



## 天然药物及活性化合物治疗心衰的研究进展

吴欣怡, 万静静, 刘霞

### Research progress on natural medicines and active compounds in the treatment of heart failure

WU Xinyi, WAN Jingjing, LIU Xia

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202306013>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 临床药师对1例男性心衰患者乳腺增生的原因分析

Analysis of the causes of gynecomastia in a male patient with heart failure by clinical pharmacist

药学实践与服务. 2019, 37(5): 470-472 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.017

#### 多肽类化合物在颅脑创伤中的研究进展

Research progress of peptide compounds in traumatic brain injury

药学实践与服务. 2017, 35(6): 495-498,529 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.004

#### 赤芍的药理作用研究进展

Review of pharmacological effects of *Paeoniae Radix Rubra*

药学实践与服务. 2021, 39(2): 97-101 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006087

#### 茈满霉素类天然产物的研究进展

Research progress on indanomycin natural products

药学实践与服务. 2020, 38(3): 211-215, 226 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201910034

#### 新型氮唑类化合物的合成及抗真菌活性研究

Synthesis and antifungal activity of the novel azole compounds

药学实践与服务. 2017, 35(1): 22-25,59 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.006

#### 中药啤酒花药理作用的研究进展

Advances in pharmacological effects of Traditional Chinese Medicine hops

药学实践与服务. 2019, 37(1): 5-8,13 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.002



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 综述 ·

## 天然药物及活性化合物治疗心衰的研究进展

吴欣怡<sup>1,2</sup>, 万静静<sup>1</sup>, 刘霞<sup>1</sup> (1. 海军军医大学药理学系临床药理学教研室, 上海 200433; 2. 河南大学药学院, 河南 开封 475004)

**[摘要]** 心衰是各种心血管疾病的终末阶段,也是导致患者死亡的主要原因。长期以来,天然药物一直用于治疗心衰,且效果显著。对国家专利数据库中的中药复方专利数据进行数据挖掘,选出临床治疗心衰的常见中药,并对其含有的经典单一活性成分进行分析,为开发治疗心衰的天然药物提供理论依据。

**[关键词]** 心衰;天然药物;单体化合物;药理作用

**[文章编号]** 2097-2024(2024)03-0094-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202306013

## Research progress on natural medicines and active compounds in the treatment of heart failure

WU Xinyi<sup>1,2</sup>, WAN Jingjing<sup>1</sup>, LIU Xia<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China)

**[Abstract]** Heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases and a leading cause of death. For a long time, natural medicines have been used to treat heart failure (HF) with remarkable effects. In this paper, the Traditional Chinese Medicine compound patents in the national patent database were mined, common Traditional Chinese Medicines for the clinical treatment of HF were selected, and the single active ingredient contained in them was analyzed, which provided some valuable tips for the development of drugs for the treatment of heart failure.

**[Key words]** heart failure; natural medicine; monomer compounds; pharmacological action

### 1 抗心衰天然药物简介

心衰(HF)是一种复杂的临床综合征,因心脏结构或功能性疾病导致心室充盈或射血功能降低,并伴有全身健康受损和高病死率。全球有超过3 770万HF患者,近50%的HF患者在确诊5年内死亡,病死率超过了多种癌症。据美国心脏病协会(AHA)最新发布的数据显示,预计到2030年,HF发病率将进一步增加到46%<sup>[1]</sup>。

长期以来,天然中草药一直用于治疗HF且效果显著。天然药物及其活性化合物的多通路、多靶点的优势可避免当前西药疗法靶点单一引起的多种代偿性不良反应,以及药物代谢导致的药理作用减弱等问题<sup>[2]</sup>,特别是副作用也明显减少。中药治疗的副作用为4.08%,西药治疗的副作用为9.81%<sup>[3]</sup>。然而,由于中药成分复杂多样,其临床作用机制、药动学和治疗靶点尚未得到充分研究,且目前探索天然药物单一生物活性成分来治疗心

管疾病并验证其药理作用和治疗靶点也是一大研究热点。因此,本文对数据挖掘的前5名抗HF天然药物及其活性成分进行综述,旨在为进一步研究开发抗HF天然药物提供参考依据。

### 2 抗HF天然药物挖掘

为选出临床常用中药,我们对国家专利数据库中治疗HF的中药复方专利进行挖掘分析。登录国家知识产权局中国专利公布公告网站(中国专利公布公告 cnipa.gov.cn),在“中国专利公布公告”的“高级查询”界面勾选“发明公布”与“发明授权”,分别将“心力衰竭和中药”作为“名称”项目进行检索,检索时间为2023年2月。本研究纳入的116项中药复方专利中,中药复方组成的药物最多有50味中药,最少有2味中药,共有418味中药。运用频次统计分析发现,出现频次最高的药物是黄芪(55次)。频次≥10的中药见表1。

### 3 常见的抗HF天然药物及其活性成分

#### 3.1 黄芪

黄芪作为常用中药,记载具有滋补、保肝、利尿和祛痰的特性。截至2023年,已从黄芪中分离鉴

**[作者简介]** 吴欣怡,硕士研究生, Tel: 15565137323, Email: 2290451869@qq.com

**[通信作者]** 刘霞,教授,博士生导师,研究方向:心脑血管药理学, Email: lxfling@aliyun.com

表1 中国专利数据库中治疗HF的高频次中药

药名	频次	药名	频次	药名	频次
黄芪	55	白术	21	三七	12
丹参	40	当归	21	干姜	11
茯苓	40	麦冬	21	鸡血藤	11
附子	38	甘草	20	桃仁	11
人参	31	泽泻	19	猪苓	11
葶苈子	28	红参	16	红花	10
桂枝	28	党参	15	肉桂	10
川芎	23	五味子	15	益母草	10

定出 100 多种化合物,包括皂苷、黄酮、多糖和氨基酸等<sup>[4,5]</sup>,其中的皂苷、黄酮和多糖被认为是黄芪的主要生物活性成分。目前市场中流行的含黄芪类药物主要有黄芪生脉颗粒、益心通脉颗粒、脑心通脉胶囊等,黄芪注射液在临床上已被用于治疗病毒性心肌炎和心功能不全。现代药理学研究表明,黄芪具有改善心脏功能、促进血管生成<sup>[6]</sup>、降血糖、抗炎、调节免疫活性<sup>[7]</sup>等药理作用。

### 3.1.1 黄芪甲苷

心肌缺血再灌注损伤(MI/R)是心肌损伤(尤其是心肌梗死)中常见的病理生理学特征,在缺氧心脏组织中发生细胞损伤,并在恢复供氧后加重<sup>[8]</sup>。预给药黄芪甲苷(AS-IV)可显著降低 MI/R 大鼠模型中心肌梗死大小、肌酸激酶-MB(CK-MB)产生、血清心肌肌钙蛋白(cTnI)水平和心肌细胞凋亡。该机制涉及钙敏感受体(CaSR)表达的下调和 ERK1/2 磷酸化的上调<sup>[9]</sup>。血管生成涉及到细胞外基质重塑、内皮细胞增殖、迁移和组装成毛细血管结构的过程<sup>[10]</sup>。研究发现,在结扎左冠状动脉以诱导 HF 大鼠模型中,AS-IV 显著增加了缺血性心脏中的血管密度、CD31 和血管内皮生长因子(VEGF)表达,表明 AS-IV 可以通过促进血管生成来缓解 HF,这可能是通过 JAK-STAT 信号通路发挥心脏保护作用的<sup>[11]</sup>。NF- $\kappa$ B 是多种炎性细胞因子的常见转录因子,有研究报道,AS-IV 对炎症有很强的拮抗作用。在脂多糖(LPS)诱导的 HF 小鼠中,AS-IV 可使 NF- $\kappa$ B 信号传导失活并激活 PI3K/AKT 通路,导致血清炎症介质 TNF- $\alpha$ 、单核细胞化学引诱蛋白-1(MCP-1)、IL-6、IL-1 $\beta$  等显著降低,最终改善心脏功能<sup>[12]</sup>。

### 3.1.2 环黄芪醇

环黄芪醇(CAG)是 AS-IV 经历肠道细菌生物转化后的主要代谢物,并且比 AS-IV 更容易吸收以达到体循环<sup>[13]</sup>。研究表明,其具有抗炎、抗菌和抑

制纤维化的作用<sup>[14,15]</sup>。心脏纤维化是许多心血管疾病共同特征,NLRP3 炎症小体信号传导及其下游细胞因子反应在心脏纤维化中起重要作用<sup>[16]</sup>。有研究表明,在异丙肾上腺素(ISO)诱导的 HF 中,CAG 通过抑制 NLRP3 炎症小体表达,降低 NLRP3、IL-1 和 IL-18 的分泌,有效改善心脏纤维化<sup>[12]</sup>,从而发挥对心脏的保护作用。同时,在 ISO 诱导的大鼠 HF 模型中,环黄芪醇可通过下调 AKT1-RPS6KB1 信号通路,增强心肌细胞自噬,抑制基质金属蛋白酶(MMPs)表达,改善心脏重塑<sup>[17]</sup>。以上研究表明,环黄芪醇可能成为充血性心力衰竭患者的候选药物。

### 3.1.3 毛蕊异黄酮

毛蕊异黄酮(Calycosin)是黄芪中黄酮类化合物成分之一。研究证实,毛蕊异黄酮具有多种生物学效应,如抗氧化、抗凋亡、抗炎、促血管生成等<sup>[18]</sup>。毛蕊异黄酮能通过多种机制对不同原因造成的心肌细胞损伤发挥抗损伤作用。例如,毛蕊异黄酮及其衍生物可以显著降低丙二醛的水平,同时增加超氧化物歧化酶的水平,以保护心肌细胞免受氧化应激。在另一项研究中,首次证明毛蕊异黄酮通过调节自噬和抗 NLRP3 介导的焦亡抑制多柔比星诱导的心脏毒性来保护小鼠心肌细胞,从而减轻斑马鱼模型中阿霉素诱导的心脏毒性<sup>[19]</sup>。最近的研究表明,毛蕊异黄酮可以有效减轻异丙肾上腺素诱导的小鼠和大鼠心功能障碍,并通过抑制转化生长因子- $\beta$  受体信号通路(TGFBR1)抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的心脏成纤维(CFs)增殖和胶原蛋白沉积,减轻小鼠体内 MI 后的心肌纤维化和心功能障碍<sup>[20]</sup>。虽然目前针对毛蕊异黄酮对心血管的作用研究较多,但其作用机制还需要进一步系统研究。

### 3.2 茯苓

茯苓最早记载于中国古代医学杰作《神农本草经》中<sup>[21]</sup>,具有渗湿利水,益脾和胃,宁心安神的功效。在临床中,茯苓四逆汤、真武汤、桂枝茯苓丸常用于治疗慢性 HF。茯苓的化学成分主要为萜类、甾醇类、多糖类以及其他类化合物,其中研究最多的是三萜和多糖类化合物<sup>[22]</sup>。现代药理学研究表明,茯苓可有效提高心肌收缩力,具有利尿、抗氧化、抗炎等多种功效<sup>[23]</sup>。

#### 3.2.1 茯苓多糖

茯苓多糖(PCP)占干菌核重量的 70%~90%,具有抗炎、降血脂、抗肿瘤、抗衰老和抗氧化特性<sup>[21]</sup>。活性氧(ROS)在细胞稳态中起着关键作用。在心脏中,过量的 ROS 可导致适应不良心肌重塑和心

力衰竭的发生<sup>[24]</sup>。研究表明,在补充茯苓多糖 7 周后,小鼠的血清抗氧化酶(SOD、CAT、GPx)活性差异有统计学意义,显示茯苓多糖可显著增强血清抗氧化酶活性<sup>[25]</sup>,从而发挥对心脏的保护作用。同时,用茯苓多糖处理小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞,可发现细胞中的 NO 释放和细胞因子分泌增加,提示茯苓多糖可通过诱导 iNOS 基因表达刺激巨噬细胞产生 NO 发挥血管扩张和抗炎作用<sup>[26]</sup>,其机制与 NF- $\kappa$ B/Rel 通路有关。在与其他药物合用时,可发挥对 HF 的防治作用。

### 3.2.2 茯苓酸

茯苓酸(PA)是一种羊毛甾烷型三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等多种药理作用<sup>[27]</sup>。炎症是心血管疾病的病理基础,已有学者证明,茯苓酸可降低 LPS 诱导的炎症反应,减少 LPS 刺激下 H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> 细胞中 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达,并通过 H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> 细胞中的 ERK1/2 和 p38 途径抑制 LPS 诱导的心肌细胞炎症和细胞凋亡,从而发挥心脏的保护作用<sup>[28]</sup>。血脂异常会导致多种心血管疾病,研究表明,茯苓酸可诱导葡萄糖转运蛋白 4 型(GLUT4)表达,通过上调胰岛素非依赖性 AMPK 和胰岛素受体底物-1-PI3K-AKT 途径,刺激 GLUT4 从细胞内囊泡重新分布到质膜,并诱导甘油三酯积累<sup>[29]</sup>,从而发挥对血脂的正向调节作用。

## 3.3 附子

附子在分类学上属于毛茛科乌头属,《中华人民共和国药典》2020 年版(以下简称《中国药典》)收录的乌头类药材有川乌、制川乌、附子、草乌、制草乌、草乌叶等。目前上市的含附子类药物主要有参附注射液、芪苈强心胶囊等。其主要生物活性成分为总生物碱和多糖,但因多糖结构复杂、难以纯化,目前仅对粗多糖有相关药理研究。现代药理学研究表明,附子具有抑制心肌纤维化、细胞凋亡和自噬、改善线粒体能量代谢等功能,涉及 RAAS 系统、PI3K/AKT、JAK/STAT、AMPK/mTOR 等多条信号通路<sup>[30]</sup>。此外,乌头碱是附子的主要生物活性部分,具有治疗和毒性双重作用。

### 3.3.1 附子多糖

附子多糖(FPS)是一种水溶性多糖,具有抗氧化、抑制细胞凋亡和增强自噬活性的作用。在一项早期研究中,发现 FPS 不仅可以通过其抗氧化作用减少肝缺血再灌注损伤,而且在心肌细胞中也显示出相同的保护作用<sup>[31]</sup>。在体外心肌缺血再灌注损伤细胞模型中,FPS 通过增强锰超氧化物歧化酶(Mn SOD)活性和基因表达来抑制细胞凋亡,促进

抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,并清除线粒体产生的过量氧自由基<sup>[32]</sup>。深入研究表明,FPS 的抗氧化自由基生成作用可以拮抗钙过载,降低细胞内钙离子浓度,减少心肌细胞凋亡<sup>[31]</sup>。在其抗凋亡机制的研究中,发现 FPS 可以诱导信号转导器和转录因子-3(STAT3)激活剂的磷酸化,STAT3 是 JAK-STAT 通路的底物,可以促进 Bcl-2 表达,发挥心脏保护作用<sup>[33]</sup>。尽管 FPS 具有心脏保护作用,但有研究结果显示,FPS 和附子提取物的总生物碱相比,FPS 的治疗效果最弱,这表明生物碱成分在心脏保护作用中更为重要<sup>[34]</sup>。但这并不意味着 FPS 没有研究价值,与具有毒性作用的生物碱相比,FPS 没有明显的心脏和胚胎毒性,优于其他成分,更具有研发价值。

### 3.3.2 乌头碱

乌头碱是乌头属植物的主要毒性成分,也是一种重要的活性物质,具有强心作用,可用于治疗充血性心力衰竭、心源性休克等心血管疾病。在服用高浓度乌头碱类药物时,会导致严重的心脏和中枢系统的不良反应,其中,室性快速心律失常和心脏骤停是主要致死原因<sup>[35]</sup>。但是,在大鼠静脉注射极低剂量(0.01 mg/kg)的乌头碱时,可通过增加 LVSP、MBP 和 LVEDP 显著改善心功能<sup>[36]</sup>。一些学者认为,乌头碱可能与强心苷类似,是通过延长动作电位中 Na<sup>+</sup>内流而引起正性肌力作用。HF 患者口服乌头碱后,被血液吸收较少,与心肌细胞膜的亲和力较低,在心脏组织中的剂量远小于治疗窗口<sup>[37]</sup>。而乌头碱的强心作用也仅在相对较低的水平上被观察到,可能正是由于这一原因,高浓度乌头碱诱发的心律失常掩盖了低浓度的正性肌力作用。虽然乌头碱具有很强的毒性,但低剂量的乌头碱也常在医疗紧急情况下被用作强心药物,这些发现提示了虽然乌头碱存在毒性,但在强心和治疗心律失常方面依然具有很高的利用价值。

### 3.3.3 去甲乌药碱

去甲乌药碱是提取于附子的增强心脏功能的水溶性生物碱中主要生物活性成分,其强心作用主要表现为抗心脏肥大、抗纤维化、改善血流动力学和减少细胞凋亡。早期研究发现,在大鼠经历缺血再灌注损伤之前给予去甲乌药碱显著降低了细胞色素 C 的释放和半胱天冬酶-3(caspase-3)活性和 Bax 表达,并上调了 Bcl-2 表达。进一步的深入研究表明,去甲乌药碱通过激活  $\beta_2$ -肾上腺素能受体( $\beta_2$ -AR)来拮抗大鼠心肌细胞的细胞凋亡并防止缺血/再灌注诱导的心肌梗死,并发现  $\beta_2$ -AR/PI3K/AKT 级联的激活是其抗凋亡作用的关键途径<sup>[38]</sup>。

线粒体功能异常和细胞代谢紊乱影响心肌收缩功能障碍和左心室重塑<sup>[39]</sup>。LKB1/AMPK/Sirt1 是阿霉素诱导的心肌损伤的重要靶标。据报道,去甲乌药碱和 6-姜辣素的组合可促进 LKB1、AMPK $\alpha$ 1 和 Sirt1 的 mRNA 和蛋白质的表达,从而减轻心肌线粒体能量代谢的紊乱<sup>[40]</sup>。这提示去甲乌药碱作为一种低毒的化学成分可以进一步对其开发利用。

### 3.4 丹参

丹参为唇形科的丹参属,根据中医理论,丹参味苦、性微寒,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功效。目前,含丹参制剂已广泛应用于临床治疗。如复方丹参片用于治疗心绞痛引起的胸痛,冠心丹参胶囊、复方丹参滴丸对气滞血瘀型胸痹证有较好疗效。丹参的化学成分主要可分为二萜类和酚酸类两大类。现代药理学研究表明,丹参具有改善微循环、舒张冠状动脉血管、抑制血栓素形成、抑制血小板黏附和聚集、防止心肌缺血等作用<sup>[41]</sup>。

#### 3.4.1 丹参酮 II a

丹参酮 II a 是在心血管领域中研究最充分的生物活性成分之一,可以通过多种机制控制心血管疾病的发展,包括抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗血管生成<sup>[42]</sup>等。研究表明,丹参酮 II a 通过抑制 ERK 的活化来抑制血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖和迁移,同时激活 BKCa、AMPK 和 Nrf2 途径来减少斑块形成,降低心梗发病率<sup>[43]</sup>。心肌的缺血/再灌注(I/R)时触发 ROS 的突然增加,丹参酮 II a 抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,最终减弱炎症介质 MCP1、TGF- $\beta$ 1 和 TNF $\alpha$  的表达,并阻止巨噬细胞浸润到梗死的心肌中<sup>[44]</sup>。此外,丹参酮 II a 可减弱 NOD 样受体(NLR)家族的形成,该家族含有 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)炎症小体的 pyrin 结构域,该结构已被确定为 MI 炎症反应的介质<sup>[45]</sup>,并随后预防下游炎症级联和脂质代谢紊乱。

#### 3.4.2 隐丹参酮

隐丹参酮已被报道在体外和体内各种神经退行性疾病模型中均有神经保护作用,近来,在心血管疾病中的作用也得到了较高的认可。有研究表明,在主动脉结扎诱导的急性心肌梗死实验模型中,隐丹参酮剂量依赖性地改善了心肌组织排列紊乱和炎症细胞积聚<sup>[46]</sup>。在闭塞冠状动脉左前降支所致大鼠心肌 I/R 损伤模型中,隐丹参酮预处理可以抑制 TNF- $\alpha$  诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中黏附分子的表达,显著缩小梗死面积,改善心肌收缩功能障碍<sup>[47]</sup>。最近的一项研究表明,隐丹参酮

通过促进线粒体生物发生和 ATP 生成以及抑制自由基的产生来改善心肌细胞线粒体功能<sup>[48]</sup>,同时有学者研究了隐丹参酮抗心肌纤维化的作用。其机制主要与抑制 MMP-2 产生和 NADPH 氧化依赖的 ROS 产生有关<sup>[49]</sup>。这些观察可以部分解释隐丹参酮对心肌梗死和心肌 I/R 损伤的保护作用,但其治疗心脏病的机制还有待进一步阐明。

#### 3.4.3 丹酚酸 B

丹酚酸 B 为丹参提取物中主要的亲水成分,目前已有丹参多酚酸盐应用于临床。其可对心肌缺血损伤和病理性心脏重塑产生保护作用,主要包括减少相关炎症因子的表达,抑制细胞凋亡和减轻氧化应激。据报道,丹酚酸 B 通过缓解氧化应激、减少钙过载、改善内皮功能、稳定线粒体膜电位和上调 microRNA-30a 发挥对心肌 I/R 损伤的保护作用<sup>[50]</sup>。同时,丹酚酸 B 参与 PI3K/Akt 信号通路的激活并抑制 HMGB1 表达,从而改善心功能不全,减少心肌酶释放,减小梗死面积<sup>[51]</sup>。细胞间黏附减少会增加内皮通透性,一项研究表明,在 TNF- $\alpha$  减弱细胞连接蛋白(如 VE-cadherin 和  $\beta$ -catenin)的酪氨酸磷酸化时,丹酚酸 B 可减少 TNF- $\alpha$  介导的内皮细胞连接紊乱<sup>[52]</sup>。以上研究表明,丹酚酸 B 在心脏保护方面具有极大潜力。

### 3.5 人参

人参是五加科植物人参属的干燥根及根茎,应用历史悠久,具有回阳救逆、益气生津、补肾养血、安神明目之功效。在衰老、癌症、心血管系统疾病、糖尿病、免疫缺陷等方面都有广泛应用。其中含有的化学成分主要包括人参皂苷、多糖、多肽、糖缀合化合物和其他化合物等,在心血管疾病中发挥重要作用<sup>[53]</sup>。

#### 3.5.1 人参皂苷 Rb1

人参皂苷 Rb1 是从人参的根部提取的活性成分之一,具有广泛的心脏保护作用,其在减少心肌梗死面积、缓解心肌细胞水肿和抑制心脏毒性方面具有明显效果。人参皂苷 Rb1 对 I/R 诱导的心肌细胞损伤导致的细胞凋亡、氧化应激、炎症和能量代谢均有调节作用。采用小鼠 HF 模型对 Rb1 的心脏保护作用进行评价,结果显示,人参皂苷 Rb1 处理可显著降低乳酸脱氢酶(LDH)和 CK 水平,显著减少心脏梗死面积,这与激活 Akt,磷酸化 GSK-3 $\beta$  和抑制 mPTP 开放有关<sup>[54]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)信号通路相关蛋白家族参与细胞增殖、分化、凋亡、葡萄糖转运和其他细胞功能的调节。人参皂苷 Rb1 可以通过增加磷酸化蛋白激酶

B(Akt)的表达来激活 PI3Ks 信号通路,以减少细胞凋亡<sup>[53]</sup>。先前的一项研究表明,人参皂苷 Rb1 可以下调细胞凋亡相关蛋白 Bax 和 Bcl-2 的比例,以及裂解的 caspase-3 的表达。从而减少 I/R 引起的细胞凋亡,降低小鼠心肌损伤<sup>[54]</sup>。上述研究表明,人参皂苷 Rb1 在预防和治疗心肌 I/R 中的作用主要涉及通过增加 PI3K/Akt 信号传导和减少 caspase 家族等细胞凋亡相关因子来减少细胞凋亡,是一种潜在的能改善心肌微环境,发挥心肌保护作用的天然活性化合物。

### 3.5.2 人参多糖

人参多糖是人参的主要成分之一,由人参淀粉和人参果胶两部分组成,药理活性部分主要是人参果胶<sup>[56]</sup>,具有提高免疫力、抗肿瘤和降血糖<sup>[57-59]</sup>等药理作用,能有效减轻心室重构,对心肌的基本结构进行保护。已有实验证明,利用结扎大鼠腹主动脉 ACC 制备心肌肥厚模型,给予人参多糖可有效减轻 AAC 所致的心肌肥厚,显著降低模型组大鼠 LAC 和 FFA 生成量,改善心肌肥厚所致的 MMP 改变,减少线粒体能量代谢紊乱。人参多糖可能通过改善心肌能量 FFA 和 LAC 代谢和提高线粒体的活力抑制 AAC 所致的心肌肥厚。目前,人参多糖多关注于抗癌、肠道菌群和高血压等疾病,在心血管领域研究较少,亟待科研工作者的进一步研究。

## 4 结语与展望

天然药物是新药研究的源泉,全球天然药物市场处于蓬勃发展阶段,拥有巨大增长潜力。本文主要总结了从国家专利数据库中挖掘出的前 5 名抗 HF 天然药物及其活性成分,介绍了其功效、活性成分、药理作用等。相比于西药治疗效果单一、不良反应大、价格昂贵等缺点,天然药物具有治疗途径多样、不良反应小、价格便宜的优势。通过针对开发基于天然药物的新型抗 HF 药物,有望从根本上减少 HF 的发病率和病死率,提高 HF 患者的生活质量。但是基于天然产物研发的抗 HF 药物用于临床仍然面临很多挑战,例如,药物活性成分的筛选和分离困难,治疗 HF 时相关作用机制不明确,临床研究样本少等问题。综上,天然药物应用于 HF 的相关研究仍需加大力度,争取开发出更多的抗 HF 天然药物,以满足日益增长的 HF 患者的需求。

### 【参考文献】

- [1] XU L H, CHEN L Y, GU G Y, et al. Natural products from traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of heart failure: progress and perspectives[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(2): 60.
- [2] WANG A Z, ZHAO W, YAN K T, et al. Mechanisms and efficacy of traditional Chinese medicine in heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 810587.
- [3] FU S F, ZHANG J H, GAO X M, et al. Clinical practice of traditional Chinese medicines for chronic heart failure[J]. *Heart Asia*, 2010, 2(1): 24-27.
- [4] ZANG Y B, WAN J J, ZHANG Z, et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110012.
- [5] WANG Y, WANG Q Y, LI C, et al. A review of Chinese herbal medicine for the treatment of chronic heart failure[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(34): 5115-5124.
- [6] MA X, ZHANG K, LI H X, et al. Extracts from Astragalus membranaceus limit myocardial cell death and improve cardiac function in a rat model of myocardial ischemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 720-728.
- [7] ZHOU R J, CHEN H J, CHEN J P, et al. Extract from Astragalus membranaceus inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2018, 18(1): 83.
- [8] FRANK A, BONNEY M, BONNEY S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 16(3): 123-132.
- [9] YIN B, HOU X W, LU M L. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5): 599-607.
- [10] FISCHER P, HILFIKER-KLEINER D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(4): 279-297.
- [11] DENISE H K, PRAPHULLA S, GUNNAR K, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 145-155.
- [12] ZHAO P, WANG Y, ZENG S, et al. Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5): 428-433.
- [13] ZHOU R N, SONG Y L, RUAN J Q, et al. Pharmacokinetic evidence on the contribution of intestinal bacterial conversion to beneficial effects of astragaloside IV, a marker compound of astragali Radix, in traditional oral use of the herb[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(6): 586-597.
- [14] SUN C H, JIANG M M, ZHANG L, et al. Cycloastragenol mediates activation and proliferation suppression in concanavalin A-induced mouse lymphocyte pan-activation model[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(3): 131-139.
- [15] TAN S F, WANG G F, GUO Y P, et al. Preventive effects of a natural anti-inflammatory agent, astragaloside IV, on ischemic

- acute kidney injury in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 284025.
- [16] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 677-687.
- [17] WANG J, WU M L, CAO S P, et al. Cycloastragenol ameliorates experimental heart damage in rats by promoting myocardial autophagy via inhibition of AKT1-RPS6KB1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1074-1081.
- [18] LI M, HAN B, ZHAO H, et al. Biological active ingredients of astragali radix and its mechanisms in treating cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153918.
- [19] ZHANG L, FAN C D, JIAO H C, et al. Calycosin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity and pyroptosis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1733834.
- [20] CHEN G H, XU H L, XU T, et al. Calycosin reduces myocardial fibrosis and improves cardiac function in post-myocardial infarction mice by suppressing TGFBR1 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154277.
- [21] RÍOS J L, ANDÚJAR I, RECIO M C, et al. Lanostanoids from fungi: a group of potential anticancer compounds[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(11): 2016-2044.
- [22] ESTEBAN C I. Interés medicinal de Poria Cocos (= Wolfiporia extensa)[J]. *Rev Iberoam De Micología*, 2009, 26(2): 103-107.
- [23] RÍOS J L. Chemical constituents and pharmacological properties of Poria cocos[J]. *Planta Med*, 2011, 77(7): 681-691.
- [24] VAN DER POL A, VAN GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [25] LI X, CHEN S, LI J E, et al. Chemical composition and antioxidant activities of polysaccharides from *Yingshan cloud mist tea*[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1915967.
- [26] LIU X F, WANG X Q, XU X F, et al. Purification, antitumor and anti-inflammation activities of an alkali-soluble and carboxymethyl polysaccharide CMP33 from Poria cocos[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 39-47.
- [27] WEI C Y, WANG H Z, SUN X, et al. Pharmacological profiles and therapeutic applications of pachymic acid (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 547.
- [28] LI F F, YUAN Y, LIU Y, et al. Pachymic acid protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced inflammation and apoptosis by inhibiting the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2807-2813.
- [29] HUANG Y C, CHANG W L, HUANG S F, et al. Pachymic acid stimulates glucose uptake through enhanced GLUT4 expression and translocation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1-3): 39-49.
- [30] LUO C M, YI F L, XIA Y L, et al. Comprehensive quality evaluation of the lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debx. (Fuzi): simultaneous determination of nine alkaloids and chemical fingerprinting coupled with chemometric analysis[J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(5): 980-990.
- [31] LIN S Q, LIU K X, WU W K, et al. Study on pretreatment of FPS-1 in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(2): 323-337.
- [32] LU Y J, ZHOU J, XU C Q, et al. JAK/STAT and PI3K/AKT pathways form a mutual transactivation loop and afford resistance to oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21(4): 305-314.
- [33] LU X H, ZHANG L, LI P Y, et al. The protective effects of compatibility of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and *Zingiberis Rhizoma* on rats with heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis via Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 651-660.
- [34] WU H, LIU X, GAO Z Y, et al. Anti-myocardial infarction effects of *Radix aconiti lateralis preparata* extracts and their influence on small molecules in the heart using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry imaging[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4837.
- [35] CHAN T F, CHAN J C, TOMLINSON B, et al. Chinese herbal medicines revisited: a Hong Kong perspective[J]. *Lancet*, 1993, 342(8886-8887): 1532-1534.
- [36] LIU M, CAO Y, LV D Y, et al. Effect of processing on the alkaloids in *Aconitum tubers* by HPLC-TOF/MS[J]. *J Pharm Anal*, 2017, 7(3): 170-175.
- [37] HONERJÄGER P, MEISSNER A. The positive inotropic effect of aconitine[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1983, 322(1): 49-58.
- [38] WU M P, ZHANG Y S, ZHOU Q M, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of  $\beta_2$ -AR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 115-123.
- [39] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [40] WANG D, LU C Y, TENG L S, et al. Therapeutic effects of Chinese herbal medicine against neuroendocrinological diseases especially related to hypothalamus-pituitary-adrenal and hypothalamus-pituitary-gonadal axis[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(3-Suppl): 741-754.
- [41] TSAI M Y, YANG R C, WU H T, et al. Anti-angiogenic effect of Tanshinone IIA involves inhibition of matrix invasion and modification of MMP-2/TIMP-2 secretion in vascular endothelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2): 198-206.
- [42] LI X, DU J R, YU Y, et al. Tanshinone IIA inhibits smooth muscle proliferation and intimal hyperplasia in the rat carotid balloon-injured model through inhibition of MAPK signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(2): 273-279.
- [43] REN Z H, TONG Y H, XU W, et al. Tanshinone II A attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3-4): 212-218.
- [44] TAKAHASHI M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 101-105.
- [45] MA Y Z, LI H, YUE Z B, et al. Cryptotanshinone attenuates

- cardiac fibrosis via downregulation of COX-2, NOX-2, and NOX-4[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1): 28-37.
- [46] JIN Y C, KIM C W, KIM Y M, et al. Cryptotanshinone, a lipophilic compound of *Salvia miltiorrhiza* root, inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in HUVEC and attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 614(1-3): 91-97.
- [47] ZHANG Y S, CHEN L, LI F, et al. Cryptotanshinone protects against adriamycin-induced mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(2): 237-242.
- [48] MA S T, YANG D C, WANG K Y, et al. Cryptotanshinone attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice associated with upregulation and activation of matrix metalloproteinase-2 [J]. *Mol Med Report*, 2012, 6(1): 145-150.
- [49] SONG Q T, 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, 189: 157-164.
- [50] ANDRASSY M, VPLZ H C, IGWE J C, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117(25): 3216-3226.
- [51] XIANG J, ZHANG C L, DI T T, et al. Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3486-3502.
- [52] ZHOU Z, LIU Y, MIAO A D, et al. Salvianolic acid B attenuates plasminogen activator inhibitor type 1 production in TNF- $\alpha$  treated human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(1): 109-116.
- [53] VAN DER POL A, VAN GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [54] LI C Y, YANG P, JIANG Y L, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion injury through mTOR signal pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109913.
- [55] WU Y, XIA Z Y, MENG Q T, et al. Shen-Fu injection preconditioning inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats: activation of eNOS via the PI3K/Akt pathway[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 384627.
- [56] HUANG L Z, ZHAO H F, HUANG B K, et al. *Acanthopanax senticosus*: review of botany, chemistry and pharmacology[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(2): 83-97.
- [57] NIU J, PI Z F, YUE H, et al. Effect of ginseng polysaccharide on the urinary excretion of type 2 diabetic rats studied by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Analyt Teehnot. Biomed Life Sci*, 2012, 907: 7-12.
- [58] LI C, CAI J P, GENG J S, et al. Purification, characterization and anticancer activity of a polysaccharide from *Panax ginseng*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51(5): 968-973.
- [59] KIM M H, BYON Y Y, KO E J, et al. Immunomodulatory activity of ginsan, a polysaccharide of *Panax ginseng*, on dendritic cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2009, 13(3): 169-173.
- [收稿日期] 2023-06-09 [修回日期] 2023-11-01  
[本文编辑] 李睿旻