

生脉注射液物质组成、临床前药动学和药效学的研究进展

郑博鸿, 詹淑玉*, 周鸿宇, 冯一涵, 方梦婷, 郑永霞, 刘国强, 李明娟

嘉兴学院医学院, 浙江 嘉兴 314001

摘要: 生脉注射液 (Shengmai Injection, SMI) 是由红参、麦冬和五味子 3 味中药组成的中药复方制剂, 在临床上除了广泛用于治疗心血管系统疾病外, 还用于抗肺病、癌症化疗等的辅助治疗。近年来, SMI 的临床前基础研究日渐广泛, 主要包括 SMI 的化学成分、体内过程和作用机制等, 为揭示该方的药效物质基础提供了一定的科学依据。综述了该方的物质组成、临床前药动学和药效学研究, 以期 SMI 的质量控制、产品二次开发和临床合理应用提供参考。

关键词: 生脉注射液; 中药复方; 物质组成; 药动学; 药效学

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)20-5360-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.030

Research progress on material composition, pre-clinical pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies of Shengmai Injection

ZHENG Bo-hong, ZHAN Shu-yu, ZHOU Hong-yu, FENG Yi-han, FANG Meng-ting, ZHENG Yong-xia, LIU Guo-qiang, LI Ming-juan

Medical College of Jiaxing University, Jiaxing 314001, China

Abstract: Shengmai Injection (SMI), is a traditional Chinese medicine (TCM) formula injection composed of *Panax ginseng*, *Ophiopogon japonicus* and *Schisandra chinensis*, which is widely used in clinic for the treatment of cardiovascular diseases as well as protecting against pulmonary disease and add-on therapy to cancer chemotherapy. In recent years, the pre-clinical basic research of SMI was widely performed. The studies, including chemical composition, *in vivo* process, and action mechanism and so on of SMI, helped to provide scientific foundation for revealing the material basis of formula. In this paper, the studies on material composition, pre-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of this formula were summarized, so as to provide reference for the quality control, second development and rational clinical application of SMI.

Key words: Shengmai Injection; TCM formula; material composition; pharmacokinetics; pharmacodynamics

生脉注射液 (Shengmai Injection, SMI) 源于张元素著《医学启源》中的“生脉散”^[1], 是由红参、麦冬和五味子 3 味中药组成的复方制剂。具有益气养阴、复脉固脱的功效。主治气阴两亏、脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝、心肌梗死、心源性休克、感染性休克等具有上述症候者^[2]。SMI 在临床上广泛用于治疗心肌梗死、心源性休克、感染性休克等症^[3], 也用于其他如抗肺疾病^[4]、癌症化疗^[5]等的辅助治疗。多项临床 Meta 分析和系统性评价证明 SMI 是一种确有疗效的中药复方注

射剂^[5-6]。SMI 为中药保护品种, 入选《国家基本药物目录》, 也是近期国家卫生健康委员会提出的治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的中成药之一^[7]。但是, 作为中药注射剂的共性问题, 目前 SMI 的临床应用仍多凭经验, 盲目性大, 关于其临床不良反应事件也时有报道^[8-10]。主要原因除了制剂生产工艺不合格、质量控制水平较低外, 还因为该中药复方成分复杂、可知性差, 基础研究较薄弱, 对其药效物质、致敏物质、作用机制和体内过程等方面的研究还远远不够。近年来, 研究者逐渐对包括生脉散、

收稿日期: 2020-05-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503338); 浙江省自然科学基金资助项目 (LY18H280011); 浙江省大学生科技创新活动计划 (新苗人才计划) 项目 (2019R417026); 嘉兴学院 B 类重点建设学科 (药学); 嘉兴学院重点 SRT 资助项目

作者简介: 郑博鸿, 本科。E-mail: zhengbohong@zjxu.edu.cn

*通信作者 詹淑玉, 博士, 副教授, 研究方向为中药药理学与中药药动学。Tel: (0573)83643865 E-mail: zhansy2000@163.com

生脉饮和 SMI 在内的生脉方开展了广泛而深入的临床前基础研究,主要包括该方的化学成分、体内过程和作用机制等,有力地促进了该方的发展,但还远远不足以揭示该方的科学内涵。查阅国内外相关文献,对 SMI 的物质组成、临床前药动学和药效学研究进行综述,以期为 SMI 的质量控制、产品二次开发和临床合理应用提供参考。

1 物质组成

1.1 指纹图谱研究

中药指纹图谱研究是中药复方质量控制的基础,对中药复方质量评价和质量标准的制定都具有重要意义^[11-12]。研究者已经开展了部分基于指纹图谱技术的 SMI 定性分析,为其质量控制提供了一定参考。

其中,以色谱指纹图谱为主,可建立含多个特征峰的 SMI 指纹图谱,并可实现对特征峰进行化学成分的指认及归属。夏晶等^[13]采用 HPLC 色谱法建立含有 20 个特征峰的 SMI 指纹图谱,并运用 LC-MS/MS 法对其中结构类似的部分特征峰进行了进一步确证^[14]。郑笑为等^[15]通过优化色谱条件建立了 SMI 含有 23 个特征峰的 HPLC 指纹图谱,并对已有对照品的人参皂苷和五味子木脂素类共 14 种成分进行了特征峰归属,同时对 8 家企业生产的 SMI 进行了指纹图谱 mark 峰相似度比较。此外,其他指纹图谱技术也用于 SMI 的定性研究,如梁悦等^[16-17]建立 SMI 的物理指纹图谱以及紫外、红外指纹图谱,用于不同厂家、不同批次 SMI 的质量评价。Li 等^[18]提出了一种整合代谢物谱和多变量统计分析的策略用于 SMI 的质量控制,首先采用 LC-TOF-MS 分析获取 SMI 的谱图信息,然后采用 XCMS 程序包对谱图数据信息进行挑选、校准和定量,得到的质谱峰、保留时间和丰度数据进一步采用 SIMCA-P 软件进行主成分分析(PCA),最后建立了基于总代谢物谱和 7 种主要人参皂苷定量信息的 SMI 质量控制标准,并用于 22 批次 SMI 的质量一致性评价。

但是,目前 SMI 指纹图谱研究还主要局限于特征峰构建和化学成分指认,还不能为 SMI 复方的质量控制提供全面科学的指导方法。笔者认为还应结合如化学模式识别方法对指纹图谱进行综合评价;另外,还应将化学指纹图谱与 SMI 药效有机结合建立反映中药复方内在质量的药效指纹图谱,即开展谱效关系研究。

1.2 物质成分鉴定

基于现代液相色谱-质谱的分离和鉴定技术,研究者已经对 SMI 主要物质成分有了比较全面的了解。大多研究认为 SMI 主要药效物质包括来自红参的人参皂苷类成分和来自五味子的木脂素类成分,而目前较少从 SMI 中鉴定到来自麦冬的成分。Zheng 等^[19]基于诊断碎片离子推断策略(diagnostic fragment-ion-based extension strategy, DFIBES),采用液相色谱-电喷雾离子源联合混合离子阱和高分辨率飞行时间质谱(LC-ESI-IT-TOF/MS),从 SMI 中共检测和鉴定了 30 种人参皂苷和 20 种木脂素类成分。刘瑞等^[20]采用高分离度快速液相色谱(RRLC)-DAD-ESI-MSⁿ 联用技术分析 SMI 中化学成分,根据多级质谱信息,并结合对照品和文献数据分析,初步确定了 34 个成分的结构,主要为皂苷和木脂素类成分。Li 等^[21]建立了一套专属、可靠的 HPLC-MS 方法对 SMI 的化学成分进行了较系统、全面的定性分析,根据特异性碎片离子峰和质荷比,共推断鉴定到了 62 个化合物,其中除了主要的人参皂苷和木脂素类成分外,还鉴定到 1 个来自麦冬的吡喃葡萄糖甙类化合物(*L*-龙脑-7-*O*- β -*D*-呋喃芹糖基(1 $\rightarrow$ 6)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷),研究为 SMI 的质量控制和临床应用提供了参考数据。汪祺等^[22-23]采用 HPLC-MS 联用技术分别对 SMI 中的皂苷类和木脂素类化学成分进行分析,并对 8 家企业的 SMI 共有化学成分进行指认,该研究为 SMI 的质量标准及统一制法提供了一定的实验依据。

1.2.1 皂苷类成分 皂苷类化合物为 SMI 的主要药效成分,来源于药材红参,在制剂中总含量最高。迄今为止,研究者从 SMI 中鉴定到的所有皂苷成分从结构特征可以分为原人参二醇型皂苷、原人参三醇型皂苷和齐墩果酸型皂苷,目前 SMI 中鉴定到的皂苷类成分的结构类型和化合物名称见图 1 和表 1^[19-21]。

1.2.2 木脂素类成分 木脂素类化合物为 SMI 的另一大类活性成分,来源于药材五味子,含量仅次于皂苷类成分,其结构母核为联苯 1,3-环辛二烯,根据取代基不同可细分为 5 种不同结构类型,目前 SMI 中鉴定到的木脂素类成分的结构类型和化合物名称见图 2 和表 2^[19-21]。

1.2.3 其他成分 除了主要物质人参皂苷和木脂素类成分外,近期研究者还对 SMI 中的糖类、氨基酸等成分进行分析。苗圃等^[24]利用高效液相色谱-蒸发光散射检测法(HPLC-ELSD)对 SMI 中果糖、葡

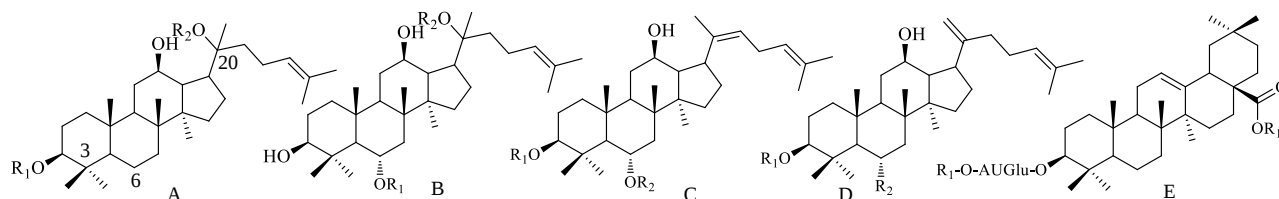


图 1 生脉注射液中鉴定到的皂苷成分的结构

Fig. 1 Structures of saponins identified from Shengmai Injection

表 1 生脉注射液中鉴定到的皂苷成分

Table 1 Saponins identified from Shengmai Injection

结构类型		R ₁	R ₂	化合物名称
原人参二醇型	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)glc	人参皂苷 Rb ₁
	A	glc(2-1)glc6-Acetyl	glc(6-1)glc	乙酰基人参皂苷 Rb ₁
	A	glc(2-1)glc6-Malonyl	glc(6-1)glc	丙二酰基人参皂苷 Rb ₁
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)Arap	人参皂苷 Rb ₂
	A	glc(2-1)glc6-Malonyl	glc(6-1)Arap	丙二酰基人参皂苷 Rb ₂
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)Xyl	人参皂苷 Rb ₃
	A	glc(2-1)glc6-Malonyl	glc(6-1)Xyl	丙二酰基人参皂苷 Rb ₃
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)Araf	人参皂苷 Rc
	A	glc(2-1)glc6-Malonyl	glc(6-1)Araf	丙二酰基人参皂苷 Rc
	A	glc(2-1)glc	glc	人参皂苷 Rd
	A	glc(2-1)glc	H	20(S/R)-人参皂苷 Rg ₃
	A	glc	H	20(S/R)-人参皂苷 Rh ₂
	A	glc(2-1)glc(2-1)glc	glc(6-1)glc	人参皂苷 Ra ₀
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)Arap(4-1)Xyl	人参皂苷 Ra ₁
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)Araf(2-1)Xyl	人参皂苷 Ra ₂
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)glc(3-1)Xyl	人参皂苷 Ra ₃
	A	glc(2-1)glc6-Acetyl	glc(6-1)Arap	人参皂苷 Rs ₁
	A	glc(2-1)glc6-Acetyl	glc(6-1)Araf	人参皂苷 Rs ₂
	A	glc(2-1)glc6-Acetyl	H	人参皂苷 Rs ₃
	A	glc	glc	人参皂苷 F ₂
	A	glc(2-1)glc	glc(6-1)glc(6-1)Xyl	三七皂苷 R ₄
	A	glc(2-1)glc(2-1)Xyl	H	三七皂苷 Ft ₁
	C	glc(2-1)glc	H	人参皂苷 Rg ₅
	D	glc(2-1)glc	H	人参皂苷 Rk ₁
原人参三醇型	B	glc(2-1)Rha	glc	人参皂苷 Re
	B	glc	glc	人参皂苷 Rg ₁
	B	glc(2-1)glc	H	人参皂苷 Rf
	B	glc(2-1)glc	glc	20-glc-人参皂苷 Rf
	B	glc(2-1)Rha	H	20(S/R)-人参皂苷 Rg ₂
	B	glc	H	20(S/R)-人参皂苷 Rh ₁
	B	H	glc	人参皂苷 F ₁
	B	glc(2-1)Xyl	glc	三七皂苷 R ₁
	B	glc(2-1)Xyl	H	三七皂苷 R ₂
	C	H	O-glc	人参皂苷 Rh ₄
	C	H	O-glc(2-1)Rha	人参皂苷 F ₄
	D	H	O-glc	人参皂苷 Rk ₃
	D	H	O-glc(2-1)Rha	人参皂苷 Rg ₆
齐墩果酸型	E	glc	glc	人参皂苷 Ro
	E	H	glc	竹节草皂苷 VIa
	E	glc	H	姜苷 R ₁

Araf=α-L-arabinofuranosyl Arap=α-L-arabinopyranosyl glc=β-D-glucopyranosyl Rha=α-L-rhamnopyranosyl Xyl=β-D-xylopyranosyl GlcUA=β-D-glucuronide

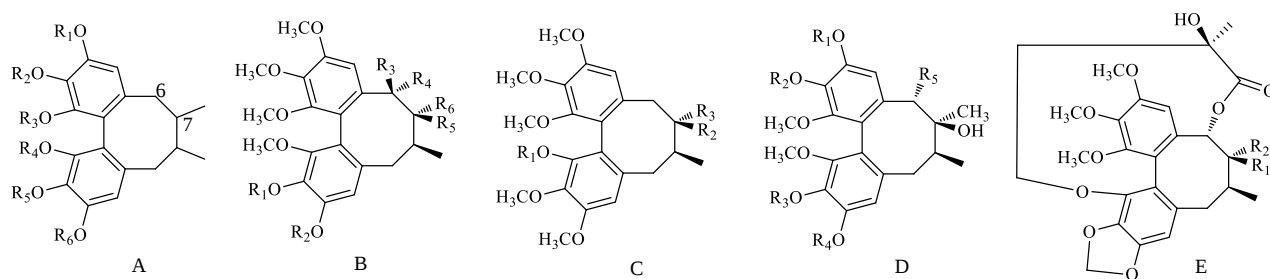


图 2 生脉注射液中鉴定到的木脂素成分的结构

Fig. 2 Structures of lignans identified from Shengmai injection

表 2 生脉注射液中鉴定到的木脂素成分

Table 2 Lignans identified from Shengmai Injection

类型	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	化合物名称
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	五味子甲素
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	五味子乙素
A	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	γ-五味子素
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	五味子酚
A	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	戈米辛 L ₁
A	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	戈米辛 L ₂
A	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	戈米辛 K ₁
A	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	戈米辛 K ₂
A	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	戈米辛 M ₁
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OH	-CH ₂ -	-CH ₂ -	戈米辛 M ₂
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	戈米辛 N
A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OH	戈米辛 T
A	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	戈米辛 J
B	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-OH	五味子醇甲
B	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-H	-H	-CH ₃	-OH	五味子醇乙
B	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-OH	-CH ₃	异五味子素
B	-CH ₃	-CH ₃	-OH	-H	-CH ₃	-H	戈米辛 S
B	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-H	-OH	-CH ₃	-H	戈米辛 O
B	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OH	-H	-CH ₃	-H	表戈米辛 O
C	-H	-OH	-CH ₃				戈米辛 H
C	-OAng	-CH ₃	-OH				当归酰戈米辛 H
C	-OTig	-CH ₃	-OH				钛酰戈米辛 H
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OBz		五味子酯甲
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OAng		五味子酯乙
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OTig		五味子酯丙
D	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-OAng		戈米辛 F
D	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-OBz		戈米辛 G
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OAng		当归酰戈米辛 Q
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OTig		钛酰戈米辛 Q
D	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OTig		钛酰戈米辛 P
E	-OH	-CH ₃					戈米辛 D
E	-H	-CH ₃					戈米辛 E

葡萄糖、蔗糖和麦芽糖进行了定量分析；聂黎行等^[25]分别采用柱前衍生-气质联用、高分离度快速液相-离子阱-多级质谱、离子交换色谱-柱后衍生化等技术对 SMI 中糖、皂苷、木脂素、氨基酸等成分进行了定性分析，鉴定结果 SMI 中含有果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、5-羟甲基糠醛、19 种皂苷、14 种木脂素和 17 种氨基酸，研究较全面阐述了 SMI 的化学物质基础。

1.3 主要成分含量测定

在中药物质组成定性的基础上，开展主要成分的定量分析，是中药质量控制的基本要求。基于 HPLC 方法，已经可以同时定量分析 SMI 中几种含量较高的人参皂苷和木脂素类成分，主要包括人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rb₁、Rc、Rb₂、Rb₃、Rd 和五味子醇甲^[26-28]。Li 等^[21]在对 SMI 物质成分定性分析的基础上，建立了灵敏、可靠的 HPLC-MS 方法用于同时测定 SMI 中 21 种主要成分的含量，主要包括了 14 种皂苷类、6 种木脂素类和 1 种来自麦冬的吡喃葡萄糖苷类成分，并用于 10 个批次 SMI 的

定量分析，定量结果显示 SMI 中含有的大量成分为皂苷类化合物，而且 21 种成分含量在 10 个批次间存在较大差异。Ma 等^[29]采用微乳液毛细管电动色谱 (MEEKC) 结合具有极性切换功能的在线大体积样品堆叠技术 (LVSS) 用于定量分析 SMI 中木脂素和人参皂苷类成分，利用 LVSS 对样品的预浓缩功能，可以比常规 MEEKC 方法显著提高检测灵敏度 6~11 倍，而且该方法与通常液相方法比较可以大大节省有机溶剂的消耗量，经方法学验证表明，所建立的方法灵敏、实用、可靠，可用于同时定量分析 SMI 中 2 种木脂素类成分和 3 种人参皂苷类成分，该研究为中药复杂物质体系的定量分析提供了新的方法参考。表 3 列出了已报道的 SMI 主要成分含量测定结果，大多数研究显示 SMI 中人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 和 Rc 等成分含量较高，木脂素类五味子醇甲等成分含量较低。基于同一方法的测定结果发现不同厂家、不同批次 SMI 的各个成分含量存在一定差异；横向对比不同文献报道的不同方法和实验条件所获得的含量测定结果也存在较大差异。

表 3 生脉注射液主要成分含量测定结果

Table 3 Determination results of main components in Shengmai Injection

主要成分	参考文献中含量测定结果/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)				
	文献 26	文献 27	文献 28	文献 21	文献 29
三七皂苷 R ₁				6.93~ 16.78	
人参皂苷 Rg ₁	100.2~192.6		137~174	185.21~364.04	3~5
人参皂苷 Re	61.1~133.5		80~115	125.45~288.30	158~183
人参皂苷 Rf		26.1~ 72.1	34~48	48.02~ 77.29	
人参皂苷 Rg ₂		11.4~ 17.1			
S-人参皂苷 Rg ₂				15.34~ 30.29	
S-人参皂苷 Rh ₁				6.56~ 42.28	
人参皂苷 Rb ₁	46.6~301.6	182.6~339.9	170~276	127.66~300.06	322~374
人参皂苷 Rb ₂		85.8~ 95.2	109~181	60.13~135.86	
人参皂苷 Rb ₃		10.8~ 16.6	10~17	17.69~ 29.95	
人参皂苷 Rc		119.6~178.0	99~159	60.01~149.71	
人参皂苷 Rd		37.1~ 59.0	40~66	58.36~124.61	
人参皂苷 Rg ₃				27.32~179.29	
人参皂苷 Ro				67.39~137.98	
竹节草皂苷 VIa				3.04~ 4.96	
五味子醇甲	0~46.7		8~16	10.80~ 42.31	2
戈米辛 D				0.98~ 5.63	
戈米辛 J				0.09~ 0.43	
五味子醇乙				0.25~ 2.15	153~179
五味子酯乙				0.07~ 0.59	
五味子甲素				0.05~ 0.15	

2 临床前药动学研究

中药复方临床前药动学研究能够帮助阐明和揭示中药复方的组方原理、作用机制及其体内过程,为质量控制和临床给药方案的制订提供依据,是开展中药复方基础研究的重要内容。目前,对于来自 SMI 单一组方药材红参的人参皂苷^[30-31]和五味子的木脂素^[32-33]类成分的体内药动学研究已经非常广泛,其体内代谢特征也已较为明确。但是,基于中药复方特征的 SMI 临床前药动学研究还相对比较薄弱。部分研究者分别开展了 SMI 中含量较高的人参皂苷 Rb₁^[34-35]、人参皂苷 Rg₁、Re、五味子醇甲^[36-37]和麦冬皂苷 D^[38]的临床前药动学研究,阐述了少数几个成分的体内代谢特征,但还远远不足以揭示 SMI 复方多成分的体内过程。

本课题组对 SMI 的临床前药动学开展了较为广泛的研究,包括建立了灵敏、可靠的 LC-MS/MS 方法同时定量分析大鼠血清、组织、尿液、粪便和胆汁中 11 种主要成分人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rg₂、Rb₁、Rd、Rc、麦冬皂苷 D、五味子醇甲、五味子醇乙和五味子乙素的药物浓度,并用于大鼠单剂量静脉给药 SMI 后的药动学研究,阐述了各主要成分在体内的经时过程、组织分布和排泄情况^[39-40]。研究结果显示,SMI 几类成分具有不同的药动学特征,其中三醇型人参皂苷 Rg₁、Re、Rf 和 Rg₂ 在体内消除迅速,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 0.599~0.815 h,滞留时间($MRT_{0-\infty}$)为 0.216~0.462 h 短,暴露程度低,血药浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)为 0.251~3.19

$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,在肾脏、肝脏有较高分布,较短时间内大部分原型药通过胆汁、尿液和粪便排泄;来自麦冬的主要成分麦冬皂苷 D 以及来自五味子的主要成分五味子醇甲、五味子醇乙和五味子乙素不仅在制剂中含量较低,而且在体内滞留时间($MRT_{0-\infty}=0.514\sim 2.50\text{ h}$)短,消除迅速($t_{1/2\beta}=0.507\sim 1.98\text{ h}$),木脂素成分在脂肪组织中有蓄积,尿液、粪便的排泄率低,推测这些成分主要在肝脏和肠道发生代谢后以代谢产物形式排泄;二醇型人参皂苷 Rb₁、Rd 和 Rc 不仅在制剂中含量较高,而且在体内的滞留时间($MRT_{0-\infty}=23.0\sim 28.6\text{ h}$)长,从血液循环向各个组织的分布较缓慢,原型药主要通过尿液和胆汁缓慢排泄。以 3 类代表性成分人参皂苷 Rg₁、五味子醇甲和人参皂苷 Rb₁ 为例,表 4 列出了 SMI 中 3 种成分的主要药动学参数、组织/血液暴露比及尿液、粪便和胆汁的累积排泄率^[39-40]。

此外,基于 SMI 通过诱导血管内皮松弛因子一氧化氮(NO)释放,从而扩张冠脉血管,增加冠脉血流的抗心肌缺血作用机制,本课题组进一步开展了 SMI 诱导心肌缺血大鼠释放 NO 效应的药动学-药效学(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)结合研究^[41-42]。根据药物效应与血药浓度之间存在的滞后现象,采用 Sheiner 效应室理论,建立了 Sigmoid- $E_{\max}$ 的 PK-PD 结合模型,并求算 SMI 诱导 NO 释放效应的药效学参数,阐述了 SMI 抗心肌缺血的浓度-效应关系。同时,基于中药复方组分配伍理论,开展了 SMI 主要成分人参皂苷 Rg₁、人参皂

表 4 生脉注射液中人参皂苷 Rg₁、五味子醇甲和人参皂苷 Rb₁ 的主要药动学参数、组织/血液暴露比和累积排泄率
Table 4 Main pharmacokinetic parameters, exposure ratio of tissue to blood, and cumulative excretion rate of ginsenoside Rg₁, schisandrin A, and ginsenoside Rb₁ in Shengmai injection

考察项目	单位	人参皂苷 Rg ₁	五味子醇甲	人参皂苷 Rb ₁
主要药动学参数	$t_{1/2\beta}$	h	0.641	0.507
	$AUC_{0-\infty}$	$\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	3.19	0.046
	Cl	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	1.63	12.00
	$MRT_{0-\infty}$	h	0.462	0.514
组织/血液暴露比	$AUC_{0-t,\text{肝}}/AUC_{0-t,\text{血}}$		0.54	0.65
	$AUC_{0-t,\text{肾}}/AUC_{0-t,\text{血}}$		5.13	1.29
	$AUC_{0-t,\text{心}}/AUC_{0-t,\text{血}}$		0.12	0.53
	$AUC_{0-t,\text{肺}}/AUC_{0-t,\text{血}}$		0.36	0.42
	$AUC_{0-t,\text{脂肪}}/AUC_{0-t,\text{血}}$		0.06	9.09
累积排泄率	尿液	%	51.20	0.16
	粪便	%	35.10	0.13
	胆汁	%	70.70	0.12

昔 Rb₁ 和五味子醇甲诱导 NO 释放效应的相互作用研究, 结果发现 3 种成分协同作用改善体内药动学特性, 同时对诱导 NO 释放具有协同增效作用, 研

究从药动学、药效学相互作用角度部分揭示了 SMI 复方的配伍合理性^[43]。目前 SMI 临床前药动学研究概况可参见图 3。

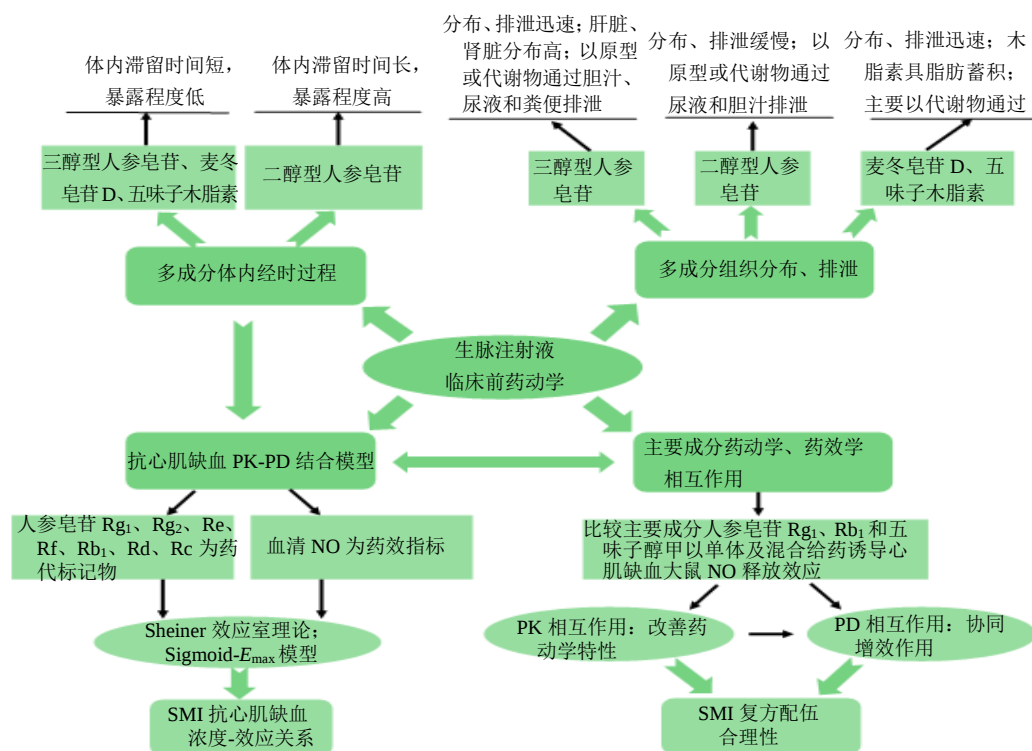


图 3 生脉注射液临床前药动学研究

Fig. 3 Pre-clinical pharmacokinetic studies of Shengmai Injection

除了以上临床前药动学研究外, 研究者也对 SMI 的临床药动学行为进行了初步评价。李国信研究团队^[44-45]以人参皂苷 Rg₁、Re 和 Rb₁ 为标记物, 研究了 SMI 在健康人体内的药动学特征, 结果显示主要成分人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 的 $t_{1/2}$ 分别约为 2.01、47.98 h, 说明与实验动物相比, SMI 在健康人体内的消除速率较慢, 药动学特征存在一定的种属差异。同时, 近年来该课题组还评价了 SMI 主要成分在心绞痛患者体内的药动学行为^[46-48], 研究为该方的临床应用提供了部分参考信息。

3 临床前药效学研究

近年来, SMI 作为一种重要的复方大品种, 其药效学和相关机制研究越来越受到重视, 临床前药效学评价主要涉及抗心血管系统、抗脑血管系统及其他如抗肝纤维化、抗肿瘤等疾病, 并开展了较深入的作用机制研究。

3.1 抗心血管系统疾病及作用机制

基于 SMI 的临床应用, 心血管系统疾病是其主

要的功能适应症, 因此对于 SMI 的临床前药效学研究也主要集中于评价其抗心肌肥厚^[49]、心肌缺血^[50]、心源性休克^[51]和心肌炎等病症及作用机制, 见表 5。研究表明 SMI 具有抗炎、抗氧化、减少心肌细胞凋亡、增加冠脉血流量、降低心肌耗氧量、改善心肌能量代谢和提高机体抗缺氧能力等多种药理作用。Chen 等^[52]研究 SMI 抗多柔比星诱导心肌病的作用机制, 证明 SMI 可减轻心肌组织内质网应激, 抑制半胱天冬酶-12 (caspase-12) 依赖性的细胞凋亡, 从而改善心肌病大鼠的心脏功能。刘璇等^[53]研究 SMI 抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的药理作用, 结果显示 SMI 能明显改善模型大鼠射血分数, 抑制心肌缺血再灌注损伤后血清 CK-MB、TNNT2、TNNI3 水平上升, 降低丙二醛 (MDA) 水平, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活力, 并且抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等多种炎症因子表达, 证明 SMI 发挥心肌保护作用的多方向药理作用机制; 另外, 该研究组进一步证明了 SMI 抗心肌缺血再灌注损伤可能

表 5 生脉注射液抗心血管系统疾病及作用机制研究

Table 5 Effect of Shengmai Injection on cardiovascular diseases and related mechanism

实验动物或细胞	疾病模型	相关机制	文献
Wistar 大鼠	结扎腹主动脉致心肌肥厚	抗氧自由基, 抑制 NO 生成增加	41
杂种犬	结扎冠状动脉前降支致心源性休克	降低血清中乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 活力和 MDA 水平, 升高 SOD 活力	43
SD 大鼠	多柔比星诱导心肌病	轻心肌组织内质网应激, 抑制 caspase-12 依赖性的细胞凋亡 改善心肌能量代谢、减轻氧化应激: 提高心肌糖原分解、糖酵解以及氨基酸利用和抗氧化作用	44 49
SD 大鼠	结扎冠状动脉左前降支致心肌缺血再灌注损伤	抑制血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T2、3 (TNNT2、TNNI3) 水平上升, 降低 MDA 水平, 提高 SOD 活力, 并且抑制 TNF- α 等多种炎症因子表达 诱导血管新生: 改变心肌蛋白 Bcl-2/Bax 表达比例, 减少心肌细胞凋亡, 以及增加 VEGF 表达	45 46
Beagle 犬	异丙肾上腺素致心肌缺血	调节 C-反应蛋白代谢, 抑制 NO 分泌	42
新生大鼠心肌细胞	H ₂ O ₂ 诱导心肌细胞氧化应激损伤	激活蛋白激酶 B (AKT)、抑制 ERK1/2 信号通路	47
C57BL/6 小鼠	脂多糖诱导脓毒性心肌病	抗炎作用: 抑制 caspase-3 对自噬关键蛋白 Beclin1 的酶切作用, 诱导心肌线粒体自噬	48
SD 大鼠	结扎冠状动脉左前降支致心肌缺血再灌注损伤	协同优化心肌能量代谢: 促进糖代谢、抑制脂代谢、恢复三羧酸循环和促进呼吸链 ATP 生产功能	50
新生大鼠心肌细胞	血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大	加速 AMPK 磷酸化, 激活与能量代谢相关的 AMPK 信号通路, 改善心肌能量代谢	51

与其改变心肌蛋白 Bcl-2/Bax 表达比例, 减少心肌细胞凋亡, 以及增加血管内皮生长因子 A (VEGF) 表达从而诱导血管新生的机制有关^[54]。Zhu 等^[55]采用新生大鼠心肌细胞研究 SMI 抗氧化应激损伤机制, 证明 SMI 通过激活 AKT、抑制 ERK1/2 信号通路减轻 H₂O₂ 诱导的心肌细胞氧化应激损伤。Cao 等^[56]研究 SMI 对脓毒性心肌病的抗炎作用机制, 发现其可能通过抑制 caspase-3 对自噬关键蛋白 Beclin1 的酶切作用, 从而诱导心肌线粒体自噬, 保护心肌线粒体, SMI 可能代表治疗脓毒性心肌病的新靶标。

值得注意的是, 近年来有较多研究证明 SMI 可通过多途径改善心肌能量代谢, 为其心血管防护作用提供了一定的分子机制。Chen 等^[57]采用 GC-MS 和 UPLC-MS/MS 开展 SMI 抗多柔比星诱导心肌病的代谢组学研究, 对 SMI 调控发生改变的大鼠心肌组织代谢物进行基于 IPA 的生物信息学分析发现, SMI 能够改善心肌病大鼠心肌糖原分解、糖酵解以及氨基酸利用和抗氧化作用, 证明 SMI 心脏保护作用主要与改善心肌能量代谢、减轻氧化应激有关。

本课题组开展了 SMI 抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的心肌组织蛋白质组学研究, 基于 2-DE 蛋白分离和 MALDI-TOF-MS/MS 蛋白鉴定相结合的比较蛋白质组学技术, 发现了 14 个与 SMI 调控作用相关的心肌差异蛋白, 这些蛋白主要与心肌能量代谢过程相关, SMI 可能通过调节多条能量代谢相关通路: 促进糖代谢、抑制脂代谢、恢复三羧酸循环和促进呼吸链 ATP 生产功能等协同作用优化心肌能量代谢、提高心肌能量代谢效率, 并最终起到心肌保护作用^[58]。Li 等^[59]发现 SMI 抗血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大是基于能量依赖性机制, 进一步研究证明 SMI 能够通过加速腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化, 激活与能量代谢相关的 AMPK 信号通路, 改善心肌能量代谢, 从而抑制心肌细胞肥厚和细胞凋亡。

3.2 抗脑血管系统疾病及作用机制

SMI 对脑血管系统疾病包括脑水肿、脑出血和脑缺血再灌注损伤等亦具有保护作用。较早期的研究显示, SMI 可以通过抗氧自由基、减轻白细胞聚

集和活化等途径减轻大鼠窒息后脑水肿^[60]；也可以减轻心肺复苏中家兔脑细胞病理及超微结构的改变，对脑细胞具有保护作用^[61]。张建宏等^[62]采用正交实验筛选确定了 SMI 有效组分的最佳配比，表明其对小鼠脑缺血缺氧具有明显保护作用。张宇忠等^[63]研究发现加味 SMI（脂多糖+SMI）可抑制内毒素休克大鼠脑组织炎症递质 TNF- α 、IL-1 α 生成而起到抗休克、保护脑组织的作用。周代伟等^[64]研究发现 SMI 预处理和后处理可减轻大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤，其机制与 SMI 可上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达从而降低细胞凋亡的发生有关，且 SMI 预处理较后处理效果更佳。张青等^[65-66]和李国良等^[67]研究醒脑静合 SMI 对大鼠脑出血后脑组织的保护作用，结果证明醒脑静合 SMI 能够有效抑制脑出血后脑组织内水通道蛋白-4（AQP4）和凝血酶受体-1（PAR1）2 种蛋白的表达，从而减轻脑水肿，对脑出血后神经损伤发挥保护作用。杨浩鹏等^[68]研究 SMI 对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及相关机制，结果发现 SMI 在一定剂量范围内，可显著改善小鼠脑缺血再灌注损伤，其机制可能与抑制组织因子（TF）的异常表达及相关的核转录因子（NF- κ B）和蛋白激酶 B（Akt）通路活化有关；进一步的研究发现 SMI 能够显著抑制脑缺血再灌注损伤小鼠脑组织自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3 的表达，减轻自噬作用，其机制可能部分与抑制 AMPK、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）和 c-Jun 氨基末端酶（JNK）信号通路有关^[69]。

3.3 抗其他疾病

除了对主要心脑血管系统疾病的治疗作用外，近年来研究者还发现 SMI 具有抗贫血、抗肺缺血再灌注损伤、抗肝纤维化和辅助抗肿瘤等作用。Liu 等^[70]研究证明 SMI 能够促进再生障碍性贫血小鼠骨髓红系祖细胞（BFU-E、CFU-E）中磷酸核糖焦磷酸（PRPP）合成酶的复活，增加红系祖细胞的再生，从而起到抗贫血的作用。林丽娜等^[71]观察 SMI 对兔肺缺血/再灌注损伤的保护作用，证明其可通过提高肺组织 NO 水平、降低氧自由基水平、减轻脂质过氧化反应，抑制肺组织细胞凋亡，从而达到减轻肺损伤的作用。Ge 等^[72]考察 SMI 抗多柔比星诱导的大鼠横膈膜毒性，结果证明 SMI 可改善大鼠横膈膜肌收缩功能，其机制与降低诱导型一氧化氮合酶（iNOS）表达，抑制脂质过氧化有关。Zhang 等^[73]采用人肝星状细胞 LX-2 考察 SMI 抗肝纤维化效果，

结果显示 SMI 可抑制 LX-2 细胞增殖，加速 LX-2 细胞凋亡，从而抑制肝纤维化进程，其机制可能与促进 NDRG2 基因过表达有关。此外，研究报道 SMI 还具有辅助抗肿瘤作用，其联合不同化疗药物对多种肿瘤细胞均有明显的增敏作用^[74]；还能够有效逆转胃癌细胞多药耐药性，增强化疗药物的敏感性，减少不良反应^[75]。

4 总结与展望

SMI 的临床前基础研究包括物质组成、药动学和药效学已经广泛开展并取得了较大进展。随着分析技术的发展，对中药复杂物质体系定性、定量分析能力的提高，已经基本可以明确 SMI 中几大类物质组成包括皂苷类、木脂素类以及糖类、氨基酸类成分，为 SMI 的质量控制以及质量标准的制定提供了重要的参考依据。临床前药动学研究已经基本阐明了 SMI 多种主要成分人参皂苷类、木脂素类和麦冬皂苷 D 在动物体内的分布、代谢和排泄特征，阐述了该方的体内过程。SMI 临床前药效学研究证明其具有抗心血管系统疾病、抗脑血管系统疾病、抗肝纤维化和辅助抗肿瘤等多种作用，并涉及了多靶点、多途径的作用机制。这些研究对指导 SMI 的产品二次开发和临床合理用药等具有重要意义。

但是，现有研究还未能完全揭示 SMI 复方的科学内涵，特别是基于多组分、多靶点、整合调节的作用特征和配伍规律还未完全阐明，关于 SMI 的物质组成、临床前药动学和药效学研究还存在以下问题值得探讨：（1）现有研究主要分析了 SMI 中来自组分药材红参和五味子的物质成分，还缺乏对组分药材麦冬的物质成分的分析，基于现有研究还应开发更加灵敏、专属的分析技术用于定量分析 SMI 中微量和痕量成分，从而有助于制定更加全面、系统的 SMI 质量标准；（2）临床前作用机制研究已经提示了 SMI 多靶点、多途径的作用特点，但还需要继续整合基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术以及网络药理学等系统生物学知识，比较 SMI 药效单体、组分、单方和复方的作用特点，开展拆方和复方相结合研究，进一步探索 SMI 药物-药物、靶点-靶点相互作用关系，解析其多组分协同整合作用机制，阐释组方配伍规律；（3）药动学和药效学是药理研究的 2 个最重要方面，它们相互联系，密不可分。基于现有的 SMI 临床前药动学和药效学研究结果，应开发新的研究思路、技术和方法将 SMI 多成分的体内过程与其多靶点的作用机制相关联，

建立符合 SMI 多组分、多靶点效应的药动学-药效学结合模型,构建组分与药效关联网络,分析多组分协同作用的药动学网络特征,才能帮助真正揭示 SMI 药效物质基础及复方配伍规律等科学内涵。

参考文献

- [1] 胡春莲. 生脉散及其注射液的临床应用 [J]. 中成药, 1998, 20(12): 34-35.
- [2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典临床用药须知·中药卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] 殷晓艳. 生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 483-486.
- [4] Huang X Y, Duan X J, Wang K H, et al. Shengmai injection as an adjunctive therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Complementary Ther Med*, 2019, 43: 140-147.
- [5] Duan B Q, Xie J S, Rui Q L, et al. Effects of Shengmai injection add-on therapy to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(7): 2103-2111.
- [6] 卢芬萍, 苏宁, 征宗梅, 等. 生脉注射液联合常规治疗方案治疗急性心肌梗死的 Meta 分析及系统评价 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1201-1210.
- [7] 宋如琚, 黄玉宇, 沈夕坤, 等. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案推荐中成药的合理使用探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 782-787.
- [8] 李廷谦, 刘雪梅, 冯敏, 等. 生脉注射液临床应用及不良反应的系统评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 965-969.
- [9] 杨亚南, 高卫真, 柳钢, 等. 生脉注射剂不良反应分析及原因探索 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1349-1352.
- [10] 马丹华, 席蓉, 孙骏. 生脉注射液不良反应特征及影响因素 [J]. 药学与临床研究, 2016, 24(4): 324-327.
- [11] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
- [12] 李飞, 赵原, 蔺瑞, 等. 中药复方药效物质及作用机制研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(13): 1037-1044.
- [13] 夏晶, 王钢力, 季申, 等. 生脉注射液 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中成药, 2006, 28(8): 1093-1095.
- [14] 夏晶, 王柯, 王钢力, 等. LC-MS/MS 法确认生脉注射液指纹图谱的特征峰 [J]. 中成药, 2007, 29(3): 313-317.
- [15] 郑笑为, 汪祺, 于建东, 等. 生脉注射液 HPLC 指纹图谱的建立 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1471-1475.
- [16] 梁悦, 刘涛, 蒋天宇, 等. 生脉注射液物理指纹图谱的建立及其质量评价 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2571-2576.
- [17] 梁悦, 李波, 刘涛, 等. 基于紫外、红外指纹图谱的生脉注射液质量评价 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1399-1402.
- [18] Li X D, Chen H Y, Jia W, et al. A metabolomics-based strategy for the quality control of traditional Chinese medicine: Shengmai injection as a case study [J]. *Evid-Based Complementary Altern Med*, 2013, 2013: 1-8.
- [19] Zheng C N, Hao H P, Wang X, et al. Diagnostic fragment-ion-based extension strategy for rapid screening and identification of serial components of homologous families contained in traditional Chinese medicine prescription using high-resolution LC-ESI-IT-TOF/MS: Shengmai injection as an example [J]. *J Mass Spectrom*, 2009, 44(2): 230-244.
- [20] 刘瑞, 聂黎行, 张园园, 等. RRLC-DAD-ESI-MSⁿ 分析生脉注射液化学成分 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(1): 83-89.
- [21] Li F, Cheng T F, Dong X, et al. Global analysis of chemical constituents in Shengmai injection using high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 61-72.
- [22] 汪祺, 郑笑为, 于建东, 等. 生脉注射液中皂苷类化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1731-1734.
- [23] 汪祺, 刘燕, 郑笑为, 等. 生脉注射液中木脂素类化学成分的分析研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(2): 132-135.
- [24] 苗圃, 张晓伟, 郑笑笑, 等. HPLC-ELSD 法快速测定生脉注射液中糖类成分含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(19): 2034-2037.
- [25] 聂黎行, 刘瑞, 李静, 等. 生脉注射液化学物质基础研究(I): 化学成分的定性分析 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(17): 1387-1394.
- [26] 夏晶, 王钢力, 季申, 等. HPLC 测定生脉注射液中 4 种成分的含量 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 27-31.
- [27] 陆娟, 李绪文, 魏巍, 等. RP-HPLC 测定生脉注射液中 7 个人参皂苷类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(12): 2302-2304.
- [28] 王进, 张平, 唐海涛, 等. HPLC 法同时测定生脉注射液中 9 种成分 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 508-512.
- [29] Ma H F, Li J, Yu H S, et al. The microemulsion electrokinetic capillary chromatography combined with reversed-electrode polarity stacking mode for enriching and quantifying lignanoids and ginsenosides in TCMs

- preparation Shengmai injection [J]. *Electrophoresis*, 2018, 39(19): 2439-2445.
- [30] Zhou Q L, Zhu D N, Yang Y F, *et al.* Simultaneous quantification of twenty-one ginsenosides and their three aglycones in rat plasma by a developed UFLC-MS/MS assay: Application to a pharmacokinetic study of red ginseng [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 137: 1-12.
- [31] Jin S, Jeon J H, Lee S, *et al.* Detection of 13 ginsenosides (Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁, Rg₃, Rh₂, F₁, compound K, 20(S)-protopanaxadiol, and 20(S)-protopanaxatriol) in human plasma and application of the analytical method to human pharmacokinetic studies following two week-repeated administration of red ginseng extract [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2618.
- [32] Liang Y, Hao H P, Kang A, *et al.* Qualitative and quantitative determination of complicated herbal components by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry and a relative exposure approach to herbal pharmacokinetics independent of standards [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(30): 4971-4979.
- [33] Kim Y J, Lee H J, Kim C Y, *et al.* Simultaneous determination of nine lignans from *Schisandra chinensis* extract using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry in rat plasma, urine, and gastrointestinal tract samples: Application to the pharmacokinetic study of *Schisandra chinensis* [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(20): 2851-2863.
- [34] 石蓓佳, 吴 莉. 生脉注射液在家兔体内的药代动力学研究 [J]. *中成药*, 2009, 31(4): 653-655.
- [35] 李国信, 夏素霞, 甘 雨, 等. 生脉拆方注射液中人参皂苷 Rb₁ 药代动力学研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(2): 236-240.
- [36] 李国信, 唐思, 夏素霞, 等. 生脉拆方系列注射液中人参皂苷 Rg₁ 和 Re 药代动力学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(11): 2310-2313.
- [37] 唐 思, 董晓茜, 杨 瑞, 等. 生脉注射液 3 种成分在心肌缺血模型 Beagle 犬体内的药代动力学研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(10): 1239-1243.
- [38] 董晓茜, 唐 思, 杨 瑞, 等. LC-MS/MS 法测定血浆中麦冬皂苷 D' 的含量 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1829-1833.
- [39] Zhan S Y, Shao Q, Fan X H, *et al.* Development of a sensitive LC-MS/MS method for simultaneous quantification of eleven constituents in rat serum and its application to a pharmacokinetic study of a Chinese medicine Shengmai injection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(2): 275-284.
- [40] Zhan S Y, Shao Q, Fan X H, *et al.* Tissue distribution and excretion of herbal components after intravenous administration of a Chinese medicine (Shengmai injection) in rat [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, doi: 10.1007/s12272-014-0376-7.
- [41] 詹淑玉, 邵 青, 李 正, 等. 生脉注射液中人参皂苷 Rg₁, Rb₁ 在心肌缺血大鼠体内的药理学-药效学结合研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7): 1300-1305.
- [42] Zhan S Y, Ding B Y, Ruan Y E, *et al.* A simple blood microdialysis in freely-moving rats for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study of Shengmai injection with simultaneous determination of drug concentrations and efficacy levels in dialysate [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 154: 23-30.
- [43] Zhan S Y, Guo W J, Shao Q, *et al.* A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg₁, ginsenoside Rb₁ and schizandrin after intravenous administration to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2): 333-339.
- [44] 李国信, 姜春梅, 夏素霞, 等. 生脉注射液与参麦注射液在健康人体的药代动力学 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(6): 432-434.
- [45] 姜春梅, 李国信, 夏素霞, 等. 生脉注射液中人参皂苷 Rb₁ 在健康人体的药代动力学 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(9): 803-805, 812.
- [46] 唐 思, 李国信, 杨 瑞, 等. 生脉注射液与参麦注射液在心绞痛患者体内的药代动力学 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(5): 825-830.
- [47] 夏素霞, 杨 瑞, 唐 思, 等. 生脉注射液中人参皂苷 Rb₁ 在心绞痛患者体内的 PK-PD 结合模型研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(5): 837-840.
- [48] 高小明, 杨 瑞, 夏素霞, 等. 生脉注射液中人参皂苷 Rc 在心绞痛患者体内的 PK-PD 相关性 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(7): 1241-1245.
- [49] 朱向阳, 荣烨之, 赵美华, 等. 生脉注射液对心肌肥厚大鼠细胞凋亡和自由基及一氧化氮的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(S1): 4-5.
- [50] 甘 雨, 包玉龙, 张 宏, 等. 生脉注射液对实验性心肌缺血 Beagle 犬生理指标及血清 C-反应蛋白、NO 水平的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(5): 831-836.
- [51] 丁晓飞, 陈 光, 刘玉兰. 注射用生脉对心源性休克的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(21): 2298-2305.
- [52] Chen Y, Tang Y, Xiang Y, *et al.* Shengmai injection improved doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating myocardial endoplasmic reticulum stress and caspase-12 dependent apoptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 952671.
- [53] 刘 璇, 李 正, 华声瑜, 等. 生脉注射液抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的药理学研究 [J]. *中成药*, 2015,

- 37(2): 251-255.
- [54] Liu X, Tan W X, Yang F W, et al. Shengmai injection reduces apoptosis and enhances angiogenesis after myocardial ischaemia and reperfusion injury in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 629-636.
- [55] Zhu J Q, Ye Q F, Xu S X, et al. Shengmai injection alleviates H₂O₂-induced oxidative stress through activation of AKT and inhibition of ERK pathways in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111677.
- [56] Cao Y, Han X T, Pan H W, et al. Emerging protective roles of Shengmai injection in septic cardiomyopathy in mice by inducing myocardial mitochondrial autophagy via caspase-3/Beclin-1 axis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 41-50.
- [57] Chen Y, Tang Y, Zhang Y C, et al. A metabolomic study of rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy and Shengmai injection treatment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125209.
- [58] Zhan S Y, Fan X H, Zhang F, et al. Correction: A proteomic study of Shengmai injection's mechanism on preventing cardiac ischemia-reperfusion injury via energy metabolism modulation [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(2): 674-677.
- [59] Li Y P, Ruan X F, Xu X W, et al. Shengmai injection suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via activation of the AMPK signaling pathway through energy-dependent mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1095.
- [60] 董文斌, 冯志强, 丹 参、生脉注射液减轻新生大白鼠窒息后脑水肿作用的研究 [J]. *儿科药学杂志*, 1998, 4(1): 18-20.
- [61] 蒙定水, 孙素红, 韦 斌, 等. 生脉注射液对心肺复苏兔脑细胞的保护作用及应用时机研究 [J]. *广西中医学院学报*, 2005(3): 4-7.
- [62] 张建宏, 寇俊萍, 朱丹妮, 等. 生脉散抗小鼠脑缺血缺氧有效组分的配伍研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2007, 18(4): 253-256.
- [63] 张宇忠, 吴海燕, 任丽薇, 等. 加味生脉饮注射液对内毒素休克大鼠脑组织肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 α 含量的影响 [J]. *世界中医药*, 2010, 5(4): 289-291.
- [64] 周代伟, 陈 彬, 曹 阳, 等. 生脉注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响 [J]. *临床医学工程*, 2013, 20(9): 1084-1086.
- [65] 张 青, 谢晓丽, 王其新, 等. 醒脑静合生脉注射液对大鼠脑出血后脑组织内水通道蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(21): 243-247.
- [66] 张 青, 蒋艳霞, 李国良, 等. 醒脑静合生脉注射液对大鼠脑出血后凝血酶受体-1 表达的影响 [J]. *解剖学报*, 2013, 44(5): 630-634.
- [67] 李国良, 马承泰. 醒脑静合生脉注射液下调大鼠脑出血后脑组织 PAR1 和 AQP4 表达 [J]. *临床医学工程*, 2014, 21(11): 1401-1403.
- [68] 杨浩鹏, 李 龙, 柴程芝, 等. 生脉注射液对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后组织因子表达及相关信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14): 194-199.
- [69] Yang H P, Li L, Zhou K C, et al. Shengmai injection attenuates the cerebral ischemia/reperfusion induced autophagy via modulation of the AMPK, mTOR and JNK pathways [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10): 2288-2297.
- [70] Liu L P, Liu J F, Lu Y Q. Effects of Sheng-Mai injection on the PRPP synthetase activity in BFU-es and CFU-es from bone marrows of mice with benzene-induced aplastic anemia[J]. *Life Sci*, 2001, 69(12): 1373-1379.
- [71] 林丽娜, 张圣恭, 王万铁, 等. 生脉注射液对兔肺缺血/再灌注损伤时细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6): 361-363.
- [72] Ge M, Fang Y Y, Liu G P, et al. Effect of Shengmai Injection on diaphragmatic contractility in doxorubicin-treated rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(1): 43-48.
- [73] Zhang Y, Ma L T, Li J, et al. Anti-fibrotic effects and mechanism of Shengmai Injection on human hepatic Stellate Cells LX-2 [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(3): 197-202.
- [74] 苗 苗, 李 崧, 刘雅茹. 生脉注射液对不同化疗药物的增敏作用 [J]. *中草药*, 2013, 44(7): 875-880.
- [75] 刘丽坤, 宋 微, 郝淑兰, 等. 生脉注射液含药鼠血清对人胃癌细胞多药耐药性的逆转作用及可能机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9): 4204-4208.