blotting)法检测指

标及蛋白表达水平。结果显示,所测9种酚酸类化合物均能够从基因与蛋白水平显著抑制LPS诱导的巨噬细胞THP-1炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)及白细胞介素-8(IL-8)的过表达,证明9种酚酸类化合物具有抗炎活性。张愉^[12]以LPS诱导的巨噬细胞THP-1为模型对白花丹参中丹酚酸A提取物(高、中、低剂量分别为40、20、10 μg/mL)进行了抗炎活性评价。采用ELISA法检测细胞炎症因子的表达。结果显示,与模型组比较,丹酚酸A提取物能够明显地抑制炎症因子IL-8及IL-1β的过表达,且随提取物浓度的增加,其抗炎活性增强,说明丹酚酸A提取物有较好的抗炎活性。

邱爽等^[13]采用LPS诱导巨噬细胞RAW264.7及小鼠脓毒症模型评价丹参地上部分提取物丹酚酸A(浓度分别为125、25、5、1 μg/mL,ip给药)对脓毒症的影响。MTT法检测细胞活性,ELISA法检测细胞及小鼠肝脏中炎症因子的含量。结果表明丹酚酸A各剂量组细胞活性均有提高,炎症因子TNF-α、IL-6含量显著或极显著降低,丹酚酸A各剂量组(除5 μg/mL组外)IL-10含量均极显著升高,说明丹酚酸A能够改善LPS对细胞活性的影响。

黄莉婷^[14]对丹参中三萜酸化学成分分离和鉴定,运用LPS刺激巨噬细胞RAW264.7模型进行抗炎活性研究,7个三萜酸类化合物[2α,3α-二羟基油酸-12-烯-28-酸、山楂酸、2α,3β-二羟基油酸-蒲公英赛烯-20-烯-28-酸、2α,3α-二羟基乌苏烯-28-酸、2α-羟基熊果酸、2α,3α-二羟基豚-12,20(30)-二烯-28-酸、2α,3α-二羟基豚-12,20(30)-二烯-28-酸]的浓度分别为60、30、15 μmol/L。结果7个化合物都具有较好的抗炎活性,它们的半数抑制浓度(IC₅₀)分别是35.6、36.6、40.1、37.8、34.8、32.8、32.1 μmol/L,且化合物在高剂量(60 μmol/L)下都能很好地抑制TNF-α和IL-6炎症因子的释放。

邝晓娇^[15]为了探讨丹参水提物(高中低剂量分别为250、100、10 μg/mL)的抗炎作用,选择LPS诱导山羊子宫内膜上皮细胞为炎症模型,采用试剂盒检测炎症因子TNF-α、IL-1β的表达,结果表明不同浓度丹参水提物作用炎症模型后,均能使炎症指标降低,且高剂量丹参水提物作用效果最为明显。

1.1.2 动物炎症模型 二甲苯、巴豆油等致炎物质可使炎症介质如组胺、纤维蛋白溶解释放,引起毛细血管通透性增加,炎症细胞浸润,造成耳部急性渗出性炎症水肿。因此二甲苯致小鼠耳肿胀模型

常用于药物抗炎作用研究^[16]。脓毒症是由细菌、真菌、病毒及寄生虫感染引起的全身炎症反应综合征^[17],有人采用与临床病理过程较一致的盲肠结扎穿刺法(CLP)复制脓毒症大鼠模型^[18],用于脓毒症肝脏损伤的研究。用于丹参水溶性提取物常见的炎症研究疾病动物模型还有溃疡性结肠炎(UC)模型^[19],脑缺血再灌注(MCAO)模型^[20],慢性肾炎模型^[21-22],血栓闭塞性脉管炎(TAO)模型^[23]等。

李园园等^[24]对丹参的水溶性成分进行了分离及抗炎作用研究,选择二甲苯致小鼠耳肿胀模型,采用先ip给药(高、中、低剂量分别为10、5、2.5 g/kg)再造模,检测炎症因子的表达水平,结果表明在高、中剂量时,丹参水溶性部位萃取物能极显著抑制二甲苯致小鼠耳肿胀,说明丹参水溶性部位萃取物具有显著抗炎作用。

彭珂毓等^[25]研究丹参茎叶总酚酸(高、低剂量分别为200、100 mg/kg)及其主要效应成分丹酚酸B(高、低剂量分别为60、30 mg/kg)和迷迭香酸组分单独(高、低剂量组分别为60、30 mg/kg)或混合使用(丹酚酸B+迷迭香酸高、低剂量组)对UC模型小鼠的保护作用。小鼠自由饮用2%葡聚糖硫酸钠7 d建立UC模型,各组ig给药。实验结束后,取结肠分别进行长度测量,苏木精-伊红(HE)染色,ELISA法,实时荧光PCR法检测。结果显示与正常对照组比较,模型组小鼠体质量明显减轻,结肠明显缩短,结肠组织TNF- α 、IL-6和IL-4水平及IL-6、环氧合酶-2(COX-2)和IL-17A mRNA表达明显升高,给药干预后上述指标得到改善。说明丹参茎叶总酚酸及其主要效应成分丹酚酸B和迷迭香酸能够改善UC模型小鼠肠道症状和减轻炎症反应。

魏桂枝等^[26]分析并研究丹参素ip给药100 mg/kg对CLP模型大鼠肝损伤的影响,ELISA法检测炎症标志物TNF- α 、IL-1、IL-6及肝损伤标志物门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)的表达,同时取大鼠肝组织行病理观察。结果显示与脓毒症对照组比较,丹参素实验组肝损伤标志物和炎症标志物的水平显著降低,并且发现丹参素实验组相对脓毒症对照组肝损害明显减轻。说明丹参素对脓毒症引起的炎症性肝损伤具有明显的保护作用。

时洁等^[27]观察ig丹参酚酸B(低、中、高剂量组分别为50、100、200 mg/kg)对慢性肾炎模型大鼠的疗效,并探讨其作用机制。给药1周后,检测血肌酐(Scr)、血尿素(BUN)、血总胆固醇(TC)及24 h尿

蛋白、血清丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平及超氧化物歧化酶(SOD)活性,测定肾组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β mRNA水平及血清中蛋白水平,观察肾组织病理学变化。结果显示与模型组比较,低、中及高剂量组Scr、BUN、TC、MDA、24 h尿蛋白水平下降,肾组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β mRNA和血清中蛋白水平下降,NO含量和SOD活性升高,且均呈剂量相关性。低、中及高剂量组肾组织病变程度随剂量增加而减轻。结论说明丹参酚酸B能改善慢性肾炎大鼠Scr、BUN、TC及24 h尿蛋白水平,清除机体自由基,其机制可能与其抑制体内炎症因子水平相关。

朱海林等^[28]采用薄层-紫外-质谱(LC-UV-MS)法对白花丹参总酚酸提取物中的主要成分进行定性分析,探讨白花丹参总酚酸提取物(高、中、低剂量分别为5.63、2.82、1.41 g/kg)对大鼠股动脉注射月桂酸溶液制备TAO模型大鼠的影响。观察ig给药前后大鼠血管和组织等病理变化,以及血清中血栓素B₂(TXB₂)、6-酮前列腺素1 α (6- κ -PGF1 α)、内皮素(ET)水平。结果显示白花丹参总酚酸提取物明显减轻TAO大鼠患肢病变程度和范围,减轻炎症反应,减少血管内血栓形成,降低血清中TXB₂、ET水平,升高6- κ -PGF1 α 水平。说明白花丹参总酚酸提取物对血栓闭塞性脉管炎大鼠具有较好的治疗作用,其作用机制与其抗氧化、减轻血管壁炎症反应有关。

1.2 丹参脂溶性成分

丹参中的脂溶性成分主要为丹参酮类化合物,对光不稳定,属于二萜类化合物,主要包括丹参酮II_A、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参酮I等。

1.2.1 细胞炎症模型 用于丹参脂溶性成分抗炎研究的细胞模型主要为LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW264.7、THP-1或人脐静脉内皮细胞EA·hy926、人单核细胞系(THP-1)、人主动脉内皮细胞(HAECs)等,以及大鼠脑微血管内皮细胞糖氧剥夺损伤模型和大鼠心肌细胞缺氧/复氧(H/R)模型等。

徐雯婧^[29]选择LPS刺激小鼠巨噬细胞RAW264.7共6 h作为炎症模型,再用不同浓度的丹参酮II_A(浓度分别为20、30、40、50 μ mol/L)作用于RAW264.7细胞,用MTT比色法检测。结果显示,丹参酮II_A作用48 h对炎症细胞有明显的抑制作用。侯道荣等^[30]建立LPS诱导的小鼠单核巨噬细胞RAW264.7炎症模型,采用CCK-8(cell counting kit-

8)法、ELISA法、Western blotting法探究丹参酮II_A 10 μmol/L的抗炎活性及其机制。结果表明丹参酮II_A对LPS诱导的RAW264.7细胞培养液中炎症因子TNF-α、IL-6、IL-1β的分泌有明显的抑制作用,说明丹参酮II_A具有抗炎活性。李蒙^[31]以LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW264.7为炎症模型研究丹参脂溶性提取物(质量浓度为1.44、2.01、2.94、4.20、6.00 mg/L)的抗炎作用。采用ELISA法测定细胞炎症因子水平,采用丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)导致的耳肿胀模型考察其对耳肿胀的抗炎作用。结果丹参脂溶性提取物剂量相关地下调LPS诱导的炎症细胞中IL-1β、IL-6和TNF-α水平。外涂丹参脂溶性提取物(高、中、低剂量分别为10、5、2.5 mg/mL)可明显抑制PMA引起的耳肿胀,而ig给药(高、中、低剂量组分别为20、10、5 mg/mL)则无效。丹参脂溶性提取物体内的抗炎作用为传统中药丹参在炎症疾病中的应用提供了依据。

马淑丽^[11]从白花丹参分离得到的11种丹参酮类化合物(2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮、次甲二氢丹参醌、1,2,6,7,8,9-六氢-L,6,6-三甲基-3,11-二氧杂萘[2,1-E]芳烃-10,12-二酮、丹参新醌B、3-羟基-2-异丙基-8,8-二甲基-5,6,7,8-四氢菲-1,4-二酮、鼠尾草酚酮、银白鼠尾草二醇、柳杉酚、丹参醇A、丹参酮II_B、丹参二醇C)高、中、低剂量组分别为5、0.5、0.05 μmol/L,以丹参酮II_A(5 μmol/L)为阳性对照,用LPS诱导的巨噬细胞THP-1炎症模型进行抗炎活性评价。采用MTT法、ELISA法、qRT-PCR法检测炎症因子以及蛋白的表达。结果表明11种丹参酮类化合物中,绝大多数化合物都能够从蛋白与基因水平抑制LPS诱导的巨噬细胞THP-1中炎症细胞因子TNF-α、IL-1β及IL-8的表达,且在相同浓度下抑制作用优于阳性对照丹参酮II_A。

王利月等^[32]探讨丹参酮II_A(高、中、低剂量组分别为10、5、2.5 μg/mL)抗动脉粥样硬化作用,用LPS体外刺激人外周血单个核细胞及人单核细胞系(THP-1),通过ELISA和RT-PCR法分别检测细胞的促炎性细胞因子和黏附分子血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达。结果表明,丹参酮II_A可明显抑制LPS诱导上述细胞因子及黏附分子表达,表明丹参酮II_A能够明显地抑制单核/巨噬细胞介导的炎症应答反应。

贾连群等^[33]以LPS诱导人脐静脉内皮细胞EA-hy926为炎症模型,观察丹参酮II_A(高、中、低剂量分别为20、10、5 μg/μL)的抗炎作用,采用ELISA

法测定炎症因子TNF-α水平。结果表明,经LPS刺激后TNF-α的表达与正常组比较均明显升高,丹参酮II_A组TNF-α的表达与刺激组相比明显受抑制,说明丹参酮II_A具有抗炎作用。

马铭铎^[34]研究了丹参酮I、隐丹参酮和15,16-二氢丹参酮I 3种丹参酮类化合物(高、中、低剂量分别为12、2.4、0.4 μmol/L)对TNF-α诱导的人主动脉内皮细胞(HAECs)炎症模型的影响。采用RT-PCR法、ELISA法、免疫细胞化学法检测细胞因子的表达。实验结果表明这3种丹参酮类化合物能不同程度地抑制TNF-α诱导的IL-6、核因子-κB(NF-κB)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和VCAM-1的过量表达,并且能有效抑制吞噬细胞与细胞黏附分子的黏附作用。说明这3种丹参酮类化合物有较好的抗炎作用并对主动脉内皮细胞具有较好的保护作用。

杨华等^[35]探讨丹参酮II_A(8 μg/mL)对大鼠脑微血管内皮细胞糖氧剥夺炎症损伤的影响。采用CCK-8法测细胞活力,ELISA法检测细胞炎症因子水平。结果表明,与对照组比较,糖氧剥夺组细胞活力明显降低,IL-6和TNF-α水平明显增加;丹参酮II_A明显抑制糖氧剥夺作用,但未恢复到对照组水平。说明丹参酮II_A可减轻糖氧剥夺对大鼠脑微血管内皮细胞的炎症损伤。

张亚文等^[36]探讨丹参酮II_A(高、中、低剂量分别为10、5、2.5 μg/mL)对miR-148-5p过激活NF-κB通路引起H/R大鼠心肌细胞损伤和炎症反应的影响。采用CCK-8法、RT-qPCR法、ELISA法、Western blotting法和免疫荧光检测细胞活力、蛋白及因子的表达。结果显示丹参酮II_A干预后,Bax、caspase 3、TNF-α、IL-17、IKBKKG、p-p50、p-p65表达显著降低,Bcl-2、IL-4、IL-10表达显著升高。说明丹参酮II_A可以保护心肌细胞,可能与其通过调控miR-148-5p,抑制NF-κB通路过激活,抑制细胞凋亡,下调促炎因子、上调抑炎因子,减轻炎症反应有关。

1.2.2 动物炎症模型 用于丹参脂溶性成分抗炎作用研究的动物模型主要有MCAO模型,新生大鼠脑室周围白质软化(PVL)模型^[37],骨癌痛小鼠模型,类风湿性关节炎模型,大鼠慢性阻塞性肺病(COPD)模型,病毒性心肌炎模型,脓毒症模型,溃疡性结肠炎大鼠模型,膝骨关节炎,哮喘模型等。

胡霞敏等^[38]研究ig丹参酮II_A(高、中、低剂量组剂量分别为32、16、8 mg/kg)对大鼠脑缺血/再灌注损伤缺血区白细胞浸润及细胞黏附分子的影响。制备大鼠MCAO模型,采用ELISA法测定炎症因子

TNF- α 、IL-8的含量。结果表明丹参酮II_A能降低脑内TNF- α 、血清IL-8含量,说明丹参酮II_A可通过抑制脑缺血-再灌注过程中炎症介质释放、表达,降低脑缺血-再灌注所致脑损伤。

马丙祥^[39]探讨ig丹参酮II_A(高、低剂量组分别为15、7.5 mg/kg)对PVL新生大鼠脑组织病理及炎症因子IL-1 β 、IL-6的调节作用。结果丹参酮II_A低剂量组较模型对照组缺血明显改善,而丹参酮II_A高剂量组较低剂量组缺血改善更明显。与模型对照组比较,丹参酮II_A高剂量、低剂量均能显著降低IL-1 β 及IL-6表达水平。说明丹参酮II_A可以显著改善PVL新生大鼠脑组织缺血情况、降低炎症因子IL-1 β 和IL-6的表达,减轻新生大鼠脑白质损伤。

任炳旭^[40]探讨鞘内注射丹参酮II_A(高、中、低剂量分别为40、20、10 μ g)对骨癌痛小鼠热痛觉过敏及脊髓水平炎症因子表达的影响。应用Real-time PCR技术检测mRNA表达。丹参酮II_A 10 μ g组缩足潜伏期(PWTL)、脊髓IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平与模型组比较差异无统计学意义。说明鞘内注射丹参酮II_A具有剂量依赖性抗癌痛作用,抑制脊髓水平表达释放炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 可能是其机制之一。

计思敏^[41]通过完全弗氏佐剂致敏小鼠制作类风湿性关节炎模型,以研究丹参酮II_A、丹参酮I和甲基丹参酮(给药剂量均为10 mg/kg)的抗炎作用。结果表明造模后各组小鼠之间的足爪肿胀程度相比空白组差异显著,尾静脉iv给药后,阳性药组、丹参酮II_A组,丹参酮I组,甲基丹参酮组小鼠足趾肿胀程度与模型组相比明显减轻;各组小鼠血清中的干扰素- γ (IFN- γ)水平较模型组升高,各组小鼠血清中的IL-4、白三烯B₄(LTB₄)、NO水平较模型组降低。治疗后,发现小鼠踝关节滑膜组织中出现较多炎症细胞浸润现象明显减轻,软骨破坏程度有所改善。孙晓娟^[42]通过研究不同浓度丹参酮对膝关节关节炎的抗炎作用,膝关节处注射制备的9份丹参酮样本,评价大鼠膝关节炎指数;利用离体血管环灌流与双抗体夹心ABC-酶联免疫吸附法,分别检测各组受乙酰胆碱影响的内皮依赖性舒张功能与血管性血友病因子含量;通过荧光素酶报告基因活性确定丹参酮抗炎活性。结果表明9份丹参酮样本中,55%洗脱液的荧光素酶报告基因活性为89.26,其抗炎效果最佳,说明丹参酮能够修复内皮细胞,对膝关节关节炎模型大鼠的抗炎作用较好。

俞凌等^[43]用气管内滴注LPS联合烟熏法制备

COPD模型研究ip丹参酮II_A(高、低剂量分别为2、1 mg/mL)对其肺组织病理改变及炎症因子的影响,并探讨其作用机制。实验后收集大鼠肺组织、血清进行病理学观察及炎症因子测定。结果显示丹参酮II_A高、低剂量组大鼠肺组织炎症情况炎症细胞浸润现象明显改善,炎症因子释放显著降低,且呈剂量相关;磷酸化核因子- κ B p65(NF- κ B p-p65)表达水平明显降低。说明丹参酮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中心通路NF- κ B的激活相关。

王德坤等^[44]观察丹参酮II_A对病毒性心肌炎小鼠血清TNF- α 、IL-6水平的影响。腹腔接种柯萨奇病毒B3建立病毒性心肌炎模型。取血测定小鼠血清IL-6、TNF- α 水平;取心脏,计算心脏指数,HE染色,计算病理评分。结果显示与模型组比较,治疗组小鼠心脏指数、TNF- α 、IL-6水平、心脏病理评分均降低。说明丹参酮II_A可通过降低TNF- α 、IL-6发挥减轻心肌损伤、治疗病毒性心肌炎作用。

张友平等^[45]探讨ip丹参酮II_A(10 mg/kg)对LPS致脓毒症小鼠脑微血流和神经炎症反应的干预作用。应用BI2000型微循环图像处理系统,通过开放式颅窗观察各组小鼠不同时相软脑膜微静脉、微动脉血流速度,用ELISA法检测小鼠脑海马组织内炎症因子的水平。结果显示药物组微动脉、微静脉血流速度较模型组明显加快,脑海马组织TNF- α 和IL-1 β 的水平较模型组显著降低。说明丹参酮II_A可改善脓毒症小鼠脑微血流速度,减轻神经炎症反应,发挥脑保护作用。

陈华文等^[46]采用盲肠结扎穿孔术制备脓毒症大鼠模型,探讨ip丹参酮II_A(5 mg/mL)对脓毒症大鼠心肌炎性损伤的保护作用。于治疗12 h后观察血流动力学情况,检测血清cTnI及B型钠尿肽(BNP)、心肌细胞髓过氧化物酶(MPO)、P-选择素基因表达、TNF- α 和IL-1 β 水平。结果显示丹参酮II_A治疗后可显著改善脓毒症大鼠的异常指标。说明丹参酮II_A对脓毒症大鼠的心脏损伤具有较好的保护作用,可能通过降低心脏炎症水平和氧化应激反应来实现。张海芳^[47]探究丹参酮对盲肠结扎穿孔术致大鼠脓毒症模型心脏损伤的保护作用机制,造模结束后ip丹参酮II_A磷酸钠注射液20 mg。采用ELISA法、HE染色法、Western blotting法检测。结果与模型组相比丹参酮组心功能恢复,心肌炎症细胞因子IL-1 β 、IL-18、TNF- α 降低,Caspase-3、Bax、

GSDME-N 蛋白表达下调, Bcl-2 蛋白表达上调。说明丹参酮对脓毒症大鼠心脏损伤具有良好保护作用, 其机制可能是通过降低心肌炎症反应, 抑制细胞凋亡以及焦亡过程。

刘新红等^[48]研究丹参酮 II_A 对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及机制。用 TNBS 法^[49]构建溃疡性结肠炎大鼠模型, 造模 48 h 后 ig 给药, 低、高剂量分别为 100、200 mg/kg。用 ELISA 法、免疫组化法、Western blotting 法及实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测蛋白及因子表达。结果显示干预结束后, 低、高剂量组血清 IL-1 β 、IL-6、活性氧簇(ROS)与模型组相比差异均有统计学意义。说明丹参酮 II_A 可有效抑制溃疡性结肠炎大鼠炎症反应。

李俊峰等^[50]观察 ip 隐丹参酮(低、高剂量分别为 15、30 mg/kg)对哮喘模型小鼠呼吸道炎症的作用。采用鸡卵白蛋白致敏和激发的方法制作哮喘小鼠模型。收集支气管肺泡灌洗液, 测定总炎症细胞数量及炎症因子水平。与哮喘组比较, 隐丹参酮低、高剂量组中炎症细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞数量及 IL-4、IL-5、IL-13 水平均明显降低。说明隐丹参酮具有抗哮喘作用, 其机制可能与下调 Th2 细胞因子、减少炎症细胞浸润有关系。

1.3 丹参多糖

丹参多糖是丹参的主要有效成分之一, 对丹参多糖的抗炎研究主要是免疫性肝损伤模型, 包括体外细胞模型和在体动物模型。韩超等^[51]探究丹参多糖对导致免疫性肝损伤相关炎症因子的体外调节作用, 在体外用 LPS 刺激共培养的小鼠正常肝细胞 NCTC1469 和小鼠巨噬细胞 RAW246.7 建立体外肝细胞损伤模型, LPS 单一刺激巨噬细胞 RAW246.7 建立炎症模型。MTT 法测定丹参多糖对两种细胞活性的安全范围; 微板法测定共培养细胞上清液中 ALT 的活性; Diff-Quik 染色观察巨噬细胞 RAW246.7 的形态变化; ELISA 测定 RAW246.7 细胞上清液中炎症因子水平; Griess 法测定细胞上清液中 NO 的含量。结果显示, 丹参多糖各组(2.0、1.0、0.5 g/L)能显著性降低共培养细胞液中 ALT 的活性, 并能改善 LPS 导致的 RAW246.7 的变形程度, 显著性降低 RAW246.7 细胞液中 TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 和 NO 的释放量。结果表明, 丹参多糖能有效抑制炎症反应, 并通过减少炎症因子的释放达到缓解免疫性肝损伤的效果。王霄等^[52]采用 ip LPS 和 D-氨基半乳糖(D-GalN)建立小鼠免疫性肝损伤模型来评价 ig 丹参多糖(高、中、低剂量分别为 750、500、

250 mg/kg)对该模型的改善作用。检测各组小鼠肝组织中 SOD、MDA、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量变化。结果显示, 丹参多糖各剂量组小鼠肝组织中 MDA 含量显著降低, SOD、GSH-Px 活性显著升高, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量以及 ICMA-1 蛋白表达水平均显著降低。说明丹参多糖具有明显缓解小鼠免疫性肝损伤的作用, 其机制可能与拮抗肝脏脂质过氧化反应, 降低肝组织中炎症细胞因子含量有关。

2 丹参类制剂

2.1 丹参类注射剂

丹参注射液是由丹参经提取、纯化等现代化工艺而制成, 由于其起效迅速, 治疗效果显著而被广泛应用于临床急、重症患者的治疗^[53]。丹参类注射剂主要有丹参注射液、注射用丹参多酚酸、丹红注射液、丹参川芎嗪等。丹参类注射剂的抗炎研究主要用在体动物模型, 有脓毒症模型、心肌缺血损伤模型^[54]、膝骨性关节炎(KOA)模型、非酒精性脂肪肝(NAFLD)模型、LPS 引起的小鼠全身急性炎症模型、二甲苯致小鼠耳肿胀模型等。

陈欢等^[55]研究尾静脉 iv 注射用丹参多酚酸(SAFI)21 mg/kg 对大鼠脑缺血再灌注损伤恢复期炎症因子的影响。采用改良栓线法制作大鼠 MCAO 模型。实验结束后分别检测脑组织及血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量并进行比较。结果显示经鼠尾 iv 干预 10 d 后 SAFI 组大鼠血清炎症因子含量及脑组织炎症因子含量较 IR 组下降。说明 SAFI 治疗能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠血清及脑组织炎症因子反应, 减缓再灌注脑损伤。史银玲^[56]采用大鼠 MCAO 模型, 用 ELISA 及 Western blotting 法, 观察 ip SAFI(30 mg/kg)对脑缺血大鼠脑水肿、神经功能评分及血清、脑损伤组织中 TNF- α 及 IL-10 的含量变化, 研究 SAFI 在缺血性脑血管病方面的炎症机制, 以证实其在脑缺血损伤中的神经保护作用。秦袖平等^[57]研究 ip SAFI(低、高剂量分别为 18、36 mg/kg)对心肌缺血损伤大鼠炎症因子水平的影响。采用 ELISA 法测定炎症因子 TNF- α 和心肌组织匀浆髓过氧化物酶(MPO)含量。给药后, 低、高 2 个剂量实验组, TNF- α 和 MPO 与模型组比较, 高剂量实验组差异有统计学意义。结果表明 SAFI 具有心肌保护作用, 能明显减轻心肌细胞损伤, 减少心肌组织炎症细胞浸润, 这可能与降低 TNF- α 、MPO 等炎症介质水平有关。

罗晓梅等^[58]采用盲肠结扎穿孔法复制脓毒症

大鼠模型,探讨丹参注射液(低、中、高剂量分别为1、2、4 mL/kg)对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用及其机制,采用ELISA法检测炎症指标含量。结果显示,与模型组比较,丹参注射液改善脓毒症大鼠心肌损伤,抑制TNF- α 、IL-6和IL-1 β 产生,说明丹参注射液通过抑制炎症因子的产生抑制脓毒症大鼠心肌损伤。滕海等^[59]研究丹参注射液对KOA模型的改善情况,探讨其治疗膝骨性关节炎的分子机制。采用旷场实验验证兔失稳模型建立是否对兔的运动能力产生影响,模型组关节内注射0.9%氯化钠溶液0.7 mL/d,给药组关节内注射丹参注射液0.7 mL/d,并采用PCR和Western blotting法、ELISA检测兔膝关节液中细胞因子和蛋白表达。结果丹参注射液组与KOA组相比,家兔移动的距离明显增加,兔关节液中TNF- α 、IL-6、MMP-3含量及蛋白表达量较KOA组明显降低,差异具有统计学意义。说明丹参注射液可能抑制了骨基质蛋白酶的释放,抑制关节软骨的降解,对关节软骨的退行性病变起到控制作用,最终改善膝骨性关节炎的症状。闫蕾等^[60]观察sc丹参注射液(低、高剂量分别为400、1 600 mg/kg)对NAFLD大鼠血清中IL-6及TNF- α 的影响,从而验证丹参注射液对非酒精性脂肪肝治疗作用。采用ELISA法检测各组大鼠血清中炎症因子的水平。结果显示与模型组比较不同剂量丹参注射液组大鼠血清中水平明显降低。说明丹参注射液可能通过降低血清中IL-6、TNF- α 水平,从而抑制肝细胞炎症反应,减轻肝组织损伤,达到治疗NAFLD的效果。

任贵华等^[61]探讨复方丹参注射液的抗炎、镇痛作用。通过二甲苯致小鼠耳肿胀模型,热板实验,ig给药(高、中、低剂量分别为10、5、2.5 mL/kg)。结果显示复方丹参注射液可显著抑制小鼠耳肿胀与模型对照组比较,差异有显著性。热板实验中,复方丹参注射液高、中剂量组可明显提高痛阈,延长抬脚反应时间。说明复方丹参注射液具有明显抗炎与镇痛作用。

高丽娜等^[62]研究ip丹红注射液(低、中、高剂量组分别为6、9、12 mL/kg)对LPS引起的小鼠全身急性炎症反应的治疗作用及其抗炎作用机制。采集血清和组织中炎症因子和蛋白的表达。结果显示丹红注射液能显著下调LPS刺激的小鼠血清中多种细胞因子和急性期反应蛋白的表达,并能从基因表达水平显著降低肝、肾组织中iNOS、IL-6、IL-1 β 和MCP-1的表达。说明丹红注射液能够发挥多靶

点抗炎作用。

2.2 丹参其他制剂

除注射液外,丹参类制剂还包括口服制剂、凝胶、涂膜剂等,抗炎实验大多集中于动物在体实验。

王静等^[63]研究丹参凝胶对特异性皮炎小鼠治疗作用并探讨其机制。皮肤背部涂抹二硝基氯苯(DNCB)制备特异性皮炎模型,观察丹参凝胶对皮炎小鼠的胸腺指数和脾指数、血清IgE、IgG2a及体外培养脾细胞中IL-4、IL-12、IFN- γ 的含量差异。结果显示丹参凝胶能明显改善皮损情况,降低皮炎模型的胸腺指数和脾指数,并能降低血清IgE和脾细胞上清IL-4水平,显著升高血清IgG2a和脾细胞上清的IFN- γ 水平。说明丹参凝胶可以通过降低IgE、IL-4,以及提高IgG2a和IFN- γ 的水平而发挥治疗特异性皮炎的作用。

柯瑾等^[64]优选丹参祛痘涂膜剂提取工艺条件和制备方法,采用二甲苯致小鼠耳肿胀模型对其抗炎作用进行观察,将膜剂贴于患处(高、中、低剂量分别为含所提取浸膏量的2%、1%、0.5%)。结果显示祛痘涂膜剂中剂量与高剂量具有抗炎作用,能显著降低小鼠耳廓肿胀度。

3 结语

丹参药理活性广泛,临床主要用于治疗心脑血管疾病。现代药理研究发现丹参还具有保护脏器、抗纤维化、抗菌抗炎、抗肿瘤及免疫调节等作用^[4]。其中,丹参提取物及相关制剂的抗炎作用已有大量研究,应用于抗炎研究的炎症模型也有多种。

结合近年研究,对丹参提取物及相关制剂抗炎研究应用的炎症模型及抗炎评价中常用的炎症指标进行了总结。通过对近年研究的总结发现,在丹参提取物及相关制剂抗炎实验研究中,常用的细胞模型有LPS诱导的巨噬细胞RAW 264.7、巨噬细胞THP-1、大鼠脑微血管内皮细胞、大鼠心肌细胞、人脐静脉内皮细胞、人单核细胞系、人主动脉内皮细胞模型等。其中大多数研究采用的细胞模型为巨噬细胞RAW264.7和巨噬细胞THP-1,可以在更多的细胞系上进行研究;细胞炎症的致炎因子大多为LPS,可以根据炎症发生的机制探索更多的致炎因子。动物模型有二甲苯致耳肿胀模型,脓毒症模型(LPS刺激引起或盲肠结扎术导致),心肌炎、结肠炎、关节炎、皮炎模型,心肌损伤、免疫性肝损伤模型,还有哮喘模型,血栓闭塞性脉管炎模型等。应用于炎症研究的动物模型比较多样化,但大多集中在心脑血管疾病,皮肤、组织炎症等,以后可以开展

全身炎症模型的探索。

本文综述了丹参有效成分及丹参类制剂抗炎研究中使用的各种炎症细胞模型和在体动物模型及其抗炎作用,进一步揭示了丹参的抗炎作用机制,以期为丹参类成分及其制剂的抗炎作用评价提供实验依据。但目前的研究都是基于细胞水平和动物水平,具体的起效途径和作用机制尚不十分明确,深入探讨抗炎机制仍需要大量的在体实验研究,以进一步明确丹参抗炎的药理作用机制,为其更广泛、准确的应用提供新的思路,也为开发治疗炎症新药提供新的候选化合物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Norris A D. Inflammation: Basic principles and clinical correlates (book) [J]. J Invest Dermatol, 1989, 92(1): 134.
- [2] 郭锦晨, 刘健, 汪元, 等. 中医药内外合治类风湿关节炎的研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(3): 329-333.
Guo J C, Liu J, Wang Y, et al. Research progress on internal and external treatment of rheumatoid arthritis with traditional Chinese medicine [J]. China J Clin Healthc, 2016, 19(3): 329-333.
- [3] 宋强. 浅谈传统中药丹参及其鉴别方法 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(20): 167-168.
Song Q. Discussion on traditional Chinese medicine *Salvia miltiorrhiza* and its identification methods [J]. J Mod Med Health Res, 2018, 2 (20): 167-168.
- [4] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
Wan X H, Wang Y L, Zhou C Z, et al. Advances in chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51 (3): 788-798.
- [5] 王娟. 中药丹参的药用来源及研究 [J]. 实用妇科内分泌杂志, 2017, 4(34): 27, 29.
Wang J. The medicinal source and research of *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Pract Gynecol Endocrinol, 2017, 4 (34): 27, 29.
- [6] 王静, 董振华, 芦波, 等. 丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1453-1456.
Wang J, Dong Z H, Lu B, et al. Research progress of active components and preparations of *Salvia miltiorrhiza* in cardiovascular diseases. [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(6): 1453-1456.
- [7] 韩浩伦, 吴玮. 中药丹参抗炎作用研究进展 [J]. 总装备部医学学报, 2010, 12(2): 118-119.
Han H L, Wu W. Research progress on anti-inflammatory effect of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Med J Genral Equip Headquarters, 2010, 12(2): 118-119.
- [8] Gong X, Huang S, Pan J, et al. Modeling of degradation kinetics of salvianolic acid B at different temperatures and pH values [J]. Chin J Chem Eng, 2017, 25(1): 6.
- [9] Kayagaki N, Wong M T, Stowe I B, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4 [J]. Sci, 2013, 341(6151): 1246-1249.
- [10] 刘燕芳, 刘丹, 刘兰, 等. 应用于天然产物抗炎活性研究的主要细胞模型 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32 (5): 874-881.
Liu Y F, Liu D, Liu L, et al. Main cell models for anti-inflammatory activity of natural products [J]. Nat Prod Res Dev, 2020, 32(5): 874-881.
- [11] 马淑丽. 白花丹参有效成分的抗炎活性评价及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
Ma S L. Anti-inflammatory activity evaluation and mechanism study of effective components of *Salvia miltiorrhiza* Bge. [D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [12] 张愉, 刘海梅, 夏宏蕊, 等. 处理后白花丹参药材中丹酚酸A超声波提取工艺及抗炎活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(12): 2000-2005.
Zhang Y, Liu H M, Xia H R, et al. Study on ultrasonic extraction technology and anti-inflammatory activity of salvianolic acid A from processed *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. Nat Prod Res Dev, 2016, 28(12): 2000-2005.
- [13] 郭爽, 侯冉冉, 李秋, 等. 丹参地上部分丹酚酸A的抗炎活性及对p38MAPK通路的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2020, 4(8): 119-123, 150.
Wu S, Hou R R, Li Q, et al. Anti-inflammatory activity of salvianolic acid A in aerial parts of *Salvia miltiorrhiza* and its effect on p38 MAPK pathway [J]. Heilongjiang Anim Husbandry Vet Med, 2020, 4(8): 119-123, 150.
- [14] 黄莉婷, 丁昉, 许琼明, 等. 丹参中三萜酸的分离及其抗炎活性的研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(1): 19-24.
Huang L T, Ding F, Xu Q M, et al. Isolation and anti-inflammatory activity of triterpene acids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2019, 21(1): 19-24.
- [15] 邝晓娇. 丹参水提物对LPS诱导子宫内膜上皮细胞炎症的抗炎机制研究 [D]. 兰州: 中国农业科学院, 2015.
Kuang X J. Study on the anti-inflammatory mechanism of *Salvia miltiorrhiza* aqueous extract on LPS-induced inflammation of endometrial epithelial cells [D]. Lanzhou: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2015.
- [16] 沈存思, 尹庆锋, 王蔚, 等. 6种中药口服液抗炎、镇痛、解热作用比较实验研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (9): 1663-1666.
Shen C S, Yin Q F, Wang W, et al. Comparative experimental study on anti-inflammatory, analgesic and

- antipyretic effects of six traditional Chinese medicine oral liquids [J]. World Chin Med, 2016, 11(9): 1663-1666.
- [17] Bone R C, Grodzin C J, Balk R A. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112(1): 235-243.
- [18] 秦长春, 吴新民. TNF- α 在大鼠脓毒症肝损伤发病机制中的作用及丹参的干预影响 [J]. 青海医学院学报, 2006, 27(1): 5-8, 14.
Qin C C, Wu X M. The role of TNF- α in the pathogenesis of septic liver injury in rats and the intervention effect of *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Qinghai Med Coll, 2006, 27(1): 5-8, 14.
- [19] Markus F N. Cytokines in inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(5): 329-342.
- [20] 孙玉洁, 姚 岚, 赵 萌, 等. 白藜芦醇对大鼠脑梗死模型缺血再灌注中炎症及炎性坏死的影响研究 [J]. 中国医学装备, 2020, 17(10): 200-205.
Sun Y J, Yao L, Zhao M, et al. The effect of resveratrol on inflammation and inflammatory necrosis in cerebral infarction rat model of ischemia-reperfusion [J]. Chin Med Equip, 2020, 17(10): 200-205.
- [21] Kawasaki Y. Mechanism of onset and exacerbation of chronic glomerulonephritis and its treatment [J]. Pediatr Int, 2011, 53(6): 795-806.
- [22] Dudnyk V, Zvenigorodskaya A, Guminska G. Genetic aspects of chronic glomerulonephritis [J]. Likars'ka sprava/Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 2015(1/2): 159-160.
- [23] Ma E R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century—a new face of disease [J]. Atherosclerosis, 2009, 206(2): 328-334.
- [24] 李园园. 丹参水溶性成分的分离及其抗炎作用 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2019.
Li Y Y. Isolation and anti-inflammatory effect of water-soluble components from *Salvia miltiorrhiza* [D]. Xianyang: Northwest Agriculture and Forest Science and Technology University, 2019.
- [25] 彭珂毓, 顾俊菲, 宿树兰, 等. 丹参茎叶酚酸组分对溃疡性结肠炎模型小鼠的干预作用 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 334-341.
Peng K Y, Gu J F, Su S L, et al. The intervention effect of *Salvia miltiorrhiza* stem and leaf phenolic acids on ulcerative colitis model mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36 (3): 334-341.
- [26] 魏桂枝, 肖 扬, 王 莉, 等. 大鼠脓毒症模型中丹参素对炎症性肝损伤的作用研究 [J]. 临床急诊杂志, 2021, 22 (1): 76-80.
Wei G Z, Xiao Y, Wang L, et al. Effect of Dan shensu on inflammatory liver injury in rat sepsis model [J]. J Clin Emerg Call, 2021, 22(1): 76-80.
- [27] 时 洁, 耿晓康. 丹参酚酸B对慢性肾炎大鼠的疗效及作用机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(10): 5-9.
- Shi J, Geng X K. Efficacy and mechanism of salvianolic acid B on chronic nephritis rats [J]. Med & Pharm J Chin People's Liber Army, 2017, 29(10): 5-9.
- [28] 朱海林, 张大伟, 孙隆儒, 等. 白花丹参总酚酸提取物对大鼠血栓闭塞性脉管炎的影响 [J]. 中草药, 2012, 43 (8): 1565-1569.
Zhu H L, Zhang D W, Sun L R, et al. Effects of total phenolic acid extracts from *Salvia miltiorrhiza* Bge. on thromboangiitis obliterans in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(8): 1565-1569.
- [29] 徐雯婧. 丹参酮II_A在抗炎过程中对炎症因子IL-6, IL-10的作用机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
Xu W J. The mechanism of Tanshinone II_A on IL-6, IL-10 in anti-inflammatory process [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2007.
- [30] 侯道荣, 刘 振, 崔斯童, 等. 丹参酮II_A通过调控TLR4/I κ B α /NF κ B信号通路抑制LPS诱导的细胞炎症 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(2): 210-214.
Hou D R, Liu Z, Cui S T, et al. Tanshinone II_A inhibits LPS-induced inflammation by regulating TLR4/I κ B α /NF κ B signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37 (2): 210-214.
- [31] 李 蒙. 丹参脂溶性提取物抗炎作用及机理研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
Li M. Anti-inflammatory effect and mechanism of liposoluble extract from *Salvia miltiorrhiza* [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2011.
- [32] 王利月, 温洁霞, 林洪羽, 等. 丹参酮II_A抑制LPS诱导人单核细胞促炎性分子的表达 [J]. 河北农业大学学报, 2014, 37(6): 85-90.
Wang L Y, Wen J X, Lin H Y, et al. Tanshinone II_A inhibits LPS-induced expression of pro-inflammatory molecules in human monocytes [J]. J Agric Univ Hebei, 2014, 37(6): 85-90.
- [33] 贾连群, 冯峻屹, 杨关林, 等. 丹参酮II_A对LPS诱导EA.hy926细胞TLR4和TNF- α 的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(7): 733-735.
Jia L Q, Feng J Y, Yang G L, et al. Effects of tanshinone II_A on LPS-induced TLR4 and TNF- α in EA.hy926 cells [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2011, 27 (7): 733-735.
- [34] 马铭铎. CA-4的结构修饰、抗肿瘤活性及丹参酮类化合物抗炎活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
Ma M Y. Structure modification, antitumor activity and anti-inflammatory activity of tanshinone derivatives of CA-4 [D]. Jinan: Shandong University, 2014.
- [35] 杨 华, 何强华, 张爱华, 等. 丹参酮II_A通过抑制TLR4/NF- κ B途径减轻糖氧剥夺对大鼠脑微血管内皮细胞的炎症损伤 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(9): 610-612.
Yang H, He Q H, Zhang A H, et al. Tanshinone II_A alleviates the inflammatory injury of rat brain microvascular endothelial cells induced by glucose and oxygen deprivation by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway

- [J]. Chin J Clin Neurosurg, 2020, 25(9): 610-612.
- [36] 张亚文, 唐海沁, 黄荣彩. 丹参酮II_A对miR-148-5p过激活NF- κ B通路引起H/R心肌细胞损伤和炎症反应的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(12): 1447-1449, 1457.
- Zhang Y W, Tang H Q, Huang R C. Effects of tanshinone II_A on H/R cardiomyocytes injury and inflammatory response induced by miR-148-5p over-activation of NF- κ B pathway [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2020, 12(12): 1447-1449, 1457.
- [37] 贺月秋, 陈惠金, 钱龙华, 等. 不同缺氧时间制作新生大鼠脑室周围白质软化动物模型的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(12): 10-14.
- He Y Q, Chen H J, Qian L H, et al. Comparison of animal models of periventricular leukomalacia in neonatal rats with different hypoxia time [J]. Chin J Comp Med, 2009, 19(12): 10-14.
- [38] 胡霞敏, 周密妹, 胡先敏, 等. 丹参酮II_A预防性给药对脑缺血/再灌注损伤炎症反应的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(4): 436-440.
- Hu X M, Zhou M M, Hu X M, et al. Effect of preventive administration of tanshinone II_A on inflammatory response in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2006, 22(4): 436-440.
- [39] 马丙祥, 陈娇阳, 雷爽. 丹参酮II_A对脑室周围白质软化新生大鼠白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(24): 1868-1870.
- Ma B X, Chen J Y, Lei S. Effects of tanshinone II_A on the expression of interleukin-1 β and interleukin-6 in periventricular leukomalacia neonatal rats [J]. J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(24): 1868-1870.
- [40] 任炳旭, 季永, 李国君, 等. 鞘内注射丹参酮II_A对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓水平炎症因子的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(11): 975-977.
- Ren B X, Ji Y, Li G J, et al. Effect of intrathecal injection of tanshinone II_A on pain behavior and inflammatory factors at spinal cord level in bone cancer pain mice [J]. Chin J Behav Med Sci, 2013, 22(11): 975-977.
- [41] 计思敏. 白花、紫花丹参中丹参酮类成分的差异性及其抗类风湿性关节炎的作用研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- Ji S M. Study on the anti-rheumatoid arthritis effect of tanshinone in *Salvia miltiorrhiza* [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2017.
- [42] 孙晓娟, 侯娜. 丹参酮对膝关节关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 现代食品科技, 2019, 35(12): 14-19, 86.
- Sun X J, Hou N. Effects of tanshinone on knee osteoarthritis in rats [J]. Mod Food Sci Technol, 2019, 35(12): 14-19, 86.
- [43] 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, 28(1): 4-8, 83.
- Yu L, Chen Y. Effect of tanshinone II_A on inflammatory response in lung tissue of COPD model rats and its related mechanism [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 28(1): 4-8, 83.
- [44] 王德坤, 魏汉维, 彭骖. 丹参酮II_A对病毒性心肌炎小鼠血清炎症因子水平的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 766-768.
- Wang D K, Wei H W, Peng J. The effect of tanshinone II_A on serum inflammatory factors in mice with viral myocarditis [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25(5): 766-768.
- [45] 张友平, 占大钱, 陈华文, 等. 丹参酮II_A对脓毒症小鼠脑软膜微血流速度和脑组织炎症介质水平的干预作用[J]. 微循环学杂志, 2017, 27(3): 1-4.
- Zhang Y Q, Zhan D Q, Chen H W, et al. The intervention effect of tanshinone II_A on cerebral blood flow velocity and brain tissue inflammatory mediators in septic mice [J]. Chin J Microcirc, 2017, 27(3): 1-4.
- [46] 陈华文, 冯俊, 祝伟, 等. 丹参酮II_A对改善脓毒症大鼠心肌炎性浸润的作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(1): 20-21, 24.
- Chen H W, Feng J, Zhu W, et al. The effect of tanshinone II_A on improving myocardial inflammatory infiltration in septic rats [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 22(1): 20-21, 24.
- [47] 张海芳, 翟晓丽, 葛国栋, 等. 丹参酮对脓毒症大鼠心功能的保护作用机制[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 806-810.
- Zhang H F, Zhai X L, Ge G D, et al. The protective mechanism of tanshinone on cardiac function in septic rats [J]. Chin J Nosocomiol, 2021, 31(6): 806-810.
- [48] 刘新红, 张磊昌, 葛巍. 丹参酮II_A对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 31(6): 806-810.
- Liu X H, Zhang L C, Ge W. Therapeutic effect of tanshinone II_A on ulcerative colitis rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 31(6): 806-810.
- [49] 徐发莹, 朱飞叶, 徐珊. 和肠饮对溃疡性结肠炎模型大鼠的作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2598-2601.
- Xu F Y, Zhu F Y, Xu S. Effect and mechanism of He Changyin on ulcerative colitis model rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(11): 2598-2601.
- [50] 李俊峰, 王重阳, 姜京植, 等. 隐丹参酮对哮喘模型小鼠呼吸道炎症的作用[J]. 延边大学医学学报, 2019, 42(3): 157-158.
- Li J F, Wang C Y, Jiang J Z, et al. Effects of cryptotanshinone on airway inflammation in asthmatic mice [J]. J Med Sci Yanbian Univ, 2019, 42(3): 157-158.
- [51] 韩超, 王霄, 陶金良, 等. 丹参多糖对免疫性肝损伤相关炎症因子的体外调节[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(6): 1171-1176.

- Han C, Wang X, Tao J L, et al. *In vitro* regulation of Danshen polysaccharide on inflammatory factors related to immune liver injury [J]. Chin J Vet Sci, 2018, 38 (6): 1171-1176.
- [52] 王 霄, 韩 超, 陶金良, 等. 丹参多糖对免疫性肝损伤小鼠肝脏过氧化指标、炎症细胞因子和ICAM-1的影响[J]. 中国兽医学报, 2019, 39(4): 745-750.
- Wang X, Han C, Tao J L, et al. The effects of *Salvia miltiorrhiza* polysaccharides on liver peroxidation, inflammatory cytokines and ICAM-1 in mice with immune liver injury [J]. Chin J Vet Sci, 2019, 39 (4): 745-750.
- [53] 张慧杰, 任晓亮, 孙立丽, 等. 丹参注射液研究进展 [J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1168-1173.
- Zhang H J, Ren X L, Sun L L, et al. Research progress of Danshen Injection [J]. Cent South Pharm, 2016, 14(11): 1168-1173.
- [54] 张 俊, 嵇富海, 孟晓文, 等. 阿司匹林对小鼠心肌缺血/再灌注损伤时心肌组织炎症反应的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(3): 234-238.
- Zhang J, Ji F H, Meng X W, et al. The effect of aspirin on myocardial inflammation in mice with myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Anesthesiol Resuscitation, 2021, 42(3): 234-238.
- [55] 陈 欢, 任 越, 贾万龙, 等. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注后炎症因子的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1690-1691.
- Chen H, Ren Y, Jia W L, et al. Effect of salvianolic acid on inflammatory factors after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2015, 36(12): 1690-1691.
- [56] 史银玲. 丹参多酚酸对脑缺血大鼠 TNF- α 、IL-10 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- Shi Y L. Effect of salvianolic acid on expression of TNF- α and IL-10 in rats with cerebral ischemia [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2015.
- [57] 秦袖平, 许梦习, 郝荣荣, 等. 丹参多酚酸对心肌缺血大鼠血清及心脏组织炎症因子的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 794-797.
- Qin X P, Xu M X, Hao R R, et al. The protective effect of salvianolic acid on inflammatory factors in serum and heart tissue of myocardial ischemia rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(9): 794-797.
- [58] 罗晓梅, 吴玉珠, 黄瑜渝, 等. 丹参注射液抑制炎症和氧化应激水平保护脓毒症大鼠免受心肌损伤 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 585-591.
- Luo X M, Wu Y Z, Huang P Y, et al. Danshen Injection protects septic rats from myocardial injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. Immunol J, 2020, 36(7): 585-591.
- [59] 滕 海, 陆惠英, 李俊杰. 丹参注射液治疗对膝骨性关节炎模型兔关节软骨中 TNF- α 、IL-6、MMP-3 表达的影响 [J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(1): 20-25.
- Teng H, Lu H Y, Li J J. Effect of Danshen Injection on the expression of TNF- α , IL-6 and MMP-3 in articular cartilage of rabbits with knee osteoarthritis [J]. Int J Immunol, 2020, 43(1): 20-25.
- [60] 闫 蕾, 张洪宇, 郭英君. 丹参注射液对非酒精性脂肪肝炎症因子 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(24): 10-11.
- Yan L, Zhang H Y, Guo Y J. Effects of Danshen Injection on nonalcoholic steatohepatitis cytokines IL-6 and TNF- α [J]. Asia-Pac Tradit Med, 2014, 10(24): 10-11.
- [61] 任贵华, 李跃魁, 康喜元. 复方丹参注射液抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(14): 2081-2082.
- Ren G H, Li Y K, Kang X Y. An experimental study on anti-inflammatory and analgesic effects of Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection [J]. Mod Med & Health, 2010, 26(14): 2081-2082.
- [62] 高丽娜, 姜恒丽, 崔元璐, 等. 丹红注射液的抗炎作用机制研究 [A]//中国药学会. 2013 年中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集 [C]. 南宁: 中国药学会, 2013: 9.
- Gao L N, Jiang H L, Cui Y L, et al. Study on the anti-inflammatory mechanism of Dancang injection [A]// Proceedings of the Chinese Pharmaceutical Conference and Chinese Pharmacists Week, 2013 [C]. Nanning: Chinese Pharmaceutical Society, 2013: 9.
- [63] 王 静, 孟 姝, 蒋 鸣. 丹参凝胶对特异性皮炎小鼠的作用研究 [J]. 海峡药学, 2020, 32(1): 20-21.
- Wang J, Meng S, Jiang M. Study on the effect of Danshen gel on mice with atopic dermatitis [J]. Strait Pharm J, 2020, 32(1): 20-21.
- [64] 柯 瑾, 姚 鹏, 李伦宇, 等. 丹参祛痘涂膜剂制备工艺及其抗炎作用 [J]. 中南药学, 2017, 15(12): 1704-1708.
- Ke J, Yao P, Li L Y, et al. Preparation and anti-inflammation of acne-removing Danshen plastics [J]. Cent South Pharm, 2017, 15(12): 1704-1708.

[责任编辑 李红珠]