

## 丹参及其有效成分调控血管内皮细胞功能的药理作用机制研究进展

李自波<sup>1\*</sup>, 郑亚秋<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006

**摘要:** 血管内皮细胞功能异常是多种疾病的重要病因, 并在相关病理过程中发挥关键作用。同时, 血管内皮细胞也是活血化瘀类中药的关键靶细胞之一。丹参作为活血化瘀的代表药物, 具有活血祛瘀、通经止痛、宁心安神等多重功效, 临床常用于治疗心脑血管疾病。水溶性的丹酚酸类及脂溶性的丹参酮类成分是丹参中含量最丰富、研究最广泛的活性成分。现代药理研究表明, 丹参及其有效成分通过减少细胞氧化应激、降低炎症反应、抑制糖酵解、调节自噬、抑制凋亡等途径调节内皮细胞功能, 从而在心脑血管疾病、动脉粥样硬化、肿瘤、糖尿病、肾病等疾病中发挥作用。研究持续揭示丹参的多种药理作用, 为其在调节内皮细胞功能、治疗相关疾病提供了科学依据。通过对丹参及其有效成分调节血管内皮细胞功能的药理机制进展进行综述, 并总结了其在相关疾病中的应用, 为深入理解丹参的药理作用提供了重要参考。

**关键词:** 丹参; 血管内皮细胞; 丹酚酸; 丹参酮; 活血祛瘀; 氧化应激; 降低炎症; 抑制糖酵解; 调节自噬; 抑制凋亡

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)14-5324-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.034

## Research progress on pharmacological mechanisms of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and its active components in modulating vascular endothelial cell functions

LI Zibo<sup>1</sup>, ZHENG Yaqiu<sup>2</sup>

1. Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** Dysfunction of vascular endothelial cells is an important cause of various diseases and plays a key role in related pathological processes. Vascular endothelial cells are also a crucial target for blood-activating and stasis-dispelling medicinals. Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), a representative blood-activating and stasis-resolving drug, exerts multiple effects, including promoting blood circulation, relieving pain, calming the mind, and is widely used in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The water-soluble salvianolic acids and lipophilic tanshinones are the most abundant and extensively studied active components of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Modern pharmacological studies have shown that *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and its bioactive constituents regulate endothelial cell functions through multiple pathways: mitigating oxidative stress, suppressing inflammatory responses, inhibiting glycolysis, modulating autophagy, and preventing apoptosis, thus playing a role in cardiovascular and cerebrovascular disease, atherosclerosis, tumors, diabetes, nephropathy and other diseases. Emerging research continues to elucidate the diverse pharmacological properties of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, providing scientific evidence for its application in regulating endothelial cell function and disease management. This review systematically summarizes recent advances in the pharmacological mechanisms by which *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and its active constituents modulate vascular endothelial cell functions, along with their therapeutic applications in related diseases, providing an important reference for an in-depth understanding of the pharmacological effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*.

**Key words:** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; vascular endothelial cells; salvianolic acids; tanshinones; activating blood circulation and eliminating blood stasis; oxidative stress; inflammation reduction; glycolysis inhibition; autophagy regulation; apoptosis inhibition

收稿日期: 2025-01-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82404986)

\*通信作者: 李自波, 博士, 助理研究员, 从事中药药理学研究。E-mail: lizibo@hactcm.edu.cn

血管内皮细胞是覆盖在血管内腔表面的单层细胞,构成了血管壁的第 1 道屏障,发挥着维持血管稳态、调节血管张力、抗凝血、调控炎症反应及维持血管通透性等关键作用<sup>[1]</sup>。内皮细胞功能障碍是血管稳态失衡的核心机制,广泛参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块形成、糖尿病微血管病变及肿瘤血管异常生成等病理进程<sup>[2]</sup>。研究表明,内皮细胞的氧化应激、炎症反应及一氧化氮合成的减少是这些疾病的共同病理基础<sup>[3]</sup>。因此,恢复和保护内皮细胞功能对预防和治疗血管疾病具有重要的临床意义。

中医认为血管疾病是由气滞、血瘀及痰浊等因素引起的。中药通过活血化瘀、补气益血、清热解毒和祛痰通络等方式调节机体内环境,改善血液循环,恢复血管的弹性和功能<sup>[4]</sup>。因此,内皮细胞是活血化瘀药的关键靶细胞之一。丹参因其在心血管疾病防治中的受到广泛应用而备受关注<sup>[5]</sup>。《本草纲目》记载其有“治心腹邪气,止心痛”的功效。中医认为,血瘀是多种心脑血管疾病的主要病因,表现为气滞血瘀及脉络不畅。丹参通过活血祛瘀,促进血液循环,缓解血瘀所引发的疼痛及血管阻塞等症状<sup>[6]</sup>。

现代药理学研究显示,丹参具有扩张血管、抗凝、抗血栓、抗炎及抗氧化等作用,这与中医活血化瘀的理论相契合<sup>[7]</sup>。丹参的药用部分为干燥的根和根茎,主要化学成分包括水溶性成分如丹酚酸 A、B、C 等酚酸类成分及丹参素酯和原儿茶醛,及脂溶性成分如丹参酮 II<sub>A</sub>、隐丹参酮、二氢丹参酮 I 和丹参新醌乙等。具有显著的抗氧化和抗炎作用,能清除活性氧、减轻内皮细胞损伤,并促进一氧化氮合成,从而改善血流动力学。其成分对心脑血管疾病、糖尿病和肿瘤等均有积极影响,能通过调节相关信号通路促进内皮细胞增殖、调节血脂与炎症,抑制肿瘤细胞生长及转移,保护血管健康。本文系统性总结近年来的相关文献报道,探讨丹参对内皮细胞的影响及其作用机制,为血管内皮细胞相关疾病的防治提供新的思路 and 依据。

## 1 丹参及其有效成分对血管内皮细胞功能影响的机制研究

### 1.1 细胞增殖

内皮细胞增殖是维持血管稳态及促进血管生成的关键过程。丹参及其活性成分通过调节关键信号通路来干预内皮细胞的增殖行为。在生理或修复

性血管生成过程中,丹参水提物及其单体成分能够激活关键信号通路,促进内皮细胞增殖。研究表明,丹参水提物通过增强人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)启动子活性及血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA) mRNA 表达,激活细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)信号通路,从而促进 HUVECs 的增殖并改善缺血性重塑<sup>[8]</sup>。丹参素酯通过激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/ERK1/2 信号轴,上调 VEGF、VEGF 受体 2(VEGF receptor 2, VEGFR2)及基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinases 9, MMP9)表达。其中 R-丹参素酯可显著促进内皮细胞 HUVECs、人冠状动脉微血管内皮细胞(human coronary artery microvascular endothelial cells, HCMECs)及人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAECs)增殖<sup>[9]</sup>。与此不同,在肿瘤或缺血性病变等病理条件下,丹参衍生物表现出抗血管生成的特性。隐丹参酮通过抑制 VEGF/VEGFR2 信号通路,阻断 VEGFR2 的磷酸化及信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)激活,抑制人视网膜血管内皮细胞的增殖与迁移<sup>[10]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 10 μmol/L 则通过下调缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)表达,抑制促血管生成因子分泌,降低 HUVECs 增殖能力及血管形成效率<sup>[11]</sup>。

### 1.2 程序性死亡

内皮细胞程序性死亡包括凋亡、焦亡及铁死亡等途径,丹参活性成分通过靶向关键信号通路进行调控。

**1.2.1 凋亡** 丹参及其成分通过多种途径抑制内皮细胞凋亡。如丹参多酚酸 0.4 mg/mL 可显著上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)并下调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,同时抑制细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,从而有效减轻过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的内皮细胞凋亡<sup>[12]</sup>。在甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)诱导的 HUVECs 损伤模型中,丹参提取物

10  $\mu\text{g/mL}$  可显著抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达, 并呈剂量相关性减少 Bax/Bcl-2 的值及剪切型聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (cleaved poly-ADP-ribose polymerase, Cleaved-PARP)/PARP 的值, 表现出抗内皮细胞凋亡作用<sup>[13]</sup>。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 家族蛋白酶是细胞凋亡的关键环节<sup>[14]</sup>, 丹参提取物通过阻断核因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 信号传导, 抑制 Caspase-3 活化和 Bax 表达, 抑制高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞 (human retinal endothelial cells, HRECs) 凋亡<sup>[15]</sup>。丹酚酸 B 则通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路诱导自噬, 减少细胞色素 C 释放并抑制 Caspase-3 活化, 从而缓解  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的内皮细胞凋亡<sup>[16]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠 25、50  $\mu\text{g/mL}$  预处理可显著抑制脂多糖诱导的 Cleaved Caspase-3/9 的形成, 增强内皮细胞保护作用<sup>[17]</sup>。此外, 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过激活丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/ERK 信号通路, 减少缺血-再灌注引起的心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cells, CMECs) 凋亡<sup>[18]</sup>。

**1.2.2 焦亡** 细胞焦亡通常由炎症小体如 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体激活引起<sup>[19]</sup>。研究发现, 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过靶向硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/NLRP3 轴, 抑制 NLRP3 炎症小体组装及 Caspase-1 剪切体的形成, 减少白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的成熟释放, 从而减轻肾小球内皮细胞焦亡<sup>[20]</sup>。此外, 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过激活 AMPK 通路, 修复线粒体膜电位, 抑制焦亡相关孔道的形成, 进一步发挥内皮细胞保护作用<sup>[21]</sup>。

**1.2.3 铁死亡** 在铁死亡调控机制方面, 研究发现丹参酮 II<sub>A</sub> 能够显著减轻铁死亡诱导剂引起的 HCAECs 损伤, 表现为乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放减少和细胞死亡率下降。丹参酮 II<sub>A</sub> 通过促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 核转位, 降低细胞内总活性氧和脂质活性氧的积聚, 恢复谷胱甘肽代谢稳态, 从而抑制铁过载引起的内皮细胞死亡<sup>[22]</sup>。

这一发现揭示了丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 Nrf2 介导的信号通路在内皮细胞铁死亡调控中发挥重要的保护作用。

### 1.3 细胞迁移

内皮间质转化 (endothelial to mesenchymal transition, EndMT) 是内皮细胞失去极性并获得迁移能力的重要病理过程<sup>[23-24]</sup>, 且这一过程与多种慢性血管疾病和纤维化状态的发生密切相关<sup>[25]</sup>, 丹参活性成分通过干预转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路及相关分子靶点抑制 EndMT 进程。研究表明, TGF- $\beta$ 1 通过激活 Smad 信号通路诱导 HUVECs 发生 EndMT, 而丹参酮 II<sub>A</sub> 能够显著抑制 Smad 信号的激活, 降低间质转化标志物 Snail 和 Slug 的表达, 进而抑制内皮细胞的迁移能力<sup>[26]</sup>。Gao 等<sup>[27]</sup>指出丹酚酸 A 50、200  $\mu\text{mol/L}$  可抑制 TGF- $\beta$ /激活素受体样激酶 5 信号通路, 减少  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的表达, 进一步减缓 HUVECs 迁移。此外, 丹参多酚酸可通过上调 VEGFA、血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1)、Ang-2 的表达, 促进小鼠脑微血管内皮细胞迁移和管腔形成<sup>[28]</sup>。丹参成分还表现出多通路的协同作用, 其中丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub> 和丹参酮 II<sub>B</sub> 等二萜类化合物通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 信号通路, 降低 VEGF 表达, 从而抑制 HUVECs 的迁移<sup>[29]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过激活 Akt/MEK/ERK 及沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/Nrf2/HO-1 信号级联, 逆转同型半胱氨酸诱导的内皮细胞迁移抑制, 并通过调控烟酰胺 N-甲基转移酶/N1-甲基烟酰胺代谢轴增强内皮迁移修复能力<sup>[30]</sup>。

### 1.4 炎症

炎症反应在维持血管稳态及参与多种病理过程中起关键作用。内皮细胞作为炎症反应的核心靶细胞, 其功能受损可能导致 AS、血栓形成和充血性心力衰竭等心血管疾病<sup>[31]</sup>。丹参活性成分通过靶向炎症信号通路, 抑制内皮细胞炎症损伤。NF- $\kappa\text{B}$  在内皮细胞炎症反应中作为核心调控因子, 其激活可促进炎症介质的释放<sup>[32]</sup>。丹酚酸 B 通过调控 NF- $\kappa\text{B}$ /NLRP3 信号通路, 逆转 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa\text{B}$  p65 核转位, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 降低活性氧释放和 LDH 水平<sup>[33]</sup>。在糖氧剥夺模型中, 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4,

TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号传导,减轻脑微血管内皮细胞炎症损伤<sup>[34]</sup>。此外,丹酚酸 A 通过减少葡萄糖调节蛋白 78 的分泌和抑制单核/巨噬细胞的黏附及侵入,改善脂多糖诱导的血管内皮细胞炎症损伤<sup>[35]</sup>。丹参新醌乙通过抑制 NF- $\kappa$ B1 的核定位,降低 NLRP3 和 Gasdermin D 的表达,减少 IL-1 $\beta$  的成熟释放,进而减轻内皮细胞的炎症损伤<sup>[36]</sup>。针对氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的炎症,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过阻断环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)/TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号级联,减少 TNF- $\alpha$ 、MMP9、ICAM-1 炎症因子的表达,减轻 ox-LDL 对 HUVECs 的炎症影响<sup>[37]</sup>。

### 1.5 氧化应激

丹参通过调节氧化-抗氧化系统保护内皮细胞,其主要机制包括抑制活性氧的生成、增强抗氧化酶的活性以及改善线粒体功能。研究表明,丹酚酸 A 0.25~0.5  $\mu$ mol/L 可通过调控 miR-204-5p/p53 通路减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 HUVECs 氧化应激损伤,表现为提升细胞活力、降低活性氧水平并增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性<sup>[38]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,显著提升 PI3K 和 Akt 的 mRNA 及其蛋白磷酸化水平,减少乳酸脱氢酶的漏出率和活性氧水平,并降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等炎症因子表达,从而改善胸主动脉血管内皮细胞(aortic vascular endothelial cells, AVECs)的氧化损伤<sup>[39]</sup>。SIRT1/eNOS 通路在抗氧化中发挥关键作用,肖新怀等<sup>[40]</sup>研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 SIRT1/eNOS 通路,增加 SIRT1 及磷酸化 eNOS(p-eNOS)的水平,减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 HUVECs 损伤。丹参多酚酸盐通过降低丙二醛水平,提高 SOD 及 Nrf2 表达,有效保护内皮细胞氧化应激损伤<sup>[41]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 能够抑制脂质过氧化终产物丙二醛的生成,同时提升 SOD 活性,修复细胞膜的完整性,阻断氧化应激的级联反应<sup>[42]</sup>。进一步研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活雌激素受体(estrogen receptor, ER)/cAMP 信号通路,促进硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)合成酶的表达,增加内源性 H<sub>2</sub>S 的产生,从而减轻血管内皮细胞的氧化损伤<sup>[43]</sup>。

### 1.6 自噬

内皮细胞自噬是细胞自我降解的重要机制,通过清除受损细胞器和异常蛋白质维持细胞稳态<sup>[44]</sup>。研究表明,丹参活性成分通过调节自噬相关通路维持内皮细胞的功能平衡。丹参提取物 30  $\mu$ g/mL 能

促进微管相关蛋白 1 轻链 3B 亚型 I(microtubule-associated protein 1 light chain 3B isoform I, LC3B-I)向 LC3B-II 的转化,并降低 p62 蛋白水平,从而显著诱导内皮细胞自噬<sup>[45]</sup>。此外,Cao 等<sup>[46]</sup>研究发现,原儿茶醛通过激活 SIRT1 抑制 p53 通路,协同上调 Beclin-1 及 LC3-II/I 的值、下调 p62 表达,增强氧糖剥夺/复氧损伤中 HUVECs 的自噬活性,且该作用可被 SIRT1 抑制剂逆转。上述机制表明,丹参通过 AMPK/mTOR 与 SIRT1 信号通路双向调节自噬水平,平衡内皮细胞损伤修复与生存需求。

### 1.7 糖酵解

糖酵解在内皮细胞能量代谢及血管稳态中发挥重要作用<sup>[47]</sup>。研究表明,丹酚酸 A 通过特异性结合丙酮酸激酶 M2 型,抑制其四聚体的形成,从而抑制缺氧状态下 HUVECs 的糖酵解,并通过调控  $\beta$ -catenin/claudin-5 信号通路增强内皮细胞的紧密连接,促进肿瘤血管正常化,增强化疗药物效果<sup>[48]</sup>。磷酸果糖激酶-果糖-2,6-二磷酸酶 3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3)作为糖酵解限速酶在调节糖酵解速率及细胞能量代谢方面发挥重要作用,通过催化果糖-6-磷酸转化为果糖-2,6-二磷酸可激活磷酸果糖激酶 1,促进糖酵解<sup>[49]</sup>。研究发现,丹酚酸 C 通过加速 PFKFB3 的降解,抑制果糖-2,6-二磷酸的生成,逆转内皮细胞的异常糖酵解,维持代谢稳态<sup>[50]</sup>。

### 1.8 其他功能

丹参通过多机制维持血管结构与功能完整性。Liu 等<sup>[51]</sup>研究表明丹酚酸 A 10  $\mu$ mol/L 通过抑制 Src 信号通路,维持紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)、occludin 和 claudin-5 的表达,显著减轻氧糖剥夺诱导的人脑微血管内皮细胞损伤,从而降低血脑屏障的通透性。在糖尿病视网膜病变模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过上调乙二醛酶 1 的表达,降低 MGO 诱导的线粒体碎片化,同时提升线粒体融合蛋白 Mfn1 和 Opa1 的 mRNA 水平,保护牛视网膜内皮细胞免受糖基化终末产物的损伤<sup>[52]</sup>。瞬时受体电位香草素 4 通道(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)作为一种钙离子通透性阳离子通道,在内皮依赖性血管舒张中发挥着关键作用,其激活可促进 eNOS/一氧化氮介导的血管舒张<sup>[53]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 能够通过抑制 TRPV4 蛋白的降解,增强内皮细胞 TRPV4 通道的电流,激活 eNOS/一氧化氮/蛋白激酶 G 信号轴,促进血管舒张<sup>[54]</sup>。此外,丹

参酮 II<sub>A</sub> 10 μg/mL 通过调控小窝蛋白-1/ERK1/2 信号通路,减轻尿毒症对内皮细胞损伤的影响,改善血液透析患者的血管通路功能<sup>[55]</sup>。

## 2 丹参及其有效成分对疾病相关内皮细胞功能的影响

### 2.1 心血管疾病

**2.1.1 心肌缺血** 心脑血管疾病是全球主要的死亡和致残原因<sup>[56]</sup>,其发生与血管内皮损伤和血流动力学异常密切相关。研究表明,在心肌缺血再灌注损伤模型中,丹参提取物通过调节骨形态发生蛋白 2/Notch1 蛋白的表达显著促进血管新生,改善大鼠心脏血流灌注并恢复心脏功能<sup>[57]</sup>。此外,二氢丹参酮 I 通过上调 VEGFR3 和 VE-cadherin 的表达,增强淋巴管内皮细胞的管腔形成能力,同时提高心肌缺血再灌注损伤大鼠中淋巴管生成标志物的表达水平,从而协同改善心功能<sup>[58]</sup>。研究还发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠能通过减少嗜酸性粒细胞坏死、降低炎症水平并提高 VEGF 表达,有效改善心肌梗死后的心室重塑<sup>[59]</sup>。

**2.1.2 AS** AS 是心血管疾病的核心病理基础。丹参提取物通过抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取,增强溶酶体活性,减少泡沫细胞的生成,显著降低 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的斑块负荷<sup>[45]</sup>。研究发现,丹酚酸 A 能通过抑制 TLR4/NF-κB 通路,降低 VCAM-1 表达,改善内皮功能并减少主动脉脂质沉积<sup>[60]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 TGF-β/PI3K/Akt/eNOS 信号通路,降低血清中的胆固醇和三酰甘油,从而抑制动脉斑块形成<sup>[61-62]</sup>。丹酚酸 B 通过调控 NF-κB/c-Jun 氨基末端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号抑制组织因子表达,延长凝血时间并抑制血小板聚集,从而降低血栓形成风险<sup>[63]</sup>。

### 2.2 脑血管疾病

脑卒中是脑血管疾病的常见表现,通常由脑部血液供应中断或出血而导致脑功能损伤。研究发现,丹酚酸 A 通过抑制 Src 信号通路,逆转缺血性卒中后基质金属蛋白酶的表达增加,保护血脑屏障的完整性<sup>[51]</sup>。丹酚酸 B 通过激活 VEGFR2/VEGFA 信号通路,诱导 Akt/mTOR 通路磷酸化,促进血管新生,从而改善缺血性脑卒中大鼠的神经功能缺损<sup>[64]</sup>。此外,在一氧化碳中毒性脑损伤模型中,Li 等<sup>[65]</sup>研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 MAPK/ERK1/2 信号通路,上调 VEGFA 及磷酸化 MEK/ERK 蛋白表达,修复脑微血管内皮功能并促进微循环重建,从而有

效缓解因一氧化碳中毒引起的脑损伤。

### 2.3 肿瘤

肿瘤血管的异常结构与功能限制了药物的有效递送,丹参成分主要通过抑制病态血管生成并促进血管正常化,发挥治疗增效作用<sup>[66]</sup>。具体而言,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过降低 VEGF 和 COX-2 表达,抑制肿瘤血管生成,进而抑制了卵巢癌移植瘤的生长和卵巢癌细胞的迁移<sup>[67]</sup>。二萜类丹参酮则通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,降低 VEGF 表达,有效抑制内皮细胞的迁移及新生血管形成<sup>[29]</sup>。在促进肿瘤血管正常化方面,丹酚酸 A 通过上调 VE-cadherin、ZO-1 及 β-连环蛋白 (β-catenin) 的表达,增强肿瘤血管内皮连接完整性,促进多柔比星在肺癌组织中的渗透与蓄积,从而提高抗肿瘤效果<sup>[48]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调节 PI3K/Akt 通路,降低 HIF-1α/HIF-2α 的表达,抑制肝癌转移的同时减轻化疗药物对正常血管内皮的损伤<sup>[68]</sup>。此外,丹参酮 II<sub>A</sub> 还通过抑制表皮生长因子、拉托菲林和七跨膜结构域包含蛋白 1 表达,增加 ZO-1、occludin、claudin-5 和 IV 型胶原蛋白的水平,改善肝癌血管功能并提升 PD-1 抗体的疗效<sup>[69]</sup>。

### 2.4 糖尿病

糖尿病引发的血管病变的核心机制是内皮功能的损伤,丹参成分通过多种干预机制有效改善糖尿病相关的血管病变<sup>[70]</sup>。研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,减少 IL-1β 的成熟与分泌,显著提升糖尿病小鼠血管内皮祖细胞的增殖与分化潜能,促进缺血组织的血管再生<sup>[71]</sup>。此外,丹酚酸 B 通过激活 VEGFR2/VEGFA 信号通路增强 ERK 磷酸化及 VEGFR2 和 VEGFA 的表达,改善糖尿病心脏病患者的心肌功能,同时通过下调胰岛素样生长因子结合蛋白 3 表达增强胰岛素信号通路的敏感性,缓解高糖诱导的内皮胰岛素抵抗<sup>[72]</sup>。在糖尿病肾病模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调控 TXNIP/NLRP3 通路,抑制 NLRP3 和 TXNIP 的表达,减少血尿素氮、尿蛋白及血清肌酐水平,改善糖尿病大鼠肾小球微血管内皮细胞的损伤<sup>[73]</sup>。此外,隐丹参酮通过促进 VEGF、Ang-1 及 p-eNOS 的表达,增加糖尿病创面微血管密度与氧合效率,加速糖尿病患者的伤口愈合<sup>[74]</sup>。这些研究揭示了丹参成分在糖尿病血管并发症中的分子作用机制。

### 2.5 其他疾病

丹参及其活性成分在脓毒症、骨质疏松症、血管

钙化等疾病中也发挥了重要作用。研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过改善肺微血管内皮细胞的通透性,并降低炎症指标,缓解了脓毒症小鼠的肺血管渗漏<sup>[75]</sup>。丹参素通过调节 TXNIP 信号通路,上调 Wnt 和 VEGF 通路,促进骨内血管生成,改善骨质疏松大鼠骨微循环障碍<sup>[76]</sup>。在系统性硬化症的研究中,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调节 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路,逆转 EndMT 过程,改善系统性硬化症小鼠血管损伤,缓解皮肤纤维化<sup>[77]</sup>。复方丹参滴丸通过调节 Dickkopf 相关蛋白 1/低密度脂蛋白受体相关蛋白 6/ $\beta$ -catenin 信号通路激活 SIRT1,抑制主动脉内皮细胞衰老,延缓血管钙化<sup>[78]</sup>。这些研究进一步揭示了丹参成分在多种疾病中的多靶点治疗潜力,为其临床应用提供了科学依据。

### 3 结语与展望

本文系统总结了丹参活性成分在内皮细胞增殖、迁移、氧化应激、炎症反应、凋亡及自噬等病理过程中所起的调控作用及其分子机制,探讨了其在心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病及并发症等病理状态下对内皮细胞功能的作用特征。研究表明,丹参活性成分通过靶向调控 VEGFR、PI3K/Akt/mTOR、TXNIP/NLRP3 等关键信号通路,在不同病理状态下呈现双向调节内皮细胞功能的作用特征。在缺血性疾病模型中,丹参通过激活 VEGF/VEGFR2 信号轴促进血管新生,同时维持血脑屏障完整性;而在肿瘤及代谢性疾病中则显著抑制 HIF-1 $\alpha$  介导的病理性血管新生,并阻断内皮细胞焦亡。此外,丹参成分可通过增强血管内皮连接蛋白 (VE-cadherin/ZO-1/claudin-5) 表达改善血管通透性,通过下调 NF- $\kappa$ B 等炎症信号通路减少 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎症因子的释放,并通过调控  $\beta$ -catenin、TGF- $\beta$  等通路有效改善 AS 及肿瘤血管异常等内皮功能障碍。因此系统性总结与梳理丹参作用机制有助于深入理解丹参对内皮细胞具体影响。

尽管已有大量研究证明了丹参在内皮功能调控中的作用,但基础研究与临床应用之间仍存在转化医学的断层,且在机制研究方面也存在一定的局限性。因此,未来的研究应聚焦于其关键领域:首先,构建临床转化验证体系,开展多中心临床试验,以系统验证丹参制剂对特定内皮表型的干预效果;其次,探索内皮细胞的空间组学与精准靶标,利用空间转录组技术结合蛋白质组学<sup>[79]</sup>,绘制病理状态下内皮细胞的异质性图谱,并通过活性蛋白质组学分析识

别丹参成分在内皮细胞中的特异性靶标<sup>[80]</sup>。此外,通过冷冻电子显微镜解析丹参成分与靶蛋白复合物的三维结构,建立构效关系以指导药物优化<sup>[81]</sup>。通过多学科交叉融合,丹参研究有望突破传统中药研究模式,从内皮细胞功能调控的视角出发,为内皮细胞功能障碍相关疾病提供创新的治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Zhang J R, Sun H J. LncRNAs and circular RNAs as endothelial cell messengers in hypertension: Mechanism insights and therapeutic potential [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(7): 5535-5547.
- [2] Inostroza-Nieves Y, Valentin-Berrios S, Vega C, et al. Inhibitory effects of *Syzygium jambos* extract on biomarkers of endothelial cell activation [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 101.
- [3] Xu S W, Ilyas I, Little P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [4] 黄明艳, 刘超, 王阶. 活血化瘀中药促内皮祖细胞血管修复和新生研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(7): 141-144.
- [5] 张家祥, 钟颖, 黄娜娜, 等. 活血化瘀中药基于机械性敏感离子通道治疗高血压研究策略的展望 [J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2493-2501.
- [6] Wei B Y, Sun C T, Wan H T, et al. Bioactive components and molecular mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in promoting blood circulation to remove blood stasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116697.
- [7] 胡虹, 赖莉, 王淑美, 等. 超滤亲和质谱结合分子对接探讨丹参活血化瘀功效成分群的显效形式 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7217-7229.
- [8] Zhang J H, Lv H Z, Liu W J, et al. bHLH transcription factor SmbHLH92 negatively regulates biosynthesis of phenolic acids and tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(3): 237-246.
- [9] 陈梦, 陈瑶, 杨向竹, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗乳腺癌的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(3): 578-585.
- [10] Yu Y, Qin X, Chen X, et al. Suppression of retinal neovascularization by intravitreal injection of cryptotanshinone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 720: 150065.
- [11] Zhou L H, Sui H, Wang T, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> reduces secretion of pro-angiogenic factors and inhibits angiogenesis in human colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*,

- 2020, 43(4): 1159-1168.
- [12] 李智, 许晴, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2385-2390.
- [13] Kim J S, Lee J H, Hong S M, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* prevents methylglyoxal-induced glucotoxicity via the regulation of apoptosis-related pathways and the glyoxalase system in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(1): 51-62.
- [14] Zhuang C C, Gao J, Liu G, *et al.* Selenomethionine activates selenoprotein S, suppresses Fas/FasL and the mitochondrial pathway, and reduces *Escherichia coli*-induced apoptosis of bovine mammary epithelial cells [J]. *J Dairy Sci*, 2021, 104(9): 10171-10182.
- [15] 权联姣, 秦婧婧, 权元鼎. 丹参提取物抑制高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞凋亡的机制研究 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 371-374.
- [16] Gao S, Li S Q, Li Q, *et al.* Protective effects of salvianolic acid B against hydrogen peroxide-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells and underlying mechanisms [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 457-468.
- [17] 朱益, 尹超云, 张进, 等. 丹参酮  $\text{II}_A$  磺酸钠不同给药时段对其内皮保护作用的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 161-166.
- [18] 李静, 卢峰, 穆怀彬, 等. 基于 MEK/ERK 信号通路探究丹参酮  $\text{II}_A$  磺酸钠对缺氧复氧心脏微血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10): 2452-2455.
- [19] Coll R C, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
- [20] Wu Q, Guan Y B, Zhang K J, *et al.* Tanshinone  $\text{II}_A$  mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116667.
- [21] Zhu J, Chen H, Guo J N, *et al.* Sodium tanshinone  $\text{II}_A$  sulfonate inhibits vascular endothelial cell pyroptosis via the AMPK signaling pathway in atherosclerosis [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 6293-6306.
- [22] He L N, Liu Y Y, Wang K, *et al.* Tanshinone  $\text{II}_A$  protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 1-7.
- [23] Alvandi Z, Bischoff J. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(9): 2357-2369.
- [24] Liang G Z, Wang S P, Shao J C, *et al.* Tenascin-X mediates flow-induced suppression of EndMT and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 130(11): 1647-1659.
- [25] Zhu X L, Wang Y Y, Soaita I, *et al.* Acetate controls endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7): 1163-1178.e10.
- [26] 齐鸿飞, 葛腾, 王少兰, 等. 丹参酮  $\text{II}_A$  减轻 TGF- $\beta$ 1 诱导内皮间质转化的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4): 73-78.
- [27] Gao Y J, Ye F, Dong Y F, *et al.* Salvianic acid A ameliorates atherosclerosis through metabolic-dependent anti-EndMT pathway and repression of TGF- $\beta$ /ALK5 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156307.
- [28] 姚宇晴, 薛子卓, 陈璐, 等. 注射用丹参多酚酸对氧糖剥夺/复氧复糖小鼠脑微血管内皮细胞血管生成的影响及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1645-1651.
- [29] Yu J R, Liu Y Y, Gao Y Y, *et al.* Diterpenoid tanshinones inhibit gastric cancer angiogenesis through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117791.
- [30] Zhou Z Y, Shi W T, Zhang J, *et al.* Sodium tanshinone  $\text{II}_A$  sulfonate protects against hyperhomocysteine-induced vascular endothelial injury via activation of NNMT/SIRT1-mediated Nrf2/HO-1 and Akt/MAPKs signaling in human umbilical vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114137.
- [31] Hwang H J, Kim N, Herman A B, *et al.* Factors and pathways modulating endothelial cell senescence in vascular aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10135.
- [32] Wang L H, Gu Z W, Li J, *et al.* Isorhynchophylline inhibits inflammatory responses in endothelial cells and macrophages through the NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 80.
- [33] Zhao Y L, Shao C Y, Zhou H F, *et al.* Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- $\alpha$ -induced inflammation by regulating NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [34] 杨华, 何强华, 张爱华, 等. 丹参酮  $\text{II}_A$  通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 途径减轻糖氧剥夺对大鼠脑微血管内皮细胞的炎症损伤 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(9): 610-612.
- [35] Fan X X, Zhang L C, La X Q, *et al.* Salvianolic acid A attenuates inflammation-mediated atherosclerosis by suppressing GRP78 secretion of endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116219.
- [36] 李洪涛, 邓宇, 王添乐, 等. 丹参新醌乙减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤: 基于抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(8): 1425-1431.

- [37] Ma X K, Zhang L, Gao F J, *et al.* Salvia miltiorrhiza and tanshinone II<sub>A</sub> reduce endothelial inflammation and atherosclerotic plaque formation through inhibiting COX-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115501.
- [38] Qiao X L, Cao S Y, Chen S Y, *et al.* Salvianolic acid A alleviates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced endothelial oxidative injury via miR-204-5p [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11931.
- [39] 马露, 杨雷, 邓常清, 等. 基于 PI3K/Akt 通路研究内皮祖细胞来源外泌体协同丹参酮 II<sub>A</sub> 对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6423-6433.
- [40] 肖新怀, 徐米清, 方燕龄. 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过激活 SIRT1/eNOS 通路减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞衰老 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(9): 806-811.
- [41] 王海云, 王俏, 王代明, 等. 丹参多酚酸盐对过氧化氢诱导的血管内皮细胞损伤的影响及其机制 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(6): 831-834.
- [42] 唐林, 黎宗宝, 白瑞娜. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对氧化型低密度脂蛋白诱导血管内皮损伤的防护作用 [J]. 中国药业, 2020, 29(5): 63-66.
- [43] Yan Q J, Mao Z M, Hong J R, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> stimulates cystathionine  $\gamma$ -lyase expression and protects endothelial cells from oxidative injury [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(7): 1007.
- [44] Mameli E, Martello A, Caporali A. Autophagy at the interface of endothelial cell homeostasis and vascular disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289(11): 2976-2991.
- [45] Ko M, Oh G T, Park J, *et al.* Extract of high hydrostatic pressure-treated Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) ameliorates atherosclerosis via autophagy induction [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(12): 652-657.
- [46] Cao S D, Chen S M, Qiao X L, *et al.* Protocatechualdehyde rescues oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced endothelial cells injury by inducing autophagy and inhibiting apoptosis via regulation of SIRT1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 846513.
- [47] Li X R, Sun X D, Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 414-433.
- [48] Qian C, Zhou Y K, Zhang T, *et al.* Targeting PKM2 signaling cascade with salvianic acid A normalizes tumor blood vessels to facilitate chemotherapeutic drug delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2077-2096.
- [49] Wang Y H, Qu C, Liu T T, *et al.* PFKFB3 inhibitors as potential anticancer agents: Mechanisms of action, current developments, and structure-activity relationships [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112612.
- [50] Zeng H, Pan T, Zhan M L, *et al.* Suppression of PFKFB3-driven glycolysis restrains endothelial-to-mesenchymal transition and fibrotic response [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 303.
- [51] Liu C D, Liu N N, Zhang S, *et al.* Salvianolic acid A prevented cerebrovascular endothelial injury caused by acute ischemic stroke through inhibiting the Src signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 370-381.
- [52] Qian S H, Qian Y J, Huo D X, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> protects retinal endothelial cells against mitochondrial fission induced by methylglyoxal through glyoxalase 1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172419.
- [53] Zhang X, Buckley C, Lee M D, *et al.* Increased TRPV4 channel expression enhances and impairs blood vessel function in hypertension [J]. *Hypertension*, 2025, 82(1): 57-68.
- [54] Wang P, Gu Y Y, Lu J P, *et al.* Endothelial TRPV4 channel mediates the vasodilation induced by tanshinone II<sub>A</sub> [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 402: 111181.
- [55] Wang L H, Yang B, Wang Z, *et al.* Effects of tanshinone II<sub>A</sub> on endothelial cell dysfunction in uremic condition [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(8): e23785.
- [56] Zhang Y, Zhu Z R, Cao Y, *et al.* Rnd3 suppresses endothelial cell pyroptosis in atherosclerosis through regulation of ubiquitination of TRAF6 [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1406.
- [57] 洪艺勤, 唐炳华, 陈旭, 等. 丹参提取物对大鼠心肌缺血后血管新生的保护作用研究 [J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2186-2193.
- [58] Wang Y C, Zhu Y, Meng W T, *et al.* Dihydrotanshinone I improves cardiac function by promoting lymphangiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 989: 177245.
- [59] Zhang B L, Yu P, Su E Y, *et al.* Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate improves adverse ventricular remodeling post-MI by reducing myocardial necrosis, modulating inflammation, and promoting angiogenesis [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(9): 751-759.
- [60] 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.
- [61] 罗炬辉, 陈友权, 何德全, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对动脉粥样硬化 C57 小鼠血脂水平的影响观察 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(23): 38-40.
- [62] Wang J Y, He X Y, Chen W N, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> protects mice against atherosclerotic injury by activating the TGF- $\beta$ /PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *Coron Artery*

- Dis*, 2020, 31(4): 385-392.
- [63] Zheng X J, Liu H M, Ma M Q, *et al.* Anti-thrombotic activity of phenolic acids obtained from *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* in TNF- $\alpha$ -stimulated endothelial cells via the NF- $\kappa$ B/JNK/p38 MAPK signaling pathway [J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(4): 427-438.
- [64] Bi S J, Dong X Y, Wang Z Y, *et al.* Salvianolic acid B alleviates neurological injury by upregulating stanniocalcin 1 expression [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(13): 739.
- [65] Li Z K, Li C H, Yue A C, *et al.* Therapeutic effect and molecular mechanism of *Salvia miltiorrhiza* on rats with acute brain injury after carbon monoxide poisoning based on the strategy of Internet pharmacology [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(3): 413-434.
- [66] Lamplugh Z, Fan Y. Vascular microenvironment, tumor immunity and immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 811485.
- [67] Zhou J, Jiang Y Y, Wang X X, *et al.* Tanshinone IIA suppresses ovarian cancer growth through inhibiting malignant properties and angiogenesis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20): 1295.
- [68] Qin C D, Liu S Y, Zhou S Q, *et al.* Tanshinone IIA promotes vascular normalization and boosts Sorafenib's anti-hepatoma activity via modulating the PI3K-Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1189532.
- [69] Mao D X, Wang H, Guo H, *et al.* Tanshinone IIA normalized hepatocellular carcinoma vessels and enhanced PD-1 inhibitor efficacy by inhibiting ELTD1 [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155191.
- [70] Li M D, Wu X M, Shi J L, *et al.* Endothelium dysfunction and thrombosis in COVID-19 with type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2023, 82(1): 15-27.
- [71] Heng Y Y, Shang H J, Zhang X Z, *et al.* Sodium tanshinone IIA sulfonate ameliorates neointima by protecting endothelial progenitor cells in diabetic mice [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 446.
- [72] Li C L, Liu B, Wang Z Y, *et al.* Salvianolic acid B improves myocardial function in diabetic cardiomyopathy by suppressing IGFBP3 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139: 98-112.
- [73] 张珂嘉, 周子铉, 高坤, 等. 丹参酮 IIA 抑制内皮细胞焦亡减轻糖尿病大鼠肾损伤 [J]. 徐州医科大学学报, 2024, 44(1): 1-5.
- [74] Song M, Chen L, Zhang L S, *et al.* Cryptotanshinone enhances wound healing in type 2 diabetes with modulatory effects on inflammation, angiogenesis and extracellular matrix remodelling [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 845-853.
- [75] 邵沙沙, 殷惠美, 杨家乐, 等. 丹参酮 IIA 对脓毒症肺微血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国中医急症, 2024, 33(4): 591-594.
- [76] Lai W X, Mo Y L, Wang D T, *et al.* Tanshinol alleviates microcirculation disturbance and impaired bone formation by attenuating TXNIP signaling in GIO rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722175.
- [77] Jiang Y, Hu F F, Li Q, *et al.* Tanshinone IIA ameliorates the bleomycin-induced endothelial-to-mesenchymal transition via the Akt/mTOR/p70S6K pathway in a murine model of systemic sclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105968.
- [78] Yang Y F, Yuan L Y, Xiong H, *et al.* Inhibition of vascular calcification by Compound Danshen Dripping Pill through multiple mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155618.
- [79] Martínez Mir C, Pisterzi P, De Poorter I, *et al.* Spatial multi-omics in whole skeletal muscle reveals complex tissue architecture [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1272.
- [80] Gao P, Liu Y Q, Xiao W, *et al.* Identification of antimalarial targets of chloroquine by a combined deconvolution strategy of ABPP and MS-CETSA [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 30.
- [81] Chmelova K, Gao T, Polak M, *et al.* Multimeric structure of a subfamily III haloalkane dehalogenase-like enzyme solved by combination of cryo-EM and X-ray crystallography [J]. *Protein Sci*, 2023, 32(10): e4751.

[责任编辑 时圣明]