丹参及其活性成分抗胃癌的作用机制及临床研究进展*

施艾每[1]，要莹莹[1]，孙宏新[2]

1. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000

摘要：丹参作为临床常用的活血化瘀中药，能够有效改善胃癌的“血瘀”病理状态，并发挥抗肿瘤作用。丹参酮类及丹酚酸类是丹参抗胃癌的主要活性成分，可通过抑制细胞增殖、阻碍侵袭迁移、促进细胞凋亡、诱导自噬、影响肿瘤血管生成、抑制 COX－2/PGE2 通路以及逆转肿瘤化疗耐药等多种机制抑制胃癌进展。此外，丹参的中成药及复方制剂可改善胃癌患者血液高凝状态、预防血栓形成，与化疗联用具有增效减毒的作用，且能够治疗癌前病变，从而预防胃癌的发生。目前，丹参抗胃癌研究已取得一定进展，但机制尚未完全阐明。现有研究多集中于丹参酮ⅡA，其他活性成分的抗肿瘤作用及机制仍缺乏系统性探索。在临床应用中，需进一步明确丹参与化疗药物的配伍比例、其疗效与胃癌分期及病理类型之间的联系，加强大样本随机对照临床试验。未来应深入阐释丹参及其有效成分抗胃癌的作用机制，促进基础研究向临床应用的转化。同时，借助现代医学知识和科技手段继续开发丹参资源、研发抗肿瘤新药亦具有广阔的研究前景。

关键词：丹参；胃癌；丹参酮ⅡA；丹酚酸

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.11.374

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)11－2377－09

Action Mechanism and Clinical Research Progress of Danshen (Salvia) and Its Active Ingredients in Anti－gastric Cancer

SHI Aimei[1], YAO Yingying[1], SUN Hongxin[2]

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The First Affiliated hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: As a commonly used traditional Chinese medicine for blood stasis and blood stasis, Danshen (Salvia) can effectively improve the pathological state of gastric cancer and play an anti－tumor role. Danshinone and salvianolic acid are the main active ingredients of Danshen in anti－gastric cancer, which can inhibit the progression of gastric cancer by inhibiting cell proliferation, hindering invasion and migration, promoting apoptosis, inducing autophagy, affecting tumor angiogenesis, inhibiting COX－2/PGE2 pathway, and reversing tumor chemotherapy resistance. In addition, the Chinese patent medicine and compound preparations of Danshen (Salvia) can improve the blood hypercoagulability state of gastric cancer patients, prevent thrombosis, and have the effect of increasing efficiency and reducing toxicity when combined with chemotherapy, and can treat precancerous lesions, thereby preventing the occurrence of gastric cancer. At present, some progress has been made in the study of Danshen against gastric cancer, but the mechanism has not been fully elucidated. Existing studies have mostly focused on tanshinone ⅡA, and the anti－tumor effects and mechanisms of other active ingredients still lack systematic exploration. In clinical application, it is necessary to further clarify the compatibility ratio of Dan in chemotherapy drugs, its efficacy, and the relationship between gastric cancer stage and pathological type and strengthen large sample randomized controlled clinical trials. In the future, it is necessary to deeply explain the mechanism of action of Danshen and its components against gastric cancer, promote the transformation of basic research into clinical application, and at the same time, with the help of modern medical knowledge and scientific and technological means, continue to develop salvia resources and develop new anti－tumor drugs, which also

* **基金项目：**第二批国家中医临床研究基地项目(2019JDZX029)

has broad research prospects.

Key words: Danshen (Salvia); gastric cancer; tanshinone ⅡA; salvianolic acid

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，最新数据显示，其发病率位居全球第 5 位，病死率高居第 3 位。我国胃癌新发病例占全球的 43.94%，死亡病例占全球的 48.62%，在全球范围内均处于较高水平[1]。

由于胃癌早期通常无特异症状，甚至无症状，多数患者确诊时已属晚期，常规治疗方式主要有化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗等[2]，但面临生存率低、体质差、预后不良等挑战[3-4]。中医药治疗胃癌具有提高抗肿瘤疗效、提高免疫力、减轻治疗相关不良反应、延长生存时间以及不良反应小、成本低等优势，日益受到关注[5-6]。中医理论认为，胃癌多因正气亏虚、脏腑功能失调、气机郁滞、痰瘀酿毒久羁而成[7]，属本虚标实之证，治疗应以扶正为基础，辅以理气、化痰、祛瘀、消解癌毒之法。由此可见，“血瘀”伴随着胃癌的发生发展，而“化瘀”则是治疗的重要环节。

丹参为唇形科植物丹参（*Salvia miltiorrhiza Bge.*）的干燥根和根茎，是临床常用的活血化瘀类中药，在我国种植地域广阔，资源丰富[8]。研究表明，丹参是名老中医治疗胃癌血瘀证的核心药物[9]，也是调控胃癌基底膜基因差异表达的高频中药[10]。丹参复方制剂在临床应用中可提高胃癌患者治疗总有效率，减少不良反应，提高生活质量[11]。目前，有关丹参抗胃癌的研究仍较为分散，缺乏系统性总结。本文通过综述丹参及其活性成分在抗胃癌中的作用机制与临床研究进展，以期为该药的深入开发及临床应用提供参考依据。

1　丹参抗胃癌机制研究

丹参具有良好的抗胃癌作用，能够抑制胃癌细胞增殖，并在无毒剂量范围内诱导细胞凋亡。丹参与 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）联用不仅可提高胃癌细胞化疗敏感性，还可显著调节肿瘤组织中 P53、CD44、H-ras、nm23 的蛋白表达，从而协同增强 5-FU 抗胃癌效果[12-13]。卡铂能够诱导大鼠胃肿瘤组织发生细胞凋亡，而丹参在增强卡铂促凋亡作用的同时，可减轻其引起的骨髓抑制及肾功能损伤[14]。此外，丹参还能通过增加细胞内化疗药物浓度逆转胃癌细胞的化疗耐药性[15]。值得一提的是，以丹参为君药的丹参饮加味方是李发枝教授治疗胃癌气滞血瘀证的临床经验方，疗效显著。体外实验表明，该方能够抑制胃癌细胞增殖，改变细胞结构，将细胞阻滞于 G0/G1 期，并调控 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）、B 细胞淋巴瘤-2（B-Cell lymphoma-2，Bcl-2）、BH3 结构域凋亡诱导蛋白（BH3-interacting domain death agonist，Bid）、半胱天冬蛋白酶-9（cysteine-aspartic acid protease-9，Caspase-9）及 Caspase-3 的表达，进而促进细胞凋亡[16]。

2　丹参活性成分抗胃癌机制研究

2.1　丹参抗胃癌的活性成分　目前，丹参中已分离鉴定出 200 余种化学成分，主要包括丹参酮类、丹酚酸类、挥发油类、多糖类、黄酮类、含氮类、内酯类、甾体类等，这些成分具有抗炎、抗恶性肿瘤、抗氧化、抗纤维化、防止凝血、保护脏器等药理活性。其中，丹参酮类和丹酚酸类被视为丹参最重要的活性成分，也是其质量标志物（Q-Marker）筛选的主要大类指标[17-18]。研究发现，丹参酮中的丹参酮ⅡA、丹参酮Ⅰ、二氢丹参酮、隐丹参酮、异隐丹参酮以及丹酚酸中的丹参素，是其发挥抗胃癌作用的主要效应成分，能够抑制胃癌细胞生长，诱导细胞死亡，具有浓度和时间依赖性。丹参酮ⅡA、二氢丹参酮及隐丹参酮在抑制胃癌细胞增殖中的最佳浓度分别为 0.5 mg·L^{-1}、5 μmol·L^{-1}和 100 μmol·L^{-1}，干预 48 h 后抑制率均超过 70%[19-21]；异隐丹参酮在 20 μmol·L^{-1} 浓度下处理胃癌细胞 24 h，抑制率超过 50%[22]；10 mg·L^{-1} 的丹参酮Ⅰ作用于胃癌细胞 24 h，细胞显著凋亡[23]；而丹参素在 100 mg·L^{-1} 浓度下干预 48 h，可使细胞凋亡率达到 52.5%[24]。

2.2　丹参活性成分抗胃癌的作用机制

2.2.1　抑制细胞增殖　癌细胞具有无限增殖的特性，通过阻滞细胞周期可有效抑制癌细胞增殖，从而发挥抗肿瘤作用。完整的细胞周期保障子代细胞遗传的一致性，其中，细胞周期蛋白（Cyclin）和周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）是调控细胞周期系统的核心物质。Cyclin 与 CDK 结合形成异二聚体复合物，可激活 CDK 并进一步活化下

游蛋白表达,实现对细胞周期的精确调控[25]。研究显示,丹参素、丹参酮ⅡA 及隐丹参酮均可下调胃癌细胞 CyclinB1 的表达,干扰其与 CDK1 的结合,将细胞阻滞于 G2/M 期,抑制细胞增殖[26-28];异隐丹参酮可降低 Cyclin D1 表达,将细胞阻滞于 G0/G1 期,并以浓度依赖性的方式影响胃癌细胞增殖活性[22];隐丹参酮通过干预 Wnt/β-catenin 信号通路抑制 Cyclin D1 表达,从而抑制细胞增殖[29]。此外,丹参酮ⅡA 对胃癌荷瘤裸鼠的瘤体具有明显抑制作用,高剂量组还可延长裸鼠生存时间,生存延长率达 62.23%[30];丹参酮ⅡA(30 mg·kg^{-1})与芹菜素(60 mg·kg^{-1})联用的抑瘤效果与环磷酰胺(30 mg·kg^{-1})相当,且不良反应较小[31];隐丹参酮亦能有效抑制胃癌裸鼠移植瘤的生长,且未表现出明显的脏器及血液毒性[28]。

2.2.2　阻碍细胞侵袭和迁移　细胞侵袭和迁移是肿瘤进展的重要特征,抑制上述过程是恶性肿瘤治疗的关键策略之一。E-cadherin 负责维持细胞间同质性黏附,而 CD44v6 参与异质性黏附;丹参酮ⅡA 处理胃癌细胞后,可下调 CD44v6 表达并上调 E-cadherin 表达,两者虽呈负相关,却可协同抑制肿瘤细胞侵袭和转移[32]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)为蛋白水解酶,可降解基质蛋白,破坏肿瘤细胞与细胞外基质形成的组织学屏障,促进肿瘤细胞侵袭和迁移。研究表明,丹参酮ⅡA 和二氢丹参酮均能抑制基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)、MMP-9 表达,其中丹参酮ⅡA 还可抑制 MMP-7 水平,并上调金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2,TIMP-2)表达,以阻碍细胞迁移和侵袭;Hedgehog 通路能够促进 MMP-2、MMP-9 表达,而二氢丹参酮可下调 Gli1 基因表达,上调 HHIP 蛋白水平,抑制该通路活性,应是其抑制胃癌转移的重要原因[20,33-34]。整合素 β1 介导肿瘤细胞与细胞外基质的黏附,促进肿瘤生长与浸润,丹参酮ⅡA 能够抑制整合素 β1 在胃癌细胞的表达[34]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori,Hp)感染与胃癌发生关系密切,其毒力因子细胞毒素相关基因 A(cytotoxin-associated gene A,CagA)蛋白为 Hp 致病的核心因素,可使胃癌 AGS 细胞中 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(Src Homology 2 domain-containing Protein-tyrosine Phosphatase,SHP2)磷酸化,进而增强细胞生长及转移能力。隐丹参酮虽不直接影响 CagA 表达,但能够降低 SHP2 及其磷酸化 SHP2 蛋白的表达[35]。此外,隐丹参酮还可诱导 miR-124 表达,抑制 PKM2,干扰有氧糖酵解过程,从而抑制胃癌细胞的增殖和转移[36]。

2.2.3　促进细胞凋亡　细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种,主要包括内源性和外源性信号途径。研究表明,丹参促进胃癌细胞凋亡主要受内源性途径调控。体外实验发现,丹参酮Ⅰ可通过激活 p53 蛋白产生转录因子,进而激活 Bax 基因,并下调 Bcl-2、c-Myc 基因,从而诱导胃癌细胞凋亡。丹参酮ⅡA 可诱导 Bax、PARP、Caspase-3 和 Cyt C 表达,降低 Bcl 水平,促进凋亡小体形成,导致细胞凋亡;该成分还能抑制 hTert 基因表达,下调端粒酶活性,影响凋亡,并通过作用于 Tyr705 位点抑制 STAT3 磷酸化,促进凋亡[37-38]。丹参素不仅可调控 p53、Cyt C、Bax、BCL-2 等凋亡相关蛋白表达[24],还能增强 Caspase-3 和 Caspase-6 活性,引起细胞结构解体并诱发凋亡[26]。二氢丹参酮可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3β 信号通路(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/glycogen synthase kinase 3 beta signaling pathway,PI3K/AKT/GSK-3β)信号通路活性,调控 PUMA、STAT3、叉头框转录因子 O3(forkhead box protein O3,FoxO3)和 p53 等凋亡相关基因的表达,进而促进细胞凋亡[39-40]。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1,HIF-1)是细胞适应低氧或缺氧环境的重要因子,与胃癌患者总生存率呈负相关。二氢丹参酮Ⅰ在胃癌细胞中诱导活性氧生成,介导氧化应激反应:一方面,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase b/mammalian target of rapamycin signaling pathway,PI3K/AKT/mTOR)信号通路,促进 Caspase-8 和 Caspase-3 表达[41];另一方面,破坏缺氧微环境,抑制 HIF-1 和一氧化氮合酶 2(Nitric Oxide synthase 2,NOS2)的表达,调控过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf-2)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的表达,削弱细胞抗氧化能力,诱使胃癌细胞发生氧化应激引起凋亡[42]。隐丹参酮可

促使胃癌细胞内活性氧累积并介导丝裂原活化蛋白激酶信号通路(mitogen - activated protein kinase signaling pathway,MAPK)、AKT 及信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路的发生,进而促进 Bax、p53、Bad 和 Caspase - 3 蛋白表达,抑制 Bcl - 2 蛋白表达,发挥促凋亡作用[43,28]。异隐丹参酮则通过降低 Bcl - 2 表达并提高 p53 表达诱导凋亡[22]。此外,丹参中的活性蛋白成分——丹参凝集素蛋白(SMLP),可显著上调 Bax、Caspase - 9、Caspase - 3 的表达,并剪切 Caspase - 3 的底物 PARP,从而引发细胞凋亡[44]。

2.2.4　诱导细胞自噬　自噬是真核细胞通过溶酶体降解异常蛋白或受损细胞器等胞浆物质的过程,这一过程涉及多基因、多蛋白、多通路的协同调控。其中,Beclin - 1 和磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog,PTEN)既属于抑癌基因,也是自噬调控基因。Beclin - 1 蛋白可在胞质与胞核中穿梭,介导自噬发生[45]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路是细胞中常见的自噬抑制通路,PTEN 可使磷脂酰肌醇 3,4,5 - 三磷酸(PIP3)去磷酸化,抑制该通路活[46]。微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule - associated protein 1a/1b - light chain 3,LC3)是自噬过程中的关键蛋白,存在胞质型(LC3 - Ⅰ)和膜型(LC3 - Ⅱ)两种形式。其中,LC3 - Ⅱ 参与自噬体膜的形成,因此常被视为判断自噬发生及检测自噬活性的标记物[47]。实验研究表明,丹参酮ⅡA 处理胃癌 SGC7901 细胞后,可增加细胞内自噬小体数量,上调 Beclin - 1 和 PTEN 表达,促进 LC3 - Ⅰ向 LC3 - Ⅱ转化,并抑制 PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 信号通路活性,最终诱导胃癌细胞发生自噬[48 - 49]。

2.2.5　影响肿瘤血管生成　血管生成对肿瘤细胞存活至关重要,肿瘤血管将氧气和营养物质输送到肿瘤组织,使其快速生长并扩散到远处。在肿瘤微环境中缺氧或炎症刺激是启动血管生成的开关,而癌细胞分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是肿瘤血管生成的关键性物质。VEGF 既是促血管生成因子,也是血管通透性因子,可促进血管生成及渗漏,但其功能必须同其受体 VEGFR 特异性结合并激活一系列信号转导通路实现[50 - 52]。研究表明,在低氧条件下,丹参酮ⅡA 以浓度依赖的方式抑制 HIF - 1α 和 c - Myc 蛋白的表达。由于 VEGF 的生成和分泌部分依赖于 c - Myc/HIF - 1α 信号途径,丹参酮ⅡA 可能通过该机制抑制肿瘤中 VEGF 的表达[53]。此外,隐丹参酮也能够抑制 VEGF 表达,并呈浓度依赖性减弱其水平,从而阻碍肿瘤血管生成[21,54]。

2.2.6　抑制 COX - 2/PGE2 活性　前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)能够促进胃癌细胞增殖、转移及血管生成[55]。PGE2 的体内合成依赖于多种酶,其中环氧合酶(cyclooxygenase,COX)为其合成过程中的关键酶,包括 COX - 1 和 COX - 2 两种异构体。COX - 1 在多种组织中广泛表达,如胃肠道、肾脏、血小板、血管平滑肌等,其催化产生的 PGE2 主要参与维持正常生理功能,并不直接介导炎症反应;而 COX - 2 在正常条件下低表达或不表达,仅在细胞受到促炎性刺激时才显著上调[56 - 57]。在肿瘤组织中,PGE2 的合成主要受 COX - 2 活性调节[58]。研究发现,在胃癌中 COX - 2 与 PGE2 的表达均升高[57]。COX - 2/PGE2 通路可通过诱导肿瘤细胞过表达 PD - L1,而 PD - L1 与 T 细胞表面的 PD - 1 结合后可保护肿瘤细胞免受 T 细胞杀伤,从而介导免疫逃逸。此外,该通路除调控肿瘤细胞自身的 VEGFR 表达外,还可促进 VEGF 的合成[59]。因此,抑制 COX - 2/PGE2 信号通路不仅可增强 T 细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤作用,还能抑制肿瘤血管生成。研究证实,丹参酮ⅡA 能够抑制胃癌细胞中 COX - 2 的表达,降低细胞上清中 PGE2 的水平,从而减弱 COX - 2/PGE2 通路活性[60],发挥抗肿瘤作用。此外,丹参酮ⅡA 在抑制 COX - 2 表达及活性的同时,并不影响 COX - 1 的表达,因此可避免抑制 COX - 1 所致前列腺素相关生理功能紊乱,减少相应不良反应[61]。

2.2.7　逆转肿瘤化疗耐药　多药耐药性(multidrug resistance,MDR)在肿瘤化疗中比较常见,是指癌细胞对抗癌药物产生交叉耐药性的现象,而这种现象与抗癌药物的结构和作用机制无关[62]。MDR 的形成机制复杂,其中细胞内药物蓄积降低是耐药现象发生的关键机制,而这一机制主要与 ABC 转运蛋白有关。ABC 转运蛋白家族含有 P - 糖蛋白(p - glycoprotein,P - gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance - associated protein,MRP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BCRP)等 49 个蛋

白成员[63]，而丹参能够逆转胃癌化疗耐药，主要与 P－gp、MRP 有关。P－gp 能够转运的分子种类很多，被转运分子的化学特性为弱两亲性，相对疏水，通常含有芳香环和带正电荷的氮原子；而 MRP1 可以运输多种两亲性有机化合物，这些化合物通常含有大的、带负电荷的疏水基团[64]。研究显示，丹参能够逆转胃癌细胞阿霉素耐药性，其逆转机制与丹参同化疗药物竞争性结合 P－gp 有关。丹参与化疗药物竞争性地同 P－gp 结合，作为 P－gp 底物以减少化疗药外排，增加胞内化疗药浓度从而逆转肿瘤细胞化疗耐药[65]。丹参酮ⅡA 通过抑制 MRP1 表达，减少其与阿霉素结合，抑制阿霉素外排，逆转了耐阿霉素胃癌细胞的耐药性[27]。丹参活性成分抗胃癌主要分子机制见图 1。

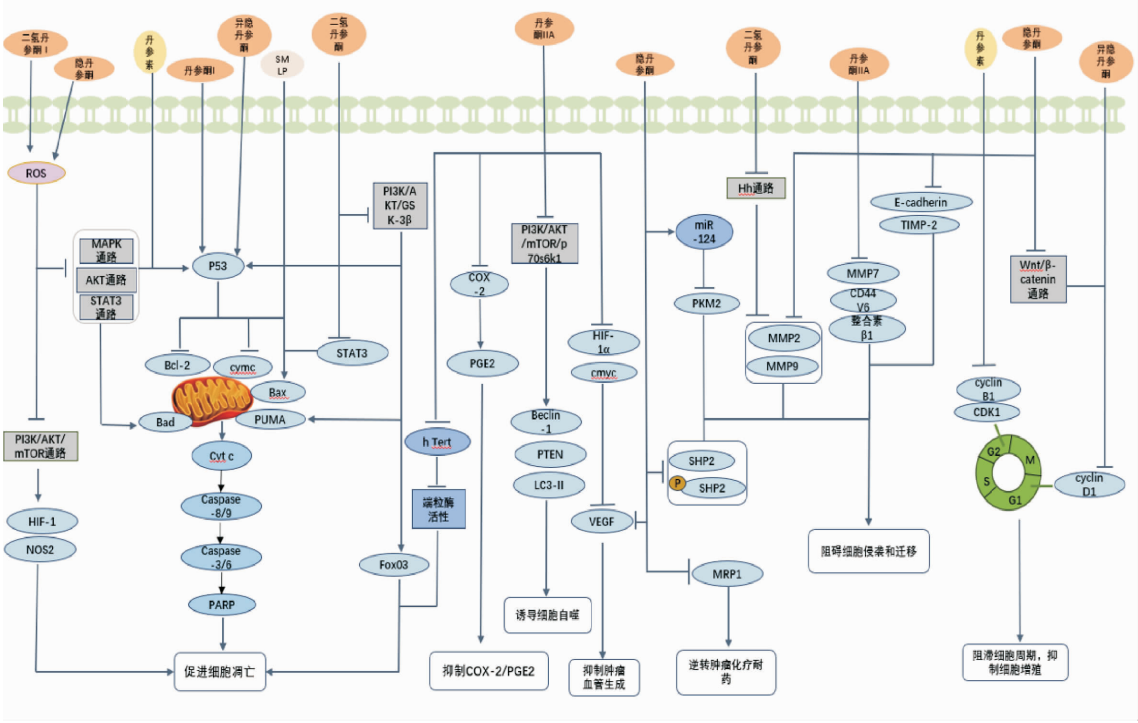


图 1　丹参活性成分抗胃癌作用机制图

3　丹参抗胃癌的临床研究

目前，丹参抗胃癌的活性成分尚未直接用于临床治疗，临床使用的丹参制剂主要为丹参注射液、丹参川芎嗪以及丹参参与组成的复方制剂。诸多临床试验发现，丹参及其复方具有良好抗胃癌疗效。

3.1　改善血液高凝状态　丹参具有活血祛瘀之效，且不损正气，在血瘀证治疗中应用广泛。肿瘤患者普遍存在血液高凝状态，手术创伤与化疗引起的细胞损伤可进一步加剧这一病理状态。在高凝状态下，血液黏度增高，血流灌注异常，易引发局部凝血功能障碍及血栓形成[66－67]。而丹参及其制剂可有效改善血液高凝状态，预防血栓发生。刘俊[68]将胃癌术后患者随机分为对照组和研究组，对照组术后不予抗凝药物，研究组于术后第 1 天起每日给予丹参注射液治疗，连续 7 d。凝血功能指标检测显示，对照组术后 D－二聚体、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间以及血小板计数的异常变化较研究组更为显著，表明丹参注射液可有效预防胃癌患者术后血液高凝状态。赵玲俊等[69]发现，丹参川芎嗪联合化疗可显著降低胃癌患者 D－二聚体及纤维蛋白原水平，改善高凝状态；随访中还发现联合治疗可减少肺栓塞、脑栓塞、深静脉血栓等的发生。此外，复方丹参滴丸联合 FOLFOX6 方案治疗晚期胃癌患者，可显著提高临床疗效，减轻化疗引起的血液毒性及消化道反应，延长凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间，降低 D－二聚体及纤维蛋白原含量，改善血液高凝状态[70]。

3.2　增效减毒　丹参常与化疗联合用于胃癌治疗，在辅助治疗中发挥重要作用，不仅能够增强化疗药抗癌效果，改善患者临床症状，延长生存时间并提高生活质量，还能减轻化疗引起的不良反应。研究表明，胃癌患者术后早期（术后 2～3 d）行丹参注射液联合 5－FU 腹腔化疗，与单纯化疗相比，并未增加

术后并发症，且 1 年及 2 年生存率明显提高，腹腔复发率显著降低[71]。此外，丹参注射液还可增加 5－FU 的抗肿瘤作用，显著降低肿瘤标志物 CEA、CA199 水平，抑制肿瘤复发与转移，并减轻 5－FU 所致肝损伤及骨髓抑制[72]。丹参注射液联合黄芪注射液可进一步提高胃癌患者的化疗疗效，缩小肿瘤体积，降低 VEGF、CEA 水平，减少肿瘤侵袭至肌层的发生率，同时减轻胃肠道反应、白细胞减少及过敏反应，延长患者生存时间[73－74]。陈小东等[75]运用复方丹参滴丸配合 FAM 方案治疗中晚期胃癌，可提高临床有效率，改善患者生活质量，减轻化疗引起的心脏毒性、白细胞毒性以及恶心呕吐等不良反应。丹参饮合六君子汤联合化疗治疗胃癌虽未显著增强化疗效果，但可明显改善患者腹部疼痛、大便带血、体重减轻的临床症状及生活质量，并减少白细胞降低、恶心呕吐、纳差乏力、脱发、肝功能异常等不良反应[76]。朱世航[77]运用补中消萎汤（白花蛇舌草、太子参、丹参、莪术、石斛、甘草、白芍、炒白术、当归、云茯苓、麦冬）联合西药治疗老年晚期胃癌患者两个疗程（42 d），有效率达 91.55%，高于单纯西药对照组的 70.42%，中医证候显著改善，外周血 $CD3^+$、$CD4^+$ 水平升高，$CD8^+$ 降低，患者免疫功能增强。松友饮（黄芪、枸杞子、炙鳖甲、丹参、焦山楂等）是汤钊猷院士治疗胃癌的经验方，具有益肾养肝、调和气血之功。范越等[78]采用松友饮联合化疗治疗肝肾气阴两虚证胃癌患者，与单纯化疗组相比，联合治疗组总有效率提高 30%，患者生存质量改善，体质量好转率上升，WBC、CD4/CD8 比值和 NK 细胞活性提高，血液系统及胃肠道毒性反应减少。

3.3　防治胃癌前病变　胃癌前病变是指胃黏膜在慢性萎缩性胃炎的基础上发生肠上皮化生或异型增生，致使胃黏膜具有癌变潜能的良性病变。含丹参的中药复方治疗胃癌前病变疗效显著，能够有效预防胃恶性肿瘤的发生。王德芳等[79]发现，丹参饮加味方能够改善胃癌前病变程度，影响胃蛋白酶原分泌，降低炎性因子水平，促进胃黏膜保护因子 PGE2、降钙素基因相关肽（calcitonin gene－related peptide，CGRP）的表达，提高治疗有效率。化痰消瘀汤以丹参、陈皮为君药，具化痰消瘀、和胃解毒之效，是治疗痰瘀互结型胃癌前病变的有效方剂。魏睦新[80]应用该方治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者，临床疗效显著，患者胃脘痛、胃脘灼热、便意频繁等症状明显缓解，胃镜复查提示黏膜病变转为慢性浅表性胃炎。张静晓等[81]运用丹参化萎汤（丹参、厚朴、砂仁、枳实、炒鸡内金、半枝莲、九香虫、檀香、木瓜、乌梅、甘草）干预脾虚血瘀型慢性萎缩性胃炎患者 24 周，结果显示，患者临床症状缓解，抑癌基因 Let－7a 水平升高，胃镜下黏膜萎缩及肠化生程度改善。消痞愈萎汤（党参、白花蛇舌草、丹参、薏苡仁、炒谷芽、炒麦芽、姜半夏、莪术等）治疗萎缩性胃炎伴肠上皮化生或异型增生疗效显著，可改善患者胃脘胀满、疼痛、饮食减少等症状，降低胃黏膜萎缩、肠化及异型增生积分，促进 Hp 感染转阴[82]。

4　总结与展望

胃癌是常见的消化系统肿瘤，死亡率较高。中医理论认为胃癌的发生发展与“血瘀”关系密切。丹参作为临床常用活血化瘀药，可有效改善血瘀状态，发挥抗肿瘤作用。现代研究表明，丹参中的活性成分如丹参酮ⅡA、丹参酮Ⅰ、二氢丹参酮、隐丹参酮、异隐丹参酮和丹参素等具有抗胃癌效应，具体作用机制包括抑制细胞增殖、阻碍细胞迁移和侵袭、促进凋亡、诱导自噬、影响 COX－2/PGE2 活性、阻碍肿瘤血管生成、逆转化疗耐药等。此外，丹参及其复方制剂能够有效改善胃癌患者血液高凝状态，增强化疗效果，减轻不良反应，治疗胃癌前病变，预防胃癌发生。虽然目前丹参抗胃癌研究取得了一定进展，但丹参抗胃癌的机制研究还不完善。当前研究多集中于丹参酮ⅡA，其他活性成分的抗肿瘤机制研究比较局限，缺乏系统研究。临床上，丹参作为化疗增敏剂常与化疗联用，但若想其发挥最佳增敏效果，还需要考虑同化疗药之间的配比关系，及其与胃癌分期及病理类型之间的联系，而这些均需通过大量临床随机试验去探索。另外，现代药剂学的新技术、新方法、新辅料等已应用于中药单体的提取和制备工序上。近期研究显示，采用基因工程技术可体外表达具有抗胃癌活性的丹参凝集素蛋白[44]；通过乳化溶剂扩散法可制备二氢丹参酮Ⅰ的纳米粒（DHT NP），并在纳米粒表面修饰阿替利珠单抗（ATEZO）。近似球形的 ATEZO DHT NP 具有良好的稳定性及缓释特性，可主动靶向 PD－L1，诱导胃癌细胞凋亡，且未见明显不良反应，生物安全性较高[83]。因此，未来应进一步深入研究丹参及其活性成分的抗胃癌机制，推动基础研究向临床应用的转

化。同时,结合现代科技手段持续开发丹参资源、创制抗肿瘤新药具有重要的研究价值和广阔的应用前景。

参考文献:

[1]闫超,陕飞,李子禹. 2020 年全球胃癌负担分析:聚焦中国流行现状[J]. 中国肿瘤,2023,32(3):161 - 170.

[2]AJANI J A,D′AMICO T A,BENTREM D J,et al. Gastric cancer,version 2. 2022,NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2022,20(2):167 - 192.

[3]宝音升博尔,刘阳,张宁,等. 胃癌患者化疗预后与体质量变化的相关性研究[J]. 内蒙古医学杂志,2023,55(7):881 - 884,887.

[4]段连香,郑坚,赵爱光,等. 中医药辨证治疗对老年晚期胃癌预后影响的同期对照研究[J]. 肿瘤学杂志,2018,24(8):800 - 807.

[5]HU H F,WANG Z,TANG W L,et al. Effects of Sophora flavescens aiton and the absorbed bioactive metabolite matrine individually and in combination with 5 - fluorouracil on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells in nude mice[J]. Front Pharmacol,2022,13:1047507.

[6]ZHANG Y,LOU Y N,WANG J B,et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. Front Immunol,2021,11:609705.

[7]张伯礼,吴勉华,(澳)林子强. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2019.

[8]严玉平,由会玲,朱长福,等. 丹参种源分布及道地性研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(8):1882 - 1883.

[9]李彬彬,姜敏,王超然,等. 基于网络药理学探讨名老中医从瘀论治胃癌的作用机制[J]. 中国医药导报,2021,18(3):145 - 150,198.

[10]符珊珊,封杰妮,黎祖鸣,等. 基于生物信息学探讨胃癌相关基底膜基因及中药预测[J]. 中草药,2023,54(15):4948 - 4957.

[11]戴倩倩,李学军. 丹参复方制剂治疗胃癌的 Meta 分析[J]. 北方药学,2023,20(8):166 - 169.

[12]宋加奎. 丹参对人胃癌 SGC - 7901 细胞化疗敏感性的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学,2015.

[13]于庆生,王园,潘晋方,等. 丹参联合 5 - 氟尿嘧啶腹腔注射对大鼠胃肿瘤及其相关蛋白表达的影响[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(4):51 - 54.

[14]沈毅. 丹参注射液联合卡铂腹腔化疗抗鼠胃肿瘤的实验研究[D]. 合肥:安徽中医学院,2005.

[15]玄基泽,关宏伟,韩辉,等. 丹参逆转胃癌耐药细胞的作用及其机制分析[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(33):4054 - 4056.

[16]张珊珊. 丹参饮加味方诱导人胃癌 SGC - 7901 细胞株凋亡机制的研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2013.

[17]冯科冉,李伟霞,王晓艳,等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q - Marker)的预测分析[J]. 中草药,2022,53(2):609 - 618.

[18]单晓晓,洪帮振,刘洁,等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志,2021,46(21):5496 - 5511.

[19]徐俊丽. 丹参酮ⅡA 对人胃癌细胞 SGC7901 增殖凋亡的影响及其与 COX - 2 表达的关系[J]. 医学临床研究,2015(8):1514 - 1516,1517.

[20]葛宇清,程汝滨,陈梦,等. 二氢丹参酮抑制人胃癌 SGC7901 细胞侵袭迁移作用及机制研究[J]. 中草药,2017,48(15):3138 - 3144.

[21]邓凤春,杨钰,赵红晔,等. 隐丹参酮抑制人胃癌 SGC - 7901 细胞增殖的实验研究[J]. 中外医疗,2014,33(35):49 - 50.

[22]何家杰,李敏,唐国富,等. 异隐丹参酮对胃癌细胞增殖、周期和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(2):129 - 132.

[23]严绪华,宋烨. 丹参酮Ⅰ对人胃癌 MGC - 803 细胞抗肿瘤作用机理研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(11):2337 - 2339.

[24]邓帅,周桂香,郭小峰,等. 丹参素对胃癌 AGS 细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 中医药导报,2023,29(4):1 - 4,23.

[25]柳敏娜,刘天龙,席春生. 细胞 G2/M 周期阻滞与肾间质纤维化[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(3):261 - 265.

[26]杨华,程金建. 丹参素对胃癌 MGC803 细胞周期的影响及凋亡诱导作用[J]. 山东医药,2010,50(36):28 - 30.

[27]刘源,倪渐凤芳,刘丽娜,等. 丹参酮ⅡA 抑制胃癌细胞的阿霉素耐药[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(12):2208 - 2214.

[28]吴丹丹. 隐丹参酮诱导胃癌细胞凋亡机制的研究[D]. 大庆:黑龙江八一农垦大学,2017.

[29]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.

[30]侯建红,张阳德. 不同剂量丹参酮ⅡA 对 SGC7901 胃癌细胞抑制作用的研究[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(22):10 - 12.

[31]李莹雪,王锐银,包永明. 芹菜素与丹参酮Ⅱ_A 的协同抗肿瘤作用及机制[J]. 中草药,2020,51(22):5788 -

5797.

[32]李萍,舒琦瑾. 丹参酮ⅡA 对人胃癌细胞株 MKN－45 体外侵袭和转移能力的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(10):2318－2321.

[33]赵雪峰,贾楠,李勇等. 丹参酮ⅡA 对胃癌细胞迁移和侵袭能力的抑制作用及机制[J]. 中国癌症杂志,2013,23(10):793－797.

[34]叶再元,叶平,杨琼. 丹参酮ⅡA 对人胃癌 MKN－45 细胞整合素 β1、基质金属蛋白酶－7 表达影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2009,15(3):294－298.

[35]姜喆. 隐丹参酮对幽门螺旋杆菌 CagA 蛋白在诱发胃癌进程中的干预作用[D]. 合肥:安徽医科大学,2020.

[36]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.

[37]张拥军,彭伯坚,曹天生,等. 丹参酮ⅡA 通过抑制 STAT3 活化调控胃癌细胞增殖和凋亡的研究[J]. 重庆医学,2019,48(4):559－563.

[38]王亚明,张桂东,尹清臣,等. 丹参酮ⅡA 诱导人胃癌细胞 MKN－45 凋亡及对端粒酶活性的影响[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(5):44－47,50.

[39]钟广俊,王兆军,王道荣,等. 二氢丹参酮对人胃癌细胞 MKN－45 增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(22):2872－2874.

[40]程汝滨,楼招欢,葛宇清,等. 二氢丹参酮调控胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的作用和机制探讨[J]. 中华中医药杂志,2017,32(7):2936－2941.

[41]钟雄东. 基于网络药理学与转录组学探索丹参治疗胃癌的有效成分及作用机制[D]. 广州:暨南大学,2020.

[42]梁春艳. 二氢丹参酮Ⅰ在胃癌 AGS 细胞中作用机制的生物信息学分析[J]. 广州医药,2020,51(2):85－93.

[43]邓凤春,于占江,杨钰,等. 隐丹参酮对人胃癌细胞 SGC－7901 凋亡的影响及其机制[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(7):457－461.

[44]牛成群,覃韦宁,谷春明,等. 丹参凝集素体外表达纯化及诱导胃癌细胞凋亡研究[J]. 医学研究生学报,2020,33(1):50－53.

[45]谢晓妹,冉静纯,赵唯含,等. 基于细胞自噬的胃癌中医药防治[J]. 中华中医药学刊,2020,38(7):187－190.

[46]XU M L,LIU Y,MAYINUER T,et al. Mycoplasma bovis inhibits autophagy in bovine mammary epithelial cells via a PTEN/PI3K－Akt－mTOR－dependent pathway[J]. Front Microbiol,2022,13:935547.

[47]王均琪,葛莎莎,张明烁,等. 中药有效成分调控细胞自噬的研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(22):5429－5437.

[48]赵雪峰,魏敬妙,李勇,等. 丹参酮ⅡA 诱导体外胃癌细胞的自噬[J]. 中成药,2014,36(1):10－14.

[49]赵雪峰,魏敬妙,李勇,等. 丹参酮ⅡA 通过抑制磷酸肌醇 3 激酶－蛋白激酶 B－雷帕霉素靶蛋白－p70S6 激酶 1 通路促进胃癌细胞在体外的自噬[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(10):2098－2100.

[50]BOKHARI S M Z,HAMAR P. Vascular endothelial growth factor－D (VEGF－D):an angiogenesis bypass in malignant tumors[J]. Int J Mol Sci,2023,24(17):13317.

[51]ABOUELNAZAR F A,ZHANG X X,ZHANG J H,et al. SALL4 promotes angiogenesis in gastric cancer by regulating VEGF expression and targeting SALL4/VEGF pathway inhibits cancer progression[J]. Cancer Cell Int,2023,23(1):149.

[52]宗如月,罗新鹏,路小超,等. 血管生成在恶性肿瘤中作用及靶向治疗策略的研究进展[J]. 生命科学,2022,34(6):644－652.

[53]冯玉光,宗绪山,邢国辉,等. 低氧下丹参酮ⅡA 对人胃癌 SGC－7901 细胞 HIF－1α 与 c－Myc 表达的影响[J]. 山东医药,2010,50(1):7－8.

[54]邓凤春,于占江,杨钰,等. 隐丹参酮对人胃癌 SGC－7901 细胞增殖及血管内皮生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 中国医药导报,2015,12(6):7－10.

[55]俞慧宏,吴小翎,张苜,等. 测定胃癌患者肿瘤组织与外周血中前列腺素 E－2 的临床意义[J]. 第三军医大学学报,2008,(5):444－446.

[56]蒋彩虹,高子蕊,郭丽凯,等. 前列腺素 E2 在癌症发生发展中的研究进展[J]. 生理科学进展,2018,49(1):53－57.

[57]亓燕,方芸,王峰等. COX－2/PGE2 在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. 药学与临床研究,2023,31(4):342－346.

[58]孔利心,任彪,程磊. 环氧合酶 2/前列腺素 E2 通路调控口腔肿瘤机制的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2020,47(4):431－438.

[59]黎贵芸,冯强,胡雄,等. COX－2/PGE2 在肿瘤发生发展和重塑肿瘤微环境中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(16):840－846.

[60]刘红文,刘琪,王贞. 丹参酮ⅡA 对人胃癌细胞 SGC7901 抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(23):3926－3929.

[61]赵雪峰,李勇,贾楠,等. 丹参酮ⅡA 通过抑制 COX－2 的转录、翻译和活性抑制胃癌细胞增殖[J]. 第三军医大学学报,2014,36(17):1862－1863.

[62]POTE M S,GACCHE R N. ATP－binding cassette efflux transporters and MDR in cancer[J]. Drug Discov Today,

2023,28(5):103537.
[63]戴奇男,张景红. 肿瘤多药耐药与自噬、DNA 修复和肿瘤干细胞相关的分子机制研究进展[J]. 中国生物工程杂志,2020,40(4):69 - 77.
[64]DA COSTA K M,FREIRE - DE - LIMA L,DA FONSECA L M,et al. ABCB1 and ABCC1 function during TGF - β - induced epithelial - mesenchymal transition: relationship between multidrug resistance and tumor progression[J]. Int J Mol Sci,2023,24(7):6046.
[65]于佩瑶,刘基巍,关宏伟,等. P - 糖蛋白在胃癌中的表达及丹参对其耐药逆转的初步研究[C]. 北京:中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心第五届学术年会论文集,2001:68 - 75.
[66]李长风,张雷,关毅,等. 胃癌患者化疗前、后凝血功能及血小板参数改变及意义[J]. 医学理论与实践,2019,32(14):2160 - 2161,2179.
[67]张蕾,薛永飞,张敬伟,等. 化疗前后凝血指标与胃癌患者临床特征的关系[J]. 癌症进展,2018,16(11):1424 - 1427.
[68]刘俊,黄志明. 丹参注射对胃癌术后患者血液高凝状态的影响[J]. 医学信息,2013(22):443 - 443.
[69]赵玲俊,肖青勉,李佳,等. 丹参川芎嗪联合化疗对进展期胃癌凝血功能的影响[J]. 军事医学,2017,41(2):157 - 159.
[70]范宝化. 复方丹参滴丸联合 FOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的临床研究[D]. 西宁:青海大学,2015.
[71]于庆生,王炜,汪小明,等. 丹参及 5 - 氟尿嘧啶胃癌术后早期腹腔化疗的临床应用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2002,8(6):11 - 14.
[72]钱洋. 丹参联合 5 - 氟尿嘧啶在胃癌根治术中腹腔热灌洗化疗的疗效观察[D]. 合肥:安徽中医药大学,2023.
[73]张文山,左东明,何淑兵,等. 黄芪注射液联合丹参注射液治疗进展期胃癌临床研究[J]. 河北中医,2020,42(8):1175 - 1178,1182.
[74]吴丹,袁明,王琼,等. 黄芪联合丹参注射在胃癌患者 FOL - FOX 方案化疗期间的临床应用及疗效分析[J]. 亚太传统医药,2014,10(10):119 - 121.
[75]陈小东,梁启廉. 复方丹参滴丸配合 FAM 方案治疗胃癌临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2004,12(1):42 - 44.
[76]李自强. 六君子汤合丹参饮联合化疗治疗胃癌 48 例[J]. 光明中医,2014,29(8):1705 - 1706.
[77]朱世航. 补中消萎汤联合西药治疗老年晚期胃癌 71 例[J]. 中医研究,2019,32(1):32 - 34.
[78]范越,杨云柯,马骏,等. 松友饮联合化疗治疗 60 例胃癌患者的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2007,22(7):467 - 469.
[79]王德芳,赵明,董笑一等. 基于络病理论观察丹参饮加味治疗慢性萎缩性胃炎胃络瘀阻证的临床疗效及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(23):122 - 127.
[80]魏睦新. 魏睦新效方治验——化痰消瘀汤[J]. 江苏中医药,2022,54(12):3 - 4.
[81]张静晓,孙晓娜,朱沛文,等. 丹参化萎汤通过调控 let - 7a miRNA 血清因子治疗慢性萎缩性胃炎(脾虚血瘀型)机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(8):162 - 166.
[82]郑逢民,郑乐乐,郑中坚. 消痞愈萎汤联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生或异型增生 64 例临床观察[J]. 中医杂志,2015,56(4):311 - 314.
[83]王雪,荆紫琪,李妍怡,等. 阿替利珠单抗修饰二氢丹参酮Ⅰ纳米粒的制备及其抗肿瘤作用研究[J]. 中南药学,2023,21(10):2577 - 2584.

收稿日期:2025 - 04 - 17

作者简介:施艾每(1997 -),女,安徽宿州人,硕士研究生,主要从事中医药防治恶性肿瘤的研究。
通信作者:孙宏新(1969 -),男,医学博士,主任医师,主要从事中西医结合肿瘤基础和临床研究。E - mail:447334004@qq.com

编辑:吴楠