

丹参及其药对的药理研究进展

母伟林¹,邵欣欣^{2,3},弭志成¹,张匣¹,胡亚洁¹,陈聪^{3,4}

(1. 山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355;2. 山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355;

3. 山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室,山东 济南 250355;

4. 山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355)

摘要:丹参为我国传统中药,常用大宗药材品种之一,用药历史久远,为活血祛瘀、通经止痛的良药,具有抗肿瘤、保护心脑血管、调节女性生殖、抗氧化等药理作用。在临床应用中,丹参常与川芎、红花、葛根、黄芪、大黄、当归等组成药对使用,可增强或扩大疗效。重点对丹参的药理作用及常用丹参药对的药理作用、临床应用进行综述,并对丹参药对使用规律、配伍理论进行探讨,以期对丹参及其药对进一步的开发利用提供参考。

关键词:丹参;药对;药理作用;配伍理论;应用

中图分类号:R285

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)11-0158-06

Advances in Pharmacological Research of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma) and Its Drug Pairs

MU Weilin¹, SHAO Xinxin^{2,3}, MI Zhicheng¹, ZHANG Xia¹, HU Yajie¹, CHEN Cong^{3,4}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China;

2. The First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China;

3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classic Theory, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jinan 250355, Shandong, China;

4. Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

Abstract: Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma) is one of the Chinese drugs, which is commonly used in large quantities. It has a long history. It is a good drug for promoting blood circulation, removing blood stasis, relieving menstruation and relieving pain. It has pharmacological effects such as anti-tumor, protecting cardio-cerebrovascular, regulating female reproduction, anti-oxidation and so on. In clinical application, Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma) is often used in combination with Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma), Honghua (Carthami Flos), Gegen (Puerariae Lobatae Radix), Huangqi (Astragali Radix), Dahuang (Rhei Radix et Rhizoma) and Danggui (Angelicae Sinensis Radix), which can enhance or expand the curative effect. This paper focused on the pharmacological action of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma) and the pharmacological action and clinical application of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma), and discussed the application rule and compatibility theory of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma), in order to provide reference for the further development and utilization of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma) and its drugs.

Keywords: Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma); drug pair; pharmacological action; compatibility theory; application

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,别名红根、大红袍、血参根,根据地区不同,分为南丹

参、甘肃丹参、云南丹参、褐毛丹参、土丹参、白花丹参等,以山东、四川、安徽、河南等地所产为道地药材。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、凉血消痈之效^[1]。丹参为我国传统中药,始载于《神农本草经》,列为上品,之后历代本草均有记载,享有“一味丹参,功同四物”的盛誉。《本草正》言“丹参,养血活血,生新血,行宿血……心脾肝肾血分之药”,提示丹参为血分代表药,在《妇人良方》丹参饮、《古方汇精》一味通瘀饮中皆仅一味丹参而成方,足见古代医家对丹参功效的认可。

药对又称对药,系用相互依赖、相互制约以增强疗效的两味药组方治病^[2],为复方最小组成单位,遵循性味、归经、毒性、升降沉浮等组方原理进行配伍,可协同增效、减轻毒副作用。

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1702700);济南市科技型中小企业创新能力提升工程项目(2022)

作者简介:母伟林(1999-),女,四川南充人,硕士在读,研究方向:中医方剂药理学。

通讯作者:胡亚洁(1985-),女,山东聊城人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医方剂临床文献、药理学。E-mail: huyajieak@163.com。

陈聪(1990-),女,山东枣庄人,副教授,博士,研究方向:中医药文献数据挖掘与利用。E-mail: keaidedacong@163.com。

用。丹参单用效果显著,与他药配伍使用可进一步扩大疗效,具有深远的研究意义。本文将通过总结丹参的药理作用及临床常用丹参药对的药理作用研究现状,为丹参药对的配伍研究提供相关参考。

1 丹参的药理作用

《本草求真》载“丹参破瘀一语,已尽丹参功效矣,然有论其可以生新胎,调经……等症,总皆有其瘀去矣”,揭示丹参的核心功效为活血祛瘀,瘀去则经通痛止,加之丹参性微寒入血分,可清血中之火而起清心除烦、凉血消痈之效,故临床上用于治疗妇科疾病、心脑血管疾病、疮疡外伤、虚烦不寐等病症,临症用药疗效显著。现代研究发现丹参具有保护心血管、抗肿瘤、抗氧化、抗纤维化、抗糖尿病等作用,成分主要由水溶性丹酚酸类和脂溶性丹参酮类组成,丹酚酸类主要包括丹酚酸 B/A/E (salvianolic acid B/A/E, Sal B/A/E)、丹参素、迷迭香酸等,丹参酮类主要包括丹参酮 II A (Tanshinone IIA, Tan IIA)、隐丹参酮 (Cryptotanshinone, CTS)、丹参酮 I (Tanshinone I, Tan I)、二氢丹参酮 (Dihydratanshinone, DHT) 等^[3]。

1.1 抗肿瘤作用 癌症为中国居民首要死亡原因,中国传统医学认为痰、瘀、毒是肿瘤形成的三大病理因素^[4],中药正以其成分浩繁、多靶点及不良反应小的优越性成为抗肿瘤药物的主流。随着对丹参研究的不断深入,近年来丹参的抗肿瘤活性已被诸多学者报道。丹参注射液 (Danshen injection, DAN) 可通过下调乳腺癌细胞 PDPN 表达、干扰血小板与肿瘤细胞之间直接作用,从而抑制血小板诱导的乳腺癌细胞的迁移、上皮间质转化 (epithelial - mesenchymal transition, EMT) 和侵袭^[5];复方丹参滴丸在抑制接种卵巢癌细胞悬液大鼠卵巢肿瘤生长的同时诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增长和迁徙^[6]。Tan II A 为丹参最主要的脂溶性成分,研究发现 Tan II A 可显著下调人肝癌 Huh7 细胞增殖活力、显著上调促凋亡蛋白 P53、cleaved - 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (cleaved - poly ADP - ribose polymerase, cleaved - PARP) 和半胱氨酸蛋白酶 9 (cysteine protease - 9, Caspase - 9) 表达^[7];还可呈剂量依赖性地降低溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 表达,升高胃癌细胞过氧化脂质水平,降低谷胱甘肽水平,通过依赖于 SLC7A11 的铁下垂抑制胃癌细胞干性^[8]。钟广俊等^[9]研究发现 DHT 可通过阻滞磷脂酰肌醇 3 - 激酶/丝氨酸 - 苏氨酸激酶/糖原合成激酶 3 (phosphoinositide3 - kinase/threonine - prote in kinase/glycogen synthase kinase 3, PI3K/AKT/GSK - 3 β) 信号通路相关蛋白,有效抑制人胃癌细胞 MKN - 45 增殖,诱导其发生凋亡。汪丽佩等^[10]通过弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B - cell lymphoma, DLBCL) 小鼠移植瘤模型研究表明,CTS 可下调转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化,改变肿瘤相关炎症因子、趋化因子 CCL2,继而改变肿瘤微环境,抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 EMT 相关指标表达,最终抑制 DLBCL 小鼠移植瘤生长。另有研究表明总丹参酮显著抑制乳腺癌细胞 MCF - 7 活力,显著上调细胞内 Cleaved PARP、Cleaved Caspase - 9 等蛋白及线粒体 Bcl - 2 相关 X、Bcl - 2 同源拮抗剂蛋白表达而诱导癌细胞凋亡^[11];丹参二萜醌活化内质网应激介导的肌醇依赖性激酶 1 α /Caspase12 通路,可促进肺癌细胞凋亡、抑制 PC9 细胞增殖^[12]。

1.2 保护心脑血管系统 众所周知,丹参活血祛瘀功效卓越,有“血药之冠”之称,故在临床中常用于心脑血管疾病治疗。有研究报道^[13]丹参可减弱细胞凋亡并提高间充质干细胞活力,促进缺血性中风大鼠梗死区域恢复和行为积极变化;Tan II A 磺酸钠可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/胞外调节蛋白激酶 (mitogen - activated extracellular signal - regulated kinase/extracellular regulated protein kinase, MEK/ERK) 信号通路,促进内皮缺氧/复氧血管内皮细胞周期进展,增强血管形成能力^[14]。SONG J K 等^[15]通过研究 Sal A 对氧糖剥夺/再给氧 (Oxygen glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 细胞模型和大脑中动脉阻塞/再灌注 (Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion, MCAO/R) 损伤大鼠模型的抗脑缺血作用,发现 Sal A 呈浓度依赖性抑制 OGD/R 损伤引起的细胞活力丧失,减少 MCAO/R 大鼠脑梗死及脑水肿,改善神经功能且抑制神经元凋亡。此外,另有研究表明丹参多酚酸盐可通过调控己糖激酶 II,改善心肌细胞线粒体能量供应,减轻大鼠离体心脏心肌缺血再灌注损伤^[16];Sal B 通过激活自噬抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 钙化及向成骨样表型转化,从而发挥防止血管钙化的作用^[17];Tan I 抗动脉粥样硬化的具体作用机制与抑制 IGF - 1R/PI3K 信号传导,进而抑制 VSMC 增殖有关^[18]。

1.3 调节女性生殖 丹参为“女科要药”,有调经止痛之效, Tan II A 为研究治疗妇科疾病的重点成分之一。徐炜等均^[19]建立大鼠宫腔粘连模型后使用 Tan II A、干细胞、Tan II A 联合干细胞进行干预治疗,结果表明与模型组相比三组均在改善纤维化面积比上有显著差异,均可使血清雌二醇水平显著升高、血管内皮生长因子水平显著降低、miR - 29a mRNA 水平提高,仅 Tan II A 组基质金属蛋白酶 9 蛋白表达水平明显升高,提示 Tan II A 可有效改善子宫内纤维化;Tan II A 还可抑制侵袭和血管新生相关基因表达,促进异位子宫内纤维化,显著缩小子宫内纤维化灶体积^[20];CHEN Z Z 等^[21]研究指出 Tan II A 通过抑制子宫内纤维化 (endometriosis, EMS) 组织生长,降低血清雌二醇水平、提高 EMS 大鼠缩足阈值,显著抑制大鼠背根神经节神经元血管紧张素原、肾素、血管紧张素转化酶等蛋白表达,达到提高痛阈而缓解 EMS 疼痛之效。另有研究表明,CTS 下调 CYP17 基因及雄激素受体表达而改善多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的高雄激素血症^[22];丹参多酚酸盐治疗免疫性不孕与 HPOA 轴上调大鼠卵巢卵泡雌激素受体、黄体生成素受体、雌激素受体 α 表达有关^[23]。此外,一项涉及 390 名 PCOS 患者的六项随机对照试验表明丹参提取物对于 PCOS 患者的生殖及糖脂代谢具有积极影响^[24]。

1.4 抗氧化作用 细胞维持正常的生理功能取决于氧化剂和抗氧化剂之间的稳态平衡,过多的自由基会使消化、呼吸、代谢等系统发生病变甚至形成肿瘤,目前已有诸多学者报道了丹参的抗氧化作用。ZHOU J 等^[25]通过研究丹参对糖尿病小鼠和 VSMCs 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成的保护机制,表明 DAN 可抑制 KLF10 表达而上调血红素加氧酶,对高糖暴露下 VSMCs 发挥抗氧化作用。张光永等^[26]研究表明丹参素钠可直接减少 ROS 产生,抑制钙超载间接减轻氧化应激以抵抗心肌缺血再灌注损伤;一项体外研究^[27]报道 Tan I 活化 AKT 后激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear erythroid factor 2 - related factor 2, Nrf2) 使其向核内转移,核中 Nrf2 蛋白水平增加

后提高血红素加氧酶1、NAD(P)H脱氢酶醌1等抗氧化酶活性,从而发挥抗氧化作用减轻多柔比星诱导的心脏毒性。刘军辉等^[28]研究CTS对卷烟诱导小鼠气道炎症与氧化应激的作用机制,结果表明CTS可减少卷烟诱导的小鼠肺组织丙二醛(malondialdehyde,MDA)上调及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)下调,降低肺部Muc5ac mRNA蛋白表达,从而使卷烟导致的小鼠气道炎症反应、氧化应激及黏液高分泌减轻。另有学者^[29]指出Tan II A可明显抑制高糖诱导的HUV-EC细胞P38磷酸化及Caspase-3活化,抑制ROS、O₂[•]升高,表明Tan II A可抑制氧化应激及减少细胞凋亡。

1.5 其他作用 中草药的特点在于众多成分融为一体,为了发挥治疗效应成分之间可相互协作亦可彼此制约,故可应用的疾病范围广。抗炎作用方面,LIU H B等^[30]研究报道CTS可通过阻断钙信号而诱导线粒体活性氧物种产生及后续NLRP3炎症体组装、激活而特异性抑制NLRP3炎症体活性,另有研究^[31]表明Tan IIA可使琥珀酸脱氢酶失活减少缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α ,HIF-1 α)诱导及下调糖酵解以保持沉默信息调节因子2活性而发挥抗炎作用。抗纤维化治疗方面,有研究指出^[32]CTS可减少细胞外基质积聚及减轻肺纤维化大鼠肺组织病理改变,张明昊等^[33]表示丹参多酚酸盐可减轻肝纤维化小鼠纤维化程度、减少胶原沉积,对四氯化碳致肝纤维化小鼠具有保护作用。治疗肾脏疾病方面,张尧等^[34]研究表明丹参多酚酸盐通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 通路上调肾组织细胞自噬及减少凋亡从而延缓膜性肾病大鼠疾病进展,另有报道指出^[35]DAN可通过PI3K/AKT/mTOR通路改善自噬和肾足细胞凋亡而对肾病综合征起到缓解作用。防治骨质疏松方面,有研究报道^[36]丹参素可激活转化生长因子 β (transforming growth factor beta,TGF- β)/Smad信号而提高卵巢去势骨质疏松大鼠骨密度及骨矿化发挥改善骨生物力学异常、缓解骨质疏松症状的作用,WANG W Z等^[37]提出CTS通过降低骨髓源性巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages,BMM)中p-ERK/ERK比率,抑制核因子 κ B活化及核因子- κ B受体激活因子配体诱导的破骨细胞中肿瘤坏死因子受体相关因子6、fos原癌基因蛋白和活化T细胞核因子1型蛋白表达,达到防治骨质疏松的目的。

2 常用药对配伍的药理作用探析

《神农本草经》将药物配伍关系称为“七情”,包括单行、相须、相使、相杀、相畏、相恶、相反,反映了药物之间的基本配伍规律。丹参作为活血化瘀代表药,在临床应用中常与他药搭配使用以增强或扩大药效。从气血理论而言丹参可与黄芪、人参等益气药配伍起益气活血之效,还可与三棱、川芎等行气药使气得行之、血得化之;依相使原则丹参可与鸡内金、鳖甲等药配伍提高丹参祛瘀生新的效果;依相须原则丹参可与红花、当归、乳香、没药、三七等调经药配伍增强调经止痛之效;此外,丹参还可依据功效与葛根、大黄、黄连、赤芍、牡丹皮等清热药配伍,通过清热化瘀而扩大治疗范围,改善糖尿病、抗纤维化、失眠诸症。

2.1 丹参-川芎 川芎味辛性温,归肝、胆、心包经,有活血行气、祛风止痛之功,《本草汇言》言其“中开郁结,血中气药”。丹参擅行血中之瘀,川芎擅行血中之气,两药寒热相合,苦散温开,有活血养血、化瘀理气之效,临床上常用于气血瘀滞和胸痹

心痛等症。通过数据挖掘发现在腔隙性脑梗死、冠脉微循环障碍、胸痹、冠心病合并失眠的方药中丹参、川芎使用频次均位于前五^[38-41]。在临床应用中,已制作出许多含有丹参-川芎的制剂,如丹参川芎嗪注射液、脑震宁颗粒、丹灯通脑胶囊等。

周惠芬等^[42]通过体外实验发现丹参-川芎的有效活性成分可显著减弱乳酸脱氢酶活力,增强SOD活性及降低MDA水平,显著抑制细胞肿瘤坏死因子- α 释放,降低白介素-1 β 、白介素-6水平对氧糖剥夺海马神经元细胞起到保护作用。丹参盐酸川芎嗪注射液主要由丹参、盐酸川芎嗪组成,有研究报道可减少BMM和人脐静脉内皮细胞中Toll样受体4激活的炎症反应^[43]。另有研究表明,丹参-川芎防治动脉粥样硬化与调控AKT1、ERK1/2、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A,VEGFA)的蛋白表达有关^[44],丹参川芎冻干物可通过调节脂质代谢显著改善大鼠动脉阻塞模型大鼠脑脂质组学特征^[45],丹参-川芎药对可通过PI3K/AKT信号通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤发挥抗细胞凋亡作用^[46]。在配伍比例上,丹参与川芎合煎在1:1的配伍比例时丹参素钠、阿魏酸、Sal B、洋川芎内酯I、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯A等溶出率最高^[47]。此外,张翠英等^[48]研究发现川芎能显著提高血浆Sal B血药浓度40%以上、降低其体内组织器官分布范围和清除率,且能显著延长血浆中迷迭香酸的消除半衰期和分布范围,丹参能显著提高血浆阿魏酸的药浓度100%以上、延长清除半衰期、降低其体内组织器官的分布范围和清除率。

2.2 丹参-红花 红花味辛性温,归心肝二经,功效为活血通经、散瘀止痛,与丹参相配为活血化瘀治法常用组合,已投入临床使用的丹红注射液即为丹参-红花药对制备而得。关于气滞血瘀证的挖掘分析,发现常用中药配伍组合中丹参-红花排列第二^[49]。俞赞丰等^[50]通过分析近现代名医治疗心绞痛用药规律,显示丹参-红花药对位列前十。

薛志鹏等^[51]报道丹参-红花可上调p-mTOR、p-STAT3、HIF-1 α 、VEGFA等蛋白水平,促进急性心肌缺血模型大鼠缺血心肌组织的血管生成,以改善其缺血性损伤。有研究表明^[52]丹红注射液联合甘露醇可通过改善能量代谢和抑制基质金属蛋白酶活化减轻甘露醇诱导的血脑屏障损伤,从而增强对缺血性中风的治疗作用。王小平等^[53]研究发现丹参-红花可通过调控PI3K/PDK1/AKT信号通路,抑制心肌缺血模型大鼠心肌梗死面积、心肌细胞凋亡,改善心肌组织病理变化,从而对异丙肾上腺素诱导的心肌缺血发挥保护作用;此外,丹参-红花被证实可提高胰岛素抵抗小鼠代谢葡萄糖能力,显著改善小鼠胰岛素抵抗^[54]。在配伍比例上,丹参-红花配伍比为4:1时羟基红花黄色素A、Sal B、CTS、Tan I、Tan II A总含量最高^[55]。

2.3 丹参-葛根 葛根味甘、辛,性凉,归脾、胃、肺经,具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒之功。丹参-葛根药对收录于《施今墨对药》中,二药配伍可相互促进,起活血化瘀、祛瘀生新之效^[2],其配伍的成分制剂有丹参葛根颗粒、通脉颗粒、心可舒丸、脂降宁片等。

丹参-葛根药对在临床上常用于冠心病心绞痛、血管病变、糖尿病周围神经病变、视网膜静脉阻塞等病,药理作用主要集中于抗炎、抗氧化、调节免疫等方面^[56]。一项结合系统药理学和代谢组学的研究表明,丹参-葛根可通过调节血管内皮功能、炎症及糖脂代谢对2型糖尿病起到改善作用^[57];另有报道

指出丹参-葛根提取物在最佳配伍比例 2:1 时改善细胞氧化损伤且降低细胞凋亡效果显著,可对氧糖剥夺/复氧损伤 SH-SY5Y 细胞发挥保护作用^[58]。QIN H 等^[59]使用丹参-葛根干预治疗双侧卵巢摘除术后骨质疏松症大鼠,结果表明丹参-葛根不仅可以抑制破骨细胞生成,还可通过改善肾小球萎缩、降低血尿素氮和肌酐释放水平而显现出相较于其他治疗药物的疗效优势。此外,另有研究表明^[60]葛根素联合 Tan II A 能显著改善糖尿病血管病变大鼠模型血糖血脂紊乱和胰岛素抵抗,且通过改善氧化应激及减少血管中氧化性低密度脂蛋白生成、纠正糖尿病血管病变紊乱状态而增强对血管内皮保护作用。

2.4 丹参-黄芪 黄芪味甘性微温,归脾肺二经,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌之效。丹参-黄芪常作为益气活血药对使用,丹参主活血化瘀调经之功,黄芪行补气升阳举陷之绩,两药相配共奏益气养血、活血调经之效。丹参-黄芪在临床中常用于心血管疾病、妇科疾病等治疗,临床中含有两药的制剂有丹芪胶囊、芪参益气滴丸、丹芪和血片、参坤养血颗粒等。

对中医药治疗冠脉微循环障碍的方药进行分析^[39],发现用药频次最高的为丹参,其次为黄芪,在两项关联规则中“丹参-黄芪”支持度最高;一项对于糖尿病合并冠心病的用药分析^[61]表明丹参、黄芪单味药的频次位列一、二名,聚类分析显示丹参-黄芪属核心药物组合。有研究表明^[62]黄芪-丹参可通过调节周细胞血管生成素-1/酪氨酸激酶-2/黏着斑激酶旁分泌环发挥保护心脏功能、阻碍心肌病理变化、减缓心力衰竭的作用,从而改善心肌缺血;沈桢巍等^[63]表示黄芪丹参提取物可上调中性粒细胞 IL-4R α 表达并促进凋亡诱导因子半胱氨酸蛋白酶 3 水解活化、降低肺部炎症因子释放,改善急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤;陈一坚等^[64]通过临床试验指出黄芪丹参合剂可有效缓解气虚血瘀型冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后肾损伤,降低造影剂肾病发生率。此外,其活性成分毛蕊异黄酮-Tan II A 可通过调控 miRNA-200c-3p/ZEB2 通路改善血管紧张素 II 诱导的大鼠肾动脉内皮细胞增殖和迁移功能^[65],加减黄芪丹参饮联合克罗米芬治疗 PCOS 可降低临床不良反应发生率、加快患者康复速度及提高患者生活质量^[66]。

2.5 丹参-大黄 大黄味苦性寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经,有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄之效。丹参-大黄是中医临床治疗肾脏疾病的常用药对,也用于肝脏、胰腺等脏腑抗纤维化的治疗,共主泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经之效。目前已有含丹参-大黄药对的成分制剂有肾安康胶囊、肾衰宁片等。

有研究表明大黄-丹参可下调单侧输尿管梗阻大鼠 miR-21 和 AKT 表达,上调同源性磷酸酶-张力蛋白表达而改善肾脏纤维化^[67],且大黄丹参汤联合卡托普利在快速改善急性肾小球肾炎患儿临床症状的同时延长药物作用时间,改善中医证候,提高肾功能^[68]。宋献美等^[69]报道大黄-丹参可下调 TGF- β_1 蛋白表达发挥抗肝纤维化作用,减缓肝纤维化病理进程。另有一项研究提出大黄-丹参可抗胰腺纤维化,其作用与“降低空腹血糖含量,升高空腹胰岛素含量-降低 I 型胶原、层粘连蛋白含量-下调胰腺 α 平滑肌肌动蛋白表达-抑制细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 合成-改善 ECM 异常沉积”这条主线有关^[70]。

2.6 丹参-当归 当归味甘、辛,性温,归心、肝、脾经,气轻而辛,行补血活血、调经止痛、润肠通便之效,《珍珠囊》载其“头破血。身行血,尾止血”。丹参与当归均为血药,两药配伍苦行甘补、寒温并用,可发挥活血化瘀、祛瘀生新、消癥除瘕的效用,丹参当归滴丸即为两药制备而成。

丹参-当归在临床中常被应用,但目前国内外相关的实验研究较少。通过挖掘补肾活血法治疗帕金森病的临床用药规律^[71],显示丹参-当归属于高位频次组合;对肺动脉高压相关文献分析发现丹参、当归频次均靠前,且通过关联规则得出两药支持度较高^[72]。在配伍比例上,有学者^[73]对丹参-当归进行最佳配比优化研究,表明丹参与当归配伍剂量比为 1:3 时抗血小板聚集能力和降脂作用活性最佳,体外抗氧化能力最强。

3 总结和展望

丹参有“血药之冠”之称,作为我国中医药宝库中活血化瘀常用药,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的功效。现代药理研究发现丹参在抗肿瘤、保护心脑血管、调节女性生殖、抗氧化方面有显著疗效,在抗炎、抗纤维化、治疗肾脏疾病、防治骨质疏松等方面也发挥着巨大作用。“药不执方,合宜而用”,丹参药对是医家通过辨证施治、针对疾病病机特点而设,在临床中有一定疗效故而引发后继学者进行研究探讨。有学者对丹参药对配伍后成分影响进行研究,结果显示丹参与川芎嗪合用后大鼠体内参与川芎嗪 I 相代谢的同工酶表达升高,从而加快川芎嗪代谢^[74];丹参当归配伍后可促进水溶性 Sal B、脂溶性 Tan II A 等活性成分溶出^[75];丹参与葛根配伍后能明显促进葛根黄酮和丹参酮类成分的体内吸收,从而提高生物利用度^[76];丹参-黄芪(6:5)用不同浓度的乙醇或水作溶剂时,Tan II A 含量较单独提取丹参时增加,且 Sal B 含量在乙醇浓度不低于 60% 时较单独提取丹参时增加^[77],表示丹参药对间或可通过成分的相互作用而使药效较单用时上升,体现了中药配伍后确有协同增效作用。“药有个性之专长,方有合群之妙用”,药物的配伍是中医遣方用药的核心,配伍用药的恰当与否与治疗效果息息相关。多数疾病由于病因复杂性及病程进阶性,单味药往往力量不足,需要配伍两种或更多的药物增强疗效。本文对丹参的药理作用及其药对的药理作用、应用研究进行总结和归纳,发现丹参与他药配伍使用后同单味药相比药效更强、治疗范围更广。尽管目前关于丹参及其药对的研究已取得一定进展,但鲜有涉及丹参药对较单味药相比化学成分是否有变化的药理研究,大多集中于配伍后成分含量测定及代谢动力学方面。由于中药成分复杂,丹参与他药作为药对使用时药物活性成分是否有改变、是否有新的化合物形成可成为今后研究丹参药对的一个方向,加之不同成分在不同人群中代谢效率及代谢途径有差异,可与功能代谢组学相结合深入研究丹参及其药对进入人体后的药理作用及机制,以便更好服务于临床,为丹参的深入开发和应用奠定坚实基础。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:77-79.

[2] 吕景山. 施今墨对药[M]. 4 版. 北京:人民军医出版社, 2010.

[3] MEIM X D, CAO Y F, CHE Y Y, et al. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(1): 59-80.

- [4] 吴朦,杨燕,李玉波. 基于质性分析法的肿瘤疾病痰瘀相关病因病机探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(2): 465-472.
- [5] 田会茹,姜思琴,吕红,等. 丹参注射液抑制血小板诱导的乳腺癌细胞体外转移作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(21): 79-85.
- [6] 李航,杨蝶,刘慧芝. 复方丹参滴丸靶向调节 JAK2/STAT3 途径抑制卵巢癌大鼠的机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9): 2269-2271,后插15.
- [7] 赵珍,李明花. 丹参酮IIA对人肝癌细胞 Huh7 增殖与凋亡的影响[J]. 中医肿瘤学杂志,2020,2(2): 33-38.
- [8] NI H W, RUAN G J, SUN C, et al. Tanshinone IIA inhibits gastric cancer cell stemness through inducing ferroptosis[J]. Environ Toxicol, 2022, 37(2): 192-200.
- [9] 钟广俊,王兆军,王道荣,等. 二氢丹参酮对人胃癌细胞 MKN-45 增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(22): 2872-2874.
- [10] 汪丽佩,金超英,王一奇,等. 隐丹参酮抑制 STAT3 磷酸化改变弥漫大 B 细胞淋巴瘤移植瘤肿瘤微环境作用的研究[J]. 中国药理学杂志,2023,29(8): 683-688.
- [11] 李虎业,孔德元,窦增花,等. 总丹参酮通过线粒体途径诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的实验研究[J]. 中药材,2019,42(1): 184-188.
- [12] 楼招欢,夏榕蔓,李晓娟,等. 丹参二萜醌活化 ERS 介导的凋亡通路抗肺癌作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(24): 4900-4907.
- [13] HUA Z G, WEI P. *Salvia miltiorrhiza* injection promotes the adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. Plast Reconstr Surg, 2022, 149(2): 338e-339e.
- [14] 李静,卢峰,穆怀彬,等. 基于 MEK/ERK 信号通路探究丹参酮IIA 磺酸钠对缺氧复氧心脏微血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2022,42(10): 2452-2455.
- [15] SONG J K, ZHANG W, WANG J H, et al. Inhibition of FOXO3a/BIM signaling pathway contributes to the protective effect of salvianolic acid A against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(3): 505-515.
- [16] 王永贤,贾敏,高景峰,等. 丹参多酚酸盐对大鼠离体心脏心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. 实用心脑血管病杂志,2023,31(2): 74-79.
- [17] 林评兰,吴明,杨枫,等. 丹酚酸 B 激活自噬改善高磷诱导血管平滑肌细胞钙化的机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(12): 1192-1196.
- [18] WU Y T, BI Y M, TAN Z B, et al. Tanshinone I inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting insulin-like growth factor-1 receptor/phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 853: 93-102.
- [19] 徐炜均,胡向丹,余冬青. 早孕蜕膜间充质干细胞联合丹参酮IIA 治疗大鼠宫腔粘连[J]. 中国组织工程研究,2022,26(25): 3986-3992.
- [20] 马中岭,刘鑫,汪玉凤. 丹参酮IIA 对子宫内异位症大鼠基于 MEK/ERK 信号通路探究丹参酮IIA 磺酸钠对缺氧复氧心脏微血管内皮细胞的保护作用的干预作用及对 TGF- β /SMADS 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床,2021,37(5): 21-26.
- [21] CHEN Z Z, GONG X. Tanshinone IIA contributes to the pathogenesis of endometriosis via renin angiotensin system by regulating the dorsal root ganglion axon sprouting[J]. Life Sci, 2020, 240: 117085.
- [22] 俞瑾,王针织,周丽虹,等. 隐丹参酮通过下调 CYP17 基因及 AR 的表达改善多卵巢综合征高雄激素血症[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5): 1699-1705.
- [23] 柳艾霞,张庆玲,武志娟. 丹参多酚酸对免疫性不孕大鼠的治疗作用及对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J]. 天津医药,2023,51(3): 269-273.
- [24] SHEN W J, JIN B, HAN Y G, et al. The effects of *Salvia miltiorrhiza* on reproduction and metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9971403.
- [25] ZHOU J, ZHANG L, ZHENG B, et al. *Salvia miltiorrhiza* bunge exerts anti-oxidative effects through inhibiting KLF10 expression in vascular smooth muscle cells exposed to high glucose[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 113208.
- [26] 张光永,齐田田,李园园,等. 丹参素钠对抗氧化应激预防心肌缺血再灌注损伤的研究[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3): 1218-1221.
- [27] 姜茜茜,张敬美,薛思明,等. 丹参酮I 基于 Akt-Nrf2 抗氧化通路减轻多柔比星诱导的心脏毒性[J]. 药学报,2022,57(10): 3077-3085.
- [28] 刘军辉,吴艳秋,胡雪茹,等. 隐丹参酮对卷烟诱导小鼠气道炎症与氧化应激的作用机制研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(3): 189-194.
- [29] 蒋诗敏,张珂嘉,周泰,等. 丹参酮IIA 抑制氧化应激减轻人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 徐州医科大学学报,2021,41(4): 235-240.
- [30] LIU H B, ZHAN X Y, XU G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105384.
- [31] LIU Q Y, ZHUANG Y, SONG X R, et al. Tanshinone IIA prevents LPS-induced inflammatory responses in mice via inactivation of succinate dehydrogenase in macrophages[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(6): 987-997.
- [32] ZHANG Y T, LU W T, ZHANG X L, et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting Smad and STAT3 signaling pathways[J]. Pharmacol Res, 2019, 147: 104307.
- [33] 张明昊,高一盈,董文霞,等. 丹参多酚酸盐对肝纤维化小鼠 Notch-Hes1 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(9): 949-954.
- [34] 张尧,高飞,檀森,等. 丹参多酚酸盐通过 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路诱导膜性肾病大鼠足细胞自噬的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8): 203-213.
- [35] CHEN J Q, YUAN S L, ZHOU J, et al. Danshen injection induces autophagy in podocytes to alleviate nephrotic syndrome via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154477.
- [36] 彭燕琼,彭毅,杨彬,等. 丹参素对卵巢去势骨质疏松大鼠 TGF- β /Smad 信号通路及骨密度的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(6): 1450-1454.
- [37] WANG W Z, HUANG M D, HUI Y G, et al. Cryptotanshinone inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by regulating ERK and NF- κ B signaling pathways[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7333-7340.
- [38] 吕鑫,顾志荣,张锐,等. 基于数据挖掘技术研究中医治疗腔隙性脑梗死的组方配伍规律[J]. 中国现代应用药理学,2021,38(23): 3021-3027.
- [39] 龚胜兰,范雅雯,牟雷,等. 中医药治疗冠脉微循环障碍用药规律的数据挖掘[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(11):

- 1731-1736.
- [40] 蒋燕君, 连妍洁, 俞瀛, 等. 基于数据挖掘《中华人民共和国药典》中成药治疗胸痹的用药规律[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2568-2573.
- [41] 全洁慧, 孙晓昕, 贺文韬, 等. 基于数据挖掘分析中医药治疗冠心病合并失眠的用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 1887-1894.
- [42] 周惠芬, 万海同, 何昱, 等. 丹参-川芎有效成分配伍对氧糖剥夺海马神经元细胞保护作用研究[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1372-1381.
- [43] YE T T, LI Y F, XIONG D, et al. Combination of Danshen and ligustrazine has dual anti-inflammatory effect on macrophages and endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113425.
- [44] 王钰莹, 王川, 胡锐, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨丹参-川芎药对治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 67-73.
- [45] 张英丰, 韦园诗, 黄星星, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的丹参川芎干预防缺血性脑卒中的脑脂质组学研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4511-4518.
- [46] 付雪琴, 兰瑞, 邹旭欢, 等. 基于网络药理学研究丹参-川芎抗脑缺血再灌注损伤作用机制及试验验证[J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(9): 3643-3654.
- [47] 孙青. 不同配伍对比对丹参-川芎药对中 10 个有效成分含量的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(1): 154-158.
- [48] 张翠英, 章洪, 任伟光, 等. UPLC-MS/MS 测定丹参川芎药对中 4 种酚酸类成分在大鼠血浆和心脏组织的药代动力学[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4257-4262.
- [49] 高嘉良, 陈光, 何庆勇, 等. 治疗气滞血瘀证中成药组方规律分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 187-191.
- [50] 俞赞平, 张紫怡, 唐佩, 等. 基于《胸痹心痛古今名家验案全析》的近现代名医论治心绞痛的用药规律研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1406-1411.
- [51] 薛志鹏, 杜少兵, 周慧慧, 等. 基于网络药理学和实验验证的丹参红花药对治疗心肌梗死的作用机制探讨[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 759-771.
- [52] ZENG M L, ZHOU H F, HE Y, et al. Danhong injection enhances the therapeutic effect of mannitol on hemispheric ischemic stroke by ameliorating blood-brain barrier disruption[J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 142: 112048.
- [53] 王小平, 薛志鹏, 杜少兵, 等. 基于 PI3K/PDK1/Akt 信号通路研究丹参-红花药对对寒凝血瘀型心肌梗死大鼠的保护作用及机制[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5085-5092.
- [54] 李建萍, 徐雪君, 张沁瑜, 等. 丹参-红花配伍调控胰岛素信号通路改善小鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[J]. 药科学报, 2021, 56(4): 1049-1056.
- [55] 柴梦宇, 缪艳燕, 程纯, 等. 一测多评法测定丹参-红花药对不同配伍比例中 5 种成分含量[J]. 中国药师, 2022, 25(8): 1455-1460.
- [56] 孙小鑫, 苗青, 王瑞海, 等. 丹参-葛根药对成分、药理及临床应用的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 6(12): 4308-4313.
- [57] NIU W L, MIAO J J, LI X J, et al. Combined systematic pharmacology and urine metabolomics to study the therapeutic mechanism of type 2 diabetic treated with the herbal pair of *Salvia miltiorrhiza* Bunge and *Pueraria montana* var. *lobata* (Willd.) Sanjappa & Pradeep[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2023, 1217: 123627.
- [58] 车若梅, 涂舒欣, 贺晓丽. 丹参-葛根提取物对氧糖剥夺/复氧损伤神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 24-33.
- [59] QIN H, ZHAO W W, JIAO Y, et al. Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* bunge-Radix *puerariae* herb pair attenuates osteoporosis in ovariectomized rats through suppressing osteoclast differentiation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 581049.
- [60] 杨雪, 周飞, 杨场, 等. 葛根素联合丹参酮 II A 对糖尿病血管病变大鼠 t-PA, PAI-1 及氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 46-54.
- [61] 孙术宁, 黄华鑫, 黄超原, 等. 糖尿病合并冠心病用药规律文献研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(14): 1236-1240.
- [62] ZHANG M X, HUANG X Y, SONG Y, et al. *Astragalus propinquus* schischkin and *Salvia miltiorrhiza* bunge promote angiogenesis to treat myocardial ischemia via Ang-1/Tie-2/FAK pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1103557.
- [63] 沈楨巍, 石怡, 吴珊珊, 等. 黄芪丹参提取物改善急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤的作用和机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 240-246.
- [64] 陈一坚, 江帆, 陈宇凯. 黄芪丹参合剂对气虚血瘀型冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后肾脏保护的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 219-222.
- [65] 刘瑶, 韩聪, 李伟. 黄芪-丹参药对活性成分通过调控 miRNA-200c-3p/ZEB2 对大鼠肾动脉内皮细胞增殖和迁移的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 516-520.
- [66] 程建华. 加减黄芪丹参饮联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S1): 94.
- [67] WANG H, JIANG Q, KANG L, et al. *Rheum officinale* and *Salvia miltiorrhiza* inhibit renal fibrosis via miR-21/PTEN/Akt signaling pathway in vitro and in vivo[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 115928.
- [68] 张华, 蒋力生. 大黄丹参汤联合卡托普利治疗儿童急性肾小球肾炎疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 222-225.
- [69] 宋献美, 石科, 葛文静, 等. 不同引经药配伍大黄-丹参药对大鼠肝纤维化的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 132-137.
- [70] 梁晓强, 梅丹, 余奎, 等. 大黄丹参水煎液对胰腺纤维化模型大鼠胰腺纤维化及糖代谢异常的影响研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(11): 83-86.
- [71] 栾振先, 潘宇, 谌盈帆, 等. 补肾活血法治疗帕金森病的用药规律研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(2): 130-133.
- [72] 顾振华, 申春娣, 唐蜀华, 等. 肺动脉高压的中医证候分布及中药用药规律文献研究[J]. 北京中医药, 2023, 42(1): 106-110.
- [73] 王海涛, 宁一宁, 王哲, 等. 基于活血、降脂活性丹参当归配伍优化实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 47-49.
- [74] 孙佳, 张静雅, 李容, 等. 川芎嗪-丹参配伍前后对药动学及 CYP450 酶的影响及其相关性[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6348-6354.
- [75] 陈海红, 陈冰, 陈思邈, 等. 丹参当归配伍对丹参水溶性和脂溶性成分提取的影响及其集成工艺研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 36-40.
- [76] 刘小艳, 李晓媛, 陈旭, 等. 丹参葛根药对中 8 种主要成分在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6530-6541.
- [77] 陈燕芬, 王磊, 陈丽娟, 等. 不同产地丹参及丹参配伍黄芪前后有效成分含量测定[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 237-239.