

## 丹参防治多柔比星心脏毒性的作用机制研究进展

段胡欣悦, 陈 燕, 朱永霞, 彭 睿, 刘芷兮, 李若兰\*, 肖洪涛\*

四川省肿瘤医院·研究所, 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院药学部, 四川 成都 610041

**摘 要:** 多柔比星是临床常用的蒽环类抗肿瘤药物, 但其剂量相关性和累积性心脏毒性严重限制了长期应用。丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 及其制剂在实验与临床研究中展现出抗多柔比星心脏毒性的潜力。系统回顾了丹参提取物、活性成分(丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、丹酚酸 B 等)、复方及中成药通过抑制氧化应激、凋亡、焦亡、炎症等多途径保护心肌的机制。与既往综述主要聚焦单一活性成分或心血管保护作用不同, 比较了丹参来源的不同成分在多柔比星心脏毒性中的作用特点及机制差异, 并基于当前研究现状, 分析临床转化亟待突破的关键瓶颈, 为临床应用和药物开发提供参考。

**关键词:** 丹参; 多柔比星; 心脏毒性; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)19-7850-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.028

## Research progress on role and mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in preventing and treating doxorubicin-induced cardiotoxicity

DUAN Huxinyue, CHEN Yan, ZHU Yongxia, PENG Rui, LIU Zhixi, LI Ruolan, XIAO Hongtao

Department of Pharmacy, Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China

**Abstract:** Doxorubicin (DOX) is a widely used anthracycline anticancer agent; however, its dose-dependent and cumulative cardiotoxicity severely limits its long-term clinical use. Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) and *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-based preparations have shown potential for the prevention and treatment of DOX-induced cardiotoxicity in both experimental and clinical studies. This review systematically summarizes the cardioprotective mechanisms of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* extracts, active constituents (including tanshinone I, tanshinone II<sub>A</sub>, and salvianolic acid B), *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-containing herbal formulas, and Chinese patent medicines, with particular emphasis on their inhibitory effects on oxidative stress, apoptosis, pyroptosis, inflammation, and other pathological processes. Unlike previous reviews that have focused primarily on individual active constituents or the general cardiovascular protective effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, this review compares the pharmacological characteristics and mechanistic differences among different *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-derived components in DOX-induced cardiotoxicity. Based on the current evidence, key barriers to clinical translation are further discussed to provide a reference for the clinical application and drug development of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-derived therapies.

**Key words:** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; doxorubicin; cardiotoxicity; oxidative stress; inflammation

在全球范围内, 癌症发病率的攀升使多柔比星等蒽环类药物应用日益广泛, 但其剂量相关性和累积性心脏毒性严重制约了治疗窗口<sup>[1]</sup>。急性毒性表现为心电图异常, 慢性毒性可进展为不可逆性扩张

型心肌病, 在治疗结束 10 余年后仍可发生<sup>[2-3]</sup>。右雷佐生是美国食品药品监督管理局目前批准的唯一用于防治蒽环类药物心脏毒性的药物<sup>[4]</sup>, 但其疗效不完全, 且可能引起骨髓抑制、肝功能异常、注

收稿日期: 2026-04-10

基金项目: 四川省医学会科研项目 (S2024056); 四川省医学会青年创新项目 (Q2025017); 四川省肿瘤医院优秀青年基金 (YB2025012)

作者简介: 段胡欣悦, 助理研究员, 从事中药药理学与中药制剂学研究。E-mail: duanhuxinyue@scszlyy.org.cn

\*通信作者: 李若兰, 助理研究员, 从事中药药理学与中药制剂学研究。E-mail: liruolan@scszlyy.org.cn

肖洪涛, 教授, 主任药师, 硕士生导师, 从事肿瘤临床药理学研究。E-mail: xiaohongtao@scszlyy.org.cn

射部位疼痛、脱发等不良反应<sup>[5]</sup>。因此,开发防治多柔比星心脏毒性的新型药物具有重要意义。

中药因其多靶点作用和低毒性优势,常被考虑作为化疗药物的辅助治疗策略,以减轻后者的不良反应<sup>[6-9]</sup>。研究表明,多种中药及其活性成分能够减轻蒽环类药物引起的心脏损伤,并在改善心功能、抑制氧化应激和炎症反应等方面表现出一定优势<sup>[10]</sup>。丹参是唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,常用于心脑血管疾病。现代药理研究表明,丹参及其活性成分具有抗氧化、抗炎及抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。值得关注的是,多项研究报道,丹参活性成分及复方能够改善多柔比星引起的心脏毒性<sup>[12-14]</sup>。

目前已有部分综述涉及丹参的心血管保护作用或天然产物防治多柔比星心脏毒性的研究进展,但针对丹参提取物、活性成分、复方及中成药在多柔比星心脏毒性中的研究进行系统整合和机制比较的综述仍相对缺乏。本文系统梳理丹参提取物、活性成分、复方及中成药防治多柔比星心脏毒性的实验与临床研究证据,总结其主要作用机制,并分析当前研究存在的问题及未来发展方向,为相关药物研发和临床应用提供参考。

## 1 多柔比星心脏毒性的病理机制

### 1.1 氧化应激

氧化应激被认为是多柔比星引起心脏毒性的核心机制,主要表现为活性氧和活性氮的过量产生与心肌细胞自身抗氧化防御系统的失衡<sup>[15]</sup>。线粒体是多柔比星诱发氧化应激的关键点。多柔比星凭借其阳离子特性易富集于线粒体,不可逆地与心磷脂结合,破坏电子传递链功能,导致电子泄漏和细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放,最终造成细胞死亡<sup>[16]</sup>。此外,多柔比星插入 DNA 碱基对之间并抑制拓扑异构酶 II,在线粒体中触发超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )和过氧化氢大量生成<sup>[17]</sup>。同时,多柔比星通过干扰超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等关键抗氧化酶的活性,削弱心肌细胞的抗氧化防御能力<sup>[18]</sup>。

### 1.2 炎症

在多柔比星诱导心脏毒性(doxorubicin-induced cardiotoxicity, DIC)的过程中,炎症反应同样起关键作用。多柔比星可诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体的表达,激活促炎信号通路,进而加剧氧化损伤<sup>[19]</sup>。同

时,多柔比星能激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,作为促炎因子转录的重要途径,被激活后诱导心脏炎症反应,促进白细胞介素- $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )、IL-18、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子的释放。这些因子的持续分泌可触发连锁反应,如导致心肌纤维化,最终引发心功能不全<sup>[20]</sup>。值得注意的是,氧化应激与炎症反应之间存在复杂的相互作用:氧化应激能触发炎症通路,并通过诱导线粒体损伤和钙超载进一步加重心脏损伤;炎症反应也会反噬性地加剧氧化应激的危害<sup>[21-22]</sup>。

### 1.3 细胞程序性死亡

铁死亡是 DIC 的重要机制。与非 DIC 导致的心力衰竭患者或健康个体相比,DIC 心力衰竭患者的心脏活检标本显示其线粒体铁过量显著升高<sup>[23]</sup>。铁死亡主要由细胞内铁蓄积和脂质过氧化驱动。具体而言,多柔比星从铁蛋白中提取  $Fe^{3+}$  形成二者的络合物,随后其中的  $Fe^{3+}$  被还原为  $Fe^{2+}$ ,通过芬顿反应产生活性氧,驱动线粒体脂质过氧化,最终引发铁死亡<sup>[24]</sup>。同时,多柔比星通过抑制核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 的核转位及转录活性,下调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 蛋白表达<sup>[25]</sup>。这导致细胞毒性脂质过氧化物向无毒磷脂醇的转化过程受阻,进而促进铁死亡。GPX4 被认为是抑制脂质过氧化和维持细胞存活的关键调控因子,其表达下调或功能受损可导致脂质过氧化物大量积聚,从而诱发铁死亡。近年来研究进一步发现,表观遗传、线粒体铁稳态失衡、脂肪酸代谢重编程及 Nrf2-GPX4 抗氧化防御系统异常均参与 DIC 相关铁死亡过程<sup>[26-28]</sup>。由于铁死亡与氧化应激、线粒体功能障碍及炎症反应之间存在密切联系,靶向调控铁死亡相关分子已成为 DIC 防治的重要研究方向。

凋亡作为经典的程序性细胞死亡方式之一,其调控机制在多柔比星诱导的心肌细胞损伤中占据重要地位。多柔比星可通过内源性 & 外源性 2 条途径触发心肌细胞凋亡。在内源性途径中,多柔比星诱导线粒体氧化应激及功能障碍,导致 Cyt-C 释放,进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cystein-aspartate protease-9, Caspase-9) /Caspase-3 级联反应<sup>[29]</sup>,造成细胞凋亡。研究表明,多柔比星可通过 p53、丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B

(protein kinase B, Akt) 等信号通路激活内源性凋亡。在外源性凋亡途径中, 多柔比星上调死亡受体 (如 Fas 死亡受体、TNF 受体 1 和死亡受体 4/5), 募集接头蛋白 Fas 相关死亡结构域蛋白/TNF 受体相关死亡结构域蛋白并激活 Caspase-8, 最终切割 Caspase-3 执行凋亡<sup>[30]</sup>。多柔比星通过激活活化 T 细胞核因子 4 和 NF- $\kappa$ B 来调控外源性凋亡途径<sup>[31]</sup>。

自噬是细胞成分在正常和应激条件下降解和再循环的稳态过程<sup>[32]</sup>。在心脏中, 多柔比星暴露可激活自噬, 但其作用具有双重性, 部分研究证实其保护作用, 而另一些则提示其心脏毒性作用<sup>[33]</sup>。这种矛盾效应可能源于多柔比星对自噬过程不同阶段的差异化影响。Li 等<sup>[34]</sup>采用尾 iv 多柔比星建立心脏毒性模型; 单次给药后的早期阶段可观察到微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3-II、p62 和 Beclin-1 蛋白表达升高, 提示自噬起始增强。然而, 多柔比星同时可损害自噬流, 尤其是抑制心肌细胞溶酶体酸化, 导致未降解的自噬溶酶体异常积累, 增加细胞内活性氧水平并加重心肌细胞损伤。

细胞焦亡作为一种在心血管疾病发病机制中被广泛报道的程序性细胞死亡形式, 同样参与了 DIC<sup>[35]</sup>, 其机制涉及多条通路。在心肌细胞中, 多柔比星上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相互作用蛋白 3 的表达, 进而激活 Caspase-3 并诱导消皮素 E (gasdermin E, GSDME) 裂解, 最终导致细胞膜破裂及焦亡<sup>[36]</sup>。此外, 多柔比星通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 并促进 NLRP3 炎症小体形成, 以激活 Caspase-1 和 GSDMD, 介导焦亡发生<sup>[37]</sup>。值得注意的是, 这一过程可被沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的激活所抑制<sup>[38]</sup>。焦亡的发生还与活性氧相关。多柔比星可诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 (NADPH oxidase 1, NOX1)/NOX4 的过表达并触发线粒体分裂, 促进活性氧积累, 进而促进 NLRP3 炎症小体激活和心肌细胞焦亡<sup>[39]</sup>。在转录调控层面, 多柔比星激活的 IL-6/信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号可促使磷酸化 STAT3 核转位, 后者直接结合于 Caspase-3 与 GSDME 基因启动子区, 从转录水平同步上调二者表达而触发焦亡<sup>[40]</sup>。在器官间通信层面, 多柔比星处理的乳腺癌细胞通过外泌体将 miR-216a-5p 递送至心肌细胞, 靶向抑制 E3 泛素连接酶 ITCH, 减

少硫氧还蛋白相互作用蛋白泛素化降解, 进而激活 NLRP3 炎症小体-GSDMD 焦亡通路<sup>[41]</sup>。上述发现将 DIC 焦亡的调控视野从心肌细胞内部拓展至转录调控、免疫细胞互作乃至肿瘤-心脏器官间对话的多层次网络, 为靶向焦亡防治 DIC 提供了新靶点与新思路。

## 2 丹参防治 DIC 相关活性成分概述

丹参化学成分复杂, 目前已鉴定出数百种化合物, 主要包括酚酸类和二萜醌类 2 大类活性成分<sup>[42-47]</sup>。现有研究表明, 丹参防治 DIC 的药效基础主要集中于丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、二氢丹参酮 I、隐丹参酮以及丹酚酸 B 等少数活性成分。根据化学结构特点, 上述活性成分可分为脂溶性二萜醌类和水溶性酚酸类 2 大类。二萜醌类是丹参脂溶性部分的主要活性物质, 包括丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、二氢丹参酮 I 和隐丹参酮等<sup>[45-47]</sup>。该类化合物具有菲醌样共轭结构, 且脂溶性较强, 易于透过生物膜并在线粒体内富集, 因此在调控氧化应激、线粒体功能障碍及细胞程序性死亡等方面表现出显著活性。酚酸类化合物是丹参水溶性部分的重要活性成分, 主要包括丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸及丹酚酸类衍生物等<sup>[42-45]</sup>。其中, 丹酚酸 B 是丹参中含量高且研究深入的酚酸类成分之一。由于分子结构中含有多个酚羟基和邻苯二酚结构单元, 丹酚酸 B 具有较强的自由基清除能力和抗氧化活性, 被认为是丹参发挥心血管保护作用的重要物质基础。

总体而言, 目前关于丹参防治 DIC 的研究证据主要集中于丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub> 及其衍生物、二氢丹参酮 I、隐丹参酮和丹酚酸 B 等活性成分。这些化合物分别代表了丹参中脂溶性二萜醌类和水溶性酚酸类 2 大类别, 其作用机制涉及氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、内质网应激及程序性细胞死亡等关键病理环节。后续将重点围绕上述活性成分在 DIC 中的作用机制及其差异性展开论述。

## 3 丹参防治多柔比星心脏毒性作用机制

### 3.1 丹参提取物

You 等<sup>[13]</sup>采用 ip 多柔比星的方式成功构建大鼠心脏毒性模型, 并 ig 丹参水提物进行干预。组织病理学与生化检测结果显示, 多柔比星可导致大鼠心肌纤维排列紊乱、细胞空泡变性, 并显著降低心肌组织中谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 及 SOD 的活性, 同时升高脂质过氧化产物丙二醛水平。相比之下, 丹参水提物

干预不仅可明显减轻心肌组织结构损伤和肝细胞空泡变性,还可显著提升 GSH-Px 和 SOD 活性,降低丙二醛含量,表现出对心脏的保护作用。丹参多酚作为从丹参中提取的一类多酚类化合物,亦显示出显著的心血管保护活性。李海文等<sup>[14]</sup>研究发现在多柔比星诱导的小鼠心脏毒性模型中,丹参多酚处理可显著改善心功能指标,具体表现为左心室内径缩小、射血分数和短轴缩短率提高,同时抑制心肌细胞凋亡,下调 Caspase-3、Caspase-12 表达并上调 Bcl-2 蛋白水平。另有研究报道,与丹参多酚类似,丹参多酚酸盐也可改善多柔比星诱导的大鼠心功能不全,减轻心肌纤维化和超微结构损伤,并降低心肌细胞凋亡率。其保护机制可能与上调内质网钙结合蛋白 Calumenin 的表达、抑制内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 及凋亡因子 CHOP、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达有关,从而缓解内质网应激介导的细胞凋亡<sup>[48]</sup>。此外,丹参多酚酸盐能够显著减轻多柔比星引起的小鼠心肌肥厚、心脏质量比上升和组织纤维化,降低血清中乳酸脱氢酶、天冬氨酸氨基转移酶和 B 型钠尿肽水平,同时提高 SOD 活性并降低丙二醛含量<sup>[49]</sup>。这些结果提示,丹参多酚酸盐可能通过增强抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化及氧化应激反应,从而缓解 DIC。

### 3.2 单体化合物

**3.2.1 丹参酮 I** 丹参酮 I 是丹参的主要脂溶性活性成分之一,已被多项研究证实具有广泛的药理活性,包括抗氧化、抗细胞凋亡、抗炎及抗肿瘤等作用<sup>[50]</sup>。Jiang 等<sup>[51]</sup>通过建立多柔比星诱导的小鼠心脏毒性模型,并结合体外大鼠心肌 H9c2 细胞实验,系统评估了丹参酮 I 的心脏保护效应。研究发现,丹参酮 I 能够显著改善多柔比星引起的心功能指标异常(如左心室射血分数和短轴缩短率),减轻心肌组织结构的病理损伤,抑制活性氧的过度生成和脂质过氧化反应,降低细胞凋亡率,并明显缓解线粒体结构的破坏。进一步机制研究表明,该保护作用与丹参酮 I 调控 Nrf2 信号通路密切相关,促进 Nrf2 蛋白的核转位及其下游抗氧化基因的表达。姜茜茜等<sup>[52]</sup>在多柔比星诱导的急性心脏毒性模型中证实,丹参酮 I 处理可显著降低血清中心肌损伤标志物肌酸激酶 MB 型同工酶 (creatin kinase-MB isoenzyme, CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (lactate

dehydrogenase, LDH) 的水平,减轻心肌纤维化和组织空泡变性,并上调 p-Akt、Nrf2 及下游抗氧化蛋白血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinone oxidoreductase 1, NQO1) 的表达。该研究通过分子对接技术进一步验证了丹参酮 I 与 Nrf2 蛋白具有良好的结合亲和力,说明其可能直接作用于 Nrf2 并激活 Akt-Nrf2 信号轴,从而增强细胞的抗氧化应答能力,最终发挥心肌保护作用。综上所述,这 2 项研究一致表明,丹参酮 I 通过激活 Akt-Nrf2 信号通路,显著抑制多柔比星引起的氧化应激和心肌损伤。

**3.2.2 丹参酮 II<sub>A</sub>** 丹参酮 II<sub>A</sub> 是从丹参中提取的一种主要脂溶性活性成分,具有广泛而显著的心血管药理作用,包括舒张血管、改善微循环、抗缺血缺氧及心脏保护等多种效应。Hong 等<sup>[53]</sup>研究表明丹参酮 II<sub>A</sub> 能够显著抑制多柔比星诱导的心肌细胞内活性氧的生成,进而减少凋亡相关蛋白如 Cleaved-Caspase-3 和 Cyt-C 的释放,并上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的表达,从而有效抑制心肌细胞凋亡。此外,该研究还发现丹参酮 II<sub>A</sub> 可明显促进 Akt 蛋白在 Ser473 位点的磷酸化,并通过 PI3K/Akt 信号通路发挥其心脏保护作用,提示 Akt 信号通路的激活可能是其对抗多柔比星心脏毒性的关键分子机制之一。在动物模型中,曹杰红等<sup>[54]</sup>研究进一步证实,丹参酮 II<sub>A</sub> 能显著改善多柔比星致心肌损伤大鼠的心脏功能,提高左室收缩压、左室压力差以及左室内压最大上升/下降速率,同时降低心肌组织中的心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 含量及血浆中 LDH、肌酸激酶和丙二醛的水平,并增强 SOD 的活性,表明其可通过抑制氧化应激发挥保护作用。另一方面,王朝华等<sup>[55]</sup>从自噬角度探讨其机制,发现丹参酮 II<sub>A</sub> 能够通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路,进一步促进自噬过程,从而减轻多柔比星所致的 H9c2 细胞损伤。陈伟光等<sup>[56]</sup>在原代乳鼠心肌细胞中进一步研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 预处理可显著提高细胞活力,降低丙二醛与活性氧水平,并下调自噬标志蛋白 LC3II 的表达,且在加入自噬抑制剂后该保护作用被逆转,进一步说明丹参酮 II<sub>A</sub> 可能通过调控自噬流和抑制氧化应激发挥心肌保护作用。

丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠是通过对照中药丹参的主要脂

溶性活性成分丹参酮 II<sub>A</sub> 进行磺化反应而制备得到的一种水溶性衍生物,这一结构修饰显著增强了其溶解性和生物利用度,更有利于药物的体内吸收与分布。基础研究表明,在多柔比星诱导的 H9c2 细胞损伤模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠可显著提高细胞存活率,抑制细胞凋亡,其机制可能与调节 Bcl-2/Bax 蛋白的值、抑制 Caspase-3 活化有关<sup>[57]</sup>。在大鼠心室肌细胞层面,该化合物通过调节 L 型钙通道功能,缩短通道开放时间、延长关闭时间并降低开放概率,从而有效减轻多柔比星所致钙超载,发挥心肌保护作用<sup>[58]</sup>。动物实验进一步显示,丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠能够改善多柔比星引起的大鼠左心室扩张、室壁变薄及射血分数下降等心功能异常,并减轻心肌纤维化程度。其在分子水平上的作用机制涉及下调促纤维化因子 TGF- $\beta$  和 CTGF,及抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中  $\beta$ -catenin 蛋白的表达<sup>[59]</sup>。此外,该成分还可抑制多柔比星激活的内质网应激反应,降低内质网伴侣蛋白 GRP78 和 GRP94 的表达,从而减少 ERS 介导的心肌细胞凋亡<sup>[60]</sup>。

**3.2.3 其他单体化合物** 二氢丹参酮 I 是丹参中提取的一种具有药理活性的脂溶性二萜类化合物,其在多种研究中表现出广泛的抗肿瘤与抗炎作用。在 DIC 模型中二氢丹参酮 I 能够显著抑制 M1 型巨噬细胞的活化,减少诸如 TNF- $\alpha$  和 IL-8 等促炎因子的过度释放,从而有效改善心脏功能并减轻心肌组织病理损伤,发挥心脏保护效应。其分子机制可能与通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化、促进转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)核转位,进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化有关,最终下调炎症反应<sup>[61]</sup>。

隐丹参酮同样是从丹参中分离得到的二萜类化合物,已被证实具有心血管保护潜力。Zhang 等<sup>[62]</sup>研究表明,隐丹参酮可通过显著提高线粒体电子传递链中复合物 I、III 和 IV 的活性(复合物 II 除外),促进三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成,增强线粒体膜电位,并有效抑制 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 自由基的生成,从而在多柔比星诱导的心肌细胞线粒体功能障碍中发挥保护作用。在分子水平上,隐丹参酮还能上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )、Nrf1 和线粒体转录因子 A 等与线粒体生物发生相关因子的表达。

丹酚酸 B 是丹参中的主要水溶性酚酸成分,具有较强的抗氧化和心血管保护活性。Chen 等<sup>[63]</sup>研究发现丹酚酸 B 能够显著抑制多柔比星引起的心肌细胞凋亡,改善心功能指标(如射血分数和短轴缩短率),降低血清中心肌损伤标志物(LDH、肌酸激酶和天冬氨酸氨基转移酶)的水平。该保护作用可能通过激活 PI3K/Akt 生存信号通路,并抑制内质网应激相关蛋白(如 GRP78、CHOP、磷酸化肌醇需要酶 1 和磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶等)的表达来实现。

Yu 等<sup>[64]</sup>从丹参中分离出一种新型化合物命名为 diethyl blechnic (DB),其化学结构鉴定为 (2S,3R)-2-(3,4-二羟基苯基)-4-[(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基]-7-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-甲酸乙酯。在多柔比星诱导的 H9c2 细胞中,DB 预处理可显著减少活性氧的生成,抑制细胞凋亡,恢复线粒体膜电位,并调节 Bcl-2/Bax 的值及 Caspase 家族蛋白表达。其保护作用与激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 1/2 信号通路密切相关,而 JNK 特异性抑制剂 SP600125 可逆转 DB 的细胞保护效应。

**3.2.4 丹参中单体化合物的机制比较与共异性分析** 尽管丹参中多种单体成分均对 DIC 表现出心脏保护作用,但其作用机制既存在共性,也有明显差异。氧化应激是丹参酮 I 和丹参酮 II<sub>A</sub> 抗 DIC 作用的交汇点,二者均能减少活性氧的积累,同时增强内源性抗氧化能力。Akt 的激活是二者共同的上游事件,但其下游调控网络有所不同。丹参酮 I 主要激活 PI3K/Nrf2 抗氧化通路,并维持线粒体结构完整性;丹参酮 II<sub>A</sub> 调节作用更广泛,除 PI3K/Akt 通路外,还涉及自噬调控、钙稳态维持及内质网应激的缓解。丹酚酸 B 虽然也通过调控 PI3K/Akt 通路发挥保护效应,但主要抑制由内质网应激介导的凋亡,而非直接清除活性氧。隐丹参酮则优先靶向线粒体功能障碍,通过促进线粒体生物合成来恢复能量代谢与氧化还原平衡。二氢丹参酮 I 的作用机制区别于上述成分,主要通过调节 mTOR-TFEB-NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗炎作用。总体而言,目前的证据表明,在 DIC 病理进程中,氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应和程序性细胞死亡是高度关联的过程。丹参来源的不同化合物可能作用于该病理网络中的不同节点,但最终目标都是维持心肌细胞的存活和心脏功能。未来的研究应进一步比较这些

化合物的药理特性和靶向选择性,以确定最具临床转化潜力的候选药物。

### 3.3 含丹参的复方

丹参-葛根药对源于《施今墨对药》,方中丹参活血祛瘀,化瘀生新,镇静安神;葛根轻扬升发,解肌退热;二者配伍,共奏气血同治之效。张梦瑶等<sup>[65]</sup>研究发现在多柔比星诱导的心力衰竭小鼠模型中,丹参-葛根提取物可显著提高射血分数和左心室缩短分数,降低左心室舒张末期容积和左心室收缩末期容积,从而改善心功能;同时减轻心肌组织病理损伤与纤维化程度,并降低炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的释放。加味丹参饮源自《时方歌括》,由檀香、红花、生地黄、赤芍、当归、川芎和丹参组成,功擅活血化瘀、行气止痛。研究表明,该方能够改善多柔比星所致心力衰竭,逆转异常的血流动力学参数,并抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[66]</sup>。苓桂术甘汤组成由茯苓、桂枝、白术、甘草、黄芪、丹参组成。在该方干预下,多柔比星致心力衰竭大鼠的心功能及血流动力学指标均得到显著改善。其作用机制可能与抑制 AMPK 磷酸化、降低游离脂肪酸水平及提高心肌组织 ATP 含量有关<sup>[67]</sup>。李梓慕等<sup>[12]</sup>研究了人参、丹参、黄芪 3 味药物配伍抗多柔比星心脏毒性的效应。网络药理学预测显示 Bcl-2 和 Caspase-3 为关键靶点,细胞凋亡信号通路是其主要通路。细胞与动物实验验证该配伍能减少心肌细胞凋亡,上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达,改善心功能,并抑制氧化应激。潘熠等<sup>[68]</sup>探讨了益气泻肺汤加减方对多柔比星心脏毒性的保护作用。该方组成为生黄芪、党参、桑白皮、葶苈子、泽兰、猪苓、车前子、丹参、红花、鬼箭羽,具有补气温阳、泻肺利水、活血解毒之效。实验结果表明,该方能减轻心肌损伤,减少心肌组织中炎性浸润与胶原沉积。网络药理学分析提示其干预多柔比星心脏毒性具有多成分、多靶点、多通路的特点。

### 3.4 含丹参的中成药

香丹注射液由丹参水提物与降香饱和芳香水加工配制而成,临床上常用于冠心病、心绞痛及脑血管疾病等的治疗。辛艳飞等<sup>[69]</sup>研究表明,在 H9c2 细胞中,香丹注射液可通过增强抗氧化酶活性、减少氧化产物生成、抑制氧化应激,从而减轻多柔比星所致细胞毒性。复方丹参滴丸由丹参、三七和冰片组成,在心肌梗死等心血管疾病的临床防治中应

用广泛。Feng 等<sup>[70]</sup>研究发现,复方丹参滴丸可缓解多柔比星导致的心功能损伤,增强抗氧化酶表达,减轻心肌纤维化与炎症浸润,并抑制心肌细胞凋亡。芪参颗粒由黄芪、丹参、金银花、川乌、玄参和甘草 6 味中药组成。Zhang 等<sup>[71]</sup>研究显示,芪参颗粒能够提高多柔比星损伤小鼠的射血分数和短轴缩短率,改善心功能;降低丙二醛含量,提高 SOD 活性,维持氧化还原平衡;并上调 SIRT3 表达,下调乙酰化 SOD 水平。体外实验进一步表明,芪参颗粒增加线粒体膜电位和 ATP 水平,减少线粒体活性氧产生。上述结果提示,芪参颗粒可能通过激活 SIRT3/乙酰化 SOD2 通路减轻氧化损伤,保护线粒体功能。参芪益心方由太子参、黄芪、桂枝、茯苓、丹参、赤芍、麦冬、葶苈子、五味子组成。邹国良等<sup>[72]</sup>研究发现,该方可减轻多柔比星致心力衰竭大鼠的心肌纤维化,降低血清 N 末端 B 型利钠肽原水平,表现出心脏保护作用。丹参注射液是丹参经提取制成的灭菌水溶液,广泛用于冠心病、心肌梗死、心绞痛等心血管疾病治疗。王睿等<sup>[73]</sup>通过多柔比星诱导的新生乳鼠心肌细胞损伤模型发现,丹参注射液干预可显著降低 LDH 释放、减少丙二醛生成、提高 SOD 活性,并维持心肌细胞超微结构基本正常。通消阳和颗粒由生地黄、鹿角片、肉桂、麻黄、炮姜、白芥子、猪苓、橘叶、川楝子、蒲公英、土鳖虫、王不留行、丹参、生甘草组成。王博宇等<sup>[74]</sup>研究显示,通消阳和颗粒可减轻多柔比星诱导的小鼠心重指数升高、血清心肌酶指标异常及心肌组织病理损伤,从而缓解多柔比星治疗相关心脏毒性,其作用机制可能与下调 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白激酶  $\alpha$  及诱导型一氧化氮合酶蛋白表达有关。

丹参活性成分、复方及含丹参的中成药抗 DIC 的作用及机制见图 1。

### 3.5 临床研究现状

与丹参防治 DIC 的大量基础研究相比,临床证据相对有限,但近年来已有部分研究对丹参相关制剂在肿瘤患者化疗相关心脏损伤中的保护作用进行了探索。静脉制剂方面,一项纳入 120 例接受含多柔比星方案化疗的乳腺癌患者的随机对照研究显示,联合丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠静脉输注可显著降低化疗期间心电图异常发生率,下调血清肌酸激酶、CK-MB、cTnI 及肌红蛋白等心肌损伤标志物水平,证实了丹参单体衍生物对蒽环类药物急性心肌损害的保护效应<sup>[75]</sup>。另一项纳入 80 例接受表阿霉素

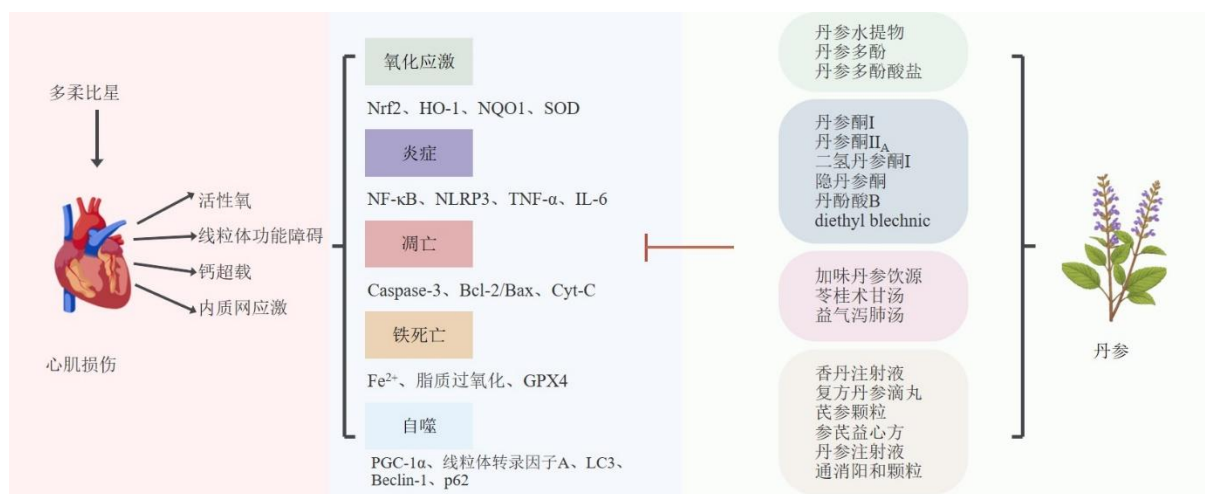


图 1 丹参活性成分、复方及含丹参的中成药抗 DIC 的作用及机制

Fig. 1 Effects and mechanisms of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* active components, compound formulations, and *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-containing Chinese patent medicines against DIC

化疗的恶性肿瘤患者的研究证实，化疗联合注射用丹参（冻干粉针）可将中医证候改善率提升至 85.0%，显著高于单纯化疗组的 60.0%，同时可减少房颤、ST 段和 T 波改变、传导阻滞等多种类型的心电图异常，还能减轻化疗所致的 I/II 度骨髓抑制，兼具心肌保护与降低化疗整体不良反应的双重功效<sup>[76]</sup>。针对 III 期非小细胞肺癌同步放化疗人群的研究进一步拓展了适用场景，证实丹参川芎嗪注射液在不影响放化疗近期客观有效率的前提下，不仅能降低心肌损伤标志物水平、改善左室心肌质量指数与平均室壁应力等心功能结构参数，还可优化心脏排血指数、全心舒张末期容积指数、全身血管阻力指数等血流动力学指标，将患者血栓发生率从 30.0%降至 7.5%，为放化疗合并高凝风险的患者提供了新的干预选择<sup>[77]</sup>。复方丹参滴丸的研究最为集中，涉及预防与治疗 2 类临床场景：针对化疗后已出现症状及心电图异常的乳腺癌患者，在辅酶 Q10 基础上加用复方丹参滴丸治疗 2 周，临床症状改善总有效率可达 90.9%，心电图改善效果显著优于单纯基础治疗<sup>[78]</sup>；一项 110 例的预防性研究显示，化疗前 1 天启动复方丹参滴丸干预可将心电异常总发生率从 61.82%降至 27.27%，其机制与提高 SOD 活性、抑制脂质过氧化有关，同时患者左室射血分数与 Karnofsky 功能状态评分均明显改善，提示该药在保护心功能的同时有助于维持化疗期间的生活质量<sup>[79]</sup>。

尽管上述结果积极，但现有临床证据整体强度不高，存在多方面局限：研究均为单中心小样本探

索，普遍缺乏随机序列生成与分配隐藏的规范报告，未采用盲法，偏倚风险较高；以心肌酶、心电图等替代终点为主，缺乏心力衰竭、主要不良心血管事件等硬终点及长期随访数据；各研究在制剂、剂量、疗程上异质性大，人群集中于乳腺癌与肺癌，结果外推性受限；且尚未系统评价联合用药对肿瘤远期预后的影响，活血类中药长期肿瘤学安全性待明确。未来需开展多中心、大样本、随机双盲安慰剂对照试验，统一干预方案，建立心功能与肿瘤预后双终点评价体系，并探索与现有心脏保护药物的协同效应，为丹参制剂的规范化应用提供高级别循证依据。

#### 4 结语与展望

多柔比星作为一种广谱抗肿瘤药物，其临床应用因其心脏毒性而受到限制，严重影响患者的长期生存质量。右雷佐生虽是当前唯一获美国食品药品监督管理局批准用于防治蒽环类药物心脏毒性的药物，但其保护效果不完全，且存在骨髓抑制、肝功能异常等不良反应，因此开发高效低毒的新型防治策略具有重要意义。中药丹参以其多成分、多靶点、低毒性的特点，在缓解多柔比星所致心脏毒性方面展现出广阔的应用前景。本文系统综述了丹参提取物、活性成分（如丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、丹酚酸 B 等）、复方及中成药（如香丹注射液、复方丹参滴丸等）在实验研究与临床应用中减轻多柔比星心脏毒性的效果与机制，表明其主要通过抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡、焦亡等多种程序性细胞死亡途径，及调节自噬、改善线粒体功

能、抑制内质网应激等机制发挥心脏保护作用。

尽管如此,当前研究仍存在若干亟待突破的瓶颈。首先,现有研究主要集中于丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、丹酚酸 B 等少数活性成分,而对于其他潜在活性成分及多成分协同作用机制的认识仍较有限。本文总结的研究表明,不同丹参来源干预措施虽然均可改善 DIC,但其作用靶点和优势机制存在明显差异。如丹参酮 I 主要通过 Akt/Nrf2 通路发挥抗氧化作用,丹参酮 II<sub>A</sub> 具有调控氧化应激、自噬和钙稳态等多重效应,而丹酚酸 B 则更侧重于抑制内质网应激相关凋亡。因此,未来应进一步开展不同活性成分之间的比较研究,明确其药效物质基础、作用特征及协同机制,为丹参相关制剂的优化开发提供依据。其次,目前绝大多数证据仍来源于细胞和动物实验。尽管复方丹参滴丸、丹参川芎嗪注射液及丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠等制剂已显示出一定的临床心脏保护潜力,但现有研究多为单中心、小样本研究,缺乏长期随访和硬终点指标评价。未来需开展多中心、大样本、随机双盲对照临床试验,建立兼顾心脏保护效果与肿瘤治疗结局的评价体系,从而为丹参相关制剂在肿瘤心脏病学领域的临床应用提供高质量循证证据。此外,丹参活性成分尤其是脂溶性丹参酮类化合物普遍存在溶解度低、生物利用度有限等问题,而目前关于其体内吸收、分布、代谢和排泄过程的研究仍不充分。药动学特征不明确不仅限制了剂量优化和制剂开发,也影响了实验研究结果向临床应用的转化。因此,阐明关键活性成分的药动学行为、组织分布特征及体内暴露水平,应成为未来研究的重要方向。值得关注的是,目前尚缺乏充分证据证明丹参相关制剂在减轻多柔比星心脏毒性的同时不会影响其抗肿瘤活性。由于氧化应激、炎症反应和细胞死亡通路同样参与多柔比星抗肿瘤作用,丹参的多靶点调控是否可能削弱化疗敏感性或影响肿瘤预后,仍需系统研究加以验证。未来研究应建立心脏保护和抗肿瘤疗效双终点评价模式,在评价心功能改善的同时,重点关注肿瘤生长抑制、复发转移及患者生存获益等指标。最后,在解决上述关键科学问题的基础上,可进一步借助多组学技术、系统生物学及新型递药系统等方法,深入解析丹参活性成分的作用网络,提高其生物利用度和心脏靶向性,推动实验研究成果向临床转化。

综上,丹参及其相关制剂能够通过调控氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、铁死亡、焦亡及

内质网应激等病理环节减轻多柔比星诱导的心脏损伤,展现出良好的应用前景。随着药效物质基础、药动学特征及临床循证证据的不断完善,丹参有望成为肿瘤化疗相关心脏毒性防治的重要辅助治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Wenningmann N, Knapp M, Ande A, *et al.* Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring [J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(2): 219-232.
- [3] Thorn C F, Oshiro C, Marsh S, *et al.* Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(7): 440-446.
- [4] Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: A brief overview [J]. *Chemotherapy*, 2017, 62(3): 159-168.
- [5] Langer S W. Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects [J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 357-363.
- [6] 鲍敏, 陈群, 赵森. 中药治疗乳腺癌的药理作用机制和临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(21): 7983-7994.
- [7] 王卓溪, 班继芳, 客蕊. 补益类中药注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(16): 167-175.
- [8] 付雨萱, 李广荣, 杜豪颖, 等. 基于文献计量学的中药抗癌领域研究现状与趋势分析 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(6): 1628-1644.
- [9] 陶智会, 全欣, 徐蔚杰, 等. 中药序贯联合化疗治疗非小细胞肺癌的减毒增效临床观察 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(3): 477-481.
- [10] 郝炜, 刘胜. 中医药防治蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(6): 99-102.
- [11] 廖江龙, 范子祥, 孟秋月, 等. 丹参活性成分抗肿瘤分子机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6402-6415.
- [12] 李梓慕, 王斯琦, 杨丽丽, 等. 人参-丹参-黄芪防治阿霉素所致心脏毒性的作用机制研究 [J]. *海南医科大学学报*, 2026, 32(13): 1012-1023.
- [13] You J S, Pan T L, Lee Y S. Protective effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity in rats [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(12): 1012-1023.

- 1146-1152.
- [14] 李海文, 杨志明, 高福萍, 等. 丹参多酚对阿霉素心脏毒性损伤保护机制的研究 [J]. 毒理学杂志, 2019, 33(4): 293-297.
  - [15] Kong C Y, Guo Z, Song P, *et al.* Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: Oxidative stress and cell death [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 760-770.
  - [16] Yi Y D, Zhang H B, Chen M Y, *et al.* Inhibition of multiple uptake transporters in cardiomyocytes/mitochondria alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382: 110627.
  - [17] Luanpitpong S, Chanvorachote P, Nimmannit U, *et al.* Mitochondrial superoxide mediates doxorubicin-induced keratinocyte apoptosis through oxidative modification of ERK and Bcl-2 ubiquitination [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1643-1654.
  - [18] Mantawy E M, El-Bakly W M, Esmat A, *et al.* Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 107-118.
  - [19] Zhang E, Shang C G, Ma M T, *et al.* Polygluturonic acid alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing Peli1-NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 321: 121334.
  - [20] Zhu M M, Wang L, Yang D, *et al.* Wedelolactone alleviates doxorubicin-induced inflammation and oxidative stress damage of podocytes by IkK/IkB/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109088.
  - [21] Wan Y X, He B, Zhu D Y, *et al.* Nicotinamide mononucleotide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 712: 109050.
  - [22] Wu L, Wang L T, Du Y X, *et al.* Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(1): 34-49.
  - [23] Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, *et al.* Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 617-630.
  - [24] Wang S F, Li F Y, Qiao R R, *et al.* Arginine-rich manganese silicate nanobubbles as a ferroptosis-inducing agent for tumor-targeted theranostics [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12380-12392.
  - [25] Wang B, Jin Y X, Liu J, *et al.* EP1 activation inhibits doxorubicin-cardiomyocyte ferroptosis via Nrf2 [J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102825.
  - [26] Shao J R, Xiao R, Wang T, *et al.* BRD4770 protects against DOX-induced cardiotoxicity by inhibiting apoptosis and ferroptosis [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(28): eadw1720.
  - [27] Abudureyimu M, Wang G Z, Qin X, *et al.* CD74 deficiency protects against doxorubicin cardiotoxicity through RRM2-mediated regulation of ferroptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2026, 16(5): 2982-3000.
  - [28] Chu X, Zheng H, Sun J Y, *et al.* Acteoside targeting glutamine synthetase ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis [J]. *Phytomedicine*, 2026, 153: 157979.
  - [29] Zhang P P, Lu H, Wu Y, *et al.* COX5A alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10400.
  - [30] Zhao L Q, Zhang B L. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44735.
  - [31] Christidi E, Brunham L R. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 339.
  - [32] Hansen M, Rubinsztein D C, Walker D W. Autophagy as a promoter of longevity: Insights from model organisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 579-593.
  - [33] Tan N N, Luo H W, Li W L, *et al.* The dual function of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Mechanism and natural products [J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 109: 83-90.
  - [34] Li D L, Wang Z V, Ding G Q, *et al.* Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification [J]. *Circulation*, 2016, 133(17): 1668-1687.
  - [35] Jia C, Chen H W, Zhang J, *et al.* Role of pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 311-318.
  - [36] Zheng X B, Zhong T, Ma Y S, *et al.* Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via Caspase-3/GSDME [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117186.
  - [37] Tavakoli Dargani Z, Singla D K. Embryonic stem cell-derived exosomes inhibit doxorubicin-induced TLR4-NLRP3-mediated cell death-pyroptosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(2): H460-H471.
  - [38] Sun Z Z, Lu W Q, Lin N, *et al.* Dihydromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113888.
  - [39] Zeng C, Duan F Q, Hu J, *et al.* NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of

- non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101523.
- [40] Huang X X, Chen Y L, Zhang Y N, *et al*. Pterostilbene alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting cardiomyocytes pyroptosis mediated by the IL-6/STAT3-Caspase-3/GSDME axis and M1 polarization of macrophages [J]. *Pharmacol Res*, 2026, 225: 108129.
- [41] Ma Y, Wang Y J, Chen R Z, *et al*. Exosomal transfer of pro-pyrototic miR-216a-5p exacerbates anthracycline cardiotoxicity through breast cancer-heart pathological crosstalk [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 157.
- [42] 钟明志, 毛莉, 姜媛媛, 等. 基于 ISSR 和 SCoT 分子标记的丹参遗传多样性评价及生境因子对丹酚酸和丹参酮的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4171-4184.
- [43] 陈嘉慧, 张雅心, 刘孟华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的丹参水提液全成分分析 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(1): 1-9.
- [44] 张立国, 黄凯雯, 倪力军, 等. HPLC-MS/MS 法鉴定丹参与紫丹参的水溶性成分 [J]. *中成药*, 2022, 44(12): 4063-4067.
- [45] 王昕, 施阳扬, 万梅绪, 等. 丹参有效成分及其制剂抗抑郁药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(2): 296-306.
- [46] 柴争妍, 彭新, 杨琦帆, 等. 丹参及其药对药理作用及临床应用研究进展 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(6): 108-112.
- [47] 杨娜, 黄玮, 单兰兰, 等. UPLC-Q-TOF/MS 结合数据后处理快速分类及鉴定丹参成分 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(10): 2408-2412.
- [48] 刘崇斌, 王伊林, 柴花, 等. 丹参多酚酸盐对阿霉素诱导的扩张型心肌病大鼠心功能的影响及机制研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(2): 134-138.
- [49] 张昉昉, 黄新宇, 戴慧. 丹参多酚酸盐抑制氧化应激减轻阿霉素诱导的心脏毒性研究 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(26): 119-124.
- [50] Li G H, Li Y R, Jiao P, *et al*. Therapeutic potential of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* against human diseases based on activation of Nrf2-mediated antioxidant defense system: Bioactive constituents and mechanism of action [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1): 7309073.
- [51] Jiang Q Q, Chen X, Tian X, *et al*. Tanshinone I inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating Nrf2 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154439.
- [52] 姜茜茜, 张敬美, 薛思明, 等. 丹参酮 I 基于 Akt-Nrf2 抗氧化通路减轻多柔比星诱导的心脏毒性 [J]. *药学报*, 2022, 57(10): 3077-3085.
- [53] Hong H J, Liu J C, Chen P Y, *et al*. Tanshinone II<sub>A</sub> prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through Akt-dependent pathway [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(2): 174-179.
- [54] 曹杰红, 徐宁红, 谭华清. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对阿霉素所致大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(24): 25-28.
- [55] 王朝华, 徐勤, 肖慧琼, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过 AMPK 介导的自噬减轻阿霉素所致 H9c2 心肌细胞损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(3): 406-410.
- [56] 陈伟光, 曾艳芳, 范丽锋. 丹参酮 II<sub>A</sub> 抑制自噬减轻阿霉素诱导的心肌损伤 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(11): 28-32.
- [57] 张文静, 谢萍, 苏鹏, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠对阿霉素致心肌损伤的保护作用 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(19): 3143-3146.
- [58] 于影, 宝云龙, 杨莉, 等. 磷酸肌酸钠及丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心室肌细胞单通道钙电流作用研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(6): 1149-1152.
- [59] 王伊林, 单晓彤, 柴花, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠腹腔注射对阿霉素心肌病大鼠心功能及左室纤维化的影响 [J]. *山东医药*, 2016, 56(7): 34-36.
- [60] 宝云龙, 哈申高娃, 杨莉, 等. 磷酸肌酸钠及丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠内质网应激介导心肌细胞凋亡作用研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(5): 1085-1088.
- [61] Wang X P, Wang Q Y, Li W L, *et al*. TFEF-NF- $\kappa$ B inflammatory signaling axis: A novel therapeutic pathway of dihydrotanshinone I in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 93.
- [62] Zhang Y S, Chen L, Li F, *et al*. Cryptotanshinone protects against adriamycin-induced mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(2): 237-242.
- [63] Chen R C, Sun G B, Yang L P, *et al*. Salvianolic acid B protects against doxorubicin induced cardiac dysfunction via inhibition of ER stress mediated cardiomyocyte apoptosis [J]. *Toxicol Res*, 2016, 5(5): 1335-1345.
- [64] Yu J, Gao H W, Wu C H, *et al*. Diethyl blechnic, a novel natural product isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits doxorubicin-induced apoptosis by inhibiting ROS and activating JNK1/2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1809.
- [65] 张梦瑶, 张咪, 韩彦弢, 等. 丹参葛根提取物对阿霉素引发小鼠心力衰竭的作用 [J]. *青岛大学学报: 医学版*, 2023, 59(6): 894-897.
- [66] 何琦, 史华, 丹阳, 等. 加味丹参饮对慢性心力衰竭大鼠心脏功能和血清炎症因子 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的影响 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2019, 45(1): 63-68.

- [67] 邹亚兴, 吴文字, 罗莉, 等. 苓桂术甘汤对多柔比星所致心力衰竭大鼠的改善作用及其机制 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(7): 912-915.
- [68] 潘熠, 林谦, 魏兰, 等. 益气泻肺汤加减方对阿霉素所致心脏毒性干预作用的机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(21): 3850-3858.
- [69] 辛艳飞, 周国亮, 韩滨, 等. 5 种中药注射剂对多柔比星所致心肌 H9c2 损伤保护作用 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 483-485.
- [70] Feng K, Liu Y X, Sun J, *et al.* Compound Danshen Dripping Pill inhibits doxorubicin or isoproterenol-induced cardiotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111531.
- [71] Zhang J M, Li W L, Xue S M, *et al.* Qishen Granule attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by protecting mitochondrial function and reducing oxidative stress through regulation of Sirtuin 3 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt1): 117134.
- [72] 邹国良, 仲维莉. 参芪益心方对心力衰竭大鼠心肌纤维化及其血清 NT-proBNP 水平的影响 [J]. 世界临床药物, 2019, 40(4): 266-270.
- [73] 王睿, 徐长庆, 王伟. 丹参注射液对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(1): 16-18.
- [74] 王博宇, 王嘉萌, 李松哲, 等. 通消阳和颗粒在多柔比星治疗 4T1 乳腺癌小鼠中的增效减毒作用及其机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2026, 42(2): 17-24.
- [75] 李增才, 刘现忠, 王兵济. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液联合阿霉素对化疗致心肌损伤的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 170-171.
- [76] 黄智芬, 韦劲松, 杨泽江, 等. 注射用丹参在恶性肿瘤患者化疗中的应用 [J]. 中医学报, 2013, 28(5): 622-623.
- [77] 王莉, 王玉娟, 刘东利. 丹参川芎嗪注射液对 III 期非小细胞肺癌患者放化疗所致心肌损害的保护作用及血流动力学参数影响 [J]. 北京中医药, 2020, 39(10): 1070-1074.
- [78] 王晓聪, 宫爱民. 复方丹参滴丸治疗乳腺癌 CAF 方案化疗致心脏毒性疗效观察 [J]. 河南肿瘤学杂志, 2004, 17(4): 290-291.
- [79] 王灿, 江华, 徐其锋, 等. 复方丹参滴丸对乳腺癌术后化疗患者抗氧化能力及心脏保护作用分析 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 56-58.

[责任编辑 赵慧亮]