

# 丹参及其复方制剂用于与微循环障碍有关疾病的研究进展<sup>Δ</sup>

王乐琪<sup>1,2\*</sup>, 谢志茹<sup>1,2</sup>, 李莎莎<sup>3</sup>, 严诗楷<sup>1,2</sup>, 肖雪<sup>1,2#</sup>(1.广东药科大学中医药研究院, 广州 510006; 2.广东省代  
谢病中西医结合研究中心, 广州 510006; 3.广东省中医院公共实验室, 广州 510006)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3297-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.28

**摘要** 目的: 为丹参及其复方制剂用于与微循环障碍有关疾病的治疗提供参考。方法: 以“丹参”“复方制剂”“微循环障碍”“临床应用”“*Salvia miltiorrhiza*”“Compound preparation”“Microcirculatory disturbance”“Clinical application”等为关键词, 组合查询2008年2月—2018年8月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献, 主要对丹参及其复方制剂在心、脑、肾、眼等器官与微循环障碍有关疾病的临床应用情况进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献318篇, 其中有效文献70篇。丹参及其复方制剂在改善冠状动脉微循环障碍和治疗脑小血管病、糖尿病肾脏病和糖尿病性视网膜病变等与微循环障碍有关疾病方面具有较好的临床疗效, 也可用于治疗过敏性紫癜、突发性耳聋、癌症等与微循环障碍有关的其他疾病。丹参及其复方制剂用于与微循环障碍有关疾病的研究目前以药效观察为主, 其作用机制不明确, 今后应加强对作用机制的研究。丹参及其复方制剂的质量控制和临床安全性研究也不可忽视, 尤其应重视中药注射剂上市后的安全性再评价工作。

**关键词** 丹参; 复方制剂; 微循环障碍; 临床应用

丹参, 又名紫丹参, 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 味苦, 性微寒, 归心、肝、经, 具有活血化瘀、通经止痛、清心除烦等功效<sup>[1]</sup>。目前, 已初步鉴定了丹参中的100多种化合物<sup>[2]</sup>, 其中酚酸类化合物是丹参中的水溶性有效成分, 具有活血化瘀功效<sup>[3-5]</sup>; 酮类化合物是丹参中的脂溶性有效成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。以丹参为组方药材的中药(复方)制剂, 如丹参注射液、复方丹参滴丸、丹参多酚酸盐注射液均已成为具有中医药特色的中药大品种。

现代药理和临床研究表明<sup>[7-8]</sup>, 丹参及其复方制剂不仅广泛用于大血管病变, 而且对小血管病变、微循环障碍有治疗作用。笔者发现, 丹参及其复方制剂在微循环障碍临床适应证不断扩展, 尤其应用在心、脑、肾、眼等器官, 但未见相关综述报道。笔者以“丹参”“复方制剂”“微循环障碍”“临床应用”“*Salvia miltiorrhiza*”“Compound preparation”“Microcirculatory disturbance”“Clinical application”等为关键词, 组合查询2008年2月—2018年8月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中

- [43] 李原, 石新华. 中药小包装饮片使用中存在的问题探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3208-3209.
- [44] 赵付文, 孙卓军, 高国庆, 等. 食品接触塑料材料中有害重金属迁移量测定方法综述[J]. 化学分析计量, 2015, 24(1): 101-105.
- [45] 姚丽萍, 孙德方, 王林香. 重金属的危害及其在食品包装材料上的快速检测方法[J]. 食品与营养科学, 2018, 7(1): 12-16.
- [46] 孙怀远, 廖跃华, 杨丽英. 药品包装材料及选用分析[J]. 机电信息, 2017(8): 55-58.
- [47] 王晓宇. 枸杞子“走油变色”化学物质基础及饮片贮藏养护研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [48] 高翠玲, 范珺. 中药包装材料的透湿性控制和选材要点

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81603070); 广州市科技计划项目珠江科技新星专项(No.201610010113)

\* 硕士研究生。研究方向: 中医药系统生物学。电话: 020-39353115。E-mail: wang\_leqi@163.com

# 通信作者: 助理研究员, 硕士生导师, 博士。研究方向: 中医药系统生物学。电话: 020-39353115。E-mail: erxiaohappy@163.com

[J]. 中国包装, 2016, 36(6): 41-43.

- [49] 赵梓辰. 聚乙烯塑料薄膜对小包装中药饮片的质量影响研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [50] 兰群. 白芷小包装饮片的包装贮藏养护研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [51] 张云. 基于色谱质谱技术的食药塑料包装材料中添加剂的分析及其迁移行为的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2017.
- [52] 易守福, 李莎, 陈同强, 等. 食品包装材料中邻苯二甲酸酯的迁移规律研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(2): 500-505.
- [53] 何轶. 食品复合塑料包装材料中残留有害物迁移行为分析[J]. 食品安全导刊, 2017(30): 88.
- [54] 于杰, 周静, 江澜, 等. 高效液相色谱荧光法测定食品包装材料中双酚A及双酚S的迁移量[J]. 粮食与食品工业, 2017, 24(3): 61-64, 70.
- [55] 朱虹. 三种药物与不同材质包材的相容性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

(收稿日期: 2018-06-15 修回日期: 2018-10-11)

(编辑: 余庆华)

的相关文献。结果,共检索到相关文献318篇,其中有效文献70篇。现主要对丹参及其复方制剂在心、脑、肾、眼等器官与微循环障碍有关疾病上的临床应用情况进行论述,从药物本身的角度,反向求证不同器官中微循环障碍可能存在相似的机制,并初步展望丹参及其复方制剂防治微循环障碍相关疾病的前景。

## 1 现代医学和中医学对微循环障碍的认识

微循环学是如今广泛研究的课题之一。微循环障碍是微循环管道、血流及其功能发生紊乱的总称,与许多急性和慢性疾病有着紧密联系<sup>[9]</sup>。同时,微循环障碍与中医学“血瘀证”“活血化瘀”有着密切关系。

### 1.1 现代医学对微循环障碍的认识

微循环是微动脉与微静脉之间毛细血管中的血液循环,是循环系统中基础的结构和功能单位,包括微动脉、微静脉、毛细淋巴管和组织管道内的体液循环。微循环障碍常发生在炎症反应、代谢障碍等病理情况下,临床上多因血液理化性质的改变,常表现为微血管血流减少、内皮细胞损伤和血管通透性升高,微血管反应性降低,以及白细胞黏附和迁移<sup>[10]</sup>。微循环障碍几乎与各个系统疾病都存在着密切关系,好发于脑中风、冠心病、糖尿病、高血压、急性胰腺炎、突发性耳聋等疾病。临床上,常根据不同疾病选择相应的治疗方法,以达到扩张缺血区及其周围的血管、改善血液流变学各项指标、减少内皮损伤等目的<sup>[10]</sup>。

### 1.2 中医学对微循环障碍的认识

明·钱雷在《人镜经附录》曰:“十二经生十五络,十五经络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”。微循环类似中医学中的“孙络”,能运行气血,输精排浊,濡养全身。血液在脉络中流动易受干扰,络失通畅或渗灌失常会导致瘀血阻络、络脉绌急、络虚不荣等基本病理变化。

《黄帝内经·素问·调经论》曰:“病在血,调之络”;清·叶天士在《临证指南医案》中指出:“初为气结在经,久则血伤入络”,可见“络”与“血”有深刻的关系。邪客络脉容易影响脉中气血津液的运行与输布,各种原因所致的血液运行迟缓,涩滞不畅,将进一步导致血瘀;血瘀日久入络,即为脉络瘀阻证。临床上常运用活血化瘀的药物,通过改变血液的质从而达到化瘀通络的功效。

### 1.3 现代医学、中医学对微循环障碍的认识观点相似之处

从结构上看,中医学中的大络、系络、缠络、孙络等不同层次与现代医学中的大血管、小血管、微血管以及微循环的各级微细动静脉观点相似<sup>[11]</sup>。从功能上看,微循环类似中医的孙络,具有“行气血而营阴阳”的功能,能推动和调控血液在脉络中运行,与现代医学发现的血管神经末梢能调控局部血液循环和全身阻力的观点吻合。可见,中医将络脉逐级细化为不同级别的网络分支,不仅与现代医学对血管和神经逐级细化分支的认识基本相似,也涵盖了现代医学微循环障碍的概念。脉络

学说的提出恰好能为微循环障碍的发展规律、病理变化、临床证候特征、辨证治疗用药等提供新的理论指导。

## 2 丹参及其复方制剂在防治微循环障碍疾病上的临床应用

近年来,越来越多的丹参及其复方制剂在治疗小血管病变、微循环障碍展现出临床优势,尤其是在心、脑、肾、眼底等器官,如冠状动脉微循环障碍(CMD)、脑小血管病变、糖尿病微循环障碍等<sup>[12]</sup>。

### 2.1 现代医学和中医学对CMD的认识与丹参及其复方制剂在防治CMD上的临床应用

2.1.1 现代医学对CMD的认识 冠状动脉微循环由冠状微动脉、毛细血管及微静脉构成,调节冠状动脉血流阻力,维持心肌细胞正常功能,其结构或功能异常可引起临床疾病,称为CMD,常导致微血管性心绞痛、微管性心肌梗死、心功能不全、脑卒中等<sup>[13]</sup>。现代医学常选用血管扩张剂、抗血小板药和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。

2.1.2 中医学对CMD的认识 CMD属传统中医的“胸痹”“心痛”范畴。其病位在心,多因气血阴阳不足,导致气虚运血无力,或气滞血行不利,津液输布障碍,津凝为痰,血滞为瘀。痰瘀阻滞络脉,引起心络受损、血瘀络阻、络脉绌急,属本虚标实之证。其中,络脉绌急加重络脉瘀阻,络脉瘀阻易引起络脉绌急,二者互为因果<sup>[14]</sup>。治法以活血化瘀和祛痰通络最为常见。

2.1.3 丹参及其复方制剂在防治CMD上的临床应用 董静等<sup>[15]</sup>对100例接受PCI的不稳定型心绞痛血瘀证患者进行观察时发现,在PCI术前使用丹红注射液,术后可升高血清超氧化物歧化酶水平,降低丙二醛、血管性血友病因子和可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1),证明丹红注射液可通过减轻氧化应激对血管内皮的损伤,改善PCI术后血管内皮功能。相关临床试验表明,丹参注射液与丹参多酚酸盐注射液均能显著改善不稳定型心绞痛患者的冠状动脉血流储备、冠状动脉微循环阻力系数及心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级<sup>[16]</sup>。胡国玲等<sup>[17]</sup>观察在常规治疗基础上加用丹红注射液治疗心脏X综合征患者的近期临床疗效时发现,丹红注射液能降低患者血清中内皮素1、血栓调节蛋白和选择素E水平,改善患者心绞痛症状和提高运动耐力,这可能与其中有效成分丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>通过抑制线粒体通透性转换孔的过度开放,有效减轻细胞凋亡,对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用有关<sup>[18]</sup>。

### 2.2 现代医学和中医学对脑小血管病的认识与丹参及其复方制剂在防治脑小血管病上的临床应用

2.2.1 现代医学对脑小血管病的认识 现代医学定义脑小血管病指主要累及颅内小血管而引起脑白质和脑深部灰质损伤的一类临床综合征,常导致患者认知功能障碍、神经影像和神经病理学改变,早期病变较难诊断,不及时治疗易引发血流功能障碍,严重影响神经功能<sup>[19]</sup>。脑小血管病包括颅内小动脉、微小动脉以及毛细血管和

小静脉病变,常表现为卒中和认知功能障碍。

2.2.2 中医学对脑小血管病的认识 中医将脑小血管病纳入“中风”“卒中”“痴呆”等范畴。瘀血既是中风的致病因素,又是病理产物,中风因于瘀者,常见证型有瘀阻络型、气虚血瘀型、风痰血瘀型,治疗多采用活血行气、通经活络法,配合活血化瘀药能有效地减少中风并发病和减轻临床症状<sup>[20]</sup>。

2.2.3 丹参及其复方制剂在防治脑小血管病上的临床应用 急性缺血性卒中中以静脉或动脉溶栓治疗为主,存在溶栓治疗时间窗口狭窄、临床应用条件受限等问题。丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液能增强患者血清中超氧化物歧化酶活性,减轻氧化应激和自由基介导的炎症损伤,改善缺血性灌注后的微循环障碍和靶器官损伤<sup>[21-24]</sup>。

脑梗死患者使用注射用丹参多酚酸盐可调节纤溶系统平衡,降低凝血酶调节蛋白、血小板计数和血栓素B<sub>2</sub>水平,升高前列环素产物水平,减少患者因血黏度和炎症级联反应造成的缺血再灌注脑损伤<sup>[25-27]</sup>。郭立斌等<sup>[28]</sup>研究发现,与疏血通注射液比较,丹参川芎嗪注射液用于治疗脑梗死后椎基底动脉供血不足的疗效更明显,能显著改善患者血脂水平、椎基底动脉血流速度和血液黏度,安全性较好。

王男<sup>[29]</sup>研究发现,与应用银杏叶片、吡拉西坦片比较,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>联合吡拉西坦在治疗非痴呆性血管性认知障碍上临床效果显著,安全性高,可能与丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>具有保护人脑微血管内皮细胞免受甲基乙二醛诱导的损伤作用有关<sup>[30]</sup>。同时,动物实验显示,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>通过抑制模型大鼠颞叶中的一氧化氮合酶、基质金属蛋白酶2和核因子κB的转录和翻译,可降低发生阿尔茨海默病的风险<sup>[31]</sup>。

## 2.3 丹参及其复方制剂在防治糖尿病微循环障碍上的临床应用

由糖尿病相关因素导致的微循环障碍称为糖尿病微循环障碍。糖尿病微循环障碍是糖尿病慢性并发症的重要的病理基础,常导致糖尿病肾脏病(DKD)、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病神经病变及糖尿病足病<sup>[32]</sup>。本文重点汇总分析DKD、DR相关研究。

2.3.1 丹参及其复方制剂在防治DKD上的临床应用 DKD是糖尿病的微血管并发症之一,也是糖尿病患者的主要死亡原因之一<sup>[33]</sup>。DKD的发病受肾小球及全身血压的增加和血管活性激素途径的激活影响,病理表现为肾小球基底膜增厚、肾小球系膜区细胞外基质沉积,最终肾小球硬化伴或不伴肾小管间质纤维化<sup>[34]</sup>。临床主要表现为进行性肾小球滤过率降低和尿蛋白排泄增多。

DKD属于中医“虚劳”“消渴”“水肿”“腰痛”等范畴,多因饮食不节、起居不慎,出现疲乏无力、口干、五心烦热、水肿、腰痛等症状。DKD病机以虚为主,气虚进一步引起阴虚、阳虚、痰浊标实和血瘀<sup>[35]</sup>。气虚推动无力,血行迟缓,滞而成瘀;阴虚内热灼伤脉络,血溢脉外亦可致瘀。可见,血瘀是DKD常见的病理产物,活血化瘀是该

病的主要治法<sup>[36]</sup>。

注射用丹参多酚酸盐是治疗早期DKD的有效药物,通过抑制白细胞介素6和肿瘤坏死因子α分泌,减少sICAM-1表达,进而抑制内皮炎症反应,减轻内皮细胞的损伤,降低胰岛素抵抗,从而起到改善内皮功能的作用<sup>[37-38]</sup>。王琳琳等<sup>[39]</sup>将90例DKD患者随机分为治疗组和对照组,在降糖、降压等基础治疗上,对照组口服氯沙坦钾片(50 mg, qd),治疗组给予静滴注射用丹参多酚酸盐(200 mg, qd),2组均治疗2周。结果,注射用丹参多酚酸盐可显著改善DKD患者氧化应激和肾功能指标,疗效确切,安全性高。邵命海等<sup>[40]</sup>从大鼠肾内耗氧变化的角度得出,注射用丹参多酚酸盐可降低血清尿素氮和肌酐,提高内生肌酐清除率、肾组织血流量和肾静脉氧压,从而降低肾内氧耗,改善肾功能和肾组织纤维化,延缓慢性肾疾病的进展和终末期肾衰的到来。多项实验也证明,具有活血化瘀功效的中药可通过调节脂质代谢、抗氧化、保护血管内皮细胞等机制,减轻糖尿病微血管病变<sup>[41]</sup>。

2.3.2 丹参及其复方制剂在防治DR上的临床应用 DR是糖尿病慢性微血管的主要并发症之一,病程较长且治疗困难,已成为获得性失明的主要病因。病理特征为视网膜新生血管形成和血-视网膜屏障破坏。临床表现为微血管瘤、出血斑点、硬性渗出、棉绒斑、静脉串珠状、视网膜内微血管异常以及黄斑水肿等<sup>[42]</sup>。

DR与中医学的“视瞻昏渺”“血灌瞳仁”“雀目”等范畴相似。瘀血是DR发生发展的主要病因,病初以痰、湿致瘀之实证为主,后期可见气虚、血虚、阴虚、阳虚等,属本虚标实之症,治法以活血化瘀和补虚为主<sup>[43]</sup>。

通过大规模临床试验发现,复方丹参滴丸治疗非增殖性DR的效果明显,副作用小<sup>[44]</sup>。与羟苯磺酸钙比较,复方丹参滴丸对气滞血瘀型非增殖期DR患者有提高视力及改善眼底状况的作用<sup>[45-46]</sup>。张晓丹等<sup>[47]</sup>对36例DR患者进行临床观察,对照组仅进行全视网膜激光光凝,观察组在此基础上口服复方丹参滴丸,用药4周后发现,复方丹参滴丸能有效改善视网膜血流灌注,抑制新生血管。何柳等<sup>[48]</sup>对43例DR患者在基础治疗的基础上给予丹参注射液眼部离子导入疗法,治疗后患者临床症状均有不同程度的改善,临床有效率为95.4%,这可能与丹参通过减少过氧化氢诱导的人视网膜上皮细胞中p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和p44/42MAPK的磷酸化进而减轻DR有关<sup>[49]</sup>。

## 2.4 丹参及其复方制剂在治疗其他疾病上的临床应用

2.4.1 丹参及其复方制剂在治疗过敏性紫癜上的临床应用 过敏性紫癜是一种侵犯皮肤和其他器官细小动脉和毛细血管的过敏性血管炎,其病理特征为白细胞碎裂性小血管炎,以毛细血管为主,在皮肤和肾荧光显微镜下可见以免疫球蛋白A为主的免疫复合物沉积<sup>[50]</sup>。

目前除了皮质类固醇、免疫抑制治疗和抗凝治疗以防止该病复发外,尚无特效疗法。常规治疗加丹参注射

液,能有效地帮助患者消退紫癜<sup>[51-52]</sup>。中药熏蒸具有行气化瘀、散寒祛风、通络止痛之功效。在活血化瘀中药熏蒸的刺激下,可有效改善微循环,促进代谢产物清除,有助于改善炎症。在一项研究中,与西医常规治疗比较,联合活血化瘀中药熏蒸及穴位注射丹参注射液对治疗小儿过敏性紫癜效果更明显,患儿的腹痛、关节疼痛及紫癜等症状、体征消失时间较早,病程缩短<sup>[53]</sup>。

2.4.2 丹参及其复方制剂在治疗突发性耳聋上的临床应用 突发性耳聋是耳鼻咽喉科常见疾病,起病急,病情发展迅速,常引起神经性听力损伤,患者听力急剧下降。目前,在学术界广泛认可的原因主要为病毒感染、血管性疾病。突发性耳聋容易引起内听动脉在内的小血管痉挛、易形成血栓、静脉回流障碍等问题。

朱有明等<sup>[54]</sup>研究发现,穴位注射复方丹参注射液能促进局部血液循环和组织细胞恢复正常,扩张动、静脉和毛细血管,从而恢复内耳血液供应,修复耳内毛细血管,治疗突发性耳聋的疗效好。银杏叶提取物注射液与丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠联合用药能有效改善血流动力学、降脂、重新分配血液、增加某些神经递质受体的数量并能减轻神经细胞凋亡,二者联合应用能改善突聋及耳鸣症状,副作用小<sup>[55]</sup>。

2.4.3 丹参及其复方制剂在治疗癌症上的临床应用 一般人们所说的“癌症”习惯上泛指所有恶性肿瘤。癌症具有细胞分化和增殖异常、生长失去控制、浸润性和转移性等生物学特征,其发生是一个多因子、多步骤的复杂过程,与吸烟、感染、职业暴露、环境污染、不合理膳食、遗传因素密切相关。癌症的病程发展与小血管病变、微循环障碍存在很大关系。近年来,丹参逐渐用于治疗多种癌症,如肺癌<sup>[56]</sup>、前列腺癌<sup>[57-58]</sup>、乳腺癌<sup>[59]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[60]</sup>等。隐丹参酮是丹参中的主要活性化合物,具有良好的抗癌活性<sup>[61]</sup>。丹参酮作为一种新型的核因子E2相关因子2(Nrf2)激活剂,通过上调Nrf2基因表达,可以减少环境毒物对人支气管上皮细胞和组织的损伤,其为治疗和预防其他器官免受环境污染等方面提供了新的研究方向<sup>[62-63]</sup>。

### 3 结语

#### 3.1 微循环障碍的共同病理机制

大血管病和微循环障碍病理机制存在相似性,如氧化应激<sup>[64]</sup>、血管周围脂肪组织功能异常<sup>[65]</sup>、内皮细胞代谢异常<sup>[66]</sup>、血管回缩<sup>[67]</sup>和炎症反应<sup>[68]</sup>等。但不同器官微循环障碍的共同病理机制还需深入研究。

基于整体性和系统性的研究思路,微循环障碍受多个靶点和多条信号通路的干预,如p38MAPK、p44/42MAPK、sICAM-1靶点和丝氨酸/苏氨酸激酶-内皮型一氧化氮合酶信号通路等,网络药理学、系统生物学等方法研究微循环障碍病理机制的有效策略。网络药理学通过对生物系统的网络分析,强调“多成分-多靶点-多通路”的多途径调节,为微循环障碍潜在靶点通路提供了新的方向;系统生物学从多个层面,整合了基因组

学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多组学技术平台,采用系统整体的思路和方法阐释人体复杂的生理、病理状态及动态规律,通过寻找差异生物标志物,不仅为微循环障碍早期诊断提供可靠的手段,也为阐明丹参治疗微循环障碍的机制提供了新的途径。

#### 3.2 中西医结合防治与微循环障碍有关疾病

现代医学治疗微循环障碍常以溶栓、抗凝、保护神经和手术等为主,这些方法存在适应证限制和一定的治疗风险。中药复方发挥疗效是基于多成分、多靶点、多通路共同作用的结果,研究表明,丹参及其复方制剂的活性成分与多种血管疾病及其基因表达存在联系<sup>[69]</sup>。如果能通过中西医结合防治与微循环障碍有关疾病,将有效性和安全性相结合,能“治未病”,达到“未病先防”“既病防变”的效果。

#### 3.3 以丹参为代表的中药复方制剂亟需深入开发

随着丹参及其复方制剂在微循环障碍的临床适应证的不断扩展,同时也出现了一些亟需解决的现实问题。一方面,丹参及其复方制剂目前研究主要以药效观察为主,其作用机制不明确,今后应加强对作用机制的研究;另一方面,丹参及其复方制剂的质量控制和临床安全性研究也不可忽视,尤其应重视中药注射剂上市后的安全性再评价工作<sup>[70]</sup>。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:77-78.
- [2] CAO JL, WEI JC, HU YJ, et al. Qualitative and quantitative characterization of phenolic and diterpenoid constituents in Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) by comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with hybrid linear ion trap Orbitrap mass[J]. *J Chromatogr A*, 2016.DOI:10.1016/j.chroma.2015.11.078.
- [3] ZHANG N, ZOU H, JIN L, et al. Biphasic effects of sodium danshensu on vessel function in isolated rat aorta[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(4):421-428.
- [4] 万仁忠,许妍妍,谷元,等.丹酚酸B及其活性代谢产物在大鼠体内药动学研究[J]. *中草药*, 2011, 42(2):335-339.
- [5] MENG Y, LI WZ, SHI YW, et al. Danshensu protects against ischemia/reperfusion injury and inhibits the apoptosis of H9c2 cells by reducing the calcium overload through the p-JNK-NF- $\kappa$ B-TRPC6 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1):258-266.
- [6] SU CY, MING QL, RAHMAN K, et al. *Salvia miltiorrhiza*: traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3):163-182.
- [7] 李巧玉,刘杨,包华音.近5年丹参化学成分及药理作用研究进展[J]. *食品与药品*, 2014, 16(2):145-146.
- [8] GAO S, LIU Z, LI H, et al. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone II<sub>A</sub>[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1):3-10.
- [9] MCCALLINHART PE, SUNYECZ IL, TRASK AJ. Coronary microvascular remodeling in type 2 diabetes: synony-

- mous with early aging?[J]. *Front Physiol*, 2018.DOI: 10.3389/fphys.2018.01463.
- [10] MIRANDA M, BALARINI M, CAIXETA D, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(1):24-35.
- [11] 郭勇英, 位庚, 李红蓉, 等. 以络络学说指导糖尿病足的治疗[J]. *中医杂志*, 2016, 57(3):204-207.
- [12] 李倩. 复方丹参滴丸研究进展及临床应用[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7):2989-2991.
- [13] PRIES AR, REGLIN B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box?[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7):478-488.
- [14] 于睿, 兰宇. “以络论治”心肌微循环障碍[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(4):828-829.
- [15] 董静, 陈韵岱, 刘红旭, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者经皮冠状动脉介入术围手术期血管内皮功能的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(13):1109-1112.
- [16] 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.
- [17] 胡国玲, 白秀萍, 侯小路. 丹红注射液治疗心脏X综合症的临床疗效[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(5):558-561.
- [18] 马春香, 孙媛, 陈晓斌, 等. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>预处理对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(10):1358-1359.
- [19] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7):689-701.
- [20] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10):838-844.
- [21] 王洋. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠注射液治疗脑梗死的临床分析[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(23):118-119.
- [22] WANG P, WU X, BAO Y, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> prevents cardiac remodeling through attenuating NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species production in hypertensive rats[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(7):517-524.
- [23] BONACCINI L, KARIOTI A, BERGONZI MC, et al. Effects of salvia miltiorrhiza on CNS neuronal injury and degeneration: a plausible complementary role of tanshinones and depsides[J]. *Planta Med*, 2015, 81(12/13):1003-1016.
- [24] HAN JY, FAN JY, HORIE Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from Salvia miltiorrhiza root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2):280-295.
- [25] 赵利, 郑直, 赵榕. 丹参多酚酸盐对脑梗死后患者血浆纤溶平衡的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2010, 19(5):549-551.
- [26] 刘红梅, 肖艳林. 注射用丹参多酚酸盐辅助治疗脑梗死患者临床研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5):484-487.
- [27] JAFARINAVEH HR, ALLAHTAVAKOLI M, REZAZADEH H, et al. Proinflammatory cytokines in the embolic model of cerebral ischemia in rat[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(2):125-130.
- [28] 郭立斌, 施宛辰. 丹参川芎嗪注射液治疗脑梗死后椎基底动脉供血不足的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(35):5000-5002.
- [29] 王男. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>联合吡拉西坦治疗非痴呆性血管性认知障碍的效果[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(11):1.
- [30] ZHOU WJ, GUI QF, WU Y, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> protects against methylglyoxal-induced injury in human brain microvascular endothelial cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):1985-1992.
- [31] JIANG P, LI C, XIANG Z, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> reduces the risk of Alzheimer's disease by inhibiting iNOS, MMP-2 and NF-κBp65 transcription and translation in the temporal lobes of rat models of Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2):689-694.
- [32] PEARCE I, SIMÓ R, LÖVESTAM-ADRIAN M, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018.DOI: 10.1111/dom.13550.
- [33] LIM WH, JOHNSON DW, HAWLEY C, et al. Type 2 diabetes in patients with end-stage kidney disease: influence on cardiovascular disease-related mortality risk[J]. *Med J Aust*, 2018, 209(10):440-446.
- [34] NGUYEN DINH CAT A, TOUYZ RM. A new look at the renin-angiotensin system: focusing on the vascular system[J]. *Peptides*, 2011, 32(10):2141-2150.
- [35] 李黎莉, 王凤丽, 李林林, 等. 陈志强治疗糖尿病肾病临床经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(9):1743-1744.
- [36] 司富春, 李建省. 中医药治疗糖尿病肾病证型方药分析[J]. *中医研究*, 2010, 23(8):26-28.
- [37] 卢伟波, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2):184-187.
- [38] 玛依努·玉苏甫, 赵红丽. 丹参多酚酸盐治疗早期糖尿病肾病的临床价值研究[J]. *医学综述*, 2015, 21(23):4382-4384.
- [39] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 丹参多酚酸盐在糖尿病肾病治疗中的临床研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(6):654-656, 661.
- [40] 邵命海, 王琛, 杨婧, 等. 丹参多酚酸盐对慢性肾功能衰竭大鼠肾功能和肾内氧耗的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(3):66-69.
- [41] 吴燕燕, 孙煜, 王易. 丹参多酚酸盐活血化痰作用的多元化药理作用[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(11):975-979.
- [42] ZHANG X, ZHAO J, ZHAO T, et al. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1):78-89.

- [43] 熊欣.活血化癥法在中医眼科中的运用[J].新中医,2015,47(5):288-290.
- [44] LIAN F, WU L, TIAN J, et al. The effectiveness and safety of a Danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015. DOI:10.1016/j.jep.2015.01.048.
- [45] 刘欣.复方丹参滴丸治疗非增殖期糖尿病性视网膜病变(气滞血瘀证)的临床研究[D].长春:长春中医药大学,2016.
- [46] 段素芳.复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J].中国实用医药,2012,7(22):142-143.
- [47] 张晓丹,刘芳.复方丹参滴丸辅助激光治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究[J].浙江创伤外科,2014,19(5):809-811.
- [48] 何柳,刘振杰,蓝柳贵,等.丹参注射液眼部离子导入治疗糖尿病性视网膜病变临床观察[J].中医学报,2015,30(5):650-651.
- [49] TSAI FJ, LI TM, KO CH, et al. Effects of Chinese herbal medicines on the occurrence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients and protection of ARPE-19 retina cells by inhibiting oxidative stress[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):63528-63550.
- [50] KAWASAKI Y, ONO A, OHARA S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. *Fukushima J Med Sci*, 2013, 59(1):15-26.
- [51] 洪帮慧.丹参注射液治疗过敏性紫癜疗效观察[J].双足与保健,2017,26(12):105-106.
- [52] 孙玉晖,乔元勋,宋萌萌,等.复方丹参注射液联合孟鲁司特钠治疗儿童过敏性紫癜的疗效观察[J].中国实用医药,2017,12(2):136-138.
- [53] 耿淑霞,陈艳.活血化癥中药熏蒸联合丹参注射液穴位注射治疗小儿过敏性紫癜临床研究[J].亚太传统医药,2017,13(16):120-122.
- [54] 朱有明,黄健,陈欣欣,等.复方丹参注射液穴位注射治疗突发性耳聋疗效观察[J].甘肃中医,2009,22(12):48-49.
- [55] 周宇,马瑞霞.金纳多与丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠治疗突发性耳聋疗效观察[J].宁夏医科大学学报,2012,34(6):629-630.
- [56] WU CY, CHERNG JY, YANG YH, et al. Danshen improves survival of patients with advanced lung cancer and targeting the relationship between macrophages and lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90925-90947.
- [57] WU CY, YANG YH, LIN YY, et al. Anti-cancer effect of danshen and dihydroisotanshinone I on prostate cancer: targeting the crosstalk between macrophages and cancer cells via inhibition of the STAT3/CCL2 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25):40246-40263.
- [58] SHIN DS, KIM HN, SHIN KD, et al. Cryptotanshinone inhibits constitutive signal transducer and activator of transcription 3 function through blocking the dimerization in DU145 prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1):193-202.
- [59] GUERRAM M, JIANG ZZ, YOUSEF BA, et al. The potential utility of acetyltanshinone II<sub>A</sub> in the treatment of HER2-overexpressed breast cancer: induction of cancer cell death by targeting apoptotic and metabolic signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):21865-21877.
- [60] YIN QS, CHEN L, MI RH, et al. Efficacy and safety of danshen compound tablets in preventing thalidomide-associated thromboembolism in patients with multiple myeloma: a multicenter retrospective study[J]. *Med Sci Monit*, 2016. DOI:10.12659/MSM.900575.
- [61] CHEN W, LU Y, CHEN G, et al. Molecular evidence of cryptotanshinone for treatment and prevention of human cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(7):979-987.
- [62] TAO S, ZHENG Y, LAU A, et al. Tanshinone I activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects against As(III)-induced lung inflammation in vitro and in vivo[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(14):1647-1661.
- [63] TAO S, JUSTINIANO R, ZHANG DD, et al. The Nrf2-inducers tanshinone I and dihydrotanshinone protect human skin cells and reconstructed human skin against solar simulated UV[J]. *Redox Biol*, 2013. DOI:10.1016/j.redox.2013.10.004.
- [64] MAGENTA A, GRECO S, GAETANO C, et al. Oxidative stress and microRNAs in vascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):17319-17346.
- [65] ALMABROUK TA, EWART MA, SALT IP, et al. Perivascular fat, AMP-activated protein kinase and vascular diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(3):595-617.
- [66] BIERHANS L, CONRADI LC, TREPS L, et al. Central role of metabolism in endothelial cell function and vascular disease[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(2):126-140.
- [67] GUPTA A, BHATNAGAR S. Vasoregression: a shared vascular pathology underlying macrovascular and microvascular pathologies?[J]. *OMICS*, 2015, 19(12):733-753.
- [68] MOHAMED IN, ISHRAT T, FAGAN SC, et al. Role of inflammasome activation in the pathophysiology of vascular diseases of the neurovascular unit[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13):1188-1206.
- [69] 史海龙,崔亚亚,李军,等.基于分子对接技术探讨复方丹参方多靶点治疗冠心病的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(18):176-182.
- [70] 吕世文,郭佳奕,朱亚兰.我院开展丹参多酚酸盐等中药注射剂上市后安全性再评价的实践[J].中国药房,2015,26(28):3902-3905.

(收稿日期:2018-06-16 修回日期:2018-10-11)  
(编辑:余庆华)