

# 原儿茶醛的药理研究进展

张翠英, 郭丽丽, 王阶\*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 对原儿茶醛近 30 年来药理活性及其作用机制、毒性方面的研究文献进行总结, 为含有原儿茶醛的相关中药合理应用和新药质量标准的制定提供参考。原儿茶醛是常用中药丹参水溶性成分丹酚酸 B 降解的主要产物之一, 具有抗动脉粥样硬化、保护心肌、抗血栓形成、神经保护、抗脓血、抗病毒、抗纤维化等广泛的药理活性, 其作用机制已逐渐深入; 但亦有一定的心脏毒性。目前处方含有丹参的心脑血管新药开发是一大热点, 工艺优化和质量标准应兼顾原儿茶醛药理活性和毒性, 从而提高丹参制剂治疗缺血性心脏病的疗效, 避免不必要的毒副作用发生。

**[关键词]** 原儿茶醛; 药理活性; 作用机制; 毒性; 丹参

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0338-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013230338

## Advance of Pharmacological Studies on Protocatechuic Aldehyde

ZHANG Cui-ying, GUO Li-li, WANG Jie\*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** The pharmacological activities, mechanism and toxicity of research literature about Protocatechuic aldehyde was introduced to provide a reference for reasonable application and quality evaluation of new drug development contained in *Salvia miltiorrhiza* and protocatechuic aldehyde over the past thirty years.

**[收稿日期]** 20130410(014)

**[基金项目]** 国家重大新药创制中药临床前研究(2012ZX09102201-006); 国家自然科学基金(81202932; 81274129)

**[第一作者]** 张翠英, 博士, 副研究员, 从事中药药效成分的研究, E-mail: zhangy727@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 王阶, 主任医师, 博士生导师, 从事心血管临床研究, Tel: 010-88001238, E-mail: wangjie0103@yahoo.com.cn

- [13] Dong Y, Cao B Y, Wang J, et al. Effects of Erlong Zuoci Pill and its disassembled prescriptions on gentamicin-induced ototoxicity model *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3): 258.
- [14] 王静, 郭春荣, 董杨, 等. 耳聋左慈丸及有效拆方拮抗庆大霉素诱导毛细胞凋亡实验研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(18): 2464.
- [15] 董杨, 王静, 丁大连, 等. 耳聋左慈汤含药血清对庆大霉素致小鼠耳蜗毛细胞损伤的拮抗作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 3.
- [16] 王毅敏, 宋海燕, 童钟. 耳聋左慈丸对水杨酸耳鸣模型大鼠听中枢神经元放电的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(3): 397.
- [17] 杨敏. 中药药对治疗糖尿病肾病临证撷菁[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(4): 462.
- [18] 崔瑛, 王晓宁, 房晓娜, 等. 含熟地黄血清的高效液相色谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 57.
- [19] 张璐, 刘强. 茯苓多糖制备工艺及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4): 61.
- [20] 刘耀春, 刘桂英, 刘儒林, 等. 茯苓对豚鼠卡那霉素中毒性耳聋的对抗作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 422.
- [21] 王静, 曹碧茵, 董杨, 等. 熟地泽泻药对配比改变对庆大霉素耳毒性离体细胞模型作用比较[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 578.
- [22] 傅兴圣, 许虎, 刘训红, 等. 磁石的质量分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 29.
- [23] 杜丽娟, 徐巨海. 中西医结合治疗高血压病致耳聋 13 例临床观察[J]. 医学理论与实践, 2000, 13(10): 11.
- [24] 许才章, 任淑艳, 徐维彬. 中西医结合治疗老年性耳鸣 30 例[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉杂志, 1997, 5(1): 26.
- [25] 殷泽登, 黎万荣. 庆大霉素中毒性耳聋[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 30(6): 360.

[责任编辑 邹晓翠]

Protocatechuic aldehyde, one degradation compound of Salvianolic acid B found in the roots of *S. miltiorrhiza*, has an extensive pharmacological activities such as antiatherosclerosis, cardiomyocyte protection, antithrombus, neuroprotection and et al. Its mechanism have been investigated gradually. But Protocatechuic aldehyde is toxic to heart according to some tests. Prescription including *S. miltiorrhiza* of New drugs about cardiocerebral vascular disease is one of hotspot. therefore, it should be paid attention to process optimization of extraction and drug standard improving the efficacy in case of toxic and side effect.

[ **Key words** ] protocatechuic aldehyde; pharmacological activities; mechanism; toxicity; *Salvia miltiorrhiza*

原儿茶醛 (protocatechuic aldehyde, PCA), 学名为 3,4-二羟基苯甲醛 (3,4-dihydroxybenzaldehyde), 是丹参水溶性成分丹酚酸 B 降解的主要产物之一<sup>[1-5]</sup>, 常作为质量检测指标控制丹参相关制剂的质量。PCA 具有广泛的药理活性, 但亦有研究表明 PCA 有一定的毒性, 其是否可作为含丹参制剂的质量监控指标值得探讨。本文详细介绍 PCA 多方面药理活性及毒理研究情况, 为 PCA 合理应用和相关新药质量标准的制定提供参考。

### 1 抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

AS 是常见多因素诱发的心血管疾病, 近年来被认为是一种慢性炎症反应。血管内皮细胞的炎性损伤是 AS 的始动因素, 许多炎性刺激因子如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等都可以造成血管内皮的炎性损伤; 血管内皮细胞损伤、凋亡会导致内皮失去其完整性, 是动脉粥样硬化的危险因素之一。

**1.1 抑制炎症作用** PCA 呈剂量依赖性地降低 LPS 导致的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和纤连蛋白 (fibronectin, FN) 的高表达, 减少了单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的过度分泌, 从而抑制血管内皮的炎症反应; 并能抑制 ERK1/2, JNK 和 p38 分子的活化, 其对炎症反应的抑制与介导炎症反应的丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号转导通路有关系密切<sup>[6]</sup>。PCA 能特异性下调 TNF- $\alpha$  诱导的 VCAM-1 和 ICAM-1 以及可溶解 VCAM-1, ICAM-1 的释放, 并呈剂量依赖; 且该浓度 (0.15 ~ 0.35 mmol·L<sup>-1</sup>) 的 PCA 能降低 VCAM-1 和 ICAM-1 的 mRNA 表达, 并呈剂量依赖; PCA 能显著抑制 U937 细胞黏附上调。实验证实 PCA 抑制 TNF- $\alpha$  激活的 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 DNA 位点, 呈剂量依赖, 其抗炎的作用机制是基于 NF- $\kappa$ B, AP-1 的介入<sup>[7]</sup>。

**1.2 抑制细胞凋亡作用** 氧化修饰低密度脂蛋白

(ox-LDL) 通过降低 NO 介导的血管舒张功能<sup>[8]</sup>, 引起内皮细胞高表达 CD40/CD40L<sup>[9]</sup>, 导致血管内皮细胞功能紊乱、凋亡和坏死。PCA 对 ox-LDL 引起的人脐静脉血管内皮细胞株 (CRL-1730) 损伤内皮细胞数量的减少和培养液中 NO, NOS 的降低有明显的抑制作用; PCA 抑制 CD40 蛋白表达增加而保护 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤, 其作用机制可能与 CD40/CD40L 抗炎途径有关, PCA 可能通过增加 NO, NOS 分泌来保护内皮细胞的损伤<sup>[10]</sup>。PCA 能抑制 LPS 诱导的 HUVEC 凋亡, 并呈浓度依赖; PCA 能活化 LPS 诱导的 Caspase-3 蛋白酶, 但对 Caspase-2, Bcl-2/Bax, Cytochrome C, Caspase-9, Granzyme B 表达均无影响。说明 PCA 抑制 HUVEC 凋亡是通过显著抑制 Caspase-3 活性, 并呈剂量依赖; Caspase-3 的特异性抑制剂也能保护 LPS 诱导的细胞凋亡, 但 PCA 与该抑制剂无协同效果。说明 PCA 能抑制 LPS 诱导的 HUVEC 凋亡, 作用机制是通过抑制 Caspase-3 的活性<sup>[11]</sup>。

**1.3 抑制白细胞趋化游走作用** 血瘀型动脉硬化性闭塞症 (arteriosclerosis obliterans, ASO) 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 经常处于受刺激状态导致趋化游走活性增强。PCA 不但抑制正常的 PBMC, 而且也抑制血瘀证患者 PBMC 产生 IL-8, 说明 PCA 抑制了一个与 IL-8 产生和应答有关的机制, 是抗炎作用另一环节<sup>[12]</sup>。采用两种体外白细胞趋化游走实验, 瘀血症患者 PBMC 趋化游走能力较健康人非常显著增强, PCA 能显著降低瘀血症及健康人 PBMC 趋化游走能力<sup>[13]</sup>。采用趋化游走实验法、ELISA 法和间接免疫荧光法等手段, 血瘀型组白细胞趋化游走能力增强; 其 PBMC 产生的 IL-8 活性增高; PCA 抑制白细胞趋化游走和 PBMC 产生的 IL-8 活性增高, 这些抑制作用是 PCA 改善微循环、抗炎和抗动脉粥样硬化作用机制的一部分<sup>[14]</sup>。上述研究充分证明了 PCA 在 AS 防治中具有非常重要的药理活性, 主要通过参与 MAPK 信号转导通路、增加 NO 和 NOS

分泌、抑制 HUVES 凋亡等多条途径干预了 AS 的发生和发展。

## 2 保护心肌细胞作用

**2.1 减轻钙超载,保护心肌** 现已证实,因心肌缺血及缺血再灌注损伤所造成的心肌细胞损伤均与细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载有关。心肌细胞的电生理研究表明:缺血后细胞内的无氧代谢导致细胞内 pH 降低而引发的细胞内  $\text{Na}^+$  超载,进一步引起的  $\text{Ca}^{2+}$  超载在心肌的缺血性以及再灌注性损伤中均占有重要的地位<sup>[15]</sup>。采用荧光探针 Fura-2 定量分析法,分别测定丹参注射液及其活性成分丹参素、PCA 对离体健康成人红细胞胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的影响,结果显示丹参素和 PCA 均具有降低成人红细胞胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的作用,并呈剂量依赖性,二者合并用药,药效相加,作用与丹参注射液相似;而且 PCA 的钙拮抗作用强于丹参素,红细胞胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度最大抑制率可达 80% 以上,且无钟形曲线特点<sup>[16-17]</sup>。

**2.2 抗氧化作用** PCA 具有邻二酚的母核结构,该药效基团是其显著抗氧化活性的物质基础。研究丹参成分组合与抗氧化活性相关性分析表明,PCA 清除 1,1-二苯基-苦肼基(DPPH)自由基的抗氧化活性强于丹参素钠和咖啡酸<sup>[18]</sup>。利用体外抗氧化模型,定量比较丹参药材的代表成分丹参素、PCA、咖啡酸和丹酚酸 B 的体外抗氧化能力的强弱,4 种酚性化合物清除·OH 的  $\text{IC}_{50}$  值大小顺序为:丹参素 > 咖啡酸 > PCA > 丹酚酸 B,表明丹酚酸 B 的作用最强,PCA 的作用次于丹酚酸 B,这些成分可能是丹参通过清除氧自由基治疗心血管疾病的重要活性成分<sup>[19]</sup>。

## 3 抗血栓形成作用

**3.1 抑制血小板聚集** 血栓素  $\text{A}_2$  (thromboxane  $\text{A}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ) 是血小板内 PGs 的代谢产物,是血小板钙的载体。前列环素( $\text{PGI}_2$ ) 是近年特别受人注意的抗血栓物质,是血管壁 PGs 的代谢产物,具有强大的扩血管作用和抗血小板聚积作用。PCA 体内、体外给药对家兔和大鼠血小板用 ADP 或凝血酶诱导的聚集以及 5-HT 释放,均有明显的抑制作用,并能降低血小板  $\text{TXA}_2$ ,所以 PCA 抑制血小板聚集可能与抑制血小板 PGs 代谢、减少  $\text{TXA}_2$  生成有关,具体部位是 PGs 代谢系统的环氧化酶的环节<sup>[20]</sup>。PCA 体外及体内给药,对 ADP 诱导的小鼠、家兔血小板聚集性能均有明显的抑制作用,且呈剂量依赖;同时对大鼠动脉壁 PGs 代谢也有一定抑制作用,表现为前列环素活性降低。说明 PCA 与乙酰水杨酸相似,可能也是通过抑制 PGs 代谢系统环氧化酶的活性,而呈现抑制血小板聚集作用<sup>[21-22]</sup>。PCA 抑制血小

板聚集可以增加血小板膜的有序排列程度并降低膜流动性<sup>[23]</sup>。

**3.2 促进微循环** 由于高相对分子质量右旋糖酐(HMWD)能够促使红细胞聚集,红细胞变形能力下降,全血黏度和血浆黏度增加,血液流动缓慢,易于形成血栓。利用 HMWD 造成微循环障碍模型,通过测定大鼠大脑皮质和肢端微循环血流量,发现 PCA 能够增加微循环血流量,作用高峰时间约在给药后 20 min,但作用时间短暂,这一特点与 PCA 的药代动力学研究结果基本一致<sup>[24]</sup>,也与丹参注射液快速而短暂的改善微循环作用相似,因此笔者认为它可能是丹参注射液改善微循环的主要有效成分之一。还观察到,PCA 通过加速血液流动改善细胞的氧供,能够减少正常红细胞向棘形红细胞转变的数量,并减轻棘形红细胞的形态异常<sup>[25]</sup>。

## 4 其他方面的作用

**4.1 对神经细胞的保护作用** *DJ-1* 基因是一个重要的早发型帕金森病相关致病基因,*DJ-1* 基因在转录调控和抗氧化应激反应方面发挥重要作用。体外研究表明 PCA 能约束 *DJ-1* 基因而保护人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y cells),但不保护 *DJ-1* 基因敲除氧化应激诱导死亡的 SH-SY5Y 细胞,表明 PCA 的神经保护作用受 *DJ-1* 基因调控。PCA 能抑制氧化应激反应,而这种抑制作用对敲除 *DJ-1* 基因的细胞抑制作用减弱。PCA 能分别提高、减弱 SH-SY5Y 细胞 AKT, PTEN 的磷酸化作用,说明 AKT 是一个 PCA 诱导的神经保护的特异信号通路,而且 PCA 能防止 *DJ-1* 基因的一个至关重要的功能氨基酸-半胱氨酸 106 的剩余氧化反应,总之 PCA 通过调控 *DJ-1* 基因具有潜在的神经保护作用<sup>[26]</sup>。

**4.2 抗纤维化作用** 转化生长因子  $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 和结缔组织生长因子(connective transforming growth factor, CTGF) 都与肝纤维化的病理生理学关系密切。细胞试验中,PCA 可抑制肝星形细胞增殖、降低 TNF- $\alpha$  诱导的 TGF- $\beta_1$ 、CTGF、I 型胶原、III 型胶原表达。在四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型中,PCA 可减轻肝纤维化程度、降低相关的生化指标并改变其组织病理学形态,并降低 TGF- $\beta_1$ 、CTGF 表达。PCA 有潜在抗肝纤维化基因效果<sup>[27]</sup>。

**4.3 抗病毒作用** PCA 在一定的浓度范围内能抑制 HepG2 2.2.15 细胞的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) 表面抗原(HBsAg)、e 抗原(HBeAg) 和 HBV 的 DNA 分泌,并呈时间、剂量依赖。PCA 抑制 HBV 复制和 HBsAg、HBeAg 表达,故 PCA 可能是一

种有效的抗 HBV 化合物<sup>[28]</sup>。通过在体和离体实验研究,PCA 对离体 HepG2 2.2.15 细胞株和在体鸭乙型肝炎病毒的复制具有直接作用效果,PCA 能下调 HepG2 2.2.15 细胞株的 HBsAg 和 HBeAg 的分泌,同时减少 HBV DNA 的释放。感染 DHBV 的鸭腹腔注射 PCA,经检测发现均能减弱病毒血症。首次证明 PCA 具有抗 HBV 作用:不但能有效抑制离体 HepG2 2.2.15 细胞株 HBV 复制,而且能有效抑制在体鸭 DHBV 的复制,因此 PCA 有望成为有潜质的治疗 HBV 药物<sup>[29]</sup>。

**4.4 抗败血症** 近期研究表明:核因子(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和高迁移率族(蛋白)B1(High-mobility group box 1, HMGB1)均与败血症的病理生理学有关。通过盲肠结扎和穿孔来诱导大鼠发生败血症,PCA 能阻断大鼠巨噬细胞 RAW264.7 TNF- $\alpha$  诱导 NF- $\kappa$ B 的磷酸化、降低 HMGB1 的表达。败血症大鼠接受 PCA 或 PCA 加亚胺培南(imipenem, IPM)的尾静脉推注后,PCA 减弱 HMGB1 血清水平、引发受体在髓样细胞的表达,削弱肺、肝和小肠的髓过氧化物酶,而上调血清中 IL-10 水平。同时单用 PCA 或 PCA 与 IPM 合用进行尾静脉推注能降低盲肠结扎和穿孔诱导发生败血症大鼠的致命性。结果表明 PCA 抗败血症是通过降低大范围的本地和系统水平炎症介体,保护机制是通过 HMGB1 和 NF- $\kappa$ B 信号通路来阻断发炎部位<sup>[30]</sup>。

**4.5 防止色素沉着作用** PCA 能抑制酪氨酸酶活性,从而防止色素异常。酪氨酸酶是催化黑色素生物合成的关键限速酶,尽管黑色素生物合成对人体皮肤防御紫外线损伤具有重要作用,但色素合成异常可导致很严重的疾病。浓度为  $1 \times 10^{-5} \sim 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 PCA 能有效抑制酪氨酸酶 50% 活性,并呈浓度依赖。通过对酪氨酸酶灭活情况的动力学分析,表明 PCA 在酪氨酸酶 L-酪氨酸结合部位能够进行竞争性抑制<sup>[31]</sup>。

**4.6 抗骨代谢、促骨合成作用** PCA 是丹参的水溶性成分提取物,为丹参注射液主要活性成分。丹参的粗提取物对成骨细胞株 MC 3T3.E1 细胞碱性磷酸酶活性有明显的促进作用,对成骨细胞缺血-再灌注损伤有保护作用,对骨折愈合有促进作用,丹参可能是预防糖皮质激素导致骨代谢不良反应的有效药物<sup>[32-33]</sup>。PCA 能明显改善模型动物的骨物理指标,增加骨密度、骨矿物质和有机质,增强重要脏器比,从而有效防治醋酸泼尼松致骨质疏松的发生<sup>[34]</sup>。

综上所述,PCA 具有非常广泛的药理活性,除了抗动脉粥样硬化、保护心肌、抗血栓形成等药理作

用外,在神经保护、抗败血症、抗病毒、抗纤维化等方面也具有较好的药理活性。

但值得关注的是,PCA ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 具有明显的心脏毒性,能明显降低左心室收缩峰压而升高左心室舒张末压,加重心肌缺血病变,对左心室有害无益<sup>[35]</sup>。原因可能由于 PCA 在体内可迅速转化为原儿茶酸,后者在大鼠心脏中甲基化生成香草酰-CoA 结合物,该结合物可竞争性抑制长链脂肪酸与 CoA 结合,降低 AcCoA/CoA 值,从而抑制脂肪酸氧化<sup>[36]</sup>;而且在急性心肌缺血状态下,PCA 代谢减慢,代谢物原儿茶酸及香草酸在体内消除均减慢,可能是造成蓄积而引起的心脏毒性原因<sup>[37-40]</sup>。基于此,建议研究开发治疗缺血性心血管疾病的丹参类制剂过程中,工艺优化时要尽量减少 PCA 的生成;质量控制时,应注意建立相应的 PCA 限量检测项目,从而提高丹参制剂治疗缺血性心脏病的疗效,避免不必要的毒副作用发生。相信随着 PCA 药理活性的深入研究以及作用机制的不断阐明,将加快高效低毒相关新药的开发进程。

#### [参考文献]

- [1] 徐德然,王康才,王峥涛,等. 丹参中丹参素、原儿茶醛来源的初步研究[J]. 中国天然药物, 2005, 3(3):148.
- [2] 林青,黄琳,肖晓丽,等. 丹参水提液中丹酚酸 B 湿热降解动力学研究[J]. 中国现代中药, 2008, 10(8):29.
- [3] 朱静,陈慧清,白鹏,等. 丹酚酸 B 水溶液分解反应的动力学研究[J]. 中成药, 2009, 31(4):541.
- [4] 张文芯,玄律,倪健. 丹酚酸 B 在水溶液中的稳定性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(12):856.
- [5] 刘生生,韩飞,许卉,等. 丹酚酸 B 热解产物化学成分的分离与鉴定[J]. 中草药, 2011, 2(2):247.
- [6] 邢雅玲,叶志华,钟芝茵,等. 原儿茶醛对脂多糖损伤的血管内皮细胞的作用机制研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2008, 32(4):344.
- [7] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, et al. Protocatechuic aldehyde suppresses TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 513:1.
- [8] Wierzbicki A S, Chowieńczyk P J, Cockcroft J R, et al. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction[J]. Clin Sci, 2004, 107(6):609.
- [9] Lutgens E, Daemon M J. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis[J]. Trends Cardiovasc Med, 2002, 12(1):27.
- [10] 韩纯洁,林蓉,刘俊田,等. 原儿茶醛对 ox-LDL 损伤

- 的血管内皮细胞保护作用 [J]. 中药材,2007,30 (12):1541.
- [11] Xing Y L,Zhou Z,Agula,et al. Protocatechuic aldehyde inhibits lipopolysaccharide-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via regulation of caspase-3 [J]. Phytotherapy Res,2012,10:3720.
- [12] 陈克奇,李尚珠,周宇,等. 原儿茶醛对血瘀证患者外周血单个核细胞趋化游走能力变化的影响 [J]. 中国病理生理杂志,2001,17 (11):1064.
- [13] 徐宗佩,张伯礼,李尚珠,等. 中药单体原儿茶醛对瘀血证患者单核细胞趋化游走能力的影响 [J]. 天津中医,2002,19 (1):49.
- [14] 李尚珠,周宇,黄平平,等. 动脉硬化性闭塞症血瘀型白细胞游走能力的变化和原儿茶醛对其影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志,2001,7 (3):169.
- [15] Tani M,Neely J R. Role of intracellular  $\text{Na}^+$  in  $\text{Ca}^{2+}$  overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts possible involvement of  $\text{H}^+ - \text{Na}^+$  and  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchange [J]. Circ Res,1989,65 (4):1045.
- [16] 沈玲红,王彬尧,王长谦,等. 丹参注射液及其活性成分丹参素、原儿茶醛对人红细胞胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度影响的实验研究 [J]. 中国中药杂志,2004,29 (10):984.
- [17] 沈玲红,王彬尧,王长谦,等. 原儿茶醛对人红细胞胞浆游离钙浓度的影响 [J]. 中国中医急症,2004,13 (11):764.
- [18] 吴宏伟,陈建新,杨洪军,等. 丹参成分组合与抗氧化活性相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15 (8):68.
- [19] 刘梅,夏鑫华,张志敏,等. 丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸 B 体外抗氧化活性比较研究 [J]. 中药材,2009,32 (2):265.
- [20] 石琳,吴婵群,顾振纶,等. 原儿茶醛抑制血小板聚集及其机制分析 [J]. 中药药理与临床,1987,3 (2):8.
- [21] 石琳,顾振纶,梁中琴. 原儿茶醛对兔血小板  $\text{TXA}_2$  样物质及对大白兔动脉壁  $\text{PGI}_2$  样物质生产的影响 [J]. 中药药理与临床,1985(10):101.
- [22] 石琳,吴婵群,杨毓麟,等. 原儿茶醛对血小板聚集性和血小板内 cAMP 含量的影响 [J]. 苏州医学院学报,1982,2 (2):1.
- [23] 石琳,秦正红,高苏祥. 用荧光探针 DPH 研究原儿茶醛对血小板膜流动性的影响 [J]. 药学学报,1984,19 (7):535.
- [24] 杨毓麟,曹济远,徐秀琴,等. 原儿茶醛在动物体内的分布、排泄及毒性研究 [J]. 江苏医药,1979,5 (10):16.
- [25] 沈玲红,王彬尧,王长谦,等. 原儿茶醛对大鼠微循环影响的实验研究 [J]. 微循环学杂志,2002,12 (2):12.
- [26] Gao J W, Yamane T, Maita H, et al. DJ-1-mediated protective effect of protocatechuic aldehyde against oxidative stress in SH-SY5Y cells [J]. J Pharmacol Sci,2011,115:36.
- [27] Li C M, Jiang W L, Zhu H B, et al. Antifibrotic effects of protocatechuic aldehyde on experimental liver fibrosis [J]. Pharm Biol,2012,50 (4):413.
- [28] 周喆,王升启,张毅,等. 原儿茶醛在体外的抗乙型肝炎病毒活性 [C]. 武汉:第八届全国中药和天然药物论文集,2005:138.
- [29] Zhou Z, Zhang Y, Ding X R, et al. Protocatechuic aldehyde inhibits hepatitis B virus replication both *in vitro* and *in vivo* [J]. Antivir Res,2007,74:59.
- [30] Xu Y, Jiang W L, Zhang S P, et al. Protocatechuic aldehyde protects against experimental sepsis *in vitro* and *in vivo* [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2012,110 (4):384.
- [31] Jae K N, Min S K, You J K, et al. Inhibition of tyrosinase by protocatechuic aldehyde [J]. American J Chin Med,2004,32 (1):97.
- [32] 周明,龚廷,李启富. 丹参用于兔股骨头坏死的治疗 [J]. 中国比较医学杂志,2008,18 (4):28.
- [33] 邹丽宜,吴铁,崔燎. 复方丹参制剂对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠的防治作用 [J]. 中国临床康复,2005,11(9):236.
- [34] 丁宇翔,昌纯英,胡伟,等. 原儿茶醛防治醋酸泼尼松致生长期大鼠骨质疏松的研究 [J]. 河北医药,2012,34 (8):1125.
- [35] 江文德,陈玉华,王迎平,等. 丹参素及另两种水溶性丹参成分抗心肌缺血和对冠状动脉作用的研究 [J]. 上海第一医学院学报,1982,9 (1):13.
- [36] Cao Y G, Zhang L, Ma C, et al. Metabolism of protocatechuic acid influences fatty acid oxidation in rat heart; new anti-angina mechanism implication [J]. Biochem Pharmacol,2009,77 (6):1096.
- [37] 周佳,张建兵,曹彦光,等. 急性心肌缺血对丹参素在大鼠体内甲基化代谢的影响 [J]. 中国药科大学学报,2009,40 (1):72.
- [38] Zhu B T. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics; importance in pathophysiology and pathogenesis [J]. Curr Drug Metab,2002,3 (3):321.
- [39] Xu M, Zhang Z C, Fu G, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of protocatechuic aldehyde and its phase I and II metabolites in rat [J]. J Chromatogr B,2007,856 (122):100.
- [40] 曹婉雯,曹媛,张琳,等. 急性心肌缺血对原儿茶醛在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中国药科大学学报,2010,41 (2):156.

[责任编辑 邹晓翠]