

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.003
文章编号: 1005-8982(2018)12-0017-07

丹参酮 II A 磺酸钠对血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌纤维化的影响

李泽, 孟哲, 李宇娜, 陶海龙, 白中乐, 李凌

[郑州大学第一附属医院 心内科 (河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室),
河南 郑州 450052]

摘要:目的 观察丹参酮 II A 磺酸钠 (STS) 对血管紧张素 II (Ang II) 诱导的大鼠心肌纤维化的影响; 并初步探讨 STS 抗心肌纤维化的作用与转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 所调控的抗氧化应激反应的关系。
方法 40 只 SD 大鼠随机分为 5 组 (对照组, 模型组, 低、中、高剂量 STS 组), 采用皮下植入微量渗透泵缓释 Ang II 复制大鼠心肌纤维化模型, 各 STS 组给予不同剂量 STS 处理。3 周后, 采用苏木精伊红和马松染色法观察心肌纤维化程度; 采用 qRT-PCR 和 Western blot 检测心肌组织中 I、III 型胶原, Nrf2 和它的胞质接头蛋白 Keap1, 以及 Nrf2 所调控的抗氧化酶和 II 相解毒酶 mRNA 水平及其蛋白水平; 采用比色法检测心肌组织中丙二醛、谷胱甘肽水平及超氧化物歧化酶活性。
结果 STS 呈剂量依赖性地减轻 Ang II 诱导的心肌纤维化, 促使 Nrf2 在细胞核内的聚集, 提高抗氧化酶及 II 相解毒酶的表达, 增强抗氧化应激反应, 降低心肌组织脂质过氧化水平。
结论 STS 能够有效减轻 Ang II 诱导的大鼠心肌纤维化, 其抗纤维化作用与调控 Nrf2 信号通路相关。

关键词: 丹参酮 II A 磺酸钠; 血管紧张素 II; 心肌纤维化; Nrf2; 氧化应激

中图分类号: R54; R285

文献标识码: A

Sodium Tanshinone A Sulfonate attenuates angiotensin - induced cardiac fibrosis in rats

Ze Li, Zhe Meng, Yu-na Li, Hai-long Tao, Zhong-le Bai, Ling Li

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Sodium Tanshinone IIA Sulfonate (STS) on angiotensin II (Ang II) -induced cardiac fibrosis in rats and potential mechanisms. **Methods** Rat model of cardiac fibrosis was established through constant introduction of Ang II delivered by osmotic pump. Totally 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, Ang II group, low-dose STS group, medium-dose STS group and high-dose STS group. STS were administered for three consecutive weeks. H&E and Masson's trichrome staining were performed for morphological analysis. Expression levels of Keap1, Nrf2, Collagen I & III, antioxidant enzymes and phase II enzymes were examined with qRT-PCR and Western blot. Malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase activity in cardiac tissues were identified. **Results** STS treatment attenuated Ang II-induced cardiac fibrosis. STS stimulated nuclear translocation of Nrf2 in a dose-dependent manner, promoting the transcription of antioxidant and phase II enzymes. Enhanced anti-oxidative activities contributed to cellular protection against oxidative stress. **Conclusion** STS attenuates Ang II-induced cardiac fibrosis by manipulating Nrf2 mediated antioxidation signaling pathway.

Keywords: STS; angiotensin II; cardiac fibrosis; Nrf2; oxidative stress

收稿日期: 2017-03-13

心肌纤维化指在致病因素作用下, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过量沉积, 最终导致心脏收缩舒张功能受损的病理性改变^[1]。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 能够诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的大量生成, 导致 ROS 的生成和清除失衡, 进而导致心肌纤维化的发生和进展^[2-3]。

丹参酮 II A 是我国传统中药丹参的重要活性成分。丹参酮 II A 磺酸钠 (sodium tanshinone II A sulfonate, STS) 是丹参酮 II A 经磺化而得到的水溶性药物。研究表明^[4-6], STS 具有抗氧化应激、抗纤维化及保护心肌等作用。转录因子 NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和其胞质接头蛋白 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 参与调控细胞的抗氧化应激反应。本研究旨在观察 STS 能否减轻 Ang II 诱导的大鼠心肌纤维化, 以及这种抗纤维化的作用是否依赖于 Nrf2 信号通路, 为其应用于临床治疗提供一定的实验依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

Ang II (美国 Sigma-Aldrich 公司), Alzet 微量渗透泵 (美国 Durect 公司), STS (上海第一生化药业有限公司), 细胞核/细胞浆蛋白抽提试剂盒、组织蛋白抽提试剂盒 (北京康维世纪生物科技有限公司), Trizol 试剂 (美国 Invitrogen 公司), 兔抗大鼠 Keap1 多克隆抗体、小鼠抗大鼠 Nrf2 单克隆抗体 (英国 Abcam 公司), 兔抗大鼠 I 型胶原 (Collagen I)、III 型胶原 (Collagen III)、血红素加氧酶 1 (HO-1) 及醌氧化还原酶 1 (NQO1) 多克隆抗体 (武汉博士德生物工程有限公司), 兔抗大鼠 GCLC 多克隆抗体 (上海生工生物工程有限公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) Master Mix、SYBR® Green real time PCR Master Mix (日本 Toyobo 公司), 总谷胱甘肽 (total glutathione, GSH) 检测试剂盒、总超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性及脂质氧化丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 实验动物

40 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠, 体重 200 ~ 250 g, 购于河南省实验动物中心。

1.3 方法

1.3.1 心肌纤维化模型复制及处理 40 只健康 SD 大鼠随机分成 5 组, 分别为对照组、模型组、低剂量 STS 组、中剂量 STS 组、高剂量 STS 组。采用 SNIJDER 等^[7]所用方法, 皮下植入微量渗透泵缓释 Ang II 复制大鼠心肌纤维化模型。适应性喂养 3 d, 术前禁食 12 h, 自由饮水。将大鼠用 10% 水合氯醛 (3 ml/kg) 麻醉后, 背部肩胛区除毛, 消毒后切开皮肤, 对照组植入预装 0.9% 生理盐水的微量渗透泵, 模型组与各 STS 组植入预装 Ang II [435 ng/(kg·min)] 的微量渗透泵, 缝合切口。从术后 24 h 开始, 对照组及模型组分别给予 0.9% 生理盐水 [10 ml/(kg·d)] 腹腔注射, 低、中、高剂量 STS 组分别给予 STS [5、10 及 20 ml/(kg·d)] 腹腔注射, 共注射 3 周。

1.3.2 取材及切片 最后一次腹腔注射后 24 h, 将大鼠处死后立即开胸摘取心脏, 0.9% 生理盐水灌洗, 于室间隔处分离左心室, 取部分左心室置于 10% 甲醛固定 (标本用 10% 甲醛固定后脱水、石蜡包埋并切片); 剩余部分立即置于液氮中冷冻后置于 -80℃ 冰箱冷冻保存, 以用于其他指标的检测。

1.3.3 心肌组织病理形态学检查 石蜡切片二甲苯脱蜡, 梯度酒精入水, 用苏木素-伊红 (HE) 染色液及马松 (Masson) 染色液染色后, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 在显微镜下观察形态学改变, 并对心肌纤维化程度进行 Masson 染色评分。评分采用 Image-Pro Plus 6.0 软件计算各组心肌胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF)。CVF = 胶原面积 / 心肌组织总面积 × 100%。

1.3.4 Western blot 检测 取左心室心肌组织, 采用细胞核/浆蛋白抽提试剂盒分别提取细胞核、细胞浆蛋白用于 Nrf2 的检测, 采用组织蛋白抽提试剂盒提取总蛋白用于 Keap1、Collagen I、Collagen III、HO-1、NQO1 和 GCLC 的检测。采用 BCA 蛋白定量分析试剂盒检测蛋白浓度后, 每孔 30 μg 蛋白上样, 6% ~ 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 恒流湿转法电转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h, 一抗 4℃ 孵育过夜, TBS-Tween 洗膜 3 次, 辣根过氧化物酶标记的相应二抗室温孵育 2 h, TBS-Tween 洗膜 3 次, 滴加 ECL 发光试剂, 于 Tanon 5200 全自动化学发光图像分析系统 (上海天能科技有限公司) 自动曝光, 采集图像后分析条带光密度值。细胞核蛋白采用 Lamin B 为内参, 细胞质蛋白采用 β-tubulin 为内参, 总蛋白采用

DAPDH 为内参。

1.3.5 qRT-PCR 检测 使用 Trizol 提取心肌组织总 mRNA, 按照说明书的步骤, 使用 qRT-PCR Master Mix 逆转录试剂盒合成 cDNA 后, 在 ABI 7500 fast real-time PCR system qRT-PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司) 进行荧光定量扩增。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法求得各个目的基因 mRNA 的相对含量。根据 SYBR® Green real-time PCR Master Mix 的使用说明, PCR 的反应条件为: 95℃ 预变性 1 min; 95℃ 变性 15 s, 60℃ 退火 15 s, 72℃ 延伸 45 s, 共 40 个循环。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列
Keap1	正向: 5'-AACCCATGACCAACCAGTG-3'
	反向: 5'-CACTCGTCTCGATCTGGCTC-3'
Nrf2	正向: 5'-CAGCACATCCAGACAGACACC-3'
	反向: 5'-CTCCTGCCAAACTTGCTCCAT-3'
Collagen I	正向: 5'-ATCAGCCCAACCCCAAGGAGA-3'
	反向: 5'-CGCAGGAAGGTCAGCTGGATAG-3'
Collagen III	正向: 5'-ATGGTGGCTTTCAGTTCAGC-3'
	反向: 5'-TGGGGTTTCAGAGAGTTTG-3'
HO-1	正向: 5'-AGGTGCACATCCGTGCAGAG-3'
	反向: 5'-TCCAGGGCCGTATAGATATGGTACA-3'
NQO1	正向: 5'-CCTGTTGAGTCATCTCTGGCGTAT-3'
	反向: 5'-GCTGGTGATGGAAAGCAAGGTC-3'
GCLC	正向: 5'-AGACACGGCATCCTCCAGTT-3'
	反向: 5'-CTGACACCTAGCCTCGGTAA-3'
GAPDH	正向: 5'-GCATTGATGGTGAGGTGAGCAAAA-3'
	反向: 5'-TCGCTCCTGGAAGATGGTGA-3'

1.3.6 心肌 MDA、GSH 含量及 SOD 活性的测定 取左心室心肌组织, 匀浆后取上清液, 按照说明书的步骤, 采用比色法检测心肌组织中 MDA、总 GSH 含量以及总 SOD 的活性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 先进行正态性检验和方差齐性检验, 符合条件, 采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 不符合条件, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STS 减轻 Ang II 诱导的大鼠心肌纤维化

2.1.1 STS 对大鼠心肌病理形态学的改变 HE 染色结果显示, 对照组大鼠心肌组织未见明显炎症细胞浸润, 心肌纤维排列均匀致密。模型组大鼠心肌组织可见坏死、心肌纤维断裂、大量炎症细胞浸润。各 STS 处理组心肌细胞损伤不同程度地减轻, 于高剂量 STS 组改善更为明显 (见图 1A)。Masson 染色结果显示, 模型组大鼠心肌纤维化明显, 心肌间质可见大量蓝色胶原纤维 (见图 1B)。各 Ang II 处理组 CVF 值差异有统计学意义 ($F=8.157, P=0.000$)。并且随着 STS 剂量的增加, 各 STS 组 CVF 值逐渐降低 (均 $P < 0.05$) (见表 2)。

2.1.2 STS 减少大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 的表达 qRT-PCR 结果显示, 与对照组比较, 模型组 Collagen I、Collagen III mRNA 含量增加, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 2A)。Western blot 结果显示, 各 Ang II 处理组胶原蛋白表达量经方差分析, 差异有统计学意义 ($F_{\text{Collagen I}}=8.233, P=0.002; F_{\text{Collagen III}}=8.345, P=0.001$)。与模型组比较, 低剂量 STS 组 Collagen I 蛋白含量减少, 差异有统计学意义 ($t=2.412, P < 0.05$), Collagen III 蛋白含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 中、高剂量 STS 组 Collagen I、Collagen III 蛋白含量降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 2B)。

2.2 STS 对 Nrf2 核转位的影响

qRT-PCR 结果显示, 各 Ang II 处理组 Keap1、Nrf2 mRNA 表达量经方差分析, 差异有统计学意义 ($F_{\text{Keap1}}=4.001, P=0.027; F_{\text{Nrf2}}=6.918, P=0.003$)。与模型组比较, 低剂量 STS 组 Keap1、Nrf2 mRNA 含量差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 中、高剂量 STS 组 Keap1 mRNA 含量减少, Nrf2 mRNA 含量增加, 差异

表 2 各组 CVF 值比较 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	CVF 值
对照组	5.593 \pm 3.540
模型组	28.796 \pm 8.956 ¹⁾
低剂量 STS 组	22.350 \pm 5.679 ²⁾
中剂量 STS 组	19.425 \pm 4.351 ²⁾
高剂量 STS 组	13.975 \pm 4.253 ²⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

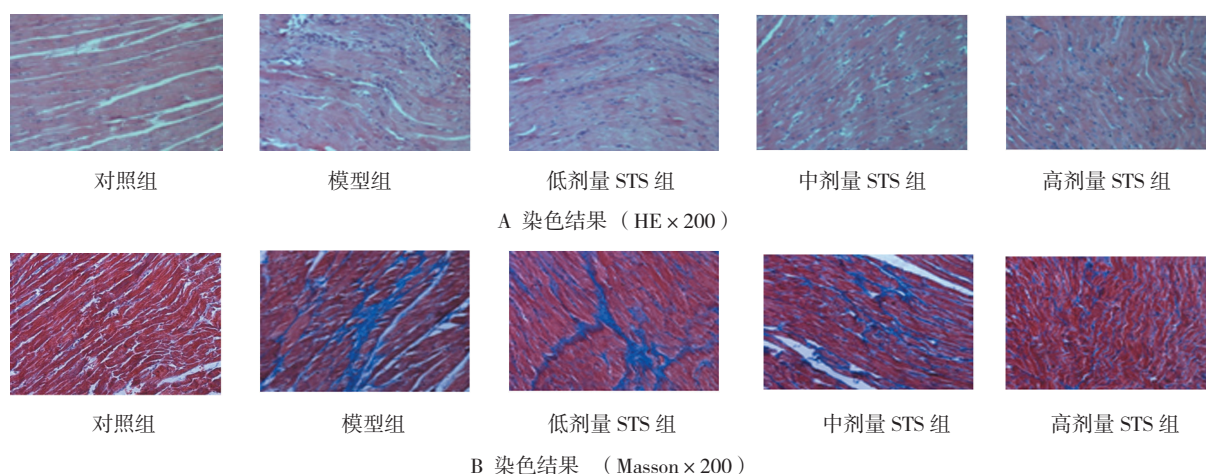
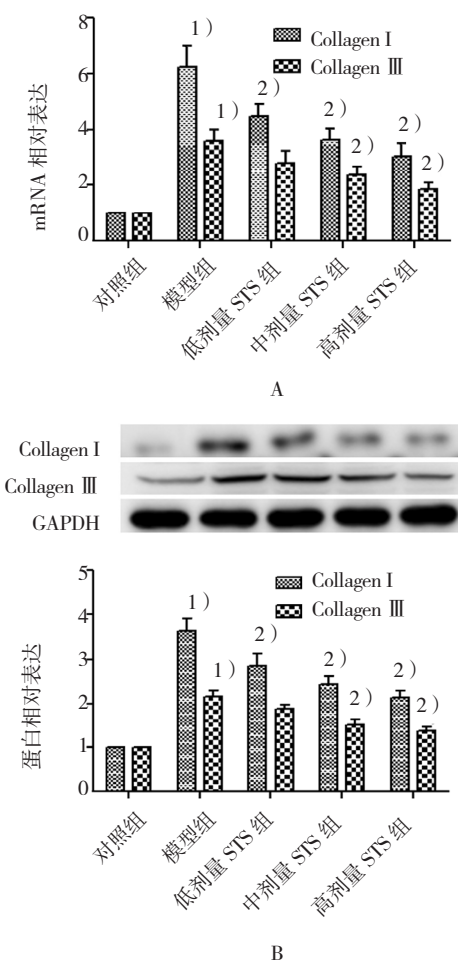


图 1 STS 对 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠心肌组织病理形态学的影响



A: mRNA 表达; B: 蛋白表达。1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 2 STS 对 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠心肌组织中 I 型、III 型胶原表达的影响

有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 3A)。Western blot 结果显示, 各 Ang II 处理组 Keap1、细胞质 Nrf2、细胞核 Nrf2 蛋白表达量经方差分析, 差异有统计学意

义 ($F_{Keap1}=9.514, P=0.001$; $F_{细胞质 Nrf2}=7.856, P=0.002$; $F_{细胞核 Nrf2}=7.252, P=0.003$)。与模型组比较, 中、高剂量 STS 组 Keap1、细胞质 Nrf2 蛋白含量降低, 细胞核 Nrf2 蛋白含量增加, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 3B)。

2.3 STS 对大鼠心肌组织中抗氧化酶及 II 相解毒酶表达的影响

qRT-PCR 结果显示, 各 Ang II 处理组 HO-1、NQO1、GCLC mRNA 表达量经方差分析, 差异有统计学意义 ($F_{HO-1}=4.741, P=0.015$; $F_{NQO1}=4.994, P=0.012$; $F_{GCLC}=12.289, P=0.000$)。与模型组比较, 高剂量 STS 组 HO-1、NQO1、GCLC mRNA 含量增加, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 4A)。Western blot 结果显示, 各 Ang II 处理组 HO-1、NQO1、GCLC 蛋白表达量经方差分析, 差异有统计学意义 ($F_{HO-1}=11.790, P=0.000$; $F_{NQO1}=7.316, P=0.003$; $F_{GCLC}=41.993, P=0.000$)。与模型组比较, 中、高剂量 STS 组 HO-1、NQO1、GCLC 蛋白含量增高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 4B)。

2.4 STS 对大鼠心肌组织脂质过氧化水平和抗氧化应激的能力的影响

各 Ang II 处理组 MDA、GSH 含量及 SOD 活性经方差分析, 差异有统计学意义 ($F_{MDA}=7.216, P=0.012$; $F_{GSH}=5.838, P=0.021$; $F_{SOD}=8.306, P=0.008$)。与模型组比较, 中、高剂量 STS 组 MDA 含量降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), GSH 含量、SOD 活性升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (见图 5)。

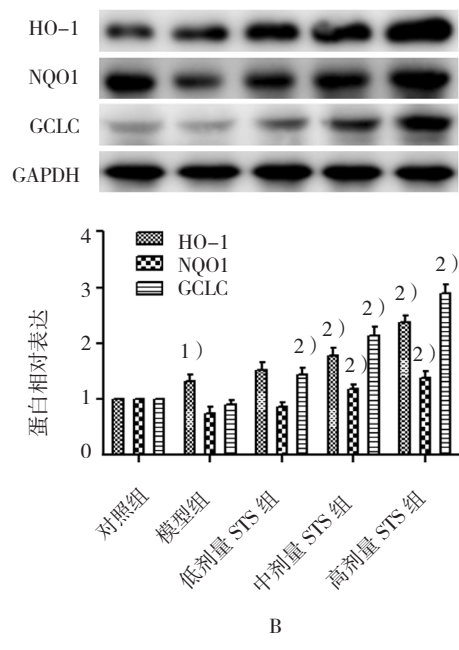
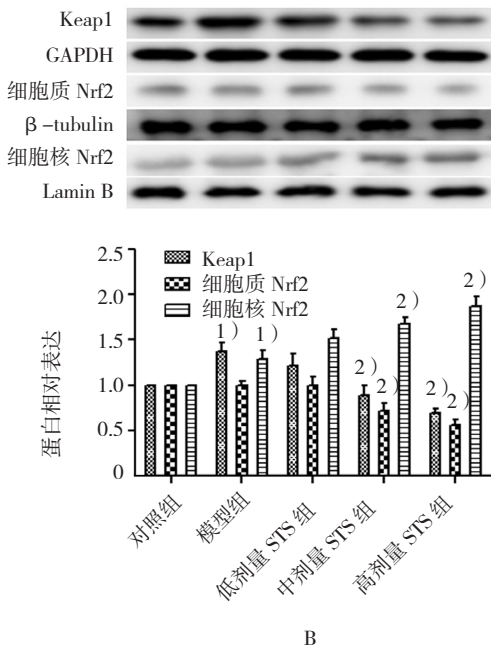
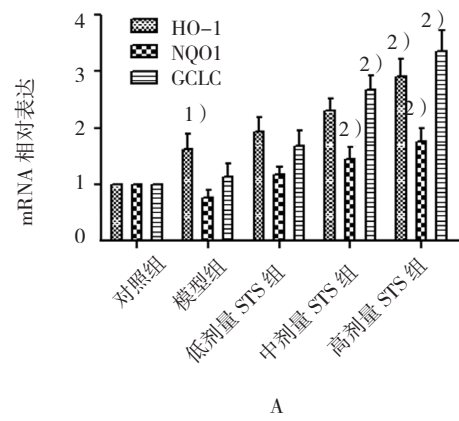
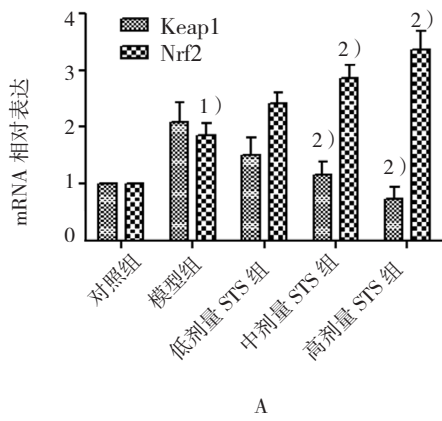
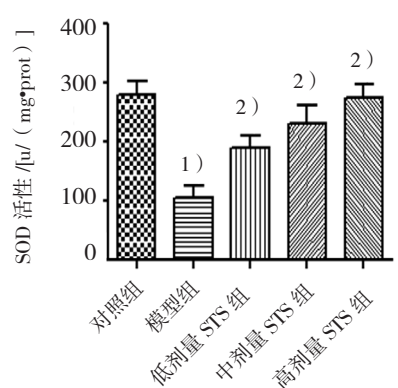
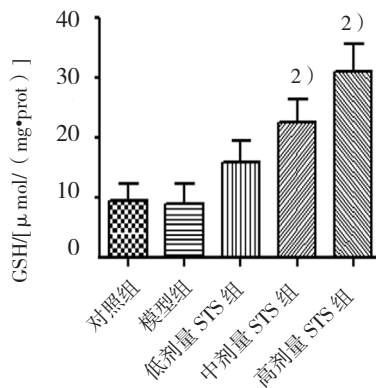
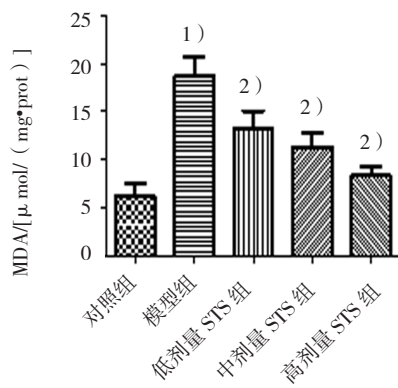


图 3 STS 对 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠心肌组织中 Keap1 和 Nrf2 表达的影响

图 4 STS 对 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠心肌组织中 HO-1、NQO1 和 GCLC 表达的影响



1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 5 STS 对 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠心肌组织中 MDA、GSH 含量及 SOD 活性

3 讨论

Ang II 是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)重要的效应因子。Ang II 通过激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶, 促使 ROS 的生成^[9]。过多的 ROS 引起氧化应激增加, 造成心肌肥大、ECM 沉积, 导致心肌纤维化。ECM 中 I、III 型胶原的合成增加和比例失调, 增加心肌僵硬, 降低心室壁顺应性, 引起心室收缩舒张功能障碍, 最终导致心力衰竭^[8-10]。

丹参是我国传统中药, 广泛用于心血管疾病的治疗^[11]。丹参酮 II A 是丹参的主要脂溶性活性成分。研究表明, 丹参酮 II A 能够抑制 Ang II 处理细胞的 AT1R 受体表达, 增强细胞抗氧化应激能力, 减少 ECM 的沉积, 减轻心肌纤维化^[12-14]。本实验观察到, 给予 Ang II 处理后, 模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 心肌间质可见大量纤维沉积, Collagen I、Collagen III 含量增加, 证实 Ang II 可引起心肌纤维化的发生; 给予 STS 处理后, 各组大鼠心肌细胞变性坏死程度减轻、心肌纤维化面积减少, Collagen I、Collagen III 含量减少, 并且这种改善随着 STS 剂量的增高而更加明显, 证明 STS 能够减轻 Ang II 诱导的心肌纤维化。

Nrf2 属于 Cap' -n' -Collar (CNC) 家族抗氧化转录因子。研究表明, 在生理条件下, Nrf2 在胞浆中与其胞质接头蛋白 Keap1 偶联后被泛素化而降解, 其活性处于相对抑制状态。当氧化应激发生时, Nrf2 与 Keap1 解偶联并转移入核, 与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 启动其调控的抗氧化酶 (HO-1、GCL 及 SOD 等) 和 II 相解毒酶 (NQO1、GST 等) 的表达^[15-16]。HO-1 降解产物参与细胞的抗氧化应激反应; NQO1、SOD 能够保护细胞免受氧自由基及亲电子物质的损伤; 谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL) 的催化亚基 (GCLC) 含有 GCL 的所有底物结合位点和催化功能, Nrf2 可以通过上调 GCLC 的表达增加 GSH 的合成, 清除 ROS, 减轻细胞的氧化损伤。MDA 是氧自由基与细胞膜多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化的终产物, MDA 可衡量氧化应激对细胞造成的损伤程度。实验结果显示, 与模型组比较, 中、高剂量 STS 组细胞质 Nrf2 蛋白含量减少, 细胞核 Nrf2 蛋白含量增加, Nrf2 mRNA 含量增加, HO-1、NQO1、GCLC 含量增加, 说明 STS 处

理可以促进 Nrf2 核聚集, 增强其下游抗氧化酶及 II 相解毒酶的合成; 与模型组比较, 各 STS 组大鼠心肌组织中 SOD 活性增加, MDA 含量降低, 表明 STS 能增加大鼠心肌细胞抗氧化应激能力, 减轻心肌细胞损伤。本研究发现, 中、高剂量的 STS 可以使大鼠心肌细胞 Keap1 含量减低, 故推测 Nrf2 核转位增多可能与 Keap1 含量减少、结合能力的降低, 进而导致 Nrf2 降解减少有关, 其具体机制有待进一步的研究。

综上所述, 本研究结果表明 STS 可以呈剂量依赖性地抑制 Ang II 诱导的心肌纤维化, 这种心肌保护作用可能与 STS 能够促使 Nrf2 核转位, 增加 Nrf2 调控的抗氧化酶和 II 相解毒酶的表达, 从而增强细胞抗氧化应激能力有关。

参 考 文 献:

- [1] BERK B C, FUJIWARA K, LEHOUX S. ECM remodeling in hypertensive heart disease[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 568-575.
- [2] DIEZ J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(7): 546-550.
- [3] GRIENGLING K K, SORESCU D, USHIO-FUKAI M. NAD(P) H oxidase: role in cardiovascular biology and disease[J]. *Circ Res*, 2000, 86(5): 494-501.
- [4] ZHU W, LU Q, CHEN H W, et al. Protective effect of sodium tanshinone II A sulfonate on injury of small intestine in rats with sepsis and its mechanism[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(7): 496-501.
- [5] YANG L, ZOU X J, GAO X, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate attenuates angiotensin II -induced collagen type I expression in cardiac fibroblasts in vitro[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(7): 508-516.
- [6] ZHANG M Q, ZHENG Y L, CHEN H, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects rat myocardium against ischemia-reperfusion injury via activation of PI3K/Akt/FOXO3A/Bim pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(11): 1386-1396.
- [7] SNIJDER P M, FRENAY A R, DE BOER R A, et al. Exogenous administration of thiosulfate, a donor of hydrogen sulfide, attenuates angiotensin II -induced hypertensive heart disease in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(6): 1494-1504.
- [8] MUNZEL T, GORI T, KEANEY J J, et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38): 2555-2564.
- [9] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOGIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [10] 谢永进, 盖鲁粤. 血管紧张素 II 致心肌纤维化及其信号转导机制研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2014(6): 630-633.
- [11] 杨志霞, 林谦, 马利. 丹参对心血管疾病病理作用的文献研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(2): 93-96.
- [12] YANG R, LIU A, MA X, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate

- protects cardiomyocytes against oxidative stress-mediated apoptosis through inhibiting JNK activation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(4): 396-401.
- [13] FU J, HUANG H, LIU J, et al. Tanshinone II A protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1/2/3): 213-221.
- [14] MAO S, LI W, QA'ATY N, et al. Tanshinone II A inhibits angiotensin II induced extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts - Implications for treatment of pathologic cardiac remodeling[J]. *Int J Cardiol*, 2016(202): 110-117.
- [15] CULLINAN S B, GORDAN J D, JIN J, et al. The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(19): 8477-8486.
- [16] LAU A, VILLENEUVE N F, SUN Z, et al. Dual roles of Nrf2 in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(5/6): 262-270.

(王荣兵 编辑)