

丹参酮 II A 对心血管系统药理作用的研究进展

曹慧敏^{1,2} 吴 瑾^{1,2} 贾连群^{1,2} 杨关林^{1,2}

(1 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳, 110032; 2 辽宁省中医转化医学研究中心, 沈阳, 110032)

摘要 丹参酮 II A 是中药丹参中主要有效活性成分, 能通过多种机制等发挥保护心血管系统的作用。文中总结了近年来科研工作者对丹参酮 II A 对心血管系统的保护作用的基础研究, 为丹参酮 II A 更广泛应用于临床心脑血管等疾病的治疗提供保障。

关键词 丹参酮 II A; 抗氧化; 心肌保护; 动脉粥样硬化

Progress in Study of Tanshinone IIA 'S Pharmacological Effects on Cardiovascular System

Cao Huimin^{1,2}, Wu Jin^{1,2}, Jia Lianqun^{1,2}, Yang Guanlin^{1,2}

(1 Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2 Liaoning Translational Medicine Research Center of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract Tanshinone IIA is the main active ingredient of *salviae miltiorrhizae* to protect cardiovascular system through different mechanisms. This paper is to summarize fundamental research in recent years of Tanshinone IIA's protective effect on cardiovascular system. It may provide basis for wider use of Tanshinone IIA in clinical treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key Words Tanshinone IIA; Antioxidant; Myocardial protection; Atherosclerosis

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.059

丹参, 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge 的干燥根和根茎。春、秋二季采挖除去泥沙, 干燥。丹参始载于《神农本草经》, 言其“味苦微寒, 主心腹邪气, 肠鸣幽幽如走水, 寒热积聚, 破癥除瘕, 止烦满, 益气”。《中华人民共和国药典》(2015 版) 归纳其功能与主治为活血通经, 祛瘀止痛, 清心除烦安神, 凉血消痈。主要用于血瘀胸痹心痛, 脘腹胁肋疼痛, 癥瘕积聚, 风湿痹痛, 心悸不眠, 月经不调, 经闭痛经, 疮痈肿痛。是临床上用于心血管疾病的常见中药。

丹参的化学有效成分主要是脂溶性成分和水溶性成分两类, 丹参酮类为主要的脂溶性成分, 主要由丹参酮 I (Tanshinone I)、丹参酮 IIA (Tanshinone IIA)、丹参 IIB (Tanshinone IIB)、隐丹参酮 (Cryptotanshinone)、羟基丹参酮 (Hydroxytanshinone)、异隐丹参酮等组成; 水溶性成分主要为酚酸类和多糖类, 包括丹参素、原儿茶醛和丹酚酸、咖啡酸及迷迭香酸等。丹参酮 II A 为最主要的脂溶性成分, 其量约为药材的 0.1%~0.9%。丹参酮 II A 也曾是丹参药材

和丹参注射液的定性定量的质量控制标准^[1]。

现代药理研究表明, 丹参能扩张冠状动脉, 增加冠状动脉血流量, 改善心肌的缺血症状, 并且可以促进心肌损伤的恢复。缩小心肌梗死范围; 能提高心肌耐缺氧能力, 进而对缺氧心肌起到保护作用; 能改善微循环, 促进血液流速; 能扩张血管, 降低血压。能改善血液流变性, 降低血液强度, 抑制血小板和凝血功能, 激活纤溶, 对抗血栓形成, 能保护红细胞膜。能调节血脂, 抗动脉粥样硬化斑块的形成; 保护血管内皮细胞, 抗心律失常; 抗炎, 抗脂质过氧化, 以保护肝细胞的损伤, 促进肝细胞的再生, 进而发挥抗肝纤维化等作用。丹参主要用于治疗动脉粥样硬化、心绞痛、冠心病、高血压等心脑血管疾病^[2]。

1 保护心肌作用

近期实验研究表明丹参酮 II A 可通过多种途径发挥保护心肌的作用, 对各种原因导致的心肌细胞损伤的修复、治疗具有重要的意义。通过对文献的阅读及整理发现丹参酮 II A 主要通过以下几种途径和作用机制发挥其心肌保护的作用。

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (2015020394); 辽宁中医药大学 2015 年度大学生创新创业训练计划项目 (201510162000066)

作者简介: 曹慧敏 (1990.10—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治心血管, E-mail: zhang_ni1993@163.com

通信作者: 贾连群 (1975.11—), 女, 博士, 教授, 研究方向: 中医药防治动脉粥样硬化分子生物学机理研究, Tel: (024)31207358, E-mail: jllq-8@163.com; 杨关林 (1962.10—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中西医结合防治心血管病, Tel: (024)31207358, E-mail: yang_guanlin@163.com

1.1 丹参酮 II A 通过抗氧化作用进而保护心肌

杨萍等^[3]实验发现丹参酮 II A 可呈浓度依赖性显著降低 LDH 活性及 MDA 含量,增加总抗氧化能力(T-AOC)、SOD、GSH-Px、CAT 活力。刘畅等^[4]探究丹参酮 II A 对大鼠心肌细胞 H9C2 氧化损伤的保护作用,发现丹参酮 II A 高剂量组心肌细胞存活率显著增高,LDH 和 MDA 水平降低,SOD 水平升高。表明丹参酮 II A 可维持心肌细胞中 SOD 的活性,提高对氧自由基的清除能力,降低 MDA 等脂质过氧化反应的发生,进而减轻 ROS 介导的脂质过氧化对细胞膜结构及功能的损伤,从而实现其对心肌细胞的氧化应激状态的保护作用。曲震理^[5]的研究也发现丹参酮 II A 可能通过其抗氧化的作用对阿霉素所致氧化损伤的心肌细胞起到保护作用。

1.2 通过抑制 micro RNA-1 的表达发挥保护心肌细胞的作用 单宏丽等^[6-7]的研究发现丹参酮 II A 通过降低 P38 MAPK 的活性,下调生长激素释放因子(SRF)和肌细胞增强因子 2(MEF2)的表达进而抑制 micro RNA-1 的表达,改善心肌离子通道失衡,进而发挥保护心肌细胞的作用。李雪连等^[8]以体外建立的心肌细胞缺氧模型为研究对象,分析和探讨了丹参酮 II A 参与调节 microRNA-1 对缺氧诱导大鼠乳鼠心肌细胞损伤的保护作用机制,进一步发现丹参酮 II A 通过下调胞内 miR-1 的表达,降低 miR-1 的过表达引起细胞 $[Ca^{2+}]$ 释放,发挥其对心肌细胞的保护作用。

1.3 丹参酮 II A 通过多种作用机制改善心肌缺血再灌注损伤,进而发挥对心肌细胞的保护作用 吴晓倩,何丽娜^[9]的实验研究发现丹参酮 II A 预处理对大鼠缺血再灌注损伤后心脏的舒缩功能有改善作用,并可以减少心肌细胞的损伤和坏死,提示丹参酮 II A 具有抗心肌缺血再灌注损伤作用。丹参酮 II A 能通过 PI3K/Akt 信号通路减少心肌细胞的凋亡,降低梗死面积,改善心功能而产生抗心肌缺血再灌注损伤作用。如 Zhang^[10]等研究丹参酮 II A 预处理对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用发现丹参酮 II A 可能通过 PI3K/Akt 信号通路减轻心肌缺血再灌注损伤;Zhang^[11]等进一步研究发现丹参酮 II A 通过 PI3K/Akt/FOXO3A/Bim 信号通路发挥作用;Yuan^[12]等研究发现丹参酮 II A 通过 PI3K/Akt-mPTP 信号通路,进而减轻心肌缺血再灌注损伤,产生抗心肌缺血再灌注损伤作用。吴爱萍等^[13]研究丹参酮 II A 对心肌缺血再灌注损伤的保护机制,实验发现缺血再灌注组凋亡心肌数量较多,相对于缺

血再灌注组,丹参酮 II A 能明显减少凋亡心肌细胞数量,提示丹参酮 II A 对缺血再灌注心肌具有保护作用。实验发现丹参酮 II A 组能显著诱导 JAK2 磷酸化表达增加,而 JAK/STAT 信号通路的激活又能够抑制凋亡,保护心肌细胞,在心肌缺血再灌注损伤保护机制中具有核心作用,这也提示丹参酮 II A 可能是通过激活 JAK2 信号通路发挥心肌保护作用,通过调节凋亡相关蛋白的表达,进而减少心肌细胞凋亡,减轻缺血再灌注造成的心肌损伤。赵峻峰等^[14]实验研究发现丹参酮 II A 预处理缺血再灌注 I/R 细胞后,I/R 细胞内 MDA 水平显著下降,细胞早期凋亡率降低,I/R 细胞内 Notch1、Hes1 mRNA 及 HIF-1 α mRNA 表达水平也都显著降低,说明丹参酮 II A 可能是通过抑制 Notch 信号通路的活化进而发挥防治心肌 I/R 损伤的作用。

2 扩张冠脉

Yang 等^[15]利用猪冠状动脉血管平滑肌研究丹参酮 II A 磺酸钠的舒血管作用。发现丹参酮 II A 磺酸钠通过激活调控大电导 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 通道进而产生血管舒张作用。Wu 等^[16]研究丹参酮 II A 对离体大鼠冠状小动脉的影响及作用机制,发现丹参酮 II A 诱导的冠状小动脉的内皮依赖性血管舒张中一氧化氮(NO)和细胞色素 P450 的代谢物起重要作用。温建东^[17]采用麻醉犬在体心脏实验法观察丹参酮 II A 磺酸钠注射液对麻醉犬血流动力学的影响。观察记录了麻醉犬舒张压(DAP)、心率(HR)、测量心输出量(CO)和冠脉流量(CBF)、SV(每搏输出量)、CI(心脏指数)、SI(心搏指数)、TTI(总耗氧指数)、TPVR(总外周血管阻力)等指标,发现表明丹参酮 II A 磺酸钠注射液可明显扩张冠状动脉,进而显著增加冠脉流量,并且能够降低动脉血压,减小总外周血管阻力,从而降低心脏后负荷;可以在不明显增加左室内压的情况下,显著增加每搏输出量。范学民、卢小燕^[18]采用同期随机对照的方法观察丹参酮 II A 磺酸钠治疗慢性心力衰竭的疗效。将 71 例慢性心力衰竭患者随机分为对照组 36 例和观察组 35 例,2 组患者均采用常规治疗方案,观察组另外予丹参酮 II A 磺酸钠。记录 2 组患者治疗前后心脏冠脉血流动力学数据:左前降支的收缩期峰流速(SPV)、舒张期峰流速(DPV)、时间速度积分(CT-VI)左室射血分数(LVEF)。发现各指标都有提高,说明丹参酮 II A 磺酸钠能有效增加 CHF 患者冠状动脉的血流量,改善心肌缺血,从而提高心脏泵血功能。

3 抗动脉粥样硬化

大量研究证明,丹参酮ⅡA通过抑制血管平滑肌细胞增殖、抗低密度脂蛋白引起的内皮细胞损伤、抑制炎症反应及抗血小板凝集、血栓形成等多重作用机制发挥其抗导致动脉粥样硬化的作用。

3.1 抑制血管平滑肌细胞增殖抗动脉粥样硬化

血管平滑肌细胞的增殖和迁移是动脉硬化症状(atherosclerosis, AS)发生发展中的重要事件。丹参酮ⅡA能显著降低血管内膜的增厚,抑制平滑肌细胞增殖和迁移。沈晓君等^[19]研究丹参酮ⅡA对兔动脉粥样硬化病灶凋亡相关基因表达的影响发现,丹参酮ⅡA可上调AS病灶血管平滑肌细胞中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的表达,进而抑制同型半胱氨酸(Hcy)诱导的血管平滑肌细胞增殖。Li等^[20]研究发现丹参酮ⅡA能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(Mito-gen-activated Protein Kinase, MAPK),下调c-fos表达从而减少颈动脉球囊损伤大鼠的内膜增生,进而抑制血管平滑肌细胞增殖。Wu等^[21]研究在高糖模拟糖尿病但没有血脂异常的情况下丹参酮ⅡA磺酸钠(STS)是否对血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖和迁移有抑制作用,发现STS通过激活AMPK抑制高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移,对增殖的抑制可能归因于激活AMPK-p53-p21信号通路,对迁移的抑制可能归因于激活AMPK/NF-κB信号轴。陈芳等^[22]的研究发现丹参酮ⅡA可上调内质网应激蛋白BIP基因表达,诱导CHOP的转录,从而激活CHOP/GADD153细胞凋亡通路,进而促进过度增殖的VSMC凋亡。

3.2 抗低密度脂蛋白引起的内皮细胞损伤抗动脉粥样硬化 Chen等^[23]发现丹参酮ⅡA通过减少ox-LDL产生及增加SOD and GPx的活性,减弱氧化应激反应,而氧化应激的减弱进一步改善动脉粥样斑块的形成。Tang等^[24]研究发现丹参酮ⅡA即可以通过显著抑制LDL的氧化,减少血浆中ox-LDL,又通过抑制凝集素样氧化的低密度脂蛋白受体(LOX-1)、清道夫受体(SR-A、CD36)的表达,从而减少巨噬细胞吞噬ox-LDL,减少了泡沫细胞的形成,进一步减少动脉粥样斑块的形成。Xu等^[25]也发现丹参酮ⅡA既可以通过抑制细胞内的超氧自由基的产生,又可以通过NF-κB的激活进而抑制LOX-1的表达,从而减少动脉粥样斑块的形成。丹参酮ⅡA可抑制体外低密度脂蛋白(LDL)的氧化,F Tang等^[26]研究发现丹参酮ⅡA能显著的减弱动脉粥样硬化钙化,其机制可能是由于丹参酮ⅡA通过提高铜/锌超

氧化物歧化酶活性及其mRNA和蛋白表达以保护LDL免受超氧阴离子引起的氧化,进而抑制ox-LDL产生导致的动脉粥样硬化。

3.3 抑制炎症反应抗动脉粥样硬化 贾连群等^[27]实验观察丹参酮ⅡA对脂多糖(LPS)诱导的人脐静脉EA hy926细胞的TLR4/NF-κB炎症反应信号通路的干预作用,发现丹参酮ⅡA能够抑制LPS诱导炎症反应中TLR4的表达,使得LPS向细胞内的转运减弱,进而减少信号通路中NF-κB的激活,从而减少TNF-α的释放;进而发挥抗动脉粥样硬化的作用。王建新等^[28]研究发现丹参酮ⅡA通过抑制NF-κB炎症反应信号通路中p65表达,抑制AS时的炎症反应级联反应,拮抗血管内皮细胞的损伤,从而发挥抗AS药理作用。Chang等^[29]研究发现丹参酮ⅡA通过抑制TNF-α诱导的IKK/NF-κB信号通路,下调血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞黏附分子(ICAM-1),CX3CL1的表达。Xu等^[30]发现,丹参酮ⅡA可以减少Apo-E基因敲除合并高胆固醇饮食的动脉粥样硬化小鼠模型的动脉粥样硬化病变的面积,减少病变部位巨噬细胞的浸润以及白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞因子的分泌,同时下调主动脉中NF-κB和MMP-9的表达,增加了斑块的稳定性,通过抗炎机制抗动脉粥样硬化。黎洪展等^[31]研究发现丹参酮ⅡA能明显抑制AS大鼠主动脉血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,从而抑制了AS时炎症反应细胞的活动性、黏附能力和转移力,通过抑制炎症反应而达到防治AS的作用。Liu等^[32]研究发现丹参酮ⅡA通过ERK信号通路激活雌激素受体产生抗炎、抗氧化应激作用,进而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

4 抗血小板,抗凝,抗血栓形成

丹参酮ⅡA能够抑制血小板聚集,明显降低血黏度,抑制凝血酶的活化,促进纤维蛋白降解,激活纤溶,对抗血栓的形成。周娟等^[33]研究丹参酮ⅡA静脉乳剂对急性血瘀模型大鼠血液流变学及实验性血栓形成的影响。观察到丹参酮ⅡA静脉乳剂可以降低全血及血浆的黏滞度,减少红细胞的聚集,提高刚性指数改善红细胞的变形能力,进而抑制血栓形成,从而使中药丹参具有活血化瘀的功效。徐筱跃等^[34]通过建立家兔免疫性血管炎模型探究丹参酮ⅡA治疗免疫性血管炎以及血小板、凝血活性的效果。发现丹参酮ⅡA可以减少血小板数目、降低血小板总聚集率。杨涓等^[35]观察丹参酮ⅡA磺酸钠对冠心病患者血小板功能的影响,研究发现,丹参酮

Ⅱ A 磺酸钠能明显改善冠心病患者血液黏度,降低血浆纤维蛋白原水平,抑制血小板聚集,降低活化血小板标志物 CD62P、CD63 及 PAC-1 的表达。提示丹参酮Ⅱ A 磺酸钠改善血液流变学、抑制血小板聚集、抗血小板活化。Wu 等^[36]在脂多糖诱导的新西兰兔弥散性血管内凝血模型中,观察到丹参酮Ⅱ A 能缩短活化部分凝血活酶时间,凝血酶原时间,减少纤维蛋白-纤维蛋白原降解产物,使血浆纤维蛋白原和血小板水平的下降得以改善,并且可以使蛋白 C 和抗凝血酶Ⅲ的下调得以逆转。吴江等^[37]研究发现丹参酮Ⅱ A 磺酸钠能有效降低脑梗死患者纤维蛋白原浓度,降低红细胞之间及红细胞与血管壁之间的粘附,降低血液黏度,抑制血小板凝集,扩张脑血管,进而改善微循环。

5 抑制心肌肥厚

病理性的心肌肥厚持续发展会引起左室功能障碍,增加心律失常、猝死以及心力衰竭的风险,增加心血管疾病的死亡率。Yang 等^[38]研究发现丹参酮Ⅱ A 可减轻血管紧张素Ⅱ引起的心肌肥厚,此作用是通过抑制 MEK/ERK 信号通路而实现的。周亚光等^[39]研究发现丹参酮Ⅱ A 通过调节 ERK 与 p38 2 条途径对 MAPK 信号转导通路产生影响。丹参酮Ⅱ A 既可以通过抑制 ERK 通路,减轻生理性的代偿性肥大;又可以通过激活 p38 通路,减轻病理性的心肌肥厚。Jiang、王诗才等^[40-41]研究发现丹参酮Ⅱ A 通过上调 Bcl-2 蛋白的表达和下调 Bax 和 p53 蛋白的表达而抑制细胞凋亡过程,最终抑制左心室细胞肥厚的发生。余良主等^[42]研究发现丹参酮Ⅱ A 通过降低心肌中促高血压 RAS 成分(ACE, AngⅡ, AT1R)的表达,增强抗高血压 RAS 成分(ACE2, Ang(1-7), Mas)的表达,进而抑制肾性高血压大鼠左室肥厚的发生。

6 结语

丹参酮Ⅱ A 是丹参主要的有效活性成分,丹参酮Ⅱ A 具有心脏保护、扩张冠脉、抗动脉粥样硬化、抗血小板,抗凝,抗血栓形成及抑制心肌肥厚作用。丹参作为传统的活血化瘀中药已经长期且广泛应用于临床心脑血管等疾病的治疗,疗效显著,不良反应小。深入研究丹参酮Ⅱ A 及丹参的其他有效成分的作用机制,这对于有效利用我国中草药,及提升中医中药在国际的地位以及影响力具有重要意义。

参考文献

[1] 叶勇. 丹参有效成分分离的研究进展[J]. 药品评价, 2005, 2(2): 146-148, 118.

- [2] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 661-665.
- [3] 张韬, 雷雪飞, 王普清. 丹参酮Ⅱ A 磺酸钠注射液联合银杏达莫注射液治疗腔隙性脑梗死的效果分析[J]. 中国医药, 2016, 11(1): 42-46.
- [4] 刘畅, 王庸晋, 曹文君. 丹参酮Ⅱ A 对大鼠心肌细胞 H9C2 氧化损伤的保护作用[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(4): 261-263, 268.
- [5] 曲震理. 丹参酮Ⅱ A 对阿霉素所致体外心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 现代预防医学, 2013, 40(13): 2520-2523.
- [6] 单宏丽, 张莉, 张勇, 等. MAPK/SRF/microRNA—丹参酮Ⅱ A 心肌保护作用新机制[C]. 中国生理学会. 第八届海峡两岸心血管科学研讨会论文集, 中国生理学会: 2011: 2.
- [7] Zhang Y, Zhang L, Chu W, et al. Tanshinone IIA inhibits miR-1 expression through p38 MAPK signal pathway in post-infarction rat cardiomyocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 26(6): 991-998.
- [8] 李雪连, 关会林, 王璐, 等. 丹参酮Ⅱ A 调节 microRNA-1 保护缺氧心肌细胞的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(28): 5463-5467.
- [9] 吴晓倩, 何丽娜. 丹参酮Ⅱ A 预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用研究[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(8): 917-919, 封 2.
- [10] Zhang Y, Wei L, Sun D, et al. Tanshinone IIA pretreatment protects myocardium against ischaemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in diabetic rats[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(4): 316-322.
- [11] Mei-Qi Z, Yue-Liang Z, Huan C, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects rat myocardium against ischemia-reperfusion injury via activation of PI3K/Akt/FOXO3A/Bim pathway[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2013, 34(11): 1386-1396.
- [12] Yuan X, Jing S, Wu L, et al. Pharmacological postconditioning with tanshinone IIA attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3): 973-977.
- [13] 吴爱萍, 张美齐, 韩芳, 等. 丹参酮Ⅱ A 对 H9c2 心肌细胞缺血再灌注损伤的保护机制[J]. 中国现代医生, 2014, 52(33): 1-3, 8.
- [14] 赵峻峰, 祝骥, 陈微, 卢德赵. 丹参酮Ⅱ A 对缺血再灌注损伤的乳鼠心肌细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(12): 1435-1439.
- [15] Yang Y, Cai F, Li PY, et al. Activation of high conductance Ca(2+) -activated K(+) channels by sodium tanshinoneII-A sulfonate (DS-201) in porcine coronary artery smooth muscle cells[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 598(1-3): 9-15.
- [16] Wu GB, Zhou EX, Qing DX. Tanshinone II(A) elicited vasodilation in rat coronary arteriole: roles of nitric oxide and potassium channels[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 617(1-3): 102-107.
- [17] 温建东, 曾纪荣, 廖少华, 等. 丹参酮Ⅱ A 磺酸钠注射液对麻醉犬血流动力学影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 44(9): 85-87.
- [18] 瞿珍清, 林秀琴, 何显荣, 等. 丹参酮Ⅱ A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者冠状动脉血流动力学的影响探析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(6): 16-17, 19.
- [19] 沈晓君, 高爱社, 关怀敏, 等. 丹参酮Ⅱ A 对兔动脉粥样硬化病灶凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1):

- 90-92.
- [20] Li X, Du JR, Yu Y, et al. Tanshinone IIA inhibits smooth muscle proliferation and intimal hyperplasia in the rat carotid balloon-injured model through inhibition of MAPK signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129(2):273-279.
- [21] Wu WY, Yan H, Wang XB, et al. Sodium tanshinone IIA silicate inhibits high glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration through activation of AMP-activated protein kinase[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e94957.
- [22] 陈芳, 王丽, 沈晓君, 等. 丹参酮 II A 对大鼠血管平滑肌细胞 BIP 和 CHOP 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8):2175-2177.
- [23] Chen W, Tang F, Xie B, et al. Amelioration of atherosclerosis by tanshinone IIA in hyperlipidemic rabbits through attenuation of oxidative stress[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2-3):359-364.
- [24] Tang FT, Cao Y, Wang TQ, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis in ApoE(-/-) mice through down-regulation of scavenger receptor expression[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1):275-284.
- [25] Xu S, Liu Z, Huang Y, et al. Tanshinone II-A inhibits oxidized LDL-induced LOX-1 expression in macrophages by reducing intracellular superoxide radical generation and NF- κ B activation[J]. Transl Res, 2012, 160(2):114-124.
- [26] Tang F, Wu X, Wang T, et al. Tanshinone II A attenuates atherosclerotic calcification in rat model by inhibition of oxidative stress[J]. Vascul Pharmacol, 2007, 46(6):427-438.
- [27] 贾连群, 冯峻屹, 杨关林, 等. 丹参酮 II A 对 EA. hy926 细胞 TLR4/NF- κ B 炎症反应信号通路的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(5):337-340.
- [28] 王建新, 沈晓君. 丹参酮 II A 调控 NF- κ B 通路抗动脉粥样硬化实验研究[J]. 河南中医, 2013, 33(5):681-683.
- [29] Chang CC, Chu CF, Wang CN, et al. The anti-atherosclerotic effect of tanshinone IIA is associated with the inhibition of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and CX3CL1 expression[J]. Phytomedicine, 2014, 21(3):207-216.
- [30] Xu S, Little PJ, Lan T, et al. Tanshinone II-A attenuates and stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein-E knockout mice fed a high cholesterol diet[J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 515(1-2):72-79.
- [31] 黎洪展, 吕永恒, 陈琪, 等. 丹参酮 II A 对动脉粥样硬化大鼠 VCAM-1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(19):3736-3737.
- [32] Liu X, Guo CY, Ma XJ, et al. Anti-inflammatory effects of tanshinone IIA on atherosclerotic vessels of ovariectomized ApoE mice are mediated by estrogen receptor activation and through the ERK signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5):1744-1755.
- [33] 周娟, 王守涛, 何晓静, 等. 丹参酮 II A 静脉乳剂对大鼠血液流变学及血栓形成的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2):144-147.
- [34] 徐筱跃. 丹参酮 II A 对免疫性血管炎、血小板及凝血活性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17):4201-4203.
- [35] 杨涓, 董江川, 李大主, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对冠心病患者血小板功能的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(15):1294-1296.
- [36] Wu LC, Lin X, Sun H. Tanshinone IIA protects rabbits against LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(10):1254-1259.
- [37] 吴江, 井贵平. 丹参酮 IIA 磺酸钠对脑梗死血液指标的影响及疗效评价[J]. 中国医学创新, 2011, 20(20):19-21.
- [38] Yang L; Zou X; Liang Q; Chen H; Feng J; Yan L; Wang Z; Zhou D; Li S; Yao S; Zheng Z. Sodium tanshinone IIA sulfonate depresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through MEK/ERK pathway. ExpMol Med 17:65 [J]. Experimental & Molecular Medicine, 2007, 39(1):65-73.
- [39] 周亚光, 屠恩远, 王照华, 等. 丹参酮 II A 对压力超负荷大鼠心肌肥厚及 MAPK 通路的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2010, 39(1):29-32, 36.
- [40] Jiang FL, Leo S, Wang XG, et al. Effect of tanshinone IIA on cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis in spontaneously hypertensive rats[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(6):1517-1521.
- [41] 王诗才, 陈太军, 黄美松, 等. 丹参酮 II A 对自发性高血压大鼠左心室心肌肥厚及心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7):694-698.
- [42] 余良主, 石春蓉. 丹参酮 II A 对高血压大鼠左心室肌肾素-血管紧张素系统不同成分表达量的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8):1468-1472.

(2016-07-20 收稿 责任编辑:王明)