

• 综 述 •

丹参红花配伍研究进展

高丽娜^{1,2}, 崔元璐^{1,2*}, 延 阔^{1,2}, 邱 超^{1,2}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193

2. 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193

摘 要: 丹参和红花是近代中药方剂中的常见药对配伍, 两药均为活血化瘀常用药, 历经几百年临床用药的验证, 沿用至今, 经久不衰。目前, 已有很多上市的丹参红花配伍使用的中成药制剂。综述了丹参红花复方制剂、药对配伍和组分配伍的研究现状, 阐明丹参红花配伍前后的化学成分、药理作用、药效物质基础以及药动学研究进展, 并指明其配伍使用的科学性和必要性, 为丹参红花配伍的深入研究与现代制剂开发提供参考。

关键词: 丹参; 红花; 配伍; 药对; 药效物质基础

中图分类号: R284; R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)04-0671-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.04.024

Advances in studies on compatibility of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthamii Flos*

GAO Li-na^{1,2}, CUI Yuan-lu^{1,2}, YAN Kuo^{1,2}, QIU Chao^{1,2}

1. Research Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The compatibility of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SMRR) and *Carthamii Flos* (CF) is a common pair-herb used in the modern traditional Chinese medicine prescriptions. As a function of promoting blood circulation and removing blood stasis, both SMRR and CF have been clinically used for hundreds of years and enduring popularity until today. At present, there have been many listed Chinese medicine prescriptions which were compatible with SMRR and CF. In this paper, we reviewed the research status of the formulae preparations, pair-herb compatibility, and component compatibility of SMRR and CF. We clarified the research advances in the chemistry, pharmacology, effective material base, and pharmacokinetics before and after the compatibility of SMRR and CF. Further, we indicated the scientificity and necessity of its compatibility and provided the references for the further research and modern formulation development of SMRR and CF.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Carthamii Flos*; compatibility; pair-herb; effective material base

丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 始载于《神农本草经》, 性微寒, 味苦, 归心、肝经, 为唇形科 (Labiatae) 植物丹参 *Salviae miltiorrhizae* Bge. 干燥的根及根茎, 功效为活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神。红花 *Carthamii Flos* 始载于《开宝本草》, 性温, 味辛, 归心、肝经, 为菊科 (Compositae) 植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干

燥花, 功效为活血通经、祛瘀止痛、解毒。临床上二者常配伍应用, 治疗血瘀证及痛证。近代医家常将丹参与红花作为经典药对, 用于胸痹的治疗。

近年来, 丹参、红花以及二者配伍后的化学成分、药理作用、药效物质基础和药动学等方面的研究开展较为深入, 并取得显著成果。本文旨在对丹参红花配伍的研究进展予以综述。

收稿日期: 2015-09-10

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) 资助项目 (2014CB542902); 天津市 131 创新型人才第一层次人选专项培养基金 (RS1404)

作者简介: 高丽娜 (1988—), 女, 博士在读, 研究方向为中药抗炎免疫药理学。Tel: (022)59596170 E-mail: linagao228@126.com

*通信作者 崔元璐, 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药分子药理学和分子药剂学研究。Tel: (022)59596170 E-mail: cuiyl@tju.edu.cn

1 丹参红花配伍及其功效

1.1 丹参红花配伍在中药复方制剂中的应用

丹参和红花均为活血调经药，二者的配伍应用历史较短，少见古代著名方剂，多为近代经验方

剂。鉴于以上问题，笔者采用文献计量学的方法，分析了《中国药典》2010年版收录的含有丹参和红花的中成药以及《国家中成药标准汇编》内科心系分册中含有丹参和红花的中成药（表1）。

表1 含有丹参和红花的中成药

Table 1 Chinese patent medicine containing SMRR and CF

来源	名称	组成	功效
《中国药典》	中风回春丸(片)	酒当归、酒川芎、红花、桃仁、丹参、鸡血藤、忍冬藤、络石藤、地龙(炒)、土鳖虫(炒)、伸筋草、川牛膝、蜈蚣、炒茺蔚子、全蝎、威灵仙、炒僵蚕、木瓜、金钱白花蛇	活血化瘀、舒筋通络
	丹红化瘀口服液	丹参、当归、川芎、桃仁、红花、柴胡、枳壳	活血化瘀、行气通络
	丹桂香颗粒	炙黄芪、桂枝、吴茱萸、肉桂、细辛、桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、丹参、牡丹皮、延胡索、片姜黄、三棱、莪术、水蛭、木香、枳壳、乌药、黄连、地黄、炙甘草	益气温胃、散寒行气、活血止痛
	心宁片	丹参、槐花、川芎、三七、红花、降香、赤芍	理气止痛、活血化瘀
	心脑康胶囊	丹参、制何首乌、赤芍、枸杞子、葛根、川芎、红花、泽泻、牛膝、地龙、郁金、远志(蜜炙)、九节菖蒲、炒酸枣仁、鹿心粉、甘草	活血化瘀、通窍止痛
	白蚀丸	紫草、灵芝、降香、盐补骨脂、丹参、红花、制何首乌、海螵蛸、牡丹皮、黄药子、苍术(泡)、甘草、蒺藜、龙胆	补益肝肾、活血祛瘀、养血驱风
	白癜风胶囊	补骨脂、黄芪、红花、川芎、当归、香附、桃仁、丹参、乌梢蛇、紫草、白鲜皮、山药、干姜、龙胆、蒺藜	活血行滞、祛风解毒
	乐脉颗粒	丹参、川芎、赤芍、红花、香附、木香、山楂	行气活血、化瘀通脉
	安坤赞育丸	醋香附、鹿茸、阿胶、紫河车、白芍、当归、牛膝、川牛膝、北沙参、没药(醋制)、无冬、补骨脂(盐制)、龙眼肉、茯苓、黄柏、龟甲、锁阳、杜仲(盐制)、秦艽、鳖甲(醋制)、醋艾炭、白薇、醋延胡索、山茱萸(酒制)、鹿尾、枸杞子、鸡冠花、黄芪、乳香(醋制)、煅赤石脂、鹿角胶、菟丝子、酒肉苁蓉、鸡血藤、桑寄生、琥珀、甘草、人参、乌药、丝棉(炭)、血余炭、炒白术、西红花、地黄、砂仁、沉香、炒酸枣仁、续断、陈皮、橘红、川芎、泽泻、黄芩、青蒿、制远志、煨肉豆蔻、藁本、红花、柴胡、木香、紫苏叶、熟地黄、丹参	益气养血、调补肝肾
	利脑心胶囊	丹参、川芎、粉葛、地龙、赤芍、红花、郁金、制何首乌、泽泻、枸杞子、炒酸枣仁、远志、九节菖蒲、牛膝、甘草	活血祛瘀、行气化痰、通络止痛
	尿塞通片	丹参、泽兰、桃仁、红花、赤芍、白芷、陈皮、泽泻、王不留行、败酱、川楝子、盐小茴香、盐关黄柏	理气活血、通淋散结
	肾衰宁胶囊	太子参、黄连、法半夏、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草	益气健脾、活血化瘀、通腑泄浊
	金嗓散结丸	马勃、醋莪术、金银花、焯桃仁、玄参、醋三棱、红花、丹参、板蓝根、麦冬、浙贝母、泽泻、炒鸡内金、蝉蜕、木蝴蝶、蒲公英	清热解毒、活血化瘀、利湿化痰
	复方益肝丸	茵陈、板蓝根、龙胆、野菊花、蒲公英、山豆根、垂盆草、蝉蜕、苦杏仁、人工牛黄、夏枯草、车前子、土茯苓、胡黄连、牡丹皮、丹参、红花、大黄、香附、青皮、枳壳、槟榔、鸡内金、人参、桂枝、五味子、柴胡、炙甘草	清热利湿、疏肝理脾、化瘀散结

续表 1

来源	名称	组成	功效
《中国药典》	前列欣胶囊	炒桃仁、没药（炒）、丹参、赤芍、红花、泽兰、炒王不留行、皂角刺、败酱草、蒲公英、川楝子、白芷、石韦、枸杞子	活血化瘀、清热利湿
	活血通脉片	鸡血藤、桃仁、丹参、赤芍、红花、降香、郁金、三七、川芎、陈皮、木香、石菖蒲、枸杞子、酒黄精、人参、麦冬、冰片	行气活血、通脉止痛
	狼疮丸	金银花、连翘、蒲公英、黄连、地黄、大黄（酒炒）、甘草、蜈蚣（去头尾足）、赤芍、当归、丹参、玄参、炒桃仁、红花、蝉蜕、浙贝母	清热解毒、凉血活血
	桑葛降脂丸	桑寄生、葛根、山药、大黄、山楂、丹参、红花、泽泻、茵陈、蒲公英	补肾健脾、通下化瘀、清热利湿
	颈复康颗粒	羌活、川芎、葛根、秦艽、威灵仙、苍术、丹参、白芍、地龙（酒炙）、红花、乳香（制）、黄芪、党参、地黄、石决明、煅花蕊石、关黄柏、炒王不留行、煨桃仁、没药（制）、土鳖虫（酒炙）	活血通络、散风止痛
	痛经丸	当归、白芍、川芎、熟地黄、醋香附、木香、青皮、山楂（炭）、延胡索、炮姜、肉桂、丹参、茺蔚子、红花、益母草、五灵脂（醋炒）	温经活血、调经止痛
	痛经宝颗粒	红花、当归、肉桂、三棱、莪术、丹参、五灵脂、木香、延胡索（醋制）	温经化瘀、理气止痛
	瘀血痹胶囊（颗粒）	乳香（制）、没药（制）、红花、威灵仙、川牛膝、香附（制）、姜黄、当归、丹参、川芎、炙黄芪	活血化瘀、通络止痛
	精制冠心病片（颗粒）	丹参、赤芍、川芎、红花、降香	活血化瘀
	《国家中成药标准汇编》	丹红注射液（丹红注射液）	活血化瘀、通脉舒络
	冠心静胶囊	丹参、赤芍、川芎、红花、玉竹、三七、人参、苏合香、冰片	活血化瘀、益气通脉
	参七心疏胶囊	三七、丹参、灵芝、葛根、红花、川芎、降香、杜仲、白薇、仙人掌、甘草	理气活血、通络止痛
	精制冠心颗粒	丹参、赤芍、川芎、红花、降香、蔗糖、糊精	行气活血、化瘀通脉
	精制冠心病片	丹参、赤芍、川芎、红花、降香、淀粉、硬脂酸镁	活血化瘀
	冠心丹芍片	赤芍、丹参、红花、降香、川芎、刺五加	活血化瘀、通脉止痛
	心舒乐片	丹参、葛根、红花、郁金、桃仁、淀粉、滑石粉、硬脂酸镁	活血化瘀、舒通心脉

其中,最具代表性的中成药制剂为丹红注射液,由丹参与红花经现代工艺提取精制而成,二者配伍使用,去瘀生新,共奏活血化瘀、通脉舒络之效。临床上多用于治疗冠心病和缺血性脑病,能改善老年慢性脑供血不足及脑梗死患者的脑血流动力学指标,并具有降低血液黏度的作用^[1]。1976 年以来的研究文献表明,丹参注射液和红花注射液联合运用对治疗冠心病具有显著疗效^[2];也有研究表明二者联合应用可治疗急性脑梗死和颈椎病,且疗效显著^[3]。程新平等^[4]比较研究了丹参注射液和丹红注射液对心绞痛患者的治疗效果,结果显示丹红注射液较丹参注射液具有副作用小,疗效优的特点;对于治疗老年慢性脑供血不足,丹红注射液同样表现出比复方丹参注射液更优的效果^[5]。此外,根据临床病证不同,丹参和红花还可以配伍补气药(如黄芪)、补

血药(如当归)、清热凉血药(如赤芍药)或活血止痛药(如川芎)等,并根据需要制成各种现代剂型的中成药,如复方冠心 II 号方、黄芪丹参复方制剂、血必净注射液、芪苈强心胶囊、脉络通胶囊以及脑心痛胶囊等。目前,由丹参和红花组成的中药复方制剂以及丹参制剂联合应用红花制剂主要是针对心血管系统疾病的治疗,对于这些药理作用突出、药效显著的中药制剂,应该明确其化学成分,深入了解其药理作用机制、药效物质基础、体内药动学特点等,并深入探索其分子药理学机制,为创新药物的研发提供借鉴,并为临床合理用药提供参考。

1.2 丹参红花药对的应用

药对是中医临床常用的相对固定的两味药的配伍组合,是中药配伍应用的基本形式。因此,研究丹参红花药对配伍是深入探索含有丹参和红花的中

药复方制剂的有效手段。临床研究表明,丹参红花汤剂浸泡双足可治疗老年糖尿病患者下肢动脉硬化闭塞症^[6];丹参红花配伍使用亦能有效避免糖尿病患者的糖尿病肾病发展^[7]。而且,丹参和红花提取物能有效抑制高脂及缺血状态下的人脐静脉内皮细胞内活性氧的产生及细胞凋亡,保护内皮细胞^[8]。动物实验结果显示,丹参和红花提取物能呈剂量和时间依赖性地抑制血管升压素诱导的大鼠心肌成纤维细胞胶原合成,防治高血压心肌纤维化^[9]。

1.3 丹参红花组分配伍的应用

将丹参和红花中的有效组分(如丹参多酚酸盐和红花黄色素)配伍应用,可治疗不稳定性心绞痛等^[10];丹参和红花水溶性组分配伍较单独使用丹参或红花更能有效治疗大鼠心肌和脑缺血-再灌注损伤引起的血小板聚集、血栓形成等,发挥心肌和脑保护作用^[11];通过中药组分优化将丹参和红花提取物有效部位(丹酚酸和红花黄色素)配伍可有效缓解心肌缺血再灌注大鼠心肌损伤,抑制血栓形成,发挥保护和改善心肌缺血的作用^[12]。

中药组分配伍是中药应用的新形式。对于丹参红花组分配伍的研究应该继续深入,将动物实验与临床试验相结合,从临床效果和药理作用机制等多方面综合分析和评价。采用药理作用相对明确、成分相对清楚的有效组分组方,既能体现中医药特色,通过多组分、多靶点、整体调节的作用方式发挥疗效,又能符合安全、有效和质量可控的现代药物评价的基本要求,对促进中医药走向世界具有重要意义,是中药研发的方向。

2 丹参与红花的化学成分研究

化学成分是中药发挥药理作用的物质基础,随着科学技术的发展,越来越多的新技术应用于中药化学成分的提取、分离、分析和指纹图谱建立^[13]。针对中药“多成分、多靶点”的特征,本文对丹参、红花以及二者配伍后的化学成分的研究进展进行总结分析。

2.1 丹参化学成分

Pan 等^[14]采用微波法提取丹参中的丹参酮类成分(主要为丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮),并用高效液相色谱法(HPLC)进行检测分析;Gu 等^[15]和 Chen 等^[16]则采用高速逆流色谱法、紫外光谱(UV-Vis)和液质联用(LC-MS)法分别检测丹参中丹参酮类和丹酚酸类成分。此外,Dai 等^[17]采用结合核磁共振(NMR)和 LC-DAD-MS 的代谢组学分析

不同表型的 3 种丹参的代谢产物,二级代谢产物有 40 种,包括多酚酸类、黄酮类、二萜类和甾体类化合物。大量的研究结果显示^[15-17],丹参的化学成分根据其溶解性质主要分为水溶性和脂溶性 2 类,水溶性成分主要为酚酸类,如丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、咖啡酸、鼠尾草酚和丹酚酸 A、B、C、D、E、F、G 等。其中,丹参素和原儿茶醛为丹参原药材及其制剂的质量控制指标成分;脂溶性成分主要为二萜类,如丹参酮 I、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、隐丹参酮、异丹参酮等。通过对不同批次丹参注射液样品的指纹图谱分析,其中量最多的成分为丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 A 和 B。

2.2 红花化学成分

采用色谱方法(硅胶色谱和凝胶色谱等)以及波谱方法(红外光谱、紫外光谱、质谱以及核磁共振等)可以对红花的化学成分进行分离和指纹图谱鉴定^[18-19]。目前红花中已知的化学成分多达 200 多种,主要是黄酮类、脂肪酸、挥发油、多糖及微量元素等成分。研究结果显示,黄酮类化合物包括红花黄色素、槲皮素、杨梅素、山柰素以及少量的红花红色素等;脂肪酸包括棕榈酸、油酸、亚油酸等;微量元素主要包括钙、镁、铜、锌等。其中,红花黄色素 A 和山柰素是其质控指标。

2.3 丹参红花配伍的化学成分

丹红注射液是丹参和红花配伍而成的具有代表性的中药复方制剂,指纹图谱分析是对丹红注射液质量控制及保证制备工艺稳定性的重要手段。罗娟敏等^[20]以原儿茶醛峰为参照,对 10 批丹红注射液进行指纹图谱分析,从中确定了 26 个共有峰,证明其生产工艺稳定可靠。

王悦等^[21]对 11 个批次的丹红注射液进行 HPLC-UV-MS 多元指纹图谱分析,结果显示丹红注射液中量最多的 9 种成分依次为丹参素、丹酚酸 B、丹酚酸 A、迷迭香酸、原儿茶醛、丹酚酸 D、5-羟甲基糠醛、香豆酸和山柰酚-3-O-芸香糖苷。Guan 等^[22]采用 HPLC 分析丹红注射液中主要活性成分,结果显示注射液中量最多的 4 种成分来自丹参,依次是丹参素、丹酚酸 B、迷迭香酸和原儿茶醛,红花中量最多的成分为羟基红花黄色素 A。采用 HPLC-DAD-MS 建立复方丹红滴丸(由丹参、红花和冰片组成)二维指纹图谱,发现共有峰 10 个,即丹酚酸 B、丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 A、丹参酮 II_A、羟基红花黄色素、异羟基红花黄色

素 A、红花黄色素和 6-羟基山柰酚-3-O-葡萄糖苷, 并提出异羟基红花黄色素 A 是羟基红花黄色素 A 的烯醇酮互变异构体, 而羟基红花黄色素 A、异羟基红花黄色素 A 和红花黄色素 A 三者的互变平衡受温度和 pH 值影响^[23]。

综合以上研究结果, 丹参红花配伍后其主要化学成分的量可能会发生微弱的变化, 但丹参素、丹酚酸 B、迷迭香酸、原儿茶醛和羟基红花黄色素分别是丹参和红花中量较高的几种成分, 这与丹参和红花原药材的化学成分分析结果一致。同样, 丹参和红花中也存在许多结构不稳定的化合物, 如羟基红花黄色素、丹参素、丹酚酸 A、B 和 C。丹酚酸 B 在煎煮、浓缩过程中会有少部分水解为紫草酸和丹参素; 丹参素在酸性条件下转化为迷迭香酸; 丹酚酸 A 和 C 可以互变等。这些研究为丹参和红花的提取制备工艺以及丹参和红花制剂(如丹红注射液)的质量控制提供参考和借鉴。

3 丹参红花配伍的药动学研究

目前, 对于丹参红花配伍的药动学研究较多, 但大多数是检测丹参红花复方制剂中某些化学成分在血中的变化情况, 仅有少数对其配伍前后的主要化学成分的吸收、分布和代谢进行比较研究。贾璞^[24]分别采用寒凝血瘀模型 SD 大鼠和正常大鼠尾 iv 丹参注射液、红花注射液和丹红注射液, 检测丹参素、原儿茶醛、羟基红花黄色素 A 在动物体内的药动学特征, 结果显示: 1) 红花能促进丹参素在体内迅速分布, 并延缓其在体内消除, 更利于其发挥药效; 2) 红花促使原儿茶醛由中央血流丰富的器官向周边血管相对较少的组织分布; 3) 丹参亦能减缓羟基红花黄色素 A 的消除, 并加快羟基红花黄色素 A 从中央室向周边室的传递。总之, 丹参红花配伍后, 发挥协同作用, 促进彼此主要成分在体内的分布吸收, 使药效更加突出。

此外, 对大鼠脑内血中代谢研究结果显示, 给予丹红注射液的血浆中发现了单独给予丹参注射液和红花注射液检测不到的丹参素异丙酯。这一结果提示, 丹参和红花配伍能明显改变丹参和红花中主要成分在大鼠体内的分布和代谢。然而, 丹参红花配伍后, 丹参的主要成分原儿茶醛无论在正常大鼠还是寒凝血瘀模型大鼠血浆内, 均发生较快转变。需要对丹参与红花配伍的中药制剂进行深入的研究, 明确丹参和红花配伍后, 各成分的体内代谢变化规律, 发挥其配伍的优势, 降低毒副作用。

4 丹参与红花的现代药理作用研究

4.1 丹参药理作用

丹参作为治疗心血管疾病的代表性中药, 具有显著的心肌保护、抗动脉粥样硬化、抗血栓、改善微循环等作用。随着对丹参药理作用研究的深入, 研究发现丹参除了发挥心血管系统保护作用, 还对神经系统和消化系统等具有保护作用, 这为拓展丹参的临床新用途提供了理论基础。

4.1.1 对心血管系统保护作用 丹参可用于治疗心绞痛, 对心血管系统具有保护作用, 主要表现为内皮细胞保护作用^[25-27], 较高用量的丹酚酸 B 能调节脂代谢、降低脂质过氧化、抑制低密度脂蛋白(LDL)氧化; 扩张冠状动脉, 改善微循环^[28-29], 丹参中丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹酚酸 B 等均能不同程度地上调多种细胞及动物模型中内皮型 NO 合酶(eNOS)活性, 增加 eNOS 蛋白和 mRNA 表达; 保护心肌、抗心律失常^[30], 丹参中有效成分紫草酸镁 B 能抑制缺血-再灌注损伤后心肌细胞凋亡的发生, 保护心脏; 抑制血小板聚集^[31], 丹参中有效成分阿魏酸和迷迭香酸具有抗血小板作用, 从而发挥抗血栓作用。

4.1.2 对神经系统保护作用 丹参对于治疗缺血性脑病具有良好的疗效, 有研究表明, 丹参能上调大鼠全脑及局灶性脑缺血-再灌注损伤后脑组织中抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 通过抑制细胞凋亡的早期环节而发挥神经保护作用^[32-33]; 此外, 丹参水溶性成分能使大鼠海马组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性增强、丙二醛(MDA)量减少, 降低氧化应激损伤, 发挥神经保护作用^[34]; 适当剂量的丹参水提液具有抗惊厥、镇静催眠的作用, 与氯丙嗪等合用能使其清心除烦的效果更佳^[35]。

4.1.3 对消化系统保护作用 有研究报道^[36-37], 丹参能促进胃黏膜上皮细胞增生, 减少胃酸分泌, 清除氧自由基等, 通过一氧化氮(NO)和胃黏膜上皮细胞生长因子受体改善大鼠胃黏膜循环, 从而发挥抗胃溃疡作用。

4.1.4 其他药理作用 丹参具有显著的肝保护、抗菌消炎、诱导骨髓间充质干细胞等药理作用。丹参对肝脏具有明显的保护作用, 如抗肝纤维化^[38-40]、降低肝细胞氧自由基产生^[41]、减轻肝细胞脂肪性病变和坏死、促进肝再生等; 丹参有效成分丹参酮 II_A能有效抑制小鼠单核/巨噬细胞株 RAW 264.7 分泌 NO、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)

的表达^[42]；丹参可以在体外诱导骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞^[43]。

4.2 红花药理作用

临床上，红花主要用于治疗高血压、冠心病、脑栓塞等。随着研究的不断深入及拓展，研究证实红花药理作用广泛，除了对冠状动脉硬化性心脏病、脑血栓、月经不调等疗效显著，还能用于美容和保健等。

4.2.1 对心血管系统保护作用 红花能扩张冠状动脉、扩张血管、改善血液流变学指标；红花有效成分红花黄色素能有效降低血瘀模型大鼠的血黏度和红细胞聚集指数^[44]，抗凝血和抗血栓形成；红花中的羟基红花黄色素 A 能延长小鼠凝血时间，缓解脑缺血诱发的脑血栓^[45]；Huang 等^[46]研究表明红花黄色素能抑制血小板活化因子（PAF）诱导血小板聚集和 5-羟色胺（5-HT）的释放。

4.2.2 对神经系统保护作用 实验研究表明^[47]，羟基红花黄色素对大鼠和狗均具有神经系统保护作用；Wang 等^[48]研究证明，羟基红花黄色素 A 能显著抑制半乳糖胺/氰酸钠诱导的胚胎大脑皮层细胞神经元损伤。

4.2.3 免疫调节作用 红花多糖具有免疫增强作用，能促进淋巴细胞转化，增加脾细胞对羊红细胞空斑形成的细胞数量等。马新博等^[49]研究发现红花多糖能抑制人胃癌细胞（SGC-7901）的增殖并诱导其发生凋亡；Shang 等^[50]发现红花注射液能降低佐剂性关节炎大鼠的巨噬细胞吞噬指数和吞噬百分率，下调 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的比例，以及抑制血清中 IL-1 水平。此外，红花黄色素可以降低血清溶菌酶的量、抑制腹腔巨噬细胞和全血白细胞吞噬功能、降低 IL-2 的产生。

4.2.4 其他药理作用 红花水提取物及红花黄色素均具有抗氧化作用，如抑制 NO 和前列腺素 E₂（PGE₂）的分泌及 iNOS 和环氧合酶-2（COX-2）基因的表达^[51]；红花黄色素还能减少脑细胞凋亡并增强 Bcl-2 蛋白的表达^[52]。红花作为一种铜离子耐受剂还能清除氧自由基、增加过氧化物酶和 SOD 的活性^[53]。Wu 等^[54]研究发现，在四氯化碳（CCl₄）诱导的大鼠肝损伤模型中，红花红色素通过核因子 NF-E2 相关因子 2（Nrf2）途径发挥肝保护和抗氧化作用。

4.3 丹参红花配伍的药理作用机制

临床上，丹参红花配伍主要用于治疗以血瘀证为特征的心血管疾病，如冠心病、心绞痛等，共同

发挥活血化瘀的功效。药学工作者对含有丹参和红花的多种中药复方制剂进行了深入的现代药理学研究。例如，复方冠心 II 号方^[55]在临床上主要用于治疗冠心病和心绞痛，经大量动物实验和临床研究表明，其机制主要涉及增加冠脉血流量和心肌营养性血流量、调节血小板功能、调节血脂水平以及改善微循环等。其中，参与抗动脉粥样硬化、降低心肌耗氧量和缩小心肌梗死面积的主要有效成分为丹参酮 II_A，而药物中量较高的羟基红花黄色素主要作用为缓解心肌缺氧性损伤，改善心肌能量代谢。此外，丹参酮也是一种有效的抗脂质过氧化剂，研究表明丹参酮对启动脂质过氧化的活性氧自由基的清除作用较弱，而对清除脂质过氧化的脂类自由基有较好的效果^[24]。He 等^[56]研究证明，丹红注射液通过抗凝血、抗血栓、抗纤维化和抗氧化作用缓解大鼠脑缺血-再灌注损伤，能调节 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达发挥神经保护作用。此外，丹红注射液具有降低动脉粥样硬化家兔血管壁组织中的核因子- κ B（NF- κ B）表达、减少高敏反应蛋白（hs-CRP）量、抑制炎症反应、调节脂代谢和血管内皮功能的作用^[57]。丹红注射液发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用的主要有效成分分别是羟基红花黄色素 A、丹酚酸 B、丹参素；血必净注射液在临床上常用于治疗炎症感染、系统性炎症反应综合征（SIRS）、脓毒血症甚至多器官功能障碍综合征等，其主要是通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥药理作用^[58]，其中羟基红花黄色素 A、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷和洋川芎内酯 I 4 种成分被证明为 NF- κ B 抑制剂。刘剑刚等^[11]研究证明，从丹参和红花水提取物中分离出的强极性成分联合应用能有效降低心肌梗死面积，逆转心肌酶的减少，增加 6-酮-前列腺素 F₁ α （6-K-PGF₁ α ）的水平，抑制血小板聚集和血栓形成，缓解大鼠缺血再灌注损伤，且效果较丹红注射液更好，这说明丹参红花强极性水溶性组分配伍比丹红注射液的药效更强，有继续深入研发的潜力。

丹参通血络、散瘀结，红花化瘀血、通经络。丹参红花虽协同配伍，但二者的药理机制各有所侧重：丹参的主要药理作用偏于抗脂质过氧化和清除氧自由基，表现为缓解心肌缺血对心脏的损伤，改善外周循环、降低心肌耗氧量、缩小心肌梗塞面积。丹参的化学成分中，作用于心血管系统的有效成分主要为丹参酮 II_A，此外，丹酚酸 B 的抗氧化和自由基清除作用以及丹参素的抗凋亡作用在心脑血管

疾病和肝纤维化中也发挥了重要作用。红花对心血管系统保护作用主要表现为改变血液流变性,改善微循环,降低血液黏度等。其中,羟基红花黄色素是红花黄色素中最重要的成分,是发挥心血管药理作用的主要有效成分。现代体内外分子药理学研究结果显示,丹参中丹参酮 II_A、丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 和红花中羟基红花黄色素 A 是丹参和红花配伍的主要药效物质基础,除具有保护心肌、抑制血栓形成、保护神经的作用外,二者均具有一定的抗炎、杀菌、肝保护、抗氧化、抗肿瘤等作用。充分了解丹参红花配伍的药效物质基础,有选择地对主要活性成分进行组分配伍,有利于实现药效最大化,也是丹参红花现代制剂研发的未来方向。

5 多向药理学在丹参与红花配伍研究中的应用

近年来,网络药理学(network pharmacology)和多向药理学(polypharmacology)的发展为中药复方与中药配伍研究提供了新的方法与技术。网络药理学是指将药物作用网络与生物网络进行整合、比对和分析,分析药物在整合网络中与特定节点或模块的相互作用关系,从而深入认识药物和机体相互作用规律的科学^[59]。多向药理学主要研究药物具有多靶点的药理活性,设计与发现针对多个治疗靶点的药物^[60]。多向药理学提出的是单一化合物具有多靶点药理活性;中药的多靶点治疗是由多味中药组成的方剂或中药有效成分配伍组合,实现多靶点治疗。但中医药界一般习惯把一个复方看作是一个药物,从整体上考虑药物的药理活性和治疗作用,从这个角度出发,完全可以借用多向药理学的研究方法,来开展中药的研究和药物筛选。笔者所在课题组近年来一直以多向药理学的研究方法,致力于丹参与红花配伍的现代药理学研究。丹红注射液治疗 SIRS 的研究结果表明,丹参与红花配伍能通过 iNOS/NO、COX-2/PGE₂ 以及炎症相关因子等多条途径发挥多靶点抗炎作用。这主要与丹红注射液的方剂组成有关,丹参和红花均含有多种有效成分,每种有效成分的作用靶点不完全相同,二者配伍后,能同时调控机体多种蛋白的表达,维持机体内环境的平衡,而不会导致毒性和不良反应的发生^[61]。丹红注射液可以通过抗炎、抗氧化和抗凋亡 3 重机制发挥肝保护作用^[62-63],进一步证实了丹参与红花配伍的多靶点治疗的特点及效果。

6 结语与展望

丹参、红花药理作用较为明确,对提取工艺、

化学成分、药理作用机制以及体内代谢过程的探讨也比较深入,本文从丹参红花配伍前后化学成分、药理作用、药效物质基础和药动学 4 个方面分别阐述了二者配伍的科学性和必要性。对丹参、红花配伍而成的典型中药复方制剂丹红注射液和丹参注射液以及红花注射液的比较研究发现,丹红注射液较单独使用丹参注射液和红花注射液具有更好的药理作用和更小的副作用,说明丹参红花配伍使用较单味药单独使用更具优势。但是,丹参、红花不同配伍比例对主要药效成分溶出、吸收、代谢和药理作用的影响,以及配伍前后主要成分在体内代谢过程中相互影响的比较研究还有待于深入开展。全面了解丹参、红花配伍的生物效应、吸收、分布、代谢和排泄过程是为其临床应用提供理论支持不可或缺的。

在未来的研究中,可以将逆向药理学的研究方法应用到丹参与红花配伍的研究之中,根据现有方剂和中成药中丹参和红花的配伍应用,从丹参和红花的有效成分中挖掘具有开发价值的先导化合物或先导化合物组合。首先,运用网络药理学建立数据库,或从已有数据库中提取数据,运用计算机软件进行虚拟筛选分析,得到虚拟筛选的结果。为保证虚拟筛选与实验筛选的对接,按照逆向筛选的研究思路,根据可能的有效靶点开展针对性的虚拟筛选,然后再开展高通量筛选和高内涵筛选实验,从而发现先导化合物,进一步从药对配伍和组分配伍的角度科学地阐释和优化丹参红花的配伍应用,为新药研发提供研究思路,并为临床提供疗效更优、副作用更小的现代中成药制剂。

参考文献

- [1] 王晓焕,苏 苹,何宇梅.丹红注射液对老年慢性脑供血不足病人脑血流动力学和血液流变学的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(4):286-288.
- [2] 岳建荣,苏万芳.丹参、红花注射液治疗冠心病的初步观察[J].山西医药杂志,1990,19(2):105.
- [3] 陈 健.红花注射液联合复方丹参注射液治疗颈椎病 58 例[J].中国中医急症,2007,16(5):621-623.
- [4] 程新平.丹红注射液治疗冠心病心绞痛 42 例[J].中医中药,2006,11(5):97-98.
- [5] 王晓焕,苏 苹,何宇梅.丹红注射液对老年患者慢性脑供血不足脑血流动力学和血液流变学的影响[J].云南中医中药杂志,2006,27(3):20-21.
- [6] 胡竹芳.丹参红花汤剂足浴治疗老年糖尿病下肢动脉硬化闭塞症[J].护理学杂志:综合版,2009,24(19):16-17.
- [7] 李亚辉,马林霞,李国龙,等.注射用丹参联合红花注

- 射液对早期糖尿病肾病的疗效观察及护理干预 [J]. 河北中医, 2013, 35(2): 270-271.
- [8] Man Y, Ding L, Guo H B, *et al.* *In vitro* experiment of danshen root and *Carthamus tinctorius* extract in the protection of endothelial cells from oxidative damage [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(39): 119-122.
- [9] 徐琳, 邱健, 李志梁, 等. 丹参红花提取物对鼠心脏成纤维细胞胶原合成的影响 [J]. 世界中医药, 2008, 3(3): 179-180.
- [10] 韩亚萍. 丹参多酚酸盐与红花黄色素治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(8): 943-944.
- [11] 刘剑刚, 张大武, 李婕, 等. 丹参、红花水溶性组分及配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 189-194.
- [12] Zhang L, Liu J G, Shi D Z, *et al.* The protection of active component injection of *Salvia miltiorrhiza* Bge. and *Carthamus tinctorius* L. On myocardial ischemic reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*, 2009, 15(6): 37-40.
- [13] 叶陈丽, 贺帅, 曹伟灵, 等. 中药提取分离新技术的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(3): 457-464.
- [14] Pan X, Niu G, Liu H. Microwave-assisted extraction of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bge. with analysis by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2001, 922(1/2): 371-375.
- [15] Gu M, Zhang G, Su Z, *et al.* Identification of major active constituents in the fingerprint of *Salvia miltiorrhiza* Bge. developed by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1041(1/2): 239-243.
- [16] Chen J, Wang F, Lee F S C, *et al.* Separation and identification of water-soluble salvianolic acids from *Salvia miltiorrhiza* Bunge by high-speed counter-current chromatography and ESI-MS analysis [J]. *Talanta*, 2006, 69(1): 172-179.
- [17] Dai H, Xiao C, Liu H, *et al.* Combined NMR and LC-DAD-MS analysis reveals comprehensive metabolomic variations for three phenotypic cultivars of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(3): 1565-1578.
- [18] 李晓峰, 胡晓茹, 戴忠, 等. 红花中 2 个倍半萜的分离和鉴定 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1685-1687.
- [19] Yoshida T, Terasaka K, Kato S, *et al.* Quantitative determination of carthamin in carthamus red by ¹H-NMR spectroscopy [J]. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61(12): 1264-1268.
- [20] 罗娟敏, 肖雪, 梁琼麟, 等. 丹红注射液指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2011, 33(8): 1277-1280.
- [21] 汪悦, 邵青, 瞿海斌, 等. 丹红注射液多元指纹图谱及多成分定量分析研究 [J]. 中草药, 2014, 45(4): 490-497.
- [22] Guan Y, Yin Y, Zhu Y R, *et al.* Dissection of mechanisms of a Chinese medicinal formula: Danhong Injection therapy for myocardial ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *Evidence-Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 972370.
- [23] 闻罗汉. 复方丹红滴丸的药学研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2007.
- [24] 贾璞. 基于“良”关系的丹参-红花药对效应物质研究 [D]. 西安: 西北大学, 2013.
- [25] Sung A Y, Rabe J. Potentially beneficial herbal medicine for heart and cardiovascular disease [J]. *Am J Int Med*, 2011, 1(2): 662-668.
- [26] Wang J F, Wei D Q, Chou K C. Drug candidates from traditional Chinese medicines [J]. *Curr Top Med Chem*, 2008, 8(18): 1656-1665.
- [27] Wu Y J, Hong C Y, Lin S J, *et al.* Increase of vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(3): 481-486.
- [28] Wu T W, Zeng L H, Fung K P, *et al.* Effect of sodium tanshinone II_A sulfonate in the rabbit myocardium and on human cardiomyocytes and vascular endothelial cells [J]. *Biochem Pharm*, 1993, 46(12): 2327-2332.
- [29] Li H. Effects of vasoactive Chinese herbs on the endothelial NO system [J]. *Recent Adv Theor Pract Chin Med*, 2012, 12(5): 267-282.
- [30] Yang L M, Xiao Y L, Ouyang J H. Inhibition of magnesium lithospermate B on the c-Jun N-terminal kinase 3 mRNA expression in cardiomyocytes encountered ischemia/reperfusion injury [J]. *Acta Pharm Sin*, 2003, 38(7): 487-491.
- [31] 邹正午, 徐理纳, 田金英. 迷迭香酸抗血栓和抗血小板聚集作用 [J]. 药学报, 1993, 28(4): 241-245.
- [32] 崔桂云, 沈霞. 丹参神经保护作用机制的研究 [J]. 徐州医学院学报, 2002, 22(6): 492-494.
- [33] 杨莹, 薛霞, 刘兆平. 丹参素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 食品与药品, 2009, 11(1): 24-26.
- [34] 汤佩莲, 何飞武, 潘甜美. 丹参水溶性成分对中枢神经系统缺血缺氧的保护 [J]. 河北医学, 2006, 12(6): 523-525.
- [35] 梁勇, 羊裔明, 袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2000, 31(4): 304-306.
- [36] 魏岳斌, 李国成. 丹参对胃溃疡大鼠血清一氧化氮含量和胃黏膜表皮生长因子受体表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 211-212.
- [37] Zhou Q H, Wang H M. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on gastric mucosa [J]. *Chin J Mod Med*, 2008, 5(2): 22-25.
- [38] Wasser S, Ho J M S, Ang H K, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *J Hepatol*, 1998, 29(5): 760-771.
- [39] Yang Y, Yang S, Chen M, *et al.* Compound *Astragalus* and *Salvia miltiorrhiza* extract exerts anti-fibrosis by mediating TGF- β /Smad signaling in myofibroblasts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2): 264-270.
- [40] Park E J, Zhao Y Z, Kim Y C, *et al.* PF2401-SF, standardized fraction of *Salvia miltiorrhiza* and its

- constituents, tanshinone I, tanshinone II_A, and cryptotanshinone, protect primary cultured rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis by inhibiting JNK phosphorylation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(10): 1891-1898.
- [41] Liu J R, Chen G F, Shi H N, *et al.* Enhanced antioxidant bioactivity of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) products prepared using nanotechnology [J]. *Phytomedicine: Inter J Phytother Phytopharm*, 2008, 15(1/2): 23-30.
- [42] Jang S I, Jeong S I, Kim K J, *et al.* Tanshinone II_A from *Salvia miltiorrhiza* inhibits inducible nitric oxide synthase expression and production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in activated RAW 264. 7 cells [J]. *Planta Med*, 2003, 69(11): 1057-1059.
- [43] Ma L, Feng X, Yang L, *et al.* Induction of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells into nerve-like cells by *Salvia Miltiorrhiza* [J]. *Blood*, 2005, 106(23): 4227-4231.
- [44] Li H X, Han S Y, Wang X W, *et al.* Effect of the carthamins yellow from *Carthamus tinctorius* L. on hemorheological disorders of blood stasis in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(8): 1797-1802.
- [45] Asgarpanah J, Kazemivash N. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L. [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(2): 153-159.
- [46] Huang D, Lu Y, Luo X, *et al.* Effect of safflower yellow on platelet activating factor mediated platelet activation in patients with coronary heart disease [J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2012, 7(2): 140-144.
- [47] Chu D, Liu W, Huang Z, *et al.* Pharmacokinetics and excretion of hydroxysafflor yellow A, a potent neuroprotective agent from safflower, in rats and dogs [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 418-423.
- [48] Wang Z, Ma C, Fu F, *et al.* Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A: in vivo and in vitro studies [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 429-433.
- [49] 马新博, 周振座, 宫汝飞, 等. 红花多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞抑制作用的初步研究 [J]. *广西医学*, 2012, 34(11): 1444-1446.
- [50] 商 宇, 王建杰, 马淑霞, 等. 红花注射液对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节作用 [J]. *黑龙江医药科学*, 2010, 33(3): 21-22.
- [51] Wang C C, Choy C S, Liu Y H, *et al.* Protective effect of dried safflower petal aqueous extract and its main constituent, carthamus yellow, against lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264. 7 macrophages [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(2): 218-225.
- [52] Ou Q, Wei X, Zhang P. An experimental study of safflower yellow pigment on cerebrocellular apoptosis in senile model mice [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2006, 21(6): 504-505.
- [53] Hiramatsu M, Takahashi T, Komatsu M, *et al.* Antioxidant and neuroprotective activities of mogamibenibana (safflower, *Carthamus tinctorius* Linn.) [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(4): 795-805.
- [54] Wu S, Yue Y, Tian H, *et al.* Carthamus red from *Carthamus tinctorius* L. exerts antioxidant and hepatoprotective effect against CCl₄-induced liver damage in rats via the Nrf2 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 570-578.
- [55] 乔 雪, 徐 曼, 韩 健, 等. 中药复方冠心 II 号方的化学成分和药理研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2007, 9(3): 86-95.
- [56] He Y, Wan H, Du Y, *et al.* Protective effect of Danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 387-394.
- [57] 管高峰, 华先平, 王 琳, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化家兔血管壁炎症的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(10): 884-886.
- [58] Jiang M, Zhou M, Han Y, *et al.* Identification of NF-kappaB Inhibitors in Xuebijing injection for sepsis treatment based on bioactivity-integrated UPLC-Q/TOF [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 426-433.
- [59] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [60] Xie L, Kinnings S L, Bourne P E. Novel computational approaches to polypharmacology as a means to define responses to individual drugs [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52: 361-79.
- [61] Gao L N, Cui Y L, Wang Q S, *et al.* Amelioration of Danhong injection on the lipopolysaccharide-stimulated systemic acute inflammatory reaction via multi-target strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 772-782.
- [62] Wang Y, Gao L N, Cui Y L, *et al.* Protective effect of danhong injection on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 153902.
- [63] Gao L N, Yan K, Cui Y L, *et al.* Hepatoprotection of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* extract against acute liver injury induced by lipopolysaccharide [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(30): 9079-9092.