

丹红化瘀口服液药理作用及机制的研究进展

李 鹏^{1,2}, 林 娟², 唐 萍¹, 林宝琴^{1*}

1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

2. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

摘 要: 丹红化瘀口服液是血府逐瘀汤的加减方, 具有活血化瘀、行气通络的功效。临床上, 丹红化瘀口服液主要用于气滞血瘀引起的视物模糊不清、突然不见症、视网膜中央静脉阻塞症的吸收期见上述证候者。研究发现丹红化瘀口服液还具有多种作用如抑制血栓形成, 延缓糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病和糖尿病心肌病的进展, 以及促进糖尿病黄斑水肿消退等。通过分析并总结丹红化瘀口服液的药理作用及作用机制的研究, 为其临床合理应用提供参考。

关键词: 丹红化瘀口服液; 血栓; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病肾病; 糖尿病心肌病; 糖尿病黄斑水肿

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)06-1616-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.002

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of Danhong Huayu Oral Liquid

LI Peng^{1,2}, LIN Juan², TANG Ping¹, LIN Bao-qin¹

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

Abstract: Danhong Huayu Oral Liquid (丹红化瘀口服液) is the addition and subtraction of Xuefu Zhuyu Decoction (血府逐瘀汤), and it has the activities of promoting blood circulation to remove blood stasis and promoting *qi* circulation to remove meridian obstruction. In clinic, Danhong Huayu Oral Liquid is mainly used for blurred vision and sudden blindness caused by *qi* stagnation and blood stasis, and central retinal vein occlusion, and so on. Many studies have shown that Danhong Huayu Oral Liquid also has a variety of effects such as inhibition of thrombosis, delaying the progress of diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, and promoting the regression of diabetic macular edema. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of Danhong Huayu Oral Liquid were reviewed in this paper, which provide a reference for reasonable use of Danhong Huayu Oral Liquid in clinic.

Key words: Danhong Huayu Oral Liquid; thrombosis; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; diabetic cardiomyopathy; diabetic macular edema

丹红化瘀口服液是血府逐瘀汤的加减方, 由丹参、当归、川芎、桃仁、红花、柴胡和枳壳 7 味中药组成, 质量分数分别为 29%、11.5%、15%、11.5%、11.5%、11.5%、10%^[1]。方中丹参活血祛瘀、清心除烦、凉血消痈, 重用而为君药; 川芎活血行气, 桃仁活血祛瘀, 红花活血散瘀止痛, 当归补血活血, 4 者合用助君药活血化瘀, 共为臣药; 疏肝解郁之柴胡与理气宽中之枳壳同为佐使药, 柴胡性升散, 枳壳下气, 一升一降, 调畅气机, 则气行血畅、瘀滞得

散^[2]。因此, 丹红化瘀口服液具有活血化瘀、行气通络的功效。

丹红化瘀口服液临床上主要用于气滞血瘀引起的视物模糊不清、突然不见症和视网膜中央静脉阻塞症 (central retinal vein occlusion, CRVO) 的吸收期见上述证候者。通过多年的一系列研究发现, 丹红化瘀口服液对血栓^[3]以及糖尿病并发症如糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)^[4]、糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)^[5]、糖尿病心肌病^[6]

收稿日期: 2021-11-15

基金项目: 广州市科技计划项目 (202002030108)

作者简介: 李 鹏, 男, 博士, 研究方向为新药研发。E-mail: 1554148518@qq.com

*通信作者: 林宝琴, 女, 博士, 教授, 研究方向为新药研发。E-mail: linbqcpu@126.com

和糖尿病黄斑水肿^[7]具有治疗作用。

CRVO 和 DR 主要眼底表现为视网膜静脉出血、水肿和渗出。中医学认为 CRVO 和 DR 属于“暴盲”或“视瞻昏渺”范畴。其病机多为气滞血瘀、血不循经、泛滥络外。临床中常用活血化瘀药配伍疏肝理气药治疗。糖尿病黄斑水肿眼底表现为出血、水肿和渗出。中医认为其病因在于气血津液运行不畅^[8]，血津同源互相渗灌，渗出脉外的离经之血也成为瘀血，“瘀血化水，亦发水肿”^[9]。故治疗上要注意气机流畅，气水同治，可采用活血化瘀、行气利水治法。DN 是糖尿病引起的微血管病变而导致的，肾脏毛细血管发生了严重的损害，导致滤过功能出现进行性下降。糖尿病心肌病是由心肌内微血管病变引起。可采用活血化瘀中药改善局部血液微循环从而保护微血管。深静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT）属于中医血瘀证“脉痹”的范畴，为气机不畅、气滞血瘀所致血栓属于“血瘀”“股肿”“肿胀”和“热结蓄血”范畴，病理因素有“湿”“热”“瘀”，络脉血凝湿阻是主要病机。按中医证型，血栓分血瘀湿重型和湿热下注型，因而以活血化瘀和清热利湿为主要治疗方法。DVT、DN 和糖尿病心肌病等血管内瘀血和 DR、CRVO 和糖尿病黄斑水肿等溢出血管外的瘀血（离经之血）都可以采用活血化瘀治法来治疗。丹红化瘀口服液具有活血化瘀和行气通络的功效，因此，其对 2 种瘀血都有很好的治疗作用。本文综述了近年来丹红化瘀口服液的药理作用、机制及临床应用的研究进展，以望有助于拓展丹红化瘀口服液的临床用途。

1 对 CRVO 的作用及机制

1.1 抗 CRVO 作用

视网膜静脉阻塞（retinal vein occlusion, RVO）是继 DR 后第 2 常见引起视力丧失的视网膜血管性疾病。目前认为，视网膜静脉内血栓的形成以及继发性血管内皮细胞增生和慢性炎症反应所引起的视网膜静脉回流受阻是 RVO 的主要发病原因。

根据阻塞血管的部位，RVO 可分 CRVO 和视网膜分支静脉阻塞，其中 CRVO 更为多见。CRVO 主要表现为视网膜静脉出血、水肿和渗出。该病发病急、病程较长、视力损害严重，影响患者生活质量。CRVO 为丹红化瘀口服液的临床适应证。丹红化瘀口服液单独治疗可以显著改善 CRVO 患者出血问题，增加静脉充盈和提高视力，总有效率为 82.7%^[10]~89.4%^[11-12]。丹红化瘀口服液联合激光治

疗、尿激酶、低分子右旋糖酐和阿司匹林，可以吸收眼底的出血和改善静脉充盈，提高 CRVO 患者视力，使治疗有效率从对照组的 79.4% 提高到 94.1%^[13]。丹红化瘀口服液联合卵磷脂络合碘显著降低搏动指数、阻力指数、舒张末期血流速度和收缩峰值血流速度，明显改善 CRVO 患者眼部血流动力学指标，改善眼部微循环，从而使治疗有效率从 75.0% 提高到 94.3%^[14]。

1.2 抗 CRVO 作用机制

丹红化瘀口服液可通过降低患者血清单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子 1（intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）水平^[14]，缓解炎症损伤、降低黄斑水肿，改善患者视力。丹红化瘀口服液也能通过显著降低血清血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）水平^[13]抑制新生血管的形成，减少血管破裂造成的出血，来提高患者视力。

2 抑制血栓形成的作用及机制

2.1 抗血栓作用

丹红化瘀口服液显著延长毛细管法检测新西兰兔的凝血时间和断尾法检测昆明小鼠的出血时间。丹红化瘀口服液显著抑制完全结扎法诱导大鼠下腔静脉血栓、大鼠动-静脉旁路血栓和 FeCl₃ 诱导大鼠颈动脉血栓形成，等效临床剂量下对 3 类血栓形成的抑制率分别为 75.1%、46.8%、39.5%^[3]。丹红化瘀口服液 3.2 mL/kg 能够使下腔静脉狭窄法造模 1、3、7 d 诱导的 DVT 大鼠的栓质量分别降低 37%、37%、44%^[15]。

2.2 抗 DVT 作用机制

通过下腔静脉狭窄法（IVC-stenosis）诱导大鼠 DVT 的研究发现，丹红化瘀口服液对造模 1 d 的大鼠的凝血 4 项、红细胞和血小板数量、腺苷二磷酸（adenosine diphosphate, ADP）诱导的血小板聚集率和全血黏度没有影响，对组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1 没有影响^[1,16-17]。因此，丹红化瘀口服液并非通过影响血液循环系统而抑制静脉血栓形成。

进一步研究发现，同模型组相比，丹红化瘀口服液 3.2 mL/kg 可降低大鼠血栓内浸润的中性粒细胞和单核细胞数量分别达 51%、64%，丹红化瘀口服液 1.6 mL/kg 可使静脉壁内渗出的中性粒细胞和

单核细胞数量分别降低 35%、37%^[17]。而且,丹红化瘀口服液显著降低血清 TNF- α 及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平,下调病灶部位组织因子 (focal site tissue factor, TF) 的蛋白表达水平^[1,17]。因此,丹红化瘀口服液很可能通过改善静脉内皮炎症反应而发挥抑制 DVT 的作用。

Liu 等^[17-18]以优化的狭窄法诱导下腔静脉血栓形成大鼠模型作为研究对象,发现丹红化瘀口服液

上调静脉内皮细胞沉默信息调节因子 1 (sirtuin-1, SIRT1) 蛋白和 mRNA 表达水平,同时下调乙酰化核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和磷酸化 NF- κ B p65 蛋白的表达水平。而且, SIRT1 选择性抑制剂 EX527 显著逆转丹红化瘀口服液的上述作用。因此,推测丹红化瘀口服液通过上调 SIRT1,抑制 NF- κ B,负向调节炎症反应,从而干预早期 DVT,见图 1。

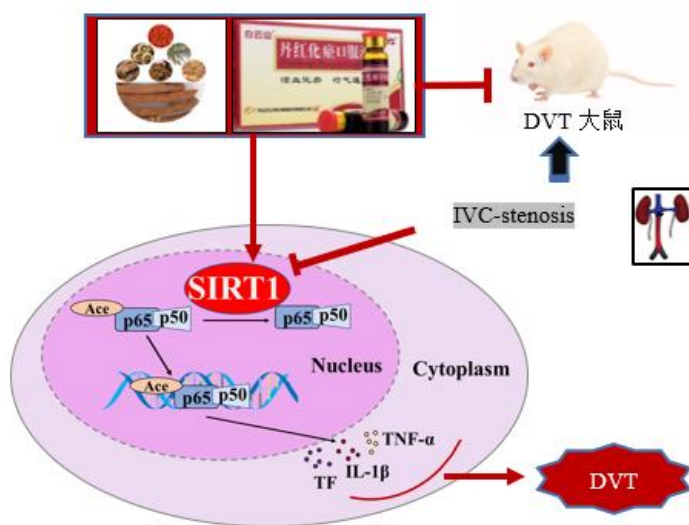


图 1 丹红化瘀口服液抗 DVT 作用机制

Fig. 1 Anti-DVT mechanism of Danhong Huayu Oral Liquid

3 延缓 DR 进展的作用及机制

3.1 对 DR 的防治作用

DR 是糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一,是造成糖尿病患者失明的主要原因^[19]。视网膜新生血管形成与血-视网膜屏障破坏是 DR 的主要临床特征。丹红化瘀口服液单独使用有助于 DR 患者恢复视力和改善眼底病变,有效率达 82.8%~87.5%^[4,20]。在西医常规治疗 (口服羟苯磺酸钙胶囊和胰激肽原酶肠溶片) 的基础上加用丹红化瘀口服液治疗非增殖性 DR 患者,能提高视力,减轻黄斑水肿,改善眼底循环障碍^[21]。丹红化瘀口服液联合和血明目片的治疗组总有效率为 92.2%,显著高于和血明目片对照组的 72.2%^[22]。

动物实验研究也发现,丹红化瘀口服液单独使用延缓链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠 DR^[23],联合二甲双胍显著防治 Zucker 糖尿病肥胖 (zucker diabetic fatty, ZDF) 大鼠的 DR^[24],显著改善视网膜功能和视网膜病理形态,改善视网

膜水肿,减少视网膜新生血管生成。联合胰岛素用药具有协同作用,平稳降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠的血糖,并且减少大鼠产生胰岛素耐受性。丹红化瘀口服液单独使用和联合二甲双胍用药均能显著降低 ZDF 大鼠的血糖和调节血脂,并且联合用药降糖效果更明显。

3.2 防治 DR 的作用机制

丹红化瘀口服液可以降低 DR 患者血清 VEGF、bFGF 水平^[5],降低血管生成素蛋白 3 与血管紧张素 2 水平,提高血管生成素蛋白 4 与血管紧张素 1 水平^[21]。丹红化瘀口服液使 STZ 诱导的糖尿病大鼠血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活力分别提高 19.11%、545.28%,降低一氧化氮、VEGF 和 ICAM-1 水平、血-视网膜屏障通透性、一氧化氮合酶和 VEGF 蛋白表达^[25]。丹红化瘀口服液含药血清提高高糖诱导的内皮细胞增殖能力和迁移能力,降低细胞凋亡率和新生血管化,提高细胞

上清液 SOD 和 GSH-Px 活力,降低细胞上清液丙二醛含量以及细胞内活性氧自由基水平,下调 NF- κ B、ICAM-1、低氧诱导因子-1 α 、VEGF、血管内皮细胞生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 和 VEGFR2 蛋白表达^[26]。可见,丹红化瘀口服液能通过抗氧化和抗炎活性,保护内皮细胞和抑制新生血管生成,从而延缓 DR 进展。

丹红化瘀口服液降低 DR 患者全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞沉降率和纤维蛋白原^[22]。丹红化瘀口服液或联合二甲双胍用药可以不同程度地降低 ZDF 大鼠空腹血糖和糖化血红蛋白水平,降低低密度脂蛋白和三酰甘油水平,降低血管性血友病因子、ICAM-1、丙二醛的水平,减小血小板体积和血小板压积,降低 ADP 诱导的血小板聚集率,减小全血粘度^[24]。因此,丹红化瘀口服液可通过改善糖脂代谢紊乱,减少血管内皮损伤和改善血小板形态和聚集功能,改善血液流变学而发挥防治 DR 的作用。

4 延缓 DN 进展的作用及机制

钟春梅等^[5]发现丹红化瘀口服液联合胰岛素用药比 2 者单独用药更能显著降低 STZ 诱导糖尿病大鼠的空腹血糖、24 h 饮水量、摄食量和尿量,降低血清尿素与尿素/肌酐比,肾脏质量指数和改善肾组织病理损伤,同时提高血清 Na⁺与 Cl⁻水平。秦文敏等^[27]也发现丹红化瘀口服液组大鼠空腹血糖、三酰甘油、胆固醇、尿素、肌酐和 4 h 尿蛋白水平显著低于 DN 模型组,一氧化氮和 SOD 水平显著高于模型组,肾脏组织转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) mRNA 表达显著高于 DN 模型组。因此,丹红化瘀口服液具有保护糖尿病大鼠肾脏作用,其作用机制可能与抗氧化应激和调节肾脏 TGF- β 1、p38 MAPK 及 Caspase-3 mRNA 表达水平有关。

5 保护糖尿病大鼠心肌功能

丹红化瘀口服液联合胰岛素显著减低心脏质量指数,血清乳酸脱氢酶、门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶等多个指标,并对心肌和胰腺的组织病理学均有明显改善作用。此外,丹红化瘀口服液与胰岛素联合用药比单独使用胰岛素更明显降低心脏质量指数^[6],其原因可能为联合用药改善胰岛

素抵抗等不良反应;联合用药能更显著保护胰岛组织;联合用药能稳定降糖。

6 促进糖尿病黄斑水肿消退

糖尿病黄斑水肿患者进行激光全视网膜光凝后,丹红化瘀口服液联合雷珠单抗注射液玻璃体腔内缓慢注射视力改善情况、最佳矫正视力、黄斑中央视网膜厚度和黄斑水肿消退率等指标均显著优于单独用雷珠单抗对照组^[7],说明丹红化瘀口服液具有治疗糖尿病黄斑水肿的作用。

7 结语与展望

综述了丹红化瘀口服液的药理作用及其作用机制,发现丹红化瘀口服液对血栓和多种糖尿病并发症具有明显改善作用,这与其抗炎与抗氧化应激等活性密切相关。丹红化瘀口服液作为一种复方中药制剂,可通过多组分、多靶点、多通路治疗疾病。但目前对于丹红化瘀口服液的药理研究主要集中于复方的整体研究,对于复方中的有效成分及各成分之间相互作用的认知并不充分,因而未能系统地解释丹红化瘀口服液治疗病症的具体机制。因此,在日后的研究中,研究者们可着重于与丹红化瘀口服液适应症相关靶点和通路的生物分子研究,同时运用现代先进技术对丹红化瘀口服液的药理作用机制进行多组分、多靶点和多通路的研究。这将有利于进一步拓宽其临床适应症,同时对于揭示复方中药的配伍规律和相关品种的药物研发也有着重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang Z Y, Hu L Y, Chen W P, et al. Danhong Huayu Koufuye prevents deep vein thrombosis through anti-inflammation in rats [J]. *J Surg Res*, 2016, 201(2): 340-347.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 77, 157, 290, 293.
- [3] 胡路云, 包芷君, 刘涵, 等. 丹红化瘀口服液抗血栓形成作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10): 104-108.
- [4] 朱惠明, 江玉, 李玲, 等. 丹红化瘀口服液治疗单纯型糖尿病视网膜病变 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17): 320-323.
- [5] 钟春梅, 马燕, 王延东, 等. 丹红化瘀口服液联合胰岛素对早期糖尿病肾病的防治作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2013, 44(6): 568-572.
- [6] 林宝琴, 钟春梅, 林俊粒, 等. 丹红化瘀口服液联合胰岛素对早期糖尿病大鼠心肌病的影响 [J]. *中药材*, 2014, 37(7): 1218-1221.

- [7] 闻铁柱, 王鹏. 雷珠单抗、丹红化瘀口服液联合激光治疗糖尿病黄斑水肿疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 644-647.
- [8] 李佳, 王兴荣, 张有花. 糖尿病黄斑水肿的中西医治疗新进展 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(11): 1185-1188.
- [9] 王咪咪, 李林. 唐容川医学全书 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 73.
- [10] 张春雨, 刘子琦, 胡宝荣. 丹红化瘀口服液治疗眼底出血 86 例 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(6): 509.
- [11] 王峰, 杨志艳, 苏颖, 等. 丹红化瘀口服液治疗视网膜静脉阻塞临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3): 178.
- [12] 李文强, 梁栋, 彭娟. 视网膜静脉阻塞的中医药治疗 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(5): 1406-1409.
- [13] 贾洪亮, 万琦. 丹红化瘀口服液联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞临床研究 [J]. 河南中医, 2015, 35(8): 1897-1899.
- [14] 李海威, 靖鹏举, 孙晓萍, 等. 丹红化瘀口服液联合卵磷脂络合碘治疗视网膜静脉阻塞的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 655-658.
- [15] 刘涵. 丹红化瘀口服液调控 Sirtuin 1 抑制炎症干预深静脉血栓形成 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [16] Liu H, Li P, Liu J, *et al.* Data for DHK effect on thrombus weight, blood coagulation, blood cell counts and whole blood viscosity in deep vein thrombosis rats [J]. *Data Brief*, 2019, 26: 104410.
- [17] Liu H, Li P, Lin J, *et al.* Danhong Huayu Koufuye prevents venous thrombosis through antiinflammation via Sirtuin 1/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111975.
- [18] Liu H, Lu Z Q, Lin B Q, *et al.* Inferior vena cava stenosis-induced deep vein thrombosis is influenced by multiple factors in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110270.
- [19] Cheung N, Mitchell P, Wong T Y. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
- [20] 柴键. 丹红化瘀口服液和密蒙花对糖尿病视网膜病变的防治效果比较 [J]. 河北医药, 2016, 38(7): 1034-1036.
- [21] 孙建国, 张玉明, 王芳芳. 丹红化瘀口服液对非增生性糖尿病视网膜病变血管生成的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 170-174.
- [22] 王梅. 和血明目片联合丹红化瘀口服液对糖尿病视网膜病变出血的临床观察 [J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 876-877.
- [23] Lin B Q, Zhou J Y, Ma Y, *et al.* Preventive effect of Danhong Huayu koufuye on diabetic retinopathy in rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(6): 599-604.
- [24] Chen W P, Wang Y D, Ma Y, *et al.* Danhong Huayu Koufuye combined with metformin attenuated diabetic retinopathy in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(6): 1094-1100.
- [25] Chen W P, Yao X L, Zhou C H, *et al.* Danhong Huayu koufuye prevents diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats via antioxidation and anti-inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3059763.
- [26] Zhang Z Y, Chen W P, Wang Y D, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of DHK-medicated serum on high glucose-induced injury in endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7745-7751.
- [27] 秦文敏, 周彩虹, 杨克让. 丹红化瘀口服液对糖尿病肾病大鼠的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(9): 2114-2117.

[责任编辑 崔艳丽]