

丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析

冯科冉¹, 李伟霞^{2,3*}, 王晓艳^{2,3}, 吴娅丽², 张 辉², 刘现磊², 陈毓龙¹, 李 琨¹, 唐进法^{2,3*}

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院 药学部, 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 中药临床评价技术河南省工程实验室, 河南 郑州 450000

3. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘 要: 丹参因含丹参酮类、丹酚酸类、挥发油类、多糖类和含氮化合物等化学成分, 具有抗凝血、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、保护脏器的作用, 并在中药复方配伍和相关制剂中成为常用中药。在丹参化学成分和药理活性的基础上, 从成分特异性、有效性、可测性、可入血成分及网络药理学预测 5 个不同角度对丹参质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行分析预测, 建议将 6 种酚酸类 (丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 A 和丹酚酸 B) 和 4 种丹参酮类 (二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A) 作为丹参 Q-Marker 的选择参考, 以期为解决丹参质量问题建立更加科学的质量评价体系, 为制定高水平的质量标准提供参考。

关键词: 丹参; 质量标志物; 丹参素; 原儿茶醛; 迷迭香酸; 紫草酸; 丹酚酸; 二氢丹参酮 I; 隐丹参酮; 丹参酮; 抗凝血; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)02-0609-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.031

Chemical components and pharmacological action for *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and predictive analysis on quality markers

FENG Ke-ran¹, LI Wei-xia^{2,3}, WANG Xiao-yan^{2,3}, WU Ya-li², ZHANG Hui², LIU Xian-lei², CHEN Yu-long¹, LI Kun¹, TANG Jin-fa^{2,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Henan Province Engineering Research Center of Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Provincial and Ministerial Construction Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) has the functions of anti-coagulation, anti-inflammation, anti-oxidation, anti-fibrosis, anti-tumor, liver protection because of its chemical components such as tanshinones, salvianolic acids, volatile oils, polysaccharides and nitrogen-containing compounds, it also has traditional Chinese medicine compound become a common traditional Chinese medicine in compatibility and related preparations. Based on the chemical components and pharmacological activities of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, the quality markers (Q-Marker) of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* from five different perspectives: Component specificity, effectiveness, measurability, blood components and network pharmacology prediction are analyzed and predicted in this article. It is recommended to combine six phenolic acids (tanshinone, protocatechualdehyde, rosmarinic acid, shikonic acid, salvianolic acid A and salvianolic acid B) and four tanshinones (dihydrotanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone

收稿日期: 2021-05-18

基金项目: 河南省科技攻关项目 (202102310184); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZY1001); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZY2102); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (豫中医科教[2018]35 号)

作者简介: 冯科冉, 研究方向为中药合理用药研究。Tel: (0371)66245342 E-mail: 2931709749@qq.com

*通信作者: 李伟霞, 女, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药的物质基础和作用机制及临床合理应用研究。E-mail: liweixia01@126.com
唐进法, 男。E-mail: a0519@163.com

I and tanshinone II_A) as a reference for the selection of Q-Marker of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, in order to establish a more scientific quality evaluation system for solving the quality problems of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and provide reference for formulating high-level quality standards.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; quality marker; tanshinone; protocatechualdehyde; rosmarinic acid; shikonic acid; dihydrotanshinone I; cryptotanshinone; tanshinone; anti-coagulation; anti-inflammation; anti-oxidation

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 首载于《神农本草经》, 被列为上品, 后世《吴普本草》《日华子本草》等均有记载。丹参味苦, 性微寒, 入心、肝经, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功效^[1], 主产于河北、山西、陕西、山东、河南、江苏、浙江、安徽等地^[2]。药理研究表明, 丹参成分具有清除自由基、抗炎、抗氧化、抑制血小板凝集、扩张血管等作用^[3-5], 临床主要用于保护心脑血管系统、保肝、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等^[6]。随着丹参在临床的应用越来越广泛, 其质量控制问题如药效物质不清、质量评价指标单一、质量控制体系不完善、传统功效与现代药理活性机制和物质基础关联性不强等亟需解决。故本文在综述了丹参化学成分和药理活性研究进展的基础上, 对其质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 以期为准评价和控制丹参的质量提供依据。

1 化学成分

丹参中通过分离与鉴定的化学成分已有百余种, 主要包括丹参酮类、丹酚酸类、挥发油类、多糖类、含氮类化合物等。

1.1 丹参酮类

丹参中的丹参酮类成分多为二萜, 具有脂溶性, 主要在丹参根部周皮合成和积累。目前已分离 50 余种, 如丹参酮 I、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、隐丹参酮、二氢丹参酮 I、异隐丹参酮、丹参新酮等^[7-8]。丹参酮类化合物的生物合成包括牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸合成、环化和次丹参酮二烯修饰 3 个阶段^[9]。从丹参酮类化合物生源途径可知^[10], 次丹参酮二烯是形成丹参酮类化合物骨架的第 1 步, 通过一系列的生物合成途径, 最后在细胞色素 P450 酶氧化酶、脱羧酶、脱氢酶、还原酶的催化下形成丹参酮 II_A 和隐丹参酮等活性成分^[11]。丹参酮类主要化学成分的化学结构见图 1。

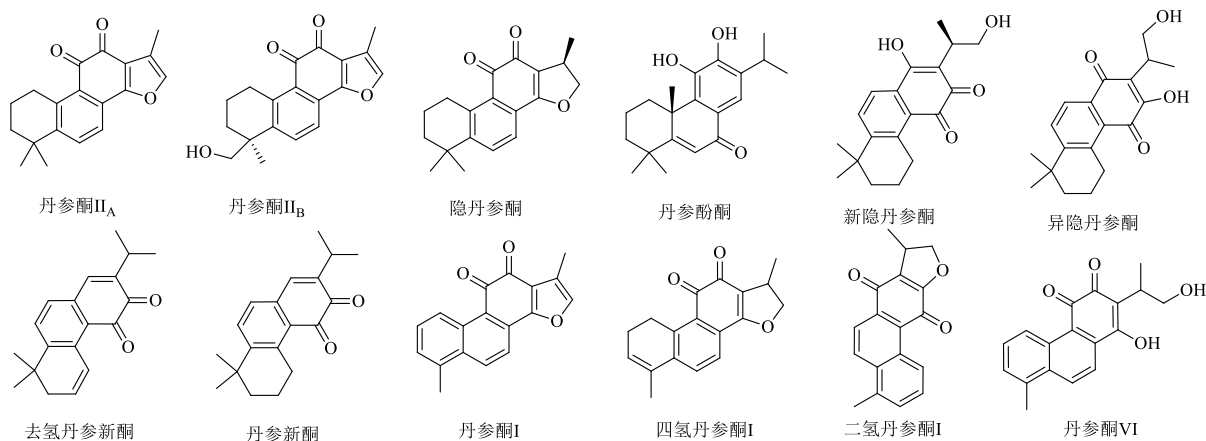


图 1 丹参中丹参酮类主要化学成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of main chemical components of tanshinones in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

1.2 丹酚酸类

丹参中的丹酚酸类化合物具有水溶性, 主要在其根的韧皮部和木质部中合成积累, 目前已分离到 30 余种。主要活性成分为丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、原儿茶醛、紫草酸等^[12-13]。其中, 大多数丹酚酸类化合物可视为咖啡酸的衍生

物, 如迷迭香酸为咖啡酸与丹参素的二聚物, 丹酚酸 B 为迷迭香酸二聚体, 丹酚酸 A 由 1 分子丹参素与 2 分子咖啡酸缩合而成^[14]。丹酚酸类主要化学成分的化学结构见图 2。

1.3 挥发油类

丹参中挥发油成分含量较低, 目前已从丹参挥

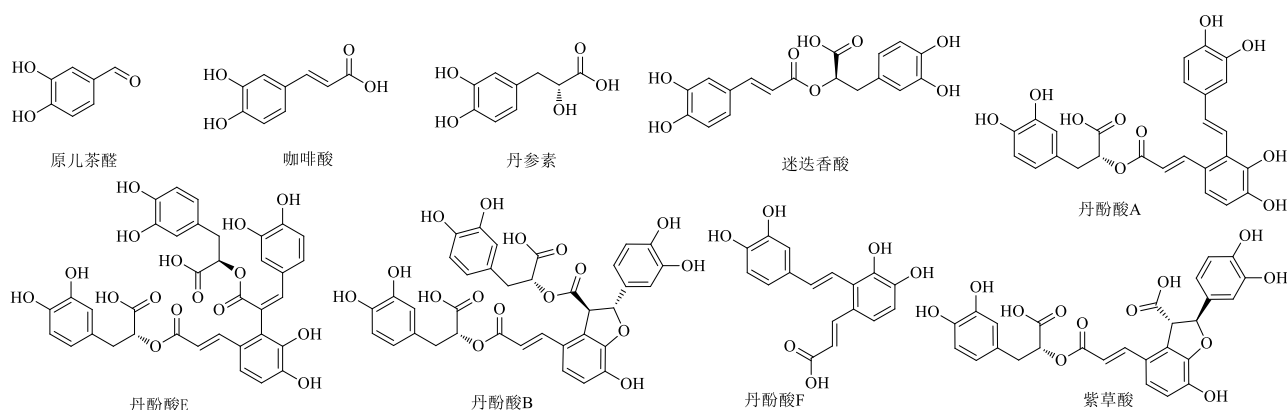


图 2 丹参中丹酚酸类主要化学成分的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of main chemical components of salvianolic acids in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

发油中分离鉴定得到 30 余种化合物, 主要包括桃柞酚、铁锈醇、石竹烯、7-异丙基-1,1,4 α -三甲基-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α -八氢菲内酯、正十六酸、邻苯二甲酸二异丁酯、大根香叶烯 D、油酸和正二十烷等^[15-17]。

1.4 多糖类

丹参中的多糖因具有增强免疫、保护肝脏等作用而受到广泛关注^[18]。Wang 等^[19]从丹参中分离得到多糖 SMPA, 其由半乳糖、葡萄糖、鼠李糖、甘露糖和葡萄糖醛酸组成。汪红等^[20]通过高流速的离子型琼脂糖凝胶纯化丹参粗多糖后得到多糖 SMP1 和 SMP0.5。汤伟^[21]从丹参粗多糖中分离得到 SMP1、SMP2 和 SMP3 3 个组分并进行相应的活性研究。

1.5 含氮化合物及其他成分

丹参中已分离得到的含氮化合物包括 neosalvianen、salvianen、salvianan、salviadione、5-(methoxymethyl)-1H-pyr-ole-2-carbaldehyde 和环苯内酰胺等^[22-23]。此外, 丹参中还含有 salviamone^[24]和丹参螺旋缩酮内酯^[25]等内酯类化合物。

2 药理作用

2.1 基于丹参传统功效的药理活性

2.1.1 活血祛瘀 研究表明, 丹参酮 II_A 通过扩张动脉, 降低血液黏度, 修复受损血管内皮细胞从而发挥活血化瘀功效^[26]。丹参不同有效部位均能明显改善急性血瘀模型大鼠的血液流变学和凝血功能异常, 且丹参总酚酸和丹参总酮配伍的活血化瘀效果更优^[27]。丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参酮 II_A 和丹参酮 I 可作用于凝血酶、纤溶酶原激活物抑制物-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶等血瘀关键靶标, 发挥活血祛瘀功效^[28]。

2.1.2 通经止痛 徐勤芳^[29]通过临床研究发现, 在三阴交穴位注射丹参注射液, 不仅能够疏经活血, 还能增强药物作用, 更好发挥止痛效果。丹参总酚的雌激素样生物活性能够抑制孕酮过多分泌, 降低前列腺素 F₂ 水平, 抑制子宫平滑肌强烈收缩, 达到治疗原发性痛经的作用^[30]。

2.1.3 清心除烦 丹参性寒入心经, 有清心凉血、除烦安神功效, 《本草崇原》谓其“止烦满益气者, 治心腹之邪气也。夫止烦而治心邪, 止满而治腹邪, 益正气所以治邪气也”。《中国药典》2015 年版中用于治疗心悸的中成药有 79 个, 包含 176 味中药, 其中丹参的频次最高, 为 31 次^[31]。临床研究表明, 安眠穴注射丹参注射液能够有效治疗顽固性失眠^[32]; 丹参注射液直流电离子导入治疗颈性失眠的同时还能够减少安眠药的不良反应^[33]。

2.1.4 凉血消痈 丹参性寒入血分, 既能凉血活血, 又能散瘀消痈, 可用于热毒瘀阻所致的疮痈肿痛。《太平圣惠方》记载丹参以热酒送服主治寒疝, 小腹及阴中相引痛, 自汗出等; 若阴器疼痛或肿胀者, 则选丹参散^[34]。

2.2 基于丹参拓展功效的药理活性

2.2.1 抗凝血 丹参能够抑制血小板聚集、活化, 阻止微血栓形成, 促进一氧化氮生成, 扩张血管, 提高血流量, 改善血液高凝状态, 从而起到抗凝血作用^[35]。丹参素通过抑制血小板蛋白质二硫键异构酶内质网蛋白 57 和整合素 α IIb β 3 的相互作用, 降低凝血因子活性, 达到显著减少凝血酶诱导的血小板聚集^[36]。丹酚酸 A 在不影响凝血功能的前提下, 能增加血小板中环磷酸腺苷的含量, 抑制凝血酶、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 和花生四烯

酸诱导的血小板聚集, 具有明显的抗血栓活性^[37]。丹参酮 II_A 能够诱导分化血管内膜平滑肌细胞凋亡, 提高血管平滑肌细胞状态, 抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集^[38]; 丹参酮 II_A 磺酸钠能够增加冠心病心衰患者的冠脉流量, 提高心肌耐缺氧能力, 改善心肌代谢紊乱, 有效抑制血小板聚集和抗血栓形成^[39-40]。隐丹参酮体外的抗血小板聚集相对效价约为丹酚酸 B 的 40 倍, 且研究证明了隐丹参酮为丹参中抗血小板聚集的药效物质^[41]。

2.2.2 抗炎 丹参中的丹酚酸类和丹参酮类成分对各种炎症模型均有一定的治疗作用。丹酚酸 A 能够有效降低脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 所致脓毒症模型小鼠脾脏中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的含量, 升高 IL-10 的含量, 有效抑制脾脏炎症^[42]。丹参素与 TNF- α 靶点具有较强的结合力, 能够降低 LPS 对小鼠腹腔巨噬细胞刺激, 竞争性抑制 TNF- α 所介导的炎症反应^[43]。丹参酮 II_A 通过减少 LPS 刺激小鼠单核巨噬细胞产生的炎症细胞因子, 并浓度依赖型抑制 NIK-IKK 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路的激活, 从而抑制 LPS 诱导的核因子- κ B 抑制蛋白- α (inhibitory protein- α of nuclear factor- κ B, I κ B- α) 降解及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活, 以发挥抗炎活性^[44]。李园园等^[45]通过二甲苯所致的小鼠耳肿胀模型和 LPS 刺激的小鼠腹腔巨噬细胞炎症模型研究发现, 丹参水溶性成分能够显著抑制小鼠耳肿胀度和 IL-6 水平, 显著增强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬中性红的能力。

2.2.3 抗氧化 丹酚酸类成分结构中的酚羟基具有易氧化的特点。李惟滔等^[46]研究表明, 4 个丹酚酸类成分的抗氧化活性强弱为咖啡酸 > 丹酚酸 B > 丹酚酸 A > 丹参素。丹酚酸 B 能够增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶活性, 减少丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 降低肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平, 清除体内多余的氧自由基, 并抑制其过度生成和积累, 其抗氧化作用可能与诱导骨髓间充质干细胞激活核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路相关蛋白的表达有关^[47-48]。丹酚酸 A 能够降低总抗氧化能力, 降低 MDA、氧化型谷胱甘肽和 TNF- α 水平, 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 活性, 升高 SOD 水平^[49], 上调抗氧化基因 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 1 的表达^[50]。

丹参素能降低 H₂O₂ 诱导损伤的血管内皮细胞中 MDA 含量, 提高 SOD 活性, 增强细胞清除氧自由基能力, 提高血管内皮细胞活力, 对 H₂O₂ 诱导的血管内皮细胞氧化损伤起到保护作用^[51]。

2.2.4 抗纤维化 丹参通过抑制肌成纤维细胞激活和细胞外基质沉积等, 能够有效抵抗多种组织器官的纤维化, 并在一定程度上恢复纤维化器官的病理生理状态^[52]。丹参酮 II_A 在肝纤维化阶段可抑制肝星状细胞活化、分解过量的细胞外基质, 保证肝脏微循环畅通, 最终逆转肝纤维化^[53]。丹参酮 VI 可以通过减弱胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 诱导的磷酸化细胞外信号调节激酶和磷酸化蛋白激酶 B, 从而减弱 IGF-1 诱导的心肌纤维化^[54]。丹酚酸 A 能够降低 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 Smad3 mRNA 水平, 通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路来延缓 CCl₄ 所致的大鼠肝纤维化进展^[55]。丹酚酸 B 可以通过激活沉默信号调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 介导的自噬作用, 减弱肾纤维化过程中的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白的表达, 改善肾功能不全^[56]。

2.2.5 抗肿瘤 丹参多成分通过调控细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡等生物过程具有广泛的抗肿瘤作用。丹参酮 II_A 能够诱导肺癌细胞发生自噬, 使细胞阻滞于 G₀/G₁ 期, 导致细胞增殖受到抑制, 进而实现治疗肺癌的目的^[57]。隐丹参酮可通过诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖和转移侵袭, 抗肿瘤细胞新生血管生成等, 发挥抗肿瘤的作用^[58]。丹参二萜醌能浓度相关地抑制人肺腺癌细胞 PC9 增殖, 通过触发细胞内质网应激, 激活蛋白激酶 R 样内质网激酶-真核翻译起始因子 eIF2 的 α 亚基通路, 促进细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用^[59]。

2.2.6 脏器保护及其它作用 高剂量丹参可以改善肝功能及肝组织病变、抑制 IL-1 β 表达和核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的活化, 有效减轻 1,4-二氢-2,4,6-三甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤^[60]。丹参酮 II_A 通过抑制心肌细胞中胰岛素样生长因子 II 受体信号激活的细胞凋亡而具有保护心脏的作用^[61]。丹酚酸 B 通过降低 NF- κ B p65、p53 和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达, 升高 Sirt1 和 Bcl-2

表达,对缺氧/富氧诱导的肝细胞损伤起到保护作用^[62]。丹参多糖 90~360 mg/kg 能有效预防小鼠免疫性肝损伤,其机制可能与丹参多糖减少小鼠肝脏中一氧化氮、TNF- α 和 IL-1 β 的产生有关^[63]。丹参酮 II_A 可稳定非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的血流动力学,提高心脏功能^[64]。总丹酚酸可改善缺血再灌注引起的学习记忆障碍,显著提高脑缺血再灌注小鼠的耐缺氧能力^[65]。丹参多酚酸亦可维持心肌缺血时线粒体 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性,有效降低缺血再灌注时心肌细胞线粒体的损伤,显著降低心肌梗死面积^[66]。

3 Q-Marker 的预测分析

丹参的产地、采收加工方法、贮存条件均会影响其化学成分的种类与含量^[67-69]。《中国药典》2020 年版规定,丹参药材中丹酚酸 B 的含量不得少于 3.0%,丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 的总量不得少于 0.25%。为了更好的、更科学的对丹参质量进行控制,依据刘昌孝院士^[70]提出的 Q-Marker 概念,结合 Q-Marker 科学内涵和研究思路,通过文献综述分析,对丹参的 Q-Marker 进行整体分析预测,为丹参质量控制方法体系建立提供科学依据。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

唇形科植物在世界范围内共有 220 余属,3500 余种,其中,中国有 99 个属,约 800 种^[71]。鼠尾草属植物的化学成分类型主要为二萜类、三萜类、生物碱类和糖苷类等,具有抗炎、降血糖、抑菌、保肝、抗肿瘤、抗氧化等药理活性,其中荔枝草亚属包含大叶鼠尾草组、丹参组、荔枝草组和多球苏组^[72]。南欧丹参主要分布于中国北部,滇丹参主要分布于西南地区,丹参则分布较广;丹参和滇丹参均为根茎部入药,主要成分为丹酚酸类和丹参酮类,而南欧丹参入药部位主要为茎、叶及花序,其主要成分为挥发油类;丹参酮 I、丹参酮 II_A、原儿茶醛和丹酚酸 A 为丹参和滇丹参的共有成分,但其含量差异较大^[73]。杨贵雅等^[74]对不同产地的丹参皮部和木部中丹参酮类和丹酚酸类 8 个主要活性成分进行含量测定发现,丹参酮类成分(二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A) 在皮部的含量明显高于木部,而丹酚酸类成分(丹参素、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B) 在皮部和木部含量差异不大。丹参根、茎、叶、花的成分含量测定结果显示,丹参酮类和水苏糖为根中主要成分,黄酮类和三萜类为地

上部分的主要成分,根部和地上部分均含有丹酚酸类成分^[75]。张玲等^[76]对白花丹参和紫花丹参中的微量元素进行测定发现,白花丹参根部铜、硼、钛和锶的含量及花中镍、硼和铜的含量均显著高于紫花丹参。

3.2 基于成分有效性的 Q-Marker 预测分析

3.2.1 成分与传统功效相关性 丹参酮类成分具有活血化瘀、通经止痛、抗凝血、抗纤维化、抗肿瘤等药理作用;丹酚酸类成分具有凉血消痈、清心除烦、抗炎、抗氧化等作用;挥发油及多糖类成分具有抗炎、抗氧化、脏器保护等作用。其主要成分的药理作用均与丹参活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的传统功效相一致,可以作为丹参 Q-Marker 的选择参考。

3.2.2 成分与传统药性相关性 丹参药材味苦,性微寒,归心、肝经。苦味药大多属寒凉,具有泻下、泻火、降气、坚阴、燥湿等功效,主要归肝、肺、胃经,其化学成分主要包括生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及糖类等^[77],其中清热药、抗疟药、祛风湿药、抗肿瘤药、泻下药、麻醉止痛药一般以苦味药为主^[78]。在唇形科中药物质成分与药性相关性研究中,丹酚酸类成分丹酚酸 A、丹酚酸 B、紫草酸和丹参酮类成分丹参酮 I、丹参酮 II_A 等成分与寒性及苦味的关联性最为密切^[79]。丹参化学成分及其药理作用关联图见图 3。结合上述丹酚酸类和丹参酮类发挥的相关药理作用,预测其可作为丹参 Q-Marker 的选择参考。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

陈嘉慧等^[80]采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)方法从丹参水提液中共检测到 72 个成分,包括丹参素、咖啡酸、原儿茶醛、丹酚酸 A、丹酚酸 B、紫草酸、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、新隐丹参酮、二氢丹参酮 I、异隐丹参酮等。杨贵雅等^[74]采用 HPLC 法检测出丹参素、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 8 种成分,并对丹参药材皮部和木部化学成分的指纹图谱进行分析。张亦琳等^[81]利用高分辨质谱和灰色关联度分析法对 5 个产地丹参质量优劣进行研究,发现 11 个成分(丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 E、丹酚酸 F 和丹参酮 II_A、丹参酮 I_A、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参酚酮)为不同产地丹参的共有成分。不同研究方法对丹参化学成分的含量测定见表 1。

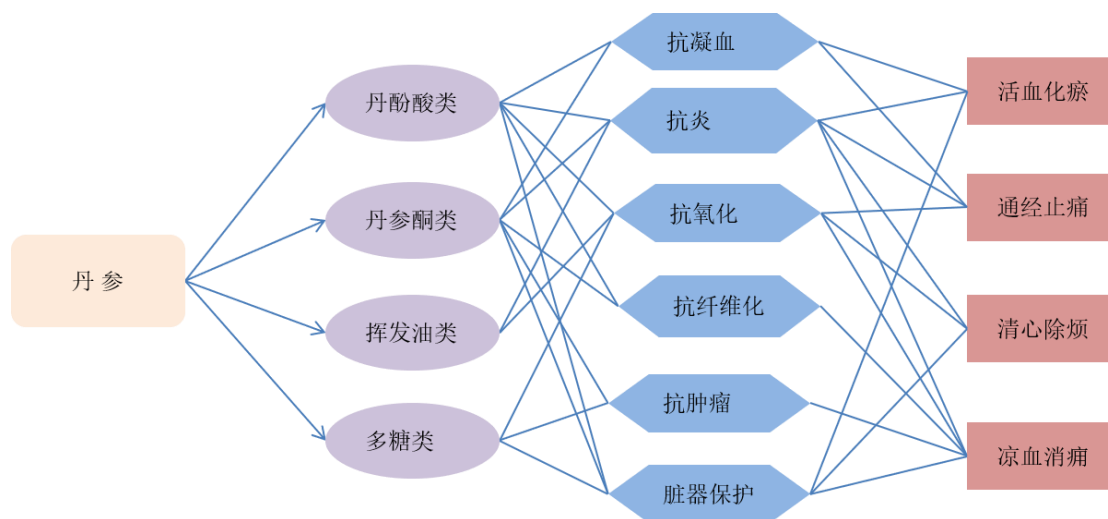


图 3 丹参化学成分及其药理作用关联图

Fig. 3 Correlation diagram of chemical components and pharmacological effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

表 1 不同研究方法对丹参化学成分的含量测定

Table 1 Content determination of chemical components of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* by different research methods

测定方法	化学成分	文献
UPLC	迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B	82
UPLC	丹参素、迷迭香酸、原儿茶醛、紫草酸、咖啡酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A	83-84
HPLC	丹参素、迷迭香酸、原儿茶醛、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II _A	85
HPLC	丹参素钠、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II _A	86
HPLC	丹参酮 I、丹参酮 II _A 、隐丹参酮	87
HPLC	丹参酮 II _A 、丹酚酸 B	88
HPLC	二氢丹参酮 I、丹参酮 I、丹参酮 II _A 、隐丹参酮	89
HPLC-DAD	咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II _A	90
ICP-MS	铅、镉、砷、铜、汞	91
紫外分光光度法	原儿茶醛	92
UPLC-ELSD	果糖、葡萄糖、棉子糖、蔗糖、水苏糖	93
ICP-OES	铜、锰、镁、锌、铁、钡、铬、镍、钛、钙、铅、铝	94

3.4 基于可入血成分的 Q-Marker 预测分析

刘洋等^[95]对大鼠 ig 丹参水提物后体内原型成分及其代谢产物进行分析,明确了 16 种入血成分中丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸以原型成分入血,其余 12 种成分均是肠代谢转化后的新成分。冯颖等^[96]通过 LC-MS/MS 法在大鼠 ig 给药丹参酮提取物后的血浆中检测到丹参酮 I、丹参酮 II_A和隐丹参酮。Liu 等^[97]对丹参素、迷迭香酸、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 6 种成分进行了分析,研究发现,隐丹参酮在大鼠体内可进一步生物转化为丹参酮 II_A,并且在给药丹参提取物后

的大鼠血浆中,丹参酮 II_A 的浓度是丹参酮 II_A 和隐丹参酮代谢物的累积。王小平等^[98]通过 HPLC-MS 法对大鼠注射丹红注射液后血浆中 3 种丹酚酸类成分(迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B)的含量进行了检测,结果显示丹酚酸 B 在大鼠血浆中的含量明显高于迷迭香酸和紫草酸。

3.5 基于网络药理学预测的 Q-Marker 预测分析

目前,已有多位学者将网络药理学和分子对接等技术用于丹参的“成分-靶标-通路-疾病”网络机制研究。研究表明,丹参酮 II_A 与核心靶蛋白蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 1、IL-6、低聚果糖、血管

内皮细胞生长因子 A、MAPK1 和表皮生长因子受体的结合活性较高,是丹参治疗缺血性脑卒中的主要成分^[99];异隐丹参酮、四氢丹参酮 I 和丹参酮 II_A 等作用于 β_2 肾上腺素能受体、人类 α -阿片类受体基因、前列腺素内过氧化物合酶 1、前列腺素内过氧化物合酶 2 等关键靶点,通过干预活性氧代谢、循环系统血管功能、氧化应激反应等生物过程,发挥治疗慢性肝炎的作用^[100];丹参酮 II_A 和隐丹参酮通过 Akt1、IL-6 和肿瘤蛋白 P53 等信号通路的调节发挥治疗骨关节炎的作用^[101];二氢丹参酮与降解肝脏内错误折叠蛋白功能的丝氨酸蛋白酶抑制剂 A1 靶点、与肝脏炎症反应密切相关的干扰素诱导蛋白 10 靶点、与合成肝纤维蛋白的纤维蛋白原 α 链靶点及参与抑制肝纤维化早期发作的血小板衍生生长因子靶点具有较强关联性,是防治肝硬化的主要活性成分^[102]。

4 结语

丹参药用历史悠久、自然资源丰富且分布较广,具有广阔的开发利用前景。在对丹参化学成分和药理作用概述的基础上,对丹参的 Q-Marker 进行预测分析发现,丹参中多糖类和挥发油类成分虽有一定的生物活性,但因挥发油类物质易挥发、在丹参中含量少、含量测定的重复性和稳定性不好等因素不适合选作 Q-Marker;多糖类物质因其结构复杂,不易提取纯化等因素也不适合选作 Q-Marker;因此,建议将丹酚酸类和丹参酮类成分作为丹参 Q-Marker 筛选的主要大类成分;单一成分建议将丹酚酸类成分丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A,以及丹参酮类成分二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A,作为丹参 Q-Marker 筛选的主要成分。为保证丹参及其相关制剂的临床疗效,建议对以上成分进行深入研究,以期建立科学的质量评价和控制方法。

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]. 四部. 2020: 76-77.
- [2] 严玉平, 由会玲, 朱长福, 等. 丹参种源分布及道地性研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(8): 1882-1883.
- [3] 王云龙, 房岐, 郑超. 丹参化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中国药业, 2020, 29(15): 6-10.
- [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] 赵全如, 谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 广东化工, 2021, 48(1): 57-59.
- [6] 郝晨伟, 李正翔, 张铭慧, 等. 丹参及其配伍制剂治疗冠心病的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 4096-4106.
- [7] 董蕊, 郑毅男. 丹参中丹参酮成分的分离与鉴定 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2004, 25(2): 100-101.
- [8] 王庆伟, 杨频, 张立伟. 丹参酮的有效分离 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 1994, 17(3): 294-298.
- [9] 张蕾. 丹参牻牛儿苗基牻牛儿苗焦磷酸合酶基因的克隆与功能研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.
- [10] 曾慧婷, 宿树兰, 朱悦, 等. 丹参酚酸类成分生物合成途径及调控机制研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3324-3331.
- [11] Guo J, Zhou Y J, Hillwig M L, et al. CYP76AH1 catalyzes turnover of miltiradiene in tanshinones biosynthesis and enables heterologous production of ferruginol in yeasts [J]. PNAS, 2013, 110(29): 12108-12113.
- [12] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [13] 李焱, 杨德智, 苏斌, 等. 超高效液相色谱法同时检测丹参中 14 种水溶性成分 [J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1624-1629.
- [14] Shi M, Huang F F, Deng C P, et al. Bioactivities, biosynthesis and biotechnological production of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(6): 953-964.
- [15] 李颖, 赵增成, 林树乾, 等. 丹参主要化学成分及提取分离方法研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(1): 106-111.
- [16] 冀海伟, 赵莹, 王健美. 气质联用法分析丹参不同部位挥发性成分 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(2): 240-243.
- [17] 梁嘉钰, 赵思雨, 刘佳, 等. 丹参挥发油提取工艺考察及成分测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(4): 301-305.
- [18] 陈燕文, 尉广飞, 胡晶红, 等. 丹参多糖的研究概况 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(8): 725-728.
- [19] Wang N, Yang J Y, Lu J G, et al. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats [J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 47-55.
- [20] 汪红, 王强, 王顺春, 等. 丹参多糖的提取分离及结构鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1075-1077.
- [21] 汤伟. 丹参多糖的分离纯化及免疫活性研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [22] Choi J S, Kang H S, Jung H A, et al. A new cyclic phenyllactamide from *Salvia miltiorrhiza* [J]. Fitoterapia, 2001, 72(1): 30-34.
- [23] Don M J, Shen C C, Syu W J, et al. Cytotoxic and aromatic constituents from *Salvia miltiorrhiza* [J]. Phytochemistry,

- 2006, 67(5): 497-503.
- [24] Don M J, Shen C C, Lin Y L, *et al.* Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(7): 1066-1070.
- [25] 孔德云, 刘星塔. 丹参化学成分的研究 [J]. 上海第一医学院学报, 1983, 10(4): 313-315.
- [26] 潘祥龙, 郝二伟, 谢金玲, 等. 活血化瘀中药调节血瘀证的分子机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 227-234.
- [27] 庞汉青, 唐于平, 史旭芹, 等. 基于主成分分析和多指标综合指数法丹参不同有效部位的活血化瘀作用比较 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3239-3247.
- [28] 马婧, 陈茜, 边亚倩, 等. 基于系统中药学的丹参活血化瘀功效标志物研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3259-3265.
- [29] 徐勤芳. 三阴交穴位注射丹参注射液治疗原发性痛经 30 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 224-226.
- [30] 苑庆芬, 赵海龙. 丹参酮治疗原发性痛经 54 例临床分析 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(8): 710.
- [31] 徐宁阳, 王群, 刘悦, 等. 基于数据挖掘和网络药理学分析《中国药典》治疗心悸药物配伍规律及其作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(6): 1045-1056.
- [32] 习贤宝, 焦敏, 郭红珍, 等. 丹参注射液安眠穴注射治疗顽固性失眠 56 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(9): 62-63.
- [33] 吴新龙. 丹参注射液直流电离子导入治疗颈性失眠 50 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(2): 21.
- [34] 董帅, 王辉, 谢治深. 丹参功用本草考证及现代药理认识 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 152-155.
- [35] 刘冬, 高明堂, 吴勇杰, 等. 丹参颗粒剂对实验性缺血心肌的保护作用和对凝血系统的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 43-47.
- [36] 李强, 曹陈军, 陈奕, 等. 对丹参素药理作用的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(10): 16-18.
- [37] 张敏敏, 程素盼, 赵志国, 等. UPLC-DPPH-PAD-ESI-TOF/MS 在线联用技术快速筛选丹参中的抗氧化成分 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2908-2913.
- [38] Maione F, De Feo V, Caiazza E, *et al.* Tanshinone II_A, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1236-1242.
- [39] 瞿珍清, 林秀琴, 何显荣, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者冠状动脉血流动力学的影响探析 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(6): 16-17.
- [40] 王红辉, 刘新灿. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对冠心病心衰炎症因子及 BNP 的影响 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(24): 89-90.
- [41] 刘振杰, 史志龙, 王伽伯, 等. 基于化学指纹图谱和抗血小板聚集效价的丹参质量评价 [J]. 分析化学, 2017, 45(5): 693-699.
- [42] 郭爽, 侯冉冉, 李秋, 等. 丹参地上部分丹酚酸 A 的抗炎活性及对 p38MAPK 通路的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2020(8): 119-123.
- [43] 张坤, 陈纪宝, 秦丽, 等. 丹参抗炎分子靶点的计算机虚拟筛选和抗炎实验研究 [J]. 上海医学, 2015, 38(11): 835-838.
- [44] Jang S I, Kim H J, Kim Y J, *et al.* Tanshinone II_A inhibits LPS-induced NF-kappaB activation in RAW 264.7 cells: Possible involvement of the NIK-IKK, ERK1/2, p38 and JNK pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542(1/2/3): 1-7.
- [45] 李园园, 刘佳, 梁悦, 等. 丹参水溶性成分的抗炎作用 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2020(13): 132-134.
- [46] 李惟滔, 赵明明, 陶玉璞, 等. 基于网络药理学的丹参活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(12): 1409-1412.
- [47] 李红莲, 周桔, 林华, 等. 丹酚酸 B 通过抗炎、抗氧化和促进自噬减轻慢性肾小球肾炎的肾功能损伤 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 34-38.
- [48] 裴丽丽, 孙贵才, 王弟. 丹酚酸 B 抑制骨髓间充质干细胞氧化损伤及促进分化为心肌样细胞 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(7): 1032-1036.
- [49] Wu Z M, Wen T, Tan Y F, *et al.* Effects of salvianolic acid a on oxidative stress and liver injury induced by carbon tetrachloride in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(2): 115-120.
- [50] 徐春阳. 丹酚酸 A 对糖尿病周围神经病变的保护作用及机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2019.
- [51] 丛莲莹, 于航. 丹参素对 H₂O₂ 诱导的血管内皮细胞氧化损伤保护研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(31): 136-137.
- [52] 孙宁远, 朱雪林, 陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 201-208.
- [53] 张笑菲, 高卓维, 吕志平, 等. 丹参酮 II_A 抑制肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(28): 86-89.
- [54] Arino T, Tanonaka K, Kawahara Y, *et al.* Effects of tanshinone VI on phosphorylation of ERK and Akt in isolated cardiomyocytes and cardiac fibroblasts [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 580(3): 298-305.
- [55] 吴雄健, 郑虹. 丹酚酸 A 对肝纤维化大鼠 TGF-β1/Smad 信号通路的影响 [J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(11): 1088-1092.
- [56] He Y, Lu R R, Wu J B, *et al.* Salvianolic acid B attenuates epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis rats through activating Sirt1-mediated autophagy [J].

- Biomedicine Pharmacother, 2020, 128: 110241.
- [57] 温文浩, 侯雪楠, 崔赛男, 等. 丹参酮 II_A 通过自噬诱导肺癌 A549 细胞周期阻滞的作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 539-545.
- [58] 李光慧, 王利苹, 赵贝, 等. 隐丹参酮抗肿瘤活性与逆转化疗耐药作用的研究进展 [J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(2): 152-156.
- [59] 楼招欢, 夏榕蔓, 李晓娟, 等. 丹参二萜醌活化 ERS 介导的凋亡通路抗肿瘤作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4900-4907.
- [60] 彭渊, 马园园, 黄恺, 等. 丹参抑制 NLRP3 炎症小体减轻胆汁淤积性肝损伤 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 66-70.
- [61] Weng Y S, Kuo W W, Lin Y M, *et al.* Danshen mediates through estrogen receptors to activate Akt and inhibit apoptosis effect of Leu27IGF-II-induced IGF-II receptor signaling activation in cardiomyoblasts [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56: 28-39.
- [62] 万磊, 陈青松, 周壮, 等. 丹酚酸 B 通过调控 SIRT1/NF- κ B/p53 通路减轻缺氧/复氧诱导的大鼠肝细胞损伤 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 680-685.
- [63] Song Y H, Liu Q, Lv Z P, *et al.* Protection of a polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza*, a Chinese medicinal herb, against immunological liver injury in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2008, 43(2): 170-175.
- [64] 刘铁军, 张树波, 蔺杰, 等. 不同剂量丹参酮 II_A 对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(6): 805-808.
- [65] 任德成, 杜冠华, 张均田. 总丹酚酸对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 275-277.
- [66] 王靖, 甄江涛, 田志辉, 等. 丹参多酚酸对大鼠缺血心肌线粒体酶的影响 [J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(3): 295-298.
- [67] 霍铭, 杨子华. 不同产地丹参药材中丹参酮 II_A 与丹酚酸 B 的含量测定 [J]. 中国处方药, 2020, 18(10): 38-39.
- [68] 李思谦, 章顺楠, 张凤莲, 等. 不同工艺条件下丹酚酸 B 降解过程中产物变化规律研究 [J]. 中药材, 2020, 43(4): 903-909.
- [69] 李思谦, 章顺楠, 周立红, 等. 丹参中酚酸类成分及在水溶液中降解转化研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 109-117.
- [70] 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.
- [71] 黄伦, 何江涛, 周利娟. 唇形科农药活性及其成分研究进展 [J]. 农药, 2016, 55(9): 631-637.
- [72] 张宝宝, 聂诗琪, 梁敬钰, 等. 鼠尾草属植物的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 海峡药学, 2014, 26(11): 1-5.
- [73] 李珊珊, 吴维坚, 杨敏, 等. 南欧丹参、丹参及滇丹参的比较 [J]. 黑龙江农业科学, 2018(7): 127-129.
- [74] 杨贵雅, 薛紫鲸, 张丹, 等. 基于指纹图谱和多成分含量测定的丹参药材皮部和木部化学成分比较研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5328-5335.
- [75] Zeng H T, Su S L, Xiang X, *et al.* Comparative analysis of the major chemical constituents in *Salvia miltiorrhiza* roots, stems, leaves and flowers during different growth periods by UPLC-TQ-MS/MS and HPLC-ELSD methods [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): E771.
- [76] 张玲, 王丽英, 夏作理. 白花丹参和紫花丹参中微量元素含量分析比较 [J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(6): 28-30.
- [77] 严永清, 吴建新. 药物的苦味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. 现代应用药学, 1987, 4(5): 12-15.
- [78] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [79] 陈晨. 唇形科中药物质成分与药性的相关性研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [80] 陈嘉慧, 张雅心, 刘孟华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的丹参水提液全成分分析 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 1-9.
- [81] 张亦琳, 延永, 王茜, 等. 基于高分辨质谱-灰色关联度分析的丹参质量评价研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(3): 238-243.
- [82] 陈旭, 周涛, 黄志芳, 等. 新鲜丹参中酚酸成分的含量测定及其多酚氧化酶对含量的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1148-1154.
- [83] 曾慧婷, 沙秀秀, 朱邵晴, 等. 丹参及丹参茎叶水提物 UPLC 指纹图谱研究与丹酚酸类成分定量分析 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 602-609.
- [84] 陈天玲, 毕昌琼, 肖雪, 等. 贵州松桃产丹参水溶性成分指纹图谱及多指标成分同时定量研究 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 536-539.
- [85] 李志东. HPLC 同时测定新泰不同区域丹参药材中 8 种成分的含量 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(3): 211-215.
- [86] 管小军, 厉君, 黄娜娜, 等. HPLC 同时测定紫丹参药材中 8 种成分含量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(9): 82-86.
- [87] 窦锦明, 王振华, 徐楠, 等. 山东道地药材丹参脂溶性成分指纹图谱及多指标成分同时定量研究 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(8): 736-738.
- [88] 应雨棋, 张洋洋, 虞立, 等. 基于 LS-SVM 模型的丹参有效成分超声提取工艺优化 [J]. 中药材, 2020, 43(4): 936-941.
- [89] 李慧芬, 宋梦晗, 崔伟亮, 等. 一测多评法测定丹参酒

- 炙前后 4 种丹参酮类成分的含量 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(5): 416-419.
- [90] 张敏敏, 赵志国, 刘伟, 等. HPLC-DAD 法同时测定三种来源丹参饮片中水溶性和脂溶性成分 [J]. 山东科学, 2019, 32(6): 20-25.
- [91] 金文芳, 张阿玉, 孙云鹏, 等. 古城丹参重金属 ICP-MS 及主成分分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(6): 34-37.
- [92] 房信胜, 谭晓梅. 大孔吸附树脂纯化丹参总酚酸的定性定量分析 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(17): 1331-1334.
- [93] 周立红, 周梦鸽, 齐敏超, 等. 丹参提取工艺过程中糖类成分变化趋势 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(6): 1056-1060.
- [94] 蔡鹏, 常相伟, 朱琼. 电感耦合等离子体-原子发射光谱法测定不同产地丹参中微量元素 [J]. 中国药业, 2020, 29(1): 51-54.
- [95] 刘洋, 石任兵, 刘斌, 等. 口服丹参饮片煎液大鼠体液化学成分变化研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(11): 768-771.
- [96] 冯颖, 欧阳慧子, 何俊. LC-MS/MS 法测定大鼠血浆中 3 种丹参酮浓度及药动学研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 32-34.
- [97] Liu Y, Li X R, Li Y H, *et al.* Simultaneous determination of danshensu, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone II_A, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-mass spectrometry and the application to pharmacokinetics in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 698-704.
- [98] 王小平, 刘峰, 杨东华, 等. HPLC-MS 法测定大鼠注射丹红注射液后血浆中 3 种酚酸类成分 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 275-278.
- [99] 王哲义, 孙恽泽, 刘碧原, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨丹参治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 344-355.
- [100] 霍苏, 崔鹤蓉, 顾昱昊, 等. 基于网络药理学探究丹参治疗慢性肝炎的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 2992-2998.
- [101] 赵昱东, 夏雨, 邝高艳, 等. 基于网络药理学和生物信息学研究丹参治疗骨关节炎的分子机制 [J]. 成都医学院学报, 2021, 16(5): 549-556.
- [102] 陈红旋, 胡敬宝, 张琳琳, 等. 基于网络药理学的丹参治疗肝硬化的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 3968-3977.

[责任编辑 崔艳丽]