

- by peptides [J] Biopolymers, 2000(55): 3582363
- [41] 王 辉, 杨桂文¹ 抗菌肽作用机制的研究进展 [J] 济南大学学报: 自然科学版, 2007, 21(1): 4852
- [42] Bulet P, Dimarcq J L, Hetru C, et al. A novel inducible anti bacterial peptides of *Drosophila* carries an α glycosylated substitution [J] J Biol Chem, 1993, 268(20): 1489214899
- [43] Hancock R E W Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials [J] Lancet Infect Dis, 2001(1): 156164
- [44] Michael R L Mechanism of antimicrobial peptide action and resistance [J] Pharmacol Rev, 2003, 55(1): 27251
- [45] Okada M, Natori S L Primary structure of sarcotoxin I, an anti bacterial protein induced in the hemolymph of *Sarcophaga peregrina* (flesh fly) [J] Larvae Biol Chem, 1987, 262: 166521669
- [46] 尹 文, 徐 晨, 马戈甲¹ 抗菌肽的研究进展 [J] 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21: 136138
- [47] 申吉泓 抗菌肽作用机制研究现状 [J] 国外医学肿瘤学分册, 2003, 30(5): 347350
- [48] 李顺子, 孙学军¹ 蜂毒肽及其类似物的抗菌活性、溶血活性及与磷脂膜的作用 [J] 高等学校化学学报, 2005, 26(1): 73277
- [49] 胡金川¹ 基因工程技术在肽抗生素制备中的应用进展 [J] 医学研究生学报, 2003, 16(8): 612613

冠心丹参制剂药理临床及质量标准研究进展

钱 霞¹, 张 洁², 范玫玫^{1*}, 杨世林¹, 侯 莉¹, 何秀菊¹, 游 剑^{1*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330006)

摘要: 冠心丹参制剂具有降低血清磷酸肌酸和乳酸脱氢酶水平, 减少心肌组织中丙二醛的生成, 保护心肌组织超氧化物歧化酶的活性等作用, 是治疗心血管疾病的重要中药。综述了冠心丹参制剂在治疗心绞痛, 提高胰岛素敏感指数, 治疗高血压肾病和透析时的心血管并发症等临床应用, 以及冠心丹参制剂的质量标准研究现状, 为深入研究和综合利用冠心丹参制剂提供参考。

关键词: 冠心丹参制剂; 临床研究; 质量标准

中图分类号: R286.2

文献标识码: A

文章编号: 02532670(2009)06附 3203

冠心丹参制剂主要用于治疗气滞血瘀型冠心病、症见胸闷、胸痹、心悸、气短, 具有活血化瘀、理气止痛等功效, 由丹参、三七、降香 3 味中药提取制成。近年来, 关于冠心丹参制剂质量控制方法的报道较多, 主要有薄层色谱鉴别、分光光度法、液相色谱^[2]紫外分光光度法(HPLC^[2]UV)和气相色谱^[2]质谱联用(GC^[2]MS)法等。本文对冠心丹参制剂的药理活性、临床研究及其质量标准研究概况进行综述, 为冠心丹参制剂的进一步研究提供依据。

1 药理作用

冠心丹参制剂用于气滞血瘀型冠心病所致的胸闷、胸痛、心悸气短。对垂体后叶素引起的大鼠心电图缺血性改变有一定的作用, 可降低血清磷酸肌酸和乳酸脱氢酶, 减少心肌组织中丙二醛的生成, 保护心肌组织超氧化物歧化酶的活性, 增强注射异丙肾上腺素小鼠耐缺氧的能力。

王怡等^[1]采用大鼠舌下静脉注射垂体后叶素(Pit)造成急性心肌缺血的方法, 比较了冠心丹参滴丸与复方丹参滴丸抗实验性心肌缺血的作用, 结果表明两种药物均具有明显对抗 Pit 致大鼠急性心肌缺血的作用, 无明显差异。蔡中方^[2]通过对无症状性心肌缺血病人服用冠心丹参滴丸的临床观察发现, 冠心丹参滴丸通过降低血液黏滞性、聚集性及凝固性, 从而改善心肌缺血, 是治疗冠心病心肌缺血的有效药物。李森等^[3]采用小鼠常压耐缺氧法、小鼠气管夹闭法及 Pit 和

异丙肾上腺素(Iso)致大鼠急性心肌缺血法观察冠心丹参口腔崩解片抗心肌缺血的作用。结果表明冠心丹参口腔崩解片能显著延长小鼠常压耐缺氧和气管夹闭的存活时间, 减轻 Pit 和 Iso 所致心肌缺血大鼠的心电图变化。赵蕾等^[4]对大鼠以结扎冠脉 30 min 再通 90 min 造成心肌缺血再灌注损伤模型评价冠心丹参片对心肌保护作用。结果表明冠心丹参片可有效改善缺血再灌注心脏的缩舒功能, 降低缺血再灌注末血中乳酸脱氢酶和磷酸肌酸激酶活性, 能明显减轻心肌组织的损伤。鲁晓蓉等^[5]通过小鼠耐缺氧模型、小鼠耳廓微循环和大鼠急性心肌缺血模型, 证明冠心丹参胶囊能明显延长小鼠常压耐缺氧的存活时间, 可较好地对抗高分子右旋糖酐所引起的小鼠血瘀, 改善微循环, 对结扎冠状动脉所致心肌缺血具有保护作用。

2 临床应用

2.1 治疗心绞痛: 王晓霞等^[6]应用冠心丹参胶囊治疗冠心病心绞痛 49 例, 结果显效 4 例, 有效 41 例, 无效 4 例, 有效率为 91.31%。汪艺云^[7]应用冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 76 例, 显效 52 例, 有效 20 例, 无效 4 例, 总有效率 96%。邓悦等^[8]应用冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 100 例, 该药对心绞痛总有效率为 93.33%, 对心电图总有效率为 63.33%, 对心绞痛速效作用显著, 有效率为 87.67%, 对造血系统肝肾功能无不良反应。陈燕^[9]应用冠心丹参滴丸

* 收稿日期: 20090320

基金项目: 国际科技合作项目(2006DFB33080); 江西省科技支撑计划项目(赣科发计字[2007]189号)

作者简介: 钱 霞(1982), 女, 江西九江人, 研究实习员, 从事药事管理学研究。 Tel: 13970959899 E-mail: qx_0416@163.com

* 通讯作者 范玫玫 Tel: (0791)7117101 E-mail: f_mei@163.com

治疗稳定型劳力性心绞痛 50 例, 显效 26 例, 有效 19 例, 无效 5 例, 总有效率 90%。

2.2 提高胰岛素敏感指数: 方居正等^[10]应用冠心丹参滴丸治疗冠心病患者 46 例, 发现冠心丹参滴丸能显著降低空腹血清胰岛素、C 肽水平, 提高胰岛素敏感指数。

2.3 治疗高血压肾病: 王花艳等^[11]应用冠心丹参滴丸治疗高血压肾病患者 55 例, 分析研究表明冠心丹参滴丸对高血压肾病患者肾功能保护作用独立于降血压之外, 并具有减轻尿蛋白作用, 不良反应轻微, 耐受性好。

2.4 治疗透析时的心血管并发症: 李飞静^[12]应用冠心丹参滴丸治疗维持性血透患者急性心血管并发症 62 例, 临床观察显示患者含服 2 次冠心丹参滴丸能很好地消除或缓解尿毒症患者透析时出现的急性胸闷、胸痛症状, 有效率达 86%; 同时显示含服 2 次消除或缓解心悸的有效率达 55%。

3 冠心丹参制剂质量标准

3.1 定性鉴别: 陈师农等^[13]采用薄层色谱法对冠心丹参颗粒中三七、降香、丹参进行了定性鉴别。此法利用 CMC2Na 硅胶 G 薄层板, 以氯仿/醋酸乙酯/甲醇水 (15 B 40 B 22 B 10) 5~10 e 放置 12 h 的下层溶液为展开剂展开, 喷以 10% 硫酸乙醇溶液, 110 e 加热至与对照人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 和三七皂苷 R₁ 显相同斑点, 来鉴别三七; 利用 CMC2Na 硅胶 H 薄层板, 以石油醚 (60~90 e) /醋酸乙酯 (16 B 3) 为展开剂展开, 喷以 1% 香草醛硫酸溶液, 加热至与降香对照药材显相同斑点, 来鉴别降香; 利用硅胶 G 薄层板, 以苯/醋酸乙酯 (19 B 1) 为展开剂展开, 出现与对照品丹参酮 A 相同的暗红色斑点来鉴别丹参。

覃学谦等^[14]应用薄层色谱法对冠心丹参片中降香挥发油进行定性鉴别, 采用硅胶 G/CMC2Na 薄层板, 以石油醚 (60~90 e) /醋酸乙酯 (20 B 3) 为展开剂展开, 喷 10% 香草醛浓硫酸溶液显色, 供试品与对照品的薄层色谱图基本一致, 呈 3 个蓝紫色至紫红色斑点。

3.2 定量测定

3.2.1 薄层扫描法: 王廷海等^[15]采用薄层扫描法测定冠心丹参片丹参酮 A 的量, 该方法简便快捷, 灵敏度高。卢慧勤等^[16]采用硅胶 G 板以石油醚/苯/醋酸乙酯 (30 B 5 B 5) 为展开剂展开, 用薄层扫描法测得冠心丹参颗粒中丹参酮 A 质量分数为 0.371~0.380 mg/g。刘金宏等^[17]用薄层扫描法测定冠心丹参滴丸中人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Rb₁, 为保证该制剂质量提供了监控手段。

3.2.2 紫外分光光度法: 三七总皂苷是三七中的有效活性部位, 具有强心、扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、抗动脉粥样硬化等药理作用。张洁等^[18]通过紫外分光光度法测定冠心丹参片有效部位三七总皂苷的量; 优选了显色剂的比例并通过 DI01 大孔树脂柱分离除去丹参酚酸类成分, 消除干扰, 方法稳定可行。

3.2.3 高效液相色谱法: 采用 HPLC 法测定冠心丹参制剂中丹酚酸 B 的量, 主要采用甲醇/乙腈/水流动相体系。如孙大雨等^[19]采用 HPLC 法测定冠心丹参滴丸中丹酚酸 B

的量; 张黎莉等^[20]采用 HPLC 法测定冠心丹参胶囊中丹酚酸 B 的量。

陈友鸿等^[21]采用 HPLC 法测定冠心丹参胶丸中丹参素的量, 以 0.5% 醋酸水溶液为流动相, 消除了其他中药成分及多种药用辅料对定量测定的影响, 并测得丹参素的量为 0.13%~0.25%。

丹参脂溶性成分具有抗菌消炎的作用, 可采用 HPLC 法测定, 主要采用甲醇/水流动相体系进行分离检测^[22~24]。黄喜茹等^[25]采用 Diamonsil C₁₈ 色谱柱, 以甲醇/水 (75 B 25) 为流动相, 在 270 nm 波长下同时测定冠心丹参胶囊及冠心丹参滴丸中隐丹参酮、丹参酮和丹参酮 A 的量。结果表明, 不同批号的冠心丹参胶囊中隐丹参酮和丹参酮的量相差较大, 丹参酮 A 的量接近; 不同批号的冠心丹参滴丸中隐丹参酮和丹参酮量差异较小, 而丹参酮 A 的量相差悬殊。

魏惠珍等^[26]采用 HPLC 法, 以 VP20DS 色谱柱, 醋酸铵溶液 (甲酸调 pH 2.4) /乙腈为流动相梯度洗脱, 同时测定冠心丹参胶囊中丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和丹参酮 A 的量, 实现了冠心丹参胶囊中丹参水溶性和脂溶性成分的同时控制, 方法简便, 结果准确。

3.2.4 GC/MS 法: 覃学谦等^[14]采用 GC/MS 法对冠心丹参片中的降香挥发油进行了化学成分分析, 从离子流色谱图分离出 25 个色谱峰, 并鉴定了其中的 10 种成分, 如白檀油烯、金合欢烯、橙花叔醇等, 以离子流色谱峰面积归一化法计算出降香油的主要成分为橙花叔醇。

4 结语

冠心丹参制剂是一种常用的心血管药物, 在我国应用广泛且疗效显著。虽然目前对其质量标准与药理临床研究较多, 但其广泛而显著的药理作用的物质基础还有待进一步深入研究, 其质量控制方法也需要指纹图谱等更全面的控制方法研究, 以使这一经典方剂更好地为人类的健康服务。

参考文献:

- [1] 王怡, 康立源, 史红, 等. 复方丹参滴丸与冠心丹参滴丸抗实验性心肌梗死的药效比较研究 [J]. 天津中医, 2002, 19(3): 482-485.
- [2] 蔡中力. 冠心丹参滴丸治疗无症状性心肌缺血临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 1028-1029.
- [3] 李森, 孟凡英, 关冬梅, 等. 冠心丹参口腔崩解片对缺血缺氧心肌的保护作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(12): 773-776.
- [4] 赵蕾, 杜文峰, 许德义. 冠心丹参片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(19): 1468-1471.
- [5] 鲁晓蓉, 陈春莲, 王利, 等. 冠心丹参胶囊对动物活血化瘀等功效的研究 [J]. 安徽医药, 2005, 9(1): 152-161.
- [6] 王晓霞, 张炎. 冠心丹参胶囊治疗冠心病心绞痛 49 例疗效观察 [J]. 包头医学院学报, 2002, 18(1): 252-261.
- [7] 汪艺云, 傅兰, 何国兴. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 76 例 [J]. 中国护理杂志, 2006, 3(12): 542-551.
- [8] 邓悦, 闫凤杰, 孙颖, 等. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 100 例临床总结 [J]. 中国中医急症, 2001, 10(4): 183-185.
- [9] 陈燕. 冠心丹参滴丸治疗稳定型劳力性心绞痛 50 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(10): 907-908.
- [10] 方居正, 郭献春, 程江涛. 冠心丹参滴丸对冠心病患者胰岛素敏感性的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 252-253.
- [11] 王花艳, 邢章浩. 冠心丹参滴丸治疗高血压肾病的疗效观察

[J] 现代中西医结合杂志, 2008, 17(17): 261122612

[12] 李飞静¹ 冠心病参滴丸治疗维持性血透患者急性心血管并发症 62 例临床观察 [J] 现代中西医结合杂志, 2006, 15(20): 2803

[13] 陈师农, 马 玲, 张 毅¹ 冠心病参颗粒质量标准的研究 [J] 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(5): 14216

[14] 覃学谦, 周吴萍¹ 冠心病参片中降香挥发油的鉴别研究 [J] 中国药业, 2007, 16(16): 26

[15] 王廷海, 张贵法, 王丽侠¹ 薄层扫描法测定冠心病参片丹参酮_{0A}的含量 [J] 山东医药工业, 2002, 21(3): 16

[16] 卢慧勤, 石澄宁, 王红爱, 等¹ 冠心病参颗粒质量标准探讨 [J] 广东药学, 2004, 14(2): 829

[17] 刘金宏¹ 薄层扫描法测定冠心病参滴丸中三七的含量 [J] 黑龙江中医药, 2006(5): 45246

[18] 魏惠珍, 张 洁, 张红红, 等¹ 冠心病参片有效部位三七总皂苷的含量测定 [J] 时珍国医国药, 2008, 19(12): 285928611

[19] 孙大雨, 王彦波, 张 萌¹ HPLC 法测定冠心病参滴丸中丹酚酸 B 的含量 [J] 黑龙江中医药, 2008(2): 5253

[20] 张蓼莉, 倪 健, 原素敏, 等¹ 高效液相色谱法测定冠心病参胶囊中丹酚酸 B 的含量 [J] 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(2): 39240

[21] 陈友鸿, 黎志坚¹ 高效液相色谱法测定冠心病参胶丸中丹参素的含量 [J] 分析测试学报, 1997, 16(4): 80282

[22] 袁梦哲, 王 超¹ HPLC 法测定冠心病参片中丹参酮_{0A}的含量 [J] 河南中医学院学报, 2007, 22(2): 30240

[23] 张丽斌, 乔 明, 范卫锋¹ 冠心病参胶囊的质量研究 [J] 湖北中医杂志, 2006, 28(3): 55

[24] 黄喜茹, 曹 冬, 詹文红¹ 高效液相色谱法定冠心病参滴丸中 3 种脂溶性成分的含量 [J] 中国医院药学期刊, 2006, 26(9): 105421055

[25] 黄喜茹, 曹 冬, 雷鹏森¹ 冠心病参制剂的质量控制方法研究 [J] 北京中医药大学学报, 2006, 29(9): 6172620

[26] 魏惠珍, 王跃生, 吴有根, 等¹ HPLC 法同时测定冠心病参胶囊中丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和丹参酮_{0A}的含量 [J] 中成药, 2009, 31(1): 64268

红豆杉的栽培研究与药用价值

贝新法, 贝 芹, 江凤鸣*

(义乌新法风湿病医院, 浙江 义乌 322006)

红豆杉为红豆杉科红豆杉属(*Taxus*)植物, 是第四纪冰种遗留下来的古老树种, 在地球上已有 250 万年的历史, 是世界珍稀濒危植物, 列为国家一级重点保护植物, 其木材细密, 色红鲜艳, 坚韧耐用, 为珍贵的用材树种。特别是红豆杉含有抗癌新药紫杉醇, 近年来, 使其成为研究热点。本文主要对红豆杉的生长环境、分布种类、栽培方法和药用价值进行概述, 以期为其可持续利用和开发提供参考。

1 生态环境

1.1 生态环境: 红豆杉在各地均适宜生长和种植, 具有喜荫、耐旱、抗寒的特点, 要求土壤 pH 值在 5.5~7.0, 可与其他树种或果园套种, 管理简便。尤其东北红豆杉枝叶繁茂、萌发力强, 而且适应气候范围广、对土质要求宽, 还耐修剪、耐寒、耐病虫害。

红豆杉属常绿乔木, 一般在海拔 2 500~3 000 m 的深山密林之中才可以见到成材的红豆杉, 其成材需 50~250 年。红豆杉的红豆, 宛如南国的相思豆, 外红里艳, 可以寄托人们的相思, 故得名红豆杉。近年来随着人工种植栽培, 在城市绿化及荒山林中也可常见, 但树株小, 而数量大。

1.2 种类: 红豆杉根据生长地域和生物学特性可分为 11 个种, 除澳洲的 *Austrotaxus Spicata* 产于南半球外其余分布在北半球的温带至亚热带地区。我国红豆杉有 4 种 1 变种, 分布于我国大部分地区。红豆杉 *T. chinensis* (Pilger) Rehd 分布于安徽南部、湖北西部、湖南东南部、广西北部、四川、贵州西部及东南部、云南、陕西南部与甘肃南部。东北红豆杉 *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc 主要分布在吉林省长白山

和黑龙江一带, 辽宁东部山区也有少量分布。云南红豆杉 *T. yunnanensis* Cheng et Li Kl. Fu 主要分布在滇西与地州 16 个县总面积约 9×10⁴ km²; 其特点分布广、生长分散、无纯林, 多为林中散生木。南方红豆杉 *T. chinensis* var. *mairei* Cheng et Li Kl. Fu 主要分布在滇东、滇西南; 滇东纯林, 多为林中散生木。西藏红豆杉 *T. wallichiana* Zucc 主要分布在云南西北部、西藏南部和东南部。浙江一带也可见古老的红豆杉, 树胸径达 1.2 m, 种植数量也可观。

2 种植与栽培

红豆杉苗木栽培有先育种植法、组织培养法、人工扦插繁殖法。

2.1 先育种植法: 红豆杉资源的保存和种苗的快速繁育是解决紫杉醇用材林建设的基础, 大面积营造红豆杉人工林是解决紫杉醇原料的关键。

用红豆杉种子繁育苗木时, 注意种子的储存方式, 要沙种混藏或控温处理, 这对越冬后出芽和打破休眠习性具有很好的效果。播种前要搓伤种皮、温水浸种、药剂激素处理; 出苗后遮阴可防止苗木高温灼烧, 保持湿润、透光度在 40% 为宜。东北红豆杉和南方红豆杉出苗率均可达到 70%~80%。实生苗的株高和茎粗在出苗的前两年, 株高一般年长 10 cm 左右, 移栽后年增加量可达 20~30 cm。

2.2 组织培养法: 利用红豆杉植株的嫩茎、针叶、树皮、形成层、假种皮、胚等可作为植体进行组织培养。

选用红豆杉优良品种, 如东北红豆杉的优质器官(紫杉醇量较高)作为外植体, 接种于培养基, 经过愈伤组织形成、

* 收稿日期: 2008-09-04

作者简介: 贝新法, 男, 浙江义乌人, 副主任医师, 副研究员, 金华市新法风湿病研究所所长、医院院长, 共著有专著 5 部, 获省、市科技进步奖 1 项。