

中藥有效成分之活血化癥藥理研究回顧論述

靳子蓉¹、陳榮佑²、鍾澤裕²、林南海^{2,3}、曾志正^{1,2,4,*}

¹中國醫藥大學中醫學系，台中，台灣

²國立中興大學生物科技研究所，台中，台灣

³行政院衛生署中醫藥委員會中央研究院農業生物科技研究中心

⁴中央研究院農業生物科技研究中心，台北，台灣

(101年08月16日受理，101年09月17日接受刊載)

活血化癥方劑具有通暢血行，祛除血癥的作用，在臨床上除用於強身保健外，亦用於治療高血壓症、腦中風、心肌缺氧、冠心病及心絞痛等心血管疾病。在活血化癥方劑中，人參、柴胡、蟾酥、三七及丹參等藥材常被廣泛地使用。經本研究團隊實驗證實這些藥材應該是透過似固醇化合物或丹參酚酸B鎂鹽等活性成分來達到部分的活血化癥功效。因它們均具有抑制心肌細胞膜上的鈉鉀幫浦活性作用，導致細胞內的鈣離子濃度增高，引發心肌興奮收縮，加快血流的輸出和血流量，而達到促使血液循環及心肌收縮的效果；此作用機制與強心配醣體相似。並經電腦3D分子結構影像模擬分析顯示此似固醇化合物或丹參酚酸B鎂鹽均可與鈉鉀幫浦胞外區間產生鍵結；因鍵結的強弱而導致不同程度的抑制鈉鉀幫浦功效。此外，透過模擬腦中風動物試驗的藥物篩選平台，發現活血化癥藥材中具有抑制鈉鉀幫浦的活性成分均能有效地保護腦神經，降低其受傷程度，未來在缺血性腦中風藥物開發上應當是頗具潛力。

關鍵字：強心配醣體、丹參酚酸B鎂鹽、鈉鉀幫浦、似固醇化合物、活血化癥中藥

1、活血化癥之中醫方劑

傳統中醫上所謂的活血化癥藥，指的是能通暢血行，祛除血癥的藥物，臨床上用於治療血癥症。血癥症是一個與血液循環障礙相關的病理過程，主要表現在幾個方面：一、血流動力學異常，如心功能異常，血管狹窄或閉塞。二、血液流變學異常，即血液呈現濃稠、黏滯現象，導致血管堵塞。三、微循環障礙，如微血流緩慢、瘀滯，甚至血管內凝血。因此活血化癥藥透過改善血流動力學、血液流變學、微循環或抗血栓等來達到它的藥理作用。參考古今活血化癥方劑，歸納出其中8個主要用於治療心、腦血管疾病的

方劑「表一」。其中「消栓再造丸」主要用於治療高血壓症及腦中風後所引起的後遺症，如半身不遂，口眼歪斜，言語障礙等¹。《中醫雜誌》中「山海丹」及「益氣活血方」則是在治療心肌缺氧、冠心病及心絞痛上有顯著的成效^{2,3}。清代王清任所著之《醫林改錯》中「血府逐瘀湯」及「補陽還五湯」主要用於心血管疾病治療及中風後的恢復^{4,5}。臨床上「心可舒片」及「複方丹參片」用於冠心病、高血壓及心絞痛的治療上效果亦相當顯著^{6,7}。而「活絡效靈丹」來源於清代名醫張錫純的《醫學衷中參西錄》，可用於治療因氣血凝滯所導致的心腹疼痛、內外瘡瘍等病症⁸。

*聯絡人：曾志正，國立中興大學生物科技研究所，402 台中市南區國光路 250 號，電話：04-22840328 分機 776，電子郵件信箱：tctzen@dragon.nchu.edu.tw

表一 治療心血管疾病之活血化瘀方劑及其組成

方名	來源	組成
消栓再造丸	中藥通報	丹參、三七、人參、黃耆、澤瀉、天麻、沉香、血竭、當歸、川芎、安息香、蘇合香、金錢白花蛇
山海丹	中醫雜誌	丹參、三七、人參、黃耆、靈芝、蒲黃、赤芍、海藻、當歸、川芎、山羊血
血府逐瘀湯	醫林改錯	當歸、川芎、紅花、桃仁、甘草、牛膝、赤芍、桔梗、生地、柴胡、枳殼
補陽還五湯	醫林改錯	當歸、川芎、紅花、桃仁、黃耆、地龍、赤芍
心可舒片	中成藥研究	丹參、三七、山楂、葛根、木香
複方丹參片	中國藥典	丹參、三七、冰片
益氣活血方	中醫雜誌	丹參、當歸、川芎、黃耆、益母草
活絡效靈丹	醫學衷中參西錄	丹參、當歸、沒藥、乳香
麝香保心丸	上海中藥製藥廠	蟾酥、牛黃、人參、冰片、蘇合香、麝香、肉桂
日本救心丹	救心株式会社	蟾酥、牛黃、人參、冰片、羚羊角、鹿茸、豬膽、珍珠

另一方面，近代中藥成方中，例如日本的「救心」及中國大陸的「麝香保心丸」則在預防及治療冠心病、心絞痛具有相當成效⁹。從這些方劑的藥材組成中發現，有些單味藥材被廣泛地使用在治療心、腦血管疾病，例如丹參、當歸、川芎、三七及蟾酥等。目前已知蟾酥中的蟾蜍毒素有類似於強心配醣體的強心作用¹⁰。究竟這些先賢智慧結晶所傳下來的藥材是透過哪些活性成分與藥理機制而達到活血化瘀功效，值得我們後輩進一步以科學方法深入探討及驗證。

II、西藥強心配醣體作用在鈉鉀幫浦的藥理機制

西藥中目前最被熟知及應用於強心及促進血液循環的藥物為強心配醣體（正性肌力藥），例如毛地黃素（digoxin）及哇巴因（ouabain）¹¹，其藥理作用乃透過抑制細胞膜上的鈉鉀幫浦（ Na^+ , K^+ -ATPase）活性¹²。就動物細胞而言，鈉鉀幫浦對維持細胞膜電位（膜內外鈉離子和鉀離子的濃度梯度）、細胞體積、及其它溶質的主動運輸相當重要¹³。鈉鉀幫浦不停的運轉十分耗能，一般會消耗掉細胞內ATP總產量的20-30%。鈉鉀幫浦完整

的立體結構包括 α 、 β 及 γ 三個次單元；而其中 α 次單元，分子量為112 kDa，包括ATP鍵結區，鈉、鉀離子鍵結區，能藉由將ATP水解使自身被磷酸化。此外，主要能與鈉鉀幫浦作用的藥用分子，例如強心配醣體，其鍵結區也位於此 α 次單元¹⁴⁻¹⁶「圖一A」。強心配醣體之所以能治療鬱血性心臟衰竭只要是藉由抑制人類心肌細胞之細胞膜上的鈉鉀幫浦¹⁷「圖一B」：導致鈉離子無法自細胞啣出而造成胞內鈉離子濃度的增加，間接地促使細胞膜上的鈉鈣離子通閘（ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger）開啓以胞外鈣離子將胞內鈉離子交換出，同時再加上部分鈣離子由肌漿網（sarcoplasmic reticulum）釋出，合力將細胞內的鈣離子濃度瞬間增高¹⁸，導致肌小結的縮短來造成心肌收縮，進而達到強心的功效¹⁹。

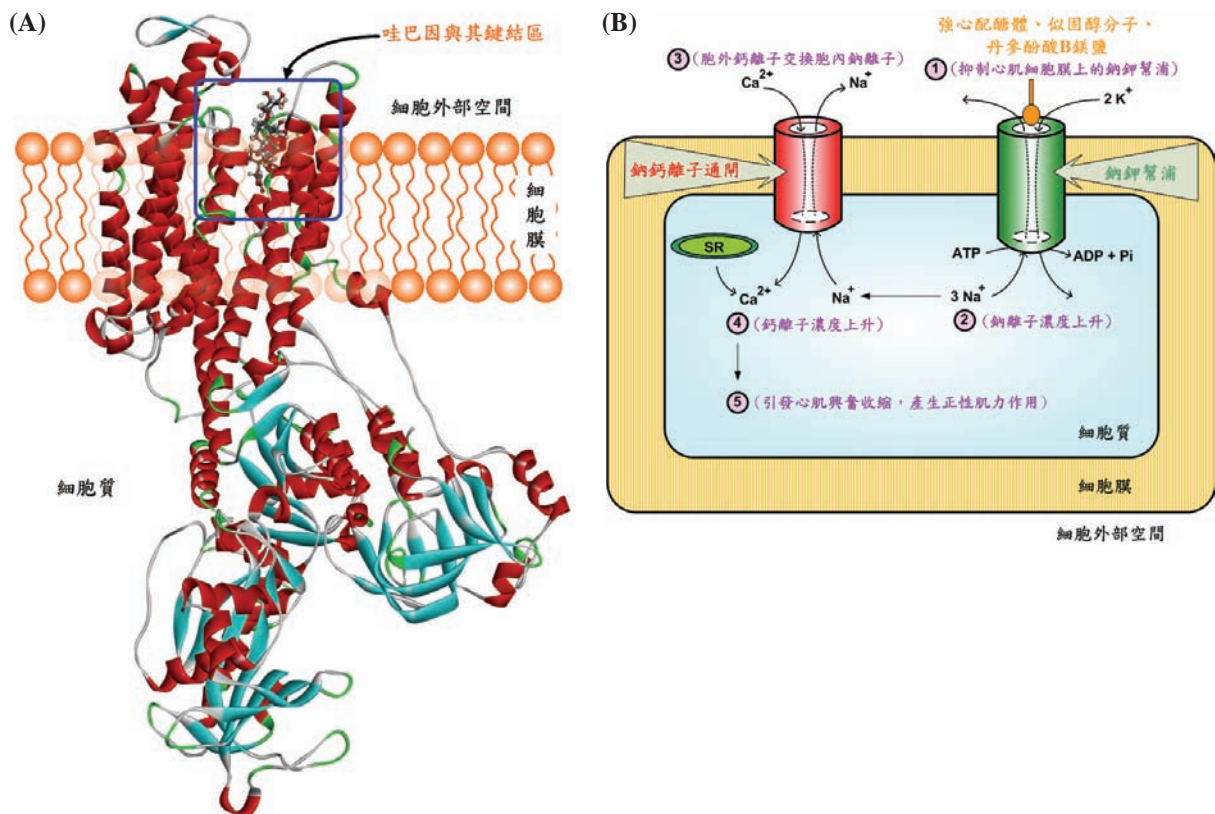
III、活血化瘀中草藥裏富含能抑制鈉鉀幫浦的似固醇成分

從結構上來看，各式的強心配醣體都具有似固醇（steroid-like）的骨架，一個未飽和的內酯環（lactone ring）在碳17的位置，碳3的位置鍵結糖基；從已被解出的哇巴因及鈉鉀幫浦的錯合

物晶體結構得知，其內酯環及似固醇骨架的碳 14 位置上的羥基 (hydroxyl group) 會跟鈉鉀幫浦形成的氫鍵作用鍵結²⁰。似固醇化合物 (三萜類與固醇類) 是植物常見的二次代謝物，在很多中草藥裡更被認為是重要的活性成分「表二」。蟾蜍毒素 (bufalin) 為強心藥材蟾酥的主要有效成分²¹。人參皂苷 Rh2 (ginsenoside Rh2) 為人參與三七中藥裏活性較高的三萜類成分之一²²。另外，熊果酸 (ursolic acid) 與齊墩果酸 (oleanolic acid) 也是中草藥中常見的三萜類成分，例如澤蘭、連翹、牛膝、女貞子、夏枯草及杜仲中皆有發現²³。柴胡皂苷 A (saikosaponin A) 是柴胡中

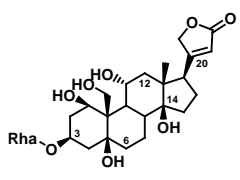
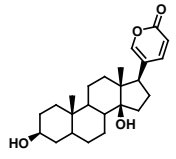
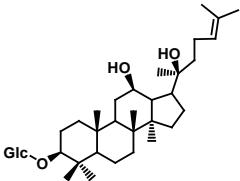
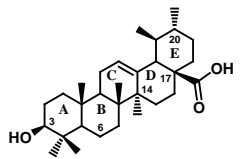
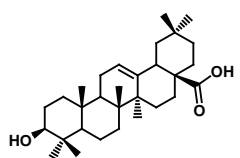
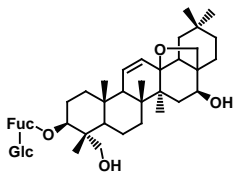
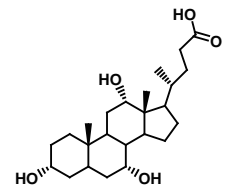
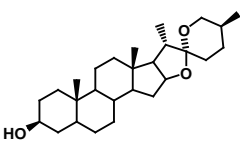
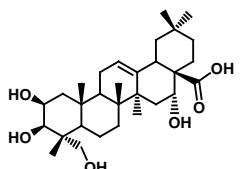
重要的活性成分²⁴。膽酸 (cholic acid) 除了是人類膽汁中主要成分外，也被認為是熊膽及牛黃中的活性成分²⁵。菝契皂苷元 (sarsasapogenin)、遠志酸 (polygalacic acid)、酸棗仁皂苷 B (jujuboside B)、甘草酸 (glycyrrhizin) 及黃耆皂苷 III (astragaloside III) 則分別是知母、遠志及桔梗、酸棗仁、甘草、黃耆中主要的活性成分²⁶⁻³⁰。以上這些天然的三萜類與固醇類化合物都由一個四環或五環的似固醇核心結構所構成，其結構與強心配醣體之似固醇結構十分相似。

合理推斷，這些廣泛存在於活血化癥中草藥的三萜類及固醇類化合物，均有可能和強心配

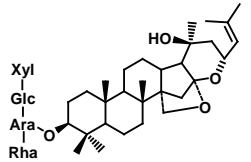
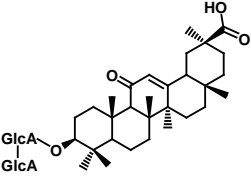
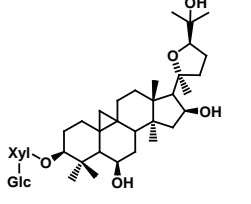
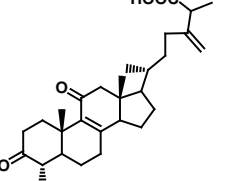


圖一 (A) 鈉鉀幫浦與哇巴因之錯合物晶體結構。鈉鉀幫浦的結構以色帶的方式表示，紅色表示 α 螺旋結構，藍色表示 β 平板結構，哇巴因以球和棒的方式表示。(B) 推測的哇巴因、中草藥的似固醇成分和丹參酚酸B鎂鹽在心肌細胞內負責治療功效的分子機制。第一步：藉由鍵結鈉鉀幫浦抑制細胞內外的鈉、鉀離子的交換。第二步：因為鈉鉀幫浦的活性被抑制而造成鈉離子在細胞內的濃度增加。第三步：經由細胞膜上的鈉鈣交換通閘來促使細胞內外的鈉、鈣離子的運輸。第四步：細胞內鈣離子的增加造成心肌收縮力的增加，達到強心的效果。(本圖經由 *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 923-929 修飾而得)

表二 哇巴因和中草藥中似固醇成分以及其鈉鉀幫浦抑制活性

名稱	結構	化學分類	來源	抑制活性
哇巴因 (Ouabain)		固醇類	箭毒木	強 (IC ₅₀ < 1 μM)
蟾蜍靈 (Bufalin)		固醇類	蟾酥	強 (IC ₅₀ < 1 μM)
人參皂苷 Rh2 (Ginsenoside Rh2)		三萜類	人參、三七等	中 (IC ₅₀ ~ 55 μM)
熊果酸 (Ursolic acid)		三萜類	夏枯草、女貞子等	中 (IC ₅₀ ~ 76 μM)
齊墩果酸 (Oleanolic acid)		三萜類	夏枯草、女貞子等	中 (IC ₅₀ ~ 94 μM)
柴胡皂苷 A (Saikosaponin A)		三萜類	柴胡	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
膽酸 (Cholic acid)		固醇類	熊膽、牛黃等	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
菝葜皂苷元 (Sarsasapogenin)		固醇類	知母	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
遠志酸 (Polygalacic acid)		三萜類	遠志、桔梗等	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)

表二 哇巴因和中草藥中似固醇成分以及其鈉鉀幫浦抑制活性 (續)

名稱	結構	化學分類	來源	抑制活性
酸棗仁皂苷 B (Jujuboside B)		三萜類	酸棗仁	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
甘草酸 (Glycyrrhizin)		三萜類	甘草	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
黃耆皂苷 III (Astragaloside III)		三萜類	黃耆	弱 (IC ₅₀ > 200 μM)
樟芝酸 A (Antcin A)		固醇類	牛樟芝	弱 (IC ₅₀ ~ 501 μM)

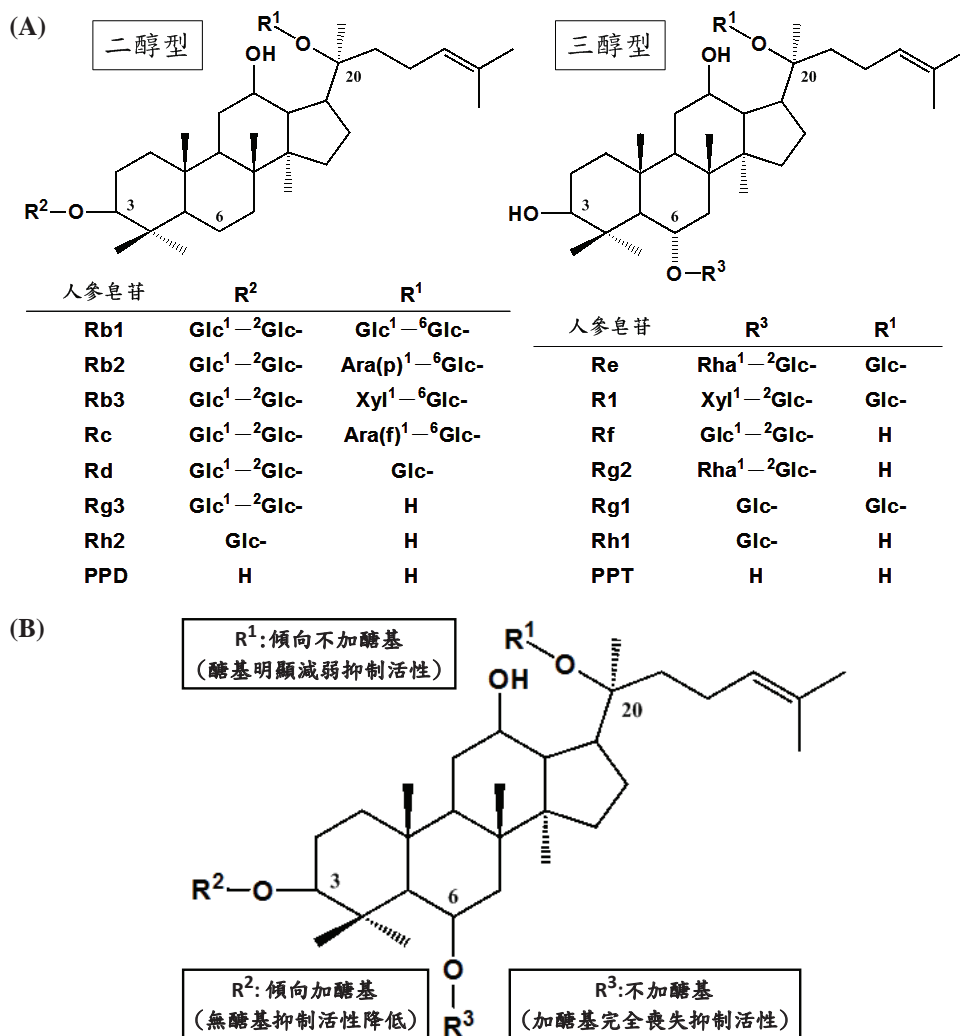
醣體一樣具有抑制鈉鉀幫浦的能力，並藉由一樣的藥理分子機制使這些不同的藥材來達到活血化瘀的功效。實驗結果，上述大部分的三萜類或固醇類成分皆具有不同程度的抑制鈉鉀幫浦的能力「表二」，其中蟾蜍毒素與強心配醣體結構最為相似，也具有最強的鈉鉀幫浦抑制活性，這與蟾酥在臨床上用於治療心臟衰竭相吻合，而人參皂苷 Rh2、熊果酸及齊墩果酸也都具有相當程度的抑制活性，其餘似固醇成分則具相對較弱的抑制活性³¹。綜合以上，上述活血化瘀藥材用於治療心血管疾病的藥理作用，應該歸因於（或至少部分來自於）其三萜類或固醇類成分，透過與強心配醣體一樣的分機，也就是抑制心肌細胞膜上的鈉鉀幫浦，引發心肌興奮收縮，而加快血流的輸出和血流量，進而促進血液循環，達到顯著的活血化瘀效果。

IV、不同醣基化對人參皂苷抑制鈉鉀幫浦能力的影響

三七 (*Panax notoginseng*) 與人參 (*Panax ginseng*) 分類上同屬五加科人參屬植物，是活血化瘀方劑中常見的用藥，在臨床上也被廣泛地應用在冠心病及腦血管疾病的治療上³²。三七最早記載於《本草綱目》：「止血、散血、定痛、金刃箭傷、跌仆杖瘡、血出不止者，嚼爛塗，或為末摻之，其血即止，亦主吐衄血，下血血痢，崩中經水不止，產後惡血不下，血運血痛，赤目癰腫，虎咬蛇傷」。在《本草綱目》對人參亦有論述：「治男婦一切虛證，發熱自汗，眩暈頭痛，反胃吐食，闕瘡，滑瀉久痢，小便頻數淋瀝，勞倦內傷，中風中暑，痿痺，吐血、嗽血、下血、血淋、血崩、胎前，產後諸病」。可見此兩種藥材在改善血液循環及散除瘀血上均具有相當功效。

三七與人參之藥用部位皆為根部，其活性成分極為相似，其中人參皂苷為它們最主要的活性物質³³；具有相當多的生理活性，例如神經保護、抗病毒及治療心血管疾病等³⁴。人參皂苷是一群三萜類的糖苷物質，由疏水性的固萜皂核及親水性的糖基所構成，結構上與強心配糖體相似；目前已有超過五十種不同糖基化人參皂苷自三七與人參中被純化鑑定出來，依照糖基鍵結位置的不同（碳3、碳6或碳20），又可分為二醇型及三醇型人參皂苷「圖二A」。經由實驗證實，人參皂苷能與強心配糖體一樣有效抑制細胞膜上

鈉鉀幫浦，然而抑制活性的強弱，則受到糖基鍵結位置的影響「圖二B」，例如碳20的位置上接上糖基會明顯減弱甚至喪失它的抑制活性；如果在碳6位置上鍵結糖基，則毫無抑制活性；相反地，碳3上的糖基將有助於增加其抑制活性²²。有趣的是，大部分的糖基容易在腸道中被腸道菌所分解，因而增加了人參皂苷的抑制活性³⁵。因此，推測三七及人參能藉由人參皂苷行使與強心配糖體一樣的分子機制，達到強心活血，促進血液循環的功效。



圖二 (A) 二醇型及三醇型人參皂苷之結構示意圖。(B) 人參皂苷骨架上三處不同位置的糖基對抑制鈉鉀幫浦活性的影響。(詳細的3D示意圖發表在 *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 61-69 之圖四、五及六)

V、樟芝酸 A：樟芝中能抑制鈉鉀幫浦的似固醇成分

牛樟芝是台灣特有的藥用真菌，只生長在腐朽的牛樟木心材上。民間流傳，原住民將它拿來提神及解酒，有森林中的紅寶石稱號³⁶。研究也發現，牛樟芝子實體對於肝臟保護及抗發炎作用相當顯著³⁷⁻³⁹。牛樟芝的活性成分主要有多醣類、苯類、三萜類及固醇類等。近來的研究證實，牛樟芝中固醇類活性成分樟芝酸 A (antcin A) 可以透過和糖皮質激素相同的分子機制，達到抑制發炎反應的作用⁴⁰。另一方面，根據報導牛樟芝在血管舒張及治療高血壓等心血管疾病上也有明顯成效^{41,42}。誠如前面章節論及，中草藥中部分的似固醇成分，例如人參皂苷，能夠透過和強心配醣體一樣抑制鈉鉀幫浦活性達到它的藥理功效。而牛樟芝中存在著豐富的固醇類及三萜類等似固醇成分，經由實驗證明，牛樟芝中主要的固醇類成分—樟芝酸，確實具有抑制鈉鉀幫浦的能力，其中又以樟芝酸 A 的抑制效果最為顯著⁴³。雖然樟芝酸的抑制活性不及人參皂苷，但卻也為被譽為台灣國寶的牛樟芝增添未來在心血管疾病應用上的前瞻性。

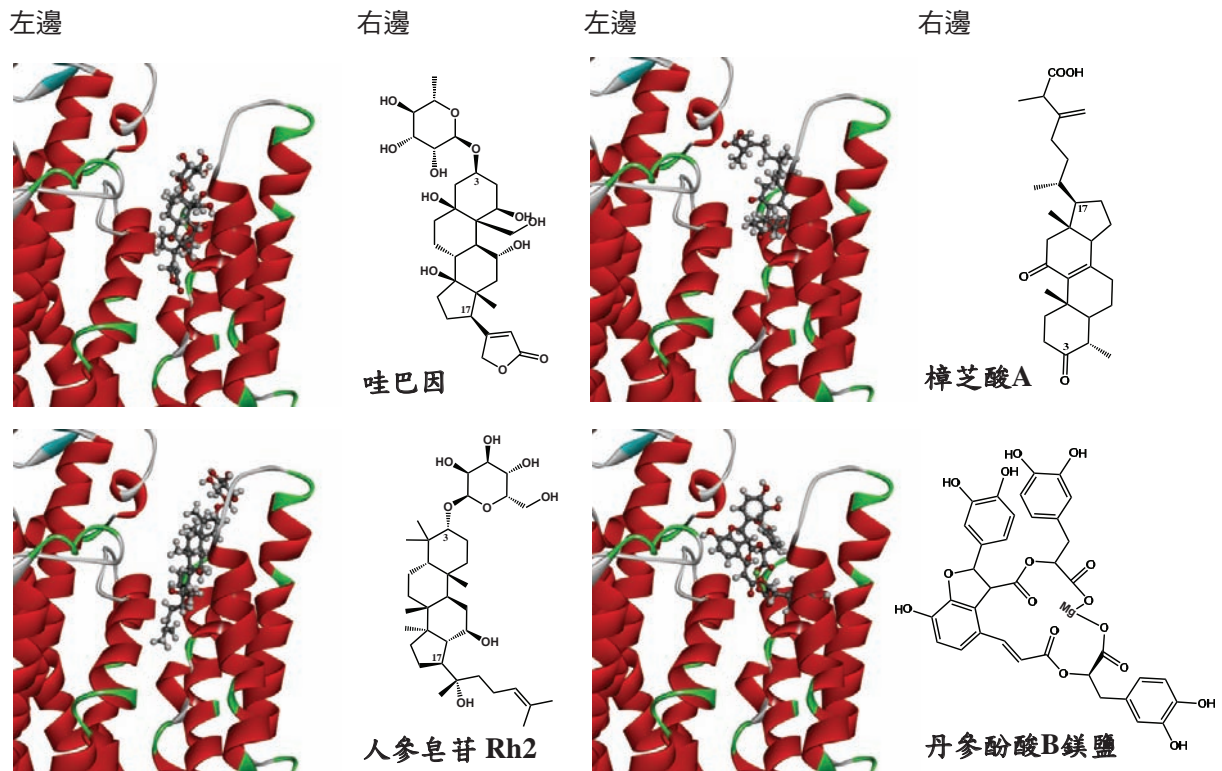
VI、丹參的活血化癥功效

有別於上述眾多的活血化癥中草藥均含有似固醇成分的共同性，最經常被使用在治療心血管疾病之活血化癥方劑的藥材—丹參中並未發現適量的似固醇成分。丹參始載於漢代《神農本草經》：「味苦，微寒；主心腹邪氣，腸鳴幽如走水，寒熱積聚，破癥除瘕，止煩滿，益氣」，為一味活血化癥要藥。在《婦人明理論》更有「一味丹參散，功同四物湯」之說，可見其在婦科亦有顯著功效。丹參藥材為唇形科植物丹參 (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 的根及根莖。在臨床應用上丹參普遍用於治療冠心病、心肌梗塞、月經紊亂、缺血性中風和其他腦血管疾病等⁴⁴。現代醫學研

究也顯示，丹參具有擴張冠狀動脈、改善血液微循環、保護缺血心肌細胞、抑制血小板凝集、溶解血栓、降低膽固醇、預防動脈粥樣硬化等作用⁴⁵。早期對丹參化學成分的研究主要著重於脂溶性的二萜類物質，包括丹參酮 I、IIA、IIB 和隱丹參酮等，也正是這些成分使得丹參根部呈現紅色。因傳統中藥是以水煎服，近年來有越來越多的科學家認為丹參的有效成分是在水溶性部分。丹參目前已有數十種水溶性成分被分離純化，並鑑定出其化學結構，以酚酸類化合物為主，包括原兒茶酸、咖啡酸、迷迭香酸以及各種丹參酚酸⁴⁶。其中又以丹參酚酸 B 鎂鹽含量最高，且實驗證實確有治療心血管疾病的功效，包括抗高血壓、擴張血管、清除自由基、抗氧化等藥理作用^{47,48}。進一步研究證實，丹參酚酸 B 鎂鹽雖不屬於三萜類或固醇類物質，但立體結構卻與強心配醣體相似「圖三」，且亦能透過與強心配醣體相同的分子機制，抑制心肌細胞膜上的鈉鉀幫浦，而達到相當顯著的強心效果⁴⁹。

VII、丹參與三七之複方使用

相對於西藥，中藥會合併相似或不同治療效果的藥草來使用，並根據其藥草重要性及功能的不同，可分為君、臣、佐、使藥的組合，並依此組合來針對各種症狀來調製出不同的複方藥劑。目前已經有為數不少的治療心血管疾病之複方商品，例如表一中所舉列，而其中的消栓再造丸、山海丹、心可舒片、複方丹蔘片、益氣活血方和活絡效靈丹，組成上均包含不同比例的丹參及三七，而其成分多以丹參為主，三七為輔⁵⁰；其中丹參和三七的活性成分中分別包含了大量的丹參酚酸 B 鎂鹽和人參皂苷。就抑制鈉鉀幫浦效益而言，丹參酚酸 B 鎂鹽及人參皂苷對鈉鉀幫浦分別具有強及中等的抑制效果^{22,49}。從體內代謝的速度來看，酚酸類的丹參酚酸 B 鎂鹽在人體內數小時就會被代謝掉⁵¹，然而三萜類的人參皂苷則可



圖三 哇巴因、人參皂苷 Rh2、樟芝酸 A 和丹參酚酸 B 鎂鹽對鈉鉀幫浦分子對接及鍵結後鈉鉀幫浦的分子方位示意圖。左邊：分子鍵結於鈉鉀幫浦的哇巴因鍵結區分子對接圖。鈉鉀幫浦的結構以色帶的方式表示，鍵結的分子以球和棒的方式表示。右邊：鍵結哇巴因鍵結區的分子方位以 2D 圖來表示。比較三個似固醇分子，由於碳 3 及碳 17 上所接的官能基親疏水性的不同，造成分子進入哇巴因鍵結區的方位不同。哇巴因和人參皂苷 Rh2 以碳 17 的官能基深入於哇巴因鍵結區深處較疏水的區域，而碳 3 的官能基則位於哇巴因鍵結的入口較親水的區域；而樟芝酸 A 則於上述兩個分子相反。(本圖由 *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 61-69, *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 696-702, *Am J Chin Med* 2012; 40: 953-965 及 *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 923-929 四篇文章的分子對接結果彙整及修飾而來)

以在人體內維持數天之久才會被代謝掉。綜和兩項觀點，因此預期丹參及三七複合使用在心血管疾病的治療上可能的藥理意義：丹參能強效地及時減緩症狀，三七則可以長效地繼續維持行血功效。此外，服用丹參三七複方相較於服用其他以似固醇成分為主的活血化瘀方劑，可大幅降低用藥上似固醇化合物的使用。

VIII、抑制鈉鉀幫浦的活血化瘀藥物與腦神經保護

在腦神經細胞中，鈉鉀幫浦為了維持細胞

內外離子平衡，消耗了大量的 ATP⁵²。然而在缺血性腦中風的情況下，大量的 ATP 損耗將加速腦細胞的死亡，因此藥理上透過抑制鈉鉀幫浦減少 ATP 消耗應可以增加腦神經細胞的存活率。的確，越來越多實驗證實，抑制腦神經細胞鈉鉀幫浦的活性確實可以在缺血性腦中風的情形下達到神經保護的作用⁵³。此外除了 ATP 的保留外，也有科學家認為透過抑制鈉鉀幫浦使得細胞內鈣離子增加，也有助於腦缺血時腦神經細胞的存活⁵⁴。

強心配醣體具有顯著的鈉鉀幫浦抑制能力，在動物實驗中也證實強心配醣體可以在缺血性腦

中風模式下起到神經保護的作用⁵⁵。有趣的是，中草藥中具有顯著抑制鈉鉀幫浦活性的似固醇成分，如人參皂苷及齊墩果酸也都被證實能夠對抗腦缺血性損傷及保護腦神經^{56,57}。另一方面，在我們先前實驗中也證實具有強效抑制鈉鉀幫浦的丹參酚酸B鎂鹽，除了提供丹參在心血管疾病治療上的藥理功效外，透過模擬腦中風動物試驗的藥物篩選平台，同樣地顯示它的腦神經保護作用⁴⁹。綜觀以上結果，在缺血性腦中風時若能給予適當藥物來抑制腦中鈉鉀幫浦活性，應當是可以有效地保護腦神經，降低其受傷程度。因此，鈉鉀幫浦抑制劑未來在缺血性腦中風藥物開發上應當是頗具潛力的。

IX、活血化癥中藥的應用與研發願景

傳統強心配醣體，例如哇巴因、毛地黃和蟾蜍毒素等，主要來源為有毒的植物二次代謝物或動物腺體所分泌的毒物中取得，在心血管疾病的治療上，伴隨著心跳速率加快，造成心律失常等副作用^{58,59}。有鑑於強心配醣體在臨床使用上仍然會造成一些副作用及使用劑量拿捏的困難等狀況⁶⁰，許多西方藥廠開始以強心配醣體為原始骨架，希望藉由改變其分子上的官能基來改造出新一代的強心藥物，期許能具高效的鈉鉀幫浦抑制活性且不會造成嚴重副作用。由義大利藥廠sigma-tau所研發出新一代的強心劑，istaroxime⁶¹，並證實其具有治療心臟衰竭的功效，目前已經進行到第二期（phase II）的臨床試驗⁶²⁻⁶⁴。Istaroxime的強心作用分子機制已被證實與哇巴因等強心配醣體一樣，藉由抑制鈉鉀幫浦的活性，促使心肌細胞內的鈉離子累積，再間接的活化細胞膜上鈉鈣交換通閘，促使細胞外鈣離子進入細胞內，再跟肌絲作用造成收縮，達到強心的作用。跟一般強心配醣體不同的是，istaroxime除了抑制鈉鉀幫浦外，還具有活化肌漿網上的鈣離子通閘（sarcoplasmic reticulum Ca-

ATPase, SERCA2a）⁶⁵，使得細胞質內的鈣離子回到肌漿網內，再讓心肌放鬆，使血液重新回到心臟。這樣具有兩種功能的 istaroxime，仍具有強心的藥效，且不會增快心跳速率及氧氣消耗量，不會造成致死的心律失常，治療上比起使用毛地黃更來得安全⁶⁶。

不管是過去所使用的強心配醣體，還是後來新開發的 istaroxime，其結構的基本骨架仍是以四環的類固醇骨架為主，而這樣的類固醇分子與荷爾蒙的結構類似，在使用上會有機會干擾體內荷爾蒙的平衡，造成男性女乳症等副作用。所以在藥物設計方面，希望能擺脫以類固醇為骨架的結構來進行藥物開發，並從一些中草藥中的活性成分來看是否能取代。在中草藥中，丹參為活血化癥藥材的代表之一，用於治療冠心病、心絞痛、心肌梗塞等心血管疾病⁴⁴。丹參中主要的水溶性成份，丹參酚酸B鎂鹽，為咖啡酸的四聚體與鎂離子螯合所形成的化合物，其3D結構與哇巴因結構類似⁴⁹，從結構上推測丹參酚酸B鎂鹽有機會與鈉鉀幫浦作用。過去相關的報導指出丹參酚酸B鎂鹽具有血管擴張、降血壓、抗氧化及防禦自由基等生理活性^{47,68-71}。另一方面本實驗團隊則在體外實驗證明，丹參酚酸B鎂鹽與哇巴因一樣，具有抑制鈉鉀幫浦的活性⁴⁹；對SH-SY5Y神經纖維瘤細胞處理丹參酚酸B鎂鹽之後，透過細胞膜上的鈉鈣交換通閘及內質網，鈣離子會分別從細胞外及內質網內進入到細胞質內，造成鈣離子的增加⁴⁰。未來在鈉鉀幫浦抑制劑的設計上，若是能以丹參酚酸B鎂鹽做為基礎，進行非固醇類強心劑的新藥開發，將使得治療缺血性中風及心絞痛、心肌梗塞的藥物研發更為實用與安全。

結 論

活血化癥中藥方劑乃是具有養血安神、清心除煩，月經不調、經閉痛經、癥瘕積聚、心絞

痛、胸腹刺痛、熱痺疼痛，瘡瘍腫痛、心煩不眠、肝脾腫大等功效，臨床上亦廣泛應用於治療心血管疾病。近年來有關活血化癥中藥方劑化學成分、藥理作用、臨床試驗、品質鑑定等科學研究論文多不勝數，目前已被分離、鑑定出結構的化學成分更是超過百餘種；其中本實驗室已證實三帖類和固醇類等結構的化合物具有類似毛地黃強心配糖體的藥理活性；抑制鈉鉀幫浦活性。此外，在所有的活血化癥方劑中丹參是目前最被廣泛使用在亞洲國家的單方藥，它除可單獨使用外亦可伴隨其他中藥治療冠心病、腦中風、心肌梗塞等心血管疾病。同時丹參也是第一個在美國經過第二期（phase 2）和第三期（phase 3）臨床試驗的單方中藥。最近，由丹參水溶液中萃取的丹參酚酸B鎂鹽已被本實驗室證實具有強心配糖體相同的藥理機制，且在抑制鈉鉀幫浦的活性上較其它上述的似固醇化合物高。且此丹參酚酸B鎂鹽為水溶性，在毒性上相較為低，又無固醇類的一些重大的副作用，故在使用上明顯具有安全性。中藥除了在活血化癥的研究外，其他的方劑同樣的被國內外重視，且在近年諸多的研究中，不斷的發現及證實中醫藥的新穎及功效，相信這些研究也將帶給未來的醫療更多更新的知識及治療疾病的曙光。

參考文獻

1. 陳銳，消栓再造丸臨床應用解析，中國社區醫師，40:13，2011。
2. 丁明良、徐常合，山海丹膠囊治療冠心病32例療效觀察，山東醫藥，3:60-61，2000。
3. 余宏偉、范紹榮，益氣活血方治療冠心病穩定型心絞痛療效觀察，中西醫結合心腦血管病雜誌，2:136-137，2012。
4. 陳莉娜，血府逐瘀湯的臨床應用，右江民族醫學院學報，6:829-831，2011。
5. 薛海濱，補陽還五湯治療中風先兆48例觀察，中國社區醫師，20:205-206，2012。
6. 孫建光，心可舒片治療冠心病心絞痛30例，中國中醫藥現代遠程教育，6:23-25，2011。
7. 劉春娟、石俊英，複方丹參片藥理與臨床研究的近年進展，山東醫藥，11:434-437，2011。
8. 張哲，活絡效靈丹有哪些用途，求醫問藥，6:31，2009。
9. 馬麗紅、焦增綿、張瑞華、李志遠，麝香保心丸與日本救心丹防治冠心病心絞痛的臨床觀察，中成藥，21:27-30，1999。
10. 喬莉、段文娟、姚遙、陳歡、劉濤、裴月湖，蟾酥中強心甙類化學成分的分離與鑒定，瀋陽藥科大學學報，24:611-614，2007。
11. Schonfeld W, Menke KH, Schonfeld R, Repke KR. 5 Beta, 14 beta-androstane-3 beta, 14-diol binds to the digitalis receptor site on Na/K-ATPase. *J. Enzyme Inhib.*, 2:37-45, 1987.
12. Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 10:93-98, 2011.
13. Skou JC, Esmann M. The Na, K-ATPase. *J Bioenerg. Biomembr.*, 24:249-261, 1992.
14. Rose AM, Valdes R, Jr. Understanding the sodium pump and its relevance to disease. *Clin. Chem.*, 40:1674-1685, 1994.
15. Morth JP, Pedersen BP, Toustrup-Jensen MS, Sorensen TL, Petersen J, Andersen JP, Vilsen B, Nissen P. Crystal structure of the sodium-potassium pump. *Nature*, 450:1643-1049, 2007.
16. Shinoda T, Ogawa H, Cornelius F, Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump at 2.4 Å resolution. *Nature*, 459:446-450, 2009.
17. Li-Saw-Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited.

- QJM.*, 91:259-264, 1998.
18. Blaustein MP. The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 70:33-82, 1974.
 19. Ferrandi M, Barassi P, Molinari I, Torielli L, Tripodi G, Minotti E, Bianchi G, Ferrari P. Ouabain antagonists as antihypertensive agents. *Curr. Pharm. Design.*, 11:3301-3305, 2005.
 20. Ogawa H, Shinoda T, Cornelius F, Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump (Na^+ , K^+ -ATPase) with bound potassium and ouabain. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 106:13742-13747, 2009.
 21. Bick RJ, Poindexter PB, Sweney RR, Dasgupta A. Effects of Chan Su, a traditional Chinese medicine, on the calcium transients of isolated cardiomyocytes: cardiotoxicity due to more than Na, K-ATPase blocking. *Life Sci.*, 72:699-709, 2002.
 22. Chen RJY, Li FY, Lin NH, Tzen JTC. Effect of sugar positions in ginsenosides and their inhibitory potency on Na^+/K^+ -ATPase activity. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 30:61-69, 2009.
 23. Lee IK, Kim DH, Lee SY, Kim KR, Choi SU, Hong JK, Lee JH, Park YH, Lee KR. Triterpenic acids of *Prunella vulgaris* var. lilacina and their cytotoxic activities *in vitro*. *Arch. Pharm. Res.*, 31:1578-1583, 2008.
 24. Liao BC, Lee MR, Jong TT, Chiang ST. Quality control of Chinese medicinal preparations LC/ESI(+)/MS/MS analyses of saikosaponins-a and -c as markers of Bupleuri radix samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 43:1174-1178, 2007.
 25. Wang FS, Xu LX, Zhao YJ, Liu AR, Jin LZ, Zhang XQ. Determination of bile acids in bear gall drainage by thin layer chromatographic scanning. *Yao Xue Xue Bao*, 24:397-400, 1989.
 26. Ren LX, Luo YF, Li X, Wu YL. Antidepressant activity of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae). *Pharmazie*, 62:78-79, 2007.
 27. Fu WW, Hou WB, Dou DQ, Hua HM, Gui MH, Fu R, Chen YJ, Pei YH. Saponins of polygalacic acid type from *Platycodon grandiflorum*. *Yao Xue Xue Bao*, 41:358-360, 2006.
 28. Wang XL, Zhang YJ, Chen MX, Wang ZF. Optimization study on extraction technology of the seed of *Ziziphus jujuba* var. spinosa by orthogonal design with multi-targets. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 30:753-755, 2005.
 29. Zhou QL, Zhang ZQ, Nagasawa T, Hiai S. The structure activity relationship of saikosaponins and glycyrrhizin derivatives for Na^+ , K^+ -ATPase inhibiting action. *Yao Xue Xue Bao*, 31:496-501, 1996.
 30. Xu Q, Ma X, Liang X. Determination of astragalosides in the roots of *Astragalus* spp. using liquid chromatography tandem atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Phytochem. Anal.*, 18:419-427, 2007.
 31. Chen RJY, Chung TY, Li FY, Yang WH, Jinn TR, Tzen JTC. Steroid-like compounds in Chinese medicines promote blood circulation via inhibition of Na^+/K^+ -ATPase. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 31:696-702, 2010.
 32. Lei XL, Chiou GC. Cardiovascular pharmacology of *Panax notoginseng* (Burk) F.H. Chen and *Salvia miltiorrhiza*. *Am. J. Chin. Med.*, 14:145-152, 1986.
 33. Wan JB, Chen JM, Wang YT. Chemical characteristics of three medicinal plants of the Panax

- genus determined by HPLC-ELSD. *J. Sep. Sci.*, 30:825-832, 2007.
34. Karmazyn M, Gan XT. Therapeutic potential of ginseng in the management of cardiovascular disorders. *Drugs*, 71:1989-2008, 2011.
35. Hasegawa H. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. *J. Pharmacol. Sci.*, 95:153-157, 2004.
36. Su CH. Health Guardian Angel: *Antrodia camphorata*. 1st Ed. EKS Book Publishing Co, Taipei, pp. 1-186, 2002.
37. Huang CH, Chang YY, Liu CW, Kang WY, Lin YL, Chang HC, Chen YC. Fruiting body of *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*) protects livers against chronic alcohol consumption damage. *J. Agric. Food. Chem.*, 58:3859-3866, 2010.
38. Ao ZH, Xu ZH, Lu ZM, Xu HY, Zhang XM, Dou WF. *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*) and its potential in treating liver diseases. *J. Ethnopharmacol.*, 121:194-212, 2009.
39. Hseu YC, Wu FY, Wu JJ, Chen JY, Chang WH, Lu FJ, Lai YC, Yang HL. Anti-inflammatory potential of *Antrodia camphorata* through inhibition of iNOS, COX-2 and cytokines via the NF-kappaB pathway. *Int. Immunopharmacol.*, 5:1914-1925, 2005.
40. Chen YC, Jinn TR, Chung TY, Li FY, Fan RJ, Tzen JT. Magnesium lithospermate B extracted from *Salvia miltiorrhiza* elevates intracellular Ca²⁺ level in SH-SY5Y cells. *Acta Pharmacol. Sin.*, 31:923-929, 2010.
41. Wang GJ, Tseng HW, Chou CJ, Tsai TH, Chen CT, Lu MK. The vasorelaxation of *Antrodia camphorata* mycelia: Involvement of endothelial Ca²⁺-NO-cGMP pathway. *Life Sci.*, 73:2769-2783, 2003.
42. Liu DZ, Liang YC, Lin SY, Lin YS, Wu WC, Hou WC, Su CH. Antihypertensive activities of a solid-state culture of *Taiwanofungus camphoratus* (Chang-chih) in spontaneously hypertensive rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71:23-30, 2007.
43. Chung TY, Chang CI, Jinn TR, and Tzen TC. Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase by antcins, unique steroid-like compounds in *Antrodia camphorata*. *Am. J. Chin. Med.*, 40:953-956, 2012.
44. Li XC, Yu C, Sun WK, Liu GY, Jia JY, Wang YP. Pharmacokinetics of magnesium lithospermate B after intravenous administration in beagle dogs. *Acta Pharmacol. Sin.*, 25:1402-1407, 2004.
45. Wu T, Ni J, Wu J. Danshen (Chinese medicinal herb) preparations for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 16:CD004465, 2008.
46. Wang X, Morris-Natschke SL, Lee KH. New developments in the chemistry and biology of the bioactive constituents of Tanshen. *Med. Res. Rev.*, 27:133-148, 2007.
47. Yokozawa T, Lee TW, Oura H, Nonaka G, Nishioka I. Effect of magnesium lithospermate B in rats with sodium-induced hypertension and renal failure. *Nephron*, 60:460-465, 1992.
48. Yokozawa T, Chung HY, Dong E, Oura H. Confirmation that magnesium lithospermate-B has a hydroxyl radical-scavenging action. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 47:341-344, 1995.
49. Tzen JT, Jinn TR, Chen YC, Li FY, Cheng FC, Shi LS, She H, Chen BC, Hsieh V, Tu ML. Magnesium lithospermate B possesses inhibitory

- activity on Na⁺,K⁺-ATPase and neuroprotective effects against ischemic stroke. *Acta Pharmacol. Sin.*, 28:609-615, 2007.
50. Shang HC, Guo LP. The optimization of different combinations and distributions between Danshen and Sanqi along with synthetical information evaluation. *Drug Eval.*, 2:209-211, 2005.
51. Li XC, Yu C, Cai YB, Liu GY, Jia JY, Wang YP. Simultaneous determination of six phenolic constituents of danshen in human serum using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, 820:41-47, 2005.
52. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J. Neurosurg.*, 56:482-497, 1982.
53. Annunziato L. *New Strategies in Stroke Intervention: Ionic Transporters, Pumps, and New Channels (Contemporary Neuroscience)*. New York: Springer, pp. 1-212, 2009.
54. Johnson EM, Jr., Koike T, Franklin J. A "calcium set-point hypothesis" of neuronal dependence on neurotrophic factor. *Exp. Neurol.*, 115:163-166, 1992.
55. Wang JK, Portbury S, Thomas MB, Barney S, Ricca DJ, Morris DL, Warner DS, Lo DC. Cardiac glycosides provide neuroprotection against ischemic stroke: discovery by a brain slice-based compound screening platform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:10461-10466, 2006.
56. Chen LM, Zhou XM, Cao YL, Hu WX. Neuroprotection of ginsenoside Re in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 10:439-445, 2008.
57. Cho SO, Ban JY, Kim JY, Ju HS, Lee IS, Song KS, Bae K, Seong YH. Anti-ischemic activities of *Aralia cordata* and its active component, oleonic acid. *Arch. Pharm. Res.*, 32:923-932, 2009.
58. Repke KRH. Toward the discovery of digitalis derivatives with inotropic selectivity. *Drug Discov. Today*, 2:110-116, 1997.
59. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiadu M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am. J. Cardiol.*, 96:47-58, 2005.
60. Lin SC, Way EL. A high affinity Ca²⁺-ATPase in enriched nerve-ending plasma membranes. *Brain Res.*, 235:387-392, 1982.
61. De Munari S, Barassi P, Cerri A, Fedrizzi G, Gobbi M, Mabilia M, Melloni P. A new approach to the design of novel inhibitors of Na⁺, K⁺-ATPase: 17 alpha-substituted seco-D 5 beta-androstane as cassaine analogues. *J. Med. Chem.*, 41:3033-3040, 1998.
62. Ghali JK, Smith WB, Torre-Amione G, Haynos W, Rayburn BK, Amato A, Zhang D, Cowart D, Valentini G, Carminati P, Gheorghiadu M. A phase 1-2 dose-escalating study evaluating the safety and tolerability of istaroxime and specific effects on electrocardiographic and hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure with reduced systolic function. *Am. J. Cardiol.*, 99:47-56, 2007.
63. Gheorghiadu M, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, Bubenek-Turconi SI, Ceracchi M, Bianchetti M, Carminati P, Kremastinos D, Valentini G, Sabbah HN. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J. Am.*

- Coll. Cardiol.*, 51:2276-2285, 2008.
64. Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, Bubenek-Turconi SI, Ceracchi M, Bianchetti M, Carminati P, Kremastinos D, Grzybowski J, Valentini G, Sabbah HN, Gheorghiade M. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure (HORIZON-HF) trial. *Am. Heart J.*, 157:1035-1041, 2009.
65. Micheletti R, Palazzo F, Barassi P, Glacalone G, Ferrandi M, Schiavone A, Moro B, Parodi O, Ferrari P, Bianchi G. Istaroxime, a stimulator of sarcoplasmic, reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2a activity, as a novel therapeutic approach to heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 99:24-32, 2007.
66. Micheletti R, Mattera GG, Rocchetti M, Schiavone A, Loi MF, Zaza A, Gagnol RJ, De Munari S, Melloni P, Carminati P, Bianchi G, Ferrari P. Pharmacological profile of the novel inotropic agent (E,Z)-3-((2-aminoethoxy)imino)androstane-6,17-dione hydrochloride (PST2744). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303:592-600, 2002.
67. Tanaka T, Nishioka I, Yokozawa T, Chung HY. Magnesium and ammonium-potassium lithospermates B, the active principles having a uremia-preventive effect from *Salvia miltiorrhiza*. *Chem. Pharm. Bull.*, 37:340-344, 1989.
68. Fung KP, Wu J, Zeng LH, Wong HN, Lee CM, Hon PM, Chang HM, Wu TW. Lithospermic acid B as an antioxidant-based protector of cultured ventricular myocytes and aortic endothelial cells of rabbits. *Life Sci.*, 53:189-193, 1993.
69. Kasimu R, Tanaka K, Tezuka Y, Gong ZN, Li JX, Basnet P, Namba T, Kadota S. Comparative study of seventeen *Salvia* plants: aldose reductase inhibitory activity of water and MeOH extracts and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis of water extracts. *Chem. Pharm. Bull.*, 46:500-504, 1998.
70. Wu XJ, Wang YP, Wang W, Sun WK, Xu YM, Xuan LJ. Free radical scavenging and inhibition of lipid peroxidation by magnesium lithospermate B. *Acta Pharmacol. Sin.*, 21:855-858, 2000.
71. Karmin O, Lynn EG, Vazhappilly R, Au-Yeung KK, Zhu DY, Siow YL. Magnesium tanshinoate B (MTB) inhibits low density lipoprotein oxidation. *Life Sci.*, 68:903-912, 2001.

REVIEW: MOLECULAR PHARMACOLOGICAL STUDIES ON ACTIVE COMPOUNDS OF THE CHINESE HERBS FOR PROMOTING BLOOD CIRCULATION AND ELIMINATING STASIS

Tzyy-Rong Jinn¹, Ronald JY Chen², Tse-Yu Chung², Nan-Hei Lin^{2,3}, Jason TC Tzen^{1,2,4,*}

¹*School of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan*

²*Graduate Institute of Biotechnology, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan*

³*Committee on Chinese Medicine and Pharmacy, Department of Health, Executive Yuan, Taipei, Taiwan*

⁴*Agricultural Biotechnology Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan*

(Received 16th August 2012, accepted 17th September 2012)

Traditional Chinese herbs for promoting blood circulation and eliminating stasis are constantly used to improve human health and to treat various cardiovascular diseases, such as hyperlipidemia, heart stroke, coronary heart disease, and myocardial infarction. Among these Chinese herbs, Ginseng, Chaihu, Chan-Su, Sanqi, and Danshen have been extensively used in diverse formulae of prescription. In our recent studies, we demonstrated that steroid-like compounds and magnesium lithospermate B in the above Chinese herbs are active ingredients responsible for the cardiac therapeutic effects. The pharmacologic mechanism of these active ingredients is similar to that of cardiac glycosides, i.e., via inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase that causes accumulation of calcium in cells, increases inotropism, and enforces to increase blood volume and velocity. Molecular modeling analyses showed that steroid-like compounds and magnesium lithospermate B bind to the extracellular pocket of the Na⁺, K⁺-ATPase. According to the neuroprotective effects observed in a cortical brain slice-based assay model, effective inhibitors of Na⁺, K⁺-ATPase, such as steroid-like compounds and magnesium lithospermate B in Chinese herbs, are potential drugs for the treatment of ischemic stroke.

Key words: Cardiac glycoside, magnesium lithospermate B, Na⁺, K⁺-ATPase, steroid-like compounds, traditional Chinese herbs for promoting blood circulation and eliminating stasis

*Correspondence to: Jason TC Tzen, No. 250, Graduate Institute of Biotechnology, National Chung Hsing University, Kuo-Kuang Rd., Taichung, 402 Taiwan, Tel: +886-4-22840328 ext. 776, E-mail: tctzen@dragon.nchu.edu.tw

