

丹参单体化合物及丹参类制剂对心脑血管系统信号通路影响的研究进展

陈璐¹, 聂永伟², 张燕欣^{3, 4}, 万梅绪^{3, 4}, 李智^{3, 4}, 李德坤^{3, 4*}, 鞠爱春^{3, 4*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

2. 南开大学 医学院, 天津 300071

3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

4. 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: 丹参 *Salvia miltiorrhiza* 因具有活血化瘀的功效在临床上被广泛使用, 以其有效成分制成的丹参类制剂的应用范围也不断扩大。近年来围绕注射用丹参多酚酸、注射用丹参多酚酸盐、丹红注射液、丹参注射液等丹参类制剂及其单体成分(如丹酚酸A、丹酚酸B、丹参素、迷迭香酸等)在治疗心脑血管系统方面开展了大量药理机制的研究, 表明其可以通过调控核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 (JAK) /信号转导及转录激活因子 (STAT) 等多种信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、抑制凋亡等药理作用。归纳总结丹参中的单体化合物及丹参类制剂对心脑血管系统相关信号通路的药理作用, 以期对注射用丹参多酚酸药理作用分子机制的研究提供依据。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 注射用丹参多酚酸盐; 丹红注射液; 丹酚酸A; 丹酚酸B; 心脑血管系统; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 11-2333-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.006

Research progress on signaling pathway effect of cardiovascular and cerebrovascular system of *Salvia miltiorrhiza* monomer and its preparationson

CHEN Lu¹, NIE Yongwei², ZHANG Yanxin^{3, 4}, WAN Meixu^{3, 4}, LI Zhi^{3, 4}, LI Dekun^{3, 4}, JU Aichun^{3, 4}

1. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

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

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

Abstract: *Salvia miltiorrhiza* is widely used in clinic because of its effect of promoting blood circulation and removing blood stasis. The application range of modern *Salvia miltiorrhiza* preparations made from its active ingredients is also expanding. In recent years, a large number of pharmacological mechanisms have been studied on Salvianolic Acid for Injection, Salvianolate for Injection, Danhong Injection, Danshen Injection and other salvianolic acid preparations, as well as their monomeric components, such as salvianolic acid A, salvianolic acid B, danshensu and rosinic acid in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular systems, and it has been shown that it has passed the preliminary exploration of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) / protein kinase B (Akt), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus tyrosine protein kinase (JAK) / signal transducer and activator of transcription (STAT) and other signaling pathway anti-inflammatory, anti-oxidant, inhibit apoptosis and other effects. This study summarized the relevant signal pathways by consulting relevant literature, hoping to provide ideas for future research on the molecular mechanism of Salvianolic Acid for Injection.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; Salvianolate for Injection; Danhong Injection; salvianolic acid A; salvianolic acid B; cardio-cerebrovascular system; signaling pathway

收稿日期: 2021-06-26

第一作者: 陈璐, 女, 硕士, 研究方向为中药生产与质量控制。E-mail: 13624832432@163.com

*共同通信作者: 李德坤, 男, 高级工程师, 研究方向为中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.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

心脑血管疾病具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率也高,同时伴随各类并发症的特点,被认为是威胁健康的“头号杀手”^[1]。丹参中的化学成分主要分为脂溶性成分、水溶性成分和其他类成分,其中水溶性成分以酚酸类化合物为主,包括丹酚酸A、丹酚酸B、丹酚酸D、迷迭香酸、丹参素、原儿茶醛、咖啡酸等化合物,注射用丹参多酚酸(SAFI)以水溶性成分为原料,经现代工艺技术分离提纯后而制成冻干粉针剂,主要用于临床轻中度脑卒中恢复期的治疗,效果显著^[2]。此外,含有丹参水溶性成分的丹红注射液、丹参多酚酸盐注射液、丹参注射液等丹参类制剂通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2)/信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/血红素加氧酶-1 (HO-1) 等相关信号通路,发挥抑制炎症反应、改善血液流变性、保护血管内皮、抗血小板聚集等药理作用,在临床治疗脑卒中、冠心病心绞痛等心脑血管疾病方面也发挥着重要作用^[3-5]。笔者通过对丹参单体成分及丹参类制剂对心脑血管系统相关信号通路的作用机制进行综述,以期对注射用丹参多酚酸药理作用分子机制的研究提供依据。

1 TLR4/NF- κ B 信号通路

研究发现 NF- κ B 信号通路是氧化应激和炎症反应的中心环节,与心脑血管缺血缺氧损伤密切相关。通过阻断 NF- κ B 蛋白激活,抑制促炎性介质和凋亡基因表达,缓解组织缺血缺氧损伤进而发挥保护心脑血管系统作用^[6-7]。

1.1 丹参单体成分

汪红等^[8]在建立小鼠左侧大脑中动脉缺血 (MCAO) 模型后尾 iv 给药,6 h 后测定发现 11.25、22.5 mg/kg 丹酚酸 B 组小鼠缺血侧脑皮层 TLR4、NF- κ B、p65 mRNA 蛋白的表达降低,因此认为丹酚酸 B 对神经细胞的保护是通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路而发挥抗炎作用的。

李莲等^[9]通过体外细胞实验发现迷迭香酸具有抗谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡作用,30、60 μ mol/L 迷迭香酸组的细胞存活率随迷迭香酸浓度增加明显升高,同时发现核因子抑制蛋白 (IkB α) 降解减少,NF- κ B p65 蛋白活化后进入细胞核被抑制,表明迷迭香酸通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥对神经细胞的保护作用。

韩晓娟等^[10]构建 SD 大鼠心肌缺血再灌注损伤

模型,24 h 后经尾静脉 iv 给予 2 mg/kg 丹参素注射液,通过观察心肌组织,测定心肌梗死面积和沉默信息调节因子 1 (SIRT1)、TLR4、NF- κ B、Bcl-2、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) 等蛋白的表达。结果表明丹参素组大鼠心肌凋亡数量、心肌梗死面积与模型组相比显著降低,说明丹参素可通过促进 SIRT1 表达,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路而改善大鼠心肌梗死。

宋俊科等^[11]使用脂多糖 (LPS) 刺激 BV-2 小胶质细胞,诱导其产生炎症反应,Griess 法检测后发现细胞上清中一氧化氮 (NO) 水平升高,其上游诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 蛋白表达和细胞中相关细胞因子的分泌及转录水平降低,结果表明丹酚酸 D 0.1、1、5 μ mol/L 可以使 NF- κ B 的信号通路激活受到抑制,减轻神经炎症反应。

1.2 丹参类制剂

Zhuang 等^[12]在研究大鼠 MCAO 模型和体外 LPS 激活 BV-2 小胶质细胞损伤中发现,损伤前 iv 给予注射用丹参多酚酸 23、46 mg/kg 能够抑制活化的小胶质细胞炎症反应,通过抑制 TLR4-NF- κ B 信号通路以减少炎症因子白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达和释放。

曹自为等^[13]采用改良线栓法构建大鼠右侧大脑中动脉栓塞模型,手术前 1 h ip 注射用丹参多酚酸 100 mg/kg,再灌注后评估神经功能缺损评分,通过逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法和蛋白质印迹 (Western blotting) 法检测相关蛋白表达,采用脱氧核苷酸末端转移酶 (TdT) 介导的 dUTP 缺口末端标记法 (TUNEL) 并对脑组织神经细胞凋亡进行检测。结果表明,给药组通过促进 SIRT1 转录,抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 迁移和表达,减少下游通路的炎症因子 p53、NF- κ B 释放,抑制神经细胞凋亡,从而减轻大鼠大脑缺血/再灌注损伤。

为观察丹红注射液对高脂血症合并脑缺血损伤大鼠的神经保护作用,杜海霞等^[14]采用线栓法建立大鼠脑缺血再灌注模型,与模型组相比丹红注射液 (0.5、1.0、2.0 mL/kg) 各剂量组能不同程度降低脑缺血大鼠的神经功能评分,抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,使大鼠缺血侧脑皮层中 HMGB1、TLR4、髓样分化因子 88 (MyD88)、NF- κ B、p65 mRNA 的表达水平降低,脑源性神经生长因子 (BDNF) 阳性细胞表达升高,以此减轻高脂血症合并脑缺血大鼠的脑组织损伤。

栾朋伟^[15]通过建立体外缺氧缺糖 (OGD) 神经

元细胞损伤和缺氧缺糖诱导小胶质细胞极化并结合大脑中动脉阻塞(MCAO)模型,研究发现注射用丹参多酚酸盐 4、16、64 $\mu\text{mol/L}$ 能够降低活性氧(ROS)和损伤神经元细胞乳酸脱氢酶(LDH)、NO的表达,减少小胶质细胞内氧化应激反应,进一步抑制TLR4信号通路的激活,从而减弱由小胶质细胞极化带来的神经损伤。同样在动物在体实验得到了进一步验证,注射用丹参多酚酸盐 20 mg/kg 能够有效减少大鼠脑梗死面积,这些结果说明注射用丹参多酚酸盐对急性脑缺血再灌注损伤具有较好保护作用。

在中枢神经系统内TLR4能够介导机体炎症损伤,并通过NF- κB 等途径激活炎症细胞,使大量的黏性因子和炎症因子表达,从而引发机体内的炎症反应^[16]。研究指出大量激活的NF- κB 进入细胞核内,增强脑损伤后的炎症反应,促使炎症因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 过量表达,诱导脑缺血后胶质细胞、椎体细胞等多种细胞的炎症级联反应,加重脑损伤^[16]。大量研究证实丹参单体成分和丹参类制剂在抑制脑缺血/再灌注炎症方面具有显著作用。

2 PI3K/Akt信号通路

PI3K和AKT在多种细胞内活动中发挥关键作用,被激活的信号通路通过抗氧化应激、抗炎、调节细胞增殖、分化和凋亡^[17]等方面保护心肌和神经损伤,进而参与心血管疾病的发生发展过程^[18-19]。

2.1 丹参单体成分

宋俊科等^[20]对于丹酚酸A在脑缺血再灌注损伤方面进行了动物水平的研究,造模后检测发现受损脑组织中丙二醛(MDA)水平减少,抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性增加,认为丹酚酸A发挥抗脑缺血再灌注损伤作用是通过激活PI3K/Akt/Nrf2/HO-1信号通路完成的。另外,受损脑区中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达和活化减少,阻止MMP-9介导的紧密连接蛋白降解,抑制NF- κB 活化,多方面药理作用共同维持血脑屏障的完整。

刘汉清^[21]在探讨丹酚酸B保护心脏的潜在机制时发现,与模型组相比丹酚酸B组(15、60 mg/kg)大鼠左室射血分数、心输出量呈剂量相关性增加,心肌梗死面积缩小,血清中L-乳酸脱氢酶(L-LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和TNF- α 、IL-18、IL-1 β 、HMGB1的含量降低,激活PI3K/Akt信号通路,并抑制HMGB1和TLR4蛋白的表达。表明丹酚酸B减轻心肌缺血再灌注损伤的作用是通过激活PI3K/

Akt信号通路来抑制HMGB1在大鼠体内释放。

张宇等^[22]建立大鼠脓毒症模型,结果显示ig丹参素 40、80 mg/kg 通过激活PI3K/Akt信号通路使Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达受到抑制,使脓毒症大鼠脑损伤减轻。Guo等^[23]构建SD大鼠MCAO模型后连续5 d用丹参素 30、60 mg/kg 治疗,结果发现大鼠神经功能缺损和存活率得到显著改善,梗死体积、死亡神经元和细胞凋亡数量减少。认为丹参素通过激活PI3K/Akt信号通路,调控Bcl-2和Bax的表达,进而抑制细胞凋亡,使脓毒症大鼠脑损伤得到改善。

陈鹏等^[24]通过构建Wistar大鼠脑微血管内皮细胞单层血脑屏障体外模型,ip给予2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 迷迭香酸后发现血脑屏障功能明显改善,PI3K/Akt分子信号通路被激活,迷迭香酸起到保护缺氧/复氧损伤的血脑屏障功能的作用。吕润潇^[25]等探讨迷迭香酸对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠帕金森模型细胞自噬的调控作用,治疗组连续8 d分别ip迷迭香酸1、4、16 mg/kg。与模型组相比,治疗组小鼠运动协调能力提升,Bcl-2、自噬效应蛋白(Beclin-1)mRNA、自噬标志物(LC3II/I)蛋白表达水平升高,PI3K、AKT和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化水平降低,表明迷迭香酸剂量相关地抑制PI3K/Akt/mTOR通路促进帕金森小鼠脑组织的细胞自噬和抑制细胞凋亡。

2.2 丹参类制剂

贾壮壮等^[26]用ip链脲佐菌素(STZ)和线栓法建立Wistar大鼠局灶性大脑中动脉栓塞再灌注糖尿病模型,实验组尾iv注射用丹参多酚酸盐 10.5、21.0 mg/kg 后发现缺血半暗带组织形态学及神经元损伤情况较对照组显著改善,其通过调节PI3K/AKT信号通路,上调Bcl-2表达,下调Bax、活化的胱天蛋白酶-3(Cleaved-caspase-3)表达,进而抑制细胞凋亡。

动脉粥样硬化是引起脑血管疾病的重要原因及危险因素之一,周明学等^[27]观察丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠自噬基因Atg13启动子区甲基化及自噬信号通路PI3K/Akt/mTORC1的影响,采用高脂饲料喂养建立模型组,与模型组相比丹红注射液高(6 mL/kg)、低(3 mL/kg)剂量组小鼠主动脉Beclin1蛋白表达明显升高,低剂量组小鼠主动脉LC3II/I、自噬基因Atg13、Atg3和Atg4a mRNA表达显著升高,主动脉自噬基因Atg13启动子区甲基化水平和p-Akt蛋白表达明显降低,高剂量组小鼠主动脉p-mTORC1蛋白表达明显降低。因此认为丹

红注射液通过降低模型小鼠主动脉 Atg13 启动子区甲基化水平、抑制 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路和促进细胞自噬防治动脉粥样硬化。

王佩等^[28]也通过动物体内实验表明 2 mL/kg 丹红注射液可以激活 PI3K/Akt 信号通路活化 Bcl-2 家族分子,抑制细胞凋亡,发挥对心肌缺血-再灌注损伤的心肌保护作用。

姜其钧等^[29]在培养外周血内皮祖细胞 7 d 后加入不同浓度丹参多酚酸盐注射液(10、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)培养 24 h,结果发现细胞中 p-Akt/Akt、磷酸化一氧化氮合成酶(p-eNOS/eNOS)及 NO 含量随着给药浓度的升高而增加,AKT/eNOS 通路被激活后内皮祖细胞的增殖、迁移能力得到改善。

3 Akt 信号通路

Akt/mTOR 参与细胞增殖、分化及凋亡等多种过程的调节,在中枢神经系统中,神经元、胶质细胞的增殖分化、神经递质的信号传递、氧化应激以及自噬、凋亡的调控等中发挥着重要的作用^[30]。

3.1 丹参单体成分

为探讨丹酚酸 A 对大鼠脑缺血再灌注损伤后胞浆型磷脂酶 A2(cPLA2)表达的影响,彭潇等^[31]采用线栓法制作大鼠大脑中动脉缺血-再灌注(MCAO/R)模型,取梗死脑组织检测,结果显示 ip 2.5 mg/kg 丹酚酸 A 对照组的大鼠海马 CA1 区 TUNEL 阳性细胞和 cPLA2 表达较明显降低,脑组织磷酸化 Akt 表达较对照组明显升高。表明脑缺血再灌注过程中,丹酚酸 A 通过增加磷酸化 Akt 水平,恢复 Akt 信号通路,降低 cPLA2 表达,减少脑细胞的凋亡,起到保护脑缺血再灌注过程脑组织损伤的作用。此外,彭潇等^[32]对于丹酚酸 A 对大鼠脑缺血再灌注后细胞凋亡的保护作用及其机制进行了深入研究,通过动物在体实验再次验证了丹酚酸 A(1.0、2.5、5.0 mg/kg)处理后缺血再灌注损伤后细胞凋亡量降低,对造成的损伤具有保护作用,与其降低 cPLA2 表达,激活 Akt 信号通路有关。

崔勤涛^[33]则进行了细胞水平研究,采用 LPS 诱导制备 H9C2 心肌细胞氧化应激性损伤模型,用含丹酚酸 A(5、10、20 mg/L)的各种氨基酸和葡萄糖的培养基培养细胞,观察细胞存活量,检测细胞凋亡、线粒体膜电位、细胞培养液中相关酶的含量和蛋白表达水平。结果发现丹酚酸 A 可通过激活 Akt/mTOR/4EBP1 通路、减少心肌细胞凋亡并降低细胞线粒体膜电位的下降速度,减缓了 LPS 诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡和氧化应激,具有保护心肌细

胞的作用。

3.2 丹参类制剂

Zhao 等^[34]发现在 ERK1/2 和 Akt 信号被抑制的细胞中,丹参多酚酸盐注射液对屏障功能的积极作用被消除。在 MCAO 模型大鼠中,丹参多酚酸盐注射液可增加脑组织紧密连接蛋白 ZO-1 的表达,抑制 ERK1/2 和 Akt 磷酸化。表明丹参多酚酸盐注射液增强血脑屏障功能与脑血管疾病中 ERK1/2 和 Akt 信号通路有关。

游红等^[35]用丹参多酚酸盐注射液对 MCAO 模型大鼠进行干预,发现激活 Akt/mTOR 信号通路后,大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织中高尔基体磷蛋白 3(GOLPH3)的表达增加,保护脑神经。励峰等^[36]发现丹参多酚酸盐通过参与 AMP 蛋白激酶和 mTOR 信号通路的调控,抑制体外循环术(cardiopulmonary bypass, CPB)后心肌细胞自噬活性,进而保护心脏相关功能。

4 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 信号通路在机体调节氧化应激方面具有重要作用,通过促进下游 HO-1 发挥抗氧化作用。在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、脑缺血和脑损伤等疾病中被激活,可减少神经元凋亡、降低炎症因子水平和减轻氧化应激损伤^[37]。

4.1 丹参单体成分

为研究丹酚酸 A 对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护机制,陈茜琳等^[38]采用线栓法制备大鼠 MCAO/R 模型,ip 丹酚酸 A(10 mg/kg)后观察到大鼠脑梗死体积显著减小,激活 Nrf2/HO-1 信号途径可减轻脑水肿程度,促进 Nrf2 蛋白的核转位,使 HO-1 蛋白表达量增加,改善脑缺血再灌注损伤。

卫永鲲等^[39]则从体内、体外两方面研究丹酚酸 B 可激活 Nrf2-ARE 通路,诱导 HO-1 的产生,从而增加机体清除氧自由基的能力,达到对大鼠脑缺血再灌注的保护作用。宋琥福等^[40]则发现丹酚酸 B 低(30 mg/kg)和高(60 mg/kg)剂量组激活 Nrf2/HO-1 信号通路可改善 APP/PS1 小鼠学习与记忆能力,降低氧化应激水平。此外丹酚酸 B 还可通过此信号通路,对叔丁基过氧化氢(t-BHP)引起的血管内皮细胞 EA.hy926 氧化损伤起到保护作用^[41]。

4.2 丹参类制剂

熊存全等^[42]采用盲肠结扎穿孔法复制脓毒症大鼠模型,连续给药 6 d,与模型组相比,ip 丹参注射液 10 mL/kg 组通过激活 Nrf2 和 TLR4 信号通路,使大鼠心肌细胞凋亡和 caspase-3、caspase-9、Bax 表达

降低, Bcl-2 表达增加, 心肌组织抗原 67(Ki67) 和增殖细胞核抗原(PCNA) 表达增加, 抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的释放, 增加抗氧化酶 SOD 含量和抗氧化酶 Nrf2、HO-1 及醌氧化还原酶(NQO1) 表达增加, 氧化产物丙二醛(MDA) 含量降低, 炎症通路蛋白 TLR4 和 P-P65 降低, 改善脓毒症大鼠心肌损伤。

组织器官在一定时间缺血又恢复血流后, 组织功能、代谢障碍及结构破坏较缺血时反而加重, Nrf2/HO-1 信号通路是一条经典的抗氧化通路, 在缺血再灌注早期被激活, 诱导机体内细胞产生氧化应激作用, 发挥抗凋亡、抗炎、抗氧化等作用^[43]。

5 其他信号通路

5.1 丹参单体成分

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 是重要的细胞内信号转导物质, 能将细胞外信号转导至细胞核, 应对细胞内炎症和应激反应等各种刺激。研究证明 MAPK 在缺血性脑血管病各阶段均可被激活, 表达水平发生改变, 并可产生神经保护作用^[44]。

徐甜甜等^[45]采用棕榈酸体外诱导建立 H9C2 心肌细胞脂毒性模型, 给予 10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 丹酚酸 A 进行干预后, 心肌细胞损伤及细胞线粒体膜电位显著降低, 表明丹酚酸 A 通过抑制 TLR4/JNK MAPK 信号通路保护受损细胞。在观察丹酚酸 B 对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的影响中, 李琴等^[46]采用动物实验进行了探讨, 造模后 ip 丹酚酸 B (1、10 mg/kg) 可明显降低相关蛋白含量, 通过抑制 MMP-9 激活, 抑制 MAPK 通路发挥血脑屏障保护作用。

Wu 等^[47]利用大鼠自发性高血压模型研究丹酚酸 A 对血脑屏障通透性和大脑微血管周细胞凋亡的影响, 结果显示 ip 不同浓度丹酚酸 A (2.5、5、10 mg/kg) 后大鼠自发高血压模型的血脑屏障通透性降低, 其机制可能与通过激活 Ras/Raf/MEK/ERK 通路而抑制促血管生成素(Ang-2) 诱导的周细胞凋亡相关。

徐通达^[48]通过建立大鼠离体缺血-再灌注心脏和心肌细胞模型, 用丹酚酸 A 干预后, 测定相关指标发现其可通过抑制双特异性蛋白磷酸酶(DUSP) 介导的 ERK/JNK 通路, 从而发挥抗缺血-再灌注心肌细胞凋亡的作用。

Wang^[49]发现 80 mg/kg 丹酚酸 B 可以恢复 SD 大鼠脑小血管疾病模型的认知缺陷和神经细胞, 减轻炎症、氧化应激和神经细胞凋亡(caspase-3 和 Bax 蛋

白表达)。此外, 使脑小血管疾病大鼠信号转导因子和转录激活因子 3(STAT3) 磷酸化蛋白表达上调, 诱导血管内皮生长因子(VEGF) 和 VEGF 受体 2 蛋白表达, 通过 STAT3/VEGF 信号通路恢复脑小血管病大鼠模型的认知功能缺损和血管新生。

5.2 丹参类制剂

JAK2-STAT3 信号途径是参与机体细胞分化、抗侵袭、代谢、血管再生的重要信号途径, 多种因子及药物可通过激活此通路促进血管内皮细胞新生, 改善缺血损伤^[50]。

李耀汝^[51]选择小鼠电烧灼法大脑中动脉闭塞(dMCAO) 致局灶性脑缺血模型, ip 注射用丹参多酚酸, 结果发现大剂量(30 mg/kg) 组 GFAP/Brd U 阳性细胞数增加, 磷酸化的 JAK2(p-JAK2)、磷酸化的细胞信号传导和转录激活因子 3(p-STAT3) 表达增加, 认为注射用丹参多酚酸可以通过 JAK2/STAT3 信号通路调节血管生长因子表达, 促进脑缺血后血管生成, 改善小鼠神经功能评分。JAK2/STAT3 通路与脑缺血-再灌注后神经细胞凋亡密切相关的特点, 也为今后研究脑缺血-再灌注损伤中神经保护提供新的潜在靶点^[52]。

注射用丹参多酚酸可以通过调节 AMPK/Akt/PKC 相关通路, 抑制还原型辅酶 II(NADPH) 氧化酶亚基膜、Akt 磷酸化和蛋白激酶 C(PKC) 的转位, NADPH 氧化酶的激活, 减轻脑缺血再灌注引起的神经功能损伤, 减少脑梗死面积, 脑微循环障碍得到改善^[53-54]。

研究表明, 在缺血性脑卒中发生后, Caspase-3 信号通路激活会造成脑内神经细胞凋亡, 损伤脑功能^[55]。崔一然等^[56]为探讨丹红注射液对脑缺血大鼠海马组织凋亡蛋白酶活化因子 1(Apaf-1)/天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase) 通路的影响, 采用 MCAO 法制备大鼠脑缺血模型, 结果与假手术组比较, 14.4 mL/kg 丹红注射液 ip 后, 可改善大鼠海马组织细胞损伤, 减小脑梗死体积, Apaf-1、Caspase-9、Caspase-3 及 Bax 蛋白表达显著降低, Bcl-2 表达显著增加。表明丹红注射液能够抑制大鼠海马组织 Apaf-1 介导的 Caspase 通路, 从而抑制缺血性脑卒中海马神经细胞的凋亡。

梁朋伟^[15]主要从两个方面探讨了注射用丹参多酚酸盐的药理活性。体内实验通过构建 OGD 诱导神经元损伤模型, 结果表明 20 mg/kg 注射用丹参多酚酸盐可以减少神经元细胞内 ROS 的表达, 进而抑制 Caspase-3 信号通路的激活。体外实验通过

OGD诱导小胶质细胞极化模型,结果表明注射用丹参多酚酸盐通过减少小胶质细胞内氧化应激反应,降低ROS的表达,进一步抑制TLR4信号通路的激活,从而减弱由小胶质细胞极化带来的神经损伤。这些结果说明丹参多酚酸盐能够有效地减少急性脑缺血再灌注损伤,具有较好的神经保护作用。

6 结语

丹参在活血化瘀方面具有显著作用,经现代药理研究发现其活性成分具有扩张血管、抗自由基、保护血管内皮细胞、改善微循环等药理作用^[57],以丹参为主要成分的丹参类制剂在治疗心脑血管系统、呼吸系统疾病方面有广泛的临床应用且疗效确切,在冠心病、心绞痛、脑卒中等疾病治疗中取得了良好的疗效^[3,58]。

本文通过对相关文献进行总结和归纳,发现截至目前对丹参单体成分和丹参类制剂的研究主要集中在NF- κ B信号通路、PI3K/Akt信号通路、Nrf2/HO-1信号通路,丹参单体成分还能通过MAPK信号通路和Ras/Raf/MEK/ERK信号通路发挥抗凋亡、保护神经和血脑屏障等作用,而丹参类制剂在这方面的报道较少,后续可开展相关研究。另外JAK2-STAT3、AMPK/Akt/PKC通路也是丹参单体成分和注射用丹参多酚酸发挥药效的信号通路,其他丹参类注射剂可加强此方面的研究,以进一步开发与利用。丹参类制剂(如丹红注射液和注射用丹参多酚酸盐)对脑神经保护作用还可通过Caspase信号通路抑制细胞凋亡,此条通路注射用丹参多酚酸报道较少,下一步可开展深入研究。另外,Notch信号通路对脑缺血细胞也具有重要调控作用,是潜在的作用靶点,丹参类制剂对此条通路的影响未见报道,这也为今后的药理机制研究提供新方向。

丹参单体成分和丹参类制剂在心脑血管系统疾病方面的作用,已被药理实验及临床研究证实具有显著疗效,尽管目前仅实验研究证实了一部分信号通路的作用机制,但由于疾病复杂的病理机制,各种信号通路之间又相互关联、共同作用,因此还需要大量的深入研究,以进一步明确丹参单体成分和丹参类制剂的药理作用及其作用机制。这样做可为提高中医药防治心脑血管系统相关疾病的疗效及其临床应用,提供更为可靠的依据,也为以丹参为主要成分的新药研发提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 常玉倩. 浅析心脑血管疾病的危害与预防措施 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(8): 3624-3625.
Chang Y Q. Analysis of the harm and preventive measures of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Me Inf: Mid-day, 2011, 24(8): 3624-3625.
- [2] 顾文, 王荔. 注射用丹参多酚酸在卒中后抑郁中作用的研究进展 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(10): 796-800.
Gu W, Wang L. Research advances in the effect of injection salvianolic acid on post-stroke depression [J]. J Hainan Med Coll, 2020, 26(10): 796-800.
- [3] 张涛, 张娟红, 徐丽婷. 中药丹参类制剂临床研究及应用进展 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(3): 330-334.
Zhang T, Zhang J H, Xu L T. Clinical research and application progress of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Pract Drug Clin, 2015, 18(3): 330-334.
- [4] 郑静, 李军. 注射用丹参多酚酸治疗冠心病心绞痛的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1919-1922.
Zheng J, Li J. Clinical progress of Salvianolic Acid Injection in the treatment of coronary heart disease angina pectoris [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1919-1922.
- [5] 赵彩霞, 靳会欣. 丹参多酚酸盐的药理作用机制及临床应用研究进展 [J]. 河北医药, 2017, 39(2): 294-299.
Zhao C X, Ji H X. Research progress on pharmacological mechanism and clinical application of *Salvia miltiorrhiza* polyphenols [J]. Hebei Med J, 2017, 39(2): 294-299.
- [6] 邓冰湘, 卢金冬. NF- κ B信号通路在脑缺血再灌注损伤中的作用及中药有效组(成)分的干预研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(7): 54-58.
Deng B X, Lu J D. The role of NF- κ B signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury and its effect on cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. J Hunan Coll Tradit Chin Med, 2014, 34(7): 54-58.
- [7] 陈嘉怡, 曾述海, 李子祺, 等. 中药活性成分经NF- κ B通路干预脑缺血缺氧损伤的研究进展 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2021, 30(3): 71-76.
Research progress of active components of Traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic hypoxia injury through NF- κ B pathway [J]. J Logistic Chin PAPF: Med Ed, 2021, 30(3): 71-76.
- [8] 汪红, 钟晓明, 陈梦静, 等. 丹酚酸B对急性脑缺血小鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(2): 57-61.
Wang H, Zhong X X, Chen M J, et al. Effects of salvianolic acid B on TLR4/NF- κ B signaling pathway in acute cerebral ischemia in mice [J]. Acta Univ Tradit

- Med Sin Pharmacol Shanghai, 2016, 30(2): 57-61.
- [9] 李 莲, 武 衡, 严奉祥. 迷迭香酸通过核转录因子- κ B 信号通路对抗谷氨酸诱导PC12细胞损伤[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(11): 1032-1035.
- Li L, Wu H, Yan F X. Rosmarinic acid inhibits glutamate-induced PC12 cell injury through the nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis, 2011, 13(11): 1032-1035.
- [10] 韩晓娟, 陈 礪, 侯海文. SIRT1/TLR4/NF- κ B 在丹参素治疗大鼠心肌梗死的保护作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(4): 443-445.
- Han X J, Chen H, Hou H W. The protective effect of SIRT1/TLR4/NF- κ B on myocardial infarction in rats treated with Danshensu [J]. Chin J Evid Base Med, 2020, 12(4): 443-445.
- [11] 宋俊科, 张 雯, 张 雪, 等. 丹酚酸D通过抑制NF- κ B的激活减轻LPS诱导的BV2细胞炎症反应[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2798-2804.
- Song J K, Zhang W, Zhang X, et al. Salvianolic acid D attenuates LPS-induced inflammatory response in BV2 cells by inhibiting NF- κ B activation [J]. Chin New Drugs J, 2018, 27(23): 2798-2804.
- [12] Zhuang P W, Wan Y J, Geng S H, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2017, 19: 4-204.
- [13] 曹自为, 张 嵘, 李 蒙, 等. 丹参多酚酸通过SIRT1/HMGB1路径改善大鼠脑缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021 (1): 4-8.
- Cao Z W, Zhang R, Li M, et al. Effects of salvianolic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by SIRT1/HMGB1 pathway [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2021 (1): 4-8.
- [14] 杜海霞, 杨洁红, 何 昱, 等. 基于HMGB1/TLR4/NF- κ B通路探讨丹红注射液对高脂血症合并脑缺血损伤大鼠神经保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2593-2598.
- Du H X, Yang J H, He Y, et al. Neuroprotective effect of Danhong Injection on hyperlipidemia and cerebral ischemia injury in rats based on HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2020, 35(5): 2593-2598.
- [15] 栾朋伟. 丹参多酚酸盐通过调控小胶质细胞对神经元损伤保护作用的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- Luan P W. The effect of salvianolates on neuronal injury by regulating microglia [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [16] 顾红梅, 邵 阳. 急性脑梗死患者TLR4/NF- κ B信号通路水平与脑血流量的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(3): 197-199, 213.
- Gu H M, Shao Y. The relationship between TLR4/NF- κ B signaling pathway and cerebral blood flow in patients with acute cerebral infarction [J]. Stroke Neurol Nerv Dis, 2017, 24(3): 197-199, 213.
- [17] Xia P, Xu X Y. PI3K /Akt /mTOR signaling pathway in cancer stem cells: From basic research to clinical application [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(5): 1602-1609.
- [18] 潘 晔, 殷 佳, 蔡雪朦, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48 (19): 4100-4104.
- Pan Y, Yin J, Cai X M, et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of coronary heart disease based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4100-4104.
- [19] 李赛赛, 李 平, 康 楠, 等. PI3K/Akt信号通路与心血管疾病关系的研究进展[J]. 北京医学, 2021, 43(1): 66-69, 72.
- Li S S, Li P, Kang N, et al. Research progress on the relationship between PI3K/Akt signaling pathway and cardiovascular disease [J]. Beijing Med J, 2021, 43(1): 66-69, 72.
- [20] 宋俊科, 杜冠华. 丹酚酸A通过激活Nrf2抗氧化通路同时抑制MMP-9保护血脑屏障共同发挥抗脑缺血再灌注损伤作用[A]//中国药理学会. 中国药理学会第十五次全国学术大会论文摘要[C]. 北京: 中国药理学会, 2019: 1.
- Song J K, Du G H. Salvianolic acid A plays an anti-cerebral ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2 antioxidant pathway and inhibiting MMP-9 to protect blood brain barrier [A]//Chinese Pharmacological Society. Abstract of the 15th National Conference of Chinese Pharmacological Society [C]. Beijing: Chinese Pharmacological Society, 2019: 1.
- [21] 刘汉清. 丹酚酸B通过PI3K/Akt/HMGB1信号通路干预心肌缺血再灌注损伤研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- Liu H Q. Effects of salvianolic acid B on myocardial ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/HMGB1 signaling pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2019.
- [22] 张 宇, 周灵敏, 邵飞飞, 等. 丹参素经PI3K/Akt/Bax信号通路对脓毒症大鼠脑损伤的改善作用[J]. 中国药师, 2020, 23(10): 1926-1930.
- Zhang Y, Zhou L M, Shao F F, et al. Effect of Danshensu on the improvement of brain injury in sepsis rats by PI3K/Akt/Bax signaling pathway [J]. China Pharm, 2020, 23 (10): 1926-1930.
- [23] Guo C, Yin Y, Duan J L, et al. Neuroprotective effect and

- underlying mechanism of sodium danshensu (3-(3, 4-dihydroxyphenyl) lactic acid from *Radix and Rhizoma Salviaemiltiorrhizae* = Danshen) against cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(2): 283-289.
- [24] 陈 鹏, 瞿晶田, 王婧斯. 迷迭香酸干预PI3K/Akt信号通路保护缺氧/复氧损伤血脑屏障功能的影响 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(3): 387-392.
Chen P, Q J T, Wang J S. The effect of rosmarinic acid on blood brain barrier function in PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(3): 387-392.
- [25] 吕润潇, 杜莉莉, 周凤华, 等. 迷迭香酸抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进细胞自噬缓解帕金森的机制研究 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(12): 1189-1194.
Lü R X, Du L L, Zhou F H, et al. Effects of rosmarinic acid on autophagy in Parkinson's disease [J]. *J Ningxia Med Coll*, 2019, 41(12): 1189-1194.
- [26] 贾壮壮, 何前松, 赵 磊, 等. 丹参多酚酸对糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 3237-3241.
Jia Z Z, He Q S, Zhao L, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid on cell apoptosis in diabetic rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(20): 3237-3241.
- [27] 周明学, 李思耐, 刘卫红, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉自噬基因Atg13启动子区甲基化及PI3K/Akt/mTORC1信号通路的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(8): 46-50.
Zhou M X, Liu W H, Li S N, et al. Effects of Danhong Injection on autophagy gene Atg13 promoter methylation and PI3K/Akt/ mTORc1 signaling pathway in atherosclerosis mice [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2019, 26(8): 46-50.
- [28] 王 佩, 张玉东. 丹红注射液对大鼠心肌缺血-再灌注损伤中细胞凋亡的影响 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(2): 143-145.
Wang P, Zhang Y D. Effects of Danhong Injection on apoptosis of myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Jiangsu Med J*, 2012, 38(2): 143-145.
- [29] 姜其钧, 梁 春, 贺治青, 等. 丹参多酚酸盐对内皮祖细胞增殖迁移功能以及Akt/eNOS通道的影响 [A]// 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛论文汇编 [C]. 上海: 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会, 2008: 6.
Jiang Q J, Liang C, He Z Q, et al. Effects of salvianolic acid on proliferation and migration of endothelial progenitor cells and Akt/eNOS pathway [A]// Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine Cardiovascular Disease Committee. Compile of papers of the first national forum of middle-aged and young doctors on cardiovascular disease of integrated traditional Chinese and western medicine [C]. Shanghai: Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine Cardiovascular Disease Committee, Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine, 2008: 6.
- [30] 李 洋, 闫保君. Akt/mTOR信号通路在氨甲酰促红细胞生成素促进脑梗死后神经发生作用的研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6): 509-512.
Li Y, Yan B J. Effects of carboxyl erythropoietin on neurogenesis after cerebral infarction [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2019, 36(6): 509-512.
- [31] 彭 潇, 郑丽云, 方世记, 等. 丹酚酸A对大鼠脑缺血再灌注损伤后胞浆型磷脂酶A2表达的影响及机制研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(2): 195-198.
Peng X, Zheng L Y, Fang S J, et al. Effects of salvianolic acid A on the expression of cytoplasmic phospholipase A2 after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2017, 19(2): 195-198.
- [32] 彭 潇, 方世记, 郑丽云, 等. 丹酚酸A对大鼠脑缺血再灌注后细胞凋亡的保护作用及其机制 [J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(9): 674-677.
Peng X, Fang S J, Zheng L Y, et al. Effects of salvianolic acid A on apoptosis after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. *J Wenzhou Med Coll*, 2017, 47(9): 674-677.
- [33] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 丹酚酸A激活AKT/mTOR/4EBP1通路缓解脂多糖诱导的H9C2心肌细胞凋亡和氧化应激 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(1): 16-23.
Cui Q T, Wang J H, Liu X C, et al. Salvianolic acid A activates the Akt/mTOR/4EBP1 pathway to inhibit apoptosis and oxidative stress in H9C2 cardiomyocytes induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2020, 34(1): 16-23.
- [34] Zhao C, Li X L, Li X J, et al. Salvianolate lyophilized injection (SLI) strengthens blood-brain barrier function related to ERK1/2 and Akt signaling pathways [J]. *Brain Res*, 2019, doi: 10.1016/j.brainres.2019.06.014.
- [35] 游 红, 卢 伟. SD大鼠脑缺血再灌注及丹参多酚酸盐干预后GOLPH3及Akt/mTOR信号通路表达变化的研究 [A]// 中华医学会, 中华医学学会神经病学分会. 中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下) [C]. 厦门: 中华医学会, 中华医学学会神经病学分会, 2014: 1.
You H, Lu W. Expression of Golph3 and Akt/mTOR

- signaling pathway in SD rats after cerebral ischemia/reperfusion and Salvianolate intervention [A]// Chinese Medical Association, Chinese Neurology Association. The 17th National Neurology Conference of the Chinese Medical Association (II) [C]. Xiamen: Chinese Medical Association, Chinese Neurology Society, 2014: 1.
- [36] 励峰, 任贤, 徐向阳, 等. 丹参多酚酸盐保护体外循环后心脏功能的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(2): 178-182.
- Li F, Ren X, Xu X Y, et al. Effects of salvianolate on cardiac function after cardiopulmonary bypass [J]. Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis, 2013, 15(2): 178-182.
- [37] 张雯, 宋俊科, 闫蓉, 等. 丹酚酸A通过Nrf2/HO-1途径减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 药学报, 2016, 51(11): 1717-1723.
- Zhang W, Song J K, Yan R, et al. Effects of salvianolic acid A on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by Nrf2/HO-1 pathway [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(11): 1717-1723.
- [38] 陈茜琳, 曾常茜. Nrf2/HO-1信号通路与神经退行性疾病[J]. 科技风, 2021(14): 134-135.
- Chen X L, Zeng C Q. Nrf2/HO-1 signaling pathway and neurodegenerative disease [J]. J Sci Technol, 2021(14): 134-135.
- [39] 卫永鲲, 郭晓华, 王波平, 等. 丹参酚酸B通过Nrf2/HO-1对脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(35): 6817-6821.
- Wei Y K, Guo X H, Wang B P, et al. Effect of salvianolic acid B on cerebral ischemia/reperfusion injury by Nrf2/HO-1 [J]. Adv Mod Biomed, 2016, 16(35): 6817-6821.
- [40] 宋斌福, 那里, 王楠, 等. 丹酚酸B对APP/PS1小鼠学习记忆及氧化应激的作用及可能机制[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(1): 42-45.
- Song X F, Na L, Wang N, et al. Effects of salvianolic acid B on learning, memory and oxidative stress in APP/PS1 mice [J]. Prog Anat Sci, 2021, 27(1): 42-45.
- [41] 郭博文, 冀宇兰, 苗俊秋, 等. 丹酚酸B基于Keap1-Nrf2-ARE信号通路对血管内皮细胞EA.hy926氧化损伤的保护作用研究[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 562-567.
- Guo B W, Ji Y L, Miao J Q, et al. Effects of salvianolic acid B on oxidative damage of endothelial cells EA.hy926 [J]. Cent South Pharm, 2020, 18(4): 562-567.
- [42] 熊保全, 胡君, 周红成, 等. 丹参注射液对脓毒症小鼠脑内神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 江苏医药, 2015, 41(15): 1750-1752, 1861.
- Xiong C Q, Hu J, Zhou H C, et al Effects of *Salvia miltiorrhiza* Injection on cerebral neuronal injury in sepsis rats [J]. Jiangsu Med J, 2015, 41(15): 1750-1752, 1861.
- [43] 高原, 于文慧, 张美君, 等. Nrf2/HO-1信号通路与缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 776-778.
- Gao Y, Yu W H, Zhang M J, et al. Nrf2/HO-1 signaling pathway and the development of ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2020, 26(4): 776-778.
- [44] 王锐, 胡风云, 赵晓霞, 等. 丝裂原活化蛋白激酶与缺血性脑血管病的关系[J]. 中国医学创新, 2018, 15(5): 142-145.
- Wang R, Hu F Y, Zhao X X, et al. The relationship between mitogen-activated protein kinase and ischemic cerebrovascular disease [J]. Chin J Med Inno, 2018, 15(5): 142-145.
- [45] 徐甜甜, 吴相尧, 皮爱文, 等. 丹酚酸A抑制TLR4/JNK MAPK改善棕榈酸诱导的心肌细胞损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(2): 121-128.
- Xu T T, Wu X Y, Pi A W, et al. Solvianolic acid A inhibates TLR4/JNK MAPK and improves cardiomyocyte injury induced by palmitic acid [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(2): 121-128.
- [46] 李琴, 韩力培, 李泽慧, 等. 丹酚酸B通过抑制MAPK通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤[J]. 药学报, 2010, 45(12): 1485-1490.
- Li Q, Han L P, Li Z H, et al. Effects of salvianolic acid B on blood brain barrier injury induced by cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(12): 1485-1490.
- [47] Wu Q B, Yuan X C, Li B W, et al. Salvianolic acid alleviated blood - brain barrier permeability in spontaneously hypertensive rats by inhibiting apoptosis in pericytes via P53 and the Ras/Raf/MEK/ERK pathway [J]. Drug Des Discov, 2010, 45(12): 1485-1490.
- [48] 徐通达. 丹酚酸A通过DUSP介导ERK/JNK通路对大鼠心肌缺血/再灌注损伤抗凋亡作用及机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- Xu T D. The anti-apoptotic effect and mechanism of salvianolic acid A through DUSP-mediated ERK/JNK pathway on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [49] 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]. J Mol Med, 2018, 17(2): 3146-3151.
- [50] 彭长铁, 邓礼明, 熊国祚, 等. JAK2-STAT3信号通路在缺血性疾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 159-164.
- Peng C T, Deng L M, Xiong G Z, et al. Progress in JAK2-STAT3 signaling pathway in ischemic diseases [J]. Chin J

- Clin Exp Pathol, 2019, 39(1): 159-164.
- [51] 李耀汝. 注射用丹参多酚酸通过JAK2/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成及改善行为功能[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Li Y R. *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid for injection promotes angiogenesis and improves behavioral function in mice with cerebral ischemia through JAK2/STAT3 signaling pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [52] 杨 柳, 陈蓓蕾, 于海龙, 等. JAK2/STAT3信号通路与脑缺血-再灌注损伤相关性的研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2018, 37(1): 169-173.
- Yang L, Chen B L, Yu H L, et al. Research progress on the relationship between JAK2/STAT3 signaling pathway and cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. J Southeast Univ: Med Sci Ed, 2018, 37(1): 169-173.
- [53] 唐 浩, 张双彦. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[A]//中国中西医结合学会微循环专业委员会. 第十五届中国中西医结合学会微循环专业委员会暨第二届中国微循环学会瘀瘀专业委员会学术会议资料汇编[C]. 泸州: 中国中西医结合学会微循环专业委员会, 中国中西医结合学会, 2015: 1.
- Tang H, Zhang S Y. The protective effect and mechanism of *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid for injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [A]//Microcirculation Professional Committee of Chinese Integrative Medicine Association. The 15th Chinese Traditional and Western Medicine Integrative Society Microcirculation Professional Committee and the 2nd Chinese Microcirculation Society Phlegm and Blood Stasis Professional Committee Academic Conference [C]. Luzhou: Microcirculation Professional Committee of Chinese Integrative Medicine Society, China Integrative Medicine Society, 2015: 1.
- [54] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total salvianolic acid injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: implication of AMPK/Akt/PKC [J]. Microcirculation (New York), 2014, 21(7): 615-627.
- [55] Chen B, Wang G X, Li W W, et al. Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke [J]. Exp Cell Res, 2017, 351(2): 163-172.
- [56] 崔一然, 刘 欣, 李德凤, 等. 活血化瘀方对脑缺血大鼠海马组织Apaf-1/Caspase信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1938-1943.
- Cui Y R, Liu X, Li D F, et al. Effect of Huoxue Huayu Recipe on Apaf-1/Caspase signaling pathway in hippocampus of rats with cerebral ischemia [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2017, 32(5): 1938-1943.
- [57] Zhanga J H, Lva H Z, Liua W J, et al. BHLH transcription factor SmbHLH92 negatively regulates biosynthesis of phenolic acids and tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Herb Med, 2020, 12(3): 29-35.
- [58] 张海啸, 于长安, 史载祥, 等. 3种丹参注射剂对大鼠急性心肌缺血的改善作用[J]. 河北中医, 2020, 42(11): 1685-1689, 1699.
- Zhang H X, Yu C A, Shi Z X, et al. Improvement of acute myocardial ischemia in rats by three types of *Salvia miltiorrhiza* Injection [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2020, 42(11): 1685-1689, 1699.

[责任编辑 李红珠]