

丹参有效成分在治疗糖尿病及其并发症中的作用机制 研究进展

姚欣卉, 肖洪彬, 卞敬琦*, 牛雯颖*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150000)

[摘要] 糖尿病是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。长期代谢紊乱可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官慢性进行性病变,功能减退及衰竭,是糖尿病后期多系统并发症和死亡的主要原因。低不良反应风险和新的治疗策略仍然是糖尿病临床治疗有待开发的领域。丹参是传统中医中常用的草药之一,主要功效为活血祛瘀,近年来人们发现丹参在降血糖及联合治疗糖尿病并发症方面有好的表现,数据挖掘信息也表明活血化瘀药已经成为临床治疗糖尿病常用药味,而丹参使用频率更是排在首位,可见其疗效显著,而中药是复合成分、多靶点治疗,人们对其发挥治疗作用的有效成分愈加感兴趣并开展了广泛研究。文章总结了近年来实验验证的丹参提取物及其成分(丹参酮A,丹参酮B,丹参酮Ⅱ_A,丹参酮Ⅰ,原儿茶醛,多糖,总多酚酸)在各种糖尿病模型中具有改善糖脂代谢,提升糖尿病患者心脏功能,缓解糖尿病引起的运动和感觉神经功能缺陷,预防糖尿病性视网膜病变的发生,恢复糖尿病合并的肝、肾结构和功能损伤,帮助胰岛抵抗高糖诱导的萎缩空泡化的潜力,其可能通过抑制高血糖导致血管损伤与多元醇途径激活、减少晚期糖基化终末产物形成增加、抑制蛋白激酶C途径激活及己糖胺通路激活、缓解高血糖时线粒体电子传递链过氧化物产生过量引起氧化应激从而发挥治疗作用,为临床应用提供借鉴。

[关键词] 丹参;有效成分;糖尿病;实验研究;糖尿病并发症;作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0209-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210401

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210201.0847.001.html>

[网络出版日期] 2021-2-1 11:14

New Progress in Mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in Treatment of Diabetes and Its Complications

YAO Xin-hui, XIAO Hong-bin, BIAN Jing-qi*, NIU Wen-ying*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

[Abstract] Diabetes is a worldwide public health problem that seriously threatens human health. Long-term metabolic disorders, as the main cause of multi-system complications and death in the later stage of diabetes, can cause multi-system damage, leading to chronic progressive lesions in the eyes, kidneys, nerves, heart, blood vessels and other tissues and organs, as well as functional decline and failure. The low risk of side effects and new treatment strategies remain an area to be explored in clinical treatment of diabetes. *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SM) is one of the commonly used herbs in traditional Chinese medicine (TCM), with the main effect of activating blood circulation and removing blood stasis. In recent years, it has been found that SM shows good performance in lowering blood sugar and treating diabetes complications. Data

[收稿日期] 20201006(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703981,82074326);黑龙江省高校基本科研业务费支持计划项目(2017PT07);黑龙江中医药大学科研基金项目(2019M39)

[第一作者] 姚欣卉,硕士,从事方剂配伍规律及作用机制研究,E-mail:2056471168@qq.com

[通信作者] *卞敬琦,博士,实验师,从事中药药理学研究,Tel:0451-82193410,E-mail:bianjingqi@163.com;

*牛雯颖,博士,研究员,从事中药药理学研究,E-mail:nwy012603001@126.com

mining information has also shown that the drugs of activating blood circulation and removing blood stasis are now common drugs in clinical treatment of diabetes, and SM has the highest use frequency, with significant curative effect. In addition, TCM is a kind of treatment with composite components and multiple targets, and so people are increasingly interested in its effective components and carry out extensive researches. This article summarized the experimental verification of SM extract and its components (tanshinone A, tanshinone B, tanshinone II_A, tanshinone I, protocatechuic aldehyde, polysaccharide, and total polyphenol acid) in various diabetes models in improving glucolipid metabolism, improving heart function in patients with diabetes, alleviating the motor and sensory deficits caused by diabetes, preventing the occurrence of the diabetic retinopathy, recovery of liver and kidney structure and function damage in diabetic patients, and helping to resist high sugar-induced atrophic cavitation potential. It may inhibit hyperglycemia-induced vascular injury with polyol pathway activation, reduce the formation of advanced glycation end products, inhibit protein kinase C pathway activation and hexosamine pathway activation, and alleviate oxidative stress caused by excessive production of peroxides in mitochondrial electron transport chain during hyperglycemia to play a role of treatment, and provide reference for clinical application.

[Key words] Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma; effective components; diabetes; experiment research; diabetic complication; mode of action

糖尿病(DM)是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。近年来随着我国经济的高速发展、生活方式优越和人口老龄化,肥胖率上升,我国DM患病率呈快速增长趋势。长期碳水化合物以及脂肪、蛋白质代谢紊乱可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官慢性进行性病变,功能减退及衰竭,是DM后期多系统并发症和死亡的主要原因。DM的病因和发病机制极为复杂,遗传因素及环境因素共同参与其发病。而其慢性并发症发病机制认为与遗传易感性、胰岛素抵抗、高血糖、低度炎症状态、血管内皮功能紊乱、血凝异常等多种因素有关。目前,除特殊情况外,没有完善的治疗DM的策略。低副作用风险和新的治疗策略仍然是一个有待开发的医疗领域。传统中药在相关方面占有一定优势,因为传统中药有相对低的成本效益,多靶点治疗方向和低风险的不良事件率。丹参作为传统中医中常用的草药之一,目前人们对其可能作为DM治疗的一种替代疗法越来越感兴趣。丹参为DM及其并发症的预防和治疗提供一种新的策略,这将促进对其潜在的抗DM化合物和组分的广泛研究,并探索这种草药作用机制。其抗DM疗效和安全性有待临床研究进一步提供科学依据。

丹参最早记录于《神农本草经》,具有活血祛瘀,宁心安神的功效,临床上多用于治疗瘀血所致

的心脑血管疾病。中医学对DM已有认识,属“消渴”的范畴。中医理论中消渴日久气阴两伤导致脉络瘀阻,是后期并发症形成的基本病机,且《黄帝内经》和《血证论》中也记载了瘀血可以导致消渴的发生,两者互为因果。近年来活血化瘀药物在治疗DM方面取得越来越多成效,其适用的临床适应证也随之增多。实验研究表明丹参不仅可以降低DM实验动物血糖,还能够改善氧化还原稳态,同时可以调控细胞凋亡通路、降低炎症反应来发挥治疗DM及其并发症的作用,如提升DM患者心脏功能,缓解运动和感觉神经功能缺陷、预防视网膜病变的发生,恢复DM合并的肝、肾结构和功能损伤,文章对近10年来丹参有效成分治疗DM及其并发症的作用机制研究情况进行总结,希望为丹参治疗DM临床应用提供参考。

1 对DM的血糖作用

丹参提取物及其成分的降血糖、降血脂作用已在动物实验中得到广泛研究。文章总结了关于丹参及其成分在DM啮齿类动物模型中应用的文献。其中,雄性SD大鼠和小鼠是最常用的评估丹参的降糖效果的啮齿动物,其DM模型通常是通过注射链脲佐菌素(STZ)建立的。丹参注射液剂量依赖性(0.06, 0.6, 1.4 mL·kg⁻¹,持续10周)降低了自发性DM小鼠的血糖水平^[1]。然而,其他实验的研究结果显示,腹腔注射0.78 mL·kg⁻¹的丹参56 d或0.5 mL·kg⁻¹和1 mL·kg⁻¹的丹参6周对STZ诱导的DM SD大鼠的血糖水平没有影响,但确实能显著增

加体质量^[2]。丹参注射液调节血糖的疗效差异可能与治疗剂量、动物模型和治疗时间的差异有关。此外,丹参的不同提取物也被证明在DM动物模型中具有降糖作用。丹参乙酸乙酯提取物(30 mg·kg⁻¹,持续18周)对STZ刺激的C57BL/6小鼠血糖升高有明显的缓解作用^[3]。丹参丙酮提取物(50, 100, 200 mg·kg⁻¹)剂量依赖性降低了给予3 g·kg⁻¹的淀粉和2 g·kg⁻¹的葡萄糖刺激的正常雄性大鼠短暂的血糖,并改善了葡萄糖耐量^[4]。丹参酚酸A治疗(0.4, 1.3 mg·kg⁻¹)15 d改善了四氧嘧啶(63 mg·kg⁻¹)诱导的雄性ICR DM小鼠的空腹血糖水平和进食后血糖,并减少了24 h食物和水的摄入量^[5]。提示长期给予丹参酚酸A可影响DM小鼠的血糖水平。丹参酚酸A的降糖作用也在2型DM雄性大鼠中得到证实,实验采用STZ(30, 35 mg·kg⁻¹)加高脂高糖饲料建立DM模型,丹参酚酸A灌胃剂量为1 mg·kg⁻¹或3 mg·kg⁻¹^[6]。丹酚酸B也被证明具有良好的控制血糖水平的能力。研究表明丹酚酸B在100 mg·kg⁻¹条件下连续8周可降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的空腹血糖水平,改善葡萄糖和胰岛素耐受性,并减轻体质量^[7]。不同给药途径的丹参酚酸B对不同动物模型的糖脂代谢均具有控制作用,STZ刺激的雄性Wistar大鼠腹腔注射20, 40 mg·kg⁻¹持续3周^[8];雄性C57BL/KsJ-db/db小鼠50, 100 mg·kg⁻¹连续6周灌胃^[9]。GONG等^[10]首次报道丹参酮Ⅱ_A(35 mg·kg⁻¹灌胃9周)改善高脂饮食(HFD)损伤雌性C57BL/6J小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素耐量。丹参酮Ⅰ(120 mg·kg⁻¹)已被证明可以控制HFD和STZ刺激大鼠的血糖^[11]。原儿茶醛(25 mg·kg⁻¹连续8周)^[12],丹参多糖(50 mg·kg⁻¹连续2周和100 mg·kg⁻¹连续2周)^[13]和总多酚酸(87 mg·kg⁻¹连续28 d)^[14]对DM大鼠也有降糖作用。

越来越多的证据支持丹参及其成分(丹参酮A, 丹参酮B, 丹参酮Ⅱ_A, 丹参酮Ⅰ, 原儿茶醛, 多糖, 总多酚酸)在各种DM动物模型中具有改善糖代谢的潜力。然而,由于丹参及其提取物的不同剂量、动物模型、疗程、给药途径、来源等因素的影响,评价丹参及其成分在DM治疗中的作用并不容易。因此,对其降血糖作用的评价尚需进一步研究,为其临床应用奠定基础。

2 对DM合并心脏病作用

DM合并心脏病是DM并发或伴发的心脏血管系统的病变,涉及心脏大、中、小、微血管损坏,心脏微血管内皮增生和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛

性坏死,诱发心力衰竭和心律失常等;而大血管病变中动脉粥样硬化主要侵犯主动脉和冠状动脉,引起冠心病。慢性持续高血糖、胰岛素抵抗以及随后的血脂异常可能引起心肌梗死和慢性压力超负荷等多种病理改变最终导致心力衰竭^[15]。越来越多的证据表明DM患者患心肌病和心血管疾病的风险增加了2~3倍^[16]。丹参通过多种途径被证明具有控制血压、改善脂质代谢、增加内皮依赖性血管舒张的作用。丹参注射液通过抑制DM患者Kruppel样因子10(KLF10)的表达,减轻KLF10对血红素氧化酶1(HO-1)基因表达的抑制,进而促进HO-1表达的上调,减少活性氧(ROS)生成,对高糖环境下的血管平滑肌细胞发挥抗氧化作用^[17]。血管平滑肌细胞的增殖和迁移在DM相关血管并发症的发生发展中起着重要作用。最近,微小核糖核酸(microRNAs)被认为参与了血管疾病的发病机制。丹参酮Ⅱ_A部分通过人动脉平滑肌细胞中miR-21-5p介导的原肌球蛋白1下调从而抑制高糖诱导的细胞增殖和迁移来达到保护作用^[18]。高糖条件下氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的刺激激活了内皮细胞内在的凋亡通路。丹参酚酸B显著且剂量依赖性地降低了ox-LDL和高糖诱导的凝集素样ox-LDL受体1,并降低了线粒体ROS的产生和线粒体DNA的表达。此外ox-LDL和高糖激活了参与细胞凋亡和线粒体自噬的Rho激酶1(ROCK1)通路,而丹参酚酸B抑制动力相关蛋白1(drp1)和线粒体分裂蛋白1(FIS1)水平的增加,显著降低了ROCK1蛋白水平,发挥对高糖条件下内皮细胞功能的保护作用^[19]。

丹参还具有改善DM患者心脏功能的能力。慢性持续高血糖可能导致舒张和收缩功能障碍和心脏功能下降^[20]。特征是心肌弹性和收缩力降低,左心室肥厚,细胞外基质(ECM)过度积累。丹参酮Ⅱ_A注射液可通过降低葡萄糖调节蛋白78和C/EBP同源蛋白的表达,提高STZ诱导的DM大鼠超氧化物歧化酶活性,抑制内质网应激信号通路,恢复心肌细胞中线粒体嵴缺失、线粒体基质肿胀和肌原纤维紊乱,从而改善心脏功能^[21]。心肌成纤维细胞在高糖(25 mmol·L⁻¹)环境下细胞增殖和胶原合成增加,丹参酮Ⅱ_A可能通过激活红系衍生的核转录相关因子2(Nrf2),抑制生长转化因子-β₁(TGF-β₁)的生成和Smad2/3蛋白的磷酸化,抑制心肌成纤维细胞中TGF-β₁/Smad信号通路,从而降低高糖介导的胶原合成^[22]。丹参酚酸B增强人动脉平滑肌细胞中胰岛素样生长因子结合蛋白3启动子基因甲基化,诱

导其在缺氧状态下的核易位,降低了高糖诱导的蛋白表达,诱导细胞外信号调节蛋白激酶和蛋白激酶B的磷酸化,增强细胞增殖,激活内皮细胞中的血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)/VEGFA信号,促进DM性心肌病血管生成,减轻心脏纤维化和心脏重构^[23]。隐丹参酮通过抑制转录信号转换器和激活因子3途径,调节DM心肌纤维化大鼠基质金属蛋白酶9和结缔组织生长因子的表达抑制纤维化,改善受损的心脏功能^[24]。隐丹参酮抑制白细胞浸润和重组人趋化因子1(CXCL1),CXCL2表达,也能提高血管密度和血管内皮生长因子,血管生成素-1,人磷酸化内皮型一氧化氮合酶的表达水平,促进了内皮细胞的形成。此外,隐丹参酮可促进成纤维细胞转化,抑制基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9表达以增强ECM重构^[25]。丹参有效成分如丹参酮Ⅱ_A,丹参酚酸B,隐丹参酮通过发挥抗炎和抗氧化作用,减轻ECM积累,促进血管以及内皮细胞的再生,为治疗DM相关性心脏纤维化的临床应用提供了机制基础。

3 对DM周围神经病变作用

DM周围神经病变是由DM微血管病变所造成,发生机理主要是神经末梢出现了脱髓鞘变化以及微循环障碍,其部分原因是ROS过量产生和细胞凋亡^[26]。在持续高糖(50 mmol·L⁻¹)^[27]或间歇性高糖(5.6, 50 mmol·L⁻¹每8 h改变1次)中^[28],丹参酚酸B(0.1, 10 μmol·L⁻¹)通过调节含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶可剂量依赖性地减弱ROS的生成。此外,丹参酚酸A可通过降低丙二醛(MDA)和晚期糖基化终末产物(AGEs)水平,降低氧化应激,增加超氧化物歧化酶活性,从而改善DM神经病变^[29]。持续高血糖可引起痛觉过敏和坐骨神经损伤。丹参酚酸A(1 mg·kg⁻¹)被证实可以提高DM大鼠足跖疼痛阈值,降低坐骨运动神经传导速度。丹参酚酸A治疗可增加腺苷磷酸活化蛋白激酶(AMPK),过氧化物酶体增殖活化受体-辅激活因子1α,去乙酰化酶3和神经元性一氧化氮合酶表达,从而减弱DM大鼠髓鞘紊乱和神经纤维损伤。DM周围神经病理疼痛是DM周围神经病变的常见表现。丹参酮Ⅱ_A治疗组大鼠脊髓背角中内质网应激通路因子的水平低于模型组大鼠,丹参酮Ⅱ_A通过调节脊髓背角神经回路缓解DM周围神经病理疼痛^[30]。有研究表明炎症参与了DM周围神经病理疼痛的发生和维持。给予STZ诱导的DM大鼠丹参酮Ⅱ_A(40 mg·kg⁻¹,每日1次,持续3周)治疗可以抑制其

背根神经节第4~6节段促炎细胞因子白细胞介素-1β(IL-1β),和白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达,增加了抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的水平,通过抑制炎症反应减轻实验性大鼠DM周围神经痛^[31]。另外,丹参酮Ⅱ_A(15, 60 mg·kg⁻¹)还可通过激活DM大鼠Nrf2/抗氧化反应原件(ARE)信号通路,同时抑制核转录因子-κB(NF-κB)信号通路,降低机械痛反射、热觉痛反射以及神经传导速度来缓解DM神经病变^[32]。总之,丹参成分,如丹酚酸A/B和丹参酮Ⅱ_A,能够消除DM引起的运动和感觉神经功能缺陷。这些改善可能归因于其抗凋亡和抗氧化特性。尽管丹参的抗DM神经病变功效在动物研究方面取得了显著的成效,但仍需要在人体临床试验中加以证实。

4 对DM的视网膜病变作用

DM性视网膜病变是最常见的DM并发症之一,DM患者机体长期处于高血糖状态造成视网膜微血管病变,主要表现为视网膜出血、硬物渗出、黄斑水肿和微动脉瘤^[33]。多种证据可以表明丹参在预防视网膜血管渗漏和神经血管破裂中发挥了积极作用。首先,丹参对DM视网膜病变治疗可能依据其抗炎功效。一项由JIN等^[34]做的实验研究表明,丹参酚酸B(10, 20 mg·kg⁻¹, 52周)剂量依赖性降低DM大鼠血清C反应蛋白、单核细胞趋化蛋白1,肿瘤坏死因子-α以及8-羟化脱氧鸟苷水平的增加,导致视网膜VEGF的表达和眼部液体减少,同时可改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良。在高葡萄糖(25 mmol·L⁻¹)培养基条件下,丹参酮Ⅱ_A显著下调VEGF和细胞间黏附分子的表达水平,对人视网膜内皮细胞的增殖、迁移和血管形成具有显著的抑制作用,且呈剂量依赖性^[35]。视网膜色素上皮(RPE)屏障的破坏可能在DM视网膜病变的发病机制中起重要作用。AMPK对光感受器和RPE功能有一些有益的影响,并改善视网膜异常状态。丹参酮Ⅱ_A可促进视网膜色素上皮细胞中AMPK在T172位点的磷酸化,活化AMPK/p300通路,同时阻止了NF-κB和具有组蛋白乙酰化酶活性的转录辅因子p300共存并显著抑制他们的结合,减少p300介导的NF-κB乙酰化,从而降低了高糖条件下RPE的单层渗透性,减轻高糖诱导的人视网膜色素上皮屏障损伤^[36]。其次,丹参可能表现出抗氧化特性。研究表明丹参注射液可以降低四氧嘧啶或STZ诱导的DM大鼠视网膜和眼部的MDA和谷胱甘肽(GSH)水平^[37]。AGEs在DM视网膜病变的发病中

起重要作用。甲基乙二醛(MGO)是一种葡萄糖衍生的二羰基中间体,是AGEs的主要前体。MGO通过诱导线粒体功能障碍和线粒体分裂对视网膜内皮细胞造成损伤。丹参酮Ⅱ_A(50 μmol·L⁻¹)治疗可增加乙醛酶1表达,从而提高了线粒体融合蛋白(Mfn1)和视神经萎缩蛋白(OPA1) mRNA水平,降低MGO培养的牛视网膜内皮细胞线粒体破碎程度,改善细胞存活率,保护其免受MGO介导的细胞功能障碍^[38]。在人晶状体上皮细胞中,原儿茶醛能抑制MGO介导的AGEs形成,阻断AGEs受体的表达,减轻MGO诱导的线粒体功能障碍和凋亡,对细胞损伤有一定的减轻作用^[39]。持续的高血糖引起AGEs和AGEs受体之间的相互作用,导致TGF-β₁表达增强,引起纤维化和晶状体浑浊^[40]。实验表明在人晶状体上皮细胞中发现原儿茶醛可以抑制TGF-β₁表达和Smad2/3磷酸化,减少AGEs的形成和AGEs受体表达,缓解高糖引起的视力障碍。在实验和临床研究中,丹参可能通过消除炎症和氧化应激反应,调节糖基化产物AGEs和TGF-β₁信号传导来预防DM视网膜病变的发生,然而由于眼部液体有限,临床难以监测视网膜VEGF情况,该指标的实际应用价值还需进一步探索。

5 对DM的肝脏作用

丹参可通过减少肝脏组织变性,局灶性坏死和淋巴细胞浸润,使DM损伤的肝功能恢复,进一步改善糖脂代谢和胰岛素抵抗。潜在的机制可能存在于以下方面。首先,使用丹参酮Ⅰ(60, 120 mg·kg⁻¹)可降低STZ和高脂饲养诱导的DM大鼠TNF-α, IL-6释放,并防止IκB激酶IKKα和IKKβ的磷酸化以及随后的NF-κB激活,从而抑制肝脏中胰岛素受体底物-1(IRS-1)的Ser307位点磷酸化,保护肝脏免受损伤^[11]。其次,丹参可以调节肝脏过氧化物酶增殖激活受体(PPARs)的表达。GONG等^[41]的实验表明,丹参酮Ⅱ_A可抑制DM小鼠肝脏中过氧化物酶增殖激活受体γ(PPARγ)脂溶酶相关基因表达,如脂肪细胞蛋白2,脂蛋白脂肪酶以及硬脂酰辅酶A去饱和酶1。此外,丹参酚酸B(50, 100 mg·kg⁻¹)可以增加db/db小鼠肝脏中的过氧化物酶体增殖物激活受体PPARα^[9]。再者,丹参可以通过调控AMPK途径保护DM损伤的肝脏,在雄性C57BL/KsJ-db/db老鼠中,丹参酚酸B(50, 100 mg·kg⁻¹)已被证实能促进Akt激酶在Thr308和Ser473位点磷酸化,并诱发肝脏AMPK在Thr172磷酸化和乙酰辅酶A羧化酶在Ser79磷酸化,增加肝

脏中磷酸化活化蛋白激酶蛋白、过氧化物酶体增殖物激活受体α磷酸化和乙酰辅酶A羧化酶蛋白表达^[9]。此外,丹参酚酸A(1×10⁻⁹~1×10⁻⁶ mol·L⁻¹)能够增加1型DM小鼠和2型DM大鼠三磷酸腺苷的产生和线粒体呼吸活性,以及降低HepG2细胞的线粒体膜电位,通过钙调蛋白依赖的蛋白激酶β/AMPK信号通路激活AMPK磷酸化改善肝脏和骨骼肌线粒体功能,增加ATP生成,同时降低基质金属蛋白酶,发挥抗DM作用^[42]。丹参还可以通过调节糖酵解和糖异生酶以及糖皮质激素受体的激活来缓解高血糖应激。丹参酚酸B(100 mg·kg⁻¹)被证明可以提高db/db小鼠糖酵解酶(丙酮酸激酶和葡萄糖激酶)的mRNA表达,降低糖异生酶(葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶)的mRNA表达^[9]。丹参可以通过调控硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)/NLRP3炎症小体通路,有助于消除氧化应激和炎症帮助恢复DM损伤的肝脏的功能。TXNIP是ROS产生和NLRP3炎症小体激活的内源性激活因子,可引发细胞氧化应激和炎症^[43]。TXNIP与水化合物反应元素结合蛋白(ChREBP)结合促进脂质合成和氧化应激发生^[44]。丹参多糖(50, 100 mg·kg⁻¹)和丹参酚酸A(8, 16 mg·kg⁻¹ 10周)被证明在高脂饲养诱导大鼠非酒精脂肪肝中增加过氧化氢酶, SOD和GSH过氧化物酶的活性以及降低MDA, TNF-α和IL-6的含量和肝脏的叔丁基过氧化氢^[45]。这些改变可能与TXNIP表达下调,ChREBP核易位和NLRP3炎症小体激活有关。综上所述,丹参提取物可以降低促炎因子数量,调控NF-κB炎症通路以及抑制PPAR相关基因表达,缓解肝脏中氧化应激和炎症反应,同时还能通过调节糖代谢相关酶活性来平衡肝糖原和血糖水平,从而缓解DM引起的肝脏损伤。

6 对DM的肾脏作用

DM血糖过高主要通过肾脏血流动力学改变以及代谢异常引致肾脏损害,可干扰肾小管、肾小球及其滤过屏障而引起肾功能障碍。目前,丹参证实可通过多种机制减少尿蛋白和血清尿素氮的排泄,抑制ECM的过量产生,从而发挥保护肾脏的作用。首先,丹参注射液(0.5 mg·kg⁻¹或1 mg·kg⁻¹持续6周)可通过抑制TGF-β₁/Smad通路,降低胶原蛋白和纤连蛋白的表达,从而改善肾小管和肾小球的肥大和扩张。进一步研究发现丹参注射液可提高SOD活性,降低ROS和MDA水平。此外,丹参注射液能抑制IκB/NF-κB信号通路,降低DM肾组织中

TNF- α , IL-1 β , IL-6等多种促炎因子的水平,表明其能通过抑制氧化应激、炎症反应和纤维化进展来改善DM肾病^[46]。腹腔注射丹参注射液可改善24 h尿蛋白排泄量增加,血清肌酐,血液尿素氮,减轻肾小球肥大、基质扩张、纤维化的超微结构异常,降低TGF- β_1 表达,AGEs和过氧化脂的积累,提高DM大鼠肾脏SOD和GSH过氧化物酶的活性,除此之外,丹参注射液还能部分恢复DM大鼠肾小管中大分子糖蛋白 megalin 的表达下降和肾小管重吸收功能^[47]。其次,慢性肾脏疾病的特点是肾纤维化,而纤维化是终末期肾衰竭的重要途径。根据以往的研究,高糖已被证明是最重要的纤维形成诱导剂。丹参酮Ⅱ_A逆转了高糖(30 mmol·L⁻¹葡萄糖)处理大鼠肾近端小管上皮细胞,平滑肌肌动蛋白升高和E钙黏蛋白降低^[48]。这些数据提示丹参酮Ⅱ_A可能通过上皮成纤维细胞分化途径抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞纤维化。因此,丹参酮Ⅱ_A可能被认为是治疗肾纤维化的肾保护剂。丹参可以通过调节Nrf2/kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1信号来减弱高糖损伤。最新研究支持持续高血糖会使Nrf2及其目标基因血红素加氧酶1和还原型辅酶Ⅰ/Ⅱ醌氧化还原酶表达,因此导致Keap1过量表达和随后的ROS生产过剩,引发DM肾病的发病和进展^[49]。DM小鼠和高葡萄糖刺激小鼠系膜细胞Keap1的mRNA和蛋白表达减少^[50],丹参的乙酸乙酯提取物证明通过增加Nrf2,HO-1和重组人NAD(P)H脱氢酶醌1的mRNA和蛋白表达对肾功能不全有保护作用。丹参提取物发挥保护肾脏功能的过程中,除了表现出抑制炎症和氧化应激反应外,还可以抑制TGF- β_1 /Smad通路降低纤连蛋白的表达,同时调控上皮成纤维细胞分化途径,达到减缓肾脏纤维化进程,而其调节Nrf2相关蛋白和基因表达的功效是值得研究的方向,相关实验数量不足,其作用机制还需要进一步实验证明。

7 对DM的胰腺作用

越来越多的证据表明,丹参可以保护胰岛在DM发病期间抵抗高糖诱导的萎缩、空泡化、中性粒细胞浸润和变性^[51]。丹参可以通过以下措施来发挥保护作用。首先,丹参可以改善氧化还原稳态。在STZ诱导的雄性SDDM大鼠中,丹参酚酸B(20, 40 mg·kg⁻¹)可使MDA水平,GSH和过氧化氢酶活性恢复到接近正常水平,从而降低胰岛细胞凋亡,保护胰岛数量和面积^[52]。其次,丹参可以抑制人胰岛淀粉样多肽(IAPP)的错折叠。IAPP在胰岛内的

聚集被证实是2型DM的致病因素^[53]。CHENG等^[54]研究发现,丹参酚酸B通过抑制IAPP的寡聚、纤维化和聚集,以及通过抑制胰岛淀粉样多肽诱导的膜破坏和线粒体损伤,来降低IAPP的细胞毒性,从而阻止IAPP的淀粉样变。丹参酚酸B能恢复细胞活力,抑制间歇性高糖诱导的大鼠胰岛素瘤细胞凋亡前蛋白表达上调、抗凋亡蛋白表达下调以及线粒体膜电位去极化。用其预孵育可以显著降低含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3和9的活性以及腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂解。此外,丹参酚酸B显著减弱了间歇性高糖诱导的氧化应激,细胞内活性氧和MDA水平显著下降^[55]。总之,丹参可以降低实验动物血糖,同时可以抑制IAPP聚集,从根源上阻断了致病因素伤害胰岛,恢复细胞活力,有望为临床治疗DM开辟新途径。

8 对DM其他并发症作用

DM可触发骨关节炎滑膜成纤维细胞(OASF)血管生成^[56],进一步增加了患骨关节炎的风险^[57]。TSAI等^[58]利用OASF证明,高糖可通过增加细胞核原癌基因表达和转录激活因子1活性促进VEGF表达。丹参酮Ⅱ_A可能通过阻断转录因子1活性和VEGF表达而阻止OASF新生血管形成。丹参酮Ⅱ_A双倍剂量治疗DM小鼠,对人胚肾细胞293肾素活性有抑制作用;下调了细胞血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)蛋白的表达,可以显著降低血清Ang-Ⅱ水平,减少骨Ang-Ⅱ的表达情况,从而提高小梁骨矿物质密度和近端胫骨表面的微观结构,增加远端股骨骨小梁面积^[59]。丹参酮Ⅱ_A对DM小鼠的骨质有一定的促进作用,可能为丹参酮Ⅱ_A治疗骨质疏松症及作为肾素抑制剂的药物开发提供参考。已知重组PGP9.5蛋白是一种泛素羧基末端羟化酶,存在于所有神经元和神经纤维中^[60]。丹参酚酸A通过抑制nNOS和AGEs的产生而增加PGP9.5蛋白的表达,从而改善DM大鼠的肠道运动^[61]。丹参多糖可以增强益生菌双歧杆菌V(BbV)和植物乳杆菌X(LpX)的功能,使促炎细胞因子TNF- α , IL-1 β , IL-6的mRNA浓度降低,调节DM肠道菌群稳态^[62]。丹参酮Ⅱ_A(2, 4 mg·kg⁻¹)通过减轻内质网应激的激活,减弱神经元凋亡,对STZ诱导的DM大鼠海马依赖性认知损伤具有神经保护作用。改善学习和记忆能力^[63]。丹参注射液5 mg·kg⁻¹治疗STZ(65 mg·kg⁻¹)诱发DM大鼠海马区丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1表达明显增加,对大鼠学习记忆能力下降有改善作用^[64]。综上所述,丹参不仅在缓解DM累及的心血

管疾病以及肝脏、肾脏等病理性改变有着显著的优势,而且有助于维护肠道菌群的稳态,同时也为骨质疏松的治疗提供了新方案,对于保护神经改善学习记忆能力有一定的效果,同时还需临床进一步应用加以验证。

9 总结

丹参是一味传统的活血化瘀药,而其在 DM 的临床治疗中有着很高使用率,虽然在中医理论中 DM 与血瘀互为因果,活血化瘀药也经常出现在治

疗方剂中,但其对患者血糖水平是否有影响目前还没有定论,动物实验表明丹参注射液及其有效成分制剂可以降低血糖,但缺乏相关的临床观察,大部分丹参有效成分治疗 DM 并发症的功效都是实验研究为主,实际应用中通常作为西药治疗的联合辅助用药以加强疗效,确实有一定的临床治疗效果,但具体利弊仍需长期广泛的患者使用情况加以总结,这有利于更好的评估并使用丹参中药制剂。见表 1。

表 1 丹参有效成分在治疗 DM 及其并发症中的作用机制
Table 1 Mechanism of effective components of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma in treatment of diabetes and its complications

作用方面	成分	作用机制
DM 血糖	丹参注射液,丹参乙酸乙酯提取物,丹参丙酮提取物,丹参酚酸 A,丹参酚酸 B,丹参酮 I ,原儿茶醛,丹参多糖,丹参总多酚酸组分	在各种 DM 动物模型中改善糖脂代谢
DM 合并心脏病	丹参注射液 丹参酚酸 B 丹参酮 II _A 隐丹参酮	抑制 KLF10 的表达,促进 HO-1 表达,减少 ROS 生成 抑制内皮细胞凋亡通路,激活 VEGFR2/VEGFA 信号 抑制 TGF-β ₁ /Smad 信号通路;下调 miR-21-5p 介导的原肌球蛋白 1,制细胞增殖和迁移 抑制纤维化,增强 ECM 重构
DM 周围神经病变	丹参酚酸 A 丹参酚酸 B 丹参酮 II _A	降低氧化应激,减弱髓鞘紊乱和神经纤维损伤 调节半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase)减弱 ROS 的生成 降低内质网应激通路因子水平;激活 Nrf2/ARE 信号通路,同时抑制 NF-κB 信号通路
DM 性视网膜病变	丹参注射液 丹参酚酸 B 丹参酮 II _A 原儿茶醛	降低视网膜和眼部的 MDA 和 GSH 水平 减少眼部液体和 VEGF 的表达;改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良 活化 AMPK/ p300 通路;增加乙醛酶 1 表达,提高 Mfn1 和 OPA1 mRNA 水平 抑制 TGF-β ₁ 表达和 Smad2/3 磷酸化
DM 肝脏	丹参酚酸 A 丹参酚酸 B 丹参酮 I 丹参酮 II _A 丹参多糖	激活钙调蛋白依赖的蛋白激酶β/AMPK 信号通路 增加 p-AMPK,PPARα 磷酸化和 p-ACC 蛋白表达 降低 TNF-α,IL-6,防止 IKKα 和 IKKβ 的磷酸化以及 NF -κB 激活 抑制肝脏中 PPARγ 脂溶酶相关基因表达 增加过氧化氢酶,SOD 和 GSH 过氧化物酶活性,降低 MDA,TNF-α,IL-6 和叔丁基过氧化氢
DM 胰腺	丹参酚酸 B	恢复 MDA,GSH 和过氧化氢酶活性,降低胰岛细胞凋亡,保护胰岛数量和面积;抑制 IAPP 的寡聚、纤维化和聚集,阻止 IAPP 的淀粉样变;减弱氧化应激
DM 其他并发症	丹参注射液 丹参酚酸 A 丹参酮 II _A 丹参酮 II _A	增加海马区丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 表达,改善学习记忆能力下降 抑制神经元型一氧化氮酶(nNOS)和 AGEs 的产生,增加 PGP9.5 蛋白的表达,改善 DM 大鼠的肠道运动 减轻内质网应激的激活,减弱神经元凋亡,对海马依赖性认知损伤具有神经保护作用 阻断转录因子 1 活性和 VEGF 表达,阻止骨关节炎滑膜成纤维细胞新生血管形成;抑制肾素活性,减少骨 ANG II 表达情况,提高小梁骨矿物质密度和近端胫骨表面的微观结构,增加远端股骨骨小梁面积

[参考文献]

[1] ZHANG L,DAI S Z,NIE X D,et al. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on retinopathy, 2013 [J]. Asian Pac J Trop Med,2013,6(2):145-149.

[2] XU L, SHEN P, BI Y, et al. Danshen injection ameliorates STZ-induced diabetic nephropathy in association with suppression of oxidative stress, pro-inflammatory factors and fibrosis, 2016 [J]. Int

• 215 •

- Immunopharmacol, 2016, 38: 385-394.
- [3] AN L, ZHOU M, MARIKAR F M M T, et al. Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma lipophilic fraction attenuates oxidative stress in diabetic nephropathy through activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2, 2017[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(7): 1441-1457.
- [4] CARAI M A, COLOMBO G, LOI B, et al. Hypoglycemic effects of a standardized extract of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma roots in rats, 2015[J]. Pharmacogn Mag, 2015, 11(44): 545-549.
- [5] QIANG G, YANG X, SHI L, et al. Antidiabetic effect of salvianolic acid A on diabetic animal models via AMPK activation and mitochondrial regulation, 2015 [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1): 395-408.
- [6] HOU B, QIANG G, ZHAO Y, et al. Salvianolic acid A protects against diabetic nephropathy through ameliorating glomerular endothelial dysfunction via inhibiting AGE-RAGE signaling, 2017 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(6): 2378-2394.
- [7] WANG P, XU S, LI W, et al. Salvianolic acid B inhibited PPAR γ expression and attenuated weight gain in mice with high-fat diet-induced obesity, 2014 [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(2): 288-298.
- [8] RAOUFI S, BALUCHNEJADMOJARAD T, ROGHANI M, et al. Antidiabetic potential of salvianolic acid B in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes, 2015[J]. Pharm Biol, 2015, 53(12): 1803-1809.
- [9] HUANG M Q, ZHOU C J, ZHANG Y P, et al. Salvianolic acid B ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in db/db mice through the AMPK pathway, 2016 [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(5): 933-943.
- [10] GONG Z, HUANG C, SHENG X, et al. The role of tanshinone II A in the treatment of obesity through peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonism, 2009 [J]. Endocrinology, 2009, 150(1): 104-113.
- [11] WEI Y, GAO J, QIN L, et al. Tanshinone I alleviates insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats through IRS-1 pathway, 2017 [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 352-358.
- [12] KIM Y S, KIM N H, LEE S W, et al. Effect of protocatechualdehyde on receptor for advanced glycation end products and TGF-beta1 expression in human lens epithelial cells cultured under diabetic conditions and on lens opacity in streptozotocin-diabetic rats, 2007[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 569(3): 171-179.
- [13] ZHANG W, ZHENG L, ZHANG Z, et al. Protective effect of a water-soluble polysaccharide from Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Bunge on insulin resistance in rats, 2012[J]. Carbohydr Polym, 2012, 89(3): 890-898.
- [14] HUANG M, XIE Y, CHEN L, et al. Antidiabetic effect of the total polyphenolic acids fraction from Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Bunge in diabetic rats 2012[J]. Phytother Res, 2012, 26(6): 944-948.
- [15] DE R S, ARCIDIACONO B, CHIEFARI E, et al. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links, 2018 [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, doi:10.3389/fendo.2018.00002.
- [16] EINARSON T R, ACS A, LUDWIG C, et al. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review, 2018[J]. Value Health, 2018, 21(7): 881-890.
- [17] ZHOU J, ZHANG L, ZHENG B, et al. Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma bunge exerts anti-oxidative effects through inhibiting KLF10 expression in vascular smooth muscle cells exposed to high glucose, 2020[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 1-9.
- [18] JIA S, MA W D, ZHANG C Y, et al. Tanshinone IIA attenuates high glucose induced human VSMC proliferation and migration through miR-21-5p-mediated tropomyosin 1 downregulation, 2019 [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 677: 1-34.
- [19] KO Y S, JIN H, PARK S W, et al. Salvianolic acid B protects against ox-LDL-induced endothelial dysfunction under high-glucose conditions by downregulating ROCK1-mediated mitophagy and apoptosis, 2020 [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 174: 1-12.
- [20] VAN L S, HAMDANI N, MITEVA K, et al. Placenta-derived adherent stromal cells improve diabetes mellitus-associated left ventricular diastolic performance, 2017[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(12): 2135-2145.
- [21] TAO S, CHEN L, SONG J, et al. Tanshinone IIA ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting Grp78 and CHOP expression in STZ-induced diabetes rats, 2019[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 729-734.
- [22] TSAI Y T, LOH S H, LEE C Y, et al. Tanshinone IIA inhibits high glucose-induced collagen synthesis via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in cardiac fibroblasts 2018 [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51

- (5):2250-2261.
- [23] LI C L, LIU B, WANG Z Y, et al. Salvianolic acid B improves myocardial function in diabetic cardiomyopathy by suppressing IGFBP32020 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 139:98-112.
- [24] LO S H, HSU C T, NIU H S, et al. Cryptotanshinone inhibits STAT3 signaling to alleviate cardiac fibrosis in type 1-like diabetic rats 2017[J]. Phytother Res, 2017, 31(4):638-646.
- [25] SONG M, CHEN L, ZHANG L, et al. Cryptotanshinone enhances wound healing in type 2 diabetes with modulatory effects on inflammation, angiogenesis and extracellular matrix remodelling, 2020[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1):845-853.
- [26] SIFUENTES F S, PACHECO MFP, RODRIGUEZ C A D, et al. The role of oxidative stress, mitochondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy, 2017 [J]. J Diabetes Res, 2017, doi: 10.1155/2017/1673081.
- [27] SUN L Q, ZHAO J, ZHANG T T, et al. Protective effects of Salvianolic acid B on Schwann cells apoptosis induced by high glucose, 2012 [J]. Neurochem Res, 2012, 37(5):996-1010.
- [28] SUN L Q, XUE B, LI X J, et al. Inhibitory effects of salvianolic acid B on apoptosis of Schwann cells and its mechanism induced by intermittent high glucose, 2012[J]. Life Sci, 2012, 90(3/4):99-108.
- [29] YU X, ZHANG L, YANG X, et al. Salvianolic acid A protects the peripheral nerve function in diabetic rats through regulation of the AMPK-PGC1 α -Sirt3 axis, 2012[J]. Molecules, 2012, 17(9):11216-11228.
- [30] KONG D, GUO Z, YANG W, et al. Tanshinone II_A affects diabetic peripheral neuropathic pain via spinal dorsal horn neuronal circuitry by modulating endoplasmic reticulum stress pathways, 2020[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(1):59-65.
- [31] ZHANG B, YU Y, AORI G, et al. Tanshinone II_A attenuates diabetic peripheral neuropathic pain in experimental rats via inhibiting inflammation, 2018 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi: 10.1155/2018/2789847.
- [32] FENG F B, QIU H Y. Neuroprotective effect of tanshinone II_A against neuropathic pain in diabetic rats through the Nrf2/ARE and NF- κ B signaling pathways, 2018[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(8):428-437.
- [33] WANG W, LO A C Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments, 2018 [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):1-14.
- [34] JIN C J, YU S H, WANG X M, et al. The effect of lithospermic acid, an antioxidant, on development of diabetic retinopathy in spontaneously obese diabetic rats, 2014[J]. PLoS One, 2014, 9(6):1-10.
- [35] FAN K, LI S, LIU G, et al. Tanshinone II A inhibits high glucose-induced proliferation, migration and vascularization of human retinal endothelial cells, 2017 [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6):9023-9028.
- [36] GUO Z L, LI Y, LIU X W, et al. Sodium tanshinone II A silicate alleviates high glucose induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium through the reduction of NF- κ B activation via the AMPK/p300 pathway, 2020[J]. Curr Eye Res, 2020; 45(2):177-183.
- [37] ZHANG L, DAI S Z, NIE X D, et al. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on retinopathy, 2013 [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(2):145-149.
- [38] QIAN S, QIAN Y, HUO D, et al. Tanshinone II a protects retinal endothelial cells against mitochondrial fission induced by methylglyoxal through glyoxalase 1, 2019[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 857:1-10.
- [39] WANG Y H, HAN Y P, YU H T, et al. Protocatechualdehyde prevents methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction and AGEs-RAGE axis activation in human lens epithelial cells, 2014[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 738:374-383.
- [40] KHUU L A, TAYYARI F, SIVAK J M, et al. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy, 2017 [J]. Acta Ophthalmol, 2017, 95(3):206-211.
- [41] GONG Z, HUANG C, SHENG X, et al. The role of tanshinone II_A in the treatment of obesity through peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonism, 2009 [J]. Endocrinology, 2009, 150(1):104-113.
- [42] QIANG G, YANG X, SHI L, et al. Antidiabetic effect of salvianolic acid A on diabetic animal models via AMPK activation and mitochondrial regulation, 2015 [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1):395-408.
- [43] ALHAWITI N M, AL MAHRI S, AZIZ M A, et al. TXNIP in metabolic regulation: physiological Role and therapeutic outlook, 2017[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(9):1095-1103.
- [44] HE K, ZHU X, LIU Y, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome by thioredoxin-interacting protein in mouse Kupffer cells as a regulatory mechanism for non-alcoholic fatty liver disease development, 2017

- [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23):37657-37672.
- [45] DING C, ZHAO Y, SHI X, et al. New insights into salvianolic acid A action: Regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats, 2016[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:1-12.
- [46] XU L, SHEN P, BI Y, et al. Danshen injection ameliorates STZ-induced diabetic nephropathy in association with suppression of oxidative stress, pro-inflammatory factors and fibrosis, 2016 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38:385-394.
- [47] YIN D, YIN J, YANG Y, et al. Renoprotection of Danshen Injection on streptozotocin-induced diabetic rats, associated with tubular function and structure, 2014[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):667-674.
- [48] CAO L, HUANG B, FU X, et al. Effects of tanshinone II_A on the regulation of renal proximal tubular fibrosis, 2017[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6):4247-4252.
- [49] CUI W, MIN X, XU X, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy, 2017 [J]. *J Diabetes Res*, 2017, doi: 10.1155/2017/3797802.
- [50] AN L, ZHOU M, MARIKAR F M, et al. Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma lipophilic fraction attenuates oxidative stress in diabetic nephropathy through activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2, 2017[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(7):1441-1457.
- [51] ZHANG W, ZHENG L, ZHANG Z, et al. Protective effect of a water-soluble polysaccharide from Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Bunge on insulin resistance in rats, 2012[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 89(3):890-898.
- [52] RAOUFI S, BALUCHNEJADMOJARAD T, ROGHANI M, et al. Antidiabetic potential of salvianolic acid B in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes, 2015[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(12):1803-1809.
- [53] STEFANI M, DOBSON C M. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution, 2003[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(11):678-699.
- [54] CHENG B, GONG H, LI X, et al. Salvianolic acid B inhibits the amyloid formation of human islet amyloid polypeptide and protects pancreatic beta-cells against cytotoxicity, 2013[J]. *Proteins*, 2013, 81(4):613-621.
- [55] TAO S, REN Y, ZHENG H, et al. Salvianolic acid B inhibits intermittent high glucose-induced INS-1 cell apoptosis through regulation of Bcl-2 proteins and mitochondrial membrane potential, 2017 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 814:56-62.
- [56] CHEN Y J, CHAN D C, CHIANG C K, et al. Advanced glycation end-products induced VEGF production and inflammatory responses in human synoviocytes via RAGE-NF- κ B pathway activation, 2016[J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(5):791-800.
- [57] YANG Y, WANG Y, KONG Y, et al. Carnosine prevents type 2 diabetes-induced osteoarthritis through the ROS/NF- κ B pathway, 2018 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:598.
- [58] TSAI C H, CHIANG Y C, CHEN H T, et al. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation, 2013 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(3):2649-2658.
- [59] ZHANG J, CAI Z, YANG M, et al. Inhibition of tanshinone IIA on renin activity protected against osteoporosis in diabetic mice, 2020 [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1):219-224.
- [60] GROVER M, BERNARD CE, PASRICHA P J, et al. Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum, 2017 [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(6):1110-1111.
- [61] YU X Y, ZHANG L, YANG X Y, et al. Salvianolic acid A improves intestinal motility in diabetic rats through antioxidant capacity and upregulation of nNOS, 2016[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(7):441-447.
- [62] WANG W, XU A L, LI Z C, et al. Combination of Probiotics and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma polysaccharide alleviates hepatic steatosis via gut microbiota modulation and insulin resistance improvement in high fat-induced NAFLD mice, 2020 [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(2):336-348.
- [63] CHEN J, BI Y, CHEN L, et al. Tanshinone II A exerts neuroprotective effects on hippocampus-dependent cognitive impairments in diabetic rats by attenuating ER stress-induced apoptosis, 2018 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:530-536.
- [64] CAI H, LIAN L, WANG Y, et al. Protective effects of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma injection against learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats, 2014 [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4):1127-1130.

[责任编辑 周冰冰]