

· 综述 ·

隐丹参酮抗纤维化及其机制研究进展

刘亚谊¹, 张俊平^{1,2} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 隐丹参酮(CTS)作为一种高效低毒的天然化合物,在各器官组织中具有良好的抗纤维化作用,但目前其作用机制尚未明确,且无系统的文献综述对其抗纤维化潜在机制进行描述。笔者综述了隐丹参酮治疗各脏器纤维化的疗效及其机制,并提出了未来展望。

[关键词] 隐丹参酮; 肾纤维化; 肺纤维化; 心纤维化; 肝纤维化; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2023)03-0146-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202208061

Research progress of cryptotanshinone on anti-fibrosis and its mechanism

LIU Yayi¹, ZHANG Junping^{1,2} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] As a natural compound with high efficiency and low toxicity, cryptotanshinone (CTS) has a good anti-fibrosis effect in various organs and tissues. However, its mechanism of action has not been clearly defined, and there is no systematic literature review to describe its potential anti-fibrosis mechanism. The efficacy and mechanism of cryptotanshinone in the treatment of fibrosis in various organs were summarized and the use prospects were put forward in this paper.

[Key words] cryptotanshinone; renal fibrosis; pulmonary fibrosis; cardiac fibrosis; liver fibrosis; mechanism

纤维化是一种由器官慢性损伤或炎症反应引起的病理变化,其主要特征是细胞外基质(ECM)的过度积累,可见于心、肺、肝、肾、皮肤等多种组织器官,纤维化持续进展可导致组织结构破坏及器官功能障碍,最终引起器官衰竭^[1]。尽管各组织器官的纤维化发病机制不尽相同,但其基本过程大抵相似,由器官损伤引起炎症免疫反应,进而激活局部肌成纤维细胞,降低组织收缩力,促进炎症介质的分泌和 ECM 的合成,从而逐步发展为纤维化。重要脏器的纤维化严重影响人类的健康,是目前世界医学的研究难题。

隐丹参酮(CTS)是一种从唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge 的干燥根和根茎中提取的脂溶性二萜类蒽醌化合物,具有抗炎^[2]、抗肿瘤^[3]、抗菌^[4]、神经保护^[5]、心血管保护^[6]等多种药理活性,近年来研究发现其还具有良好的抗组织纤维化作用^[7-9]。目前研究显示,隐丹参酮的抗纤维化作用机制主要与信号转导和转录激活因子 3(signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)、

转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF β)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路的抑制作用有关^[7,9,10]。本文主要就隐丹参酮对心、肺、肝、肾、皮肤等多种组织器官纤维化的治疗作用及其机制进行综述,为隐丹参酮的药物研究提供参考。

1 抗心脏纤维化

心脏纤维化涉及由慢性压力、损伤、全身性疾病和药物导致的心脏重塑。其病理特征包括心肌胶原排列紊乱、ECM 过度沉积、心脏成纤维细胞(CFs)过度增殖和表型改变^[11]。心脏纤维化对许多心脏疾病具有促进作用,主要原因是瘢痕组织阻碍了心脏正常泵血功能,从而引起心房颤动、心力衰竭以及收缩和舒张功能受损等心脏问题。

在心血管疾病中,细胞内活性氧(ROS)可以通过对 DNA、蛋白质、脂质和大分子造成非特异性氧化损伤或对细胞信号通路的特异性调节参与心脏重塑。ROS 的水平及其作用受到多种酶的调节,如 NADPH 氧化酶(NOX)、一氧化氮合酶(NOS)、呼吸链复合物蛋白和细胞色素 P450 等。据报道,血管紧张素 II(Ang II)在心脏纤维化发生发展中发挥关键性作用,主要通过诱导血管中 NOX 介导的 ROS 合成,促进心脏纤维化的发展^[12]。Ma 等^[8]

[基金项目] 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目(X2019005)

[作者简介] 刘亚谊,硕士研究生, Email: 576183422@qq.com

[通信作者] 张俊平,教授,博士生导师,研究方向:中药药理与毒理, Email: jpzhang08@163.com

研究了隐丹参酮对 Ang II 诱导的心脏纤维化的作用, 结果发现隐丹参酮能够通过减少纤维连接蛋白(FN)和结缔组织生长因子(CTGF)的产生, 抑制促纤维化基因的表达和 ECM 的积累, 进而预防心脏纤维化。此外, 它还可以通过降低环氧化酶 2(COX-2)、NOX-2 和 NOX-4 的表达水平减少 ROS 生成, 起到改善心脏功能的作用。同时, 作者还研究了隐丹参酮对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的作用, 发现隐丹参酮能够抑制 ERK1/2 的激活, 对 P38 MAPK 和 JNK 的激活没有影响。以上结果表明, 隐丹参酮可能通过抑制 ERK1/2 磷酸化, 影响 COX-2、FN、CTGF 等的表达, 从而起到缓解心脏纤维化的作用。

MMP-2 和 MMP-9 系基质金属蛋白酶(MMPs)家族的重要成员, 与 ECM 的重塑密切相关, 在心脏纤维化及心血管疾病中发挥重要作用^[13-14]。Tao 等^[15]研究隐丹参酮对异丙肾上腺素诱导的心脏纤维化的影响, 发现隐丹参酮能够有效改善异丙肾上腺素引起的心肌细胞排列紊乱、心脏顺应性下降和僵硬程度增加等病理变化, 其主要作用机制是通过激活 MMP-2 加速 ECM 降解从而达到缓解心脏纤维化的作用。此外, Shih-Hsiang 等^[14, 16]研究还发现隐丹参酮可以降低 1 型糖尿病大鼠心肌纤维化模型中 STAT3、CTGF 和 MMP-9 的蛋白表达水平, 改善糖尿病引起的心功能受损和心肌纤维化。

2 抗肺纤维化

肺纤维化(PF)是间质性肺病的终末期, 其病理特征是肺实质的破坏、ECM 的沉积以及成纤维细胞和肺泡上皮细胞表型发生变化。PF 包括早期炎症和晚期纤维化两个病理过程。首先, 由外界刺激引起肺上皮细胞损伤, 受损的细胞能够刺激产生各种炎症细胞因子, 引发炎症反应; 同时, 为了防止自身死亡, 受损细胞还会诱导产生促增殖和促纤维化细胞因子, 最终导致肺纤维化。早期炎症反应是导致继发性损伤的主要机制之一, 其中包括激活转录因子, 释放下游炎症细胞因子。

TGF- β 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 等细胞因子在肺纤维化发展过程中扮演重要角色。巨噬细胞是炎症早期 TGF- β 的主要产生者, TGF- β 作为促纤维化细胞因子可直接诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 促进成纤维细胞的生长、活化和胶原合成^[17]。诸多研究表明, 受 TGF- β 影响, 上皮细胞亦可经上皮间质转化(EMT)过程获得多种间质细胞表型, 从而参与 PF 的形成^[18, 19]。Jiang 等人^[20]研究隐丹参

酮对大鼠放射性肺损伤(RILI)的治疗作用, 发现隐丹参酮能改善辐射诱导的肺系数增加、肺形态异常、肺泡间隔增厚和胶原纤维聚集等病理特征, 其主要作用机制可能是通过降低 TGF- β 1、IL-6、IL-10、NOX-4 和 CCL3/CCR1 等炎症因子的表达, 促进基质金属蛋白酶 MMP-1 的表达, 从而达到改善肺纤维化的作用。Zhang 等^[9]研究隐丹参酮对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的疗效, 结果发现低浓度隐丹参酮能够有效降低 ECM 的沉积, 如 FN、I 型胶原(Col-1)和 III 型胶原蛋白(Col-3)等, 并且随着给药浓度的增加, E-cadherin 显著增加, α -SMA 显著降低。除此之外, 研究还发现隐丹参酮不仅能够抑制经典的 TGF- β /Smad 信号通路, 还可以抑制 JAK/STAT 信号通路, 这提示隐丹参酮治疗肺纤维化的机制可能与抑制上述信号通路诱导的 EMT 过程相关。

3 抗肝纤维化

肝纤维化是肝脏损伤后发生的伤口愈合反应, 是一个动态可逆过程。ECM 过度沉积是肝纤维化的主要病理特征, 肝星状细胞(HSC)的活化是肝纤维化的核心事件^[21]。引发肝纤维化的诱因有饮酒、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎和胆汁淤积性肝病等^[22]。肝炎是肝纤维化发展的必经阶段, 因此, 抗炎也被认为是防治肝纤维化的重要策略。

炎症小体是控制炎症反应和协调抗菌宿主防御的多蛋白信号平台, 炎症小体的组成之一 NLRP3 是表征最好的炎症体, NLRP3 被激活后会自我寡聚化并募集衔接蛋白 ASC, 激活 pro-caspase1 介导促炎细胞因子的成熟和分泌, 引起 NASH。

Liu 等^[2]研究发现隐丹参酮能够剂量依赖地抑制 NLRP3 炎症小体激活物诱导的 caspase-1 p20 激活、IL-1 β 分泌和 LDH 释放。Ca²⁺是 NLRP3 激活的重要因素之一, 在 ATP 诱导的骨髓衍生的巨噬细胞(BMDM)内, 隐丹参酮能够以剂量依赖的方式抑制 Ca²⁺的动员和线粒体活性氧(mtROS)的生产, 进而抑制 NLRP3 炎症小体的激活。此外, 研究还发现隐丹参酮能够通过抑制 NLRP3, 减少 IL-7A 的表达, 进而缓解 NASH。

Nagappan 等^[23]研究了隐丹参酮对乙醇诱导的酒精性肝病的疗效和机制, 发现隐丹参酮通过激活 AMPK/SIRT1 通路减少肝脏脂肪生成和增加脂肪酸氧化来改善乙醇诱导的酒精性肝病。此外, 隐丹参酮还可以通过调控 NF- κ B 信号通路降低由乙

醇引起的 $\text{tnf-}\alpha$ 、 il-6 和 mcp1 等炎症基因的 mRNA 水平。综上所述, 隐丹参酮抗肝纤维化的可能作用机制与其激活 AMPK/SIRT1 信号转导和抑制 NF- κ B 的活化有关。

4 抗肾纤维化

肾纤维化是许多慢性肾病(CKD)的常见结果, 其主要病理特征是成纤维细胞和 ECM 的过度积累以及功能性肾单位的丧失^[24]。已有研究发现, 肾纤维化是由多种介质、机制和途径介导的, 如: 细胞因子、转化生长因子- β 和核转录因子等。肾间质纤维化是多数进行性肾病中肾功能丧失的主要原因, 而炎症反应和氧化应激损伤是肾间质纤维化发展的主要驱动力。

动物研究表明, 隐丹参酮能够有效预防和治疗单侧输尿管梗阻(UUO)^[7, 10]。Liang 等^[10] 研究发现隐丹参酮能够显著降低 UUO 小鼠肾脏中 FN 和 Col-1 的表达, 减少巨噬细胞和淋巴细胞的浸润, 具有直接的抗纤维化作用。进一步研究发现该作用可能是通过阻断 NF- κ B 和 Nrf-2/HO-1 信号转导抑制小鼠炎症反应和氧化应激实现的。Smad 通路和非 Smad 通路 p38 MAPK 是涉及肾纤维化和 EMT 的主要下游信号转导机制, 可激活整合素 β 1, 整合素 β 1 是一种介导细胞与 ECM 之间相互作用的细胞膜表面糖蛋白受体家族分子, 在肾脏的纤维化和修复过程中起重要作用。Zhang 等^[7] 研究发现隐丹参酮对 MAPK 信号没有影响, 但能够选择性抑制 Smad3 的磷酸化和整合素 β 1 启动子活性。以上结果表明, 隐丹参酮主要通过抑制 NF- κ B 和经典的 Smad 信号通路起到治疗肾纤维化的作用。

5 抗增生性瘢痕

增生性瘢痕(HS)是一种皮肤纤维化疾病, 通常发生在创伤之后, 常伴有瘙痒、疼痛和关节活动受限等症状。增生性瘢痕不仅会影响皮肤外观, 还会严重影响患者的身心健康, 抑制增生性瘢痕已成为皮肤美容领域的研究热点。据报道, 在兔耳增生性瘢痕模型中隐丹参酮能够有效降低 α -SMA、Col-1 和 Col-3 的 mRNA 和蛋白表达水平, 抑制瘢痕的生成^[25-27]。杨莉等^[26] 对其机制进行研究, 发现隐丹参酮治疗 HS 的机制可能与抑制 TGF β /Smad 信号通路相关。

6 展望

隐丹参酮具有广泛的药理活性, 包括抗炎、抗

纤维化、抗肿瘤和抗菌以及心血管保护作用, 其在抗纤维化方面作用尤为显著。尽管各种器官纤维化的病理表现不尽相同, 但是其病理过程均与 ECM 代谢失常、EMT 发生发展、成纤维细胞的活化、关键细胞因子以及信号通路的激活有显著的相关性。体内体外研究表明, 隐丹参酮抗纤维化的可能机制有: ①调控 STAT3、NF- κ B、TGF- β /Smad 和 MAPK 信号通路, 减少胶原蛋白和纤维的形成。②调控 MMPs 和 TIMPs, 影响纤维的生成和降解。③调控 α -SMA、Col-1 和 Col-3 的蛋白表达水平。④调控细胞的氧化应激途径, 逆转纤维化。⑤调节免疫, 减轻炎症。虽然目前已有多项研究证实了隐丹参酮在体内外的抗纤维化作用, 但是大部分的研究仍处于初始阶段, 其抑制组织 ECM 积累、EMT 发展、炎性介质释放等具体作用机制仍需进一步深入研究。此外, 由于隐丹参酮的水溶性较差, 对其进行结构改造和修饰, 以增加水溶性和生物利用度也是值得关注的重要问题。

综上所述, 隐丹参酮作为一种高效低毒的天然化合物, 在各器官组织中具有良好的抗纤维化作用, 期待通过进一步明确其关键作用靶点和改善生物利用度, 早日实现其在抗纤维化方面的临床应用。

【参考文献】

- [1] WYNN T A, RAMALINGAM T R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1028-1040.
- [2] LIU H B, ZHAN X Y, XU G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105384.
- [3] HAN Z, LIU S, LIN H S, et al. Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085.
- [4] CHA J D, LEE J H, CHOI K M, et al. Synergistic effect between cryptotanshinone and antibiotics against clinic methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 450572.
- [5] MAO Y F, QU Y, WANG Q D. Cryptotanshinone reduces neurotoxicity induced by cerebral ischemia-reperfusion injury involving modulation of microglial polarization[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2021, 39(3): 209-220.
- [6] ZHANG Y P, LUO F, ZHANG H X, et al. Cryptotanshinone ameliorates cardiac injury and cardiomyocyte apoptosis in rats with coronary microembolization[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(4): 581-588.

(下转第 186 页)

- 1740.
- [16] PATRIA F P, PEKAR H, ZUBEROVIC-MURATOVIC A. Multi-toxin quantitative analysis of paralytic shellfish toxins and tetrodotoxins in bivalve mollusks with ultra-performance hydrophilic interaction LC-MS/MS-an In-house validation study[J]. *Toxins*, 2020, 12(7): 452.
- [17] INDUMATHI S M, KHORA S S. Toxicity assessment and screening of tetrodotoxin in the oblong blowfish (*Takifugu oblongus*) from the Tamil Nadu Coast of Bay of Bengal, India[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(3): 278-284.
- [18] 龚玺. 养殖河豚鱼肉营养品质研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2011.
- [19] 陈唯真, 朱维华, 俞如英. HPLC法测定河豚毒素的含量及稳定性[J]. *药物分析杂志*, 2004, 24(1): 41-43.
- [收稿日期] 2022-08-13 [修回日期] 2023-02-02
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 148 页)

- [7] WANG W, ZHOU P H, HU W, et al. Cryptotanshinone hinders renal fibrosis and epithelial transdifferentiation in obstructive nephropathy by inhibiting TGF- β 1/Smad3/integrin β 1 signal[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(42): 26625-26637.
- [8] MA Y Z, LI H, YUE Z B, et al. Cryptotanshinone attenuates cardiac fibrosis via downregulation of COX-2, NOX-2, and NOX-4[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1): 28-37.
- [9] ZHANG Y T, LU W T, ZHANG X L, et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting Smad and STAT3 signaling pathways[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104307.
- [10] WANG W, WANG X, ZHANG X S, et al. Cryptotanshinone attenuates oxidative stress and inflammation through the regulation of nrf-2 and NF- κ B in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(6): 714-720.
- [11] LIU M R, LÓPEZ DE JUAN ABAD B, CHENG K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 173: 504-519.
- [12] VERMOT A, PETIT-HÄRTLEIN I, SMITH S M E, et al. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 890.
- [13] CHANDRA S, EHRLICH K C, LACEY M, et al. Epigenetics and expression of key genes associated with cardiac fibrosis: NLRP3, MMP2, MMP9, CCN2/CTGF and AGT[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(3): 219-234.
- [14] DONG F, ABHIJIT T, JIWON L, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 15(5(1)).
- [15] MA S T, YANG D C, WANG K Y, et al. Cryptotanshinone attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice associated with upregulation and activation of matrix metalloproteinase-2[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(1): 145-150.
- [16] 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[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 638-646.
- [17] FAN D, TAKAWALE A, LEE J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1): 15.
- [18] MARCONI G D, FONTICOLI L, RAJAN T S, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1587.
- [19] KALLURI R, NEILSON E G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1776-1784.
- [20] JIANG Y F, YOU F M, ZHU J, et al. Cryptotanshinone ameliorates radiation-induced lung injury in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1908416.
- [21] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [22] ALTAMIRANO-BARRERA A, BARRANCO-FRAGOSO B, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N. Management strategies for liver fibrosis[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(1): 48-56.
- [23] NAGAPPAN A, KIM J H, JUNG D Y, et al. Cryptotanshinone from the *Salvia miltiorrhiza* bunge attenuates ethanol-induced liver injury by activation of AMPK/SIRT1 and Nrf2 signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 265.
- [24] LAN H Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7): 1056-1067.
- [25] 段红梅, 吴志远, 江黎明. 隐丹参酮对人皮肤瘢痕胶原基因表达的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(3): 267.
- [26] 杨莉, 李雪莉, 宋静卉, 等. 隐丹参酮抑制模型兔耳增生性瘢痕的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(20): 3150-3155.
- [27] LI Y, SHI S, GAO J X, et al. Cryptotanshinone downregulates the profibrotic activities of hypertrophic scar fibroblasts and accelerates wound healing: a potential therapy for the reduction of skin scarring[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 80-86.
- [收稿日期] 2022-08-14 [修回日期] 2022-11-18
[本文编辑] 李睿旻