

· 综 述 ·

丹参及其主要成分在冠心病及胰腺炎等疾病中的治病机制

高传长 综述 邹书兵 审校

丹参 (*salvia miltiorrhiza*) 又名紫丹参、血红参, 为唇形科鼠尾草属植物, 以干燥的根供药用, 其主要成分包括亲脂性化合物丹参酮-I、II A、II B、隐丹参酮等; 亲水性化合物如各种丹酚酸 (又名丹参缩酚酸, 主要分A、B两种类型)、丹参素、原儿茶醛等; 以及其他一些化合物。丹参具有活血祛瘀、镇静安神、消肿止痛等良好功效, 在治疗心脑血管疾病如冠心病 (CHD)、高脂血症、脑血管疾病以及某些疾病的辅助治疗中发挥着重要的作用, 因此研究其相关的作用机制是十分必要的。

1 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病 动脉粥样硬化以动脉管壁变厚、失去弹性和血管腔缩小为共同特点, 其发病与年龄、血脂异常特别是氧化的低密度脂蛋白 (OxLDL) 增高和高密度脂蛋白 (HDL) 降低、血压增高、吸烟、糖尿病等因素相关, CHD是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见的类型, 研究表明, 丹参及其主要成分对其有很好的治疗作用。其可能的机制如下:

1.1 抗氧化作用 研究表明, OxLDL在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起着重要作用, 最低程度地修饰低密度脂蛋白 (LDL) 都可以诱导内皮细胞的基因表达, 导致动脉粥样硬化形成加速, 在血管内膜的进一步修饰中, OxLDL被巨噬细胞吸收, 逐渐导致泡沫细胞和纤维斑块形成。抗氧化剂保护LDL对抗氧化损伤能阻止动脉粥样硬化的进展。维生素E (Vit E) 和维生素C在体外实验证明能保护LDL对抗氧化损伤和减少CHD的发生率^[1, 2]。从丹参中提取的水溶性抗氧化剂丹酚酸B能抑制LDL氧化, 降低血浆胆固醇的增加, 增加Vit E在LDL的含量, 保护内皮细胞, 减少动脉粥样硬化面积和胆固醇沉积^[3]。丹酚酸B也能抑制LDL的氧化, 并发现通过巨噬细胞阻止LDL的吸收, 保护细胞免受脂质过氧化作用^[4]。在影响动脉粥样硬化早期形成的2个关键进程

(巨噬细胞脂质负荷和单核细胞黏附到内皮细胞) 中, 丹参和葛根混合物通过人类巨噬细胞对乙酰化LDL的吸收产生剂量相关性抑制作用, 抑制其氧化, 保护细胞免受脂质过氧化作用, 显著影响动脉粥样硬化早期进程中泡沫细胞的形成, 同时增加细胞间黏附分子 (ICAM) 的表达和单核细胞黏附到内皮细胞, 表明其有能力对动脉粥样硬化的早期阶段进行调节^[5]。活性氧 (ROS) 在体内的积累导致氧化损伤, 从而影响细胞结构和功能的完整, ROS引起的氧化损伤被认为与多种疾病有关。丹参提取物有很强的还原力和自由基清除能力, 包括超氧阴离子、羟自由基, 产生抗氧化活性^[6], 但对过氧化氢、亚铁离子螯合物的清除力弱。当前许多证据也表明ROS是内皮细胞损伤的一种主要诱导剂, 内皮细胞损伤和功能障碍是动脉粥样硬化发病的重要机制, 丹参通过保护内皮细胞对抗氧化应激, 并认为其是通过谷胱甘肽 (GSH, 体内的一种重要抗氧化剂) 调整内皮细胞氧化还原状态, GSH含量随丹参浓度增加而增加, 提示其有助于加强细胞的抗氧化应激作用^[7]。

1.2 调整脂类代谢 红细胞磷脂膜异常参与CHD的发生和发展, CHD患者中红细胞磷脂膜中鞘磷脂 (SM)、磷脂酰丝氨酸 (PS)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、溶血磷脂 (LL)、血清过氧化脂质 (LPO) 增加, 磷脂酰胆碱 (PC)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 降低, 经过丹参治疗后, LL、SM、PS、PE、LPO降低, SOD增加, 丹参可能改善红细胞磷脂和脂质过氧化物的异常并具有调整磷脂代谢的作用^[8]。并发现高甘油三酯血症的动物模型中, 用丹参治疗能明显降低血清甘油三酯水平^[9]。同时, 丹参及其提取物能抑制LDL氧化, 从而降低LDL水平, 并降低血浆中胆固醇的增加^[3-5]。

1.3 抑制血栓形成 CHD患者中微血栓的形成和数量与其症状、心电图表现、血浆血栓素B₂ (TXB₂) 水平有关, 追踪有微血栓的CHD患者其病死率比没有微血栓者高, 特别是突发病死率, 微血栓可能作为病情、治疗效果和预后的重要指标^[10]。丹参通过活血化瘀, 加快血液循环, 抗凝作用, 抑制血小板的黏附和

作者单位: 南昌大学医学院第二附属医院肝胆外科 (南昌 330006)

通讯作者: 邹书兵, Tel: 0791-6259631, E-mail: zousb999@163.com

聚集^[11]。作为一种钙拮抗剂,也能降低细胞集合,调整血液黏滞性^[12]。其主要成分丹参素和丹参缩酚酸B也能抑制血小板的聚集^[13]。丹参及丹参缩酚酸B可能是通过保护内皮细胞,刺激一氧化氮(NO)产生^[14,15],而抑制血小板的黏集作用和白细胞黏附,从而抑制血栓形成。

1.4 扩张冠状动脉 研究表明丹参经动脉注射后能显著增加冠状动脉血流和产生正性变力作用,在低浓度时能舒张全身动脉,在高浓度时能收缩除冠状动脉外的所有动脉^[16]。丹参也可能通过暂时性地增加冠状动脉血流有效地改善心脏功能而引起冠状动脉舒张,也可能是通过刺激NO产生,因为NO能产生扩血管作用,由于丹参能够很好地扩张冠状动脉而被广泛应用于心绞痛的治疗。

2 高血压 高血压是多种心脑血管疾病的重要病因和危险因素,影响心、脑、肾等重要器官的结构和功能,最终导致这些器官的功能衰竭,其发病与多种因素有关,发病机制复杂。

2.1 抑制血管紧张素转化酶 肾素-血管紧张素系统(RAS)在调整水电解质平衡和血压方面起着重要作用,RAS的活动被认为是肾性高血压的主要原因,血管紧张素转化酶(ACE)是RAS的重要调节部分,通过把血管紧张素-I转变为有效的血管紧张素-II(能增加醛固酮的合成和释放)和纯化缓激肽而发挥调整血压和电解质平衡的生理作用。ACE抑制剂如卡托普利、依那普利、赖诺普利等在治疗高血压中的重要性已十分明确,并且发现ACE抑制药是治疗肾素依赖性高血压最有效的药物。丹参水提取物对单侧肾动脉结扎引起的肾性高血压模型中动物的ACE有重要的抑制作用,收缩压明显地下降,抑制血压增高,表明其通过抑制ACE产生抗高血压作用,且血浆中醛固酮(有保钠保水排钾作用)的浓度下降也支持这一观点,RAS在肾血管性高血压上调醛固酮的合成和释放被ACE抑制剂抑制,且血浆中心房利尿肽(有舒张血管平滑肌和促进肾脏排钠排水作用)的浓度增加也有助于对血压的抑制效应^[17]。

2.2 增加内皮一氧化氮合酶(eNOS)合成 血管对控制血压的调节作用是通过调整总的外周阻力,高血压的发病与eNOS的功能联系在一起,eNOS在调整血管直径方面起着至关重要的作用,其是血流和血管阻力的重要决定因素。eNOS能催化NO产生,NO作为血管活性物质对血压的调节起着至关重要的作用,能扩张血管,调整局部血流,抑制血小板聚集和白细胞黏附,降低血液黏滞性,改善微循环,降低外周阻力,从而降低血压。动物实验证明缺少eNOS能引起高血压,口服丹

参酮可减轻肾性高血压大鼠的平均动脉压,增加eNOS磷酸化,磷酸化的eNOS被认为在控制eNOS活动方面作为一种重要的调节机制,能增加eNOS蛋白水平和外周小动脉的NO浓度,阻止高血压诱导的eNOS减少,并证明丹参酮需要通过eNOS诱导血管舒张^[18],从而降低血压,表明丹参酮诱导的降低血压是可以调节的,至少部分地通过刺激eNOS产生,也有研究表明丹酚酸B能刺激内皮细胞产生NO^[14]而起着调节血压的作用。

2.3 其他影响高血压的可能机制 高血压患者用丹参治疗后发现红细胞变形性是增加的,红细胞聚集和血液黏度是降低的,并且血压下降,这可能也是丹参抗高血压的一种机制^[19]。有研究表明丹参在不改变心率的情况下诱导剂量相关的低血压,并发现在低浓度时舒张全身动脉,但在高剂量时引起除冠状动脉外的所有动脉收缩^[16],由于其依赖剂量诱导的血管收缩和舒张,其在高血压的治疗中还值得怀疑。

3 急性胰腺炎 急性胰腺炎(AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应,其病死率高,并发症多。最近对AP机制的研究已经从“胰腺自身消化理论”、“胰腺微循环障碍理论”、“自由基损伤理论”转变到“胰腺细胞钙超载理论”和“细胞因子理论”^[20]。

3.1 改善微循环障碍 微循环障碍做为一种持续的损伤机制贯穿AP的发展过程,血管活性物质与AP的微循环障碍有密切联系。内皮素(ET)和NO是一对血管活性物质,两者的平衡对维持正常的血管张力起着重要作用,丹参能促进血液流动,抗凝作用,抑制血小板的黏附和聚集,作为一种钙拮抗剂,也能降低细胞集合,调整血液黏滞性^[11,12]。此外丹参能显著降低ET水平,增加NO的水平^[21],同时加强心肌的抗缺氧能力,增加心肌收缩,改善心脏功能,从而增加胰腺血流,改善胰腺的缺血状况。

3.2 清除氧自由基(OFR) 由于胰腺细胞损伤,在AP的早期阶段释放大量的氧自由基,其与AP的程度密切相关,氧自由基清除剂二甲亚砜能改善AP的微循环,能减少细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达和随后的白细胞黏附,提示氧自由基在AP内皮ICAM-1表达和微循环障碍过程中起着重要的作用^[22]。丹参也能清除OFR,增加超氧化物歧化酶的活动,降低丙二醛水平,从而保护胰腺血管内皮细胞,稳定毛细血管通透性和细胞膜的稳定性,减少胰蛋白酶原的释放^[15]。也有发现丹参提取物对超氧阴离子、羟自由基有很强的清除力^[6]。

3.3 调整脂溶性炎症介质的代谢 AP进程中通过激活炎症介质细胞释放炎症介质而激活胰蛋白酶原,

导致胰腺损伤,并且炎症介质进入血循环激活人体其他炎症细胞,引起级联反应,对AP引起的多器官功能衰竭发挥着重要作用。丹参被发现能调整脂质炎症介质的代谢,减少血栓素 A_2 (TXA $_2$)的产生^[23],减轻由TXA $_2$ 引起的嗜中性粒细胞激活,OF R 释放,并能降低严重的AP血液中炎症介质(如IL-1、IL-6、TNF- α)的水平^[24]。通过降低黏附分子的表达而抑制内皮细胞黏附,减轻微循环障碍和组织损伤^[25]。

3.4 阻止钙流入及钙超载 钙超载参与AP的发展,同时也促进大鼠水肿性胰腺炎向坏死性胰腺炎的转变。在AP的早期阶段,降低胰腺腺细胞膜的稳定性,钙通道损伤,增加细胞内钙浓度,磷脂酶 A_2 (PLA $_2$)激活,催化磷脂膜产生TXA $_2$ 和血小板激活因子,导致胰腺微循环障碍^[26]。Ca $^{2+}$ 不仅是TNF- α 释放的信号分子,而且是TNF- α 在胰腺外其他器官发病的关键因素^[27],作为钙拮抗剂,丹参能阻止钙流入,保持Ca $^{2+}$ 浓度在正常范围,减少或清除OF R ,保护溶酶体的稳定性,阻止消化酶和炎症介质的释放^[28]。

3.5 降低内毒素和PLA $_2$ 随着对全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征深入研究,重症急性胰腺炎(SPA)心脏损伤引起了更多关注,内毒素对SPA心脏损伤的发展起着重要作用,内毒素激活心脏血管的内皮细胞,促进其释放大量的细胞因子,导致心脏血管的内皮细胞和心肌细胞结构和功能改变。SPA发生时,胰腺溶酶体释放大量的PLA $_2$ (是调节胰腺和其他器官损伤的重要因子),PLA $_2$ 的水平能敏感地反映胰腺损伤的程度^[29],一旦被激活,能影响心肌线粒体,影响PC和PE水平,改变心肌超微结构和诱导线粒体功能障碍,抑制ATP产生,降低心肌细胞功能。丹参能显著降低内毒素水平,可能与其在SPA中改善肝损伤和肠黏膜屏障功能障碍有关,能显著降低PLA $_2$ 水平,表明丹参能有效抑制SPA中胰腺溶酶体释放PLA $_2$ ^[30]。目前对SPA引起的心脏损伤的有效治疗药物很缺乏,中药的发展和利用在治疗SPA显示出了有很好的前景。

4 其他

4.1 抗糖尿病和肥胖症 隐丹参酮通过活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)产生抗糖尿病和抗肥胖症作用^[31],最新研究表明^[32-34],AMPK途径活化在葡萄糖和脂质动态平衡、体重、胰岛素信号肽等方面起着重要作用,并表明AMPK在体内或体外都能增加胰岛素的敏感性,AMPK活化已被证明能保护细胞免受缺血再灌注损伤,同时也通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-COA还原酶-胆固醇合成的限速酶)而抑制胆固醇的合成。

4.2 抑制肝纤维化 肝纤维化是细胞外基质成分合成和降解失调的结果,能显著增加病肝和胆管阻塞发病率和病死率,丹参治疗能减少肝纤维化中的转录因子如转录增长因子- β 1、细胞外基质成分前胶原-I和前胶原-III、金属蛋白酶-1组织抑制物的转录水平,减轻四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化^[35]。

4.3 抗细胞凋亡 丹参治疗能减少凋亡细胞数目,降低Bax蛋白(促凋亡蛋白)水平,增加Bcl-2蛋白(抗凋亡蛋白)水平,并通过细胞质对P53扣留而抑制胆道阻塞诱导的胆汁淤积性肝损伤的肝细胞凋亡^[36]。P53是一种抑癌基因,作为一种转录因子在对各种细胞应激反应时下调细胞增殖,诱导细胞凋亡。有人也提出抑制细胞凋亡的其中一个机制是与细胞质对P53的扣留有关,导致细胞质中P53失去活性。

4.4 抗病毒作用 丹参减少病毒进入宿主细胞,抑制肠道病毒-71的mRNA和蛋白合成,产生抗病毒活性^[37],并发现从丹参中提取的原儿茶醛在体外实验中能有效的抑制HBV在肝癌 HepG2 2.2.15细胞株复制,并在鸭体内抑制鸭HBVDNA的复制^[38]。

4.5 药物相互作用 随着中草药的广泛使用,了解其作用机制、不良反应、有效剂量和潜在的药物相互作用是十分重要的,临床观察到当丹参与华法林共同给药时,能促进华法林的抗凝血作用^[39],当患者出现过量出血、凝血酶原时间延长应想到华法林和丹参相互作用的可能,大鼠试验中,丹参也被证明能增加华法林的浓度和凝血酶原时间^[40]。

现在,丹参主要的临床适应症是CHD如心绞痛,也被用来治疗高脂血症和脑血管疾病等,但具体的治疗机制还需要进一步去研究,随着研究的不断深入,相信丹参及其制品在临床上的使用价值会越来越大。

参考文献

- [1] Babiy AV, Gebiciki JM, Sullivan DR. Vitamin E content and low density lipoprotein oxidizability induced by free radicals[J]. *Atherosclerosis*, 1990, 81 (3) : 175-182.
- [2] Jialal I, Vega GL, Grundy SM. Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein[J]. *Atherosclerosis*, 1990, 82 (3) : 185-191.
- [3] Wu YJ, Hong CY, Lin SJ, et al. Increase of Vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of salsvia miltiorrhiza[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (3) : 481-486.
- [4] O K, Lynn EG, Vazhappilly R, et al. Magnesium tanshinoate B (MTB) inhibits low-density lipoprotein oxidation[J]. *Life Sci*, 2001, 68 (8) : 903-912.

[5] Sieveking DP, Woo K-S, Fung KP, et al. Chinese herbs Danshen and Gegen modulate key early atherogenic events *in vitro*[J]. Int J Cardiol, 2005, 105 (1) : 40-45.

[6] Zhao GR, Xiang ZJ, Ye TX, et al. Antioxidant activities of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng*[J]. Food Chemistry, 2006, 99 (4) : 767-774.

[7] Ding M, Zhao GR, Ye TX, et al. *Salvia miltiorrhiza* protects endothelial cells against oxidative stress[J]. J Altern Complement Med, 2006, 12 (1) : 5-6.

[8] 魏晓东, 李莉, 白晶. 复方丹参对冠心病患者红细胞膜磷脂成分的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (6) : 336-338.

Wei XD, Li L, Bai J. Effect of *salvia miltiorrhiza* composite on erythrocyte membrane phospholipid in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1997, 17 (6) : 336-338.

[9] Li S, Wan L. Experimental study on the preventive mechanism of *salviae miltiorrhizae* against atherosclerosis in rabbits models[J]. J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci), 2004, 24 (3) : 233-235.

[10] 曾祖荫, 郭渝成, 张志高, 等. 冠心病病人球结膜微血栓与病情关系的观察[J]. 中华医学杂志, 1995, 75 (5) : 266-269.

Zeng ZY, Guo YC, Zhang ZC, et al. Relationship between microthrombi in coronary heart disease and the patient's condition[J]. Nat Med J Chin, 1995, 75 (5) : 266-269.

[11] 李鲁杨, 唐占府, 孔令钧. 复方丹参注射液对冠心病患者血小板活化率的影响[J]. 山东中医杂志, 2001, 20 (4) : 204-205.

Li LY, Tang ZF, Kong LJ. Influence of compound Danshan Injection on platelet activation rate of coronary artery disease patients[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2001, 20 (4) : 204-205.

[12] 王莉, 赵长云, 赵国瑞, 等. 复方丹参注射液加黄芪注射液治疗冠心病 58 例疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2002, 9 (4) : 252.

Wang L, Zhao CY, Zhao GR, et al. Observation on therapeutic effects of compound Danshan Injection plus Huangqi in 58 cases of coronary artery disease[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2002, 9 (4) : 252.

[13] Li M, Zhao C, Wong RN, et al. Inhibition of shear-induced platelet aggregation in rat by tetramethylpyrazine and salvianolic acid B [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2004, 31 (2) : 97-103.

[14] Karmin O, Cheung F, Sung FL, et al. Effect of magnesium tanshinoate B on the production of nitric oxide in endothelial cells[J]. Mol Cell Biochem, 2000, 207 (1-2) : 35-39.

[15] 张铁, 陈铁良. 丹参对急性胰腺炎大鼠氧自由基水平的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10 (1) : 34-36.

Zhang T, Chen TL. Change of blood oxygen free radical levels and effect of *radix salviae miltiorrhizae*[J]. Chin J Surgery integr Tradit West Med, 2004, 10 (1) : 34-36.

[16] Lei XL, Chiou GCY. Studies on cardiovascular actions of *Salvia miltiorrhiza*[J]. Am J Chin Med, 1986, 14 (1-2) : 26-32.

[17] Kang DG, Yun YG, Ryou JH, et al. Anti-hypertensive effect of water extract of danshen on renovascular hypertension through inhibition of the renin angiotensin system[J]. Am J Chin Med, 2002, 30 (1) : 87-93.

[18] Kim DD, Sanchez FA, Duran RC, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a molecular vascular target for the Chinese herb Danshen in hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292 (5) : 2131-2137.

[19] 程文立, 钱自奋, 苏江. 活血片对原发性高血压病红细胞流变特性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (12) : 718-720.

Cheng WL, Qian ZF, Su J. Effect of Huoxue Tablet on the rheology of erythrocyte in primary hypertension[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1997, 17 (12) : 718-720.

[20] Zhang XP, Li ZJ, Liu DR. Progress in research into the mechanism of *Radix Salviae Miltiorrhizae* in treatment of acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5 (4) : 501-504.

[21] 刘建生, 张晓红, 付极, 等. 急性胰腺炎时内皮素和一氧化氮变化及丹参治疗作用研究[J]. 医师进修杂志, 2003, 26(1) : 21-23.

Liu JS, Zhang XH, Fu J, et al. Changes of endothelin, nitric oxide in plasma and tanshinon for treatment of acute pancreatitis[J]. Chin J Postgrad Med, 2003, 26 (1) : 21-22.

[22] Keck T, Werner J, Banafsche R, et al. Oxygen radicals promote ICAM-1 expression and microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2003, 3 (2) : 156-163.

[23] 裴正军, 花天放, 夏强, 等. 丹参对急性坏死性胰腺炎大鼠脂质炎症介质的影响[J]. 上海医学, 1999, 22(1) : 57-58.

Qiou ZJ, Hua TH, Xia Q, et al. Influence of Danshan on lipid inflammatory mediators of acute necrotizing pancreatitis rat[J]. Shanghai Med J, 1999, 22(1) : 57-58.

[24] 邝彤, 李勇, 陈少轩, 等. 重症急性胰腺炎时 IL-1、IL-6、TNF- α 变化及丹参注射液干预的实验研究[J]. 四川中医, 2004, 22 (7) : 18-20.

Kuang G, Li Y, Chen SX, et al. Empirical study on changes of IL-1, IL-6, TNF- α and interference of Danshen Injection on them in severe acute pancreatitis[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2004, 22 (7) : 18-20.

[25] Takeda K. Role of increase in permeability and circulatory failure in the development of organ dysfunction in severe acute pancreatitis[J]. Nippon Rinsho, 2004, 62 (11) : 1999-2004.

[26] Rattner DW, Napolitano LM, Corsetti J, et al. Hypocalcemia in experimental pancreatitis occurs independently of changes in serum nonesterified fatty acid levels[J]. Int J pancreatol, 1990, 6 (4) : 249-262.

[27] Hughes CB, el-Din AB, Kotb M, et al. Calcium channel blockade inhibits release of TNF alpha and improves survival in a rat model of acute pancreatitis[J]. Pancreas, 1996, 13 (1) : 22-28.

[28] 余晓兵, 陈玉石. 丹参治疗急性坏死性胰腺炎的实验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14 (2) : 174-176.

Yu XB, Chen YS. Effect of *radix salviae miltiorrhizae* in acute necrotizing pancreatitis: an experimental study[J]. Chin J

- Nosocomiol, 2004, 14 (2) : 174-176.
- [29] Motoyoshi M, Sugiyama M, Atomi Y, et al. Effect of a selective thromboxane A₂ synthetase inhibitor on the systemic changes induced by circulating pancreatic phospholipase A₂[J]. J Gastroenterol, 2006, 41 (11) : 1094-1098.
- [30] Zhang XP, Feng GH, Zhang J, et al. Protective effects of *salvia miltiorrhiza* on the hearts of rats with severe acute pancreatitis or obstructive jaundice[J]. J Zhejiang Univ Sci, 2009, 10 (3) : 193-202.
- [31] Kim EJ, Jung SN, Son KH, et al. Antidiabetes and antiobesity effect of cryptotanshinone via activation of AMP-activated protein kinase[J]. Mol Pharmacol, 2007, 72 (1) : 62-72.
- [32] Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism[J]. Cell Meta, 2005, 1 (1) : 15-25.
- [33] Viollet B, Foretz M, Guigas B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders[J]. J Physiol, 2006, 574 (1) : 41-53.
- [34] Fisher JS, Gao J, Han DH, et al. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282 (1) : E18-E23.
- [35] Wasser S, Ho JM, Ang HK, et al. *Salvia miltiorrhiza* reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats[J]. J Hepatol, 1998, 29 (5) : 760-771.
- [36] Oh SH, Nan JX, Sohn DH, et al. *Salvia miltiorrhiza* inhibits biliary obstruction-induced hepatocyte apoptosis by cytoplasmic sequestration of p53[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 182 (1) : 27-33.
- [37] Wu BW, Pan TL, Leu YL, et al. Antiviral effects of *Salvia Miltiorrhiza* (Danshen) against enterovirus 71[J]. Am J Chin Med, 2007, 35 (1) : 153-168.
- [38] Zhou Z, Zhang Y, Ding XR, et al. Protocatechuic aldehyde inhibits hepatitis B virus replication both *in vitro* and *in vivo*[J]. Antiviral Res, 2007, 74 (1) : 59-64.
- [39] Cheng To. Warfarin danshen interaction[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 67 (3) : 894.
- [40] Chan K, Lo AC, Yeung JH, et al. The effects of Danshen (*Salvia Miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 1995, 47 (5) : 402-406.

(收稿: 2009-09-11 修回: 2010-04-26)

(上接1221页)

参 考 文 献

- [1] 中国社会科学院语言研究所词典编辑室编. 现代汉语小词典[M]. 北京: 商务印书馆, 2004: 14, 48.
Institute of Linguistics of Chinese Academy of Social Sciences, editor. Contemporary Chinese Dictionary[M]. Beijing: The Commercial Press, 2004 : 14, 48.
- [2] 徐桂香, 杨婕, 陈钟文. HPLC法测定知柏地黄丸浓缩丸中马钱苷的含量[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22 (4) : 30-31.
Xu GX, Yang J, Chen ZW. Determining the contents of Logenin in Zhibodihuang Concentrated Pill by HPLC[J]. J Henan Univ Chin Med, 2007, 22 (4) : 30-31.
- [3] 叶琴, 陈良怡, 张春光, 等. 知柏地黄丸浸液对大鼠嗜铬细胞内钙的作用[J]. 华中理工大学学报, 2000, 28 (6) : 108-110.
Ye Q, Chen LY, Zhang CG, et al. The effects of extract of Zhi Bo Di Huang Wan on the [Ca²⁺]_i of rat chromaffin cell[J]. J Huazhong Univ Sci And Technol, 2000, 28 (6) : 108-110.
- [4] 张明昶, 李健, 张小勇. 双波长薄层扫描法测定知柏地黄丸中盐酸小檗碱的含量[J]. 贵阳医学院学报, 2002, 27 (6) : 511-513.
Zhang MC, Li J, Zhang XY. Determination of berberine hydrochloride in Zhibai Dihuang Wan with scanning method of two-wavelengths thin layer chromatography[J]. J Guiyang Med Coll, 2002, 27 (6) : 511-513.
- [5] 郑毅春, 刘朝圣. 知柏地黄汤对解脲脲原体感染大鼠精子活力的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 19 (3) : 205-207.
Zheng YC, Liu CS. Experimental study of Zhi-Bai-Di-Huang Decoction in treating ureaplasma urealyticum and enhancing spermatozoa motility[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2007, 19 (3) : 205-207.
- [6] 罗学林, 赵彬. 知柏地黄汤联合二甲双胍治疗2型糖尿病52例临床观察[J]. 中医药导报, 2005, 11 (6) : 15-18.
Luo XL, Zhao C. Clinical observation on the treatment of 52 cases of DM-2 with Zhibo Dihuang Decoction and metformin[J]. Guiding J Tradit Chin Med, 2005, 11 (6) : 15-18.

(收稿: 2009-11-20 修回: 2010-07-01)