

丹参素及其衍生物药理作用机制和应用研究进展

许红蕾¹, 王庭芳², 张川² (1.中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院临床试验机构, 天津 300142; 2.上海大学医学院, 上海 200444)

摘要: 丹参素是中药丹参最重要的水溶性成分之一, 在临床中被广泛用于冠心病心绞痛的治疗, 研究表明其具有显著的改善微循环、抗内皮损伤、抗氧化、抗炎、抗血小板聚集等药理活性。研究证明丹参素主要是通过激活 AKT/ERK1/2/Nrf2 信号通路对缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤起到心脏保护作用。丹参素结构中的酚羟基和 α 羟基羧酸, 阻碍了其进一步的开发和临床应用, 因此, 开发合成出药理活性更高、稳定性和脂溶性更好的丹参素衍生物成为了近年来的研究热点。本文对近年来丹参素的药理作用、分子机制、衍生物研究以及联合应用的研究进展进行了全面综述, 以便对丹参素进行更加全面和深入的了解, 为丹参素的临床研究提供参考。

关键词: 丹参素; 缺血再灌注损伤; PI3K/AKT 信号通路; 丹参素衍生物

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)02-0237-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.019

引用本文: 许红蕾, 王庭芳, 张川. 丹参素及其衍生物药理作用机制和应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 237-243.

Research Advances in Pharmacological Mechanism and Application of Danshensu and Its Derivatives

XU Honglei¹, WANG Tingfang², ZHANG Chuan² (1. Clinical Trial Institution, The 983th Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese PLA, Tianjin 300142, China; 2. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

ABSTRACT: Danshensu(DSS) is one of the most important water-soluble components, has been widely used for the treatment of angina pectoris. Numerous studies have shown that DSS can improve microcirculation and protect endothelial cells from damage, and it has antioxidant, anti-inflammatory, anti-platelet aggregation and other pharmacological activities. The study show that DSS plays a cardiac protective effect on ischemia reperfusion(I/R) injury mainly through the activation of AKT/ERK1/2/Nrf2 signaling pathway. The phenolic hydroxyl group and hydroxy carboxylic acid in DSS structure hinder its further development and clinical application. The development and synthesis of DSS derivatives with higher pharmacological activity, better stability and lipid solubility have become a research hotspot in recent years. In this paper, the advances in pharmacological action, molecular mechanism, derivative research and dosage form application of DSS in recent years were reviewed to make a more comprehensive and in-depth understanding of DSS, in order to provide reference for its application and clinical research.

KEYWORDS: Danshensu; ischemia reperfusion injury; PI3K/AKT signal pathway; Danshensu derivative

目前我国老龄化加剧, 预计到 2050 年 >65 岁的老人将占总人口的 26%, 而由于人们饮食高热量化, 各种危险因素控制不佳, 不良生活方式等因素, 将会导致未来我国心血管发病率持续增加。心血管疾病的高危因素大部分与氧化应激有关, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是氧化应激的主要因素, 并且能够大量与蛋白质、脂质和 DNA 反应, 从而造成细胞损伤^[1]。丹参是唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根及根茎, 研究表明丹参是用于治疗缺血性心脏病和缺血性脑卒中最广泛的中草药^[2-4]。丹参是一类多组分多靶

点的中药, 可单独使用也可和其他中药联合用于心脑血管疾病的治疗。丹参的活性成分包括脂溶性成分(丹参酮 I、丹参酮 IIa、隐丹参酮和二氢丹参酮等)和水溶性成分(丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 和原儿茶酚酸等)。大量研究证实丹参可以减弱心血管危险因素的影响, 减少因氧化应激造成的损伤^[5]。丹参素是丹参中最主要的水溶性成分, 具有显著的抗氧化、抗炎、抗血小板聚集、抗肿瘤等药理活性, 研究证明丹参素主要是通过激活 AKT/ERK1/2/Nrf2 信号通路对缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤起到心脏保护作用^[6-8]。本文对

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划项目(20184Y0033)

作者简介: 许红蕾, 女, 博士, 主管药师

Tel: (022)84683165

E-mail: hanna_0303@163.com

近年来丹参素的药理作用、分子机制、衍生物研究和剂型应用的研究进展进行了综述,以便对丹参素进行更加全面和深入的了解,同时为其临床研究和应用提供参考。

1 丹参素药理作用及其作用机制

1.1 心血管系统

1.1.1 抗冠状动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是心脑血管疾病最基础的病理变化,是一系列复杂的慢性炎症性疾病,比如脂质沉积、炎症反应、内皮损伤、氧化应激、免疫功能紊乱等^[9-12]。脂质代谢异常是其发病机制,其发生发展过程大致为脂质代谢紊乱导致动脉膜上沉积大量粥样脂类物质形成斑块—内皮功能紊乱—血管平滑肌细胞损伤^[13]—炎症反应^[14]—血小板激活、血栓形成,进而造成血管狭窄,最终导致心脏缺血,产生一系列的病理生理变化。丹参素具有抗动脉粥样硬化、抑制斑块形成的药理作用,可单独使用或与其他传统中药联合用药。经研究证明,其主要作用机制研究如下。

1.1.1.1 调节血脂作用 高水平的同型半胱氨酸是动脉粥样硬化和高同型半胱氨酸血症等心血管疾病的高危因素之一,亦是高脂血症的高风险因素^[15]。丹参素可通过平衡 CD36 和 ABCA1 蛋白的表达来减少 Raw264.7 泡沫细胞中的脂质沉积^[16];刺激细胞内 ABCA1 和 ABCG1 蛋白表达的上调,以减少细胞内脂质积累;能够降低低密度脂蛋白胆固醇水平,及时分解过多的胆固醇,调节脂质代谢,降低高脂血症大鼠的血清总胆固醇水平;通过下调脂肪酸合成酶表达来减少脂肪酸的生成,还能通过抑制 HMG-CoA 还原酶水平减少内源性胆固醇的合成^[17]。

1.1.1.2 抗炎反应 丹参素对 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)损伤的抑制作用与 CD40 有关,通过下调 CD40 的信号表达抑制内皮细胞的炎症反应可能是其潜在的作用机制^[18]。Liu 等^[19]研究发现的丹参素-半胱氨酸偶合物,丹参素-半胱氨酸缀合物(Danshensu cysteine conjugate, DSC)能够减轻脂多糖诱导的巨噬细胞内炎症反应,其作用机制可能与 DSC 激活 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路有关。

1.1.1.3 扩张血管作用 早在 1982 年就有报道发现丹参素的扩张冠状动脉血管作用^[20],近年 Wang

等^[21]的研究为丹参素的扩冠药理活性机制研究提供了新的证据,丹参素作为丹红注射液的主要成分,其扩张冠状动脉的作用并不是依赖于 eNOS/NO,而是通过激活环前列腺素通路调节环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)基因表达和促进环前列腺素的产生实现的。

1.1.1.4 抗凝、抗血小板聚集作用 丹参素具有优良的抗血小板聚集和抗血栓形成的药理作用,丹参素能够抑制 COX-2,调节血栓素 A₂ 和前列腺素 PGI₂ 的比值(即 A₂/PGI₂)来达到预防血栓的目的^[22]。Cui 等^[23]利用凝血酶诱导血小板聚集,检测丹参素干预后血小板聚集率的变化,免疫共沉淀法检测 ERp57 与 α IIb β 3 的相互作用,并对丹参素抗血小板聚集的靶点进行了研究。研究首次发现,丹参素抑制血小板聚集作用靶点,可能与丹参素抑制凝血因子 7,从而干预 ERp57 与 α IIb β 3 的相互作用达到抑制血小板聚集的目的。丹参素能显著降低血液黏度、血浆黏度和红细胞压积水平。此外,丹参素对静脉血管中静脉血栓引起的 COX-2 表达的抑制作用明显大于对 COX-1 的抑制作用,并且下调血栓素 B₂(thromboxane B₂, TXB₂)和上调 6-酮前列腺素 F₁ α (6-keto-PGF₁ α),使 TXB₂/6-keto-PGF₁ α 比值趋于正常^[24]。

1.1.2 I/R 损伤

1.1.2.1 激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路 Song 等^[25]证明丹参素能够显著减少大鼠 I/R 损伤模型的心肌梗死面积,减少血清中肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白 I 水平。在细胞实验中,丹参素能够显著升高低氧损伤模型的心肌细胞生存率,降低乳酸脱氢酶的释放。研究表明,丹参素抗凋亡作用与升高 Bcl-2/Bax 比例和降低 caspase-3 表达有关,并且能够显著升高磷酸化 AKT 和 ERK1/2 水平。另有其他研究结果证实^[26],丹参素保护心脏防止 I/R 损伤与激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路从而发挥抗凋亡作用有关。

1.1.2.2 激活 AKT/ERK/Nrf2/HO-1X、Sirt1/FoxO1/Rab7 信号通路 ROS 大量生成,细胞内钙超载,ATP 的消耗,心肌细胞凋亡和内皮功能紊乱,都是 I/R 系列过程的最终结果^[27]。Sun 等^[28]研究发现,丹参素改善 I/R 损伤与激活 Sirt1/FoxO1/Rab7 信号通路,同时增强超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化防御系统有关。研究^[29]证明,丹参素是强效的 ROS 清除剂,能够增强内源性抗

氧化剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶和血红素氧合酶 1(HO-1)等的活力。Yu 等^[30]采用离体大鼠心脏 I/R 模型研究丹参素对 I/R 损伤时的心脏保护作用,实验结果证明丹参素的抗氧化作用与激活 AKT 和 ERK1/2 调节下的核转录因子 Nrf2 有关。

1.1.2.3 抑制 p-JNK-NF- κ B-TRPC6 通路 Meng 等^[31]为了研究丹参素抗 I/R 损伤的作用机制,建立了 H9c2 细胞低氧模型,对丹参素给药后的 H9c2 细胞凋亡和基质游离钙的水平, JNK、p-JNK、NF- κ B、TRPC6 等蛋白表达水平进行了检测和评估。实验结果表明,经过丹参素或者 SP600125 (JNK 抑制剂)预处理后,丹参素可显著降低 I/R 导致的 H9c2 细胞 p-JNK、NF- κ B 和 TRPC6 蛋白水平升高,可降低 Ca^{2+} 水平,减少细胞凋亡。提示丹参素可通过抑制 p-JNK 的激活和 NF- κ B 转运起到防止心肌 I/R 损伤的作用。

1.1.2.4 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路 mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是细胞生长和增殖的重要调节因子,大量研究显示 mTOR 信号通路与细胞增殖密切相关^[32]。Fan 等^[33]使用新生大鼠建立了 I/R 损伤模型,检测丹参素对 I/R 损伤的心脏保护作用,研究发现丹参素能够明显提高心肌细胞生存率与激活 mTOR 有关,并伴随着自噬的抑制,自噬和凋亡相关蛋白水平的下调 (p62, LC3-II, Beclin-1, Bax 和 caspase-3)以及 mRNA 水平的下降。表明丹参素保护 I/R 损伤的作用机制可能与通过激活 mTOR 抑制过度自噬和凋亡有关。

1.1.2.5 调节 ATP 合成酶抑制剂的 C 亚基 研究发现^[34],线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放是 I/R 发生的基础,其过度开放会导致线粒体功能的紊乱,促进细胞死亡,与心脏病的发生发展密切相关。研究表明^[35],C-环可能是 MPTP 主要的功能成分,C 亚基的过度表达会显著增强线粒体的开放。在体内和体外实验中丹参素对 I/R 情况下的 ATP 合成酶抑制剂的 C 亚基都能起到调节作用,从而减少 I/R 损伤。

1.1.2.6 丹参素促进血管生成 血管生成是一个包括多种促血管生成细胞因子共同参与的复杂过程,包括内皮细胞的迁移和增殖,以及毛细血管

的形成^[36]。Guan 等^[37]研究结果提示丹参素对心肌梗死大鼠的心肌保护作用可能与促进心肌新生血管的形成有关,其可能机制是通过 AKT 磷酸化改善内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)在缺氧条件下的存活率,以及通过 Sdf/cxcr4 途径加速 EPC 的增殖功能。研究表明^[38],丹参素通过改善左心室心功能,减小心肌梗死面积,可以增强血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性纤维细胞生长因子的表达,促进缺血区域生成新生血管,还能够增强基质细胞衍生因子 (SDF-1 α)和趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的表达。丹参素对心肌梗死大鼠的心脏保护作用与促进心肌血管再生有关,其可能的作用机制包括通过 AKT 磷酸化促进 EPCs 在低氧情况下的生存能力,在 SDF-1 α /CXCR4 信号轴调节下促进 EPCs 的血管再生功能。

1.1.3 预防心脏重塑的作用 Tang 等^[39]考察了丹参素对自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR)的心脏保护作用,与模型组比较,丹参素治疗组 SHR 的心脏指数(心脏质量与体质量的比值)明显下降,心脏舒张压和收缩压降低,心动过速和室颤发生率分别从 100%减少到 50%和 30%。此外,丹参素激活了 SHR 肠系膜血管平滑肌细胞的 K_{Ca} 通道,这些研究结果都说明了丹参素在高血压病理进程中对心脏功能能够起到有效的保护作用。另有研究表明^[40],丹参素可以阻止高血压或 β 肾上腺素激活引起的心肌纤维化,通过激活 P53 信号通路抑制醛固酮诱导的心肌细胞凋亡,说明丹参素对于由血管紧张素-醛固酮系统过度激活引起的心衰具有保护作用。

1.2 丹参素对脑血管系统的作用研究

全球范围内脑卒中是位于冠心病之后的第二大死因,是发病率和死亡率都很高的疾病^[41-42]。为了找到更有效的脑卒中预防和治疗药物,提高治疗效果,传统的中药与提取的化学有效成分联合应用得到了研究者们越来越多的关注。Xu 等^[43]在体外建立氧糖剥夺模型,评估丹参素和羟基红花黄色素 A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)协同的神经保护作用。研究结果表明,丹参素和 HSYA 均能改善神经损伤,减轻促炎和氧化应激反应,并且两者联合使用效果明显优于单独使用。此外,研究结果显示丹参素和 HSYA 协同作用与激活 TLR4/NF- κ B 和 Nrf2/HO-1 信号通路有关,首

次证明了 I/R 损伤状态下丹参素与 HSYA 显著的神经保护协同作用可能与抗炎抗氧化通路有关。

1.3 丹参素抗肿瘤作用研究

丹参素在心脑血管领域的治疗作用已经得到了充分的证实,随着科研不断深入和临床实践的发展,研究发现了丹参素在抗肿瘤方面的药理活性(抑制肿瘤细胞侵袭和转移等)。Zhang 等^[44]研究发现,在体外实验中丹参素虽然对 B16F10 黑色素瘤细胞无抑制作用,但是可以明显抑制 B16F10 黑色素瘤细胞的侵袭和转移,显著下调 B16F10 黑色素瘤细胞中 MMP-2, -9 和 VEGF 的蛋白表达。在 B16F10 黑色素瘤转移动物实验模型中,丹参素对自发性和实验性的肺转移有显著抑制作用,提示丹参素的抗肿瘤活性与影响血管生成和肿瘤侵袭有关。Cao 等^[45]研究报道,丹参素可以显著提高 Lewis 肺癌小鼠的放疗敏感性,其机制可能与丹参素可改善肿瘤的微循环,促进肿瘤血管重塑,从而缓解肿瘤细胞的低氧状态有关。

1.4 丹参素在治疗阿尔兹海默病方面的研究进展

Bae 等^[46]研究了丹参素改善莨菪碱和 β 淀粉样蛋白诱导的认知障碍的效果。丹参素对单胺氧化酶 A 的活性有抑制作用,对单胺氧化酶 B 无抑制作用。此外,丹参素治疗组增加了大脑皮层的多巴胺水平以及蛋白激酶 A 和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的磷酸化水平。结果显示,丹参素治疗组能显著改善东莨菪碱和 β 淀粉样蛋白诱导的认知障碍小鼠多巴胺信号级联,丹参素可作为一种有前途的阿尔兹海默病防治药物。

1.5 丹参素治疗银屑病的机制研究

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,发病率和复发率高,目前尚无满意的治疗方法。Jia 等^[47]通过检测不同浓度丹参素(0.125, 0.25, 0.5 mmol·L⁻¹)对基于 M5 银屑病细胞模型增殖的影响,发现丹参素可降低 M5 银屑病细胞模型中 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的表达,抑制细胞增殖,诱导 G0/G1 细胞周期,促进细胞凋亡。研究推论丹参素可能通过调节 YAP 的表达来抑制银屑病表皮细胞的异常增殖。为丹参治疗银屑病的临床应用提供了理论依据。

1.6 统计学方法对丹参素心脏保护作用机制的研究

Bao 等^[48]从 3 个数据库中检索了有关丹参素保护心肌缺血的临床前研究(体内和体外)报道包

括 473 例动物实验和 134 例细胞实验,将实验数据进行整合并进行系统的统计学分析,来评估丹参素抗心肌缺血的有效性和作用机制。结果证明丹参素的心脏保护作用主要是通过促进循环、抗氧化、抗凋亡、抗炎、促血管生成、抗自噬、抑制钙超载和提高能量代谢等药理作用实现的。

Huo 等^[8]运用基因表达剖面数据和蛋白相互作用数据技术^[49],生成冠心病和非冠心病状态下的共表达蛋白相互作用网络(CePIN),对 2 个状态下的功能模块进行对比分析。然后,利用 Gene Ontology(GO)富集技术识别与靶蛋白相关的生物过程。该研究基于 CePIN 阐述了丹参素治疗冠心病的作用机制,识别冠心病治疗的潜在靶标蛋白,以期丹参素治疗冠心病的靶标探寻发展提供有效途径。

2 丹参素衍生物合成及其活性研究进展

丹参素广泛的药理作用已经得到了研究者的充分证实,具有珍贵的临床应用价值,但是由于丹参素具有邻苯酚羟基和 α 羟基羧酸的结构特点,导致其存在脂溶性差,性质不稳定,易被氧化,口服生物利用低,不易透过血脑屏障等不足^[50],从而极大阻碍了丹参素的进一步开发利用和临床应用,因此设计合成出药理活性更好、稳定强、脂溶性和生物利用度高的丹参素衍生物成为近年来的研究热点。在保留丹参素活性基团苯基乳酸结构的基础上,进行结构改造,合成具有丹参素衍生物具有优秀药动学特性的各种新型丹参素衍生物,良好的脂溶性和稳定性使其更容易进入细胞膜发挥药理活性。丹参素冰片酯是在丹参素的结构中引入冰片,提高脂溶性,有利于透过血脑屏障^[51]。Wang 等^[52]在此基础上对丹参素冰片酯的抗动脉粥样硬化作用做了进一步研究,发现丹参素冰片酯具有抗炎、阻碍巨噬细胞迁移、降低白细胞黏附和泡沫细胞形成等抗动脉粥样硬化作用机制。

有研究者将丹参素和半胱氨酸衍生物缀合(酰胺类缀合物,硫酯类缀合物),合成出一系列新型化合物^[53],以增强其脂溶性和稳定性。经过生物活性研究发现丹参素酰胺类缀合物可以明显降低 H₂O₂ 氧化诱导损伤的 HUVEC 细胞的丙二醛含量,升高 GSH 活力,对其有显著的保护作用,并证明丹参素酰胺类缀合物的抗凋亡抗氧化作用很可能与调控 caspase-3 和 Bcl-2 等线粒体凋亡相关蛋白

有关。

Pan 等^[54]利用 SH-SY5Y 细胞对手性异构体 DSC 的药理活性进行了测定,发现 DSC 能够呈剂量依赖性地影响 HO-1 和 Nrf2 的水平,DSC 抗 H₂O₂ 氧化损伤引起的 Bcl-2、Bax 和 caspase-3 的蛋白表达变化,可被 HO-1 抑制剂逆转。因此研究表明 DSC 的抗凋亡作用与至少部分与激活 PI3K/AKT/Nrf-2 通路从而调节 HO-1 表达有关。最新研究报道 DSC 可以通过抑制 NF- κ B、STAT3 和 NLRP3 的激活和调节细胞免疫应答,达到缓解急性胰腺炎的炎症反应和损伤的目的^[55]。Zhou 等^[56]证明了丹参素-四甲基吡嗪共轭化合物 DT-010 能够增强多柔比星(doxorubicin, DOX)在 DOX 敏感的人乳腺癌细胞中的抗癌作用,并保护其免受 DOX 诱导的心脏毒性。研究结果表明,DT-010 通过同时抑制 P-gp 介导的药物外流和影响代谢过程的双重作用,克服了人乳腺癌细胞的 DOX 耐药。DT-010 能明显减轻心肌梗死,可能是治疗心血管疾病,特别是心肌 I/R 损伤的一个有希望的候选药物^[57]。

ADTM 是已被报道过的丹参素和四甲基吡嗪衍生物^[58],具有心脏保护和抗血小板聚集作用。Xu 等^[59]研究显示 ADTM 可以增强狗的冠脉血流,保护心肌避免 I/R,抑制细胞外 Ca²⁺内流和细胞内 Ca²⁺释放。ADTM 的血管舒张作用可能与其心脏保护有关,将成为治疗缺血性心脏病的有前途的候选药物。

3 丹参素的联合应用

在含有丹参素的中成药中,丹参滴丸(Danshen dripping pill, DSP)已在临床中广泛应用于心绞痛的治疗,疗效确切,效果显著。Jia 等^[60]通过 meta 分析,与硝酸异山梨酯比较 DSP 治疗心绞痛的效果更佳。Huang 等^[61]对近年来阿司匹林和复方丹参滴丸联合应用的临床随机试验研究数据进行了 meta 分析,分析结果证实在冠心病治疗方面,阿司匹林与复方丹参滴丸联合给药的效果比单独使用阿司匹林效果更佳,研究者也建议更多全面的临床随机试验及可靠的试验设计,以便对阿司匹林和复方丹参滴丸联合治疗冠心病的临床疗效和长期疗效进一步评估。

丹参素和芍药醇联合应用(combined application of Danshensu and paeonol, PDSS)在治疗缺血性心脏病方面具有公认的疗效。Li 等^[62]对两者药理学

机制进行了进一步研究,PDSS 能够增强心肌损伤大鼠 Nrf2 的核转运,升高 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平,这可能与激活大鼠体内的抗氧化抗凋亡的信号通路有关。研究证明,PDSS 对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌梗死具有明显的心肌保护作用,其保护作用至少部分是通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路和参与了 PI3K/AKT 细胞生存信号通路。另外,Chen 等^[63]评估了主要成分为丹参素和芍药醇的双丹口服液对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠的药理作用,PDSS 组可延缓 DN 的进程,尤其是在肾脏损伤部分的组织病理学改变。PDSS 可能通过降低氧化应激,改善血脂代谢机制,对 DN 大鼠具有明显的保护作用。

Hu 等^[64]通过建立大鼠 I/R 模型和 H9c2 细胞缺氧/再氧化(H/R)模型,探讨丹参素和 HSYA 联合作用的机制。研究结果表明,丹参素和 HSYA 通过激活 AKT/Nrf2/HO-1 信号通路,在一定程度上增强抗氧化防御系统,发挥抗凋亡作用,具有协同的心脏保护作用。

4 结语

中国天然产物资源丰富,有得天独厚的地理位置和气候条件,具有深厚的中医药价值,是中国传统文化的精髓。随着中国老龄化的发展,以及人们不健康的生活方式,心脑血管发病率和死亡率持续升高并趋于年轻化,提供更有效更安全的治疗方案已经成为迫切需要解决的问题。丹参中的水溶性有效成分丹参素从中医角度上讲具有活血化瘀、理气止痛的功效,临床上已经广泛用于心绞痛的治疗和预防,且有大量的临床试验数据证明其优异的抗氧化、抗炎症、抗栓和抗肿瘤等药理活性。随着各种新型丹参素衍生物的设计开发,对丹参素进行合理的结构改造,可获得活性更好、更稳定、生物利用度更高的新药,对其进一步的临床应用具有广阔的开发价值和应用前景。

REFERENCES

- [1] PAPA HARALAMBUS C A, GRIENDLING K K. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury[J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(2): 48-54.
- [2] HUNG Y C, TSENG Y J, HU W L, et al. Demographic and prescribing patterns of Chinese herbal products for individualized therapy for ischemic heart disease in Taiwan: Population-based study[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0137058.
- [3] GAO Q, ZHAO J Y, FAN Z X, et al. Cardioprotective effect of Danshensu against ischemic/reperfusion injury via c-subunit

- of ATP synthase inhibition[J]. Evid - Based Complementary Altern Med, 2017, 2017: 7986184.
- [4] HUNG I L, HUNG Y C, WANG L Y, et al. Chinese herbal products for ischemic stroke[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(7): 1365-1379.
 - [5] CHANG C C, CHANG Y C, HU W L, et al. Oxidative stress and *Salvia miltiorrhiza* in aging-associated cardiovascular diseases[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2016, 2016: 4797102.
 - [6] CUI G Z, SHAN L C, HUNG M, et al. A novel Danshensu derivative confers cardioprotection via PI3K/Akt and Nrf2 pathways[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1349-1359.
 - [7] YIN Y, GUAN Y, DUAN J L, et al. Cardioprotective effect of Danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9c2 cardiomyocytes via Akt and ERK1/2 phosphorylation[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 699(1/2/3): 219-226.
 - [8] HUO M Q, WANG Z X, WU D X, et al. Using coexpression protein interaction network analysis to identify mechanisms of Danshensu affecting patients with coronary heart disease[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1298.
 - [9] LIBBY P, TABAS I, FREDMAN G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes[J]. Circ Res, 2014, 114(12): 1867-1879.
 - [10] FANG J, LITTLE P J, XU S W. Atheroprotective effects and molecular targets of tanshinones derived from herbal medicine Danshen[J]. Med Res Rev, 2018, 38(1): 201-228.
 - [11] CHISTIAKOV D A, MELNICHENKO A A, GRECHKO A V, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(2): 114-124.
 - [12] YIN Q Y, ZHAO B, QIU Y Y, et al. Research progress of mechanisms and drug therapy for atherosclerosis on toll-like receptor pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(5): 379-388.
 - [13] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
 - [14] ZHU Y H, XIAN X M, WANG Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 80.
 - [15] DAYAL S, CHAUHAN A K, JENSEN M, et al. Paradoxical absence of a prothrombotic phenotype in a mouse model of severe hyperhomocysteinemia[J]. Blood, 2012, 119(13): 3176-3183.
 - [16] GAO H, LI L Y, LI L, et al. Danshensu promotes cholesterol efflux in RAW_{264.7} macrophages[J]. Lipids, 2016, 51(9): 1083-1092.
 - [17] CHEN J, DENG J, ZHANG Y Y, et al. Study on regulatory effect of Danshensu on lipid metabolism of hyperlipidemia rats[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(2): 313-317.
 - [18] ZHANG J L, ZHANG Q Q, LIU G, et al. Therapeutic potentials and mechanisms of the Chinese traditional medicine Danshensu[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 864: 172710.
 - [19] LIU X H, PAN L L, JIA Y L, et al. A novel compound DSC suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by inhibition of Akt/NF- κ B signalling in macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 708(1/2/3): 8-13.
 - [20] DONG Z T, JIANG W D. Effect of danshensu on isolated swine coronary artery perfusion preparation (author's transl)[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 1982, 17(3): 226-228.
 - [21] WANG D D, FAN G W, WANG Y F, et al. Vascular reactivity screen of Chinese medicine Danhong injection identifies Danshensu as a NO-independent but PGI₂-mediated relaxation factor[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(5): 457-465.
 - [22] CHEN Y, ZHANG N, MA J, et al. A Platelet/CMC coupled with offline UPLC-QTOF-MS/MS for screening antiplatelet activity components from aqueous extract of Danshen[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 117: 178-183.
 - [23] CUI G Z, CHEN Y, GUO L, et al. Exploring the Anti-platelet-aggregation target of danshensu[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2017, 28(4): 450-453.
 - [24] YU C, QI D, LIAN W, et al. Effects of danshensu on platelet aggregation and thrombosis: *In vivo* arteriovenous shunt and venous thrombosis models in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e110124. Doi:10.1371/journal.pone.0110124.
 - [25] SONG Q T, CHU X, ZHANG X, et al. Mechanisms underlying the cardioprotective effect of Salvianic acid A against isoproterenol-induced myocardial ischemia injury in rats: Possible involvement of L-type calcium channels and myocardial contractility[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 157-164.
 - [26] LEJAY A, FANG F, JOHN R, et al. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91: 11-22.
 - [27] ZHOU Z L, ZHANG S N, DING S L, et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation aggravates acute myocardial infarction injury in apolipoprotein E deficiency mice via the ROS-dependent pathway[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2019, 2019: 1209307.
 - [28] SUN D W, GAO Q, QI X. Danshensu ameliorates cardiac ischaemia reperfusion injury through activating Sirt1/FoxO1/Rab7 signal pathway[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(4): 283-291.
 - [29] ZHOU X L, CHAN S W, TSENG H L, et al. Danshensu is the major marker for the antioxidant and vasorelaxation effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) water-extracts produced by different heat water-extractions[J]. Phytomedicine, 2012, 19(14): 1263-1269.
 - [30] YU J H, WANG L Y, AKINYI M, et al. Danshensu protects isolated heart against ischemia reperfusion injury through activation of Akt/ERK1/2/Nrf2 signaling[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14793-14804.
 - [31] MENG Y, LI W Z, SHI Y W, et al. Danshensu protects against ischemia/reperfusion injury and inhibits the apoptosis of H9c2 cells by reducing the calcium overload through the p-JNK-NF- κ B-TRPC₆ pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(1): 258-266.
 - [32] WANG Y, ZHU S, LIU H T, et al. Thyroxine alleviates energy failure, prevents myocardial cell apoptosis, and protects against doxorubicin-induced cardiac injury and cardiac dysfunction via the LKB1/AMPK/mTOR axis in mice[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 7420196.
 - [33] FAN G W, YU J H, ASARE P F, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis via activation of mTOR signalling[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(10): 1908-1919.
 - [34] BERNARDI P, DI LISA F. The mitochondrial permeability transition pore: Molecular nature and role as a target in cardioprotection[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 78: 100-106.

- [35] GAO Q, ZHAO J Y, FAN Z X, et al. Cardioprotective effect of danshensu against ischemic/reperfusion injury via c-subunit of ATP synthase inhibition[J]. Evid-Based Complementary Altern Med, 2017, 2017: 7986184.
- [36] WANG W Y, LIN D, JARMAN E H, et al. Functional angiogenesis requires microenvironmental cues balancing endothelial cell migration and proliferation[J]. BioRxiv, 2019, Doi:10.1101/868497.
- [37] GUAN Y, YIN Y, ZHU Y R, et al. Dissection of mechanisms of a Chinese medicinal formula: Danhong injection therapy for myocardial ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*[J]. Evid-Based Complementary Altern Med, 2013, 2013: 1-12.
- [38] YIN Y, DUAN J L, GUO C, et al. Danshensu accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats and promotes the functions of endothelial progenitor cells through SDF-1 α /CXCR4 axis[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814: 274-282.
- [39] TANG Y Q, WANG M H, CHEN C L, et al. Cardiovascular protection with danshensu in spontaneously hypertensive rats[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(10): 1596-1601.
- [40] YANG X H, YANG R, LI X L, et al. Danshensu attenuates aldosterone-induced cardiomyocytes injury through interfering p53 pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4994-5000.
- [41] ROTH G A, HUFFMAN M D, MORAN A E, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013[J]. Circulation, 2015, 132(17): 1667-1678.
- [42] FEIGIN V L, ROTH G A, NAGHAVI M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(9): 913-924.
- [43] XU H, LIU W X, LIU T L, et al. Synergistic neuroprotective effects of Danshensu and hydroxysafflor yellow A on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 115434-115443.
- [44] 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(2/3): 195-201.
- [45] CAO H Y, DING R L, LI M, et al. Danshensu, a major water-soluble component of *Salvia miltiorrhiza*, enhances the radioresponse for Lewis Lung Carcinoma xenografts in mice[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 605-612.
- [46] BAE H J, SOWNDHARARAJAN K, PARK H B, et al. Danshensu attenuates scopolamine and amyloid- β -induced cognitive impairments through the activation of PKA-CREB signaling in mice[J]. Neurochem Int, 2019, 131: 104537.
- [47] JIA J J, MO X M, LIU J F, et al. Mechanism of danshensu-induced inhibition of abnormal epidermal proliferation in psoriasis[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 868: 172881.
- [48] BAO X Y, ZHENG Q, TONG Q, et al. Danshensu for myocardial ischemic injury: Preclinical evidence and novel methodology of quality assessment tool[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1445.
- [49] CHANG J W, ZHOU Y Q, UL QAMAR M, et al. Prediction of protein-protein interactions by evidence combining methods[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): 1946.
- [50] GUO X J, FAN X J, QIAO B, et al. A lipophilic prodrug of Danshensu: Preparation, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(5): 355-362.
- [51] ZHAO X F, ZHENG X H, FAN T P, et al. A novel drug discovery strategy inspired by traditional medicine philosophies[J]. Science, 2015, 347(6219 Suppl): S38-S40.
- [52] WANG J, XU P F, XIE X N, et al. DBZ (danshensu Bingpian Zhi), a novel natural compound derivative, attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e006297. Doi:10.1161/jaha.117.006297.
- [53] PAN L L, WANG J, JIA Y L, et al. Asymmetric synthesis and evaluation of Danshensu-cysteine conjugates as novel potential anti-apoptotic drug candidates[J]. Int J Mol Sci, 2014, 16(1): 628-644.
- [54] PAN L L, LIU X H, JIA Y L, et al. A novel compound derived from danshensu inhibits apoptosis via upregulation of heme oxygenase-1 expression in SH-SY5Y cells[J]. Biochim et Biophys Acta BBA - Gen Subj, 2013, 1830(4): 2861-2871.
- [55] REN Z N, LI H L, ZHANG M Y, et al. A novel derivative of the natural product danshensu suppresses inflammatory responses to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2513.
- [56] ZHOU X H, WANG A Q, WANG L, et al. A danshensu-tetramethylpyrazine conjugate DT-010 overcomes multidrug resistance in human breast cancer[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 722.
- [57] ZHANG X J, HU H H, LUO J X, et al. A novel danshensu-tetramethylpyrazine conjugate DT-010 provides cardioprotection through the PGC-1 α /Nrf2/HO-1 pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(9): 1490-1498.
- [58] WANG Y F, ZHANG X J, XU C J, et al. Synthesis and biological evaluation of Danshensu and tetramethylpyrazine conjugates as cardioprotective agents[J]. Chem Pharm Bull, 2017, 65(4): 381-388.
- [59] XU B H, DENG H X, ZHANG X J, et al. A novel Danshensu/tetramethylpyrazine derivative induces vasorelaxation on rat aorta and exerts cardioprotection in dogs[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818: 158-166.
- [60] JIA Y L, LEUNG S W. How efficacious is Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) dripping pill in treating angina pectoris? evidence assessment for meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Altern Complementary Med, 2017, 23(9): 676-684.
- [61] HUANG J C, TANG X J, YE F X, et al. Clinical therapeutic effects of aspirin in combination with fufang Danshen Diwan, a traditional Chinese medicine formula, on coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(5): 1955-1963.
- [62] LI H, SONG F, DUAN L R, et al. Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress: Roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 1-14.
- [63] CHEN Y, LIU Z Y, ZHOU F X, et al. Evaluating pharmacological effects of two major components of Shuangdan oral liquid: Role of danshensu and paeonol in diabetic nephropathy rat[J]. Biomol Ther, 2016, 24(5): 536-542.
- [64] HU T X, WEI G, XI M M, et al. Synergistic cardioprotective effects of Danshensu and hydroxysafflor yellow A against myocardial ischemia-reperfusion injury are mediated through the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 83-94.

收稿日期: 2020-02-18
(本文责编: 李艳芳)