

# 丹参在肝脏疾病防治中的应用及作用机制研究进展

尹爱武<sup>1\*</sup>, 高鹏飞<sup>2</sup>

<sup>1</sup>湘潭医卫职业技术学院 医技学院,湘潭 411104; <sup>2</sup>大理大学 药学院,大理 671000

**摘要:**丹参为唇形科多年生草本丹参 *Salvia miltiorrhiza* Beg. 的干燥根及根茎。临床与药理学研究发现丹参对胆汁淤积性肝损害、免疫性肝损害、肝纤维化、肝癌、药物性肝损伤等多种肝病具有防治作用。本文对丹参在肝脏疾病防治中的应用及作用机制进行了全面综述,以期为丹参相关保肝药物的开发及临床合理用药提供理论指导。

**关键词:**丹参;保肝作用;作用机制;研究进展

中图分类号:R282.7

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)6-1057-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.6.020

## Research progress in application and mechanism of Danshen in the prevention and treatment of liver disease

YIN Ai-wu<sup>1\*</sup>, GAO Peng-fei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical Technology, Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan 411104, China;

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China

**Abstract:** Danshen is the dry roots and rhizomes of perennial herbs of Labiate plants of *Salvia miltiorrhiza* Beg. It had been found that Danshen had showed better effects for the prevention and treatment of cholestatic liver damage, immune liver damage, liver fibrosis, liver cancer and drug-induced liver injury in clinical and pharmacological studies. It was reviewed in this article that the applications and mechanism studies of Danshen for the prevention and treatment of liver disease, which will be helpful for the developing of liver-protecting drugs from Danshen and providing guidelines for clinical rational drug use.

**Key words:** Danshen; hepatoprotective effect; mechanism; research progress

丹参为唇形科多年生草本丹参 *Salvia miltiorrhiza* Beg. 的干燥根及根茎。其具有活血调经,凉血消痈,祛瘀止痛,除烦安神的功效。现代药理学研究表明丹参中丹参酮ⅡA (tanshinone ⅡA, Tan ⅡA)、隐丹参酮、多糖、丹参素、丹酚酸等具有多种生物学活性,包括心肌保护<sup>[1]</sup>、降血糖<sup>[2]</sup>、抗肿瘤<sup>[3]</sup>等。

肝脏疾病作为全球普遍性疾病,其严重威胁了人类的健康。其主要包括病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、肝硬化和肝癌等。近年来,丹参被广泛用于肝病的防治当中,国内外学者就丹参的保肝机制和临床应用进行了大量深入的研究。本文对丹参在肝脏疾病防治中的应用及保肝机制进行了综述,以期为丹参保肝类药物的研发与

临床运用提供理论指导。

### 1 丹参在肝脏疾病中的应用进展

#### 1.1 胆汁淤积性肝损伤

肝细胞及肝内外胆管异常可引起胆汁排泄障碍,进而诱发胆汁淤积性肝损伤。长期的胆汁淤积最终可导致肝硬化甚至肝功能衰竭,且患者预后较差<sup>[4]</sup>。动物学试验研究报道丹参多酚酸、丹参浸膏粉及丹参酮胶囊可以防治胆汁淤积性肝损伤。

Li<sup>[5]</sup>建立了胆汁淤积性肝损伤大鼠模型,用注射用丹参多酚酸盐治疗 7 天后,治疗组大鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血清碱性磷酸酶 (ALP)、γ-GT、总胆红素 (TBIL) 以及 TBA 水平显著低于对照组,且大鼠肝脏组织病理学结构得到显著改善。Peng<sup>[6]</sup>发现丹参浸膏粉可降低 1,4-二氢-2,4,6-三甲基 3,5-吡啶二甲酸二乙酯饲料 (DDC) 诱导胆汁淤积性肝损伤小鼠血清 AST、ALT、TBIL 水平和肝脏指数、肝组织 IL-1β

收稿日期:2020-10-22 接受日期:2021-02-08

基金项目:国家自然科学基金(81260676);云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项(2018FH001-097);云南省教育厅科学研究基金重点项目(2013Z154)

\*通信作者 Tel:86-015273287839;E-mail:yinaiwuj@163.com

含量、减少 NLRP3 阳性表达,且高剂量下丹参浸膏粉对减轻 DDC 诱导胆汁淤积性肝损伤效果更好。结果提示,其机制与抑制 NLRP3 炎症小体活化有关。Fan 等<sup>[7]</sup>研究丹参酮胶囊(主要成分为丹参的乙醇提取物)对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯(ANIT)所致小鼠肝内胆汁淤积性肝损伤防治作用,结果发现低、中剂量(50、125 mg/kg·d)丹参酮可改善肝脏病理变,显著降低血清 ALP、ALT、AST 的水平;但高剂量(250 mg/kg·d)对肝脏病理无明显改善,血清 ALT 和 AST 降低不明显,TBIL 和 ALP 反而升高。与模型组比较,去氧胆酸(DCA)、胆酸(CA)和石胆酸(LCA)在丹参酮低、中剂量组有所减少而高剂量组有所增加。结果提示,低剂量丹参酮对 ANIT 诱导的肝内胆汁淤积小鼠具有防治作用,而高剂量丹参酮则导致了肝损伤。

## 1.2 免疫性肝损害

免疫性肝损伤是导致慢性肝炎、肝纤维化和急性肝功能衰竭的重要因素之一。研究报道丹参多糖、Tan II A、丹参多酚酸盐有防治免疫性肝损伤作用。Wang 等<sup>[8]</sup>用脂多糖(LPS)和 D-氨基半乳糖建立小鼠免疫性肝损伤模型,发现丹参多糖对小鼠免疫性肝损伤有显著的保护作用。丹参多糖显著降低小鼠肝组织中 MDA、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量以及 ICAM-1 蛋白表达水平均显著降低,显著增强 SOD、GSH-Px 活性。丹参多糖缓解小鼠免疫性肝损伤的作用机制可能与其拮抗肝脏的脂质过氧化反应,降低肝脏中炎症细胞因子含量及抑制 ICAM-1 蛋白表达有关。此外,丹参多糖还可以通过抑制炎症通路 NF- $\kappa$ B 和趋化因子 CXCL-10 的活性从而降低炎症因子的释放以达到抑制炎症反应的发生,进而缓解 LPS 诱发的免疫性肝损伤<sup>[9]</sup>。对豆蛋白 A(Con A)所致的肝脏损伤小鼠,Qin 等<sup>[10]</sup>用 Tan II A 预防性给药 15 天发现,Tan II A 显著降低小鼠肝脏炎性细胞因子 IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的含量,增加抗炎性细胞因子 IL-10 的含量。其对免疫性肝损伤保护作用机制可能是降低淋巴细胞产生的炎性细胞因子和升高抗炎性细胞因子。丹参多酚酸盐可显著降低肝损伤小鼠血清中 AST、ALT 水平,抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,降低肝匀浆 MDA 含量、增强 SOD 活性。丹参多酚酸盐护肝作用机制可能与减少炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放有关<sup>[11]</sup>。

## 1.3 肝纤维化

肝纤维化是当今医学领域的难、热点之一,其是

各种慢性肝病发展至肝硬化的共同病理学基础<sup>[12]</sup>。肝纤维化与肝星状细胞(HSC)的激活有密切的关系。肝脏发生持续性损伤时,刺激细胞外基质(ECM)的生成,ECM 聚集在肝脏,形成纤维瘢痕,导致肝纤维化。HSC 是肝脏中产生 ECM 的主要细胞,其受到激活后转化为表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞。目前普遍认为 HSC 的激活是导致肝纤维化发展的关键环节。因此,抑制 HSC 的活化和促进其凋亡是逆转肝纤维化的重要途径。目前,多数学者认为肝纤维化早期是可以逆转的,但发展到肝硬化阶段则不可逆。

研究发现 Tan II A、丹参素、丹参多酚酸盐能对硫代乙酰胺、脂多糖、四氯化碳、IL-1 $\beta$  等多种外源性物质诱导的肝纤维化有防治作用。Peng<sup>[13]</sup>发现丹参在体内和体外通过激活肝自然杀伤细胞改善肝纤维化。Tan II A 能抑制肝 HSC 的活化,减少细胞外基质的生成,从而改善肝功能。Sun 等<sup>[14]</sup>研究了 Tan II A 对腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)肝纤维化小鼠的治疗作用,结果显示给药 3 周后,治疗组血清 LDH、ALT 含量显著降低,肝细胞凋亡指数降低,肝组织损伤显著改善;肝组织  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、Smad3、collagen I、FN 和 IGFBP7 的表达亦明显减少。结果提示 Tan II A 具有抑制肝星状细胞活化、减少 ECM 生成,改善肝功能的作用。其机制可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路,降低肝组织内胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的表达有关。

Tan II A 预处理脂多糖(LPS)刺激的大鼠 HSC,可明显抑制 HSC 中 NF- $\kappa$ B-P65 的核转位及蛋白表达,从而减弱炎症因子表达,进而抑制肝纤维化<sup>[15]</sup>。此外,Xu 等<sup>[16,17]</sup>发现 Tan II A 还能通过阻断 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路,减少 Smad2、Smad3 蛋白、TGF- $\beta$ 1 及 mRNA 的表达抑制 MAPK 信号通路,从而抑制 HSC 的活化。HSC 激活过程难以被逆转,促进其凋亡可以促进肝纤维化恢复。此外,Tan II A 可以激活 ERK-Bax-caspase 通路,释放线粒体细胞色素 C,从而诱导 caspase-3 裂解、抑制 Akt 的磷酸化,进而促进 HSC 的凋亡<sup>[18]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>研究了丹参素抗四氯化碳( $CCl_4$ )诱导的大鼠肝纤维化作用。研究结果显示,与模型组相比,丹参素组血清 AST、ALT、TBIL、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)和前胶原Ⅲ肽(PIIP)水平明显降低。丹参素可通过抑制炎症反应和氧化应激,其对  $CCl_4$  诱导的肝纤维化产生保护作用可能与其调节 Nrf2/HO-1 和

NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ 信号通路有关。同时丹参素也能够增强大黄素抗 CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化作用<sup>[20]</sup>,可通过抑制了 HSC 中 JNK 的磷酸化及 NF- $\kappa$ Bp65 的表达从而抑制活化的 HSC 增殖,促进 HSC 凋亡,降低胶原合成和分泌<sup>[21]</sup>。

Wu 等<sup>[22]</sup>研究了丹参多酚酸盐对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的防治作用及其作用机制。结果显示,给药 7 周后丹参多酚酸盐低、高剂量组(15、30 mg/kg)大鼠的肝脏胶原沉积,纤维化指标 LN、HA、PIHP 和 IV 型胶原(CI-V)均显著降低。肝组织 TIMP-1、平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、I 型胶原(collagen I)和 III 型胶原(collagen III)基因, TGF- $\beta$ 1、Smad2/3 组蛋白及磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的表达水平呈剂量依赖显著性地降低,而基质金属蛋白酶(MMP-1)基因及 Smad7 蛋白表达水平呈剂量依赖性显著地升高。结果显示,丹参多酚酸盐可以通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活起到抗肝纤维化作用。

丹酚酸 B(SalB)是目前丹参水溶性成分中研究最为深入的活性成分之一,其含量高,药理活性广泛。SalB 能减轻 CCl<sub>4</sub>、二甲基亚硝胺、日本血吸虫等诱导的大、小鼠肝纤维化。其可能的机制为调节 NF- $\kappa$ B 和抑制蛋白的表达<sup>[23]</sup>;通过抑制 TIMP-2 和 TGF- $\beta$ 1 表达<sup>[24]</sup>;通过增加 MMP-1 表达与抑制 TIMP-1 表达而促进肝纤维化的逆转<sup>[25]</sup>。临床研究显示,SalB 可显著逆转乙肝患者的肝纤维化,在改善血清 HA、IV-C、LN、PⅢP 指标方面及降低超声成像分数方面要优于 IFN- $\gamma$ <sup>[26]</sup>。

## 1.4 肝癌

肝癌是一种发病率与死亡率极高的恶性肿瘤。在我国肝癌已成为继胃癌、肺癌后的第三大恶性肿瘤,其发病机制较复杂,与多种信号通路密切相关。丹参通过阻制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移等环节防治肝癌。

### 1.4.1 阻制肿瘤细胞周期

许多肿瘤细胞经化疗后表现出细胞周期阻滞,或停止在细胞周期的中间过程。丹参对肿瘤细胞的调控可分为 G1、非 G1 周期调控。Tan II A 可抑制肝癌细胞的增殖,在 G2/M 期抑制肝癌 HeP-J5 细胞的增殖<sup>[27]</sup>;可抑制肝癌细胞中 cyclin D1 及其激酶 CDK6 的表达,将细胞阻滞在 G0/G1 期,且抑制作用呈剂量依量性<sup>[28]</sup>;可通过阻滞细胞周期于 G0/G1 和 G2/M 期,从而抑制人肝细胞癌细胞系的增

殖<sup>[29]</sup>。Jeon 等<sup>[30]</sup>研究发现,Tan II A 处理后的肝癌 HepG2 细胞生长受到抑制,其作用机制可能是 Tan II A 抑制细胞色素 P450 2J2 的表达,抑制 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路及减少表皮生长因子受体磷酸化来抑制 HepG2 细胞增殖。

隐丹参酮是(CPT)从丹参中提取的单体化合物。其对肿瘤细胞有细胞毒的作用,能抑制肿瘤细胞增殖,并可诱导肿瘤细胞分化和促进肿瘤细胞凋亡。Wang<sup>[31]</sup>认为 CPT 促使 HepG2 肝癌细胞凋亡可能是通过激活 P53 基因来实现。不同浓度的 CPT 对肝癌 HepG2 细胞株进行刺激,24 h 后 MTT 比色法检测其 OD 值。结果 CPT 对肝癌 HepG2 细胞有显著的抑制作用,隐丹参酮的半抑制浓度:IC<sub>50</sub> = 94.6  $\mu$ M,抑制作用与剂量呈正相关。同时经半定量 RT-PCR 检测肝癌 HepG2 细胞中 P21 和 P53 的 mRNA 表达量。结果显示 CPT 对 P53 基因的刺激效果比较明显,但对 P21 基因的刺激效果不明显。P53 蛋白作为一种肿瘤抑制蛋白,能影响编码细胞周期相关蛋白基因的表达来控制细胞周期 G1 的停滞。

### 1.4.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是指机体细胞在生理或病理状态下发生有序、主动的非炎症性死亡。它是生物体内一种正常的生物学现象,其在维持内环境稳定及促进生物体进化、系统发育等方面均起着关键的作用。肿瘤的发生与细胞凋亡过程异常有关。诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药发挥作用的重要机制之一。Tan II A 可诱导人类肝细胞癌 HepG<sub>2</sub> 细胞凋亡,经 Tan II A 处理后,FLIPS 被下调,形成半胱天冬酶 8 的同二聚体,作用于 RIP3、RIP1 和 MLKL,从而导致其坏死性凋亡,同时 Tan II A 可诱导对 Necrostatin-1 抑制,从而增强对 HepG2 细胞的毒性作用,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[32]</sup>;或抑制 Bcl-2 蛋白来激发 HepG2 细胞凋亡来抑制 HepG2,其抑制作用与 Tan II A 的剂量呈正相关<sup>[33]</sup>。Xie 等<sup>[34]</sup>发现 miR30b-P53 可能是参与 Tan II A 诱导 HepG2 细胞凋亡的另一通路,Tan II A 能显著抑制 miR30b,从而诱导了下游分子 P53 的表达,上调 P53 蛋白表达水平。Hu 等<sup>[35]</sup>发现丹参水提取物能激活半胱天冬酶-3 和 9 通路和 B 细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)家族,抑制 HepG2 细胞的增殖并促进其凋亡,从而起到抗癌作用。

### 1.4.3 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

抑制肿瘤细胞的侵袭和转移是肿瘤治疗能否成功的关键步骤。侵袭和转移是指恶性细胞从原发部

位脱离,进而侵犯临近正常组织、器官并转移到远处部位形成继发瘤的过程。肿瘤细胞具有很强的侵袭、迁移能力,因此恶性肿瘤治疗后易出现复发及转移。这也是导致肿瘤患者死亡的重要原因。抑制肿瘤细胞侵袭及迁移也是目前研究治疗肿瘤的重要方向。

近年发现高迁移率族蛋白 1(HMGB1)与肿瘤细胞的生长、浸润和转移有着密切关系。HMGB1 作为一种抗凋亡结合蛋白,其在稳定核小体结构,调节基因转录,调节增殖、迁徙、生存等细胞生命活动中发挥重要作用。HMGB1 的过度表达可抑制细胞凋亡,从而导致肿瘤的发生。肿瘤的生长、侵袭、转移与肿瘤新生血管生成密切相关。肿瘤组织通过分泌血管形成的细胞因子从而诱导新生血管形成。血管内皮生长因(VEGF)是目前已知作用最强的血管生成诱导因子,其过度表达能诱导肿瘤组织新生血管形成,能加速肿瘤细胞的生长、侵袭、转移。HMGB1 可促进血管内皮细胞的增加并诱导 VEGF 的表达,抑制 HMGB1 的表达可抑制新生血管的形成。Wang 等<sup>[36]</sup>研究 Tan II A 对 SD 大鼠移植性肝癌的抑制作用,大鼠移植性肝癌肿瘤后灌胃 Tan II A (45、15 mg/kg)12 天后发现,Tan II A 能显著降低肿瘤体积,其机制可能是抑制了 HMGB1、VEGF 的表达。Tan II A 对肝癌细胞 HepG<sub>2</sub> 细胞的增殖、侵袭和迁移具有明显的抑制作用,Sun 等<sup>[37]</sup>发现 Tan II A 同时能抑制 P-Akt 表达,降低 P-Akt/Akt 比率,促进 PTEN 蛋白表达,其可能机制与调控 Akt/PTEN 通路有关;或通过降低金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的表达,阻断核因子 κB 信号转导途径<sup>[38]</sup>。

## 1.5 药物性肝损伤

药物性肝损害是指在用药过程中因药物本身及代谢产物,或患者体质原因(耐受性降低或敏感性增高)而引起的肝脏损伤。其是临床常见的药物不良反应,约占药物不良反应总数的 10%~15%。目前有少数研究报道了丹参具有防治药物性肝损害作用。

Han 等<sup>[39]</sup>研究了丹参多糖对四氯化碳所致鸡肝损伤的保护作用。结果显示,在体外试验中,丹参多糖组鸡肝细胞生长良好,形态正常,ALT、AST、丙二醛(MDA)的含量下降,谷胱甘肽(GSH)、细胞色素 P450(CYP450)含量上升。体内试验显示,给药 14 天后,丹参多糖组鸡血清总蛋白,白蛋白,GSH 显著的显加。Guan 等<sup>[40]</sup>研究 Tan II A 对雷公藤甲素所致小鼠急性肝损伤的保护作用及相关机制。给药

7 天后,结果显示 Tan II A 组(10 和 30 mg/kg)小鼠血清 ALT、AST 和 LDH 活力显著降低;肝组织 GST、GSH、CAT 及 SOD 显著升高,MDA 显著降低;肝组织病理改变也明显减轻;肝组织细胞核内的转录因子 NF-E2 相关因子(Nrf2)及下游靶基因 NQO1、GCLC 和 HO-1 mRNA 表达水平显著升高,且表达水平随剂量加大而升高。Nrf2 是外源性有毒物质和氧化应激的感受器,当机体受到外源性药物急性毒性时,细胞内产生大量氧自由基,从而诱导 Nrf2 的表达,进一步驱动下游靶基因的表达,从而在一定程度上机体发挥自身防御保护作用。结果表明,Tan II A 对雷公藤甲素所致急性肝损伤有保护作用与其激活 Nrf2/ARE 通路有关。

药物性肝损害是抗结核治疗过程中最主要的药物不良反应。老年患者因肝功能的减退,在结核病化疗过程中更易发生肝损害,据报道肝损害发病率达 30%,且易出现急性肝坏死。因此预防结核化疗过程中肝损害有重要的意义。Luo 等<sup>[41]</sup>研究了还原型谷胱甘肽联合 Tan II A 磺酸钠治疗老年肺结核药物性肝损害的临床疗效。结果发现还原型谷胱甘肽联合 Tan II A 磺酸钠用药时患者肝功能指标 ALT、AST、TBIL 较单纯还原型谷胱甘肽治疗组均显著降低。两组的治疗总有效率分别为 93.33%、76.67%。Tan II A 磺酸钠与还原型谷胱甘肽联合用药时,可以产生效叠加效应,值得作为一线用药方案推广。Chen<sup>[42]</sup>临床研究得出相似结论,丹参可以增强护肝作用。在丹参联合凯西莱治疗药物(化疗、精神类及抗结核药物)性肝损害中,经 2 周治疗后,丹参联合凯西莱组血清 AST、ALT 及 TBIL 水平均低于对照组(凯西莱组)。

## 2 总结与展望

丹参具有广泛而复杂的药理活性,有抗肿瘤<sup>[43]</sup>、抗氧化<sup>[44]</sup>、抗消化性溃疡<sup>[45]</sup>、抗炎<sup>[46]</sup>、降血脂<sup>[47]</sup>、保护心肌<sup>[48]</sup>、保护肾脏<sup>[49]</sup>等作用。其中报道丹参在防治肝脏纤维化、肝癌中的应用相对较多。目前有关丹参防治药物性肝损伤的文献报道较少,且机制研究不够深入。

近年来研究表明,肝纤维化的病理过程是可逆的,在肝纤维化的早期阶段只要合理治疗,肝纤维化完全可以逆转,其进程可以缓解甚至治愈。中药具有多成分与多环节作用特点,它能作用于肝纤维化形成的不同阶段,抗肝纤维化方面明显优于西药,且毒副作用较少,已成为国内外所共识。目前丹参在防治肝病研究中主要集中在防治肝癌上,对于其抗

肝纤维化的研究相对较少,而肝纤维化是各种慢性肝病的必要途径,进一步研究丹参的抗肝纤维化作用具有重要的意义。丹参目前在抗肝纤维化方面已取得良好疗效,显示出很大的优势和良好前景,关于其抗肝纤维化的确切机制研究将成为今后研究的重点。

现有手术和化疗在肝癌治疗上均存在一定弊端。传统中药在提高患者生存质量、控制病情发展和改善症状等方面的优势日渐突显。丹参通过调控信号通路、阻制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤细胞侵袭和迁移等环节防治肝癌,并表现出一定的抗癌活性。但目前主要还是停留在以个别肝癌细胞系为对象的体外研究试验阶段或啮齿动物模型,所用对象大多数仅限于离体培养的肝细胞或大小鼠,针对其他肝癌细胞系以及其他动物试验的抗肿瘤作用较少,作用机制还不够深入。因此在探究丹参的抗肝癌方面加强动物学试验研究,借助网络药理学、分子生物学等现代手段对研究其作用机制有重要的意义。

## 参考文献

- 1 Song QT. Mechanisms underlying the effects of salvianic acid A on cardiovascular protection:possible involvement of calcium concentration regulation and inhibition of oxidative stress and inflammation[D]. Shijiazhuang:Hebei Medical University(河北医科大学),2018.
- 2 Fang LH, et al. Anti-diabetic effect of salvianolic acid A and the possible mechanisms in rats with diabetes mellitus[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志),2011,20:2063-2068.
- 3 Su G, et al. The role of mitochondrial pathway in tanshinone II A induced apoptosis of hela cells[J]. Med J Qilu(齐鲁医学杂志),2013,28(1):23-24.
- 4 Chinese Society of Hepatology, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of cholestasis liver diseases(2015)[J]. Chin J Gastroenterol(胃肠病学),2016,26(1):39-51.
- 5 Li SN, et al. Salvianolate injection prevented cholestatic liver injury by regulating the NF-κB/IκB and P38 MAPK signaling pathways[J]. Centr South Pharm(中南药学),2019,17:332-337.
- 6 Peng Y, et al. Salvia miltiorrhiza ameliorates cholestatic liver injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med(上海中医药大学学报),2019,33(1):66-70.
- 7 Fan YJ, et al. Effects of Danshentong capsules on intrahepatice cholestasis liver injury in mice induced by ANIT[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2017,52(15):1331-1336.
- 8 Wan X, et al. Effects of Salvia miltiorrhiza polysaccharide on peroxidation index, inflammatory cytokines and ICAM-1 in immunological liver injury in mice[J]. Chin J Vet Sci(中国兽医学报),2019,39:745-750.
- 9 Han C, et al. The mechanism of Salvia miltiorrhiza polysaccharide relieving immune liver injury[J]. Chin J Vet Sci(中国兽医学报),2018,38(9):1761-1765.
- 10 Qin XY, et al. Role of cytokines in tanshinone II A protecting against immune-mediated liver injury in mice induced by concanavalin A[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2010,45:264-267.
- 11 Xie J, et al. Protective effect of salvianolate in mice with immune liver injury induced by concanavalin A [J]. J Chin Med Mater(中药材),2017,40:2686-2688.
- 12 Hang D. Effect of reversine on experimental hepatic fibrosis model in rats[D]. Guangzhou:Guangzhou Medical University(广州医科大学),2012.
- 13 Peng Y, et al. Salvia miltiorrhiza ameliorates liver fibrosis by activating hepatic natural killer cells in vivo and in vitro[J]. Front Pharmacol,2018,9,762.
- 14 Sun RF, et al. Effect of tanshinone II A on hepatic fibrosis in mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志),2009,29:1012-1017.
- 15 Liu YW, et al. Inhibitory effect of tanshinone II A on rat hepatic stellate cells[J]. PLoS One,2014,9(7):1-10.
- 16 Xu F, et al. TGF-β/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. J Histochem Cytochem,2016,64(3):157-167.
- 17 Hak L, et al. Standardized Salvia miltiorrhiza extract suppresses hepatic stellate cell activation and attenuates steatohepatitis induced by a methionine-choline deficient diet in mice [J]. Molecules,2014,19:8189-8211.
- 18 Pan TL, et al. Explore the molecular mechanism of apoptosis induced by tanshinone II A on activated rat hepatic stellate cells [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2012, 2012, 734987
- 19 Wang R, et al. Anti-fibrotic effect of salvianolic acid on hepatic fibrosis in rats by targeting Nrf2/HO-1 and NF-κB/IκB signaling pathway[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志),2019,33(10):918.
- 20 Wu XD, et al. Effects of combination of emodin and tanshinol in hepatic fibrosis rats induced by carbon tetrachloride[J]. Tianjing J Tradit Chin Med(天津中医药),2018,35(2):143-146.
- 21 Wu ZH, et al. Effect of danshensu on JNK and NF-κB signal transduction of rat hepatic stellate cells induced by interleukin-1β[J]. J South Med Univ(南方医科大学学报),2009,29:914-917.
- 22 Wu C, et al. Anti-fibrotic effects of salvianolate on hepatic fi-

- brosis in rats by regulating TGF- $\beta$ 1/Smad and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2019, 39:670-675.
- 23 Wang R, et al. Inhibitory effects of salvianolic acid B on CCl4-induced hepatic fibrosis through regulating NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  signaling [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144:592-598.
- 24 Lu MQ, et al. Effect of salvianolic acid B on levels of TGF- $\beta$ 1, MMP-2 and TIMP-2 in rats with liver fibrosis [J]. World Chin J Digestol (世界华人消化杂志), 2007, 15: 3847-3851.
- 25 Guo EP, et al. Impacts of salvianolic acid B on matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in mice with schistosomiasis japonicum and hepatic fibrosis [J]. Shaanxi Med J(陕西医学杂志), 2014, 43:259-261.
- 26 Liu P, et al. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8:679-685.
- 27 Cheng CY, et al. Tanshinone II A inhibits Hep-J5 cells by increasing calreticulin, caspase 12 and GADD153 protein expression [J]. Int J Mol Med, 2010, 26:379-385.
- 28 Ren X, et al. Tanshinone II A induced cell death via miR30b-P53-PTPN11/SHP2 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 796:233-241.
- 29 Yuan SL, et al. Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone II A on human hepatocellular carcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10:2024-2028.
- 30 Jeon YJ, et al. Inhibition of cytochrome P450 2J2 by tanshinone II A induces apoptotic cell death in hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 764:480-488.
- 31 Wang T. The antitumor mechanism of cryptotanshinone in human HepG2 cells [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology(华中科技大学), 2007.
- 32 Lin CY, et al. Simultaneous induction of apoptosis and necroptosis by tanshinone II A in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Cell Death Discov, 2016, 2:16065.
- 33 Guo WQ. Anti-inflammatory and anti-cancer mechanisms of cryptotanshinone and tanshinone II A [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology (华中科技大学), 2008.
- 34 Xie BB, et al. Study on tanshinone II A induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells through miR30b-P53 signal pathway [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2017, 40: 1718-1721.
- 35 Hu S, et al. Antitumor effects of chi-shen extract from *Salvia miltiorrhiza* and *Paeoniae Radix* on human hepatocellular carcinoma cells [J]. Acta Pharm Sin, 2007, 28:1215-1223.
- 36 Wang XL, et al. The inhibitive effect of tanshinone II A on implanted hepatoma in rats [J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2011, 11:2062-2064.
- 37 Sun YH, et al. Protective effect and mechanism of tanshinone II A on hepatocellular carcinoma [J]. Clin J Med Offic(临床军医杂志), 2019, 47:895-898.
- 38 Xu YX, et al. Tanshinone II A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. Tumori, 2009, 95:789-795.
- 39 Han C, et al. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* polysaccharides on liver injury in chickens [J]. Poultry Sci, 2019, 98:3496-3503.
- 40 Guan CW, et al. Tanshinone II A protects against triptolidine-induced liver injury via Nrf2/ARE activation [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2013, 48:1397-1402.
- 41 Luo XW, et al. Chen TL. Tanshinone II A sulfonate combined with reduced glutathione treatment efficacy of drug induced liver injury in elderly patients with pulmonary tuberculosis [J]. Public Med Forum Mag(基层医学论坛), 2017, 21 (32):4438-4439.
- 42 Chen J. Observation of curative effect of *Salvia miltiorrhiza* combined with tiopronin in the treatment of drug-induced liver injury [J]. China Health Ind(中国卫生产业), 2011, 8 (2):47.
- 43 Li FY, et al. Prevention of tanshinone II in lung cancer cells transferring by two kinds of mouse models [J]. Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志), 2019, 33 (10):899.
- 44 Qiu Z, et al. Effects of different environmental sweating on active components and antioxidant activity of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2017, 29: 1712-1716.
- 45 Qiao PT, et al. The curative effect and mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in the treatment of peptic ulcer [J]. J Changzhi Med Coll(长治医学院学报), 2003, 17(4):261-262.
- 46 Lin J, et al. Anti-inflammatory effect of tanshinone II A in vitro and in vivo [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2019, 34:292-298.
- 47 Lim C, et al. Effect of methanol extract of *Salvia Miltiorrhizae Radix* in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice [J]. Chin Med, 2017, 12:29.
- 48 Ma SY, et al. The influence of tanshinone II A on post-myocardial infarction atrial fibrillation in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2019, 17:1789-1794.
- 49 Chen G, et al. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* extract against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats [J]. Molecules, 2012, 17:1191-1202.