

## [综述]

# 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

张翠英

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**摘要:** 目的 本文主要总结了近 30 年丹参川芎对药及其组方冠心宁制剂(注射液/片)的文献研究资料, 对其配伍的药性理论、配伍比例、制剂工艺、质量控制、药效学、药动学及临床应用进行了系统全面的总结, 并就相关研究进行了深入的分析探讨, 为该对药深度开发奠定基础。

**关键词:** 丹参川芎对药; 冠心宁制剂; 配伍理论; 制剂工艺; 药效学; 药动学; 临床应用

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2017)05-1018-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.05.029

丹参、川芎作为重要的活血化瘀药, 丹参长于养血活血, 川芎偏于活血祛瘀, 二者组成的对药在治疗冠心病、心绞痛中成药中出现频次最高<sup>[1-2]</sup>。该对药出现在冠心宁系列(注射液/片)、乐脉系列(丸/片/胶囊/颗粒)、保心片、消栓通络系列(片/胶囊/颗粒)、精制冠心系列(口服液/片/软胶囊/颗粒)等有显著疗效的心血管成方制剂当中<sup>[3-4]</sup>, 发挥其独特的优势。本文主要针对近 30 年来有关丹参川芎对药及其组方的冠心宁制剂的文献研究资料, 对其配伍的药性理论、制剂工艺、药效学、药动学及临床应用进行系统全面的概述, 为该对药相关的新药研究开发提供思路。

## 1 丹参川芎对药的配伍理论、医方收载、制剂工艺及质量控制

对药, 又称“药对”、“对子”, 是由两味药组成的, 其组成虽简单, 但具备中药配伍的基本特点: 长期临床实践的结晶、方剂配伍最小、相对固定的配伍单位。所谓“药有个性之特长, 方有合群之妙用”, 对药作为方剂组成的核心部分, 决定着方剂的疗效高低, 故对药也是复方药理研究的重要内容之一。

1.1 丹参川芎对药的配伍理论 丹参味苦, 性微寒, 入心、心包、肝经, 具有活血化瘀, 行血止痛, 去瘀生新, 镇静安神的功效; 川芎味辛, 性温, 入肝胆、心包经, 辛温香窜, 上行头目, 下行血海, 善行血中之气, 祛血中之风, 走而不守, 既能活血行气, 又能祛风止痛, 为血中气药, 有活血行气、祛风止痛之功, 用于治疗冠心病心绞痛等症。丹参为血中之静品, 而川芎乃血中之动品, 以行气为要, 二者相伍, 静中有动, 使人体之血气运行通畅, 而且古代医籍认为, 川芎入心包经, 具有“引经报使”的作用<sup>[5]</sup>。从药性理论上来讲, 该对药以丹参为君、川芎为使的配伍关系, 故两药是君使配伍。

1.2 丹参川芎对药的医方收载 黄志远检索了国家知识产权局

2004—2014 年有关冠心病的中成药专利, 主要采用频数计数法进行统计分析, 发现丹参、川芎分别以 53.88%、38.60% 居于冠心病中成药最常用的前两位, 而二者组成的丹参川芎对以 27.07% 居于最常用药对的榜首, 其余依次为丹参-黄芪(21.80%)、丹参-三七(21.55%)、丹参-红花(17.54%)、川芎-黄芪(17.29%) 等<sup>[1]</sup>。林飞等分析了《中国药典》收载的有关冠心病心绞痛中成药配伍规律, 得出与上述结果一致的结论<sup>[2]</sup>。对药的研究不仅是药对配伍本身, 也是为含有该对药相关复方制剂研究奠定基础, 所以研究丹参川芎对药以及仅由该对药组成的冠心宁制剂药效学、药动学、制剂工艺等, 为今后以丹参川芎对药为主要的复方制剂奠定坚实的实验基础和理论依据。

1.3 丹参川芎对药的配伍比例 有关丹参川芎对药在心脑血管复方制剂中的配伍比例鲜有报道, 通过查阅《中国药典》、《部颁标准中药成方制剂》等书籍, 丹参川芎对药在心脑血管成方制剂的配伍比例在 3:4~2:1 之间(见表 1)。张翠英等研究了丹参川芎对药不同配伍比例对药效成分丹酚酸 B 及阿魏酸的影响, 发现丹酚酸 B 和阿魏酸的煎出率在单煎液与对药不同配比的合煎液中变化显著, 不同配比的对药合煎液中阿魏酸的煎出率均明显高于川芎单煎液的提取率(39.98% 至 60.73%); 丹酚酸 B 的煎出率由低到高按丹参-川芎配比, 依次为 1:2 < 3:4 < 1:0 < 2:1 < 3:2 < 1:1, 该研究为评价不同配比丹参川芎对药临床应用的合理性提供依据, 对进一步体内试验提供数据参考<sup>[6]</sup>。

1.4 丹参川芎对药的制剂工艺及质控研究 以丹参川芎对药治疗心脑血管疾病的中药成方制剂较多, 本文仅以《中国药典》及部颁标准收载的几个主要品种进行总结探讨。2015 年版药典在药品的质量控制标准方面较以前已经大幅提高, 从表 2 可以看出, 丹参、川芎提取溶剂的极性变化较大, 从水到 85% 乙醇, 除保心片、精制冠心颗粒外, 其

收稿日期: 2016-06-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81202932)

作者简介: 张翠英(1972—), 女, 博士, 副研究员, 从事中药药效成分的研究。E-mail: zcy\_pharm@163.com

表1 丹川对药在中药成方制剂中的配伍比例

成方制剂	配伍比例(丹参:川芎)	收载标准
消栓通络片/胶囊/颗粒	3:4	《中国药典》2015年版一部
冠心宁注射液	1:1	《卫生部药品标准中药成方制剂》第17册
保心片	3:2	《中国药典》2015年版一部
精制冠心口服液/胶囊/片/颗粒	2:1	《中国药典》2015年版一部
乐脉丸/片/胶囊/颗粒	2:1	《中国药典》2015年版一部
心宁片	2:1	《中国药典》2015年版一部

表2 丹川对药在中药成方制剂中的提取方法及质量标准

成药名	定性	定量	提取溶媒与提取方法
冠心宁注射液	阿魏酸	原儿茶醛	丹参、川芎均水煎、醇沉
精制冠心口服液	丹参、川芎	丹酚酸B	丹参、川芎均水煎
精制冠心颗粒	丹参、丹参素、川芎	丹酚酸B	丹参、川芎均水煎
乐脉丸/片/胶囊	丹参、川芎、丹参素	丹酚酸B	丹参、川芎均水煎
乐脉颗粒	丹参酮II <sub>A</sub> 、川芎	-	丹参、川芎均水煎
消栓通络片	-	-	丹参、川芎均水煎
消栓通络胶囊/颗粒	川芎、阿魏酸	-	丹参、川芎均水煎
心宁片	川芎	丹参素	丹参水煎；川芎打粉
保心片	丹参酮II <sub>A</sub>	丹酚酸B	丹参70%、50%乙醇回流，再水煎；川芎先提挥发油，再水煎
精制冠心片/软胶囊	丹参、川芎	丹酚酸B、丹参酮II <sub>A</sub>	85%乙醇回流

余均采用水煎提取的方法，只提取水溶性成分；而大部分品种制订了丹参、川芎的有效成分丹酚酸B、丹参酮或降解成分丹参素、原儿茶醛的最低限量标准，还有一些如消栓通络系列进行了TLC的半定量控制（因冠心宁片为中药保护品种，未获得相关标准资料）。由于中药组方复杂，提取方法要兼顾到药效成分提取率、转移率，还要考虑成形工艺等诸多问题。冠心宁注射液包括提取、醇沉、干燥等整个制药工艺流程，都会对药效成分产生很大影响，特别对热、光不太稳定的丹酚酸、丹参酮、阿魏酸等<sup>[7-10]</sup>。

## 2 丹川对药的药效学研究进展

2.1 丹川对药在心肌缺血、心梗等方面的研究 早在1986年至1987年期间，中国中医科学院西苑医院李连达课题组就报道了一系列有关丹参川芎配伍的研究成果，以川芎给药（川芎组）与丹川联合给药（丹川组，处方按1:1）为研究对象，涵盖研究范围涉及心梗、心肌缺血的整体动物、离体心脏到心肌细胞，结果均表明丹川配伍优于川芎单味药。

在整体动物研究方面，分别进行了犬急性心梗、侧支循环和心肌组织内氧分压的研究，实验结果均显示丹川配伍的优越性。其中通过对犬急性心肌梗塞的实验研究显示，川芎、丹川给药均可减轻急性心肌缺血时的Σ-ST和N-ST的变化，川芎组起效最快，但作用强度和持续时间不及丹川组，说明川芎配伍丹参后，抗心肌缺血作用增强，持续时间延长，均能促进侧支循环，增加周围向缺血区供血，减小缺血范围，丹川组的缩小梗塞效果明显好于川芎组<sup>[11]</sup>。从对犬侧支循环的影响比较，川芎、丹川均能增加心梗的侧支循环开放作用，丹川组在增加冠脉侧支阻力和血流方面优于川芎组，据此推测丹川组可以减少心脏作功，节约能量消耗，而有利于保护缺血心肌<sup>[12]</sup>，此外，在增加

犬急性心肌缺血时浅层和深层心肌组织内氧分压方面，丹川组亦优于川芎组<sup>[13]</sup>。张大武等证实，丹川水提物有效组分可减小心机梗死面积，降低缺血/再灌注（I/R）后肌钙蛋白cTnT、肌酸激酶CK-MB含有量，提高6-keto-PGF/TXB（6-酮-前列腺素/血栓素B）比值，从而减轻心肌损伤<sup>[14]</sup>。

离体心脏和心肌细胞的研究结果表明，川芎、丹川均有缓解心肌缺血大鼠的离体心脏冠脉痉挛、增加冠脉流量的作用，但丹川的药效强于川芎，并可抑制心肌收缩力，减少心脏作功，从而减少ATP的分解和氧的消耗，是其抗心肌缺血的作用机制之一<sup>[15]</sup>。另外，均可显著抑制乳鼠心肌细胞钙内流的作用，但丹川较川芎作用显著<sup>[16]</sup>。

此外，和岚等通过对肾上腺素所致大鼠急性血瘀模型的全血黏度、红细胞（RBC）聚集滤过指数、离体血栓情况考察，证实丹川具有明显降低血黏度、抑制红细胞聚集性、改善其变形性、抗血栓形成等作用<sup>[17]</sup>。

2.2 丹川对药的脑缺血再灌注损伤药效学研究 朱建伟等研究了丹参、川芎及丹川对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响，主要观察了组织形态学，并检测了单胺氧化酶（MAO）、脂质过氧化（LPO）、乳酸3个生化指标，实验表明丹参、川芎及丹川均能降低大鼠脑MAO活性和LPO的含有量，减少乳酸和过氧化脂质的形成等，但单用与丹川配伍使用差异不显著<sup>[18-19]</sup>，可见丹川对药配伍治疗脑缺血方面优势不明显。

2.3 冠心宁注射液和冠心宁片的药效学研究 仅由丹参、川芎组方的冠心宁注射液是开发最早的被国家卫生部批准治疗心血管疾病的中药注射液之一，在冠心病、心绞痛临床治疗方面发挥了较大作用。冠心宁片是与冠心宁注射液组方、适应症均相同、制备工艺及药效成分存在一定差异

的改剂型新药。两药在临幊上用于冠心病、心绞痛的治疗，在此主要以抗心肌缺血药效学研究进行综述。

余浩等以结扎冠状动脉左前降支的急性心肌缺血再灌注大鼠为研究对象，实验结果表明冠心宁注射液能明显减少心肌梗塞范围、抑制大鼠坏死心肌 TNF- $\alpha$  的表达、促进 IL-10 的生成、抑制炎症反应，具有良好的心肌保护作用<sup>[20]</sup>；冠心宁注射液亦能减轻心肌超微结构的损伤、降低心肌的丙二醛 MDA 含有量 ( $P < 0.01$ )、增高超氧化物歧化酶 SOD 活性和增加热休克蛋白 70 的表达<sup>[21-22]</sup>。

应华忠等以结扎冠状动脉左前降支的急性心肌缺血犬为研究模型，报道冠心宁片各剂量组均显著增加冠脉流量、心肌血流量 ( $P < 0.05$ )，使 NO 表达水平显著升高 ( $P < 0.05$ )、冠脉阻力有效降低 ( $P < 0.05$ )，从而发挥其抗心肌缺血作用<sup>[23-24]</sup>；高、中剂量的冠心宁片能显著降低心肌耗氧量，改善心肌氧的供需关系<sup>[25]</sup>。另一方面，冠心宁片可使急性心肌缺血犬的 CK-MB 和 LDH 水平上升、MDA 含有量升高、SOD 活性下降，故冠心宁片通过降低急性心肌缺血程度、提高自由基清除能力有效保护缺血心肌<sup>[26]</sup>。而且冠心宁片可有效降低老年大鼠的全血黏度和红细胞刚性指数，显著提高中老年大鼠血清 SOD、降低 MDA 含有量<sup>[27]</sup>。冠心宁片还通过降低气滞血瘀大鼠血小板聚集和血液凝固增强自由基的清除能力，改善血管内皮细胞的分泌而起到保护血管内皮的作用<sup>[28]</sup>。

## 2.4 冠心宁注射液的临床研究及应用

2.4.1 冠心宁注射液辅助治疗不稳定心绞痛 以基础治疗（常规使用阿司匹林、硝酸酯类、钙离子拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂）为对照组，基础治疗加用冠心宁注射液为治疗组，治疗 10 d 后，治疗组患者的等容舒张期明显缩短、舒张早期血流速度增加，使舒张早期心内压力降低、充盈增大、心房收缩的充盈减小，逐渐恢复到正常时的舒张早期充盈和房缩比例，治疗效果优于单纯西药的对照组<sup>[29]</sup>。比较患者的生化指标，对照组与治疗组患者的 TXB<sub>2</sub> 及 T/K 比值均降低、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  升高，但治疗组的 TXB<sub>2</sub> 及 T/K (TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ) 低于对照组，6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  高于对照组；在安全性方面，未发现治疗组出血倾向增加以及肝肾功能的改变<sup>[30-31]</sup>。无论在疗效上还是血液流变学上都有明显的改善，说明在基础治疗的基础上，冠心宁注射液能较好地改善不稳定型心绞痛患者冠状动脉循环、舒张功能指标，阻断心功能的恶化过程，从而有效辅助基础治疗改善冠心病患者的预后生活质量<sup>[32]</sup>。

以服用硝酸甘油、低分子肝素、阿司匹林、降脂药及钙拮抗剂基础治疗作为对照组，基础治疗加用冠心宁注射液及血栓通注射液为治疗组，治疗组血液流变学各项指标（红细胞压积、全血黏度、纤维蛋白原）及 C 反应蛋白 CRP 均较对照组下降更为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者心绞痛症状改善总有效率 (87.50%)、心电图检查显效率 (75.00%) 均高于对照组 (65.00%、50.00%)<sup>[33]</sup>。采用基础治疗加用冠心宁注射液治疗不稳定型心绞痛，可增强

改善患者血流变学各项指标、降低 CRP，故冠心宁注射液是治疗不稳定型心绞痛的安全有效辅助药物。

2.4.2 冠心宁注射液辅助治疗心梗 廖英坚等在基础治疗基础上给予急性心肌梗死 (AMI) 患者冠心宁注射液滴注，15 d 后基础治疗加用冠心宁注射液的患者全血比黏度、血浆比黏度、红细胞压积及血小板聚集率较单纯基础治疗的患者下降更为明显。冠心宁注射液可增强血液流变学状态的改变，而这种改变有利于提高 AMI 患者的预后、预防再梗死的发生<sup>[34]</sup>。

李峥等采用基础治疗加用冠心宁注射液（治疗组）治疗 ST 段抬高性心肌梗死 (STEMI) 患者，连用 15 d。治疗 7 d 和 15 d 后心功能及左室形态各项指标较治疗前明显改善，与对照组（仅基础治疗）同期比较差异显著 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。且治疗组 0.5~6 个月心力衰竭（Ⅱ 级以上）、再梗死、梗死后心绞痛等心脏事件发生率明显少于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )，故冠心宁注射液可在基础治疗基础上加强防治 AMI 后的左室重构 (LVR)，较快改善 AMI 后心功能的恢复，并可降低 STEMI 患者近期心脏事件的发生率<sup>[35]</sup>。

李虹等基础治疗联合冠心宁注射液治疗急性 STEMI 急诊 PCI 术后的患者，术后 3 个月左心室容积缩小、左心射血分数 (LVEF) 升高、严重心律失常、心力衰竭、心源性休克及住院期间死亡率均降低，相比单纯采用基础治疗对抑制左室重构有更好的治疗作用<sup>[36-37]</sup>。基础治疗联合冠心宁注射液还可明显降低急性心肌梗死 (AMI) 患者 PCI 术后血浆可溶性细胞黏附分子-1 (SICAM-1) 水平、防止 AMI 患者 PCI 术后白细胞黏附，在稳定斑块中起一定作用，也是防止 PCI 术后支架内血栓形成及再狭窄的一个机制<sup>[38]</sup>。基础治疗联合冠心宁注射液可减轻缺血及再灌注损伤程度，改善内皮功能及心肌能量代谢，缩小梗死范围，降低再灌注心律失常的发生率，改善急性 STEMI 急诊 PCI 术后患者的预后生活质量。

李国英采用冠心宁注射液联合尿激酶溶栓（治疗组）治疗 STEMI 患者，总有效率 (93.33%)、心电图总有效率 (76.67%) 明显高于对照组（尿激酶治疗）的 76.67%、53.33%，尿激酶联合冠心宁注射液对缺血心肌有促进冠脉再灌注、改善心肌供血的疗效。在无经皮冠状动脉介入治疗条件的社区医院，采用尿激酶与冠心宁注射液治疗 STEMI 较安全可靠，有一定的应用前景<sup>[39]</sup>。

2.4.3 冠心宁注射液治疗辅助脑梗 杨喜忠等采用冠心宁注射液（治疗组）治疗脑梗死患者 2 个疗程，对照组给予右旋糖酐静脉滴注，观察患者神志、语言、肌力恢复和生命体征变化，定期复查凝血时间、血小板、凝血酶原时间、肝肾功能及纤维蛋白原。结果，治疗组总有效率 (96.15%) 明显高于对照组 (58.33%)，其症状及体征明显改善、瘫痪肌力提高、生活部分自理，说明冠心宁注射液对早期脑梗死有较好的效果<sup>[40]</sup>。

采用冠心宁注射液治疗急性脑梗塞患者，研究中甘露

醇依病情应用,而其他扩血管、抗血小板聚集药物停用,高血压药、糖尿病要及冠心病药继续服用。对照组给予丹参注射液,进行血液流变学指标和脑血流量测定,治疗组用药14 d后总有效率为97.22%,同时可明显改善血液流变学指标的异常,并明显降低患者脑血管阻力、增加脑灌注<sup>[41]</sup>,且神经功能缺损评分显著改善( $P < 0.01$ )<sup>[42]</sup>,冠心宁注射液是治疗急性脑梗塞的一种安全有效辅助治疗药物,治疗效果优于丹参注射液。

熊驰宇采用常规治疗加冠心宁注射液(治疗组)治疗脑出血后脑心综合征患者,对照组给予常规治疗,结果治疗组总有效率(84.38%)明显高于对照组(53.33%)( $P < 0.01$ );治疗组的血清天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸盐脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、同工酶MB含有量及血清心肌酶谱水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。常规药物治疗加用冠心宁注射液滴注联合治疗优于单用常规药物治疗,能改善脑出血后脑心综合征患者的临床症状,纠正其心电异常,下调其心肌酶谱水平<sup>[43]</sup>。

芦戩等对脑出血患者术后给予常规用药者为对照组,在常规治疗基础上加用冠心宁注射液静滴者为治疗组,采用公认的第四届脑血管病神经功能缺损程度评分标准进行神经功能评分,并对头颅进行CT检查计算水肿体积,比较患者术区水肿周围脑水肿的吸收情况,结果常规西药加用冠心宁注射液治疗脑出血术后的疗效优于单纯常规西药治疗,在术后可显著改善患者的日常生活能力、减轻水肿,从而可有效降低致残率,值得临床进一步推广<sup>[44]</sup>。

### 3 丹川对药配伍的药动学研究

丹川对药的药效物质基础是探明该对药整体功效及其作用本质奥秘的关键,是安全性和质量控制的基础与核心。有效成分进入机体后,有选择地反复作用于与某种疾病有关的多个直接靶点或间接靶点,从而达到治疗疾病的目的。川芎作为血中气药,与丹参配伍后,药效成分如何发挥其“上行头目,下行血海,善行血中之气,祛血中之风,走而不守”的引经报使作用,除了体现在药效学上,还表现在体内药动学过程方面。

3.1 丹参、川芎的化学成分 丹参的化学成分分为脂溶性和水溶性两类,在治疗心脑血管疾病方面均具有比较明确的药理活性。脂溶性成分包括丹参酮ⅡA、隐丹参酮、丹参酮Ⅰ等;水溶性成分是以丹酚酸B为主,还包括丹酚酸A、迷迭香酸以及在加热过程中的降解产物丹参素、原儿茶醛、紫草酸等<sup>[45-47]</sup>。

酚酸、苯酞、生物碱作为川芎的化学成分,其中酚酸类主要指阿魏酸,在川芎中含有量高于0.10%,是公认的川芎活性成分;苯酞类为挥发油的主要成分,到目前为止共从川芎中分离到45个苯酞类化合物,含有量较高的有丁苯酞、藁本内酯、洋川芎内酯(A、H、I)及二聚藁本内酯,丁苯酞已被研发成我国拥有自主知识产权的治疗脑血管病的药物。尽管川芎嗪早期是从川芎中分离到的生物碱,

并一直被认为是川芎的主要活性成分,但早期和后期的详尽研究均表明川芎嗪含有量不超过0.0001%,它不是川芎主要活性成分,所以阿魏酸、丁苯酞才是川芎活血化瘀、治疗心脑血管的主要活性成分<sup>[48-50]</sup>。

管敏国等以丹参素、丹参酮ⅡA、川芎嗪、藁本内酯、阿魏酸作为丹参川芎有效成分,5种化合物的不同配伍比例作用于大鼠脑微血管内皮细胞(rBMEC),研究表明该有效成分在一定程度上保护缺氧对rBMEC的损伤,但不同配伍,其作用方式的侧重不同<sup>[51]</sup>。川芎嗪作为治疗心脑血管的药物,并非川芎的主要活性成分,而丹参素是丹酚酸类的降解产物,将这两个成分加入其中探讨丹川对药的配伍似乎欠妥。

3.2 丹参素与阿魏酸的药动学研究 从阿魏酸的血药浓度-时间曲线可看出:血瘀证患者一次口服川芎丹参煎剂后阿魏酸在胃肠道吸收迅速、达峰时间短至30 min,这为中药汤剂吸收快,能迅速发挥疗效提供了直接的临床量化依据。该曲线还显示,阿魏酸在30~120 min区间进行体内消除、血药浓度下降过程,而阿魏酸血药浓度在120 min慢慢升高,180 min平均血药浓度高于120 min,提示川芎复方中的阿魏酸在体内存在重吸收现象,且该现象在口服阿魏酸钠单体时并未出现,预示着机体存在尚不为人知的多成分方剂的特殊处置机制<sup>[52]</sup>。

李晓蓉等采用耳缘静脉给药的方式给予雄性家兔阿魏酸和丹参水提物,考察丹参川芎对药效成分的相互作用。丹参水溶性组分(丹参素)和阿魏酸单独或联合用药后,丹参素和阿魏酸在家兔的体内过程均符合静脉给药二室模型,二者的主要药动学参数如半衰期( $t_{1/2}$ )、药时曲线下面积(AUC)与清除率等均没有显著性差异,均值非常接近,如丹参素单用与合用的 $t_{1/2}$ 分别为 $(2.84 \pm 2.00)$ 、 $(2.33 \pm 1.13)$  min,阿魏酸单用与合用的 $t_{1/2}$ 分别为 $(1.47 \pm 1.30)$ 、 $(1.68 \pm 1.06)$  min,说明丹参水溶性成分合用阿魏酸对丹参素的体内药动学特点没有显著性影响。但实验过程中发现阿魏酸单用和阿魏酸与丹参水溶性组分合用后,阿魏酸的AUC分别为 $(94.33 \pm 27.65)$ 、 $(122.05 \pm 48.92)$  mg/(L·min),阿魏酸合用比单用的生物利用度提高22%;阿魏酸单用与合用的分布速度常数 $\alpha$ 分别为 $(1.23 \pm 1.64)$ 、 $(0.59 \pm 0.42)$  L/min,表明两药合用阿魏酸的分布速度减慢;其分布速率常数( $K_{12}$ )分别为 $(0.80 \pm 1.32)$ 、 $(0.25 \pm 0.20)$  L/min,显示两药合用阿魏酸从中央室向外周室的分布速度减慢<sup>[53]</sup>。

3.3 丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸及阿魏酸的药动学研究 本课题组用尾静脉注射给予大鼠阿魏酸及丹参多酚酸,阿魏酸和丹酚酸B的药动学参数表明,单用与联合给药组阿魏酸的表观分布容积( $V_d$ )分别为 $(448.32 \pm 118.98)$ 、 $(217.95 \pm 21.55)$  mL/kg,丹酚酸B的 $V_d$ 分别为 $(981.14 \pm 72.77)$ 、 $(665.36 \pm 86.93)$  mL/kg,结果表明阿魏酸与丹酚酸B的表观分布容积均极显著降低,说明联合给药使阿魏酸和丹酚酸B在体内的分布范围变窄、血药浓

度增加。单用与联合给药组阿魏酸的清除率 (CL) 分别为  $(16.88 \pm 1.22)$ 、 $(30.20 \pm 1.24)$  mL/min, 清除率显著升高; 单用与合用阿魏酸的  $t_{1/2}$  分别为  $(18.77 \pm 6.79)$ 、 $(5.00 \pm 0.36)$  min, 合用后  $t_{1/2}$  极显著缩短、消除速率加快。而单用与合用丹酚酸 B 的 CL 分别为  $(17.27 \pm 1.03)$ 、 $(18.67 \pm 0.55)$  mL/min, 虽有所升高, 但  $t_{1/2}$  分别为  $(39.42 \pm 2.47)$ 、 $(24.68 \pm 2.97)$  min, 合用后半衰期极显著缩短, 加快了丹酚酸 B 的体内消除、缩短作用时间。阿魏酸和丹参多酚酸联合用药从药代动力学参数整体来讲, 对丹参多酚酸的影响小于阿魏酸; 但就生物利用度来讲, 阿魏酸的生物利用度显著降低, 丹酚酸 B 略有降低<sup>[54]</sup>。

课题组采用尾静脉注射给予大鼠川芎纯化物及丹参多酚酸, 比较单用与合用丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸及阿魏酸 4 个主要药效成分的药动学参数差异, 从药动学角度研究丹川对药配伍机制。仅从 AUC 的结果来讲, 单用与合用丹酚酸 B 的 AUC 分别为  $(1716.60 \pm 109.89)$ 、 $(2411.44 \pm 152.64)$   $\mu\text{g}/(\text{min} \cdot \text{mL})$ , 阿魏酸分别为  $(11.40 \pm 0.87)$ 、 $(23.60 \pm 2.66)$   $\mu\text{g}/(\text{min} \cdot \text{mL})$ , 紫草酸分别为  $(2644.91 \pm 52.06)$ 、 $(3089.25 \pm 257.37)$   $\mu\text{g}/(\text{min} \cdot \text{mL})$ , 三者合用与单用比较均具有显著性差异, 尽管迷迭香酸也有所提高, 但差异不显著。总之, 丹川配伍有利于提高主要药效成分的血药浓度和生物利用度, 本结果正整理待发表<sup>[55]</sup>。有关丹参与川芎的药动学配伍机制尚不完善, 需要更多能代表丹川对药的活性成分开展深入研究。

#### 4 存在问题与展望

纵观丹川对药及其组方的冠心宁制剂, 研究范围涵盖了大鼠、犬及大量临床的心梗、心肌缺血、脑梗、缺血再灌等药效学, 同时还进行了制剂工艺、质控标准以及药效成分丹参素、阿魏酸及丹酚酸 B 的体内药动学研究。但仔细深究, 尚有如下问题亟待解决。

4.1 丹川对药的药效物质研究有待明晰 根据前面阐述川芎的药效成分为阿魏酸和丁苯酞, 丹参的药效成分为丹参酮类和丹酚酸类 (丹酚酸 B、迷迭香酸), 但冠心宁注射液等制剂还是以丹参素、原儿茶醛为控制质量的指标成分, 这是否合理, 丹参酮类成分对心脑血管作用是否可忽略, 很多含丹川对药的制剂采取水煎而不考虑脂溶性成分, 而提取时是否要考虑川芎的活性部位挥发油, 丁苯酞在相应的制剂质控标准中均无体现, 因为制剂中川芎多采用水煎, 即便提取挥发油, 也未对丁苯酞进行哪怕是定性的鉴别控制。

4.2 丹川对药及相关制剂提取工艺、干燥工艺、质控标准尚待深入研究 既然丹川对药的药效成分均为热敏性物质而稳定性较差, 如何保证药效成分提取完全、干燥过程损失降到最低是非常关键的环节, 对保证药效、控制质量具有决定性意义。仅以冠心宁注射液为例, 其质量风险主要来自于药品精制工艺不当引起的药效成分含有量降低或降解、杂质增多、安全性降低, 转而寻求降解成分原儿茶醛、

丹参素进行质控。因此, 合理的精制工艺、完善的质量标准与可控体系可以显著降低本品质量风险。建议提高质量标准, 明确标准中制法的技术参数, 增加指纹图谱、多指标含有量测定、安全性等关键的检验项目, 提高标准对产品质量的可控性。

4.3 丹川对药的配伍机制尚需从药效学、药动学相结合进行深入阐述和探讨 一方面, 丹参素、阿魏酸、丹酚酸 B 等药效成分哪些是针对心肌缺血、心梗、脑梗、其配伍如何是急需深入探讨的问题。另一方面, 仅从丹参素与阿魏酸, 或丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸与阿魏酸等成分来评估丹参与川芎的药动学配伍机制尚不完善, 需要更多能代表丹川对药的活性成分开展深入研究。

对药的研究不仅是药对配伍本身, 也为相关复方制剂研究奠定基础。如何更好地阐述丹川对药的药效物质、提取工艺、药效学及药动学, 研究其配伍机制是一项长期紧迫的任务, 也是含丹川对药的心脑血管新药快速开发的必要前提。

#### 参考文献:

- [1] 黄志远. 基于国家知识产权局数据库冠心病中成药配伍规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [2] 林飞, 王阶, 郭丽丽, 等. 《中华人民共和国药典》收载治疗冠心病心绞痛中成药配伍规律分析[J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1596-1599.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准 (中药成方制剂): 第 17 册[S]. 北京: 人民出版社, 1989.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 801, 1253, 1420, 1697.
- [5] 余文海. 中药引经药中引经化学成分的探讨[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(10): 2549-2551.
- [6] 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.
- [7] 陈啸飞, 娄子洋, 张金花, 等. 冠心宁注射液生产过程质量控制方法及特征成分含量变化研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2011, 13(2): 303-309.
- [8] 王翰斌, 薛健, 陈航平, 等. 大孔吸附树脂纯化注射用冠心宁的工艺研究[J]. 中成药, 2008, 30(3): 361-365.
- [9] 高治华, 海丽娜, 沈达, 等. 冠心宁注射液的二次醇沉及后续工艺改进[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 33-35.
- [10] 马临科. 冠心宁注射液质量评价及标准研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [11] 蔡青, 李连达, 刘建勋, 等. 活血化瘀治则的药理学研究 (一) -川芎、人参、丹参配伍对犬急性实验性心肌缺血的影响[J]. 中国药理学通报, 1986, 2(5): 37-42.
- [12] 蔡青, 李连达, 刘建勋, 等. 活血化瘀治则的药理学研究 (二) -三组活血药对犬侧支循环的影响[J]. 中国药理学通报, 1986, 2(6): 16-20.

- [13] 蔡青,李连达,刘建勋,等.活血化瘀治则的药理学研究(三)-川芎、人参、丹参配伍对犬心肌组织内氧分压的影响[J].中国药理学通报,1987,3(2):96-99.
- [14] 张大武,刘剑刚,丰加涛,等.丹参-川芎水提物有效组分配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J].中国危重病急救医学,2010,22(8):109-112.
- [15] 高志平,李连达,王杨慧,等.活血化瘀治则的药理学研究(四)-川芎与人参或丹参配伍对大鼠离体心脏灌流的影响[J].中国药理学通报,1987,3(6):363-364.
- [16] 高志平,李连达,李映欧,等.活血化瘀治则的药理学研究(五)-川芎与人参或丹参配伍培养乳鼠心肌细胞<sup>45</sup>Ca内流的影响[J].中国药理学通报,1987,3(6):365-366.
- [17] 和岚,毛腾敏,李孟森.肾上腺素所致大鼠急性血瘀模型及丹参、川芎的预防性治疗作用[J].中医药理与临床,1994(6):28-29.
- [18] 朱建伟,郑广娟.川芎、丹参对大鼠脑中单胺氧化酶、过氧化脂质及组织学的影响[J].中医药理与临床,1996(3):6-7.
- [19] 朱建伟,郑广娟.川芎、丹参及其配伍对大鼠脑缺血再灌注损伤的不同影响[J].时珍国医国药,1997,8(3):232-233.
- [20] 余浩,王祥,涂远超,等.冠心宁注射液对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用研究[J].心血管康复医学杂志,2010,19(1):91-93.
- [21] 程晓莉,颜学滔,涂自良,等.冠心宁注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国药师,2008,11(4):380-382.
- [22] 程晓莉,颜学滔,涂自良,等.冠心宁注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用以及对热休克蛋白70表达的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(13):1080-1082.
- [23] 应华忠,潘永明,陈民利,等.冠心宁片对麻醉犬血流动力学的影响[J].浙江中医学院学报,2005,29(4):57-60.
- [24] 邹煜,应华忠,潘永明,等.冠心宁片对犬急性心肌缺血时冠脉流量的影响[J].浙江中西医结合杂志,2005,15(8):482-485.
- [25] 潘永明,应华忠,陈民利,等.冠心宁片对犬心肌耗氧量的影响[J].实验动物与比较医学,2007,27(3):190-191.
- [26] 陈民利,吕建敏,潘永明,等.冠心宁片对Beagle犬急性心肌缺血的作用[J].浙江中医学院学报,2005,29(4):54-56.
- [27] 陈民利,王辉,林琳,等.冠心宁片对老年大鼠血液流变学的影响[J].实验动物与比较医学,2006,26(4):231-234.
- [28] 陈民利,寿旗扬,潘永明,等.冠心宁片对气滞血瘀大鼠抗血小板聚集和保护血管内皮作用[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(5):586-589.
- [29] 高晓丽,王春梅.冠心宁注射液对不稳定型心绞痛患者心功能的影响[J].中国误诊学杂志,2008,8(34):8384-8385.
- [30] 郑直,石洪.冠心宁对不稳定型心绞痛患者血栓素A2与前列环素比值的影响[J].心血管康复医学杂志,2010,19(3):316-318.
- [31] 郑直,石洪,赵利,等.冠心宁对不稳定型心绞痛血栓素A2与前列环素比值的影响[J].中山大学学报:医学科学版,2008,29(3S):108-109.
- [32] 刘远林.冠心宁注射液治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(3):181-182.
- [33] 罗先才.冠心宁注射液联合血栓通注射液治疗不稳定型心绞痛[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):303-305.
- [34] 廖英坚,杨绍萍,刘朝晖.冠心宁注射液治疗急性心肌梗死的预后及对血液流变学的影响[J].基层医学论坛,2007,11(12):1096-1097.
- [35] 李峥,郑文丽,吴洪.冠心宁注射液对急性心肌梗死后左室重构的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(4):227-230.
- [36] 李虹,闫华,王立忠,等.冠心宁注射液在STEMI患者PCI术后的应用效果观察[J].山东医药,2009,49(34):100.
- [37] 李虹,闫华,王立忠,等.冠心宁注射液对糖尿病合并ST段抬高型急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后左室重构的影响[J].中国全科医学,2009,12(12A):2121-2123.
- [38] 高晓丽.冠心宁注射液对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后血浆可溶性细胞黏附分子-1水平的影响[J].中国误诊学杂志,2009,9(11):2579-2580.
- [39] 李国英.冠心宁注射液合尿激酶溶栓治疗ST段抬高型急性心肌梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(7):622-623.
- [40] 杨喜忠,孙静,孙辉.冠心宁注射液治疗早期脑梗死的观察[J].中国医院药学杂志,2005,25(12):1156-1157.
- [41] 刘雅芳.冠心宁治疗急性脑梗塞的临床研究[J].时珍国医国药,2004,15(9):644.
- [42] 高志芳.冠心宁注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(19):155-156.
- [43] 熊驰宇.冠心宁注射液对脑出血后脑心综合征治疗作用的研究[J].泸州医学院学报,2014,37(1):114-116.
- [44] 芦戬,王黄锁,吉宏明.冠心宁注射液对脑出血术后脑水肿的影响及疗效分析[J].山西医药杂志,2013,42(11):1289-1290.
- [45] 刘璇,毕肖林,狄留庆,等.丹参提取物中6种活性成分UPLC测定方法的建立及其提取方法比较研究[J].中药材,2013,36(1):70-72.
- [46] Zhou L, Zuo Z, Chow M S. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12): 1345-1359.
- [47] 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.
- [48] 张晓琳,徐金娣,朱玲英,等.中药川芎研究新进展[J].中药材,2012,35(10):1706-1711.
- [49] 北京制药工业研究所.川芎I号生物碱的结构鉴定及其合成[J].中草药通讯,1977(4):6.
- [50] Li S L, Chan S S, Lin G, et al. Simultaneous analysis of seventeen chemical ingredients of *Ligusticum chuanxiong* by on-line high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry[J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 445-451.

- [51] 管敏国, 张宇燕, 万海同, 等. 丹参川芎有效成分配伍对缺氧损伤大鼠脑内皮细胞的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2): 74-78.
- [52] 孙世仁, 黄熙, 任平, 等. HPLC 法测定血瘀证患者口服川芎丹参煎剂后阿魏酸血药浓度[J]. 中草药, 2002, 33(3): 223-225.
- [53] 李晓蓉, 李晓莉, 王丽娟, 等. 丹参水溶性主成分丹参素和阿魏酸合用的药动学相互作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(7): 968-972.
- [54] 张翠英, 章洪, 董宇, 等. 基于药效成分阿魏酸和丹酚酸 B 在大鼠血浆的药代动力学研究丹参川芎配伍[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1589-1593.
- [55] 章洪. 丹参-川芎药对的药代动力学研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.

## 六味地黄丸（汤）治疗肾脏病的研究进展

李志杰<sup>1</sup>, 张悦<sup>2\*</sup>

(1. 上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203; 2. 上海中医药大学基础医学院, 上海 201203)

**摘要:** 肾脏病已成为危害人类健康的主要疾病之一。六味地黄丸（汤）是目前临床辅助治疗肾脏病的主要方剂之一，临床疗效明确，但其作用机制有待深入探讨。实验研究证实，六味地黄丸（汤）能够改善多种实验动物模型的肾脏功能、减轻病理损伤，延缓肾衰竭的进程，为该方药的临床应用提供了依据，本文就六味地黄丸在临床应用与科学研究中的新进展做一综述。

**关键词:** 六味地黄丸（汤）；肾脏病；机制

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)05-1024-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.05.030

六味地黄丸原名地黄丸，是宋代儿科圣手钱乙在《小儿药证直诀》中化裁金匮肾气丸所拟的方剂，主要用于治疗小儿肾虚引起的“五迟”。经元、明两代医家运用与发展，由明代医家薛己提出六味地黄丸之名，《正体类要·正体主治大法》云，“筋骨作痛，肝肾之伤也，用六味地黄丸”，主要用于治疗肾阴虚以发挥滋阴补肾的功效，此方名被后世医家认同并沿用至今。时至今日，六味地黄丸（汤）仍广泛应用于肾脏病的辅助治疗与科学研究中。本文就六味地黄丸（汤）在慢性肾脏病中的应用综述如下。

### 1 六味地黄丸（汤）在治疗肾脏病临床实践中的应用

1.1 免疫球蛋白 A 肾病 (IgA 肾病) 赵文玉<sup>[1]</sup>对 IgA 肾病进行分型治疗，其中气阴两虚的患者 30 例，在西医常规治疗基础上合用加减六味地黄丸治疗 2 个疗程共 8 周，临床痊愈 7 例，显著疗效 9 例，有效 8 例，总有效率为 80%。卓启忠等<sup>[2]</sup>将 60 例经肾穿刺活检确诊的 IgA 肾病肝肾阴虚患者随机分为 2 组，对照组 30 例，给予西药对症治疗，治疗组 30 例，在对照组西药治疗基础上予以加减六味地黄汤水煎服，治疗 6 个月，结果显示治疗组在降低尿沉渣红细胞计数，24 h 尿蛋白量，升高内生肌酐清除率等方面作用

均优于治疗前 ( $P < 0.01$ ) 和对照组西药治疗后 ( $P < 0.05$ )。以上均说明六味地黄丸在辅助西药治疗 IgA 肾病方面疗效显著，优于单纯西药治疗。

1.2 高血压肾病 谢守彬等<sup>[3]</sup>选取高血压肾病患者 58 例，随机分为 2 组，对照组缬沙坦联合替米沙坦治疗，治疗组采用加味六味地黄汤联合缬沙坦胶囊治疗，疗程 3 个月，以血压下降与否作为治疗效果的判断标准。结果显示，治疗组总有效率 90%，对照组总有效率 71.4%，两者综合疗效有显著差异 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比，治疗组对 24 h 尿蛋白有明显改善 ( $P < 0.05$ )，能够更有效地维持血压稳定，保护肾脏功能，说明六味地黄丸能够辅助西药治疗高血压肾病，疗效确切。

1.3 狼疮性肾炎 郑为超等<sup>[4]</sup>将 62 例狼疮性肾炎患者随机分为对照组 31 例和治疗组 33 例，对照组采用激素和环磷酰胺联合用药，治疗组在对照组用药基础上给予六味地黄丸治疗，观察 3 个月的治疗效果主要观察，并随访 1 年了解复发情况。结果显示，2 组患者肌酐、血沉、24 h 尿蛋白定量、血浆蛋白、补体 C3 等指标治疗前均明显降低。治疗后 2 组比较，除肌酐没有明显差异外，其余各项

收稿日期: 2016-08-25

基金项目: 国家自然科学基金 (81173406)

作者简介: 李志杰 (1981—), 女, 博士生, 助理研究员, 从事中医药防治肾纤维化的研究。Tel: 13636508912, E-mail: lizhijie2006@163.com

\*通信作者: 张悦 (1965—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中医药防治肾纤维化的研究。Tel: (021) 51322154, E-mail: zhangyue-42@163.com