

· 综述 ·

丹参-三七药对治疗冠心病的药效和机制研究进展[△]陶慧娟¹, 王文晓^{2*}, 乐世俊^{2*}

1. 南京市第二医院 药学部, 江苏 南京 210003;

2. 河北中医药大学 河北省中药资源利用与质量评价国际联合研究中心, 河北 石家庄 050200

[摘要] 近些年来, 丹参和三七在临床上常被用来治疗冠心病如心肌缺血、动脉粥样硬化, 以及与冠心病等危的糖尿病和高血压等。因此, 丹参-三七药对及其组分配伍治疗冠心病的潜在机制受到广泛关注。大量文献表明丹参-三七及其组分配伍在治疗冠心病中具有调节脂质代谢和能量代谢、抗炎、抗血小板聚集、改善内皮细胞功能作用。总结了丹参-三七药对及其组分配伍在治疗冠心病中的药效和机制, 以期为其后续研究提供更全面的理论依据。

[关键词] 丹参; 三七; 组分配伍; 冠心病

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2024)05-0927-10

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20231106001

Research Progress on Pharmacological Effects and Mechanisms of *Salvia miltiorrhiza*-*Panax notoginseng* Herb Pair on Coronary Heart Disease

TAO Hui-juan¹, WANG Wen-xiao^{2*}, YUE Shi-jun^{2*}

1. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China;

2. Hebei University of Chinese Medicine, International Joint Research Center on Resource Utilization and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province, Shijiazhuang 050200, China

[Abstract] In recent years, *Salvia Miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* are often used clinically to treat coronary heart disease such as myocardial ischemia, atherosclerosis, as well as diabetes and hypertension which are the same health threatening as coronary heart disease. Therefore, the potential mechanism of their herb pair (DQ) and its component compatibility to treat coronary heart disease has received extensive attention. Numerous literature have revealed that DQ and its component compatibility have the effects of regulating lipid metabolism and energy metabolism, anti-inflammatory, anti-platelet aggregation and improving endothelial cell function in the treatment of coronary heart disease. This paper summarized the pharmacological effects and mechanisms of DQ and its component compatibility, so as to provide a comprehensively theoretical basis for subsequent research of DQ.

[Keywords] *Salvia miltiorrhiza* Bge.; *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen; component compatibility; coronary heart disease

根据《中国心血管健康与疾病报告2022概要》, 我国患心血管疾病的人数约3.3亿, 其中冠心病1139万, 心血管疾病是造成居民疾病和死亡负担的最主要原因, 并且带来了沉重的经济和生活负担, 是目前重大的公共卫生问题之一^[1]。冠心病全称是冠状动脉粥样硬化性心脏病, 也称缺血性心脏病, 是临床最常见的心血管疾病之一, 其病因是冠状动脉血管发生冠状动脉粥样硬化性病变, 或冠状动脉血

管痉挛而导致的管腔狭窄或阻塞, 从而造成心肌缺血、缺氧或坏死, 其基础病理特征为动脉粥样硬化及心肌缺血^[2-3]。

化学药可用于冠心病的治疗, 但其不良反应大, 长期使用易耐受。冠状动脉介入治疗是治疗冠心病的重要手段之一^[4], 然而介入治疗价格昂贵, 且可能出现再狭窄及并发症, 如水肿、心衰、血栓等。如今中药因其显著的治疗效果被广泛应用于冠心病的

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81903786); 陕西中医药大学校级科研课题(2023GP24)

* **[通信作者]** 乐世俊, 教授, 研究方向: 中药功效物质基础及作用机制; E-mail: shijun_yue@163.com

王文晓, 讲师, 研究方向: 中药功效物质基础及作用机制; E-mail: zwangwenxiao@163.com

预防和治疗^[5]。陈可冀院士提出“在冠心病的发生发展过程中，瘀血贯穿始终”，故具有活血化瘀功效的中药在冠心病的临床治疗中占据重要地位，如丹参、三七^[6]。丹参是唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的药用部位，具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神的功效；三七是五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的药用部位，具有散瘀止血、消肿定痛的功效，两者配伍后相辅相成，互为补充，尤其活血化瘀、通络止痛之功倍增^[7]。包含丹参-三七药对的中成药已广泛应用于冠心病的临床治疗，如丹七片。丹参中活性物质主要为水溶性的酚酸类成分和脂溶性的二萜类成分，如原儿茶醛、丹参素、丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A和隐丹参酮等，具有抗心衰、抑制血小板聚集、抗动脉粥样硬化等作用^[8-10]；三七中活性物质主要为皂苷类化合物，如人参皂苷R_{g1}、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rd和三七皂苷R₁等，具有抗炎、降血压、抗心肌肥大、抗动脉粥样硬化等作用^[11-13]。单体具有成分明确、作用机制和靶点清楚、易于质量控制等优点，但其作用单一，不符合中医药整体观理论，可能影响治疗效果。中医药整体观下的组分配伍，通过提取相关药效的组分进行配伍以达到原方功效，可以提高疗效、减少不良反应，同时用药剂量准确，具有安全性。故本文对丹参-三七组成的中成药、提取物、组分及化合物配伍治疗冠心病的药效及机制进行总结，以期对丹参-三七及其组分配伍的基础研究和临床应用提供参考（表1）。

1 药理作用

1.1 抗心肌缺血

心肌缺血是冠心病的基础病理特征，是指冠状

动脉狭窄引起的心肌血液、氧气供应不足。通过冠状动脉介入治疗及时恢复冠状动脉血流是目前治疗心肌梗死患者的首选。然而，心肌缺血后再恢复血流，组织没有恢复反而加重，甚至发生不可逆性损伤，即缺血再灌注损伤，其通过增加细胞死亡和梗死面积导致收缩功能障碍，严重影响冠心病治疗和患者预后。中药在抗心肌缺血方面具有独特的优势和广泛的应用，如丹参-三七及其组分配伍可以通过活血化瘀的作用有效改善心肌缺血的状况。

1.1.1 丹七片 丹七片常用于治疗心肌缺血，Wang等^[27]通过结扎左前降支冠状动脉诱导大鼠心肌缺血模型，发现丹七片能改善大鼠心功能，通过增加心脏舒张容积上调射血分数；丹七片还可下调三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、载脂蛋白B和3-甲基戊二酰辅酶A还原酶水平，进而改善心肌缺血症状。

1.1.2 丹参-三七提取物 商洪才等^[15]观察丹参-三七（醇提取物）的7种对比对急性心肌缺血模型犬的心肌生化标志物的影响，发现丹参-三七在10:0、10:1、10:3、10:6时可以同时降低肌钙蛋白和肌酸激酶同工酶水平，提示丹参-三七具有改善心肌缺血作用。本课题组前期通过皮下注射异丙肾肾上腺素复制急性心肌缺血大鼠模型，研究发现不同剂量丹参-三七（醇提取物）可以改善心肌损伤，对心肌缺血具有一定的保护作用^[28]。

1.1.3 丹参-三七组分配伍 在中医药理论和现代药理研究的指导下，三七中皂苷类和丹参中丹酚酸类构成丹参-三七中的主要活性成分。丹七通脉片是中国科学院上海药物研究所果德安教授领衔开发的创新中药新药，由丹酚酸类和三七皂苷类（1:5）组成。Yan等^[18]观察丹七通脉片对急性心肌缺血模型

表1 丹参-三七及其组分配伍不同形式用于冠心病的治疗

丹参-三七形式	示例	介绍
中成药	丹七片	丹参-三七（1:1），丹参加水煎煮3次，每次1h，滤液滤过，滤液合并，浓缩至适量，加入三七细粉 ^[14]
提取物	丹参-三七提取物	丹参-三七（醇提取物） ^[15] 丹参-三七（水提取物） ^[16] 丹参醇提取物、三七水提取物加正丁醇提取物 ^[17]
组分配伍	丹七通脉片 丹酚酸类-三七皂苷类	丹七通脉片[丹酚酸类-三七皂苷类（1:5）] ^[18] 丹酚酸类-三七皂苷类（5:3） ^[19] 、（1:11） ^[20] 、（1:100） ^[21]
化合物配伍	丹酚酸B-人参皂苷R _{g1} 丹参酮Ⅱ _A -丹酚酸B-人参皂苷Rb ₁ 丹酚酸A-人参皂苷Rb ₁ 丹参素-三七皂苷R ₁ 人参皂苷R _{g1} -三七皂苷R ₁ -原儿茶醛	丹酚酸B-人参皂苷R _{g1} （2:5） ^[22] 丹参酮Ⅱ _A -丹酚酸B-人参皂苷Rb ₁ （1:2:1） ^[23] 丹酚酸A-人参皂苷Rb ₁ （4:6） ^[24] 丹参素-三七皂苷R ₁ （4:1） ^[25] 人参皂苷R _{g1} -三七皂苷R ₁ -原儿茶醛（1:1:1.4） ^[26]

大鼠血浆的代谢物的影响,发现丹七通脉片可以减轻大鼠急性心肌缺血损伤,调节紊乱的三羧酸循环和氨基核苷代谢。另外,基于急性心肌缺血大鼠的药代动力学研究发现,口服丹七通脉片后丹酚酸类可以改善皂苷类在急性心肌缺血大鼠中的生物利用度,为更好地了解组分配伍相互作用机制和丹七通脉片临床给药提供参考^[29]。Yue等^[30]通过暂时阻塞冠状动脉20 min然后再灌注复制缺血再灌注大鼠模型,发现丹酚酸类-三七皂苷类配伍(1:5)显著降低缺血再灌注损伤引起的高肌酸激酶水平,还可以显著降低心室梗死面积,揭示丹酚酸类-三七皂苷类配伍可以降低缺血再灌注损伤,其配伍具有协同作用。此外,有18个蛋白(如原肌球蛋白相关激酶B、大鼠肝脏F1-腺苷三磷酸酶、3-羟基异丁酸脱氢酶和载脂蛋白A-1等)参与缺血再灌注损伤,提示丹酚酸类-三七皂苷类配伍调节蛋白靶点的能力可能是其发挥心肌保护作用优于丹酚酸类或三七皂苷类的基础^[30]。

1.1.4 丹参-三七化合物配伍 Deng等^[22]通过比较心肌收缩力和心肌梗死面积发现,丹酚酸B-人参皂苷R_{g₁}(BR_{g₁})配伍对心肌梗死模型大鼠的保护作用优于丹酚酸B-人参皂苷R_{b₁}配伍,且在小鼠急性毒性和7 d重复剂量毒性研究中都表明BR_{g₁}配伍具有安全性^[31]。Lu等^[23]通过代谢组学研究发现丹参酮II_A、丹酚酸B和人参皂苷R_{b₁}合用对心肌缺血具有协同保护作用。Deng等^[32]研究BR_{g₁}配伍对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌保护作用,根据血流测定法筛选BR_{g₁}配伍最佳比例为2:5,并且BR_{g₁}配伍可以降低心肌梗死面积,维持心肌结构,改善心功能,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的产生,调节正常T细胞表达和分泌激活可溶性血管细胞黏附分子-1,结果表明BR_{g₁}是预防心肌缺血再灌注损伤的潜在药物。

总之,丹参-三七药对在中成药、提取物、组分及化合物配伍上均表现出对心肌缺血的治疗作用。此外,丹参-三七组合对动脉粥样硬化、冠心病等危症-糖尿病、高血压均具有一定的改善作用。

1.2 抗动脉粥样硬化

1.2.1 丹七片 血脂异常是形成动脉粥样硬化的重要因素之一。脂质代谢可以通过脂质过氧化作用和

影响血管内皮功能进而参与动脉粥样硬化的发展。高静民等^[33]通过对高脂血症和动脉粥样硬化患者口服丹七片后的临床观察,发现丹七片能够降低TG、总胆固醇(TC)、LDL、丙二醛、内皮素水平,以及升高高密度脂蛋白(HDL)和超氧化物歧化酶含量,表明丹七片可以治疗高脂血症、预防动脉粥样硬化、调节脂质过氧化、调节血管舒缩、保护内皮细胞。张延华等^[34]研究丹七片对冠心病患者的临床疗效,发现在常规治疗心脏病药物基础上加用丹七片能显著提高临床疗效,减轻动脉粥样硬化。龙军^[35]研究丹七片对冠心病患者的血脂代谢影响,发现和治疗前相比,在常规治疗心脏病药物基础上加服丹七片可以显著降低超敏C反应蛋白和TNF- α 表达水平,降低TC、TG、LDL水平,能显著提高患者的临床疗效,改善血脂代谢,且没有增加不良反应的发生率,安全性较好。Chang等^[36]发现冠心病模型大鼠血脂水平异常升高,丹七片可以改善冠心病引起的血脂代谢紊乱。

1.2.2 丹参-三七提取物 Xie等^[37]通过高热量饮食诱导果蝇和小鼠肥胖模型,发现丹参-三七(醇提取物)可以改善高糖、高脂饮食喂养的果蝇脂肪代谢及肥胖模型小鼠血浆脂质紊乱水平,具有协同作用,同时减少肝脏中脂肪堆积,聚合酶链式反应结果显示丹参-三七(醇提取物)可以减少脂肪和胆固醇合成代谢基因的表达,如甾醇调节因子结合蛋白1c和乙酰辅酶A羧化酶 α 等,肌肉组织中脂肪代谢基因也相应改变为分解代谢状态,提示丹参-三七(醇提取物)可以促进脂质代谢从而抗动脉粥样硬化。

1.3 抗冠心病等危症——高血压

1.3.1 丹七片 王玉龙等^[38]给予自发性高血压大鼠模型丹七片,测定大鼠尾动脉收缩压并收集尿液,结果显示丹七片可以明显降低高血压大鼠血压,还可以调节高血压大鼠尿液中差异性代谢物分布状态,使之回归正常的代谢水平。张莉晶等^[39]还研究了丹七片对高血压大鼠血清中差异代谢物的影响,结果表明其可以通过调节血清差异代谢物降低血压。

1.3.2 丹参-三七提取物 Back等^[16]研究丹参-三七(水提取物)对自发性高血压大鼠的血压和血管收缩

性的影响,发现灌胃丹参-三七(水提取物)可降低自发性高血压大鼠的血压,而在正常大鼠中没有观察到;丹参-三七可以抑制大鼠动脉的肌源性反应,逆转动脉收缩,但对血管紧张素转换酶活性没有抑制作用。阐明丹参-三七的降压机制可能是通过改变动脉肌源性反应介导的,而不是直接抑制L型Ca²⁺通道或抑制血管紧张素转换酶。

1.4 抗冠心病等危症——高血糖

1.4.1 丹参-三七提取物 Xie等^[37]通过果蝇和小鼠模型观察丹参-三七(水提取物)的抗糖尿病作用,发现其可以促进高糖、高脂饮食喂养的果蝇葡萄糖代谢,还可以显著降低高脂饮食诱导的肥胖模型小鼠的血糖水平,改善胰岛素抵抗,且具有协同作用,聚合酶链式反应结果显示丹参-三七(水提取物)可以增加肝脏中糖原合成基因如葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白4、葡萄糖激酶的表达,肌肉组织中葡萄糖代谢基因也相应改变为分解代谢状态,揭示其可用于治疗糖尿病。

1.4.2 丹参-三七组分配伍 李慧等^[19]通过2型糖尿病模型探讨丹参多酚酸盐联合三七总皂苷(5:3)对心肌的影响及作用机制,结果表明其能够显著降低2型糖尿病模型大鼠的血糖水平、调节氧化损伤、延缓心肌纤维化病变,且高剂量组优于低剂量组;其机制可能与抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)活性有关。

2 作用机制

2.1 调节脂质代谢

冠心病的脂质浸润理论(脂质在动脉内皮下层的异常沉积会导致冠状动脉狭窄,最终导致冠心病)说明脂质代谢在冠心病的发生发展中占据重要作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活是心室肥大和心肌重塑的最重要原因之一,研究表明RAAS的过度激活可以导致血管内皮损伤进而调控脂质代谢紊乱^[40],这些表明RAAS在冠心病中发挥着至关重要的作用。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)在脂质代谢中起到关键作用,其激动剂可作为临床治疗冠心病的潜在药物靶点。PPARs还可以调节脂质代谢、抑制炎症因子产生、发挥抗动脉粥样硬化作用。

2.1.1 丹七片 Yong等^[41]通过冠心病小型猪模型研究心肌缺血是否可以导致脂质代谢紊乱及丹七片对冠心病的作用机制,发现与模型组相比,丹七片可以显著降低血浆血管紧张素Ⅱ、醛固酮、氧化低密度脂蛋白、LDL,同时升高一氧化氮(NO)水平,表明心肌缺血可以导致脂质代谢紊乱和RAAS的激活,而丹七片可以抑制RAAS激活并调节脂质代谢。从脂肪酸循环、摄入和降解的角度全面地研究心肌缺血引起的脂肪酸代谢紊乱及丹七片的调节作用,发现丹七片可以通过上调脂质转运通路、脂肪酸转运蛋白、肉碱棕榈酰转移酶、调节脂质代谢的转录因子PPAR α 和类视黄醇X受体改善脂质代谢^[27]。Chang等^[36]发现丹七片还可以显著上调载脂蛋白A-1、脂肪酸结合蛋白、肉碱棕榈酰转移酶和分化簇36的表达,表明丹七片可以有效调节冠心病模型大鼠的脂质吸收-转运-代谢过程,主要通过激活载脂蛋白A-1-分化簇36-肉碱棕榈酰转移酶分子发挥作用。Zhang等^[42]通过急性心肌梗死大鼠模型发现丹七片可以调节脂质代谢,和模型组相比,丹七片显著上调脂质代谢中关键酶固醇载体蛋白2和长链酰基辅酶A脱氢酶的表达进而保护心肌的结构和功能免受损伤。

2.1.2 丹参-三七提取物 本课题组前期研究表明丹参-三七药对(醇提取物)可以调节急性心肌缺血模型大鼠血清紊乱的脂质组,显著升高神经酰胺、磷脂酰胆碱、脂肪酸等水平,降低胆固醇酯和鞘脂等水平,蛋白免疫分析结果显示丹参-三七药对可以通过激活支链酮酸脱氢酶E1 α 复合体,抑制支链酮酸脱氢酶激酶从而促进心肌支链氨基酸代谢^[28]。支链氨基酸在心肌脂肪酸代谢中起着重要作用,其可以通过真核起始因子2 α 激酶(GCN2)/激活性转录因子(ATF)6/过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 通路来加重脂质过氧化毒性,从而产生缺血/再灌注损伤^[43]。

2.1.3 丹参-三七组分配伍 Li等^[44]通过代谢组学和脂质组学分析丹七通脉片对急性心肌缺血模型大鼠的影响,发现丹七通脉片可以改善心肌缺血大鼠紊乱的脂质代谢,其中花生四烯酸(AA)代谢进一步通过网络药理学的预测结果得到验证,丹七通脉片可以通过调节氨基酸、脂肪酸等多种代谢途径来保护心肌缺血损伤。

2.2 改善能量代谢

心肌细胞的收缩需要能量以三磷酸腺苷的形式持续提供能量,在缺血条件下,由于氧气和营养供应不足,心肌能量代谢受到干扰,能量代谢的调节是改善冠心病治疗效果的关键途径。

2.2.1 丹七片 Wang等^[45]系统性地表征心肌缺血模型改变的基因表达模式及丹七片对全部基因表达的影响。发现心肌缺血过程中发生了能量代谢紊乱,揭示丹七片可以通过回调心肌缺血引起的能量代谢相关的基因表达减轻心肌缺血损伤。Zhang等^[42]发现丹七片可以升高三磷酸腺苷水平和能荷,还可以促进糖酵解相关分子的作用。此外,和冠心病大鼠心脏组织相比,丹七片还可以显著升高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α 、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和去乙酰化酶表达,提示丹七片可以通过AMPK/去乙酰化酶-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α 通路调节模型大鼠的能量代谢^[46]。

2.2.2 丹参-三七组分配伍 Wang等^[20]观察丹酚酸类-三七皂苷类(1:11)对冠心病模型大鼠能量代谢通路的影响,发现其可以上调PPAR α 、PPAR γ 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α ,还可以调节丝氨酸/苏氨酸激酶、细胞外信号调节激酶和磷脂酰肌醇3-激酶进而调节能量代谢,提示丹酚酸类-三七皂苷类可以通过调节能量代谢治疗冠心病。龚婉等^[21]研究丹参总酚酸-三七总皂苷配伍(1:100)对心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用机制,结果表明丹酚酸类、皂苷类分别在0.05~0.50、5.00~50.00 mg·L⁻¹配伍时对缺氧复氧损伤的心肌细胞具有浓度依赖性的协同保护作用,可以减轻缺氧复氧损伤导致的心肌细胞的凋亡并且改善心肌细胞的能量代谢,且配伍后效果更佳。

2.3 抗炎

大量证据表明炎症反应在内皮损伤中起到关键作用,导致心血管疾病的发展^[47-48]。AA调控炎症被认为是心肌细胞损伤的主要原因。

2.3.1 丹七片 Wang等^[49]通过心衰模型大鼠研究丹七片对AA代谢的影响,结果表明丹七片可以下调血栓烷B2、上调前列腺素I2,还可以抑制环氧合酶-1(COX1)和COX2水平,这些可能是丹七片的心肌保护作用的关键和创新机制。此外,丹七

片也具有降低AA代谢的另一个关键分子白三烯B4受体活性的作用。Chang等^[36]发现丹七片可下调冠心病模型大鼠AA通路相关的磷脂酶A2、COX2和核转录因子- κ B(NF- κ B)表达,揭示丹七片的抗炎作用部分是通过抑制磷脂酶A2-COX2-NF- κ B通路表达。

2.3.2 丹参-三七提取物 Zhou等^[50]研究丹参-三七(水提取物)抗炎活性对心血管疾病的协同作用,筛选RAW264.7细胞中丹参-三七(水提取物)的9种配比,并通过检测脂多糖(LPS)诱导的NO、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1生成途径来表达抗炎效果,结果表明丹参-三七(水提取物)配比为8:2时的抗炎效果最好,此研究为支持丹参-三七(水提取物)通过抗炎途径在心血管疾病中的传统应用提供参考。

2.3.3 丹参-三七组分配伍 丹七通脉片在治疗急性心肌梗死时,剂量依赖性的部分恢复模型大鼠紊乱的AA代谢组,显著升高抗炎代谢产物,降低促炎脂质。细胞因子阵列分析也支持丹七通脉片的抗炎作用,观察到促炎细胞因子的显著下调。而炎症诱导的AA代谢催化酶COX和脂氧合酶(LOX)在基因表达和蛋白质水平上都受到限制,上述表明丹七通脉片可以通过恢复AA代谢来维持抗炎特性,从而改善心脏缺血损伤^[51]。

2.3.4 丹参-三七化合物配伍 丹参-三七对人心血管内皮EA.hy926细胞损伤具有保护作用,使用组合指数模型来分析丹参-三七的协同效应,筛选丹参-三七中的关键活性成分,结果表明50~300 μ g·mL⁻¹质量浓度下,6:4配比具有协同效应(组合指数<1),特别是丹酚酸A和人参皂苷Rb₁配比为4:6(1~150 μ mol·L⁻¹)时可预防细胞毒性,对EA.hy926细胞氧化损伤具有保护协同作用^[24]。

2.4 抗血小板聚集

血小板在心血管疾病中起着重要作用,抗血小板药可以预防心肌梗死和外周血管疾病等疾病的发展^[52]。

2.4.1 丹七片 徐懿乔等^[53]通过家兔和大鼠研究丹七片对凝血酶和胶原诱导的血小板聚集的影响,结果表明丹七片可以明显抑制血小板聚集,升高凝血酶作用下的血小板内环磷酸腺苷含量。曲笑锋等^[54]研究丹七片对气滞、气虚及寒凝血瘀模型大鼠的治

疗作用,结果表明丹七片高剂量组显著调节血瘀模型大鼠的相关生化指标,使其恢复正常水平,从而达到治疗目的。

2.4.2 丹参-三七提取物 刘婷等^[17]研究丹参-三七(丹参醇提取物,三七水提取物加正丁醇提取物)对兔血小板聚集性和黏附性的影响,采用比浊法测定血小板聚集率,黏附实验采用旋转玻璃球法,结果表明丹参-三七不同比例配伍对家兔血小板聚集性均有明显的抑制作用,其中以10:3最佳,同时10:3和10:6对血小板黏附性均有明显的抑制作用。此外,基于主成分分析和多指标综合指数法发现不同浓度丹参-三七(水提取物)能明显改善急性血瘀大鼠的血液流变学异常及凝血功能异常,呈现出明显的量效关系,且在质量分数为1.215、1.620 g·kg⁻¹时的丹参-三七活血化瘀作用最强^[55]。

2.4.3 丹参-三七组分配伍 Yao等^[52]研究丹参、三七中的活性成分丹酚酸类和皂苷类对5-二磷酸腺苷诱导的血小板聚集的影响,体内研究表明丹酚酸类、皂苷类配伍可显著抑制5-二磷酸腺苷诱导的富血小板血浆的血小板聚集,而且5:1的配伍抗富血小板血浆的血小板聚集具有协同作用,其机制尚不清楚,但通过高效液相色谱法分析表明,丹酚酸类-皂苷类配伍给药引起丹酚酸类血浆分布特征的改变,丹酚酸类吸收/代谢的影响可能是体内丹酚酸类-皂苷类协同作用的原因之一。

2.4.4 丹参-三七化合物配伍 本课题组通过斑马鱼血栓模型研究丹参-三七中的主要活性成分BR_g配伍(2:5)和丹参素-三七皂苷R₁(4:1)配伍的抗血栓作用,观察不同浓度给药组对斑马鱼血栓模型心脏红细胞强度的影响并计算半最大效应浓度(EC₅₀),结果提示50 μg·mL⁻¹以上质量浓度的配伍具有很好的抗血栓活性,且EC₅₀(BR_g)>EC₅₀(丹参素-三七皂苷R₁),结果表明两种配伍均具有很好的抗血栓作用,且前者优于后者^[25]。

2.5 改善内皮细胞功能

内皮功能与炎症、血管生成、氧化和凝血都密切相关。内皮功能障碍可能是冠心病危险因素中的最根本因素,内皮功能障碍可导致动脉粥样硬化,进而发展成冠心病^[56]。

2.5.1 丹七片 Jiao等^[57]通过体内结扎左前降支冠

状动脉诱导冠心病模型,通过超声检查心肌功能,体外通过过氧化氢诱导人脐静脉内皮细胞氧化应激,检测丹七片对冠心病大鼠和体外人脐静脉内皮细胞的影响,发现丹七片具有对冠心病大鼠的心肌保护作用,明显增加大鼠心肌梗死边缘毛细血管强度,增加PPAR α 和血管内皮生长因子(VEGF)的表达;在过氧化氢诱导的内皮细胞损伤模型中,丹七片显示出保护作用并促进了毛细血管的形成,表明丹七片对冠心病具有促血管生成作用,并参与脂肪酸氧化轴。张延华等^[34]评价丹七片对冠心病患者的凝血纤溶系统的影响,发现在常规治疗基础上加用丹七片可以显著升高人组织纤溶酶原激活物水平,并下调人纤溶酶原激活剂抑制物-1表达水平,还可以显著改善NO和血管内皮素-1水平,提示丹七片可以促进纤溶系统的平衡,且能提高血管内皮的功能。

2.5.2 丹参-三七化合物配伍 刘佳丽^[26]研究人参皂苷R_g₁-三七皂苷R₁-原儿茶醛配伍对动脉粥样硬化小鼠的影响,结果表明上述化合物配伍可保护血管内皮细胞功能,还可调控Piezo1离子通道修复血管内皮细胞功能损伤,加强乙酰胆碱引起的血管环舒张作用并呈现剂量-效应正相关;此外,人参皂苷R_g₁-三七皂苷R₁-原儿茶醛配伍可激活磷酸酰基醇3-激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(PI3K/Akt/eNOS)信号通路,保护血管内皮细胞,从而拮抗动脉粥样硬化。

2.6 网络药理学机制解读

计算药理学方法能够从分子水平上直观地找出丹参和三七的相似性和差异性,以及与靶点的相互作用,并且丹参-三七可能在不同潜在的多药联合治疗心血管疾病中拓展其活性^[58]。

2.6.1 丹七片 荣婉琦等^[59]通过网络药理学研究丹七片治疗急性心肌梗死的作用机制,筛选丹参、三七相关靶点和急性心肌梗死相关靶点并取交集,构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及中药成分-疾病靶点-通路网络,结果表明丹七片治疗急性心肌梗死的主要活性成分为丹参酮、木犀草素、槲皮素等,核心靶点为羧酸酯酶1(CES1)、基质金属蛋白酶4(MMP4)、前列腺素内皮素合成酶2(PTGS2)等,还可以调节细胞生长正调控、毒性

物质应答、心脏发育、蛋白结合等通路预防急性心肌梗死。马林等^[60]通过网络药理学探究丹七片对治疗冠心病的活性成分及靶标,结果显示丹七片中槲皮素、木犀草素和丹参酮Ⅱ_A等活性成分可能通过PI3K-Akt信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、TNF信号通路、细胞凋亡等多个通路作用于Akt1、白细胞介素(IL)-6、TNF、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK)、VEGFA、IL-10、IL-2、淋巴瘤/白血病-2(BCL2)、PPAR- γ 和细胞间黏附分子1(ICAM)等多个靶点从而治疗冠心病,进一步细胞实验证明丹参酮Ⅱ_A具有保护过氧化氢导致的心肌细胞凋亡。

2.6.2 丹参-三七配伍 陈杲等^[61]应用系统生物学方法模拟丹参-三七配伍协同的分子作用机制,构建丹参、三七及其配伍后的PPI网络,结果表明丹参-三七配伍可能主要在凋亡、增殖及小G蛋白信号转导通路等发挥协同作用从而用于冠心病的治疗。本课题组通过网络药理学研究丹参-三七中与胰岛素抵抗相关的活性成分,贡献指数表明丹参-三七中有25个成分是胰岛素抵抗的主要成分,且主要通过AMPK信号通路促进葡萄糖消耗^[62]。

3 总结与展望

丹参-三七及其组分配伍可用于治疗冠心病,其药理作用主要为抗心肌缺血、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、降血压等,作用机制主要为调节能量代谢、脂质代谢、抗炎、抗血小板聚集和改善内皮细胞等。但目前对冠心病机制的认识尚不全面,丹参-三七及其组分配伍对冠心病的作用及机制研究尚未完全阐明。随着现代分析技术的发展,脂质组学^[63]、氨基酸谱^[64]和宏代谢组学^[65]等方法可用于药对及其组分配伍防治冠心病的研究。

近年来研究发现冠心病的发生发展与肠道微生物密切相关。肠道菌群代谢物,如氧化三甲胺、短链脂肪酸、胆汁酸、LPS等与冠心病显著相关^[66],因此,调控肠道菌群已成为国内外防治冠心病的研究热点,可作为冠心病防治的新靶点,已证明中药复方或单体可通过调控肠道菌群干预动脉粥样硬化、冠心病及冠心病相关危险因素^[67]。丹参中丹参酮Ⅱ_A或三七中人参皂苷Rh₂能够改善肠道内益生菌与有害菌比例,恢复肠道菌群动态平衡,从而改善动脉粥

样硬化^[68]。但丹参-三七及组分配伍较少从调控肠道菌群的角度研究动脉粥样硬化,故丹参-三七药对及其组分配伍通过调控肠道菌群干预动脉粥样硬化可作为新的研究方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 王全伟. 人参皂苷Re对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血损伤的保护作用及机制[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [3] 宁小康. 冠心宁口服液对急性心肌缺血大鼠NO、LDH影响的实验研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2014.
- [4] 蔡文玮. 基因治疗经皮冠脉腔内成形术后再狭窄的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2004, 7(2): 154-156.
- [5] WANG Z, ZHANG J L, REN T K, et al. Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of *Ginkgo biloba* L. extract on myocardial ischemia in rats [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(6): 621-631.
- [6] 武子健, 王策, 李经纬, 等. 基于数据挖掘探讨当代名中医治疗冠心病心绞痛用药规律[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(5): 79-89.
- [7] 陈锐斌, 中东艳, 李鹏, 等. 中药药对的系统研究(V): 丹参三七药对研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(2): 1342-1348.
- [8] SONG Q T, ZHANG Y Y, HAN X, et al. Potential mechanisms underlying the protective effects of salvianic acid A against atherosclerosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 945-956.
- [9] YU C, QI D, LIAN W, et al. Effects of danshensu on platelet aggregation and thrombosis: *in vivo* arteriovenous shunt and venous thrombosis models in rats [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(11): e110124.
- [10] HE Z F, SUN C Z, XU Y, et al. Reduction of atrial fibrillation by tanshinone II_A in chronic heart failure [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1760-1767.
- [11] XIAO J, ZHU T, YIN Y Z, et al. Notoginsenoside R₁, a unique constituent of *Panax notoginseng*, binds proinflammatory monocytes to protect against cardiac hypertrophy in ApoE^{-/-} mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 441-450.
- [12] YANG Y, XI P, XIE Y, et al. Notoginsenoside R₁

- reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats through a long non-coding RNA AK094457[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):2700-2709.
- [13] QIAO Y, ZHANG P J, LU X T, et al. *Panax notoginseng* saponins inhibits atherosclerotic plaque angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit 4 expression [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(4):259-265.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:709.
- [15] 商洪才, 张伯礼, 高秀梅, 等. 丹参/三七不同配比药效学比较研究:对急性实验性心肌缺血犬心肌生化标志物的影响[J]. *天津中医*, 2002, 19(2):43-45.
- [16] BAEK E B, YOO H Y, PARK S J, et al. Inhibition of arterial myogenic responses by a mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* (PASEL) showing antihypertensive effects [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2009, 13(4):287-293.
- [17] 刘婷, 秦彩玲, 张毅, 等. 丹参、三七不同比例配伍对正常家兔血小板聚集性、粘附性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2002, 27(8):52-54.
- [18] YAN B P, DENG Y P, HOU J J, et al. UHPLC-LTQ-Orbitrap MS combined with spike-in method for plasma metabolomics analysis of acute myocardial ischemia rats and pretreatment effect of Danqi Tongmai Tablet [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(2):486-496.
- [19] 李慧, 王秉林, 王超, 等. 丹参多酚酸盐联合三七总皂苷对2型糖尿病模型大鼠心机的影响及作用机制[J]. *中国民康医学*, 2018, 30(6):71-73.
- [20] WANG Q Y, LI C, ZHANG Q, et al. The effect of Chinese herbs and its effective components on coronary heart disease through PPARs-PGC1 α pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1):514.
- [21] 龚婉, 肖扬, 张萌, 等. 丹参总酚酸及三七总皂苷配伍对缺氧复氧损伤心肌细胞的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(7):1046-1051.
- [22] DENG Y P, ZHANG T T, TENG F K, et al. Ginsenoside Rg₁ and Rb₁, in combination with salvianolic acid B, play different roles in myocardial infarction in rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(2):114-120.
- [23] LU Y H, LIU X R, LIANG X, et al. Metabolomic strategy to study therapeutic and synergistic effects of tanshinone II_A, salvianolic acid B and ginsenoside Rb₁ in myocardial ischemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1):45-49.
- [24] ZHOU X, RAZMOVSKI-NAUMOVSKI V, KAM A, et al. Synergistic study of a Danshen (*Salvia Miltiorrhizae* Radix et Rhizoma) and Sanqi (*Notoginseng* Radix et Rhizoma) combination on cell survival in EA. hy926 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):50.
- [25] FU R J, WANG W X, TAO H J, et al. Quantitative evaluation of Danqi Tablet by ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry integrated with bioassay [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(7):1552-1563.
- [26] 刘佳丽. Rg₁-R1-PCAD组分调控Piezo1拮抗动脉粥样硬化血管内皮细胞损伤的机制研究[D] 济南:山东中医药大学, 2022.
- [27] WANG Y, LI C, WANG Q Y, et al. Danqi Pill regulates lipid metabolism disorder induced by myocardial ischemia through FATP-CPTI pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15:28.
- [28] TAO H J, YANG X Y, WANG W X, et al. Regulation of serum lipidomics and amino acid profiles of rats with acute myocardial ischemia by *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* herb pair [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67:153162.
- [29] ZHI H J, DENG Y P, YAN B P, et al. Study on the herb-herb interaction of Danqi Tongmai Tablet based on the pharmacokinetics of twelve notoginsenosides in acute myocardial ischemia and sham rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 166:52-65.
- [30] YUE Q X, XIE F B, SONG X Y, et al. Proteomic studies on protective effects of salvianolic acids, notoginsenosides and combination of salvianolic acids and notoginsenosides against cardiac ischemic-reperfusion injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2):659-667.
- [31] ZHAO Q, YANG M, DENG Y P, et al. The safety evaluation of salvianolic acid B and ginsenoside Rg₁ combination on mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29345-29356.
- [32] DENG Y P, YANG M, XU F, et al. Combined salvianolic acid B and ginsenoside Rg₁ exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(8):e0135435.
- [33] 高静民, 马莉. 丹七片治疗高脂血症及预防动脉粥样硬化[J]. *首都医药*, 2004, 11(2):43.

- [34] 张延华,沈凌霞,马成兰.丹七片治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病28例[J].中国药业,2016,25(2):112-113.
- [35] 龙军.丹七片对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血脂代谢的影响[J].中国药业,2015,24(24):36-37.
- [36] CHANG H, WANG Q Y, SHI T J, et al. Effect of DanQi Pill on PPAR α , lipid disorders and arachidonic acid pathway in rat model of coronary heart disease[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 103.
- [37] XIE Z S, TRUONG TLOI, ZHANG P, et al. Dan-Qi prescription ameliorates insulin resistance through overall corrective regulation of glucose and fat metabolism[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172: 70-79.
- [38] 王玉龙,吕光耀,王娅妮,等.基于¹H-NMR的丹七片对自发性高血压大鼠尿液代谢组学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):102-107.
- [39] 张莉晶,王娅妮,吕光耀.基于¹H-NMR的丹七片对自发性高血压大鼠血清代谢组学分析[J].新疆中医药,2018,36(3):1-5.
- [40] 石天娇.基于PPARs通路的丹七片调控心肌缺血脂代谢紊乱的机制研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [41] YONG W. The study on therapy effect of Danqi pill to renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and lipid metabolism disorder in coronary heart disease[J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2012, 6(35): 2607-2612.
- [42] ZHANG Q, SHAO M Y, ZHANG X F, et al. The effect of Chinese medicine on lipid and glucose metabolism in acute myocardial infarction through PPAR γ pathway[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1209.
- [43] 王文晓,乐世俊,付瑞嘉,等.支链氨基酸与心血管疾病的诊断及干预措施研究进展[J].心脏杂志,2022,34(6):714-719.
- [44] LI Z W, HOU J J, DENG Y P, et al. Exploring the protective effects of Danqi Tongmai Tablet on acute myocardial ischemia rats by comprehensive metabolomics profiling[J]. Phytomedicine, 2020, 74: 152918.
- [45] WANG Q Y, MENG H, ZHANG Q, et al. Multitarget effects of Danqi Pill on global gene expression changes in myocardial ischemia[J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 9469670.
- [46] MENG H, WANG Q Y, LI N, et al. Danqi tablet (丹七片) regulates energy metabolism in ischemic heart rat model through AMPK/SIRT1-PGC-1 α pathway[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(8): 597-603.
- [47] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [48] KIM Y W, WEST X Z, BYZOVA T V. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease[J]. J Mol Med, 2013, 91(3): 323-328.
- [49] WANG Y, LI C, LIU Z Y, et al. DanQi Pill protects against heart failure through the arachidonic acid metabolism pathway by attenuating different cyclooxygenases and leukotrienes B4 [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 67.
- [50] ZHOU X, RAZMOVSKI-NAUMOVSKI V, CHANG D, et al. Synergistic effects of Danshen (*Salvia Miltiorrhiza* Radix et Rhizoma) and Sanqi (*Notoginseng* Radix et Rhizoma) combination in inhibiting inflammation mediators in RAW264. 7 cells[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 5758195.
- [51] ZHI H J, ZHANG Z J, DENG Y P, et al. Restoring perturbed oxylipins with Danqi Tongmai Tablet attenuates acute myocardial infarction [J]. Phytomedicine, 2021, 90: 153616.
- [52] YAO Y, WU W Y, LIU A H, et al. Interaction of salvianolic acids and notoginsenosides in inhibition of ADP-induced platelet aggregation[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(2): 313-328.
- [53] 徐懿乔,刘杰,谢笑龙.丹七片对动物血小板聚集的抑制作用及其机制研究[J].华西药理学杂志,2012,27(3):267-269.
- [54] 曲笑锋,于艳辉,唐晓桐,等.丹七片对气滞、气虚以及寒凝血瘀模型大鼠的治疗作用研究[J].人参研究,2019,31(6):31-34.
- [55] 陶慧娟,乐世俊,唐于平,等.基于主成分分析和多指标综合指数法研究丹参-三七药对活血化瘀作用量效关系[J].中国新药杂志,2019,28(17):2141-2147.
- [56] 王高峰.化痰通冠饮治疗冠心病心绞痛痰热瘀阻型的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [57] JIAO S H, TANG B H, WANG Y, et al. Pro-angiogenic role of Danqi Pill through activating fatty acids oxidation pathway against coronary artery disease [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1414.
- [58] ZHENG C S, XU X J, YE H Z, et al. Computational pharmacological comparison of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* used in the therapy of cardiovascular diseases[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(5): 1163-1168.
- [59] 荣婉琦,孟天伟,周亚滨.基于网络药理学探讨丹七片治疗急性心肌梗死的作用机制[J].中国中医药图书情报杂志,2023,47(6):65-70.
- [60] 马林,邵明燕,孙乾斌,等.基于网络药理学的丹七片治疗冠心病作用机制研究[J].药科学报,2020, 55

- (12):2942-2950.
- [61] 陈果,刘彪,姜森,等. 丹参与三七配伍协同分子机制的系统分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):566-570.
- [62] YANG X Y, WANG W X, HUANG Y X, et al. Network pharmacology-based dissection of the active ingredients and protective mechanism of the *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* herb pair against insulin resistance[J]. ACS Omega, 2021, 6(27):17276-17288.
- [63] LIU C, ZONG W J, ZHANG A H, et al. Lipidomic characterisation discovery for coronary heart disease diagnosis based on high-throughput ultra-performance liquid chromatography and mass spectrometry[J]. RSC Adv, 2018, 8(2):647-654.
- [64] XU J, LIU X, LUO L Y, et al. A metabonomics investigation into the therapeutic effects of BuChang NaoXinTong capsules on reversing the amino acid-protein interaction network of cerebral ischemia [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:7258624.
- [65] WAN Y, WANG F L, YUAN J H, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial [J]. Gut, 2019, 68(8):1417-1429.
- [66] 乐世俊,王文晓,陶慧娟,等. 肠道菌群-TMA-TMAO代谢途径与心血管疾病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(2):159-163.
- [67] 杨光,何浩强,陈光,等. 中药调节肠道菌群干预冠心病及其危险因素的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1):29-36.
- [68] 王晗焯. 基于多组学探究三七和丹参治疗冠心病的作用机制[D]. 昆明:昆明理工大学, 2023.

(收稿日期: 2023-11-06 编辑: 吴美琪)