

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.003

丹参酮治疗冠心病对 Nrf2/ARE 信号通路和氧化应激的影响 *

齐 晶 秦 毅 李兴培 冷 静 钟晓兰

(新疆医科大学第二附属医院 新疆 乌鲁木齐 830028)

摘要 目的:分析丹参酮通过核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路发挥抑制冠心病患者的氧化应激和心肌损伤的作用。**方法:**前瞻性纳入 2022 年 6 月至 2023 年 6 月我院诊断不稳定心绞痛患者 84 例为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 42 例,对照组采用常规药物和介入干预,观察组加用丹参酮 II A 磺酸钠注射液(剂量 40 mg/d),连续治疗 2 周。比较两组治疗前后外周血 Nrf2、ARE、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和 Caspase-1 蛋白表达量,氧化应激指标活性氧簇(ROS)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD),炎症介质肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β ,心肌损伤指标肌钙蛋白 I(cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)。**结果:**两组治疗前上述指标均无明显差异($P>0.05$),治疗后与治疗前比较改善明显($P<0.05$),且观察组 Nrf2 和 ARE 蛋白表达量显著高于对照组,而 HIF-1 α 和 Caspase-1 蛋白表达量显著低于对照组,ROS 水平下降,MDA 和 SOD 水平升高,TNF- α 和 IL-1 β 降低,cTnI 和 CK-MB 水平下降($P<0.05$)。**结论:**丹参酮可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抑制冠心病患者的氧化应激、炎症反应、细胞凋亡以及心肌损伤的作用。

关键词:冠心病;丹参酮;核因子 E2 相关因子 2;抗氧化反应元件;信号通路;氧化应激;心肌损伤;缺氧诱导因子-1 α ;凋亡;炎症
中图分类号:R-33;R541.4;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2015-05

The Effect of Nrf2/ARE Signaling Pathway and Oxidative Stress in Coronary Heart Disease Treated by Tanshinone*

QI Jing, QIN Yi, LI Xing-pei, LENG Jing, ZHONG Xiao-lan

(The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830028, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the effect of tanshinone inhibiting oxidative stress and myocardial injury in patients with coronary heart disease through nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway. **Methods:** A prospective study was conducted on 84 patients with unstable angina pectoris diagnosis in our hospital from June 2022 to June 2023. They were randomly divided into control group and observation group, with 42 patients in each group. The control group received conventional drugs and intervention, while the observation group received tanshinone IIA sulfonate sodium injection (40 mg/d) on the basis of control group for 2 weeks continuous treatment. Comparisons of peripheral blood Nrf2, ARE, and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and Caspase-1 proteins expression, oxidative stress indicators such as reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD), inflammatory mediators tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-1 β , myocardial injury indicators troponin I (cTnI) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were made between two groups before and after treatment. **Results:** There were no differences of above indicators between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, there were significant improvements compared to before treatment ($P<0.05$), and the expressions of Nrf2 and ARE proteins in observation group were significantly higher than those in control group, while HIF-1 α and Caspase-1 proteins expression were significantly lower than control group, ROS level was less, MDA and SOD levels were higher, TNF- α and IL-1 β levels were less, cTnI and CK-MB levels were lower, too ($P<0.05$). **Conclusion:** Tanshinone may inhibit oxidative stress, inflammatory response, cell apoptosis, and myocardial injury in patients with coronary heart disease by activating Nrf2/ARE signaling pathway.

Key words: Coronary heart disease; Tanshinone; Nuclear factor E2 related factor 2; Antioxidant response element; Signal pathway; Oxidative stress; Myocardial injury; Hypoxia inducible factor-1 α ; Apoptosis; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2015-05

前言

丹参酮是传统中药丹参中一种酮类物质,自古用于心脑血管

管疾病,也被称为"心之草"。药理学研究证实,丹参酮具有抗氧化、抗炎、抗血小板、改善微循环等多种生物学效应,但是其具体作用机制尚不明确^[1,2]。近年来,核因子 E2 相关因子 2(nu-

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C269)

作者简介:齐晶(1987-),女,本科,主要研究方向:中医内科,E-mail: 234945321@qq.com

△ 通讯作者:钟晓兰(1971-),女,主任医师,主要研究方向:心血管内科,E-mail: 1103520709@qq.com

(收稿日期:2023-11-21 接受日期:2023-12-17)

clear factor E2 related factor 2, Nrf2)/ 抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路受到关注,被认为是一种重要的细胞防御机制,在调节体内氧化应激和维持细胞内氧化平衡方面发挥着重要作用^[3,4]。Nrf2 是细胞内主要的调控因子,能够调节一系列抗氧化、解毒、抗炎和细胞修复等基因的表达^[5]。ARE 是一种特定的 DNA 序列,存在于许多基因的启动子区域,与 Nrf2 结合后能够促进多种基因的转录活性^[6]。研究提示^[7],决明子蒽醌苷能够通过 Nrf2/ARE 信号通路抑制冠心病大鼠的心肌损伤。我们提出丹参酮是否也能通过影响 Nrf2/ARE 信号通路活性来治疗冠心病。基于此,本研究旨在分析丹参酮通过 Nrf2/ARE 信号通路发挥抑制冠心病患者的氧化应激和心肌损伤的作用,为中医药物的临床应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象资料

采用前瞻性、病例随机对照的方法,选取 2022 年 6 月至 2023 年 6 月我院确诊为冠心病患者 84 例为研究对象,所有患者均签署研究同意书,取得我院伦理委员会审批。纳入标准:① 年龄 >18 岁;② 临床表现符合不稳定心绞痛的诊断标准;③ 临床资料完整;④ 准确测量观察指标。排除标准:① 对丹参酮不耐受,中途放弃治疗,或参与其他研究,以及未按照医嘱用药;② 罹患急性心肌梗死、慢性充血性心力衰竭、扩张型心肌病、恶性心律失常等;③ 罹患严重肝、肾、肺等重要脏器功能障碍;④ 罹患恶性肿瘤、血液系统疾病、重症感染等。

84 例患者入院后根据随机数字法分为对照组和观察组各 42 例,其中对照组男性 23 例,女性 19 例,年龄 55~78 岁,平均(62.1±6.7)岁;观察组男性 22 例,女性 20 例,年龄 54~76 岁,平均(63.9±5.6)岁。两组患者的年龄、性别比、体质量指数、吸烟史、饮酒史、原发内科疾病等无显著性差异($P>0.05$)(见表 1)。

1.2 治疗方法

对照组按照临床指南要求予以规范化临床治疗,主要予以抗凝、抗血小板、降压、控制血脂和血糖、扩张血管、改善冠脉微循环等治疗措施。观察组在对照组常规药物治疗基础上,予以丹参酮 II A 磺酸钠注射液(规格:10 mg/2 mL,国药准字:H31022558,购自上海第一生化药业有限公司),剂量为:40 mg 加入 250 mL 生理盐水静脉滴注,1 次/d,连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

比较两组治疗前和治疗 2 周后相关指标:① 外周血 Nrf2、ARE、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)和 Caspase-1 蛋白表达量,采用 Western blot 法检测血清样本,相关试剂购自美国 Sigma 公司,由严格培训的实验员根据说明书步骤进行;② 氧化应激指标,包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)、活性氧簇物质(reactive oxygen species, ROS)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),通过 ELISA 法检测血清样本,试剂盒购自江苏碧云天科技有限公司,试剂批间和批内变异度小于 10%;③ 炎症介质包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β ,通过 ELISA 法检测血清样本,试剂购自北京中杉金桥生物有限公司;④ 心肌损伤指标包括肌钙蛋白 I(troponin I, cTnI)和肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB),由德国 ROCH 自动生化分析仪检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对计量资料(均数±标准差)两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料[例(%)]比较用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般基础指标的比较

2 组研究对象的年龄、性别比、体质量指数、吸烟史、饮酒史、原发内科疾病等无显著性差异($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 2 组一般基础情况比较

Table 1 Comparison of normal indexes between two groups

Groups	Cases	Age(year)	Gender ratio (male:female)	BMI(kg/m ²)	History of smoking(%)	History of alcohol (%)	History of hypertension(%)	History of disbetes(%)
Control group	42	62.1±6.7	23:19	25.2±3.9	40.5(17/42)	50.0(21/42)	64.3(27/42)	28.6(12/42)
Observation group	42	63.9±5.6	22:20	26.6±4.3	54.8(23/42)	59.5(25/42)	78.6(33/42)	42.9(18/42)
t/χ^2 value		1.336	0.048	1.563	1.718	0.769	2.100	1.867
P value		0.185	0.827	0.122	0.190	0.381	0.147	0.172

Note: BMI, means baby mass index.

2.2 两组 Nrf2、ARE、HIF-1 α 和 Caspase-1 蛋白表达量

两组治疗前比较无明显差异($P>0.05$),治疗后与治疗前比较改善明显($P<0.05$),且观察组 Nrf2 和 ARE 蛋白表达量显著高于对照组,而 HIF-1 α 和 Caspase-1 蛋白表达量显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 两组 ROS、MDA 和 SOD 水平

两组治疗前比较无明显差异($P>0.05$),治疗后与治疗前比较改善明显($P<0.05$),且观察组 ROS 水平比对照组下降,MDA 和 SOD 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、

图 2。

2.4 两组 TNF- α 和 IL-1 β 水平

两组治疗前比较无明显差异($P>0.05$),治疗后与治疗前比较改善明显($P<0.05$),且观察组 TNF- α 和 IL-1 β 比对照组降低($P<0.05$)。见表 4、图 3。

2.5 两组 cTnI 和 CK-MB 水平

两组治疗前比较无明显差异($P>0.05$),治疗后与治疗前比较改善明显($P<0.05$),且观察组 cTnI 和 CK-MB 水平比对照组下降($P<0.05$)。见表 5、图 3。

表 2 两组 Nrf2、ARE、HIF-1 α 和 Caspase-1 蛋白表达量Table 2 The protein expression levels of Nrf2, ARE, HIF-1 α and Caspase-1 in two groups

Group	Cases	Nrf2		ARE		HIF-1 α		Caspase-1	
		pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy
Control group	42	0.25 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.06*	0.31 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.09*	0.45 $\pm$ 0.13	0.40 $\pm$ 0.09*	0.48 $\pm$ 0.15	0.41 $\pm$ 0.12*
Observation group	42	0.24 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.09*	0.30 $\pm$ 0.06	0.45 $\pm$ 0.12*	0.46 $\pm$ 0.14	0.35 $\pm$ 0.08*	0.49 $\pm$ 0.16	0.36 $\pm$ 0.10*
<i>t</i> value		1.296	4.194	0.703	3.888	0.410	2.691	0.295	2.074
<i>P</i> value		0.199	<0.001	0.484	<0.001	0.682	0.008	0.768	0.041

Note: Nrf2, means nuclear factor E2 related factor 2; ARE, means antioxidant response element; HIF-1 α , means hypoxia inducible factor-1 α . Compared to pre-therapy, **P*<0.05.

表 3 两组 ROS、MDA 和 SOD 水平

Table 3 The serum levels of ROS, MDA and SOD in two groups

Groups	Cases	ROS(μ mol/L)		MDA(μ mol/L)		SOD(U/L)	
		pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy
Control group	42	6.69 $\pm$ 1.15	5.23 $\pm$ 1.02*	5.29 $\pm$ 0.88	6.65 $\pm$ 0.97*	72.65 $\pm$ 13.65	84.59 $\pm$ 15.67*
Observation group	42	6.83 $\pm$ 1.24	4.16 $\pm$ 1.03*	5.16 $\pm$ 0.84	8.02 $\pm$ 1.14*	70.29 $\pm$ 12.32	95.67 $\pm$ 16.68*
<i>t</i> value		0.536	4.784	0.693	5.932	0.832	3.138
<i>P</i> value		0.593	<0.001	0.491	<0.001	0.408	0.002

Note: ROS, means reactive oxygen species; MDA, means malondialdehyde; SOD, means superoxide dismutase. Compared to pre-therapy, **P*<0.05.

表 4 两组 TNF- α 和 IL-1 β 水平 (mmol/L)Table 4 The serum levels of TNF- α and IL-1 β in two groups (mmol/L)

Group	Cases	TNF- α		IL-1 β	
		pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy
Control group	42	11.49 $\pm$ 3.25	9.86 $\pm$ 2.52*	40.85 $\pm$ 10.96	36.65 $\pm$ 9.82*
Observation group	42	12.35 $\pm$ 3.52	7.52 $\pm$ 2.13*	42.36 $\pm$ 10.25	32.52 $\pm$ 9.07*
<i>t</i> value		1.163	4.596	0.652	2.002
<i>P</i> value		0.248	<0.001	0.516	0.048

Note: TNF- α , means tumor necrosis factor- α ; IL-1 β , means interleukin-1 β . Compared to pre-therapy, **P*<0.05.

表 5 两组 cTnI 和 CK-MB 水平

Table 5 The serum levels of cTnI and CK-MB in two groups

Group	Cases	cTnI(ng/mL)		CK-MB(U/L)	
		pre-therapy	post-therapy	pre-therapy	post-therapy
Control group	42	0.11 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.03*	41.23 $\pm$ 8.23	36.52 $\pm$ 7.41*
Observation group	42	0.12 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02*	42.36 $\pm$ 8.52	32.36 $\pm$ 6.69*
<i>t</i> value		1.528	3.595	0.618	2.701
<i>P</i> value		0.130	0.001	0.538	0.008

Note: cTnI, means myocardial injury indicators troponin I; CK-MB, means creatine kinase isoenzyme. Compared to pre-therapy, **P*<0.05.

3 讨论

临床研究证实, 丹参酮治疗冠心病患者疗效得到肯定, 主要通过改善心血管功能、抑制血小板聚集、减少心肌细胞损伤等药理学效应发挥治疗作用^[7,8]。近年来研究也发现, 丹参酮可

以扩张冠状动脉, 增加血液流量, 改善心脏供血; 增强心肌细胞的耐缺血能力, 减少心肌梗死面积等^[9,10]。目前认为, 丹参酮可能具有多靶点、多途径的作用机制来发挥相应的冠心病治疗作用^[11,12], 但是确切的分子机制及其具体信号通路仍不十分清楚。

近年来, Nrf2/ARE 信号通路受到临床关注, 被认为与免疫

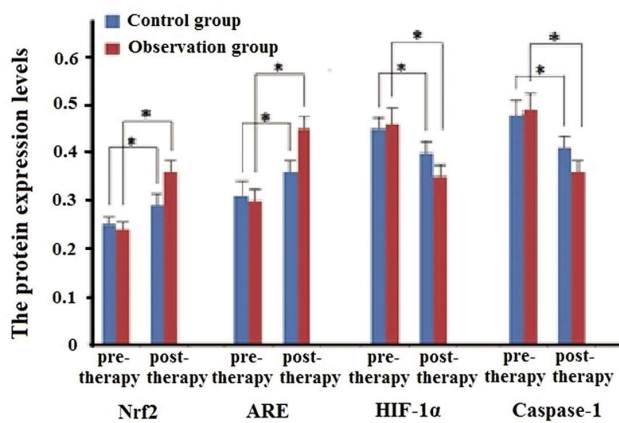


Fig.1 The protein expression levels of Nrf2, ARE, HIF-1α and Caspase-1 in two groups

炎症反应以及细胞凋亡密切相关^[13,14]。其中 Nrf2 是一种转录因子,通过受体结合域与其他蛋白质相互作用形成复合物,调控相关基因的转录过程^[15,16]。Nrf2 在细胞内的水平受到 Keap1 的负调控,然而在氧化应激下,Nrf2 能够逃逸 Keap1 的负调控进入细胞核与 ARE 结合,从而启动相关基因的表达过程^[17-19]。ARE 是一种高度保守的 DNA 序列,通常位于基因的启动子区域^[20]。ARE 与 Nrf2 结合并启动相关基因的表达,促进配体结合蛋白和响应元件的结合,从而调节基因的转录活性^[21]。Nrf2/ARE 信号通路的激活是一个复杂的过程,涉及多个分子及途径的调控^[22]。当细胞遭受氧化应激损伤时,Keap1 受到破坏或失活,导致 Nrf2 脱离 Keap1 的负调控,进入细胞核与 ARE 结合^[23]。此外,Nrf2 还可以受到其他激活剂的诱导,如细胞外信号分子、热休克蛋白等,一旦 Nrf2 进入细胞核与 ARE 结合,一系列抗氧化、解毒和细胞修复相关基因的表达将被启动^[25]。而冠心病作为一种严重缺血缺氧性损伤事件,能够显著激活 Nrf2/ARE 信号通路的活性,进而诱导细胞氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡的发生^[26-28]。通过本研究发现,观察组治疗后 Nrf2 和 ARE 蛋白表达量显著高于对照组,而 HIF-1α 和 Caspase-1 蛋白表达量显著低于对照组。因此我们推测丹参酮可能影响了 Nrf2/ARE 信号通路活性来起到临床治疗冠心病疗效的。

本研究还发现,观察组治疗后 ROS 水平下降,MDA 和 SOD 水平升高。我们推测丹参酮能够改善心肌的氧化应激损伤,也可能与 Nrf2/ARE 信号通路的激活有关。丹参酮具有多种药理作用^[29],可以抑制血小板聚集,减少血栓形成的风险,降低冠心病的发生和复发率;具有抗炎作用,减轻冠脉炎症反应,控制病情的恶化;具有抗氧化作用,清除体内过多的自由基,减少氧化应激对心血管系统的损伤^[30]。Nrf2/ARE 信号通路能够通过促进抗氧化剂和解毒酶的表达,清除体内的氧化应激物质;调节炎症和免疫反应,促进细胞修复和再生^[22]。观察组治疗后 TNF-α 和 IL-1β 降低,提示丹参酮能够减轻冠心病的炎症反应。陈静等^[10]研究也支持,丹参多酚酸盐注射液能够提高冠心病心绞痛患者的临床疗效,改善血脂、炎症因子、血液流变学以及心功能指标。同样,本研究也观察到观察组治疗后 cTnI 和 CK-MB 水平下降,cTnI 和 CK-MB 是反映心肌损伤严重程度的最敏感和特异性指标。由于丹参酮是一种相对安全的药物,偶有出现胃肠道不适、皮疹、过敏等不良反应,多轻微,临床益

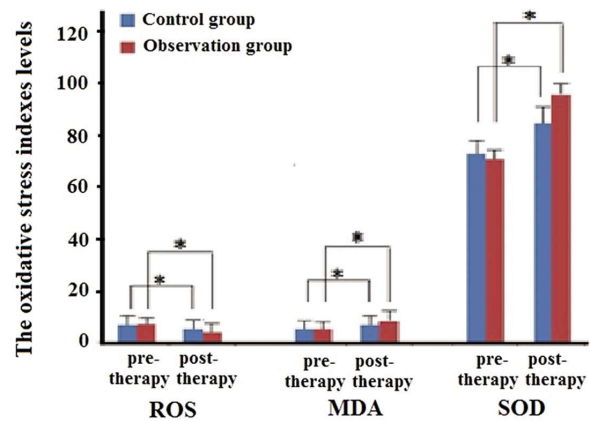


Fig.2 The serum levels of ROS, MDA and SOD in 2 groups

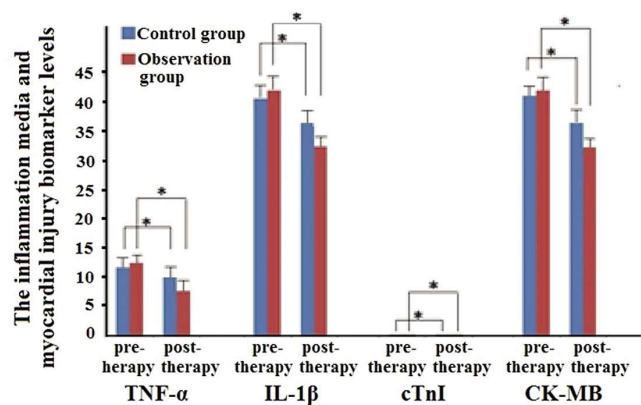


Fig.3 The serum levels of inflammation media and myocardial injury biomarker in two groups.

处远大于风险。Nrf2/ARE 信号通路是一种潜在的治疗靶点,在多种疾病的治疗中显示出巨大的潜力,如炎症性疾病、神经退行性疾病和恶性肿瘤等^[13,14]。

综上所述,丹参酮可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抑制冠心病患者的氧化应激、炎症反应、细胞凋亡以及心肌损伤的作用。但是本研究并未对丹参酮激活 Nrf2/ARE 信号通路后的下游分子作用机制进行分析,这也有待于后继临床研究予以进一步阐明。

参考文献(References)

- [1] 穆海芳,李文清,贾青珍. 丹参活血汤联合西药治疗心血瘀阻型冠心病心绞痛临床疗效及对血液流变学和血脂代谢的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(2): 101-104.
- [2] Feng F, Cheng P, Zhang H, et al. The Protective Role of Tanshinone IIA in Silicosis Rat Model via TGF-β1/Smad Signaling Suppression, NOX4 Inhibition and Nrf2/ARE Signaling Activation [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 4275-4290.
- [3] Yan R, Yan J, Chen X, et al. Xanthoangelol Prevents Ox-LDL-Induced Endothelial Cell Injury by Activating Nrf2/ARE Signaling [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(2): 162-171.
- [4] Liu S, Pi J, Zhang Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. Redox Biol, 2022, 54(8): 102389.
- [5] Liang R, Zhao Q, Jian G, et al. Tanshinone IIA Attenuates Contrast-Induced Nephropathy via Nrf2 Activation in Rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(6): 2616-2623.

- [6] Miao Q, Wang R, Sun X, et al. Combination of puerarin and tanshinone IIA alleviates ischaemic stroke injury in rats via activating the Nrf2/ARE signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1022-1031.
- [7] 马永, 赵斌, 王明岗, 等. 决明子蒽醌苷通过 Nrf2/ARE 信号通路抑制冠心病大鼠心肌损伤 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(6): 565-574.
- [8] 徐广男, 周鑫, 杨琨, 等. 复方丹参滴丸治疗 ST 段改变心绞痛患者: 采用试验序贯的 Meta 分析 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2023, 25(3): 984-992.
- [9] 曾建勇, 王小玲, 范小虹, 等. 复方丹参滴丸联合阿托伐他汀治疗冠心病合并心绞痛疗效及对患者氧化应激指标的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(1): 55-59.
- [10] 陈静, 陶永, 戴小华, 等. 注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(5): 1070-1076.
- [11] Ghanim BY, Qinna NA. Nrf2/ARE axis signalling in hepatocyte cellular death [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5): 4039-4053.
- [12] Shi L, Zhang Y, Zhang J, et al. MiR-339 is a potential biomarker of coronary heart disease to aggravate oxidative stress through Nrf2/FOXO3 targeting Sirt2 [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2596-2609.
- [13] Zgorzynska E, Dziedzic B, Walczewska A. An Overview of the Nrf2/ARE Pathway and Its Role in Neurodegenerative Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9592.
- [14] Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, et al. Bioactive Compounds in Oxidative Stress-Mediated Diseases: Targeting the NRF2/ARE Signaling Pathway and Epigenetic Regulation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 1859.
- [15] Chen GH, Song CC, Pantopoulos K, et al. Mitochondrial oxidative stress mediated Fe-induced ferroptosis via the NRF2-ARE pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180(2): 95-107.
- [16] Wu Y, Fan Y, Huang N, et al. Effect of nicorandil combined with trimetazidine on miR-223-3p and NRF2 expression in patients with coronary heart disease [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4804-4811.
- [17] Yang B, Xu B, Zhao H, et al. Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via Sirt1/Nrf2 and p38 MAPK pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 973-980.
- [18] Huang X, Chu Y, Ren H, et al. Antioxidation Function of EGCG by Activating Nrf2/HO-1 Pathway in Mice with Coronary Heart Disease [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 8639139.
- [19] Shaw P, Chattopadhyay A. Nrf2-ARE signaling in cellular protection: Mechanism of action and the regulatory mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3119-3130.
- [20] Hassanein EHM, Sayed AM, Hussein OE, et al. Coumarins as Modulators of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 4(5): 4123-4125.
- [21] Li Y, Zhang W. Effect of Ginsenoside Rb2 on a Myocardial Cell Model of Coronary Heart Disease through Nrf2/HO-1 Signaling Pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(1): 71-76.
- [22] Jia C, Wang R, Long T, et al. NRF2 Genetic Polymorphism Modifies the Association of Plasma Selenium Levels With Incident Coronary Heart Disease Among Individuals With Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes*, 2022, 71(9): 2009-2019.
- [23] Tu W, Wang H, Li S, et al. The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 637-651.
- [24] 成冯镜茗, 吕健, 谢雁鸣. 复方丹参喷雾剂 / 气雾剂治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(5): 536-543.
- [25] Yang CM, Lin CC, Yang CC, et al. Mevastatin-Induced AP-1-Dependent HO-1 Expression Suppresses Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Monocyte Adhesion on Human Pulmonary Alveolar Epithelial Cells Challenged with TNF- α [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 381.
- [26] Zhu X, He L, Gao W, et al. Neuroprotective investigation of tanshinone in the cerebral infarction model in the Keap1-Nrf2/ARE pathway [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(4): 390-402.
- [27] 肖文涛, 张静, 郭素萍, 等. 丹参酮 II A 对 CVB3 感染的小鼠原代心肌细胞氧化损伤及凋亡的影响及其机制研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9): 1385-1389.
- [28] 姜茜茜, 张敬美, 薛思明, 等. 丹参酮 I 基于 Akt-Nrf2 抗氧化通路减轻多柔比星诱导的心脏毒性 [J]. *药学报*, 2022, 57(10): 3077-3085.
- [29] Yuan M, Zhao B, Jia H, et al. Sinomenine ameliorates cardiac hypertrophy by activating Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12778-12788.
- [30] Wu Q, Guan YB, Zhang KJ, et al. Tanshinone IIA mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116667.