

综 述

复方丹参片实验研究及临床应用概况

覃仁安¹ 罗佳波² 黄竹英³ 朱 汀³

主题词 复方丹参片/临床应用

复方丹参片由丹参、三七、冰片 3 味中药组成,具有活血化瘀、理气止痛等功效。君、臣、佐、使,组成独到,该产品已收载于《国家基本药物目录》,成为防治心脑血管疾病不可缺少的有效药物之一。现就复方丹参片工艺质量标准、药理研究、临床应用、不良反应等方面进行综述。

1 工艺质量标准

复方丹参片的君药丹参中含有脂溶性的丹参酮类成分和水溶性的酚酸类成分,这两类成分都是治疗心脑血管疾病的有效组分。复方丹参片的工艺也是采用醇水双提法,三七以原粉形式加入,可将丹参的脂溶性成分有效分散。由于复方丹参片的生产工艺较为复杂,如生产企业不能有效地控制药材质量,生产过程控制不好溶液的 pH 值、浓度、时间等变异因素,将会造成成品质量的较大差异,从而极大地影响其疗效的发挥。通过抽检 9 个生产单位的 16 批复方丹参片,发现一些生产单位产品的丹参酮ⅡA 含量相差很大^[1]。另有抽检 10 个生产单位的 30 批复方丹参片,也发现了类似的情况^[2]。杨东升等对复方丹参片的生产工艺进行了研究,并制定了复方丹参片中间体的质量控制标准,认为可有效地控制成品的质量^[3]。为了全面控制复方丹参的质量,曾令杰等对复方丹参片指纹图谱的质量评价进行了研究^[4]。邢俊波等也做了同样的研究,均采用 HPLC-DAD、梯度洗脱、多波长检测的方法,可一次将丹参酮ⅡA、丹参素、原儿茶醛等精确定量,提取溶媒均采用 70% 甲醇,超声 30min^[5]。孙毅坤等建立了 HPLC 测定复方丹参片中丹参酮ⅡA、原儿茶醛、三七皂甙 R₁ 及 GC 法测定冰片的含量,以求全面控制复方丹参片质量^[6]。

2 药理研究

2.1 抗心肌缺血作用:在结扎大鼠冠脉造成急性心肌梗死模型上观察复方丹参制剂的药理作用,结果发现复方丹参片(1.04, 2.08, 4.13g 生药量/kg)能使大鼠心电图 ST 段明显降低,可减少梗死面积及心肌乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)的释放,增加超氧化物歧化酶(SOD)活力等,呈剂量依赖性,各项指标以 4.13g 生药量/kg 为最优,与同剂量的复方丹参滴丸比疗效相当,差异无显著性($P>0.05$)^[7]。研究表明,复方丹参片(5g/kg)连续灌胃 4 天,对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤具有明显的保护作用,在防治再灌注心律失常的同时能减少心肌

丙二醛(MDA)含量,提高 SOD 活性,提示复方丹参片的抗再灌注心律失常作用可能与其抑制脂质过氧化,减少自由基损伤有关。对离体大鼠心脏缺血再灌注所致心功能低下状态也有明显保护作用,可能是通过减少缺血再灌注心肌的钙聚积,保护线粒体功能以及抑制黄嘌呤氧化酶的生成,减少 LDH 的释放,防止脂质过氧化等途径而实现的^[8]。

2.2 改善血液流变学异常及抗血栓作用:用复方丹参片(1.12g/kg)灌胃 7 天,能使急性“血栓”大鼠全血粘度、血浆粘度(低切、中切、高切)、红细胞压积有明显的降低,与血瘀模型组比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)^[9]。复方丹参片(2g/kg, 4g/kg)灌胃大鼠,每日 1 次,连续 10 日,能明显延长大鼠血栓形成时间,剂量增加,作用增强,与对照组比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)^[10]。复方丹参片 0.3g/kg,连续给药 3 天后能显著延长小鼠体外凝血时间,家兔灌胃 0.1g/kg,连续给药 3 天后能明显延长血浆凝血酶原时间,白陶土活化部分凝血活酶时间及凝血酶时间,并能显著抑制二磷酸腺苷(ADP)引起的小血小板聚集,其机理与干扰内源性和外源性凝血系统因子的活性,抑制纤维蛋白原向纤维蛋白的转变有关^[11]。以上研究表明,复方丹参片能改善血瘀动物模型粘、浓、凝、聚的血液流变学异常,防止血栓形成,从而具有活血化瘀作用,为临床防治心脑血管疾病提供了实验依据。

2.3 对脑缺血的保护作用:采用结扎大鼠双侧颈总动脉模型观察其对实验性脑缺血的保护作用。结果表明,复方丹参片(0.75g/kg, 1.5g/kg)灌胃 10 天,对实验性大鼠脑缺血所致脑指数升高有明显的降低作用,对其脑含水量的升高有显著降低作用($P<0.01$);对实验性大鼠脑缺血所致毛细血管通透性增加有显著的降低作用($P<0.05$),表明复方丹参片对缺血性脑损伤具有一定的保护作用^[12]。复方丹参片(0.1~0.7g/kg)分别灌胃 5 天,可显著抑制穿线法形成的家兔颈总动脉血栓,明显改善大脑中动脉阻塞(MCAO)大鼠的神经功能障碍及减少 MCAO 大鼠的脑梗塞范围,降低小白鼠脑卒中指数,同时能显著延长断头小鼠喘气持续时间和两侧颈总动脉结扎小鼠的存活时间,表明复方丹参片对脑缺血具有明显的保护作用^[13]。采用大鼠颈内动脉插线法造成脑中动脉梗塞模型,研究了复方丹参片对实验性脑血栓、脑梗塞的防治机理。结果表明,复方丹参片(0.6g/kg,为临床用药的 13 倍)灌胃 4 天,对大鼠全血粘度、红细胞聚集指数、血栓素升高、IL-1、IL-2、6-keto-PGF₁降低, TXB₂/6-keto-PGF₁ 比值倒置等均有明显的改善作用,为复方丹参片治疗脑血栓、血管性痴呆提供了现代药理学研究依据^[14]。

2.4 其它:研究表明,复方丹参片对小鼠红细胞免疫粘附功能有明显的增强作用,为治疗心脑血管疾病及细胞免疫功能低下

1 第一军医大学博士后流动站,广州同和(510515)

2 第一军医大学中医系

3 广州白云山中药厂

收稿日期:2004-02-16

性疾病提供了实验依据^[15]。

3 临床运用

3.1 冠心病、心绞痛:复方丹参片能明显改善冠心病患者心痛、胸闷、心悸、气短等症状,与升高血清 SOD 活力,降低 MDA 水平有关^[16]。对不稳定型心绞痛(UA)30 例的治疗结果表明,用复方丹参片治疗 3 个月后,患者血浆内皮素(ET)水平明显下降,与治疗前相比差异显著($P<0.05$)^[17]。

3.2 缺血性脑血管疾病:以复方丹参片作对照组观察了 84 例缺血性中风患者,其中治愈 18 例,占 21.31%,显效 29 例,占 34.5%,有效 27 例,占 32.19%,无效 10 例,占 12%,总有效率为 88%^[18]。运用复方丹参片 3 片(0.9g,每日 3 次)加氟桂嗪 5mg,每日 2 次治疗脑梗死和椎基底动脉供血不足等缺血性脑血管疾病的有效率为 83%^[19]。另以口服复方丹参片作对照组(4 片/次,每日 3 次),观察了 84 例动脉硬化性脑梗塞患者,以 20 天为 1 个疗程,最短者 1 个疗程,最多 3 个疗程,结果表明复方丹参片能明显降低血 TC、TG 水平,升高 HDL-C 水平,降低 AI 指数,对血液流变学指标也有一定的改善作用,其总有效率为 78.31%^[20]。

3.3 老年血管性痴呆:中医辨证认为,本病与肝肾亏虚,痰血阻滞,清窍蒙蔽有关,且属慢性疾病,治疗上符合“病缓者以丸药图之”的原则,故治疗组选中成药金匱肾气丸以益肾补肝,服至丹田化痰开窍,复方丹参片活血化瘀,三管齐下。根据临床辨证灵活调节丸药用量,分别每日口服 3 次,共治疗 22 例,显效 5 例,有效 12 例,无效 5 例,总有效率 77%^[21]。

3.4 高血压:对选出的 38 例轻中型高血压患者(连续 3 天检查血压,收缩压 $>21.3\text{kPa}$,舒张压 $>12.7\text{kPa}$ 即列为观察病例),随机分为治疗组 and 对照组进行治疗观察。治疗组 22 例用中药六味地黄丸(6g/次,每日 2 次)和复方丹参片(3 片/次,每日 3 次)治疗,对照组 16 例用心痛定加维生素 E 治疗。结果中药组降压率为 90.9%,2 例恢复正常心电图,西药降压率为 87.5%,心电图异常者增加 3 例。结果表明,二组治疗后血压均明显下降,心电图结果显示,中药组保护心脏等重要器官优于西药对照组^[22]。

3.5 病毒性心肌炎:对 34 例中毒性心肌损害患者采用内服复方丹参片,连续给药 4 周进行治疗。结果表明,临床症状消失为 70.6%,心电图改善为 47.1%,心肌酶谱(CPK、LDH、SGOT)与治疗前比较均显著下降($P<0.05$)^[23]。

3.6 病毒性肝炎:用复方丹参片(2 片/次,每日 3 次)与甘利欣胶囊(含甘草提取物等)治疗慢性活动性乙型肝炎 40 例,治疗 3~4 周,患者乏力、食少、腹胀、肝区痛等症状明显好转,体征减轻,血清胆红素、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)等指标均明显改善^[24]。另有报道用复方丹参片配护肝片及维生素 E 治疗早期肝硬化,治疗 10 天左右右上腹部隐痛及肝脾肿大等症状均有明显减轻或消失,ALT、天门冬氨酸转氨酶(AST)降至正常,总有效率为 93.75%^[25]。

3.7 在精神分裂症中的运用:将 91 例Ⅱ型精神分裂症患者随机分为 A、B 两组,A 组在原服用氯丙嗪的基础上加服复方丹参片 10 片/天,B 组在原服用氯丙嗪的基础上使用等量的安慰

剂,采用双盲法治疗 3 个月,治疗前后使用 SANA 及 TESS 评分。结果表明,加服复方丹参片的 A 组在治疗后 SANA 有极明显的降低($P<0.01$),TESS 也有明显降低($P<0.05$),较 B 组比较差异有显著性。结果表明,复方丹参片有助于Ⅱ型慢性精神分裂症的治疗^[26]。另有研究表明,复方丹参片可减轻抗精神病药物对心脏的影响和毒性,而且在改善抗精神病药物引起 T 波或 Q-T 波延长方面有非常明显的作用,从而为临床医生大剂量使用抗精神病药物提供了依据^[27]。

3.8 其他:用复方丹参片内服治疗白内障术后炎症反应 50 例 50 只眼,取得了较满意的疗效^[28]。使用潘生丁与复方丹参片治疗过敏性紫癜 60 例,疗效满意^[29]。以复方丹参片每日 9~12 片,连续口服 2~6 个月经周期,治疗慢性盆腔炎,总有效率达 91.9%^[30]。复方丹参片还可辅助治疗酒精性肝硬化^[31],外用可治疗软组织损伤等^[32]。

4 不良反应

复方丹参片临床应用较为安全。有报道服用复方丹参片引起局部过敏 1 例^[33];致窦性心动过缓 1 例^[34];长期服用可能会引起低血钾症,应注意适当补钙及多吃香蕉、橘子汁等即可有效预防^[35]。另有部分患者有气虚乏力的感觉,与六味地黄丸或杞菊地黄丸或龟鹿补肾丸同时服用即可消除。

5 当前存在的问题及对策

5.1 产品的质量标准仍有待于进一步提高:尽管自 1990 年以来《中华人民共和国药典》对复方丹参片的质量标准已有较大的提高,复方丹参片的质量标准经历了从定性到半量再到定量的提高过程,但该产品的质量标准还有待进一步提高和完善的地方:(1)含量测定方面:应增加用 HPLC 法测定水溶性丹参素指标成分,但不能取消脂溶性丹参酮ⅡA 的指标成分,且根据该工艺的转移率计算,该成分含量标准还有再提高的空间,以防不法企业低限量投料;(2)增加显微鉴别,应检出三七的显微特征,但不得检出丹参显微特征;(3)增加以丹参为对照药材的薄层色谱鉴别,防止擅自添加丹参酮ⅡA 的投料行为,以便更科学地控制药典工艺,保证其临床疗效。

5.2 尽快建立中药材生产质量管理规范(GAP)生产基地:已有研究表明,不同产地的丹参药材其有效成分含量差别较大^[36]。有条件的企业应尽快建立丹参等药材的 GAP 生产基地,从源头做起,并建立相应的色谱指纹图谱,从丹参原药材、中间体和成品三者的相关性,建立数个色谱,从源头做起,更科学地控制生产工艺。

6 展望

从目前的研究资料来看,复方丹参片用途甚广,不仅对心血管疾病疗效肯定,在与其他中成药联合用药治疗老年性疾病方面有着广泛的用途,如与地黄丸系列合用可治疗中轻度高血压;与金匱肾气丸合用治疗血管性痴呆等。此外,尚有降低胆固醇、甘油三脂,升高高密度脂蛋白,改善动脉硬化指数等方面的作用。特别是近年来有关复方丹参片在缺血性脑病方面的研究较为活跃^[12~21],这与对冰片“佐使有功”的研究有突破性进展(与开启血脑屏障有关)^[37]有十分密切的关系,随着当今对丹参研究的进一步深入^[38~40],我们推测,复方丹参片今后在脑血管

疾病及老年退行性脑病的防治方面将会发挥积极的作用。

参考文献

- 1 杨文红,肖树雄.16批复方丹参片中丹参酮ⅡA的含量测定结果分析.中国新医药,2003,2(7):73-74.
- 2 黄坤龙,吴垠,陆惠文.复方丹参片质量标准问题探讨.中国药事,2002,16(7):434-435.
- 3 杨东升,林蔚兰,欧阳惠芳,等.复方丹参片中间体的质量控制研究.中国中药杂志,2002,27(3):187-188.
- 4 曾令杰,陈矛,邓乔华,等.复方丹参片指纹图谱的质量评价研究.广东药学院学报,2002,18(3):182-184.
- 5 邢俊波,方白玉.复方丹参制剂中活性成分的HPLC同时定量分析.中国中药杂志,2003,28(1):36-38.
- 6 孙毅坤,邱峰,周富荣.复方丹参片质量标准的研究及其质量考察.中国药事,2000,14(6):383-385.
- 7 高秀梅,王怡,张萌,等.复方丹参片抗大鼠心肌缺血作用研究.天津中医药,2003,20(1):23-25.
- 8 张昱,王绵之,黄启福,等.复方丹参片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用.河南中医杂志,1997,12(6):15-17.
- 9 杨为民,皮耀萍,吴婉玲.复方血竭胶囊对血瘀大鼠血液流变学的影响.中国实验方剂学杂志,2003,9(5):24-25.
- 10 屈彩琴,杨幼新,张远.复方丹参片对大鼠实验性血栓形成的影响.河北中医,1999,21(4):253.
- 11 付晓春,王敏伟,黄连解毒汤的抗血栓作用研究.沈阳药科大学学报,2001,18(6):425-427.
- 12 武玉鹏,贾力莉,杨艳华,等.复方丹参片对实验性脑缺血的保护作用.山西职工医学院学报,2000,10(2):3-4.
- 13 付晓春,王敏伟,彭亮.黄连解毒胶囊防治脑缺血的药理学.沈阳药科大学学报,2003,20(1):41-44.
- 14 任映,郭菁,宋崇顺,等.健脑宁对脑中动脉造型大鼠血液流变学指标的影响及机理研究.中国实验方剂学杂志,2003,9(5):39-41.
- 15 闫玉仙,叶路,孙建波.复方丹参制剂对小鼠红细胞免疫粘附功能的影响.国医论坛,1995(6):45-46.
- 16 丘瑞香,罗致强,罗汉川,等.心脉通胶囊对冠心病心肌缺血患者抗脂质过氧化损伤的临床研究.中国中西医结合杂志,1997,17(5):342-344.
- 17 梁铁军,张才攀,张伟,等.通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响.中国中西医结合杂志,2002,22(6):435-436.
- 18 元登,娜日斯,白洁茹,蒙药萨乌日勒与复方丹参片治疗缺血性中风186例疗效分析.中国民族医药杂志,2000,6(增刊):25-26.
- 19 郭云庚,周大美,郑珠馨,等.地奥心血康治疗缺血性脑血管疾病.

新药与临床,1994,13(3):158-160.

- 20 张克敏,李明奎.归龙通脉饮治疗动脉硬化性脑梗塞132例临床观察.山西中医学院学报,2001,2(1):21-24.
- 21 黄闽杰,苏齐.三联中成药口服治疗老年血管性痴呆.吉林中医药,2003,23(1):18.
- 22 宁晚英.六味地黄丸和复方丹参片治疗轻中度高血压22例疗效观察.湖南中医杂志,1997,13(4):8,12.
- 23 袁庆丰,毛振元.复方丹参两种不同剂型治疗中毒性心肌损害的临床对比观察.右江医学,2001,29(1):53-54.
- 24 戴妙庆.甘利欣胶囊与复方丹参片治疗慢性活动性乙型肝炎40例.河南中医,2000,20(3):38.
- 25 周月华.复方丹参片治疗早期肝硬化体会.江西中医学院学报,2000,9,12(3):7.
- 26 倪秀英,郑荣.复方丹参片治疗Ⅱ型慢性精神分裂症效果观察.海峡药学,2001,13(4):31.
- 27 庄建华,薛蓉蓉.复方丹参片在抗精神病药物对心脏影响中的作用.国医论坛,2000,15(2):40-41.
- 28 龙巧燕,王蓉.复方丹参片治疗老年性白内障术后炎症反应50例.中国民间疗法,2003,11(5):44.
- 29 牛新锋,刘恒轩,徐爱香.潘生丁与复方丹参片治疗过敏性紫癜60例.现代中西医结合杂志,2000,9(20):2032.
- 30 于久权,王金陵.复方丹参片治疗慢性盆腔炎临床观察.浙江中西医结合杂志,1995,5(3):12-13.
- 31 凌玲.中药治疗酒精性肝硬化68例.陕西中医,1998,19(7):296.
- 32 王凤山.复方丹参片外用治疗软组织损伤.新中医,1995,(9):9.
- 33 俞文魁.复方丹参片引起局限性过敏1例.江西中医药,1996年增刊:123-124.
- 34 倪佳,倪旭.复方丹参片致显著窦性心动过缓1例.临床心血管病杂志,1996,12(6):378.
- 35 吴晓青,王桂清,孟昭刚.长期服用复方丹参片对血钾的影响.中国老年学杂志,1998,18(2):54-55.
- 36 林佳,徐丽珍,李琰,等.不同产地丹参中丹参酮ⅡA的含量比较.中国中药杂志,2002,27(2):153-154.
- 37 王宁生.冰片佐使则有功之实验研究.中医杂志,1994,35(1):46-47.
- 38 王洁,张均田.总丹酚酸的抗脑缺血和抑制谷氨酸释放作用.中国药理学与毒理学杂志,1999,13(3):197-199.
- 39 冯征,张均田.丹酚酸B对β-淀粉蛋白介导原代培养皮层神经元毒性的保护作用.药学报,2000,35(12):881-884.
- 40 李龙宜,茹应强,殷光甫,等.丹参酮治疗阿尔茨海默病样大鼠的作用机制.中华老年心脑血管病杂志,2003,5(5):342-345.

(上接第446页)

气阴两虚证患者无影响,生脉Ⅱ号口服液对冠心病气阴两虚证患者t-PA活性无影响。

方证对应疗效及药物在体内的作用方式与作用靶点有关。方证对应可以改善临床证候,但不一定能改善某些病理指征,主要取决于药物在体内的作用方式与作用靶点。某方与某证相对应,则方与证之间应有一个或多个契合点,这些契合点与临床证候相关,同时与病或某些病理指征有关,如此,该方在改善临床证候的同时,也可以改善某些病理指征。若方证对应的契合点与病理指征无关或不直接相关,则该方对病理指征的改善就不明显。这需要明确证候与病及病理指征之间的

关系。若方证不对应,临床证候的改善则不明显。因此,寻找方对证及方对病的契合点,明确方对证的作用方式及病证的内在联系,提高临床疗效,仍然是中医及中西医结合临床需要探索的重大课题。

参考文献

- 1 国际心脏病学会协会及世界卫生组织命名标准化联合专题组.缺血性心脏病的命名及诊断标准.中华内科杂志,1981,20(4):254.
- 2 第二届全国活血化瘀研究学术会议.血瘀证诊断标准.中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- 3 陈可冀,廖家桢,肖镇祥.心脑血管疾病研究.上海:上海科学技术出版社,1988:311-313.
- 4 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则.第1辑.1993:41-45.