

隐丹参酮抗肿瘤药理作用机制研究进展

王加茹, 徐宛婷, 刘畅, 孟令旗, 李金钱, 张翼, 罗英花, 金成浩*
黑龙江八一农垦大学 生命科学技术学院, 黑龙江 大庆 163319

摘要: 隐丹参酮是从中药丹参里提取的一种天然活性成分, 具有多种药理作用, 不仅能预防和治疗缺血性疾病、冠状动脉疾病和阿尔茨海默氏症, 还具有良好的抗肿瘤活性。它通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤转移和侵袭、抗新血管生成及调控活性氧水平等途径发挥抗肿瘤作用。对近年来研究的隐丹参酮的抗肿瘤活性和作用机制进行综述。

关键词: 隐丹参酮; 抗肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 06-1160-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.043

Research progress on anti-cancer pharmacological mechanism of cryptotanshinone

WANG Jiaru, XU Wanting, LIU Chang, MENG Lingqi, LI Jinqian, ZHANG Yi, LUO Yinghua, JIN Chenghao
College of Life Science & Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China

Abstract: Cryptotanshinone is a natural compound isolated from the plant *Salvia miltiorrhiza* Bunge. It has many pharmacological effects, including prevention and treatment of acute ischemic stroke, coronary artery disease, Alzheimer's disease and anti-cancer. Recent studies have been shown that cryptotanshinone also could inhibit proliferation and induce apoptosis of cancer cells, inhibit migration, invasion and angiogenesis of tumor cells, and regulating the levels of reactive oxygen species to exert antitumor pharmacological activity. This study will review the antitumor pharmacological activity and the mechanism of cryptotanshinone.

Key words: cryptotanshinone; anti-tumor; cell proliferation; cell apoptosis

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 有清心祛烦、活血祛瘀、通经止痛的功效, 被广泛应用于癥瘕积聚、疮疡肿痛、心烦不眠等疾病的治疗中^[1-2]。隐丹参酮 (cryptotanshinone) 是从丹参中提取的一种脂溶性成分, 分子式为 $C_{19}H_{20}O_3$, 易溶于二甲基亚砜、甲醇等有机溶剂, 微溶于水^[3-4]。隐丹参酮作为一种二萜醌类化合物, 其骨架上大多具有三元或四元环的邻醌或对醌结构, 使其在体内外实验中均表现出抗肿瘤、抗炎以及抗氧化等多种药理活性^[5-6]。目前, 隐丹参酮制剂主要有凝胶剂、软膏、贴剂和胶囊剂, 大多表现出抗菌、消炎的功效。

恶性肿瘤严重威胁人类健康, 因此抗肿瘤药物的选择和应用已成为当今国内外研究的热点^[7]。目前常用的抗肿瘤药多为化学药品, 虽然有较好的疗

效, 但存在价格昂贵、毒副作用大及耐药性高等问题。因此, 寻找高效、安全、低毒副作用的天然来源的抗肿瘤药已成为新药研发亟待解决的问题^[8]。近年来对隐丹参酮的抗肿瘤作用研究较多, 如隐丹参酮通过阻滞癌细胞的生长周期以及调控信号转导等方式来抑制癌细胞的增殖并诱导其凋亡等^[9-10]。查阅近年来国内外发表的有关文献, 对隐丹参酮抗肿瘤药理作用及其机制进行综述, 以期对隐丹参酮抗癌作用的深入研究以及抗肿瘤新药研发提供依据。

1 抑制癌细胞增殖

隐丹参酮可以抑制多种癌细胞增殖, 包括肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌等^[9-12]。根据细胞系的不同, 抑制细胞增殖的作用主要是通过阻滞 G_0/G_1 期或 G_2/M 期。

Park 等^[13]的研究发现用隐丹参酮 5~10 $\mu\text{mol/L}$

收稿日期: 2017-10-28

基金项目: 黑龙江省科学基金资助项目 (LC2015036); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目 (201710223001)

第一作者: 王加茹 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物药理学。Tel: 18345966416 E-mail: 315956153@qq.com

*通信作者: 金成浩, 男, 教授, 主要从事癌症发病机理及新药研发的研究。Tel: 13351747387 E-mail: jinchenghao3727@qq.com

处理人肝癌 HepG₂ 细胞 12 h 后, 细胞中的细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1), 细胞周期蛋白 E (Cyclin E), 细胞瘤蛋白 (p-Rb) 和转录因子 E2F1 的蛋白表达量降低, 而 p-p53 和 p21 蛋白表达量升高, 说明隐丹参酮能够通过活化海马腺苷酸而活化蛋白激酶 (APMK), 诱导肝癌 HepG₂ 细胞的 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞, 从而抑制癌细胞的增殖。叶因涛等^[14]在小鼠 H22 肝癌模型中采用空白对照组、单照射 (IR) 组、高浓度隐丹参酮组及低、中、高浓度隐丹参酮联合 IR 组的处理方式, 发现隐丹参酮对肝癌 H22 荷瘤小鼠具有放射增敏作用, 增敏效应使肝癌 H22 细胞的周期发生明显改变, S 期细胞比例降低, 细胞生长停滞在 G₂/M 期。

Chen 等^[15]发现隐丹参酮 20 μmol/L 处理小鼠肺癌 A549 细胞 48 h 后, 可以在基因水平上下调细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1), 周期蛋白依赖激酶 1 (CDK1) 和细胞分裂周期基因 25C (Cdc25C) 基因的表达量, 上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (p21CIP1/WAF1) 基因的表达量。在蛋白水平上, Cyclin B1、CDK1 和 Cdc25C 3 种蛋白表达量下降, p21CIP1/WAF1 蛋白表达量上升, 表明隐丹参酮可以通过诱导细胞发生 G₂/M 期周期阻滞, 进而抑制小鼠体内肿瘤细胞的增殖。

Chen 等^[16]发现, 隐丹参酮 2.5 μmol/L 处理小鼠肾细胞癌 RCC 细胞 24 h 后, 抑制信号传导及转录激活因子 (STAT3) 和 p-STAT3 (Tyr705) 的表达, 阻断核易位, 并降低磷酸化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (p-AKT)、Cyclin D1、C-MYC 基因 (C-MYC), 分裂酶原蛋白激酶 2 (MEKK2) 和肝细胞生长因子 (HGF2) 的表达水平, 导致 RCC 细胞在 G₀/G₁ 期发生阻滞, 最终抑制 RCC 异种移植小鼠体内肿瘤的生长和增殖。

2 诱导癌细胞凋亡

细胞凋亡是细胞自主有序的死亡过程, 涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用。有研究显示, 细胞凋亡相关基因的改变在肿瘤的发生过程中扮演重要角色, 因此诱导肿瘤细胞凋亡已成为肿瘤治疗的重要策略之一^[17]。

葛宇清等^[18]在研究人慢性髓系白血病细胞 (CML) 中发现, 隐丹参酮 10 μmol/L 预处理后可提高促凋亡蛋白含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (caspase-3), caspase-9 及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 的表达水平, 显著增加甲磺酸伊马替尼对

CML-K562 和 CML-K562-R 细胞的诱导凋亡作用, 但在增加药物敏感性的同时并不影响 P-糖蛋白 (P-gp) 的表达和细胞内药物的浓度。

Pan 等^[19]用人乳腺癌 MCF-7 细胞进行研究, 发现隐丹参酮可以通过调控雌激素受体 (ERα), 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 途径, 进而诱导细胞发生凋亡。冯敏等^[20]在对人肾癌干细胞的研究中发现, 隐丹参酮浓度为 5 mg/L 时, 肾癌干细胞 CD133⁺ 的生长被抑制, 细胞发生凋亡。其作用机制可能是隐丹参酮抑制肾癌干细胞 Ki67 和 Bcl-2 蛋白的表达, 从而促进 p-caspase-3 的表达。尧义等^[21]通过生物素标记和 Western 印迹检测等方法进行研究, 结果发现隐丹参酮 10 μmol/L 通过下调黏蛋白 (MTHD) 表达, 抑制其下游的磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路, 抑制人前列腺癌 DU145 细胞的增殖, 促进肿瘤细胞凋亡。

3 抑制癌细胞转移和侵袭

肿瘤细胞的转移和侵袭是恶性肿瘤的基本生物学特征, 也是临床上导致癌症患者死亡的主要原因^[22]。因此, 预防癌细胞的转移和控制肿瘤恶化是提高肿瘤患者生存质量及延长生命的主要措施之一^[23]。Ye 等^[24]研究发现隐丹参酮 2.5 μmol/L 作用 48 h 可以通过下调基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的水平, 调控活性氧-线粒体凋亡通路来阻断人黑色素瘤 A375 细胞的迁移和侵袭。

Zhang 等^[25]通过对人前列腺癌 LNCap 细胞进行伤口愈合实验, 发现 2.5、5、10 μmol/L 隐丹参酮处理组细胞迁移到受损区域并完成愈合的时间远超过未处理组, 并呈现剂量相关性。在进一步研究中发现, 隐丹参酮是通过下调八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、转录因子 SOX2、β 链蛋白 (β-catenin) 和趋化因子受体-4 (CXCR4) 等基因的表达水平, 抑制前列腺癌细胞的转移和侵袭。

朱智杰等^[26]通过划痕、Transwell 和斑马鱼肿瘤转移模型实验, 探究隐丹参酮对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞转移的影响。在体外实验中, 隐丹参酮能抑制肿瘤细胞的迁移数量, 增加 E-钙黏素 (E-cadherin) 的表达水平, 降低 N-钙黏素 (N-cadherin) 的表达水平, 并抑制核转录因子-κB (NF-κB) 的转录活性; 在体内试验中, 隐丹参酮可以剂量相关地减少乳腺癌 MDA-MB-231 细胞远端转移的数量, 降低迁移能力。因此, 隐丹参酮通过抑制 NF-κB 转录活性, 从而逆转 MDA-MB-231 细

胞的上皮间质转化, 抑制肿瘤细胞的迁移。

4 抗新血管生成

由于新血管生成在肿瘤生长和转移过程中起着至关重要的作用, 因此抑制新血管生成是一种有效的治疗癌症的手段^[27]。邓凤春等^[28]研究发现, 隐丹参酮 5 $\mu\text{mol/L}$ 处理人胃癌 SGC-7901 细胞 24 h 后, 可抑制癌细胞的增殖及血管内皮生长因子 (VEGF) mRNA 的表达水平。冯金红等^[29]在人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的实验中发现, 隐丹参酮可通过竞争性抑制 VEGF, 激活其表面受体 VEGFR1 和 VEGFR2 蛋白的磷酸化, 从而发挥抑制新血管生成的作用, 特别是在 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 其抑制活性更为显著。

Zhu 等^[30]发现, 隐丹参酮可以通过调控肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 来改变 TNF- α mRNA 的稳定性, 从而降低 TNF- α 的表达水平。此外, 隐丹参酮可抑制 NF- κB 和 STAT3 的活性, 并阻止 RNA 结合蛋白从细胞核到胞浆的迁移, 最终抑制肿瘤血管的生成。黄恺等^[31]在管腔形成实验和斑马鱼新血管生成实验中发现, 隐丹参酮能够降低胞内血管性血友病因子 (vWF) 的表达和胞内一氧化氮水平, 调节人肝窦内皮细胞 (HHSEC) 的功能, 发挥抑制血管新生的活性。

5 调控活性氧水平

活性氧 (ROS) 在肿瘤的发生、发展过程中起着非常重要的作用, 其能够诱导肿瘤细胞的凋亡和自噬, 抑制肿瘤细胞的增殖^[32]。Hao 等^[33]在人肺癌 A549 细胞研究中发现, 隐丹参酮 10 mg/kg 通过提高 ROS 的水平来调控 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路, 从而导致细胞发生凋亡和自噬。

吴丹丹^[34]研究发现隐丹参酮 10 $\mu\text{mol/L}$ 处理人胃癌 AGS 细胞 24 h 后, 能够加剧细胞内 ROS 的沉积, 进而介导 MAPK、AKT 及 STAT3 信号途径, 增加下游促凋亡蛋白 caspase-3 和 PARP 的表达水平, 诱导胃癌 AGS 细胞的凋亡。张敏^[35]用人乳腺癌 MCF-7 细胞研究发现, 隐丹参酮 15 mol/L 可以通过 ROS 调控 caspase 酶依赖的线粒体凋亡通路和内质网应激诱导的凋亡通路即 P-ERK/细胞翻译起始因子 2 (eif2)/活化转录因子 4 (ATF4) 和凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)/JNK, 诱导乳腺癌细胞发生凋亡。

以上研究表明, 隐丹参酮可以通过调控 ROS 的水平而诱导肿瘤细胞发生凋亡。

6 结语

隐丹参酮作为一种从丹参中提取的天然化合物, 具有原材料来源丰富、相对分子质量小和毒性低等优点。因其具备多种药理活性, 目前已成为实验和临床上研究、开发的热点。经多项研究总结发现, 隐丹参酮具有较好的抗肿瘤活性, 可以通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞的转移和侵袭、抗新血管生成及调控活性氧水平等多种途径发挥抗肿瘤作用, 这就避免了作用机制单一, 容易产生耐药的弊端。

但是, 隐丹参酮作为一种天然化合物, 对其作用机制的研究和应用仍处于起步阶段。如, 隐丹参酮通过调控哪些信号途径诱导癌细胞发生凋亡及抑制癌细胞迁移和新血管生成等机制尚不完全清楚, 需要结合相关的中医药理论, 从动物 (如构建裸鼠瘤模型、划痕和斑马鱼模型)、细胞 (以各种癌细胞为实验模型) 及分子水平上对隐丹参酮进行更多、更深层次的研究, 为中药活性成分的开发应用以及肿瘤的治疗提供有力依据, 为进一步推动其开发成新药的奠定基础, 以挖掘其更高的使用价值, 使广大肿瘤患者受益。

参考文献

- [1] 王爱云, 陶丽, 陆茵, 等. 丹参干预肿瘤和缺血性疾病血管生成研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1399-1404.
- [2] 戴新新, 宿树兰, 郭盛, 等. 丹参酮类成分的生物活性与应用开发研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1442-1448.
- [3] 刘倩. 对丹参药用成分和药理作用的分析 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(9): 22-23.
- [4] 曾金, 张志荣, 缪萍, 等. 隐丹参酮的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1309-1313.
- [5] Lu L, Zhang S, Li C, et al. Cryptotanshinone inhibits human glioma cell proliferation *in vitro* and *in vivo* through SHP-2-dependent inhibition of STAT3 activation [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2767.
- [6] Cha J D, Lee J H, Choi K M, et al. Synergistic Effect between cryptotanshinone and antibiotics against clinic methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Ev Bas Comp Alter Med, 2014, 2014(2): 450572.
- [7] 段纪俊, 严亚琼, 杨念念. 中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析 [J]. 中国医学前沿杂志, 2016, 8(7): 17-23.
- [8] 赵志梅, 张立杰, 夏天, 等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017,

- 40(1): 119-124.
- [9] Man Y, Yang L, Zhang D, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumor growth by increasing CD4⁺ T cell cytotoxicity through activation of the JAK2/STAT4 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4094-4098.
- [10] Shen L, Zhang G, Lou Z, et al. Cryptotanshinone enhances the effect of Arsenic trioxide in treating liver cancer cell by inducing apoptosis through downregulating phosphorylated-STAT3 *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Comp Altern Med*, 2017, 17(1): 106-114.
- [11] Wang J, Zhang G, Dai C, et al. Cryptotanshinone potentiates the antitumor effects of doxorubicin on gastric cancer cells via inhibition of STAT3 activity [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 220-230.
- [12] Li S, Wang H, Hong L, et al. Cryptotanshinone inhibits breast cancer cell growth by suppressing estrogen receptor signaling [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 176-184.
- [13] Park I J, Yang W K, Nam S H, et al. Cryptotanshinone induces G₁ cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG₂ hepatoma [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(4): 615-628.
- [14] 叶因涛, 王晨, 宋晓坤, 等. 隐丹参酮对肝癌 H22 荷瘤小鼠放射增敏作用的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(1): 29-34.
- [15] Chen L, Wang H J, Xie W, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumorigenesis and induces apoptosis in cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2447-2452.
- [16] Chen Z, Zhu R, Zheng J, et al. Cryptotanshinone inhibits proliferation yet induces apoptosis by suppressing STAT3 signals in renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50023-50033.
- [17] 杨祺. 细胞凋亡对人类肿瘤的影响 [J]. *黑龙江科技信息*, 2017, 18(5): 104-104.
- [18] 葛宇清, 程汝滨, 杨波, 等. 隐丹参酮对白血病细胞伊马替尼敏感性和 P-糖蛋白表达作用的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(12): 2389-2395.
- [19] Pan Y, Shi J, Ni W, et al. Cryptotanshinone inhibition of mammalian target of rapamycin pathway is dependent on oestrogen receptor alpha in breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 2129-2139.
- [20] 冯敏, 贾明华. 隐丹参酮对肾癌干细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(1): 49-54.
- [21] 尧义, 李惠长, 钱本江, 等. 隐丹参酮对前列腺癌 DU145 细胞中异黏蛋白表达的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(9): 782-787.
- [22] 李春雨, 王琪, 申琿, 等. 中药单体成分抗肿瘤侵袭转移的作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1168-1172.
- [23] 叶欢, 阮君山, 王少明. 隐丹参酮抗肿瘤转移的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(7): 893-896.
- [24] Ye T, Zhu S, Zhu Y, et al. Cryptotanshinone induces melanoma cancer cells apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 319-326.
- [25] Zhang Y, Cabarcas S M, Zheng J I, et al. Cryptotanshinone targets tumor-initiating cells through down-regulation of stemness genes expression [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6): 3803-3812.
- [26] 朱智杰, 刘兆国, 周梁, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 转移的影响及其分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(11): 160-165.
- [27] 杨大松, 李资磊, 王雪, 等. 土党参的化学成分及其抗血管生成活性研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(4): 470-475.
- [28] 邓凤春, 于占江, 杨钰, 等. 隐丹参酮对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及血管内皮生长因子 mRNA 表达的影响 [J]. *中国医药导报*, 2015, 2(12): 7-10.
- [29] 冯金红, 郑婷, 侯召华, 等. 隐丹参酮抗肿瘤及抗血管生成活性研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(3): 30-33.
- [30] Zhu Z, Zhao Y, Li J, et al. Cryptotanshinone, a novel tumor angiogenesis inhibitor, destabilizes tumor necrosis factor- α mRNA via decreasing nuclear-cytoplasmic translocation of RNA-binding protein HuR [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(10): 1399-1410.
- [31] 黄恺, 赵志敏, 刘洪亮, 等. 基于肝窦内皮细胞功能评价隐丹参酮抑制血管新生的作用 [J]. *药学学报*, 2016, 51(8): 1257-1262.
- [32] 曾杰, 肖亚平, 徐晓玉. 增加肿瘤中活性氧的中药有效成分研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(11): 1259-1265.
- [33] Hao W, Zhang X, Zhao W, et al. Cryptotanshinone induces pro-death autophagy through JNK signaling mediated by reactive oxygen species generation in lung cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(5): 593-600.
- [34] 吴丹丹. 隐丹参酮诱导胃癌细胞凋亡机制的研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2017.
- [35] 张敏. 新型神代谢产物联合隐丹参酮对人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的作用研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2014.