

· 综述 ·

丹参药理活性成分的整合效应

陈 磊¹, 陆 茵^{1,2*}, 郑仕中^{1,2*}

(1. 南京中医药大学中医药研究院, 江苏 南京 210046; 2. 南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

摘 要: 利用 Pubmed 收集了丹参相关的文献 600 余篇, 整理了近年来与丹参药理机制研究相关的文献报道, 归纳出丹参的药理活性成分, 揭示单味中药丹参中多成分、多靶点的整合效应, 并试图找出丹参中发挥抗肿瘤药理作用的结构母核, 提出以结构母核为基础研究丹参药理活性成分的整合效应的研究思路。

关键词: 丹参; 药理活性成分; 整合效应

中图分类号: R284; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)03-0476-04

Integration effect on pharmacological component in *Salvia miltiorrhiza*CHEN Lei¹, LU Yin^{1,2}, ZHENG Shi-zhong^{1,2}

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bunge; pharmacological component; integration effect

中药是由活性物质群构成, 并通过多途径、多靶点整合而发挥其终末效应。但中药中众多活性成分之间的协同、拮抗作用, 以及其作用靶标的研究远远不能阐明中药多成分的作用方式。丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 是最常用的活血化瘀中药之一, 首载于《神农本草经》, 具有祛瘀止痛、养血安神的功效。现代药理研究表明, 丹参具有保护血管内皮细胞、抗心律失常、抗动脉粥样硬化、改善微循环、保护心肌、抑制和解除血小板聚集、增加冠脉流量、提高机体耐缺氧能力、抑制胶原纤维的产生和促进纤维蛋白的降解、抗炎、抗脂质过氧化和清除自由基, 以及保护肝细胞、抗肺纤维化等作用^[1]。

自 20 世纪 30 年代, 日本学者中尾万三开始研究丹参的化学成分, 到现在已经有 70 多年的历史, 现已发现丹参 50 多种有效

成分, 并显示拥有多种生物活性和药理作用, 但已知化学成分的药理作用机制, 尤其是各成分之间的交互作用还没有完全了解。丹参中的化学成分主要分为两类: 脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的酚酸类化合物。本文以丹参药理作用的相关机制研究为主线, 探讨丹参不同组分相互作用, 试图揭示中药多成分、多靶点的整合效应, 试图找出丹参中有抗肿瘤药理作用活性成分的结构母核, 以结构母核为基础研究丹参药理活性成分的整合效应。

1 丹参的化学成分

1.1 水溶性成分^[2]: 丹参中的水溶性提取物主要包括单酚酸类和多酚酸类。单酚酸类包括原儿茶醛 (PA1)、原儿茶酸 (PA)、咖啡酸 (CA)、丹参素 (DLA) 等, 多酚酸类包括迷迭香酸 (RA)、紫草酸 (LsA)、丹酚酸 A (SalA)、丹酚酸 B (SalB) 及其他丹酚酸等成分 (图 1)。

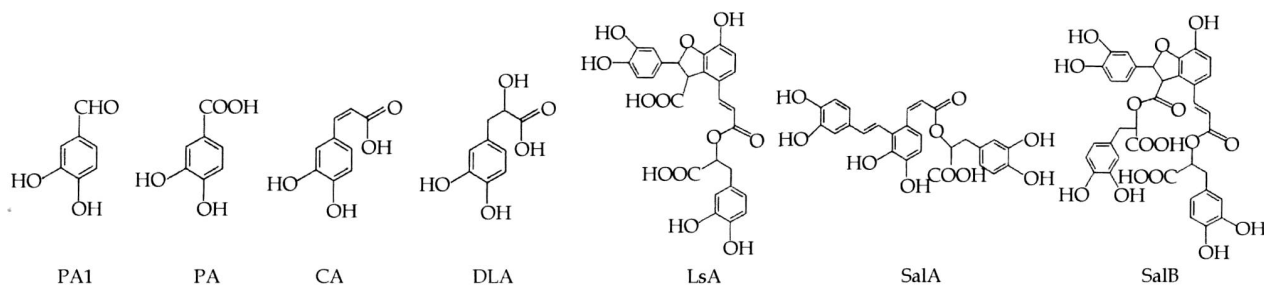


图 1 丹参中主要水溶性成分

Fig. 1 Major water-soluble components in *S. miltiorrhiza*

* 收稿日期: 2008-10-17

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(30371727, 30772766); 江苏省自然科学基金项目资助(BK2007239)

作者简介: 陈 磊(1985—), 女, 江苏省南京市人, 硕士研究生, 研究方向为活血化瘀中药及其复方对肿瘤微环境的影响。

Tel: 13914726374 E-mail: serenity_c185@hotmail.com

* 通讯作者 陆 茵 Tel: (025) 86798154 E-mail: luyingreen@126.com

1.2 脂溶性成分^[2]:丹参中脂溶性提取物主要包括丹参酮(Ts)、丹参酮 A(Ts_A)、丹参酮 B(Ts_B)、隐丹参酮(CTs)、

丹参二醇 C(Ts_C)、二氢丹参酮(15,16-DTs)、异丹参酮(ITs)、异丹参酮(ITs)及其他丹参酮等(图 2)。

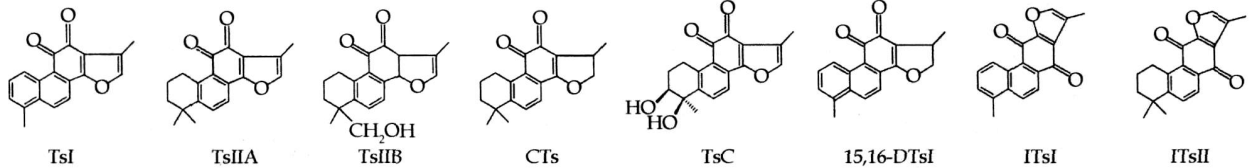


图 2 丹参中主要脂溶性成分

Fig. 2 Major lipophilic components in *S. miltiorrhiza*

2 丹参的整合效应

中药由活性物质群构成,通过多靶点、多途径整合发挥作用。中药及其方剂的特定终末效应是其相应活性物质群作用于多个靶点的优势、放大、选择、嵌合、适应等作用的综合、聚类、协调、反馈、平衡,亦即整合的结果^[3]。

2.1 多组分、多靶点协同作用:丹参可以改善微循环、引起冠状血管舒张、抑制血栓素的形成、抑制血小板的黏附和聚集、保护心肌缺血,无论是单独使用还是和其他中药一起使用,丹参被广泛用于冠心病或其他心血管疾病的治疗^[4]。以丹参改善微循环为例,其在亚洲国家临床上长期被用于治疗多种微循环障碍相关疾病。局部缺血再灌注(I/R)可以造成微循环多重损伤,通常伴随内皮细胞的损伤、粒细胞黏附力的增强、大分子的外流、氧自由基的产生和肥大细胞的脱颗粒作用^[5],微循环障碍可以造成器官损伤。Han 等^[2]总结了丹参中的各成分在缺血再灌注造成的微循环障碍和靶器官损伤中的改善作用,结果发现丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 及丹参水溶性提取物具有抗氧化的作用^[2,6,7],原儿茶醛、丹酚酸 A 及丹酚酸 B 可以抑制黏附分子的表达^[2,8,9]。丹酚酸 A 和丹酚酸 B 具有和丹参素一样的结构,可以推测水性提取物中丹参素是具有抗氧化作用和抑制黏附分子表达的主要活性物质之一。丹参脂溶性成分中,丹参酮类化合物可以抑制脂质过氧化物(LPO)生成,丹参酮 A 具有抗氧化作用^[10,11],丹参酮 B 可以抗血小板聚集^[12],隐丹参酮^[13]和二氢丹参酮^[14]具有抑制肥大细胞脱颗粒作用。

以上分析,丹参改善缺血再灌注诱导的微循环是其水溶性和脂溶性成分协同作用的结果。水溶性成分可以清除过氧化物并抑制白细胞黏附,从内部改善血管的状况;脂溶性成分具有抑制肥大细胞脱颗粒作用,从外部减轻血管损伤。

2.2 不同化学成分序贯作用于不同靶点,终末效应为其放大作用:丹参的抗炎作用主要集中在丹参酮类衍生物中,如 Jeon 等研究了丹参酮、隐丹参酮、15,16-二氢丹参酮在前列腺素(PG)和一氧化氮(NO)代谢中的作用,脂多糖处理的 RAW 264.7 细胞中,COX-2 介导的 PGE₂ 的产生被丹参酮、隐丹参酮和 15,16-二氢丹参酮所抑制。此外,隐丹参酮和 15,16-二氢丹参酮可以抑制一氧化氮合酶(iNOS)介导的 NO 的合成;隐丹参酮可以下调促炎症反应分子的表达,包括 COX-2 和 iNOS。电泳迁移率变动分析显示隐丹参酮和 15,16-二氢丹参酮也可以抑制转录因子的激活,如核转录因子(NF)-KB 和活化剂蛋白-1^[15]。NF-KB 诱导激酶

(NIK)-IKB α 激酶(IKK)通路和细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶(MAPKs)通路可以激活 NF-KB,这在炎症反应中很重要。丹参酮 A 可能通过抑制 RAW 264.7 细胞中 NIK-IKK 通路及 MAPKs(p38、ERK1/2 和 JNK)通路抑制脂多糖(LPS)诱导的 IKB α 的降解和 NF-KB 的激活^[16]。丹参的抗炎作用可以看作是丹参酮类衍生物不同化学成分序贯作用于不同靶点,终末效应为其放大作用(图 3)。

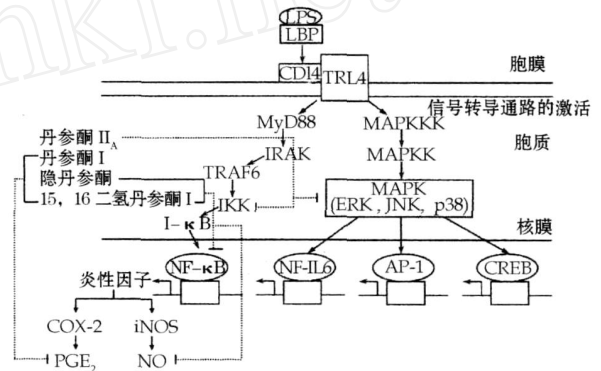


图 3 丹参的抗炎作用

Fig. 3 Anti-inflammation of *S. miltiorrhiza*

2.3 不同化学成分作用于不同靶点,终末效应为其优势作用:以丹参在骨生成障碍的治疗中的应用为例,丹参具有显著增强成骨作用,促进生物陶瓷和骨之间表面的黏合。丹参水溶性提取物通过刺激成骨细胞的碱性磷酸(酯)酶(ALP)活性和减少破骨细胞的数目及缩小细胞来防止骨成分丢失^[17]。低剂量的丹酚酸 B 通过刺激成骨细胞总的代谢活性和 ALP 活性来改善骨愈合,原儿茶醛剂量依赖性抑制骨髓细胞数量,丹参酮 A 通过抑制破骨细胞的分化和活性而减少骨成分吸收^[18,19]。丹参水提物中丹酚酸 B 的量高于原儿茶醛,且不含丹参酮 A,适用于骨生成的治疗。由此可以看出,丹参在骨生成障碍的治疗方面体现出了水溶性成分和脂溶性成分之间整合的终末效应,在水溶性成分中又体现出了丹酚酸 B 的优势作用,这种选择性可以更好地发挥其骨愈合作用。

2.4 特定化学成分群作用于特定靶点群,终末效应为其选择作用:丹参对 CCl₄ 诱导的肝纤维化具有抑制作用,长期服用丹参可以改善 CCl₄ 诱导的大鼠肝损伤,这可能与丹参的抗氧化活性有关^[20]。丹参的总酚酸类成分具有很强的抗脂质过氧化和清除自由基等作用^[21],其中丹参酮 A 对 CCl₄ 诱

导的肝损伤和肝纤维化的损伤的肝细胞具有抗过氧化作用,可以显著降低大鼠急性肝损伤的异常血清中丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)活性,和羟脯氨酸(Hyp)、丙二醛(MDA)水平,减少肝的胶原沉着^[22];丹酚酸B可以清除大鼠原代肝细胞、肝星状细胞(HSCs)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)氧化损伤产生的自由基DPPH、MDA和活性氧(ROS),也可以减少HSCs中 α -SMA和胶原的合成与沉积,对肝细胞和HSCs无直接的细胞毒作用,具有潜在的保肝和抗肝纤维化作用^[23]。可见,丹参抗肝纤维化作用的物质基础可能是丹酚酸类特定化学成分群作用于与氧化损伤相关的特定靶点群,终末效应为其选择作用。

3 丹参化学成分抗肿瘤活性的构效关系

除了将少数天然活性成分直接开发为药物使用外,以这些先导化合物为模板,进行结构修饰,最终将其开发成药效、药物动力学性质更优良的药物,是药物研究的一条捷径^[24]。本课题组长期从事活血化瘀药物抗肿瘤及肿瘤转移的研究,因此格外关注丹参在肿瘤治疗方面潜在的构效关系。

一般认为细胞增殖和凋亡之间的平衡失调可引发细胞癌变,促进癌前细胞和癌细胞的生长。体外研究显示,丹参对多种从人肺癌、结肠癌、宫颈癌和喉癌等分离的细胞系具有细胞毒活性^[25]。Lee等^[26]研究发现,丹参酮类成分均可浓度依赖性的抑制Hep G2细胞增殖,但只有丹参酮A可以诱导这些肿瘤细胞的凋亡,其他丹参酮类成分诱导Hep G2细胞凋亡的作用很弱。此外,丹参酮和丹参酮A对P388细胞具有很强的细胞毒性,而二氢丹参酮和隐丹参酮(C-15不饱和)显示出较小的细胞毒活性^[27]。这些结果揭示了丹参酮类成分结构与活性的关系,即C-15的不饱和及饱和A环可能是这些二萜类成分细胞毒作用的关键结构。进一步的结构活性关系分析显示,丹参酮类成分A环上被羟基或烯基结构取代使其具有更高的生物学活性^[28]。

肿瘤转移过程中伴随着持续的、失去控制的血管生成,肿瘤的生长、浸润、转移过程与血管生成密不可分^[29]。Bian等^[30]研究了二氢丹参酮对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的抗血管生成能力,发现其可以通过抑制内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和小管形成来抑制血管生成,二氢丹参酮很可能成新的抗血管生成因子。此外,在天然产物的血管生成抑制剂的筛选中,Hur等^[31]从丹参中分离出的隐丹参酮是有效的抗血管生成小分子抑制剂,10 μ mol的隐丹参酮在体外可以抑制成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的牛主动脉内皮细胞(BAECs)的血管生成而不产生细胞毒性。丹参酮A在结构上与隐丹参酮非常相似,但其不能抑制bFGF诱导的血管生成。而二氢丹参酮虽然A环与丹参酮A和隐丹参酮相比不饱和,但二氢呋喃结构与隐丹参酮一样,两者都是抗血管生成的有效成分,很可能二氢呋喃环是否存在双键对此活性起着决定作用。

在已有的丹参构效关系的基础上,深入研究寻找丹参在肿瘤发生的多个环节中具有药理作用的结构母核,从而奠定以结构母核为基础对丹参各药理活性成分的整合效应的研

究。同时,以此为基础,进行结构修饰,可以作为药物开发的先导研究。

4 结语与展望

丹参在临床上长期被用于心血管疾病的治疗,但近年来,其在肿瘤治疗方面的作用使其成为研究的一大热点。本课题组长期从事活血化瘀药物抗肿瘤及肿瘤转移的研究,因此开展了丹参在肿瘤治疗方面的整合作用研究。丹参中的化学成分十分丰富,主要分为脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的酚酸类化合物,对这两类组分在肿瘤治疗环节方面的作用差异及整合效应,以及两类组分中不同成分的作用差异及整合效应的研究并不多。近年来的中药化学研究发现,中药中的化学成分常以同系物(即具有共同母核结构而功能团有某些差异的系列化合物)形式存在。以同系物为研究单位探讨丹参的整合效应方面的研究几乎为零,可能由于许多同系物中的单体化学成分的量稀薄,提取分离存在一定的难度,大部分关于丹参的药理研究都集中于丹酚酸A、丹酚酸B、丹参酮A、隐丹参酮、二氢丹参酮等化学成分,且研究工作存在大量的重复,对于丹参的多组分、多靶点作用的相关机制研究也不够深入。以丹参中的同系物为研究切入点,研究同系物之间的整合效应及各同系物中的化学成分的整合效应,这将对寻找丹参中发挥药理作用的结构母核提供很好的线索,以结构母核为基础研究丹参各药理活性成分的整合效应。

丹参多组分、多靶点的整合作用基础可能是其不同化学成分作用于不同靶点,终末效应是其优势作用,或由于不同化学成分序贯作用于不同靶点,终末效应为其放大作用,或是特定化学成分群作用于特定靶点群,终末效应为其选择作用,甚至是某几种作用的加合,这些都有待进一步的深入研究。从结构出发,研究构效关系为新药开发提供线索的研究还不够,如丹参酮类成分A环上被羟基或烯基结构取代使其具有更高的生物学活性,二氢呋喃环的C-15是否存在双键对抗血管生成的药理活性可能具有决定性作用,这些都可以作为药物开发的依据,在新药开发研究中寻找丹参中发挥药理作用的结构母核,以此为基础进行结构修饰将具有很大的开发潜力。本文仅依据现有文献对丹参可能存在的整合作用进行归类总结,还略显单薄,但相信随着广大研究者的深入研究,丹参药理活性的整合效应将会被逐渐阐明。

参考文献:

- [1] 赵娜,郭治昕,赵雪,等. 丹参的化学成分与药理作用[J]. 国外医药·植物药分册, 2007, 22(4): 155-160.
- [2] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2): 280-295.
- [3] 姜廷良,霍海如. 重视中药多组分整合作用的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2003, 5(2): 1-4.
- [4] Cheng T O. Cardiovascular effects of Danshen[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 121(1): 9-22.
- [5] Han J Y, Miura S, Akiba Y, et al. Chronic ethanol consumption exacerbates microcirculatory damage in rat mesentery after reperfusion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(5): G939-948.
- [6] Zhao G R, Zhang H M, Ye T X, et al. Characterization of

- the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 73-81.
- [7] Zhao G R, Xiang Z J, Ye T X, *et al.* Antioxidant activities of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* [J]. *Food Chem*, 2006, 99(4): 767-774.
- [8] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, *et al.* Protocatechuic aldehyde suppresses TNF- α -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 513(1-2): 1-8.
- [9] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, *et al.* Salvianolic acid B attenuates plasminogen activator inhibitor type 1 production in TNF- α treated human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(1): 109-116.
- [10] Zhang H S, Wang S Q. Nrf2 is involved in the effect of tanshinone A on intracellular redox status in human aortic smooth muscle cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9): 1358-1366.
- [11] Fu J, Huang H, Liu J, *et al.* Tanshinone A protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1-3): 213-221.
- [12] Lee A R, Wu W L, Chang W L, *et al.* Isolation and bioactivity of new tanshinones [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(2): 157-160.
- [13] Ryu S Y, Oak M H, Kim K M. Inhibition of mast cell degranulation by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1999, 65(7): 654-655.
- [14] Choi H S, Kim K M. Tanshinones inhibit mast cell degranulation by interfering with IgE receptor-mediated tyrosine phosphorylation of PLC γ 2 and MAPK [J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 178-180.
- [15] Jeon S J, Son K H, Kim Y S, *et al.* Inhibition of prostaglandin and nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(6): 758-763.
- [16] Jang S I, Kim H J, Kim Y J, *et al.* Tanshinone A inhibits LPS-induced NF- κ B activation in RAW 264.7 cells: possible involvement of the NIK-IKK, EPK1/2, p38 and JNK pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542(1-3): 1-7.
- [17] 崔燎, 邹丽宜, 刘钰瑜, *等*. 丹参水提物和丹参素促进成骨细胞活性和防治泼尼松所致大鼠骨质疏松 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(3): 286-291.
- [18] Liu Y R, Qu S X, Maitz M F, *et al.* The effect of the major components of *Salvia miltiorrhiza* Bunge on bone marrow cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 573-583.
- [19] Lee S Y, Choi D Y, Woo E R. Inhibition of osteoclast differentiation by tanshinones from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(8): 909-913.
- [20] Lee T Y, Chang H H, Wang G J, *et al.* Water-soluble extract of *Salvia miltiorrhiza* ameliorates carbon tetrachloride-mediated hepatic apoptosis in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(5): 659-665.
- [21] 贾娜, 项海芝, 杨松松. 丹参水溶性部分丹酚酸的进展述评 [J]. *辽宁中医学院学报*, 2006, 8(3): 41-42.
- [22] Liu P, Hu Y, Liu C, *et al.* Effects of salvianolic acid A (SA-A) on liver injury: SA-A action on hepatic peroxidation [J]. *Liver*, 2001, 21(6): 384-390.
- [23] Lin Y L, Wu C H, Luo M H, *et al.* In vitro protective effects of salvianolic acid B on primary hepatocytes and hepatic stellate cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105(1-2): 215-222.
- [24] 吴继洲, 阮汉利, 张勇慧. 加强天然活性成分构效关系研究提高中药新药研制水平 [J]. *世界科学技术-中药现代化*, 2002, 4(4): 32-34.
- [25] Liu J, Yang C F, Wasser S, *et al.* Protection of *Salvia miltiorrhiza* against aflatoxin-B1-induced hepatocarcinogenesis in Fischer 344 rats dual mechanisms involved [J]. *Life Sci*, 2001, 69(3): 309-326.
- [26] Lee W Y, Chiu L C, Yeung J H. Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on Hep G2 cells in relation to glutathione perturbation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 328-338.
- [27] Mosaddik M A. In vitro cytotoxicity of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge against P338 lymphocytic leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(8): 682-685.
- [28] 陈坚, 林庚金. 丹参酮抗肿瘤的研究进展 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2003, 30(6): 626-628.
- [29] Holland J F, Bast R C, Morton D L. *Cancer Medicine* [M]. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- [30] Bian W, Chen F, Bai L, *et al.* Dihydrotanshinone I inhibits angiogenesis both in vitro and in vivo [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008, 40(1): 1-6.
- [31] Hur J M, Shim J S, Jung H J, *et al.* Crytotanshinone but not tanshinone A inhibits angiogenesis in vitro [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37(2): 33-37.

自组装纳米粒及其作为药物载体的研究进展

柳琳, 蔡鑫君, 柴国宝, 夏爱晓, 赵宁, 李范珠*

(浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 自组装纳米粒具有粒径小、长循环和独特的体内分布等特点, 为有效克服生理屏障和为药物靶向传递提供了很好的前景。综述了自组装纳米粒的形成原理和特点、处方组成、制备方法及其在药物载体方面的应用。

关键词: 自组装纳米粒(SAN); 嵌段共聚物; 药物载体; 制备

中图分类号: R283.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)03-0479-05

Advances in studies on self-assembled nanoparticles and its application in drug carriers

LIU Lin, CAI Xin-jun, CHAI Guo-bao, XIA Ai-xiao, ZHAO Ning, LI Fan-zhu

(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

Key words: self-assembled nanoparticles (SAN); block copolymer; drug carriers; preparation

* 收稿日期: 2008-07-02

基金项目: 浙江省新苗人才计划(2007R40G2120044); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程

作者简介: 柳琳(1983—), 女, 浙江镇海人, 在读硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。

Tel: (0571) 86613726 E-mail: ringe.1@163.com

* 通讯作者 李范珠 Tel: (0571) 86633030 E-mail: lifanzhu@zjtcmm.net