

本文引用: 赵玉涵, 肖光旭, 范斯文, 等. 丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 461-469.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0461-09

· 专家论坛 ·

丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究

赵玉涵^{1,2}, 肖光旭^{1,2}, 范斯文^{1,2}, 王晓英³, 朱彦^{1,2}

(1. 天津中医药大学省部共建组分中药国家重点实验室, 天津市 300193; 2. 天津国际生物医药联合研究院
中药新药研发中心, 天津市 300457; 3. 杜兰大学医学院临床神经科学研究中心神经外科系, 纽约市 70118)

[专家简介] 朱彦, 美国哈佛大学微生物和分子遗传学博士, 先后任塔芙茨大学医学院助理教授、塔芙茨医学中心分子心脏研究所研究员和科研运作主任、圣伊丽莎白医学中心分子生理学实验室主任。长期从事心脑血管分子生理学、药理学及遗传学研究, 对血管功能异常导致的高血压致病机制、内源性血管保护物质一氧化氮和雌激素对血管舒缩功能调控均作出过原创性贡献。近年来聚焦于心脑血管疾病复方中药作用机理解析和系统药理学技术在创新中药研发中的应用, 对活血化瘀和益气活血类中药的用药规律、适应证和靶点网络做出了新的发现。在包括 *Science*、*Nature Medicine*、*PNAS*、*Circulation* 等国际一流期刊在内的学术刊物上发表论文 300 余篇, 论文他引 (Google Scholar) 累计 8 200 余次, H-index 为 42。申报或获得国家专利 40 余项。回国后主持和完成科技部国家重点研发计划 (子课题)、国家科技重大专项、国家自然科学基金等科研项目 10 余项。现任天津中医药大学教授和组分中药国家重点实验室执行副主任、*Drug Des Devel Ther* 副主编、《天津中医药大学学报》副主编、*Chin J Nat Medicines* 编委、中国微循环学会瘀瘀专业委员会副主任委员、世界中医药联合会气血专业委员会副会长。



[关键词] 丹参-川芎药对; 配伍; 心脑血管疾病; 活血化瘀

[摘要] 药物配伍是中药复方的关键指导思想, 也是中药现代化研究的重要内容。丹参与川芎在中医临床中广泛用于防治心脑血管疾病, 如冠心病、心绞痛、脑卒中和动脉粥样硬化等。近期研究发现, 丹参-川芎药对为活血化瘀类复方中药中最常见的组合, 能够发挥抗动脉粥样硬化、减轻血管内皮损伤、抗炎反应、抗缺血再灌注损伤、抗血栓等药理作用。本文从物质基础、作用机制、临床应用等方面对丹参-川芎药对的研究进行了系统性阐述, 为基于丹参-川芎药对组合现代中药的合理应用与有效开发提供了依据。

[中图分类号] R966;R5

[文献标识码] A

Mechanism and clinical study of Danshen-Chuanxiong herbal pair in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

ZHAO Yuhan^{1,2}, XIAO Guangxu^{1,2}, FAN Siwen^{1,2}, WANG Xiaoying³, ZHU Yan^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Component Traditional Chinese Medicine Jointly Established by the Province and the Ministry, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Chinese Medicine New Drug Research and Development Center, Tianjin International Biomedical Joint Research Institute, Tianjin 300457, China; 3. Department of Neurosurgery, Center for Clinical Neuroscience Research, Tulane University School of Medicine, New York 70118, USA)

[KEY WORDS] Danshen-Chuanxiong herbal pair; compatibility; cardiovascular and cerebrovascular diseases; blood-activating and stasis-removing

[ABSTRACT] Drug compatibility is the key guiding ideology of traditional Chinese medicine compound prescriptions, and it is also an important content of the modernization research of traditional Chinese medicine. Danshen and Chuanxiong are widely used in traditional Chinese medicine clinic to prevent and treat cardiovascular and cerebrovascular diseases, such

[收稿日期] 2021-09-29

[修回日期] 2021-11-06

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704502);国家自然科学基金资助项目(81873037)

[作者简介] 赵玉涵, 硕士研究生, 研究方向为心脑血管疾病, E-mail 为 1392109757@qq.com。通信作者朱彦, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心脑血管疾病现代中药的创制、技术升级和开发应用, 天然组合药物的发现及作用机制解析, E-mail 为 yanzhu.harvard@icloud.com。

as coronary heart disease, angina pectoris, stroke and atherosclerosis, etc. Recent studies have found that Danshen-Chuanxiong herbal pair is the most common combination in traditional Chinese medicine for blood-activating and stasis-removing, which can exert pharmacological effects such as anti-atherosclerosis, alleviation of vascular endothelial injury, anti-inflammatory response, anti-ischemia/reperfusion injury, and anti-thrombosis. This paper systematically expounds the research on Danshen-Chuanxiong herbal pair from the aspects of material basis, mechanism of action, and clinical application, and provides a basis for the rational application and effective development of modern Chinese medicine based on the Danshen-Chuanxiong herbal pair.

心脑血管疾病是造成人类死亡的头号杀手,是造成全球死亡率高的主要原因。吸烟、不合理膳食、缺乏运动、过度肥胖以及压力过大等生理和心理因素导致心脑血管疾病的发病率逐年升高^[1],心脑血管病理机制复杂且会导致其他并发症。虽然治疗水平和科学技术有所发展,但是目前仍无有效防治心脑血管疾病且安全性高的药物,因此其仍然严重威胁着人类的生命健康^[2]。

中医理论认为,心脑血管疾病的病因病机都具有本虚标实的特点,心肾阳虚为本,痰浊瘀滞为标,可归结为气滞血瘀证^[3],而活血化瘀类中药具有温通经络、散寒化瘀之功效。此外,通过数据挖掘发现,防治心脑血管疾病的复方中成药中最常使用的组合中药为丹参和川芎^[4]。现代药理研究表明,二者配伍后可以通过抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、减轻血管内皮损伤、抗炎、抗缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤、抗血栓形成等作用机制在冠心病、心绞痛、脑血栓、脑梗死等多种心脑血管疾病中发挥治疗作用^[5-8]。目前已有参芎葡萄糖注射液、丹参川芎嗪注射液、冠心宁注射液、冠心宁片等多种含有丹参-川芎药对的中药制剂,并在临床上广泛用于治疗心脑血管疾病^[4,9]。本文通过梳理丹参-川芎药对有关的现有文献,从物质基础、作用机制及临床应用3个方面进行归纳整理,为进一步开发利用这一药对奠定基础。

1 丹参-川芎药对的物质基础

现代研究表明,目前已经从丹参中分离出二萜类、酚酸类和其他类型的化合物100多种,而其中二萜类的脂溶性成分与酚酸类的水溶性成分是丹参发挥药理作用的主要活性成分。脂溶性成分主要有丹参酮I、丹参酮II A、隐丹参酮等,水溶性成分则包括丹参素、丹酚酸A、丹酚酸B和原儿茶醛等^[10]。已知的川芎化学成分主要为生物碱类、挥发油类、有机酸类以及内脂类等化合物,其中的主要活性成分为川芎嗪、阿魏酸、藁本内酯等^[11]。这些

化合物是丹参-川芎药对发挥心脑血管保护作用的主要活性成分。根据定性定量分析,由丹参-川芎药对组成的中药注射剂冠心宁注射液中的主要成分为酚酸类成分,其中含量最高的为丹参素,丹酚酸B、原儿茶醛和迷迭香酸次之,这可能是其发挥主要作用的主要活性成分^[12]。此外,通过分析发现参芎葡萄糖注射液中作用于心肌细胞的主要活性成分为丹参素、盐酸川芎嗪、丹酚酸I、丹酚酸H、石精酸、丹酚酸D、迷迭香酸、丹酚酸B和丹酚酸C^[13]。在药效学与药动学方面,丹参和川芎配伍后较单味药相比有效成分浓度显著提高,同时,二者配伍后扩大了丹酚酸B在体内的分布范围,也促进了阿魏酸的体内代谢^[14-15]。丹参-川芎药对不同比例的水煎液与单味药相比没有明显的新化学成分产生,但其主要药效成分的含量发生了改变。如阿魏酸的煎出率明显高于单味药时的煎出率,并在两味药比例为1:1时最高。而丹酚酸B的煎出率会随丹参比例的增加先升高后降低^[16],可见丹参与川芎两者合理配伍的重要性。

2 丹参-川芎药对在心脑血管疾病中的作用机制

2.1 抗动脉粥样硬化

众所周知,As是心脑血管疾病的共同病理基础。研究表明,丹参、川芎的有效成分在As进程中发挥了积极作用。在As早期阶段,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在内膜下大量沉积,被修饰后的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)刺激内皮细胞分泌细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),诱导单核细胞黏附、迁移,并在进入内膜后分化为巨噬细胞^[17]。二氢丹参酮I可以通过下调血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)的表达抑制血管壁对ox-LDL的摄取以及单核细胞-内皮细胞黏附^[18](图1)。分化后的巨噬细胞会吞噬ox-LDL形

成泡沫细胞,最后累积成斑块。可见,异常的脂代谢在 As 形成进程中具有关键作用,是导致斑块形成、破裂进而引发 As 及其他心脑血管疾病的重要因素。然而丹参酮 II A 可以抑制 ox-LDL 诱导单核细胞分化的巨噬细胞中的脂质积累^[19],川芎嗪通过下调磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidyl inositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK)信号通路传导下调清道夫受体并上调 ATP 结合盒转运蛋白,抑制巨噬细胞中的脂质积累而延缓 As 进程^[20](图 1)。同样,丹参、川芎合用后也对脂代谢异常具有调节作用。丹参、川芎配伍后的提取物能够通过调节脂质异常代谢改善脑缺血性损伤^[21]。此外,在 As 后期阶段,异常的血管新生会导致斑块不稳定或破裂^[22]。据报道,丹参和川芎的有效成分均具有抑制血管新生的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种促血管生成因子,与内皮细胞上的血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)结合后会导致血管内皮细胞迁移、增殖以及血管形成。二者的有效成分隐丹参酮和川芎嗪均可以通过调节 VEGF/VEGFR 信号通路抑制血管新生^[23-24](图 1)。可见丹参-川芎药对可以调节脂代谢,抑制血管新生,这对于预防斑块形成、维持斑块稳定以发挥抗 As 作用具有积极意义。

2.2 减轻血管内皮损伤

血管内皮损伤是心脑血管疾病的初始环节,炎症反应和氧化应激反应是导致血管内皮损伤的主要诱因^[25]。在氧化应激反应中,ox-LDL、血管紧张素 II、低氧、高糖等因素均能诱导过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基(OH^\cdot)等活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,促进氧化应激反应和诱导炎症反应,造成内皮细胞损伤^[26]。有研究表明,川芎嗪可以减轻 ox-LDL 对内皮细胞的损伤,减少 ROS 的产生,抑制内皮细胞凋亡^[27-28]。核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)是连接炎症与氧化应激的关键通路,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎症因子可以将其激活并进一步上调相关的细胞因子如 ICAM-1 等的表达水平,加重炎症反应。体外实验表明, TNF- α 可以通过 p38 MAPK/NF- κB 信号通路诱导血管炎症标志蛋白正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)表达的增加,而丹参酮 II A 可以抑制该通路从而下调 PTX3 蛋白表达,减轻内皮炎症反

应^[29](图 1)。丹参、川芎配伍后同样也可以通过抑制炎症反应和氧化应激反应保护血管内皮功能。丹参川芎嗪注射液可以降低 TNF- α 处理人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)导致的内皮素 1(endothelin-1, ET-1)和 ICAM-1 的表达水平,抑制炎症反应,从而减轻内皮损伤^[30]。用 H_2O_2 处理 HUVEC 模拟内皮损伤后也发现参芎葡萄糖注射液可以通过增加内源性抗氧化物酶如谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,清除自由基,改善氧化应激反应导致的内皮细胞损伤^[31](图 1)。以上研究结果表明,丹参与川芎合用可以发挥抗炎、抗氧化应激的作用,减轻血管内皮损伤。

2.3 抗炎作用

炎症反应既是血管内皮损伤的因素之一,又伴随着多种心脑血管疾病的发病进程。在免疫炎症反应中, Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)可在巨噬细胞和内皮细胞上表达并在活化后激活 NF- κB 、MAPK 等信号通路导致促炎因子的释放,加重炎症反应^[32-33]。有研究表明,丹参提取物可以通过调节 TNF 及级联反应后激活的 MAPK 家族信号通路降低白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)表达水平,从而抑制 TLR2 诱发的炎症反应^[34]。川芎嗪也能够通过抑制 TLR4/NF- κB 信号通路抑制视网膜炎症反应^[35](图 1)。丹参、川芎配伍后同样具有抗炎作用,且效果更好。体外实验表明,与单独用药相比,丹参提取物与川芎嗪组合后可以明显下调 TLR 活化后诱导 HUVEC 和巨噬细胞分泌的 IL-6、CXC 趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand 10, CXCL10)水平,改善炎症反应。有趣的是,实验发现丹参提取物主要作用于巨噬细胞,而川芎嗪则作用于 HUVEC^[36](图 1)。此外,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体激活后活化 Caspase-1,进而生成大量 IL-1 β 诱导炎症反应。有研究表明,冠心宁注射液可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抑制 Caspase-1 活性以及 IL-1 β 的释放,抑制炎症反应从而减轻 I/R 后的心肌损伤^[37](图 1)。

2.4 减轻缺血再灌注损伤

I/R 损伤是指长时间缺血后进行血流再灌注,其遭受的损伤可能会超过最初由缺血引起的损伤^[38]。细胞凋亡与 I/R 损伤密切相关。缺血损伤

及再灌注后的氧化应激反应会产生大量的 ROS,使线粒体功能异常,激活 Caspase-3,最终导致细胞凋亡。B 淋巴细胞瘤 2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和 Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)发挥抗凋亡和促凋亡作用,对细胞凋亡进行调控。丹酚酸 B 对心肌 I/R 损伤具有显著的保护作用,可以改善 I/R 后的心脏功能^[39]。有研究表明,丹酚酸 B 能够通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调 Bcl-2 的表达并下调 Bax,同时抑制高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和 TLR4 的表达,抗细胞凋亡并抑制炎症反应,从而减轻心肌 I/R 损伤^[40]。体外实验证明,丹参、川芎合用后也能够通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻 I/R 损伤^[41](图 1)。值得注意的是,丹参-川芎药对还可以通过改善再灌注后的神经元功能,减轻 I/R 损伤。研究表明,冠心宁注射液可以通过调节音猬因子(sonic hedgehog, SHH)/补缀同源物 1(recombinant patched 1, PTCH1)/神经胶质瘤致病因子 1(glioma-associated oncogene homolog 1, GLI1)介导的轴突导向通路,增加其相关蛋白在 I/R 小鼠脑组织内的表达,促进突触形成和轴突再生,发挥神经保护作用,改善 I/R 损伤^[42](图 1)。丹参、川芎配伍后还可以增强 SOD 活性,降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活力及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,并减少 TNF- α 及相关炎症因子的释放,发挥抗氧化应激和抗炎作用,保护神经元细胞^[43](图 1)。此外,丹参、川芎配伍后还可以通过提高海马中的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,抑制 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等炎症因子的分泌,改善脑缺血后的空间认知障碍,并促进海马区的神经发生和神经可塑性,而阿魏酸可能是其发挥神经保护作用的关键活性成分^[44](图 1)。

2.5 抗血栓形成

血栓是冠心病、脑梗死等多种心脑血管疾病的病理基础。血栓的形成过程非常复杂,而血小板聚集在其中具有重要作用^[45]。氧化应激、ox-LDL 等刺激导致血管内皮受损后会促使血小板黏附于内皮损伤处,同时释放一系列细胞因子引起血小板活化和聚集,促进血栓形成。通过比较多种活血化瘀药对血小板聚集活性的影响,发现丹参和川芎均对血小板聚集具有较强的抑制作用,其中川芎可以抗多种激动剂诱导的血小板聚集^[46]。据报道,丹参提取物和川芎嗪都可以抑制血小板对内皮细胞的黏

附以及血小板的活化,防止血栓形成^[47-48]。与单独用药相比,丹参、川芎合用后在比例为 1:1 和 2:1 时抗血栓效果更好^[49]。MAPK 信号通路是血小板活化的重要途径,可被胶原和凝血酶激活,从而导致血小板变形、黏附和聚集。研究表明,由丹参和川芎提取物制成的冠心宁片可以通过抑制 MAPK 信号通路中 p38 MAPK、胞外信号调节激酶(extra-cellular signal regulated kinase, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化水平从而抑制血小板聚集来发挥抗血栓作用^[50](图 1)。此外,通过苯腈诱导建立斑马鱼血栓模型发现,冠心宁片中的有效成分隐丹参酮能够通过抑制 ROS 和脂质过氧化发挥抗氧化应激作用,进而抑制血栓形成;而洋川芎内酯 I 则能够上调凝血因子,抑制凝血级联反应,二者可以通过在抗凝和抗血小板的不同层面上相互协调来发挥抗血栓作用^[51](图 1)。以上说明丹参-川芎药对在抑制血栓的形成过程中具有积极作用,且配伍后有效成分可以发挥协同作用。

3 丹参-川芎药对在心脑血管疾病中的临床应用

3.1 动脉粥样硬化

丹参-川芎药对的抗 As 作用在临床上已得到证明。临床研究表明,丹参、川芎合用后可以使老年 As 患者的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平下降,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平升高。同时与常规治疗相比能够明显抑制患者的炎症因子水平,通过降脂和抗炎作用从而在治疗 As 中发挥显著作用^[52]。这说明丹参-川芎药对在临床上治疗 As 疗效显著。

3.2 冠心病、心绞痛

临床上治疗冠心病、心绞痛通常使用活血化瘀类的药物,如冠心宁注射液、冠心宁片、丹参川芎嗪注射液等。丹参-川芎药对对治疗稳定型及不稳定型心绞痛均有显著效果,通过临床分析表明,辅助使用含丹参-川芎药对的中药制剂比单独使用单靶点化合物治疗效果更好,可以明显改善稳定型及不稳定型心绞痛患者的临床显效率、心电图显效率,且无明显不良反应的发生^[53-54]。通过对临床病例的分析,冠心宁注射液对糖尿病合并冠心病心绞痛

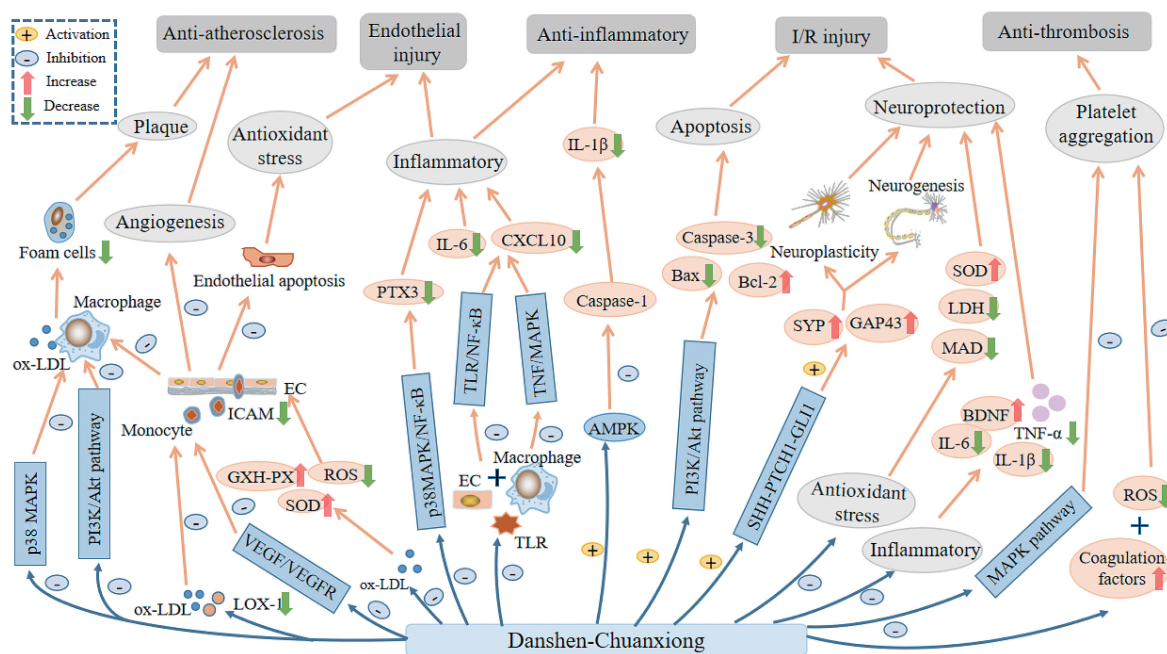


图 1. 丹参-川芎药对在心脑血管疾病中的作用机制

丹参-川芎药对在 As 早期阶段可以下调 LOX-1 的表达,抑制血管壁对 ox-LDL 的摄取,进一步减少泡沫细胞的形成^[18];下调 PI3K/Akt 和 p38 MAPK 通路,抑制巨噬细胞中的脂质积累,抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[20];在后期阶段下调 VEGF/VEGFR 通路,抑制血管新生,从而在 As 各个进程中发挥作用^[23-24]。丹参-川芎药对通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 通路下调 PTX3 蛋白表达^[29];增加 GSH-PX 和 SOD 活性减少 ROS 生成,发挥抗炎和抗氧化应激作用,减轻血管内皮损伤^[31]。同时,丹参-川芎药对也可以抑制 TLR4/NF-κB 及 TNF/MAPK 信号通路,减少 IL-6、CXCL10 的分泌^[35-36];激活 AMPK 进而抑制 Caspase-1 活性及 IL-1β 的释放来发挥抗炎作用^[37]。丹参-川芎药对还可以激活 PI3K/Akt 信号通路,上调 Bcl-2 并下调 Bax 和 Caspase-3 的表达,抑制细胞凋亡^[40];激活 SHH/PTCH1/GLI1 信号通路发挥神经保护作用以改善 I/R 损伤^[42]。此外,丹参-川芎药对还具有抗血栓的作用,其机制主要与抑制 MAPK 信号通路及抑制氧化应激反应和炎症反应以减少血小板的黏附聚集有关^[50-51]。

Figure 1. Mechanism of Danshen-Chuanxiong herbal pair in cardiovascular and cerebrovascular diseases

患者的临床疗效显著,其主要可能与冠心宁注射液改善血流动力学、抗血栓形成、抗炎等机制有关^[55]。对冠心病患者辅助使用冠心宁片治疗效果同样显著且不会额外增加出血的不良反应^[56]。以上说明丹参-川芎药对治疗冠心病心绞痛临床效果较好,其作用机制主要与丹参-川芎药对具有抗 As、抗血栓形成、抗炎、抗氧化应激等有关。

3.3 脑血栓、脑梗死

由于丹参-川芎药对能够发挥抗 As、抗血栓形成等药理作用,其制剂如丹参川芎嗪注射液、参芎葡萄糖注射液、冠心宁注射液等可以在临床上治疗脑血栓、脑梗死等疾病并发挥显著疗效。据分析表明,丹参川芎嗪注射液可以明显改善脑血栓患者的神经功能,提高患者的日常生活能力^[57]。此外,在常规治疗的基础上辅助使用丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者也具有治疗作用,除改善神经功能外还可以降低血液流变学指标,明显提高临床的总有效率,且无明显不良反应^[58]。同时,参芎葡萄糖

注射液在治疗大面积的急性脑梗死时也有显著作用^[59]。这说明丹参-川芎药对在临床上治疗脑血栓、脑梗死安全有效。

3.4 糖尿病

糖尿病与心脑血管疾病密切相关,糖尿病合并高血压、血脂异常等会增加心脑血管疾病的风险。丹参-川芎药对在临床上治疗糖尿病也具有积极作用,通过对 2 型糖尿病患者使用参芎葡萄糖注射液联合用药治疗的分析表明,参芎葡萄糖注射液常与具有抗血栓作用的西药或中药联合,其主要通过抑制血小板聚集、抗血栓形成发挥治疗作用^[60]。此外,丹参川芎嗪注射液与西药联用还可以通过调节 JNK/PI3K/Akt 等多种信号通路和机制减轻炎症反应,从而缓解糖尿病周围神经病变。与单独使用西药相比,丹参、川芎联合用药治疗糖尿病周围神经病变临床疗效及耐受性更好^[61]。

以上说明丹参-川芎药对在临床上治疗心脑血管疾病及其合并症具有显著作用(图 2)。

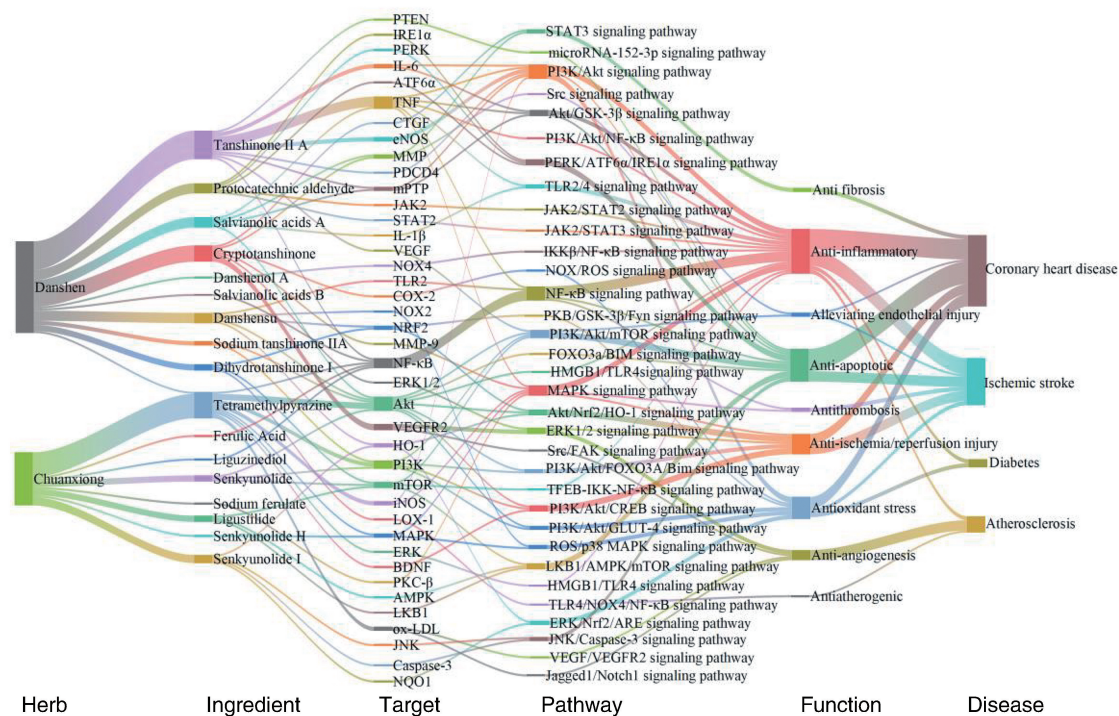


图 2. 丹参、川芎主要活性成分治疗心脑血管疾病的中药-成分-靶点-通路-疾病网络机制图

该图反映了丹参和川芎的主要活性成分如丹参酮 II A、丹酚酸 B、隐丹参酮、川芎嗪、阿魏酸等的关键靶点及作用通路在治疗心脑血管疾病中发挥的功能。其中,线条越粗代表已有相关研究越多,说明该通路可能在治疗心脑血管疾病中发挥的作用更重要。

Figure 2. Herb-ingredient-target-pathway-disease network mechanism diagram of main active components of Danshen and Chuanxiong in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

4 总结与展望

活血化瘀药具有温通经络、散寒化瘀的功效,常用于心脑血管疾病的预防和治疗。丹参、川芎合用后可以抗 As、减轻血管内皮损伤、抗炎、减轻 I/R 损伤以及抗血栓形成等。在临床上含丹参-川芎药对的中药制剂可以治疗 As、冠心病、心绞痛、脑卒中等多种心脑血管疾病,且效果显著。虽然有文献阐明了丹参-川芎药对的部分药理作用及机制,但缺少系统梳理归纳。基于此,本文通过对丹参-川芎药对的物质基础、作用机制以及临床应用进行综述,将有助于该药对的进一步研究与应用。虽然丹参与川芎配伍后在临床应用中疗效显著,但目前的药理研究主要集中在对丹参或川芎的单独研究,而对丹参-川芎药对的研究仍存在很多局限性,如与单味药相比二者配伍后疗效增强,但其增效的机制仍不明确;而两者配伍后药效物质含量的变化也仍不清楚;这些不足限制了丹参-川芎药对临床用药的安全性和科学性。

本实验室之前针对丹参-川芎药对在心脑血管疾病方面的分子机制已有部分研究,如冠心宁注射液可以通过上调 SHH 介导的轴突导向通路保护脑

组织免受 I/R 损伤,为临床治疗急性缺血性脑卒中提供了理论依据和新的治疗选择^[42]。有研究表明,肠道菌群可能成为治疗心脑血管疾病的潜在靶点,而丹参、川芎的有效成分均对肠道菌群具有调节作用。如川芎、丹参合用可以增加有益的内源性细菌,保护肠道屏障,治疗缺血性脑卒中^[62],丹参与黄芪配伍可以调节肠道菌群及血清代谢物的变化达到抗高血压的作用^[63],但丹参-川芎药对对肠道菌群是否具有调节作用及其作用机制还需进一步研究。此外,自噬在免疫调节中具有重要作用,丹参、川芎的有效成分均可以调节细胞自噬从而在心脑血管疾病及癌症中发挥治疗作用^[64-68],但丹参、川芎合用后对自噬及免疫的调节在心脑血管疾病方面的作用机制尚不明确。未来应重点探究丹参-川芎药对在其他新方向中的应用,阐明丹参-川芎药对配伍的科学内涵并深入研究配伍后相互作用的分子机制,为丹参-川芎药对的制剂研究和临床应用提供依据,以更好地发挥中医药独特优势。

[参考文献]
[1] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the

- American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [2] TIMMIS A, TOWNSEND N, GALE C P, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 12-85.
- [3] 赵筱萍, 余韞如, 李雪, 等. 中药脑心同治药理学研究平台构建及丹红注射液脑心同治机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4905-4912.
- [4] 高佳明, 吕明, 解微微, 等. 中医药心脑血管疾病同治的方剂用药规律分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 193-198.
- [5] REN J, FU L, NILE S H, et al. *Salvia miltiorrhiza* in treating cardiovascular diseases: a review on its pharmacological and clinical applications[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 753.
- [6] LI Z M, XU S W, LIU P Q. *Salvia miltiorrhiza* (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 802-824.
- [7] SHI J, LI R, YANG S, et al. The protective effects and potential mechanisms of *Ligusticum chuanxiong*: focus on anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic activities[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8205983.
- [8] LI W, TANG Y, CHEN Y, et al. Advances in the chemical analysis and biological activities of *Chuanxiong*[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10614-10651.
- [9] 张翠英. 丹参川芎对药及其组方冠心宁制剂治疗心脑血管疾病的研究进展[J]. *中成药*, 2017, 39(5): 1018-1024.
- [10] XD M E, CAO Y F, CHE Y Y, et al. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 59-80.
- [11] CHEN Z, ZHANG C, GAO F, et al. A systematic review on the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* hort (*Chuanxiong*)[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 309-325.
- [12] RUAN M, LI Y, LI X, et al. Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Chinese medicinal preparation Guan-Xin-Ning injection by HPLC-DAD-ESI-MS(n)[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 59: 184-189.
- [13] ZHOU M, LI R, LIAO X M, et al. Screening and analysis of potentially active components in *Shenxiong* glucose injection using UHPLC coupled with photodiode array detection and MS/MS[J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(10): 2130-2138.
- [14] 张翠英, 章洪, 任伟光, 等. UPLC-MS/MS 测定丹参川芎对药中 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: 4257-4262.
- [15] 张翠英, 章洪, 董宇, 等. 基于药效成分丹酚酸 B 和阿魏酸在大鼠血浆的药代动力学研究丹参与川芎配伍[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(8): 1589-1593.
- [16] 张翠英, 章洪, 张盈颖, 等. 丹参-川芎不同配比对丹酚酸 B 和阿魏酸煎出率的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(13): 1056-1059.
- [17] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis: from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 20(8): 589-610.
- [18] ZHAO W, LI C, GAO H, et al. Dihydrotanshinone I attenuates atherosclerosis in ApoE-deficient mice: role of NOX4/NF- κ B mediated lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) of the endothelium[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 418.
- [19] YUAN L, LI Q, ZHANG Z, et al. Tanshinone II A inhibits the adipogenesis and inflammatory response in ox-LDL-challenged human monocyte-derived macrophages via regulating miR-130b/WNT5A[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1400-1408.
- [20] DUAN J, XIANG D, LUO H, et al. Tetramethylpyrazine suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporters and down-regulation of scavenger receptors[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2267-2276.
- [21] 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.
- [22] 王艳蕾, 颜旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(8): 732-736.
- [23] XU X, WU L, ZHOU X, et al. Cryptotanshinone inhibits VEGF-induced angiogenesis by targeting the VEGFR2 signaling pathway[J]. *Microvasc Res*, 2017, 111: 25-31.
- [24] ZHU X, SHAN Y, YU M, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates peritoneal angiogenesis by regulating VEGF/Hippo/YAP signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649581.
- [25] KELLER M, MIRAKAJ V, KOEPPEN M, et al. Neuronal guidance proteins in cardiovascular inflammation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 6.
- [26] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 730-736.
- [27] ZHOU Q, CHEN S, LI H, et al. Tetramethylpyrazine alleviates iron overload damage in vascular endothelium via upregulating DDAHII expression[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 65: 104817.
- [28] WANG G F, SHI C G, SUN M Z, et al. Tetramethylpyrazine attenuates atherosclerosis development and protects endothelial cells from ox-LDL[J]. *Cardiovasc Drugs*

- Ther, 2013, 27(3): 199-210.
- [29] FANG J, CHEN Q, HE B, et al. Tanshinone II A attenuates TNF- α induced PTX3 expression and monocyte adhesion to endothelial cells through the p38/NF- κ B pathway [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 622-630.
- [30] 汪伟, 吕清国. 丹参川芎嗪注射液对 TNF- α 干预血管内皮细胞损伤 ET-1 和 ICAM-1 基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(22): 5006-5007.
- [31] 杨洋, 刘兰, 王文华, 等. 参芎葡萄糖注射液对 H₂O₂ 诱导的 HUVEC 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 163-168.
- [32] LI B, XIA Y, HU B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(14): 2751-2769.
- [33] HUANG R, HU Z, CHEN X, et al. The transcription factor SUB1 is a master regulator of the macrophage TLR response in atherosclerosis [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(19): e2004162.
- [34] YE T, XIONG D, CHEN L, et al. Effect of Danshen on TLR2-triggered inflammation in macrophages [J]. Phyto-medicine, 2020, 70: 153228.
- [35] HAN X, CHEN X, CHEN S, et al. Tetramethylpyrazine attenuates endotoxin-induced retinal inflammation by inhibiting microglial activation via the TLR4/NF- κ B signalling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110273.
- [36] YE T, LI Y, 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.
- [37] ZHANG Q G, WANG S R, CHEN X M, et al. Dunye Guanxinning improves acute myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and caspase-1 activity [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 4608017.
- [38] HAN J Y, LI Q, MA Z Z, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2017, 177: 146-173.
- [39] ZHAO M, LI F, JIAN Y, et al. Salvianolic acid B regulates macrophage polarization in ischemic/reperfused hearts by inhibiting mTORC1-induced glycolysis [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 871: 172916.
- [40] LIU H, LIU W, QIU H, et al. Salvianolic acid B protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats via inhibiting high mobility group box 1 protein expression through the PI3K/Akt signalling pathway [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2020, 393(8): 1527-1539.
- [41] 陆定艳, 李靖, 孙佳, 等. 参芎葡萄糖注射液通过激活 PI3K/AKT 通路拮抗 H₂O₂ 诱导 H9c2 细胞凋亡 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3773-3779.
- [42] XIAO G, LYU M, LI Z, et al. Restoration of early deficiency of axonal guidance signaling by Guanxinning injection as a novel therapeutic option for acute ischemic stroke [J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105460.
- [43] 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.
- [44] ZHANG X, ZHENG W, WANG T, et al. Danshen-Chuanxiong-Honghua ameliorates cerebral impairment and improves spatial cognitive deficits after transient focal ischemia and identification of active compounds [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 452.
- [45] VAN DER MEIJDEN P E J, HEEMSKERK J W M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3): 166-179.
- [46] CHEN C, WANG F, XIAO W, et al. Effect on platelet aggregation activity: extracts from 31 traditional Chinese medicines with the property of activating blood and resolving stasis [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 37(1): 64-75.
- [47] ZUO H L, LINGHU K G, WANG Y L, et al. Interactions of antithrombotic herbal medicines with Western cardiovascular drugs [J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104963.
- [48] ZHANG H, TANG W, WANG S, et al. Tetramethylpyrazine inhibits platelet adhesion and inflammatory response in vascular endothelial cells by inhibiting p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. Inflammation, 2020, 43(1): 286-297.
- [49] FEI Y X, WANG S Q, YANG L J, et al. Salvia miltiorrhiza Bunge (Danshen) extract attenuates permanent cerebral ischemia through inhibiting platelet activation in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 207: 57-66.
- [50] WANG M L, YANG Q Q, YING X H, et al. Network pharmacology-based approach uncovers the mechanism of Guanxinning tablet for treating thrombus by MAPKs signal pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 652.
- [51] LI J, LIU H, YANG Z, et al. Synergistic effects of cryptotanshinone and senkyunolide I in Guanxinning tablet against endogenous thrombus formation in zebrafish [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 622787.
- [52] 邓明玲, 郑卫莉, 居来提. 丹参联合川芎治疗老年动脉粥样硬化患者的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3445-3447.
- [53] GAO L, WU T, WANG J, et al. The clinical efficacy of phytochemical medicines containing tanshinol and ligustrazine in the treatment of stable angina: a systematic review and Meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8616413.
- [54] ZHANG X, WU J, ZHANG B, et al. Danshenchuanxiong-

- gqin injection in the treatment of unstable angina pectoris; a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2): 144-150.
- [55] 卢爱萍. 冠心宁注射液治疗老年糖尿病合并冠心病心绞痛患者 103 例[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(18): 4024-4025.
- [56] ZI M, LI R, LU F, et al. Clinical study for safety evaluation of GXN tablets combined with aspirin in long-term treatment of coronary heart disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6658704.
- [57] 吕健, 孙梦华, 张成, 等. 参芎葡萄糖注射液治疗脑血栓形成的有效性和安全性系统评价与 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14): 2902-2913.
- [58] 谢保城, 陈世春, 王清辉, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死疗效与安全性的系统评价[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(17): 3573-3581.
- [59] LI Z, RONG X, LUO J, et al. A single-center clinical study to evaluate Shenxiong glucose injection combined with edaravone in the treatment of acute large-area cerebral infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9935752.
- [60] 高风, 谢雁鸣, 刘岷, 等. 真实世界 2 型糖尿病使用参芎葡萄糖注射液的联合用药特征分析[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2865-2869.
- [61] DENG Z, WANG M, FAN Y, et al. Salviae miltiorrhizae and ligustrazine hydrochloride injection combined with mecobalamin for treating diabetic peripheral neuropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(3): e24103.
- [62] CAI H, SU S, LI Y, et al. Danshen can interact with intestinal bacteria from normal and chronic renal failure rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1758-1771.
- [63] HAN C, JIANG Y H, LI W, et al. Study on the antihypertensive mechanism of astragalus membranaceus and salvia miltiorrhiza based on intestinal flora-host metabolism[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 5418796.
- [64] CHEN R, WU P, CAI Z, et al. Puerariae lobatae radix with Chuanxiong rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 65: 101-114.
- [65] CAO J, MIAO Q, MIAO S, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) exerts antitumor effects by inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 212-220.
- [66] WANG G, DAI G, SONG J, et al. Lactone component from Ligusticum chuanxiong alleviates myocardial ischemia injury through inhibiting autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 301.
- [67] YEN J H, HUANG S T, HUANG H S, et al. HGK-sestrin 2 signaling-mediated autophagy contributes to anti-tumor efficacy of Tanshinone II A in human osteosarcoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1003.
- [68] QIN Y, ZHENG B, YANG G S, et al. Salvia miltiorrhiza-derived Sal-miR-58 induces autophagy and attenuates inflammation in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 492-511.
- (此文编辑 曾学清)