

抗心力衰竭中药活性成分的药效基础及作用机制研究[△]

戢艳琼^{1,2*}, 罗娟¹, 路玲莉¹, 张秋芳^{1#}(1.湖北医药学院药理教研室/武当特色中药研究湖北省重点实验室,湖北十堰 442000;2.湖北医药学院太和医院心血管内科,湖北十堰 442000)

中图分类号 R541;R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0427-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.29

摘要 目的:了解抗心力衰竭中药活性成分的药效基础及其作用机制,为促进中药活性成分的合理利用及开发提供参考。方法:以“中药活性成分”“心力衰竭”“作用机制”“心功能”“心肌重构”“Chinese medicine”“Heart failure”“Component”“Heart function”“Remodelling”等为关键词,组合查询2010年1月—2018年9月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对抗心力衰竭中药活性成分的药效基础及其作用机制进行总结和论述。结果与结论:共检索到相关文献389篇,其中有效文献61篇。抗心力衰竭的中药活性成分有黄酮类(葛根素、淫羊藿苷、木犀草素等)、皂苷类(人参皂苷、三七总皂苷、黄芪甲苷等)、酚酸类(丹酚酸A、丹酚酸B、姜黄素等)、生物碱类(小檗碱、川芎嗪等)、多糖类(黄芪多糖、枸杞多糖等)等,其作用机制包括减少心肌纤维化、抑制心肌肥大、促进血管内皮细胞再生、改善心肌组织微循环、抑制心肌细胞凋亡、改善心肌重构、抑制内质网应激、保护心肌收缩功能、减弱心肌损伤等;目前,抗心力衰竭的中药活性成分在应用上存在体内吸收率不高、血药浓度过低的局限性,研究者应利用现代技术优化中药活性成分的药效结构,并深入研究其作用机制,将有利于中药活性成分的合理利用与研发。

关键词 中药活性成分;心力衰竭;药效基础;作用机制

心力衰竭可引起患者在休息或应激状态下心输出量减少和心内压增高,是很多心血管疾病不可避免的结局,严重影响患者的生活质量^[1]。目前,对心力衰竭的治疗从早期改变血流动力学的方式转变为针对心肌重构

和神经内分泌的治疗模式,联合血管紧张素转化酶抑制剂、利尿药、周围血管扩张药、强心药及抑制心肌纤维化的药物进行系统规范治疗后,其发病率与病死率均有所下降^[2]。尽管如此,心力衰竭患者年平均存活率仍仅为

(5):590-596.

[16] ITO S, BLAJCHMAN A, STEPHENSON M. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168(5):1393-399.

[17] HALE TW. *Medications & mothers' milk: 17th*[M]. New York: Springer Publishing Co Inc, 2017:476.

[18] RICHARD KM. *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*[M]. 3rd edition. London: Academic Press, 2015:655-656.

[19] AAP. The transfer of drugs and other chemicals into human milk[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3):776-789.

[20] 冀连梅. 冀连梅谈:中国人应该这样用药(图解母婴版)[M]. 南京:江苏凤凰科学技术出版社, 2016:35-37.

[21] 国家食品药品监督管理总局. 关于修订利巴韦林颗粒剂说明书的通知[EB/OL]. (2006-02-21)[2018-03-10].

<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1706/226085.html>.

[22] EICHENBERGER PM, LAMPERT ML, KAHMANN IV, et al. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system[J]. *Pharm World Sci*, 2010, 32(3):362-372.

[23] PAULINO EI, BOUVY ML, GASTELURRUTIA MA, et al. Drug related problems identified by european community pharmacists in patients discharged from hospital[J]. *Pharm World Sci*, 2004, 26(6):353-360.

[24] GRANAS AG, BERG C, HJELLVIK V, et al. Evaluating categorisation and clinical relevance of drug-related problems in medication reviews[J]. *Pharm World Sci*, 2010, 32(3):394-403.

[25] STAFFORD AC, TENNI PC, PETERSON GM, et al. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists[J]. *Pharm World Sci*, 2009, 31(2):216-223.

[26] 苏琼华, 秦玉花. 浅谈药学服务中的人文关怀[J]. *中国药房*, 2010, 21(5):470-472.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81641140);湖北省知识创新专项(自然科学基金)项目(No.2018CFB522);湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(No.WJ2017M214)

* 讲师。研究方向:心血管药理。E-mail:2812878067@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:心血管药理。E-mail:zqf112000@163.com

(收稿日期:2018-09-19 修回日期:2018-11-06)

(编辑:刘 萍)

35%左右^[3],且长期使用现有药物治疗存在着诸多不良反应,如水电解质紊乱、内分泌紊乱等,导致其应用在一定程度上受到限制^[4]。相关研究表明,中药治疗心力衰竭的毒副作用较小,具有广泛的临床应用前景^[3,5-6]。因此,笔者以“中药活性成分”“心力衰竭”“作用机制”“心功能”“心肌重构”“Chinese medicine”“Heart failure”“Component”“Heart function”“Remodelling”等为关键词,组合查询2010年1月—2018年9月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献389篇,其中有效文献61篇。现对抗心力衰竭中药活性成分的药效基础及其作用机制进行综述,以期对中药活性成分的合理利用及开发提供参考。

1 抗心力衰竭的中药黄酮类活性成分

1.1 葛根素

相关研究发现^[7],葛根素可通过抑制钠离子通道和L-型钙离子通道、活化线粒体腺苷三磷酸(ATP)敏感型钾离子通道减少豚鼠和大鼠的心肌缺血及心律失常,保护心肌细胞。在腹主动脉缩窄术复制的心肌肥大大鼠模型中发现,葛根素可通过上调核因子E2相关因子2(Nrf2),下调Kelch样环氧丙烷相关蛋白1(Keap1)及其下游的血红素氧合酶和谷胱甘肽S-转移酶等减少心肌纤维化^[8];在血管紧张素II诱导的心肌肥大大鼠模型中发现,葛根素可通过调节细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和核因子 κ B(NF- κ B)通路抑制心肌肥大^[9-11];在缺血性心力衰竭大鼠模型中发现,葛根素可显著促进血管内皮细胞生成,改善心肌组织的微循环^[12]。

1.2 淫羊藿苷

相关研究发现^[13-14],淫羊藿苷可通过抑制基质金属蛋白酶2/9的活性减少胶原蛋白新生成,抑制心肌细胞的凋亡,从而改善充血性心力衰竭模型大鼠左心室功能障碍和心室重构。本课题组前期研究发现,淫羊藿苷可显著抑制内质网应激(ERS)诱导剂衣霉素诱导的大鼠心肌细胞的凋亡,其作用机制主要包括通过抑制葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、GRP94和C/EBP同源蛋白(CHOP)等内质网应激相关蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的活性,减少活性氧(ROS)的产生,降低线粒体膜电位,从而减轻内质网应激过度导致的心肌细胞损伤^[15]。

1.3 木犀草素

相关研究发现^[16],木犀草素可显著改善心肌梗死模型大鼠的心脏功能,降低心肌梗死后心肌酶和炎症标志物的释放,上调自噬并改善线粒体的生物合成。在糖尿病伴心功能异常模型大鼠中,木犀草素可减少心肌氧化

应激并增强心功能^[17]。在其他心力衰竭模型大鼠中还发现,木犀草素可促进肌浆网钙ATP酶2 α (SERCA2 α)的表达,改善心肌收缩与舒张功能^[18]。

2 抗心力衰竭的中药皂苷类活性成分

2.1 人参皂苷

相关研究发现^[19-21],人参皂苷Rb₁可增加心力衰竭模型大鼠的左心室收缩压(LVSP)和左室内压最大上升和下降速率($\pm dp/dt_{max}$),降低左心室舒张末期压力(LVEDP)及心肌间质胶原的含量,并减轻心室重构;其改善心力衰竭的作用机制可能与抑制细胞骨架重组蛋白(Rho蛋白激酶)和磷脂酰肌醇3-激酶/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/mTOR)活性等有关。在缺血再灌注(I/R)心肌损伤模型大鼠中发现,人参皂苷Re可增加心肌细胞的存活率,保护心肌的收缩功能,其作用机制可能是通过上调Nrf2、谷胱甘肽半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)和调节亚基(GCLM)的表达减弱心肌损伤^[22]。另有相关研究发现,给缺血性心肌损伤大鼠模型注射益气复脉注射液(主要成分为人参皂苷Re),可降低其血清中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐激酶(CK)、心肌羟脯氨酸的含量,并改善模型大鼠的左心室功能^[23]。

2.2 三七总皂苷

在I/R心肌损伤模型大鼠中发现,三七总皂苷可通过抑制氧化应激和内质网应激相关酶的凋亡保护其心肌功能^[24];在异丙肾上腺素诱导的心肌损伤模型小鼠中发现,三七总皂苷可增加抗纤维化微小RNA(microRNA)表达,减少胶原蛋白1a1、胶原蛋白1a2、胶原蛋白3a1的表达等,从而减少心肌纤维化^[25]。孙红丹等^[26]发现三七总皂苷与丹皮酚联用,可抑制血管紧张素II诱导的心肌成纤维细胞的生长。

2.3 黄芪甲苷

Ji Y等^[27]向心力衰竭模型大鼠连续灌胃黄芪甲苷4周后发现,大鼠心房早期与晚期充盈峰速度比(E/A)和 $-dp/dt$ 显著增加,蛋白激酶C α (PKC α)和钙离子敏感受体的表达升高,并恢复SERCA2 α 的活性,表明黄芪甲苷可通过恢复钙稳态而促进心脏舒张功能的恢复。Dong Z等^[28]研究发现,黄芪甲苷不仅能改善慢性心力衰竭模型大鼠心功能与心肌重构,增加过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)及PPAR α 靶点基因的表达,促进脂肪酶 β 氧化酶活性的恢复,还可改善线粒体的功能,增加ATP的产生。黄芪甲苷可以通过抑制炎症小体NLRP3、白细胞介素18(IL-18)及IL-6的表达,减少原代心肌细胞的纤维化,从而保护脂多糖(LPS)诱导的心肌损伤模型大鼠^[29-30]。在另外一项研究中也发现^[31],黄芪甲苷可通过抑制Toll样受体4(TLR4)途径,保护大鼠I/R心肌损伤。

3 抗心力衰竭的中药酚酸类活性成分

3.1 丹酚酸 A

丹酚酸 A (Salvianolic acid A, SAA) 主要来源于丹参, 是水溶性物质, 具有抗炎、抗氧化等作用, 可以保护 I/R 损伤的心肌细胞^[32-33]。相关研究表明^[34], SAA 可降低心肌细胞 LDH 的表达, 抑制细胞凋亡, 减少心肌梗死面积 (MIA), 并通过抑制双特异性磷酸酶 2 (DUSP2) 介导的 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 去磷酸化和激活 DUSP4/16 介导的 ERK1/2 磷酸化来发挥对 I/R 损伤的保护作用。SAA 可增强线粒体的膜稳定性, 并上调 PPAR 协同刺激因子 1 α (PGC-1 α) 促进线粒体的生物合成, 从而减轻急性淋巴细胞白血病药物 (如三氧化二砷、阿霉素) 引起的心脏毒性^[35]。张雪等^[36]采用多靶点药动学-药效学 (PK-PD) 结合模型整体评价 SAA 对缺血性心力衰竭模型大鼠的作用, 结果发现连续灌胃 4 周后, SAA 可改善脑钠肽 (BNP)、丙二醛、血管紧张素等指标, 从而保护缺血性心力衰竭。另有研究表明^[37], SAA 可通过抑制基质金属蛋白酶的活性、心肌成纤维细胞的迁移和分化及细胞内黏附因子和 IL-6 的分泌, 从而抑制自发性高血压大鼠的心肌纤维化, 并减轻心肌细胞的重构。

3.2 丹酚酸 B

有研究发现^[38], 丹酚酸 B (Salvianolic acid B, SAB) 可抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 途径, 保护心肌组织线粒体和细胞核的完整性, 还可以促进骨髓间充质干细胞向心肌细胞转化。在心力衰竭模型大鼠中发现, SAB 可抑制 ERK1/2 的 Thr202/Tyr204 位点的磷酸化和锌指转录因子 GATA4、BNP 的表达, 从而显著改善心力衰竭模型大鼠的心功能和心肌重构^[39]。

3.3 姜黄素

姜黄素具有抗氧化应激、抗炎、减轻心肌细胞纤维化及抑制心肌细胞凋亡的作用^[40-41]。在心肌梗死模型小鼠中发现, 姜黄素可下调心肌梗死后沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的表达, 推测 SIRT1 的激活可能是姜黄素介导心肌保护作用的靶点^[42]; 在慢性心力衰竭家兔模型中发现, 连续灌胃姜黄素 10 周, 可增加家兔左室射血分数 (LVEF)、左室壁缩短分数等心功能指标, 并减少其心肌纤维化和心肌肥大, 其作用机制可能与上调细胞增殖的负性调控因子相关蛋白 3 (DDK3) 的表达, 并降低其下游 p38、JNK 及凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 的表达有关^[43]。

4 抗心力衰竭的中药生物碱类活性成分

4.1 小檗碱

小檗碱又被称作为黄连素, 是从中药黄连中分离出的异喹啉类生物碱, 常被作为抗菌药而用于治疗胃肠道感染, 对心血管疾病也具有治疗作用^[44]。小檗碱可以活化腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶/

蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶 (PI3K-Akt-eNOS) 信号通路, 发挥抗心肌细胞凋亡作用, 从而改善 I/R 心肌损伤^[45]。小檗碱也可以通过调节 Notch 同型物 1/Hes1-10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因/蛋白激酶 B (Notch1/Hes1-PTEN/Akt) 信号通路来减轻 I/R 心肌损伤^[46]。在心肌梗死模型小鼠中发现, 小檗碱可促进自噬, 减弱心肌梗死后左心室重构和心脏功能障碍, 其潜在的作用机制可能是通过抑制 p38MAPK 信号通路和活化磷酸 Akt 信号通路的传导途径来增强自噬^[47]。

4.2 川芎嗪

川芎嗪, 化合物名称为 2,3,5,6-四甲基吡嗪, 来自中药川芎, 具有抗血小板聚集、抗心肌损伤、改善微循环、阻断钙通道的作用^[48]。在 I/R 心肌损伤大鼠模型中发现, 川芎嗪可通过 PI3K/Akt 途径发挥抗心肌细胞凋亡的作用, 并可增加一氧化氮合酶 (eNOS) 的磷酸化, 促进一氧化氮 (NO) 的产生, 从而改善模型大鼠的心功能^[49]。在异丙肾上腺素诱导的新生大鼠心肌肥大模型中发现, 川芎嗪也可通过降低钙调磷酸酶的表达, 改善新生大鼠心肌肥大^[50]。

5 抗心力衰竭的中药多糖类活性成分

5.1 黄芪多糖

黄芪多糖 (Astragalus polysaccharin, APS) 可增加血浆和组织中环磷酸腺苷 (cGMP) 和环磷酸鸟苷 (cAMP) 水平, 促进免疫应答, 具有抗炎、抗氧化、保护血管的作用^[51]。在异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的心肌肥大模型大鼠中发现, 黄芪多糖可通过调节肿瘤坏死因子- α /PPAR γ 共激活因子 1 α (TNF- β /PGC-1 α) 信号传导途径, 减弱模型大鼠的心肌肥大, 也可以通过抑制 Ca²⁺ 介导的钙调神经磷酸酶/核因子激活 T 细胞 C3 (NFATC3) 和钙调蛋白激酶 II (CaMK II) 活性来发挥其抗心肌肥大的作用^[52-53]。在自发性高血压大鼠及阿霉素诱导的心力衰竭模型大鼠中发现, 黄芪多糖可上调抗凋亡基因和抗心肌纤维化蛋白 PPAR- γ 的表达, 下调转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的表达, 从而改善大鼠的心力衰竭^[54-55]。

5.2 枸杞多糖

枸杞多糖主要来自于中药枸杞, 相关研究发现^[56], 枸杞多糖可以通过显著降低 I/R 心肌损伤大鼠 LDH 及心肌促凋亡基因 Bax 的表达, 增加 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性, 减少大鼠心肌细胞凋亡。在异丙肾上腺素诱导的心力衰竭大鼠模型中发现, 枸杞多糖灌胃 30 d 后, 可显著降低血清中心肌损伤标志酶心肌钙蛋白 (cTn-1) 的表达, 改善大鼠心室收缩与舒张功能^[57]。相关研究发现^[58], microRNA-1 与心功能及心力衰竭密切相关, microRNA-1 过表达可使心脏收缩与舒张功能受损, 心脏结构改变, 从而使心脏疾病进展为心力衰竭; 而枸

杞多糖可抑制 microRNA-1 的表达,改善因 microRNA-1 过表达导致的大鼠心功能与心肌重构。

6 抗心力衰竭的其他中药活性成分

五味子是一种传统中药,近年来,五味子活性成分在治疗心血管疾病如高血压、心肌梗死等方面显示出潜在的药用价值^[59]。相关研究发现^[60],五味子乙素可通过降低促凋亡基因 Bax 的表达,下调凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 的活性,上调淋巴瘤细胞瘤 2(Bcl-2) 基因的活性,发挥抗心肌细胞凋亡作用;五味子乙素还可降低心肌梗死后的死亡率,延缓心肌梗死后心肌重构的进展,改善其心功能指标。

银杏叶活性成分具有提高血管舒缩功能、降低血细胞对内皮细胞的黏附作用、抑制血小板活化、降低血脂水平、保护缺血心肌的作用;银杏叶活性成分一方面可上调胆碱能受体 M2 表达,下调肾上腺素能受体 β_1 表达,减少 eNOS 损伤及病理性心肌重构,从而促进大鼠心力衰竭心功能的改善;另外一方面,还可恢复脂肪酸代谢、神经鞘脂代谢、磷脂和甘油酯代谢、氨基酸代谢,从而改善能量代谢,实现对心肌缺血的保护作用^[61]。

7 结语

中药有效活性成分可通过减少心肌纤维化、抑制心肌肥大、促进血管内皮细胞再生、改善心肌组织微循环、抑制心肌细胞凋亡、改善心肌重构、抑制内质网应激、保护心肌收缩功能、减弱心肌损伤等多种作用机制实现对心力衰竭的改善作用,且对多种心血管疾病具有干预作用,从而减少或延缓其进展为心力衰竭的进程。中药活性成分用于治疗心力衰竭具有广阔的前景,但也有不可忽视的应用局限性,如部分中药活性成分在动物体内的吸收率不高,使得血药浓度过低而作用效果不明显;部分中药活性成分复杂,作用机制不明确,相关药理作用研究只停留在动物实验阶段,缺少临床应用;因此,深入研究抗心力衰竭中药活性成分的作用靶点及作用机制,优化中药活性成分的药效结构,改变载药方式等,将为研发更加安全、有效的治疗心力衰竭的新型药物提供新方向与新思路。

参考文献

[1] FONSECA C, MAGGIONI AP, MARQUES F, et al. A systematic review of in hospital worsening heart failure as an endpoint in clinical investigations of therapy for acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.023.

[2] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the

heart failure society of America[J]. *Circulation*, 2017, 136(6):e137-e161.

- [3] BLEUMINK GS, KNETSCH AM, STURKENBOOM MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure the rotterdam study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(18):1614-1619.
- [4] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2016, 69(12):1167.
- [5] FAN DC, QI JY, ZHANG MZ. Insights of Chinese medicine on ventricular remodeling: multiple-targets, individualized-treatment[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(9):643-647.
- [6] HAO P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: evidence and potential mechanisms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24):2952-2966.
- [7] GAO Q, PAN HY, QIU S, et al. Atractyloside and 5-hydroxydecanoate block the protective effect of puerarin in isolated rat heart[J]. *Life Sci*, 2006, 79(3):217-224.
- [8] ZHAO G, HOU N, CAI SA, et al. Contributions of nrf2 to puerarin prevent cardiac hypertrophy and its metabolic enzymes expression in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018. DOI: 10.1124/jpet.118.248369.
- [9] YUAN Y, ZONG J, ZHOU H, et al. Puerarin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *J Cardiol*, 2014, 63(1):73-81.
- [10] LIU B, ZHAO C, LI H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1):233-240.
- [11] LIU B, WU Z, LI Y, et al. Puerarin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through activation of autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3):908-915.
- [12] HE H, SHI M, YANG J, et al. The correlation between angiogenesis and abnormal expression of SERCA2a, phospholamban and the endothelin pathway in heart failure, and improvement by puerarin[J]. *Phytother Res*, 2008, 22(7):948-956.
- [13] SONG YH, CAI H, GU N, et al. Icariin attenuates cardiac remodelling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4):541-549.
- [14] ZHOU H, YUAN Y, LIU Y, et al. Icariin protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide induced injury

- via inhibition of the reactive oxygen species dependent c-Jun terminal kinases/nuclear factor-kappaB pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4327-4332.
- [15] ZHANG Q, LI H, WANG S, et al. Icariin protects rat cardiac H9c2 cells from apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):17845-17860.
- [16] HU J, MAN W, SHEN M, et al. Luteolin alleviates post-infarction cardiac dysfunction by up-regulating autophagy through Mst1 inhibition[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1):147-156.
- [17] LUO Y, SHANG P, LI D. Luteolin: a flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2017.DOI: 10.3389/fphar.2017.00692.
- [18] NAI C, XUAN H, ZHANG Y, et al. Luteolin exerts cardio-protective effects through improving sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase activity in rats during ischemia/reperfusion in vivo[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015.DOI:10.1155/2015/365854.
- [19] ZHENG X, WANG S, ZOU X, et al. Ginsenoside Rb1 improves cardiac function and remodeling in heart failure[J]. *Exp Anim*, 2017, 66(3):217-228.
- [20] YANG T, MIAO Y, ZHANG T, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits autophagy through regulation of Rho/ROCK and PI3K/mTOR pathways in a pressure-overload heart failure rat model[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(6):830-838.
- [21] XIE JT, SHAO ZH, VANDEN HOEK TL, et al. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 532(3):201-207.
- [22] WANG QW, YU XF, XU HL, et al. Ginsenoside Re attenuates isoproterenol-induced myocardial injury in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018.DOI: 10.1155/2018/8637134.
- [23] ZHENG HR, CHU Y, ZHOU DZ, et al. Integrated pharmacokinetics of ginsenosides after intravenous administration of YiQiFuMai powder injection in rats with chronic heart failure by UPLC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017.DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.10.056.
- [24] YU Y, SUN G, LUO Y, et al. Cardioprotective effects of notoginsenoside R1 against ischemia/reperfusion injuries by regulating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress related signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2016.DOI: 10.1038/srep21730.
- [25] LIU L, NING B, CUI J, et al. MiR-29c is implicated in the cardioprotective activity of panax notoginseng saponins against isoproterenol-induced myocardial fibrogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017.DOI:10.1016/j.jep.2016.12.036.
- [26] 孙红丹, 聂丹, 龚明玉, 等. 丹皮酚与三七皂苷配伍应用对血管紧张素 II 诱导增殖的心脏成纤维细胞 I 型和 III 型胶原蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(9):122-126.
- [27] JI Y, WANG T, ZHANG X, et al. Astragalosides increase the cardiac diastolic function and regulate the "calcium sensing receptor-protein kinase c-protein phosphatase 1" pathway in rats with heart failure[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018.DOI:10.1016/j.biopha.2018.04.111.
- [28] DONG Z, ZHAO P, XU M, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR alpha to switch glycolysis to fatty acid beta-oxidation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2691.
- [29] WANG SG, XU Y, XIE H, et al. Astragaloside IV prevents lipopolysaccharide induced injury in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(2):127-132.
- [30] WAN Y, XU L, WANG Y, et al. Preventive effects of astragaloside IV and its active sapogenin cycloastragenol on cardiac fibrosis of mice by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018.DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.016.
- [31] LU M, TANG F, ZHANG J, et al. Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4):599-606.
- [32] QIAO Z, MA J, LIU H. Evaluation of the antioxidant potential of salvia miltiorrhiza ethanol extract in a rat model of ischemia-reperfusion injury[J]. *Molecules*, 2011, 16(12):10002-10012.
- [33] SONG Q, CHU X, ZHANG X, et al. Mechanisms underlying the cardioprotective effect of salvianic acid A against isoproterenol-induced myocardial ischemia injury in rats: possible involvement of L-type calcium channels and myocardial contractility[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016.DOI: 10.1016/j.jep.2016.05.038.
- [34] XU T, WU X, CHEN Q, et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid a on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102292.
- [35] ZHANG JY, WANG M, WANG RY, et al. Salvianolic acid A ameliorates arsenic trioxide-induced cardiotoxicity through decreasing cardiac mitochondrial injury and promotes its anticancer activity[J]. *Front Pharmacol*, 2018. DOI:10.3389/fphar.2018.00487.
- [36] 张雪, 王玉浩, 郑运思, 等. 基于多靶点 PK-PD 模型评价丹酚酸 A 对缺血性心衰的保护作用[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(5):587-594.

- [37] JIANG B, LI D, DENG Y, et al. Salvianolic acid A, a novel matrix metalloproteinase-9 inhibitor, prevents cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59621.
- [38] ZHANG X, ZOU L, LI J, et al. Salvianolic acid B and danshensu induce osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal stem cells by upregulating the nitric oxide pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):2779-2788.
- [39] YU J, CHEN R, TAN Y, et al. Salvianolic acid B alleviates heart failure by inactivating ERK1/2/GATA4 signaling pathway after pressure overload in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166560.
- [40] MENG Z, YU XH, CHEN J, et al. Curcumin attenuates cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats through PPAR-gamma activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(10):1247-1256.
- [41] WANG NP, WANG ZF, TOOTLE S, et al. Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(7):1550-1562.
- [42] XIAO J, SHENG X, ZHANG X, et al. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S104925.
- [43] CAO Q, ZHANG J, GAO L, et al. Dickkopf 3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):7249-7257.
- [44] 王小英, 林佳, 潘竞镛. 小檗碱及同系物抑制心肌肥厚和心室重构的药理作用[J]. *今日药学*, 2012, 22(1):46-50.
- [45] CHEN K, LI G, GENG F, et al. Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and PI3K-Akt signaling in diabetic rats[J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6):946-957.
- [46] YU L, LI F, ZHAO G, et al. Protective effect of berberine against myocardial ischemia reperfusion injury: role of Notch1/Hes1-PTEN/Akt signaling[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(6):796-810.
- [47] ZHU ML, YIN YL, PING S, et al. Berberine promotes ischemia-induced angiogenesis in mice heart via upregulation of microRNA-29b[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(7):672-679.
- [48] 钱超. 川芎嗪对心血管的药理作用[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(23):107-108.
- [49] LYU L, JIANG SS, XU J, et al. Protective effect of ligustrazine against myocardial ischaemia reperfusion in rats: the role of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(1):20-27.
- [50] JI XX, SONG XL, QIAN W, et al. Effects and mechanism of action of ligustrazine on isoprenaline-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3):1513-1518.
- [51] CHANG X, LU K, WANG L, et al. Astragalus polysaccharide protects diabetic cardiomyopathy by activating NRG1/ErbB pathway[J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2):149-156.
- [52] LUAN A, TANG F, YANG Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(3):1081-1090.
- [53] DAI H, JIA G, LIU X, et al. Astragalus polysaccharide inhibits isoprenaline-induced cardiac hypertrophy via suppressing Ca²⁺-mediated calcineurin/NFATc3 and CaMK II signaling cascades[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(1):263-271.
- [54] 关鹏, 徐丙元, 李亚青, 等. 黄芪多糖对阿霉素诱导的心力衰竭模型大鼠的保护作用[J]. *解剖学报*, 2013, 44(5):685-688.
- [55] 蒋征奎, 李晓, 田锋奇, 等. 黄芪多糖对自发性高血压大鼠心功能和心肌纤维化的影响及其机制研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(25):3505-3508.
- [56] HOU YM, WANG J, ZHANG XZ. Lycium barbarum polysaccharide exhibits cardioprotection in an experimental model of ischemia-reperfusion damage[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5):2653-2658.
- [57] 刘新岩, 郑萍, 闫琳, 等. 枸杞多糖对异丙肾上腺素致心力衰竭大鼠的保护作用及其机制[J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(7):601-604.
- [58] ZHANG R, XU Y, NIU H, et al. Lycium barbarum polysaccharides restore adverse structural remodelling and cardiac contractile dysfunction induced by overexpression of microRNA-1[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):4830-4839.
- [59] 张旻昱, 吴宏伟, 许利平, 等. 五味子及其活性成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(8):1536-1546.
- [60] PANG LZ, JU AC, ZHENG XJ, et al. YiQiFuMai powder injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.032.
- [61] WANG Z, ZHANG J, REN T, et al. Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of ginkgo biloba L. extract on myocardial ischemia in rats[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(6):621-631.

(收稿日期:2018-07-03 修回日期:2018-12-18)

(编辑:唐晓莲)