

·述 评·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.05.02

丹参雌激素样作用及机制研究近况^{*}

郭傲玮, 蒲位凌, 骆莹莹, 白茹玉, 史 红, 周 昆, 高秀梅, 孙力康
(天津中医药大学, 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193)

摘要: 丹参是活血化瘀类常用中药之一, 具有活血化瘀、调经、凉血消痈、安神的功效。丹参作为单味药或配伍用药广泛应用于临床。临床以及相关实验研究表明, 丹参及其所含有的多种化学成分均有雌激素样作用, 可通过调节雌激素受体(ER)、促进细胞凋亡等方式抑制乳腺增生、乳腺癌等妇科疾病的发生发展。

关键词: 丹参; 雌激素样作用; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2017)05-0324-05

丹参为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根及根茎, 入心、肝二经, 味苦, 微寒。丹参最早记载于《神农本草经·上品·草》中, 记有“主心腹邪气, 肠鸣幽幽如走水, 寒热积聚, 破癥除瘕, 止烦满, 益气”、“味苦, 微寒”。在《千金方》、《圣惠方》、《必救方》、《肘后方》中记载。现代研究发现, 丹参主要成分包括脂溶性和水溶性两部分, 其中脂溶性成分是丹参酮类, 主要有丹参酮ⅡA、丹参酮ⅡB、丹参酮Ⅰ、隐丹参酮、三氢丹参酮Ⅰ等; 水溶性成分主要是酚酸类, 有丹参素、丹酚酸A、丹酚酸B、丹酚酸C、迷迭香酸、迷迭香酸甲酯、原儿茶醛、异阿魏酸等^[1]。丹参具有抗炎、保肝、抗肿瘤、抗血栓、镇静止痛等多种药理作用; 临床可用于治疗肝硬化、慢性肾炎、肺炎、消化性溃疡、冠心病以及作为抗肿瘤治疗的辅助药物^[2-6]。

雌激素是源于芳香化酶催化的雄激素转化而形成的类固醇激素, 其发挥作用的途径是与靶器官雌激素受体(ER)结合; ER组织分布广泛, 包括生殖、骨骼、心血管等系统, 为雌激素广泛的生物效应提供基础^[7]。ER介导雌激素与多种疾病的发生发展密切相关, 如乳腺癌、胃癌等肿瘤疾病、阿尔茨海默病、骨质疏松和心肌梗死、心力衰竭等多种心脑血管疾病^[8-10]。临床研究表明, 长时间或大剂量给予雌

激素治疗, 不良反应显著, 而且有增加肿瘤疾病发生的可能性。相比于雌激素, 植物性雌激素因其不良反应小, 作用广泛, 对生殖、骨骼、心血管、神经等多系统均有作用, 目前备受关注^[11]。长久以来, 随着中草药植物针对治疗妇女保健和妇科病症的普及, 其中所含的植物雌激素发挥了重要的作用。

1 中药丹参雌激素样作用及机制

现有研究表明, 植物雌激素可以通过诱导细胞凋亡, 调控性激素合成分泌等途径预防、治疗乳腺肿瘤^[12]。有报道指出, 在青娥方中加入丹参, 可发挥更明显的类雌激素治疗作用, 表明丹参具有潜在的用来治疗绝经性疾病的用途; 并且, 在药用菌提取物 I'm-Yunity 中加入丹参配伍, 对乳腺肿瘤有更好治疗作用^[13-14]。离体实验证实, 丹参具有类似于雌激素的作用, 可通过 ER 介导产生促肿瘤和抑肿瘤双重效应, 在针对临床使用时, 如何规避风险, 运用安全且有效性的药物剂量治疗疾病, 仍需要进一步实验研究证明^[15-18]。

在动物实验模型中发现, 丹参可使小鼠子宫系数升高, 明显提高 ER α 和 ER β 蛋白、mRNA 表达, 使小鼠血清雌二醇(E₂)含量增高, 卵泡刺激素和黄体生成素含量降低, 和雌激素的作用极为相似, 但与雌激素相比丹参雌激素作用能够在无不良反应的情况下, 发挥雌激素作用, 提高 ER 在靶组织中表达^[19-21]。大鼠去卵巢手术后, 体质量明显增加, 丹参的水提物可显著缓解这种作用, 有助于萎缩的子宫恢复生长, 使子宫系数升高, 改善去势小鼠的子宫内膜, 使腺体数目增多, 子宫内膜增生明显; 同时, 降低肝脏出现脂肪变性几率, 在一定程度上改善血

^{*} 基金项目: 天津中医药大学十二五学科师资基金; 国家自然科学基金重点基金(81630106)。

作者简介: 郭傲玮(1991-), 男, 硕士研究生, 研究方向为药物分析学。

通讯作者: 孙力康, E-mail: likang.sun@bluewin.ch; 高秀梅, E-mail: gaioxiumei@tjutcm.com。

脂,同时抑制丙氨酸氨基转氨酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)的生物活性,其机制与上调超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化酶(Peroxidase)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性,同时下调氧化剂丙二醛(MDA)的生物活性有关^[22-23]。不仅如此,丹参能使乳腺增生模型大鼠异常升高的雌二醇含量降低,孕酮含量有不同程度上调,并能阻止血清中催乳素的过度分泌,抑制异常激素对乳腺组织的不良刺激,调整乳腺增生大鼠体内激素代谢紊乱^[24]。

研究证实,丹参还可通过 ER 激活 AKT 通路发挥保护心肌作用。丹参水提取物对不同松质骨和类成骨细胞表现出不完全相同的影响,但它能促进成骨细胞分化,防止骨丢失,可能成为预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症的新型候选药物^[25-26]。

2 丹参酮类成分雌激素样作用及机制

总丹参酮是丹参中一类脂溶性非醌化合物,其中包括丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B 等单体成分。现有研究表明,用子宫重量法和阴道涂片法可以证明丹参酮有较温和的雌激素活性^[27]。动物实验中,总丹参酮治疗去卵巢大鼠,可明显提高脂肪和肝组织内芳香化酶蛋白表达,在一定程度上治疗了下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)功能异常;并且,总丹参酮可通过增强电针调整 HPOA 异常功能的作用^[28]。不仅如此,总丹参酮的雌激素样生物活性表现为抑制孕酮的过分泌,可使导致痛经的一种前列腺素 F₂(PGF₂)含量降低,从而抑制子宫肌肉的强烈收缩^[29]。总丹参酮雌激素样活性还表现为对骨质疏松症有一定缓解治疗作用,可减慢骨吸收,减少骨丢失,配合补钙剂对绝经后骨质疏松症有一定程度治疗作用,总丹参酮可降低维甲酸致小鼠骨质疏松模型中雌激素下降程度^[30-31]。

2.1 丹参酮 I 雌激素样作用及机制 丹参酮 I 是丹参中丹参酮类单体化合物之一。体外细胞实验表明,丹参酮 I 具有抑制乳腺肿瘤细胞增殖的作用,孙艳玲等^[31]从分子水平探讨了丹参酮 I 发挥抗雌激素样作用的可能机制,即具有 ER 亚型调节功能,通过影响 ER α 和 ER β 的表达来发挥作用,并且,其对 ER α 表达的促进作用更为明显。丹参酮 I 对 ER 受体阳性乳腺癌细胞 MCF-7 和 ER 受体阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 均有明显抑制作用,使其生长周期停滞于 DNA 合成期,并且其效果呈剂量-时间依赖关系,其机制与降低细胞 bcl-2/bax 比例、抑制 PI3K/Akt/Mtor 信号通路,抑制 Aurora A 基因功能,

从而诱导细胞凋亡、激活半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶以及调节黏附分子有关^[32-35]。同样,在人乳腺肿瘤细胞荷瘤裸鼠模型中发现,丹参酮 I 明显抑制瘤体生长,并具有浓度和剂量依赖性^[36]。由此可见,丹参酮 I 可通过抑制细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡,调节相关蛋白表达的方式发挥抑制乳腺肿瘤的作用,表现雌激素样作用。

2.2 丹参酮 II A 雌激素样作用及机制 丹参酮 II A 是丹参另一种丹参酮类单体化合物,现有相关实验和临床试验研究表明丹参酮 II A 通过雌激素效应发挥一定抗肿瘤的作用,尤其是针对乳腺肿瘤。体外实验发现,丹参酮 II A 通过上调人乳腺肿瘤细胞 MDA-MB-231(ER-)的 ER、孕激素受体(PR)、血管内皮生长因子(VEGF)及 bcl-2 的表达水平,增加凋亡相关基因 ADPRTL1、CYP1 A1 表达,降低 BCRP/ABCG2 多耐药基因等表达,发挥抗肿瘤作用;相反,丹参酮 II A 对人乳腺肿瘤细胞 MCF-7(ER+)仅有轻度上调 cerb B-2 表达的作用;深入研究其抗肿瘤机制发现,丹参酮 II A 的抗肿瘤作用机制与调节细胞增殖和分化相关 DNA 合成,如:ER α 、c-fos、nm23-1 和 c-myc 等基因表达,以此控制细胞增长与凋亡,并反转肿瘤细胞的恶性表型;与丹参酮 II A 相似,丹参酮 II A 磺酸钠可抑制人乳腺肿瘤细胞(ER+)生长,诱导其凋亡,但是对(ER-)人乳腺肿瘤细胞则无明显效果^[37-43]。丹参酮 II A 同样可通过调节细胞 G 蛋白偶联受体(GPER),进而抑制乳腺肿瘤 T47D 细胞和 SKBR3 细胞的增殖。不仅如此,丹参酮 II A 可通过下调宫颈肿瘤和乳腺肿瘤细胞内 p-ERK 和 cyclin D 蛋白的表达,子宫内肿瘤 Ishikawa 细胞 cyclin D 蛋白的表达,实现抗肿瘤增殖效应^[44-48]。在裸鼠模型中发现,丹参酮 II A 同样可通过诱导凋亡、下调 bcl-2 和 p53 蛋白表达,发挥抑制肿瘤生长的作用,并且相对于他莫昔芬(选择性雌激素受体调节剂,用于治疗晚期乳腺肿瘤和卵巢肿瘤),其作用表现更强;而丹参酮 II A 磺酸钠则可上调去卵巢小鼠延髓中催乳素释放肽的表达,从而减缓肿瘤发生发展^[49-51]。

丹参酮 II A 对血管疾病同样有一定预防、治疗作用。从炎症角度讲,丹参酮 II A 由于其祛瘀、活血调经的药性,降低子宫内膜异位组织内 VEGF 的 mRNA 及蛋白表达,下调子宫内膜组织白介素 2、E₂ 蛋白分泌,有效抑制血管新生,缓解血管内皮炎症反应,减轻组织纤维化增生;同时,通过调节内皮功

能,降低氧化应激和炎症反应,对动脉粥样硬化过程中的血管内皮损伤具有保护作用,虽与雌激素有类似作用,但两者的保护机制不完全相同^[52-53]。淀粉样蛋白沉积是造成动脉粥样硬化发病重要因素之一,丹参酮ⅡA能够通过下调ER信号,抑制PI3K/Akt通路激活,减少淀粉样蛋白沉积产生,从而发挥降低动脉粥样硬化病变的可能^[54]。不仅如此,丹参酮ⅡA可由ER非基因组作用介导,产生直接血管舒张作用,同时激活内皮型一氧化氮合成酶和钙动员实现生物作用;丹参酮ⅡA的抗炎作用是通过ER的活性和抑制诱导型一氧化氮合酶来实现的^[55-56]。同时,由于丹参酮ⅡA强烈的类雌激素活性,也可作为抑制IGF-1IR信号阻断心脏肥大的新型选择性ER调节剂,并且,中药复方丹参酮ⅡA对肌管肥大的合成代谢作用就是由ER介导^[57-58]。

3 新丹参内酯雌激素样作用及机制

新丹参内酯是由K-H. Lee从丹参中提取分离得到的新化合物^[59]。在体外实验发现,新丹参内酯可以明显抑制人乳腺癌细胞(ER+/ER-)生长,在针对乳腺癌的治疗中,ER α mRNA的转录下调可以有助于新的丹参内酯对ER乳腺癌细胞的选择性活性。和抗雌激素试剂三苯氧胺的联合用药对于MCF-7(ER+)细胞的生长有协同效应。研究结果表明新丹参内酯是治疗ER乳腺肿瘤有潜力的药物^[60]。

雌激素替代疗法,为绝经后妇女补充雌激素、孕激素,有效的解决了绝经综合征。但是,随着雌激素的使用增加,人们发现,雌激素替代疗法具有明显的不良反应如乳腺增生、崩漏,尤其是显著增加了妇科肿瘤患病率^[61-62]。研究发现,植物中含有一种结构与功能均与雌激素类似的成分,即植物性雌激素,在发挥雌激素样作用同时,降低雌激素作用的不良反应。植物雌激素虽然作用广泛,相对于雌激素来说安全性更高,但也有相关文献指出,植物雌激素同样具有不利作用;如抑制动物生殖系统及生长发育、诱发生长障碍、导致肿瘤等不良反应。体外细胞实验发现,低剂量植物雌激素可引起乳腺增生,促进乳腺肿瘤细胞生长;大豆异黄酮(一种植物雌激素)具有诱导细胞染色体变异,增加化学致癌风险的可能^[63-64]。同时,Teede等^[65]发现,正常血压的男性和绝经妇女食用含大豆蛋白(一种植物雌激素)的食物时,出现 α -脂蛋白水平增加的情况,并且在男性体内发现有血管功能降低的情况。综上所述,使用植物雌激素时,一定要慎重,不同年龄、不

同症状需注意使用的种类、纯度和剂量大小,并严格遵守有关医生的建议和指导。

参考文献:

- [1] 杨小孟. 中药丹参化学成分和临床应用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2013,22(9):54-55.
- [2] 罗彩莲. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 中国当代医药, 2012,5(12):11-12.
- [3] 袁成刚, 范力, 杨兵. 丹参的临床应用进展[J]. 辽宁医学院学报, 2009,30(4):366-368.
- [4] 李卫祥. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 北方药学, 2013, 24(3):34-35.
- [5] 刘顺中. 近5年来丹参生药的鉴定和临床应用分析[J]. 中国医药指南, 2012,10(21):238-240.
- [6] 周良楣. 中药丹参在临床上的应用[J]. 新中医, 1976,5(3): 51-54.
- [7] 樊官伟, 何俊, 王虹, 等. 雌激素及其受体信号转导途径的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007,18(3): 266-269.
- [8] 郑向红, 许颖. 雌激素受体及与雌激素相关疾病的研究进展[J]. 海峡药学, 2016,10(1):1-5.
- [9] Burger H. Hormone replacement therapy in the post - Women's Health Initiative era. Report a a meeting held in Funchal, Madeira, February 24-25, 2003 [J]. Climacteric, 2003,6(Suppl 1):11-36.
- [10] 于楠, 张喆, 郭佑民. 雌激素及其受体对肿瘤进展的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2012,20(11):2438-2442.
- [11] 朱迪娜, 王磊, 王思彤, 等. 植物雌激素的研究进展[J]. 中草药, 2012,42(7):1422-1429.
- [12] 陆亦宇, 苏式兵. 中药植物雌激素与乳腺癌的研究[J]. 中成药, 2010,32(6):1010-1014.
- [13] Zhang JM, Li J, Liu EW, et al. Danshen enhanced the estrogenic effects of Qing E formula in ovariectomized rats[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2016,16(1): 1-10.
- [14] Hsieh TC, Wu JM. Differential control of growth, cell cycle progression, and gene expression in human estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cells by extracts derived from polysaccharopeptide I'm -Yunity and Danshen and their combination[J]. International Journal of Oncology, 2006,29 (5):1215-1222.
- [15] 牛建昭, 赵丕文, 王继锋, 等. 补骨脂等5种中药植物雌激素活性的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008,31 (10):676-681.
- [16] 赵丕文, 王大伟, 牛建昭, 等. 红花等10种中药的植物雌激素活性研究[J]. 中国中药杂志, 2007,32(5):436-439.
- [17] 周瑞芳. PE相关中药黄芪、丹参对人乳腺癌MCF-7、MDA-MB-231细胞增殖凋亡的影响[D]. 广州: 广州中医

- 药大学, 2007.
- [18] 赵丕文, 王大伟, 王玲巧, 等. 用小鼠子宫增重法筛选淫羊藿等 10 种中药雌激素样作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006,29(10):686-689.
- [19] 赵丕文. 10 种中药植物雌激素样作用及其机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2007.
- [20] 李春梅, 杨日福, 顾取良, 等. 丹参水提取物对去卵巢大鼠血脂和肝脏的影响[J]. 华南理工大学学报, 2012,40(12):151-156.
- [21] Xu Y, Chen T. *Salvia miltiorrhiza bunge* increases estrogen level without side effects on reproductive tissues in immature/ovariectomized mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(1):156-172.
- [22] 郭文宇, 刘灿灿, 董艺丹, 等. 中药对去势小鼠生殖系统及行为学的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2015,27(1):82-85.
- [23] 陈莎莎. 乳块消方对乳腺增生模型大鼠作用及其机理的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.
- [24] Weng YS, Kuo WW, Lin YM. Danshen mediates through estrogen receptors to activate Akt and inhibit apoptosis effect of Leu27IGF-II-induced IGF-II receptor signaling activation in cardiomyoblasts[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013,56(1):28-39.
- [25] 李春梅. 丹参、川芎提取物对高脂喂养去卵巢大鼠血脂和骨的作用及机制研究[D]. 广州:华南理工大学, 2013.
- [26] 高玉桂, 王灵芝, 唐冀雪. 丹参酮的性激素样活性[J]. 中国医学科学院学报, 1980,2(3):189-191.
- [27] 韩鑫冰, 马淑兰, 王次霞, 等. 丹参酮加强电针对去卵巢大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴异常功能的调整作用[J]. 上海针灸杂志, 2004,23(10):36-38.
- [28] 李新梅, 董春梅, 苑丽华, 等. 丹参酮治疗原发性痛经 203 例临床分析[J]. 中国医师杂志, 2001,3(6):476.
- [29] 李隆敏, 周 樱, 邵宰署, 等. 丹参酮防治绝经后骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 1996,21(2):78-80.
- [30] 周延萌, 刘玉波, 高允生. 丹参酮对维甲酸致小鼠骨质疏松的防治作用[J]. 中国中药杂志, 2010,35(21):2923-2926.
- [31] 孙艳玲. 丹参酮 I 植物雌激素样作用及其机制的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2012.
- [32] 赵丕文, 牛建昭, 王继锋. 6 种中药活性成分植物雌激素作用的比较研究[J]. 中国药学杂志, 2007,42(24):1852-1855.
- [33] Nizamutdinova IT, Lee GW, Son KH. Tanshinone I effectively induces apoptosis in estrogen receptor-positive (MCF-7) and estrogen receptor-negative (MDA-MB-231) breast cancer cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2008, 33:485-491.
- [34] Nizamutdinova IT, Lee GW, Lee JS. Tanshinone I suppresses growth and invasion of human breast cancer cells, MDA-MB-231, through regulation of adhesion molecules[J]. *Carcinogenesis*, 2008,29(10):1885-1892.
- [35] 王 丽. 丹参酮 I 对人乳腺癌细胞的抑制作用及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.
- [36] 张蒲容. 丹参酮 IIA 对乳腺癌内分泌治疗的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2007.
- [37] Gong Y, Li Y, Abdolmaleky HM, et al. Tanshinones Inhibit the Growth of Breast Cancer Cells through Epigenetic Modification of Aurora A Expression and Function[J]. *Plos One*, 2012,7(4):e33656.
- [38] 张蒲容, 吕 青. 丹参酮 IIA 抗乳腺癌作用机制的实验研究[J]. 四川大学学报, 2009,40(2):245-249.
- [39] 惠文涛, 马小斌, 暂 瑛, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠对乳腺癌细胞株的作用及其机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(7):781-784.
- [40] 敬 静, 郑 鸿, 王 静, 等. 丹参酮 IIA 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, 2007,38(3):391-395.
- [41] 杜 睿, 郑 鸿, 王艳萍, 等. 丹参酮 IIA 逆转人 ER 阳性乳腺癌细胞的恶性表型及其机理[J]. 华西药理学杂志, 2009,24(1):35-38.
- [42] 赵丕文, 牛建昭, 王继锋, 等. 丹参酮 IIA 抗乳腺癌细胞增值作用研究[J]. 中国药理学通报, 2010,26(7):903-906.
- [43] 臧金凤. ER 介导丹参酮 IIA 抗妇科肿瘤作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [44] 赵丕文, 臧金凤, 陶仕英, 等. 丹参酮 IIA 抗乳腺癌 T47D 细胞增殖的 GPER 途径研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(10):1458-1462.
- [45] 臧金凤, 赵丕文, 赵俊云, 等. 丹参酮 IIA 抗宫颈癌鳞癌细胞增殖效应及其雌激素受体亚型介导机制的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016,23(6):51-55.
- [46] 赵丕文, 臧金凤, 陶仕英, 等. 基因沉默技术研究丹参酮 IIA 抗雌激素受体阴性乳腺癌细胞增殖的 GPER 途径[J]. 中华中医药杂志, 2016,31(11):4502-4506.
- [47] 张 欣, 张蒲容, 陈 洁, 等. 丹参酮 IIA 对乳腺癌抑制作用的体内实验研究[J]. 四川大学学报, 2010,41(1):62-67.
- [48] Lu Q, Zhang PR, Zhang X. Experimental study of the anti-cancer mechanism of tanshinone IIA against human breast cancer[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2009, 24:773-780.
- [49] 梁江红, 罗蕊丽, 冷小飞. 丹参酮 IIA 对子宫内膜异位症大鼠的治疗作用[J]. 中国中医急症, 2016,25(4):612-615.
- [50] Yao X, Wang XQ, Ma SL. Sodium tanshinone IIA sulfonate

- derived from *Salvia miltiorrhiza* Bunge up-regulate the expression of prolactin releasing peptide (PrRP) in the medulla oblongata in ovariectomized rats [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2006,72:582-587.
- [51] 刘欣. 丹参酮 IIA 对血管内皮损伤的类雌激素样保护效应及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [52] 李健, 武彪, 李映良. 丹参酮 IIA 对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 作用的实验研究[J]. *军医进修学院学报*, 2012,33(7):754-756.
- [53] 李健. 丹参酮 IIA 对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 作用的实验研究[D]. 南昌:南昌大学, 2012.
- [54] Shi C, Zhu X, Wang J, et al. Tanshinone IIA promotes non-amyloidogenic processing of amyloid precursor protein in platelets via estrogen receptor signaling to phosphatidylinositol 3-kinase/Akt[J]. *Biomed Rep*, 2014,2(4):500-504.
- [55] Fan GW, Zhu Y, Gao H. Direct Vasorelaxation by a Novel Phytoestrogen Tanshinone IIA Is Mediated by Nongenomic Action of Estrogen Receptor Through Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation and Calcium Mobilization[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011,57(3):340-347.
- [56] Fan GW, Gao XM, Wang H. The anti-inflammatory activities of Tanshinone IIA, an active component of TCM, are mediated by estrogen receptor activation and inhibition of iNOS[J]. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2009,113(1):275-280.
- [57] Weng YS, Wang HF, Pai PY, et al. Tanshinone IIA prevents Leu27IGF-II-Induced cardiomyocyte hypertrophy mediated by estrogen receptor and subsequent Akt activation[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2015,43(8):1567-1591.
- [58] Zhao P, Soukup ST, Hegevooss J, et al. Anabolic effect of the traditional Chinese medicine compound tanshinone IIA on myotube hypertrophy is mediated by estrogen receptor[J]. *Planta Med*, 2015,81:578-585.
- [59] Wang X, Bastow KF, Sun C, et al. Antitumor Agents. Part 239. Isolation, Structure Elucidation, Total Synthesis, and anti-Breast Cancer Activity of Neo-tanshinolactone from *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47(23):5816-5819.
- [60] Lin WJ, Huang JJ, Liao XL, et al. Neo-tanshinolactone selectively inhibits the proliferation of estrogen receptor positive breast cancer cells through transcriptional down-regulation of estrogen receptor alpha [J]. *Pharmacological Research*, 2016,111(3):849-858.
- [61] Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies[J]. *International Journal of Cancer*, 2003,105(3):408-412.
- [62] Humphries KH, Gill S, Mansour J. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks [J]. *CMAJ*, 2003,168(8):1001-1010.
- [63] 宋丽华. 植物性雌激素研究进展[J]. *国外医学:药学分册*, 2003,30(1):25-29.
- [64] Sirtori CR. Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular disease, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis[J]. *Drug Saf*, 2001,24(9):665-682.
- [65] Teede HJ, Delais FS, Kotsopoulos D, et al. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effect: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(7):3053-3060.
- (收稿日期:2017-04-21)

Advances in mechanism studies on estrogen-like effect of *Salvia miltiorrhiza* Bge.

GUO Ao-wei, PU Wei-ling, LUO Ying-ying, BAI Ru-yu, SHI Hong, ZHOU Kun, GAO Xiu-mei, SUN Li-kang
(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Key Laboratory of pharmacology of Chinese Materia Medica, Tianjin 300193, China)

Abstract: *Salvia miltiorrhiza* Bge. is a kind of classical traditional Chinese medicine for promoting blood-system circulation by promoting the blood-system circulation to remove blood stasis and to regulate the menstruation, and by cooling the blood-system to remove carbuncle and tranquilization. It's showed that the pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* Bge., in the related experimental research and clinical application. *Salvia miltiorrhiza* Bge. and its active ingredients were similar to those of phytoestrogens, which were widely used in therapy of gynecological disease, such as breast cancer and hyperplasia of mammary glands, through regulation of ER, promoting cell apoptosis or other pathway.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; estrogen-like effect; mechanism