

## 综述与专论

丹参酮药理作用及临床应用研究进展<sup>△</sup>

华西医科大学附属第一医院血液内科(成都 610041) 梁勇\* 羊裔明 袁淑兰

**摘要** 从中药丹参中提取的有效成分丹参酮不仅具有天然抗氧化、心血管药理作用及抗菌消炎作用,而且还具有明显的抗肿瘤作用。丹参酮在临床非肿瘤领域已得到广泛应用。

**关键词** 丹参酮 药理作用 临床应用

从 1934年至 1976年间,国内外对丹参进行了大量研究工作,先后从中分离得到 15种成分,测定了结构式,并依次命名为丹参酮(tanshinone, Tan) I、II A II B,隐丹参酮,异丹参酮I、II A,异隐丹参酮,羟基丹参酮II A,丹参酸甲酯, miltirone, salviol, 二氢丹参酮 I,丹参新醌甲、乙和丙<sup>[1]</sup>。研究表明,丹参酮类均含有邻醌或对醌结构。由于醌类成分易被还原为二酚类衍生物,后者再被氧化又易转变为醌,在转变过程中起电子传递作用;同时,它们在生物体内的代谢产物容易参与机体的多种生物化学反应,并作为生物反应的辅酶对某些生化反应起促进或干扰作用,因此表现出多种药理作用,如抗癌、抗菌、抗病毒等<sup>[2]</sup>,笔者拟对这方面的研究现状作一综述。

### 1 Tan的药理活性

1.1 天然抗氧化作用: Tan II A是一种新的有效的细胞内脂质过氧化产物与 DNA相互作用的抑制剂。它对 DNA的保护作用很可能是通过消除脂类自由基而阻断脂质过氧化的链式反应,抑制 DNA加成物的生成,从而减少了后者的细胞毒性<sup>[3]</sup>。Tan能消除心肌线粒体脂质过氧化过程中产生的脂类自由基,使线粒体呼吸功能不受影响<sup>[4]</sup>。

### 1.2 心血管药理作用

1.2.1 抗动脉粥样硬化作用: 采用原位杂交技术探讨了 Tan II A磺酸钠(简称 DS-201)对血管平滑肌细胞增殖相关基因 c-myc表达的影响,发现巨噬细胞源性生长因子可明显促进平滑肌细胞 c-myc高表达,导致平滑肌细胞增殖,而 DS-201能阻止这种作用,使 c-myc表达水平下降,抑制平滑肌细胞增殖提示 DS-201可能通过阻止血管平滑肌细胞增殖而起抗动脉粥样硬化作用<sup>[5]</sup>。

1.2.2 缩小心肌梗死面积: 利用结扎狗冠状动脉前降支的心肌梗死模型,静注 DS-201,结果心肌梗死范围缩小,疗效非常显著。冠状动脉内给药后同样显著缩小狗心肌梗死面积,其疗效与潘生丁相当<sup>[6]</sup>。

1.2.3 降低心肌耗氧量: 降低心肌耗氧量有利于缺血性冠心病的治疗。阻断狗冠状动脉血流后,对照组静注生理盐水其左室舒张压上升,而静滴 DS-201的试验组则明显降低<sup>[6]</sup>。说明 DS-201可能通过降低左心室壁张力和心脏体积而降低心肌耗氧量。

1.2.4 在心肌缺血再灌注损伤中的作用: 徐长庆等<sup>[7]</sup>采用膜片钳全细胞式记录方法,观察了 Tan II A对豚鼠单个心室肌细胞跨膜电位及 L型钙电流的影响。结果证明, Tan II A具有类异搏停样 L型钙通道阻断剂作用,可用于心肌缺血再灌注损伤和心律失常的防治。陶军等<sup>[8]</sup>利用家兔心肌缺血再灌注模型,观察了缺血再灌注后心肌 2,4亚甲二氧苯丙胺(MDA)生成、超氧化物歧化酶(SOD)活性、血清肌酸激酶(CK)活性变化及 DS-201对上述指标的影响。结果表明,缺血再灌注心肌 MDA含量显著升高, SOD活性明显下降,同时血清 CK活性显著升高,缺血和再灌注前给予 DS-201(5 mg/kg)能显著降低心肌中 MDA的生成和减少心肌 CK的释放。用化学发光法显示 DS-201对超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢有消除作用。由此推测消除氧自由基是 Tan防治心肌再灌注损伤的机制之一。买长江<sup>[9]</sup>用离体大鼠工作心模型,研究了 Tan对心肌保护效果,并与异搏停对比。证实 Tan心肌保护效果优于异搏停,作用机制与减少氧自由基有关。

1.2.5 间接心血管作用: 实验表明<sup>[6]</sup>, DS-201对小鼠和大鼠体外血栓形成,血小板聚集功能均有抑制

\* Address: Liang Yong, Affiliated First Hospital, West China University of Medical Sciences, Chengdu

梁勇 1989年毕业于同济医科大学郧阳医学院医学专业,获医学学士学位,1995年晋升为讲师兼主治医师,1996年考入华西医科大学,攻读内科血液学硕士学位。在导师羊裔明教授指导下进行“丹参酮诱导早幼粒细胞白血病细胞分化及其分子机制研究”的课题研究。

<sup>△</sup>卫生部科学研究基金(96-1-240)资助文献收集费用

## 作用

1.3 抗菌消炎作用: 房其年等<sup>[1]</sup>对丹参 10种成分进行体外抑菌试验。其中, 隐丹参酮、丹参酮II<sub>B</sub>、丹参酸甲酯、羟基丹参酮II<sub>A</sub>和二氢丹参酮I 对金黄色葡萄球菌(金葡菌)及其耐药菌株有较强抑菌作用。丹参酮I、II<sub>A</sub>, 隐丹参酮, 羟基丹参酮II<sub>A</sub>对人型结核杆菌(H37RV)菌株有较强抑菌作用。高玉桂等<sup>[10]</sup>以总丹参酮进行体外及动物体内实验均证明, Tan对以金葡菌为主的急性感染, 特别是对耐药金葡菌株有显著疗效, 并对两种毛发癣菌有抗菌作用。

1.4 抗肿瘤作用: Tan通过对各种肿瘤细胞的杀伤、诱导分化及诱导凋亡等机制而发挥抗肿瘤作用。

1.4.1 对肿瘤细胞的杀伤作用: 研究证实<sup>[2]</sup>, Tan是丹参中的主要抗肿瘤活性成分。早已报道丹参可以延长 Ehrlich 腹水癌小鼠的存活时间<sup>[11]</sup>, 对喜树碱、环磷酰胺的抗肿瘤活性有增效作用<sup>[12~14]</sup>。后又报道对小鼠 Ehrlich 腹水癌也有杀伤作用<sup>[15]</sup>。用 125-IUdR 掺入法证明丹参可以抑制肉瘤细胞 DNA 合成, 表明丹参对肉瘤 180 细胞有细胞毒作用<sup>[16]</sup>。

1991年, Wu Wu-hung 等<sup>[17]</sup>对丹参的 15种成分的抗癌活性进行了研究。他们采用 MTT法测定药物对癌细胞杀伤作用, 比较了 Tan类对人鼻咽癌细胞株(KB)、人宫颈癌细胞株(HeLa)、人结肠癌细胞株(Colo-205)和人喉癌细胞株(Hep-2)的细胞毒作用。发现其中某些成分(如 TanII<sub>XI</sub>、II<sub>XII</sub>、X、IX及VI等)在 1 $\mu$ g/mL 浓度下对癌细胞均有不同程度的杀伤作用。丹参酮类有着广泛的菲醌结构是其细胞毒作用的基础, 其中菲环结构与 DNA 分子相结合, 而咪喃环、醌类结构可产生自由基引起 DNA 损伤, 抑制肿瘤细胞 DNA 合成。

1.4.2 对肿瘤细胞的诱导分化作用: 诱导分化治疗恶性肿瘤是癌肿治疗研究的新途径, 它与传统化学治疗的根本区别在于它不杀伤肿瘤细胞, 而是诱导肿瘤细胞分化成为正常细胞或接近正常细胞, 对正常细胞无杀伤作用, 且少有骨髓抑制等副作用。故与其它抗癌药物相比有较大优越性, 由此而引起学术界广泛注意<sup>[18]</sup>。1986年, 全反式维甲酸(ATRA)诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的成功, 大大推动了诱导分化治疗恶性肿瘤的临床和实验室研究的进展<sup>[19]</sup>。但维甲酸相关综合征及快速发生的耐药性限制了该药的临床应用。因此, 迫切需要寻找新的高效、低毒的诱导分化剂来改善 APL 的治疗<sup>[20]</sup>。

袁淑兰等在体外细胞培养的基础上, 通过细胞

形态学、细胞增殖动力学、裸鼠成瘤性的研究, 观察了 TanII<sub>A</sub> 对人宫颈癌细胞株(ME180)的体外诱导分化作用, 并以 ATRA 作对照。结果表明, 经无毒剂量的 TanII<sub>A</sub> (0.5 $\mu$ g/mL) 和 ATRA (0.5 $\mu$ g/mL) 处理后, 细胞形态趋向良性分化, 生长减慢, 集落形成率和 3H-TdR 掺入率明显降低, 在裸鼠上的成瘤时间延长, 成瘤能力明显降低; 经统计学处理, TanII<sub>A</sub> 和 ATRA 对 ME180 细胞均具有较好的诱导分化作用, 两者差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[21]</sup>。用无毒剂量的 TanII<sub>A</sub> (0.5 $\mu$ g/mL) 处理 ME180 细胞株后进行细胞 RNA 斑点杂交发现, 其中 c-myc、H-ras 癌基因表达明显降低, 推测 TanII<sub>A</sub> 对 ME180 细胞的诱导分化作用机制可能是对细胞增殖有关的癌基因表达的抑制。与此同时, 在人白血病细胞株 (HL-60)、人肝癌细胞株 (SMMC-7721)、小鼠肝癌 H22 瘤株以及小鼠类淋巴细胞白血病 P388 瘤株上都证明 TanII<sub>A</sub> 具有良好的诱导分化作用<sup>[22~24]</sup>。为了解 Tan 的抗癌作用并探索其机制, 1996年, 王修杰等<sup>[25]</sup>分别用 TanII<sub>A</sub> 处理 SMMC-7721 和 HL-60 进行体外实验及 TanII<sub>A</sub> 对小鼠肝癌 H22 瘤株体内抑癌实验。采用溴脱氧尿嘧啶 (BrdU) 进行掺入标记, 抗增殖细胞核抗原 (PCNA) 免疫组化染色法检测 TanII<sub>A</sub> 对癌细胞增殖动力学的影响。结果显示, TanII<sub>A</sub> 处理 SMMC-7721 和 HL-60 细胞株后, BrdU 标记率分别为 19.5% 和 19.01%, 均显著低于对照组 (28.0%, 25.57%,  $P < 0.01$ ); PCNA 阳性分别为 57.0%, 30.32%, 均显著低于对照组 (74.3%, 47.05%,  $P < 0.01$ )。TanII<sub>A</sub> 对小鼠肝癌 H22 的抑瘤率 3 次实验结果分别为 50.0%, 38.5% 和 40.6%, 与对照组相比差异有显著意义 ( $P < 0.01$ ); BrdU 标记细胞为 51.8 $\pm$ 7.9, PCNA 阳性细胞为 451.1 $\pm$ 26.1, 均低于对照组 (84.4 $\pm$ 24.3, 694.8 $\pm$ 117.1), 差异有显著意义 ( $P < 0.01$ )。体内外研究表明<sup>[26]</sup>, TanII<sub>A</sub> 具有抗癌与诱导肿瘤细胞分化作用。其作用机制可能是通过抑制 ras 癌基因和 PCNA 表达, 影响 DNA 多聚酶  $\delta$  活性, 抑制 DNA 合成, 从而抑制细胞增殖, 诱导细胞分化。

1.4.3 诱导肿瘤细胞凋亡: 凋亡 (apoptosis) 是在基因调控下的“主动自杀”, 又称细胞程序化死亡 (programmed cell death)。正常细胞的增殖、分化和凋亡存在一种平衡, 而肿瘤细胞则无限增殖, 分化受阻, 凋亡被抑制。目前研究发现, 许多抗癌药是通过抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞分化和 (或) 凋亡而发挥抗癌效应。黄韧敏研究发现<sup>[27]</sup>, 无毒剂量的

Tan II A (0.5 μg/mL) 作用于 HL-6 细胞,能诱导肿瘤细胞分化成熟,并伴有细胞凋亡发生。流式细胞术分析发现 S 期细胞明显减少,细胞被阻止于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,细胞增殖指数降低,部分细胞发生凋亡,出现亚二倍体凋亡峰,细胞癌基因表达 c-fos 增高, c-myc 及 bcl-2 降低。因此 Tan 抗肿瘤作用可能是诱导肿瘤细胞分化,同时诱导凋亡或诱导肿瘤细胞分化成熟,最终走向凋亡。

## 2 临床应用

Tan 临床上主要用于治疗冠心病、痤疮、痛经、失眠症及抗菌消炎,如扁桃体炎、耳疖、化脓性骨髓炎、烧伤中的金葡菌感染,效果显著<sup>[28-31]</sup>。抗肿瘤作用临床尚未见报道,有待进一步研究以探索 Tan 治疗恶性肿瘤的临床应用前景。

综上所述,丹参的提取物 Tan 不仅具有天然抗氧化作用、抗动脉粥样硬化、降低心肌耗氧量等心血管药理作用及抗菌消炎作用,而且更重要的是具有明显的抗肿瘤作用。其抗肿瘤作用机制可能与诱导肿瘤细胞分化、凋亡有关。目前, Tan 在临床非肿瘤领域已得到广泛应用,相信随着对 Tan 抗肿瘤作用基础与临床研究的深入,很有希望作为一种新的抗肿瘤药运用于临床,为恶性肿瘤的治疗作出贡献。

## 参考文献

- 1 房其年,等. 化学学报, 1976, 34(3): 197
- 2 张玉五,等. 西安医科大学学报, 1990, 11(2): 191
- 3 曹恩华,等. 生物物理学报, 1996, 12(2): 339
- 4 赵燕,等. 生物化学与生物物理学报, 1995, 27(6): 610
- 5 张文军,等. 中国动脉硬化杂志, 1996, 4(4): 45
- 6 黄熙,等. 国外医学 中医中药分册, 1995, 17(1): 9
- 7 徐长庆,等. 中国病理生理学杂志, 1997, 13(1): 443
- 8 陶军,等. 中华麻醉学杂志, 1996, 16(5): 202
- 9 买长江,等. 河南医学研究, 1995, 4(3): 236
- 10 高玉桂,等. 药学报, 1979, 14(2): 75
- 11 张玉五,等. 上海中医药杂志, 1965, 2: 6
- 12 武汉市医学科学研究所. 新医药杂志, 1977, 6: 33
- 13 钱艳芬,等. 中华血液学杂志, 1981, 2(4): 241
- 14 付乃武,等. 中华肿瘤杂志, 1981, 3(3): 165
- 15 翁维良. 山西医药杂志, 1986, 15(6): 347
- 16 张玉五. 西安医科大学学报, 1986, 7: 403
- 17 Wu W L, et al. Am J Chin Med, 1991, 19(3): 207
- 18 陈惠仁. 白血病, 1996, 5(1): 56
- 19 Huang M E, et al. Blood, 1988, 72(2): 567
- 20 王振义,等. 中华血液学杂志, 1994, 15(20): 105
- 21 Yuan S L, et al. Chin J Cancer Res, 1996, 8(4): 244
- 22 袁淑兰,等. 癌症, 1996, 15(6): 408
- 23 袁淑兰,等. 肿瘤, 1997, 17(5): 268
- 24 袁淑兰,等. 实用肿瘤杂志, 1997, 12(6): 253
- 25 王修杰,等. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(6): 412
- 26 王修杰,等. 华西医科大学学报, 1996, 27(4): 288
- 27 黄韧敏,等. 中国肿瘤临床, 1997, 24(7): 500
- 28 上海丹参 201 临床协作组. 中草药通讯, 1978, 9(1): 37
- 29 王定帮,等. 中华皮肤科杂志, 1988, 21(3): 167
- 30 李隆敏,等. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 435
- 31 高晓山,等. 中草药通讯, 1978, 9(4): 33

(1999-06-25 收稿)

# 药用植物内生真菌及其 具宿主相同活性成分的机制初探<sup>△</sup>

云南大学生物系(昆明 650091) 曾松荣\* 徐成东 王海坤 张玲琪\*\*

**摘要** 综述了国内外对从一些抗癌药用植物中分离的内生真菌以及其中个别菌株产生与宿主相同或相似生理活性成分的研究进展,并对个别内生真菌产生生理活性成分的机制作了初步探讨。

**关键词** 药用植物 内生真菌 活性成分 基因传递

癌症是人类尚未攻克的一种顽疾,因此,抗癌药物的筛选自然就成了现今的一个热点。植物是抗癌药物的主要来源之一,但这些化合物在植物体内含量一般都很低,且有些化合物只存在于植物体的某一特定部位或某一生长时期,靠天然采挖不仅受地理、环境、时间等因素的影响,而且过度采挖可能导致该物种的枯竭,这样会造成植被和人类生存环境

以及生物多样性不可弥补的损失。因此,要从根本上解决抗癌药物的供应问题,必须寻找新的途径。

一个最具启发性的研究进展,就是近年来一些研究表明某些抗癌药用植物中个别内生真菌能够产生与宿主相同或相似的生理活性成分,这是一个令人兴奋的研究结果。由此,有关内生真菌的研究已越来越引起广泛的注意。现结合我们的工作,将国内外

\* Address: Zeng Songrong, Department of Biology, Yunnan University, Kunming

曾松荣 男,1964年生,湖南邵阳市人。80年代年毕业于湖南大学生物系,曾在湖南洞口县任中学教师。现为云南大学生物系微生物学专业硕士研究生,师从张玲琪教授。已在国内有关学报上发表论文 2篇。

\*\* 通讯联系人

<sup>△</sup>云南省应用基础研究资金(96C009M)和国家自然科学基金(39860005)资助项目