

防治冠心病中药质量标志物的研究进展

王 朔, 解 静, 李 琳, 徐一兰, 高树明, 高 杉*, 于春泉*

天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 冠心病是造成我国居民死亡及疾病负担的主要病因之一。中医药在对冠心病的认识及诊治方面显示出优势明显, 大量临床及实验研究已证实中药对冠心病的疗效确切, 防治冠心病的中药研究成为心血管研究领域的热点。中药质量是保证中药发挥其效用价值的关键因素, 也是中药现代化、科学化的基本保障, 中药质量标志物的提出, 进一步明确了中药质量标准和控制方法, 为促进中药新药研发, 保证临床用药的安全性、有效性提供了研究思路。对防治冠心病中药研究、中药质量控制的方法及质量标志物等进行综述。

关键词: 冠心病; 中药; 质量标志物; 心血管; 临床用药

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)19-4620-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.014

Research advances on quality markers of Chinese materia medica for prevention and treatment of coronary heart disease

WANG Shuo, XIE Jing, LI Lin, XU Yi-lan, GAO Shu-ming, GAO Shan, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of death and disease in China. Traditional Chinese medicine has shown advantages in the understanding and diagnosis of coronary heart disease. A large number of clinical and experimental studies have confirmed that Chinese medicine has definite effects on CHD. Chinese materia medica (CMM) research on prevention and treatment of CHD has become a focus in cardiovascular research. The quality of CMM is the key factor to ensure the value of CMM, and it is also the basic guarantee for the modernization and scientization of CMM. The quality of CMM is proposed to further clarify the quality standards and control methods of CMM, to promote the research and development of new Chinese medicines and to ensure clinical use. The safety, effectiveness and revealing the essential attributes of CMM provide research ideas. This article reviews the research on prevention and treatment of CMM for CHD, the quality control method of CMM, and the application status of quality markers.

Key words: coronary heart disease; Chinese materia medica; quality marker; cardiovascular; research progress

心血管疾病具有发病率高、致死率高、致残率高、复发率高及并发症多的“四高一多”特点, 且其发病率呈持续上升趋势, 是危害人类生命安全的“头号杀手”^[1]。调查显示^[2], 冠心病是造成我国居民死亡及疾病负担的主要病因之一, 截止到 2016 年, 冠心病死亡人数高达 173.6 万例, 已成为心血管疾病中死亡人数仅次于脑卒中的第 2 大疾病。如何积极应对冠心病防治的严峻挑战, 有效预防冠心

病的发生, 降低冠心病的发病率及死亡率, 成为迫切需要解决的公共卫生问题, 也成为科研工作者攻克疾病难题的重点研究方向。

中医药在对冠心病的认识及诊治方面显示出优势。近年来, 基于中医药理论指导下的大量临床及实验研究已证实中药对冠心病的疗效确切, 因而防治冠心病的中药研究成为心血管研究领域的热点^[3-5]。中药质量是保证中药发挥其效用价值的关键因素,

收稿日期: 2019-08-09

基金项目: 国家重点基础研究计划(973 计划)项目(2014CB542902)

作者简介: 王 朔(1992—), 男, 山西吕梁人, 博士研究生, 研究方向为中医药治疗心血管疾病。E-mail: wssean1609@163.com

*通信作者 高 杉(1984—), 女, 天津人, 博士, 研究方向为中药治疗心脑血管疾病。E-mail: bianjibugs@163.com

于春泉(1975—), 男, 天津人, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗心脑血管疾病。E-mail: ycq-4@163.com

也是中药现代化、科学化的基本保障,因此加强中药质量控制对于提高中药产品整体质量,甚至推动中医药现代化进程尤为重要。中药质量标志物的提出,明确了中药质量标准和控制方法,为促进中药新药研发,保证临床用药的安全性、有效性及揭示中医药本质属性提供研究思路^[6-7]。本文回顾并总结了防治冠心病中药研究、中药质量控制的方法及质量标志物的应用现状,旨在为防治冠心病的中医药研究提供思路。

1 防治冠心病中药的研究现状

目前对于中药研究仍以药物靶标分析为主,在中医药理论指导下,以单味中药、复方药物、单体成分作为主要研究对象,整合现代分析技术和系统生物学方法,对冠心病的靶标生物分子进行筛选鉴定,并以这些生物靶标为切入点,结合病理发展过程,进行药效物质分析,进而研究药效物质的化学结构和整合调节机制,并将研究成果转化于临床,指导临床合理用药^[8-9]。

中医药治疗冠心病以活血、化瘀、化痰、解毒、益气、养阴、通络等方法为指导,基础及临床研究中多以活血化瘀、通络止痛、益气养阴的单味中药、复方及其制剂为主^[10-11],本文从单味中药及其单体成分、中药复方及其制剂防治冠心病的研究进展进行综述。

1.1 单味中药及单体成分防治冠心病的研究

丹参是活血化瘀药的代表,广泛用于心血管疾病的治疗,主要化学成分包括以丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 为代表的醌酮类化合物和以丹酚酸 B (SA-B) 为代表的酚酸类化合物,能明显改善心功能,可通过阻断 Notch 通路,激活蛋白激酶 B/细胞外调节蛋白激酶 1/2/核因子 E2 相关因子 2 (Akt/ERK1/2/Nrf2) 通路,升高超氧化物歧化酶 (SOD)、降低丙二醛 (MDA) 表达水平,发挥抗炎、抗氧化及抗心肌缺血作用^[12-14]。三七具有活血止血的功效,主要成分为三七皂苷,研究表明三七皂苷可抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 活化,减轻细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 产生,发挥抗心肌缺血-再灌注损伤作用^[15]。黄芪具有补气升阳、利水消肿的功效,主要成分为黄芪多糖、黄芪甲苷等,研究表明黄芪可以提高活性氧 (ROS) 清除能力,下调 NF- κ B 表达水平,同时激活一氧化氮合酶 (NOS) 产生一氧化氮 (NO),活化环磷酸鸟苷/蛋白酶 G (cGMP/PKG) 通路,发挥抗心肌损伤作用^[16-17]。人参可大补元气、安神宁心,主要成分为皂苷类,研究

表明人参可通过蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶 (Akt/eNOS)、B 淋巴细胞瘤-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 及 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、ERK 等通路抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌细胞损伤^[18-19]。延胡索行气止痛,主要包括延胡索甲素、乙素等生物碱成分,研究表明延胡索能拮抗钙离子通道、增加冠脉血流量,并改善心肌细胞钠钾泵 (Na⁺, K⁺-ATP) 和钙离子 (Ca²⁺) 浓度情况,发挥抗心律失常、扩张冠脉及抗心肌细胞凋亡作用^[20-22]。

1.2 中药复方及其制剂防治冠心病的研究

李鑫辉等^[23]观察丹参通络解毒汤对瘀热壅毒、毒损心营型不稳定心绞痛的治疗作用,发现在西医常规治疗基础上加服丹参通络解毒汤可有效改善中医证候积分,改善心电图及提高对心绞痛疗效,且能调节总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 等水平,并通过降低 ICAM-1 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 改善血管内皮功能。汪强等^[24]研究发现补阳还五汤能缓解气虚血瘀型冠心病患者胸闷气短、心悸等症状,同时明显改善 TC、TG、低密度脂蛋白 (LDL)、载脂蛋白 A1 (ApoA₁)、载脂蛋白 B (ApoB) 等血脂水平,发挥抗心肌损伤作用。石立鹏等^[25]通过对比常规西医治疗和加用真武汤合血府逐瘀汤对冠心病的治疗作用,发现真武汤合血府逐瘀汤可有效改善患者临床症状、体征和心功能状态,并降低 N 末端 B 型利尿钠肽 (NT-proBNP) 水平。龚一萍等^[26]建立 SD 大鼠冠脉左前降支结扎模型,发现复脉汤可以调节 ERK1/2 及 Cx43Ser262 磷酸化表达,说明复脉汤抗心律失常作用机制与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路 Cx43Ser262 磷酸化相关。血府逐瘀汤干预缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤模型,发现其通过调节 AMPK-mTOR 信号通路改善自噬,发挥抗心肌细胞凋亡作用^[27]。张东等^[28]观察化痰祛瘀方对异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的急性心肌缺血大鼠心肌细胞结构、心电图变化及血清相关指标的影响。结果发现,化痰祛瘀方可保护心肌细胞,改善肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 及 MDA 表达,说明其通过调节氧自由基平衡发挥拮抗心肌缺血的作用。

基于通心络抑制心肌细胞凋亡并保护血管内皮功能的研究^[29-30], Cui 等^[31]观察通心络通过心肌微血管内皮细胞对心肌缺血再灌注损伤的作用,发现通心络通过降低缺氧复氧诱导的细胞凋亡率,改变细胞因子谱,发挥抗缺血再灌注损伤作用。研究

芪参益气方及其不同组分对缺血诱导的大鼠心肌损伤作用,发现芪参益气方及其各组分能降低心脏肌钙蛋白(cTnI)释放,增加ATP合成,表明芪参益气方通过改善能量代谢发挥抗心肌缺血作用^[32]。Qi等^[33]建立ISO所致心肌损伤模型,麝香通心滴丸干预可降低cTnI、CK等表达水平,并调节ERK1/2、Akt和钙调蛋白依赖激酶II(Camk II)水平,为麝香通心滴丸治疗缺血性心脏病提供实验依据。杨凯伦等^[34]应用网络药理学方法,通过文本挖掘、数据库挖掘结合中医药理论,从单味药物和有效成分角度,分别构建疾病-通路靶点、药物成分-靶点、疾病-证候子网络,最后综合建立疾病-证候-靶点-成分总网络,阐释通脉养心丸治疗冠心病的研究思路。Li等^[35]检测冠心病大鼠血清,鉴定出大鼠血清冠心病生物标志物,同时检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和MDA表达水平,揭示丹参片治疗冠心病的作用机制与抗炎、抗氧化有关。Lu等^[36]研究麝香保心丸对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化病变的作用,发现麝香保心丸可降低主动脉及主动脉窦粥样硬化斑块面积,并显著改善VCAM-1、ICAM-1、NF- κ B等炎症介质表达及可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)和腺苷三磷酸结合盒转运体A1(ABCA1)等脂质沉积表达。

2 防治冠心病中药质量控制研究

中药成分具有“多组分、多靶点、多通路”的特点及复杂的体内代谢过程,使药物质量控制具有一定难度,并对临床实际用药的有效性和安全性难以作出准确地评估。建立符合中药特点、全面反映中药药效特征的质量研究和质量标准,能准确揭示药效物质基础,有利于完善中药质量控制体系,阐明中医药理论。

2.1 基于一测多评(QAMS)的防治冠心病中药质量控制

中药药效的发挥是多种成分综合作用的结果,仅对某一成分进行质控,无法全面评价整体中药质量及疗效,QAMS以药品中某一简单易测的组分作为参照,通过相对校正因子实现对其他成分的测定,有效避免单一指标质控中药的片面性,具有检测成本低廉、分析效率高等优点。见表1。

褚延斌等^[37]采用QAMS,以人参皂苷Rb₁作为内参物,测定益气复脉(冻干)中9种成分,结果表明QAMS可实现该注射剂多指标成分同步测定,为多指标质量控制提供了新思路。翟宏宇等^[38]以SAB为内参物,建立其与迷迭香酸(RA)等其余5种成分之间的相对校正因子,发现与外标法测定结果无差异,表明该实验建立的QAMS可用于保心宁片多成分定量分析。吴有根等^[39]以丹参酮II_A作为内参物,确定冠心丹参颗粒中丹参素钠等其余3种成分的校正因子,并对其实行定量分析,结果显示QAMS可有效检测冠心丹颗粒有效成分含量,且重复性好。Stavrianidi等^[40]通过建立HPLC-MS-QAMS方法测定人参皂苷含量,发现该方法在低浓度水平下可同时测定16种不同种类的人参皂苷,可用于替代缺乏标准物的外标法。以人参皂苷Rg₁作为内参物,建立QAMS用于测定三七中人参皂苷Rg₁等11种化学成分的质量控制方法,发现该方法可测定出三七皂苷Fa等稀有物质,为其他中药产品多组分定量分析提供借鉴^[41]。

2.2 基于指纹图谱的防治冠心病中药质量控制

指纹图谱是在对中药物质整体作用认识的基础上,借助光谱和色谱等技术对中药化学成分进行定性定量分析,用以评价药品整体质量的研究模式,具有均一性、稳定性等特点,常用方法包括高

表1 基于QAMS的防治冠心病中药质量控制

Table 1 Quality control of traditional Chinese medicine for prevention and treatment of coronary heart disease based on QAMS

中药及复方	测定成分群	内参物	文献
益气复脉(冻干)	人参皂苷Rb、Rg ₁ 、Re、Rf、Rc、Ro、Rb ₂ 、Rd及五味子醇甲(Sch)	人参皂苷Rb ₁	32
保心宁片	SAB、RA、二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮I、丹参酮II _A	SAB	33
冠心丹参颗粒	丹参素钠、原儿茶醛、SA-B、丹参酮II _A	丹参酮II _A	34
人参皂苷	人参皂苷Rb ₁ 、Rb ₂ 、Rb ₃ 、Re、Rd、Rg ₁ 、Rf、Rc、Rg ₂ 、Rg ₃ 、Rh ₁ 、Rh ₂ 、R ₁ 、Rh ₂	人参皂苷Rb ₁	35
三七	人参皂苷Rg ₁ 、Re、Rb ₁ 、Rd、Rg ₂ 、Rf、Rh ₁ ,三七皂苷R ₁ 、R ₄ 、Fa、N-K	人参皂苷Rg ₁	36

效液相色谱法 (HPLC)、超高效液相色谱法 (UPLC)、气相色谱法 (GC) 等色谱法, 以及紫外光谱法 (UV)、质谱法 (MS) 等光谱法, 随着指纹图谱技术日臻完善, HPLC-MS 和 GC-MS 等联用技术应用更为广泛。

康建等^[42]采用 UPLC 建立冠心丹参胶囊指纹图谱, 通过聚类分析法 (CA)、主成分分析法 (PCA) 及最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 等方法分析, 筛选出甜菜碱、琥珀酸、丹参素等 13 个稳定的化学成分, 以及导致批次间差异的 3 种主要成分, 为全面评价冠心丹参胶囊质量奠定基础。张娟娟等^[43]基于质量源于设计的质量分析方法, 通过建立复方丹参滴丸 UPLC-UV 指纹图谱, 分析指纹峰个数及三七皂苷 R_1 、 R_e 含量, 验证复方丹参滴丸三七皂苷指纹图谱方法的可行性。彭晶晶等^[44]建立芪参益气滴丸 UPLC 指纹图谱, 通过指纹图谱超信息特征化平台对芪参益气滴丸指纹峰进行评价, 反映不同批次的质量信息。采用 UPLC 建立丹参注射液指纹图谱, 对其中 11 个峰鉴定指认, 采用相对校正因子, 对丹参素钠、原儿茶醛等 6 个成分含量进行分析, 并评价不同批次的丹参注射液指纹图谱的稳定性^[45]。房敏峰等^[46]采集不同时间点人血浆样品, 运用 CS-HPLC-ESI-MS 方法建立舌下含服复方丹参滴丸入血成分的代谢指纹图谱, 发现主峰强度比值较高的 5 种成分的生物活性与复方丹参滴丸药效物质基础相关。刘洪玲等^[47]建立川芎挥发油 GC-MS 指纹图谱, 通过 PCA 与谱图特征分析、相似度计算, 发现川芎挥发油主成分均可在图谱中表达出来, 实现了川芎挥发油有效成分从单一到多指标定性定量的转变。

2.3 基于谱效关系的防治冠心病中药质量控制

中药指纹图谱可以最大化地反映出中药化学信息, 但无法直接体现中药药理活性, 将指纹图谱中化学成分变化与中药药效建立联系, 找出二者相关性, 可有效、完整地反映中药整体内在质量。

刘旭等^[48]建立 HPLC 指纹图谱, 以犬心肌缺血模型作为研究对象, 采用双变量相关分析及多元回归分析, 研究三七对于心肌缺血的谱效作用, 发现人参皂苷 R_{b1} 、 R_{g1} , 三七皂苷 R_1 等分别与血清中乳酸、游离脂肪酸 (FFA) 等成分表达相关, 表明三七通过降低 FFA、乳酸含量及 CK 表达发挥抗心肌缺血作用。邹纯才等^[49]建立瓜蒌与瓜蒌条 HPLC 指纹图谱, 研究二者对抗大鼠心肌缺血-再灌注谱效

关系, 发现谱效关系关联度与给药剂量呈正相关, 但瓜蒌与瓜蒌皮变化趋势不同, 可能是二者发挥药效的物质群体差异所致。杨龙飞等^[50]以不同批次的丹红注射液 (DHI) 为研究对象, 利用 LS-SVM 方法建立指纹图谱, 评价 DHI 对斑马鱼胚胎血管生成的影响, 发现 53 批 DHI 中 26 种成分对斑马鱼结间血管生成有影响, 为评价药效质量提供可行方法。Wang 等^[51]通过建立血瘀证大鼠模型, 检测丹参-红花对凝血相关指标影响, 并以 HPLC 和 LC-MS 鉴定主要化学成分, 预测出咖啡酸、SAB、羟基红花黄色素 A 和紫草酸具有明显的活血作用。采用 HPLC 建立瓜蒌薤白滴丸指纹图谱, 通过注射 ISO 诱导小鼠心肌缺血模型, 采用灰度关联法研究瓜蒌薤白滴丸抗心肌缺血成分存在协同拮抗作用, 为研究其有效化学成分奠定基础^[52]。Liu 等^[53]采用 HPLC 建立川芎指纹图谱, 通过冠脉结扎建立犬心肌缺血模型, 运用双变量相关分析和多元回归等方法研究川芎抗心肌缺血的谱效关系, 发现川芎嗪、阿魏酸、川芎内酯和藁本内酯对心肌缺血有保护作用。

3 中药质量标志物 (Q-marker) 的提出及在防治冠心病中药质量控制的应用

刘昌孝院士于 2016 年提出中药 Q-marker 的概念^[54], 明确了质量标志物是指中药材及中药产品具有特异性的、固有存在的有效化学成分, 并可作为质量控制鉴定及临床用药有效性、安全性的评价依据。采用现代药物研究方法和筛选技术, 从中药产品的有效性、特有性、传递与溯源、可测性以及配伍环境等要素出发, 系统地鉴定出中药 Q-marker, 为明确中药药效物质基础, 建立全面、完整中药质量控制开辟新的研究模式^[55]。

3.1 单味中药及其单体成分 Q-marker 的发现

熊亮等^[56]从药效物质基础研究、化学成分专属性研究、化学结构和生物活性研究、可测性研究、指纹图谱 5 个方面对益母草和赶黄草 Q-marker 进行研究, 结果发现赶黄草酮 B 等可作为赶黄草的 Q-marker; 益母草碱等可作为益母草的 Q-marker。侯小涛等^[57]从中药“一物多效”的特点对反向功效中药进行归纳, 基于 Q-marker 的研究策略, 对三七的化学成分、药理作用进行关联性分析, 进一步总结反向功效物质基础表征, 建立三七指纹图谱, 最终鉴定出三七的反向功效 Q-markers, 为揭示中药“性-效”相关性作用, 实现对中药质量精准控制

拓展思路。

张铁军等^[58]根据 Q-marker 概念及研究模式,建立延胡索多指标成分定量测定及指纹图谱控制方法,对延胡索化学物质组辨识、次生代谢物生源途径及成分特异性分析,以及药效、药性及药动学研究相关性进行分析,综合研究确定延胡索以延胡索乙素、延胡索甲素、黄连碱、巴马汀、去氢延胡索甲素、D-四氢药根碱及原阿片碱 7 个生物碱为 Q-markers。张笑敏等^[59]对夏天无和延胡索的传统功效、化学成分、药理作用等方面进行归纳总结,从生源途径、有效性、药动学及体内过程多要素多角度进行预测,比较分析得出巴马汀、别隐品碱、延胡索乙素等生物碱可能为夏天无的 Q-markers,为后期药效物质基础鉴定及临床鉴别用药提供参考。Zhong 等^[60]将化学特征与药理活性相结合,鉴定三七总皂苷 Q-marker,应用建模算法探索 Q-marker 与关键过程参数(CPP)的关系,并对 CPP 进行优化。结果表明三七皂苷 R₁ 及人参皂苷 Rg₁、Re、Rb₁ 和 Rd 是三七的 Q-markers,并确定提取过程和柱色谱过程为关键过程,为将 Q-marker 应用于中药分析制造过程,提高过程效率提供新的研究方法。

3.2 中成药 Q-marker 的发现

杨静等^[61]从化学物质基础、Q-marker 研究方法质量控制评价方法对 DHI Q-marker 辨析提出了思路,也为构建中药注射剂质量控制模式提供了借鉴方法。Qi 等^[62]通过建立花生四烯酸诱导血栓形成的斑马鱼模型,评估 DHI 及其主要成分的抗血栓作用,通过 HPLC 检测 DHI 的主要成分,发现 RA 和对香豆酸(pCA)具有中度抗血栓作用,并证明 pCA 和 RA 含量与 DHI 抗血栓作用呈正相关,说明 pCA 和 RA 可作为 DHI 治疗血栓形成的 Q-markers。

Li 等^[63]基于中药 Q-marker 的概念,对丹酚酸注射液的化学成分、缺血再灌注损伤模型药理作用、靶向提取物和药动学等方面进行研究,采用 HPLC 建立丹酚酸注射液色谱指纹图谱,鉴定出 SAB、RA、精酸(LA)和 SAD 4 种酚酸类物质作为 Q-markers,有效评估该注射液的产品质量。李伟等^[64]采用 UPLC 法对丹参药材和复方丹参滴丸中主要的丹酚酸类成分进行测定,并模拟复方丹参滴丸提取工艺,对紫草酸和丹酚酸 B、丹酚酸 E、丹酚酸 T、丹酚酸 U 5 个丹酚酸类成分转化进行研究。研究表明,丹参药材将 SA-B 作为水溶性丹酚酸类成分的 Q-marker;复方丹参滴丸中丹参素含量

最高,种属来源具有特异性,从化学成分角度说明丹参素作为复方丹参滴丸主要 Q-marker 的科学性。

Zhang 等^[65]通过药效学与药动学关联研究,发现芪苈强心胶囊可有效降低心衰模型大鼠血管紧张素 II,并发现黄芪甲苷、毛蕊花素-7-葡萄糖苷、芥子碱和人参皂苷 Rg₁ 在体外含量较高,且体内暴露与活化肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制作用直接相关,因而以上 4 种成分可作为芪苈强心胶囊治疗心衰的 Q-markers。张铁军等^[66]基于“性-效-物”三元论的认识,建立中药药效物质基础、作用机制及 Q-marker 的研究策略和研究模式,以元胡止痛滴丸为范例,对该模式进行系统深入地探讨,综合确定元胡止痛滴丸的 Q-markers 为胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素和异欧前胡素,为研究中药药效物质基础与作用机制,阐释中医药理论内涵和本质规律提供充分依据。

4 讨论

中药质量是评价中药产品安全、有效的重要标准,同时对于反映组分中药特质,揭示中医药内涵具有重要意义。随着中药标准化、国际化进程及中医药健康产业的稳步推进,建立和完善中药全程质量控制体系,提升产品质量标准成为焦点。在防治冠心病中医药研究中,更要注意与临床疗效相关的中药方剂的质量控制,既要借助现代医学研究手段和实验优势探究药效物质基础,也要突出中医药理论特色,发现“病证”与“药证”间的相关性,切实反映当代冠心病防治的现实问题,如建立具有中医特色的、体现整体效应的动物证候模型,根据不同证型研究对应方药的特点或显效物质基础,真正找出中药体内有效成分与与疾病证候特征之间的相关性规律。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会. 2017 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生. 《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease [J]. *J Amer Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [4] Zhang Y, Yu J, Zhang W, et al. An integrated evidence-based targeting strategy for determining combinatorial bioactive ingredients of a compound herbal medicine Qishen Yiqi dripping pills [J]. *J Ethnopharm*,

- 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.02.041.
- [5] Gao L N, Zhou X, Lu Y R, *et al.* Dan-Lou prescription inhibits foam cell formation induced by ox-LDL via the TLR4/NF- κ B and PPAR γ signaling pathways [J]. *Front Physiol*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00590.
- [6] 杨 燕, 田成旺. 现代中药发展的几个关键问题 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3346-3350.
- [7] 张铁军. 基于以临床为核心的中药新药研发思路与创新策略 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1136-1142.
- [8] 汪小莉, 刘 晓, 韩燕全, 等. 中药药效物质基础研究方法概述 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 941-947.
- [9] 俞仲毅, 余国娣. 中药现代技术研究的缘起与流行及反思 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(3): 1-8.
- [10] 王晓鹏. 心脑血管疾病治疗领域新药研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(15): 1726-1732.
- [11] 杨园园, 高旭杰, 闫建玲, 等. 中医药治疗冠心病稳定型心绞痛研究进展 [J]. 光明中医, 2018, 33(8): 1099-1101.
- [12] Yu J, Chen R S, Tan Y F, *et al.* Salvianolic acid B alleviates heart failure by inactivating ERK1/2/GATA4 signaling pathway after pressure overload in mice [J]. *PLoS One*, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0166560.
- [13] Yu J, Wang L, Akinyi M, *et al.* Danshensu protects isolated heart against ischemia reperfusion injury through activation of Akt/ERK1/2/Nrf2 signaling [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14793-14804.
- [14] 赵峻峰, 祝 骥, 陈 微, 等. 丹参酮 II_A 对缺血再灌注损伤的乳鼠心肌细胞 Notch 信号通路的影响 [J]. 中国现代应用药理学, 2014, 31(12): 1435-1439.
- [15] 刘 旭, 李明春, 徐 霞, 等. 中药三七对大鼠心肌缺血保护作用的谱效学研究 [J]. 中国现代应用药理学, 2013, 30(8): 819-823.
- [16] 赵国玉, 李梦媛, 崔 川, 等. 黄芪多糖对急性心肌梗死模型大鼠早期心功能、氧化应激及血清核转录因子- κ B 脂肪因子水平的影响 [J]. 中国老年学, 2016, 36(13): 3144-3147.
- [17] 贺永贵, 郑 桓, 张国彬, 等. 黄芪甲苷对 H₂O₂ 所致大鼠心肌细胞线粒体损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(17): 1519-1523.
- [18] Wang Y, Hu Z, Sun B, *et al.* Ginsenoside Rg₃ attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling and the B-cell lymphoma/B-cell lymphoma-associated X protein pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4518-4524.
- [19] Zheng X, Wang S, Zou X, *et al.* Ginsenoside Rb₁ improves cardiac function and remodeling in heart failure [J]. *Exper Animals*, 2017, 66(3): 217-228.
- [20] 杨 堃, 李真真, 潘 丽, 等. 延胡索总生物碱对异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠的心肌保护作用 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(8): 1057-1061.
- [21] 罗麟梅, 严小波, 刘磊鑫, 等. 中药延胡索乙素对家兔心脏舒张期与收缩期比值的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 32(3): 228-229.
- [22] 刘 嘉, 蔡小军, 狄留庆. 延胡索全碱注射液对麻醉犬血流动力学的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(7): 6-8.
- [23] 李鑫辉, 王静雯, 肖 青, 等. 丹参通络解毒汤对冠心病不稳定型心绞痛患者黏附分子的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(2): 136-140.
- [24] 汪 强, 谷惠敏, 朱建中, 等. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床回顾性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 579-582.
- [25] 石立鹏, 周爱民, 杜旭勤, 等. 真武汤合血府逐瘀汤对冠心病心力衰竭患者心功能及血浆 NT-proBNP 的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(1): 15-18.
- [26] 龚一萍, 沈炜毅. 基于 Cx43 磷酸化信号通路介导复脉汤对缺血性心律失常的保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(8): 5-7.
- [27] Shi X W, Zhu H Y, Zhang Y Y, *et al.* XuefuZhuyu decoction protected cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1822-0.
- [28] 张 东, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方对异丙肾上腺素(ISO)急性心肌缺血大鼠心肌细胞结构、心电图 ST 段总偏移值、MDA、SOD、LDH、CK 表达影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(6): 69-74.
- [29] Cui H, Li X, Li N, *et al.* Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(2): 180-190.
- [30] Cheng Y T, Yang Y J, Zhang H T, *et al.* Pretreatment with Tongxinluo protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury through a nitric oxide related mechanism [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(13): 1529-1538.
- [31] Cui H, Li N, Li X, *et al.* Tongxinluo modulates cytokine secretion by cardiac microvascular endothelial cells in ischemia/reperfusion injury [J]. *Amer J Transl Res*, 2016, 8(10): 4370-4381.
- [32] Cui Y C, Yan L, Pan C S, *et al.* The contribution of different components in QiShenYiQi Pills to its potential to modulate energy metabolism in protection of ischemic

- myocardial Injury [J]. *Frontiers Physiology*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00389.
- [33] Qi J, Pan W, Tan Y, *et al.* Shexiang Tongxin dropping pill protects against isoproterenol-induced myocardial ischemia *in vivo* and *in vitro* [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 158-182.
- [34] 杨凯伦, 王莹, 艾乐, 等. 基于网络药理学方法探讨通脉养心方辨治冠心病的研究思路 [J]. *中草药*, 2015, 46(20): 2979-2984.
- [35] Li Z, Yang L, Liu Y C, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidative effects of Dan-Lou tablets in the treatment of coronary heart disease revealed by metabolomics integrated with molecular mechanism studies [J]. *J Ethnopharm*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.111911.
- [36] Lu L, Qin Y T, Zhang X X, *et al.* Shexiang baoxin pill alleviates the atherosclerotic lesions in mice via improving inflammation response and inhibiting lipid accumulation in the arterial Wall [J]. *Med Inflamm*, 2019, doi: 10.1155/2019/6710759.
- [37] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [38] 翟宏宇, 郝羚竹, 王海洋, 等. HPLC 测定丹参茎叶花中迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量 [J]. *中国现代中药*, 2018, 20(3): 298-300.
- [39] 吴有根, 陈燕军, 魏惠珍, 等. 一测多评法测定冠心丹参颗粒中4种成分的含量 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(15): 1252-1255.
- [40] Stavrianidi A, Stekolshchikova E, Porotova A, *et al.* Combination of HPLC-MS and QAMS as a new analytical approach for determination of saponins in ginseng containing products [J]. *J Pharm Biom Anal*, 2017, doi: 10.1016/j.jpba.2016.09.041.
- [41] Wang C Q, Jia X H, Zhu S, *et al.* A systematic study on the influencing parameters and improvement of quantitative analysis of multi-component with single marker method using notoginseng as research subject [J]. *Talanta*, 2015, 134: 587-595.
- [42] 康建, 周霖, 孙志, 等. 基于 UPLC 指纹图谱结合化学模式识别的冠心丹参胶囊质量控制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4051-4057.
- [43] 张娟娟, 孙巍, 王萍, 等. 基于分析方法质量源于设计(AQbD)的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 3992-3997.
- [44] 彭晶晶, 李晓稳, 李东翔, 等. 双波长超高效液相色谱指纹图谱鉴定芪参益气滴丸质量 [J]. *中南药学*, 2016, 14(11): 1188-1193.
- [45] 张寒, 李振皓, 范晓辉. 一标多测 UPLC 定量指纹图谱在丹参注射液质量评价中的应用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(17): 3724-3731.
- [46] 房敏峰, 郑晓晖, 王世祥, 等. CS-HPLC-ESI-MSⁿ 法分析复方丹参滴丸的代谢指纹图谱 [J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(3): 232-237.
- [47] 刘洪玲, 于良生, 纪恒胜, 等. 川芎挥发油的 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. *中国药房*, 2012, 23(43): 4101-4103.
- [48] 刘旭, 李晓, 崔晓博, 等. 基于谱效关系表达的中药三七药效物质筛选研究 [J]. *中国药师*, 2016, 19(2): 205-209.
- [49] 邹纯才, 鄢海燕, 王莉丽, 等. 瓜蒌提取物抗血栓药效成分群的筛选与验证 [J]. *药学学报*, 2019, 54(3): 502-509.
- [50] 杨龙飞, 高燕, 赵渤年. 丹红注射液指纹图谱的灰色关联度分析及谱效相关数学模型研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 878-881.
- [51] Wang Y L, Zhang Q, Yin S J, *et al.* Screening of blood-activating active components from Danshen-Honghua herbal pair by spectrum-effect relationship analysis [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54(49): 149-158.
- [52] 鄢海燕, 邹纯才, 魏美玲, 等. 瓜蒌薤白滴丸抗心肌缺血的血谱效关系研究 [J]. *中药材*, 2015, 38(9): 1912-1918.
- [53] Liu X, Li X, Ji S, *et al.* Screening of bioactive ingredients in Ligusticum Chuanxiong Hort for protection against myocardial ischemia [J]. *Cell Phys Bioch Intern J Exper Cell Phys Bioch Pharm*, 2016, 40(3/4): 770-780.
- [54] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [55] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. *中草药*, 2018, 49(1): 1-13.
- [56] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的基本条件研究益母草和赶黄草的Q-Marker [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [57] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路—以三七为例 [J]. *药学学报*, 2019, 54(2): 211-221.
- [58] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [59] 张笑敏, 许浚, 许姗姗, 等. 夏天无与延胡索的比较分析及其质量标志物预测 [J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1733-1745.
- [60] Zhong Y, Zhu J, Yang Z, *et al.* Q-marker based strategy for CMC research of Chinese medicine: A case study of *Panax Notoginseng* saponins [J]. *Phytom Intern J Phytoth*

- Phytopharm*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.01.023.
- [61] 杨 静, 江振作, 柴 欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究——丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [62] Qi Y Q, Zhao X P, Liu H, *et al.* Identification of a quality marker (Q-Marker) of Danhong injection by the zebrafish thrombosis model [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22091443.
- [63] Li W, Polachi N, Wang X Y, *et al.* A quality marker study on salvianolic acids for injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.02.003.
- [64] 李 伟, 李淑明, 李挺洋, 等. 复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2000-2006.
- [65] Zhang F, Zhang Y, Li X, *et al.* Research on Q-markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.03.003.
- [66] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.