

## 葛根素治疗慢性心力衰竭的机制与临床研究进展

卢文杰<sup>1,2</sup>, 钟思琪<sup>1,2</sup>, 张璐<sup>1,2</sup>, 林文婷<sup>1,2</sup>, 曾治君<sup>1,2\*</sup>, 王劭华<sup>3\*</sup>

(1. 江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心, 南昌 330004; 2. 江西省中医病因生物学重点实验室, 南昌 330004; 3. 江西中医药大学体育健康学院, 南昌 330004)

**[摘要]** 慢性心力衰竭(CHF)是一种由多因素驱动的终末期心脏综合征,其病理进程涉及能量代谢障碍、神经内分泌失调及心肌纤维化重构等多通路交互作用。尽管当前临床药物可通过单一靶点缓解症状,但在逆转心肌重构与疾病进展方面仍存在显著局限性。葛根素作为传统中药葛根的主要异黄酮类活性成分,具有扩张血管、调节神经内分泌平衡、改善代谢稳态及抑制心肌凋亡等多维度药理效应。该综述系统性整合葛根素的多靶点调控网络,阐明其通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路改善能量代谢、抑制转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smad信号介导的纤维化、调控核因子E<sub>2</sub>相关因子2/核转录因子- $\kappa$ B(Nrf2/NF- $\kappa$ B)轴减轻氧化-炎症反应等机制;同时结合临床研究数据,验证其改善左心室射血功能、降低心血管事件风险的治疗潜力。研究提出葛根素“系统调控”特性对传统单靶点药物的突破,并基于代谢组学与纳米递送技术展望其临床转化路径,为中医药现代化研究提供了从分子机制到精准治疗的整合视角。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 葛根素; 中药治疗; 多靶点机制; 临床转化

**[中图分类号]** R282;R242;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0327-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251245

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250624.0925.001>

**[网络出版日期]** 2025-06-24 10:04:08 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



### Mechanism and Clinical Research Progress of Puerarin in Treatment of Chronic Heart Failure

LU Wenjie<sup>1,2</sup>, ZHONG Siqi<sup>1,2</sup>, ZHANG Lu<sup>1,2</sup>, LIN Wenting<sup>1,2</sup>, ZENG Zhijun<sup>1,2\*</sup>, WANG Shaohua<sup>3\*</sup>

(1. *Research Center for Differentiation and Development of Traditional Chinese Medicine (TCM) Basic Theory, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China*; 2. *Jiangxi Key Laboratory of TCM Etiology Biology, Nanchang 330004, China*; 3. *School of Sports Health, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China*)

**[Abstract]** Chronic heart failure (CHF) is an end-stage cardiac syndrome driven by multiple factors. Its pathological process involves interactions of multiple pathways such as energy metabolism dysfunction, neuroendocrine dysregulation, and myocardial fibrosis. Although current clinical medicine can alleviate symptoms through single-target approaches, significant limitations in reversing cardiac remodeling and disease progression remain. Puerarin, a major bioactive isoflavone constituent derived from *Pueraria lobata*, exhibits multidimensional pharmacological effects, such as vasodilatory effects, regulation of neuroendocrine balance, enhancement of metabolic homeostasis, and suppression of myocardial apoptosis. This review systematically integrated puerarin's multi-target regulatory network, elucidating its mechanisms such as improving energy metabolism by AMP-activated protein kinase/mechanistic target of rapamycin (AMPK/mTOR) pathway, inhibiting fibrosis mediated by transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad signals, and attenuating oxidative-inflammatory cascades by regulating nuclear factor erythroid 2 (E<sub>2</sub>)-related factor 2/nuclear transcription factor- $\kappa$ B(Nrf2/NF- $\kappa$ B) axis. Clinical research data was used to validate its efficacy in

**[收稿日期]** 2025-04-27

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82460801, 82460857); 江西中医药大学校级科技创新团队发展计划项目(CXTD22005, CXTD22007); 江西省中医药管理局科技计划项目(2021A383)

**[第一作者]** 卢文杰, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: 1694115791@qq.com

**[通信作者]** \* 曾治君, 博士, 教授, 从事中医病因学研究, E-mail: 157185405@qq.com;

\* 王劭华, 硕士, 讲师, 从事中药药效学研究, E-mail: 281617223@qq.com

improving the left ventricular ejection function and reducing the therapeutic potential of cardiovascular events' risks. The study proposed that puerarin's "systemic regulation" characteristic breaks through the limitations of traditional single-target drugs and prospected its clinical translation pathway based on metabolomics and nano-delivery technology, offering an integrative perspective from molecular mechanisms to precise therapy for the research on modernization of traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** chronic heart failure; puerarin; traditional Chinese medicine therapy; multi-target mechanism; clinical translation

慢性心力衰竭(CHF)是一种涉及心脏泵血功能进行性下降的复杂临床综合征,标志着心脏无法有效维持机体代谢活动所需的血液循环量。CHF的临床症状包括但不限于活动性呼吸困难、持续性疲乏、外周水肿、心悸等<sup>[1-2]</sup>,这些症状严重影响患者的日常生活和工作能力,降低其生活质量。此外,CHF的预后通常较差,是心血管疾病导致死亡的主要原因之一,根据最新的全国心血管协会数据库-心力衰竭中心登记队列研究,CHF的发生率在中国呈上升趋势,年龄标准化患病率为1.1%,年发病率为0.275%,影响着约1 210万患者;预后方面,CHF患者出院后的死亡率较高,30 d死亡率为2.4%,1年死亡率为13.7%,3年死亡率为28.2%<sup>[3]</sup>。目前,CHF的治愈率仍然很低,大多数患者需要长期管理以控制症状和延缓疾病进展,因此,CHF的早期识别和有效管理对于改善患者预后至关重要<sup>[4-6]</sup>。葛根素作为中药葛根的主要活性异黄酮成分,因其兼具抗炎、抗氧化、代谢调节及抗纤维化等多重药理特性<sup>[7]</sup>,在心血管疾病领域展现出独特潜力,包括减少乳酸产生、抑制炎症反应、促进血管新生等作用,与CHF的治疗有着紧密的联系<sup>[8]</sup>。然而,当前研究多聚焦于单一机制探索,缺乏对葛根素多维度作用网络的系统性整合;临床转化方面,其药代动力学特性、剂量优化及长期安全性评价仍需深入验证。因此,本文总结了葛根素在CHF中的治疗作用,帮助评估其作为CHF治疗药物的潜力和可行性。通过与传统单靶点西药的比较,本文将强调葛根素在CHF治疗中的潜在优势,包括多靶点协同作用及较低的药物不良反应发生率,为CHF的治疗提供新的策略和手段。

### 1 CHF的病理生理学基础与多因素病因学

CHF的发生发展涉及复杂的病理生理机制,其病理过程具有多因素参与、多阶段演变的特征,主要表现为心脏组织形态学改变、功能代偿失调及神经内分泌系统的异常激活。本研究采用循证医学方法,基于公共医学文献检索系统(PubMed)、科学引文索引(Web of Science)等数据库收录的2021—2025年间发表于*Circulation*、*European Heart Journal*等期刊引证报告(JCR)Q1区期刊的8 948篇核心文献,通过系统分析与评价揭示主要致病因素的机制。研究证实,原发性高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、2型糖尿病(T2DM)及心脏瓣膜病通过差异化的病理通路导致心室重构、收缩/舒张功能障碍及神经体液因子失衡,其中血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)信号通路过度激活、线粒体能量代谢障碍及心肌细胞凋亡调控异常被证实为关键分子事件<sup>[9-11]</sup>。各致病因素通过独特的分子生物学机制介导心肌重构,例如冠状动脉微循环障碍引发的区域性室壁运动异常与糖尿病心肌病特征性的晚期糖基化终产物沉积,均被证实可加速心功能失代偿进

程。引起心力衰竭的多种原因及其机制总结见增强出版附加材料<sup>[12-22]</sup>。

### 2 单靶点治疗的局限性与多靶点治疗的兴起

传统单靶点药物如 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)等虽能抑制特定通路如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)或交感神经系统(SNS)激活,但其局限性日益显著:单通路干预难以阻断CHF的级联病理反应,长期使用可诱发代偿性通路激活(如 $\beta$ 受体脱敏),且对心肌纤维化、线粒体功能障碍等继发性损伤调控不足<sup>[23]</sup>。临床研究显示,在射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者中,即使使用了包括血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂/ACEIs/ARBs和钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂等新型药物在内的指南指导的药物治疗,仍有45.6%的患者在出院后90 d内发生了心血管事件<sup>[24]</sup>。这表明,在HFrEF治疗中,即使采用当前的多种指南推荐药物,仍存在较高的短期不良事件发生率,现有的治疗方案可能还未完全满足临床需求,进而说明单一靶向策略在CHF治疗中存在疗效瓶颈。在此背景下,具有多维度调控特性的天然化合物葛根素展现出独特优势——其通过抑制Ang Ⅱ 1型受体磷酸化及 $\beta_1$ 肾上腺素能受体过度激活,协同阻断SNS-RAAS轴双向激活;同时调控核因子 $E_2$ 相关因子2/核转录因子- $\kappa$ B(Nrf2/NF- $\kappa$ B)信号通路降低炎症因子与氧化应激标志物,并通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路提升线粒体复合物I/Ⅲ活性,重塑心肌能量代谢平衡<sup>[25]</sup>。临床转化证据显示,联合葛根素注射液治疗急性心力衰竭患者可以提高总有效率和改善左心室射血分数(LVEF),且未增加不良反应的发生率。具体而言,联合葛根素注射液治疗组的总有效率显著高于单独使用常规西药治疗组,且LVEF的改善也更为显著<sup>[26]</sup>。然而,多靶点策略仍需突破精准剂量调控、表型特异性响应机制解析等挑战,未来需结合单细胞测序与代谢组学技术优化个体化治疗方案,以实现从病理网络抑制向心肌功能重建的跨越。CHF病理生理网络的特征解析图见增强出版附加材料。

### 3 葛根素调控CHF的机制

**3.1 调控AMPK/mTOR信号通路改善心肌能量代谢** 葛根素对CHF的治疗作用与其调控心肌能量代谢的关键通路密切相关,其中AMPK/mTOR信号通路的交互调控是核心机制。作为细胞能量代谢的“传感器”,AMPK在心肌能量失衡时被激活,通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)活性减少蛋白质过度合成并促进线粒体自噬,从而改善能量代谢效率<sup>[27]</sup>。线粒体过度分裂是心力衰竭能量代谢障碍的核心环节:线粒体分裂因子1(Fis1)和线粒体裂

变因子(Mff)介导的病理性分裂导致线粒体碎片化、三磷酸腺苷(ATP)合成减少。益心泰通过下调Fis1/Mff表达,显著改善线粒体嵴结构,提升ATP生成效率<sup>[28]</sup>。葛根素可能通过协同抑制动力相关蛋白1(Drp1)磷酸化增强线粒体融合,为能量代谢重塑提供新靶点。研究表明,葛根素对心肌损伤具有潜在的保护作用。在高糖高脂诱导的H9C2心肌细胞损伤模型中,葛根素能有效减轻心肌细胞的炎症损伤、凋亡和肥大现象,其机制可能与上调质膜微囊蛋白-3(Cav-3)表达,进而抑制NF- $\kappa$ B和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路有关,同时,葛根素还被发现可恢复线粒体功能,从而对心肌细胞发挥保护作用<sup>[29-30]</sup>。该机制与改善心肌能量代谢紊乱密切相关,例如逆转线粒体复合物I/IV活性异常,并恢复ATP/二磷酸腺苷/单磷酸腺苷水平(ADP/AMP)<sup>[31]</sup>。研究显示,葛根素通过调节AMPK/mTOR/unc-51样激酶1(ULK1)信号通路,以剂量依赖性方式减轻神经功能缺损和脑梗死体积,并减少海马CA1区自噬体形成,这表明葛根素对AMPK/mTOR信号通路的调控具有一定的剂量依赖性,但需进一步研究以确定其在其他模型和更高剂量下的作用及潜在机制<sup>[32]</sup>。此外,葛根素通过激活沉默信息调节因子1(SIRT1)依赖的AMPK信号通路,NF- $\kappa$ B和NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,从而减轻糖尿病心脏病中的炎症反应<sup>[33-35]</sup>。在构建的大鼠脑缺血再灌注损伤模型中,分别给予50、100 mg·kg<sup>-1</sup>高剂量葛根素,均能有效改善大鼠神经功能缺损,降低脑梗死体积,其作用机制是通过调节AMPK/mTOR/ULK1信号通路,进而抑制自噬过度产生<sup>[36-37]</sup>。

**3.2 调节神经内分泌平衡** CHF的病理进展与神经内分泌系统的过度激活密切相关,其中RAAS和SNS的失衡是导致心肌重构和心功能恶化的核心机制。研究表明,葛根素通过多靶点调控神经内分泌稳态,展现出显著的治疗潜力。在RAAS调控方面,耿宝玉等<sup>[38]</sup>利用腹主动脉次全结扎建立兔压力超负荷模型,发现葛根素50 mg·kg<sup>-1</sup>干预后血浆Ang II水平较未治疗组显著降低32%,左室舒张末压从(23.10±1.57) mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)降至(16.01±2.14) mmHg,提示其可能通过抑制Ang II生成阻断RAAS介导的心肌氧化应激。临床研究进一步证实,葛根素注射液0.1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>磺酸钠治疗30 d,可使CHF患者血浆肾素活性和醛固酮分别较对照组降低18%和20%,同时左室射血分数提升7.3%<sup>[39]</sup>,表明其可能通过抑制ACE活性和调节醛固酮合成基因实现双重调控。此外,葛根素对交感神经张力失衡的改善作用同样显著:赵光<sup>[40]</sup>开展的随机对照试验显示,葛根素250 mL·d<sup>-1</sup>联合常规治疗15 d后,患者心率变异性参数全部正常窦性心搏间期的标准差和全程相邻正常窦性心搏间期之差的均方根值分别提升约22.1%和48.5%,提示其恢复自主神经平衡的能力。机制研究表明,葛根素可抑制颈上神经节和星状神经节嘌呤受体P2X3表达,降低ATP介导的交感反射敏感性,使心肌缺血模型大鼠心率从(445.67±16.58)次/min降至(374.00±6.89)次/min,同时减少酪氨酸羟化酶阳性神经元激活<sup>[41]</sup>。此外,在压力超负荷模型

中,葛根素可降低血浆心房利钠肽(ANP)水平并改善左室舒张末期压(LVEDP),其对ANP水平的降低与LVEDP改善呈显著负相关,机制可能涉及其抑制心肌细胞L型钙通道活性。这种抑制作用可能减轻心室壁张力,增强ANP受体信号转导效率,从而打破“ANP抵抗”的恶性循环<sup>[36]</sup>。这些研究共同表明,葛根素通过抑制RAAS激活、调节交感神经张力及优化ANP信号通路,形成多维度的神经内分泌调控网络,为CHF的病理机制研究和临床治疗提供了新思路。

**3.3 跨系统拮抗胰岛素抵抗与脂毒性** CHF的代谢失衡与胰岛素抵抗及脂毒性密切相关,二者通过干扰心肌能量代谢、诱导氧化应激和促炎反应加速心室重构<sup>[42]</sup>。葛根素通过多靶点调控代谢-炎症网络,显著改善CHF的病理进程。研究表明,葛根素可提高胰岛素抵抗的3T3-L1脂肪细胞(IR 3T3-L1)的葡萄糖消耗,缓解胰岛素抵抗,其机制可能与抑制Toll样受体2(TLR2)表达进而降低干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )分泌有关<sup>[43]</sup>。葛根素处理后,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )和IR 3T3-L1脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的水平显著提高,表明葛根素通过上调脂肪组织GLUT4表达,显著增强细胞葡萄糖摄取效率<sup>[44]</sup>。一项研究显示,葛根素治疗组的空腹血糖和胰岛素水平显著下降,胰岛素抵抗指数显著改善,同时葛根素通过促进肠道巴氏杆菌的生长,显著改善了T2DM小鼠的肝脂肪变性和肝损伤,并在一定程度上缓解了血脂异常<sup>[45]</sup>。在脂毒性调控方面,葛根素通过抑制肝脏中脂肪酸转运蛋白血小板糖蛋白4的表达和脂质过氧化反应,减少脂质蓄积。在双酚-S暴露的C57BL/6J小鼠模型中,葛根素干预使肝脏丙二醛(MDA)水平显著降低,超氧化物歧化酶活性显著升高,同时促进脂肪酸氧化相关基因肉碱棕榈酰转移酶1A、肉碱棕榈酰转移酶1B等的表达,有效缓解肝脏脂代谢紊乱及氧化应激<sup>[46]</sup>。此外,在局灶性脑缺血再灌注大鼠模型中,葛根素预处理显著降低脑组织MDA水平并减轻脑水肿,表明其通过抗氧化机制保护线粒体功能<sup>[47]</sup>。一项针对大鼠脑缺血再灌注损伤的研究显示,葛根素预处理能够通过调节AMPK/mTOR信号通路抑制自噬,从而减轻脑缺血再灌注损伤。具体表现为实验组神经功能评分显著下降,病灶体积缩小,伴随自噬相关指标改变:自噬体数量减少,微管相关蛋白1轻链3 II/微管相关蛋白1轻链3 I(LC3 II/LC3 I)值下降,选择性自噬接头蛋白p62表达上调;AMPK磷酸化水平降低,mTOR和ULK1磷酸化位点(S757)激活增强<sup>[37]</sup>。虽然葛根素通过协同改善胰岛素敏感性、抑制脂毒性作用,为CHF的代谢干预提供了新策略,但其分子靶点的精准调控及与其他代谢调节药物的协同效应仍需深入探索。

**3.4 抑制转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smad信号通路介导的基质重构** TGF- $\beta$ /Smad信号通路通过调控细胞外基质代谢失衡,成为心肌纤维化核心驱动机制。研究表明,中药复方通过多活性成分协同调控胶原代谢关键终末效应器,直接抑制心肌纤维化进展<sup>[48]</sup>,而葛根素则通过多靶点干预该通路改善CHF的病理进程。在异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌纤维化模型中,葛根素通过激活PPAR $\gamma$ 并抑制NF- $\kappa$ B核转位,显著

降低心肌组织 TGF- $\beta_1$  mRNA 和蛋白表达,同时减少羟脯氨酸含量及胶原体积分数<sup>[49]</sup>。这一作用在糖尿病心肌病模型中进一步得到验证:链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠经葛根素干预后,心肌 TGF- $\beta_1$  表达下调伴随微血管基底膜增厚显著改善<sup>[50]</sup>。在分子机制层面,葛根素 100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  可抑制 Ang II 刺激的乳鼠心肌成纤维细胞中 Smad2/3 磷酸化,并通过激活 Nrf2 增强抗氧化酶表达,阻断活性氧(ROS)依赖的 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路活化,从而减少胶原蛋白 I/III 合成<sup>[25]</sup>。此外,葛根素还通过激活 Sirt1 抑制 p38 MAPK 磷酸化,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎症因子释放,间接抑制 TGF- $\beta$  介导的纤维化级联反应<sup>[51]</sup>。这些发现揭示了葛根素通过上游抑制 TGF- $\beta$  表达、中游阻断 Smad 活化、下游调控交叉通路的多维作用机制,为临床开发靶向心肌基质重构的精准治疗策略提供了实验依据。

**3.5 基于 Nrf2-NF- $\kappa$ B 轴调控氧化-炎症耦合** 葛根素的抗氧化与抗炎作用在 CHF 治疗中具有协同效应,其机制已通过多层次研究阐明。CHF 的病理进程中,氧化应激和炎症反应是导致心肌细胞损伤和心脏功能下降的重要机制。葛根素通过多靶点调控这些过程,为 CHF 的治疗提供了双重保护机制。

氧化应激定义为细胞内氧化剂生成速率超过抗氧化系统清除能力,引起活性氧异常蓄积<sup>[52]</sup>。在 CHF 中,ROS 的过量积累不仅直接损伤心肌细胞,还通过激活丝裂原活化蛋白激酶和 NF- $\kappa$ B 等信号通路,加剧心肌细胞氧化损伤-炎症-凋亡恶性循环<sup>[53]</sup>。葛根素通过清除 ROS 和激活 Nrf2 信号通路增强内源性抗氧化防御系统<sup>[54]</sup>。在心肌缺血再灌注损伤的荟萃分析中,葛根素预处理可显著减少心肌梗死面积,降低血清肌酸激酶和 MDA 水平,并提升超氧化物歧化酶(SOD)活性,其保护作用可能与其清除活性氧自由基、抑制脂质过氧化及改善内皮功能相关<sup>[55]</sup>。慢性炎症通过释放促炎因子加剧心肌损伤和纤维化<sup>[56]</sup>。葛根素通过阻断 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88(TLR4/MyD88)/NF- $\kappa$ B 信号传导,抑制 NF- $\kappa$ B 磷酸化及核易位,下调促炎细胞因子表达<sup>[57]</sup>。在大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中,葛根素显著降低心肌组织 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-1 $\beta$  水平。同时,葛根素通过抑制 NLRP3 炎症小体组装,减少凋亡相关斑点样蛋白、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)及 gasdermin D 蛋白表达,阻断 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟释放<sup>[58]</sup>。在脂多糖(LPS)诱导的胃上皮细胞模型中,葛根素通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体活性,使 Caspase-1 依赖性细胞焦亡减少,炎症损伤显著改善<sup>[59]</sup>。葛根素在脓毒症心肌损伤模型中,可通过激活 AMPK 信号通路,抑制铁死亡的发生,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子分泌,并上调 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)抗凋亡蛋白表达,并抑制促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,从而减少心肌细胞凋亡,发挥对脓毒症心肌损伤的保护作用<sup>[60]</sup>。临床研究进一步支持其疗效:一项纳入 74 例病毒性心肌炎患者的随机对照试验显示,观察组经葛根素注射液联合常规治疗后,治疗总有效率显著高于对照组,且治疗后血清心肌酶、炎症因子水平显著低于对照组,抗氧化指标水平显著高于对照组<sup>[61]</sup>。这些证据

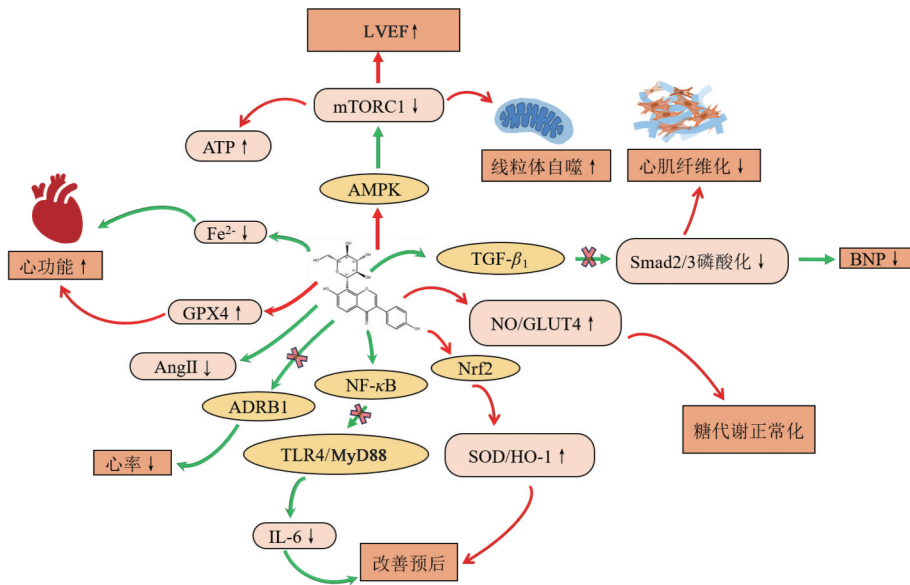
表明,葛根素通过多靶点调控氧化应激与炎症反应,为 CHF 的治疗提供了双重保护机制。

**3.6 阻断谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)依赖的铁死亡与维持线粒体稳态** 铁死亡是以铁依赖性脂质过氧化为特征的非凋亡性细胞死亡形式,其特征为脂质过氧化物的过度积累和 GPX4 活性的抑制<sup>[62-63]</sup>,与 CHF 的进展密切相关。葛根素通过多靶点机制调控铁代谢平衡并抑制铁死亡,其作用已在分子、细胞及动物模型中多层次验证。研究表明,葛根素通过调节铁代谢相关蛋白的表达及激活 Nrf2 信号通路,降低了细胞内游离铁水平,增加抗氧化相关蛋白 GPX4 的表达,从而减轻了铁过载诱导的视网膜细胞氧化应激和脂质过氧化,抑制铁死亡的发生<sup>[64]</sup>。中药复方同样展现出显著的抗铁死亡潜力,保心颗粒肠吸收液中鉴定出的以黄酮类为主的 61 个成分黄酮类成分激活信号转导和转录激活因子 3(STAT3)磷酸化,促进 STAT3 入核结合 GPX4 启动子,显著上调 GPX4 表达,抑制心肌细胞脂质过氧化与 ROS 积累,进而阻断铁死亡进程<sup>[65]</sup>。在氧糖剥夺/再氧合诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞模型中,葛根素预处理可显著降低细胞内游离铁离子浓度和脂质过氧化产物 MDA 水平。在动物模型中,葛根素还通过抑制溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)介导的铁死亡,改善自闭症小鼠模型的行为和认知障碍,且抑制 SLC7A11 与葛根素的治疗效果密切相关<sup>[66-67]</sup>。在脑缺血再灌注模型中,葛根素通过促进 Nrf2 核转位上调 GPX4/血红素加氧酶-1(HO-1)表达,发挥神经抗氧化保护效应。此外,在脓毒症诱导的心肌损伤大鼠模型中,葛根素通过 AMPK 介导的铁死亡信号通路,抑制了心肌细胞的铁死亡,减少了心肌损伤标志物的释放,并改善了心肌收缩功能<sup>[68-69]</sup>。葛根素通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路,上调 HO-1、SLC7A11 和 GPX4 的表达,抑制铁死亡和炎症,从而改善代谢功能障碍相关脂肪性肝病。在高脂饮食结合链脲佐菌素诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠模型和棕榈酸诱导的小鼠肝实质细胞系模型中,葛根素显著减少了肝细胞铁过载和脂质过氧化,降低了炎症因子的表达<sup>[70]</sup>。在 LPS 诱导的 H9C2 细胞损伤模型中,葛根素显著提升线粒体自噬标志物 LC3 II/LC3 I 值,同时降低线粒体 ROS 水平,其机制涉及 PTEN 诱导假定激酶 1/帕金蛋白信号通路激活及 Drp1 介导的线粒体分裂抑制<sup>[31]</sup>。动物实验进一步验证其疗效,主动脉缩窄模型大鼠经葛根素干预 12 周后,左室射血分数从 38% 恢复至 52%,心肌游离铁含量降低 67%,GPX4 表达恢复至基线水平的 85%,且线粒体嵴结构破坏减少 60%<sup>[71]</sup>。这些发现表明,葛根素等中药活性成分通过多维度调控——包括 AMPK/Nrf2/GPX4 抗氧化轴激活、线粒体自噬增强及动力学平衡维持——协同抑制铁死亡并改善心肌功能,为 CHF 治疗提供了新的机制视角,未来需推进临床转化研究以验证其人体应用潜力。

**3.7 其他潜在机制** 葛根素对 CHF 的治疗作用除经典机制外,还涉及多层次新兴生物学通路的协同调控。其通过抑制肠道致病菌普氏菌的胆碱代谢能力,显著降低促动脉粥样硬化代谢物三甲胺-N-氧化物水平<sup>[72]</sup>,从肠道-心脏轴层面改善系统性炎症;同时靶向调控凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax/

Caspase-3等的表达,使局灶性脑缺血模型中的微血管内皮细胞凋亡率降低<sup>[73]</sup>,提示其对心肌细胞具有潜在抗凋亡保护;在血管功能方面,葛根素通过双重机制改善微循环——联合治疗可降低内皮素-1(ET-1)水平并提升一氧化氮生物利用度<sup>[74]</sup>,同时激活PI3K/Akt信号通路抑制氧化应激诱导的内皮-间质转化,使糖尿病心肌病模型中心肌毛细血管密度增加<sup>[75]</sup>。与之相似的是,升陷汤在慢性心力衰竭模型中通

过显著提升一氧化氮和血管内皮生长因子水平,降低ET-1和血管性血友病因子,减轻内皮损伤并促进血管新生;同时增强ATP合成酶亚基表达,强化连接蛋白的稳定性,从而有效提高微血管密度并改善心功能,为CHF的微循环障碍提供了针对性修复策略<sup>[76]</sup>。这些发现揭示了葛根素和升陷汤等中药通过代谢调控、细胞保护及微环境重塑等多靶点协同作用,为CHF的整合治疗提供了新思路。见图1。



注:红色箭头表示激活;绿色箭头表示抑制;橙色矩形标注关键临床结局;↑表示上调;↓表示下调

图1 葛根素治疗CHF的多靶点作用机制

Fig. 1 Multi-target mechanisms of puerarin in treatment of chronic heart failure

#### 4 葛根素在CHF中的治疗策略与临床转化

4.1 治疗策略与安全性评价 基于葛根素在CHF病理过程中的多靶点干预特性,目前临床治疗策略主要形成以下3种模式:第一,作为标准化治疗的辅助用药,与β受体阻滞剂、ACEI类药物联用时可显著改善患者心室重构指标,其机制可能涉及葛根素对RAAS系统激活状态的协同调控作用<sup>[77-78]</sup>;一项纳入19项随机对照试验、共1911例HF+rEF患者的系统评价和Meta分析显示,葛根素联合常规药物治疗较单纯常规药物治疗能显著提高左室射血分数,降低左室收缩末期内径、左室舒张末期内径和N末端B型利钠肽水平<sup>[79]</sup>。此外,葛根素与开搏通联用能增加左室射血分数,缩短QT间期离散度,进一步证实了其在改善心室重构方面的协同作用<sup>[80]</sup>;第二,针对慢性心衰患者,葛根素单药治疗在减轻心肌压力负荷,降低ET-1水平,抑制血小板聚集及改善内皮功能等方面表现出显著疗效<sup>[8]</sup>。一项纳入48例CHF患者的随机对照试验显示<sup>[81]</sup>,葛根素单用可使血浆BNP水平由治疗前的(685.6±120.3) ng·L<sup>-1</sup>降至(385.3±86.4) ng·L<sup>-1</sup>,显著优于单纯西医常规治疗组;第三,在慢性肺源性心脏病失代偿期及CHF的管理中,静脉应用葛根素注射液联合常规西医治疗(如利尿剂等)可显著提高临床疗效,有效改善心功能,降低血液黏度,改善微循环,且在观察期间未见明显增加电解质紊乱等风险<sup>[82-83]</sup>。一项临床研究将82例CHF患者随机分

为常规治疗组和葛根素组,结果显示,葛根素组在常规治疗基础上加用葛根素注射液,其总有效率为88.4%,显著高于常规治疗组的66.7%;且葛根素组治疗后左室射血分数提高及心率改善均优于对照组,表明葛根素注射液联合常规治疗可有效提升心功能<sup>[84]</sup>。动物研究表明,高剂量葛根素(400 mg·kg<sup>-1</sup>)在大鼠体内吸收良好且安全性可控,但人体剂量需进一步研究<sup>[85]</sup>。葛根素与华法林联用可能通过抑制代谢酶显著增加华法林暴露量,需密切监测凝血功能<sup>[86]</sup>;与地高辛联用可协同改善心功能,但未明确药代动力学相互作用<sup>[87]</sup>。在纳入的53项研究中,有2项研究报道了在葛根素注射液组中有8例患者在注射后出现头晕,但在减慢静脉输注速度后头晕开始缓解。另有1项研究报道了2例患者感到面部发热,其他患者未出现其他药物不良反应。在治疗组中有1例患者出现恶心,1例患者出现腹泻,而在对照组中有2例患者出现恶心。治疗组和对照组均未发生严重的药物不良反应<sup>[88]</sup>。同时,特殊人群需注意剂量调整;肝肾不全者应减少剂量并监测生化指标,老年患者因肾功能减退可能导致药物清除率下降,因此应在医生的指导下使用,以避免蓄积毒性。尽管现有研究支持其疗效,但证据等级受限于样本量偏小及部分试验设计未采用盲法。未来需通过多中心研究验证其在射血分数保留型心衰等复杂亚群中的疗效,并探索新型制剂技术提升生物利用度的潜力。

**4.2 临床转化前景与挑战** 葛根素在心血管疾病治疗中的临床应用已积累多项循证证据,其疗效与安全性在不同疾病场景中呈现差异化特征。在冠心病治疗中,葛根素注射液相比常规疗法可显著缓解心绞痛症状。一项随机对照试验( $n=92$ )证实,干预2周后心绞痛发作频率及持续时间显著下降,心电图改善率提升<sup>[89]</sup>。网状Meta分析进一步证实,葛根素注射液通过扩张冠状动脉及抑制血小板聚集改善心肌供血,且安全性较高<sup>[90]</sup>。在脑血管疾病领域,葛根素联合氟桂利嗪治疗动脉硬化症的临床研究显示,治疗组的总有效率为92.31%,且治疗后患者的脑血流动力学和血管内皮功能得到显著改善<sup>[91]</sup>。此外,葛根素的治疗效应还延伸至听力障碍领域,研究证实其联合神经节苷脂钠可显著改善突发性耳聋患者的血液流变性,并通过调控可溶性血管细胞间黏附分子1/降钙素基因相关肽轴促进内耳微循环恢复,最终实现96.0%的总有效率<sup>[92]</sup>。然而,当前临床转化仍面临三大挑战:其一,针对心力衰竭亚型的精准给药方案尚未建立,药效动力学特征与基因多态性的关联需进一步深入研究<sup>[67]</sup>;其二,现有随机对照试验最长随访期不超过52周,心肌纤维化逆转的远期疗效仍需大样本队列研究验证<sup>[93]</sup>;其三,传统注射液因生物利用度个体差异显著可能影响疗效稳定性,而基于脂质体的纳米递送系统虽在大鼠模型中显示相对生物利用度提升至168%,但其安全性及临床适用性需进一步评估<sup>[94]</sup>。

## 5 总结与展望

CHF作为心血管疾病的终末期表现,涉及多靶点、多通路的复杂病理网络。本综述系统梳理了葛根素在调控CHF中的多维度作用机制,揭示了中药单体成分在复杂疾病调控中的独特优势。从AMPK/mTOR信号通路介导的能量代谢重塑到GPX4依赖的铁死亡调控,葛根素展现出超越传统单靶点药物的“系统调控”特性,这为解决当前心衰治疗中神经内分泌拮抗剂疗效受限的问题提供了新的视角。值得注意的是,葛根素对Nrf2-NF- $\kappa$ B轴的调控作用提示其可能打破氧化应激与炎症反应的恶性循环。Nrf2通路激活可协同增强心肌细胞抗氧化防御能力并抑制NF- $\kappa$ B通路,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎症因子水平,这种双重调控效应在不同的心肌损伤模型中展现出对心肌的保护作用<sup>[95]</sup>。但需警惕的是,过度激活Nrf2可能干扰正常的氧化还原信号传导,这提示未来临床应用中需要建立精准的剂量-效应关系。葛根素通过改善胰岛素抵抗、抑制晚期糖基化终产物沉积及调节心肌脂代谢紊乱<sup>[96]</sup>,在动物模型中已显著减轻心肌纤维化,并在一定程度上减轻微血管基底膜增厚<sup>[97]</sup>,基于这些作用机制,葛根素未来可探索其在糖尿病心肌病患者中的协同治疗价值,尤其是针对胰岛素抵抗与氧化应激的双重干预。葛根素通过调节改善线粒体功能障碍及减轻细胞内钙超载已在细胞实验和动物模型中展现出对非酒精性脂肪性心脏病的潜在防治价值,能够抑制心肌细胞脂质异常沉积,增强心肌能量代谢效率,进而改善心肌收缩舒张功能<sup>[98]</sup>,初步的临床观察也证实了其联合常规治疗可一定程度上缓解患者的心绞痛症状,提高心电图有效率,降低血脂水平<sup>[99]</sup>,后续大规模随机对照试验有望进一步明确其在非酒精性脂肪性心脏病

治疗中的地位,为该疾病治疗提供新的策略与希望。葛根素通过抑制炎症反应、提高机体抗氧化能力,在病毒性心肌炎患者中显示出良好的治疗潜力。在临床试验中,葛根素注射液能显著降低患者血清中炎症因子超敏C反应蛋白水平,同时使SOD、谷胱甘肽水平明显升高,且能降低心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白T水平,表明其可减轻心肌损伤程度<sup>[61]</sup>。未来可进一步探索葛根素在病毒性心肌炎常规治疗基础上的协同增效价值,尤其是针对炎症与氧化应激的关键环节干预,有望为病毒性心肌炎患者带来更优的治疗策略。在临床转化方面,现有证据显示葛根素联合ACEI类药物可产生协同效应。但需注意其水溶性差导致的生物利用度限制,新型纳米递药系统或前药修饰可能成为突破该瓶颈的关键技术。此外,不同病理表型患者对葛根素的响应差异(如糖尿病性心脏病与缺血性心脏病)提示需要建立基于生物标志物的个体化用药方案。当前研究仍存在若干亟待解决的问题:①多数机制研究基于动物模型,需要建立更精准的人源化心肌细胞模型验证靶点特异性;②葛根素对心肌基质重构的调控涉及TGF- $\beta$ /Smad与基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶组织抑制剂双通路,但二者是否存在时序性调控关系尚未阐明;③铁死亡与线粒体自噬的交互作用机制仍需深入探索。未来研究应着重构建葛根素多靶点网络药理学模型,结合人工智能技术预测其最佳作用窗口期,为推进临床精准应用奠定基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [2] KHAN M S, SHAHID I, BENNIS A, et al. Global epidemiology of heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(10): 717-734.
- [3] WANG H, LI Y, CHAI K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: A nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study [J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(4): e611-e622.
- [4] STRETTI L, ZIPPO D, COATS A, et al. A year in heart failure: An update of recent findings [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 4370-4393.
- [5] ABDIN A, ANKER S, BUTLER J, et al. "Time is prognosis" in heart failure: Time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 4444-4453.
- [6] ZAMORA E, GONZÁLEZ B, LUPÓN J, et al. Quality of life in patients with heart failure and improved ejection fraction: One-year changes and prognosis [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 3804-3813.
- [7] WANG D, BU T, LI Y, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2121.
- [8] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Effects of puerarin on the

- prevention and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 771793.
- [ 9 ] GALLO G, RUBATTU S, VOLPE M. Mitochondrial dysfunction in heart failure: From pathophysiological mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2667.
- [ 10 ] CARTER K, SHAH E, WAITE J, et al. Pathophysiology of angiotensin II -mediated hypertension, cardiac hypertrophy, and failure: A perspective from macrophages[J]. *Cells*, 2024, 13(23): 2001.
- [ 11 ] CHEN Q, ZHENG A, XU X, et al. Nrf3-mediated mitochondrial superoxide promotes cardiomyocyte apoptosis and impairs cardiac functions by suppressing Pitx2 [J]. *Circulation*, 2025, 151(14): 1024-1046.
- [ 12 ] PATEL P N, POLINER M C, BOSSONE E, et al. Coronary artery disease and heart failure: Medical management and future direction[J]. *Heart Fail Clin*, 2025, 21(2): 241-256.
- [ 13 ] GALLO G, SAVOIA C. Hypertension and heart failure: From pathophysiology to treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6661.
- [ 14 ] ZHANG Y F, LIU Y X, YANG W X. Sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitors improve heart function in patients with type 2 diabetes and heart failure [J]. *World J Cardiol*, 2025, 17(1): 100886.
- [ 15 ] SHRIYA A S K, PAWAR V B, PAUL A A. Diabetic heart disease: An intricate interplay of a widespread metabolic disorder with the cardiovascular system [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 21(6): 93-101.
- [ 16 ] GRABMAIER U, FERRARO B, LEHNERT K, et al. Midkine serum levels in inflammatory and non-inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(2): 504.
- [ 17 ] HUANG Y, HUANG L H, SU H B, et al. Prognostic potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio for adverse outcomes in dilated cardiomyopathy: A retrospective cohort study[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 10339.
- [ 18 ] SAVARESE G, BASILE C, ADAMO M, et al. Registries on transcatheter edge - to - edge repair in heart failure: Current evidence and future perspectives[J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(8): 1523-1538.
- [ 19 ] GORENEK B, WIJNMAALEN A, GOETTE A, et al. Ventricular arrhythmias in acute heart failure: A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardio Vascular Care, the European Heart Rhythm Association, and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Europace*, 2024, 26(10): euae235.
- [ 20 ] ARGO A, PITINGARO W, PUNTARELLO M, et al. A comprehensive review on alcohol abuse disorder fatality, from alcohol binges to alcoholic cardiomyopathy[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(11): 1189.
- [ 21 ] KOUNIS N G, MPLANI V. The uncertain nature of myocarditis classification and the challenging case of eosinophilic myocarditis leading to heart failure and transplantation[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2024, 73: 107682.
- [ 22 ] SIEGMUND A, GELDER I V V, MELLE J M V. Atrial arrhythmia and heart failure in congenital heart disease: A pas de deux with consequences [J]. *Heart*, 2025, 111(5): 191-192.
- [ 23 ] ERAKY A M, YERRAMALLA Y, KHAN A, et al. Beta-blockers as an immunologic and autonomic manipulator in critically ill patients: A review of the recent literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8058.
- [ 24 ] NGUYEN D V, NGUYEN S V, PHAM A L, et al. Prognostic value of NT-proBNP in the new era of heart failure treatment [J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309948.
- [ 25 ] CAI S A, HOU N, ZHAO G J, et al. Nrf2 is a key regulator on puerarin preventing cardiac fibrosis and upregulating metabolic enzymes UGT1A1 in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 6(9): 540.
- [ 26 ] LI Z, FAN Y, HUANG C, et al. Efficacy and safety of Puerarin injection on acute heart failure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 934598.
- [ 27 ] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 24(4): 255-272.
- [ 28 ] 刘承鑫, 魏佳明, 王子焱, 等. 益心泰对慢性心力衰竭大鼠线粒体分裂蛋白 Fis1、Mff 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(4): 143-151.
- LIU C X, WEI J M, WANG Z Y, et al. Effect of Yixintai on mitochondrial fission proteins Fis1 and Mff in rat model of chronic heart failure [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(4): 143-151.
- [ 29 ] SONG X B, LIU G, WANG Z Y, et al. Puerarin protects against cadmium-induced proximal tubular cell apoptosis by restoring mitochondrial function [J]. *Chem-Biol Interact*, 2016, 260: 219-231.
- [ 30 ] TIAN Y, ZHOU C, BU X, et al. Puerarin attenuates high-glucose and high-lipid-induced inflammatory injury in H9C2 cardiomyocytes via CAV3 protein upregulation [J]. *J Inflammation Res*, 2023, 29(16): 2707-2718.
- [ 31 ] CHANG X, HE Y, WANG L, et al. Puerarin alleviates LPS-induced H9C2 cell injury by inducing mitochondrial autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(4): 600-608.
- [ 32 ] MEI Z G, FENG Z T, WANG J F, et al. Puerarin protects rat brain against ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway [J]. *Neural Regener Res*, 2018, 13(6): 989.
- [ 33 ] 余海彬. 葛根素通过介导 Sirt1 调控 PI3K/Akt 和 AMPK 信号通路改善 H9c2 心肌细胞的缺氧损伤 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- YU H B. Puerarin mediates Sirt1 to regulate PI3K/Akt and AMPK signaling pathways to improve hypoxic injury of H9c2 cardiomyocytes [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [ 34 ] WEI H, SUN M, WANG R, et al. Puerarin mitigated LPS-ATP or HG -primed endothelial cells damage and diabetes-associated cardiovascular disease via ROS-NLRP3 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18239.
- [ 35 ] TIAN Y, ZHOU C, BU X, et al. Puerarin attenuates high-glucose and high-lipid-induced inflammatory injury in H9C2 cardiomyocytes via CAV3 protein upregulation [J]. *J Inflammation Res*, 2023, 29(16): 2707-2718.
- [ 36 ] 郭晓纲, 陈君柱, 张雄, 等. 葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离

- 子通道的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 60-63.
- GUO X G, CHEN J Z, ZHANG X, et al. Effects of puerarin on L-type calcium channels in cardiac myocytes of rats[J]. Chin J Chin Mater Med, 2004, 29(3): 60-63.
- [37] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节 AMPK-mTOR 信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3127-3133.
- HUANG Y G, WANG J F, DU L P, et al. Puerarin modulates the AMPK-mTOR signaling pathway to inhibit autophagy and alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin Herbal Med, 2019, 50(13): 3127-3133.
- [38] 耿宝玉, 华守明, 管耘园, 等. 葛根素对压力超负荷兔心力衰竭及神经内分泌激素的影响[J]. 中国交通医学杂志, 2004, 18(3): 245-248.
- GENG B Y, HUA S M, GUAN Y Y, et al. Effects of puerarin on heart failure and neuroendocrine hormones in rabbits with pressure overload[J]. Chin J Traffic Med, 2004, 18(3): 245-248.
- [39] 曾胜煌, 何长国, 王越, 等. 葛根素注射液联合丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠治疗慢性充血性心力衰竭患者的疗效及对血浆血浆肾素活性和醛固酮的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1809-1812.
- ZENG S H, HE C G, WANG Y, et al. Efficacy of puerarin injection combined with sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate in chronic congestive heart failure patients and its effects on plasma renin activity and aldosterone[J]. World J Tradit Chin Med, 2019, 14(7): 1809-1812.
- [40] 赵光. 葛根素注射液对慢性心力衰竭患者心率变异的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(12): 17, 68.
- ZHAO G. Effects of puerarin injection on heart rate variability in patients with chronic heart failure[J]. Yunnan J Tradit Chin Med, 2007, 28(12): 17, 68.
- [41] LIU S, YU S, XU C, et al. Puerarin alleviates aggravated sympathoexcitatory response induced by myocardial ischemia via regulating P2X3 receptor in rat superior cervical ganglia[J]. Neurochem Int, 2014, 70: 39-49.
- [42] 阴秋果, 秦欣童, 张议丹, 等. 胰岛素抵抗代谢评分与慢性心力衰竭患者不良预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(18): 2179-2185.
- YIN Q G, QIN X T, ZHANG Y D, et al. Correlation between metabolic insulin resistance score and adverse prognosis in chronic heart failure patients[J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(18): 2179-2185.
- [43] 白继昌, 谈力欣, 刘赞朝, 等. 葛根素对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的影响及机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(1): 40-45.
- BAI J C, TAN L X, LIU Z C, et al. Effects of puerarin on insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and its mechanism[J]. J Guangxi Med Univ, 2024, 41(1): 40-45.
- [44] LEE O H, SEO D H, PARK C S, et al. Puerarin enhances adipocyte differentiation, adiponectin expression, and antioxidant response in 3T3-L1 cells[J]. BioFactors, 2010, 36(6): 459-467.
- [45] ZHANG Y, XU D, CAI X, et al. Gut commensal *Barnesiella intestinihominis* ameliorates hyperglycemia and liver metabolic disorders[J]. Adv Sci, 2024, 12(8): 2411181.
- [46] WU Z Y, LUO L, KAN Y Q, et al. Puerarin prevents bisphenol s induced lipid accumulation by reducing liver lipid synthesis and promoting lipid metabolism in C57BL/6J mice[J]. Toxics, 2023, 11(9): 736.
- [47] 常明则, 田晔, 乔琳, 等. 葛根素预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(2): 94-97.
- CHANG M Z, TIAN Y, QIAO L, et al. Protective effects of puerarin preconditioning on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism[J]. Stroke Nerv Dis, 2014, 21(2): 94-97.
- [48] 石玉姣, 杨琳, 刘春秋, 等. 苓桂气化方干预射血分数保留心力衰竭心肌纤维化的物质基础及分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(20): 20-29.
- SHI Y J, YANG L, LIU C Q, et al. Material basis and molecular mechanism of Lingui Qihua prescription against myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(20): 20-29.
- [49] CHEN R, XUE J, XIE M. Puerarin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice by reduction of myocardial TGF- $\beta_1$  expression[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(9): 1080-1085.
- [50] 刘晓健, 崔秀玲, 齐志敏, 等. 葛根素对糖尿病大鼠心肌微血管改变和 TGF $\beta_1$  表达的影响[J]. 中成药, 2010, 32(5): 739-741.
- LIU X J, CUI X L, QI Z M, et al. Effects of puerarin on myocardial microvascular changes and TGF $\beta_1$  expression in diabetic rats[J]. Chin Tradit Pat Med, 2010, 32(5): 739-741.
- [51] 王子宽, 李菁华, 李炜, 等. 葛根素激活 Sirt1 抑制炎症和纤维化减轻压力负荷诱导小鼠心肌肥厚的研究[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10): 12-18.
- WANG Z K, LI J H, LI W, et al. Study on puerarin activating Sirt1 to inhibit inflammation and fibrosis and relieve pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice[J]. Med Pharm J Chin PLA, 2020, 32(10): 12-18.
- [52] ARAMOUNI K, ASSAF R, SHAITO A A, et al. Biochemical and cellular basis of oxidative stress: Implications for disease onset[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(9): 1951-1963.
- [53] MONGIRDIENÈ A, SKRODENIS L, VARONECKAITÈ L, et al. Reactive oxygen species induced pathways in heart failure pathogenesis and potential therapeutic strategies[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 602.
- [54] DAI C, ZHEN F, YU L, et al. Puerarin alleviates oxaliplatin-induced neuropathic pain by promoting Nrf2/GPX4-mediated antioxidative response[J]. PLoS One, 2024, 19(8): e0308872.
- [55] HUANG W, JING W, TAO L, et al. The protective effect of puerarin on myocardial infarction reperfusion injury (MIRI): A Meta-analysis of randomized studies in rat models[J]. Med Sci Monit, 2015, 11(21): 1700-1706.
- [56] BARNETTE D N, CAHILL T, GUNADASA-ROHLING M, et al. iRhom2-mediated proinflammatory signalling regulates heart repair following myocardial infarction[J]. JCI Insight, 2018, 3(3): e98268.
- [57] 尧献赏, 邓旺生, 徐小惠, 等. 葛根素通过调节 TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B 信号通路对糖尿病小鼠肾损伤的改善作用[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1771-1777.

- YAO X S, DENG W S, XU X H, et al. Puerarin ameliorates renal injury in diabetic mice by modulating the TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2023, 40(11):1771-1777.
- [58] 王丹姝, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *药学报*, 2021, 56(5):1343-1351.
- WANG D S, YAN L Y, SUN S C, et al. Puerarin inhibits NLRP3 inflammasome via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(5):1343-1351.
- [59] PENG Z T, LIU H. Puerarin attenuates LPS-induced inflammatory injury in gastric epithelial cells by repressing NLRP3 inflammasome-mediated apoptosis[J]. *Toxicol In Vitro*, 2022, 81:105350.
- [60] 周斌. 葛根素通过 AMPK 调控的铁死亡信号通路保护脓毒症心肌损伤的作用研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.
- ZHOU B. Study on the role of puerarin in protecting against sepsis-induced myocardial injury via AMPK-regulated ferroptosis signaling pathway [D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.
- [61] 张黎静, 黄峥嵘, 万晓群, 等. 葛根素注射液对病毒性心肌炎患者抗氧化能力的影响[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(6):628-631
- ZHANG L J, HUANG Z R, WAN X Q, et al. Effects of puerarin injection on antioxidant capacity in patients with viral myocarditis[J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2018, 32(6):628-631.
- [62] HUANG B, WANG H, LIU S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):867.
- [63] WEAVER K, SKOUTA R. The selenoprotein glutathione peroxidase 4: From molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4):891.
- [64] SONG Q, JIAN W, ZHANG Y, et al. Puerarin attenuates iron overload-induced ferroptosis in retina through a Nrf2-mediated mechanism[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(4):e2300123.
- [65] 陈榆, 汪茂林, 王云, 等. 保心颗粒调控铁死亡治疗心力衰竭的潜在活性成分及分子机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12):202-209.
- CHEN Y, WANG M L, WANG Y, et al. Analysis of potential active components and molecular mechanism of Baixin granules regulating ferroptosis in treatment of heart failure [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12):202-209.
- [66] JIANG P, ZHOU L, ZHAO L, et al. Puerarin attenuates valproate-induced features of ASD in male mice via regulating Slc7a11-dependent ferroptosis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 49(3):497-507.
- [67] LI C, LIU Y. Puerarin reduces cell damage from cerebral ischemia-reperfusion by inhibiting ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 693:149324.
- [68] ZHOU B, ZHANG J, CHEN Y, et al. Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling [J]. *Aging-us*, 2022, 14(8):3617-3632.
- [69] ZHANG Q, YAO M, QI J, et al. Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 22(14):1134380.
- [70] YANG M, XIA L, SONG J, et al. Puerarin ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis and inflammation[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):202.
- [71] LIU B, ZHAO C X, 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.
- [72] LI Z H, WENG J, YAN J, et al. Puerarin alleviates atherosclerosis via the inhibition of Prevotella copri and its trimethylamine production[J]. *Gut*, 2024, 73(12):1934-1943.
- [73] 薛强, 陈红, 周佳丽, 等. 葛根素对局灶性脑缺血大鼠半暗带微血管内皮细胞的保护作用及其机制[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(2):151-158.
- XUE Q, CHEN H, ZHOU J L, et al. Protective effects of puerarin on microvascular endothelial cells in penumbra of rats with focal cerebral ischemia and its mechanism [J]. *Chin J New Drugs*, 2019, 28(2):151-158.
- [74] 王志利. 葛根素注射液联合双抗血小板治疗冠心病的效果及对血管内皮功能的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2020, 43(6):133-134.
- WANG Z L. Effects of puerarin injection combined with dual antiplatelet therapy on coronary heart disease and its influence on vascular endothelial function [J]. *Heilongjiang Med Pharm*, 2020, 43(6):133-134.
- [75] LI X, SUN S, CHEN D, et al. Puerarin attenuates the endothelial-mesenchymal transition induced by oxidative stress in human coronary artery endothelial cells through PI3K/AKT pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886:173472.
- [76] 高卉, 杨泽祺, 高凡, 等. 升陷汤对慢性心力衰竭大鼠心肌微血管损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(7):35-42.
- GAO H, YANG Z Q, GAO F, et al. Protective effect of Shengxiantang on myocardial microvascular injury in rats with chronic heart failure[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(7):35-42.
- [77] 葛根素通过 TRPC3 调控自发性高血压大鼠主动脉舒缩功能的机制研究[D]. 十堰:湖北医药学院, 2020.
- Puerarin regulates the aortic contractile function in spontaneously hypertensive rats via TRPC3 [D]. Shiyan: Hubei University of Medicine, 2020.
- [78] 张驰, 徐莉, 任浩进, 等. 基于 Notch1/Hes1 信号通路探讨葛根素对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和心室重构的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(3):623-627.
- ZHANG C, XU L, REN H J, et al. Effects of puerarin on myocardial cell apoptosis and ventricular remodeling in rats with myocardial infarction based on the Notch1/Hes1 signaling pathway [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(3):623-627.
- [79] SHI L, HUANG L, YIN E, et al. Effect of pueraria on left ventricular remodelling in HFREF: A systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12):e0295344.
- [80] 李德祥, 段茂书, 王学函, 等. 葛根素配伍开搏通治疗慢性心

- 力衰竭的安全性及疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(10):1645-1646.
- LI D X, DUAN M S, WANG X H, et al. Safety and efficacy of puerarin combined with captopril in chronic heart failure [J]. Mod Diagn Treat, 2012, 23(10):1645-1646.
- [81] 梅发光, 张义勤, 王忠良, 等. 葛根素对慢性心力衰竭患者BNP水平影响的临床研究[J]. 吉林中医药, 2006, 26(12):17-18.
- MEI F G, ZHANG Y Q, WANG Z L, et al. Clinical study on the effect of puerarin on BNP levels in patients with chronic heart failure[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2006, 26(12):17-18.
- [82] 杜文霞. 中西医结合治疗慢性肺心病心衰60例临床观察[J]. 国医论坛, 2012, 27(3):34.
- DU W X. Clinical observation on integrated traditional Chinese and western medicine in treating 60 cases of chronic pulmonary heart disease with heart failure [J]. Forum Tradit Chin Med, 2012, 27(3):34.
- [83] 余小塘, 毛雪英. 葛根素注射液治疗慢性肺源性心脏病失代偿期50例疗效观察[J]. 新中医, 2004, 36(10):24-25.
- YU X T, MAO X Y. Observation on the efficacy of puerarin injection in treating 50 cases of decompensated chronic pulmonary heart disease [J]. New J Tradit Chin Med, 2004, 36(10):24-25.
- [84] 郭道保, 吴琴, 贺明. 葛根素对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 交通医学, 2006, 20(5):516-517.
- GUO D B, WU Q, HE M. Influence of puerarin on cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. Med J Commun, 2006, 20(5):516-517.
- [85] WANG L, LIN S Q, LI Z, et al. Protective effects of puerarin on experimental chronic lead nephrotoxicity in immature female rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(2):172-185.
- [86] LIU A C, ZHAO L X, YU S W, et al. Pre-treatment with puerarin affects pharmacokinetics of warfarin, but not clopidogrel, in experimental rats [J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(4):257-263.
- [87] 张晓丹, 张伟, 张茹, 等. 葛根素与地高辛联合治疗对充血性心力衰竭大鼠的影响[J]. 中国心血管杂志, 2006, 11(4):252-254, 310.
- ZHANG X D, ZHANG W, ZHANG R, et al. Effects of puerarin combined with digoxin on rats with congestive heart failure [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2006, 11(4):252-254, 310.
- [88] XIE B, WANG Q, ZHOU C, et al. Efficacy and safety of the injection of the traditional Chinese medicine puerarin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of 53 randomized controlled trials [J]. Evid-based Compl Alt, 2018, doi: 10.1155/2018/2834650.
- [89] 王华玲. 葛根素注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛临床疗效观察分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(14):43-46.
- WANG H L. Clinical efficacy analysis of puerarin injection in treating unstable angina in coronary heart disease [J]. Clin J Chin Med, 2021, 13(14):43-46.
- [90] 王薇, 曹璐, 任鹏, 等. 不同中药注射液联合常规西药治疗稳定型心绞痛的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6):1652-1663.
- WANG W, CAO L, REN P, et al. Network Meta-analysis of different traditional Chinese medicine injections combined with conventional Western medicine in treating stable angina [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(6):1652-1663.
- [91] 董来宾. 葛根素注射液联合氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11):2832-2835.
- DONG L B. Clinical study on puerarin injection combined with flunarizine in treating cerebral arteriosclerosis [J]. Drugs Clin, 2018, 33(11):2832-2835.
- [92] 王永军. 葛根素注射液联合神经节苷脂钠治疗突发性耳聋的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10):1946-1949.
- WANG Y J. Clinical study on puerarin injection combined with sodium ganglioside in treating sudden deafness [J]. Drugs Clin, 2017, 32(10):1946-1949.
- [93] 张晓丹, 柏胜男, 张彩霞, 等. 葛根素对舒张性心力衰竭大鼠心肌僵硬度和心肌组织I型、III型胶原表达的影响[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3):204-208.
- ZHANG X D, BAI S M, ZHANG C X, et al. Effects of puerarin on myocardial stiffness and collagen expression in rats with diastolic heart failure [J]. Drugs Clin, 2012, 27(3):204-208.
- [94] 顾一珠, 周文, 翟光喜. 葛根素脂质体的研制及其大鼠口服吸收[J]. 中药材, 2007, 30(8):970-973.
- GU Y Z, ZHOU W, ZHAI G X. Development of puerarin liposomes and their oral absorption in rats [J]. J Chin Med Mater, 2007, 30(8):970-973.
- [95] 栾博, 栾梅, 邱雅慧. 葛根素激活Nrf2通路减轻心力衰竭大鼠氧化应激损伤的研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(10):1852-1856.
- LUAN B, LUAN M, QIU Y H. Research on puerarin activating the Nrf2 pathway to reduce oxidative stress damage in rats with heart failure [J]. Mod Prev Med, 2019, 46(10):1852-1856.
- [96] YIN M, ZHANG Y C, XU S H, et al. Puerarin prevents diabetic cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibition of inflammation [J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(5):476-493.
- [97] TAN C, WANG A, LIU C, et al. Puerarin improves vascular insulin resistance and cardiovascular remodeling in salt-sensitive hypertension [J]. Am J Chin Med, 2017, 45(6):1169-1184.
- [98] LI Z, CAO W, ZHANG Y, et al. Puerarin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting lipid metabolism through FMO5 [J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1423634.
- [99] 赵凯明, 蒋崇博, 白玉蓉, 等. 葛根素注射液治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(11):53-55.
- ZHAO K M, JIANG C B, BAI Y R, et al. Clinical observation on puerarin injection in treating angina pectoris after acute myocardial infarction [J]. China Mod Doctor, 2014, 52(11):53-55.

[责任编辑 孙丛丛]