

丹参及其制剂治疗冠心病的药理及机制研究新进展

杨荣来^{1,2},王凤荣²

(1 辽宁中医药大学第一临床学院,辽宁 沈阳 110847;2 辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:传统中药丹参及其制剂在临床应用范围广泛,对于冠心病(coronary heart disease,CHD)有良好疗效,其脂溶性成分丹参酮ⅡA具有抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、抗心肌纤维化和抑制心肌肥厚等作用,通过作用于Toll样受体/核转录因子- κ B(toll like receptor 4/nuclear transcription factor- κ B,TLR/NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)/NF- κ B、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)、雷帕霉素靶蛋白/内皮型一氧化氮合酶(mammalian target of rapamycin/endothelial nitric oxide synthase,mTOR/eNOS)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)/Smad2/3、应激激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase,SAPK)/MAPK、胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)/核转录因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2,Nrf2)、胱抑素C/Wnt(cystatin C/Wnt,Cys-C/Wnt)等信号转导通路发挥效应;隐丹参酮通过抑制炎症介质预防早期冠脉粥样硬化。水溶性成分丹酚酸A通过调节PI3K/Akt、丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase,GSK-3 β)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)和ERK1/2等通路抑制心肌细胞凋亡,降低炎症水平,改善心肌梗死;丹酚酸B通过抑制TLR4和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)炎症体表达减轻心肌损伤;丹参素通过抑制Janus酪氨酸蛋白激酶(janus tyrosine protein kinase,JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transduction and transcriptional activator,STAT)信号通路改善微循环、抗炎抗氧化、抗内皮损伤和抗血小板聚集。丹参水溶性成分制剂的主要靶点有前列腺素-内过氧化物合酶(prostaglandin-endoperoxidase synthase 2,PTGS2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-3)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9,MMP9)、MAPKs、TLR4、JUN、STAT3、TLR/NF- κ B、PI3K/Akt、JAK2/STAT3和Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等,具有抗炎、改善血液流变性、保护血管内皮、抗血小板聚集等药理作用;复方丹参滴丸具有扩张冠脉、减少心肌耗氧、增加冠脉流量、增强心肌收缩等作用,还具备用量小、不良反应少,对胃肠刺激小等优点;冠心病片治疗CHD的靶点包括核受体共激活因子2(nuclear receptor coactivator 2,NCOA2)、一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2,NOS2)等,主要调控PI3K/Akt、白细胞介素-17(interleukin-17,IL-17)、低氧诱导因子-1(hypoxic inducible factor-1,HIF-1)等通路;新加丹参饮具有扩张冠脉、增加血流量、改善微循环等作用;冠心丹参方的主要药理活性在于增加冠脉血流量,降低心肌耗氧,从而改善心肌缺血,提高心功能。

关键词:丹参;丹参制剂;冠心病;药理研究;作用机制;研究进展

中图分类号:R259.414

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)11-0164-06

New Progress on Pharmacological Research and Mechanism of Danshen(*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) and Its Preparations in Treatment of Coronary Heart Disease

YANG Ronglai^{1,2},WANG Fengrong²

(1. The First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Danshen(*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) and its preparations have been widely used in clinical practice, which have good curative effect on coronary heart disease(CHD). The fat-soluble component tanshinone IIA in Danshen(*Salviae*

基金项目:国家自然科学基金项目(81874415);国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作项目(国中医药办医政发[2018]3号);辽宁省中医药临床重点学(专)科服务能力建设项目(LNZYXZK201908)

作者简介:杨荣来(1984-),男,辽宁瓦房店人,博士在读,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。

通讯作者:王凤荣(1962-),女,辽宁沈阳人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail:wfr925@126.com。

ae *Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) can play the roles of anti - atherosclerosis, anti - myocardial ischemia, anti - myocardial fibrosis and myocardial hypertrophy inhibition, and it exerts effects through different signal transduction pathways[Toll - like receptor 4/nuclear transcription factor - κ B (TLR/NF - κ B), mitogen - activated protein kinase (MAPK)/NF - κ B, phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), mammalian target of rapamycin/endothelial nitric oxide synthase (mTOR/eNOS), transforming growth factor - β 1 (TGF - β 1)/Smad2/3, stress - activated protein kinase (SAPK)/MAPK, extracellular regulated protein kinases (ERK)/nuclear factor erythroid - 2 - related factor 2 (Nrf2), cystatin C (CYSC)/Wnt]. Cryptotanshinone can prevent early coronary atherosclerosis by inhibiting inflammatory mediators. Salvianolic acid A, a water - soluble component, can inhibit myocardial cells apoptosis, reduce inflammation and improve myocardial infarction by regulating PI3K/Akt, serine/threonine kinase (GSK - 3 β), c - Jun N - terminal kinase (JNK) and ERK1/2 pathways. Salvianolic acid B can alleviate myocardial injury by inhibiting the expressions of TLR4 and nucleotide - binding oligomerization domain - like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome. Tanshinol can improve microcirculation, anti - inflammation, anti - oxidation, anti - endothelial injury and anti - platelet aggregation by inhibiting Janus tyrosine protein kinase (JAK)/signal transduction and transcriptional activator (STAT) signaling pathways. The main targets of Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) water - soluble preparations include prostaglandin - endoperoxidase synthase 2 (PTGS2), cysteine proteinase - 3 (Caspase - 3), epidermal growth factor receptor (EGFR), matrix metalloproteinase - 9 (MMP9), MAPKs, TLR4, JUN, STAT3, TLR/NF - κ B, PI3K/ Akt, JAK2/STAT3 and Nrf2/heme oxygenase - 1 (HO - 1), etc., which can play the roles of anti - inflammation, hemorrheology and pharmacological improvement (protection of vascular endothelium, anti - platelet aggregation). Compound Danshen Dropping Pill (复方丹参滴丸) can dilate coronary artery, reduce myocardial oxygen consumption, increase coronary artery flow and enhance myocardial contraction, with small dosage, few adverse reactions and mild gastrointestinal irritation. The therapeutic targets of Guanxinning Tablet (冠心宁片) for coronary heart disease include nuclear receptor coactivator 2 (NCOA2) and nitric oxide synthase 2 (NOS2), etc., which mainly regulate PI3K/Akt, interleukin - 17 (IL - 17) and hypoxic inducible factor - 1 (HIF - 1) pathways. Xinjia Danshen Decoction (新加丹参饮) can dilate coronary artery, increase blood flow and improve microcirculation. The main pharmacological activity of Guanxin Danshen Decoction (冠心丹参方) is to increase coronary blood flow and reduce myocardial oxygen consumption, thus improving myocardial ischemia and cardiac function.

Keywords: Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*); Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) preparation; coronary heart disease; pharmacological research; mechanism of action; research progress

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是因冠脉供氧供血不足进而导致心肌坏死的心脏疾病, 目前仍在全球范围广泛流行, 其危害性仅次于恶性肿瘤, 对全人类健康和公共卫生事业均产生严重威胁, 围绕 CHD 的各类研究一直在拓展、创新^[1-2]。CHD 患者存在冠脉管腔狭窄或堵塞的情况, 心肌血流灌注量不足也使得这类患者常存在更多的临床症状, 因此除 CHD 本身外, 其可能伴随的心律失常、动脉粥样硬化、心肌缺血、急性冠脉综合征、心绞痛、心衰和左心肥厚等问题同样不可忽视^[1,3-4]。随着民族意识不断觉醒, 科研水平不断提高, 中医药在医疗领域的地位也变得举足轻重, 中药在心血管疾病中的应用范围正在不断被扩大与细化。丹参首载于《神农本草经》, 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 《本草纲目》称其“活血, 通心包络”, 《神农本草经》载丹参“主心腹邪气, 肠鸣幽幽如走水, 寒热积聚, 破瘕除瘕”^[5]。丹参作为我国治疗心血管疾病的传统中药材已有逾两千年历史, 其味苦微寒, 具有活血通经、凉血消痈、养血安神、祛瘀止痛等功效, 常用于治疗胸痹心痛、脘腹胁痛、疮疡肿痛等, 也长期作为心血微循环障碍的改善药活跃在临床视野^[6-7]。为更清晰地阐述丹参治疗 CHD 的原因, 更精准合理地指导临床用药, 研究人员对其药理作用和相关机制进行了探索, 本文归纳总结了近年围绕丹参以及丹参制剂治疗 CHD 的药理和机制展开的研

究, 旨在为临床治疗提供依据, 同时为新的研究方向收集证据。

1 丹参治疗 CHD 的药理及机制研究

丹参主要以 30 多种脂溶性成分、50 多种水溶性成分和其他类成分共同组成, 其中水溶性成分以丹酚酸、迷迭香酸、丹参素、原儿茶醛、咖啡酸等酚酸类化合物为主, 这类水溶性成分主要作用于血管和心肌, 具有保护心肌、扩张冠脉、抗氧化等功效, 其脂溶性丹参酮类成分等则具有抗动脉粥样硬化等作用^[8-9]。现代药理研究表明^[10], 丹参具有扩张血管、抗凝、促纤溶、改善微循环、抗菌、调节免疫等作用。目前, 关于丹参成分的研究揭示, 丹参多组分治疗 CHD 主要通过参与心肌细胞凋亡、活性氧高表达以及心肌线粒体 DNA 损伤等生物过程的调控发挥功效^[11]。既往探讨丹参治疗 CHD 的作用机制的研究称, 其具备 CHD 治疗作用的根本原因在于丹参所含的有效成分能够实现多靶点的系统调控, 丹参是由多组分、多靶点组成的复杂体系, 各成分之间还涉及药物协同作用, 传统药理学已无法满足对丹参治疗 CHD 的具体作用机制的研究需求^[12]。系统药理学 (网络药理学) 构建了“基因 - 靶点 - 疾病”的整体模式, 更符合中医的整体观。通过从分子、网络、细胞、组织、器官等不同水平研究药物与机体相互作用和药物作用机制, 在研究中药活性成分、识别药效成分靶点、建立有效成分与疾病关系等方面大放异彩, 基于系统药理学的整合策略框

架,能够寻找丹参治疗 CHD 的药物靶点、信号通路和生物调节过程^[13-14]。徐卓等^[15]对丹参治疗 CHD 的靶点进行京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,发现丹参治疗 CHD 的多种活性成分的作用靶点富集于叉头盒转录因子(forkhead-box transcription factor, FOXO)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)和 MAPK 等 14 条与 CHD 特性相符的信号通路,进一步采用生物基因本体(gene ontology, GO)深入分析以上通路具体调控的生物过程,发现共有 62 种生物调节过程与之相关,其中以调节活性氧化代谢、p53 介导的 DNA 损伤反应、正调控平滑肌细胞增殖和雄激素受体信号通路等过程为主。

1.1 丹参酮 II A ①抗动脉粥样硬化:冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 CHD 发病的病理基础,内膜脂质沉积是诱导血管内斑块形成的重要因素,AS 的形成也与慢性炎症和氧化应激过程有关^[16]。丹参酮 II A 的抗氧化应激和抗炎作用,使得与 AS 进展有关的炎性介质表达减少,从而预防 AS^[17-18]。AS 发生过程中,血管平滑肌细胞发生表型转化,并增殖迁移至血管内膜,与该过程相关的标志物抗平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)抗体和抗骨桥蛋白(osteopontin, OPN)抗体表达发生改变,孙维梁等^[19]的研究显示,丹参酮 II A 通过维持 SMA 表达但减少 OPN 表达,减少血管平滑肌表型转化,抑制 AS 内膜增生。此外,丹参酮 II A 通过促进血管生成而具有显著的心脏保护作用,可作为治疗心血管疾病的有效药物,也有证据表明其具有广泛的免疫调节作用,通过调节免疫细胞的功能和激活,减少炎症介质的产生,恢复异常的信号通路。多项研究证实,丹参酮 II A 的抗炎、抗凝和抗血栓作用与它调节 Toll 样受体/核转录因子- κ B(toll like receptor 4/Nuclear transcription factor- κ B, TLR/NF- κ B)通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 等信号转导通路有关^[20-22]。

②抗心肌缺血:心肌缺血再灌注损伤(ischaemia/reperfusion, I/R)是导致 CHD 患者病情进一步恶化的重要原因。在 LI S 等^[23]的研究中,系统地阐述了丹参酮 II A 预处理的外泌体对大鼠 I/R 的治疗作用及机制,发现丹参酮 II A 可显著缓解 I/R,该心脏保护功能可能通过 miR-223-5p 发挥作用,趋化因子受体 2(chemokine receptor 2, CCR2)为其下游靶点,miR-223-5p 抑制 CCR2 激活,减少单核细胞浸润,增强血管生成,以减轻 I/R。既往对 CHD 模型大鼠的研究发现^[24],经丹参酮 II A 预处理的 CHD 大鼠 I/R 后的梗死面积明显减小,心功能障碍明显改善,与丹参酮 II A 通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路表达显著改善大鼠 I/R、氧化应激损伤和炎症反应,抑制心肌细胞凋亡等有关。LI D 等^[25]建立了 I/R 大鼠模型,发现丹参酮 II A 可减轻 I/R 大鼠的心肌损伤,改善整体和局部炎症反应,并通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体活化和辅助性 T 细胞 17(T helper cell

17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)细胞分化产生心脏保护作用。心肌缺血引发的心肌细胞凋亡增加是抗心肌缺血的治疗靶点之一,丹参酮 II A 通过调节心肌细胞线粒体凋亡信号通路抑制心肌梗死和梗死后心力衰竭。FANG Y Q 等^[26]的研究显示,丹参酮 II A 通过内质网应激依赖途径和线粒体凋亡信号通路降低心肌组织凋亡,减小心肌缺血大鼠心肌梗死面积,改善其心肌功能。该作用可能与丹参酮 II A 增加受损心肌细胞的活力,降低了心肌组织半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)、细胞色素 C(cytochrome C, cyto C)、凋亡蛋白酶激活因子(apoptotic protease activating, Apaf-1)的表达水平,增加心肌细胞中促凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bak、Bim 表达,降低了过氧化物的产生等行为有关。

③抗心肌纤维化:CHD 等血管疾病通常由内皮功能障碍引发,并伴有血管炎症和心肌纤维化。LU T C 等^[27]的研究指出,丹参酮 II A 可通过 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad2/3、NF- κ B、应激激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)/MAPK 和胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/核转录因子红细胞系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)等信号通路抑制心肌组织炎症和纤维化。YAN N 等^[28]则探讨了小分子 miR-618 在丹参酮 II A 抗心肌纤维化中的潜在作用,发现 miR-618 水平升高能够促进丹参酮 II A 抑制心脏组织肥大和胶原沉积,增强丹参酮 II A 的抗纤维化活性。

④抑制心肌肥厚:心肌肥厚是诱导心肌缺血和心源性猝死等一系列危险行为的重要原因,FENG J 等^[29]对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)的研究显示,丹参酮 II A 可通过抑制胱抑素 C/Cystatin C/Wnt(Cys-C/Wnt)通路发挥心脏保护作用。ZHANG M Q 等^[30]的研究称,丹参酮 II A 通过甲基腺嘌呤修饰半凝集素-3 减轻心肌肥厚,能够显著抑制血管紧张素 II 诱导的体外心肌肥厚和主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)诱导的体内心肌肥厚。

1.2 隐丹参酮 冠脉 AS 的发生与血管内皮功能障碍有关,隐丹参酮的抗炎特性使其能够通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性介质,减少因炎症因子诱导内皮细胞通透性增加的行为,并产生更多的黏附因子和趋化蛋白,预防早期冠脉 AS 形成^[31]。

1.3 丹酚酸 A 丹酚酸 A 具有抗血栓、抗炎、调节血脂等作用,近年研究显示^[32-33],丹酚酸 A 通过调节 PI3K/Akt、丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, GSK-3 β)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)、Wnt 等通路抑制 I/R 导致的心肌细胞凋亡,而在丹酚酸 A 抗 I/R 诱导的心肌细胞凋亡过程中,PI3K/Akt 与 JNK、Akt/GSK-3 β 与 ERK1/2 通路之间可能存在潜在关联,共同诱导抗细胞

凋亡过程。ZHOU R 等^[34]的研究结果显示,丹酚酸 A 能够降低心肌梗死率并增强心肌功能,该研究利用 RNA-seq 技术,发现 52 个与心肌缺血梗死相关的基因靶点,其中炎症相关基因 21 个,MAPK 级联相关基因 16 个,进一步发现丹酚酸 A 可降低炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 TNF- α 等表达水平,提高硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)水平,抑制 JNK 通路激活,从而抑制细胞凋亡和炎症反应,起到减轻心肌梗死的作用。

1.4 丹酚酸 B 多篇报道表明丹酚酸 B 具有显著的抗心肌缺血作用,HU Y 等^[35]的研究指出,丹酚酸 B 通过抑制 TLR4 和 NLRP3 炎性体的启动期明显减轻左冠状动脉前降支结扎引起的心肌缺血损伤,此外,丹酚酸 B 降低 IL-1 β 和 NLRP3 炎性体的表达水平的效果呈现剂量依赖性。早年科学家提出低振荡剪切应力学说来解释 AS 发病,认为发生 AS 的主要原因是血流剪切应力异常,当前研究发现,丹酚酸 B 能够下调 MMP9 表达水平,抑制 AS 信号通路,稳定斑块^[36]。

1.5 丹参素 研究表明丹参素具有显著改善微循环、抗炎抗氧化、抗内皮损伤和抗血小板聚集等药理活性,在临床中被广泛用于治疗 CHD 心绞痛。李晨等^[37]的研究显示,丹参素具有心肌保护作用,该效应可能通过抑制 Janus 酪氨酸蛋白激酶(janus tyrosine protein kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transduction and transcriptional activator, STAT)信号通路获得。

2 丹参制剂治疗 CHD 的药理及机制研究

2.1 丹参水溶性成分制剂 现代研究指出^[38],丹参水溶性成分的活血化瘀效果良好,能够应对多种心血管疾病。吴雨泉等^[39]应用网络药理学方法对丹参水溶性成分治疗 CHD 的关键靶点进行分析,发现前列腺素-内过氧化物合酶(prostaglandin-endoperoxidase synthase 2, PTGS2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-3)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)、MAPKs、TLR4、JUN 和 STAT3 等是其主要靶点,进一步行 GO 分析,发现多达 3000 多个生物过程参与丹参水溶性成分治疗 CHD,KEGG 信号通路分析则发现,包括流体剪切应力、调节肌动蛋白细胞骨架等信号通路,基于网络药理学结果,推测丹参水溶性成分可通过调节上述关键靶点,调节与 AS 相关的信号通路,发挥治疗 CHD 的作用。

SABP 是由 4 种丹参中含有的主要水溶性成分—丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 和原儿茶醛组成的混合物,传统上用于治疗心血管疾病,具有抑制 AS 相关炎症反应的作用。研究表明^[40],SABP 可能通过 TLR4/NF- κ B 信号通路降低血脂,抑制炎症反应,从而发挥抗 AS 作用。以丹参水溶性成分为主药的丹红注射液、丹参多酚酸盐注射液、丹参注射液等也被广泛用于临床心血管病急诊治疗,目前研究大多认为这类丹参水溶性成分制剂通过激活 TLR/NF- κ B、PI3K/Akt、JAK2/STAT3、Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等相关信号通路抑制炎症反应,从而改善血液流变性,发挥保护血管内皮、抗血小板聚集等药理作用,在临床治疗冠心病心绞痛方面

发挥了重要作用。

2.2 复方丹参滴丸 经现代技术检测发现,复方丹参滴丸中与丹参有关的主要有效成分为丹参酮 I、丹参酮 II A 磺酸钠和丹酚酸 B,《神农本草经》称其“主心腹邪气”,现代药理学多认为复方丹参滴丸的主要功效是扩张冠脉、抑制血小板聚集、抗氧化、阻断钙离子通道、调节血脂等^[41]。因瘀血、痰浊引起的脏腑功能障碍问题通常以心脉不通为主要病机,血瘀证 CHD 患者冠脉搭桥术后容易损伤阳气,导致其阳不足,血脉瘀阻,术后需采用药物进行护桥治疗,避免血管再次梗阻。复方丹参滴丸由丹参、三七及冰片等成分组成,具有扩张冠脉、减少心肌耗氧、增加冠脉流量、增强心肌收缩等作用,可奏活血止痛、理气化痰之效,以改善胸痹心痛。除此之外,复方丹参滴丸还具备用量小、不良反应少,对胃肠刺激小等优点。李耀征等^[42]的研究指出,复方丹参滴丸联合阿托伐他汀能够改善老年 CHD 心绞痛患者的临床症状,患者血脂水平、炎症水平和心电图指标均得以改善。CHD 患者采用复方丹参滴丸治疗后的超声结果显示^[43],患者室收缩舒张功能和心室容量均得以改善,泵血功能增强。蒋炜等^[44]使用复方丹参滴丸治疗 CHD 心绞痛,发现能够改善心功能,减少心肌细胞损伤,解除心绞痛。鲍志成等^[45]的研究也支持复方丹参滴丸具有心绞痛治疗效果的结论,其文章指出复方丹参滴丸显著降低了 CHD 患者心绞痛发作次数和持续时间,该疗效通过复方丹参滴丸保护血管内皮细胞、促进心肌细胞修复、抑制心肌细胞凋亡和血小板聚集、减少血栓素形成、降低血脂和血液黏稠度来实现。部分 CHD 患者 PCI 术后因心室慢性重构出现再狭窄,组织修复过程释放大量炎症因子和生长因子,导致血小板聚集,产生血栓。研究表明,复方丹参滴丸可减轻上述血管阻塞问题,基本原理为抑制血小板聚集和黏附^[46]。近年来,随着 PCI 术频繁开展,术后发生对比剂肾病的风险随之增加。英硕等^[47]采用复方丹参滴丸联合水化治疗,发现能够明显减轻 CHD 患者术后肾功能受损程度和炎症反应,可能能够降低对比剂肾病发生风险。

2.3 冠心宁片 诱导心肌血管生长是缺血性血管病的有效干预策略,具有长期促血液循环作用的中草药满足该要求^[48]。冠心宁片由丹参和川芎配制而成,两种药材均具有增强器官血供的功效,在治疗心绞痛方面有独特的临床价值。CHEN J 等^[49]的研究证明,冠心宁片在人脐静脉内皮细胞和斑马鱼模型中具有强烈的促血管生成作用。此外,通过斑马鱼的表现筛选活性化合物,发现丹参的主要成分丹酚酸 B 具有促血管生成的作用,当与川芎中含有的阿魏酸共同作用,其活性进一步增强。通过定量转录分析,发现经冠心宁片处理后,VEGFR 表达增加,证明了丹酚酸 B 和阿魏酸能够通过调节 VEGF 受体和配体的表达,协同促进血管生成。任雯庆等^[50]基于网络药理学对丹参—川芎“药对”治疗 CHD 的作用机制进行了探讨,发现有效活性成分与 CHD 的共同作用靶点包括 PTGS1、核受体共激活因子 2(nuclear receptor coactivator 2, NCOA2)、一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)等,分析结果显示该“药对”主要通过 142 个生物过程发挥治疗作用,KEGG 富集结果显示主要通过 PI3K/Akt、IL-17、低氧诱导因子-1(hypoxic in-

ducible factor - 1, HIF - 1) 等 131 个信号通路进行调控。

2.4 新加丹参饮 氯吡格雷抵抗可增加 CHD 患者经皮冠状介入术(percutaneous coronary intervention, PCI) 术后缺血性心血管事件发生率,陈铁军等^[51]的研究指出,以丹参为主要组成的新加丹参饮具有祛瘀化痰、行气止痛的功效,通过扩张冠脉,增加血流量,改善微循环,缓解氯吡格雷抵抗 CHD 患者的临床症状,降低不良心血管事件发生率。

2.5 冠心丹参方 冠心丹参方主要组成成分为丹参、三七和降香油,其功效在于活血化痰、理气止痛,临床主要用来治疗气滞血瘀型 CHD。以冠心丹参方为基础开发的冠心丹参片^[52]、冠心丹参胶囊^[53]等现代制剂都对 CHD 的疗效显著。研究称,冠心丹参方治疗 CHD 的主要药理活性在于增加冠脉血流量,降低心肌耗氧,从而改善心肌缺血,提高心功能^[54]。

3 总结与展望

通过本文的归纳总结,我们发现目前关于丹参治疗 CHD 的实验研究不仅仅局限于探索丹参中的单一活性成分,有关丹参与其他中药材或西药的配伍治疗研究,丹参单味用药和经方治疗的研究,丹参制剂的药理和机制研究等均在广泛进行。丹参作为一个多组分、多靶点组成的复杂体系,不仅自身各活性成分之间涉及药物协同作用,当与其他药材配伍制剂后,丹参与其他药物之间的协同作用也需要进一步探究剖析。开展实验研究,对最新研究成果进行归纳总结的目的是更好地推动中医药事业的发展,推广其临床应用范围,为提高中医药治疗 CHD 的临床应用提供更可靠的证据,同时有利于推动以丹参为主要成分的新药研发进程。

参考文献

[1] STONE P H, LIBBY P, BODEN W E. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management - the plaque hypothesis: a narrative review [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(2): 192 - 201.

[2] VIRANI S S, NEWBY L K, ARNOLD S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American heart association/american college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2023, 148(9): e9 - e119.

[3] LV L N, YUAN X Y, JIANG L H. Effects of compound Danshen dropping pills on adverse cardiovascular events and quality of life after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a protocol for systematic review and meta - analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(8): e28994.

[4] BRADLEY C, BERRY C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease [J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29 (4): 1763 - 1775.

[5] 陈德兴. 神农本草经[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2012: 26.

[6] 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.

[7] 曹珊, 许梅, 张湘燕. 丹参减轻炎症因子 - 炎症反应作用探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1251 - 1254.

[8] LI Z M, XU S W, LIU P Q. *Salvia miltiorrhiza*Burge (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(5): 802 - 824.

[9] 张立国, 黄凯雯, 倪力军, 等. HPLC - MS/MS 法鉴定丹参与紫丹参的水溶性成分[J]. 中成药, 2022, 44(12): 4063 - 4067.

[10] 苏丙贺. 基于网络药理学探讨丹参对冠心病的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(5): 340 - 346.

[11] SUN L, ZHANG Y N. Compound Danshen dripping pills in treating with coronary heart disease: a protocol for systematic review and meta - analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(7): e28927.

[12] 武梦依, 王佳. 瓜蒌、薤白、丹参治疗冠心病经验——全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(9): 1125 - 1127.

[13] WU J S, ZHANG F Q, LI Z Z, et al. Integration strategy of network pharmacology in Traditional Chinese Medicine: a narrative review [J]. Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan, 2022, 42 (3): 479 - 486.

[14] LEE M, SHIN H, PARK M, et al. Systems pharmacology approaches in herbal medicine research: a brief review [J]. BMB Rep, 2022, 55(9): 417 - 428.

[15] 徐卓, 秦旭华, 王涛, 等. 基于系统药理学探究丹参治疗冠心病的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(1): 1 - 5, 8.

[16] 唐珍, 漆其良. 通脉化瘀汤对老年冠心病经皮冠状动脉介入术后患者临床症状和冠状动脉内再狭窄的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 179 - 182.

[17] WEN J X, CHANG Y M, HUO S S, et al. Tanshinone IIA attenuates atherosclerosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Aging, 2020, 13(1): 910 - 932.

[18] HE L N, LIU Y Y, WANG K, et al. Tanshinone IIA protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 575: 1 - 7.

[19] 孙维梁, 郭静, 张雨婷, 等. 丹参酮 II A 对小鼠主动脉粥样硬化斑块形成的影响及机制研究[J]. 中国体视学与图像分析, 2020, 25(1): 10 - 17.

[20] GUO R, LI L, SU J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone IIA in related diseases [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4735 - 4748.

[21] 杨华, 何强华, 张爱华, 等. 丹参酮 II A 通过抑制 TLR4/NF - κ B 途径减轻糖皮质激素对大鼠脑微血管内皮细胞的炎症损伤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(9): 610 - 612.

[22] 何德全, 陈友权, 王世祥. 丹参酮 II A 通过 NF - κ B 通路抑制脂多糖诱导人脐静脉血管内皮细胞炎症反应的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 428 - 432.

[23] LI S, YANG K, CAO W L, et al. Tanshinone IIA enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury via up - regulating miR - 223 - 5p[J]. J Control Release, 2023, 358: 13 - 26.

[24] ZHANG Y, WEI L, SUN D, et al. Tanshinone IIA pretreatment protects myocardium against ischaemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3 - kinase/Akt - dependent pathway in dia-

betic rats[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 316–322.

[25] LI D, YANG Z H, GAO S, et al. Tanshinone IIA ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulation of NLRP3 inflammasome activation and Th17 cells differentiation[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(7): e370701.

[26] FANG Y Q, DUAN C C, CHEN S Y, et al. Tanshinone – IIA inhibits myocardial infarct via decreasing of themitochondrial apoptotic signaling pathway in myocardiocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(2): 158.

[27] LU T C, WU Y H, CHEN W Y, et al. Targeting oxidative stress and endothelial dysfunction using tanshinone IIA for the treatment of tissue inflammation and fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2811789.

[28] YAN N, XIAO C Q, WANG X G, et al. Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* exerts anti – fibrotic effects on cardiac fibroblasts and rat heart tissues by suppressing the levels of pro – fibrotic factors: the key role of miR – 618 [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(2): e14078.

[29] FENG J, CHEN H W, PI L J, et al. Protective effect of tanshinone IIA against cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats through inhibiting the Cys – C/Wnt signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10161 – 10170.

[30] ZHANG M Q, CHEN Y, CHEN H, et al. Tanshinone IIA alleviates cardiac hypertrophy through m6A modification of galectin – 3[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4260 – 4270.

[31] 陈伟达, 罗成华, 苗成利. 隐丹参酮对人纤维肉瘤 HT – 1080 细胞增殖和凋亡影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(7): 457 – 462.

[32] QIAN W, WANG Z L, XU T D, et al. Anti – apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia – reperfusion injury [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(3): 223 – 231.

[33] 韩路拓, 关瑜, 任钧国, 等. 丹酚酸 A 对心肌成纤维细胞在高浓度葡萄糖刺激下 Wnt 信号通路的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(1): 21 – 25, 29.

[34] ZHOU R, GAO J H, XIANG C P, et al. Salvianolic acid A attenuated myocardial infarction – induced apoptosis and inflammation by activating Trx[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(6): 991 – 1002.

[35] HU Y, LI Q J, PAN Y Z, et al. Sal B alleviates myocardial ischemic injury by inhibiting TLR4 and the priming phase of NLRP3 inflammasome[J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4416.

[36] ZHAO Z Q, ZHANG C, ZHU Y X. Salvianolic acid B promotes the invasion and migration of HO – induced HTR – 8/Svneo trophoblast cells by upregulating matrix metalloproteinase – 9 the phosphatidylinositol – 4, 5 – bisphosphate 3 – kinase/protein kinase B pathway [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(3): 457 – 465.

[37] 李晨, 薛贤, 韩羽, 等. 丹参素通过 JAK/STAT 信号通路对冠心病大鼠的心肌保护作用及对血栓弹力图的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(17): 3141 – 3146.

[38] 高燕, 杨龙飞, 丁晓彦, 等. 丹参水溶性成分对尾动脉血管狭窄斑马鱼血管舒张作用的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11): 5384 – 5387.

[39] 吴雨泉, 王一硕, 杜紫微, 等. 丹参水溶性成分治疗冠心病的网络药理学研究[J]. *重庆理工大学学报(自然科学版)*, 2021, 35(3): 213 – 221.

[40] WU R Y, ZHANG L Q, XU H J, et al. *Salvia miltiorrhiza* extract prevents the occurrence of early atherosclerosis in apoe – / – mice via TLR4/NF – kB pathway[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2023, 21(3): 232 – 239.

[41] 张海龙, 赵宝成, 刘育鹏. 复方丹参滴丸联合阿托伐他汀治疗冠心病并高脂血症的疗效及对血清 TRAIL 的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(3): 360 – 364.

[42] 李耀征, 白保强, 马向阳, 等. 复方丹参滴丸对老年冠心病心绞痛 sCD40L、Lp – PLA2 水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2): 317 – 320, 324.

[43] 林雪梅. 冠心病使用复方丹参滴丸改善心功能的超声评价[J]. *中国城乡企业卫生*, 2021, 36(7): 159 – 161.

[44] 蒋炜, 梁江水, 唐勇. 复方丹参滴丸对冠脉搭桥术后血瘀证患者心功能及心肌损伤标志物的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(12): 2261 – 2264, 2270.

[45] 鲍志成, 月光. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2021, 9(1): 120 – 122.

[46] 尹水平. 复方丹参滴丸防治冠心病经皮冠状动脉介入术后再狭窄的临床护理分析[J]. *光明中医*, 2019, 34(6): 960 – 962.

[47] 英硕, 陈婧, 刘晓晔, 等. 复方丹参滴丸对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病的预防效果及作用机制[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(8): 96 – 101.

[48] 谢小宝. 四种复方丹参制剂治疗冠心病心绞痛的效果及对血清炎症因子水平和氧化应激指标的影响[J]. *当代医药论丛*, 2021, 19(24): 132 – 134.

[49] CHEN J, WANG Y C, WANG S F, et al. Salvianolic acid B and ferulic acid synergistically promote angiogenesis in HUVECs and zebrafish via regulating VEGF signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114667.

[50] 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*, 2021, 27(17): 1319 – 1327.

[51] 陈铁军, 朱修乐, 沈智杰, 等. 新加丹参饮干预冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗 30 例[J]. *环球中医药*, 2018, 11(10): 1607 – 1610.

[52] 王文晓, 杨诺, 高欢, 等. HPLC 法同时测定冠心丹参片中 10 种成分[J]. *中成药*, 2021, 43(5): 1141 – 1144.

[53] 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.

[54] 刘玉梅, 刘彩霞. 冠心丹参方及其有效成分治疗冠心病的研究[J]. *黑龙江医学*, 2019, 43(8): 859 – 860.