

中图分类号: R965; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)08-0059-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.08.011



丹参酮 II_A 抗衰老作用及机制研究*

冷衍恩, 曾悦, 石林

(四川省德阳市中江县人民医院, 四川 德阳 618100)

摘要:目的 探讨丹参酮 II_A 抗衰老的作用及机制。方法 以野生型秀丽隐杆线虫 N2 及突变体 CF1038、TJ356、*aak-2(ok524)* 为研究对象, 采用次氯酸钠-氢氧化钠法复制 L4 期同步化线虫模型, 随机分为对照组(等质量浓度二甲亚砜)、各单体成分组[50 μmol/L, 仅野生型]、丹参酮 II_A 低剂量组(25 μmol/L, 仅野生型)、丹参酮 II_A 高剂量组(100 μmol/L), 于 NGM 培养基上涂布含药 OP50 大肠杆菌菌液。比较各单体成分组线虫寿命延长率; 评估丹参酮 II_A 低、高剂量对线虫生物学特征[发育(产卵数)、运动(摆动频率)、衰老标志物(脂褐素)]和抗逆性(高温/自由基存活率)的影响; 采用 qRT-PCR 法检测胰岛素/胰岛素样生长因子 1 信号(IIS)通路相关基因(*daf-2*、*akt-1*、*sod-3*、*ctl-1*、*hsp-16.2*)表达水平并检测 CF1038 突变体寿命延长率及 TJ356 突变体 *daf-16* 核定位率; 检测单磷酸腺苷/三磷酸腺苷(AMP/ATP)和 ATP 水平, 采用 Western blot 法检测 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路相关蛋白[AMPKα2 亚基(*aak-2*)和磷酸化-AMPK/AMPK]表达水平, 并检测 *aak-2(ok524)* 突变体寿命延长情况。结果 各单体成分组中, 丹参酮 II_A 组线虫寿命延长率最高, 为(22.38 ± 2.03)%。与对照组比较, 丹参酮 II_A 低、高剂量组线虫产卵数、摆动频率、高温存活率、自由基存活率均显著升高, 脂褐素积累量显著降低($P < 0.05$), 其中丹参酮 II_A 高剂量组改善作用更显著($P < 0.05$)。与对照组比较, 丹参酮 II_A 高剂量组线虫 *daf-2*、*akt-1* mRNA 表达水平均显著降低, *sod-3*、*ctl-1*、*hsp-16.2* mRNA 表达水平均显著升高($P < 0.05$); 对照组与丹参酮 II_A 高剂量组 CF1038 突变体寿命无显著差异($P > 0.05$); 与对照组比较, 丹参酮 II_A 高剂量组 TJ356 突变体核定位率显著升高($P < 0.05$)。与对照组比较, 丹参酮 II_A 高剂量组线虫 AMP/ATP、*aak-2* 蛋白表达水平及 AMPK 蛋白磷酸化水平均显著升高, ATP 水平显著降低($P < 0.05$); 对照组与丹参酮 II_A 高剂量组 *aak-2(ok524)* 突变体寿命无显著差异($P > 0.05$)。结论 丹参酮 II_A 可显著改善线虫生物学特征和抗逆性, 并延长线虫寿命, 可能与 IIS 通路和 AMPK 信号通路有关, 具备良好的抗衰老活性与成药潜力。

关键词: 中药材; 单体成分; 丹参酮 II_A; 秀丽隐杆线虫; 抗衰老; 成药性

Study on the Anti-Aging Effect and Mechanism of Tanshinone II_A

LENG Yan'en, ZENG Yue, SHI Lin

(Zhongjiang County People's Hospital, Deyang, Sichuan 618100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanism of tanshinone II_A on anti-aging. **Methods** The wild-type *Caenorhabditis elegans* N2 and its mutants CF1038, TJ356, *aak-2(ok524)* were selected as the research objects, the sodium hypochlorite-sodium hydroxide method was used to replicate the L4 phase synchronization model nematodes, which were randomly divided into control group (equal mass concentration of dimethyl sulfoxide), each monomer group (50 μmol/L, only wild-type), tanshinone II_A low-dose group (25 μmol/L, only wild-type), tanshinone II_A high-dose group (100 μmol/L), which were coated with drug-containing OP50 *Escherichia coli* solution on NGM medium. The life extension rate of nematodes among different monomer component groups were compared; the effects of low- and high-doses tanshinone II_A on the biological characteristics of nematodes [development (number of laid eggs), movement (swing frequency), aging marker (lipofuscin)] and stress resistance (survival rates of high temperature/free radical) were evaluated; qRT-PCR was used to detect the expression levels of genes related to insulin/insulin-like growth factor 1 signaling (IIS) pathway (*daf-2*, *akt-1*, *sod-3*, *ctl-1*, *hsp-16.2*), as well as the life extension rate of CF1038 mutants and the *daf-16* nuclear localization rate of TJ356 mutants; the levels of adenosine monophosphate/adenosine triphosphate (AMP/ATP) and ATP were detected. Western blot method was used to detect the expression levels of AMP activated protein kinase (AMPK) signaling pathway related proteins [AMPK α2 subunit (*aak-2*) and phosphorylated-AMPK/AMPK], as well as the life extension of *aak-2(ok524)* mutants. **Results** Among the monomer component groups, tanshinone II_A group showed the highest life extension rate, which was (22.38 ± 2.03)%. Compared with those in the control group, the number of laid eggs, swing frequency, survival rates of high temperature and free radical of nematodes in the tanshinone II_A low-dose and high-dose groups were significantly increased, and the accumulation of lipofuscin was significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement in the tanshinone II_A high-dose group was more significant ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the mRNA expression levels of *daf-2* and *akt-1* in the tanshinone II_A high-dose group were significantly decreased, while the mRNA expression levels of *sod-3*, *ctl-1* and *hsp-16.2* were significantly increased ($P < 0.05$); there was no significant difference in the life span of CF1038 mutants between the control group and

* 基金项目: 四川省德阳市社会发展领域重点研发指导类项目[2023SZZ111]。

第一作者: 冷衍恩, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为抗衰老和肿瘤药物机制, (电子信箱)1210916866@qq.com。

tanshinone II_A high - dose group ($P > 0.05$); compared with the control group, the nuclear localization rate of TJ356 mutants in tanshinone II_A high - dose group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the levels of AMP / ATP, aak - 2 protein expression and phosphorylated AMPK protein in the tanshinone II_A high - dose group were significantly increased, while the level of ATP was significantly decreased ($P < 0.05$); there was no significant difference in the life span of aak - 2 (*ok524*) mutants between the control group and tanshinone II_A high - dose group ($P > 0.05$). **Conclusion** Tanshinone II_A can significantly improve the biological characteristics and stress resistance of nematodes, and prolong the life of nematodes, which may be related to IIS pathway and AMPK signaling pathway, suggesting tanshinone II_A has good anti - aging activity and druggability potential.

Key words: Chinese medicinal materials; monomer; tanshinone II_A; *Caenorhabditis elegans*; anti - aging; druggability

全球人口老龄化趋势的加剧加重了衰老相关疾病的社会负担^[1]。衰老的本质是多重分子通路失衡导致的细胞功能衰退^[2],其中胰岛素/胰岛素样生长因子1(IGF - 1)信号(IIS)通路^[3]和AMP活化蛋白激酶(AMPK)信号通路已被证实为抗衰老的核心调控轴^[4-5]。近年来,天然产物因其多靶点、低毒性特点,成为抗衰老药物研发的重要来源^[6-8]。丹参酮II_A是丹参的主要脂溶性活性成分^[9-10],在心血管保护^[11]和神经炎症抑制^[12]中具有明显潜力,但其抗衰老作用机制及成药性仍不明确。秀丽隐杆线虫因寿命短、遗传背景清晰且衰老通路保守,是抗衰老研究的经典模型^[7]。本研究中以秀丽隐杆线虫为研究对象,系统筛选常见抗衰老领域的中药材单体成分,并比较其抗衰老活性,探讨丹参酮II_A的抗衰老作用和分子机制,以及成药潜力,为传统中药活性成分的现代化开发提供理论与实验依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器: BPC - 150T型恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司); BJ - 1CD型净化工作台(上海博迅医疗生物仪器股份有限公司); 5424R型台式高速微量冷冻离心机(德国Eppendorf公司); Confocal microscope LSM800型激光共聚焦显微镜(德国Carl Zeiss公司); Leica DFC 7000T型正置荧光显微镜(德国Leica公司); XD - 202型光学显微镜(江苏南京江南永新光学有限公司)。

试剂: 丹参酮II_A(上海源叶生物科技有限公司,批号为V9750); 丹皮酚(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为H111082); 川芎嗪(美国MedChemExpress公司,批号为HY - N0264); 黄芪甲苷(美国BOC Sciences公司,批号为B0005 - 464978); 三七皂苷R₁(成都普瑞法科技开发有限公司,批号为BP1010); 甘草酸(美国Cayman Chemical公司,批号为11847); 芍药苷(批号为P0038)、黄连素(批号为ST9H93D8F00F)、磷酸化AMPK(p - AMPK)蛋白一抗(批号为SAB4503754)、AMPK蛋白一抗(07 - 350)、AMP / ATP检测试剂盒(批号为MAK135)、ATP检测试剂盒(批号为MAK190),均购自德国Merck公司; TRIzol™试剂(批号为15596026)、Power SYBR™ Green qPCR预混液(批号为

4367659),均购自美国Thermo Fisher Scientific公司; β - actin一抗(批号为ab8226)、HRP标记山羊抗兔二抗(批号为ab6721),均购自英国Abcam公司; AMPKα2亚基(aak - 2)蛋白一抗(中国台湾地区Abnova公司,批号为PAB16579); 二甲基亚砜(DMSO,美国MCE公司,批号为HY - Y0320G); 次氯酸钠(批号为KA727465)、氢氧化钠(批号为KA625987)、异丙醇(批号为KA718848)、无水乙醇(批号为KA715852),均购自上海捷世凯生物科技有限公司; DEPC水(上海吉至生化科技有限公司,批号为7732 - 18 - 5); 氯仿(北京天地生物工程科技有限公司,批号为CS1332 - 002); NGM培养基(上海瑞林生物科技有限公司,批号为T2244)。

动物: 野生型秀丽隐杆线虫N2及突变体CF1038(*daf - 16*功能缺失)、TJ356(*daf - 16*核定位报告株)、*aak - 2(ok524)*(*aak - 2*功能缺失),大肠杆菌OP50,均购自美国隐杆线虫遗传中心。

1.2 分组与给药

实验分为对照组(于NGM培养基上涂布含0.1%DMSO的OP50大肠杆菌菌液),丹参酮II_A组、芍药苷组、丹皮酚组、川芎嗪组、黄连素组、黄芪甲苷组、三七皂苷R₁组及甘草酸组[分别于NGM培养基上涂布含50 μmol / L单体成分(溶于0.1%DMSO)的OP50大肠杆菌菌液]; 丹参酮II_A低、高剂量组[分别于NGM培养基上涂布含25 μmol / L和100 μmol / L丹参酮II_A(溶于0.1%DMSO)的OP50大肠杆菌菌液]。各组均于L4期(以次氯酸钠 - 氢氧化钠法进行同步化处理)开始持续给药至死亡,每24 h更换培养基并重新给药。每组均设3个平行。

1.3 观察指标

寿命延长率: 取同步化L4期线虫适量,随机分为对照组和各单体成分组,每组70只; 取同步化L4期CF1038突变体适量,随机分为对照组和丹参酮II_A高剂量组,每组至少70只,按1.2项下方法处理。记录存活线虫数量[对铂金丝触探无反应判定为死亡(下同)],统计线虫平均寿命,并计算寿命延长率。寿命延长率(%) = (各单体成分组平均寿命 - 对照组平均寿命) / 对照组平均寿命 × 100%。

线虫生物学特征及抗逆性:取同步化L4期线虫适量,随机分为对照组、丹参酮II_A低、高剂量组。按1.2项下方法处理,每24 h更换培养基并重新给药,直至产卵结束(约72 h)。1)产卵数。各组随机选取线虫30只,统计每组线虫24 h内的产卵总数。2)运动功能。开始产卵72 h后,各组随机选取线虫至少30只,以M9缓冲液清洗3次;将单条线虫转移至35 mm培养皿中,加入1 mL M9缓冲液,静置5 min后于倒置显微镜下观察1 min,记录头部摆动次数(头部向一侧弯曲并恢复为一次摆动)。3)脂褐素积累程度。开始产卵96 h后,随机选取线虫30只,以4%多聚甲醛固定30 min, M9缓冲液清洗3次,滴加抗淬灭剂(含DAPI),封片于荧光显微镜(激发波长340~380 nm,发射波长430~470 nm)下拍摄线虫肠道区域,并采用ImageJ软件量化荧光强度(灰度值/单位面积),即为脂褐素积累量。4)高温存活率。开始产卵后,各组随机选取线虫至少70只,移至35 °C恒温培养箱中,每12 h观察存活情况,直至全部死亡,计算存活率。存活率(%) = 12 h存活线虫数 / 最终线虫死亡总数。5)氧化应激反应。开始产卵后各组随机选取线虫至少60只,转移至含10 mmol/L百草枯的NGM培养基平板,每6 h记录存活线虫数量,直至对照组全部死亡,计算自由基存活率。存活率(%) = 6 h存活线虫数 / 最终线虫死亡总数。

胰岛素通路基因表达水平:采用qRT-PCR法。取同步化L4期线虫适量,随机分为对照组和丹参酮II_A高剂量组,每组随机选取线虫1 500只,按1.2项下方法处理48 h,以M9缓冲液清洗3次,移至EP管中,投入液氮,反复冻融3次,研磨至极细粉,加入1 mL TRIzol溶液继续研磨,至粉末完全溶解;12 000 × g离心10 min,取上清液采用氯仿-异丙醇法沉淀RNA,以75%乙醇洗涤后溶解于DEPC水中,得总RNA后采用NanoDrop 2000检测RNA纯度;严格按反转录试剂盒说明书将RNA反转录为cDNA。采用实时荧光定量PCR仪进行扩增,以β-actin为内参。采用2^{-ΔΔC_t}法计算目的基因的相对表达量。所有基因的引物由上海生工生物工程有限公司合成。引物序列见表1。

表1 引物序列表
Tab. 1 Primer sequences

基因	产物长度	正向	反向
<i>daf-2</i>	152 bp	5'-GCTGGACGAATACGGATTTC-3'	5'-TGCGATCATCTTCGTACCT-3'
<i>akt-1</i>	138 bp	5'-CAGTGGCGATCAAGAGGAAC-3'	5'-GCTCCAGTTGTTGCCATTCT-3'
<i>sod-3</i>	145 bp	5'-TCAAGGTCAACGAGGAGGAC-3'	5'-AGTCCATCTGGCGATCTTC-3'
<i>ctl-1</i>	160 bp	5'-ATCGCCGACTTCAACAACCT-3'	5'-TGCTGGTTCAGGTAGGCATT-3'
<i>hsp-16.2</i>	128 bp	5'-GAGGAGCTGAAGGAGCCTTT-3'	5'-CAGCCATTCCTTCACCTTCC-3'
<i>β-actin</i>	118 bp	5'-GTCTGACGACTCTGTGGCATC-3'	5'-CGGAGATCCTGATGGACTTC-3'

*daf-16*核定位率:取同步化L4期TJ356突变体适量,随机分为对照组和丹参酮II_A高剂量组,每组至少30只,按1.2项下方法处理48 h,采用共聚焦显微镜观察GFP荧光分布,并计算*daf-16*核定位率。核定位率 = 核内GFP聚集线虫数 / 观察线虫总数 × 100%。

AMPK通路蛋白表达水平:采用Western blot法。取同步化L4期线虫随机分为对照组和丹参酮II_A高剂量组,每组2 500只,按1.2项下方法处理,48 h后收集线虫,制备匀浆,裂解,提取总蛋白,十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,转膜,5%脱脂牛奶封闭2 h, TBST清洗2次,加入aak-2(1:1 000, V/V), AMPK(1:1 000, V/V), p-AMPK(1:1 000, V/V), β-actin(1:2 000, V/V)一抗,4 °C下孵育24 h, TBST清洗2次;加入二抗(1:5 000, V/V),室温孵育1 h,使用ECL化学发光剂显影,计算灰度值,以β-actin为内参,分析aak-2和p-AMPK蛋白相对表达水平。

AMP/ATP与ATP水平:采用生物发光法。取同步化L4期突变体适量,随机分为对照组和丹参酮II_A高剂量组,每组随机选取线虫1 500只,按1.2项下方法处理48 h,制备匀浆,严格按ATP检测试剂盒和AMP/ATP试剂盒说明书操作,采用荧光酶标仪($E_x/E_m = 535/587$ nm)检测ATP和AMP水平,并计算AMP/ATP。

1.4 统计学处理

采用GraphPad Prism 9.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较行独立样本t检验,多组间比较行单因素方差分析(ANOVA),多重比较采用Tukey事后检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 线虫寿命延长情况

与对照组比较,各单体成分组线虫寿命均显著延长($P < 0.05$),其中丹参酮II_A组线虫寿命显著长于其他单体成分组($P < 0.05$),且达到抗衰老活性筛选标准(寿命延长率 > 20%)^[7],故最终选定丹参酮II_A为后续研究对象。详见表2。

2.2 线虫生物学特征及抗逆性

与对照组比较,丹参酮II_A低、高剂量组线虫产卵数、摆动频率、高温存活率及自由基存活率均显著升高,脂褐素积累量显著降低($P < 0.05$),且丹参酮II_A高剂量组改善作用更显著($P < 0.05$)。详见表3。

2.3 IIS通路相关mRNA表达水平与CF1038突变体寿命延长情况

与对照组比较,丹参酮II_A高剂量组线虫*daf-2*和*akt-1* mRNA表达水平显著降低,*sod-3*、*ctl-1*、*hsp-16.2* mRNA表达水平均显著升高($P < 0.05$)。对照组与丹参

表2 各组单体成分线虫寿命延长率比较($\bar{X} \pm s, n \geq 70$)

Tab. 2 Comparison of life extension rate of nematodes among different monomer component groups ($\bar{X} \pm s, n \geq 70$)

组别	寿命(d)	延长率(%)
对照组	15.32 ± 1.02	0
丹参酮II _A 组	18.75 ± 1.31*	22.38 ± 2.03*
芍药苷组	17.12 ± 1.15**	11.75 ± 1.58**
丹皮酚组	16.89 ± 1.21**	9.95 ± 0.90**
川芎嗪组	16.63 ± 1.18**	8.50 ± 1.06**
黄连素组	16.28 ± 1.09**	6.20 ± 0.71**
黄芪甲苷组	16.21 ± 1.12**	5.80 ± 0.52**
三七皂苷R ₁ 组	15.98 ± 1.07**	4.30 ± 0.56**
甘草酸组	15.80 ± 1.05**	3.10 ± 0.44**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与丹参酮II_A组比较,# $P < 0.05$ 。表3至表7和图1同。

Note: Compared with those in the control group, * $P < 0.05$; compared with those in the tanshinone II_A group, # $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 7 and Fig. 1).

表3 各组线虫生物学特征及抗逆性比较($\bar{X} \pm s, n \geq 30$)

Tab. 3 Comparison of biological characteristics and stress resistance among different groups ($\bar{X} \pm s, n \geq 30$)

组别	产卵数(个)	摆动频率(次/分)	脂褐素积累	高温存活率(%)	自由基存活率(%)
对照组	198.50 ± 12.31	23.45 ± 1.88	1250.64 ± 105.32	28.67 ± 3.21	34.12 ± 3.45
丹参酮II _A 低剂量组	215.34 ± 14.22'	27.89 ± 2.01'	980.45 ± 89.67'	45.78 ± 4.12'	52.34 ± 4.56'
丹参酮II _A 高剂量组	228.67 ± 16.45 [△]	31.23 ± 2.34 [△]	745.32 ± 78.23 [△]	58.91 ± 5.23 [△]	67.89 ± 5.78 [△]

注:与丹参酮II_A低剂量组比较,[△] $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the tanshinone II_A low-dose group, [△] $P < 0.05$.

酮II_A高剂量组CF1038突变体寿命无显著差异($P > 0.05$)。丹参酮II_A高剂量组线虫daf-16核定位率为(90.12 ± 4.89)%,显著高于对照组的(52.67 ± 4.56)% ($P < 0.05$)。详见表4、表5。

2.4 AMPK 信号通路相关蛋白表达水平与 akk - 2 (ok524) 突变体寿命延长情况

表4 两组线虫IIS通路相关mRNA表达水平比较($\bar{X} \pm s, n = 1500$)

Tab. 4 Comparison of IIS pathway related mRNA expression levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 1500$)

组别	daf-2	akt-1	sod-3	ctl-1	hsp-16.2
对照组	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.01
丹参酮II _A 高剂量组	0.62 ± 0.08'	0.78 ± 0.09'	2.50 ± 0.16'	1.82 ± 0.19'	3.12 ± 0.31'

表5 两组CF1038突变体寿命比较($\bar{X} \pm s, n \geq 10$)

Tab. 5 Comparison of life span of CF1038 mutants between two the groups ($\bar{X} \pm s, n \geq 30$)

组别	寿命(d)	寿命延长率(%)
对照组	13.53 ± 1.34	
丹参酮II _A 高剂量组	13.68 ± 1.29	1.11 ± 0.35

与对照组比较,丹参酮II_A高剂量组线虫的AMP/ATP显著升高,ATP水平显著降低($P < 0.05$)。与对照组比较,丹参酮II_A高剂量组线虫aak-2蛋白表达水平和AMPK蛋白磷酸化水平均显著升高($P < 0.05$)。对照组与丹参酮II_A高剂量组aak-2(ok524)突变体寿命无显著差异($P > 0.05$)。详见图1和表6、表7。

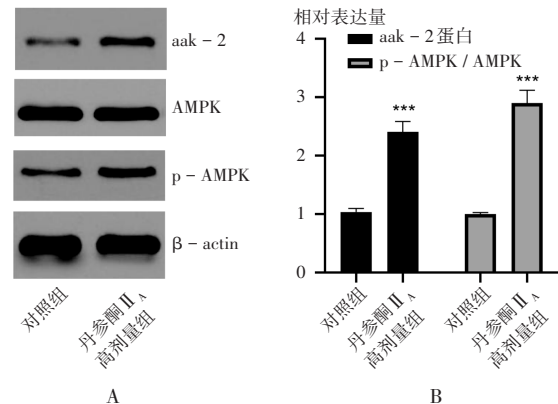


图1 AMPK 信号通路相关蛋白表达水平($n = 2500$)
A. Gel electrophoretogram B. Data statistics chart

Fig. 1 Expression level of AMPK signaling pathway related proteins ($n = 2500$)

表6 两组线虫AMP/ATP和ATP水平比较($\bar{X} \pm s, n = 1500$)
Tab. 6 Comparison of AMP/ATP and ATP levels of nematodes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 1500$)

组别	AMP/ATP	ATP(nmol/mg)
对照组	0.15 ± 0.02	12.56 ± 1.23
丹参酮II _A 高剂量组	0.38 ± 0.03	8.34 ± 0.89
P	< 0.001	< 0.001

表7 两组aak-2(ok524)突变体寿命比较($\bar{X} \pm s, n = 1500$)
Tab. 7 Comparison of life span of aak-2(ok524) mutants between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 1500$)

组别	寿命(d)	寿命延长率(%)
对照组	14.55 ± 1.075	
丹参酮II _A 高剂量组	14.71 ± 0.863	1.11 ± 0.03

3 讨论

本研究中系统筛选了丹参酮II_A、芍药苷、川芎嗪等单体成分的抗衰老活性,结果显示,丹参酮II_A能显著延长线虫寿命,这可能与其化学结构差异有关,丹参酮II_A的醌类结构增强其对氧自由基清除的能力,其中芍药苷的苷类结构可能限制了其对细胞的穿透性^[13-15],这表明丹参酮II_A在抗衰老中具有结构优势。此外,丹参酮II_A还显著改善线虫的生物学特征和抗逆性,本研究中,丹参酮II_A可显著提高线虫高温存活率和自由基存活率,并减少脂褐素积累。脂褐素作为衰老标志物,其积累与溶酶体功能降低和氧化损伤密切相关^[16-17]。表明丹参酮II_A具备良好的成药潜力。

丹参酮Ⅱ_A临床常用于辅助治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛及心肌梗死,在缓解心肌缺血、改善微循环方面的作用,在一定程度上为抑制因血液流变学或循环障碍而诱发的组织衰老提供理论依据。有研究表明,IIS通路可通过激活 daf - 16 / Fox O 叉头转录因子增强抗逆性,从而发挥抗衰老作用^[1]。本研究中,与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组线虫胰岛素受体 daf - 2 及其下游激酶 akt - 1 mRNA 表达水平均显著降低, sod - 3、ctl - 1、hsp - 16. 2 mRNA 表达水平均显著升高。有研究表明,sod - 3 和 ctl - 1 的上调是清除自由基的关键机制^[18]。sod - 3、ctl - 1 及 hsp - 16. 2 为 daf - 16 / FoxO 信号通路的下游基因,daf - 2 基因突变可通过激活 daf - 16 显著延长线虫寿命^[19],本研究中,与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组突变体寿命延长率无显著变化。有研究表明 daf - 16 入核后发挥抗衰老作用^[19]。本研究中,与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组 TJJ356 突变体 daf - 16 核定位显著增加,进一步验证了丹参酮Ⅱ_A可通过 IIS 通路发挥抗衰老作用。

AMPK 作为细胞能量传感器,其激活可促进线粒体生物合成和自噬,与衰老密切相关^[20]。本研究中,与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组线虫 aak - 2、p - AMPK / AMPK 蛋白表达水平显著升高,提示丹参酮Ⅱ_A可能通过激活 AMPK 信号通路发挥抗衰老作用。有研究表明,AMPK 可通过增强能量代谢延缓衰老^[21],本研究中,与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组线虫 AMP / ATP 和 ATP 水平均显著升高。与对照组比较,丹参酮Ⅱ_A高剂量组 aak - 2 突变体寿命延长率无显著差异;表明丹参酮Ⅱ_A通过调控 IIS 和 AMPK 双重信号通路发挥抗衰老作用,这一机制与二甲双胍等药物存在相似性,但具有多靶点优势^[22]。

本研究仍存在一定局限性。首先,线虫模型与哺乳动物存在一定的生理差异,后续需在小鼠模型中进一步验证丹参酮Ⅱ_A的抗衰老作用及机制;此外,机制研究未深入探索 daf - 16 核转位的具体调控分子(如 DAF - 16 的磷酸化或乙酰化修饰),后续研究需结合蛋白质组学和 CRISPR - Cas9 介导的基因编辑技术,筛选丹参酮Ⅱ_A的直接作用靶点。

综上所述,丹参酮Ⅱ_A可显著延长线虫寿命,其机制可能与 IIS 与 AMPK 双重信号通路有关,且丹参酮Ⅱ_A具有良好生物学特征和抗逆性,为抗衰老药物研发提供了新的候选分子。未来需通过哺乳动物实验和临床前研究评估其安全性与疗效,推动其从传统中药成分向现代抗衰老药物转化。

参考文献

[1] CHMIELEWSKI PP, DATA K, STRZELEC B, et al. Human

Aging and Age - Related Diseases: From Underlying Mechanisms to Pro - Longevity Interventions [J]. Aging and Disease, 2024, 16(4): 1853 - 1877.

[2] JENKINS NL, JAMES SA, SALIM A, et al. Changes in ferrous iron and glutathione promote ferroptosis and frailty in aging *Caenorhabditis elegans* [J]. ELife, 2020, 9: e56580.

[3] FANTI M, LONGO VD. Nutrition, GH / IGF - 1 signaling, and cancer [J]. Endocrine Related Cancer, 2024, 31(11): e230048.

[4] LIU BY, ZHANG J, JX XL, et al. Metformin prevents mandibular bone loss in a mouse model of accelerated aging by correcting dysregulated AMPK - mTOR signaling and osteoclast differentiation [J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2024, 46: 129 - 142.

[5] GONG H, CHEN HH, XIAO P, et al. miR - 146a impedes the anti - aging effect of AMPK via NAMPT suppression and NAD⁺ / SIRT inactivation [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 66.

[6] XIA YM, ZHANG H, WU XY, et al. Resveratrol activates autophagy and protects from UVA - induced photoaging in human skin fibroblasts and the skin of male mice by regulating the AMPK pathway [J]. Biogerontology, 2024, 25(4): 649 - 664.

[7] CHEN XD, BAHRAMIMEHR F, SHAHHAMZEHEI N, et al. Anti - aging effects of medicinal plants and their rapid screening using the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155665.

[8] CHEN JC, WANG RB, WEI CC. Anti - aging effects of dietary phytochemicals: From *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, rodents to clinical studies [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(17): 5958 - 5983.

[9] 吴阮琦, 谢 艳, 张亚琴, 等. 四川不同地区丹参的质量一致性分析 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(8): 27 - 33.

[10] 黎 智, 董滨贤, 廖雯昕, 等. 四川省中药材生产 SWOT 分析及对策建议 [J]. 中药材, 2023, 46(12): 2911 - 2917.

[11] YANG CK, MU YG, LI SH, et al. Tanshinone II_A: a Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1321880.

[12] SHERAWAT K, MEHAN S. Tanshinone - II_A mediated neuroprotection by modulating neuronal pathways [J]. Naunyn - Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2023, 396(8): 1647 - 1667.

[13] HUANG X, JIN LL, DENG H, et al. Research and Development of Natural Product Tanshinone I: Pharmacology, Total Synthesis, and Structure Modifications [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 920411.

[14] LI L, WANG H, ZHAO SP, et al. Paeoniflorin ameliorates lipopolysaccharide - induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation via SIRT1 / FOXO1a / SOD2 signaling in rats [J]. Phytotherapy Research, 2022, 36(6): 2558 - 2571.

[15] HU T, ZOU HX, LE SY, et al. Tanshinone II_A confers