

【综述】

注射用丹参多酚酸用于肺炎患者治疗的可行性分析

张燕欣^{1,2}, 宋美珍^{1,2}, 万梅绪^{1,2}, 苏智刚³, 李德坤^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津天士力医药商业有限公司, 天津 300410

摘要: 肺炎是一种常见的感染性疾病, 其中重症肺炎致病性高、死亡率高。现阶段临床上治疗肺炎的药物相对较多, 抗生素类药物的滥用现象也较为严重, 给肺炎患者的治疗及预后均带来较大影响。中药以多靶点起效、不良反应低等特点在治疗肺炎方面发挥出越来越重要的作用。注射用丹参多酚酸具有抑制炎症、抗氧化应激、调节免疫和调节肾素-血管紧张素系统(RAS)等作用, 通过对该药的药效学及丹参类制剂临床的应用研究进展进行综述, 对其治疗肺炎的可行性进行探讨, 以期肺炎的有效治疗提供参考和依据。

关键词: 肺炎; 注射用丹参多酚酸; 抗炎; 抗氧化; 调节免疫

中图分类号: R259, R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)03-0547-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.035

Feasibility analysis of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) in treatment of pneumonia patients

ZHANG Yanxin^{1,2}, SONG Meizhen^{1,2}, WAN Meixu^{1,2}, SU Zhigang³, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese;Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Tasly Pharmaceutical Commercial Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Pneumonia is a common infectious disease, severe pneumonia is characterized by high pathogenicity and high mortality. At the present stage, there are many medicine for treating pneumonia, but the abuse of antibiotics is serious, so it will have a greater impact on the treatment and recovery of pneumonia patients. Traditional Chinese medicine is playing an increasingly important role in the treatment of pneumonia due to its multiple targets and low adverse reactions. According to our previous studies, Salvianolic Acids for Injection (SAFI) has many functions including anti-inflammation, anti-oxidative stress and regulation of immunity and Adrenin-angiotensin System (RAS). In this present study, we summarized the related efficacy and clinical studies of SAFI and salvia miltiorrhiza preparation, as well as the feasibility of its application in the pneumonia patients. So aimed to provide evidence and theoretical guidance for the application of SAFI in pneumonia patients.

Key words: pneumonia; Salvianolic Acids for Injection (SAFI); anti-inflammation; anti-oxidative; regulation of immunity

肺炎是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症, 是一种常见的感染性疾病, 其中重症肺炎致病性高、死亡率高。肺炎的典型症状包括发烧、咳嗽及呼吸困难等; 症状由轻微到严重表现不一。近年来由于

中东呼吸系统综合征(MERS)、严重急性呼吸综合征(SARS)和2009年流感病毒感染(H1N1)的相继出现^[1-2], 肺炎所导致的呼吸系统疾病逐渐引起人们的广泛关注。现阶段治疗肺炎的药物相对较

收稿日期: 2020-02-19

基金项目: 天津市科技重大专项与工程“注射用丹参多酚酸临床再评价研究”(18ZXXYSY00120)

第一作者: 张燕欣, 女, 工程师, 从事中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒研究。E-mail: zhangyanxin2013@tasly.com

*通信作者: 李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com

多,且抗生素类药物滥用现象较为严重,给肺炎患者的有效治疗及愈后带来很大的隐忧。中药可通过多靶点发挥药效,同时含有多种抗病毒成分,不易产生耐药性,且不良反应较少,在肺炎治疗方面发挥越来越重要的作用^[3]。

注射用丹参多酚酸(SAFI)是天津天士力之骄药业有限公司2011年获批生产的中药注射剂,主要用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证,能显著改善神经功能缺损症状,临床疗效显著且安全性高。SAFI主要化学成分为丹酚酸A、丹酚酸B、丹酚酸D、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸Y等水溶性酚酸类成分^[4-5],其中丹酚酸B是复合成分中含量最高且活性最强的物质,可直接透过血脑屏障,全面保护脑神经^[6-7]。肺炎和脑梗死在炎症反应、自由基过激和肾素-血管紧张素调节方面的病理及生理反应机制相似,且免疫力增强在疾病治疗以及康复过程中均发挥重要作用。已经有大量研究证明SAFI在心、脑、肺、肝、肾等很多疾病中具有抗炎、抗氧化应激、调节免疫和肾素-血管紧张素系统等功能^[8]。本文通过对注射用丹参多酚酸的药理作用、药效机制及丹参类制剂用于肺炎的临床研究进展进行综述,对其用于肺炎的可行性进行探讨,为感染性肺炎的临床用药提供参考。

1 SAFI及其主要成分的抑制炎症作用

病原体进入机体后,炎症的发生、发展与促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间相互作用直接相关。促炎细胞因子可有效清除机体内的病原体,促进组织修复;而抗炎细胞因子通过控制炎症过度反应,减少对机体的损害^[9]。促炎细胞因子下调和抗炎因子上调在肺炎的病理调节中发挥重要作用,大量研究证实SAFI及其有效成分在抑制炎症方面具有显著作用。

1.1 SAFI主要成分的抑制炎症作用

SAFI中多种化学成分均具有抑制炎症的功效,各化学成分协同增效,通过调节促炎性因子下调和抗炎因子上调共同发挥抗炎作用。丹酚酸B是SAFI复合成分中含量最高、活性最强的有效成分,研究显示丹酚酸B抑制炎症作用明显^[6-7]。林芳等^[10]报道丹酚酸B能抑制内毒素诱导的大鼠肺部微循环障碍,其机制与抑制肺血管内皮细胞的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和E-选择素的表达以及炎症因子白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达有关。刘璐菘等^[11]研究表明丹酚酸B能够增强内皮祖细胞的黏附能力,促进血管内皮祖细胞

增殖,同时可以通过旁分泌途径促进炎症因子IL-8、血管内皮生长因子(VEGF)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的释放。丹酚酸B抑制小鼠脑缺血再灌注炎症反应的机制研究表明,丹酚酸B通过降低血栓素B2(TXB2)含量、降低促炎因子IL-1 β 、TNF- α 含量及黏附分子ICAM-1、P-选择素的表达,减轻脑水肿、抑制炎症反应^[12]。

宋俊科等^[13]报道丹酚酸D能够显著抑制由脂多糖刺激所致得一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(iNOS)水平的提高,降低IL-1 β 、IL-6、IL-10和TNF- α 的转录水平,同时可以显著抑制脂多糖诱导的核因子- κ B(NF- κ B)信号通路激活的作用和NF- κ B p65的转位入核。因此,丹酚酸D可以通过抑制NF- κ B信号通路的激活从而减轻脂多糖诱导的小胶质细胞(BV2)细胞炎症反应。

吴莉岑^[14]研究显示迷迭香酸可显著减低氧化肺损伤哮喘小鼠中各种炎细胞的数目,显著降低IL-4、IL-5以及IL-13的浓度,迷迭香酸通过抑制炎症作用可有效保护肺损伤哮喘小鼠的肺功能。有关对皮肤暴露于佛波酯的小鼠模型进行研究,结果表明迷迭香酸介导了髓过氧化物酶活性和中性粒细胞浸润的抑制,并降低了ICAM-1、CAM-1和炎性蛋白-2 mRNA的表达^[15]。

紫草酸能够激活沉默信息调节因子SIRT和中性白细胞释放因子-血红素加氧酶-1(Nrf-HO-1)的表达,并抑制IL-1 β 和干扰素- γ (TNF- γ)诱导的p-JNK和p-p38来发挥抗炎和细胞保护的作用^[15]。

1.2 SAFI的抑制炎症作用

炎症在肺炎的病理过程中起关键作用,因此在肺炎治疗过程中通过抑制炎症因子的表达,可有效改善患者的临床症状,降低重症患者的死亡率。SAFI具有多种抗炎机制,可多方面减轻炎症反应,保护受损组织。大量研究证实SAFI可以抑制炎症介质的产生,降低血管内皮的通透性,抑制内皮细胞参与炎症反应。钱庆芳^[16]研究表明丹参多酚酸具有抗炎、调节免疫的功能,对肺部保护作用较强,能够抑制细菌黏附,在治疗肺部感染合并脑梗死临床研究中疗效显著、安全性高。蒋维海等^[17]研究表明老年急性脑梗死溶栓后24 h内使用SAFI安全有效,其通过降低血清炎症因子水平来显著改善临床疗效。白蓉等^[18]研究表明丹参多酚酸在缺血性脑血管病早期通过增强VEGF的表达发挥血管保护作用,通过增强IL-10的表达发挥其抗炎作用,有效减轻脑水肿,促进神经功能恢复。庄朋伟等^[19]的研究

表明SAFI通过抑制TLR4/NF- κ B降低小胶质细胞的激活,减少炎症因子IL-1 β 和IL-6的表达水平,从而达到减轻炎症反应和减小脑梗死面积的作用。董晓柳等^[20]研究结果显示丹参多酚酸治疗组患者脑源性神经营养因子明显高于对照组,S100 β 、炎症因子(IL-6、TNF- α 、C-反应蛋白)均明显低于对照组,说明丹参多酚酸治疗急性脑梗死作用显著,可明显改善患者的临床综合疗效,显著降低炎症水平。

1.3 SAFI联合其他药物的抑制炎症作用

SAFI与其他药物联合使用抗炎作用显著。相关研究表明SAFI和血栓通合并使用,能够显著抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、ICAM-1和VCAM-1等炎症因子的表达,上调VEGF、BDNF的表达,促进神经血管新生,激活AKT-MAPK通路中相关因子,改善受损血脑屏障和促进神经树突增长^[21]。

杨俊林^[22]研究表明SAFI治疗后血清IL-1 β 、TNF- α 和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)含量明显低于对照组,说明SAFI和阿替普酶联用可减轻脑梗死患者的炎症反应。盛飞^[23]研究表明SAFI与脑苷肌肽联合治疗组致炎因子血小板因子(PAF)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达水平均显著低于对照组,说明SAFI与脑苷肌肽联合用药有利于血清学指标的改善,同时可显著减轻神经功能缺损程度。

2 SAFI及主要成分的抗氧化、清除自由基作用

当病毒、细菌入侵机体时,免疫细胞产生大量自由基,可有效杀灭病毒和细菌。然而,当自由基产生过多时,免疫细胞的氧化和硝化反应能力增强,导致感染机体的生命基本结构分子遭到破坏,从而对细胞、组织产生损伤,诱导细胞凋亡,破坏内皮细胞的稳定,增高血管渗透性,造成水肿,出血等病理现象^[24]。机体氧化和还原状态的紊乱可引起急性肺损伤,在肺部感染性疾病中发挥重要作用^[25],而有关SAFI及主要成分抗氧化及清除自由基的作用也有大量文献报道。

2.1 SAFI主要成分的抗氧化、清除自由基作用

SAFI的主要成分丹酚酸B、原儿茶酸、迷迭香酸和紫草酸等均具有抗氧化的作用,在治疗肺炎患者过程中,通过抑制机体自由基的过量产生,可有效改善患者肺功能。

陈雪等^[26]研究表明丹酚酸B可显著改善心肌细胞氧化应激造成的损伤,作用机制与其抑制心肌细胞过氧化反应和提高心肌细胞抗氧化能力有关。

有关丹酚酸B清除DPPH自由基活性剂的影响因素研究结果显示,丹酚酸B清除DPPH自由基的作用明显,在相同浓度下其清除自由基的能力均高于抗坏血酸和二丁基羟基甲苯,充分证实了其作为天然抗氧化剂的潜力^[27]。丹酚酸B可以减少损伤细胞活性氧化物(ROS)的生成,降低bcl-2与bax的比值,抑制细胞凋亡,提高细胞的存活率;同时丹酚酸B还可以显著减少活化Caspase-3蛋白的表达,以及细胞色素C的释放,通过以上途径对1-甲基-4-苯基吡啶损伤后的SH-SY5细胞起到了保护作用^[28]。

张秀丽等^[29]研究表明原儿茶酸可提高鱼藤酮诱导的帕金森模型小鼠中脑和纹状体中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的活力,降低丙二醛(MDA)的含量,减少自由基产生,从而发挥神经保护作用。

吴莉岑等^[14]研究报道迷迭香酸能显著提高肺组织中抗氧化酶Cu/Zn SOD和CAT mRNA/Cu/Zn SOD蛋白的表达,显著抑制促氧化因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-2(NOX-2)、NOX-4 mRNA及NOX-2、NOX-4 mRNA蛋白的表达,说明迷迭香酸对氧化性肺损伤的哮喘小鼠具有较强的保护作用。相关研究表明迷迭香酸的抗氧化能力强于维生素E,而其极强的抗氧化能力主要在于其清除体内自由基和防止氧化损伤的能力^[30-31]。研究报道迷迭香酸可明显减轻脂多糖诱导的肝损伤,降低血浆中的转氨酶水平,通过清除或减少超氧化物或氧化亚硝酸盐水平发挥其保肝作用^[32]。

Li等^[33]证实紫草酸通过上调Bcl-2、p-Akt蛋白表达和下调Bax蛋白的表达,抑制过氧化氢诱导的骨髓间充质干细胞凋亡,可以明显抑制过氧化氢诱导的细胞核固缩,降低细胞内活性氧的水平,增强超氧化物歧化酶的活性,紫草酸抗氧化应激的作用可能与它的抗氧化性及部分调节PI3K/Akt信号通路有关。

2.2 SAFI的抗氧化、清除自由基作用

脑缺血缺氧过程中会产生大量自由基,自由基引起的脂质过氧化反应会加剧脑损伤,自由基与许多疾病的产生和发展有关,贾娜等^[34]研究表明SAFI具有清除自由基,抗脂质过氧化的作用。周岩^[35]研究显示4种分析方法中,SAFI中的主要活性成分丹酚酸B、丹酚酸Y、丹酚酸D、迷迭香酸和紫草酸抗氧化活性均强于依达拉奉和抗坏血酸,根据其结构可以推测,其抗氧化活性与结构中酚羟基有关,由

于其共轭结构,可以与自由基结合,通过递氢作用清除自由基。有研究证实SAFI能够通过抗机体自由基氧化损伤,上调SOD的活性,降低MDA含量,从而减少基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,增加紧密连接蛋白Occludin和Claudin-5的表达量,而减少了紧密连接蛋白的降解,降低血脑屏障的通透性,保护血脑屏障和脑组织,减轻脑水肿^[28]。

3 SAFI及主要成分的免疫调节作用

相关临床资料显示抵抗力较低或患有各种基础疾病的人较易感染肺炎,而免疫力强者则不易感染,或无症状,或能自愈^[36-37]。有效的机体免疫应答在肺炎预后中发挥重要作用,细胞免疫过度激活和体液免疫紊乱均会导致肺炎所致的多脏器损伤^[38]。因此,具有免疫调节功能的药物在肺炎的治疗中发挥独特的作用。大量研究结果证实SAFI及其主要成分在抗疫的同时还调节机体免疫功能。

丹酚酸B抗疲劳和免疫调节作用研究结果显示,丹酚酸B可显著增加脾脏指数,提高小鼠的廓清指数K和吞噬指数,说明丹酚酸B具有调节小鼠机体免疫功能和增强其非特异性免疫功能^[39]。另有研究表明SAFI可显著抑制JAK/STAT1活动,减少T细胞聚集,调节免疫反应^[40]。同时SAFI可明显抑制Th1的反应,调节免疫,降低炎症免疫反应损伤的组织细胞^[41]。

4 SAFI主要成分对肾素-血管紧张素(RAS)系统的作用

血管紧张素II(Ang II)是肾素-血管紧张素(RAS)-醛固酮系统(RAAS)的活性激素,在疾病状态下RAAS被激活,血浆重肾素和Ang II水平急速升高,导致血管收缩,钙通道被激活,从而作用于相应的靶器官而造成多脏器衰竭^[42],因此,在肺炎发生过程中RAS系统的调节对肺功能的改善有重要意义^[43]。

高小平等^[44]在从丹参中筛选血管紧张素转换酶抑制剂研究结果显示,丹酚酸B具有显著降低大鼠肺组织中的血管紧张素转换酶活性的作用。黄宇倩等^[45]研究证实丹酚酸B可使肺组织中Ang II浓度下降,Ang II的I型受体(AT1R)表达下调,并且可使糖尿病组大鼠的肺结构,肺间质减少,改善肺结构效果显著。黄海烽等^[46]研究丹酚酸B对Ang II诱导心肌成纤维细胞增殖与分化的影响,结果显示丹酚酸B能抑制Ang II体外诱导的心肌成纤维细胞的异常增殖与分化,降低羟脯氨酸的含量、下调“ α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及I型胶原蛋白的表达,在

保护心脏和抑制心肌纤维化进程发挥着重要作用。有关丹酚酸B对纤维化大鼠肾素血管紧张素系统影响的研究结果表明,丹酚酸B能够通过抑制Ang II相关的信号传导通路发挥其抗肝纤维化的作用^[47]。

5 丹参类制剂治疗肺炎及相关疾病的临床应用

丹参类制剂主要是以丹参中水溶性成分、脂溶性成分,或兼有水溶性和脂溶性成分一同入药^[48],具有改变血液流变学,改善肺部微循环的作用^[49]。临床广泛应用于肺心病、慢性阻塞性肺病(COPD)、放射性肺炎、空洞型肺结核、社区获得性肺炎等各种肺部疾病。

5.1 丹参类制剂治疗肺炎及相关疾病

丹参类制剂通过抗炎、抗氧化等药理作用,在临床肺部疾病治疗中发挥作用,可明显改善肺功能,有效提高患者的生活质量。一项丹参川芎嗪治疗COPD急性加重期并肺源性心脏病的临床观察研究显示,丹参川芎嗪治疗COPD急性加重期并肺源性心脏病的疗效较好,能够改善肺组织氧供,减少血管活性因子指标内皮素-1(ET-1)生成,增加NO的释放,降低肺动脉高压,改善心肺功能,安全有效^[50]。

郑传进等^[51]研究丹参多酚治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床效果,观察组在对照组基础上使用丹参多酚酸盐治疗,结果显示丹参多酚酸盐治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭患者的临床效果较好,能有效改善患者血气指标和肺功能。有研究显示^[52-53]在胸部肿瘤放射治疗期间应用丹参制剂,减轻或防止了放射性肺损伤,治疗组(加用丹参制剂)疗效较好,可提高治疗有效率和患者生活质量评分,无明显毒副作用。任郭侠等^[54]研究丹参滴注射液辅助治疗空洞型肺结核的疗效,结果显示丹参滴注射液辅助治疗空洞型肺结核能够扩张血管,改善肺及毛细血管的微循环,调节机体免疫力,抑制炎症介质而起到抗炎作用。

5.2 丹参类制剂联合其他药物治疗肺炎及相关疾病

丹参类制剂联合心血管系统、抗菌、激素类药物在临床被广泛使用,能够提高患者的肺功能和心功能,改善患者血液流变学和临床症状,抑制过度的细胞免疫反应,减少全身包括肺部炎症的损伤。

研究显示阿托伐他汀与丹参多酚酸联合治疗慢阻肺合并肺动脉高压患者,能明显改善患者的血气指标和肺部功能,ET-1、肾上腺髓质素(ADM)、缺

氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达水平也有所改善,减少对内皮细胞的损伤,降低肺动脉压力,提高临床疗效^[49]。丹参注射液联合环磷腺苷葡胺治疗肺心病能有效提高患者肺功能和心功能,提高临床治疗有效率,治疗后患者高切全血黏度、低切全血黏度和血浆黏度均低于对照组,表明丹参注射液联合环磷腺苷葡胺治疗肺心病能有效改善血液流变学各项指标,临床疗效显著,且联合用药临床不良反应较少^[55]。

金渊等^[56]研究了丹参注射液联合甲基泼尼松治疗重症肺炎支原体肺炎的疗效及安全性,观察组在对照组基础上加用丹参注射液,治疗总有效率较对照组显著提高;临床症状改善方面明显优于对照组;观察组患者治疗后血清降钙素原(PCT)和CRP水平低于对照组,从而抑制过度的细胞免疫反应,减少全身包括肺部炎症的损伤,缓解临床症状。社区获得性肺炎是呼吸系统的常见病,在常规使用抗菌药物治疗社区获得性肺炎的同时,联合使用丹参注射剂,临床效果显著,能有效改善患者症状和体征,缩短疗程,促进患者康复^[57-58]。

6 结语

丹参是常用中药,中医理论认为其味苦、性寒,具有活血祛瘀、清心除烦、凉血消痛的功效,常用于胸痹心痛、脘腹胁痛、症瘕积聚、热痹疼痛、心烦不眠^[59]。肺炎主要的中医证型为痰热壅肺型、风热犯肺型、邪犯肺卫型、痰湿阻肺型和肺阴亏虚型等^[60],其病机为湿、毒、瘀、虚,因此活血药在肺炎的治疗过程中可以应用。同时丹参能够清除体内病菌,改善人体微循环,促进肝肾功能循环,从而提高抗病毒能力,增强身体免疫力^[61],因此从药性、功效角度分析以及大量的丹参类制剂肺炎临床文献分析,SAFI用于肺炎的治疗具有可行性。

SAFI是基于中药材丹参对瘀血症确切有效的前提下,经过现代先进制剂工艺对其有效成分进行提纯精制而成的。与传统剂型相比,SAFI粉针剂具有成分清晰、质量可控、安全性高、药效稳定及机制相对明确的诸多优势^[62-63]。大量药理研究表明SAFI通过抗炎、抗氧化应激、调节免疫和血管紧张素系统、神经保护和再生作用发挥其治疗脑梗死和改善血管微循环的效果^[64],其药理作用机制与治疗肺炎机制一致,同时有相关临床研究证明丹参多酚酸对肺部感染有治疗作用,因而SAFI对新冠肺炎的治疗作用,也值得进一步探讨。

本文通过系统的文献调研,从中医辨证、药理

机制和临床研究等方面对SAFI治疗肺炎的进行可行性探讨,期望能够为肺炎患者的临床治疗提供理论指导,同时在肺炎治疗中更好地发挥中医药的作用,加速患者痊愈与康复。

致谢:中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所杜冠华教授审阅并提出宝贵意见!

参考文献

- [1] 索涛,范慧,陈国忠.病毒性肺炎治疗的研究进展[J/OL].武汉大学学报:医学版,2020,1-6.(2020-02-18)[2020-02-19].<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/42.1677.R.20200218.0814.001.html>.
- [2] 周春霞,孙婧,徐凤琴,等.流感病毒性肺炎治疗研究进展[J].中华医院感染学杂志,2020,30(2):302-307.
- [3] 赵琦,吴莹,席榕,等.中药治疗病毒性肺炎的研究进展[J].当代医药论丛,2017,15(12):14-15.
- [4] 李耀磊,刘丽娜,王莹,等.丹参多酚酸对照提取物在丹参药材及注射用丹参多酚酸质量控制中的应用研究[J].中国中药杂志,2019,44(24):5446-5450.
- [5] 杜冠华,张均田.丹参水溶性有效成分——丹酚酸研究进展[J].基础医学与临床,2000,20(5):10-14.
- [6] 张彤,刘文杰,李芮琳,等.丹参酚酸B对缺血性脑中风保护作用的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2019,35(13):1410-1412.
- [7] 马萌萌,郭虹,张晗,等.丹酚酸B对脑损伤神经细胞的保护作用[J].天津中医药大学学报,2015,34(1):55-58.
- [8] 李德坤,苏志刚,万梅绪,等.注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展[J].药物评价研究,2019,42(2):353-361.
- [9] 刘晓梅,景淑军.难治性肺炎支原体肺炎相关危险因素的研究进展[J].中国当代医药,2020,27(3):12-16.
- [10] 林芳,张淑文,刘育英,等.丹酚酸B对内毒素引起的大鼠肺微循环障碍的改善作用[J].微循环学杂志,2010,20(2):72.
- [11] 刘璐菘,王春田,王丽敏,等.丹酚酸B对EPCs释放VEGF、SDF-1、IL-8和MMP9细胞因子及EPCs黏附能力的影响[J].实用药物与临床,2018,21(1):5-9.
- [12] 方蕾.丹酚酸B抑制小鼠脑缺血再灌注炎症反应的机制研究[D].北京:北京中医药大学,2009.
- [13] 宋俊科,张雯,张雪,等.丹酚酸D通过抑制NF- κ B的激活减轻LPS诱导的BV2细胞炎症反应[J].中国新药杂志,2018,27(23):2798-2804.
- [14] 吴莉琴,梁正敏,徐杨峰,等.迷迭香酸通过调节NADPH氧化酶和抗氧化酶的平衡来改善过敏性哮喘氧化性肺损伤[A]//中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会第十五次学术讨论会论文集[C].兰州:2019.
- [15] 李珂,胡志敏.迷迭香酸生物学作用研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(9):1032-1036.

- [16] 钱庆芳. 注射用丹参多酚酸治疗合并肺部感染的急性轻中度脑梗塞临床疗效观察 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [17] 蒋维海, 孙 微, 王一帆. 老年急性脑梗死溶栓后 24 h 内使用注射用丹参多酚酸的疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 254-257.
- [18] 白 蓉, 王 淑. 注射用丹参多酚酸对脑缺血大鼠 VEGF、IL-10 的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 411-416.
- [19] Zhuang P, Wan Y, Geng S, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 194-204.
- [20] 董晓柳, 朱丽霞, 徐士军, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者脑源性神经营养因子 S100 β 炎症因子认知功能的影响 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(23): 101-103.
- [21] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 134-141.
- [22] 杨俊林. 注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效及血管内皮功能和炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2257-2260.
- [23] 盛 飞. 注射用丹参多酚酸联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死临床效果及对血清 GFAP、PAF 和 MCP-1 的影响 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(7): 13-14.
- [24] Valko M, Rhodes C J, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. Chem Biol Int, 2006, 160(1): 1-40.
- [25] 马 妍. 社区获得性肺炎患者氧化/抗氧化状态的改变及抗氧化治疗的作用 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [26] 陈 雪, 沈 楠, 安 英, 等. 丹酚酸 B 对氧化应激损伤乳鼠心肌细胞的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(5): 974-978.
- [27] 柳 艳, 李 磊, 赵鸿雁. 丹酚酸 B 清除 DPPH 有机自由基活性及影响因素研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(12): 2406-2408.
- [28] Zeng G, Tang T, Wu H J, et al. Salvianolic acid B protects SH-SY5Y neuroblastoma cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced apoptosis [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(8): 1337-1342.
- [29] 张秀丽, 李亚晨, 牛新华, 等. 原儿茶酸对帕金森模型鼠脑组织抗氧化能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(17): 3248-3451.
- [30] Qiao S, Li W, Tsubouchi R, et al. Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages [J]. Free Rad Res, 2005, 39(9): 995-1003.
- [31] 周 丹, 刘艾林, 杜冠华. 迷迭香酸的药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(7): 594-598.
- [32] Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, et al. Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla frutescens*, reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in d-galactosamine (d-GalN)-sensitized mice [J]. Free Rad Biol Med, 2008, 33(6): 798-806.
- [33] Li W Y, Zhou Y L, Li T, et al. Pretreatment with lithospermic acid attenuates oxidative stress-induced apoptosis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells via anti-oxidation and activation of PI3K/Akt pathway [J]. Dig Chin Med, 2019(1): 29-40.
- [34] 贾 娜, 项海芝, 杨松松. 丹参水溶性部分丹酚酸的进展述评 [J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(3): 41-42.
- [35] 周 岩. 注射用丹参多酚酸药物相互作用及抗氧化应激机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [36] 王 蕾, 张正银, 程 环. 儿童支气管肺炎患儿体液免疫、细胞免疫功能变化及临床意义 [J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(2): 152-156.
- [37] 徐伟干. 老年重症肺炎患者凝血功能的变化及临床意义 [J]. 首都食品与医药, 2015, 35(22): 55-56.
- [38] 刘芳松. 细胞免疫与体液免疫指标在难治性支原体肺炎诊疗及预后评估中的应用价值 [J]. 临床医学工程, 2019, 26(12): 1685-1686.
- [39] 王韬渊, 那春祺, 赵爱源, 等. 丹酚酸 B 抗疲劳和免疫调节作用研究 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2012, 21(10): 768-771, 780.
- [40] Chen S C, Lin Y L, Huang B, et al. Salvianolic acid B suppresses IFN- γ -induced JAK/STAT1 activation in endothelial cells [J]. Thromb Res, 2011, 128(6): 560-564.
- [41] Dong Z, Ma D, Gong Y, et al. Salvianolic acid B ameliorates CNS autoimmunity by suppressing Th1 responses [J]. Neurosci Lett, 2016, 619(1): 92-99.
- [42] 赵德军, 陈琳玲, 徐则兰, 等. 血清血管紧张素 II 水平与重症社区获得性肺炎预后的关系 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(1): 112-115.
- [43] 万子杰. 血管紧张素转换酶抑制剂可降低肺炎风险 [J]. 心血管病防治知识: 科普版, 2012(11): 40.
- [44] 高小平, 徐大勇, 邓义龙, 等. 从丹参中筛选血管紧张素转换酶抑制剂 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 75-78.
- [45] 黄宇倩, 张 林, 张洪茂, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病大鼠肺组织中肾素-血管紧张素系统活性的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2012, 35(2): 31-33.
- [46] 黄海烽, 王春花, 赵玲璐, 等. 丹酚酸 B 抑制血管紧张素 II 诱导心肌成纤维细胞增殖与分化的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 128-132.
- [47] 李 书, 陶艳艳, 王清兰, 等. 丹酚酸 B 对纤维化大鼠肾素血管紧张素系统的影响 [A]//中华医学会第三次全国肝纤维化、肝硬化学术会议论文汇编 [C]. 郑州: 2012.
- [48] 张 涛, 张娟红, 徐丽婷. 中药丹参类制剂临床研究及应

- 用进展 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(3): 330-334.
- [49] 张五松. 阿托伐他汀与丹参多酚联合治疗慢阻肺合并肺动脉高压的临床疗效 [J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(4): 61-62.
- [50] 甘文云, 王 腾, 李海明, 等. 丹参川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺源性心脏病的临床观察 [J]. 中国临床医学, 2015, 22(2): 79-81.
- [51] 郑传进, 陈创坤, 郑智鑫. 丹参多酚治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的效果研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(4): 32-33.
- [52] 权循凤, 张 帆, 孔令玲. 丹参防治放射性肺损伤的临床观察 [J]. 安徽医科大学学报, 2002, 37(6): 456-458.
- [53] 胥常琴. 丹参川芎嗪注射液治疗放射性肺炎的疗效及护理 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1704-1705.
- [54] 任郭侠, 董 琪, 张熙祎. 丹参滴注射液辅助治疗空洞型肺结核40例 [J]. 陕西中医, 2013, 24(1): 37-38.
- [55] 许海峰. 丹参注射液联合环磷腺苷葡胺治疗肺心病的疗效及对血流变学的影响 [J]. 智慧健康, 2019. Doi: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2019.24.095.
- [56] 金 渊, 姚亚萍, 陈华彬, 等. 丹参注射液联合甲基泼尼松龙治疗重症肺炎支原体肺炎临床研究 [J]. 新中医, 51(5): 161-163.
- [57] 刘同丰. 左氧氟沙星联合丹参注射液治疗社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6C): 71.
- [58] 卢卫强, 孙新华, 汤卫菊. 抗菌药物联合丹参治疗社区获得性肺炎临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(1): 155.
- [59] 王 涵, 杨 娜, 谭 静, 等. 丹参化学成分、药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 特产研究, 2018, 40(1): 48-53.
- [60] 王忆梅, 张 谦, 张育芳. 重症肺炎的中医证候特点及对此病患者进行中医治疗的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(23): 181-182.
- [61] 穆 娟, 赵明峰, 李玉明. 丹参在药理作用的研究现状 [J]. 当代医学, 2017, 23(27): 182-184.
- [62] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 362-368.
- [63] 苏小琴, 张 磊, 李海燕, 等. 基于 Q-marker 的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [64] 杜冠华. 丹酚酸药理作用及作用机制 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 1995.