

丹参酮抗肿瘤作用机制的实验研究进展

★ 牛晓丽¹ 舒琦瑾² (1. 浙江中医药大学第一临床医学院 杭州 310053; 2. 浙江省中医院肿瘤内科 杭州 310053)

关键词: 丹参酮; 肿瘤; 作用机制; 综述

目前恶性肿瘤的治疗临床上主要还是以手术、放疗、化疗为主的综合治疗,常用的化疗药物主要是通过细胞毒作用杀伤肿瘤细胞。但因大多数化疗药物毒性大,许多患者难以忍受,另一方面,某些肿瘤细胞对化疗药物不敏感或出现耐药性使疗效不佳。因此开发一些高效低毒的新型抗肿瘤药物已经成为当今抗肿瘤研究的热点。近年来,随着细胞生物学及分子生物学的研究进展,新的肿瘤治疗途径的靶点不断被发现,新的治疗药物陆续被开发,中药以其天然自然,毒副作用小的优势进入了视野,其中丹参及其主要有效成分研究较多而备受瞩目。

1 丹参及其主要成分的概况

丹参为唇形科多年生草本植物丹参的根及根茎。传统中医认为丹参药性微寒,味苦,归心、肝经,具有活血化瘀、清热解毒、凉血消肿、镇痛安神之功效。现代医学认为,丹参能扩张冠状动脉,增加冠状动脉流量、改善心缺血、心肌梗塞和心脏功能,调整心率,改善微循环等心血管作用。丹参酮是丹参根部的乙醚或乙醇提取物,是丹参的主要有效成分,为一组脂溶性萜醌类成分,按不同的化学结构可分为丹参酮 I,丹参酮 II A,丹参酮 II B,异丹参酮 I,异丹参酮 II A,隐丹参酮,异隐丹参酮,二氢丹参酮 I,羟基丹参酮 II A,丹参酸甲脂, miltirone, Salviol, 丹参新醌甲, 丹参新醌乙, 丹参新醌丙 15 种成分。丹参酮类都含有邻醌或对醌的结构,由于醌类成分易被还原成为二酚类衍生物,后者再被氧化成醌而起电子传导样作用,可促进或干扰生物的某些生化反应,表现出多种生物特性,其中丹参酮 II A 具有天然的抗氧化作用,表现为抗动脉粥样硬化,缩小心肌梗死面积,降低心肌耗氧量,对血栓形成及血小板聚集有抑制作用;近年来研究认为丹参单味水煎或与其它抗癌药合用具有协同抗癌作用。主要应用于肺癌、胃癌、肝癌等恶性肿瘤的治疗,可使肿块缩小、病情改善、生存期延长。

2 丹参酮的抗肿瘤作用

肿瘤细胞具有对外源性生长信号的依赖性减少,对外源性抗生长信号的反应减弱、逃避凋亡的能力、持续的血管生成、浸润和转移性、基因组的不稳定性等特性。换言之,即低分化、无限增殖和凋亡减少。实验研究显示丹参酮抗肿瘤活性和以上肿瘤特性相关。

2.1 丹参酮对肿瘤细胞的增殖抑制作用及细胞毒作用

Ryu SY^[1]等用 18 种均含有丹参酮色素的活性成分处理五种人肿瘤系细胞(非小细胞肺癌细胞株 A549、卵巢癌细胞株 SK-OV-3、黑色素瘤细胞株 SK-MEL-2、中枢神经系统细胞株 XF498、结肠癌细胞株 HCT-15C) 48h 后,每种肿瘤细胞系增殖均受到抑制(半数有效量 0.2~0.8 mg/ml)。Wan^[2]等通过 FCM 检测丹参酮作用于肝癌细胞株(HEP-G2)的细胞周期分布,结果显示 G0/G1 期数增加,而 S 期细胞数明显减少,细胞被阻于 G0/G1 期而抑制细胞增殖,分子机理可能是通过显

著上调 P53 和 P21 表达,下调 CDKNv 的表达而抑制 DNA 合成。袁淑兰^[3]在体外用丹参酮 II A 处理人早幼粒白血病(NB4)、维甲酸耐药的 NB4(MR2)、红白血病(K562)、肝癌(SMMC-7721)、鼻咽癌(CNE-1)、肺腺癌(SPC-A-1)后,肿瘤细胞生长和增殖受到明显的抑制,且随丹参酮 II A 作用时间的延长,细胞生长抑制越明显。其中 NB4、CNE-1 和 SPC-A-1 对丹参酮 II A 较敏感(生长抑制率大于 50%)。同时集落形成试验结果显示,经丹参酮 II A 处理过的肿瘤细胞集落形成明显被抑制,对 NB4 和 MR2 的集落形成抑制率接近和达到 100%,而对鳞癌细胞的集落形成抑制率较低;流式细胞仪分析显示,经过丹参酮 II A 处理后的细胞被阻于 G0/G1 期,S 期细胞数明显减少,凋亡细胞明显增加,细胞增殖指数降低。另外丹参酮 II A 对体外培养的多种肿瘤细胞具有明显的抑制作用,其敏感的肿瘤细胞是人早幼粒白血病细胞,对实体的腺癌也有明显的抗癌作用。其机制可能为丹参酮 II A 通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导其凋亡而抑制肿瘤细胞生长,发挥体外抗肿瘤作用。Mosaddik 等^[4]研究了在 0.25 g·L⁻¹ 质量浓度下 4 种不同的丹参酮成分对小鼠类淋巴细胞白血病细胞系 P388 作用,结果显示,丹参酮 I A 和丹参酮 II A 对 P388 细胞的生长抑制率为 86.76% 和 56.05%,有相当强的细胞杀伤作用,而结构在 C15 上不饱和的隐丹参酮和二氢丹参酮 I A,对 P388 细胞的生长抑制率仅分别为 13.7% 和 39.21%。相继刘氏^[5]又研究了丹参酮 II A 对人卵巢癌 CA-OV3 的增殖和凋亡作用,结论表明丹参酮 II A 可通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)通路而抑制卵巢细胞增殖,其途径与上调 bax 表达,降低 bel-2 表达有关。另有研究^[6,7]报道,丹参对环磷酰胺、喜树碱等药物的抗肿瘤活性具有增效作用,对小鼠 Ehrlich 腹水瘤具有杀伤作用,并可抑制肉瘤 S180 细胞的 DNA 合成,丹参酮通过抑制抗增殖细胞核抗原(PCNA)和细胞增殖的相关基因表达,影响 DNA 多聚酶 α 活性,抑制 DNA 合成,从而抑制肿瘤细胞增殖可能是所涉分子机制之一。

2.2 丹参酮对肿瘤细胞的诱导分化作用 许多肿瘤细胞不论在形态上还是在代谢上均类似未分化或低分化的胚胎细胞,其恶性行为也往往与起分化程度呈负相关。分化受阻是肿瘤细胞的一个显著特性。诱导分化剂是通过诱导肿瘤细胞分化成为或接近正常细胞,而不杀伤正常细胞,与传统化疗药物相比具有毒性小、几乎无骨髓抑制等优点。因此,诱导分化治疗具有较大的优越性,已成为近 20 年来抗肿瘤研究的一个新热点。1996 年袁淑兰^[8]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 Tan II A 对人宫颈癌细胞株(ME180)的体外诱导分化作用,并以全反式维甲酸(ATRA)为阳性对照。结果表明经无毒剂量的 Tan II A(1.0 μg/ml)和 ATRA 处理 4d 后,细胞形态趋向良性分化,生长缓慢,集落形成率和 3H-TdR 掺入

率降低。并且 C-myc、H-ras 癌基因表达明显减少。在裸鼠上的成瘤时间延长,成瘤能力明显降低。结果表明: Tan II A 及 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($P > 0.05$)。推测 Tan II A 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控制。在丹参酮作用于人肝癌细胞株(SMMC-7721)的研究^[8]中,FCM 检测细胞周期 S 期比例下降,G0/G1 期比例上升,C-myc 表达下调,C-fos 蛋白表达明显上调。另有研究^[9]显示 Tan II A 可诱导 58% 的人白血病细胞株(HL-60)向中性粒细胞分化。为了解丹参酮的诱导分化作用并探索其机制,梁氏等^[10]研究 Tan II A 作用于人急性早幼粒白血病细胞株(NB4)5d 后,显示 91.3% 的 NB4 细胞向分化更好的中幼粒、晚幼粒、中性粒细胞分化,NB4 细胞生长被阻滞于 G0/G1 期,DNA 合成受抑。作用机制可能是通过下调 C-myc 及 P53 表达下调,上调 C-fos 及 bcl-2 表达来抑制肿瘤细胞 DNA 合成^[11]。

2.3 丹参酮对肿瘤细胞的诱导凋亡作用 正常细胞的增殖、分化和凋亡处于一种平衡状态,而肿瘤细胞则无限增殖,凋亡和分化受阻而形成肿瘤,因此诱导细胞凋亡是治疗肿瘤的重要手段。

2.3.1 丹参酮对肿瘤细胞基因表达的影响 丹参酮可通过对肿瘤细胞分化和凋亡相关的多种基因的调控来诱导肿瘤细胞形态、功能分化和凋亡。袁氏等^[12-15]报道丹参酮 II A 可明显抑制人鼻咽癌细胞(CNE1)、人肺癌细胞(SPC-A-1)、人白血病细胞(NB4、K562)增殖,使细胞形态发生改变;FCM 检测显示丹参酮 II A 处理组细胞凋亡指数明显高于对照组,其分子机制可能和上调细胞凋亡相关基因 P53,fas, bax 表达,下调 bcl-2 基因表达有关。提示丹参酮 II A 抗肿瘤作用可能是因其能诱导肿瘤分化,同时诱导凋亡或诱导肿瘤细胞分化成熟,最终使其走向凋亡。为了进一步探索丹参酮的抗肿瘤及其诱导凋亡机制,郑氏等^[16]用丹参酮 I 对肝癌细胞(HEP-G2)分别进行了体内外实验研究,结果显示丹参酮 I 阻滞 HEP-G2 细胞于 G0/G1 期并诱导细胞凋亡;另外体内裸鼠肿瘤生长被抑制,抑制率为 33.3%,机制可能是通过下调 Bcl-2 和上调 Bax 来实现诱导凋亡的。在丹参酮 II A 诱导人肝癌细胞(SMMC-7721) TGF- β 1 基因表达的研究^[30]结果显示,丹参酮 II A 可能是通过抑制转化生长因子 TGF- β 1 基因表达而诱导人肝癌细胞凋亡的。另有研究报道,采用纳米乳化溶剂挥发将丹参酮 II A 制成平均粒径为 1.92nm 的丹参酮 II A 纳米新剂型(Tan-NP),和等剂量丹参酮 II A(Tan II A)治疗小鼠肝癌,两组与对照组相比均能抑制小鼠肝癌生长,其中 Tan-NP 组的疗效优于 Tan II A 组,其机制可能与抑制 TGF- β 1、上调 p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38MAK)的表达有关。

2.3.2 丹参酮对细胞凋亡信号传递途径的作用 细胞内外多种多样的信号刺激可以诱导细胞凋亡。细胞凋亡后期的途径已公认为是天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspases)激活。Caspases 属 ICE/ced-3 家族,现已发现 13 种不同的 caspases,其在凋亡中的主要作用是为灭活细胞凋亡发生的抑制剂。直接破坏细胞结构并对酶蛋白的裂解和效应功能起调节作用。Yoon^[17]等研究报道丹参酮 II A 可诱导 HL-60 凋亡,丹参酮 II A 诱导的细胞凋亡伴随着特殊的 ADP-核糖聚合酶和 caspase-3 活性表达,提示丹参酮 II A 可通过激活

caspase-3 诱导白血病细胞凋亡。

2.3.3 丹参酮对跨膜电位的影响作用 已证实线粒体通透性转运(MPT)改变是细胞凋亡中的重要环节,线粒体通透孔道(MPTP)是位于线粒体内外膜之间的多蛋白复合物,在致凋亡因子的刺激下,MPTP 开放, Δm 降低或丧失,线粒体基质中释放出致凋亡蛋白,使细胞凋亡^[29]。丹参酮诱导 NB4 细胞凋亡与线粒体跨膜电位关系的研究中发现^[15],将 NB4 细胞分别用丹参酮 II A、环孢菌素 A(CsA)协同丹参酮 II A 处理后,FCM 结果显示,NB4 细胞经丹参酮 II A 作用后细胞凋亡指数增加,跨膜电位显著降低($P < 0.01$),而 CsA 组则抑制丹参酮 II A 诱导 NB4 细胞线粒体跨膜电位的降低和细胞凋亡指数的增加($P < 0.01$)。研究提示丹参酮 II A 诱导 NB4 细胞凋亡是通过使线粒体膜通透性转运孔开放,将线粒体跨膜电位降低,增加凋亡信号传导来实现的。

2.4 丹参酮对肿瘤细胞转移的影响 肿瘤患者血流动力学特征是血液成高粘滞状态,出项“浓、粘、凝、聚”改变,符合传统中医血瘀症候,曾有学者对 440 例患者的血液高凝状态与肿瘤转移的关系做了分析,发现癌症患者血液高凝状态越严重,其发生转移的可能性越大。这就为临床上应用活血化瘀法治疗提供了理论依据。丹参作为一种活血化瘀药理当也引起了关注。但却有文献^[18]报道丹参注射液对动物移植瘤有促进肺转移的作用。这与傅氏^[19]研究结果一致。持续的血管生成成为肿瘤的继发转移提供了丰富的血液供应,从这个出发点着手,丁氏等^[20]在研究丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌细胞肝转移影响的实验中显示,大鼠在给予丹参、赤芍灌胃后血管内皮生长因子 VEGF 浓度明显升高,肿瘤组织微血管密度高于生理盐水组,丹参、赤芍组的肝转移率、血性腹水率、腹腔播散率均高于生理盐水组。结论提示丹参、赤芍组可增强大鼠 VEGF 的表达及肿瘤血管生成促进肿瘤转移发生。但后该研究者又在观察丹参注射液对小鼠 Lewis 生长和转移及肿瘤血管生成的研究^[21]时显示丹参组小鼠 Lewis 肺癌移植瘤体积、质量、肺转移灶数、肿瘤 MVD 和 VEGF 的表达与模型组均无明显差异,结论表明丹参对 Lewis 肺癌移植瘤的生长和转移无明显影响。针对能形成肿瘤转移的黏附、降解、移动这三个重要环节,不少研究者也做了相关的研究。张氏等^[22]用不同浓度的丹参酮 II A,分别处理高转移人巨细胞肺癌 PGCL3 细胞的低转移性人肺腺癌 PAa 细胞,发现丹参酮 II A 在不同程度上抑制 PGCL3 细胞的黏附,抑制 PGCL3 细胞对 Boyden 小室的侵袭,还抑制血小板对 PGCL3 和 PAa 细胞侵袭的协同作用。王彦刘等^[23]体外研究高转移性肺癌细胞(PG 细胞)与血管内皮细胞的黏附性、黏附分子表达以及复方丹参注射液抗肿瘤转移作用,结果显示复方丹参注射液可明显抑制 PG 细胞表面细胞黏附分子 CD44、CD54 的表达,并呈剂量依赖关系。同时对 PG 细胞与血管内皮细胞的黏附也具有明显的抑制作用。陈玺华^[24]通过动物实验探讨术后早期给予丹参注射液、蛇毒针后对人结肠癌细胞裸鼠肝转移模型的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达的影响,发现对照组肝转移结节数、血清和腹水中 ICAM-1 的含量均高于丹参组、蛇毒组、及丹参加蛇毒组($P < 0.01$)平均肝转移癌结节数与癌细胞表面 ICAM-1 的表达呈直线正相关($P < 0.05$)。这些结果提示丹参酮抑制肿瘤转移的机制可能是通过改善血液流变学,消除微循环障碍;降低纤维蛋白含量,增加纤维蛋白溶解,抑制肿瘤细胞的侵袭黏附而抑制转移。也有

实验^[25]表明丹参及其提取物与肿瘤转移之间并无相关性。上述结果可以看出,目前在丹参及其提取物或复方制剂是否具有促进肿瘤转移作用尚存在着分歧,原因考虑可能是单味丹参是由多种化学成分组成,用于临床及实验时,哪种成分占主要地位则表现相应作用。再者血瘀症虽然存在于肿瘤发展的各个不同阶段,但不同阶段具有不同程度的血瘀症,赵氏等^[33]观察 30 例恶性肿瘤患者血浆组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)和组织型纤溶酶原激活抑制因子(PAI),结果显示恶性肿瘤患者血浆 t-PA 活性明显增高,高于对照组一倍以上($P < 0.05$),纤溶功能亢进,血黏度下降,对恶性肿瘤的全身转移有促进作用。

2.5 丹参酮对端粒酶活性的影响 持续的端粒酶活性高水平被认为是大部分具有无限增殖能力的永生细胞的一个新指标,因此抑制端粒酶活性成为肿瘤治疗的一个新思路,秦氏等^[32]将丹参酮 II A 分别培养人白血病细胞 HL-60 和 K-562 细胞 5d 和 6d 后,用 PCR-TRAP 方法检测其诱导分化及分化前后端粒酶活性变化,结果显示端粒酶活性抑制率分别为 30.8% 和 50.8%,分化率分别为 72% 和 76%。并随着细胞的诱导分化,端粒酶活性明显下降,由此表明丹参酮通过抑制端粒酶活性而发挥抗肿瘤作用。

2.6 丹参酮对调节免疫功能的作用 随着肿瘤组织中的血管生成,大量的肿瘤细胞进入血液。然而,大部分的肿瘤细胞将在循环系统中死亡,只有约 0.01% 的肿瘤细胞能够在血流中生存并可能形成继发的转移灶。可见,宿主的免疫系统对循环中的肿瘤细胞具有强大的杀伤作用。骆氏^[27]在中药免疫药理与临床的研究表明,丹参酮可以激活单核吞噬细胞分泌 27IL-1、6、8 及 TNF- α ,且能协同植物血凝素激活单个核细胞分泌 IL-2 及 IFN,从而激活与调节免疫细胞,最终促进人宫颈癌细胞 ME180 的分化。提示丹参酮通过激活生物反应调节剂来增强免疫功能,从而抑制肿瘤转移灶的形成。

2.7 丹参酮对旁观者效应的增强作用 旁观者效应,即导入有自杀基因的肿瘤细胞对临近的未导入自杀基因的肿瘤细胞也有杀伤作用。利用较为成熟的基因工程技术使肿瘤基因治疗得到长足发展。其中研究最多的是自杀基因/前体药物系统,其直接杀癌效果显著,同时其旁观者效应是解决载体转染率低的重要途径。宋氏等^[27]在丹参酮 II A 对 HSV-TK/GCV 系统治疗肺癌细胞株(H446)的体外研究中,分别以丙氧鸟苷(GSV)及 GSV + Tan II A 处理不同比例混合的 H446、H446/TK 细胞,MTT 比色法检测 H446/TK 细胞对 GSV 敏感性明显高于 H446 细胞,存在旁观者效应。而在不同比例混合培养的细胞中加入 Tan II A 组混合细胞对 GSV 敏感性增强,对未转染自杀基因细胞的杀伤作用也明显增强。在 10% 的转染细胞 TK 基因的混合细胞中,混合细胞存活率为 49.3%。而单独使用 GSV 时,混合细胞存活率为 72.22%,统计学差异显著($P < 0.05$)。该实验提示联合丹参酮 II A 可以增强 HSV-TK/GCV 的旁观者效应,明显扩大了自杀基因的作用,在相当程度上弥补了自杀基因转导效率低,提高了对恶性肿瘤的疗效。丹参酮 II A 毒副作用小,与 GSV 合用可降低 GSV 的使用剂量,降低 GSV 的毒副作用,从而达到了中药增效减毒的功效。为丹参酮 II A 治疗恶性肿瘤的临床应用提供了新思路。

2.8 丹参酮的抗氧化作用 自由基及脂质过氧化反应与肿瘤的关系日渐明确,清除自由基、抗氧化可以抑制或消除肿

瘤的发生、发展。有学者通过研究证实肝细胞内脂质过氧化物可以直接结合于 DNA,生成脂质-DNA 加成物,使细胞毒性增加。为了研究丹参酮对肝癌合并肝硬化患者的临床应用,A. Soemarno^[28]等观察了 42 例采用 TACE 和经皮穿刺乙醇注射疗法(PEI)治疗的患者,将他们随机分组后其中一组每日口服丹参酮 100 毫克,经过临床随访证实服用丹参酮组的患者生存率明显高于未服用组($P < 0.01$)。有统计学意义。

3 结语

综上所述,丹参酮的抗肿瘤作用主要是通过抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞分化和凋亡来发挥抗肿瘤作用,但所知的机制却还很不完善,更有待进入更深一步的研究。目前所进行的实验大多是体外研究,而且药代动力学和组织分布动力学的差异对丹参酮抗肿瘤作用产生影响,因此,怎样把丹参酮的优势分布组织与抗肿瘤活性相结合,寻找其作用靶点,探讨最佳的剂量-体内浓度-抗肿瘤效应的关系,不但对指导丹参抗肿瘤治疗,而且对中药在肿瘤临床研究中的应用都具有重要意义。

参考文献

- [1] Lee CO, Choi SU. In Vitro cytotoxicity of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza*. *Planta medica*, 1997, 63(4): Ryu 339.
- [2] Wang XJ, Yuan SL, Wang CJ, et al. A preliminary study of the anti-cancer effect of tanshinone on hepatic cancer and its mechanism of action in mice[J]. *Chin Cancer Res*, 1998, 10(2): 100 - 102.
- [3] Yuan SL, Song Y, Wang XJ, et al. The inhibiting effect of tanshinone II A on the growth of tumor cell lines in vitro[J]. *West China J pharmacaceutica*, 2003, 18(5): 327 - 329.
- [4] Mosaddik MA. In vitro cytotoxicity of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge against P388 lymphocytic leukemia cells[J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(8): 682.
- [5] Liu Wei, Chen Hao. Effect of Tanshinone II A on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cell line CAOV3. *Herald of Medicine*, 2007, 26(12): 1398 - 140030.
- [6] 杨艺, 丹参酮药理作用近识[J]. *湖北中医杂志*, 1999, 21(6): 284 - 286.
- [7] 梁勇, 羊彝明, 袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床应用进展[J]. *中草药*, 2000, 31(4): 304 - 306.
- [8] Yuan SL, Huang RM, Wang XJ, et al. Reversing effect of tanshinone on malignant phenotypes of human hepatocarcinoma cell line (j). *World J Gastroenterology*, 1998, 4(4): 317 - 319.
- [9] 袁淑兰, 黄韧敏, 王修杰, 等. 丹参酮诱导 HL-60 细胞分化[J]. *癌症*, 1998, 17(3): 164 - 166.
- [10] 梁勇, 羊彝明, 袁淑兰, 等. 丹参酮诱导白血病分化及其分子机制的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21(1): 23 - 25.
- [11] Li Qi, Wang Y et al. effects of tanshinone II A and nanoparticles on apoptosis and expression of p38MAPK and TGF- β 1 signaling proteins of hepatoma cells in mice. *J. Tumar*, 2008, 28(1): 8 - 12.
- [12] 袁淑兰, 梁勇, 羊彝明, 等. 丹参酮 II A 诱导 NB4 细胞凋亡及其分子机制的研究[J]. *细胞调控的探索*, 1999: 179.
- [13] 袁淑兰, 王艳萍, 陈晓禾, 等. 丹参酮 II A 诱导鼻咽癌细胞凋亡及其分子机制的研究[J]. *华西医科大学学报*, 2002, 33(1): 84 - 86.
- [14] 何金涛, 周清华, 袁淑兰, 等. 丹参酮对人肺癌株的增殖抑制作用及其分子机理[J]. *中国肺癌杂志*, 2002, 5(2): 123 - 125.
- [15] 孟文彬, 羊裔明, 邓呈棋, 等. 丹参酮 II A 诱导 NB4 细胞凋亡与线粒体跨膜电位关系的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2002, 23

- (6):297-299.
- [16] 郑国灿,李智英. 丹参酮 I 抗肿瘤作用及其作用机制的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(1):33-35.
- [17] Yoon Y, Kim YO, Jeon WK, et al. Tanshinone II A isolated from *Salvia miltiorrhiza* BUNGE induced apoptosis in HL60 human promyelocytic leukemia cell line J. *J Ethnopharmacology*, 1999,68(1-3):121-127.
- [18] Qiao JP, Hou PL, Li YW, et al. Concentration and pharmacokinetics study of tanshinone II A in rats plasma by Rp-HPLC[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2003,38(5):368-370.
- [19] 傅乃武. 丹参对实验肿瘤的生长和转移的影响及其作用原理的初步探讨[J]. 中华肿瘤杂志,1981,3(3):165.
- [20] 丁泗. 丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J]. 中国癌症杂志,2001,11(4):364.
- [21] 丁泗. 川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系[J]. 中草药,2004,35(3):296.
- [22] 张培彤. 活血药对人肺癌细胞黏附和侵袭的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(2):103.
- [23] 王彦刘. 复方丹参对高转移性人肺癌细胞与血管内皮细胞黏附及黏附分子表达的影响[J]. 中国现代应用药学杂志,2003,20(5):343.
- [24] 陈玺华. 抗黏附药物对结肠癌术后肝转移的干预作用[J]. 中华胃肠外科杂志,2003,6(6):409.
- [25] Liu NZ, Huang YS, Xiao WQ. No pronoting effects of tanshinone II A sulfonate on growth and metastasis of Lewis carcinoma(J). [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1991,12(6):534-537.
- [26] 骆和生, 罗鼎辉. 中药免疫药理与临床[J]. 北京, 中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社, 1999:40-44.
- [27] Song Y, Yuan SL, Huang GQ. et al. Effect of tanshinone II A on Lung cancer cell line treated by HSV-TK/GCV(J). [J]. *Sichuan University (med edit)*, 2004,35(3):429-431.
- [28] A. Soemarno. Long term survived rates after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and Percutaneous ethanol injection (PEI) combined with tanshinone for unrescetable hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients (J), *Journal of Hepatology*, 2002,36(1):220.
- [29] Halestra p AP, Doran E, Gillesple, et al. Mitochondria and cell death J. *Biochem Soc Trans*, 2000,28(2):170.
- [30] ZHAO Gang, HE Shuixiang, FU Han, et al. Effect of Tanshinone on SMMC-7221 gene expression of TGF- β 1 (J), *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 15(4):396-398.
- [31] 黄光倚, 袁淑兰, 周弘远, 等. 丹参酮诱导人宫颈癌 ME180 细胞的分化[J]. 中华药理学和毒理学杂志, 1996,10(4):285.
- [32] 秦萍, 羊裔明, 邓呈棋, 等. 丹参酮诱导白血病细胞分化前后端粒酶活性变化[J]. 华西医科大学学报, 2002,33(3):397-400.
- [33] 赵玉娟, 吴胜群, 徐新女. 血瘀症患者血浆组织型纤溶酶原激活因子与组织型纤溶酶原激活抑制因子活性改变的观察[J]. 中西医结合实用临床急救, 1996,3(9):392-394.

糖尿病肾病中西医诊治进展

★ 陈方胜¹ 郑景涛² (1. 福建中医学院中西医结合医院 福州 350003; 2. 福建省福州市第四医院 福州 350008)

关键词: 糖尿病肾病; 诊断; 治疗; 中医药疗法

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最重要的微血管慢性并发症之一,在美国,DN已成为终末期肾功能衰竭的首要原因,在我国,随着糖尿病发病率的逐年增高,DN人数也越来越多,成为糖尿病致死的重要原因。DN一旦发现临床蛋白尿,则已进入难以治愈的中晚期。因此,对DN的早期诊断和治疗非常重要。现就近年来中西医对本病的诊治概况综述如下:

1 诊断

1.1 微量白蛋白尿 2007年美国糖尿病学会指南^[1]仍以微量白蛋白尿在20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或30~300 $\text{mg}/24\text{h}$ 作为糖尿病肾病早期诊断的标准,并建议对于1型糖尿病病程 ≥ 5 年者及所有2型糖尿病患者,应该每年检查有无微量白蛋白尿,在确定糖尿病诊断时和妊娠期间也应检查有无微量白蛋白。筛查微量白蛋白尿的方法有3种:(1)随意时点收集尿,测定白蛋白/肌酐的比值;(2)收集24h尿评估每分钟白蛋白排泄率,同时测定肌酐估算肌酐清除率;(3)收集4h或过夜的尿筛查每分钟白蛋白排泄率。多数专家推荐收集随意时点的尿,测定白蛋白/肌酐的比值即可,认为收集24h尿、收集4h或过夜尿的必要性不大。此外,由于24h内运动、感染、发热、慢性心衰、明显高血糖和明显高血压均可使尿白蛋白排泄增高,因此3~6个月内3次尿样本检查有2次异常,并排除其他可能引起尿白蛋白排泄率增加的原因后才能诊断早期糖尿病肾病。

1.2 nephrin nephrin是定位于肾小球上皮细胞即足突细胞

之间裂隙隔膜的一种特异性表达于肾小球足突细胞的跨膜蛋白,它在维持肾小球滤过屏障完整性中起关键作用。正常情况下尿液中无nephrin,早期DN时该蛋白表达即显著减少^[2-3],可从尿液中排出,破坏了肾小球足突细胞裂隙隔膜结构与其屏障功能的完整性,白蛋白从肾小球滤出增多,引起蛋白尿,但其他裂孔隔膜分子蛋白如CD2相关蛋白(CD2AP)、Podocin无明显变化^[3],因此nephrin的减少可视为DN早期的特殊标记。

1.3 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cystatin C) Cystatin C是一个分子量约为13kD带正电荷的小分子物质,可由人体中所有的有核细胞产生,其生成速度稳定,不受炎症、胆红素、溶血、甘油三酯等影响,

且与性别、年龄、肌肉量无关。它能从肾小球自由滤过,并在近曲小管上皮细胞内分解代谢,肾小管无分泌,因此,肾小管功能受损对Cys—C排泄分泌影响不大。而肾脏是清除循环中Cystatin C的唯一器官,其血浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定,Cystatin C的这些特性决定了其可作为测定GFR的一种理想的内源性指标,对于临床上早期发现肾脏受损和肾功能改变具有指导意义^[4],并且在糖尿病微量白蛋白尿患者中,其敏感性较血肌酐(Ser)更高^[5,6]。

1.4 转化生长因子 β 1(TGF- β 1) 目前许多研究表明,TGF- β 1为DN时表达及合成的众多细胞因子网络中的核心因子,对DN的发病起重要作用。高糖可刺激肾小球系膜细胞分