

丹参及其配伍制剂治疗冠心病的研究进展

郝晨伟, 李正翔, 张铭慧, 韩 滨*

天津医科大学总医院 药剂科, 天津 300052

摘 要: 近些年来, 丹参 *Salvia miltiorrhiza* 及其制剂在临床上常被用于治疗冠心病、心绞痛、心力衰竭以及脑卒中等心血管和脑血管疾病。结合近 10 年的文献报道, 从丹参化学成分、丹参提取物、丹参单方、丹参的配伍制剂 4 个方面总结分析丹参及其制剂在治疗冠心病中的使用情况, 以期在丹参在冠心病治疗中的应用提供更全面的数据基础。

关键词: 丹参; 冠心病; 配伍; 复方丹参滴丸; 丹红注射液; 丹参注射液

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)13-4096-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.13.033

Research progress of *Salvia miltiorrhiza* and its compatible preparations in treatment of coronary heart disease

HAO Chen-wei, LI Zheng-xiang, ZHANG Ming-hui, HAN Bin

Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: In recent years, *Salvia miltiorrhiza* and its preparations are often used clinically to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease, angina pectoris, heart failure, and stroke. This article summarized and analyzed the use of *S. miltiorrhiza* and its preparations in the treatment of coronary heart disease from five aspects of chemical components from *S. miltiorrhiza*, *S. miltiorrhiza* extract, *S. miltiorrhiza* single prescription, and *S. miltiorrhiza* compatibility preparations in the literatures over the past 10 years, hoping to provide a more comprehensive data basis for the application of traditional Chinese medicine of *S. miltiorrhiza* in the treatment of coronary heart disease.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bunge.; coronary heart disease; compatibility; Compound Danshen Dripping Pills; Danhong Injection; Danshen Injection

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge. 属唇形科鼠尾草植物, 其药用部位为根或根茎, 收载于《中国药典》2020 年版, 是中医临床常用药材。丹参中含有多种药效成分, 主要包括丹参酮 II_A、丹参酮、丹酚酸、丹酚酸 B、丹酚素等, 具有抑制血小板聚集、抗心肌缺血、抗动脉粥样硬化等功效^[1]。冠心病全称为冠状动脉粥样硬化性心脏病, 又称缺血性心脏病, 是指冠状动脉粥样硬化的粥样斑块导致血管腔狭窄甚至阻塞, 导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病, 是导致器官病变的最常见类型。引起冠心病的因素较多, 主要为总胆固醇偏高、糖尿病、肥胖以及不良的饮食习惯等。目前冠心病作为慢性疾病常用的治疗方法包括血管治疗的手术重建, 药物维持治疗, 手术疗

法等, 这些方法在治疗冠心病中均具有一定的效果, 但与此同时, 也有危险性高、费用高、耐药性增加等弊端。鉴于此, 人们越来越多地使用西医结合中医药的方法治疗冠心病, 从而减少耐药性, 提高用药的安全性和有效性。近些年来, 丹参及其制剂在临床上常被用于治疗冠心病、心绞痛、心力衰竭以及脑卒中等心血管和脑血管疾病, 本文结合近 10 年的文献报道, 从丹参化学成分、丹参提取物、丹参单方、丹参的配伍制剂 4 个方面总结分析丹参及其制剂在治疗冠心病中的使用情况, 以期在丹参在冠心病治疗中的应用提供更全面的数据基础。

1 丹参单体化学成分治疗冠心病

丹参中最主要的化学成分为脂溶性的二萜类成

收稿日期: 2021-01-03

基金项目: 天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题 (2019135)

作者简介: 郝晨伟, 主管药师, 医学硕士, 研究方向为医院药学。Tel: 13652027672 E-mail: 363216171@qq.com

*通信作者: 韩 滨, 主管药师, 硕士, 研究方向为中药药理。Tel: 13920668451 E-mail: hanbinjt@163.com

分和水溶性的酚酸类成分。二萜类成分中含量较高, 药理作用较强的是邻醌型的丹参酮类, 主要有丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参新酮、二氢丹参酮 I、次甲丹参酮、准丹参酮、丹参甲酯、红根草邻醌、丹参二醇、紫丹参甲素、紫丹参乙素、紫丹参丙素、紫丹参丁素、紫丹参戊素、紫丹参己素等。对醌型的罗列酮类二萜中主要有异丹参酮 I、异丹参酮 II_A、异丹参酮 II_B、异隐丹参酮、异二氢丹参酮 I、7-乙氧基罗列酮、丹参新醌甲、丹参新醌乙、丹参新醌丙、丹参新醌丁等^[2-4], 此类成分在丹参中含量较低。另外, 还有一些量低且种类少的二萜成

分, 如丹参螺旋内酯、新隐丹参酮、鼠尾草卡诺醇、阿罗卡二醇等。水溶性的酚酸类成分具有良好的药理活性, 主要有原儿茶醛, 丹酚酸 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J, 丹参素、迷迭香酸、紫草酸、咖啡酸、四甲基丹酚酸 F、异丹酚酸 C 等。除此之外, 丹参中还含有多糖类、黄酮类、甾体类等成分。在这些成分中, 丹参素、丹酚酸 B、丹参酮 II_A、原儿茶醛、迷迭香酸、隐丹参酮、在治疗冠心病中的活性最强, 被广泛应用, 其中尤其是丹参酮 II_A 在临床上有大量应用, 且疗效显著。丹参中主要有效成分结构式见图 1, 药理作用见表 1。

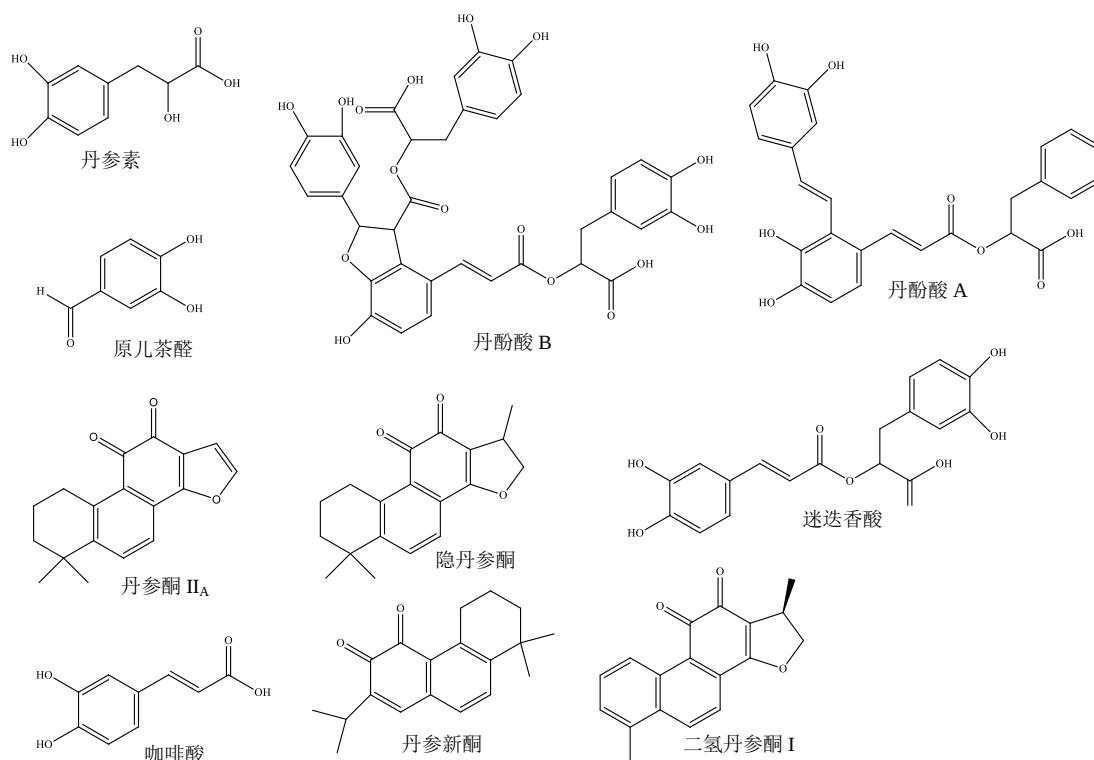


图 1 丹参中主要活性成分结构

Fig. 1 Structure of main active ingredients in *S. miltiorrhiza*

表 1 丹参中主要有效成分及治疗冠心病方面的药理作用

有效成分	药理作用	文献
丹参酮 II _A	抗血小板聚集, 抗心律失常, 保护局灶性脑缺血损伤, 心肌保护、抗心肌肥厚、改善微循环, 抗动脉粥样硬化, 改善缺氧后的心肌代谢紊乱, 清除自由基, 抗氧化, 抗炎, 延缓肾间质纤维化	5-6
丹参素	抗血小板聚集, 促进纤维蛋白降解, 抑制抗原引起的变态反应, 抗心肌缺血作用, 抗血栓形成的同时不影响凝血功能, 改善微循环	7
隐丹参酮	改善微循环, 保护神经元损伤, 保护脑缺血性损伤, 抗动脉硬化, 增加血流量	8-9
丹参新酮	抗血小板聚集, 抗血栓, 改善微循环	10
二氢丹参酮 I	抗菌活性, 抑制溶血性链球菌, 改善心脏功能	11
咖啡酸	清除自由基, 抗氧化, 收缩局部血管, 对心肌梗死、糖尿病、心脏病具有预防作用	12-13
原儿茶醛	扩张冠状动脉, 抑制血小板聚集, 降低红细胞浆中钙离子浓度, 增加冠脉血流量	14-15
丹酚酸 A	抗心肌缺血, 保护心肌细胞, 抗动脉粥样硬化, 抗氧化, 抗肝损伤, 抗血栓保护脑组织,	16
丹酚酸 B	抗心肌缺血, 舒张血管, 抗凝血, 抗血栓, 保护心脏微血管内皮细胞, 抗缺氧, 防治动脉粥样硬化, 抗纤维化	17-18
迷迭香酸	抗血小板聚集, 抗血栓, 抗血管生成, 抗炎	19-20

1.1 丹参酮 II_A

1.1.1 基础实验研究 丹参酮 II_A 在临床上治疗心血管疾病中的应用最为广泛。李庆敏等^[21]研究发现, 丹参酮 II_A 可以通过对血管紧张素(angiotensinII, AngII)-血管紧张素 1 型受体(angiotensin-receptor1, AT-1R)-缝隙连接蛋白 43(connexin43, Cx43)影响, 从而起到改善冠心病血瘀证大鼠再灌注损伤的效果。

1.1.2 临床试验研究 何红^[22]探究冠心病患者使用丹参酮 II_A 磺酸钠辅助治疗的临床效果以及其对患者血液流变学水平的影响, 选取 100 例冠心病患者随机分为常规治疗组(50 例, 常规治疗)与辅助治疗组(50 例, 常规治疗+丹参酮 II_A 磺酸钠辅助治疗)。比较两组治疗前、后的血液流变学指标、临床效果及不良反应。实验结果表明, 丹参酮 II_A 磺酸钠辅助治疗的总有效率(94%)显著高于常规治疗组(80%)($P<0.05$), 辅助治疗组和常规治疗组的不良反应发生率分别为 6%、4%, 二者无显著性差异。辅助治疗组和常规治疗组的血浆黏度、全血黏度、血小板黏附率及纤维蛋白原均降低, 且辅助治疗组显著低于常规治疗组($P<0.05$), 说明丹参酮 II_A 磺酸钠辅助治疗可改善血液流变指标, 提高临床效果, 并不增加不良反应。王继伟等^[23]通过对 98 例冠心病患者进行临床效果分析, 研究丹参酮 II_A 磺酸钠对患者的 N 末端脑钠肽前体及其心率变异性的影响。将 98 例冠心病患者根据抽签分成观察组和对照组, 每组 49 例, 对照组行常规化学药治疗, 观察组在对照组的基础上予丹参酮 II_A 磺酸钠治疗。研究结果表明, 观察组总有效率达到 95.92%, 显著高于对照组的 75.51%($P<0.05$); 治疗后观察组 N 末端脑钠肽前体水平、超敏 C 反应蛋白水平均显著低于对照组($P<0.05$); 丹参酮 II_A 磺酸钠能够降低 N 末端脑钠肽前体水平, 达到治疗冠心病的效果。李文慧^[24]以入院 72 例急性冠脉综合征患者为研究对象, 研究丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对急性冠脉综合征患者围术期心肌损伤的影响, 其中包含不稳定心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死的患者, 随机分为治疗组 35 例和对照组 37 例, 治疗组用标准急性冠状动脉综合征指南治疗方案合丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 80 mg 加入 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 250 mL 治疗 5 d, 其中冠状动脉介入术前丹参酮 II_A 磺酸钠注射液预处理 2 d, 冠状动脉介入术后使用 3 d。经过研究表明, 丹参酮 II_A 磺酸钠注射

液能够显著降低术后肌钙蛋白水平, 从而起到改善围术期心肌损伤的作用, 这也可以印证, 丹参酮 II_A 对心肌具有保护作用。丁夏峰^[25]将 177 例冠状动脉粥样硬化性心脏病心律失常患者随机分为 2 组, 治疗组 90 例, 对照组 87 例。2 组均给予抗血小板聚集, 扩冠等常规治疗, 另外治疗组给予稳心颗粒联合丹参酮 II_A 磺酸钠治疗, 结果发现, 治疗组的总有效率(94.44%)显著高于对照组, 并未发现明显的不良反应, 表明稳心颗粒联合丹参酮 II_A 磺酸钠不但可以抗心律失常, 缓解症状, 并且患者对药物治疗的依从性良好。林彬等^[26]选取 112 例冠心病心绞痛患者, 随机分成对照组和观察组, 各 56 例, 对照组进行常规治疗, 观察组给予丹参酮 II_A 磺酸钠治疗, 结果表明, 观察组患者治疗的总有效率达到 94.64%, 显著高于对照组的 58.93%, 并且不良发生率对照组为 26.79%, 而观察组只有 3.57%, 这说明丹参酮 II_A 磺酸钠对冠心病的治疗具有显著效果, 并且不良反应低。

1.1.3 网络药理学研究 徐文华等^[27]通过网络药理学研究了丹参酮 II_A 在治疗冠心病的分子生物学机制。利用 PharmMapper 数据库筛选出丹参酮 II_A 的作用靶点, 利用 OMIM、GeneCards、CTD 数据库筛选冠心病作用相关靶点。筛选出丹参酮 II_A 的潜在靶点 173 个; 与冠心病相关的靶点 42 个; 信号通路 49 条。说明丹参酮 II_A 治疗冠心病具有多靶点、多通路作用的特点; 其可能作用机制是通过调控冠心病发展过程中的血压调节、细胞代谢、血管新生、内分泌、活性氧代谢等过程对冠心病进行干预。

1.2 丹参素

刘昌孝院士 2016 年首次提出质量标志物(Q-Marker)概念^[28], 李伟等^[29]通过研究复方丹参滴丸中的君药丹参, 明确得出丹参素可以作为其质量标志物的结论, 并从种属来源特异性以及化学层面解释其合理性。李骅^[30]通过研究丹参素配伍丹皮酚对心肌损伤的保护作用及其机制。丹参素配伍丹皮酚对异丙肾上腺素所致的大鼠心肌损伤具有显著的保护作用, 与模型组比较, 各单用组及配伍组大鼠心梗面积、心肌组织硫代巴比妥酸反应物质(Thiobarbituric acid reactive substance, TBARS)水平、细胞凋亡数、凋亡相关蛋白 Bax 表达水平均显著下降($P<0.001$), 心肌组织抗氧化酶活力(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶)、II 相解毒酶活力、抗凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达水

平显著上升 ($P < 0.001$)。杨学义等^[31]通过对丹参素的药理实验和临床观察发现, 丹参素对家兔心肌梗死模型具有缩小其范围的作用, 在临床上, 对冠心病患者具有较好疗效, 症状改善率达到 82%, 心电图好转率为 66%。

1.3 丹酚酸

郑世超等^[32]通过动态网络模块分析丹酚酸 B 治疗冠心病的作用机制, 采用基于边聚类的快速模块识别算法对疾病状态的共表达网络进行模块分析和 gene ontology (GO) 富集分析, 然后将获得的功能模块映射到正常状态下的共表达网络, 获得相对应的功能模块, 并对不同状态下的功能模块进行对比分析, 揭示模块在不同状态下动态变化信息; 基于模块功能分析, 丹酚酸 B 治疗冠心病功能模块在正常状态下的节点度远小于疾病状态下的节点度, 功能模块在不同状态下 hub 节点大部分都发生了变化, 表明模块中所含有的蛋白在疾病状态下发挥关键作用, 结果显示, 丹酚酸 B 主要通过调节免疫/炎症反应、凝血、血液循环、花生四烯酸代谢、成纤维细胞生长因子受体信号传导途径、肾素-血管紧张素系统、脂质代谢以及基础代谢等途径达到治疗冠心病的效果。

1.4 原儿茶醛

原儿茶醛作为丹参中水溶性成分主要的活性成分, 在冠心病的治疗中被广泛应用, 是复方丹参制剂的主要指标性成分。1981 年, 杨淑麟等^[33]通过动物实验证明, 原儿茶醛具有扩张冠状动脉, 增加冠状窦流量, 改善心肌缺血的作用, 从而用于临床治疗冠心病。张丽丽等^[34]基于谱效关系探究复方丹参滴丸抗血小板聚集活性的物质基础, 通过研究表明, 复方丹参滴丸抗血小板聚集是多种成分共同作用的结果, 但原儿茶醛等成分在其中的贡献较大, 相关系数达到 0.815, 高于其他成分, 说明其与抗血小板聚集活性呈强相关。束云等^[35]研究了复方丹参制剂中的有效成分在大鼠体内肠吸收的比较分析, 得出结果, 原儿茶醛在片剂或滴丸制剂下的肠吸收均比较完全。

1.5 迷迭香酸在治疗冠心病中的应用

迷迭香酸是另一个在丹参及其制剂治疗冠心病中起到重要作用的成分, 也是众多中成药的指标性成分, 主要通过抗血小板聚集及血栓形成、抗血管生成来起到治疗作用。Huang 等^[36]研究表明, 迷迭香酸可抑制人脐静脉内皮细胞的增殖, 血管形

成, 同时可以发挥降低细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 抑制血管内皮生长因子等作用。林晓琳等^[37]以斑马鱼为实验模型, 通过给予迷迭香酸治疗发现, 1、10 mg/L 迷迭香酸能有效改善低剪切力诱导的 ROS 活性升高和 NO 活性降低, 0.1 mg/L 迷迭香酸对其没有显著影响, 说明迷迭香酸可以有效改善内皮细胞功能紊乱的现象, 从而治疗高脂饲料诱导的粥样动脉硬化。张鑫等^[38]采用过氧化氢 (H_2O_2) 处理建立氧化应激损伤模型, 体外培养心肌细胞 H9C2 并随机分为对照组、 H_2O_2 组、 H_2O_2 + 迷迭香酸组。通过对比发现, 各 H_2O_2 组细胞活力均低于对照组, 低浓度迷迭香酸对细胞生长无抑制作用, 但迷迭香酸质量浓度过高 ($\geq 30 \mu g/mL$) 对 H9C2 细胞的生长有明显的抑制作用; 与对照组相比, H_2O_2 组细胞生存率下降 52.9%, 乳酸脱氢酶漏出量增加 73.8%, 迷迭香酸预处理可使细胞生存率升高、乳酸脱氢酶漏出量减少, 且这种保护作用随着迷迭香酸浓度增加, 更为显著; 与对照组相比, H_2O_2 组细胞内氧化水平显著升高, 丙二醛含量增加 146.7%、ROS 水平增加 192.2%, 迷迭香酸预处理后, ROS 产生显著减少, 细胞内丙二醛含量下降迷迭香酸高浓度组的抑制作用更为显著; 与对照组相比, H_2O_2 组细胞凋亡明显, 迷迭香酸预处理可改善 H_2O_2 诱导的凋亡水平, 且高浓度组的改善程度更加明显。迷迭香酸预处理后, 细胞内反应活性氧的产生显著减少, 细胞内丙二醛下降, 尤其是迷迭香酸高浓度组的效果更为显著, 这说明迷迭香酸对 H9C2 心肌细胞具有保护作用。

1.6 咖啡酸

已有大量文献报道, 多酚类成分对冠心病具有较好的治疗作用, 其相关的作用机制尚不完全清晰。Arena 等^[39]通过给予小鼠儿茶素、咖啡酸和白藜芦醇的混合物进行喂食 8 周, 高剂量组小鼠可分别使主动脉窦和升主动脉中的动脉粥样硬化斑块分别减少 40%、36%, 即通过影响炎症细胞募集和血管壁中促炎性趋化因子的表达, 显著降低小鼠的动脉粥样硬化发生率。李泉等^[40]通过观察咖啡酸预给药对小鼠脑细动脉和细静脉血栓的形成得出结论, 咖啡酸可以显著延迟血栓出现时间, 降低血栓/血管面积的值, 抑制丝裂原活化蛋白激酶的活化, 升高 cAMP 水平, 下调 P-选择素的表达, 从而达到抑制血栓形成的作用。

1.7 隐丹参酮

许佳慧^[41]通过建立心肌缺血再灌注模型,研究隐丹参酮和丹参酚酸类化合物联用的心肌保护作用,探讨化合物联用对 eNOS/GRK2 的调节作用。隐丹参酮的低浓度组可以更好地减少心肌梗死率。而隐丹参酮与原儿茶素和丹参素联用后在所测浓度下,可以显著增加 p-eNOS/GRK2 水平产生较好的保护心肌作用。

2 丹参提取物治疗冠心病作用

丹参提取物是通过使用乙醇回流提取,合并滤液,浓缩后得到浸膏,经过脱色干燥,最后磨成细粉得到的。在治疗冠心病上,丹参提取物主要通过改善冠状动脉循环、促进心肌修复、改善微循环效果、改善血液流变性以及减缓动脉粥样硬化等方面起到作用。白冬阳等^[42]观察丹参提取物(质量浓度为 0.15 g/mL)对心力衰竭模型大鼠心功能及心肌细胞凋亡的影响,结果表明丹参提取物高剂量(0.5 mL/kg)、低剂量(0.1 mL/kg)组心率、左心室收缩压、动脉收缩压、平均动脉压低于中剂量(0.3 mL/kg)组($P<0.05$),Col I、Col III、心肌细胞凋亡率、p53、磷酸化细胞外调节蛋白激酶、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶高于中剂量组($P<0.05$),从而得出结论,丹参提取物能改善大鼠心功能,通过调控 p53、磷酸化细胞外调节蛋白激酶、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡。于纯淼等^[43]通过研究得出结论,丹参水溶性提取物能够上调血红素加氧酶 1 的表达,从而产生对 H9C2 心肌细胞的保护作用。王明乐^[44]以血清心肌钙蛋白 I、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、超氧化物歧化酶及丙二醛为指标,研究丹参提取物对大鼠缺血再灌注损伤血液生化指标的影响,进而得出结论,丹参提取物具有改善大鼠缺血再灌注损伤血液生化指标的作用。丹参提取物还可以通过有效地改善局部微循环,从而起到改善动脉粥样硬化局部组织血液灌注不良的作用,这对冠心病患者的治疗有较好的疗效^[45]。周杨等^[46]采用左旋甲状腺素灌胃及冠状动脉结扎建立大鼠甲状腺功能亢进心脏 I/R 损伤模型,随机分为模型对照组、丙硫氧嘧啶组和丹参提取物低、高剂量组,并设立正常对照组。给药 4 周后,超声诊断仪测定短轴缩短率(fraction shortening, FS)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVIDs)和左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVIDd),左室射

血分数(ejection fraction, EF)水平;全自动生化仪测定游离三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormon, TSH)水平;结果与正常组比较,模型组 LVIDd、LVIDs 水平升高,FS、EF 水平降低($P<0.01$);与模型组比较,丙硫氧嘧啶组和丹参提取物低、高剂量组 LVIDd、LVIDs 水平降低,FS、EF 水平升高($P<0.01$);与丙硫氧嘧啶组比较,丹参提取物低、高剂量组 LVIDd、LVIDs 水平升高,FS、EF 水平降低($P<0.01$);丹参提取物高剂量组 LVIDd、LVIDs 水平低于丹参提取物低剂量组,FS、EF 水平高于丹参提取物低剂量组($P<0.01$)。与正常组比较,模型组 FT3、FT4 水平升高,TSH 水平降低($P<0.01$);与模型组比较,丙硫氧嘧啶组和丹参提取物低、高剂量组 FT3、FT4 水平降低,TSH 水平升高($P<0.01$);与丙硫氧嘧啶组比较,丹参提取物低、高剂量组 FT3、FT4 水平升高,TSH 水平降低($P<0.01$);丹参提取物高剂量组 FT3、FT4 水平低于丹参提取物低剂量组,TSH 水平高于丹参提取物低剂量组($P<0.01$)。与正常组比较,模型组 Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3) mRNA、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1) mRNA 蛋白水平升高($P<0.01$);与模型组比较,丙硫氧嘧啶组和丹参提取物低、高剂量组 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA 蛋白水平降低($P<0.01$);与丙硫氧嘧啶组比较,丹参提取物低、高剂量组 NLRP3、Caspase-1 mRNA 蛋白水平升高($P<0.01$);丹参提取物高剂量组 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA 蛋白水平低于丹参提取物低剂量组($P<0.01$)。丹参提取物对甲状腺功能亢进心脏 I/R 损伤具有明显保护作用,其机制可能与丹参提取物抑制甲状腺功能亢进心脏 I/R 损伤大鼠心脏 NLRP3/Caspase-1 通路的激活有关。

3 丹参单方治疗冠心病

丹参注射液是由丹参作为单方治疗冠心病的代表性药物。丹参注射液是经过对丹参单味药的提取、纯化等工艺而形成的注射剂,因其对心脑血管疾病的治疗具有迅速且显著的疗效,故被广泛地应用于临床冠心病患者的治疗^[47]。丹参注射液中含有丹酚酸、丹酚素等水溶性成分和少量的丹参酮 II_A、隐丹参酮等脂溶性成分。经现代临床与药理学研究,丹参注射液具有抗脂质过氧化、清除自由基、抑制血

血小板黏附及聚集、改善微循环、改善血流变学、调血脂和抗动脉粥样硬化等多种药理活性。赵辉等^[48]将 54 例冠心病患者随机分成对照组和治疗组,对照组给予常规治疗,治疗组在此基础上联合应用丹参注射液治疗,结果表明,治疗组相对于对照组患者血小板第 4 因子、凝血酶敏感蛋白水平下降更显著,说明丹参注射可以有效改善冠心病患者的凝血功能,降低血小板活化程度。舒九伟等^[49]以 109 例冠心病患者为对象,研究丹参注射液对冠心病患者血小板活化、凝血功能的影响,得出结论丹参注射液可抑制冠心病患者血小板的活化与聚集,并可延长凝血时间,改善患者的高凝状态。余洪松等^[50]通过研究丹参注射液对体外小鼠成体心脏干细胞的细胞学特性影响得出结论,与对照组比较,丹参注射液高剂量(300 $\mu\text{g/mL}$)组细胞活力($P<0.05$)和 DNA 合成($P<0.05$)显著增加;与低剂量组(75 $\mu\text{g/mL}$)相比,高剂量丹参注射液组细胞活力增强($P<0.05$);缺氧条件下,丹参注射液高剂量处理组 Caspase-3 酶活性较对照组显著下降($P<0.05$),说明参注射液增加小鼠心脏成体干细胞的细胞活力及 DNA 合成能力,减少缺氧诱导的细胞凋亡。畅辉等^[51]通过临床试验研究表明,丹参注射液能够显著改善不稳定型心绞痛患者的冠状动脉微循环。

4 丹参复方治疗冠心病

根据中医理论,通过 2 种或 2 种以上的中药相互配伍融合后,往往会使发挥的疗效产生一定的差异,使配伍后的药物具有减毒增效的作用,并达到更有效地对症治疗相关疾病的目的。丹参通过与黄芪、红花、葛根、三七、银杏叶等中药组成药对进行配伍形成复方,临床应用在冠心病患者的治疗上会产生更好的疗效。

4.1 丹参与三七配伍治疗冠心病

丹参与三七是临床配伍的经典药对,丹参具有补血活血的作用,三七在活血止血的同时,还具备补虚之功。三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根,味甘、微苦,性温,具有化瘀止血、活血定痛的功效。陶慧娟等^[52]通过主成分分析和多指标综合指数法,研究了丹参-三七药对在发挥活血化瘀作用上的疗效关系,从而得出结果,不同浓度的丹参-三七药对均具有改善急性血瘀大鼠血液流变异常及凝血功能异常的作用,并呈现出一定的量效关系,即 1.215 g/kg 的丹参-三七药对的活血化瘀作用最为明显。丹参酚

酸与三七皂苷是丹参-三七药对的主要成分,龚婉^[53]以丹参酚酸和三七皂苷为研究对象,从其抗心肌缺氧作用机制入手,研究了二者配伍对缺氧损伤心肌细胞、内皮细胞的保护作用以及其机制。经过研究得出结论,丹参酚酸与三七皂苷配伍可以协同抗心肌细胞凋亡和改善能量代谢,从而起到抗心肌缺氧损伤的作用。

在治疗冠心病方面,丹参与三七配伍已经被开发成多种中成药,包括复方丹参滴丸、复方丹参片、复方丹参胶囊等药物被广泛应用在临床治疗冠心病上。复方丹参滴丸是在复方丹参片的基础上,利用现代制剂工艺研制的一种中药滴丸剂,滴丸剂具有溶解快、易吸收、纯度高且便于服用等优点,更能促进人体对药物的吸收。复方丹参滴丸主要由丹参、三七、冰片 3 味中药组成,具有扩张冠脉、提高血流量、保护血管内皮、保护心肌以及改善外周循环等作用。康艳生等^[54]考察了复方丹参颗粒、复方丹参胶囊、复方丹参片和复方丹参滴丸对冠心病患者疗效、炎症因子及氧化应激指标的影响。364 例患者随机分成 4 组,每组 91 例,且每组在给予硝酸甘油和阿司匹林常规治疗的基础上,分别给予复方丹参颗粒(1 袋/次,3 次/d)、复方丹参胶囊(1 粒/次,3 次/d)、复方丹参片(3 片/次,3 次/d)和复方丹参滴丸(10 丸/次,3 次/d),经过 3 个月的治疗发现,4 组患者的硝酸甘油平均用量均有下降,hs-CRP、白细胞介素-6、脂蛋白相关磷脂酶 A2 及可溶性细胞间黏附分子-1 等炎症指标均有下降,总抗氧化能力、丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶及超氧化物歧化酶等氧化应激指标得到改善,总有效率得到提高,且在 4 组的治疗中,复方丹参滴丸的治疗效果要显著优于其他 3 组,总有效率显著高于其他 3 组。吴梓春^[55]将 80 例冠心病合并高脂血症患者随机分为观察组和对照组,每组 40 例。对照组患者给予瑞舒伐他汀钙治疗,观察组患者在此基础上口服复方丹参滴丸,经过比较 2 组患者治疗前后的血脂水平和临床效果发现,观察组合治疗组均可降低血清总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇,但观察组的效果显著优于对照组($P<0.05$)。杨猛^[56]将 94 例冠心病患者分为基础组和联合组 2 组,基础组为常规治疗,联合组在常规治疗的基础上同时服用复方丹参滴丸,通过对比 2 组的血液流变学及血脂变化得出结论,复方丹参滴丸对冠心病的具有较好治疗效果。总之,丹

参配伍三七在原药材及中成药上,均表现出对冠心病的治疗作用。

4.2 丹参与黄芪配伍治疗冠心病

黄芪早在《神农本草经》中就有记载“可治一切气血虚衰之证”,有着补中益气、贯通血脉之功效;丹参具有活血化瘀、祛瘀生新的功效。中医治疗的特色和关键在于药物之间的配伍使用,黄芪配伍丹参有着“益气化瘀,通络生脉”的协同功效,在中医治疗中早已被广泛应用于气滞血瘀型疾病。张璨芳等^[57]根据“气为血之帅、血为气之母”的中医理论,研究使用丹参与黄芪配伍提取物达到促血管新生的作用来治疗冠心病及心肌梗死。另外,张璨芳等^[58]还研究了黄芪、丹参配伍提取物对大鼠脂质代谢的影响。研究发现,黄芪、丹参配伍提取物的高、中剂量组能明显降低高脂血症大鼠的三酰甘油、血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的表达水平,通过调节脂质代谢,减少大鼠动脉粥样硬化和冠心病的发生机率。李梦华等^[59]通过黄芪丹参配伍提取物干预心肌缺血的大鼠模型,结果显示,黄芪丹参配伍提取物可以改善心肌结构,减轻心肌纤维化,在缺血性心肌中有效延缓心肌重塑的进程。杨振等^[60]研究表明,丹参黄芪提取物能够降低血管内皮损伤大鼠血浆中的一氧化氮合酶、丙二醛、非对称性二甲基精氨酸,从而对大鼠血管内皮损伤具有明显的保护作用。马腾等^[61]通过 Meta 分析客观评价黄芪注射液联合丹参注射液治疗冠心病心绞痛的疗效及安全性,结果表明,与单用丹参注射液或常规治疗比较,丹参注射液联合黄芪注射液治疗冠心病心绞痛在临床疗效、心电图改善疗效、心绞痛发作频率、心绞痛发作时间、血液流变学方面效果均更好,且具有统计学意义,在不良反应发生率上无显著性差异。

4.3 丹参与红花配伍治疗冠心病

丹参和红花均为活血化瘀药,丹参-红花药对是临床经典的活血化瘀药对,两药相辅除邪不伤正,具有活血化瘀、通脉舒络之功效,临床上被广泛的应用于心、脑血管疾病的治疗,临床效果非常显著。红花味辛,性温,归心、肝经,其善通利经脉,为血中气药,具有活血通经、散瘀止痛之功效。红花的化学成分为黄酮类,如红花黄色素,脂肪酸,其中红花黄色素是心血管疾病中疗效最显著的化学物质,在临床上广泛应用。Wang 等^[62]从中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP)中提取了红花和丹

参中的化合物和靶标。从治疗目标数据库(TTD),Drugbank 和 DisGeNET 数据集中获得了心肌梗死和脑梗死数据。Zhao 等^[63]通过研究发现,与单独用药相比,丹参与红花作为药对配伍后对异丙肾上腺素诱导的心肌缺血具有增强的抗心肌缺血作用。药动学研究表明,与普通丹参相比,药对可以显著增加原儿茶酸丹参素的半衰期($t_{1/2}$),达峰时间(t_{max}),药时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)、平均滞留时间(MRT_{0-t}),但更重要的是可以提高全身暴露水平并延长急性心肌缺血大鼠中原儿茶醛、咖啡酸、丹参素的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 。

丹参与红花配伍,最具代表性的复方制剂,临床上被广泛用于治疗冠心病的药物就是丹红注射液。研究表明,丹红注射液可以通过调节多种疾病相关的途径而起到抗氧化、抗凝、调血脂、改善微循环、促血管新生等作用,能够显著改善心肌缺血状态、稳定动脉粥样硬化斑块、改善血管内皮功能、减少血小板聚集、改善脑血流等。徐丽明^[64]将 88 例冠心病患者随机分成丹红注射液治疗组和常规治疗组,每组各 44 例,常规组给予 β -受体阻滞剂、硝酸盐制剂、低分子肝素及钙离子拮抗剂等常规治疗,丹红注射液组在给予常规治疗的同时静脉输注丹红注射液 20 mL+葡萄糖注射液(10%) 250 mL,1 次/d,7d/疗程,治疗 2 个疗程结束后丹红组的总有效率为 93.18%,显著高于常规治疗组(72.72%),说明丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛具有较好疗效。根据临床用药观察得出,丹红注射液联合西药治疗冠心病的疗效更佳。朱雪峰等^[65]研究丹红注射液联合瑞舒伐他汀对冠心病患者血脂及心功能的影响,结果显示,观察组(口服瑞舒伐他汀基础上静脉滴注丹红注射液)的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平明显低于对照组(口服瑞舒伐他汀),高密度脂蛋白胆固醇水平显著高于对照组($P<0.05$),观察组左心室舒张末期内径、左心室后壁厚度低于对照组,而左心室射血分数显著高于对照组($P<0.05$),说明丹红注射液联合瑞舒伐他汀可以显著提高患者心功能。

4.4 丹参与川芎配伍治疗冠心病

川芎味辛,性温,具有活血行气、祛瘀止痛之功效。丹参味苦性微寒,更善于活血祛瘀、养血安神。二者配伍使用可以达到祛邪实以活血化瘀的功效,从而对气血瘀滞证的冠心病患者产生较好的治

疗效果。川芎中含有的阿魏酸可降低血液中的低密度脂蛋白及总胆固醇,从而对冠心病产生积极的治疗作用。川芎嗪可通过稳定冠心病缺血心肌线粒体中的钙离子含量,维持线粒体结构及功能稳定,从而保护缺血损伤心肌的功能。任雯庆等^[66]基于网络药理学从多成分、多靶点、多通路的角度分析了川芎-丹参药对在治疗冠心病的作用机制,为二者配伍的机理提供了一定数据支持。在临床治疗冠心病上,川芎-丹参药对也被广泛使用。刘岩^[67]选取 58 例冠心病患者,随机分对照组和试验组,对照组给予阿托伐他汀钙片 20 mg, 1 次/d,阿司匹林片 0.1 g, 1 次/d,酒石酸美托洛尔片 25 mg, 2 次/d,试验组在对照组的基础上丹参川芎汤日 1 剂水煎服,治疗后试验组中患者血清 IL-18 及 hs-CRP 水平下降程度显著大于对照组,说明丹参川芎汤能够显著提高冠心病伴心绞痛患者的临床疗效。

4.5 丹参与葛根配伍治疗冠心病

葛根味甘、辛,性凉,具有解肌退热、透疹、生津止渴、升阳止泻之功效。葛根中含有多种黄酮类成分,主要为葛根素、大豆素、大豆苷、葛根素-7-木糖苷等。结合丹参的药理作用,丹参与葛根配伍对冠心病的治疗具有较好的疗效。岳顺^[68]给予冠心病患者葛根素注射液和丹参注射液,其中 100 例患者随机分成 2 组,治疗组与对照组各 50 例,对照组给予硝酸甘油 25 mg+5%葡萄糖注射液 50 mL,治疗组在此基础上,加用 5%葡萄糖注射液+葛根素注射液 400 mg、5%葡萄糖注射液+丹参 20 mL 静脉点滴治疗,结果显示,治疗组的总有效率达到了 96%,而对照组的总有效率为 80%,这说明葛根素注射液与丹参注射液联用对冠心病的治疗具有明显的改善作用。Chiu 等^[69]研究发现,丹参-葛根水提物能够通过激活心肌细胞中蛋白激酶 C ϵ 与 ATP 敏感性钾通道,增强线粒体的抗氧化状态和线粒体膜结构的完整性,减少线粒体内 Ca²⁺的积累,保护大鼠的心肌缺血再灌注损伤。廖菽丹等^[70]研究丹参葛根配方颗粒对冠心病的治疗作用,将入院的 420 例冠心病心绞痛患者随机分成对照组和治疗组,对照组给予阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片的治疗,治疗组在此基础上每天给予丹参葛根配方颗粒各 15 g,经过一段时间的治疗比较两组治疗方案发现,治疗组的总有效率达到 88.5%,显著高于对照组的 62.3%,另外,在心电图以及一些生化指标的改善方面,治疗组也优于对照组。

4.6 丹参与其他中药配伍治疗冠心病

丹参与其他中药配伍治疗冠心病的研究还有很多,比如丹参注射液与由红参、麦冬提取纯化得到的参麦注射液联合可以治疗心绞痛。田磊等^[71]经过 Meta 分析得出结果,丹参注射液与参麦注射液联合治疗心绞痛的疗效要优于单独使用丹参注射液。吴顺辉^[72]经过研究发现,参麦注射液联合丹参注射液可有效改善冠心病患者纤维蛋白原等指标,从而显著提高疗效。

5 结语及展望

丹参及其制剂在治疗冠心病方面已经得到广泛的应用,充分体现了中医中药在治疗冠心病方面的优势。丹参及其制剂中所含的化学成分较复杂,疗效偶尔存在不稳定性,临床上多采用其中单个或几个成分进行用药,所以接下来应该从丹参及其制剂治疗冠心病的机制方面加大研发力度,从中找出确定性的 Q-Marker,从而能够更清晰地找到治疗冠心病的靶点,为进一步开发治疗冠心病的药物提供更多的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 126.
- [2] Ma P, Liu J, Osbourn A, et al. Regulation and metabolic engineering of tanshinone biosynthesis [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(23): 18137-18144.
- [3] Shi M, Huang F, Deng C, et al. Bioactivities, biosynthesis and biotechnological production of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(6): 953-964.
- [4] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 788-798.
- [5] 李德川, 鲍秀琦, 孙华, 等. 丹参酮 II_A 对缺血性脑中风的神经保护作用研究进展 [J]. *药学报*, 2015, 50(6): 635-639.
- [6] 李芸, 陈小平. 丹参活性成分或制剂对 CYP450 活性的影响及药物相互作用研究进展 [J]. *中南药学*, 2014, 12(1): 57-62.
- [7] Cheng T O. Danshen: a versatile Chinese herbal drug for the treatment of coronary heart disease [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 113(3): 437-438.
- [8] 袁媛, 吴芹, 石京山, 等. 丹参及其主要成分保肝作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 588-593.
- [9] Ma Y M, Wang T M. A solid-phase extraction method for

- high-performance liquid chromatographic determination of salvianolic acid B in rabbit plasma: Application to pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(2): 217-220.
- [10] 宋伟. 丹参新酮抗血小板作用及对血栓形成的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [11] Chen E G, Tsai K L, Chung H H, *et al.* Chromosome doubling-enhanced biomass and dihydrotanshinone I production in *Salvia miltiorrhiza*, A traditional Chinese medicinal plant [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3106.
- [12] 杨九凌, 祝晓玲, 李成文, 等. 咖啡酸及其衍生物咖啡酸苯乙酯药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(8): 577-582.
- [13] Anwar J, Spanevello R M, Thomé G, *et al.* Effects of caffeic acid on behavioral parameters and on the activity of acetylcholinesterase in different tissues from adult rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 103(2): 386-394.
- [14] Kim Y S, Kim N H, Lee S W, *et al.* Effect of protocatechualdehyde on receptor for advanced glycation end products and TGF-beta1 expression in human lens epithelial cells cultured under diabetic conditions and on lens opacity in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(3): 171-179.
- [15] Zhou Z, Zhang Y, Ding X R, *et al.* Protocatechuic aldehyde inhibits hepatitis B virus replication both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74(1): 59-64.
- [16] 杜冠华, 裘月, 张均田. 丹酚酸 A 对大鼠心肌缺血再灌注性损伤的保护作用 [J]. 药理学学报, 1995, 30(10): 5.
- [17] Qui Y, Rui Y C, Zhang L, *et al.* VEGF induced hyperpermeability in bovine aortic endothelial cell and inhibitory effect of salvianolic acid B [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(2): 117-120.
- [18] 金惠民, 赵承梅, 赵旭, 等. 丹酚酸 B 对局灶性脑缺血再灌注大鼠 bcl-2 和 bax 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1475-1476.
- [19] Kim J H, Lee B J, Kim J H, *et al.* Rosmarinic acid suppresses retinal neovascularization via cell cycle arrest with increase of p21(WAF1) expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 615(1/2/3): 150-154.
- [20] Li G S, Jiang W L, Tian J W, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antifibrotic effects of rosmarinic acid on experimental liver fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3/4): 282-288.
- [21] 李庆敏, 瞿武林, 陈伯钧. 丹参酮 II_A 对血瘀型冠心病大鼠 AngII-(AT-1R)-Cx43 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2830-2832.
- [22] 何红. 丹参酮 II_A 磺酸钠辅助治疗冠心病患者的效果及其对血液流变学水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(11): 34-35.
- [23] 王继伟, 潘杰锋. 丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(20): 3220-3221.
- [24] 李文慧. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对急性冠脉综合征患者围术期心肌损伤的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [25] 丁夏峰. 稳心颗粒联合丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病心律失常 90 例 [J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(2): 153.
- [26] 林彬, 吴继梅, 崔义, 等. 用丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病心绞痛的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(14): 165-166.
- [27] 徐文华, 郑景辉, 赵阳, 等. 基于网络药理学和生物信息学的丹参酮 II_A 治疗冠心病的分子生物学机制分析 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1131-1140.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 李骅. 双丹方成分分析及其主要成分丹参素配伍丹皮酚对心肌损伤的保护作用及机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [31] 杨学义, 姚瑞明, 戴林娣, 等. 丹参素的药理实验和临床观察 [J]. 中成药研究, 1981, 3(2): 35-37.
- [32] 郑世超, 霍梦琪, 张燕玲, 等. 动态网络模块分析丹酚酸 B 治疗冠心病作用机制 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 929-939.
- [33] 杨毓麟, 吴燕娜, 殷蔚莪, 等. 原儿茶醛抗血小板凝集作用的初步研究 [J]. 江苏医药, 1983, 9(1): 42.
- [34] 张丽丽, 孙巍, 顾小盼, 等. 基于谱效关系探究复方丹参滴丸抗血小板聚集活性的酚酸类物质基础 [J]. 中南药学, 2021, 19(2): 216-221.
- [35] 束云, 李贻奎, 李连达. 复方丹参制剂有效成分及大鼠在体肠吸收比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 76-79.
- [36] Huang S S, Zheng R L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 271-280.
- [37] 林晓琳, 张凌云. 迷迭香酸抗动脉粥样硬化作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 652-658.
- [38] 张鑫, 唐其柱, 马振国, 等. 迷迭香酸对 H9C2 心肌细

- 胞氧化应激损伤的影响 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2017(6): 446-452.
- [39] Arena G, Modjtahedi N, Kruger R. Exploring the contribution of the mitochondrial disulfide relay system to Parkinson's disease: The PINK1/CHCHD4 interplay [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(11): 2222-2224.
- [40] 李泉, 芦瑀, 刘育英, 等. 咖啡酸对小鼠脑血栓形成的抑制作用及其机制 [A] // 第十五届中国中西医结合学会微循环专业委员会暨第二届中国微循环学会瘀瘀专业委员会学术会议论文集 [C] 泸州: 中国中西医结合学会, 2015: 25.
- [41] 许佳慧. 隐丹参酮与丹参酚酸类化合物的心肌保护作用及对 eNOS/GRK2 的调节作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [42] 白冬阳, 张丽华. 丹参提取物对心力衰竭模型大鼠心功能及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(2): 235-239.
- [43] 于纯淼, 赵彬佳惠, 闫宏伟. 丹参水溶性提取物上调血红素加氧酶 1 表达对 H9C2 心肌细胞的保护 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(24): 3888-3892.
- [44] 王明乐. 丹参提取物对大鼠缺血再灌注损伤血液生化指标的影响及机制 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(1): 52-53.
- [45] 万强, 杨玉萍, 刘中勇. 丹参酮 II_A 通过抑制 p38MAPK 通路减轻 PM2.5 对血管内皮细胞的损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(4): 597-601.
- [46] 周杨, 彭聪, 柯淑红, 等. 丹参提取物对甲状腺功能亢进模型大鼠心脏缺血再灌注损伤的保护作用及对 NLRP3/Caspase-1 通路的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(2): 39-43.
- [47] 郑静, 李军. 注射用丹参多酚酸治疗冠心病心绞痛的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1919-1922.
- [48] 赵辉, 刘晓潇. 丹参注射液对冠心病患者凝血功能的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(2): 324-326.
- [49] 舒九伟, 李艳. 丹参注射液对冠心病患者血小板活化、凝血功能的影响 [J]. 血栓与止血学, 2020, 26(5): 782-783.
- [50] 余洪松, 凌琳, 姜宏, 等. 丹参注射液对小鼠心肌干细胞的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1105-1109.
- [51] 畅辉, 宁小康, 韩克, 等. 丹参注射液与丹参多酚酸盐注射液对不稳定型心绞痛患者冠状动脉微循环的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(12): 2294-2297.
- [52] 陶慧娟, 乐世俊, 唐于平, 等. 基于主成分分析和多指标综合指数法研究丹参-三七药对活血化瘀作用量效关系 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2141-2147.
- [53] 龚婉. 丹参酚酸/三七皂苷配伍抗心肌缺氧损伤的作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [54] 康艳生, 刘静静, 张伟, 等. 复方丹参颗粒、复方丹参胶囊、复方丹参片与复方丹参滴丸对冠心病心绞痛患者疗效、炎症因子及氧化应激指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 287-292.
- [55] 吴梓春. 复方丹参滴丸联合瑞舒伐他汀钙治疗冠心病合并高血脂血症的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(34): 32-33.
- [56] 杨猛. 复方丹参滴丸治疗冠心病的临床疗效和对患者血液流变学及血脂变化的影响 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(17): 2366-2367.
- [57] 张臻方, 李梦华, 毛秉豫. 黄芪、丹参配伍提取物在心肌梗死中的促血管新生作用 [J]. 南阳理工学院学报, 2019, 11(4): 106-110.
- [58] 张臻方, 韩华刚, 李梦华, 等. 黄芪、丹参配伍提取物调控大鼠脂质代谢的初步研究 [J]. 科学技术与工程, 2014, 14(32): 145-148.
- [59] 李梦华, 张臻方. 黄芪丹参配伍提取物在大鼠缺血性心肌中的调控作用及机制 [J]. 科学技术与工程, 2020, 20(31): 12759-12763.
- [60] 杨振, 郑友兰, 洪铁. 丹参黄芪提取物对大鼠血管内皮损伤的保护作用 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 183-184.
- [61] 马腾, 朱明军, 王永霞, 等. 丹参注射液联合黄芪注射液治疗冠心病心绞痛疗效及安全性的系统评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(1): 7-13.
- [62] Wang Y, Shi Y J, Zou J B, et al. Network pharmacology exploration reveals a common mechanism in the treatment of cardio-cerebrovascular disease with *Salvia miltiorrhiza* Burge. and *Carthamus tinctorius* L. [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 351.
- [63] Zhao X X, Yu L, Chen Y L, et al. Comparative Pharmacokinetics of hydrophilic components in *Salvia miltiorrhiza* Bge. and *Carthamus tinctorius* L. in rats that underwent cerebral ischemia reperfusion using an HPLC-DAD method [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2020, doi: 10.3389/FPHAR.2019.01598
- [64] 徐丽明. 丹参多酚酸盐注射液对老年稳定性心绞痛的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(14): 124.
- [65] 朱雪锋, 仇娟, 王淑真. 丹红注射液联合瑞舒伐他汀对冠心病患者血脂及心功能的影响 [J]. 检验医学与临

- 床, 2019, 16(11): 1564-1566.
- [66] 任雯庆, 张世亮. 基于网络药理学研究川芎-丹参药对治疗冠心病的作用机制 [J]. 海南医学院学报, 2020, DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200812.002
- [67] 刘岩. 丹参川芎汤对冠心病伴心绞痛患者血清 hs-CRP 及 IL-18 水平的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(5): 101-102.
- [68] 岳顺. 葛根素注射液、丹参注射液在冠心病治疗中的疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2017, 47(2): 68-69.
- [69] Chiu P Y, Wong S M, Leung H Y, *et al.* Long-term treatment with Danshen-Gegen decoction protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury via the redox-sensitive protein kinase C- ϵ /mK(ATP) pathway in rats [J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(2): 173-184.
- [70] 廖菽丹, 王昌育, 张涛. 丹参葛根配方颗粒治疗 420 例冠心病心绞痛患者疗效观察 [J]. 现代中医药, 2017, 37(5): 26-29.
- [71] 田磊, 赵昕锐, 马爱霞. 参麦注射液与丹参注射液治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 752-756.
- [72] 吴顺辉. 参麦注射液与丹参注射液治疗冠心病疗效对比探讨 [J]. 人人健康, 2020(14): 656.

[责任编辑 时圣明]