

丹参素保护心血管系统的药理作用机制研究进展

王冰瑶, 吴晓燕, 樊官伟*

天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193

摘要: 心血管疾病已成为全球人类死亡的主要原因, 丹参在中国有着数千年的应用历史, 广泛用于治疗冠状动脉心脏疾病、心肌梗死、血液循环疾病等心血管疾病。越来越多的研究表明, 丹参的主要水溶性成分丹参素具有多种药理作用, 包括抗炎、抗肿瘤、神经保护、心肌保护、提高免疫力等。随着研究的深入, 这些药理作用机制也逐渐清晰, 分别从抗缺血-再灌注引起的心肌损伤、抗心肌梗死、抗动脉粥样硬化、抗高血脂、抗高血压、保护内皮细胞等方面对丹参素保护心血管系统的作用机制进行综述, 为丹参素在临床中的应用及进一步研究提供理论依据。

关键词: 丹参素; 心血管系统; 缺血-再灌注损伤; 心肌梗死; 动脉粥样硬化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)17-2571-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.027

Pharmacologic mechanism for protective effects of danshensu on cardiovascular system

WANG Bing-yao, WU Xiao-yan, FAN Guan-wei

State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Cardiovascular disease is becoming the leading cause of death in the world. *Salvia miltiorrhiza* has a history of thousands of years in clinical therapy in China, which is widely used in the treatment of coronary heart disease, myocardial infarction, blood circulation diseases, and other cardiovascular diseases. More and more studies show that danshensu, the main water-soluble component in *S. miltiorrhiza*, has a variety of pharmacological effects, including inflammation and tumor inhibition, neuro and myocardial protection, immunity improving, and so on. With further research, the mechanisms of these pharmacological effects have been gradually clear. In this paper, we focus on the mechanism of danshensu on cardiovascular protection and provide a theoretical basis for the further study and clinical application of danshensu. The aspects of mechanism include inhibition on ischemia/reperfusion injury, hypertension, myocardial infarction, atherosclerosis, high cholesterol, and hypertension, protection of endothelial cells, and so on.

Key words: danshensu; cardiovascular; ischemia reperfusion injury; myocardial infarction; atherosclerosis

世界卫生组织发表的《全球疾病负担》评估报告显示冠心病、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病已成为全球人类死亡的主要原因, 分别约占男性和女性过早死亡的三分之一和四分之一^[1]。因此, 心血管病的有效防治已成为医学领域的重大课题之一。近年来随着中医药的不断发展, 中药防治心血管疾病的理论及实践均取得了较大的进展, 越来越多的成果表明中药保护心血管系统、防治心血管病有其独到之处。丹参为唇形科草本植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的根及根茎, 是最常用的活血化瘀中药之一, 首载于《神农本草经》, 临床用于

治疗冠状动脉心脏疾病、心肌梗死、血液循环疾病和其他心血管疾病, 具有活血祛瘀、凉血清心、养血安神等功效^[2]。丹参的主要水溶性成分丹参素具有明显的药理活性^[3]: 保护心肌、抑制血栓形成、保护神经、抗肝纤维化及抗癌、抗炎和增强免疫等^[4], 现将丹参素在保护心血管系统中发挥的药理作用机制进行综述, 为丹参素在临床中的应用及进一步研究提供依据。

1 丹参素对缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, I-R) 引起的心肌损伤的保护作用

心肌功能障碍是心脏手术后发病和死亡的主要

收稿日期: 2014-05-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273891); 国家重点基础研究发展计划项目 (2012CB518404)

作者简介: 王冰瑶 (1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药心血管药理。Tel: 15222817737 E-mail: wby71214@163.com

*通信作者 樊官伟 (1977—), 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: fgw1005@hotmail.com

原因之一^[5], I-R 时血管中重新引入的氧气产生大量自由基, 自由基引起膜蛋白改变, 使脂膜过氧化并破坏膜的完整性从而导致细胞坏死和死亡, 造成心肌损伤^[6], 同时升高肌钙蛋白 I (cTnI) 和肌酸激酶-MB (CK-MB) 水平, 导致心肌功能障碍^[7]。在 I-R 早期阶段的药物干预主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)^[8]/蛋白激酶 B (Akt)^[9]和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)^[10]这 2 条通路。丹参素能降低异丙肾上腺素诱导的 I-R 模型大鼠室性心动过速、心室颤动和心律失常的发生率, 通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 下调血清和心肌中 CK、乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA) 的水平^[11], 升高超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性^[12], 通过扭转缝隙连接蛋白 40、43 表达的下降, 抑制异丙肾上腺素引起的血管中膜厚度增加^[13], 抑制心肌肥厚, 改善心肌肥大。丹参素与葛根素 1:1 结合时能抑制急性心肌缺血诱发的 ST 段抬高, 减少缺血区, 降低血清中 CK-MB、LDH、MDA 的水平, 增加 SOD 的活性^[14]。可见丹参素主要通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 通路发挥抗氧化和抗脂质过氧化特性, 从而抑制 I-R 诱导的心肌损伤, 保护心脏。

2 丹参素对心肌梗死的保护作用

在世界范围内心肌梗死的发病率和致死率均很高, 急性心肌梗死的治疗往往采用溶栓疗法或经皮冠状动脉介入疗法进行心肌再灌注^[15], 由于心肌组织长期缺血导致心肌受损, 再灌注时未溶解完全的栓块或再灌注的血液等使心肌坏死, 再次诱发心肌梗死。丹参素能显著减少结扎左冠状动脉前降支诱导的 I-R 模型大鼠的心肌梗死面积, 降低血清中 CK-MB、cTnI^[16-17]、白介素 (IL) -1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MDA^[18]、血浆总同型半胱氨酸 (Hcy) 和谷胱甘肽 (GSH)^[17]的量, 提高 IL-10 的量和 SOD 的活性^[18], 通过 PI3K/Akt 和 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路缓解心肌梗死^[19]。此外还能提高缺氧富氧诱导的心肌细胞 H9c2 的生存力并降低细胞中 LDH 的释放, 增加 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) / Bcl 相关 X 蛋白 (Bax) 比值, 下调半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (caspase-3) 的表达, 通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路抑制细胞凋亡^[16,18], 且能够对抗叔丁基氢过氧化物诱导的 H9c2 细胞损伤^[19]。对异丙肾上腺素引起的大鼠心肌梗死, 丹参素能显著抑制其诱导的 ST 段抬高以及心肌梗死面积增加, 降低血清 cTnI、MDA 的量, 并减少 Bax 和 caspase-3

的蛋白表达; 增加 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPH-Px)、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽巯基转移酶的活性, 提高 Bcl-2 和 Nrf2 的蛋白表达^[20]。可见丹参素通过 PI3K/Akt、ERK1/2 和 Nrf2 等途径增强抗氧化作用, 并通过调节 Bax、Bcl-2 和 caspase-3 增强抗凋亡作用, 从而对心肌梗死起到保护作用。

3 丹参素抗动脉粥样硬化的作用

动脉粥样硬化导致血管狭窄、组织缺血, 甚至引发血栓。动脉粥样斑块的形成是动脉粥样硬化的主要原因, 在病理状态下, 白细胞黏附在内皮细胞上, 单核细胞促进白细胞分化为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬脂蛋白并成为泡沫细胞, 泡沫细胞的堆积形成动脉粥样斑块^[21]。促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 等的产生促进这一过程。此外, 促增殖因子诱导的血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖及入侵进一步促进动脉粥样斑块的形成^[21]。丹参素能减轻蛋氨酸丰富饮食导致的“泡沫细胞”的积累, 下调主动脉内皮细胞中促炎因子 TNF- α 和细胞间黏附分子 ICAM-1 的表达^[22]; 降低血小板源性生长因子基因的表达从而抑制氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的 VSMC 增殖^[23], 减少动脉粥样硬化的风险。丹参素的衍生物丹参素冰片酯能通过抑制核因子- κ B 通路从而抑制脂多糖 (LPS) 诱导的单核细胞中炎症因子的表达和巨噬细胞脂质的蓄积^[24]。说明丹参素主要通过抑制单核细胞活化和泡沫细胞的形成、减少促炎因子的释放和抑制血管平滑肌细胞的增殖发挥抗动脉粥样硬化的作用。

4 丹参素抗高血脂的作用

血脂异常增高是导致动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死的主要原因之一, 血浆总同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的增高是高血脂症发生的主要危险因素。转硫途径为一种内源性途径, 将 Hcy 转化为抗氧化剂 GSH, 可降低 Hcy 的水平和高脂血症的风险。丹参素对正常大鼠的 Hcy 水平没有影响, 但是能通过活化转硫途径显著降低 Hcy 升高模型大鼠的 Hcy 水平, 升高半胱氨酸和 GSH 水平^[25]。丹参素甲基化能够升高 Hcy 水平, 这一作用发生在其对转硫途径的影响之前, 但是由于转硫作用引起 Hcy 水平的降低作用要强于丹参素甲基化的升高作用, 因此丹参素总体上能够降低 Hcy 的水平^[26]。说明丹参素主要是通过促进转硫途径降低 Hcy 水平, 维持氧化还原平衡, 减少高脂血症的风险。

5 丹参素抗高血压的作用

高血压是常见的慢性疾病,容易引发动脉肥大、内皮功能障碍、高血脂症、肥胖症和糖尿病等^[27],通常采用血管紧张素受体拮抗剂^[27]、血管紧张素转换酶抑制剂^[28]和钙通道阻滞剂^[29]等相关药物来舒张血管,治疗高血压。丹参素可通过 NO/内皮型一氧化氮合酶非依赖途径增加内皮细胞中环氧化酶-2 的基因表达和前列环素的产生^[30]、抑制血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流、部分开放 K^{+} 通道^[31],从而产生血管舒张作用。此外还能降低自发性高血压大鼠的收缩压和舒张压以及室性心动过速和心室颤动的发生率,提高血清中 NO 的水平和诱导型一氧化氮合酶的活性,改善自发性高血压^[32]。高剂量的丹参素钠 (3 g/L) 通过促进血管平滑肌细胞中非选择性 K^{+} 通道的开放和小电导钙激活性钾通道的开放从而舒张血管^[33]。表明丹参素主要是通过促进舒血管因子的释放、钾通道的部分开放和抑制钙通道发挥舒张血管的作用,从而改善高血压。

6 丹参素对血管内皮细胞的保护作用

血管内膜由单层血管内皮细胞组成,与血液直接接触,在维持血管功能中发挥着重要作用。病理状态时,血液中的炎性因子和自由基等因素造成血管内皮损伤,导致内皮功能障碍并促进血管疾病的发展^[21]。丹参素能逆转 LPS 诱导的血管内皮细胞中 GPH-Px 活性的降低和 MDA 量的增加,通过抗氧化抑制 LPS 诱导的细胞损伤^[34];抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 中血管内皮生长因子 (VEGF) 的释放和 ERK 的激活^[35];保护 Hcy 处理的 HUVEC 细胞,提高细胞活力,减少 Hcy 造成的毛细血管样结构形成的干扰^[36],改善血液微循环;抑制过氧化氢处理的 HUVEC 细胞中 ROS 的产生和线粒体膜电位的降低^[37]以及内皮细胞株 CRL-1730 的细胞凋亡,抑制 NO 水平的降低、LDH 释放和细胞分化抗原 40 表达的增加^[38],且对过氧化氢损伤的人脐静脉内皮细胞 (ECV-304) 也有保护作用,能提高细胞活力,减少细胞中 MDA 的生成,并提高 SOD 的活性^[39];抑制 VEGF 诱导的 HUVEC 细胞迁移和血管形成^[40]。说明丹参素通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用减少炎性因子和自由基等对细胞的损伤,维持内皮细胞稳态并保护内皮细胞。

7 丹参素对其他心脏损伤的保护作用

心脏疾病与铁密切相关,游离血红蛋白的氧化产物血红素和铁在细胞 (如内皮细胞、平滑肌细胞、

巨噬细胞) 中发挥促氧化和促炎作用,引起细胞损伤^[41],可见铁超载能促进心血管疾病的发展。丹参注射液能显著降低铁超载小鼠的心脏铁沉积和脂质过氧化产物 MDA 水平,改善心肌 SOD 和 GPH-Px 的水平,下调血清中铁超载诱导的 CK、CK 同工酶、LDH 水平的升高,恢复铁超载诱导的心肌组织形态损伤,通过降低铁沉积和抑制脂质过氧化保护铁超载引起的心肌损伤^[42]。

内皮祖细胞 (EPCs) 是一类能增殖并分化为血管内皮细胞的前体细胞^[43],参与体内血管内膜损伤的修复过程,在早期预防动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄的防治中起着重要的作用。丹参素可促进外周血 EPCs 的增殖,并显著改善细胞的黏附、迁移和增殖能力^[44]。当 Ox-LDL 损伤 EPCs 后,其增殖、黏附和血管内膜的修复能力严重受损^[45],丹参素能够增强 SOD 的活性,并降低 MDA 的量,降低血清中 IL-6 及 TNF- α 的量^[46],改善其增殖和黏附能力,提示丹参素通过抗氧化、抗炎作用保护 Ox-LDL 引起的 EPCs 损伤。

8 结语

传统中药丹参的有效成分丹参素在保护心血管系统中发挥着重要作用,能够保护 I-R 引起的心肌损伤和血管内皮细胞损伤,对抗动脉粥样硬化、心肌梗死、高血压、高血脂等症。研究发现,丹参素对心血管的保护作用主要是由于其具有抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用,在其保护 I-R 引起的心肌损伤和内皮细胞损伤,抗心肌梗死、动脉粥样硬化的作用中尤为明显,其中,丹参素对内皮细胞的保护作用能促进其抗动脉粥样硬化、抗高血压等。丹参素在 I-R、心肌梗死的保护机制已基本阐明,其中涉及 PI3K/Akt、ERK1/2 和 Nrf2 等通路;在抗动脉粥样硬化、保护内皮细胞的作用中主要通过抗炎途径发挥作用,但其机制尚不清楚,且丹参素通过何种受体发挥其抗炎作用还有待研究;在抗高血压的作用中,丹参素对血管内皮的作用机制研究较为清晰,但其作用于内皮后如何影响平滑肌的舒张进而促进血管舒张仍不清楚,其机制有待继续探索。随着丹参素心血管保护作用机制的逐渐阐明,将为丹参素在临床上的应用提供进一步的理论依据,并为心血管疾病的治疗提供新的参考。

参考文献

- [1] 闫奎坡,王 滢. 高血压与冠心病的关系研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2009, 5(6): 140-141.

- [2] Wu W, Wang Y. Pharmacological actions and therapeutic applications of *Salvia miltiorrhiza* depside salt and its active components [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(9): 1119-1130.
- [3] 周茂金, 苏美英, 刘昌孝. 丹参素研究进展 [J]. 中草药, 2003, 34(10): 24-25.
- [4] 袁恒杰. 丹参素药理作用研究新进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5): 604-606.
- [5] Calafiore A M, Di Mauro M, Canosa C, *et al.* Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass: advantages, disadvantages and similarities [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 24(6): 953-960.
- [6] Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M, *et al.* Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery [J]. *Circulation*, 1994, 90: 291-297.
- [7] Luo W, Li B, Chen R, *et al.* Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2): 203-208.
- [8] Qin Q, Downey J M, Cohen M V. Acetylcholine but not adenosine triggers preconditioning through PI3-kinase and a tyrosine kinase [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(2): H727-H734.
- [9] Krieg T, Qin Q, Philipp S, *et al.* Acetylcholine and bradykinin trigger preconditioning in the heart through a pathway that includes Akt and NOS [J]. *Am J Physiol-Heart Circulatory Physiol*, 2004, 287(6): H2606-H2611.
- [10] Hausenloy D J, Tsang A, Mocanu M M, *et al.* Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(2): H971-H976.
- [11] 陆文铨, 张国强, 陈大贵, 等. 丹参素对大鼠急性心肌梗死的保护作用 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(4): 279-282.
- [12] Tang Y, Wang M, Le X, *et al.* Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu (3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-propanoic acid from *Salvia miltiorrhiza*) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1024-1030.
- [13] 汪旻晖, 单娇娇, 李浣钧, 等. 丹参素对异丙肾上腺素损伤大鼠内皮血管活性的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 59-64.
- [14] Wu L, Qiao H, Li Y, *et al.* Protective roles of puerarin and Danshensu on acute ischemic myocardial injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(10): 652-658.
- [15] Worner F, Cequier A, Bardají A, *et al.* Comments on the ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66: 5-11.
- [16] Yin Y, Guan Y, Duan J, *et al.* Cardioprotective effect of Danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9c2 cardiomyocytes via Akt and ERK1/2 phosphorylation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 699(1): 219-226.
- [17] Chen Y C, Cao W W, Cao Y, *et al.* Using neural networks to determine the contribution of danshensu to its multiple cardiovascular activities in acute myocardial infarction rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 126-134.
- [18] Guan Y, Yin Y, Zhu Y R, *et al.* Dissection of mechanisms of a chinese medicinal formula: danhong injection therapy for myocardial ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *Evidence-Based Complementary Alternative Med*, 2013(2013): 1-12.
- [19] Cui G, Shan L, Hung M, *et al.* A novel Danshensu derivative confers cardioprotection via PI3K/Akt and Nrf2 pathways [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1349-1359.
- [20] Li H, Xie Y H, Yang Q, *et al.* Cardioprotective effect of paeonol and danshensu combination on isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48872.
- [21] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [22] Yang R, Huang S, Yan F, *et al.* Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10): 1395-1400.
- [23] 郑莲星. 丹参素对氧化低密度脂蛋白致血管平滑肌细胞增殖和凋亡的影响和机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2008.
- [24] Xie X, Wang S, Xiao L, *et al.* DBZ Blocks LPS-induced monocyte activation and foam cell formation via inhibiting nuclear factor- κ B [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(4): 649-662.
- [25] Cao Y G, Chai J G, Chen Y C, *et al.* Beneficial effects of danshensu, an active component of *Salvia miltiorrhiza*, on homocysteine metabolism via the trans-sulphuration pathway in rats [J]. *British J Pharmacol*, 2009, 157(3): 482-490.
- [26] Chen Y, Cao Y, Zhou J, *et al.* Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of bidirectional effect of danshensu on plasma homocysteine in rats [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(8): 1863-1873.

- [27] Julius S, Nesbitt S D, Egan B M, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker [J]. *New England J Med*, 2006, 354(16): 1685-1697.
- [28] Flack J M, Sica D A, Bakris G, *et al.* Management of high blood pressure in blacks an update of the international society on hypertension in blacks consensus statement [J]. *Hypertension*, 2010, 56(5): 780-800.
- [29] Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control [J]. *J Am Med Association*, 2003, 289(16): 2083-2093.
- [30] Wang D, Fan G, Wang Y, *et al.* Vascular reactivity screen of Chinese medicine Danhong Injection identifies Danshensu as a NO-independent but PGI₂-mediated relaxation factor [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2013, 62(5): 457-465.
- [31] Lam F F Y, Yeung J H K, Chan K M, *et al.* Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels [J]. *Vascular Pharmacol*, 2007, 46(4): 271-277.
- [32] Tang Y, Wang M, Chen C, *et al.* Cardiovascular protection with danshensu in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1596-1601.
- [33] Zhang N, Zou H, Jin L, *et al.* Biphasic effects of sodium danshensu on vessel function in isolated rat aorta [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(4): 421-428.
- [34] Zhao Q T, Guo Q M, Wang P, *et al.* Salvianic acid A inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis through regulating glutathione peroxidase activity and malondialdehyde level in vascular endothelial cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(1): 53-57.
- [35] Ding M, Zhao G R, Yuan Y J, *et al.* Aqueous extract of salvia miltiorrhiza regulates adhesion molecule expression of tumor necrosis factor [alpha]-induced endothelial cells by blocking activation of nuclear factor [kappa] B [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45(6): 516-524.
- [36] Chan K, Chui S H, Wong D Y L, *et al.* Protective effects of Danshensu from the aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) against homocysteine-induced endothelial dysfunction [J]. *Life Sci*, 2004, 75(26): 3157-3171.
- [37] 边金铎, 邓同乐, 许 健, 等. 丹参素对H₂O₂诱导的内皮细胞氧化损伤的保护作用研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 25(3): 61-65.
- [38] Yang G D, Zhang H, Lin R, *et al.* Down-regulation of CD40 gene expression and inhibition of apoptosis with Danshensu in endothelial cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(2): 87-92.
- [39] 王 朔, 王振杰, 赵 峰. 丹参素对血管内皮细胞氧化应激损伤保护作用的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(20): 2493-2494.
- [40] Zhang L, Chen L, Lu Y, *et al.* Danshensu has anti-tumor activity in B16F10 melanoma by inhibiting angiogenesis and tumor cell invasion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2): 195-201.
- [41] Vinchi F, Muckenthaler M U, Da Silva M C, *et al.* Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2014, 94(5): 1-20
- [42] Zhang J P, Zhang Y Y, Zhang Y, *et al.* Salvia miltiorrhiza (Danshen) injection ameliorates iron overload-induced cardiac damage in mice [J]. *Planta Med*, 2013, 79(9): 744-752.
- [43] Peichev M, Naiyer A J, Pereira D, *et al.* Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34⁺ cells identifies a population of functional endothelial precursors [J]. *Blood*, 2000, 95(3): 952-958.
- [44] 削利峰, 张怀勤, 季亢挺, 等. 丹参素对体外培养内皮祖细胞数量和功能的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2006, 21(3): 232-234.
- [45] 季亢挺, 柴俊德, 唐疾飞, 等. 氧化低密度脂蛋白对内皮祖细胞功能的影响及丹参素的保护作用 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1422-1424.
- [46] 季亢挺, 唐疾飞, 陈 鹏, 等. 丹参素保护内皮祖细胞炎症损伤的机制研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(8): 809-812.