

复方丹参滴丸药理作用及临床应用的研究进展

肖 铃

(天津中医药大学天津滨海新区塘沽中医医院肛肠科, 天津, 300451)

摘要 复方丹参滴丸的组方经典, 功效显著, 其适用范围可涉及现代医学的心血管系统、中枢神经系统、消化系统等各个领域, 但仍有待我们大胆探索, 在现代医学手段的配合下进一步开发利用, 扩展其应用范围, 使更多的患者受益。

关键词 复方丹参滴丸; 药理; 临床应用

Research Progress and Clinical Application of Compound Danshen Dripping Pills Pharmacological Action

Xiao Ling

(Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin Binhai New Area Tanggu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anorectic Section, Tianjin 300451, China)

Abstract The formula of compound Danshen dropping pill is classic with significant efficacy. Its scope of application involves cardiovascular system of modern medicine, central nervous system, digestive system and other fields, but it remains to be explored by us in conjunction with the modern medical methods to further develop and utilize, to expand its range of application, bringing benefits to more patients.

Key Words Compound Danshen pills; Pharmacology; Clinical application

中图分类号: R282.705; R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.039

复方丹参滴丸是根据现代医学技术和中医传统理论研制而成的一种中药滴丸剂, 主要由丹参、冰片、三七组成, 具有活血化瘀、理气止痛的功效^[1], 已经在临床中得到广泛的验证和推广使用, 其适用范围可涉及现代医学的心血管系统、消化系统、中枢神经系统等各个领域。近年来, 对复方丹参药理药效学及临床应用方面的研究较多, 现对其近年来的药理药效作用及临床应用研究综述如下。

1 复方丹参滴丸的主要成分

复方丹参滴丸主要组成为丹参、三七、冰片, 其中丹参的有效成分为丹参素等水溶性酚酸类, 三七的有效成分为从中提取出的三七总皂苷, 制备过程中再加入其他有效成分及辅料, 经特定的工艺流程制成一种高分散状态的固体分散物^[2]。该药有效成分纯度较高, 分散均匀, 可通过黏膜迅速吸收, 溶出速度快, 从而避免了首过效应, 生物利用度明显提高, 克服了以往复方丹参片口服药效偏低, 且易刺激胃黏膜引起胃部不适等弊端。古有“一味丹参, 功同四物”之说, 丹参味苦性微寒, 活血祛瘀, 清而兼补, 具有活血通络、凉血消痈、祛瘀止痛、清心除烦之功效; 可用于月经不调、胸腹刺痛、心烦不眠、热痹疼痛、疮疡肿痛、癰疽积聚、肝脾肿大、心绞痛等; 三七味甘而温, 具有良好的止血、止痛和活血化瘀的功效; 冰片辛香寒凉, 善开窍醒神、清热止痛。三药合用共奏活血化瘀、理气止痛、豁窍之功^[3]。

2 复方丹参滴丸的相关药理

2.1 钙离子通道阻滞作用 丹参酮的钙拮抗作用是已经被明确肯定的, 其中丹参酮 II A 磺酸钠起到了主要作用, 其分别作用于动脉平滑肌细胞电压依赖性钙通道及受体操纵性钙通道, 对二者均有抑制作用, 从而达到扩血管的效果^[4]。Jang 等^[5]研究发现, 丹参酮 II A 具有 Ca^{2+} 阻滞剂的作用, 能减少钙离子内流, 防止细胞内钙离子超载所引发的细胞损伤, 并抑制炎性细胞因子 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 的产生。Lam 等^[6]研究证明, 丹参素及丹参水提物对大鼠冠脉环扩张作用是通过抑制血管平滑肌细胞的 Ca^{2+} 内流而起作用; 同时, 钾通道的开放对防止 Ca^{2+} 内流也起到了辅助作用, 此作用不涉及内皮依赖的机制。

2.2 抗血小板聚集及改善微循环状态 王玉鹏^[7]应用复方丹参滴丸对诊断明确的冠心病患者进行为期 2 个月的治疗, 结果: 治疗后患者增强的血小板功能恢复正常 ($P < 0.05$); 患者微循环的血流速度、管袢数、输入枝管径、管袢畸形数、白细胞数等均有显著变化 ($P < 0.01$), 从而认为改善冠心病患者的血小板聚集功能及微循环状态是复方丹参滴丸治疗冠心病的重要机制之一。现代医学研究表明, 丹参有改善外周血液循环、加快微循环血液流通、提高机体的耐缺氧能力以及增加毛细血管网等作用, 并能抑制凝血、激活纤溶系统^[8]。

2.3 抗肿瘤作用 有研究表明复方丹参具有一定

的抗黏附和肿瘤转移作用^[9-10]。其主要成分丹参可诱导肿瘤细胞凋亡,具有细胞毒杀伤作用,可显著抑制肿瘤细胞生长和增殖。复方丹参滴丸还可有效减轻癌症患者 CAF 方案化疗所致的心脏毒性,并对其治疗产生协同作用。丹参酮是丹参的主要抗肿瘤活性成分,其有着广泛的菲醌结构,是细胞毒作用的基础,其中的菲环结构与 DNA 分子相结合,可调节肿瘤细胞的基因表达,诱导其凋亡。而呋喃环,醌类结构可产生自由基,引起 DNA 损害,抑制肿瘤细胞 DNA 合成^[11-12]。故丹参酮抗肿瘤作用可能是诱导肿瘤细胞分化,同时诱导凋亡或诱导肿瘤细胞分化成熟,最终走向凋亡^[13]。复方丹参提取物对 HeP 肿瘤有明显的抑制作用,可不同程度地提高小鼠碳粒廓清指数与增加免疫器官的重量,同时还可使小鼠血清溶血素生成值增高^[11]。

2.4 抗自由基损伤作用 复方丹参滴丸中的多种成分均具有抗氧化的作用,Zhao BL 等^[14]发现丹参素抗氧化、延缓衰老的作用是通过清除由心肌线粒体所产生的脂质自由基以及黄嘌呤氧化酶体系所产生的超氧阴离子所实现的。另外,复方组分中的三七皂苷也具有保护组织的抗氧化能力^[3]。

2.5 扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,改善左室舒张功能不全^[15] 冠心病左心室舒张功能不全病理基础为冠状动脉粥样硬化所导致的心肌缺血缺氧。复方丹参滴丸中的丹参水溶性成分吸收迅速,主要作用部位在血管,能够使冠状动脉扩张、血流量增加,活血止痛作用显著;同时方中三七皂苷类成分能够使丹参水溶性成分的水溶性进一步增强,进而促进了其吸收和起效。资料表明^[16],复方丹参滴丸不仅舒张冠状动脉,增加心肌氧供,且没有含服硝酸甘油导致心率加快的影响,具有双重作用。

2.6 调整血脂,改善血液流变性 研究发现^[17],复方丹参滴丸可延缓致动脉粥样硬化脂蛋白谱的变化,有效调节血脂代谢,稳定粥样斑块,改善内皮细胞功能,延缓动脉粥样硬化进展,从而降低心脏疾病的复发率、危险性、病死率。Yang 等^[18]采用甲硫氨酸致大鼠高同型半胱氨酸血症模型,观察了丹参素对血管内皮的保护作用,观察试验结果证明丹参素能抑制或缓解动脉粥样硬化的形成,机制可能与抑制动脉内皮组织中典型的致炎细胞因子和黏附分子有关,也包括高半胱氨酸和循环分子的改变。同时复方丹参滴丸中的有效成分对全血、血浆及纤维蛋白原都有重要的改善作用,具有明显抑制红细胞变形的作用,能够降低血液高凝、高黏滞状态^[19]。

2.7 抑制内皮素(ET-1)基因表达 冠状动脉对于内皮素的反应最为敏感,内皮素(ET-1)是迄今所知作用最强、持续最久的缩血管活性物质。冯培芳等^[20]采用 PT-PCR 法检测循环内皮细胞的 ET-1 基因表达情况,与健康人相比,冠心病心绞痛患者内皮细胞表达 ET-1 mRNA 明显增加,可见血管内皮细胞局部大量释放 ET-1 直接参与了心绞痛的发病。复方丹参滴丸用于治疗心绞痛后的心电图示心肌缺血改善,同时血管内皮细胞 ET-1 mRNA 表达明显减少。由此认为,复方丹参滴丸可通过调节血管内皮细胞 ET-1 mRNA 的表达水平来缓解心绞痛发作。

3 复方丹参滴丸的临床应用

3.1 心血管疾病 近年来,冠心病在中老年人群中的发病率呈逐年上升趋势,心绞痛、心肌梗死的发作逐渐年轻化,严重威胁着人们的生命安全。复方丹参滴丸自临床治疗心绞痛以来已被证实具有高效、速效,安全和不良反应小等特点^[21]。陈树彤等^[22]用复方丹参滴丸和洛伐他汀治疗冠心病并高血脂患者 79 例,取得了良好的疗效。治疗组的心绞痛有效率 90.5%,明显高于对照组的 54.0%;治疗组的 ECG 总有效率 83.3%,明显高于对照组的 40.5%。此外,丹参对多种心律失常具有良好的治疗作用。其机理为:抑制心肌细胞复极化时钙离子的缓慢内流,从而抑制心肌成纤维细胞胶原分泌与细胞增殖,同时降低主动脉阻抗和左室后负荷,从而解除心律失常造成的循环障碍。复方丹参滴丸中的三七对心律失常也具有疗效。

3.2 原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)有研究表明,原发性肾病综合征患者具有高凝状态倾向^[23],而复方丹参滴丸主要成分中的丹参素,能够提高机体抗凝和纤溶性,抑制血栓形成、降低血液黏稠度、保护肾小球基底膜的电荷屏障,从而阻止白蛋白的漏出。因此对 PNS 有较好的治疗效果。

3.3 糖尿病 糖尿病患者中视网膜发生病变的约占 21%~36%,是糖尿病最常见的并发症,致盲率较高。鲍领芝等^[24]研究发现,应用复方丹参滴丸的治疗组中微血管瘤及出血斑、小出血点好转率均显著优于应用多贝斯片的对照组($P < 0.05$);但 2 组在黄白色渗出、黄斑水肿等方面的好转率均不理想。在红细胞刚性指数及全血黏度高切变率、低切变率方面,治疗组与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$)。另外,郭玉洁^[25]研究了复方丹参滴丸治疗早期糖尿病肾病的临床疗效,结果显示治疗组显效

率及总有效率均高于对照组,差异有统计学意义,2 组比较有统计学意义;治疗组空腹血糖、尿微量白蛋白、血、尿 B2-微球蛋白血脂和血液流变学等指标的改善优于对照组。

3.4 脑梗死 王永升^[26]通过临床观察发现,复方丹参滴丸对早期脑梗死的疗效显著(治疗组总有效率 97.15%,对照组总有率 80%)。杨学平等^[27]研究发现复方丹参滴丸在急性脑梗死的治疗中有确切的疗效,治疗组痊愈率 34.13%,显效率 87.17%,总有效率 95.19% 等,均明显优于对照组(服用血栓通片),2 组比较有统计学意义($P < 0.01$)。

3.5 慢性阻塞性肺病 江清文^[28]通过临床观察,治疗组应用复方丹参滴丸 5 粒/次,3 次/d,连续 2 周为 1 个疗程。对照组头孢氨苄治疗,1.0 g/d,3 次/d,连续两周为 1 个疗程,治疗两个疗程后,对 2 组患者治疗前后的 QOL 评分进行分析比较。治疗前后,2 组患者的 QOL 评分无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组的 QOL 评分明显优于对照组,2 组比较,有统计学意义($P < 0.05$)。

3.6 消化系统疾病 复方丹参滴丸在保肝、降酶、退黄、抗肝纤维化等方面有一定的疗效。对于活动性肝硬化:复方丹参滴丸可减少肝细胞坏死,促进已形成的胶原纤维及细胞外基质的降解和肝纤维的重吸收,在一定程度上防止肝硬化的发生。对于中晚期消化系统肿瘤,复方丹参滴丸可降低血液黏稠度,改善肿瘤局部血流以及血氧状态,进而提高肿瘤血管对化疗药物的敏感性,增强了治疗效果。另外,对消化性溃疡也有显著疗效,刘国华^[29]研究发现复方丹参滴丸对老年胃溃疡有较好的疗效,治疗组(口服复方丹参滴丸 + 奥美拉唑)痊愈率 56.0%,显效率 36.0%,总有效率 92.0% 等,均明显优于单独服用奥美拉唑的对照组(三项数据分别为 42.9,38.8%,81.7%)2 组比较有统计学意义($P < 0.05$)。

3.7 中枢性睡眠呼吸暂停 中枢性睡眠呼吸暂停(Central Sleep Apnea, CSA)是由于心脑血管供血不足引发的老年人常见病。据报道复方丹参滴丸对 CSA 患者进行治疗治果良好。复方丹参滴丸中的主要成分丹参素具有清除自由基、稳定细胞膜的作用,通过促进脑供血来改善脑循环从而调节呼吸中枢的功能,起到降低血管阻力和改善微循环的作用^[30]。

4 讨论

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成,是在《中华人民共和国药典》1990 年版一部复方丹参片处方的基础之上,通过采用数字化、标准化、规模化、自动

化的现代中药制造技术,进行了剂型的创新而成。不仅解决了传统中药内在成分质量不稳定的缺点,实现了对中药有效成分的定量、可控,填补了国内空白,而且还具有溶出速度快、生物利用度高、不良反应小等特点,使起效速度和疗效都有了显著提高。复方丹参滴丸是全世界治疗心血管疾病的天然药制剂中第 1 个通过 FDA 临床用药申请审查的药物,并且临床Ⅲ期试验已顺利完成过半,取得了传统中国医药的历史性突破,正式进入国际主流医药市场,现已被列为临床急救必备的药品之一。通过近年来多项临床观察试验、药效学实验以及多种指标综合测定表明,复方丹参滴丸具有扩张心脑血管、增加心肌耐缺氧能力、抗血小板凝聚、抗自由基损伤、改善微循环等作用。其临床应用范围逐步扩大,除已广泛用于治疗冠心病、心绞痛外,近年来还扩大到消化、呼吸、内分泌等多系统疾病领域,但远期疗效仍有待临床进一步的研究与确证。相信,随着临床研究及实验室研究的进一步深入、扩大,复方丹参滴丸将会有更加广阔的应用范围和发展前景。

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:化学工业出版社,2005:5281.
- [2] 许振山. 复方丹参滴丸的临床应用及其相关药理[J]. 海峡药学, 2008,20(3):98-100.
- [3] 何兰香. 复方丹参滴丸的作用机制及临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(8):1030-1032.
- [4] 汪晓云,李必瑶,孙小平,等. 复方丹参注射液对冠心病患者临床疗效及肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997,17(1):53-54.
- [5] Jang SI, Kim HJ, Kim YJ, et al. Tanshinone II A inhibits LPS-induced NF- κ B activation in RAW 264.7 cells; Possible involvement of the NIK-IKK, ERK1/2, p38 and JNK pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2006,542(1-3):1-7.
- [6] Lam FF, Yeung JH. Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels[J]. Vascu Pharmacol,2007,46(4):271.
- [7] 王玉鹏. 复方丹参滴丸治疗冠心病的作用机制研究[J]. 安徽中医临床杂志,2001,13(4):251-252.
- [8] 刘娟,刘颖. 丹参药理活性成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(7):15-17.
- [9] 陈良良,吴良村,李庆霞,等. 丹参注射液对肿瘤浸润淋巴细胞的体外扩增及抗肿瘤作用[J]. 浙江中医学院学报,2002,26(3):49-51,54.
- [10] 郑国灿,李智英. 丹参酮 I 抗肿瘤作用及作用机制的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(1):33-35.
- [11] 吴杲,何招兵,吴汉斌. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(10):1382.

(下接第 1123 页)

- 化杂志,2000,20(1):47-48.
- [19] 黄会芳,霍丽娟,吴晓宁. 汉防己甲素对肝硬化大鼠胃勃膜微循环及超微结构的影响[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(21):2337-2340.
- [20] 李风华,刘平,熊卫国,等. 冬虫夏草菌丝对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的作用[J]. 中西医结合学报,2006,4(5):514-517.
- [21] 王宪波,刘平,唐志鹏,等. 冬虫夏草菌丝提取物降低二甲基亚硝胺大鼠肝硬化门静脉高压效应的组织学基础[J]. 中西医结合学报,2008,6(11):1136-1144.
- [22] 陆雄,刘平,刘成海. 扶正化瘀方促进二甲基亚硝胺肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化逆转作用的实验研究[J]. 中医杂志,2003,44(2):136-139.
- [23] 崔红燕,刘成,姜哲浩,等. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠间质性基质金属蛋白酶活性的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(3):35-38.
- [24] 谭春雨,谭善忠,蒋健,等. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠肝脏明胶酶、TIMP-2 和星状细胞凋亡的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(4):40-44.
- [25] 夏小芳. 扶正化瘀胶囊治疗肝硬化 PHT[J]. 中国中医急症,2010,9(7):1119-1120.
- [26] 丁惠国,唐淑珍,王宝恩,等. 复方 861 对肝星状细胞分泌表达内皮素-I 蛋白及 mRNA 的影响[J]. 中华肝病杂志,2003,11(5):308.
- [27] 张福奎,王宝恩,王泰龄,等. 实验性肝纤维化肝内纤维及血管的三维结构观察及复方中药对其影响[J]. 中华肝病杂志,2000,8(6):355-357.
- [28] 胡泰洪,葛娅,张赤志,等. 抗纤软肝颗粒对肝纤维化大鼠肝脏基质转换及肝窦毛细血管化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2003,13(5):283-285.
- [29] 王晓素,朱生梁,章利群,等. 强肝软坚方对门脉高压大鼠甘胆酸及胰高糖素的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(4):240.
- [30] 吴秀美,曾常春. 鳖甲软肝丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(3):203-205.
- [31] 周光德,李文淑,赵景民,等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J]. 解放军医学杂志,2004,29(7):563-564.
- [32] 李民,顾尔莉,章幼奕,等. 加味瓜蒌散治疗肝硬化 PHT 临床观察[J]. 新中医,2009,41(4):18-21.
- [33] 李民,顾尔莉,章幼奕,等. 加味瓜蒌散对门静脉高压症大鼠门静脉压力与肝纤维化指标的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(6):356-357.
- [34] 杜庆红,韩琳,姜俊杰,等. 肝络通防治大鼠胆汁性肝纤维化 PHT 的初步研究[J]. 中华中医药杂志,2009(4):446-451.
- [35] 姜俊杰,杜庆红,韩琳,等. 肝络通对 PHT 大鼠肝组织 α 7-烟碱样乙酰胆碱受体的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2010,12(3):45-49.
- [36] Du QH, Han L, Jiang JJ, et al. Increased endothelin receptor B and G protein coupled kinase-2 in the mesentery of portal hypertensive rats[J]. World J Gastroenterol,2013,19(13):2065-2072.

(2014-11-14 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1119 页)

- [12] 宋毅,唐尧,潘晓鸥. 丹参酮抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(10):637.
- [13] 梁勇,羊裔明,袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2000,31(4):66-68.
- [14] Zhao BL, liang W, Ho. JW, et al. Scavenging effectssalviamiltirrhisa on free radicals and its protection formyocardial mltochondrial membranes from ischemiareperfusion in jury[J]. Biochem Mot Biol Int,1996,38(6):1171.
- [15] 官波,牛秀明. 复方丹参滴丸作用机制研究进展[J]. 山东医药杂志,2008,48(40):115-116.
- [16] 王银燕,王浩. 含化复方丹参滴丸与含化硝酸甘油治疗心绞痛的比较[J]. 河南职工医学院学报,2004,16(3):227.
- [17] 崔世奎,李国红. 复方丹参滴丸治疗高脂血症 69 例[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11(11):1029.
- [18] Yang RX, Wang SY, Yan FF, et al. Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia[J]. Acta Pharmacol Sin,2010,31(10):1395.
- [19] 王伟,杨滨,王岚,等. 丹参山楂药对对大鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):784.
- [20] 冯培芳,秦南屏,覃宇果,等. 复方丹参滴丸对冠心病患者循环内皮细胞的内皮素基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(5):31-33.
- [21] 何根云. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(2):124-125.
- [22] 卫银芝,赵芳,熊世熙,等. 丹参多酚酸盐对 2 型糖尿病大鼠心脏保护作用[J]. 中国医药,2013,8(11):1581-1584.
- [23] Gulati S, Kher V. Intravenous Pulse cyclophosphamide-a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis[J]. Indian Ped,2000,37(2):141.
- [24] 鲍领芝,杨光,王海彬. 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 河北中医,2006,28(4):3048-3051.
- [25] 郭玉洁. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国民康医学,2007,19(2):117-118.
- [26] 王永升. 复方丹参滴丸治疗早期脑梗塞 40 例[J]. 陕西中医,2006,6(9):1093-1094.
- [27] 杨学平,凌和水. 复方丹参滴丸治疗急性脑梗死 73 例疗效观察[J]. 江西医药,2005,40(10):633-635.
- [28] 江清文. 复方丹参滴丸在老年慢阻肺治疗中的应用分析[J]. 亚太传统医药,2013,9(9):178-179.
- [29] 刘国华. 复方丹参滴丸联合奥美拉唑治疗老年胃溃疡临床观察[J]. 基层医学论坛,2013,17(22):2913-2914.
- [30] 王辉珠. 浅议复方丹参滴丸临床应用[J]. 中医临床研究,2013,5(14):30-31.

(2014-07-08 收稿 责任编辑:张文婷)