



丹参抗肿瘤活性成分研究新进展

张伟伟¹, 陆茵^{1,2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省方剂重点研究实验室, 江苏 南京 210046)

[摘要] 丹参中含有多种抗肿瘤活性成分,在水溶性成分中主要有丹酚酸 A,丹酚酸 B, salvinal 等,在脂溶性成分中主要有丹参酮 I、丹参酮 II_A、二氢丹参酮 I、次丹参酮、隐丹参酮、凤眼草内酯、新丹参内酯、含氮化合物等。这些抗肿瘤活性成分在肿瘤发生发展及转移的不同阶段,起着重要作用。丹参中新的抗肿瘤活性成分的发现,对丹参的抗肿瘤临床应用具有推动作用。

[关键词] 丹参;成分;抗肿瘤;进展

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》,具有去瘀止痛、养血安神的功效,主要用于心血管疾病的治疗^[1],随着活血化瘀则在肿瘤临床的广泛应用,活血化瘀药丹参用于肿瘤治疗的报道逐年增多,对丹参的抗肿瘤作用的讨论逐渐引起人们的重视。本文就以丹参的抗肿瘤作用做为切入点,从肿瘤发生发展及转移的不同阶段,对丹参中的抗肿瘤活性成分研究作一综述,希望对丹参的抗肿瘤临床应用有所帮助。

1 丹参的化学成分

自从 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,现已发现 50 多种有效成分^[2]。丹参提取的化学成分包括水溶性成分和脂溶性成分。其中丹参中的水溶性成分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;脂溶性成分主要包括丹参酮 I(Ts I)、丹参酮 II_A(Ts II_A)、丹参酮 II_B(Ts II_B)、隐丹参酮(CTs)、丹参二醇 C(TsC)、二氢丹参酮 I(15,16-DTsI)、异丹参酮 I(ITsI)、异丹参酮 II(ITs II)及其他丹参酮等^[3]。

2 丹参活性成分的癌化学预防作用

我国从 20 世纪 70 年代起,从大量中草药中筛选了一些具有癌化学预防作用的药物。在对丹参的研究中发现,凤眼

草内酯和丹酚酸 B 有望成为较好的癌化学预防药物。丹酚酸 B^[4] (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 可以使金仓鼠的鳞状细胞癌发病率显著降低(P=0.004),发病率由 64.7 降至 16.7%,同时血管生成受到抑制,HIF α 和 VEGF 降低(P<0.05),提示丹酚酸 B 有望成为一种理想的口腔癌化学预防药物。在 TPA (5 nmol) 诱导前 5 min 局部使用凤眼草内酯^[5] 每周 3 次共 12 周,小鼠皮肤瘤的发病率降低,每只小鼠的平均肿瘤数目较对照组减少,提示凤眼草内酯具有成为抗肿瘤诱发的化学预防剂的潜力。

3 丹参活性成分杀伤及诱导肿瘤细胞凋亡和分化

对癌细胞的杀伤是肿瘤化疗的传统着眼点,数十年癌治疗的历史性成就表明这种治疗是卓有成效的,而后随着对癌细胞不断加深的认识,诱导肿瘤细胞凋亡和分化成为抗肿瘤药物研究的新途径。丹参对肿瘤细胞的影响主要表现为丹参酮类物质的作用。研究表明丹参酮类物质,不仅对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用,而且可以诱导肿瘤细胞凋亡和分化。

3.1 丹参酮类直接杀伤肿瘤细胞

丹参酮类化合物的非环结构与 DNA 分子相结合、呔哺环、醌类结构产生自由基,引起 DNA 损伤;同时抑制 PCNA 等基因表达,影响 DNA 多聚酶 δ 活性,抑制肿瘤细胞 DNA 合成,抑制肿瘤细胞增殖^[6]。另有研究表明^[7] C15 不饱和以及 A 环饱和对丹参酮类二萜化合物的细胞毒性非常重要,即 A 环上被羟基或烯基结构取代会使化合物具有更高的生物学活性,例如丹参酮 I 和丹参酮 II_A 对 P388 淋巴细胞性白血病细胞具有很强的细胞毒性效应(C15 饱和),而二氢丹参酮 I 和隐丹参酮显示出的较小的细胞毒作用(C15 不饱和)(图 1)。

3.2 丹参酮类诱导肿瘤细胞凋亡

丹参酮类诱导肿瘤细胞凋亡,主要通过以下途径:①阻滞细胞周期。二氢丹参酮 I^[8] 可以诱导 K562/ADR 细胞生长停滞在 S 相引起细胞凋亡,丹参酮 II_A 使 MKN-45 细胞^[9]

[收稿日期] 2009-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772766);江苏省自然科学基金项目(BK2007239)

[通信作者] * 陆茵,教授,研究方向为活血化瘀中药及其复方抗肿瘤血管生成及对肿瘤转移、肿瘤微环境的影响, Tel: (025) 86798154, E-mail: luyingreen@126.com

[作者简介] 张伟伟,硕士研究生,中药药理专业, Tel: (025) 86798154, E-mail: hhjs86@126.com

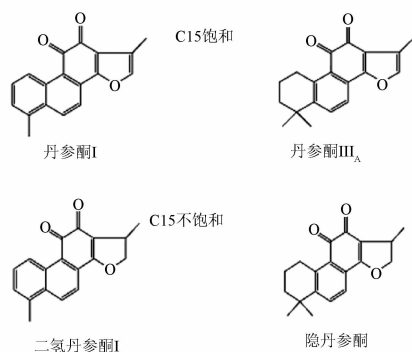


图 1 二萜化合物 C15 饱和、不饱和结构

周期阻滞于 G₂/M 期。②影响凋亡蛋白表达。丹参酮 I 可使 HepG2 细胞^[10]、丹参酮 II_A 可使卵巢癌细胞^[11]的 Bcl-2 基因表达下调、Bax 基因表达上调^[12], 其机制可能是抑制 ERK 通路^[11]。丹参酮 II_A 可以诱导 MKN-45 细胞内 p53 基因表达上调^[13-14]。③选择性激活 Caspase。丹参酮 II_A 可以通过激活 caspase-3, 破坏线粒体膜电位, 从而诱导凋亡^[12]。此外, 研究表明^[15-16]发现丹参酮 II_A 可以诱导人肝癌细胞凋亡, 其机制可能与细胞内 TGF-β1 表达下调有关。

3.3 丹参酮类诱导肿瘤细胞分化

近年来多位学者研究表明^[17]丹参酮类对高转移性肺癌 PGCL3 细胞和低转移人肺腺癌 PAa 细胞、白血病 HL-60 和 K562 细胞、人肝癌细胞株 HepG2 均有诱导其分化、凋亡的作用, 其机制可能是通过抑制细胞原癌基因、诱导抑癌基因的表达, 阻止细胞进入 S 期及 DNA 合成, 从而诱导肿瘤细胞分化^[18]。

4 丹参活性成分对肿瘤转移的影响

4.1 抑制血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤赖以生存的温床, 为肿瘤提供生长必需的养料及转移途径^[19]。研究表明^[20]二氢丹参酮 I 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 I IC₅₀ 约 4.6 μmol · L⁻¹ 对 HUVEC 细胞具有毒性; 在 0.9 ~ 3.6 μmol · L⁻¹ 对 HUVEC 的迁移、侵袭和小管生成具有抑制作用; 剂量为 0.72 nmol/只时对鸡胚绒毛膜尿囊膜微血管密度的抑制率为 61.1%。此外, 二氢丹参酮 I 对 AGS 细胞和 Hep3B 细胞 HIF-1α 的表达有抑制作用^[21], 而 HIF-1α 一定程度来说可以促进肿瘤血管生成。隐丹参酮也可以抑制 AGS 细胞和 Hep3B 细胞 HIF-1α 的表达^[21], 同时 10 μmol 的隐丹参酮在体外可以抑制 bFGF 诱导的牛主动脉内皮细胞 (BAECs) 的血管生成^[22]。此外, 丹参酮 I 可以抑制 TNF-α 诱导的 VEGF 的产生, 也可以抑制 VEGF 诱导的 HUVECs 血管生成^[23]。

4.2 抑制肿瘤细胞浸润

肿瘤浸润转移是癌症的致死主因, 它包括黏附、降解和

移动 3 个步骤。黏附: 丹参水溶性提取物剂量依赖性抑制 HL-60 细胞与 TNF-α 诱导的内皮细胞的黏附, 下调黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 表达^[24]。丹参水溶性成分原儿茶醛可以下调 TNF-α 诱导的 HUVECs 细胞表面 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达及可溶性 VCAM-1 和 ICAM-1 的释放, 抑制 TNF-α 诱导的 U937 细胞与 HUVECs 之间的黏附作用^[25]。降解: 丹酚酸 B 可以抑制 TNF-α 诱导的 HUVECs 中纤溶酶原激活物抑制剂 PAI-1 mRNA 水平的产生和蛋白的分泌^[26]。移动: 丹参酮 I 可以降低单核细胞 U937 和人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞与 HUVECs 之间的黏附力, 抑制 MDA-MB-231 迁移^[23]。丹参酮 II_A 可以减少急性早幼粒细胞性白血病 NB4 细胞与 ECM 的黏附及侵袭^[12]。

5 丹参活性成分的抗耐药性

癌细胞易于产生抗药性是肿瘤治疗的一大障碍, 选出抗耐药性的抗肿瘤活性成分, 对临床肿瘤的治疗具有重要意义。研究表明, 丹参酮 II_A 对人 ER 阴性乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 具有生长抑制、凋亡诱导和多耐药逆转作用, 其作用机制可能与抑制 DNA 合成、细胞周期阻滞、上调凋亡相关基因 ADPRTL1, CYP1A1 及下调多耐药相关基因 BCRP/ABCG2 表达有关^[27]。

新丹参内酯^[28]对两种 ER + 人乳腺癌细胞具有明显的抑制作用, 与枸橼酸他莫昔芬 (tamoxifen citrate) 相比, 分别具有 10 倍和 20 倍的敏感性和潜力, 同时新丹参内酯可以显著抑制 ER-, HER-2 过表达的肿瘤细胞, 因此, 这一新的化合物作为抗乳腺癌的候选药物, 具有更好的发展优势。此外, salvinal 是从丹参中提取出的一种新化合物^[29], 它是一种抗微管蛋白剂, 对 P 糖蛋白和 MRP 的转运是弱底物, 对亲代 KB 细胞、P 糖蛋白过表达的 KB vin10 和 KB taxol-50 细胞、MRP 高表达的 etoposide-resistant KB 7D 细胞等具有相似的抑制效应, 提示其对肿瘤患者特别是对有耐药性的病人的治疗很可能有良好的疗效。

6 讨论

综上所述, 丹参抗肿瘤活性成分, 作用于肿瘤发生发展及转移的多个步骤中的多个靶点, 如肿瘤细胞增殖、凋亡及分化、肿瘤血管生成、肿瘤细胞浸润转移和肿瘤细胞耐药等。早期研究较多细胞毒性类的抗肿瘤活性成分, 主要集中在脂溶性的丹参酮类物质。但随着分离纯化手段的提高, 一些新的微量水溶性成分也显示出较强的肿瘤细胞杀伤作用, 如 salvinal、含氮化合物 (neosalvianen, salvianen, salvianan, salviadione)^[30]等。

文献报道一些水溶性成分也具有杀伤肿瘤细胞作用: 如丹酚酸 B^[31] 500 mg · L⁻¹ 具有抗前列腺肿瘤作用, 引起肿瘤细胞凋亡; 丹参素在 80 mg · L⁻¹ 抑制乳腺癌 MCF 细胞株^[32]和胃腺癌 NGCC 细胞株^[33]生长; 丹参素钠在 10 ~ 100 mg · L⁻¹ 明显抑制大鼠肝癌 CBRH7919 细胞生长^[34]。虽然这些结果均显示出阳性效应, 但换算为 μmol · L⁻¹ 后, 则明显超



过了通常药物研究所用范围。因而比较丹参抗肿瘤活性成分效应或筛选活性成分,均应在统一的规范体系下进行。

随着我国中药产业与世界接轨,丹参及其制剂已在全球十几个国家,作为药品或食品添加剂销售与使用,得到了世界范围内广泛的认同^[1]。随着人类疾病谱的变化,丹参作为能够预防和治疗人类面临的几大危险疾病的植物药之一,它的应用将会更广泛。基于多年来单味药丹参、丹参的提取物、丹参与其他药物组成的复方制剂的临床应用所表现出的抗肿瘤作用,可以预见丹参具有较好的临床抗肿瘤应用前景。分子生物学、细胞生物学、最新的精制与检测技术的发展将会帮助我们更加了解丹参中各种成分的抗肿瘤作用机制,开发出更加安全高效的抗肿瘤药物,提高肿瘤患者的生命质量和生存质量。

[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.
- [2] 叶勇. 丹参有效成分分离的研究进展[J]. 药品评价, 2005, 2(2):146.
- [3] 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.
- [4] Zhou Z T, Yang Y, Ge J P. The preventive effect of salvianolic acid B on malignant transformation of DMBA-induced oral premalignant lesion in hamsters [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(4):826.
- [5] Lee Y J, Kao E S, Chu C Y, et al. Inhibitory effect of ailanthoidol on 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced tumor promotion in mouse skin[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(4):921.
- [6] 吴昊, 何招兵, 吴汉斌. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(10):1382.
- [7] Mosaddik M A. *In vitro* cytotoxicity of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge against P388 lymphocytic leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(8):682.
- [8] Lee D S, Lee S H. Biological activity of dihydrotanshinone I: Effect on apoptosis[J]. *J Biosci Bioeng*, 2000, 89(3):292.
- [9] 董晓荣, 伍钢, 董继华, 等. 丹参酮 II_A 对 MKN-45 细胞生长的影响[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(19):1465.
- [10] 郑国灿, 李智英. 丹参酮 I 对 HepG2 细胞抑制作用的体外实验研究[J]. 现代医学, 2004, 32(5):296.
- [11] 刘伟, 陈昊. 丹参酮 II_A 对人卵巢癌细胞株 CAOV3 增殖与凋亡的影响[J]. 医药导报, 2007, 26(12):1398.
- [12] Liu J J, Lin D J, Liu P Q, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell adhesive and invasive effects by tanshinone II_A in acute promyelocytic leukemia cells *in vitro* [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(6):813.
- [13] 周晓丽, 宋政军, 王旭艳. 丹参酮 II_A 对人胃腺癌细胞 SGC-7901 增殖、凋亡的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2007, 28(4):511.
- [14] 陈坚, 钟良, 钱立平, 等. 丹参酮 II_A 诱导 SGC7901 胃癌细胞凋亡及机制[J]. 复旦学报:医学版, 2007, 34(1):57.
- [15] Lee W Y, Chiu L C, Yeung J H. Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on HepG2 cells in relation to glutathione perturbation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1):328.
- [16] 赵刚, 和水祥, 符寒, 等. 丹参酮 II_A 对人肝癌细胞 TGF-β1 基因表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2006, 15(4):396.
- [17] Efferth T, Kahl S, Paulus K, et al. Phytochemistry and pharmacogenomics of natural products derived from traditional Chinese medicine and Chinese materia medica with activity against tumor cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1):152.
- [18] Yuan S L, Wang X J, Wei Y Q. Anticancer effect of tanshinone and its mechanisms[J]. *Chin J Cancer*, 2003, 22(12):1363.
- [19] Holland J F, Bast R C, Morton D L. *Cancer Medicine* [M]. 4 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:181.
- [20] 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.
- [21] Dat N T, Jin X, Lee J H, et al. Abietane diterpenes from *Salvia miltiorrhiza* inhibit the activation of hypoxia-inducible factor-1 [J]. *J Nat Prod*. 2007, 70(7):1093.
- [22] Hur J M, Shim J S, Jung H J, et al. Cryptotanshinone but not tanshinone II_A inhibits angiogenesis *in vitro* [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37(2):33.
- [23] Nizamutdinova I T, Lee G W, Lee J S, et al. Tanshinone I suppresses growth and invasion of human breast cancer cells, MDA-MB-231, through regulation of adhesion molecules [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(10):1885.
- [24] Ding M, Zhao G R, Yuan Y J, et al. Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* regulates adhesion molecule expression of tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cells by blocking activation of nuclear factor kappaB [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45(6):516.
- [25] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, et al. Protocatechuic aldehyde suppresses TNF-alpha-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 513(1/2):1.
- [26] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, et al. Salvianolic acid B attenuates plasminogen activator inhibitor type 1 production in TNF-alpha treated human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(1):109.
- [27] 敬静, 郑鸿, 王静, 等. 丹参酮 II_A 对人 ER 阴性乳腺癌细胞的生长抑制和多耐药逆转作用[J]. 四川大学学报:医学版, 2007, 38(3):391.
- [28] Wang X, Bastow K F, Sun C M, et al. Isolation, structure elucidation, total synthesis, and anti-breast cancer activity of neo-tanshinolactone from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(23):5816.



- [29] Chang J Y, Chang C Y, Kuo C C, et al. Salvinal, a novel microtubule inhibitor isolated from *Salvia miltiorrhizae* Bunge (Danshen), with antimetabolic activity in multidrug-sensitive and resistant human tumor cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(1):77.
- [30] Don M J, Shen C C, Lin Y L, et al. Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza*[J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(7): 1066.
- [31] 宋晓冬, 杨军厚, 谭秀华. 丹酚酸 B 抗前列腺肿瘤的作用[J]. 滨州医学院学报, 2007, 30(1):11.
- [32] 方杰. 丹参素对乳腺癌 MCF 细胞株的作用[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(3):168.
- [33] 睦建, 林枫. 丹参素对胃腺癌 NGCC 细胞株的作用[J]. 镇江医学院学报, 1997, 7(4): 384.
- [34] 吴映雅, 谭宇蕙, 宁异真, 等. 丹参素钠对大鼠肝癌细胞及自杀基因旁观者效应的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5):52.

Advances in studies on antitumor activities of compounds in *Salvia miltiorrhiza*

ZHANG Weiwei¹, LU Yin^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing 210046, China)

[**Abstract**] *Salvia miltiorrhiza* contains a variety of anti-tumor active ingredient, such as the water-soluble components (salvianolic acid A, salvianolic acid B, salvinal) and liposoluble constituents (tanshinone I, tanshinone II_A, dihydrotanshinone I, miltirone, cryptotanshinone, anthantholide, neo-tanshinlactone, and nitrogen-containing compounds). These anti-tumor active components play important roles in the different stages of tumor evolution, progression and metastasis. The discovery of new anti-tumor active ingredients must benefits the application of *Salvia miltiorrhiza* for clinical tumor treatment.

[**Key words**] *Salvia miltiorrhiza*; compounds; antitumor; advancement

doi: 10.4268/cjcm20100330