

丹參萃取物之藥理與生理活性之研究

曾英傑¹ 林珏羽² 張同吳³ 宣大平⁴ 黃鵬⁵

慈濟大學分子生物及人類遺傳所 助理教授¹

慈濟大學醫學科學研究所 博士班學生²

行政院農業委員會花蓮區農業改良場 副研究員³

行政院農業委員會花蓮區農業改良場 課長⁴

行政院農業委員會花蓮區農業改良場 場長⁵

摘要

丹參 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 是一味東亞常用的傳統多功能藥材，古典用法以乾燥根入藥並以水煎服。具有所謂祛瘀止痛、活血通經、清心除煩等效能。丹參的主要成分可以分為以丹酚酸 B (Salvianolic acid B) 為主的水溶性酚酸 (Phenolic acids) 衍生物和以丹參酮 IIA (Tanshinone IIA) 為主的親脂性二萜醌 (Diterpenoid quinones) 類似物。臨床前研究發現丹參萃取物具有多重之藥理、生理作用。水溶性萃取物對心血管、腦、肝等器官具保護作用，而親脂性萃取除了對心臟健康有幫助外，也有抗癌、抗菌和抗發炎等活性。丹參的複方、水溶性萃取物和丹參酮 IIA 磺酸鈉在臨床上已經證實有保護心血管之活性。然而，親脂性之丹參酮因為「低水溶性」、「容易經 P 醣蛋白排出」、「葡萄糖醛酸化代謝」等因素造成口服生體可使用率很低（在大鼠約為 2.9-3.4%），因此難以開發成為保健食品或臨床藥物。本文除介紹丹參萃取物之開發潛能外，也針對上述問題和可能解決的方式加以探討，並且建議：未來丹參可朝向選擇性的複方調劑，期以加強其生體可使用率。

關鍵字：丹參、藥理活性、生理活性、藥物代謝動力學

一、前言

丹參 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 是一味在東亞被廣泛使用的藥材。傳統服用方式是取乾燥根部水煎服，具有所謂祛瘀止痛、活血通經、清心除煩等效能。目前用來主治心、腦血管疾病如心絞痛、心肌梗塞、高脂血症、中風等病。丹參更常聯合使用其他草藥成為複方。舉例來說，「複方丹參滴丸」和「複方丹參片」是兩個最常用的丹參複方，含有由丹參、三七和肉桂 (Zhou, *et al.*, 2005)。目前丹參的需求遍及世界各地，根據 2006 年之估計，僅亞歐美三地區約有 500.0 萬患者服用丹參。若以經濟價值來看，它踞全球植物用藥市場價值約 2 億美元，且以每年 20% 的幅度增加 (Zhu, 1998; Ji, *et al.*, 2000; Wang, *et al.*, 2004; Wu, *et al.*, 2004; Sze, *et al.*,

2005; Zhou, *et al.*, 2005; Cheng, 2006; Cheng, 2006)。本文首先介紹丹參萃取物的藥理與生理活性，接著討論開發丹參產品所遇到的問題，最後提出可能解決的方案。

二、丹參成分的發現

丹參的活性成分從 20 世紀 30 年代就已經有日本人中尾萬三、福島忠勝(1934)加以研究。實際上，丹參單或複方主要製備仍以水萃方式為主，因此水溶性有效成分的分析與鑑定較能作為藥性的依據。不過，首先發現的成分卻是脂溶性的丹參酮。脂溶性成分的鑑定和研究持續到 60 年代。而水溶性有效成份則到 70 年代以後，才有原兒茶醛的發現。原兒茶醛含量並不高(約為藥材的 0.03~0.16%)；80 年代，丹參素被發現，它和原兒茶醛都分別在當時被認為是水溶性有效成分的代表；直到 80 年代末以至 90 年代，更進一步的分析才發現，丹酚酸類(Salvianolic acids 又稱丹參酸)才是水萃物中最有效的成分。丹酚酸類有 A~K 型，其中以丹酚酸 A 的活性最強，但含量卻很少(約為藥材的 0.01~0.06%)；而丹酚酸 B 效能雖不及前者，含量卻較高(可達 2~8%)；因此，丹酚酸實為丹參水溶性成分中最主要的活性成分。丹參素化學名為 β -3, 4-二羥苯乳酸(β -3, 4-dihydroxybenzyl lactic acid)，是各種丹酚酸的基本化學結構。丹酚酸 B (SalB) 為三分子丹參素與一分子咖啡酸縮合而成，水溶性成分除了上述單一化合物外，還有熊果酸、黃芩甙，異歐前胡內酯，熊果酸， β -穀甾醇，胡蘿蔔甙，5-(3-羥丙基)-7-甲氧基-2-(3'-甲氧基-4'-羥苯基)-3-苯並 [b] 呋喃甲醛，替告皂甙元，豆甾醇等，水溶性成分總共約有 20 多種化合物(無名氏，年代不詳)。

至於脂溶性之活性成分，從 30 年代中尾和福島發現丹參酮 I、II、III 後，陸續還有其他的丹參酮如隱丹參酮被發現(Read, 1961)。到目前為止，已經鑑定出至少 50 種以上的脂溶性化合物。這當中又以二萜醌類類的丹參酮化合物為主，主要包括丹參酮 I (Tanshinone I)、(Tanshinone II)丹參酮 II A、異丹參酮 I (Isotanshinone I)、雙氫丹參酮(Hihydrotanshinone)，丹參酮 IIB，甲基丹參酮 Methyltanshinone，隱丹參酮(Cryptotanshinones)和異隱丹參酮 I 和 II (Isocryptotanshinones I and II)等(Zhou, *et al.*, 2005)。最主要的活性成分是丹參酮 IIA (約佔藥材的 0.1~0.9%)。

總之，丹參提取物到目前為止已被分離並鑒定出至少含有 70 多個化合物。這些活性成分，簡單來說，可以分為水溶性的酚酸衍生物(約 27 個)和脂溶性的二萜醌類似物(數量約大於 50)。

三、丹參的藥理和生理活性

在水溶性的成分中，丹酚酸 B 是目前研究較多的丹酚酸之一。經過臨床前之實驗結果顯示，丹酚酸 B 對心血管、腦、肝等器官均具有重要藥理作用。這些作用有一大部分根源於丹酚酸 B 具有很強的生理作用。以抗氧化作用為例，丹酚酸 B 能清除氧自由基、抑制脂質過氧化反應，其作用強度高於維生素 C、維生素 E、甘露醇。另外丹酚酸 B 對心肌缺血再灌注損傷、心臟微血管內皮細胞的延遲有保

護作用、對動脈粥樣硬化有防治作用、對心血管內皮的增厚有防止作用;對腦缺血損傷具保護作用、對記憶功能障礙具改善作用;抗肝臟纖維化作用。此外丹酚酸 B 除了可以抗衰老、抗腫瘤作用外;還可以促進體外誘導骨髓基質細胞向心肌樣細胞轉化,可作為心臟外科手術後修復時良好細胞來源(湛月娥, 2007; 汪芸, 2010)。目前上市的複方丹參滴丸是丹參、三七、冰片的水溶性萃取物,主要成分為丹參素(Danshensu)、原兒茶醛(protocatechuic aldehyde)和丹酚酸 B(salvianolic acid B)。宣稱可以預防和治療糖尿病微血管併發症,如糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病。

關於脂溶性的丹參酮類的藥理研究,臨床前研究表明,它對抗菌、抑菌、抗發炎、抗雄性激素等均顯出其活性,另外也具有神經、心臟保護(Chang, et al., 2006)作用。這是根據一些實驗得來的結果:例如,前處理丹參酮 IIA 對乳鼠腦部損傷之缺氧性貧血具有部分保護作用(Xia, et al., 2005)。口服投以丹參酮 I、II、和隱丹參酮、以及 15, 16-雙氫丹參酮後,可以改善由東莨菪鹼 (Scopolamine)引起的記憶減退(Kim, et al., 2007)。腹腔注射丹參酮 IIA 和 IIB 可使腦中風小鼠腦梗死體積減少和神經功能的恢復(Lam, et al., 2003)。腹腔注射隱丹參酮能提高阿茲海默病症基因轉殖小鼠的認知能力(Imanshahidi and Hosseinzadeh, 2006; Mei, et al., 2009)。丹參酮 II A 對大鼠灌胃給藥可以抑制心肌梗死之發炎反應(Ren, et al., 2010)。此外,丹參酮具有免疫調節(Jang, et al., 2003; Huang, et al., 2007)、抗骨質疏鬆(Lee, et al., 2005)、細胞毒性和凋亡誘導(Yang, et al., 2005; Tang, et al., 2007)、抗動脈粥樣硬化(Tang, et al., 2007)和抗氧化和自由基的清除作用(Zhao, et al., 1996; Jang, et al., 2006; Chen, et al., 2007; Zhang and Wang, 2007)。

關於丹參酮之抗癌活性,多數以癌細胞為測試平台之研究指出,丹參酮對於多種癌細胞具有抑制或毒殺性。例如丹參酮可以對抗人類乳癌 (Wang, et al., 2005)、非小型細胞肺腺癌細胞株(Lee, et al., 2008);抑制小鼠 P388 淋巴細胞性白血病(Mosaddik 2003)、人類肝癌 (Wang, et al., 1996a; Tang, et al., 2003; Tang, et al., 2003; Yuan, et al., 2004; Zhong, et al., 2007)、非小型細胞肺癌(Lee, et al., 2008)、與前列腺癌細胞株(Gong, et al., 2010)的增殖生長;誘導人類肝癌、前髓細胞性白血病 (Tang, et al., 2003; Tang, et al., 2003; Yuan, et al., 2004)、(HL60 細胞)紅白血病 (K562 細胞) (Sung, et al., 1999; Yoon, et al., 1999)、和鼻咽癌細胞株(Yuan, et al., 2002)的凋亡;而且誘導人類白血病 (Liang, et al., 2000; Wu, et al., 2002; Wang 2003)、子宮頸癌細胞株(黃光琦等, 1996)的分化。除了抑制人腦膠質瘤 (Wang, et al., 2007; Su, et al., 2008)、大腸癌細胞株(Su, et al., 2008)之生長,也會增加其凋亡率。一些活體研究的結果也顯示出丹參酮 IIA 的抗癌活性:例如以腹腔或皮下注射對付小鼠肝癌 (Wang, et al., 1996b)、以皮下注射對付人類乳癌 (Wang, et al., 2005)、以口服對付人類前列腺癌 (Gong, et al., 2010)、以腹腔注射對付人類乳癌(張欣等, 2010)、非小型細胞肺癌 (Lee, et al., 2008)等。

比較令人關心的是,丹參酮在臨床方面的進展。雖然,丹參酮對一般性化膿性感染、五官感染、痤瘡以及婦科等疾病都有顯著治療成效的案例報導(王忠永、邱會芬, 2001),仍有學者認為這些臨床的結果可能在研究設計方面失之嚴謹,

例如，缺乏安慰劑的對照組(Chen, *et al.*, 2007)。另有學者認為，一些早期的結果，可能會因萃取技術未臻成熟而使藥物成分不一而結果無法重複。據藥品說明，丹參酮臨床使用劑量相當高，每天約 3~4 克，這與體外的實驗結果並不相稱。目前上市的丹參酮粉劑膠囊主要成分為隱丹參酮，也只宣稱對痤瘡有效。原因有待從藥物動力學的角度加以探討。丹參酮難以溶於水的特性是作為上市藥品的障礙，水溶性磺酸鈉丹參酮 IIA 劑型是針對此問題所作的改良。臨床上，對 108 例心電圖異常的冠心病患者的臨床雙盲觀察顯示，以每天 80 毫克劑量之磺酸鈉丹參酮 IIA 靜脈注射方式給於心絞痛患者投藥，可以看到症狀改善、心電圖變化、輕度降壓、和降低血漿粘度之效果，總有效率達到 86%，治療胸悶有效率 93.1%，改善心電圖異常有效率 54.7%，且對患者的血象、肝臟、腎臟均無影響，副作用極小(Anonymous, 1984; Ji, *et al.*, 2000; Adams, *et al.*, 2006)。可惜，丹參酮 IIA 磺酸鈉抗癌能力卻下降許多。因此，並不能滿足抗癌活性的期待。

四、丹參酮藥物代謝動力學與開發瓶頸

有關丹參成分之藥理和生理活性之研究文獻之數量多，內容也很廣泛。但關於它的代謝動力學，亦即生物體對它的吸收、分佈、生物轉換、排泄之研究則相對較少。以上兩項主要研究，決定藥物進入臨床或上市成品之開發。丹參之水溶性萃取物之生體可使用率很高，因此，容易開發成商品上市。相反的是脂溶性成分之生體可使用率很低。丹參酮是屬於脂溶性的化合物，若以粉末劑型口服，因無法容於消化液而難以被吸收；因此，必須依靠脂類或介面活性劑當作介質，以便被消化系統吸收。經過適當媒介攜帶的丹參酮，因為是小分子，進入消化道也能容易穿透腸壁細胞膜。可惜進入消化系統後，卻被消化系統以外異物 (Xenobiotics) 對待，而以解毒程式處理。因此，生體可使用率很低。以丹參酮 IIA 為例，它在大鼠的口服生體可利用率只有 2.9-3.4%(Yu, *et al.*, 2007a)。解毒程式的第一道步驟是P-醣蛋白 (P-glycoprotein)，位於小腸管腔上皮細胞 (纖毛細胞) 的表膜頂面 (Apical surface)，是一個大分子細胞膜蛋白，屬於「連結ATP套組」一族。丹參酮類進入腸道，滲入上皮細胞後，立刻被P-醣蛋白運出細胞外的腸腔，和沒有進入腸壁細胞的丹參酮，隨著糞便排出體外(Yu, *et al.*, 2007a; Yu, *et al.*, 2007b; Bi, *et al.*, 2008; Li, *et al.*, 2008)，未被排出的丹參酮IIA，在小腸細胞中隨即被「NAD (P) H依賴型醌還原酶」(NQO1) 將兩個雙鍵氧分子還原成兩個羥的兒茶酚。它是一個代謝過程的中間產物，非常不穩定。旋即藉由UGT1A1醣素在羥基上加以葡萄糖醛酸化，經此作用後的產物水溶性變高，除藥理或生理活性則減低不少外，也被送入血液中藉由腎臟排除。腸道是丹參酮的代謝和排泄的主要途徑，也是首度效應 (First pass effect) 主要發生的地方。腸細胞裡沒有被排除和代謝的丹參酮可以進入血液中，大部分 (99.2%) 會與血漿蛋白高度結合，其中以脂蛋白為主要粘結劑(Hao, *et al.*, 2006) (77.5%)。結合之後可能因此暫時失去藥理活性。血液裡的丹參酮隨著循環作用分布到各組織，一經分布後，移除則

較為緩慢。組織分佈主要以消化道為多，肺和肝則居其次(Bi, *et al.*, 2007)。進入肝臟的丹參酮可能還會被代謝，丹參酮IIA在大鼠肝微粒體內可以被代謝成三個含羧化之代謝產物，即丹參酮IIB、Hydroxytanshinone IIA、和Przewaquinone。這些代謝可能是由細胞色素P450氧化酵素作用的結果(Li, *et al.*, 2006)。另外，大鼠口服丹參酮IIA後，研磨其腸道並分析其代謝產物，可以鑑定出丹參酮IIA之葡萄糖醛酸兒茶酚及其另一異構物、脫氫丹參酮IIA和它的兩個葡萄糖醛酸兒茶酚等五種水溶性化合物(Hao, *et al.*, 2007)。同樣的，它們都失去活性且進入血液而排出體外。進入肝臟的丹參酮也可能走入膽囊，被它的P-醣蛋白的排出，隨著膽汁進入腸道而排出體外。總而言之，腸道對丹參酮的排出和代謝是造成丹參酮低生體可使用率的原因。這個缺憾，也成為開發丹參酮成為口服保健食品或藥品的主要障礙。

五、丹參酮口服生物可使用率之改良

如以上分析指出，單參親脂性成分之低口服生物可使用率，主要可以歸納為「低水溶性」、「易被排出」和「易被代謝」三項。低水溶性直接影響藥物被吸收，針對此問題，丹參酮 IIA 曾被修飾為磺酸化丹參酮 IIA 之化合物已如前述，水溶性的確增加，但抗癌性則減低不少。不過，另一化學合成之乙醯丹參酮 IIA 最近被發現，它與丹參酮 IIA 比較，除具較強之水溶性外，對各種癌細胞之凋亡活性 (Apoptotic activity) 也較強，不但如此，經腹腔注射投藥於小鼠之活體實驗，也展現出抑制人類乳癌細胞之效果(Tian, *et al.*, 2010)。然而它的口服效果和藥物代謝動力學仍未見報導。

張欣等(2010)曾以「自微乳化藥物傳遞系統」(Self-microemulsifying drug delivery system, 簡稱 SMEDDS) 來增加丹參酮 IIA 之溶解性。該系統主要由介面活性劑/共介面活性劑/油酯構成，混和丹參酮 IIA 後，經口服入腸胃道內，可以自發形成微小顆粒(約 100nm) 乳狀之「水包油」懸浮液。這種設計可以增加藥物之穩定性、溶解度、被吸收率。因為顆粒小，所以容易分佈在消化道裡面並被吸收。研究結果顯示，經此系統灌食大鼠給藥後，血漿丹參酮 IIA 的濃度隨時間變化之曲線下面積 (AUC, Area under concentration) 可以增加至 2.5 倍。雖然倍數並不高，但已經是一項啟蒙性的研究。另外，一種固液奈米顆粒 Solid lipid nanoparticles (SLNs)的技術也被用來裝載丹參酮，藉以增加其水溶性。這項研究證實，經餵食大鼠之後所測得的血漿最高濃度值，可以增加 1.86 ~ 2.05 倍(Hu, *et al.*, 2010)，算來並不高。

「自微乳化藥物傳遞系統」和「固液奈米顆粒」兩個方法所增加的生體可使用率都不高。可能的原因，除了技術以外，就是忽略了 P 醣蛋白對丹參酮的排出作用。排出作用對丹參酮之吸收的確不利，但如能抑制 P 醣蛋白的作用應可減少藥物的排出率。其實，這項策略在其他藥物早已被證實。舉例來說，P 醣蛋白抑制劑 KR30031 與抗癌藥物「太平洋紫杉醇」共同投藥在大鼠，可以提高 8.9 倍的口服生物可使用率(Woo, *et al.*, 2003)；而一些天然的植物黃酮類(flavonoids)如：鷹

嘴豆芽素 A (Biochanin A)，桑色素(Morin)，根皮素(Phloretin)，水飛薊素(Silymarin) 也被發現具有抑制 P 蛋白抑制的功能(Zhang and Morris, 2003) ，至於這些抑制劑是否可以用來增加丹參酮的口服生物可使用率，目前雖未見相關的文獻報導，仍值得進一步探討。

丹參酮的水溶性和 P 醣蛋白排出率如果能被克服，仍有一項丹參酮被葡萄糖醛酸化的代謝問題能待突破。就個人對相關文獻之蒐集，仍未見有人針對這問題加以探討。但在一篇報導中，銀杏(*Ginkgo biloba*)萃取物可以抑制小腸和肝臟的葡萄糖醛酸作用(Mohamed and Frye 2010)。這些抽取物如能用來抑制丹參酮被葡萄糖醛酸化，將可以提升丹參酮的口服生物可使用率。

從以上看來，解決丹參酮的低口服生物可使用率，要從多方面著手，而且建議要回歸到複方的調劑方式。現今傳統的複方不同的重點在於，現代複方根據分子機制設計，目標也較為具體明確。傳統的藥書將丹參歸納為「君」藥。若能配合劑型的設計、加上 P 醣蛋白及代謝抑制的化合物或植物抽取物作為藥引，也許可以進一步搭配成複方，發揮「臣」、「佐」、「使」的作用，提高丹參酮的生體可使用率。

六、參考文獻

- 1.中尾萬三，福島忠勝 1934 漢藥丹參成份研究 藥學雜誌 54(9): 844.
- 2.王忠永，邱會芬 2001 丹參酮對痤瘡患者血清性激素水平的影響及臨床療效觀察 中國醫師雜誌 3(4):311-312。
- 3.汪芸 2010 丹酚酸 B 對心腦血管疾病藥理作用的研究進展 35: 4634-4637。
- 4.張欣，張蒲蓉，陳潔，呂青 2010 丹參酮 II A 對乳腺癌抑制作用的體內實驗研究 四川大學學報(醫學版) 41(1):62-7。
- 5.湛月娥 2007 丹酚酸 B 藥理作用的研究進展 華南國防醫學雜誌 21(2): 37-41。
- 6.黃光琦，袁淑蘭，周宏遠 1996 丹參酮誘導人宮頸癌 ME180 細胞的分化 中國藥理學與毒理學雜誌 10(4): 285-289。
- 7.無名氏 丹參的主要化学成分、药理作用和功效。
(<http://www.ncagri.gov.cn/expert/danshen/me0006.htm>)
- 8.丹參酮的作用
(http://www.zhong-yao.net/ys/gj/_xu/2010/0929/241536.html.)
- 9.Adams, J. D., R. Wang, J. Yang & E. J. Lien (2006) Preclinical and clinical examinations of *Salvia miltiorrhiza* and its tanshinones in ischemic conditions. *Chin Med*, 1, 3.
- 10.Annonymous (1984) Therapeutic effect of sodium tanshinone IIA sulfonate in patients with coronary heart disease. A double blind study. Shanghai Cooperative Group for the Study of Tanshinone IIA. *J Tradit Chin Med*, 4, 20-4.
- 11.Bi, H. C., F. C. Law, G. P. Zhong, C. S. Xu, Y. Pan, L. Ding, X. Chen, L. Z. Zhao, Q. Xu & M. Huang (2007) Study of tanshinone IIA tissue distribution in rat by

- liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Biomed Chromatogr*, 21, 473-9.
12. Bi, H. C., Z. Zuo, X. Chen, C. S. Xu, Y. Y. Wen, H. Y. Sun, L. Z. Zhao, Y. Pan, Y. Deng, P. Q. Liu, L. Q. Gu, Z. Y. Huang, S. F. Zhou & M. Huang (2008) Preclinical factors affecting the pharmacokinetic behaviour of tanshinone IIA, an investigational new drug isolated from *Salvia miltiorrhiza* for the treatment of ischaemic heart diseases. *Xenobiotica*, 38, 185-222.
 13. Chang, P. N., J. C. Mao, S. H. Huang, L. Ning, Z. J. Wang, T. On, W. Duan & Y. Z. Zhu (2006) Analysis of cardioprotective effects using purified *Salvia miltiorrhiza* extract on isolated rat hearts. *J Pharmacol Sci*, 101, 245-9.
 14. Chen, T. H., Y. T. Hsu, C. H. Chen, S. H. Kao & H. M. Lee (2007a) Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* induces heme oxygenase-1 expression and inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide expression in RAW 264.7 cells. *Mitochondrion*, 7, 101-5.
 15. Chen, X., Z. W. Zhou, C. C. Xue, X. X. Li & S. F. Zhou (2007b) Role of P-glycoprotein in restricting the brain penetration of tanshinone IIA, a major active constituent from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, across the blood-brain barrier. *Xenobiotica*, 37, 635-78.
 16. Cheng, T. O. (2006a) Danshen: a popular chinese cardiac herbal drug. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1498; author reply 1499-500.
 17. Cheng, T. O. (2006b) Danshen: what every cardiologist should know about this Chinese herbal drug. *Int J Cardiol*, 110, 411-2.
 18. Gong, Y., Y. Li, Y. Lu, L. Li, H. Abdolmaleky, G. L. Blackburn & J. R. Zhou (2010) Bioactive tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* inhibit the growth of prostate cancer cells in vitro and in mice. *Int J Cancer*.
 19. Hao, H., G. Wang, N. Cui, J. Li, L. Xie & Z. Ding (2006) Pharmacokinetics, absorption and tissue distribution of tanshinone IIA solid dispersion. *Planta Med*, 72, 1311-7.
 20. Hao, H., G. Wang, N. Cui, J. Li, L. Xie & Z. Ding (2007) Identification of a novel intestinal first pass metabolic pathway: NQO1 mediated quinone reduction and subsequent glucuronidation. *Curr Drug Metab*, 8, 137-49.
 21. Hu, L., Q. Xing, J. Meng & C. Shang (2010) Preparation and enhanced oral bioavailability of cryptotanshinone-loaded solid lipid nanoparticles. *AAPS PharmSciTech*, 11, 582-7.
 22. Huang, K. J., H. Wang, W. Z. Xie & H. S. Zhang (2007) Investigation of the effect of tanshinone IIA on nitric oxide production in human vascular endothelial cells by fluorescence imaging. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 68, 1180-6.
 23. Imanshahidi, M. & H. Hosseinzadeh (2006) The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. *Phytother Res*, 20, 427-37.
 24. Jang, S. I., S. I. Jeong, K. J. Kim, H. J. Kim, H. H. Yu, R. Park, H. M. Kim & Y. O. You (2003) Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* inhibits inducible nitric oxide synthase expression and production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in

- activated RAW 264.7 cells. *Planta Med*, 69, 1057-9.
25. Jang, S. I., H. J. Kim, Y. J. Kim, S. I. Jeong & Y. O. You (2006) Tanshinone IIA inhibits LPS-induced NF-kappaB activation in RAW 264.7 cells: possible involvement of the NIK-IKK, ERK1/2, p38 and JNK pathways. *Eur J Pharmacol*, 542, 1-7.
 26. Ji, X. Y., B. K. Tan & Y. Z. Zhu (2000) *Salvia miltiorrhiza* and ischemic diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 21, 1089-94.
 27. Kim, D. H., S. J. Jeon, J. W. Jung, S. Lee, B. H. Yoon, B. Y. Shin, K. H. Son, J. H. Cheong, Y. S. Kim, S. S. Kang, K. H. Ko & J. H. Ryu (2007) Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice. *Eur J Pharmacol*, 574, 140-7.
 28. Lam, B. Y., A. C. Lo, X. Sun, H. W. Luo, S. K. Chung & N. J. Sucher (2003) Neuroprotective effects of tanshinones in transient focal cerebral ischemia in mice. *Phytomedicine*, 10, 286-91.
 29. Lee, C. Y., H. F. Sher, H. W. Chen, C. C. Liu, C. H. Chen, C. S. Lin, P. C. Yang, H. S. Tsay & J. J. Chen (2008) Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 7, 3527-38.
 30. Lee, S. Y., D. Y. Choi & E. R. Woo (2005) Inhibition of osteoclast differentiation by tanshinones from the root of *Salvia miltiorrhiza bunge*. *Arch Pharm Res*, 28, 909-13.
 31. Li, P., G. J. Wang, J. Li, H. P. Hao & C. N. Zheng (2006) Identification of tanshinone IIA metabolites in rat liver microsomes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1104, 366-9.
 32. Li, X. X., Z. W. Zhou & S. F. Zhou (2008) Role of P-glycoprotein in the transport of tanshinone I, one active triterpenoid from *Salvia miltiorrhiza*. *Drug Metab Lett*, 2, 223-30.
 33. Liang, Y., Y. Yang, S. Yuan, T. Liu, Y. Jia, C. Xu, T. Niu, H. Qin & P. Qin (2000) [Terminal differentiation of human acute promyelocytic leukemia (APL) cells induced by Tanshinone II A in primary culture]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 31, 207-10.
 34. Mei, Z., F. Zhang, L. Tao, W. Zheng, Y. Cao, Z. Wang, S. Tang, K. Le, S. Chen, R. Pi & P. Liu (2009) 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. *Neurosci Lett*, 452, 90-5.
 35. Mohamed, M. F. & R. F. Frye (2010) Inhibition of intestinal and hepatic glucuronidation of mycophenolic acid by *Ginkgo biloba* extract and flavonoids. *Drug Metab Dispos*, 38, 270-5.
 36. Mosaddik, M. A. (2003) In vitro cytotoxicity of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza Bunge* against P388 lymphocytic leukemia cells. *Phytomedicine*, 10, 682-5.
 37. Read, T. J. K. a. G. (1961) 1008. Tanshinones. Part I. The synthesis of an isomer of tanshinone-I. *J. Chem. Soc.*, 5090-5094.

38. Ren, Z. H., Y. H. Tong, W. Xu, J. Ma & Y. Chen (2010) Tanshinone II A attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression. *Phytomedicine*, 17, 212-8.
39. Su, C. C., G. W. Chen, J. C. Kang & M. H. Chan (2008) Growth inhibition and apoptosis induction by tanshinone IIA in human colon adenocarcinoma cells. *Planta Med*, 74, 1357-62.
40. Sung, H. J., S. M. Choi, Y. Yoon & K. S. An (1999) Tanshinone IIA, an ingredient of *Salvia miltiorrhiza* BUNGE, induces apoptosis in human leukemia cell lines through the activation of caspase-3. *Exp Mol Med*, 31, 174-8.
41. Sze, F. K., F. F. Yeung, E. Wong & J. Lau (2005) Does Danshen improve disability after acute ischaemic stroke? *Acta Neurol Scand*, 111, 118-25.
42. Tang, F., X. Wu, T. Wang, P. Wang, R. Li, H. Zhang, J. Gao, S. Chen, L. Bao, H. Huang & P. Liu (2007) Tanshinone II A attenuates atherosclerotic calcification in rat model by inhibition of oxidative stress. *Vascul Pharmacol*, 46, 427-38.
43. Tang, Z., Y. Tang & L. Fu (2003a) Growth inhibition and apoptosis induction in human hepatoma cells by tanshinone II A. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 23, 166-8, 172.
44. Tang, Z. Z., Y. Tang & L. B. Fu (2003b) [Effect of tanshinone IIA on the growth behavior of human hepatoma cell line BEL-7402 in vitro and its mechanism]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 23, 595-7, 601.
45. Tian, H. L., T. Yu, N. N. Xu, C. Feng, L. Y. Zhou, H. W. Luo, D. C. Chang, X. F. Le & K. Q. Luo (2010) A novel compound modified from tanshinone inhibits tumor growth in vivo via activation of the intrinsic apoptotic pathway. *Cancer Lett*, 297, 18-30.
46. Wang, J., X. Wang, S. Jiang, S. Yuan, P. Lin, J. Zhang, Y. Lu, Q. Wang, Z. Xiong, Y. Wu, J. Ren & H. Yang (2007) Growth inhibition and induction of apoptosis and differentiation of tanshinone IIA in human glioma cells. *J Neurooncol*, 82, 11-21.
47. Wang, L., Z. Y. Xiong & G. Wang (2004) [Systematic assessment on randomized controlled trials for treatment of stable angina pectoris by compound salvia pellet]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 24, 500-4.
48. Wang, X., Y. Wei, S. Yuan, G. Liu, Y. Lu, J. Zhang & W. Wang (2005) Potential anticancer activity of tanshinone IIA against human breast cancer. *Int J Cancer*, 116, 799-807.
49. Wang, X., S. Yuan, R. Huang & Y. Song (1996a) [An observation of the effect of tanshinone on cancer cell proliferation by Brdu and PCNA labeling]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 27, 388-91.
50. Wang, X., S. Yuan & C. Wang (1996b) [A preliminary study of the anti-cancer effect of tanshinone on hepatic carcinoma and its mechanism of action in mice]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 18, 412-4.
51. Wang, Z. Y. (2003) Ham-Wasserman lecture: treatment of acute leukemia by inducing differentiation and apoptosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 1-13.

52. Woo, J. S., C. H. Lee, C. K. Shim & S. J. Hwang (2003) Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the P-glycoprotein inhibitor KR30031. *Pharm Res*, 20, 24-30.
53. Wu, B., M. Liu & S. Zhang (2004) Dan Shen agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004295.
54. Wu, Y., Y. Yang, W. Meng, Y. Li, Y. Jia & T. Liu (2002) [Study on the differentiation of K562 cell-line induced by Tanshinone II A]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 33, 80-3.
55. Xia, W. J., M. Yang, T. F. Fok, K. Li, W. Y. Chan, P. C. Ng, H. K. Ng, K. W. Chik, C. C. Wang, G. J. Gu, K. S. Woo & K. P. Fung (2005) Partial neuroprotective effect of pretreatment with tanshinone IIA on neonatal hypoxia-ischemia brain damage. *Pediatr Res*, 58, 784-90.
56. Yang, L. J., C. J. Jeng, H. N. Kung, C. C. Chang, A. G. Wang, G. Y. Chau, M. J. Don & Y. P. Chau (2005) Tanshinone IIA isolated from *Salvia miltiorrhiza* elicits the cell death of human endothelial cells. *J Biomed Sci*, 12, 347-61.
57. Yoon, Y., Y. O. Kim, W. K. Jeon, H. J. Park & H. J. Sung (1999) Tanshinone IIA isolated from *Salvia miltiorrhiza* BUNGE induced apoptosis in HL60 human premyelocytic leukemia cell line. *J Ethnopharmacol*, 68, 121-7.
58. Yu, X. Y., S. G. Lin, X. Chen, Z. W. Zhou, J. Liang, W. Duan, B. Chowbay, J. Y. Wen, E. Chan, J. Cao, C. G. Li & S. F. Zhou (2007a) Transport of cryptotanshinone, a major active triterpenoid in *Salvia miltiorrhiza* Bunge widely used in the treatment of stroke and Alzheimer's disease, across the blood-brain barrier. *Curr Drug Metab*, 8, 365-78.
59. Yu, X. Y., S. G. Lin, Z. W. Zhou, X. Chen, J. Liang, P. Q. Liu, W. Duan, B. Chowbay, J. Y. Wen, C. G. Li & S. F. Zhou (2007b) Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Curr Drug Metab*, 8, 325-40.
60. Yuan, S., Y. Wang, X. Chen, Y. Song & Y. Yang (2002) [A study on apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cell line induced by Tanshinone II A and its molecular mechanism]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 33, 84-6, 90.
61. Yuan, S. L., Y. Q. Wei, X. J. Wang, F. Xiao, S. F. Li & J. Zhang (2004) Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone II-A on human hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*, 10, 2024-8.
62. Zhang, H. S. & S. Q. Wang (2007) Nrf2 is involved in the effect of tanshinone IIA on intracellular redox status in human aortic smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol*, 73, 1358-66.
63. Zhang, S. & M. E. Morris (2003) Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. *J Pharmacol Exp Ther*, 304, 1258-67.
64. Zhao, B. L., W. Jiang, Y. Zhao, J. W. Hou & W. J. Xin (1996) Scavenging effects of *salvia miltiorrhiza* on free radicals and its protection for myocardial mitochondrial membranes from ischemia-reperfusion injury. *Biochem Mol Biol Int*, 38, 1171-82.

65. Zhong, Z. H., W. G. Chen, Y. H. Liu, Q. X. Li & Y. Qiu (2007) [Inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human hepatoma cell line HepG2 by tanshione IIA]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 32, 99-103.
66. Zhou, L., Z. Zuo & M. S. Chow (2005) Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *J Clin Pharmacol*, 45, 1345-59.
67. Zhu, Y.-P. (1998) Chinese Materia Medica. Chemistry, Pharmacology and Applications. *Harwood Academic Publishers*, ISBN 90-5702-285-0 706 pp.

七、致謝

本文承行政院農委會農糧署之經費支持[計畫編號: 99 農科-3.1.3-糧-Z1(8)]、花蓮區農業改良場之合作，以及林珏羽、蔡宗霖兩位同學整理文稿之協助。在此一併致謝。

Pharmacological and Physiological Activities of Danshen Extracts

Yin-Jeh Tzeng¹, Chueh-Yu Lin², Tung-Wu Chang³,
Dah-Pyng Shung⁴, Peng Huang⁵

Department of Molecular Biology and Human Genetics, Tzu-Chi University¹
Graduate Institute of Medical Science, Tzu-Chi University²
Associate Researcher of Hualien District Agricultural Research and Extension Station,
Council of Agriculture, Executive Yuan, R. O. C.³
Chief of Hualien District Agricultural Research and Extension Station,
Council of Agriculture, Executive Yuan, R. O. C.⁴
Director of Hualien District Agricultural Research and Extension Station,
Council of Agriculture, Executive Yuan, R. O. C.⁵

Abstract

Danshen *Salvia miltiorrhiza* Bunge, a traditional herb medicine of multi-function, is commonly used in Eastern Asia. Oral administration of water decoction of Danshen dried root has a variety of health benefits for removing blood stasis, relieving pain, promoting blood circulation, emmenagogue, and anti-depression. The main components of Danshen can be classified into water-soluble phenolic acids represented by salvianolic acid B and lipophilic diterpenoid quinones with the main ingredient tanshinone IIA. Pre-clinical studies have revealed that water-soluble extracts of Danshen have multiple protective effects on the cardiovascular, brain, liver and other organs; the lipophilic extracts are useful to maintain heart health and have anti-cancer, anti-bacterial and anti-inflammatory activities. The former has been developed as herb medicaments, while the latter have the problem of poor oral bioavailability owing to low water-solubility, easy efflux by the P glycoprotein, and glucuronidative metabolism among others. So far it is difficult to develop the lipophilic extracts as health food or clinical medication. A synthesized compound modified from tanshinone IIA, sodium tanshinone IIA sulfonate has been developed for cardiovascular disease treatment, however, its anti-cancer activity declines. In this review the pharmacological and physiological studies of Danshen extracts were described, moreover, the possible way of improving the oral bioavailability by means of mixing selective medical plants was suggested.

Key words: Danshen, pharmacological and physiological activities, pharmacokinetics