

基于逐步回归模型的丹参水溶性成分谱-效关系分析及关键影响因子研究



薛伟杭¹, 陈 杨¹, 周秦羽¹, 洪榆娇², 赵永宜², 刘 慧³

1. 成都中医药大学医学技术学院 (成都 611137)

2. 成都中医药大学临床医学院 (成都 611137)

3. 成都中医药大学智能医学院 (成都 611137)

【摘要】目的 构建丹参水溶性成分谱-效相关数学模型, 并探究丹参水溶性成分与心脏修复、血管生成及血管舒张的相关性。**方法** 通过数据库检索获得 9 种丹参水溶性成分的高效液相色谱指纹图谱峰面积及其对斑马鱼血管生成、心脏保护及血管舒张的药用效果。采用逐步回归法建立丹参水溶性成分谱-效相关数学模型。**结果** 紫草酸为促心脏修复的关键影响因子, 迷迭香酸和丹酚酸 H 为促血管生成的关键影响因子, 丹酚酸 H 和丹酚酸 E 为促进血管舒张的关键影响因子。**结论** 在 9 种丹参水溶性成分中, 紫草酸、迷迭香酸、丹酚酸 H 及丹酚酸 E 在抗动脉粥样硬化方面表现出显著活性, 但其作用机制有待进一步研究。本研究可为丹参水溶性成分对心脏保护、促进血管生成及血管舒张作用的活性筛选提供参考。

【关键词】 丹参; 水溶性成分; 谱-效分析; 影响因子; 逐步回归; 心血管保护

【中图分类号】 R 284.1 **【文献标识码】** A

Analysis of the spectrum-effect relationship and key influencing factors of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* based on stepwise regression model

XUE Weihang¹, CHEN Yang¹, ZHOU Qinyu¹, HONG Yujiao², ZHAO Yongyi², LIU Hui³

1. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. College of Clinical Medicine, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. College of Intelligent Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Corresponding author: LIU Hui, Email: Liuhui_rabbit@126.com

【Abstract】Objective To establish a spectrum-effect correlation mathematical model of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* and explore the correlation between water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* and cardiac repair, angiogenesis and vasodilatation. **Methods** The peak areas of high performance liquid chromatography fingerprint for nine water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* and their medicinal effects on zebrafish angiogenesis, cardiac protection and vasodilation were obtained by database retrieval. The spectrum-effect correlation

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202501088

基金项目: 四川省自然科学基金项目 (2023NSFSC1807); 成都中医药大学大学生创新创业项目 (S202410633091); 成都中医药大学“杏林人才”项目 (MPC2021018)

通信作者: 刘慧, 博士, 副教授, Email: Liuhui_rabbit@126.com

mathematical model of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* was established by stepwise regression method. **Results** Lithospermic acid was the key influencing factor to promote cardiac repair. Rosmarinic acid and salvianolic acid H were the key influencing factors to promote angiogenesis. Salvianolic acid H and salvianolic acid E were the key influencing factors to promote vasodilation. **Conclusion** Among the nine water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza*, lithospermic acid, rosmarinic acid, salvianolic acid H and salvianolic acid E have significant activity against atherosclerosis, but their mechanisms require further study. This study can provide reference for the activity screening of the water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on cardiac protection, promotion of angiogenesis and vasodilation.

【Keywords】 *Salvia miltiorrhiza*; Water-soluble components; Spectrum-effect analysis; Influencing factors; Stepwise regression; Cardiovascular protection

药材丹参为唇形科植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 的干燥根及根茎, 又名赤参、紫丹参、红根。丹参具有广泛的药理作用, 是临床常用的中药材, 其传统功效主要为活血祛瘀、通经止痛、清心除烦及凉血消痛^[1]。现代研究表明, 其有效成分具有多种药理活性, 如抗氧化、抗炎、抗血小板聚集、扩张血管及抗纤维化等^[2]。丹参的抗心脑血管疾病活性在临床应用最为广泛, 丹参及其制剂可用于配伍其他药物治疗多种疾病, 如动脉粥样硬化、癌症、胃溃疡、痛经、心力衰竭及糖尿病等^[3]。

丹参中含有多种成分, 主要分为两大类: 一类是以丹参酮型二萜为主的二萜类脂溶性成分, 如丹参酮 IIA、隐丹参酮及丹参酮 I 等; 另一类是以酚酸为主的水溶性成分, 如丹酚酸 A、丹酚酸 B 及丹酚酸 C 等。此外, 丹参中还有含氮类化合物、内酯类化合物、多糖、黄酮、甾体及三萜等成分^[4]。研究表明, 丹参水溶性成分在抗凝、抗动脉粥样硬化、抗衰老、保护心脏、抗肝损伤及抗肿瘤等方面均有显著活性^[5-6]。唐进法等的研究表明, 丹酚酸 A、丹酚酸 B 及紫草酸等具有较好的抗凝血活性^[7]; 赵桂峰等的研究表明, 丹酚酸 B 能够降低载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 糖尿病小鼠的血脂和血糖水平, 有效预防并减少动脉粥样硬化斑块的形成^[8]; 曹维铎等的研究发现, 丹酚酸 A 可以通过抑制小鼠心肺复苏 (cardio-pulmonary resuscitation, CPR) 后的炎症反应而改善小鼠的心功能^[9]。然而, 目前丹参水溶性的谱效关系分析相关研究较少, 影响了丹参的制备和推广。因此, 有必要建立一种高效精准的谱-效模型, 将中药成分与药效作用结合, 从而更全面地反映中药质量, 弥补当前中药质量评价体系的

不足^[10]。

逐步回归法作为一种有效的变量筛选方法, 能够从大量候选自变量中识别出对因变量具有显著影响的预测因子, 从而构建最优回归模型用于预测和解释分析。该方法通过迭代过程, 依据统计显著性标准逐步引入或剔除变量, 最终获得精简而有效的回归方程。王晓锋等^[11]利用逐步回归法分析磺丁基- β -环糊精钠增溶能力一致性的影响因素; 吕鑫等^[12]通过逐步回归法研究不同产地锁阳的有效成分与无机元素的相关性; 胡灵芝等^[13]通过逐步回归法确定了大黄对凝血时间影响的主要理化参数。本研究旨在通过文献检索获得丹参水溶性成分高效液相色谱定量指纹图谱以及丹参水溶性成分对斑马鱼血管生成、心脏保护和血管舒张的药用效果, 利用逐步回归法探究丹参水溶性成分对不同药效指标的影响程度, 建立丹参水溶性成分谱-效相关数学模型, 构建更为全面、客观的丹参水溶性成分质量评价体系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

杨龙飞^[14]对 63 批来自不同产地的丹参样品分别进行测定, 确定了其中 9 种共有峰 (1-丹参素钠、2-原儿茶醛、3-丹酚酸 H、4-迷迭香酸、5-紫草酸、6-丹酚酸 B、7-丹酚酸 E、8-异丹酚酸 B/异丹酚酸 E、9-丹酚酸 A) 的相对面积, 并对 63 批丹参样品进行主成分综合得分分析。该研究以斑马鱼为实验对象, 获得丹参水溶性成分样品溶液促进斑马鱼心脏修复、血管增长、血管舒张方面的药用效果数据。其中, 心脏修复指标主要以斑马鱼静脉窦与动脉球的间距 d 描述;

血管增长指标主要以斑马鱼节间血管长度 (S) 描述; 血管舒张指标主要以斑马鱼尾动脉血管直径 (D) 描述。为评估用药前后的效果, 研究引入给药组、模型组、对照组为对象, 以心脏修复率 $F(\%)$ 、血管增长率 $Z(\%)$ 、血管舒张率 $C(\%)$ 作为主要评价参数, 详细公式如下:

$$F = \frac{d_{\text{给药组}} - d_{\text{模型组}}}{d_{\text{对照组}} - d_{\text{模型组}}} \times 100\%$$

$$Z = \frac{S_{\text{给药组}} - S_{\text{模型组}}}{S_{\text{对照组}} - S_{\text{模型组}}} \times 100\%$$

$$C = \frac{D_{\text{给药组}} - D_{\text{模型组}}}{D_{\text{对照组}} - D_{\text{模型组}}} \times 100\%$$

经过数据梳理, 本研究选取杨龙飞^[14]的实验结果主成分综合得分前 50 组的数据, 具体结果见表 1 和表 2。

表1 丹参水溶性成分溶液样品指纹图谱 ($n=50$)

Table 1. Fingerprint of water-soluble components solution samples of *Salvia miltiorrhiza* ($n=50$)

编号	共有峰 (相对峰面积无单位)								
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
1	0.62	0.38	0.27	1.02	1.42	24.37	0.50	1.27	0.10
2	0.67	0.43	0.55	0.55	1.32	17.55	0.45	0.92	0.37
3	0.98	0.20	0.33	2.19	2.21	29.86	0.39	1.49	0.40
4	0.60	0.10	0.35	1.05	1.27	15.33	0.13	0.69	0.38
5	0.80	0.55	0.48	0.78	1.47	21.05	0.51	1.08	0.47
6	0.61	0.07	0.16	1.10	1.13	18.17	0.21	0.79	0.45
7	0.46	0.14	0.26	1.04	1.13	19.22	0.36	0.98	0.10
8	0.97	0.30	0.31	0.73	1.19	11.16	0.27	0.52	0.61
9	0.51	0.10	0.24	0.77	0.97	15.86	0.25	0.81	0.53
10	0.65	0.48	0.91	0.29	1.18	12.53	0.29	0.64	0.51
11	0.95	0.26	0.31	0.66	1.07	10.16	0.30	0.48	0.46
12	0.69	0.09	0.23	1.37	1.48	20.72	0.23	0.92	0.30
13	0.57	0.07	0.17	0.78	0.98	15.41	0.16	0.71	0.14
14	0.44	0.11	0.26	0.89	1.03	14.06	0.20	0.72	0.12
15	0.48	0.06	0.14	0.99	0.96	16.77	0.18	0.74	0.08
16	0.48	0.07	0.19	1.03	0.99	16.36	0.22	0.70	0.13
17	0.49	0.09	0.26	1.58	1.41	20.22	0.28	0.99	0.64
18	0.59	0.08	0.21	1.64	1.29	21.56	0.32	0.96	0.45
19	0.60	0.23	0.17	1.85	1.46	13.42	0.35	0.59	0.22
20	0.46	0.21	0.30	0.66	0.96	15.32	0.26	0.79	0.07
21	0.76	0.12	0.28	1.97	1.41	20.47	0.17	0.92	0.52
22	0.53	0.11	0.26	1.04	1.19	17.22	0.23	0.83	0.36
23	0.37	0.07	0.17	1.39	1.03	17.43	0.26	0.87	0.20
24	0.53	0.36	1.00	0.53	1.00	9.19	0.21	0.48	0.58
25	0.41	0.08	0.25	1.22	0.91	16.41	0.21	0.73	0.27
26	0.34	0.07	0.16	1.28	1.09	15.81	0.26	0.78	0.59
27	0.44	0.08	0.29	1.17	1.21	16.14	0.24	0.80	0.81
28	0.59	0.09	0.23	1.59	1.27	20.97	0.26	1.03	0.48
29	0.35	0.16	0.56	0.80	0.90	12.48	0.24	0.62	0.41
30	0.38	0.07	0.28	1.44	0.95	18.83	0.25	0.89	0.32

1.2 逐步回归法基本原理

逐步回归法基本原理: 先拟合包含全部自变量 ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$) 的回归方程, 然后对得到的回归方程进行 F 检验, 若回归方程不显著, 则表明所有自变量对应的变量均无统计学意义, 无法拟合回归方程。若回归方程显著, 则可对回归方程进行拟合。把回归方程内的每一个自变量 X_i ($i=1, 2, 3, \dots, n$) 当作引入回归方程的最后一个自变量, 然后计算其贡献, 贡献度为 n 个自变量的联合贡献值减去剔除后剩余 ($n-1$) 个自变量的联合贡献值^[15]。选择贡献率最小的一个进行基于偏回归平方和的 F 检验 ($H_0: \beta_j=0, H_1: \beta_j \neq 0$), 公式为:

$$F = \frac{SS_{\text{回}}^l(X_j)}{SS_{\text{残}}^l / (n - p - 1)}$$

续表1

编号	共有峰 (相对峰面积无单位)								
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
31	0.58	0.61	0.81	0.48	1.31	11.11	0.35	0.57	0.67
32	0.42	0.20	0.23	1.11	1.08	13.30	0.32	0.70	0.66
33	0.56	0.08	0.19	2.00	1.39	26.94	0.39	1.28	0.48
34	0.56	0.14	0.23	1.24	1.09	16.64	0.24	0.85	0.16
35	0.63	0.08	0.26	1.04	1.38	17.14	0.18	0.79	0.28
36	0.54	0.12	0.29	1.19	1.23	18.53	0.21	0.93	0.34
37	0.44	0.36	0.55	0.60	1.22	12.04	0.33	0.60	0.38
38	0.61	0.24	0.38	1.34	1.41	18.83	0.34	0.95	0.37
39	0.48	0.10	0.28	1.61	1.22	20.71	0.30	1.04	0.80
40	0.58	0.13	0.35	1.65	1.44	19.36	0.40	1.01	0.36
41	0.33	0.10	0.72	1.22	1.01	16.46	0.23	0.83	0.11
42	0.39	0.09	0.28	2.17	1.55	17.29	0.37	0.86	0.78
43	0.44	0.20	0.74	1.36	1.28	16.17	0.33	0.83	0.84
44	0.44	0.12	0.27	1.62	1.41	19.67	0.34	0.99	0.62
45	0.43	0.08	0.22	1.32	1.09	21.71	0.24	1.04	0.48
46	0.49	0.14	0.37	1.64	1.15	17.81	0.22	0.90	0.24
47	0.48	0.21	0.69	0.59	1.15	11.11	0.19	0.57	0.21
48	0.49	0.09	0.24	1.69	1.34	20.03	0.20	0.91	0.53
49	0.51	0.38	0.43	0.94	1.15	12.68	0.36	0.64	0.31
50	0.39	0.07	0.17	1.83	1.00	18.78	0.27	0.88	0.21

注: 数据来自杨龙飞的研究^[14]; a. 丹参素钠; b. 原儿茶醛; c. 丹酚酸H; d. 迷迭香酸; e. 紫草酸; f. 丹酚酸B; g. 丹酚酸E; h. 异丹酚酸B/异丹酚酸E; i. 丹酚酸A。

表2 丹参水溶性成分溶液样品作用效果 (n=50)

Table 2. Effects of water-soluble components solution samples of *Salvia miltiorrhiza* (n=50)

编号	作用效果			编号	作用效果		
	血管增长率 (%)	心脏修复率 (%)	血管舒张率 (%)		血管增长率 (%)	心脏修复率 (%)	血管舒张率 (%)
1	38.68	76.52	35.97	26	47.76	62.61	37.54
2	41.12	57.17	57.96	27	51.98	42.20	44.25
3	56.28	67.63	54.02	28	62.45	70.56	55.86
4	60.69	70.89	33.89	29	62.33	67.10	46.34
5	55.12	49.82	66.66	30	52.72	61.72	56.77
6	35.40	64.84	56.38	31	66.99	58.33	39.75
7	37.65	82.10	56.10	32	70.15	54.61	39.98
8	54.11	43.78	46.70	33	63.60	45.25	40.60
9	46.75	71.38	51.58	34	62.74	51.20	46.18
10	55.76	61.24	44.41	35	44.19	56.34	35.97
11	54.63	60.74	54.03	36	60.30	79.42	69.10
12	49.55	82.42	70.03	37	56.51	83.68	68.18
13	47.04	73.70	53.24	38	37.79	73.07	37.54
14	46.79	73.33	48.55	39	69.43	56.96	70.26
15	50.30	52.88	42.24	40	58.41	70.37	68.49
16	39.73	63.52	64.24	41	71.02	75.97	46.32
17	66.72	53.92	47.16	42	52.94	72.36	70.86
18	84.43	68.69	73.25	43	53.02	67.91	72.38
19	53.05	52.14	49.08	44	64.56	74.35	74.77
20	37.48	59.44	34.79	45	72.76	74.72	35.35
21	55.01	51.67	50.11	46	71.47	69.24	57.90
22	50.60	69.99	58.41	47	69.78	68.44	62.82
23	41.95	49.36	52.80	48	70.40	69.12	28.93
24	51.81	40.63	48.54	49	62.58	57.71	48.86
25	52.99	57.92	43.04	50	46.34	54.08	64.16

注: 数据来自杨龙飞的研究^[14]。

其中, p 为进行到第 l 步时方程中自变量的个数, $SS^l_{\text{回}}(X_j)$ 为第 l 步时 X_j 的偏回归平方和, $SS^l_{\text{残}}$ 为第 l 步时残差平方和。对于给定的检验水准 α , 当 $F < F_{\alpha(1, n-p-1)}$ 时, 可决定剔除。依此类推, 直至回归方程中各自变量不能被剔除, 它能够最大程度地保留有贡献的变量。

1.3 MATLAB中逐步回归命令的应用

将实验得到的丹参样品水溶性成分指纹图谱峰面积数据与心脏修复率、血管增长率、血管舒张率数据导入 MATLAB R2019b 软件, 进行多元线性回归分析处理, 以 9 种水溶性成分的各自峰面积为自变量 X , 血管增长率、心脏修复率和血管舒张率为因变量 Y , 使用多元线性回归 - 逐步回归后退法建立丹参水溶性成分作用方程。

在 MATLAB 中输入以下语句:

```
>>x=[ ] { 将表 1 中 9 种自变量输入到方括号 (矩阵) }
>>X=mapminmax(x){ 数据标准化 }
>>y=[ ] { 将表 2 的 1 个因变量输入到方括号 (列) }
>>Y= mapminmax(y){ 数据标准化 }
>> stepwise(X,Y)
```

2 结果

2.1 丹参水溶性成分促进心脏修复效果

以丹参样品水溶性成分指纹图谱中 9 种成分的各自峰面积为自变量 X , 心脏修复率作为因变量 Y , 得出数据分析图, 绘制出各种参数: 常数项 $b=0.86$, 相关系数 $R^2=0.22$, 剩余标准差 $RMSE=0.23$, $F=3.2$, $P=0.021$, 见图 1, 详细数据列于表 3。

丹参水溶性成分促进心脏修复效果的多元线性回归方程为 $Y=0.86-0.45X_1-0.54X_2-0.71X_4+1.13X_5$ (X_1 为丹参素钠, X_2 为原儿茶醛, X_4 为迷迭香酸, X_5 为紫草酸)。根据 MATLAB 计算所得结果, $R^2=0.22$, 即 $R=0.47$, 查相关系数临界表, 得 $R_{0.01}(49)=0.36$ 。因 $R > R_{0.01}(49)$, 所以回归方程具有统计学意义。

根据实验数据, 结合数值模拟, 结果显示紫草酸与促进心脏修复效果呈正相关关系, 丹参素钠、原儿茶醛和迷迭香酸与促进心脏修复效果呈负相关关系。表明紫草酸浓度越高, 心脏修复效果越好; 而丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸的浓度越低, 心脏修复效果越好。从回

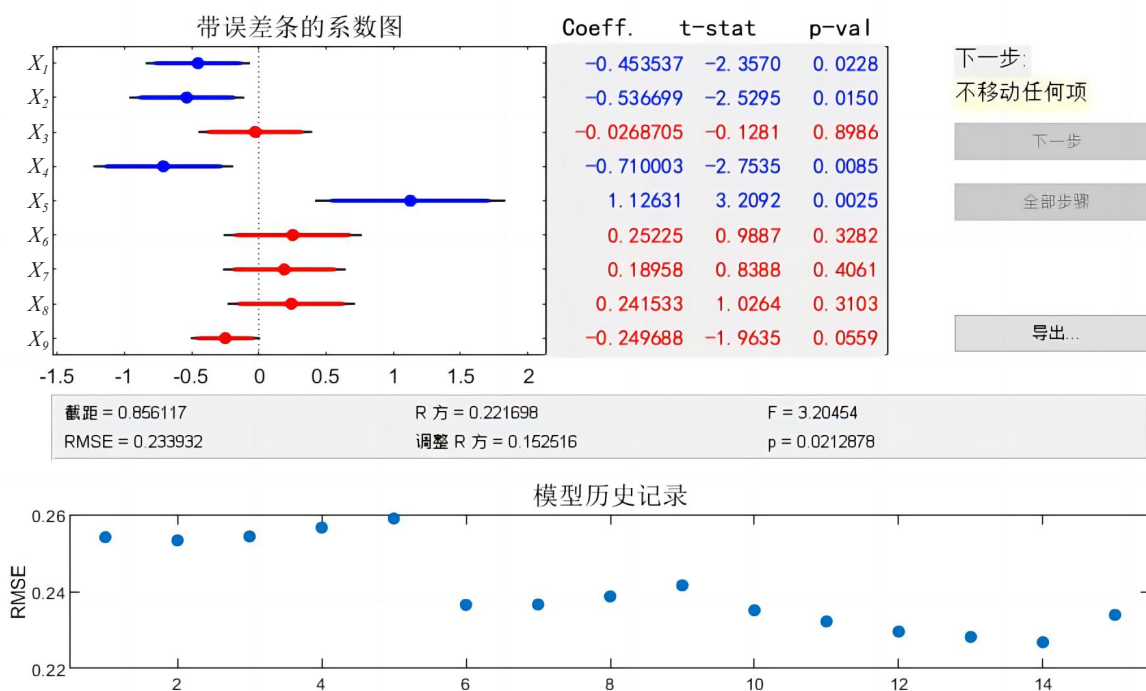


图1 丹参水溶性成分对心脏修复的影响

Figure 1. The influence of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on the cardiac repair

注: X_1 . 丹参素钠; X_2 . 原儿茶醛; X_3 . 丹酚酸H; X_4 . 迷迭香酸; X_5 . 紫草酸; X_6 . 丹酚酸B; X_7 . 丹酚酸E; X_8 . 异丹酚酸B/异丹酚酸E; X_9 . 丹酚酸A。

表3 丹参水溶性成分促进心脏修复效果相关系数
Table 3. Correlation coefficients of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on the cardiac repair effect

变量	回归系数	t值	P值
常数项	0.86	14.76	0.021
X_1	-0.45	-2.36	0.023
X_2	-0.54	-2.53	0.015
X_4	-0.71	-2.75	0.009
X_5	1.13	3.21	0.003

注: X_1 , 丹参素钠; X_2 , 原儿茶醛; X_4 , 迷迭香酸; X_5 , 紫草酸。

归系数可以看出, 紫草酸的含量对于促心脏修复影响最为显著。

2.2 丹参水溶性成分促血管生成效果

以丹参样品水溶性成分指纹图谱中 9 种成分的各自峰面积为自变量 X , 血管增长率作为因变量 Y , 得出数据分析图, 绘制出各种参数: 常数项 $b=0.12$, 相关系数 $R^2=0.17$, 剩余标准差 $RMSE=0.21$, $F=4.91$, $P=0.012$, 见图 2, 详细数据列于表 4。

丹参水溶性成分促血管生成效果的多元线性回归方程为 $Y=0.12+0.38X_3+0.41X_4$ (X_3 为丹酚酸

H, X_4 为迷迭香酸)。根据 MATLAB 计算所得结果, $R^2=0.17$, 即 $R=0.42$, 查相关系数临界表, 得 $R_{0.01}(49)=0.36$ 。因 $R > R_{0.01}(49)$, 因此回归方程具有统计学意义。

根据实验数据, 结合数值模拟, 结果显示丹酚酸 H、迷迭香酸与促血管生成效果呈正相关关系。表明丹酚酸 H 和迷迭香酸浓度越高, 促血管生成效果越好。从回归系数可以看出, 迷迭香酸的含量对于促血管生成影响最大。

2.3 丹参水溶性成分促进血管舒张效果

以丹参样品水溶性成分指纹图谱中 9 种成分的各自峰面积为自变量 X , 血管舒张率作为因变量 Y , 得出数据分析图, 绘制出各种参数: 常数项 $b=0.31$, 相关系数 $R^2=0.16$, 剩余标准差 $RMSE=0.25$, $F=2.83$, $P=0.049$, 见图 3, 详细数据列于表 5。

丹参水溶性成分促进血管舒张效果的多元线性回归方程为 $Y=0.31-0.61X_2+0.40X_3+0.59X_7$ (X_2 为原儿茶醛, X_3 为丹酚酸 H, X_7 为丹酚酸 E)。根据 MATLAB 计算所得结果, $R^2=0.16$, 即 $R=0.39$, 查相关系数临界表, 得 $R_{0.01}(49)=0.36$ 。因 $R > R_{0.01}(49)$, 因此回归方程具有统计学意义。

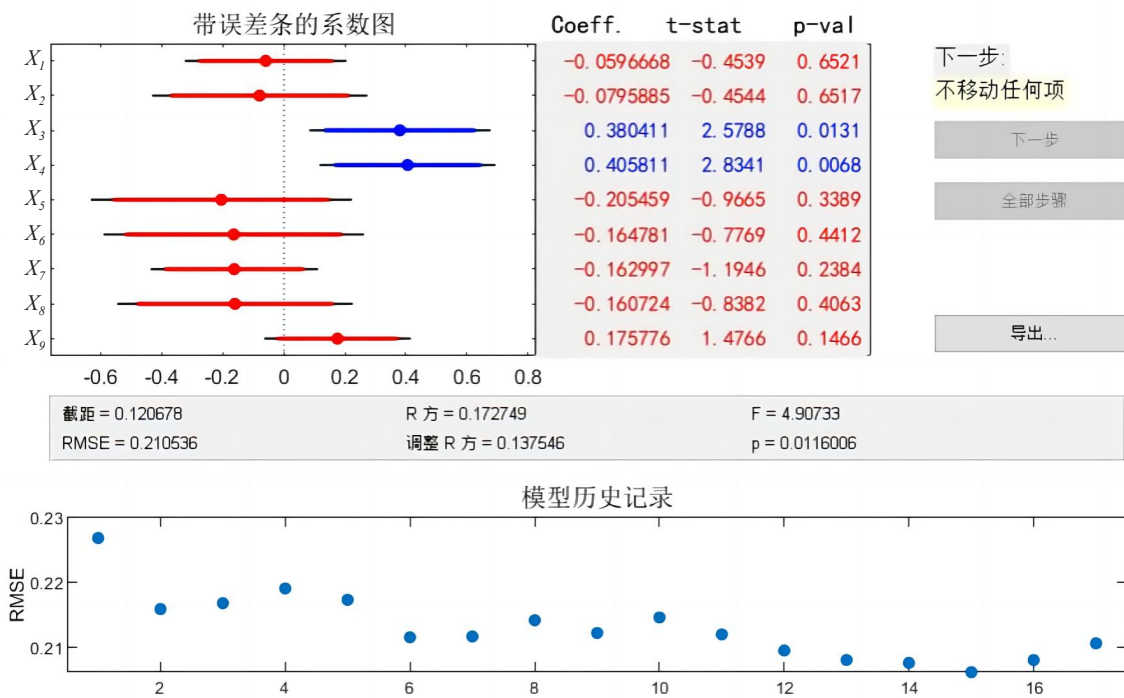


图2 丹参水溶性成分对促血管生成的影响

Figure 2. Effects of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on angiogenesis

注: X_1 , 丹参素钠; X_2 , 原儿茶醛; X_3 , 丹酚酸H; X_4 , 迷迭香酸; X_5 , 紫草酸; X_6 , 丹酚酸B; X_7 , 丹酚酸E; X_8 , 异丹酚酸B/异丹酚酸E; X_9 , 丹酚酸A。

表4 丹参水溶性成分促血管生成效果相关系数

Table 4. Correlation coefficients of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on the angiogenesis effect

变量	回归系数	t值	P值
常数项	0.12	4.97	0.012
X_3	0.38	2.58	0.013
X_4	0.41	2.83	0.007

注: X_3 , 丹酚酸H; X_4 , 迷迭香酸。

根据实验数据, 结合数值模拟, 结果显示丹酚酸 H、丹酚酸 E 与促进血管舒张效果呈正相关关系, 原儿茶醛与促进血管舒张效果呈负相关关系。表明丹酚酸 H 和丹酚酸 E 浓度越高, 原儿茶醛浓度越低, 促进血管舒张效果越好。

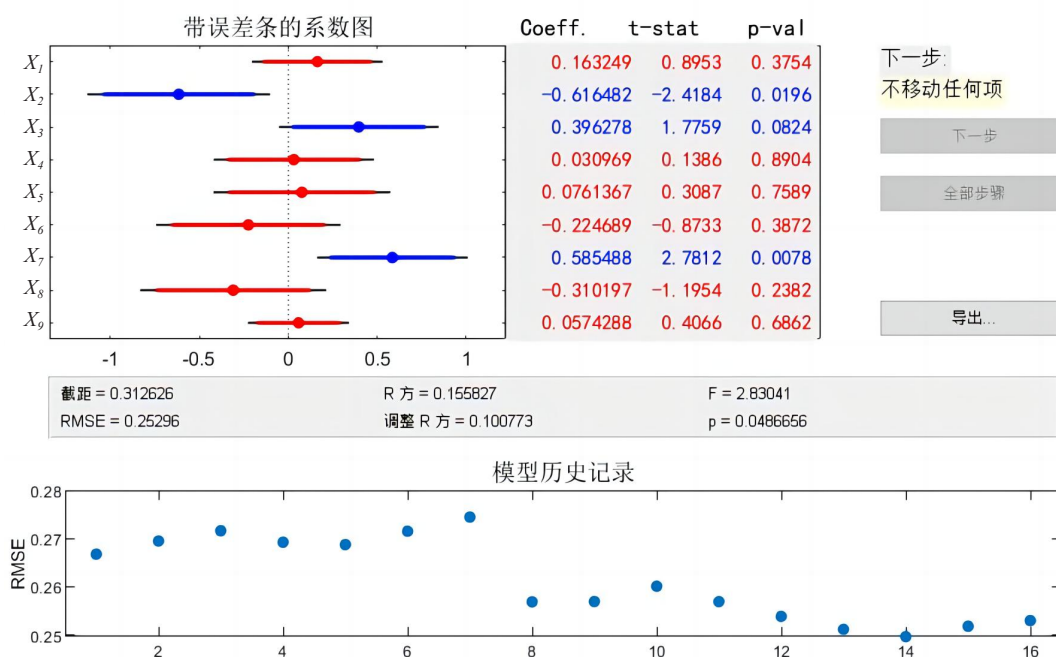


图3 丹参水溶性成分对促进血管舒张的影响

Figure 3. Effects of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on promoting vasodilatation

注: X_1 , 丹参素钠; X_2 , 原儿茶醛; X_3 , 丹酚酸H; X_4 , 迷迭香酸; X_5 , 紫草酸; X_6 , 丹酚酸B; X_7 , 丹酚酸E; X_8 , 异丹酚酸B/异丹酚酸E; X_9 , 丹酚酸A。

表5 丹参水溶性成分促进血管舒张效果相关系数

Table 5. Correlation coefficients of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* on the effect of promoting vasodilation

变量	回归系数	t值	P值
常数项	0.31	13.48	0.049
X_2	-0.62	-2.42	0.020
X_3	0.40	1.78	0.082
X_7	0.56	2.78	0.008

注: X_2 , 原儿茶醛; X_3 , 丹酚酸H; X_7 , 丹酚酸E。

3 讨论

逐步回归法可以同时估计所有自变量的系数、截距和斜率, 从而充分了解变量之间的关系。它可以通过引入不同的自变量来适应多种研究场景, 并根据需要添加高阶项和交互项。此外, 它还提供了一系列统计检验方法, 如 t 检验、 F 检验等, 以评估模型的整体拟合程度和各自变量的显著性。

本研究发现, 紫草酸与促进心脏修复效果呈正相关关系, 其含量对于促进心脏修复效果的影响最为显著。紫草酸是丹参水溶性成分中促进心脏修复的关键影响因子。相关实验研究表明, 紫草酸通过调控 PPAR 信号通路调节斑马鱼体内糖脂代谢和能量代谢过程, 减轻心肌细胞氧化应激和凋亡, 进而发挥抗心肌损伤作用^[16]。紫草酸可以显著提高心肌细胞存活率, 减少乳酸脱氢酶生成和促进细胞增殖, 其作用机制与调控 MAPK、FOXO、PI3K/AKT 等信号通路有关^[17]。紫草酸通过磷酸化 AMPK α 促进 eNOS 和 Nrf2/HO-1 信号传导, 从而防止心肌缺血-再灌注 (MI/R) 诱导的心脏损伤^[18]。因此, 紫草酸可通过调控 PPAR 信号通路、磷酸化 AMPK α 及提高心肌细胞存活率等机制发挥心脏保护作用。

丹酚酸 H 和迷迭香酸是促进血管生成的关键影响因子。其中, 迷迭香酸的含量对于促血管生

成效果最为显著。目前,丹酚酸 H 仍处于初步研究阶段,其作用机制尚未明确。临床研究发现,迷迭香提取物能够促进内皮细胞释放一氧化氮,从而发挥扩血管作用^[19],迷迭香酸可抑制细胞自噬,从而抑制高糖诱导的视网膜血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成,且这种效应随着浓度的升高而增强^[20]。柳晴等以斑马鱼为模型,使用血管内皮细胞生长因子受体抑制剂 PTK787 建立了斑马鱼节间血管损伤模型,并根据各组的节间血管长度,评价心可舒片的成分对斑马鱼的促血管生成活性,表明心可舒片中的迷迭香酸具有促斑马鱼血管生成活性^[21]。目前,丹酚酸 H 的作用机制有待进一步研究,迷迭香酸可通过促进内皮细胞释放一氧化氮、诱导血管内皮细胞增殖等机制而促进血管生成。

丹酚酸 H 和丹酚酸 E 是促进血管舒张的关键影响因子。研究表明,丹酚酸 A 通过作用于 L 型钙离子通道来实现对主动脉环的血管舒张作用^[22];丹酚酸 B 能够调节胸主动脉内皮依赖性血管舒张、非内皮依赖性血管舒张,促进心肌梗死后心力衰竭大鼠的血管内皮细胞及血管平滑肌细胞上 Piezo1 的表达,从而改进血管舒缩功能^[23]。丹酚酸 B 通过 STAT3/VEGF 信号通路恢复脑小血管病大鼠模型中的认知缺陷并促进血管生成^[24]。

研究显示,心脏修复、血管生成和血管舒张之间存在紧密的协同作用,共同促进受损心脏的愈合和功能恢复^[25-27]。在心脏修复过程中,促进血管生成和血管舒张两者相互作用,共同维持心脏的血液动力学平衡^[28-29]。新生血管为心脏组织提供了必要的血流供应,而适当的血管舒张则保证了血流的顺畅。这种协同机制对于心脏功能的恢复和维持具有重要作用。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究选取的数据局限于斑马鱼实验,缺乏临床样本的功能验证,后续需进一步开展体内实验及临床研究,以明确紫草酸、迷迭香酸、丹酚酸 H 及丹酚酸 E 在抗动脉粥样硬化方面的作用机制;其次,依据逐步回归法结果可以推断某个自变量和因变量有关联,但被剔除的自变量并非无关联,仅说明关联性较弱。此外,神经网络在预测方面具有显著优势,尤其是在处理复杂非线性关系时,未来可以通过建立神经网络来进一步预测丹参水溶性成分的药用效果。

综上所述,在 9 种丹参水溶性成分中,紫草酸、迷迭香酸、丹酚酸 H 及丹酚酸 E 在抗动脉粥样硬化方面有显著活性,但其作用机制有待进一步探究。本研究结果可为丹参水溶性成分对心脏保护、促进血管生成及血管舒张作用的活性筛选提供一定的理论依据。

参考文献

- 1 屈媛,王婷,付慧婕,等.丹参的有效成分及药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(9):172-176.[Qu Y, Wang T, Fu HJ, et al. Research progress on the active ingredients and pharmacological effects of Danshen (Salvia Miltiorrhiza)[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 26(9): 172-176.] DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.09.033.
- 2 王婷婷,张渊.丹参的临床药理研究新进展[J].临床合理用药,2025,18(11):164-167.[Wang TT, Zhang Y. New advances in clinical pharmacological research of Salvia miltiorrhiza[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2025, 18(11): 164-167.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.11.048.
- 3 黄丽丽,苏静.丹参的作用机制及临床应用研究进展[J].中国药物滥用防治杂志,2023,29(6):1002-1006.[Huang LL, Su J. Research progress on the mechanism of action and clinical application of Danshen[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2023, 29(6): 1002-1006.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.06.022.
- 4 陈凌霄,张静宇,赵娅敏,等.丹参有效成分的研究进展[J].山东化工,2018,47(20):38-41.[Chen LT, Zhang JY, Zhao YM, et al. Research progress on active components and antitumor effects of Salvia Miltiorrhiza[J]. Shandong Chemical Industry, 2018, 47(20): 38-41.] DOI: 10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2018.20.015.
- 5 万新焕,王瑜亮,周长征,等.丹参化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2020,51(3):788-798.[Wan XH, Wang YL, Zhou CZ, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Salvia miltiorrhiza[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(3): 788-798.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.032.
- 6 丁凡,王拥军,张岩.丹参活性成分的药理作用和临床应用研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(2):659-662.[Ding F, Wang YJ, Zhang Y. Research advances in pharmacological effect and clinical application of active ingredients of Danshen[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(2): 659-662.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=EK YfHJ8l29gdoxhXrGMfVZCehaJTBWHCnhr3zA4neD1Syw2MuX9uG9kHJSeBjibjZsi14YHRqs4ExSEqoidKj89iAp7cIeL_9Ayx_1D4NjKJyOBE9QHKLxrOWD_5HPYilzKeVb3QYwRAmDTP4oXBs78QYQgNDqOVzQKUud4Pp4pumE34hv0U57G0tFIEAObdqkUc pCSIQU=&uniplatform=NZKPT&language=CHS
- 7 唐进法,冯科冉,王晓艳,等.基于多指标成分定量和凝血活性评价的丹红注射液质量标志物预测分析[J].中国医

- 院药学杂志, 2023, 43(11): 1209–1215, 1238. [Tang JF, Feng KR, Wang XY, et al. Prediction analysis of Danhong Injection quality markers based on multi-index component quantification and coagulation activity evaluation[J] Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(11): 1209–1215, 1238.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.11.05.
- 8 赵桂峰, 范英昌, 郭茂娟. 丹酚酸 B 对 ApoE 基因敲除糖尿病小鼠动脉粥样硬化的防治作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 858–859. [Zhao GF, Fan YC, Guo MJ. The preventive and therapeutic effects of salvianolic acid B on atherosclerosis in ApoE knockout diabetic mice[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(4): 858–859.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.04.053.
- 9 曹维镠, 樊子旭, 郑宏超, 等. 丹酚酸 A 对小鼠心脏骤停复苏后心功能的保护作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(1): 41–45. [Cao WE, Fan ZX, Zheng HC, et al. The protective role of salvianolic acid A on cardiac function in mice after resuscitation from cardiac arrest[J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2023, 50(1): 41–45.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.011.
- 10 张小艺, 刘久石, 高石曼, 等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4405–4411. [Zhang XY, Liu JS, Gao SM, et al. Research methods and applications progress on spectrum-effect relationships in study of traditional Chinese medicine[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(20): 4405–4411.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190429.201.
- 11 王晓锋, 王会娟, 张靖, 等. 基于逐步回归法分析磺丁基- β -环糊精钠增溶能力一致性的影响因素 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(10): 1482–1487. [Wang XF, Wang HJ, Zhang J, et al. Analysis of influencing factors on the consistency of solubilization ability of sodium sulfobutyl ether β -cyclodextrin based on stepwise regression method[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2022, 53(10): 1482–1487.] DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.014.
- 12 吕鑫, 顾志荣, 葛斌, 等. 基于多产地及多模型的锁阳有效成分与无机元素相关性研究 [J]. 中药材, 2022, 45(4): 811–817. [Lyu X, Gu ZR, Ge B, et al. Study on correlation between active ingredients and inorganic elements of cynomorii herba based on multiple producing areas and multiple models[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2022, 45(4): 811–817.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.04.008.
- 13 胡灵芝, 郭冬艳. 基于逐步回归法研究大黄对凝血时间影响的主要理化参数 [J]. 陕西科技大学学报 (自然科学版), 2013, (5): 156–159, 163. [Hu LZ, Guo DY. Exploring the main physical and chemical parameters of rhubarb's impact on clotting time based on stepwise regression method[J]. Journal of Shaanxi University of Science and Technology, 2013, (5): 156–159, 163.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-5811.2013.05.035.
- 14 杨龙飞. 丹参水溶性成分多指标谱—效相关质量评价体系的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018. [Yang LF. Research on water-soluble components of salvia miltiorrhiza multi-index spectrum-effect related quality evaluation system[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2018.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=EKYFHJ8129h3fNwjZiJdbkerla8ptUUPToZ-1gCpmZaubD6bZ6KIRLUgV0Q-b2-AqpANjU4FyXI5vY0_jOULx5z6mHuU_QJ5n5__D3guNcWRQTzc9zXa3HNTUMPpzoXBasgUisEu47jzKbspVakPZ76zR4fCfM68GIXczas9u13HKLHoBFVUQlpX8yqTEMkZqP1IntnkBA=&uniplatform=NZKPT&language=CHS
- 15 高婧, 徐宝欣, 赵胜男, 等. 山楂叶提取物 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系初探 [J]. 中药材, 2017, 40(12): 2879–2883. [Gao J, Xu BX, Zhao SN, et al. Study on the distribution of HPLC fingerprint of Crataegi folium extract and its relationship with spectrum[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2017, 40(12): 2879–2883.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.12.030.
- 16 侯林华. 紫草酸和原儿茶酸抗心肌损伤作用机制研究 [D]. 保定: 河北大学, 2024. [Hou LH. Study on the mechanism of anti-myocardial injury effects of Lithospermic acid and Protocatechuic acid[D]. Baoding: Hebei University, 2024.] DOI: 10.27103/d.cnki.ghebu.2024.001829.
- 17 高硕. 基于斑马鱼模型的水仙苷发育毒性及心可舒片抗心肌缺血活性研究 [D]. 保定: 河北大学, 2022. [Gao S. Developmental toxicity of narcissin based on zebrafish model and anti-myocardial ischemia study of Xinkeshu tablet[D]. Baoding: Hebei University, 2022.] DOI: 10.27103/d.cnki.ghebu.2022.000971.
- 18 Zhang M, Wei L, Xie S, et al. Activation of Nrf2 by lithospermic acid ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by promoting phosphorylation of AMP-activated protein kinase α (AMPK α) [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 794982. DOI: 10.3389/fphar.2021.794982.
- 19 张继丹. 迷迭香化学成分分析及扩血管活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018. [Zhang JD. Chemical analysis and vasodilative effect of rosemary leaves[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2018.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=EKYFHJ8129js1-fpTfh3PCAFs9D0jCwxJUSiMffSHSWSrBvxKyI-_71PrwdRaDn4yayr0tu01Eb6WDVbTJS5e8vJHT7qryFR8hvmS-dx6EYX3hIDim0jdJLr540PKdJth5w6xzQM_OUV--efZy2vc6XJ41Qf3Im8eYpCCIA_15cRivf68ApXGSI-Jl0GN9ojnEazAi9LReo=&uniplatform=NZKPT&language=CHS
- 20 李蓉, 陈琳, 李亚, 等. 迷迭香酸通过调控自噬抑制高糖诱导的 HRMEC 血管生成 [J]. 中国中医眼科杂志, 2020, 30(10): 691–698. [Li R, Chen L, Li Y, et al. Rosmarinic acid inhibits high glucose induced angiogenesis of HRMEC by regulating autophagy[J]. China Journal of Chinese Ophthalmology, 2020, 30(10): 691–698.] DOI: 10.13444/j.cnki.zgzyyzz.2020.10.002.
- 21 柳晴, 张云, 刘可春, 等. 基于斑马鱼模型和分子对接技术的心可舒片促血管生成活性成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1418–1433. [Liu Q, Zhang Y, Liu KC, et al. Study on angiogenesis promoting active constituents of Xinkeshu Tablets based on zebrafish model and molecular docking technology[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(5): 1418–1433.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.017.
- 22 林逸科. 丹酚酸 A 通过 L 型钙离子通道舒张动脉血管的

- 研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022. [Lin YK. Study of salvianolic acid A relaxing arterial blood vessels through L-type calcium channel[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.] DOI: [10.27044/d.cnki.ggzuz.2022.000441](https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2022.000441).
- 23 杨丽丽, 曹策, 康静, 等. 丹酚酸 B 调控 Piezo1 通道保护心肌梗死后心力衰竭大鼠血管舒缩功能[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(20): 5566–5576. [Yang LL, Cao C, Kang J, et al. Protection of vasodilatory function in rats with post-infarction heart failure by salvianolic acid B via modulating Piezo1 channel[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(20): 5566–5576.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjmm.20240611.705](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20240611.705).
- 24 Wang W, Hu W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3146–3151. DOI: [10.3892/mmr.2017.8203](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8203).
- 25 曹文轩. EBP-PR1P/c-ECM 水凝胶靶向递送 VEGF 促进大鼠心肌缺血再生修复的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2023. [Cao WX. Functional recovery of myocardial infarction by specific EBP-PR1P peptides bridging injectable cardiac extracellular matrix and vascular endothelial growth factor[D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.] DOI: [10.27262/d.cnki.gqdau.2023.000600](https://doi.org/10.27262/d.cnki.gqdau.2023.000600).
- 26 陈子豪. 加减防己黄芪汤通过调节血管新生防治糖尿病心脏病的作用机理研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021. [Chen ZH. The mechanisms of modified Fang Ji Huang Qi decoction in improving diabetic cardiomyopathy by regulating angiogenesis[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.] DOI: [10.27368/d.cnki.gtzyy.2021.000543](https://doi.org/10.27368/d.cnki.gtzyy.2021.000543).
- 27 贾代乐, 张景洪, 陈圻妍, 等. 心脏原位巨噬细胞在小鼠心肌梗死后心脏修复中的作用[J]. 中国临床医学, 2024, 31(4): 603–611. [Jia DL, Zhang JH, Chen QX, et al. The role of cardiac resident macrophages in heart repair following myocardial infarction in mice[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2024, 31(4): 603–611.] DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240713](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240713).
- 28 Potente M, Carmeliet P. The link between angiogenesis and endothelial metabolism[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79(1): 43–66. DOI: [10.1146/annurev-physiol-021115-105134](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105134).
- 29 Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of human-induced pluripotent stem cells: from clinical trial in a dish to precision medicine[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(18): 2161–2176. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.01.083](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.083).

收稿日期: 2025 年 01 月 31 日 修回日期: 2025 年 05 月 12 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 薛伟杭, 陈杨, 周秦羽, 等. 基于逐步回归模型的丹参水溶性成分谱-效关系分析及关键影响因子研究[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(7): 508–517. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202501088](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202501088).
Xue WH, Chen Y, Zhou QY, et al. Analysis of the spectrum-effect relationship and key influencing factors of water-soluble components of *Salvia miltiorrhiza* based on stepwise regression model[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(7): 508–517. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202501088](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202501088).