

· 专家共识 ·

红花黄色素临床应用中国专家共识

《红花黄色素临床应用中国专家共识》编写组

1 背景

红花是活血化瘀的传统中药,性温,味辛,归心、肝经,具有活血通经、祛瘀止痛的功效。红花黄色素(Safflower yellow, SY)来自菊科红花属红花(*Carthamus tinctorius* L.)的干燥花,为其主要水溶性成分,由多种查耳酮类化合物组成。

目前有关红花黄色素的研究涉及多个方面,基础及临床研究均证实红花黄色素对心脑血管疾病、肾脏疾病、周围血管疾病具有广泛的治疗作用。为了总结红花黄色素的研究成果,指导和规范红花黄色素的临床应用,中国医师协会中西医结合医师分会特邀来自全国相关领域的知名专家编写《红花黄色素临床应用中国专家共识》。

2 红花黄色素的有效成分及特性

红花黄色素由多种查耳酮类化合物组成,其主要成分是羟基红花黄色素 A (Hydroxysafflor yellow A, HSYA),在干花中的含量为 0.235% ~ 2.074%^[1]。不同来源红花的 HSYA 含量相差较大,新疆产红花中 HSYA 的含量较高^[2]。注射用红花黄色素原料药中 HSYA 的含量可达 90%^[3-9]。

HSYA 是一种单查耳酮葡萄糖苷类化合物,为黄色粉末,分子式为 $C_{27}H_{32}O_{16}$ (见图 1),相对分子质量为 612.5,极性大,极易溶于水,溶解于甲醇,其水溶液呈弱酸性,在碱性条件下光谱发生红移,最大吸收波长为 403 nm。HSYA 的稳定性受温度、光照和溶液 pH 影响较大,温度 $>60^{\circ}\text{C}$ 时易发生分解,光照及碱性条件下稳定性差^[10],在避光条件下 HSYA 稳定性较好, Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 对其含量有不同程度的影响。

3 红花黄色素的药代动力学特征

3.1 吸收

HSYA 大鼠口服绝对生物利用度为 1.2%^[11],在胃内不吸收,主要通过肠道吸收^[12,13]。维拉帕米和环孢素 A 等 P-糖蛋白抑制剂可显著增加 HSYA 的生物利用度^[14]。口服给药时还有一定的胆汁外排效应,因此临床上 HSYA 以静脉给药为主。

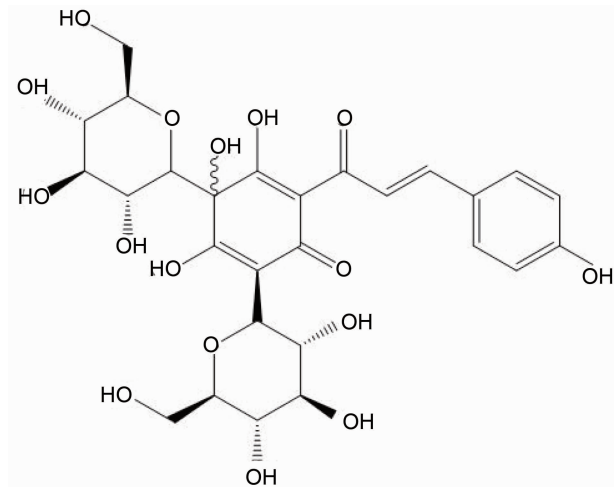


图 1 HSYA 的化学结构

3.2 分布

HSYA 在动物体内分布广泛,肝和肾中浓度最高,心、脾和肺次之,脑中最低^[15,16]。健康人经注射给药后,HSYA 的生物半衰期为 3.32 h^[17]。HSYA 与血浆蛋白平均结合率为 78%,且血浆蛋白结合率不具有质量浓度依赖性^[18]。

3.3 代谢

HSYA 在人体内的代谢过程符合一级消除线性动力学特征。健康受试者静脉给药后,在体内代谢过程符合二室模型,进入体内迅速分布,经过 6.6 个 $t_{1/2}$ 后约有 99% 的药物从体内消除,给药 24 h 后的血药浓度低于检测限。随着给药量的增加,质量浓度和药时曲线下面积 $\text{AUC}_{0-15\text{h}}$ 存在明显剂量依赖性,并且呈线性变化。健康受试者多次给予 HSYA (50 mg, 每天 1 次,连续 7 天), $t_{1/2}$ 为 4.41 h,表观分布容积为 22.64 L,药时曲线下面积 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为 12.14 $\text{mg} \cdot \text{h/L}$ ^[19]。HSYA 在大鼠肝中的 II 相代谢产物为 HSYA-硫酸酯复合物和 HSYA-谷胱甘肽复合物^[20]。HSYA 静脉给药后迅速由尿排出,24 h 内累积排泄量为 88.6%,分子结构未发生改变^[21]。

4 实验研究

4.1 治疗冠心病的实验研究

4.1.1 改善心肌缺血缺氧 离体大鼠心脏冠状动脉灌流模型与离体心肌线粒体实验结果均显示,红

花黄色素不仅能改善心肌能量代谢^[22],提高冠脉血流量^[23],还可明显抑制大鼠心肌缺血所致最大收缩压、平均收缩压及平均动脉压的降低,缓解心肌缺血导致的心肌组织丙二醛、血浆脂肪酸水平升高及心肌组织 ATP 水平的降低,减少心肌缺血后心电图出现 T 波倒置的阳性率^[24],提示红花黄色素具有改善心肌缺血缺氧的作用。此外,红花黄色素还具有抑制氧化应激,改善心肌缺血损伤的作用^[25]。

4.1.2 减轻心肌缺血一再灌注损伤 红花黄色素能通过上调血红素氧合酶-1 的表达保护缺氧复氧诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡,从而减轻缺血一再灌注损伤^[26]。红花黄色素能通过抑制细胞氧化应激和凋亡,对大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤模型起到保护作用^[27]。红花黄色素通过上调 HIF-1 α -VEGF 通路调控 Bcl-2/Bax 蛋白表达提高缺氧条件下血管内皮细胞的存活,从而改善心肌供血^[28]。

4.1.3 限制心肌梗死面积 通过结扎冠状动脉制造大鼠、豚鼠、犬和家兔等小动物的心肌梗死模型,均证实红花黄色素可以改善以上动物模型的心肌供血,限制梗死心肌范围,改善心肌梗死或缺血所致的心功能减退和心电图改变,提示红花黄色素对缺血心肌具有保护作用^[29-34]。

4.2 治疗缺血性脑卒中的实验研究

在体实验结果表明,红花黄色素可显著减少局灶脑缺血/再灌注大鼠模型缺血面积,减轻脑水肿,改善神经行为学症状^[35,36],提示红花黄色素可能改善急性缺血性脑损伤。离体实验结果表明,红花黄色素可显著抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的兴奋性突触后电流,减少氧糖剥夺后的膜去极化电流及 NMDA 受体依赖的缺血性长时程增强^[37],降低谷氨酸引起的原代培养大鼠皮层神经元兴奋性毒性损伤,提示红花黄色素对缺血性脑损伤可能有治疗作用。

红花黄色素治疗缺血性脑卒中可能的作用机制涉及以下几个方面:(1)提高脑缺血再灌注损伤大鼠模型脑线粒体 ATP 酶活性,维持神经元结构的完整性,从而对脑线粒体具有保护作用^[38]。(2)降低一氧化氮合酶表达及一氧化氮含量,对缺血损伤脑组织蛋白质硝基化具有抑制作用^[39,40],减少脑组织中 12/15-脂氧合酶的含量^[41]。抑制脑缺血再灌注损伤大鼠模型脑组织内细胞凋亡^[42,43]。(3)激活脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织自噬信号通路^[35]。(4)抑制兴奋性氨基酸毒性作用,抑制 NMDA 受体表达及其介导的细胞内钙离子浓度的增加^[38]。(5)抑制神经元及小胶质细胞的炎症反应^[44,45],抑制脑组织炎症因子转录水平

表达^[46],抑制细胞内氧化应激,减轻自由基损伤^[47]。(6)抑制凝血酶,抗血栓形成及抗血小板聚集作用^[48]。(7)增加星形胶质细胞的活性^[49]。

4.3 肾保护作用的实验研究

通过研究红花黄色素对马兜铃酸诱导的人肾小管上皮细胞系损伤的保护作用,证实红花黄色素可通过抑制 Caspase-3 的激活来抑制细胞凋亡,进而保护肾小管上皮细胞^[50]。单侧输尿管结扎诱导的肾间质纤维化大鼠模型证实红花黄色素能通过抑制转化生长因子(TGF- β_1)的合成,减少 I 型、III 型胶原在肾间质的沉积,减少细胞外基质异常积聚,改善大鼠肾间质纤维化程度,起到肾脏保护的作用^[51]。此外,红花黄色素还可以减轻糖尿病肾病的病理损害,其机制与降低血管紧张素(Ang II)含量,维持血管紧张素转化酶(ACE)和血管紧张素转化酶 2(ACE2)的平衡有关^[52]。

5 临床研究

5.1 治疗冠心病的临床研究

5.1.1 稳定型心绞痛 一项包含 2 013 例患者的多中心开放性临床研究显示,红花黄色素能有效缓解不同严重程度的稳定型劳累性心绞痛患者的症状,在高龄(年龄>70 岁)、心绞痛严重或伴高血压、糖尿病的稳定型劳累性心绞痛患者中仍有较好的疗效和安全性^[53]。两项多中心的随机对照试验显示,红花黄色素可显著改善冠心病患者的中医证候、心绞痛症状和心电图表现,且安全性良好,不良反应发生率分别为 1.5% 和 2.8%^[54,55]。一项系统评价共纳入 13 个随机对照研究,包括 3 024 例稳定型心绞痛患者,显示红花黄色素注射液治疗稳定型心绞痛在临床症状、中医证候及心电图改善方面疗效确切,安全性较好^[56]。另一项纳入 7 个随机对照研究,包括 1 309 例冠心病心绞痛患者的系统评价也显示红花黄色素注射液治疗冠心病心绞痛安全有效^[57]。

5.1.2 不稳定型心绞痛 一项样本量 135 例的随机对照试验显示,红花黄色素可显著改善不稳定型心绞痛患者的症状、心电图、血液流变学及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平^[58]。三项小样本的随机对照试验显示,对于不稳定型心绞痛特殊患者人群,包括老年不稳定型心绞痛患者、不稳定型心绞痛合并糖尿病患者和不稳定型心绞痛合并糖尿病肾病患者,红花黄色素不仅能缓解心绞痛症状,且对肾功能具有一定程度的改善作用^[59-61]。此外,红花黄色素与抗凝药物(如低分子肝素)或其他活血化瘀中药(如丹参提取物等)合用治疗不稳定型心绞痛时,在改善心绞痛症状、

提高射血分数、改善心功能的同时,并未增加出血风险^[62,63]。

5.1.3 急性心肌梗死 一项随机单盲对照试验,纳入发病 3 天内的急性心肌梗死住院患者 124 例,对照组给予抗凝、抗血小板、调脂、抗炎、稳定斑块等西药常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用红花黄色素氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,治疗 2 周后显示,治疗组与对照组比较,胸闷胸痛症状显著减轻,心功能指标(射血分数、每搏量及舒张早期速度峰值)显著改善,全血黏度、纤维蛋白原均明显降低($P < 0.05$)^[64]。实验室指标提示,临床经红花黄色素治疗的心肌梗死患者,血小板聚集率、炎症反应、氧化应激和 B 型脑钠肽(BNP)等均得到显著抑制,提示红花黄色素通过抑制血小板活化、抗炎和氧化应激等多途径发挥心肌保护作用^[65]。

5.2 治疗缺血性脑血管病的临床研究

5.2.1 脑梗死 多个小样本临床研究显示,红花黄色素有利于脑梗死的治疗,能够促进患者神经功能恢复,并且较安全,不良反应少。红花黄色素能抑制血小板的聚集和活化,对抗血栓的形成,扩张脑血管,改善脑供血^[66-68],可使患者血液中红细胞变形能力及红细胞聚集能力等血液流变学指标得到明显改善,能显著增加凝血酶原时间,降低纤维蛋白原^[69],抑制炎症反应,改善脑梗死患者的神经功能和血管内皮功能^[70],提高脑梗死急性期的微循环有效灌注^[71],减轻急性脑梗死患者心室肌复极的不均一性^[72]。一项纳入 10 个随机对照试验,包含 897 例脑梗死患者和一项纳入 9 个随机对照试验,包含 800 例脑梗死患者的 Meta 分析结果均显示,红花黄色素注射液可以提高脑梗死患者的治疗总有效率,且安全性良好^[73,74]。

5.2.2 其他 四项小样本临床研究结果显示红花黄色素用于多发性腔隙性脑梗塞安全、有效^[75]。一项样本量 70 例的随机对照试验显示,经红花黄色素治疗后,短暂性脑缺血发作(TIA)患者全血黏度、血浆比黏度及纤维蛋白原明显下降,可有效改善血液的高凝状态^[76]。红花黄色素注射液单用或与丹参注射液、氟桂利嗪等合用,能扩张脑血管,增加脑血流量,降低血黏度,改善眩晕、呕吐、眼震等椎-基底动脉供血不足的症状^[77]。

5.3 治疗肾脏疾病的临床研究

5.3.1 糖尿病肾病 多项样本量 60~90 例的随机对照试验显示,在西药常规治疗基础上加用红花黄色素,能够显著抑制糖尿病肾病患者的炎性反应,降低尿蛋白,在一定程度上保护患者的肾功能,且效果优于单

纯西药常规治疗^[78];红花黄色素与贝那普利联用,在减少尿蛋白、改善肾功能、改善高凝状态方面明显优于单用贝那普利^[79];红花黄色素与缬沙坦联用,患者尿蛋白排泄率(UAER)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的下降程度更加显著,且未见明显不良反应^[80];红花黄色素与厄贝沙坦合用具有较好的协同作用,患者全血低切黏度、高切黏度、24 h 尿微量蛋白定量、血肌酐、尿素氮、血脂等指标减低较单独用药更加显著^[81]。

5.3.2 血液透析 一项纳入 70 例血液透析患者的随机对照研究结果显示,在血液透析的基础上加用红花黄色素,可以使患者的炎症指标明显降低,而营养学指标显著升高,提示红花黄色素治疗可以抑制血液透析患者的微炎症状态,提高其营养水平,对改善患者的预后有一定意义^[82]。另有研究显示红花黄色素还可以改善非糖尿病血液透析患者的胰岛素抵抗,纠正脂代谢紊乱。因此红花黄色素对血液透析具有保护作用^[83]。

5.4 防治下肢深静脉血栓形成的临床研究

一项纳入 84 例骨科手术患者的随机对照研究结果显示,低分子肝素钙与红花黄色素联合应用,可显著降低骨科术后下肢深静脉血栓形成的发生率^[84]。另有一项包含 120 例髋关节置换术患者的随机对照研究结果也显示,在对症治疗基础上加用红花黄色素可显著降低术后静脉血栓发生率^[85]。有研究观察红花黄色素对血透患者急性深静脉血栓形成的预防作用,采用多普勒超声作为评价手段,结果证实红花黄色素可显著降低患者静脉血栓形成比率^[86]。

6 安全性

毒性试验中,红花黄色素静脉注射对小鼠的 LD₅₀ 为 2.35 g/kg。红花黄色素腹腔注射和灌胃对小鼠 72 h 的 LD₅₀ 分别为 5.49 g/kg 和 5.53 g/kg,家兔红花黄色素 550 mg/kg 灌胃,每天 1 次,连续 10 天,体重、血红蛋白、白细胞总数及血小板计数、脏器重量及组织学检查均未见明显异常。健康受试者对 25、50、75 mg 单次或多次给药耐受性均良好。每天 1 次,连续给药 7 天,未发现药物体内蓄积,安全性良好^[20]。注射用红花黄色素用药期间少数患者会发生头晕、头昏、头胀痛、周身瘙痒、皮疹、牙龈出血等不良反应,需密切观察病情,及时予以处理。

7 临床应用建议

7.1 应用范围

推荐红花黄色素用于冠心病稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死患者中的心血瘀阻证,症见胸痛、胸闷、心悸者。根据基础及临床研究结果,建议红

花黄色素可酌情应用于以下疾病中医证属血脉瘀阻证者:(1)缺血性脑血管疾病,包括急性脑梗死、腔隙性脑梗死;(2)肾脏疾病,包括糖尿病肾病、血液透析;(3)下肢深静脉血栓形成。

7.2 使用方法

注射用红花黄色素为冻干粉针,每瓶装 150 mg (含红花总黄酮 80 mg),加注射用生理盐水 250 mL 溶解后使用静脉滴注(滴速不高于 30 滴/分)。每次 1 瓶,每天 1 次,14 天为 1 个疗程。红花黄色素氯化钠注射液为液体制剂,每瓶装 100 mL (含红花总黄酮 80 mg 和氯化钠 900 mg),静脉滴注(滴速不高于 30 滴/分)。每天 1 次,每次 1 瓶(100 mL),14 天为 1 个疗程。

7.3 联合用药

长期临床应用结果显示,在指南规范化用药基础上加用红花黄色素并不增加出血风险。红花黄色素与依达拉奉有协同作用,能够抑制血栓形成,保护神经元,有效减少急性脑梗死患者神经功能的缺损,提高患者的生活质量;红黄花色素联合使用奥扎格雷钠,可以抑制 TXA₂ 合成酶,阻止血栓的形成;红花黄色素联合低分子肝素钙、法舒地尔、丁苯酞、纳洛酮等治疗急性脑梗死,能明显改善患者的症状,促进神经功能恢复,提高日常生活能力,改善免疫功能,并防止血栓进一步形成,效果优于单独用药。

7.4 注意事项

根据红花黄色素的作用特点,建议临床应用时监测患者的出血倾向及过敏反应,不建议将红花黄色素与其他药物混合滴注。因本药活血作用较强,出血性疾病、孕妇、哺乳期女性、月经期女性建议慎用。

专家组组长:陈可冀(中国中医科学院西苑医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):安冬青(新疆医科大学中医学院),邓悦(长春中医药大学第一附属医院),金鸣(首都医科大学附属北京安贞医院),林谦(北京中医药大学东方医院),刘红旭(首都医科大学附属北京中医医院),鲁卫星(北京中医药大学附属第三医院),李东野(徐州医科大学附属医院),马中书(天津医科大学总医院),彭英(中山大学孙逸仙纪念医院),史大卓(中国中医科学院西苑医院),田金洲(北京中医药大学东直门医院),徐浩(中国中医科学院西苑医院),肖保国(复旦大学脑科学研究院),朱明军(河南中医药大学第一附属医院)

执笔人:付长庚 丛伟红 刘玥

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Fan L, Zhao HY, Xu M, et al. Qualitative evaluation and quantitative determination of 10 major active components in *Carthamus tinctorius* L. by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2063–2070.
- [2] 赵明波, 邓秀兰, 王亚玲, 等. 高效液相色谱法测定红花中的羟基红花黄色素 A [J]. *色谱*, 2003, 21(6): 593–595.
- [3] 姜建双. 红花化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [4] 张树祥, 熊国裕. 红花黄色素 B 的制备方法及其应用 [P]. 中国, CN1011190906, 2008–06–04.
- [5] Takahashi Y, Miyasaka N, Tasaka S, et al. Constitution of two coloring matters in the flower petals of *Carthamus tinctorius* L [J]. *Tetrahedron Lett*, 1982, 23(49): 5163–5166.
- [6] 金鸣. 红花黄色素抗心肌缺血作用机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [7] Onodera J, Obara H, Osone M, et al. The structure of saffiomine-A, a component of safflower yellow [J]. *Chem Lett*, 1981, 10(3): 433–436.
- [8] Onodera J, Obara H, Hisore R. The structure of safflomine C, a constituent of safflower [J]. *Chem Lett*, 1989, 18(9): 1571–1574.
- [9] Kazuma K, Takahashi T, Sato K, et al. Quinochalcones and flavonoids from fresh florets in different cultivars of *Carthamus tinctorius* L [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64(8): 1588–1599.
- [10] Yoon JM, Cho MH, Park JE, et al. Thermal stability of the pigments hydroxysafflor yellow A, safflor yellow B, and precarthamin from safflower (*Carthamus tinctorius*) [J]. *J Food Sci*, 2006, 68(3): 839–843.
- [11] 张海防, 郭健新, 黄罗生, 等. 羟基红花黄色素 A 在大鼠体内的药代动力学 [J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37(5): 456–460.
- [12] Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(1): 265–269.
- [13] Sababi M, Borgå O, Hultkvist-Bengtsson U, et al. The role of P-glycoprotein in limiting intestinal regional absorption of digoxin in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 14(1): 21–27.
- [14] 张海防, 郭健新, 黄罗生, 等. 羟基红花黄色素 A 的吸

- 收机制研究[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(4): 312-317.
- [15] 杨志福, 文爱东, 蒋永培, 等. 红花黄色素在小鼠组织中的分布特征[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(14): 1301-1303.
- [16] 李翼. 羟基红花黄色素 A 在大鼠体内吸收与分布的比较研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2004.
- [17] 田云, 杨志福, 文爱东, 等. 羟基红花黄色素 A 在健康人体内的药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(10): 781-783.
- [18] 王建明, 邹恬, 张媛媛, 等. 红花黄色素粉针剂中羟基红花黄色素 A 血浆蛋白结合率的研究[J]. 中成药, 2011, 33(6): 947-949.
- [19] Li CY, Yin JG, Zhang J, et al. Pharmacokinetic profiles of hydroxysafflor yellow A following intravenous administration of its pure preparations in healthy Chinese volunteers [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 225-230.
- [20] Li JR, Sun MJ, Ping QN, et al. Metabolism, excretion and bioavailability of hydroxysafflor yellow A after oral administration of its lipid-based formulation and aqueous solution in rats [J]. Chin J Natl Med, 2010, 8(3): 233-240.
- [21] Chu D, Liu W, Huang Z, et al. Pharmacokinetics and excretion of hydroxysafflor yellow A, a potent neuroprotective agent from safflower, in rats and dogs [J]. Planta Med, 2006, 72(5): 418-423.
- [22] 朴永哲, 金鸣, 臧宝霞, 等. 红花黄色素改善大鼠缺氧心肌能量代谢的研究[J]. 中草药, 2003, 34(5): 436-439.
- [23] 吴伟, 金鸣, 朴永哲, 等. 红花黄色素缓解大鼠心肌缺血的作用[J]. 中草药, 2007, 38(9): 1373-1375.
- [24] 朴永哲, 金鸣, 臧宝霞, 等. 红花黄色素缓解大鼠心肌缺血作用的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2002, 21(4): 225-228.
- [25] Chen M, Wang M, Yang Q, et al. Antioxidant effects of hydroxysafflor yellow A and acetyl-11-keto- β -boswellic acid in combination on isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(6): 1501-1510.
- [26] Liu SX, Zhang Y, Wang YF, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 expression by hydroxysafflor yellow A conferring protection from anoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes [J]. Int J Cardiol, 2012, 160(2): 95-101.
- [27] Duan JL, Wang JW, Guan Y, et al. Safflor yellow A protects neonatal rat cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury *in vitro* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(4): 487-495.
- [28] Ji DB, Zhu MC, Zhu B, et al. Hydroxysafflor yellow A enhances survival of vascular endothelial cells under hypoxia via upregulation of the HIF-1 α -VEGF pathway and regulation of Bcl-2/Bax [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(2): 191-202.
- [29] 王天, 傅风华, 韩冰, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性心肌梗死大鼠的保护作用及机制[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1853-1856.
- [30] 李欣志, 刘建勋, 尚晓泓, 等. 羟基红花黄色素 A 对犬急性心肌缺血的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(5): 533-537.
- [31] 齐越, 秦文艳, 宋达夫, 等. 红花黄色素抗大鼠急性心肌缺血研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 21-23.
- [32] Nie PH, Zhang L, Zhang WH, et al. The effects of hydroxysafflor yellow A on blood pressure and cardiac function [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(3): 746-750.
- [33] 张媛, 陈晨, 刘倩, 等. 红花黄色素对急性心肌缺血大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 282-284.
- [34] 魏道武, 郑云霞, 齐文萱, 等. 红花黄色素对实验性家兔心肌梗塞的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 1991, 8(1): 47-48.
- [35] Liu Y, Lian Z, Zhuo H, et al. A Systematic, Integrated study on the neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A revealed by (1)H NMR-Based metabolomics and the NF- κ B pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 147362.
- [36] Qi Z, Yan F, Shi W, et al. AKT-related autophagy contributes to the neuroprotective efficacy of hydroxysafflor yellow A against ischemic stroke in rats [J]. Transl Stroke Res, 2014, 5(4): 501-509.
- [37] Wang X, Ma Z, Fu Z, et al. Hydroxysafflor yellow A protects neurons from excitotoxic death through inhibition of NMDARs [J]. ASN Neuro, 2016, 8(2): 1-19.
- [38] Yang Q, Yang ZF, Liu SB, et al. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A against excitotoxic neuronal death partially through down-regulation of NR2B-containing NMDA receptors [J]. Neurochem Res, 2010, 35(9): 1353-1360.
- [39] 赵瑞杰, 孙莉, 刘星苗. 羟基红花黄色素 A 对缺血损伤脑组织蛋白质硝基化修饰的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(2): 188-192.
- [40] Sun L, Yang L, Fu Y, et al. Capacity of HSYA to

- inhibit nitrotyrosine formation induced by focal ischemic brain injury [J]. *Nitric Oxide*, 2013, 30 (35): 144–151.
- [41] Sun L, Yang L, Xu YW, et al. Neuroprotection of hydroxysafflor yellow A in the transient focal ischemia: inhibition of protein oxidation/nitration, 12/15-lipoxygenase and blood-brain barrier disruption[J]. *Brain Res*, 2012, 1473:227–235.
- [42] Chen L, Xiang Y, Kong L, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by anti-apoptotic effect through PI3K/Akt/GSK3 β pathway in rat [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(11): 2268–2275.
- [43] Fan L, Dang X, Shi Z, et al. Hydroxysafflor yellow A protects PC12 cells against the apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(8): 1187–1194.
- [44] Sun X, Wei X, Qu S, et al. Hydroxysafflor yellow A suppresses thrombin generation and inflammatory responses following focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(14): 4120–4124.
- [45] Li J, Zhang S, Lu M, et al. Hydroxysafflor yellow A suppresses inflammatory responses of BV2 microglia after oxygen-glucose deprivation [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 535(1): 51–56.
- [46] 陈亭亭, 杜玉娟, 刘晓雷, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血大鼠皮层炎症信号转导途径相关因子的抑制作用 [J]. *药学报*, 2008, 43(6): 570–575.
- [47] 王晓丽, 王毅, 张赛, 等. 红花黄色素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(1): 12–14.
- [48] Zhu HB, Zhang L, Wang ZH, et al. Therapeutic effects of hydroxysafflor yellow A on focal cerebral ischemic injury in rats and its primary mechanisms [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(4): 607–613.
- [49] 戚智锋, 师文娟, 闫峰, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血一再灌注大鼠星形胶质细胞活性的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(9): 488–491.
- [50] 季文萱, 黄俊彦, 孟冬梅, 等. 红花黄色素对马兜铃酸致人肾小管上皮细胞损害的作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(2): 119–121.
- [51] 高燕, 陈航, 贾海红, 等. 红花黄色素对实验性肾间质纤维化大鼠 TGF- β 及 I 型胶原表达的影响 [J]. *医学研究与教育*, 2009, 26(3): 11–13.
- [52] 郭登洲, 王月华, 边东, 等. 红花黄色素对糖尿病肾病大鼠血管紧张素系统的影响 [J]. *中成药*, 2009, 31 (12): 1832–1836.
- [53] 黄永生, 卢敏, 韩清华, 等. 注射用红花黄色素治疗稳定型劳累性心绞痛的有效性和安全性的多中心开放性临床研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(12): 1306–1311.
- [54] 朱晓峰, 张荣华, 王廷春, 等. 注射用红花黄色素冻干粉针治疗冠心病稳定型心绞痛心血瘀阻证的多中心随机对照临床研究 [J]. *中成药*, 2012, 34(4): 596–601.
- [55] 苗阳, 李立志, 徐凤芹, 等. 红花黄色素注射液治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)的Ⅲ期临床研究 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(7): 584–589.
- [56] 洪小凤, 许新容, 林晶. 红花黄色素治疗稳定型心绞痛疗效的 Meta 分析 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(11): 122–126.
- [57] 李继红, 徐国良, 林淑梅, 等. 红花黄色素注射液治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的系统评价 [J]. *中国中医急症*, 2012, 21(6): 932, 939.
- [58] 管小菊. 红花黄色素注射液治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10 (9): 1048–1049.
- [59] 于夕雯, 周亚滨. 红花黄色素治疗老年不稳定型心绞痛 41 例 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(3): 467.
- [60] 于海亮, 王海英, 贾凤玖, 等. 红花黄色素注射液治疗不稳定心绞痛合并糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. *血栓与止血学*, 2014, 20(4): 258–259.
- [61] 王娟, 邓丽娜, 刘璠, 等. 红花黄色素联合单硝酸异山梨酯对老年不稳定性心绞痛患者超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸和 N 端脑钠肽前体水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 3007–3009.
- [62] 曾中博, 乐胜. 红花黄色素联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的临床疗效 [J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(1): 46–48.
- [63] 韩亚萍. 丹参多酚酸盐与红花黄色素治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19 (8): 943–944.
- [64] 陈翠, 吴琼诗, 李海涛. 红花黄色素氯化钠对心肌梗死患者心功能及血液流变学的干预作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(17): 1501–1504.
- [65] 郭张强, 成忠, 李论, 等. 红花黄色素注射液对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血小板聚集率和转化生长因子 β 1 的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26 (8): 591–593.
- [66] 蔡霞, 刘建宏, 贾爱芹, 等. 红花黄色素对急性脑梗死患者血清 ET-1、TXB₂ 浓度的影响分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1337–1338.
- [67] 李翔, 郑文武, 高毅滨. 红花黄色素对急性脑梗死患者 NT-proBNP 和 TXB₂ 的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(16): 1900–1902.

- [68] 龙雅丽, 陈魁, 胡风云. 注射用红花黄色素治疗急性脑梗死分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1092-1093.
- [69] Li LJ, Li YM, Qiao BY, et al. The value of safflower yellow injection for the treatment of acute cerebral infarction: A randomized controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 478793.
- [70] 耿昌, 赵丽军, 石春燕. 红花黄色素对急性脑梗死患者血浆内皮素的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(10): 1668, 1758.
- [71] 叶斌, 李文娟, 郑岚. 红花黄色素对脑梗死血流变和血流动力学的影响[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2): 219-221.
- [72] 刘国勇, 马宇凌, 张俊霞, 等. 红花黄色素对老年急性脑梗死患者 TPe/QT 比值的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(5): 504-506.
- [73] 崔寒尽, 何浩宇, 邢之华. 红花黄色素注射液治疗急性脑梗死总有效率和安全性的 Meta 分析[J]. 中成药, 2011, 33(8): 1299-1302.
- [74] 朱大胜, 王莉梅, 付秀娟, 等. 红花黄色素注射剂治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(9): 1026-1029.
- [75] 白云燕, 姚伟英, 王健敏. 红花黄色素治疗急性多发性腔隙性脑梗死疗效观察[J]. 中国医药导报, 2008, 5(27): 58, 157.
- [76] 史文举, 赵琳燕. 红花黄色素治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(32): 5005-5006.
- [77] 刘冰, 刘爽. 红花黄色素注射液联合氟桂利嗪治疗椎基底动脉供血不足疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(5): 183-184.
- [78] 白雪梅, 李向东, 宋洁, 等. 红花黄色素对早期糖尿病肾病患者 hs-CRP、IL-8 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(8): 698-700.
- [79] 郭登洲, 王月华, 陈志强, 等. 红花黄色素粉针与贝那普利联合治疗糖尿病肾病 39 例疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 360-363.
- [80] 施兆明. 缬沙坦联合红花黄色素对糖尿病肾病 UAER 及 hs-CRP 的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(15): 3431-3432.
- [81] 张向英. 注射用红花黄色素联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 实用临床医学, 2010, 11(5): 24-26.
- [82] 王虹, 王国华, 李芬. 红花黄色素对维持性血液透析患者微炎症反应状态及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(4): 266.
- [83] 易晔, 卢远航. 红花黄色素对维持性血液透析患者微炎症的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(5): 2249-2250.
- [84] 刘勇, 李杨, 关敬之. 红花黄色素联合低分子肝素钙预防骨科术后下肢深静脉血栓形成分析[J]. 北方药学, 2015, 12(1): 161-162.
- [85] 韩进庭. 红花黄色素在髋关节置换术后预防下肢静脉血栓中的应用[J]. 中国实用医药, 2013, 8(26): 192-193.
- [86] 李康康, 张宇, 马鸿杰, 等. 红花黄色素注射液对血透患者急性深静脉血栓形成的预防作用[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2339-2341.

(收稿:2017-06-01 修回:2017-06-20)

责任编辑: 白霞