

丹参酮类成分的生物活性与应用开发研究进展

戴新新, 宿树兰*, 郭 盛, 严 辉, 钱大玮, 段金廛*

南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 国家中医药管理局中药资源循环利用重点研究室, 江苏 南京 210023

摘 要: 丹参是临床常用的大宗中药品种之一, 具有广泛的生物活性和临床应用范围, 尤其对心脑血管疾病疗效确切。而丹参酮类成分是丹参中主要的有效物质之一, 近年来受到广泛的关注。针对近 10 年来丹参酮类成分的药理活性、作用机制以及产品开发进行较为系统的整理与分析, 并对相关知识产权进行分析, 以期对丹参酮类成分的进一步深入研究及其产品开发提供科学依据和参考。

关键词: 丹参; 丹参酮; 心脑血管疾病; 专利; 产品开发

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)07-1442-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.07.030

Research progress on biological activity and application development of tanshinones

DAI Xin-xin, SU Shu-lan, GUO Sheng, YAN Hui, QIAN Da-wei, DUAN Jin-ao

Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, State Administration of traditional Chinese medicine, traditional Chinese medicine resource recycling, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: *Salvia miltiorrhiza* (SM) is one of the commonly used traditional Chinese medicines, with widespread biological activities and a wide range of clinical application, especially in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Tanshinone is one of the most pharmacologically active components isolated from SM, which has attracted considerable attention for many years. In this paper, the authors will make systematic arrangement and analysis for the published literatures on the research and development of tanshinones, including pharmacological activities, action mechanisms, and product development, and objectively analyze the related intellectual property rights, in order to provide a scientific evidence and reference for the further research and product development of tanshinones.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; tanshinone; cardiovascular and cerebrovascular diseases; patent; product development

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎^[1], 具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神之功效^[2], 主产于山东、河南、陕西、河北、安徽等地, 始载于《神农本草经》, 历代本草中皆有收载, 如《本草纲目》所述: “活血, 通心包络, 治疝痛”。丹参酮类 (tanshinone) 成分是丹参主要有效成分之一。丹参中的资源性化学成分主要包括脂溶性和水溶性 2 类^[3], 脂溶性的丹参酮类化合物具有广泛的药理活性和临床应用。其化

学结构特征具备邻醌或对醌结构, 且能够被还原为二酚类衍生物, 氧化后又转化为醌, 在此过程中起到传递电子的作用^[4]; 且其体内代谢产物也能够影响机体的多种反应, 因此具有抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、降低心肌耗氧量及抗菌、抗炎、神经保护等药理作用。

1 丹参酮类成分药理作用及其分子机制研究

丹参酮类化合物是丹参中的特征性有效成分之一, 具有广泛的药理作用和临床应用。近年来研究发

收稿日期: 2016-10-14

作者简介: 戴新新 (1992—), 女, 硕士在读, 主要从事中药资源化学研究。Tel: 15150586103 E-mail: daixinxin1004@163.com

*通信作者 宿树兰 (1974—), 女, 教授, 主要从事中药资源化学与方药功效物质基础研究。Tel: 13809043258 E-mail: sushulan@njutcm.edu.cn
段金廛 (1956—), 男, 教授, 博士生导师, 中国自然资源学会中药及天然药物资源专业委员会主任委员, 国家“973”计划首席科学家。Tel: (025)85811116 E-mail: dja@njutcm.edu.cn

现, 此类化合物具有显著的心脑血管保护作用和抗肿瘤作用, 此外还具有抗菌、抗炎等多种药理作用。

1.1 对心血管的保护作用

1.1.1 抗动脉粥样硬化作用 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是动脉硬化的血管疾病中常见且最重要的一种。随着国民生活水平的不断提高, 高血压、高血脂、肥胖、糖尿病等 AS 的致病因素未得到有效控制, 导致发病率逐年攀升。近年来, 科研工作者对丹参酮类成分抗 AS 的研究不断深入。丹参酮 II_A (tanshinone II_A, Tan II_A) 通过抑制低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的氧化、单核细胞黏附于血管内皮细胞、平滑肌细胞的迁移和增殖、巨噬细胞胆固醇的聚集、炎性细胞因子的表达和血小板的聚集等一系列反应, 抑制 AS 斑块形成^[5]。体内外实验表明^[6], 隐丹参酮也可通过抑制凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 和金属基质蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 以及抑制活性氧 (ROS) 生成和核转录因子- κ B (NF- κ B) 的活化, 明显抑制 ApoE^{-/-}小鼠 AS 斑块的形成和增强斑块稳定性。氧化应激在 AS 中起着至关重要的作用, 研究^[7]表明 Tan II_A 可通过抑制 LDL 的产生和提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX-Px) 活性, 减轻氧化应激反应, 这可能是其改善 AS 的原因。另有研究^[8]表明, Tan II_A 可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路及下调 c-fos 的表达, 抑制血管平滑肌细胞增殖及减少内膜增生。

1.1.2 对心肌的保护作用 研究显示, 缺血心脏再灌注后会使得缺血心肌发生较恢复血液供应前更为严重的损伤, 称为心肌缺血再灌注损伤。丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 (sulfotanshinone sodium injection, STS) 临床用于冠心病的治疗, 具有一定的改善心律失常和心绞痛症状、抑制炎症因子的作用。STS 可降低局灶性脑缺血再灌注模型大鼠的脑梗死体积百分比、脑含水量、血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的量, 改善神经功能缺损; 抑制炎症因子表达可能是其对局灶性脑缺血再灌注损伤具有保护作用的机制之一^[9]。焦阳等^[10]研究发现, STS 通过对炎症反应增强的冠心病不稳定性心绞痛 (UA) /急性非 ST 抬高型心肌梗死 (USTEMI) 患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等炎症因子的干预作用, 能降低再灌注后心室颤动和再灌注室性心动过速发生率。

1.2 抗肿瘤作用

1.2.1 抑制肿瘤细胞的生长、增殖 丹参酮类化合物可抑制多种肿瘤细胞的生长、增殖, 包括大肠癌、肺癌、肝癌、胰腺癌和胃癌细胞等。现代医学研究表明, 肿瘤的生长与转移是多步骤的复杂过程, 肿瘤血管的新生或血管生成在此过程中发挥着重要作用。肿瘤血管的生成受血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等诸多细胞因子调节。因此, 抑制肿瘤血管生成正成为抗肿瘤的有效途径。研究发现丹参酮能够抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡。其中丹参酮 I (tanshinone I, Tan I) 和 Tan II_A 对 3 种人类肺腺癌细胞系 A549、CL1-0、CL1-5 具有体外抗肿瘤活性, 且 Tan I 比 Tan II_A 抑制肺癌细胞的生长更有效, 通过抑制 VEGF 及细胞周期蛋白 A、B 的表达, 且呈剂量依赖性^[11]。这种抗肿瘤效应可能延缓了细胞进入细胞周期的 S 期和 G₂/M 期。Tan I 阻断肿瘤的细胞周期可能为其抑制血管生成作用的重要机制。研究表明^[12], Tan I 不仅能阻断内皮细胞介导的血管生成起始阶段, 而且也影响血管生成的全过程。除此之外, 在实体肿瘤中, Tan I 降低肿瘤细胞 VEGF 的分泌, 这可能会阻止刺激内皮细胞 VEGF, 可进一步加强其抗血管生成的活性。

1.2.2 诱导肿瘤细胞的凋亡 细胞凋亡指为维持机体内环境的稳定, 细胞的程序性死亡。因此, 诱导肿瘤细胞凋亡成为治疗肿瘤的新途径。研究表明^[13], 15,16-二氢丹参酮 I (15,16-dihydrotanshinone I, DHTS) 具有较强的治疗或预防肿瘤的作用。DHTS 可通过内在的线粒体凋亡通路诱导乳腺癌细胞凋亡。以上研究发现, 丹参酮类成分具有显著的体外诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 张欣等^[14]研究了 Tan II_A 对雌激素受体 (ER) 阳性细胞株 MCF-7 和雌激素受体阴性细胞株 MDA-MB-231 的裸鼠乳腺癌模型的抗肿瘤作用, 并与阳性对照药物他莫西芬进行比较, 发现 Tan II_A 在体内对于 ER 阳性乳腺癌细胞株 MCF-7 裸鼠乳腺癌模型的肿瘤生长具有明显抑制作用, 且抑瘤效果优于他莫西芬组, 进一步证实了其作用机制可能为下调抗凋亡基因 bcl-2 和抑癌基因 p53 突变型表达。研究还发现 Tan II_A 诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制可能是通过活化钙依赖的细胞凋亡信号通路和调控 MT1A 的表达^[15]。同样, Tan I 可通过上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27^{kip1} 和 p21^{cip1} 的表达, 诱导 MCF-7 和 MDA-MB-453 细胞凋

亡^[16]。另外,有文献报道^[17],隐丹参酮能够诱导人慢性髓系白血病 K562 细胞凋亡,其作用机制可能与线粒体途径有关。

1.2.3 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移 肿瘤转移为恶性肿瘤细胞从原发部位,经淋巴道、血管或体腔等途径,到达其他部位继续生长的现象,肿瘤细胞的侵袭和转移为肿瘤患者死亡的重要原因。目前,已有研究发现血小板在肿瘤细胞的转移过程中起到举足轻重的作用。研究表明,隐丹参酮可显著抑制 4T1 肿瘤细胞的增殖,高玉强等^[18]研究认为隐丹参酮干预了 4T1 肿瘤细胞基于血小板活化而逃逸 NK 细胞免疫监视的过程,但具体作用机制有待于进一步研究。因此,抑制肿瘤血管生成将成为肿瘤治疗的另一新途径。

1.3 抗菌和抗炎作用

据文献报道^[19],丹参酮类化合物对革兰氏阳性球菌,特别是对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 具有较强的抗菌作用。进一步研究发现,丹参酮类成分中发挥抗菌作用的主要成分为隐丹参酮。李昌勤等^[20]研究显示,隐丹参酮对金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和 β -内酰胺酶阳性的金黄色葡萄球菌具有明显的抑制作用,其作用机制可能为隐丹参酮破坏了细菌细胞壁和细胞膜的结构,导致细胞膜通透性增加,进而使细胞内容物外泄;同时隐丹参酮对细菌蛋白质的合成有一定影响,使菌体内蛋白质减少,影响和阻碍细胞内蛋白质的表达,最终导致细菌正常生理功能丧失。目前,抗菌药物耐药成为临床治疗中棘手的难题。因此,中药与抗菌药物的联合用药成为治疗的新途径之一。厉世笑等^[21]研究发现,丹参酮可增强头孢他啶和哌拉西林钠他唑巴坦对铜绿假单胞菌的体外抗菌活性。

丹参酮类成分还具有显著的抗炎活性。有研究报道^[22]Tan II_A 可以作为潜在的选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 用来治疗炎症相关的神经退行性疾病和心血管疾病,同时不会增加患乳腺癌的风险。石亮亮等^[23]建立急性坏死性胰腺炎 (ANP) 大鼠模型,造模后 12、24 h 分批处死动物,对胰腺、肺组织病理学检查和肺损伤评分,ELISA 法检测肺组织 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的量,蛋白质印迹法检测肺组织 JNK、p-JNK 蛋白表达。结果表明 Tan II_A 的干预能下调 ANP 大鼠的肺组织炎症因子表达,降低肺损伤程度,其作用机制可能与抑制 JNK 信号通路激活有关。

1.4 脑神经保护作用

老年痴呆是 1 种神经退行性疾病,阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆最常见的形式,对老年健康构成了严重的威胁。AD 的临床特征主要表现为记忆和认知能力下降,出现语言和行为障碍;末期的患者表现出严重的健忘症和运动功能减退,最终导致死亡^[24]。研究发现,AD 的主要病理学特征与 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 异常沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化以及氧化应激反应有关^[25]。某些 AD 患者神经递质紊乱,乙酰胆碱 (ACh) 水平呈现不同程度降低,多种由植物中提取的乙酰胆碱酯酶抑制剂已被用于 AD 的早期治疗,如加兰他敏和石杉碱甲。NO 的过度产生与癫痫发作和脑损伤有关,研究发现,因缺血诱导的神经元死亡的主要机制之一与氧化应激产生过剩的活性氧 (ROS) 有关^[26]。研究表明^[27],丹参酮可通过改善空间记忆障碍,改善炎症因子表达和老年斑的间隙,有益于 AD 患者的治疗,其作用机制可能是通过增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的衰减,恢复 AD 大鼠神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 的表达和保护胆碱能系统。Tan II_A 治疗可以抑制 AD 模型星形胶质细胞的增殖,降低 NF- κ B 水平,增加神经元核心抗原 (NeuN)、尼氏体的水平,从而发挥抗炎及神经保护作用^[28]。Tan I 选择性地抑制小胶质细胞中炎症 M1 基因的表达,而部分保留炎症 M2 基因的表达,可解释其对帕金森模型小鼠的神经保护作用^[29]。然而,丹参酮类成分的神经保护作用机制是多方面的,这需要进一步研究其保护作用机制,以期 AD 的临床治疗提供可靠的依据。

缺血性脑血管病的发病率逐步增高,已成为世界范围内致残和致死的主要疾病之一,严重危害人类健康。丹参酮类化合物具有能穿过血脑屏障的潜力,Tan II_A 对脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用^[30]。韩若东等^[31]研究发现,Tan II_A 对大鼠早期脑缺血和脑缺血再灌注损伤具有保护作用,其作用机制可能是通过上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达,增加 GSH-Px 活性,清除氧自由基,从而抑制细胞凋亡,降低脑梗死体积,改善神经功能缺损。Tan II_A 保护脑缺血引起的大脑损伤,这种作用可能是通过下调糖基化终末产物受体 (RAGE)、高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、toll 样受体 4 (TLR4)、NF- κ B 表达及上调紧密连接蛋白 (claudin-5) 表达^[32]。Tang 等^[33]通过 Tan II_A 对大鼠脑缺血的体内及体外实验研究,

表明 PI3K/Akt 信号通路可能参与了 Tan II_A 对皮层神经元的保护作用。

1.5 其他作用

Tan II_A 具有抗氧化作用^[34], 是天然的抗氧化剂。Yang 等^[35]研究了 Tan II_A 对双夹 (2K2C) 肾性高血压大鼠心肌肥大和心肌纤维化的影响, 并探讨其可能的作用机制。结果表明, Tan II_A 的保护作用可能是通过其抗氧化作用介导的, 独立于血压的控制, 部分通过抑制 NADPH 氧化酶的活性。

Guan 等^[36]研究表明水通道蛋白 1 (AQP1) 和水通道蛋白 5 (AQP5) 在肺水肿和肺损伤的发展中起着重要的作用, Tan II_A 能明显减轻海水淹溺诱导的急性肺损伤, 其作用机制可能与抑制 AQP1 和 AQP5 在肺的表达有关。

慢性肾脏疾病 (chronickidneydisease, CKD) 是终末期肾病的常见疾病。抗高血压药物的临床使用抑制 CKD 的进展, 但不能防止最终肾功能衰竭。而 Ahn 等^[37]研究结果表明, 长期口服 Tan II_A 可改善由 CKD 导致的肾功能不全。

作为人类细胞色素 P450 酶家族成员, CYP2C19 参与多种重要的临床药物的代谢, 其活性的调节可改变药物的药动学、安全性和有效性。Hu 等^[38]研究丹参酮类化合物对人肝微粒体 CYP2C19 活性的抑制作用。结果表明, 二氢丹参酮 I、丹参新酮对 CYP2C19 活性呈浓度依赖性抑制作用, Tan I 表现出较弱的抑制作用, 而 Tan II_A 和隐丹参酮无抑制作用。

2 丹参酮类成分专利分析

通过国家知识产权局网站 (www.sipo.gov.cn) 的发明专利检索栏, 对丹参酮发明专利申请按照如下方式进行检索 (检索截止日期为 2015-10-19): 在检索栏中以“丹参酮”为关键词检索, 得到检索结果 310 条, 表示发明名称中含有“丹参酮”的发明专利申请的数目是 310。保存这 310 件发明专利申请的名录, 分类之后进行分析, 获取有用信息。

2.1 2005—2015 年丹参酮发明专利申报情况

丹参是传统大宗中药材, 关于丹参的研究主要集中在在水溶性成分丹酚酸, 近年来, 随着丹参的研究不断深入, 发现丹参酮类成分也具有广泛的生物活性。因此, 自 1999 年起, 关于丹参酮的研究专利数量逐年增长, 在 2012 年达到高峰 (图 1)。

2.2 申请数量排名前 10 位的申请人

申请发明专利数量排名前 10 位的专利权人见表 1, 同一专利申请人最多申请数量有 13 件。其中

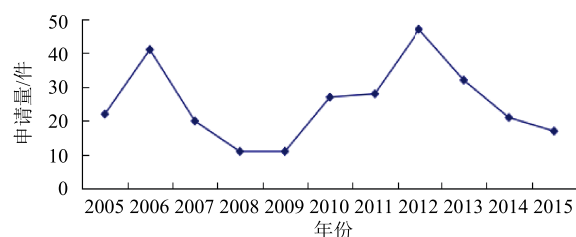


图 1 2005—2015 年度丹参酮发明专利申报情况

Fig. 1 Tanshinone invention patent filing status from 2005 to 2015

表 1 有关丹参酮专利申请数量排名前 10 位的申请人

Table 1 Top 10 applicant for relevant tanshinone patent

申请人	申请量/件
秦引林	13
中国药科大学	8
阿尔贝拉医药 (中国) 有限公司	8
上海师范大学	7
中国科学院昆明植物研究所	6
浙江大学医学院	6
上海中医药大学附属普陀医院	5
上海第一生化药业有限公司	5
中山大学	5
四川大学华西药学院	5

高校科研单位有 6 家, 其余 4 家均是医药相关企业, 并无个人作为申请权人。

2.3 丹参酮专利技术领域分析

2.3.1 丹参酮专利技术领域大类分析 对丹参酮发明专利按技术领域大类分析, 由表 2 可知, 丹参酮的研究主要侧重于医学和卫生学领域, 其次为有机化学方面的研究, 主要为丹参酮结构的研究。

2.3.2 按分类号 A61K9 小组对剂型进行统计 以 A61K9 和丹参酮作为关键词进行检索, 得到检索结果 105 条, 共有相关发明专利 77 件, 将发明专利按分类号 A61K9 小组进行分析。由表 3 可看出, A61K9/08 类有 11 件专利, 表明丹参酮常用剂型为溶液。

2.3.3 按分类号 A61P 小组对用途进行统计 (仅列举前 10 项用途) 由表 4 可看出, 从丹参酮的功能用途角度分析发明专利主要分为以下几类, 丹参酮类成分主要用途为治疗局部缺血或动脉粥样硬化疾病, 其次为抗肿瘤药、治疗心血管系统疾病的药物等, 这与文献所述的丹参酮药理作用相吻合。

3 丹参酮类化合物的应用与开发进展

目前以丹参酮类成分为主要组成的药品较多种

表 2 丹参酮专利按技术领域大类分析

Table 2 Tanshinone patent analysis based on technical area categories

技术领域	申请量/件	比例/%	说明
A61	167	54.39	医学或兽医学, 卫生学
C07	81	26.38	有机化学
A01	16	5.21	农业, 林业, 畜牧业, 狩猎, 诱捕, 捕鱼
G01	16	5.21	测量 (计数入 G06M), 测试
C12	14	4.56	生物化学, 啤酒, 烈性酒, 果汁酒, 醋, 微生物学, 酶学, 突变或遗传工程
B01	5	1.62	一般的物理、化学方法或装置
A23	3	0.97	其他类不包含的食品或食料及其处理
C08	3	0.97	有机高分子化合物及其制备或化学加工, 以其为基料的组合物
C11	1	0.32	动物或植物油、脂、脂肪物质或蜡, 由此制取的脂肪酸, 洗涤剂, 蜡烛
G06	1	0.32	计算, 推算, 计数

表 3 丹参酮专利按 A61K9 小类分析

Table 3 Tanshinone patent analysis based on small class with A61K9

分类号	专利数/件	说明
A61K9/08	11	溶液 (主要为溶剂型、芳香水剂、酊剂、酞剂、胶体溶液剂、胶浆剂、混悬剂、乳浊剂)
A61K9/00	10	以特殊物理形状为特征的医药配制品
A61K9/10	9	分散液、乳剂
A61K9/19	7	冻干剂
A61K9/107	7	乳剂
A61K9/20	6	丸剂、锭剂或片剂
A61K9/16	6	块状、粒状、微珠状
A61K9/14	6	细粒状, 例如粉末
A61K9/12	5	气雾剂、泡沫剂
A61K9/127	4	脂质体
A61K9/22	2	持续释放或间断释放型
A61K9/06	2	软膏剂及其基质
A61K9/52	1	持续释放型或间断释放型
A61K9/48	1	胶囊制剂, 例如用明胶、巧克力制造的

(表 5), 主要包括: 丹参酮片、丹参酮胶囊、丹参酮 II_A 磺酸钠注射液、丹参酮油膏、丹参舒心胶囊、复方丹参滴丸、丹参舒心片、精制冠心病片等。此外, 还出现了一些新剂型, 如贴剂、磷脂复合物、缓释微胶囊等。丹参酮类成分具有潜在的保健食品的功能, 可用于提高化疗药物预防或治疗癌症的有效性^[39]。

表 4 丹参酮专利按 A61P 小类分析

Table 4 Tanshinone patent analysis based on small class with A61P

分类号	专利数/件	说明
A61P9/10	33	治疗局部缺血或动脉粥样硬化疾病
A61P35/00	21	抗肿瘤药
A61P9/00	7	治疗心血管系统疾病的药物
A61P7/02	6	抗血栓形成剂、抗凝血药、血小板凝聚抑制剂
A61P3/06	4	抗高血脂药
A61P17/10	4	抗痤疮药
A61P25/28	4	用于治疗中枢神经系统神经变性疾病的药物
A61P31/04	4	抗细菌药
A61P43/00	3	用于特殊目的的药物
A61P11/00	3	治疗呼吸系统疾病的药物

4 丹参酮类成分进一步研究方向与思考

研究表明, 丹参酮类成分具有抗动脉粥样硬化、降低心肌耗氧量及抗菌、抗氧化、抗炎等多种生物活性, 尤其在抗肿瘤活性方面尤为突出。郝文慧等^[40]研究表明, 丹参酮类成分具有显著的治疗心血管疾病和抗肿瘤活性, 具有良好的开发前景。另有研究显示丹参醇提取物中总丹参酮、丹参酮 I 和二氢丹参酮 I 具有显著的体外抑制乙酰胆碱酯酶的作用^[41], 表明丹参酮具有神经保护作用, 可用于阿尔茨海默病的预防与治疗, 但其作用机制尚不明确, 可作为深入研究的方向之一。

目前含有丹参酮类的药品有多种, 主要有丹参

表 5 有关丹参酮类产品统计
Table 5 Statistics of tanshinone products

药品名	主要成分组成	功能主治
丹参酮胶囊	丹参乙醇提取物	用于痤疮、扁桃腺炎、外耳道炎、疖、痈、外伤感染、烧伤感染、乳腺炎、蜂窝组织炎，骨髓炎等的治疗
丹参酮 II _A 磺酸钠注射液	丹参酮 II _A 磺酸钠	用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗
丹参酮片	隐丹参酮	适用于心绞痛及急性心肌梗死，用于脑血栓形成的后遗症亦有效
丹参舒心胶囊	丹参提取物	活血化瘀、镇静安神，用于冠心病引起的心绞痛、胸闷及心悸等
复方丹参滴丸	丹参、三七、冰片	具有活血化瘀、理气止痛之功效；主治气滞血瘀所致的胸痹，症见胸闷、心前区刺痛；冠心病心绞痛见上述证候者
精制冠心病片	丹参、赤芍、川芎、红花、降香	具有活血化瘀之功效；用于瘀血内停所致的胸痹，症见胸闷、心前区刺痛；冠心病心绞痛见上述证候者

酮片、丹参酮胶囊、丹参酮 II_A 磺酸钠注射液、丹参酮油膏、丹参舒心胶囊、复方丹参滴丸、丹参舒心片、精制冠心病片等^[42]。此外，丹参酮类成分在保健产品、化妆品等领域亦显示出广泛的应用价值。这将有助于拓展丹参酮类成分的利用途径，提升丹参资源的利用效率，有助于丹参酮类资源性化学物质的产品开发及产业链延伸。同时，丹参资源的综合利用更有利于生态效益与社会经济效益的平衡与协调发展。目前，市场上丹参酮提取物的开发前景广阔，可用于制药原料，经分离制备的 Tan II_A 可用于丹参酮 II_A 磺酸钠注射液的生产。此外，丹参酮作为一种天然色素，应用于各种祛痘类化妆品中效果良好，安全性高，因此，开发含有丹参酮类成分化妆品亦具有广阔的应用前景。此外，丹参酮在皮肤病方面应用也较为广泛，可开发作为外敷或消毒用水等。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
[2] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
[3] Su C Y, Qian L M, Khalid R, *et al.* *Salvia miltiorrhiza*: traditional medical uses, chemistry, and pharmacology [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3): 163-182.
[4] 李建恒, 乔亚君, 侯力峰, 等. 丹参脂溶性有效成分丹参酮研究进展 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2015, 35(2): 217-224.
[5] Gao S, Liu Z, Li H, *et al.* Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone II_A [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 3-10.
[6] Liu Z P, Xu S W, Huang X Y, *et al.* Cryptotanshinone, an orally bioactive herbal compound from Danshen, attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) [J]. *Brit J*

Pharmacol, 2015, 172(23): 5661-5675.

[7] Chen W, Tang F T, Xie B L, *et al.* Amelioration of atherosclerosis by tanshinone II_A in hyperlipidemic rabbits through attenuation of oxidative stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2/3): 359-364.
[8] Li X, Du J R, Yu Y, *et al.* Tanshinone II_A inhibits smooth muscle proliferation and intimal hyperplasia in the rat carotid balloon injured model through inhibition of MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(2): 273-279.
[9] 承韶晖. 丹参酮 II_A 磺酸钠对脑缺血再灌注模型大鼠神经保护作用的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.
[10] 焦阳, 李思铭, 高铸辉, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液与冠心病炎症因子的研究进展 [J]. 世界中医药, 2013, 8(12): 1404-1406.
[11] Tung Y T, Chen H L, Lee C Y, *et al.* Active component of Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), tanshinone I, attenuates lung tumorigenesis via inhibitions of VEGF, cyclin A, and cyclin B expressions [J]. *Evid-based Compl Alt*, 2013, 2013(1): 319247.
[12] Wang Y, Li J X, Wang Y Q, *et al.* Tanshinone I inhibits tumor angiogenesis by reducing STAT3 phosphorylation at TYR705 and hypoxia-induced HIF-1 α accumulation in both endothelial and tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16031-16042.
[13] Liu J J, Wu H H, Chen T H, *et al.* 15, 16-Dihydrotanshinone I from the functional food *Salvia miltiorrhiza* exhibits anticancer activity in human HL-60 leukemia cells: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 19387-19400.
[14] 张欣, 张蒲蓉, 陈洁, 等. 丹参酮 II_A 对乳腺癌抑制作用的体内实验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(1): 62-67.
[15] Dai Z K, Qin J K, Huang J E, *et al.* Tanshinone II_A activates calcium-dependent apoptosis signaling pathway in human hepatoma cells [J]. *J Nat Med*, 2011, 66(1): 192-201.

- [16] Wang L, Wu J Z, Lu J W, *et al.* Regulation of the cell cycle and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by tanshinone I in human breast cancer cell lines [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 931-939.
- [17] 葛宇清, 杨波, 程汝滨, 等. 隐丹参酮对 K562 细胞凋亡的影响及其机制 [J]. *中草药*, 2013, 44(22): 3188-3194.
- [18] 高玉强. 隐丹参酮对 4T1 肿瘤细胞基于血小板活化而逃逸 NK 细胞免疫监视的干预研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [19] 高玉贵, 宋玉梅. 丹参酮的药理 [J]. *药学学报*, 1979, 14(2): 75-81.
- [20] 李昌勤, 赵琳, 薛志平, 等. 隐丹参酮抑菌作用机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(21): 1706-1710.
- [21] 厉世笑, 周鹏, 朱珊珊, 等. 丹参酮联合头孢他啶、哌拉西林钠他唑巴坦对多重耐药铜绿假单胞菌的体外抗菌作用的研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(7): 1096-1098.
- [22] Fan G W, Gao X M, Hong W, *et al.* The anti-inflammatory activities of Tanshinone II_A, an active component of TCM, are mediated by estrogen receptor activation and inhibition of iNOS [J]. *J Steroid Biochem*, 2009, 113(3/5): 275-280.
- [23] 石亮亮, 刘明东, 朱浩, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的抗炎作用及其机制研究 [J]. *胃肠病学*, 2014, 19(6): 332-335.
- [24] Starkstein S E. Anosognosia in Alzheimer's disease: diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates [J]. *Cortex*, 2014, 61: 64-73.
- [25] 张静爽, 王蓉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展 [J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(6): 721-724.
- [26] Park J H, Park O K, Yan B, *et al.* Neuroprotection via maintenance or increase of antioxidants and neurotrophic factors in ischemic gerbil hippocampus treated with tanshinone I [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(19): 3396-3405.
- [27] Yin Y, Huang L Q, Liu Y, *et al.* Effect of tanshinone on the levels of nitric oxide synthase and acetylcholinesterase in the brain of Alzheimer's disease rat model [J]. *Clin Invest Med*, 2008, 31(5): E248-E257.
- [28] Li J, Wen P Y, Li W W, *et al.* Upregulation effects of Tanshinone II_A on the expressions of NeuN, Nissl body, and IκB and downregulation effects on the expressions of GFAP and NF-kappaB in the brain tissues of rat models of Alzheimer's disease [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(13): 758-766.
- [29] Wang S X, Jing H R, Yang H Y, *et al.* Tanshinone I selectively suppresses pro-inflammatory genes expression in activated microglia and prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 247-255.
- [30] Chen Y, Wu X, Yu S, *et al.* Neuroprotection of Tanshinone II_A against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of macrophage migration inhibitory factor in rats [J]. *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0040165.
- [31] 韩若东, 汤其强, 肖晗, 等. 丹参酮 II_A 对早期脑缺血和脑缺血再灌注损伤的脑保护作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(6): 655-658.
- [32] Wang L, Zhang X, Liu L, *et al.* Tanshinone II A down-regulates HMGB1, RAGE, TLR4, NF-kappaB expression, ameliorates BBB permeability and endothelial cell function, and protects rat brains against focal ischemia [J]. *Brain Res*, 2010, 1321(12): 143-151.
- [33] Tang Q, Han R, Xiao H, *et al.* Neuroprotective effects of tanshinone II_A and/or tetramethylpyrazine in cerebral ischemic injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *Brain Res*, 2012, 1488(2): 81-91.
- [34] Ding M, Ye T X, Zhao G R, *et al.* Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza*, attenuates increased endothelial permeability induced by tumor necrosis factor-α [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(11): 1641-1651.
- [35] Yang W, Ju J, Jeon M J, *et al.* Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) extract inhibits proliferation of breast cancer cells via modulation of Akt activity and p27 level [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2): 198-204.
- [36] Guan S J, Ma J J, Zhang Y, *et al.* Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) injection suppresses kidney injury induced by iron overload in mice [J]. *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074318.
- [37] Ahn Y M, Kim S K, Lee S H, *et al.* Renoprotective effect of tanshinone II_A, an active component of *Salvia miltiorrhiza* on rats with chronic kidney disease [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(12): 1886-1892.
- [38] Hu T, Zhou X L, Wang L, *et al.* Effects of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* on CYP2C19 activity in human liver microsomes: enzyme kinetic and molecular docking studies [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 230: 1-8.
- [39] Sung B, Chung H S, Kim M, *et al.* Cytotoxic effects of solvent-extracted active components of *Salvia miltiorrhiza* Bunge on human cancer cell lines [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1421-1428.
- [40] 郝文慧, 赵文文, 陈修平. 丹参酮类抗肿瘤作用与机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(8): 1041-1044.
- [41] Zhou Y, Li W, Xu L, *et al.* In *Salvia miltiorrhiza*, phenolic acids possess protective properties against amyloid β-induced cytotoxicity, and tanshinones act as acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 31(3): 443-452.
- [42] 胡荣, 罗先钦, 励娜, 等. 丹参酮缓释微囊的制备工艺研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(11): 2173-2176.