

- [31] HUANG R, LI J, KEBEBE D, et al. Cell penetrating peptides functionalized gambogic acid-nanostructured lipid carrier for cancer treatment[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 757-765.
- [32] NA K, LIU K, YU J, et al. A solvent-assisted active loading technology to prepare gambogic acid and all-trans retinoic acid co-encapsulated liposomes for synergistic anticancer therapy[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10(1): 146-158.
- [33] MLINAR LB, CHUNG EJ, WONDER EA, et al. Active targeting of early and mid-stage atherosclerotic plaques using self-assembled peptide amphiphile micelles [J]. Biomaterials, 2014, 35(30): 8678-8686.
- [34] KANG Y, LU L, LAN J, et al. Redox-responsive polymeric micelles formed by conjugating gambogic acid with bioreducible poly (amido amine)s for the co-delivery of docetaxel and MMP-9 shRNA[J]. Acta Biomater, 2018, 68: 137-153.
- [35] SANG M M, LIU F L, WANG Y, et al. A novel redox/pH dual-responsive and hyaluronic acid-decorated multifunctional magnetic complex micelle for targeted gambogic acid delivery for the treatment of triple negative breast cancer [J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1846-1857.
- [36] 冯星星, 谢琪, 杨丛莲, 等. 基于中药活性成分自组装的无载体纳米制剂[J]. 药学报, 2021, 56(12): 3203-3211.
- [37] SHAN XZ, ZHANG XB, WANG C, et al. Molecularly engineered carrier-free co-delivery nanoassembly for self-sensitized photothermal cancer therapy [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 282.
- [38] LAN JS, LIU L, ZENG RF, et al. Tumor-specific carrier-free nanodrugs with GSH depletion and enhanced ROS generation for endogenous synergistic anti-tumor by a chemotherapy-photodynamic therapy [J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 407: 127212.DOI:10.1016/j.cej.2020.127212.
- [39] 项舒婷. 藤黄酸-吡啶菁绿无载体靶向纳米体系的构建及其用于成像介导的肿瘤联合治疗研究 [D]. 泉州: 华侨大学, 2020.
- [40] 周政涛. 注射用藤黄酸 I 期临床耐受性及药代动力学试验 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [41] 詹晓凯. 藤黄酸 II a 期临床总结报告 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.

(收稿日期: 2022-07-15, 修回日期: 2022-08-18)

引用本文: 何美云, 荣卓, 赵若楠, 等. 中药活性成分防治缺血性心脏病作用机制研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(1): 5-10. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.002.

◇ 综述 ◇



中药活性成分防治缺血性心脏病作用机制研究进展

何美云¹, 荣卓², 赵若楠¹, 麻玉成¹, 张梦帆¹, 陈瑞丹³, 邵静⁴

作者单位:¹河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000; ²新乡医学院三全学院, 河南 新乡 453003; ³郑州市第三人民医院中医科, 河南 郑州 450000; ⁴河南中医药大学第一附属医院老年病科, 河南 郑州 450000

通信作者: 邵静, 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为心血管疾病的中医药防治, Email: shaojing1390@163.com

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题-重大专项(2018ZYD08)

摘要 缺血性心脏病(IHD)是由于冠脉循环供血改变引起冠脉血流和心肌需求之间不对等而导致心肌细胞受损的一种多发性疾病。中药活性成分具有来源广泛、成分明确、多靶点的优势。为明确中药活性成分防治IHD病理机制, 归纳了中药活性成分在防治IHD研究中几个关键环节(氧化应激、细胞凋亡及其自噬、炎症反应)研究的主要进展, 分析了中药活性成分抗心肌细胞损伤和死亡的治疗策略及作用机制, 在此基础上对中药活性成分防治IHD的研究前景进行了展望, 以期中医药防治IHD提供科学依据。

关键词 心肌缺血; 中草药; 活性成分; 氧化应激; 凋亡; 自噬; 炎症反应; 综述

Research progress on the mechanism of active ingredients of traditional Chinese medicine in preventing ischemic heart disease

HE Meiyun¹, RONG Zhuo², ZHAO Ruonan¹, MA Yucheng¹, ZHANG Mengfan¹, CHEN Ruidan³, SHAO Jing⁴

Author Affiliations: ¹He'nan University of Traditional Chinese Medicine First Clinical Medical College, Zhengzhou, He'nan 450000, China; ²Sanquan College of Xinxiang Medical College, Xinxiang, He'nan 453003, China; ³The Third People's Hospital of Zhengzhou, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, He'nan 450000, China; ⁴Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, He'nan 450000, China

Abstract Ischemic heart disease (IHD) is a serious and multiple disease that endangers human health due to myocardial cell damage

caused by unequal coronary blood flow and myocardial demand due to changes in coronary circulation blood supply. The active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) have the advantages of wide sources, clear components and multiple targets. To clarify the pathological mechanism of active components of TCM in the prevention and treatment of IHD, we summarize the main progress of research on several key aspects (oxidative stress, apoptosis, autophagy, and inflammation) of active components of TCM in the study of IHD and analyze the therapeutic strategies and mechanisms of active components of TCM in the prevention and treatment of IHD against myocardial cell injury and death. On the basis of this study, the research prospects of the active ingredients of TCM against IHD are analyzed to provide a scientific basis for the prevention and treatment of IHD by TCM.

Keywords Myocardial ischemia; Drugs, Chinese herbal; Active ingredient; Oxidative stress; Apoptosis; Autophagy; Inflammatory response; Review

缺血性心脏病(IHD)是由于冠脉循环供血改变引起冠脉血流和心肌需求之间不对等而导致的心肌细胞缺血、缺氧、自噬、凋亡等心肌受损的一种疾病。IHD严重危害人类健康,国内外研究表明,心血管疾病因病种多、致死率高严重威胁人类健康^[1-2]。目前研究认为,IHD是由缺血和缺氧触发一系列事件导致心肌细胞受损的一种疾病,如氧化应激、炎症反应、细胞自噬和凋亡等都能导致不可逆转的心肌细胞受损,尽管治疗方式日益丰富,但至今为止改善受损的心肌细胞仍然是防治IHD的重要研究内容^[3]。单靶点药物治疗的效果并不理想,因此,迫切需要有效的治疗策略和多靶点药物,来提高IHD的治疗效率。IHD隶属于中医“胸痹”范畴,随着药理学研究技术的进展,中药活性成分在防治IHD时脱颖而出,并具有不可替代的作用。

为了解中药活性成分防治IHD的治疗策略研究进展,本文检索了近十年来中药相关活性成分防治IHD机制的实验研究文献。以中药活性成分防治IHD治疗策略的关键问题为着力点进行分析和综述,梳理了临床应用较为广泛的中药活性成分治疗该病的作用机制(见表1),以期对未来设计IHD的实验研究提供有益参考,提高病人的生存质量。

1 调节氧化应激的作用机制

氧化应激是指氧自由基产生过多或内源性抗氧化防御系统受损引起的活性氧(ROS)积累的病理状态。氧化应激被认为是心血管疾病发病的重要因素。过量的ROS会诱导心肌细胞肥大、细胞凋亡和病变,从而对心肌细胞内钙离子处理、心律和心脏重塑产生负面影响^[4]。因此调节氧化应激是延缓IHD病情进展的主要机制之一。近年来在调节氧化应激研究方面中药活性成分取得了可喜的成果。

虎杖,可入血分,其功在于活血祛瘀,能通经、止痛。白藜芦醇是中药虎杖的一种多酚类提取物,作为经典的抗氧化剂,具有多种生物学效应,可用来防治血管性疾病。当AMP/ATP(腺苷三磷酸/腺苷二磷酸),ADP/ATP(二磷酸腺苷/腺苷二磷酸)、ROS、细胞因子等,通过一些关键酶的磷酸化调节炎

症过程和氧化应激^[5],从而在改善代谢途径和调节重要细胞功能上有短暂或长期的影响。在对异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠模型的研究中发现,予白藜芦醇干预处理后,超氧化物歧化酶(SOD)活性显著增强,ROS、丙二醛(MDA)的含量降低,eNO2020S磷酸化增加,推测白藜芦醇可能通过血管内皮生长因子B/磷酸腺苷激活蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮通路(VEGF-B/AMPK/eNOS/NO通路)信号通路,进而改善血管功能和减轻心肌损伤来抑制氧化应激,从而起到保护心脏的作用^[6]。

人参,2020年版《中国药典》云“大补元气,补益脾肺……养血生津”。人参的活性成分人参皂苷是一种无毒的化合物,人参皂苷Rb1、Rg1有抗氧化功能,可清除自由基,有效缓解心肌缺血和缺氧症状,降低细胞内钙离子超载,发挥保护心肌细胞的作用^[7-8]。人参皂苷Rb1能显著减少ROS的产生,提高GSH表达和GR活性,抑制氧化应激^[9]。进一步研究发现,Rb1还可增强抗氧化酶的活性,通过激活PI3K/Akt/Nrf2信号通路,发挥减轻自由基诱导的心肌损伤的作用^[10]。人参皂苷Rg1可通过微核糖核酸-144/核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(miR-144/Nrf2/ARE)信号通路抑制miR-144的表达,减少细胞内ROS含量,发挥抗氧化防御作用^[11]。另外一项体外研究也提示Rg1可通过激活Nrf2/HO-1信号通路和抑制JNK信号通路,提高缺氧/复氧诱导的小鼠H9c2细胞中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和谷胱甘肽(GSH)的抗氧化能力,降低ROS的生成,抑制线粒体膜去极化,促进抗氧化蛋白的表达,提高细胞生存率,有效抑制氧化应激逆转受损心肌细胞^[12]。表明Rg1、Rb1可能通过抑制氧化应激而有助于心肌细胞的存活。

山楂,性酸,甘温。具有降脂化浊,行气散瘀的功效。黄酮类化合物是山楂提取物中的主要活性成分,具有调节氧化应激、抗炎和调节血脂的作用^[13]。有研究将过氧化氢诱导的PC12细胞经山楂叶黄酮处理后,采用蛋白质印迹法及试剂盒检测PC12细胞内相关蛋白Nrf-2、HO-1和NQO-1蛋白表

表1 中药活性成分防治缺血性心脏病(IHD)的作用和机制

药理作用	药物活性成分	作用机制	作用通路	参考文献
调节氧化应激	白藜芦醇	ROS ↓、MDA ↓、SOD ↑	VEGF-B/AMPK/eNOS/NO 信号通路	[6]
	人参皂苷 Rb1	SOD ↑、GSH ↑、GR ↑	无	[9]
		MDA ↓、SOD ↑、Nrf2 ↑	PI3K/Akt/Nrf2 信号通路	[10]
	Rg1	ROS ↓、miR-144 ↓、Nrf2 ↑	miR-144/Nrf2/ARE 信号通路	[11]
		ROS ↓、MDA ↓、p-JNK ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑、GSH ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑	Nrf2/HO-1 信号通路和 JNK 信号通路	[12]
	山楂叶黄酮	ROS ↓、MDA ↓、Keap1 ↓、SOD ↑、CAT ↑、GSH ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑	Nrf-2/ARE 信号通路	[14]
调节细胞凋亡	人参皂苷 Rb1	Bax ↓、Bcl-2 ↑、caspase-3 ↓	mTOR 信号通路	[38]
	丹酚酸 A	p-GSK-3β ↑、p-AKT ↑、Bax/Bcl-2 ↓、caspase-3 ↓	Akt/GSK-3β 信号通路	[16]
	淫羊藿苷	Bax ↓、Bcl-2 ↑、caspase-3 ↓	CD147/MMP-9 信号通路	[17]
	丁香酸	Bax ↓、caspase-3 ↓、Bcl-2 ↑、p38MAPK ↓、JNK ↓	p38MAPK 和 JNK 信号通路	[18]
调节细胞自噬	丹参酮 II _A	p62 ↓、LC3- II ↓、Beclin-1 ↓、Bcl-2 ↑	mTOR 信号通路	[24]
	荜茇苷	P70S6K ↑、Akt ↑、LC3- II/LC3- I ↓、mTOR ↑	PI3K-Akt-mTOR 信号通路	[26]
	黄连素	BNIP3 ↓、Bax ↓、caspase-3 ↓、LC3- II/LC3- I ↓	AMPK 信号通路	[28]
抗炎反应	黄连素	IL-6 ↓、IL-8 ↓、NF-κB ↓、YY1 ↓	NF-κB/YY1 信号通路	[35]
	人参皂苷 Rb1	IL-6 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓	PI3K/AKT 信号通路	[37]
	黄芪甲苷-IV	IL-6 ↓、TNF-α ↓	PI3K/Akt/HO-1 信号通路	[41]

注:1. ↑代表提高、促进, ↓代表降低、抑制。

2.ROS为活性氧,MDA为丙二醛,SOD为超氧化物歧化酶,VEGF-B/AMPK/eNOS/NO通路为血管内皮生长因子B/磷酸腺苷激活蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮通路,GSH为谷胱甘肽,GR为谷胱甘肽还原酶,PI3K/Akt/Nrf2为磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/核因子E2相关因子2,miR-144为微核糖核酸144,miR-144/Nrf2/ARE为微核糖核酸-144/核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件,p-JNK为非TNBC细胞中磷酸化JNK,Nrf2/HO-1为核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1,GSH-Px为谷胱甘肽过氧化物酶,GSH为谷胱甘肽,JNK为c-Jun氨基末端激酶,Keap1为羧基组织Kelch样ECH相关蛋白1,CAT为过氧化氢酶,NQO-1为醌氧化还原酶-1,Bcl-2为B细胞淋巴瘤-2,Bax为Bcl-2相关X蛋白,caspase-3为胱天蛋白酶-3,mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,p-GSK-3β为磷酸化-糖原合成激酶3β,Akt/GSK-3β为Akt/糖原合成激酶3β,CD147/MMP-9为CD147/基质金属蛋白酶-9,p38MAPK为丝裂原活化蛋白激酶p38,p62为泛素结合蛋白62,LC3- II为微管相关蛋白轻链3II,Beclin-1为B细胞淋巴瘤-2蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白1,P70S6K为p70核糖体S6蛋白激酶,LC3- I为微管相关蛋白轻链3 I ,BNIP3为腺病毒E1B-19k Da相互作用蛋白3,IL-6为白细胞介素-6,NF-κB为核因子-κB,YY1为转录因子阴阳-1,TNF-α为肿瘤坏死因子-α。

达和氧化因子水平,结果显示山楂叶黄酮可能通过激活 Nrf-2/ARE 信号通路进而抑制氧化应激反应,从而发挥保护神经作用^[14]。提示山楂叶黄酮可作为一种抗氧化应激,保护神经的替代药物。

以上研究表明,中药活性成分可通过激活 P13K/Akt/Nrf2 等信号通路降低 ROS、MDA 的生成,提高 SOD、GSH-Px 和 GSH 抗氧化能力,促进抗氧化蛋白表达,从而逆转氧化应激产生的病理损害,抑制氧化应激因子,起到防治 IHD 的作用。

2 抑制细胞凋亡的作用机制

生理状态下,细胞凋亡是一种自主协调自杀的过程,由多种凋亡基因调控,但在病理状态下,该过程涉及多种细胞杀伤和吞噬蛋白,不仅取决于胱天蛋白酶(caspase),而且受到B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白家族的影响,Bcl-2家族调控细胞凋亡机制又与Bax和Bcl-2等细胞凋亡的因子有关。caspase-3作为细胞凋亡相关信号通路的汇聚体,一旦激活,将会促进蛋白酶的级联反应,进而不可逆转地激活凋亡信号途径^[15]。细胞凋亡是心肌缺血、缺血/再灌注损伤

和缺血后心脏重构所必需的,但过度的细胞凋亡会严重破坏细胞内环境中物质和能量的平衡。因此调控细胞凋亡已成为抑制IHD的热点,并卓有成效。

丹参,活血化瘀,可入脏腑而化瘀滞。丹酚酸来源于中药丹参,有学者通过建立体外缺氧/复氧模型,在丹酚酸A刺激下培养乳鼠心肌细胞,分别用流式细胞术及蛋白质印迹法检测细胞凋亡和Bax、Bcl-2、caspase-3表达,结果显示,丹酚酸A可提高磷酸化-糖原合成激酶3β(p-GSK-3β)和磷酸化-丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(p-AKT)的活性,降低ROS含量、Bax/Bcl-2的比率和裂解caspase-3的表达水平,推测其可能通过激活Akt/糖原合成激酶3β(Akt/GSK-3β)信号通路,改善线粒体功能、调节微循环、抑制细胞凋亡,发挥减少心肌细胞损伤的作用^[16]。

淫羊藿,归肝肾经,肝主藏血,可影响心血管系统,改善造血功能。淫羊藿苷(icariin,ICA)是淫羊藿的主要活性成分,一项ICA对心肌梗死后心脏重塑的研究显示,通过采用TUNEL法和蛋白质印迹法检测细胞凋亡率和CD147、基质金属蛋白酶-9

(MMP-9)相关蛋白表达,结果提示ICA可通过下调CD147/MMP-9信号通路,增加Bcl-2蛋白表达,降低Bax、caspase-3的表达,进而降低细胞凋亡水平,从而发挥抗凋亡的作用^[17]。

丁香酸,一种从金钗石斛里提取的天然存在的单体,在一项体外缺氧/复氧诱导的H9c2心肌细胞损伤模型研究表明,用CCK-8检测方法观察丁香酸对细胞存活率的影响,结果显示丁香酸可显著提高细胞存活率。推测其可能通过降低丝裂原活化蛋白激酶p38(p38MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化水平,阻止p38MAPK和JNK信号通路的活化,抑制caspase-3、Bax的表达,从而改善缺氧/复氧诱导的细胞凋亡^[18]。

以上研究提示,中药提取物中的有效活性成分可通过抑制蛋白酶级联反应,改善线粒体功能,调节凋亡基因的表达,降低细胞凋亡数量,修复缺血性心肌细胞损伤,发挥防治IHD的作用。

3 调节自噬的作用机制

自噬通常被认为是一种溶酶体溶解的过程,在这个过程中,长时间存在或折叠异常的蛋白质和损伤老化的细胞器会被隔离、消除并回收利用,持续不断的为细胞提供能量和营养。基础的自噬可以有效地调节氧化应激,逆转损伤的细胞并溶解多余的蛋白,缓解心肌细胞能量危机^[19],起到维持细胞内微环境平衡和保护心肌细胞的作用。病理性的自噬则会加重心肌损害,甚至增加神经系统事件的风险^[20]。mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)和AMPK介导的通路是调节细胞自噬的重要途径之一,可通过调控相关转录因子,激活种蛋白激酶,从而抑制自噬的发生^[21-22]。

丹参酮II_A是丹参活性成分中一种主要的亲脂性提取物,能快速地融入血液^[23]。有研究以乳鼠心肌细胞为研究对象,构建缺氧6h复氧18h的细胞损伤模型,探讨丹参酮II_A对缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤的作用机制,发现丹参酮II_A通过激活mTOR信号通路,促使Bcl-2蛋白表达水平升高,降低泛素结合蛋白62(p62)、微管相关蛋白轻链3II(LC3-II)和B细胞淋巴瘤-2蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白1(Beclin-1)表达水平,提高了小鼠的成活率^[24]。提示丹参酮II_A可保护受损的心肌细胞,发挥抑制心肌细胞自噬的作用。

荳蔻苷是一种黄酮类单体化合物,存在于中药金莲花中,研究表明荳蔻苷可降低细胞损伤率^[25]。通过以大鼠为研究对象用结扎方法构建心肌缺血再灌注模型,采用红四氮唑(TTC)及蛋白质印迹法分别检测心肌梗死面积和相关蛋白表达、磷酸化水

平,发现荳蔻苷干预的处理组通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)信号通路,可明显改善大鼠心肌梗死面积,下调LC3-II表达,增加p70核糖体S6蛋白激酶(p70S6K)、Akt和mTOR的磷酸化水平,从而缓解心肌缺血再灌注诱导的心肌酶损伤,抑制心肌细胞病理性自噬^[26]。

黄连素(berberine, BBR)又称小檗碱,是中药黄连提取物中主要有效成分,现代研究发现具有抗心肌缺血和保护心脏的作用,是一种在防治IHD方面具有良好发展前景的天然产物衍生药物^[27]。有研究以体外培养H9c2大鼠心肌细胞为实验对象,制作缺氧细胞模型,观察BBR对该模型细胞活力和自噬的影响,结果发现BBR通过激活AMPK信号通路,增强了心肌细胞存活率,提高了细胞活力,抑制了LC3-II/LC3-I的比值和腺病毒E1B-19kDa相互作用蛋白3(BNIP3)、Bax、caspase-3表达,实现维持细胞内能量代谢平衡,调节心肌细胞的自噬,发挥保护受损心肌细胞的作用^[28]。

综上所述,中药活性成分可通过不同的信号通路调节细胞活性、降低相关自噬因子表达水平,继而抑制细胞自噬,提示其不仅可以为防治心肌缺血/再灌注损伤提供新的治疗靶点,还可以为临床IHD的防治和新药的开发提供依据。

4 抗炎症反应的作用机制

炎症是多种疾病发病的主要原因,是疾病发生发展过程中生理、病理的基础。缺血性损伤会促使对组织修复至关重要的炎症反应增强,但过度 and 慢性炎症反应则是导致IHD的发病机制^[29]。现代研究丰富了ROS的作用机制,有学者提出,氧化应激会诱导ROS的产生^[30],ROS则会引发白细胞趋化性和炎症,加重心脏损伤。在IHD中,大量的细胞黏附分子和细胞因子(肿瘤坏死因子、干扰素、核因子- κ B、白细胞介素等)参与调控免疫反应和炎症过程。近年来越来越多的研究显示中药对炎症和心血管疾病之间复杂和多维相互作用的理解取得了实质性进展^[31-32],在面对IHD治疗时抗炎策略更具有广阔的前景。

既往研究发现BBR除了参与调节心肌细胞自噬外,在调控炎症反应,调节高脂血症、心血管疾病等方面均具有较好的治疗效果^[33-34]。陈莉等^[35]通过体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs)构建TNF- α 诱导的炎症反应模型,基于NF- κ B/YY1通路探讨BBR对炎症反应的影响,结果发现BBR可抑制IL-6、IL-8促炎因子的分泌,下调核因子- κ B(NF- κ B)、转录因子阴阳-1(YY1)蛋白表达水平,通过NF- κ B/

YY1 信号通路减轻内皮损伤,改善血管功能,进而起到抑制炎症反应的作用。

人参皂苷 Rb1 作为一种抗炎剂,可以保护心血管系统^[36],朱志扬等^[37]为了研究人参皂苷 Rb1 在心肌细胞炎症反应中的作用机制,构建了脂多糖(LPS)诱导的 H9c2 心肌细胞炎症反应模型,予人参皂苷 Rb1 干预后显示 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 促炎因子及 p-AKT 表达明显下降,推测其可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路改善心肌细胞损伤,抑制炎症过程。另有学者发现人参皂苷 Rb1 可通过 mTOR 通路调节凋亡基因 Bax 和 Bcl-2 的表达,减弱心肌缺血再灌注损伤,发挥诱导细胞凋亡的作用^[38]。提示人参皂苷 Rb1 可通过调节炎症反应、抑制细胞凋亡发挥保护心肌细胞的作用。

黄芪,归脾、肺经,可大补肺脾之气以资生化之源。黄芪甲苷是从黄芪中提取的一种有机物,益于血管生成,可发挥调节血管内皮、保护心脏的作用^[39-40]。有学者对黄芪甲苷 IV 预处理调控炎症因子 IL-6 和 TNF- α 表达抗缺氧/复氧诱导的 H9c2 大鼠心肌细胞损伤进行探讨,结果发现黄芪甲苷-IV 可通过激活 PI3K/Akt/HO-1 信号通路显著下调促炎因子 IL-6 和 TNF- α 分泌水平,进而抑制大鼠心肌细胞损伤后炎症反应和其他病理损害^[41]。表明黄芪甲苷-IV 可逆转心肌细胞损伤,调节炎症因子来保护心肌细胞。

提示中药活性成分可调节特异性免疫细胞亚群,防止过度炎症应激反应,并参与缺血后的组织修复,起到防治 IHD 的作用。

5 小结与展望

综上所述,中药活性成分可通过干预 IHD 后炎症和氧化应激、改善心肌细胞凋亡、自噬等病理生理状态,来缓解心肌细胞因缺血缺氧引起的损伤,修复受损的心脏功能,改善缺血区血流供给,有效防治 IHD,降低发病率和病死率,提高病人生存质量,并能有效改善预后,减少致残率和复发率。然而防治 IHD 的中医药种类繁多,不可能将具体药物及作用机制进行一一详述,在此仅综述了临床应用广泛的十余种中药活性成分,这也是本综述的不足之处。

近年来,中药活性成分的临床应用颇受关注。中药在临床配伍应用中遵循传统中医理论,因此不同中药所含的活性成分也可能具有不同程度的协同和拮抗作用。与中药七情相同,其所含的几种活性成分之间的相互作用也可能会或多或少地影响其他活性成分的吸收、代谢和疗效。因此未来需要在活性成分的协同和拮抗作用方面开展相关研究。由于疾病的复杂性及病人基础疾病的不同,药物给药的时间、频次和剂量也需要进一步研究验证。同

时,大多数中药活性成分治疗 IHD 的研究是在细胞和动物实验中进行的,仅有很少一部分有临床研究数据。故而更好地了解 IHD 的病理学及中药的药理学作用更有助于未来对这些药物及其靶标进行大规模临床研究。通过大规模的临床试验,以确保中药活性成分的临床疗效和安全性。尽管目前在临床上中药活性成分治疗 IHD 时依然处于辅助地位的预防治疗,但由于中药活性成分的多级、多通道和多靶点优势可有效降低单链作用的副作用,尤其是在改善血管内皮状态、调节炎症反应、抑制氧化应激、参与细胞自噬与凋亡上有极大的开发前景,临床应用潜力很大,值得更多学者投入精力开展研究,以便促进医疗事业的发展,并为中医药的创新和中医医学理论的发展奠定基础。

参考文献

- [1] SCHIRONE L, FORTE M, D'AMBROSIO L, et al. An overview of the molecular mechanisms associated with myocardial ischemic injury: state of the art and translational perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11(7):1165.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6):553-578.
- [3] MADONNA R, VAN LAAKE LW, BOTKER HE, et al. ESC working group on cellular biology of the heart: position paper for cardiovascular research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3):488-500.
- [4] MÜNZEL T, CAMICI GG, MAACK C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):212-229.
- [5] CHEN MH, FU QM. The roles of AMPK in revascularization [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 4028635. DOI: 10.1155/2020/4028635.
- [6] FENG L, REN J, LI Y, et al. Resveratrol protects against isoproterenol induced myocardial infarction in rats through VEGF-B/AMPK/eNOS/NO signalling pathway [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(1):82-93.
- [7] LU ML, WANG J, SUN Y, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates mechanical stress-induced cardiac injury via calcium sensing receptor-related pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6):683-694.
- [8] JIANG L, YIN X, CHEN YH, et al. Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1703-1720.
- [9] FAN HJ, TAN ZB, WU YT, et al. The role of ginsenoside Rb1, a potential natural glutathione reductase agonist, in preventing oxidative stress-induced apoptosis of H9C2 cells [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2):258-266.
- [10] CHEN S, LI X, WANG Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3633-3641.

- [11] CHU SF, ZHANG Z, ZHOU X, et al. Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion-induced neuronal injury through miR-144/Nrf2/ARE pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1):13-25.
- [12] LI Q, XIANG Y, CHEN Y, et al. Ginsenoside Rg1 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via activation of Nrf2/HO-1 signaling and inhibition of JNK [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1):21-37.
- [13] SHI Y, KONG X, YIN H, et al. Effect of hawthorn leaf flavonoids in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in rats [J]. *Pathobiology*, 2019, 86(2/3):102-110.
- [14] 孙涛, 邓婷, 秦涛, 等. 山楂叶黄酮通过 Nrf-2/ARE 信号通路对 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞氧化应激损伤的保护作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4):47-55.
- [15] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136:27-41.
- [16] LI XL, FAN JP, LIU JX, et al. Salvianolic acid A protects neonatal cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation-induced injury by preserving mitochondrial function and activating Akt/GSK-3 β signals [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(1):23-30.
- [17] SHI Y, YAN W, LIN Q, et al. Icariin influences cardiac remodeling following myocardial infarction by regulating the CD147/MMP-9 pathway [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6):2371-2385.
- [18] DING SK, WANG LX, GUO LS, et al. Syringic acid inhibits apoptosis pathways via downregulation of p38MAPK and JNK signaling pathways in H9c2 cardiomyocytes following hypoxia/reoxygenation injury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):2290-2294.
- [19] MEI Y, THOMPSON MD, COHEN RA, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2):243-251.
- [20] DUAN W, SUN Q, WU X, et al. Cervical vagus nerve stimulation improves neurologic outcome after cardiac arrest in mice by attenuating oxidative stress and excessive autophagy [J]. *Neuro-modulation*, 2022, 25(3):414-423.
- [21] 施晓倩, 宋正阳, 田云娜, 等. 三七总皂苷通过 AMPK 通路对 PSMCs 自噬的影响 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(3):429-436.
- [22] 何克, 孙官军, 彭旭, 等. 间歇性低氧预适应对力竭运动大鼠心肌自噬蛋白表达及相关通路的影响 [J]. *心脏杂志*, 2022, 34(5):502-509.
- [23] MAO S, WANG L, ZHAO XJ, et al. Efficacy of sodium tanshinone II A sulfonate in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: results from a multicentre, controlled, randomized trial [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(2):321-329.
- [24] 于佳慧, 王玲燕, 李妍妍, 等. 丹参酮 II A 抑制过度自噬减轻心肌细胞缺氧/复氧损伤 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5):1689-1694.
- [25] 张明烁, 王均琪, 王思琦, 等. 以荜茇苷为关键成分的组合药物设计及其抗心肌缺氧/复氧损伤机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10):756.
- [26] 吴有熹, 徐俊, 刘立亚, 等. PI3K-Akt-mTOR 信号通路介导的细胞自噬在荜茇苷抗大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1):20-24.
- [27] HUANG Z, HAN Z, YE B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762:1-10.
- [28] JIA Z, LIN L, HUANG S, ZHU Z, et al. Inhibition of autophagy by berberine enhances the survival of H9c2 myocytes following hypoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1677-1684.
- [29] ZHUANG R, FEINBERG MW. Regulatory T cells in ischemic cardiovascular injury and repair [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 147:1-11.
- [30] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89.
- [31] LIU SF, WANG YR, SHEN YC, et al. A randomized, double-blind clinical study of the effects of Ankascin 568 plus on blood lipid regulation [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1):393-400.
- [32] 邵静, 吴欢. 消溶稳斑方对冠脉微循环障碍患者血管内皮功能及炎症因子的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(4):910-912.
- [33] LI X, SU C, JIANG Z, et al. Berberine attenuates choline-induced atherosclerosis by inhibiting trimethylamine and trimethylamine-N-oxide production via manipulating the gut microbiome [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1):36.
- [34] WU M, YANG SJ, WANG SZ, et al. Effect of berberine on atherosclerosis and gut microbiota modulation and their correlation in high-fat diet-fed ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:223.
- [35] 陈莉, 范晓迪, 白瑞娜, 等. 芍药苷配伍小檗碱对 TNF- α 诱导人脐静脉内皮细胞 NF- κ B/YY1 信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(1):72-78.
- [36] ZHOU P, ZHANG X, GUO M, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates CKD-associated vascular calcification by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10):7088-7098.
- [37] 朱志扬, 葛然, 杨露露. 人参皂苷 Rb1 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路保护脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7):823-826.
- [38] LI CY, YANG P, JIANG YL, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion injury through mTOR signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109913. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109913.
- [39] 崔梁瑜, 马静, 张学学, 等. 黄芩甲苷对射血分数保留型心力衰竭大鼠心脏功能保护及心肌微血管炎症因子的影响 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(1):53-57.
- [40] SUI YB, WANG Y, LIU L, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure by promoting angiogenesis through the JAK-STAT3 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):48-54.
- [41] YANG P, ZHOU YP, XIA Q, et al. Astragaloside IV regulates the PI3K/Akt/HO-1 signaling pathway and inhibits H9c2 cardiomyocyte injury induced by hypoxia-reoxygenation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(5):721-727.

(收稿日期:2022-06-24,修回日期:2022-07-26)