

丹参干预肿瘤和缺血性疾病血管生成研究进展

王爱云^{1,2,3}, 陶丽¹, 陆茵^{1,2,3*}, 林依平¹, 陈文星^{1,2,3}, 周梁¹

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023

3. 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘要: 血管异常增生的疾病如肿瘤治疗要抗血管生成, 而缺血性疾病的治疗要促血管生成。肿瘤与缺血后新生血管主要区别在于血管的成熟度和稳定性不同, 而血管生成是个复杂的过程。活血化瘀代表中药丹参普遍应用于肿瘤和缺血性疾病。综述近年来对丹参及其水溶性和脂溶性成分影响血管生成的研究进展, 丹参各种成分表现出抗血管生成和促血管生成双重调控作用。丹参对血管生成表现出的调控效应可能与实验条件的不同, 丹参成分的多样性, 血管生成的复杂性, 以及不同病理状态下体内分布的差异有关系。

关键词: 丹参; 血管生成; 肿瘤; 缺血性疾病; 丹参素; 丹酚酸 B; 丹参酮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)09-1399-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.09.025

Research progress on intervention by *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* on angiogenesis of tumor and ischemic disease

WANG Ai-yun^{1,2,3}, TAO Li¹, LU Yin^{1,2,3}, LIN Yi-ping¹, CHEN Wen-xing^{1,2,3}, ZHOU Liang¹

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing 210023, China

Abstract: Diseases with excessive angiogenesis such as tumors need to be treated with anti-angiogenesis agents, while ischemic diseases need to be treated with pro-angiogenesis agents. *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, the representative drug which promotes circulation and resolves clots, was widely used in treating tumors and ischemic diseases. This review focused on the current research on the angiogenic effect of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and its water-soluble or fat-soluble components. It was found that there are some controversy reports. Both pro-angiogenic and anti-angiogenic effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and its components have been reported. The major difference between tumor and ischemia is the maturity and stability of vessels. Angiogenesis is a complex process involving many signaling molecules. Therefore, the components of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* will regulate the levels and functions of angiogenesis, and then vessels produce different maturity and stability. Overall, such controversy may be caused by differences in experimental conditions, the diversity of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* components, the complexity of the angiogenic process, and the differences of drug distribution under different pathological states *in vivo*.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; angiogenesis; tumor; ischemic disease; tanshinol; salvianolic acid B; tanshinone

丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 首载于《神农本草经》, 是活血化瘀中药的

代表。活血化瘀法是中医独具特色的一类治疗方法, 中医认为“离经之血为血瘀”, 病程日久, 虽无明显的瘀血也可考虑有瘀血的存在。因此根据中医理论,

收稿日期: 2014-11-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173174, 81202655, 81403260); 科技部“十一五”科技支撑计划 (2008BAI51B02); 教育部博士点基金 (20113237110008); 2013 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (201310315054); 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划重点项目 (201310315054Z); 江苏高校优势学科中药学建设工程资助项目 (PAPD); 2013 年江苏高校优秀科技创新团队计划

作者简介: 王爱云 (1974—), 女, 江苏东海人, 副教授, 博士, 研究方向为活血化瘀药抗肿瘤研究。Tel: (025)85811237 E-mail: way9815@163.com

***通信作者** 陆茵 Tel: (025)85811237 E-mail: luyingreen@126.com

对肿瘤和缺血性疾病这2种截然不同的病理状态,都可以用活血药丹参来治疗。在缺血性疾病中,希望达到的治疗效果是促进血管生成,使缺血组织得到血供;但在肿瘤治疗过程中,希望能够抑制肿瘤血管生成,使肿瘤缺血、缺氧而致“饿死”。在这2个截然相反的疾病中,丹参都显示了良好的治疗作用。

1 肿瘤与缺血组织血管生成的异同点

血管生成(angiogenesis)是由原已存在的毛细血管分化出新生的、不具有完整中膜结构的毛细血管网的过程^[1]。生理性的血管生成多见于创伤修复、月经周期的卵巢和子宫内膜的增殖过程等,病理性的血管生成常见于肿瘤、动脉硬化、银屑病、糖尿病性视网膜病变和子宫内膜异位症等。

丹参能干预肿瘤和缺血组织的血管生成,而肿瘤与缺血组织的血管生成是不同病理状态下的血管生成,二者既有相同点也有不同点。

相同点是二者都由缺氧导致血管生成,缺血、缺氧是血管生成的触发因素,缺氧可促进缺氧诱导因子(hypoxia induced factors, HIFs)表达水平增高,与特异的DNA序列-缺氧反应元件结合,促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)等一系列调节血管生成的细胞因子表达,激活内皮细胞,启动血管生成过程,使细胞对缺氧做出反应^[1]。

不同点在于肿瘤与缺血后新生血管的成熟度和稳定性不同。缺氧是实质性肿瘤物理微环境的基本特征之一,肿瘤的缺氧是一个恶性循环过程(缺氧→血管生成→肿瘤增殖→缺氧),所诱生的肿瘤血管往往管壁脆弱,渗漏性大,有助于肿瘤细胞通过血行转移游出从而建立转移灶。这种血管功能缺失,不能有效发生代偿反应,导致肿瘤缺氧持续存在^[2]。而在组织缺血时^[3],血管生成是对组织缺氧的一种适应性反应,它取决于HIF-1 α 累及的缺血组织面积,缺血区因缺血、缺氧会启动血管生成过程。组织缺血代偿机制下形成的血管结构和功能趋于正常血管,血管不易渗漏。

2 丹参广泛应用于肿瘤和缺血性疾病

Li等^[4]采用生物信息学技术,通过文献多层次信息采集和分析,认为丹参具有调节血管生成作用。因而丹参在临床上广泛应用于肿瘤和心肌缺血2种截然不同的疾病中。

肿瘤的生长、浸润和转移与血管生成密切相关。当肿瘤超过1~2 mm³时,血管生成成为肿瘤的发生发展提供营养和氧气,因此近年来肿瘤血管生成抑

制剂的研究是肿瘤学界的研究热点之一。肿瘤通常归属“症瘕积聚”范畴,肿瘤患者血液流变学特征是血液呈“浓、黏、凝、聚”状态^[5],血瘀证贯穿于肿瘤发生、发展的始终,因此活血化瘀是肿瘤的重要治法。活血药丹参在1362个抗癌中药经方、验方应用频率前60位药物排序中位列第4,应用频率达到8.7%^[6]。

而缺血性疾病中如心肌缺血,手术只治疗大动脉中的狭窄收缩部位,对小血管堵塞无法通过手术或支架加以解决,因此心肌缺血区血管生成不足,缺血性损伤是器官衰竭的主要诱因,尽快促进血管生成、恢复有效血供是修复损伤的关键,而利用血管生成治疗心肌缺血是近年来国际心血管基础研究热点之一,丹参制剂(复方丹参滴丸、丹参片、复方丹参片、复方丹参注射液、心可舒、冠脉宁等)在心肌缺血中的应用已广为人知。

3 丹参影响肿瘤和缺血性疾病血管生成机制初探

从丹参所含的成分来看,对于丹参影响血管生成的说法并不完全一致。丹参的成分主要分为水溶性和脂溶性两大类。水溶性成分包括丹参素、原儿茶醛、丹酚酸A、丹酚酸B、咖啡酸、迷迭香酸、紫草酸等,多为酚酸类化合物;脂溶性成分包括二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮II_A、隐丹参酮等二萜醌类化合物。水溶性成分主要用于促进血管生成,脂溶性成分多用于抑制肿瘤血管生成。其中丹参酮II_A既可以促进血管生成^[7],又能抑制血管生成^[8]。

从血管生成涉及的信号分子来看,转化生长因子 β (TGF- β)与VEGF3都具有促血管生成和抗血管生成双重功能^[9],而VEGF还具有浓度依赖性效应,在体内存在不同的浓度梯度^[10],在血管生成过程中起重要作用的内皮EphB4/EphrinB2则具有独特的双向信号(Eph是已知受体酪氨酸激酶家族中最大的亚家族,Eph通过细胞接触的形式同跨膜配体Ephrin特异性结合;Eph/Ephrin之间互为配-受体,形成双向信号,参与体内多种生理过程的调节):以EphrinB2为配体激活EphB4,引起受体自身磷酸化,进而激活下游不同途径的信号转导级联反应^[11],此为正向信号通路,激活后介导抑制血管新生;以EphB4为配体结合EphrinB2后,快速募集SFKs(src-family kinase)到EphrinB2附近,将EphrinB2酪氨酸残基磷酸化,然后与接头蛋白Grb4的SH2结构域相结合激活下游信号通路^[11],此为反向信号通路,通过促进细胞尖端丝状伪足延伸而控制血管

芽生^[12]。胡雅琼等^[13]提出中医药对血管新生的影响表现出适度生长的独特调控,造成中药复方促血管新生和抗血管新生2种截然不同的作用,Ephrin家族可能与此调控作用有关。而丹参成分众多,可以将其看成一个小复方,也可能具有这种独特的调控作用。

此外,丹参由于其不同成分的作用强度和药理选择性不同,对缺血组织和肿瘤缺氧微环境的具体作用不同,也可能导致其受氧压调节的信号分子表达不同,从而对血管新生程度和功能的调节不同,造成血管的成熟度和稳定性的不同,对肿瘤血管生成和缺血性血管生成表现出不同的效应。

3.1 丹参单味药或复方对血管生成和内皮细胞的影响

有研究显示,丹参对血管生成具有促进作用。冠脉结扎心梗模型大鼠连续注射丹参注射液(0.5 g/kg)6周,能够使缺血的心肌组织重新得到血供^[14]。丹参能提高小鼠冻融卵巢移植早期VEGF和血管生成相关因子Ang-2 mRNA的表达,而促进移植后早期血管化^[15-16]。丹参水煎液能促进鸡胚尿囊膜血管生成(0.1~1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)和体外心肌微血管内皮细胞增殖(10~100 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)^[17]。丹参注射液含药血浆及血清对鸡胚尿囊膜血管生成也有促进作用^[18]。丹参注射剂还能抑制高氧诱导下的早产视网膜病变小鼠视网膜新生血管形成^[19]。复方丹参片能增强急性脑缺血大鼠梗死灶周围VEGF的表达,促进梗死灶周围的血管生成^[20]。此外,采用丹酚酸B和丹参酮II_A不同配比(10:0、8:2、5:5、2:8、0:10)均能明显改善体外肿瘤坏死因子- α (TNF- α)所致大鼠心脏微血管内皮细胞损伤^[21]。

丹参对肿瘤血管的影响,则有报道丹参水煎浓缩液(12、16、20 g/kg)连续ig 20 d,能促进小鼠Lewis肺癌血管生成^[22]。也有报道丹参注射液(5、10、20 g/kg)连续ip 21d,对小鼠Lewis肺癌移植瘤的生长和转移没有明显影响,对肿瘤微血管密度和VEGF表达也没有显著影响^[23]。谢永财等^[24]则发现,丹参水煎浓缩液(0.5、1、2 g/kg)连续ig 20周,每周5次,能抑制二乙基亚硝胺诱导肝癌模型大鼠HIF-1 α 的表达,降低微血管密度。丹参联合放疗对Lewis肺癌小鼠肿瘤血管的生成有明显抑制作用^[25]。

3.2 丹参水溶性成分对血管生成的影响

丹参素是各种丹酚酸的基本化学结构,可以促进外周血内皮祖细胞扩增,并显著改善其黏附、迁

移和增殖能力^[26]。丹参素能降低兔视网膜新生血管的VEGF水平,通过改善局部缺氧环境或影响各种生长因子预防视网膜微血管病变的发生^[27]。本课题组前期研究显示,丹参素对肿瘤血管的芽生、重塑及网络状结构的形成有抑制作用^[28]。

丹酚酸能促进血管生成,有助于临床心血管疾病的治疗^[29]。丹酚酸A有较强的促血管生成特性,通过促进促血管生成因子的表达和内皮祖细胞的功能来促血管生成,从而发挥对冠心病的保护作用^[30]。丹酚酸B(0.1、1、10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)作用于HUVEC细胞24 h,通过上调VEGF表达,促进血管生成,对血管内皮细胞增殖、迁移及管腔形成都有促进作用^[31]。丹酚酸B(14 $\mu\text{mol}/\text{L}$)作用40 min能通过上调VEGF与VEGFR基因,促进小鼠内皮细胞血管生成;丹酚酸B作用2 h可上调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)基因表达^[32]。丹酚酸B还能通过刺激成骨和骨髓血管生成,抑制骨质流失^[33]。丹酚酸B能抑制肝脏血管生成,并通过调节核因子- κB (NF- κB)及其抑制因子 α (I $\kappa\text{B}\alpha$)的表达,减轻肝纤维化^[34]。丹酚酸B可诱导血管生成的一些关键调节基因表达降低,从而抑制口腔鳞癌细胞的生长^[35]。在头颈部肿瘤中,丹酚酸B通过抑制HIF-1 α mRNA表达来下调VEGF表达^[36]。丹酚酸B能降低二甲基苯并蒽(DMBA)诱发的口腔不典型增生或鳞状细胞癌引起的血管生成异常增多^[37]。

在早产视网膜病变小鼠模型中,咖啡酸(10~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)具有抗血管生成活性,可能与其抑制活性氧(ROS)诱导VEGF表达有关^[38]。咖啡酸能浓度依赖性抑制VEGF诱导的视网膜内皮细胞增殖、迁移及管腔形成,并且对视网膜细胞没有毒性作用。

迷迭香酸具有抗血管生成活性,50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 迷迭香酸作用48 h能显著抑制视网膜血管内皮细胞的增殖,并抑制体外管腔形成^[39]。其抗血管生成作用可能与其抑制了ROS诱导的VEGF表达和IL-8释放有关^[40]。

此外,小鼠ip原儿茶醛(14 mg/kg)对胶原酶损伤血管内皮具有保护作用^[41],原儿茶醛(0.14、0.42、1.26 mmol/L)作用于HUVEC细胞24 h,对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)损伤血管内皮具有保护作用^[42]。25~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 紫草酸则能抑制大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞(VSMCs)的迁移和增殖^[43-44]。

丹参多酚酸盐以丹参乙酸镁为主要成分,是丹

参治疗心血管疾病重要的有效成分,丹参多酚酸盐(0.4、0.8、1.2 mg/L)处理 24 h,能有效促进 EA-hy926 血管内皮细胞增殖^[45]。1 mg/mL 丹参乙酸镁可通过上调 VEGF 表达促进斑马鱼胚胎血管新生^[46]。

3.3 丹参脂溶性成分对血管生成和内皮细胞的影响

1~25 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮 I 可剂量依赖性抑制 CL1-0 肺腺癌细胞系 VEGF、细胞周期蛋白 A 和 B 的表达,从而抑制肺癌细胞的生长,其抗肿瘤效果有可能是通过减缓细胞周期 S 期和 G₂/M 期进程实现的^[47]。1~50 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮 I 还能剂量依赖性地抑制 TNF- α 刺激 6 h 后, HUVEC 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达,有效抑制 TNF- α 诱导的 VEGF 表达和 VEGF 介导的 HUVECs 管腔形成^[48]。

0.25~1 mg/mL 二氢丹参酮 I 剂量依赖性抑制血管内皮细胞增殖、迁移、侵袭和管腔形成,从而抑制血管生成^[49]。

丹参酮 II_A (6 mg/L) 干预 48 h 可显著促进 HUVEC 细胞增殖^[50],对心肌缺血大鼠有促进血管生成作用^[7],通过促进 HIF-1 α mRNA 表达来上调 VEGF 表达。也有报道,丹参酮 II_A 呈剂量-时间依赖性改善外周血内皮祖细胞增殖、黏附和迁移的能力,对内皮细胞有保护作用,促进内皮修复和冠脉侧枝循环形成^[51]。但有研究^[8]认为丹参酮 II_A 具有抗血管生成作用,能抑制鸡胚尿囊膜血管生成和体外 HUVEC 管腔形成^[8,52],并通过调节 MMP-2 和基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 的分泌,降低 MMP-2 的活性^[8]。此外,丹参酮 II_A 在人主动脉平滑肌细胞 (HASMC) 迁移中具有多重抑制作用^[53],能抑制 TNF- α 诱导的 HASMC 的迁移和 MMP-9 的活性,通过抑制 AKT 的磷酸化显著抑制 IkB α 磷酸化和 p65 核易位,还可抑制 TNF- α 诱导的 ERK 和 c-Jun 的磷酸化,以及 NF- κB 和 AP-1 的 DNA 结合。高丽等^[54]研究发现丹参酮 II_A (2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$) 能抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的体外血管生成拟态的形成和细胞增殖,其机制可能是通过抑制 VEGF 表达来实现的。40 mmol/L 丹参酮 VI 能上调细胞黏附分子,从而抑制转移瘤形成和/或血管生成^[55]。

隐丹参酮剂量依赖性地抑制内皮细胞的生长、迁移、侵袭和管腔结构形成,阻断内皮细胞 β -catenin 依赖的转录,影响 Wnt/ β -catenin 信号通路^[56]。隐丹参酮抑制碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 诱导的

血管生成,其双键二氢呋喃环的 C-15 位置对活性起至关重要的作用^[57]。

4 结语

纵观文献报道可以得出,丹参对肿瘤转移和缺血组织血管生成具有不同的效应,造成这种现象的原因有很多。

首先,每个实验的条件不同,不同的实验室环境,不同的实验对象和操作人员,不同来源的细胞,给药剂量或浓度不同,给药方式不同,给药疗程不同,都会造成结果的差异。其次,血管生成本身是一个涉及多种细胞、多种分子的复杂过程,是促血管生成因子和抑制因子协调作用的复杂过程,受诸多生长因子和信号通路的调控。再次,丹参所含成分众多,具有多组分、多靶点的作用特点,不同病理状态下发挥作用的成分可能不同,而同一成分在不同病理状态下发挥的作用也可能不同。最后,在不同病理状态下,丹参各个组分有可能富集于不同的病变部位,从而产生不同的效应。因此,丹参在不同病理状态下对血管生成的影响仍是今后研究的重点。

参考文献

- [1] Ahmed Z, Bicknell R. Angiogenic signalling pathways [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 467(1): 3-24.
- [2] Kerbel R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
- [3] Lorier G, Touriño C, Kalil R A. Coronary angiogenesis as an endogenous response to myocardial ischemia in adults [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97(6): 140-148.
- [4] Li S, Zhang B, Jiang D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae [J]. *BMC Bioinform*, 2010, 11(S6): 1-12.
- [5] 林洪生. 中国癌症研究进展 (第 9 卷)——中医药防治肿瘤 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
- [6] 张伟伟. 丹参素对黑色素瘤细胞粘附和侵袭生物学行为的影响及其机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [7] Xu W, Yang J, Wu L M. Cardioprotective effects of tanshinone IIA on myocardial ischemia injury in rats [J]. *Pharmazie*, 2009, 64(5): 332-336.
- [8] Tsai M Y, Yang R C, Wu H T, et al. Anti-angiogenic effect of tanshinone II_A involves inhibition of matrix invasion and modification of MMP-2/TIMP-2 secretion in vascular endothelial cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2): 198-206.

- [9] 韦忠红, 汪思亮, 盛晓波, 等. 出芽式肿瘤血管生成的分子调控机制 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1196-1204.
- [10] Gianni-Barrera R, Trani M, Reginato S, *et al.* To sprout or to split? VEGF, Notch and vascular morphogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6): 1644-1648.
- [11] Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis [J]. *Adv Cancer Res*, 2012, 114(1): 21-57.
- [12] Sawamiphak S, Seidel S, Essmann C L, Wilkins *et al.* Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis [J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 487-491.
- [13] 胡雅琼, 张静思, 高冬, 等. EphB4/EphrinB2 对血管生成的影响及中医药作用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管疾病杂志, 2012, 10(11): 1365-1367.
- [14] 张淑娟, 王振涛, 韩丽华, 等. 丹参注射液对心肌梗死后大鼠缺血心肌血管生成的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1590-1593.
- [15] 唐飞, 张婵, 林海燕, 等. 丹参促进小鼠冻融卵巢移植早期血管内皮生长因子的表达 [J]. 解剖学报, 2010, 41(1): 93-99.
- [16] 吴丹丹, 童月红, 王晓娇, 等. 丹参对冻融人胎儿卵巢组织异种移植早期血管生成的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(3): 330-333.
- [17] 孟华, 朱妙章, 郭军, 等. 中药当归、川芎、丹参提取液促血管生成作用的实验研究 [J]. 中药材, 2006, 29(6): 574-576.
- [18] 贺龙刚, 周丽, 黄枚, 等. 丹参注射液含药血浆及血清对 CAM 血管生成的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2008, 18(1): 28-30.
- [19] 张日佳, 崔裕波, 张旭, 等. 丹参注射剂抑制早产儿视网膜病变小鼠视网膜新生血管形成的实验研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(2): 234-238.
- [20] 余小平, 张超群, 覃仁安, 等. 复方丹参片对急性脑缺血大鼠血管生成因子影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1145-1148.
- [21] 张萌, 张伯礼, 高秀梅, 等. 丹酚酸 B 和丹参酮 II_A 不同配比对肿瘤坏死因子 α 损伤大鼠心脏微血管内皮细胞的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(1): 63-65.
- [22] 黄兆明, 何小琴. 丹参、赤芍、莪术对小鼠 Lewis 肺癌血管生成的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2006, 6(1): 74-75.
- [23] 陈刚, 徐晓玉, 严鹏科, 等. 川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系 [J]. 中草药, 2004, 35(3): 296-299.
- [24] 谢永财, 王海生, 张谷风. 丹参对肝癌大鼠模型缺氧诱导因子-1 α 及微血管密度的影响 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(3): 14-17.
- [25] 冯俭, 谢萍, 孙川, 等. 丹参联合放疗对小鼠 Lewis 肺癌肿瘤组织微血管的影响 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(3): 276-278.
- [26] 肖刚峰, 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]. 华西药学杂志, 2006, 21(3): 232-234.
- [27] Tian X M, Wang R, Zhang B K, *et al.* Impact of lycium barbarum polysaccharide and danshensu on vascular endothelial growth factor in the process of retinal neovascularization of rabbit [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(1): 59-61.
- [28] Zhang L J, 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: 195-201.
- [29] Li Y J, Duan C L, Liu J X, *et al.* Pro-angiogenic actions of salvianolic acids on *in vitro* cultured endothelial progenitor cells and chick embryo chorioallantoic membrane model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(3): 562-566.
- [30] Li Y J, Duan C L, Liu J X. Salvianolic acid A promotes the acceleration of neovascularization in the ischemic rat myocardium and the functions of endothelial progenitor cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 218-227.
- [31] 许波华, 沈祥春, 张良, 等. 丹酚酸 B 对血管内皮细胞迁移及管腔形成的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 496-500.
- [32] Lay I S, Chiu J H, Shiao M S, *et al.* Crude extract of *Salvia miltiorrhiza* and salvianolic acid B enhance *in vitro* angiogenesis in murine SVR endothelial cell line [J]. *Planta Med*, 2003, 69(1): 26-32.
- [33] Cui L, Li T, Liu Y, *et al.* Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34647.
- [34] Wang R, Yu X Y, Guo Z Y, *et al.* Inhibitory effects of salvianolic acid B on CCl₄ (4)-induced hepatic fibrosis through regulating NF- κ B/I κ B α signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 592-598.
- [35] Yang Y, Ge P J, Jiang L, *et al.* Modulation of growth and angiogenic potential of oral squamous carcinoma cells *in vitro* using salvianolic acid B [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11(54): 1-8.
- [36] Zhao Y, Guo Y, Gu X. Salvianolic acid B, a potential chemopreventive agent, for head and neck squamous cell cancer [J]. *J Oncol*, 2011, 2011: 534548.
- [37] Wei J, Xie G, Ge S, *et al.* Metabolic Transformation of

- DMBA-induced carcinogenesis and inhibitory effect of salvianolic acid B and breviscapine treatment [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(2): 1302-1316.
- [38] Kim J H, Lee B J, Kim J H, *et al.* Anti-angiogenic effect of caffeic acid on retinal neovascularization [J]. *Vascul Pharmacol*, 2009, 51(4): 262-267.
- [39] Kim J H, Lee B J, Kim J H, *et al.* Rosmarinic acid suppresses retinal neovascularization via cell cycle arrest with increase of p21 (WAF1) expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 615(1/3): 150-154.
- [40] Huang S S, Zheng R L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 271-280.
- [41] 杨艳丽, 姚成芳. 丹参水溶性成分对胶原酶诱导的内皮损伤保护作用 [J]. 济宁医学院学报, 2012, 35(3): 173-176.
- [42] 韩纯洁, 林 蓉, 刘俊田, 等. 原儿茶醛对 ox-LDL 损伤的血管内皮细胞保护作用 [J]. 中药材. 2007, 30(12): 1541-1544.
- [43] Cho Y H, Lim E Y, Kim J M, *et al.* Nonmuscle myosin heavy chain and histone H3 are intracellular binding partners of lithospermic acid B and mediate its antiproliferative effect on VSMCs [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(11): 1731-1737.
- [44] Chen L, Wang W Y, Wang Y P. Inhibitory effects of lithospermic acid on proliferation and migration of rat vascular smooth muscle cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(9): 1245-1252.
- [45] Shi H B, Chen J D, Chen X H, *et al.* Effects of salvianolic acid and notoginseng triterpenes on angiogenesis in EA-hy926 cells *in vitro* [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 254-257.
- [46] 吴 峰, 王国坤, 安丽娜, 等. 丹参多酚酸盐对斑马鱼胚胎血管新生的影响及分子机制初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7005-7085.
- [47] Tung Y T, Chen H L, Lee C Y, *et al.* Active component of Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), tanshinone I, attenuates lung tumorigenesis via inhibitions of VEGF, cyclin A, and cyclin B expressions [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 1-10.
- [48] Nizamutdinova I T, Lee G W, Lee J S, *et al.* Tanshinone I suppresses growth and invasion of human breast cancer cells, MDA-MB-231, through regulation of adhesion molecules [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(10): 1885-1892.
- [49] Bian W, Chen F, Bai L, *et al.* Dihydrotanshinone I inhibits angiogenesis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008, 40(1): 1-6.
- [50] 涂 乾, 叶 勇, 杨丹丹. 丹参酮 II_A 促内皮细胞增殖作用研究 [J]. 江汉大学学报: 自然科学版, 2012, 40(5): 90-92.
- [51] 陈晓锋, 唐礼江, 朱 敏, 等. 丹参酮 II_A 对外周血内皮祖细胞增殖、粘附和迁移功能的影响 [J]. 中国药理学通报. 2007, 23(2): 274-275.
- [52] Tsai M Y, Yang R C, Wu H T, *et al.* Anti-angiogenic effect of tanshinone II_A involves inhibition of matrix invasion and modification of MMP-2/TIMP-2 secretion in vascular endothelial cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2): 198-206.
- [53] Jin U H, Suh S J, Chang H W, *et al.* Tanshinone II_A from *Salvia miltiorrhiza* Bunge inhibits human aortic smooth muscle cell migration and MMP-9 activity through AKT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1): 15-26.
- [54] 高 丽, 徐长亮, 何赞绵, 等. 丹参酮 II_A 对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 体外血管生成拟态的抑制作用 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(4): 315-317.
- [55] Nicolin V, Bossi F, Viggiano A, *et al.* Tanshinone VI inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(4): 977-982.
- [56] Chen Q, Zhuang Q, Mao W, *et al.* Inhibitory effect of cryptotanshinone on angiogenesis and Wnt/ β -catenin signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(10): 743-50.
- [57] Hur J M, Shim J S, Jung H J, *et al.* Cryptotanshinone but not tanshinone II_A inhibits angiogenesis *in vitro* [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37(2): 133-137.