

· 特约稿 ·

丹参现代研究概况与进展* (续前)

杜冠华, 张均田

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

[摘要] 近年来, 对丹参的生物学特点、化学成分、药理活性、作用机制、临床制剂和临床用途等方面的研究均取得了较大进展。研究结果表明, 不同产地的丹参含有的化学成分有明显的差异, 是造成其临床效果不一的主要原因。丹参含有多种化学成分, 可以分为丹参酮和丹酚酸两大类化合物。丹参酮类化合物多数有二萜结构, 目前分离鉴定的化合物有 30 余种; 丹酚酸类化合物多具有酚酸结构, 结构明确的丹酚酸有 20 余种, 这些化合物构成了丹参的有效成分, 是丹参发挥治疗作用的物质基础。丹参有效成分的主要药理作用表现在多个方面, 丹参酮类化合物以改善血液循环、抗菌和抗炎作用为主; 而丹酚酸类化合物则以抗氧化、抗凝血和细胞保护作用特别突出。利用丹参已经研究成功多种临床应用的药物, 包括注射剂、口服制剂等 20 余种, 分别用于治疗心血管系统疾病、皮肤病、肝肾疾病等, 并取得良好效果。

[关键词] 丹参; 丹参酮; 丹酚酸; 药理作用

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2004)07-0435-06

The General Situation and Progress of the Modern Research of Red Sage Root (Radix Salviae Miltiorrhizae)

DU Guan-hua, ZHANG Jun-tian (*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical University, Beijing 100050, China*)

ABSTRACT Red sage root (*Radix salviae miltiorrhizae*) is one of the common traditional Chinese medicines clinically used to treat cardiovascular diseases for thousands of years. Indications of red sage root documented in the ancient Chinese pharmacopoeia or monographs are to promote blood circulation and remove blood stasis in the treatment of dysmenorrhea, amenorrhea, abdominal masses due to stasis of blood, carbuncles and ulcers. Red sage root has also been used in the treatment of coronary heart disease. Major progress has been achieved in the recent research of red sage root with respect to its biological features, chemical constituents, pharmacological effects, mechanisms of action, clinical preparation and clinical application. It has been shown that red sage roots from different growing areas may have distinct differences in their chemical constituents, and this is the main reason why their clinical therapeutic effects vary. Red sage root contains many kinds of chemical constituents, which may be classified into 2 major groups of chemical compounds, namely tashinones and salvianolic acids. Most of the tashinone compounds are provided with a diterpine structure. More than 30 kinds of tashinone compounds have so far been separated and identified. Different salvianolic acids are mostly provided with a phenolic acid structure. More than 20 kinds of salvianolic acids with identified structures have been demonstrated. These chemical compounds compose the active principles of red sage root and the material basis for the drug to exert its therapeutic effects. The major pharmacological effects of the active principles of red sage root are manifested in many aspects. The main effects of tanshinone compounds are to promote blood circulation, combat bacteria and counteract inflammation, while the most prominent effects of salvianolic acid compounds have been shown to be antioxidation, anti-blood coagulation and cell protection. Many drugs derived from red sage root have been developed for clinical application. These include more than 20 kinds of injections and oral medicines separately used in the treatment of cardiovascular diseases, skin diseases and diseases of the liver and kidney with promising therapeutic effects.

KEY WORDS *Radix salviae miltiorrhizae*; Tanshinones; Salvianolic acid; Pharmacological effects

4 丹参的制剂研究

无论是对丹参进行研究或在临床上用于治疗疾病, 都必须有一定的形式。丹参作为传统中药, 在临床上除以饮片配伍组方应用外, 还有多种制剂形式, 临床应用的制剂需要经过国家批准, 是以新药的形式出现;

[收稿日期] 2003-12-12 **[修回日期]** 2003-12-15

[基金项目] * 国家高新技术研究计划 (863 计划) 创新药物和中药现代化重大专项“创新药物筛选技术平台的研究和应用”(基金编号:2002AA2Z343B); 国家自然科学基金资助项目(基金编号:30171148)

[作者简介] 杜冠华(1956-), 男, 山东滕州人, 教授, 博

士生导师, 从事药物筛选研究。

实验研究用的物质则根据条件和目的要求, 可以有多种形式。

4.1 研究用丹参制剂 用于研究的丹参制剂形式多样, 主要可以分为提取物和单体化合物。单体化合物是丹参中含有的化学成分, 目前已经发现了多种, 研究较多的如丹参酮 I、丹参酮 II、丹酚酸 A、丹酚酸 B 等, 证明这些物质具有良好的药理活性, 是丹参的有效成分。但是由于丹参中含有大量化合物, 完全获得这些物质进行全面研究仍有一定困难, 目前研究的化合物仍然是其中很少的一部分, 全面阐明各种化合物的提

取物药理活性还需要做大量工作。

研究用的丹参提取物实际上是非常复杂的,除了药物原材料来源的差异外,提取物本身也存在极大的差异,包括标注“标准”的提取物,由于没有标准的判断依据,也不可能作为标准。这种现象对丹参的认识带来了极大困难。但是,各种不同的提取物用于研究,可以从不同的角度提供资料,也是对丹参研究的贡献。

常用的提取物主要有以下形式:丹参的水煎液直接用于动物实验,这种研究主要目的在于观察丹参的传统用法产生的作用;丹参水提取物,通常是在水提取后,采用乙醇或其他溶剂沉淀蛋白等物质后应用于研究,这种方法主要获得提取物相对比较纯,主要是水溶性成分;乙醇提取物,这种提取物主要含有脂溶性成分,以丹参酮类化合物为主。此外,在研究中还大量使用经过进一步醇化的总丹参酮、总丹酚酸。这些提取物或组分由于制备方法差异较大,相互之间的作用难以比较。因此在分析文献资料时需要特别注意。

4.2 临床应用的丹参制剂 临床应用的丹参制剂种类很多,除应用饮片外,其他制剂形式都有相应的质量标准,研究结果具有较高的统计价值。近年来经国家批准生产的丹参制剂逐渐增多,使丹参的应用更加广泛。目前临床常用的丹参制剂和以丹参为主的复方制剂包括注射剂、片剂、胶囊、滴丸、颗粒及口服液等多种形式,如表 2 所示。一些新的剂型也在不断出现。

表 2 目前临床应用的丹参制剂

剂型	上市产品
注射剂	丹参注射用灭菌粉末剂;丹参葡萄糖注射液;丹参酮片ⅡA 磺酸钠注射液;丹参注射液;复方丹参注射液;香丹注射液;注射用丹参多酚酸盐;注射用丹参酚酸;注射用丹参总酚酸
片剂	丹参片;丹参舒心片;丹参酮片;复方丹参片;冠心二号片;人参蜂王复方丹参片;一致复方丹参片;丹参酚酸 B 盐片;复方丹参含片
胶囊及滴丸	丹参舒心胶囊;丹参酮胶囊;复方丹参滴丸;复方丹参软胶囊;冠心丹参滴丸;一致冠心丹参胶囊;丹参滴丸;丹参酮(胶囊)
颗粒及口服液	奥星丹参颗粒;丹参冲剂;复方丹参颗粒;三七丹参颗粒;复方丹参口服液;丹参口服液
其他	丹参多酚酸盐;丹参酒沉淀缩液;丹参酒沉液;丹参提取物;丹参酮Ⅰ;丹参酚Ⅱ-A;丹参酮Ⅱ-B

注:复方硝酸甘油外敷袋(心复康)由于处方、剂型不合理,已停止生产;另有含丹参但不是主药的制剂没有列入

5 丹参的药理作用研究

对丹参的研究除上述化学成分明确的内容之外,更多的研究是使用了丹参的粗提取物,为了对丹参有

全面的了解,将这类结果归纳为丹参的药理作用,以供参考。

5.1 循环系统 采用新生大鼠心肌细胞进行培养,发现丹参对心肌细胞电泳行为有改善作用,对豚鼠心室乳头肌动作电位及生理活动也可产生影响,表现为兴奋性降低,自律性降低,动作电位时程延长^[61,62]。整体动物研究表明,丹参对大鼠、家兔等实验动物心脏缺血再灌注性损伤具有明显的保护作用,无论是冠状动脉(冠脉)结扎造成局部缺血再灌注或冷停跳液使心脏停搏再灌注或急性高胆固醇血症期心肌梗死再灌注,丹参均具有明显的保护作用。对冠脉结扎单纯缺血性心肌损伤,丹参亦具有预防作用。

丹参水溶性成分对异丙肾上腺素引起的大鼠心室纤颤具有较好的防治作用,对异丙肾上腺素诱发的心肌细胞电活动的异常增强表现出保护作用。对由于放射线照射引起的心肌细胞膜通透性增加,丹参也可发挥预防作用^[63,64]。

麻醉开胸犬在冠状动脉前降支狭窄时,冠脉截面积减少 87.0%,左心室平均血流量、左室压最大下降速率等功能指标明显下降,左心房注入丹参注射液后,可使左心室功能得以改善,冠脉流量明显增加。丹参可以降低家兔血浆中血管紧张肽Ⅱ和心房利钠肽含量,这与扩张冠脉血管,增加冠脉流量有一定关系。丹参对缺血心肌的保护作用不仅依赖于其冠脉舒张作用,也与减轻缺血区炎症浸润,抑制白细胞活化,减少自由基生成有关。此外,丹参还可抑制心肌急性缺血后前列环素(PGI₂)和肌醇-1,4,5-三磷酸(IP₃)的升高,对保护心肌也有一定作用^[65]。

丹参的抗凝作用早已被实验所证实,采用体外培养牛内皮细胞实验,证明丹参及丹参素可提高其抗凝和纤溶功能。对由于内毒素引起的内皮细胞凝血和纤溶功能障碍,也表现出良好的改善作用,对动脉粥样硬化的形成也有抑制作用^[66]。

5.2 肝脏疾病 在动物实验中,丹参对多种因素引起的肝脏损伤具有明显的保护作用,如脂质过氧化引起的肝损伤、四氯化碳引起的肝损伤等。丹参对肝脏的保护作用可表现在促进肝功能恢复,减轻肝细胞的形态损伤,抑制肝硬化的发展等方面。采用体外大鼠肝脏灌流,以 0.12% 四氯化碳灌流液进行灌流 60 min,可使肝细胞变性,排列紊乱,肝索萎缩,肝小叶结构模糊,流出液中 ALT 明显增加。灌流液中加入 0.15% 丹参后进行灌流,肝脏损伤程度明显减轻,ALT 无明显增加^[67~69]。丹参可以明显提高 D-半乳糖胺造成急性肝损伤大鼠的生存率,并使肝系数增加,动物肝脏萎缩程

度明显减轻。血清中 ALT 显著降低,血浆中纤维联接蛋白明显升高。研究表明,四氯化碳原代培养肝细胞释放 ALT 增多,MDA 生成增加,而尿素、蛋白质合成减少。在培养液中加入丹参后,则可抑制四氯化碳所引起的变化,肝细胞形态变化也减轻^[70~72]。一般认为丹参保护肝脏的作用机制与以下几个方面有关:①钙通道阻滞作用;②提高血浆中纤维联接蛋白水平;③改善肝脏微循环,增加肝脏血流量也是丹参保护肝细胞作用的机制之一;④抑制肝细胞脂质过氧化;⑤诱导细胞色素 P₄₅₀。这种作用可能与肝脏功能得到保护有关^[73,74]。

5.3 肾脏疾病 采用肾脏毒性物质如庆大霉素、环孢素 A、腺嘌呤以及草鱼胆等制备肾功能损伤模型,证明丹参对多种物质引起的肾功能损伤均有保护作用,丹参可以改善衰竭的肾脏功能,使肾脏滤过率和肾血流量增加^[75,76]。机制研究发现,丹参对庆大霉素引起的 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性的抑制作用有明显的拮抗作用。这些作用可能是其改善肾功能的基本作用之一^[77,78]。

5.4 呼吸系统疾病 丹参对呼吸系统疾病具有一定的治疗作用。动物实验表明,犬急性出血造成坏死性胰腺炎,可导致肺功能及肺形态的变化,出现肺水肿,血清淀粉酶、脂肪酶、乳酸脱氢酶明显增加等变化,肺毛细血管充血,肺泡内透明膜形成,肺泡壁增厚,部分肺泡扩张,出现代偿性肺气肿,肺间质和肺泡内有较多中性粒细胞及单核细胞,支气管上皮有坏死脱落。以丹参(5 g·kg⁻¹)持续静脉滴注,对坏死性胰腺炎引起的肺功能及肺形态变化有明显的抑制作用^[79]。

在低氧状态下,复方丹参注射液可以对抗低氧所致家兔肺动脉高压,降低肺血管阻力,并能改善由于低氧引起的心功能变化,使心排血量和每搏输出量增加,动脉血氧分压升高,改善心肺功能。丹参注射液还可减轻放射线对动物肺组织的损伤,促进损伤组织的修复^[80]。

丹参对肺功能的保护作用,可能与丹参降低毛细血管通透性,改善微循环有关。对炎症引起的肺损伤,丹参可能通过阻止白细胞的游走和聚集,阻止白细胞释放自由基或清除炎症状态时产生的自由基,防止溶酶体、氧化代谢产物等物质的过多释放,减轻组织损伤,控制炎症发展而发挥作用^[81]。另有报道,丹参对弹性蛋白酶有明显的抑制作用,这也可能是丹参治疗肺气肿的主要机制之一^[53]。

5.5 丹参的抗肿瘤作用 丹参在临床上曾试图用于治疗各种肿瘤,并有显效的报道。但是,由于先前的实验报道认为,丹参对肿瘤细胞的转移有促进作用,引起临

床工作者的广泛关注,丹参抗肿瘤作用的研究也受到影响。随后的研究证明,丹参酮 II-A 磺酸钠以及丹参水提物均无促癌生长和促癌转移的作用。丹参对肿瘤的治疗作用尚无定论,临床试用于多种肿瘤的联合治疗,有对抗癌药的增效作用的报道^[82]。另外,研究证明,丹参可对化疗、放疗引起的损伤有一定的保护作用,这可能是丹参提高抗肿瘤药疗效的机制之一^[78,79]。

5.6 对免疫功能的影响 丹参、复方丹参对正常小鼠免疫功能有明显的增强作用。采用丹参素进行研究表明,丹参素在体外可显著抑制小鼠脾细胞的增殖,抑制溶血斑形成。体内给药可明显抑制绵羊红细胞初次与再次致敏的脾细胞中溶血斑的形成;对二硝基氯苯所致小鼠皮肤迟发性超敏反应也有一定抑制作用。这说明丹参对免疫功能可以产生影响^[81,82]。

5.7 其他

5.7.1 抗氧化作用 丹参多种制剂都具有强大的抗氧化作用,对多种原因产生的自由基表现出较强的清除作用,这种作用可能是丹参多种药理作用的主要机制之一^[83]。

5.7.2 对膜功能的影响 采用人工膜研究发现,丹参可以影响人工膜脂质构象,可以调节脂质双层膜的物理状态,改变膜蛋白的脂类环境,改善膜的功能和代谢过程,这对于改善某些疾病状态如冠心病患者的细胞功能有一定作用^[84]。

5.7.3 镇痛作用 丹参具有镇痛作用早有记载,但研究资料尚欠充分。采用细胞外微电极方法和脑立体定位技术研究表明,丹参能抑制丘脑后核内脏痛放电,表明丹参对中枢神经系统有一定抑制作用,但这种作用的临床价值尚无评价。

5.7.4 抗衰老 丹参对老年小鼠血浆及组织中超氧化物歧化酶活性有促进作用,提示丹参可能具有延缓衰老过程的作用^[85]。

除以上所述外,丹参的作用涉及很多方面,如丹参对炎症的抑制作用、促进胃功能的改善及对胃黏膜屏障作用、对花生四烯酸及前列腺素代谢的影响、在外科的应用、对听觉的影响等^[86~89]。

6 丹参的临床应用研究

6.1 对心血管疾病的治疗 丹参最主要的适应证是用于治疗心血管疾病,对多种心血管病具有治疗作用,疗效肯定。近年来,临床研究人员试用丹参治疗肺心病、病毒性心肌炎、高血压、肺心病、心脏直视手术等,亦取得了良好的效果^[90~94]。

6.2 对肝、肾疾病的治疗 近年应用丹参配合猪苓多

糖及西药治疗慢性乙型肝炎、重型病毒性肝炎、晚期肝硬化和晚期肝癌等重型难治性肝病,表现较好疗效。丹参对慢性肾衰、急性肾衰等均有一定疗效,应用丹参可使肾功能恢复加快,增强其他药物的治疗效果^[93~95]。

6.3 对呼吸系统疾病的治疗 近年发现丹参对肺功能有改善作用,在临床上试用于治疗支气管哮喘、支气管炎、肺心病和肺炎。应用丹参后,患者退热时间明显较对照组短,可能与丹参加快微循环血流,促进药物运送速度,增强抗生素作用有关。采用丹参作为辅助手段治疗肺炎,能迅速控制症状,缩短病程,提高疗效。

6.4 对肿瘤的作用 丹参对肿瘤的治疗有较好的辅助作用。丹参与羟基喜树碱并用治疗消化系统癌症,对肝癌、胃癌疗效较好,患者生存期明显延长,并能在不同程度上缩小瘤体。与高三尖杉酯碱合并用于治疗急性早幼粒性白血病,配合化疗治疗复发性难治性白血病,取得较好疗效。证明丹参可以提高抗肿瘤药物的作用,增强抗肿瘤效果。但丹参自身对肿瘤的作用尚无报道。

6.5 其他

6.5.1 外科 外科应用丹参治疗粘连性肠梗阻取得良好疗效。术后腹腔注入复方丹参注射液可以明显抑制术后肠粘连,治疗效果明显优于普通治疗组。丹参可以提高腹膜透析效率,清除体外循环血液中氧自由基的产生。丹参对骨损伤后的恢复也有明显效果。

6.5.2 感染性疾病 近年来应用丹参治疗肾病综合征出血热、流行性脑膜炎、病毒性心肌炎、小儿肺炎等,穴位注射丹参注射液治疗乳腺炎等多种感染性疾病,取得较好的临床效果。皮肤科应用丹参酮治疗痤疮,具有良好的效果,是目前临床治疗痤疮的比较有效的药物。丹参作用广泛,在临床上得到充分体现,如眼科用于治疗角膜炎;口腔科用于治疗牙周组织病;妇科用于治疗宫外孕血肿包块;其他如肺性脑病、小儿变态反应性紫癜、糖尿病、骨折、神经性耳聋等等,均有一定疗效。并有研究证明丹参对艾滋病病毒有明显的抑制作用。但要确证丹参对这些疾病的疗效及在治疗这些疾病中的地位,尚需不断积累经验 and 进行深入研究^[96]。

6.6 不良反应 丹参毒性很小,一般应用均未见明显的不良反应发生。静脉滴注复方丹参注射液,曾有 1 例过敏性休克报道^[97]。亦有报道,高浓度丹参致心动过缓和低血压休克 1 例。由于丹参可以改善心脏功能,在对心脏患者进行双嗜达莫心电图实验检查时,丹参会使检查结果出现假阴性。因此,在临床检查时应

调查患者是否使用过丹参及其制剂,以便得到可靠结果。也有报道,儿童应用丹参制剂可以引起运动障碍,在临床应用时对儿童要慎用^[98,99]。

7 结束语

纵观丹参的应用历史和近代研究报道,证明丹参这一具有悠久应用历史的传统药物具有多方面的作用,可用于多种疾病的治疗,是临床上重要的常用药物。丹参脂溶性成分以丹参酮类化合物为代表,具有扩张血管、改善微循环和抗菌作用等基本作用,同时具有免疫调节作用、激素样作用、抗氧化作用等多方面的作用。丹参水溶性成分在丹参的作用中占有重要地位,以丹酚酸为代表,最基本作用是抗氧化,同时具有多种其他作用,这些作用的结合,在多种疾病治疗中取得良好的效果。根据以上分析,可以认为丹参的主要作用是改善循环、保护组织和抗氧化作用。这与中医理论中关于丹参“行气、益气、活血、养血”和“主心腹邪气,祛痹”的作用是相一致的;丹参还可以同时调节机体机能,促进机体受损组织功能的恢复,发挥重要的辅助治疗作用。丹参中含有多种有效成分,这些有效成分又具有多方面的药理作用,但对丹参有效成分的作用机制研究及应用研究还存在着明显的不足^[100]。对丹参有效成分治疗某些疾病的应用研究,还需要做大量工作。经过系统科学的研究,可充分发挥丹参的作用,将其造福于人类。

(续完)

[参考文献]

- [61] 乔立新,张明道,熊芬霞,等. 丹参与西药的相互作用[J]. 中医药学报,1992,6(1):40-41.
- [62] 李哲泓,徐长庆,吴惠民,等. 异丙肾上腺素对心肌细胞电活动的影响及丹参的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,1993,9(1):17-19.
- [63] Fugh B A. Herbs and dietary supplements in the prevention and treatment of cardiovascular disease[J]. *Prev Cardiol*, 2000,3(1):24-32.
- [64] Sugiyama A, Zhu B M, Takahara A, et al. Cardiac effects of salvia miltiorrhiza/dalbergia odorifera mixture, an intravenously applicable Chinese medicine widely used for patients with ischemic heart disease in China[J]. *Circ J*, 2002,66(2):182-184.
- [65] Shi X, Xia Z, Fang J. Effects of Salvia miltiorrhiza compound injection on serum endothelin, prostaglandin I₂/thromboxane A₂ ratio alteration following myocardial ischemia-reperfusion in patients undergoing intracardiac surgery[J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2000,20(12):896-898.
- [66] Shi W, Fu S, Du N. Effect of effective fraction of Radix Salviae Miltiorrhizae on procollagen gene expression in

- fracture healing[J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2000,20(4):269-271.
- [67] Zhang W H, Wang J S, Zhou Y, *et al*. Gadolinium chloride and salvia miltiorrhiza compound ameliorate reperfusion injury in hepatocellular mitochondria [J]. *World J Gastr*, 2003,9(9):2040-2044.
- [68] 叶红军,宋玉芳. 抗养化剂丹参对慢性肝病患者及中毒性损伤动物的治疗观察[J]. *中华消化杂志*,1991,11(2):87-89.
- [69] Hase K, Kasimu R, Basnet P, *et al*. Preventive effect of lithospermate B from Salvia miltiorrhiza on experimental hepatitis induced by carbon tetrachloride or D-galactosamine/lipopolysaccharide [J]. *Planta Med*, 1997,63(1):22-26.
- [70] 黄林邦,熊桂生. 复方丹参对效鼠急性重度肝损伤的保护作用[J]. *赣南医学院学报*,1990,10(4):215-217.
- [71] Lee T Y, Mai L M, Wang G J, *et al*. Protective mechanism of Salvia miltiorrhiza on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91(3):202-210.
- [72] 邓和军,马学惠,许瑞龄,等. 丹参护肝机制的研究[J]. *中国中药杂志*,1992,17(4):233-236.
- [73] 戚心广,稻垣寰. 丹参、赤芍对实验性肝损伤肝细胞保护作用的机制研究[J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 1991,11(2):102-104.
- [74] Lee G T, Ha H, Jung M, *et al*. Delayed treatment with lithospermate B attenuates experimental diabetic renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003,14(3):709-720.
- [75] 卢焰山,邓安国,王子群,等. 丹参治疗慢性肾功能不全临床疗效观察[J]. *湖北中医杂志*,1990,(4):14-15.
- [76] 张步振,黄丽娜,阮连贵,等. 丹参对急性肾衰的疗效观察及机制研究[J]. *中国医药学报*,1991,6(1):26-28.
- [77] Yokozawa T, Oura H, Nishioka I. Confirmation that magne-sium lithospermate B ameliorates paraquat-induced injury in cultured renal epithelial cells [J]. *Nephron*, 1998,79(3):373-374.
- [78] 史 华,张洪波,陈 波. 丹参对肾缺血再灌注损伤细胞素 C 氧化酶活性的影响[J]. *黑龙江医药科学*,2003,26(2):11-12.
- [79] 郑树森,韦靖江,吴和光,等. 丹参与山莨菪碱对犬急性出血坏死性胰腺炎致肺早期损伤保护作用的研究[J]. *中西医结合杂志*,1989,9(3):158-160.
- [80] 郑先科,王新均,冯桂香,等. 复方丹参注射液对家兔低氧性肺血管收缩反应的影响[J]. *中西医结合杂志*,1991,11(12):733-736.
- [81] 杜红文,钱致中,王争鸣,等. 丹参注射液预防放射性肺损伤作用观察[J]. *中西医结合杂志*,1990,10(4):230-231.
- [82] 袁淑兰,宋 毅,王修杰,等. 丹参酮 II A 抑制多种肿瘤细胞生长的体外实验研究[J]. *华西药科学杂志*,2003,18(5):327-329.
- [83] 杨卫东,朱鸿良,赵保路,等. 丹参的氧自由基清除作用[J]. *中国药理学通报*,1990,6(2):118-121.
- [84] 祁颂平,胡沛然,吴荣青,等. 赤芍、川芎及丹参中某些成分对人工膜和含胆固醇人工膜的作用[J]. *科学通报*,1989,7(11):547-549.
- [85] 郭忠兴,白书阁,马春力,等. 丹参对老龄小鼠 SOD 和 LPO 的影响[J]. *中成药*,1993,15(1):27-28.
- [86] Wang G Z, Ru X, Ding L H, *et al*. Short term effect of Salvia miltiorrhiza in treating rat acetic acid chronic gastric ulcer and long term effect in preventing recurrence [J]. *World J Gastroenterol*, 1998,4(2):169-170.
- [87] Yang X, Lu Y, Xie D. Protective effect of Radix salviae miltiorrhizae on radiation damage of the cochlea [J]. *J South China Univ Med Sci*, 1999,24(5):465-467.
- [88] Zhang L H, Yao C B, Li H Q. Effects of extract F of red-rooted Salvia on mucosal lesions of gastric corpus and antrum induced by hemorrhagic shock-reperfusion in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2001,7(5):672-677.
- [89] Wang X F, Zhao M Q. Ligustrazine and Salvia miltiorrhiza injection solution in complementary therapy of pregnancy-induced hypertension: clinical analysis of 60 cases[J]. *Acad J first Med PLA*, 2003,23(9):969-971.
- [90] Sugiyama A, Zhu B M, Takahara A, *et al*. Cardiac effects of salvia miltiorrhiza/dalbergia odorifera mixture, an intravenously applicable Chinese medicine widely used for patients with ischemic heart disease in China[J]. *Circ J*, 2002,66(2):182-184.
- [91] Wang F. Twenty-eight cases of diabetic foot ulcer and gangr-ene treated with the Chinese herbal medicine combined with injection of ahylsantinfarctase [J]. *J Tradit Chin Med*, 2002,22(1):3-4.
- [92] Yi L Q, Wang X W. Comparative study on treatment of severe hepatitis by Western medicine and by TCM [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2002,22(7):543-544.
- [93] Bao H Y, Yu H L, Wang L. Study on effect of Salvia injection in treating primary nephrotic syndrome and on endothelin and serum interleukin-2 receptor in children [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2002,22(1):28-29.
- [94] Yu W, Shen F, Ma Z. Observation of therapeutic effect of Salvia miltiorrhiza and cytosine diphosphate-choline

- injection on patients with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2000, 20 (2): 94-96.
- [95] Stickel F, Brinkhaus B, Krahmer N, et al. Antifibrotic properties of botanicals in chronic liver disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(46): 1102-1108.
- [96] Abd E I S, Chen H S, Bates R B, et al. Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Antiviral Res*, 2002, 55(1): 91-106.
- [97] 牟 鸣. 复方丹参注射液的不良反应[J]. 中国新医药, 2003, 2(9): 51-52.
- [98] 王艳梅, 史云凌, 陆 虹, 等. 丹参及其制剂的不良反应[J]. 中华医药杂志, 2003, 3(9): 826-827.
- [99] Wang X P, Yang R M. Movement disorders possibly induced by traditional Chinese herbs [J]. *Eur Neurol*, 2003, 50(3): 153-159.
- [100] Liu C X, Xiao P G, Li D P. *Modern research and application of Chinese medicinal plant* [M]. Hong Kong: Hong Kong Medical Publisher, 2000. 587-596.

细胞色素 P₄₅₀ 酶系在药物代谢中的作用*

朱大岭^{1,2,3}, 韩维娜¹, 张 荣¹

(1. 哈尔滨医科大学药学院, 150086; 2. 黑龙江省生物医药重点实验室, 哈尔滨 150086; 3. 哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 150086)

[摘 要] 该文从细胞色素 P₄₅₀ 概述、参与药物代谢的人类细胞色素 P₄₅₀ 亚型、细胞色素 P₄₅₀ 与药物的相互作用、细胞色素 P₄₅₀ 多态性在药物不良反应中的作用及细胞色素 P₄₅₀ 酶系产生药物不良反应的机制等方面综述细胞色素 P₄₅₀ 酶系对药物代谢的影响, 为指导临床合理用药, 避免药物不良反应及个体化用药提供参考。

[关键词] 细胞色素 P₄₅₀; 细胞色素 P₄₅₀ 多态性; 药物相互作用; 药物不良反应

[中图分类号] R962

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)07-0440-04

细胞色素 P₄₅₀ 是一种以血红素为辅基的 b 族细胞色素超家族蛋白酶, 因还原型细胞色素 P₄₅₀ 与一氧化碳复合物在 450 nm 处有一吸收峰, 故命名为细胞色素 P₄₅₀。细胞色素 P₄₅₀ 参与药物在肝内降解的第 I 相反应。据估计 60% 普通处方药需要通过细胞色素 P₄₅₀ 系统进行生物转化^[1]。因此, 了解细胞色素 P₄₅₀ 的知识对于合理用药、保证药物安全有效的使用具有重要的临床意义。

1 细胞色素 P₄₅₀ 概述

细胞色素 P₄₅₀ 广泛存在于动物, 真核有机体, 植物, 真菌和细菌中, 是必不可少的结构酶。到目前为止, 已测序和命名了 3 043 个细胞色素 P₄₅₀ 基因, 其中, 哺乳类 1 277 个, 植物 1 098 个, 真核细胞生物 207 个, 细菌 461 个。此外, 尚约有 150 个 White rot 基因组和 60~90 Ciona 基因组中的细胞色素 P₄₅₀ 序列将在 2004 年末命名。细胞色素 P₄₅₀ 超家族依次可分为家族、亚家族和亚型。同一个家族 (family) 的细胞色素 P₄₅₀ 氨基酸同源性 > 40%, 以 CYP 后加 1 位阿拉伯数字表示, 如 CYP1; 氨基酸同源性 > 55% 为同一种亚族 (subfamily),

[基金项目] * 国家自然科学基金资助项目 (基金编号: 3037578), 国家高新技术研究计划 (863 计划) 项目 (基金编号: 2002AA2Z3410)

[作者简介] 朱大岭 (1955-), 男, 辽宁抚顺人, 博士生导师, 教授, 博士, 主要从事药物代谢研究工作。

在家族表达式后面加 1 个大写字母, 如 CYP1A; 每 1 种亚族中的亚型则在表达式后面再加上阿拉伯数字, 如 CYP1A1^[2]。人类已确定 357 个细胞色素 P₄₅₀ 基因和 33 个假基因, 分为 18 个家族, 42 个亚家族, 各基因尚存在着大量等位基因, 调控 180 多个人类细胞色素 P₄₅₀ 亚型蛋白质。大量等位基因的存在是细胞色素 P₄₅₀ 引起药物氧化代谢个体差异和种族差异的生化基础^[3]。细胞色素 P₄₅₀ 系统广泛分布于肝、肾、脑、皮肤、肺、胃肠道、胎盘组织, 肾上腺、主动脉等处组织, 细胞的内质网, 线粒体和核膜内均有细胞色素 P₄₅₀ 表达。细胞色素 P₄₅₀ 催化反应可发生在体内不同的组织器官, 但最重要的器官是肝脏。细胞色素催化体内多种反应, 包括氧化-还原作用, 环氧化作用, N-脱羟基作用, O-脱羟基作用, S-氧化和羟基化作用。细胞色素 P₄₅₀ 可代谢大约 25 万种外源性物质, 包括药物, 环境中的化合物和污染物, 自然界中植物产物, 杀虫剂, 卤化

[收稿日期] 2004-04-16

[修回日期] 2004-04-25