

丹参化学成分及其药理作用研究进展

万新焕¹, 王瑜亮², 周长征¹, 郭浩¹, 马山¹, 王立柱^{3*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 齐鲁工业大学(山东省科学院), 山东省分析测试中心, 山东 济南 250014

3. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014

摘要: 丹参 *Salvia miltiorrhiza* 是一味临床常用的具有活血化瘀功效的中药。丹参有着广泛的药理作用, 临床主要用于月经不调、心悸失眠及各种心血管疾病, 尤其是心绞痛和心肌梗死等疾病的治疗。丹参化学成分是其发挥药理作用的重要物质基础, 综述了丹参化学成分及其药理作用的国内外研究进展, 分析丹参研究现状及研究方向, 为其进一步开发利用提供一定的参考。

关键词: 丹参; 活血化瘀; 心血管疾病; 心绞痛; 心肌梗死

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)03-0788-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.032

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza*

WAN Xin-huan¹, WANG Yu-liang², ZHOU Chang-zheng¹, GUO Hao¹, MA Shan¹, WANG Li-zhu³

1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Analysis and Test Center, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250014, China

3. First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: *Salvia miltiorrhiza* is a commonly used Chinese materia medica for promoting blood circulation and removing blood stasis. It has a wide range of pharmacological effects and is mainly used for the treatment of irregular menstruation, palpitation, insomnia and various cardiovascular diseases, particularly angina pectoris and myocardial infarction. The chemical constituents of *S. miltiorrhiza* are the important material basis for its pharmacological effects. This paper reviews the research progress of the chemical constituents and pharmacological effects of *S. miltiorrhiza*. The research status and research direction of *S. miltiorrhiza* are analysed, which will provide a reference for its further research and development.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; promoting blood circulation and removing blood stasis; cardiovascular diseases; angina pectoris; myocardial infarction

丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 为祖传传统中药材, 始载于《神农本草经》, 列为上品, 后世《吴普本草》《日华子本草》等均有记载。《中国药典》2015 年版中, 药材丹参为唇形科 (Labiales) 鼠尾草属 *Salvia* Linn. 丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎^[1]。其味苦、性微寒, 归心、肝二经, 主产于河北、山西、陕西、山东、河南、江苏、浙江、安徽等地^[2], 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、

凉血消痛的功效^[1]。丹参主治胸痹心痛、脘腹胁痛、心烦不眠、月经不调、疮疡肿痛等, 是临床上常用的活血化瘀类药物。由于丹参对血液以及心血管系统的作用非常显著, 近年来, 医药学界对丹参的研究越来越广泛, 其改善微循环、抗凝血、抗血栓、降压等作用也已得到临床证实, 具有广阔的开发前景。丹参的主要成分为水溶性的酚酸类以及脂溶性的丹参酮类化合物。本文对丹参化学成分及药理作用研究成果

收稿日期: 2019-07-21

基金项目: 2018 年度山东中医药大学优秀青年科学基金 (2018zk42)

作者简介: 万新焕, 助教, 研究方向为药物新制剂与新剂型。Tel: 15264160915 E-mail: xinhuang0511@163.com

*通信作者 王立柱, 副教授, 研究方向为肛肠疾病中医临床研究。Tel: 15866600387 E-mail: lizhu5837@163.com

进行了综述,对其研究现状与研究方向进行了分析,为其进一步研究与开发提供一定参考。

1 化学成分

丹参中含多种化学成分,主要分为 2 大类:一类是以丹参酮型二萜为主的二萜类脂溶性成分,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。

1.1 萜类化合物

1.1.1 二萜类化合物 丹参中二萜类成分的研究

始于 20 世纪 30 年代。1934 年,日本学者中尾万三从丹参中提取得到 3 种化合物,分别为丹参酮 I (tanshinone I)、丹参酮 II (tanshinone II)、丹参酮 III (tanshinone III)^[3]。从此开启了丹参化学成分研究的大门。1941 年,泷浦洁^[4]发现丹参酮 II 实际是丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 以及丹参酮 II_B (tanshinone II_B) 的混合物,丹参酮 III 是丹参酮 II_A、丹参酮 II_B 和隐丹参酮 (cryptotanshinone) 的混合物。迄今,从丹参中分离得到此类化合物达 70 多种,化合物名称见表 1。

表 1 丹参中的二萜类成分
Table 1 Diterpenoids isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
1	丹参酮 I (tanshinone I)	3
2	丹参酮 II _A (tanshinone II _A)	4
3	丹参酮 II _B (tanshinone II _B)	4
4	隐丹参酮 (cryptotanshinone)	4
5	羟基丹参酮 II _A (hydroxytanshinone II _A)	5
6	丹参酸甲酯 (methyl tanshinonate)	5
7	异隐丹参酮 (isocryptotanshinone)	6
8	异丹参酮 I (isotanshinone I)	6
9	异丹参酮 II (isotanshinone II)	6
10	丹参酚 (salviol)	7
11	左旋二氢丹参酮 I [(-)-dihydrotanshinone I]	8
12	丹参新醌甲 (danshenxinkun A)	8
13	丹参新醌乙 (danshenxinkun B)	8
14	丹参新醌丙 (danshenxinkun C)	8
15	甲亚基丹参醌 (methylene tanshinquinone)	9
16	1,2-二氢丹参醌 (1,2-dihydrotanshinquinone)	10
17	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮 (2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione)	11
18	二氢异丹参酮 I (dihydroisotanshinone I)	12
19	去甲丹参酮 (nortanshinone)	13
20	丹参二醇 A (tanshindiol A)	13
21	丹参二醇 B (tanshindiol B)	13
22	丹参二醇 C (tanshindiol C)	13
23	3 α -羟基丹参酮 II _A (3 α -hydroxytanshinone II _A)	13
24	丹参新醌丁 (danshenxinkun D)	14
25	弥罗松酚 (ferruginol)	15
26	丹参酮二酚 (miltiodiol)	16
27	紫丹参萜醚 (norsalvioxide)	16
28	Δ^1 -丹参酮 II _A (Δ^1 -didehydrotanshinone II _A)	17
29	Δ^1 -丹参新酮 (Δ^1 -didehydromiltirone)	17
30	丹参新酮 (miltirone)	17
31	丹参酚醌 I (miltionone I)	18
32	丹参酚醌 II (miltionone II)	18

续表 1

编号	化合物名称	参考文献
33	甲亚基隐丹参醌 (salvinone)	19
34	methylene cryptotanshinquinone	20
35	4-甲亚基丹参新酮 (4-methylene miltirone)	20
36	脱氧基新隐丹参酮 (deoxyneocryptotanshinone)	21
37	新隐丹参酮 (neocryptotanshinone)	21
38	丹参酮 V (tanshinone V)	22
39	丹参酮 VI (tanshinone VI)	22
40	3 β -羟基甲亚基丹参醌 (3 β -hydroxymethylenetanshinquinone)	23
41	紫丹参甲素 (przewaquinone A)	23
42	丹参醇 A (tanshinol A)	23
43	丹参醇 B (tanshinol B)	23
44	6,12-二羟基松香烷-5,8,11,13-四烯-7-酮 (6,12-dihydroxyabieta-5,8,11,13-tetraen-7-one)	24
45	新隐丹参酮 II (neocryptotanshinone II)	24
46	丹参新醌 A 油酸酯 (oleoyl danshenxinkun A)	25
47	新隐丹参酮油酸酯 (oleoyl neocryptotanshinone)	25
48	2 α -乙酰氧基柳杉酚 (2 α -acetoxysugiol)	26
49	银白鼠尾草二醇棕榈酸酯 (palmitoyl arucadiol)	26
50	柳杉酚 (sugiol)	26
51	12-脱氧丹参醌 B (12-deoxytanshinquinone B)	27
52	二氢异丹参酮 I (dihydroisotanshinone I)	27
53	轮叶婆婆纳对醌 A (sibiriquinone A)	27
54	轮叶婆婆纳对醌 B (sibiriquinone B)	27
55	5,6-脱氢柳杉酚 (5,6-dehydrosugiol)	28
56	鼠尾草酚 (carnosol)	28
57	1,2,15,16-四氢丹参醌 (1,2,15,16-tetrahydrotanshinquinone)	29
58	11-hydroxymiltiodiol	30
59	1-oxomiltirone	30
60	salmiltiorin A	31
61	salmiltiorin B	31
62	salmiltiorin C	31
63	salmiltiorin D	31
64	salmiltiorin E	31
65	salmiltiorin F	31
66	salvianan A	32
67	salvianan B	32
68	salvianan C	32
69	salvianan D	32
70	($\pm$)-miltiorolide A	33
71	2-hydroxydihydrotanshinone I	34

1.1.2 其他萜类成分 除了常见的二萜类成分, 丹参中还有其他萜类成分, 见表 2。

1.2 酚酸类成分

丹参中含有的酚酸类成分多是由苯丙素类结构缩合而成, 具有良好的抗氧化活性。1979 年, 姚俊

严等^[38]从丹参中分离得到原儿茶醛 (protocatechualdehyde), 具有增加冠脉血流量的作用。次年, 张德成等^[39]从丹参中分离得到 D-(+)- β -(3,4-二羟基苯基)乳酸, 命名为丹参素 (tanshinol), 又名丹参酸甲, 具有耐缺氧等显著药理活性。由于

表 2 丹参中的其他萜类成分

Table 2 Other terpenoids isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
72	salvilenone	35
73	鼠尾草酚酮 (salviolone)	16
74	neo-przewaquinone A	29
75	normiltioane	36
76	urs-12-ene-2 α ,3 β ,7 β ,16 α -tetraol	37

酚酸类成分的良好药理活性,国内外学者相继开始研究丹参的水溶性成分。1981 年,陈政雄等^[40]首先从丹参中分离得到丹参酸乙(丹酚酸 B)和丹参酸丙。随后, Li 等^[41]研究了丹参中水溶性成分,分离鉴定了一系列丹酚酸类化合物 salvanolic acids A、B、C、D、E、F、G,并提出了这些化合物可能的生源途径。目前,从丹参中分离得到的酚酸类化合物达 20 多种(表 3)。

表 3 丹参中的酚酸类化合物

Table 3 Phenolic compounds isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
77	原儿茶醛 (protocatechualdehyde)	38
78	丹参素 (tanshinol)	39
79	丹酚酸 A (salvanolic acid A)	40
80	丹酚酸 B (salvanolic acid B)	41
81	丹酚酸 C (salvanolic acid C)	42
82	异阿魏酸 (isoferulic acid)	12
83	迷迭香酸 (rosmarinic acid)	42
84	紫草酸单甲酯 (monomethyl lithospermate)	43
85	紫草酸二甲酯 (dimethyl lithospermate)	43
86	迷迭香酸甲酯 (methyl rosmarinate)	43
87	紫草酸乙酯 (ethyl lithospermate)	44
88	丹酚酸 D (salvanolic acid D)	44
89	丹酚酸 E (salvanolic acid E)	44
90	丹酚酸 F (salvanolic acid F)	45
91	丹酚酸 G (salvanolic acid G)	45
92	紫草酸 (lithospermic acid)	46
93	咖啡酸 (caffeic acid)	47
94	紫草酸乙铵钾盐 (ammonium-potassium salvanolate B)	38
95	紫草酸乙镁盐 (magnesium salvanolate B)	48
96	丹酚酸戊镁盐 (magnesium salvanolate E)	48
97	丹酚酸丁钾盐 (potassium salvanolate D)	48
98	原紫草酸 (pro-lithospermic acid)	48
99	阿魏酸 (ferulic acid)	28
100	对羟基苯甲酸 (<i>p</i> -hydroxybenzoic acid)	28
101	丹酚酸 C1 丹参酸丙 (danshensuan C)	41
102	salvanolic acid C1	49
103	8"-表紫草酸 C (8"- <i>epi</i> -lithospermic acid C)	49
104	salvianonol	26

1.3 含氮类化合物

2005 年, Don 等^[50]从丹参药材中分离得到 5 个新的含氮类化合物,其中 neosalvianen、salviadione、

salvianan 具有一定的细胞毒活性。2001 年, Choi 等^[51]从丹参中发现了一个具有清除自由基作用的大环酰胺类化合物。丹参中含氮类化合物见表 4。

表 4 丹参中的含氮化合物

Table 4 Nitrogen-containing compounds isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
105	5-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲醛 [5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbaldehyde]	50
106	neosalvianen	50
107	salviadione	50
108	salvianan	50
109	salvianen	50
110	2,10,11-trihydroxy-8-methoxy-1,6,7,8-tetrahydro-2 <i>H</i> -benzo [e] azecine-3,5-dione	51

1.4 内酯类化合物

孔德云等^[12]在 1983 年首次从丹参中分离得到具有螺环缩酮内酯类晶体丹参螺旋缩酮内酯 (danshenspiroketallactone)。随后, Luo 等^[52]发现此晶体中还存在 1 个差向异构体。岑颖洲^[53]从丹参中分离得到了另一对螺环结构的立体异构体混合物。

1986 年, Lou 等^[36]发现了 1 个二萜内酯, 命名为丹参内酯 (tanshinlactone)。Don 等^[26]发现了具有内酯结构的化合物 salviamone。丹参中的内酯类化合物见表 5。

1.5 其他类化合物

丹参中尚含有多糖类、黄酮类、甾体类、菲醌类等成分。Liu 等^[55]利用阴离子交换色谱法和凝胶过滤色谱法从丹参中提取分离到多糖组分 SMP-W1, 总糖和糖醛酸质量分数分别为 96.9% 和 0.12%, 主要由甘露糖、鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖和半乳糖组成, 物质的量比为 2.14 : 2.35 : 1.27 : 0.99 : 1.11。Wang 等^[56]采用 DEAE-52 纤维素色谱

表 5 丹参中的内酯类化合物

Table 5 Lactones isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
111	丹参内酯 (tanshinlactone)	54
112	salviamone	26
113	丹参螺缩酮内酯 (danshenspiroketallactone)	12,50
114	表丹参螺缩酮内酯 (<i>epi</i> -danshenspiroketallactone)	52
115	丹参隐螺内酯 (cryptoacetalide)	53
116	表丹参隐螺内酯 (<i>epi</i> -cryptoacetalide)	53
117	表丹参螺缩酮内酯 A (<i>epi</i> -danshenspiroketallactone A)	36
118	salvialba acid	34

法和 SephadexTMG-100 葡聚糖凝胶色谱法从丹参中分离得到多糖 SMPA, 平均相对分子质量为 4.3×10^4 , 总糖和糖醛酸质量分数分别为 91.67% 和 13.14%, GC 分析表明, SMPA 由半乳糖、葡萄糖、鼠李糖、甘露糖和葡萄糖醛酸组成, 物质的量比为 2.14 : 1.42 : 1.16 : 2.15 : 1。其他类化合物见表 6。

2 药理作用

2.1 对心血管系统作用

2.1.1 心肌保护作用 细胞实验证明, 以丹参酮 II_A 为主的丹参提取物具有一定的雌激素样作用, 其可通过雌激素受体介导激活蛋白激酶 B (Akt) 并抑制 Leu27IGF-II 诱导的心肌细胞中胰岛素样生长因子 II (IGF-II) 受体信号激活的细胞凋亡作用, 表明该提取物可作为潜在的雌激素受体调节剂 (SERM) 用于预防心肌细胞凋亡和心血管疾病的治疗, 而不会增加患乳腺癌的风险^[57]。此外, 动物实验发现, 丹酚酸 A 可以通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和抑制 Jun 激酶 (JNK) 在心肌缺血再

表 6 丹参中的其他类化合物

Table 6 Other components isolated from *S. miltiorrhiza*

编号	化合物名称	参考文献
119	(<i>E</i>)-4-[5-(羟甲基)呋喃-2-基]丁-3-烯-2-酮 [(<i>E</i>)-4-[5-(hydroxymethyl)furan-2-yl] but-3-en-2-one]	26
120	黄芩苷 (baicalin)	12
121	6,7-二甲氧基-5,4'-二羟基黄酮-3- <i>O</i> -葡萄糖苷 (6,7-dimethoxy-5,4'-dihydroxy-flavonol-3- <i>O</i> -glucoside)	28
122	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	9
123	β -谷甾醇- <i>D</i> -糖苷 (β -sitosterol- <i>D</i> -glycoside)	12
124	齐墩果酸 (oleanolic acid)	19
125	ursonic acid	12

灌注 (IR) 期间发挥抗细胞凋亡作用, 初步阐释了其心肌保护作用机制^[58]。

2.1.2 抗凝血及抗血小板聚集 我国学者^[59]在 20 世纪 80 年代研究了 7 种同属不同种的丹参注射液, 发现均具有抗凝血作用; 并发现复方丹参注射液中, 起抗凝作用的为丹参; 从丹参中提取的丹参素、丹参酮和原儿茶醛均有抗凝血作用, 以丹参酮作用最强。Maione 等^[60]通过体内外实验研究了丹参酮 II_A 对血小板功能及其与各种血小板活化途径的相互作用的影响, 结果表明其主要通过 ERK-2 信号通路抑制血小板活化, 以浓度依赖方式 (0.5~50 μmol/L) 选择性抑制可逆二磷酸腺苷 (ADP, 3 μmol/L) 诱导的大鼠血小板聚集, 对 ADP (10 μmol/L) 和胶原蛋白 (10 μg/mL) 诱导的不可逆刺激的活性较低。该研究表明, 丹参酮 II_A 是潜在的改善血液微循环预防脑血管疾病的有效药物。此外, 该团队^[61]还通过药理学和计算机综合研究方式阐释了丹参另一种成分隐丹参酮也能够以浓度依赖方式抑制大鼠血小板聚集, 并且其还具有 G-蛋白 (G_i) 偶联的血小板 ADP 受体 (P2Y₁₂) 拮抗作用。

2.1.3 抗动脉粥样硬化 (AS) 低密度脂蛋白的氧化修饰是 AS 发生的一个重要原因。研究表明^[62], 丹参中水溶性成分丹酚酸 A 可有效地抑制 Cu²⁺ 诱导的人血清低密度脂蛋白的氧化。Meng 等^[63]研究发现丹参多酚酸盐可以通过抑制炎症过程 [如调控调节性 T 细胞 (Tregs) 和细胞因子水平] 来缓解高脂肪饮食加维生素 D3 注射诱导的 AS。此外, 体内外实验研究了丹酚酸 A 对 AS 的作用机制, 结果表明丹酚酸 A 在 AS 中的保护作用机制与抑制氧化应激和炎症反应以及改善内皮功能障碍密切相关^[64]。

2.1.4 调血脂 高脂血症是 AS 和相关心血管疾病的一个危险因素。动物实验研究表明^[65], 丹参提取物制剂丹红注射液具有明显的调血脂作用, 已广泛应用于心血管疾病的治疗。Lim 等^[66]通过高脂饮食建立高脂血症小鼠模型, 研究丹参甲醇提取物 (SRme) 的调血脂机制, 发现 SRme 主要通过抑制血清三酰甘油水平升高, 改善高脂饮食喂养小鼠的高脂血症, 该研究还初步推测了几种治疗高脂血症的分子靶标蛋白, 如 Mcm 蛋白。此外, Jia 等^[67]通过体内实验评估了丹参酮 II_A 对高脂血症大鼠肝脏脂质代谢的调节和潜在的分子机制, 发现丹参酮 II_A 可减轻高脂血症大鼠肝脏中的脂质沉积, 并能调节 microR-33a 和甾醇调控元件结合蛋白-2/

Kexin 样前转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 (SREBP-2/Pcsk9) 信号通路蛋白的表达。

2.1.5 降血压 Wang 等^[68]通过单次 sc 野百合碱 (MCT, 60 mg/kg) 建立大鼠肺动脉高压 (PH) 模型, 然后将低、高剂量 (4.6、14 g/kg) 的丹参水提取物 (AESM) 口服给予 PH 大鼠 21 d, 结果表明 AESM 可以改善大鼠 MCT 诱导的 PH 进展。另外研究发现, 丹酚酸 A 可以通过激活 II 型骨形态发生蛋白受体 (BMPRII) -Smad 途径并抑制细胞凋亡来改善 MCT 诱导的 PH 大鼠的肺动脉重塑, 表明丹酚酸 A 可能对 PH 高风险患者具有治疗潜力^[69]。Zhang 等^[70]还发现丹参素可通过抑制缺氧诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖来改善大鼠缺氧性肺动脉高压, 其抑制作用与转化生长因子-β (TGF-β) -Smad3 通路有关。因此, 丹参素是缺氧性肺动脉高压的潜在治疗药物。

2.1.6 改善脑损伤 脑动脉血栓的形成是缺血性脑损伤的主要发病原因。Guo 等^[71]通过大脑中动脉梗死诱发脑缺血大鼠模型, 评估丹参素钠 (SDSS) 对 IR 损伤的神经保护作用, 发现 SDSS 对脑 IR 损伤具有明显的神经保护作用, 该作用机制可能与 SDSS 激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /Akt 信号通路抑制细胞凋亡有关。此外, Zhang 等^[72]发现丹酚酸 A 可以通过抗炎作用和对基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的抑制作用来保护血脑屏障, 从而实现对大鼠脑 IR 损伤的保护作用。

2.2 抗炎

丹参及其提取物均被证实有非常好的抗炎效果^[54,73-77]。Xu 等^[73]研究发现丹参可以通过抑制核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路来减轻兔骨关节炎的损伤。Liu 等^[74]从丹参中提取出 9 种已知的酚酸类成分, 并对其抗炎活性及其机制进行研究, 发现 9 种酚酸类化合物均呈现出较强抗炎活性, 抗炎机制与 Toll 样受体 4 (TLR4) /NF-κB 信号通路有关。该研究表明酚酸可能是丹参用于治疗与炎症相关的血管疾病的有效成分。此外, Gao 等^[75]利用大孔吸附树脂和动态轴向压缩 (DAC) 系统的半制备 HPLC 同时分离和纯化二氢丹参酮、丹参酮 I、隐丹参酮和丹参酮 II_A 等多种脂溶性成分, 再采用不同浓度醇溶液 (0、45%、90%) 对 95%乙醇丹参提取物进行分级洗脱, 并对以上成分和提取物进行体内外抗炎活性评价, 发现 90%乙醇部位 (TTS, 总丹参酮质量分数 97%) 体外抗炎活性最好, 动物实验结果显示 TTS 可显著抑制二甲苯诱导的耳水

肿并减轻脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠脓毒性死亡和急性肾损伤。

2.3 抗肿瘤

文献报道^[78]显示, 丹参多糖能够诱导 LoVo 细胞凋亡, 阻止细胞周期进入 S 期, 并提高细胞内活性氧压力, 可作为天然抗癌剂应用于抗肿瘤临床研究。体外实验研究发现, 隐丹参酮可以激活 Caspase 级联反应诱导卵巢癌 A2780 细胞凋亡, 显著抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 影响 A2780 细胞的迁移和侵袭, 还能以剂量依赖方式增强 A2780 细胞对顺铂的敏感性^[79]。此外, Cao 等^[80]研究发现二氢丹参酮可通过调节 Caspase 和细胞色素 C 诱导细胞凋亡, 抑制胶质瘤细胞的增殖。该研究表明, 二氢丹参酮可作为胶质瘤患者的潜在治疗药物。研究人员还发现, 丹参可以延长前列腺癌患者生存率, 其成分二氢丹参酮 I 可以通过抑制单核细胞趋化因子-2/信号传导及转录激活蛋白 (CCL2/STAT3) 轴来中断前列腺癌细胞和巨噬细胞之间的串扰, 从而抑制前列腺癌细胞的迁移^[81]。

2.4 抗氧化

酚羟基具有易氧化的特性, 可以结合过氧化物, 从而起到抗氧化作用。而丹参中的有效成分多具有酚羟基, 故丹参有很好地抗氧化活性。Zhang 等^[49]从丹参中提取出 15 种化合物, 并对其抗氧化活性进行评价, 发现丹酚酸 A 和丹酚酸 B 抗氧化能力最强, 还有一些化合物在低浓度下对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡具有显著的保护作用。此外, 研究^[78]发现, 丹参中多糖成分也表现出良好的抗氧化活性, 与维生素 C (VC) 对比研究显示丹参多糖能够清除 90% 以上的自由基, 可用于预防自由基和细胞内活性氧 (ROS) 引起的细胞损伤。

2.5 免疫调节

免疫系统是生物体防御机制, 可以有效防止病原微生物的入侵, 与生物体健康密切相关。研究发现丹参多糖具有显著的免疫调节活性^[55-56], Liu 等^[55]从丹参中提取出多糖 SMP-W1 并在体内外研究了其抗癌和免疫调节活性, 发现 SMP-W1 能够显著抑制肿瘤生长, 增加大鼠血清超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的分泌, 可以开发为具有免疫调节活性的抗肿瘤剂。此外, Wang 等^[56]从丹参中提取的多糖组分 SMPA 能够显著刺激脾细胞增殖, 促进抗炎细胞因子白细

胞介素 (IL-2、IL-4 和 IL-10) 的产生, 抑制促炎细胞因子 (IL-6 和 TNF) 的分泌, 增强自然杀伤 (NK) 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的杀伤活性, 并增加胃癌大鼠巨噬细胞的吞噬功能, 是一种有效的免疫调节剂。

2.6 抗纤维化

Tang 等^[82]研究发现丹参酮 II_A 可以改善博来霉素诱导的肺纤维化并抑制 TGF- β 依赖性上皮细胞向间充质细胞的转变。丹酚酸 A 可以通过诱导成纤维细胞周期阻滞和促进细胞凋亡预防肺纤维化^[83]。此外, 丹酚酸 B 通过调节 NF- κ B/NF- κ B 抑制剂 α (I κ B α) 信号通路抑制 CCl₄ 诱导的肝纤维化^[84]。

2.7 肾保护作用

研究^[85-86]表明, 丹参水提物和醇提物均显示出良好的肾保护作用。Jiang 等^[87]首次通过实验证明丹参酮 II_A 可改善叶酸诱导的肾损伤小鼠的肾功能。此外, 丹参还可以通过调节代谢谱和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) /ROS/ERK 和 TGF- β /Smad 信号通路对腺嘌呤诱导的慢性肾功能衰竭起到保护作用^[88]。丹酚酸 A 通过抑制 I κ B、I κ B 激酶 (IKK) 和 NF- κ B 的磷酸化, 减轻 BALB/c 小鼠降植烷诱导的系统性红斑狼疮肾损伤^[89]。

2.8 对糖尿病保护作用

Kim 等^[90]发现丹参中多种丹参酮类化合物可以抑制胰岛素抵抗相关信号通路负调节因子蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 活性, 是潜在的抗糖尿病候选药物。此外, Huang 等^[91]研究证明丹酚酸 B 可以明显改善糖尿病大鼠的高血糖症、高脂血症和胰岛素抵抗, 其作用机制可能与胰岛素增敏、糖原合成及抗氧化活性等有关。

2.9 其他作用

丹参还具有镇痛、抗 HIV、抗溃疡作用^[92-94]。Cao 等^[92]发现丹参酮 II_A 可以减少蜂毒、福尔马林和乙酸给药所产生的伤害性反应, 有效抑制大鼠内脏和躯体性炎症疼痛。此外, 丹参酮 II_A 还可通过氧化还原调节的蛋白激酶 (AMPK) /烟酰胺磷酸核糖转移酶 (Nampt) 途径抑制 Tat 诱导的人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 反式激活^[93]。Wang 等^[94]发现丹参可加强胃黏膜屏障, 促进沿溃疡边缘的胃黏膜细胞增殖, 有效促进溃疡愈合和预防复发。

3 结语

丹参具有广泛而复杂的药理活性, 其中的活性成分高达上百种, 丹参酮类脂溶性成分主要的药理

活性为抗凝血及抗血小板聚集、调血脂、抗炎、抗肿瘤;酚酸类水溶性成分主要的药理活性为抗氧化、抗动脉粥样硬化、降血压;另外丹参多糖还具有明显的抗肿瘤和免疫调节作用。尽管丹参药理活性众多,但是其部分活性物质作用机制尚未被充分研究,可以借助分子生物学、网络药理学等现代手段对丹参中活性成分及其作用机制进行研究,为其临床应用提供理论支持。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 吴征镒, 李锡文. 中国植物志 (第66卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1977.
- [3] 中尾万三, 福岛中腾. 汉药丹参的成分研究 (第一报) [J]. 药学杂志, 1934, 54(9): 844-858.
- [4] 泷浦洁. 丹参的成份研究 (第二报) Kryptotanshinone 的构造 [J]. 药学杂志, 1941, 61(12): 482.
- [5] Kakisawa H, Hayashi T, Okazaki I, et al. Isolation and structures of new tanshinones [J]. *Tetrahedr Lett*, 1968, 9(28): 3231-3234.
- [6] Kakisawa H, Hayashi T, Yamazaki T. Structures of isotanshinones [J]. *Tetrahedr Lett*, 1969, 10(5): 301-304.
- [7] Hayashi T, Handa T, Ohashi M, et al. The structure of salvicol, a new phenolic diterpene [J]. *Chem Commun*, 1971, 11: 541-542.
- [8] 房其年, 张佩玲, 徐宗沛. 丹参抗菌有效成分的研究 [J]. 化学学报, 1976, 34(3): 197-209.
- [9] 钱名堃, 杨保津, 顾文华, 等. 丹参有效成分的研究—I. 丹参酮 II-A 磺酸钠和次甲丹参醌的化学结构 [J]. 化学学报, 1978, 36(3): 199-206.
- [10] 冯宝树, 李淑蓉. 丹参化学成分的研究——对新异构化合物的发现 [J]. 药学学报, 1980, 15(8): 489-494.
- [11] Onitsuka M, Fujii M, Shinma N, et al. New platelet aggregation inhibitors from Tan-Shen; radix of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(5): 1670-1675.
- [12] 孔德云, 刘星堃. 丹参化学成分的研究 [J]. 上海第一医学院学报, 1983, 10(4): 313-315.
- [13] Luo H W, Wu B J, Wu M Y, et al. Pigments from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(4): 815-817.
- [14] 罗厚蔚, 吴葆金, 吴美玉, 等. 丹参新醌丁的分离与结构测定 [J]. 药学学报, 1985, 20(7): 542-544.
- [15] Hitoshi M, Masao N, Toshihiko Y, et al. Production of cryptotanshinone and ferruginol by immobilized cultured cells of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(7): 1621-1624.
- [16] Haro G, Takenori K, Midori O, et al. Salvicolone, a cytotoxic bisnorditerpene with a benzotropolone chromophore from a Chinese drug Dan-Shen (*Salvia miltiorrhiza*) [J]. *Tetr Lett*, 1988, 29(36): 4603-4606.
- [17] 罗厚蔚, 胡晓洁, 王宁, 等. 丹参中抑制血小板聚集的活性成分 [J]. 药学学报, 1988, 23(11): 830-834.
- [18] Yasumasa I, Izumi M, Yutaka T. Abietane type diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(11): 3139-3141.
- [19] 罗厚蔚, 纪江. 丹参酮及有关成分的质谱与高效薄层鉴定 [J]. 药学学报, 1989, 24(5): 341-347.
- [20] Lee C M, Wong H N C, Chui K Y, et al. Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Neurosci Lett*, 1991, 127(2): 237-241.
- [21] Yasumasa I, Ikuko H, Yuka I, et al. Diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(8): 2791-2792.
- [22] Hu Z B, Alfermann A W. Diterpenoid production in hairy root cultures of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(3): 699-703.
- [23] Ryu S Y, No Z, Kim S H, et al. Two novel abietane diterpenes from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1997, 63(1): 44-46.
- [24] Lin H C, Chang W L. Diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(8): 951-953.
- [25] Lin H C, Ding H Y, Chang W L. Two new fatty diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 648-650.
- [26] Don M J, Shen C C, Syu W J, et al. Cytotoxic and aromatic constituents from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(5): 497-503.
- [27] Nguyen T D, Jin X J, Lee J H, et al. Abietane diterpenes from *Salvia miltiorrhiza* inhibit the activation of hypoxia-inducible factor-1 [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(7): 1093-1097.
- [28] 张义平, 陈鸿雁, 程伟贤, 等. 云南丽江丹参化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 31(2): 226-229.
- [29] Sun A L, Zhang Y Q, Li A F, et al. Extraction and preparative purification of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bunge by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(21): 1899-1904.
- [30] Slusarczyk S, Zimmermann S, Kaiser M, et al. Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of tanshinone-type diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 2011, 77(14): 1594-1596.
- [31] Wei W J, Zhou P P, Lin C J, et al. Diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* and their immune-modulating activity

- [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(29): 5985-5993.
- [32] Zhang D W, Guo J M, Zhang M, et al. Oxazole-containing diterpenoids from cell cultures of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-HIV-1 activities [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3241-3246.
- [33] Pan X G, He J, Wang X X, et al. An unusual racemic C₁₂-norabietane diterpene and a new abietane diterpene alkaloid from *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Fitoterapia*, 2018, 125: 240-244.
- [34] Xie T T, Ma S L, Lou H X, et al. Two novel abietane norditerpenoids with anti-inflammatory properties from the roots of *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(51): 7106-7109.
- [35] Kusumi T, Takashi O, Teruo H, et al. A diterpenoid phenalenone from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(9): 2118-2120.
- [36] Luo H W, Ji J, Wu M Y, et al. Tanshinlactone, a novel seco-abietanoid from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(8): 3166-3168.
- [37] Tung N H, Nakajima K, Uto T, et al. Bioactive triterpenes from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(9): 1457-1460.
- [38] 姚俊严, 陈占甲, 邵志高, 等. 丹参中有效成分原儿茶醛的分离鉴定 [J]. 南京药学院学报, 1979(1): 74-76.
- [39] 张德成, 吴伟良, 刘星阶, 等. 丹参水溶性有效成分的研究 II. D-(+)-β-(3,4-二羟基苯基)乳酸的结构 [J]. 上海第一医学院学报, 1980, 7(5): 384-385.
- [40] 陈政雄, 顾文华, 黄慧珠, 等. 丹参中水溶性酚性酸成分的研究 [J]. 中国药理学杂志, 1981, 16(9): 24-25.
- [41] Li L N, Tan R, Chen W M. Salvianolic acid A, a new depside from roots of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1984, 50(3): 227-228.
- [42] Ai C B, Li L N. Stereostructure of salvianolic acid B and isolation of salvianolic acid C from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51(1): 145-149.
- [43] Kohda H, Takeda O, Tanaka S, et al. Isolation of inhibitors of adenylate cyclase from dan-shen, the root of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(5): 1287-1290.
- [44] Ai C B, Li L N. Salvianolic acids D and E: Two new depsides from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(2): 197-199.
- [45] 黎莲娘, 徐理钠, 张均田, 等. 中药丹参的新水溶性活性成分——丹酚酸类化合物 [J]. 中国医学科学院学报, 1995, 17(6): 480.
- [46] Li L N. Water soluble active components of *Salvia miltiorrhiza* and related plants [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1997, 6(2): 57-64.
- [47] Chen C P, Yokozawa T, Chung H Y. Inhibitory effect of caffeic acid analogues isolated from *Salviae Miltiorrhizae Radix* against 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1999, 51(1): 59-63.
- [48] 周长新, 罗厚蔚, 丹羽正武. 丹参水溶性化学成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1999, 30(6): 13-18.
- [49] Zhang J Q, Jin Q H, Deng Y P, et al. New depsides from the roots of *Salvia miltiorrhiza* and their radicalscavenging capacity and protective effects against H₂O₂-induced H9c2 cells [J]. *Fitoterapia*, 2017, 121: 46-52.
- [50] Don M J, Shen C C, Lin Y L, et al. Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(7): 1066-1070.
- [51] Choi J S, Kang H S, Jung H A, et al. A new cyclic phenyllactamide from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(1): 30-34.
- [52] Luo H W, Chen S X, Lee J N, et al. Epi-danshenspiro lactone from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(1): 290-292.
- [53] 岑颖洲. 丹参 (*Salvia miltiorrhiza*) 中一对具有新奇结构的立体异构体的结构测定 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 1997, 18(5): 44-48.
- [54] Zhang D W, Liu X, Xie D, et al. Two new diterpenoids from cell cultures of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61(5): 576-580.
- [55] Liu L, Jia J, Zeng G, et al. Studies on immunoregulatory and anti-tumor activities of a polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1): 479-483.
- [56] Wang N, Yang J Y, Lu J G, et al. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 111: 47-55.
- [57] Weng Y S, Kuo W W, Lin Y M, et al. Danshen mediates through estrogen receptors to activate Akt and inhibit apoptosis effect of Leu27IGF-II-induced IGF-II receptor signaling activation in cardiomyoblasts [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56: 28-39.
- [58] Xu T D, Wu X, Chen Q P, et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid A on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102292.
- [59] 施永德, 梁子钧, 步燕芳. 丹参及其三种化学提取物体外抗凝血作用的研究 [J]. 中药通报, 1986, 11(7): 48-50.
- [60] Maione F, De Feo V, Caiazzo E, et al. Tanshinone II_A, a

- major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1236-1242.
- [61] Maione F, Cantone V, Giovanna C M, *et al.* Molecular mechanism of tanshinone II_A and cryptotanshinone in platelet anti-aggregating effects: An integrated study of pharmacology and computational analysis [J]. *Fitoterapia*, 2015, 100: 174-178.
- [62] 刘颖琳, 刘耕陶. 丹酚酸-A 体外对人血清低密度脂蛋白氧化修饰的抑制作用 [J]. *药学报*, 2002, 37(2): 81-85.
- [63] Meng C, Zhou X Q, Xu G H, *et al.* Protection of salvianolate against atherosclerosis via regulating the inflammation in rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2014, 34(5): 646-651.
- [64] Song Q T, Zhang Y Y, Han X, *et al.* Potential mechanisms underlying the protective effects of salvianic acid A against atherosclerosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 945-956.
- [65] Chen J, Deng J, Zhang Y Y, *et al.* Lipid-lowering effects of Danhong injection on hyperlipidemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 437-42.
- [66] Lim C, Lim S, Lee B, *et al.* Effect of methanol extract of *Salviae Miltiorrhizae Radix* in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice [J]. *Chin Med*, 2017, 12(29): 1-9.
- [67] Jia L Q, Song N, Yang G L, *et al.* Effects of tanshinone II_A on the modulation of miR-33a and the SREBP-2/Pcsk9 signaling pathway in hyperlipidemic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4627-4635.
- [68] Wang Y, Cao S H, Cui Y J, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* Bge. f. *alba* ameliorates the progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by protecting endothelial injury in rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236: 155-162.
- [69] Chen Y C, Yuan T Y, Zhang H F, *et al.* Salvianolic acid A attenuates vascular remodeling in a pulmonary arterial hypertension rat model [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 772-782.
- [70] Zhang N, Dong M Q, Luo Y, *et al.* Danshensu prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats by inhibiting the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via TGF- β -smad3-associated pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 820: 1-7.
- [71] 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 Salviae Miltiorrhizae* = danshen] against cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(2): 283-289.
- [72] Zhang W, Song J K, Zhang X, *et al.* Salvianolic acid A attenuates ischemia reperfusion induced rat brain damage by protecting the blood brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(3): 0184-0193.
- [73] Xu X L, Lv H, Li X D, *et al.* Danshen attenuates osteoarthritis-related cartilage degeneration through inhibition of NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biochem Cell Biol*, 2017, 95(6): 644-651.
- [74] Liu H M, Ma S L, Xia H R, *et al.* Anti-inflammatory activities and potential mechanisms of phenolic acids isolated from *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* roots in THP-1 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 222: 201-207.
- [75] Gao H W, Huang L T, Ding F, *et al.* Simultaneous purification of dihydrotanshinone, tanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone II_A from *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activities investigation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(8460): 1-13.
- [76] Choi H G, Tran P T, Lee J H, *et al.* Anti-inflammatory activity of caffeic acid derivatives isolated from the roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(1): 64-70.
- [77] Zhang S, Huang G, Yuan K, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates chronic arthritis in mice by modulating neutrophil activities [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(1): 29-39.
- [78] Wang X Y, Gao A N, Jiao Y D, *et al.* Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 108: 625-634.
- [79] Jiang G Q, Liu J, Ren B Y, *et al.* Anti-tumor and chemosensitization effects of cryptotanshinone extracted from *Salvia miltiorrhiza* Bge. on ovarian cancer cells *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 33-40.
- [80] Cao Y, Huang B, Gao C Q. *Salvia miltiorrhiza* extract dihydrotanshinone induces apoptosis and inhibits proliferation of glioma cells [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(3): 235-240.
- [81] Wu C Y, Yang Y H, Lin Y Y, *et al.* Anti-cancer effect of danshen and dihydroisotanshinone I on prostate cancer: Targeting the crosstalk between macrophages and cancer cells via inhibition of the STAT3/CCL2 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40246-40263.
- [82] Tang H Y, He H Y, Ji H, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits transforming growth factor-beta- β -dependent epithelial to

- mesenchymal transition [J]. *J Surg Res*, 2015, 197(1): 167-175.
- [83] Pan Y M, Fu H Y, Kong Q, *et al.* Prevention of pulmonary fibrosis with salvianolic acid A by inducing fibroblast cell cycle arrest and promoting apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(3): 1589-1596.
- [84] Wang R, Yu X Y, Guo Z Y, *et al.* Inhibitory effects of salvianolic acid B on CCl₄-induced hepatic fibrosis through regulating NF- κ B/I κ Ba signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144: 592-598.
- [85] 何玲, 张倩倩, 吕晓云, 等. 丹参提取液对镉中毒大鼠肾损伤的抑制作用 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(1): 57-61.
- [86] Chen G, Fu Y R, Wu X H. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* extract against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats [J]. *Molecules*, 2012, 17: 1191-1202.
- [87] Jiang C M, Zhu W, Shao Q Y, *et al.* Tanshinone II_A protects against folic acid-induced acute kidney injury [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(4): 737-753.
- [88] Cai H D, Su S L, Li Y H, *et al.* Protective effects of *Salvia miltiorrhiza* on adenine-induced chronic renal failure by regulating the metabolic profiling and modulating the NADPH oxidase/ROS/ERK and TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 212: 153-165.
- [89] Lin Y H, Yan Y, Zhang H F, *et al.* Salvianolic acid A alleviates renal injury in systemic lupus erythematosus induced by pristane in BALB/c mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(2): 159-166.
- [90] Kim D H, Paudel P, Yu T, *et al.* Characterization of the inhibitory activity of natural tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* roots on protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 65-73.
- [91] Huang M Q, Wang P J, Xu S Y, *et al.* Biological activities of salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* on type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(7): 1058-1065.
- [92] Cao F L, Su X J, Wang Y, *et al.* Antinociceptive effects of systemic tanshinone II_A on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 74-80.
- [93] Zhang H S, Chen X Y, Wu T C, *et al.* Tanshinone II_A inhibits tat-induced HIV-1 transactivation through redox-regulated AMPK/Nampt pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(9): 1193-1201.
- [94] Wang G Z, Ru X, Ding L H, *et al.* Short-term effect of *Salvia miltiorrhiza* in treating rat acetic acid chronic gastric ulcer and long-term effect in preventing recurrence [J]. *World J Gastroenterol*, 1998, 4(2): 169-170.