

隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展

李佳莉^{1,2}, 张利^{1,2}, 辛佳芸^{1,2}, 高苑^{1,2}, 侯泉杰¹, 徐希科², 冯玉^{1*}, 祖先鹏^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 海军军医大学药学院, 上海 200433

摘要: 隐丹参酮是从丹参 *Salvia miltiorrhiza* 中分离得到的具有抗肿瘤、神经保护、抗菌、抗炎等生物活性的脂溶性化学成分, 但由于其难溶于水、口服生物利用度低等缺点, 限制了其药效发挥及临床应用。采用新型制剂技术可以有效改善隐丹参酮的溶解度和生物利用度, 并且还可以增强药物稳定性、实现靶向应答及缓控释药物的效果, 具有良好的应用前景。通过对隐丹参酮的药理作用及新型制剂技术进行综述, 为隐丹参酮的临床应用和新药研发提供研究依据。

关键词: 隐丹参酮; 抗肿瘤; 自噬; 新型制剂技术; 纳米粒; 水凝胶

中图分类号: R283; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)14-4930-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.028

Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone and its novel preparation technology

LI Jiali^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}, XIN Jiayun^{1,2}, GAO Yuan^{1,2}, HOU Quanjie¹, XU Xike², FENG Yu¹, ZU Xianpeng²

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Cryptotanshinone (CTS), a lipophilic chemical compound isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*), exhibits biological activities such as antitumor, neuroprotection, antibacterial, and anti-inflammatory properties. However, its poor solubility in water and low oral bioavailability hinder its efficacy and clinical application. The use of novel preparation technologies can effectively enhance the solubility and bioavailability of CTS, and also improve drug stability, enable targeted responses, and achieve controlled drug release, presenting promising application prospects. A review of the pharmacological effects of CTS and the novel preparation technologies provides a research basis for the clinical application of CTS and the development of new drugs.

Key words: cryptotanshinone; antitumor; autophagy; novel preparation technology; nanoparticles; hydrogels

丹参是唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 又名赤参、红根、紫丹参等。隐丹参酮是丹参的主要脂溶性成分, 呈橙色针状结晶, 属于二萜醌类化合物, 这类成分在骨架上大多具有三元或四元环的邻醌或对醌结构, 分子式为 $C_{19}H_{20}O_3$, 相对分子质量为 296.36, 油水分配系数为 3.44, 溶解度二甲基亚砜: ≥ 5 mg/mL, 熔点为 184~185 °C^[1]。目前, 隐丹参酮已广泛用于临床治疗多种疾病。薛明等^[2]提出隐丹参酮因具有菲

并呋喃结构且 D 环上 C-15 与 C-16 间为单键, 因而表现出多种药理活性。但由于其易溶于丙酮、氯仿等有机溶剂, 微溶于水, 且体外溶出度小, 口服生物利用度低, 限制了隐丹参酮的临床应用^[3]。新型制剂技术具有提高隐丹参酮的溶出度、生物利用度等优势, 目前已成为研究的热点。本研究主要对隐丹参酮的药理作用及其新型制剂技术的研究进展进行综述, 为隐丹参酮的临床应用和新药研发提供依据。

收稿日期: 2024-02-06

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目 (2024QN057); 国家重点研发计划 (2022YFC3502000); 军队后勤科研项目 (BHJ22J020); 海军军医大学“深蓝”工程启航人才计划基金

作者简介: 李佳莉, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: jiali_L4042@163.com

*通信作者: 冯玉, 副教授, 从事中药有效成分分析和药理作用研究。E-mail: fyshandong@163.com

祖先鹏, 副教授, 从事中药药效物质基础与系统生物学及军事特殊环境药物研究。E-mail: zuxianpeng@163.com

1 隐丹参酮的药理作用

1.1 抗肿瘤

1.1.1 胃癌 据 2020 年全球癌症数据统计,胃癌的发病率和死亡率均位居全球前 5^[4],目前已严重威胁人类的健康,并且在采用放化疗等治疗手段时,其不良反应较大。Liu 等^[5]通过 ig 隐丹参酮于 MKN-45 裸鼠胃癌模型,发现其可呈剂量相关性抑制胃癌 MKN-45 细胞的生长和繁殖,增加促凋亡蛋白的表达和减少抗凋亡蛋白的表达。其作用机制可能与活性氧生成并抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的激活有关,使细胞周期停滞在 G₂/M 期并导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 依赖性凋亡,从而抑制肿瘤生长。Wnt/ β -catenin 信号通路可参与多种生物活动,包括调节细胞增殖与黏附等,且在肿瘤中表现出高活性状态。马丽娟等^[6]研究发现隐丹参酮能够抑制蓬松蛋白 2、 β -catenin 和 cyclin D1 的表达,同时促进糖原合酶激酶-3 β mRNA 的表达。进一步研究表明,与隐丹参酮高剂量处理组相比, Wnt/ β -catenin 信号通路的特异性激活剂 SKL2001 可显著提升胃癌细胞的侵袭能力,而使用该通路的特异性抑制剂 XAV939 则可显著减弱胃癌细胞的侵袭性,其抑制效果与隐丹参酮高剂量处理组接近。据此推断,隐丹参酮可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性,起到抗胃癌作用。有研究表明肿瘤细胞的异常增殖导致耗氧量剧增,肿瘤组织体积迅速膨胀,血供不足。尽管有氧糖酵解产生的 ATP 效率较低,但此过程能促进生物合成。即使在氧气充足的情况下,癌细胞仍会通过有氧糖酵解产生乳酸,抑制细胞凋亡,从而提升癌细胞的存活率^[7]。马丽娟等^[8]研究表明,隐丹参酮还可以通过增强 miR-124 的表达,抑制丙酮酸激酶肌肉 2 (pyruvate kinase muscle 2, PKM2) 基因的转录翻译,使有氧糖酵解处于抑制状态,从而发挥抗肿瘤效果。

1.1.2 肝癌 肝细胞癌是肝癌的主要形式,临床上对于中晚期的肝癌患者通常采用手术、放化疗等治疗手段,但对身体伤害极大。近年来研究表明,隐丹参酮作为丹参的主要活性成分之一,可以通过多种途径达到抑制肿瘤的效果^[9-11]。并且发现在肿瘤中抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 信号异常激活, JAK1 和

JAK2 激活 STAT3, 而 STAT3 可以调节细胞的生长和凋亡^[12-13]。隐丹参酮作为 STAT3 抑制剂,其可以通过 JAK2/STAT3 信号通路诱导人肝癌 Hepal-6 细胞凋亡,并且可通过 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) /髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活 M₁ 型巨噬细胞,增强对小鼠肝癌 Hepal-6 细胞的免疫治疗效果^[13]。此外,隐丹参酮还可通过影响癌细胞生长周期发挥抗肿瘤的作用。Park 等^[14]发现隐丹参酮可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路导致人肝癌 HepG2 细胞周期停滞在 G₁ 期及诱导自噬性 HepG2 细胞死亡,对抗肝癌细胞。叶因涛等^[15]通过利用不同浓度的隐丹参酮对肝癌 H₂₂ 荷瘤小鼠模型进行联合放射处理,发现隐丹参酮对该小鼠具有放射增敏作用,且该增敏作用可导致肝癌 H₂₂ 细胞周期停滞在 G₂/M 期, S 期细胞比例下降。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路是蛋白质合成的主要信号调节通路,与细胞的增殖、分化及迁移等生物活动密切相关。隐丹参酮在治疗肝癌时可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而诱导 HepG2 细胞发生自噬^[16]。此外,隐丹参酮还可以使 HepG2 细胞中活性氧累积增加,从而诱导细胞发生铁死亡来抑制肝癌细胞,其发生机制可能与抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和胱氨酸/谷氨酸反向转运体表达有关^[17]。

1.1.3 前列腺癌 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是治疗前列腺癌的主要靶点^[18],减少或阻止雄激素与 AR 结合被广泛用于抑制 AR 介导的前列腺癌生长。隐丹参酮由于具有类似双氢睾酮的结构,因此可以有效抑制双氢睾酮诱导的 AR 反式激活和前列腺癌细胞的生长。研究表明隐丹参酮作为 AR 抑制剂,可以通过阻断 AR 二聚化和 AR-共调节因子复合物的形成,抑制雄激素/AR 介导的细胞生长和前列腺特异性抗原表达,且有效抑制去势抵抗性人前列腺癌 CWR22Rv1 细胞生长和 AR 靶基因表达^[19]。隐丹参酮还可以破坏 AR 与赖氨酸特异性脱甲基酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 的相互作用,而 LSD1 通过抑制组蛋白 H3 赖氨酸 9 (histone H3 lysine 9, H3K9) 的甲基化,促进 AR 依赖性转录活性的蛋白质。因此,隐丹参酮通过抑制

LSD1 介导的 H3K9 去甲基化,降低 AR 信号传导并抑制 AR 的转录活性,从而实现抗前列腺癌的作用^[20]。Liu 等^[21]发现隐丹参酮在人前列腺癌 DU145 细胞中诱导凋亡和自噬细胞死亡,其发生机制可能与上游触发因子包括死亡相关蛋白激酶、活性氧、神经酰胺、p53 和 Ca^{2+} 有关。尧义等^[22]发现隐丹参酮能抑制 DU145 细胞增殖并诱导其凋亡,其机制可能与隐丹参酮通过降低黏蛋白在 DU145 细胞中的表达来抑制下游 PI3K/Akt 信号通路有关。前列腺癌除了与 AR 有关,还与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有密切联系,EMT 是上皮细胞丧失上皮极性而逐渐获得间质细胞极性的一种现象,与癌细胞迁移和侵袭密切相关。有研究表明隐丹参酮也可以通过调节转化生长因子- β 1/Smad3 信号通路介导的 EMT 过程来抑制前列腺癌的生长^[23]。

1.1.4 白血病 白血病是使正常造血干细胞造血受到抑制的恶性血液病。目前在临床上化疗是其主要的治疗手段,虽然近年来随着临床治疗方案不断改善使其病情得到一定缓解,但治疗效果并没有得到大幅提升,且化疗的不良反应明显。而真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 是 cap 依赖性翻译起始的限速因子, cap 依赖性翻译起始是一种涉及调节细胞周期、凋亡和血管生成的特定肿瘤蛋白的翻译机制。因此 eIF4E 在肿瘤发展中具有重要作用,目前已确定为是诸多类型癌症预后不良的特异性指标^[24]。研究发现隐丹参酮作为 STAT3 抑制剂的同时,对 eIF4E 的活性也有抑制作用^[25]。隐丹参酮可以通过抑制 STAT3 和 eIF4E 通路的活性显著增强断点聚集区酪氨酸激酶抑制剂的抗癌细胞增殖作用^[26]。线粒体作为生物细胞能量代谢中心,是细胞中制造能量的结构,为细胞提供生命所必需的能量,也是控制癌症生存、迁移和增殖的潜在靶点。因此,线粒体途径在人白血病细胞凋亡过程中也具有重要作用。Ni 等^[27]研究表明,隐丹参酮可以通过线粒体途径诱导人白血病 HL-60 细胞凋亡。

1.1.5 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见且发病率很高的恶性肿瘤,多发于中年女性,目前已成为导致女性癌症死亡的首要原因。据报道,乳腺癌的发生与女性体内雌激素水平及雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 密切相关。ER 主要分为经典的核 ER α 和 β 及膜性受体 G 蛋白偶联 ER (G-protein coupled

estrogen receptor, GPER) 2 类。GPER 作为一种能够介导雌激素快速非基因组效应的跨膜转运蛋白,在抗乳腺癌方面极具探索潜力。石丹宁等^[28]基于 GPER 介导途径探究隐丹参酮诱导人乳腺癌 SKBR-3 细胞凋亡的机制,结果表明隐丹参酮能够通过结合 GPER 并下调其介导的 PI3K/Akt 信号通路活性来诱导 SKBR-3 细胞凋亡。此外,该信号通路也被证实能够实现隐丹参酮对人乳腺癌 MCF-7 细胞抗增殖和促凋亡的作用^[29]。

三阴性乳腺癌作为一种罕见的变异型乳腺癌,在乳腺癌中占 12%~17%,也是女性癌症发病和死亡的主要原因之一^[30]。宋晓璐等^[31]发现隐丹参酮可以通过调节沉默调节蛋白 3/缺氧诱导因子-1 α 信号通路,促进线粒体自噬,进而抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和迁移并促进其凋亡,且呈剂量相关性。此外,隐丹参酮还可以通过降低乳腺癌细胞中糖酵解相关蛋白的表达和 PKM2/ β -catenin 信号来有效抑制 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞的增殖、迁移和侵袭。为研究乳腺癌治疗提供了新思路。

1.1.6 食管癌 食管鳞状细胞癌是临床最常见的食管癌症,隐丹参酮可以通过特定途径有效改善食管鳞状细胞癌。Ji 等^[32]研究表明 STAT3 在食管癌细胞中显著激活,隐丹参酮可以通过抑制 JAK/STAT3 信号通路来抑制食管癌细胞的增殖、促进食管癌细胞的凋亡及抑制体内肿瘤的生长。王加茹等^[33]利用四甲基偶氮唑蓝比色法、膜联蛋白 V-FITC/PI 双染法、流式细胞术及 Western blotting 实验对隐丹参酮抗人食管癌 HCE-4 细胞的药效和作用机制进行研究,结果显示,隐丹参酮对杀伤 HCE-4 细胞具有良好效果,其诱导 HCE-4 细胞凋亡机制可能与隐丹参酮上调活性氧的水平及调控 MAPK 和 Akt 信号通路相关。

1.1.7 肺癌 肺癌细胞具有生长迅速、侵袭性强等特点,因此需要及时进行治疗。研究发现隐丹参酮能够以剂量和时间相关性显著抑制人肺癌 H446 细胞的肿瘤生长和 CD4⁺ T 细胞的增殖,并且通过激活 JAK2/STAT4 途径来增加 CD4⁺ T 细胞的细胞毒性,从而有效抑制肺癌细胞生长^[34]。此外,隐丹参酮已被证实具有抑制肺癌侵袭和癌细胞增殖的效果。在新的研究报告中指出,隐丹参酮可以通过阻断 GPX4 的活性,诱导活性氧的产生、脂质过氧化及缺铁性死亡,从而诱导肺癌细胞死亡^[35]。在肺癌 A549 异种移植裸鼠实验中,隐丹参酮可显著

抑制肿瘤生长 48.3%，并且以时间和剂量相关性抑制 A549 细胞的增殖和诱导细胞内活性氧的形成，由此推测，隐丹参酮可以通过激活由增加细胞内活性氧产生介导的 c-Jun 氨基末端激酶信号，促进肺癌细胞自噬死亡^[36]。

1.1.8 结直肠癌 STAT3 作为一种转录因子，其活性在癌细胞中表达较高，且能介导多种细胞过程相关的基因表达，涉及细胞增殖、凋亡、分化等过程^[37]。而隐丹参酮可通过抑制 STAT3 磷酸化，进而抑制结直肠癌细胞的生长^[38-39]。内质网应激是肿瘤生长中公认的因素，参与部分实体瘤的生长和增殖，包括结直肠癌细胞。研究发现，隐丹参酮在结直肠癌中可通过触发持续且严重的内质网过度应激而诱导人结直肠癌 HCT116 细胞自噬并最终导致凋亡^[40]。此外，隐丹参酮可通过激活活性氧/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路，诱导人结肠癌 SW620 Ad300 细胞的自噬性死亡，进一步证实了其在治疗结直肠癌中的作用^[41]。

1.2 其他药理作用

1.2.1 改善阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 隐丹参酮作为丹参主要的脂溶性提取物，可通过跨血脑屏障转运，有效改善 AD 模型小鼠的学习和记忆功能^[42]。脑内神经原纤维缠结和 β 淀粉样蛋白 (β amyloid protein, $A\beta$) 沉积是 AD 的主要病理特征，而过量的活性氧积累会加重 $A\beta$ 的毒性并促进神经炎症，导致神经元凋亡。有研究表明，隐丹参酮可间接上调超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性，减少活性氧积累，改善线虫 AD 模型中氧化应激引起的细胞损伤^[43]。Mei 等^[44]证实了隐丹参酮可以通过剂量相关性降低 $A\beta$ 的产生，增强海马中细胞外调节蛋白激酶 1/2 磷酸化，促进轴突生长并且增强学习和记忆，防止精神损伤。

1.2.2 减轻缺血损伤 药动力学研究表明，隐丹参酮在体内能迅速吸收并转化成其活性代谢产物丹参酮 II_A^[45]。在大鼠心肌缺血损伤模型中，血液和心肌组织中的爱帕琳肽含量显著降低。陈曦等^[46]发现隐丹参酮与爱帕琳肽水平联系密切，可通过调控爱帕琳肽水平改善缺血心肌血管舒缩功能，从而实现抗缺血性心肌损伤。此外，隐丹参酮对脑缺血和脑缺血再灌注损伤也具有一定的保护作用，其保护机制与抑制脂质过氧化反应、提高脑缺血再灌注损伤后小鼠脑组织中 SOD 酶活性及降低丙二醛含量，进而改善脑卒中小鼠的神经行为有关^[47]。

1.2.3 抗炎、抗菌 据报道，隐丹参酮是一种特异

性的 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症体抑制剂，通过阻断 Ca^{2+} 信号传导和线粒体活性氧的诱导，有效抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎症体的激活^[48]。此外，隐丹参酮还可以通过调节 TLR4/MyD88/PI3K/核因子 E2 相关因子 2 和 TLR4/MyD88/NF- κ B/MAPK 通路，抑制脂多糖诱导的促炎因子释放，发挥显著的抗炎作用^[49]。

在抗生素耐药性日益严重的背景下，对具有独特作用机制的新抗微生物剂的需求愈发迫切。隐丹参酮已被证明对广泛的革兰阳性菌具有抗菌活性^[50]，并且作为一种呼吸链抑制剂，可以通过靶向还原型辅酶 I-脱氢酶 II 快速消散细菌膜电位并破坏氧化型辅酶 I/还原型辅酶 I 平衡，发挥抗菌作用^[51]。

2 隐丹参酮的新型制剂技术

隐丹参酮作为药用天然产物，是丹参的主要脂溶性提取物之一，具有广泛的生物活性。但由于其水溶性差、口服生物利用度低和多靶点的特性导致不良反应增多等缺点，限制了其在临床上的应用^[3]。新型制剂技术在改善隐丹参酮溶解度、提高口服利用度、调控药物释放速度及靶向给药等方面具有突出优势 (图 1)。因此，为更好地发挥隐丹参酮生物活性，选择合适、高效的递药系统给药尤为重要。目前在隐丹参酮的新型制剂技术研究中常用的载体主要有脂质体、纳米粒、水凝胶、固体分散体、环糊精包合物及微乳。

2.1 纳米粒

纳米粒为固态胶体，是通过将药物溶解、包裹于高分子材料而形成的载体纳米粒。具有粒径小、靶向性、延缓药物释放及调控药物在体内的吸收过程的特点^[52]，因此在医药方向极具开发潜力。并且对于高脂溶性低溶解度的隐丹参酮，为了使其在作用部位更好地发挥药效，纳米递药系统在改善其溶解度和生物利用度等方面已取得显著进展，也是药物制剂研究和开发的热点。目前已有 60 多种纳米制剂成功用于临床，且有超过 200 种正在临床研究中^[53]，而脂质纳米粒，尤其是固体脂质纳米粒，因其制备工艺简单和载体的多功能性而备受关注。固体脂质纳米粒是一种固体胶粒给药系统，具有粒径越小，包封的载药量越多、稳定性越好、靶向应答越高的特点。彭国文等^[54]通过 SD 大鼠体内药动力学研究，发现隐丹参酮固体脂质纳米粒由于粒径小，

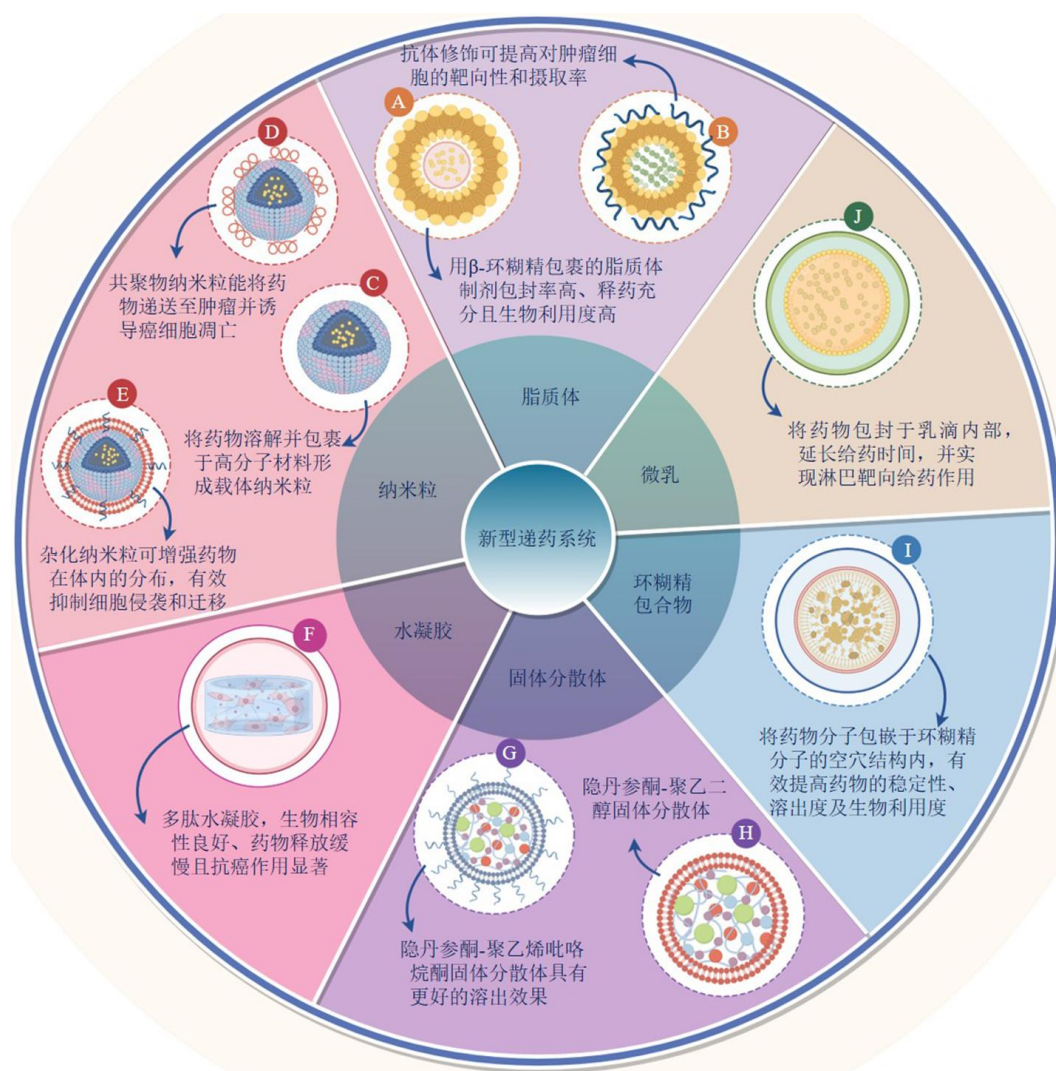


图 1 隐丹参酮新型制剂技术

Fig. 1 Novel preparation technology for cryptotanshinone

可以有效增加药物与胃肠道黏膜的有效接触面积, 病利用其生物黏附特性, 更易滞留于胃肠道内, 从而提高隐丹参酮的口服生物利用度。此外, 纳米粒经靶向修饰后还具有抗癌细胞靶向性, Nie 等^[55]研究表明, 用 SP94 肽表面修饰的可生物降解的聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒可以将隐丹参酮有效递送至肿瘤以治疗肝细胞癌, 并且通过体内、外实验证实, SP94-纳米粒可显著增强细胞对隐丹参酮的摄取, 诱导 HepG 细胞凋亡, 并使隐丹参酮在肿瘤处积聚。同时, 经聚 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺包被的麦胚凝集素修饰的脂质-聚合物杂化纳米粒可增强纳米粒在 4T1 乳腺癌荷瘤裸鼠体内的分布, 显著增加 4T1 细胞毒性, 抑制细胞侵袭和迁移, 表现出良好的抗转移作用^[56]。综上, 纳米制剂在临床研究与应用中较为广泛, 可以显著改善隐丹参酮

水溶性差、口服生物利用度低等缺点, 并在抗肿瘤方面表现出巨大潜力。尽管如此, 大部分纳米制剂由合成聚合物制成的, 其生产制备工艺较复杂, 因此在生产工艺、质量控制等方面仍需进一步研究。

2.2 固体分散体

固体分散体是指将药物以分子、无定型、微晶态等高度分散状态均匀分散在载体中而形成的一种以固体形式存在的分散系统^[57]。具有提高药物稳定性和溶出度、改善口服生物利用度、掩盖药物难闻气味、延缓药物释放及使液态药物固态化等特点。随着递药载体及制备技术的不断进步, 固体分散体技术不仅用于制备速释制剂, 还扩展到缓控释制剂和靶向性制剂的制备, 推动了固体分散体研究的新发展阶段。罗昕等^[58]采用溶剂蒸发法和熔融法制备了隐丹参酮-聚乙烯吡咯烷酮和隐丹参酮-聚乙二醇

2 种固体分散体, 并通过差热分析确证了固体分散体的形成。结果表明, 这 2 种的隐丹参酮固体分散体均能显著提高药物的溶出度, 其中隐丹参酮-聚乙烯吡咯烷酮固体分散体表现出最佳的溶出效果。固体分散体技术在中药的研究中应用较为广泛, 制备隐丹参酮固体分散体不仅可以改善脂溶性药物的溶解度, 也为改善中药脂溶性成分的生物利用度提供了新的策略。

2.3 水凝胶

水凝胶作为一种新型给药剂型, 是具有交联结构的水溶性高分子引入一部分疏水性基团而形成的遇水膨胀的交联聚合物, 在医药领域具有广泛的应用前景^[59]。其具有良好的生物相容性、生物可降解性及与皮肤紧密贴合的特点^[60], 因此, 在临床主要用于透皮给药、敷料及注射给药以实现靶向抗肿瘤。其中多肽水凝胶因无毒、生物相容性良好且具有缓释药物作用而备受研究者关注。Yin 等^[61]研究设计出注射用八肽水凝胶作为药物载体, 其缓释性具有长效性, 并且在经过细胞毒性试验后发现, 该包载药物的八肽水凝胶对 A549 细胞具有较强抑制作用。此外, Shu 等^[62]制备了 2-萘乙酸-Gly-Arg-Gly-Asp-Phe-Phe-Gly 多肽与药物合成的超分子水凝胶, 并且与单纯药物给药相比, 该载药水凝胶具有缓释药物作用, 且在体内、外实验中对人胃癌 SCG7901 细胞、MCF-7 细胞、HepG2 细胞和 MDA-MB-231 细胞均表现出较高的抗癌作用。因此, 隐丹参酮水凝胶因具有良好的生物相容性、维持药物释放及良好的抗癌作用, 在新型制剂中被视为提高抗癌活性的潜在药物。

2.4 环糊精包合物

环糊精包合物是指将药物分子包嵌于环糊精分子的空穴结构中形成包合体, 且不同类型的主分子可形成不同结构的包合物^[63]。目前环糊精包合物在食品、化妆品及医药领域应用广泛^[64]。作为药物制剂的中间体, 环糊精包合物可有效提高药物的稳定性、增加药物溶出度、改善生物利用度及制备缓控释制剂。目前常用的环糊精主要包括 α -、 β -和 γ -环糊精^[65]。隐丹参酮在抗肿瘤方面有良好的应用前景, 其环糊精包合物不仅能改善隐丹参酮难溶于水的缺点, 还能有效减少其光化反应的发生来提高其稳定性。张冕等^[66]通过 ig 隐丹参酮及其羟丙基- β -环糊精 (hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD) 包合物于大鼠, 利用高效液相色谱法检测大鼠体内

的药物含量, 并考察了药物在大鼠体内的药动学特征。结果显示, 与隐丹参酮原料药相比, 其 HP- β -CD 包合物的达峰时间提前, 血药浓度峰值增大, 表明 HP- β -CD 包合物对隐丹参酮的包合作用使其生物利用度提高。此外, 在 HP- β -CD 对隐丹参酮的增溶相图中发现, 其相溶解度曲线为 AL 型, 隐丹参酮与 HP- β -CD 在一定浓度范围内以物质的量比 1:1 进行包合, 并且隐丹参酮 HP- β -CD 包合物能显著提高隐丹参酮的溶出度^[67]。

2.5 脂质体

脂质体作为天然产物的“包载容器”, 具有生物可降解性、提高药物稳定性、降低药物毒性等特点, 并且可激活机体自身的免疫功能, 增强疗效, 减少药物用量^[68]。隐丹参酮作为天然产物的脂溶性提取物, 其水溶性较差。脂质体包裹的 β -环糊精包合物是一种新型的脂质体制剂, 具有高包封率、释药充分、增强肝脏摄取及提高生物利用度等特点, 在治疗肝癌方面具有潜在应用价值^[69]。携带抗原的载药脂质体可通过抗体修饰, 有效提高对肿瘤细胞的靶向性和摄取率, 表现出优异的抗肿瘤效果^[70]。另外, 靶向性脂质体也可以根据需要进行修饰, 制成载药脂质体常用的主动靶向脂质体, 研究发现, 通过在其表面修饰具有主动靶向脑胶质瘤的多肽, 可以有效增加隐丹参酮在肿瘤部位的富集, 并改善隐丹参酮溶解性差、生物利用度低的问题^[71]。

2.6 微乳

微乳是由油相、水相、表面活性剂及助表面活性剂组成的黏度低、热力学稳定、呈透明或半透明状的胶体分散体系^[72]。微乳因其特殊的理化性质和结构, 将药物包封于乳滴内部, 并在体内实现药物的缓慢释放, 起到延长给药时间及淋巴靶向给药的作用。隐丹参酮作为一种脂溶性二萜醌类化合物, 其在水中的溶解度仅为约 3.51 $\mu\text{g/mL}$, 而制成微乳制剂后溶解度可达到 944.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[73], 表明微乳可有效增加药物溶解度。微乳作为新型递药载体, 具有粒径小、提高药物渗透性、减小注射疼痛、改善药物溶解度及制备工艺简单等优点^[74], 尽管微乳在药物制剂的开发中已得到广泛研究和应用, 但在隐丹参酮的新型递药系统方向的研究仍显不足, 因此隐丹参酮的微乳制剂亟需进一步的研究与开发。

3 结语与展望

本文系统总结了隐丹参酮的药理作用及其新型制剂技术, 目前, 隐丹参酮的药理研究主要集中在

抗肿瘤及治疗神经系统疾病, 而其在抗炎、抗菌、抗氧化等方面的生物活性研究相对较少, 其药理作用机制亦未充分研究。迄今为止, 关于隐丹参酮功效的研究多集中于细胞系或异种移植动物模型中探究其效果^[75], 且已探索的机制主要集中在单一靶点或信号通路上。因此, 全面评估隐丹参酮的药理活性、对靶点作用的潜在机制及深入探究其新的信号通路和靶基因均是非常有必要的。此外, 对于隐丹参酮在临床应用中的有效性和安全性, 也需要更多的关注和进一步研究, 为中药活性成分开发成新药奠定基础 and 提供更有力的依据。

隐丹参酮作为丹参的有效脂溶性成分之一, 近年来备受关注, 尤其是其抗肿瘤的药理作用^[10], 然而, 关于隐丹参酮的新型制剂技术方面的研究报道较少, 多数处于基础实验阶段, 未能广泛用于临床。主要是由于新型递药系统药物的制备工艺复杂, 且工业化生产设备要求较高, 难以实现大规模生产^[76]。溶解性差、生物利用度低、不良反应大是隐丹参酮的主要缺点, 降低了其临床应用价值。高效低毒的载体可有效应对隐丹参酮在临床应用中面临的挑战。目前已用于临床的载体包括脂质体、固体分散体、纳米粒等, 通过表面修饰可有效实现靶向给药及改善药物渗透性。因此, 根据隐丹参酮的理化性质和临床应用方向设计合适的新型制剂技术, 并进一步改进和优化制备工艺, 将有助于改善隐丹参酮的缺陷, 并推动其在临床上的广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 左婷. 隐丹参酮皮肤角质类脂体给药系统的设计与评价 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [2] 薛明, 史彦斌, 周宗田, 等. 鼠尾草二萜酮及其衍生物抗菌构效关系研究 [J]. 中国农业科学, 2000, 33(3): 88-93.
- [3] Zhang J, Huang M, Guan S, *et al.* A mechanistic study of the intestinal absorption of cryptotanshinone, the major active constituent of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1285-1294.
- [4] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13(3): 63-69.
- [5] Liu C, Sun H N, Luo Y H, *et al.* Cryptotanshinone induces ROS-mediated apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115398-115412.
- [6] 马丽娟, 王锡恩, 刘培, 等. 隐丹参酮调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞抑制作用的研究 [J]. 新中医, 2020, 52(21): 1-5.
- [7] Dutchak P A, Estill-Terpack S J, Plec A A, *et al.* Loss of a negative regulator of mTORC1 induces aerobic glycolysis and altered fiber composition in skeletal muscle [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7): 1907-1914.
- [8] 马丽娟, 王锡恩, 张武广, 等. 隐丹参酮通过 miR-124 靶向调控 PKM2 基因表达抑制胃癌细胞的增殖和转移 [J]. 中药材, 2020, 43(8): 1976-1979.
- [9] 弓建华, 陈春雷. 隐丹参酮抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 广东医学院学报, 2012, 30(1): 87-90.
- [10] 王加茹, 徐宛婷, 刘畅, 等. 隐丹参酮抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1160-1163.
- [11] 张佳, 李明花, 袁星, 等. 隐丹参酮抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中医研究, 2020, 33(7): 76-80.
- [12] Jung J H, Kwon T R, Jeong S J, *et al.* Apoptosis induced by tanshinone IIA and cryptotanshinone is mediated by distinct JAK/STAT3/5 and SHP1/2 signaling in chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 805639.
- [13] Han Z, Liu S, Lin H S, *et al.* Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 刘金丽, 佟雷, 宋懿玲, 等. 隐丹参酮对人肝癌 HepG2 细胞自噬及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 现代预防医学, 2021, 48(13): 2431-2435.
- [17] 刘金丽, 佟雷, 罗焯, 等. 隐丹参酮可能具有诱导人肝癌 HepG2 细胞铁死亡的作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(3): 366-370.
- [18] Dong B W, Liang Z R, Chen Z R, *et al.* Cryptotanshinone suppresses key onco-proliferative and drug-resistant pathways of chronic myeloid leukemia by targeting STAT5 and STAT3 phosphorylation [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(9): 999-1009.
- [19] Xu D F, Lin T H, Li S S, *et al.* Cryptotanshinone suppresses androgen receptor-mediated growth in androgen dependent and castration resistant prostate cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 316(1): 11-22.
- [20] Wu C Y, Hsieh C Y, Huang K E, *et al.* Cryptotanshinone

- down-regulates androgen receptor signaling by modulating lysine-specific demethylase 1 function [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1423-1434.
- [21] Liu X M, Fang Y, Guo Q Q, *et al.* Cryptotanshinone induces apoptosis and autophagic cell death in prostate cancer cells [J]. *Med One*, 2017, 2: e170019.
- [22] 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.
- [23] 牛俊豪, 张君. 隐丹参酮调节 TGF- β 1/Smad3 介导的上皮间质转化对抑制前列腺癌小鼠肿瘤生长的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 529-533.
- [24] Larsson O, Li S N, Issaenko O A, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 4E induced progression of primary human mammary epithelial cells along the cancer pathway is associated with targeted translational deregulation of oncogenic drivers and inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6814-6824.
- [25] Ge Y Q, Cheng R B, Zhou Y H, *et al.* Cryptotanshinone induces cell cycle arrest and apoptosis of multidrug resistant human chronic myeloid leukemia cells by inhibiting the activity of eukaryotic initiation factor 4E [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 368(1/2): 17-25.
- [26] Cheng R B, Huang Y L, Fang Y, *et al.* Cryptotanshinone enhances the efficacy of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors via inhibiting STAT3 and eIF4E signalling pathways in chronic myeloid leukaemia [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 893-903.
- [27] Ni W M, Qian W B, Tong X M. Cryptotanshinone induces apoptosis of HL-60 cells via mitochondrial pathway [J]. *Trop J Pharm Res*, 2014, 13(4): 545.
- [28] 石丹宁, 崔丽霞, 赵丕文, 等. 基于 GPER 介导途径探讨隐丹参酮诱导人乳腺癌 SKBR-3 细胞凋亡的分子机制 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4905-4911.
- [29] Shi D N, Li H B, Zhang Z Y, *et al.* Cryptotanshinone inhibits proliferation and induces apoptosis of breast cancer MCF-7 cells via GPER mediated PI3K/Akt signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262389.
- [30] 马楠, 齐宝文, 徐蓉. MiR-221-3p 靶向沉默 PARP1 对三阴乳腺癌细胞的化疗药物敏感性的影响 [J]. 广东医学, 2023, 44(8): 925-933.
- [31] 宋晓璐, 乐翊飞, 卢德赵. 隐丹参酮通过调节 SIRT3/HIF-1 α 信号轴和线粒体自噬抑制 MDA-MB-231 细胞增殖迁移的研究 [J]. 中药材, 2020, 43(1): 193-196.
- [32] Ji Y B, Liu Y C, Xue N N, *et al.* Cryptotanshinone inhibits esophageal squamous-cell carcinoma *in vitro* and *in vivo* through the suppression of STAT3 activation [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 883-896.
- [33] 王加茹, 徐宛婷, 朴仙姬, 等. 隐丹参酮诱导人食管癌 HCE-4 细胞凋亡的机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(8): 533-539.
- [34] Man Y H, Yang L, Zhang D X, *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.
- [35] Li X P, Li W, Yang P, *et al.* Anticancer effects of cryptotanshinone against lung cancer cells through ferroptosis [J]. *Arab J Chem*, 2021, 14(6): 103177.
- [36] Hao W H, Zhang X N, Zhao W 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.
- [37] Li W D, Saud S M, Young M R, *et al.* Cryptotanshinone, a STAT3 inhibitor, suppresses colorectal cancer proliferation and growth *in vitro* [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 406(1/2): 63-73.
- [38] Wang H, Liu Z, Guan L N, *et al.* LYW-6, a novel cryptotanshinone derived STAT3 targeting inhibitor, suppresses colorectal cancer growth and metastasis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104661.
- [39] 黄岩, 王洁, 常文军, 等. STAT3 磷酸化抑制剂隐丹参酮提高 5-FU 诱导的结直肠癌细胞凋亡 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 296-300.
- [40] Fu X J, Zhao W W, Li K K, *et al.* Cryptotanshinone inhibits the growth of HCT116 colorectal cancer cells through endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653232.
- [41] Xu Z Y, Jiang H, Zhu Y H, *et al.* Cryptotanshinone induces ROS-dependent autophagy in multidrug-resistant colon cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273: 48-55.
- [42] 刘莉, 王雪梅, 韩宇博, 等. 抗阿尔茨海默病的中药治疗及其作用机制研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2477-2480.
- [43] Cui W B, Zhang Z P, Bai X, *et al.* Cryptotanshinone alleviates oxidative stress and reduces the level of abnormally aggregated protein in *Caenorhabditis elegans* AD models [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10030.
- [44] Mei Z R, Zhang F Y, Tao L, *et al.* Cryptotanshinone, a compound from *Salvia miltiorrhiza* modulates amyloid precursor protein metabolism and attenuates beta-amyloid deposition through upregulating alpha-secretase *in vivo* and *in vitro* [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452(2): 90-95.
- [45] Song M, Hang T J, Zhang Z H X, *et al.* Determination of cryptotanshinone and its metabolite in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005, 827(2): 205-209.

- [46] 陈曦, 赵永芳. 丹参酮 II_A 对异丙肾上腺素致心肌缺血损伤大鼠 apelin 及其受体的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2012, 9(1): 18-21.
- [47] 何晓静, 王守涛, 周娟, 等. 丹参酮 II_A 注射乳剂对脑缺血的保护作用 [J]. 山西医药杂志, 2008, 37(6): 517-519.
- [48] Liu H B, Zhan X Y, Xu G, *et al.* Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105384.
- [49] Li X X, Zheng X T, Liu Z J, *et al.* Cryptotanshinone from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) inhibited inflammatory responses via TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 20.
- [50] Lee D S, Lee S H, Noh J G, *et al.* Antibacterial activities of cryptotanshinone and dihydrotanshinone I from a medicinal herb, *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(12): 2236-2239.
- [51] Chen B C, Ding Z S, Dai J S, *et al.* New insights into the antibacterial mechanism of cryptotanshinone, a representative diterpenoid quinone from *Salvia miltiorrhiza* bunge [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 647289.
- [52] 范容晖, 阳志强, 李勃深, 等. 中药纳米技术靶向治疗脑部疾病研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 128-140.
- [53] 周珠贤, 申有青, 赵宇亮. 抗肿瘤纳米药物递送系统的研究现状与展望 [J]. 中国基础科学, 2022, 24(1): 25-36.
- [54] 彭国文, 柳超, 时晓静, 等. 隐丹参酮固体脂质纳米粒的制备及药动学研究 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 626-629.
- [55] Nie X L, Liu Y, Li M, *et al.* SP94 peptide-functionalized PEG-PLGA nanoparticle loading with cryptotanshinone for targeting therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(4): 124.
- [56] Liu Y, Xie X M, Hou X F, *et al.* Functional oral nanoparticles for delivering silibinin and cryptotanshinone against breast cancer lung metastasis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 83.
- [57] 刘娱姗, 高署, 柯学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展 [J]. 药学进展, 2013, 37(4): 166-173.
- [58] 罗昕, 徐月红, 陈宝, 等. 隐丹参酮固体分散体的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2005, 36(6): 839-842.
- [59] 周婷婷, 曹玲, 张宏喜. 纤维素基水凝胶的研究进展 [J]. 广东化工, 2020, 47(18): 88-89.
- [60] 崔航, 王思琪, 郭世好, 等. 水凝胶的制备及应用进展 [J]. 化工新型材料, 2021, 49(S1): 47-51.
- [61] Yin Y J, Wu C, Wang J L, *et al.* A simply triggered peptide-based hydrogel as an injectable nanocarrier of tanshinone II_A and tanshinones [J]. *Chem Commun*, 2017, 53(3): 529-532.
- [62] Shu C, Li T F, Li D, *et al.* Anticancer activity and pharmacokinetics of tanshinone II_A derivative supramolecular hydrogels [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, 48: 509-515.
- [63] 黄健榕, 杨凤, 仲雨叶, 等. 环糊精包合物的研究进展 [J]. 广东化工, 2015, 42(19): 87-88.
- [64] 谷福根, 高永良, 崔福德. 环糊精包合物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(6): 686-693.
- [65] 许文才, 黄少云, 李东立, 等. 基于环糊精包合技术的活性包装研究进展 [J]. 包装工程, 2010, 31(9): 122-125.
- [66] 张冕, 万芳, 王勇, 等. 隐丹参酮及其羟丙基-β-环糊精包合物在大鼠体内的药动学研究 [J]. 荆楚理工学院学报, 2020, 35(2): 42-46.
- [67] 罗昕, 徐月红, 陈宝, 等. 羟丙基-β-环糊精对隐丹参酮的增溶作用及其包合物的制备 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(17): 1328-1331.
- [68] 张晓伟. 冷冻干燥法制备隐丹参酮纳米脂质体 [J]. 忻州师范学院学报, 2008, 24(5): 1-3.
- [69] Ding Z Y, Xiao J J, Zhang Y, *et al.* Pharmacokinetics and liver uptake of three *Schisandra* lignans in rats after oral administration of liposome encapsulating β-cyclodextrin inclusion compound of *Schisandra* extract [J]. *J Liposome Res*, 2019, 29(2): 121-132.
- [70] van Broekhoven C L, Parish C R, Demangel C, *et al.* Targeting dendritic cells with antigen-containing liposomes: A highly effective procedure for induction of antitumor immunity and for tumor immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12): 4357-4365.
- [71] 杨光, 陈晓青, 陈中强. 中药活性成分纳米系统在抗肿瘤中的应用研究 [J]. 江汉大学学报: 自然科学版, 2020, 48(2): 33-40.
- [72] 黎绫, 龙爱平, 王碧霞, 等. 微乳给药系统的研究与应用进展 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2020, 22(3): 69-71.
- [73] 林跃虹, 杨惊宇, 刘西京, 等. 隐丹参酮微乳的制备与质量评价 [J]. 新中医, 2009, 41(5): 100-102.
- [74] 刘筱雅, 江昌照, 高文彦, 等. 微乳和基于微乳的经皮给药制剂的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(4): 442-449.
- [75] Li H Y, Gao C D, Liu C, *et al.* A review of the biological activity and pharmacology of cryptotanshinone, an important active constituent in Danshen [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 137: 111332.
- [76] 曾华婷, 郭健, 陈彦. 淫羊藿素药理作用及其新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5372-5380.

[责任编辑 赵慧亮]