

心力衰竭的发病机制及人参皂苷类成分保护作用研究进展

刘薇, 陈荣昌*

(中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 心血管疾病是全球范围内主要死亡原因,心力衰竭(HF)是许多心血管疾病的终末期,具有高发病率和死亡率特点,已成为全球性的重大公共卫生挑战。随着我国人口老龄化越来越严重,HF的发病率持续增加,对其发病机制的深入研究及基于新靶点的药物发现具有重要意义。HF发病机制复杂,涉及能量代谢异常和线粒体功能障碍、心肌损伤、神经内分泌系统过度激活等多个过程,这些过程相互影响,共同驱动HF的发生发展。在寻求多靶点干预策略的探索中,传统中药展现出独特优势。人参是一种极为珍贵的中药材,具有大补元气,复脉固脱的功效,人参皂苷是其主要生物活性物质,具有非常好的心血管保护作用,近年来,关于人参对HF的保护作用与机制研究越来越多。该文综述了HF的病理机制及关键信号通路,并在此基础上阐述了功效明确的人参皂苷类成分对HF的保护作用及关键靶点,旨在为深入研究HF的发病机制及人参皂苷类成分HF保护作用提供参考,以期推动人参皂苷类成分开发利用。

[关键词] 心力衰竭; 人参皂苷; 作用机制; 关键靶点

[中图分类号] R284;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)15-0309-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252507

[增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Pathogenesis of Heart Failure and Protective Effect of Ginsenosides: A Review

LIU Wei, CHEN Rongchang*

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

[Abstract] Cardiovascular diseases represent a leading cause of death worldwide. Heart failure (HF), as the end stage of a range of cardiovascular conditions, is characterized by high incidence and mortality rates, posing a major challenge to global public health. As the population aging in China is aggravating, the incidence of HF keeps rising, which underscores the importance of in-depth research into its pathogenesis and the discovery of drugs targeting novel mechanisms. The pathogenesis of HF is complex, involving multiple interrelated processes such as aberrant energy metabolism, mitochondrial dysfunction, myocardial injury, and overactivation of the neuroendocrine system, which collectively drive the onset and progression of HF. In the pursuit of multi-target intervention strategies, traditional Chinese medicine (TCM) demonstrates unique advantages. Ginseng Radix et Rhizoma, a highly valuable herbal medicine, is known for its abilities to greatly tonify primordial Qi, restore pulse, and secure collapse. Ginsenosides, the primary bioactive constituents of Ginseng Radix et Rhizoma, exhibit remarkable cardiovascular protective effects. In recent years, there has been increasing research on the protective effects and mechanisms of Ginseng Radix et Rhizoma against HF. This article reviews the pathogenesis and key signaling pathways in HF, and elaborates on the protective effects and critical targets of well-characterized ginsenosides. The aim is to provide insights for further elucidating the pathogenesis of HF and the cardioprotective roles of ginsenosides, thereby facilitating the therapeutic exploitation of these compounds.

[Keywords] heart failure (HF); ginsenoside; mechanism of action; key target

心力衰竭(HF),简称心衰,作为一种复杂的临床综合征,其患病率在1%~3%,病死率高达50%。2023年我国HF患者总数已达1 430万,形势非常严峻。尽管现代医学在HF

的治疗上取得了一定进展,但总体预后仍较差,5年生存率不足50%,与癌症相当^[1]。HF的发病机制复杂,涉及能量代谢障碍、氧化应激、炎症反应、心肌纤维化等多重环节。中医

[收稿日期] 2025-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274138)

[第一作者] 刘薇,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:lw10162023@163.com

[通信作者] * 陈荣昌,副研究员,硕士生导师,从事中药或天然药物药效物质挖掘及作用机制研究,E-mail:rcchen@implad.ac.cn

认为, HF以心气阳虚为本, 血瘀水停痰饮为标, 本虚标实, 虚实夹杂^[2]。因此, 从传统中药中探寻多靶点、整体调节的治疗策略成为HF研究的重要方向。

人参作为传统名贵中药, 其大补元气、复脉固脱、生津养血等功效与HF的病机高度契合, 人参皂苷是其主要活性成分, 除已证实的抗炎^[3]、抗抑郁^[4]、抗肿瘤^[5]等作用外, 在心血管保护方面显示出巨大潜力。本文系统综述了HF的病理机制及关键靶点, 并在此基础上总结了人参皂苷类成分对HF保护作用与机制, 旨在为人参皂苷类成分抗HF作用的深入研究及临床转化提供参考。

1 HF的病理机制及其关键信号通路

1.1 HF的病理机制

HF的发病机制复杂, 主要包括心脏能量代谢障碍、炎症反应、死亡与纤维化、钙稳态失衡、神经内分泌系统过度激活等。这些机制相互交织, 形成恶性循环, 最终引发HF。

1.1.1 能量代谢障碍

心肌能量代谢障碍是HF的核心环节之一^[6]。心肌细胞高度依赖线粒体氧化磷酸化以维持其持续的收缩功能。HF时, 心肌细胞线粒体功能障碍导致脂肪酸氧化受阻, 三磷酸腺苷(ATP)生成不足^[7], 迫使心肌能量供应从高效的脂肪酸氧化向低效的糖酵解转变^[8], 这种代谢重编程进一步加剧了能量不足。能量匮乏不仅直接削弱心肌收缩力, 还会诱发氧化应激^[9]。活性氧(ROS)的过量产生会损伤线粒体DNA、蛋白质及脂质, 破坏其结构与功能。更重要的是, 氧化应激可作为强大的激活信号, 触发NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的组装并激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等关键炎症信号通路, 启动和维持心肌的炎症反应^[10-12]。

1.1.2 炎症反应

持续的炎症反应是HF病理进程的又一关键特征^[13]。活化的免疫细胞浸润心肌组织, 释放大促炎细胞因子, 这些因子不仅直接损伤心肌细胞, 还通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B等信号通路进一步放大炎症级联反应, 诱导心肌细胞凋亡与焦亡^[13-16]。NLRP3炎症小体的激活, 是连接危险信号与心肌炎症、细胞焦亡的核心桥梁^[13, 15, 17]。

1.1.3 心肌细胞死亡与纤维化

心肌细胞通过凋亡、坏死和焦亡途径的丧失及心肌纤维化是心室重构的结构基础。在多种损伤因素刺激下, 转化生长因子- β_1 /Smad蛋白(TGF- β_1 /Smad)信号通路被强烈激活, 成为促进心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、加速细胞外基质合成与沉积的关键驱动因素, 导致心肌僵硬增加、舒张功能障碍^[18]。同时, 无翅型MMTV整合位点家族 β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路的异常激活使病理性心肌肥厚和纤维化进程加剧^[19]。

1.1.4 钙离子稳态失衡

钙离子稳态失衡导致HF中心肌细胞兴奋-收缩耦联障碍和延迟后除极, 诱发心肌收缩功能异常和心律失常^[7]。主要表现为肌浆网/内质网钙ATP酶2a(SERCA2a)活性降低和兰尼碱受体2(RyR2)过度磷酸化, 造成Ca²⁺释放异常和再摄取减少, 进而引起心肌收缩功能障碍和舒张期钙超载^[20]。钙处理失调直接由钙离子信号通路的关键蛋白功能异常所介导, 最终导致心肌收缩和舒张功能严

重受损^[20-21]。

1.1.5 神经内分泌系统过度激活

神经内分泌系统的过度激活, 特别是交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的持续兴奋, 可在HF早期作为代偿机制, 但长期会加重心脏后负荷、导致心肌肥厚、纤维化和细胞凋亡, 加速心室重构和心功能衰弱^[22]。

1.2 人参皂苷干预HF的关键信号通路

HF的发生和发展是一个由多因素、多环节构成的复杂网络, 涉及多种信号通路的异常激活或抑制, 这些通路在心肌细胞凋亡、心肌纤维化、炎症反应和心室重构等病理生理过程中发挥重要作用。人参皂苷类成分的HF保护作用与上述信号通路密切相关, 本部分基于已有证据, 对相关信号通路进行系统阐述。

1.2.1 TGF- β_1 /Smad信号通路

TGF- β_1 /Smad信号通路在细胞增殖、分化和凋亡中发挥着重要作用^[23]。该通路通过调节细胞外基质重塑、心肌纤维化和细胞凋亡等过程, 影响心肌的结构和功能。TGF- β_1 与膜受体结合后, 激活I型和II型受体, 进而磷酸化Smad2/Smad3。磷酸化的Smad2/Smad3与Smad4形成复合物, 转移到细胞核内, 调控相关基因的转录, 信号通过Smad6/7等抑制性Smad蛋白或Smad降解终止^[24-28]。在HF中, TGF- β_1 高表达可促进胶原蛋白合成, 减缓细胞外基质的降解, 进而导致心肌纤维化和心功能受损^[18]。此外, Smad3蛋白的磷酸化可触发下游信号级联反应, 增强促纤维化介质的转录活性, 促使心肌间质胶原沉积显著增加, 加剧心肌纤维化过程^[18]。

1.2.2 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路通过调节细胞存活、凋亡、自噬和炎症反应等生物学过程影响心脏功能^[29]。生长因子等配体与受体酪氨酸激酶(RTK)、G蛋白偶联受体(GPCR)等细胞膜受体结合后, 引发受体二聚化和自磷酸化, 随后招募并激活PI3K。活化的PI3K将磷脂酰肌醇4, 5-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇3, 4, 5-三磷酸(PIP3), 作为Akt的膜定位信号。Akt被3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物(mTORC)2磷酸化后完全激活。活化的Akt通过抑制结节性硬化症复合体1/2(TSC1/2)激活mTORC1, 调控蛋白质合成、细胞生长和代谢过程^[30-34]。在HF的发生和发展过程中, PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常激活或抑制可能导致心肌细胞的代谢紊乱、纤维化加剧及免疫失衡, 加重HF的病理进程。同时, 该通路还参与调节免疫细胞的分化和功能, 影响调节性T细胞(Tregs)/辅助性T细胞17(Th17)等免疫细胞的平衡, 进而影响心肌炎症和纤维化过程^[35-36]。

1.2.3 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin通路在HF过程中参与心肌纤维化和病理性心肌肥厚。在压力超负荷、缺血等病理刺激下, 该通路被激活。活化的 β -catenin入核后启动细胞骨髓细胞瘤癌基因(c-Myc)等下游靶基因的转录, 强力驱动病理性心肌肥厚和细胞增殖^[37], 同时, Wnt信号促进心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 增加I型胶原和纤维连接蛋白的产生^[38]。因此, 该通路是推动心室恶性重构的关键信号途径之一。Wnt/ β -catenin信号通路的激活始于Wnt配

体与细胞膜上的卷曲受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)共受体结合,抑制由腺瘤性结肠息肉病蛋白(APC)、轴抑制蛋白(Axin)和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)组成的降解复合物的活性,阻止 β -catenin的磷酸化和泛素化降解,使其在细胞质中积累并转运至细胞核。在核内, β -catenin与T细胞因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)转录因子结合,激活下游靶基因细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)、c-Myc等的转录,参与调控细胞增殖、分化和肿瘤发生等过程^[39-40]。有研究发现,抑制Wnt/ β -catenin信号通路中关键蛋白的表达可以延缓心肌细胞肥大和纤维化进程,改善慢性心力衰竭(CHF)大鼠的心功能^[19],提示该通路可作为HF干预的潜在靶点。

1.2.4 NF- κ B信号通路 NF- κ B通路在炎症、免疫和细胞存活中起关键作用。焦亡作为炎症性细胞死亡的一种方式,主要表现为细胞膜破裂、内容物释放和促炎因子的分泌。NF- κ B的异常激活与HF中心肌细胞焦亡及心肌重塑密切相关^[41-42]。NF- κ B信号通路的激活分为经典途径和非经典途径:在经典途径中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)或白细胞介素-1 β (IL-1 β)等配体与受体结合,激活NF- κ B抑制激酶(IKK)复合物,导致NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)磷酸化并降解,释放NF- κ B二聚体p65/p50入核调控靶基因转录;在非经典途径中,CD40配体(CD40L)等激活NF- κ B诱导激酶(NIK)和IKK α ,促使p100加工为p52,与RelB形成二聚体,入核调控基因表达^[43-47]。在HF中,血管紧张素II(Ang II)、晚期糖基化终末产物(AGEs)及各种生长因子均可启动NF- κ B信号通路,该信号通路的激活不仅能促进NLRP3炎症复合体的形成,还能上调焦亡相关蛋白的表达^[42]。因此,抑制心肌细胞焦亡可以减轻HF的病理进程。然而,有研究发现,在CHF病理进程中,肿瘤坏死因子受体2(TNFR2)可能通过激活NF- κ B信号通路,上调视神经萎缩蛋白1(OPA1)的表达,进而促进线粒体融合,发挥潜在的保护作用^[48]。

1.2.5 MAPK信号通路 MAPK信号通路作为细胞生命活动的核心调控机制,广泛参与细胞增殖、分化和凋亡等关键生物学过程,在HF的病理发展中具有显著影响^[49]。在HF进程中,MAPK信号通路被广泛激活,涉及细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、p38 MAPK及c-Jun氨基末端激酶(JNK)等关键亚家族。其中,ERK1/2通路的激活参与驱动心肌细胞肥大反应^[50];p38和JNK的活性增加,促进磷酸化的组蛋白H2AX(γ H2AX)和p53等促凋亡因子的表达,从而参与Ang II诱导的心肌细胞凋亡^[51]。此外,MAPK信号通路还通过促进TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的释放,在心脏炎症反应的调控中发挥重要作用^[52]。MAPK信号通路的激活是一种多级磷酸化级联反应,通常由生长因子或应激信号等细胞外刺激触发,引发受体二聚化和自磷酸化,继而通过适配蛋白和鸟苷酸交换因子的协同作用,最终实现小分子G蛋白大鼠肉瘤病毒癌基因(Ras)的活化。Ras启动三级激酶级联反应:MAPK激酶激酶(MAPKKK)磷酸化并激活MAPK激酶(MAPKK),后者进一步磷酸化并激活MAPK。激活的MAPK转运至细胞核,通过磷酸化调控下游转录因子和细胞

周期蛋白,介导多种生物学效应。不同MAPK亚族响应特定刺激,分别调控细胞生长、应激反应和炎症等生理功能^[53-57]。目前,已有研究表明,抑制MAPK信号通路可以减轻炎症反应和心肌纤维化,改善HF^[58]。

1.2.6 钙离子信号通路 心肌钙稳态失衡是推动HF进展的关键环节,其通过破坏正常的兴奋-收缩耦联,直接导致心脏收缩功能障碍并诱发心律失常^[59];而且,钙稳态失衡触发细胞内钙超载,不仅直接激活钙依赖性蛋白酶calpain,降解细胞骨架并启动凋亡信号,还破坏线粒体功能,促进线粒体DNA释放和线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,最终介导心肌细胞凋亡^[60]。钙离子信号通路的激活依赖于细胞内外的Ca²⁺动态平衡:细胞外Ca²⁺通过电压门控钙通道(VGCC)或受体操纵钙通道(ROCC)实现跨膜转运,而内质网或肌浆网中的Ca²⁺通过IP₃受体(IP₃R)或RyR释放。Ca²⁺与钙调蛋白(CaM)等结合后,激活下游效应分子,进而调控肌肉收缩、神经传递和基因表达等过程^[61-64]。DRIDI等^[20]通过分析人类和小鼠的海马神经元,发现HF患者中RyR2通道发生了翻译后修饰(PTM),导致Ca²⁺泄漏增加,影响认知功能。RyR2通道的稳定化和Ca²⁺泄漏的抑制可能是治疗HF相关认知功能障碍的新策略。此外,钙信号的精确调控依赖于钙泵和交换体的作用。在HF病理进程中,SERCA2a活性降低及表达减少会直接影响Ca²⁺稳态调控,导致肌浆网Ca²⁺储存能力下降,使得心肌细胞胞质中的Ca²⁺无法被有效清除,最终造成心肌舒张功能障碍;内质网Ca²⁺储存量减少,心肌收缩释放Ca²⁺减少,心肌收缩功能下降^[21]。因此,调控SERCA2a的水平能够改善HF^[65-66]。

1.2.7 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)信号通路 PPAR α 参与维持心脏生理代谢稳态,在病理性HF过程中受到抑制,导致脂肪酸氧化减少、脂质积累及能量代谢紊乱^[67]。在实验性和临床性HF中,适应性不良的心脏重构通常伴随着代谢重编程,其特征是糖酵解增加和脂肪酸氧化减少^[68-70]。PPAR α 是调节脂肪酸氧化和能量代谢的关键转录因子,激活PPAR α 可改善心肌能量供应^[71-73]。PPAR α 信号通路的激活始于脂质配体与PPAR α 结合,促进其核转位并与视黄醇X受体在细胞核内形成异源二聚体,该复合物随后识别并结合靶基因启动子上的过氧化物酶体增殖物反应元件,招募共激活因子,进而启动脂肪酸氧化、脂蛋白代谢等相关基因的转录,最终促进细胞脂质分解与能量代谢^[67,74]。

2 人参皂苷类成分对HF的保护作用及机制

人参皂苷的基本结构为甾烷类固醇核,该骨架包含4个环状结构并由30个碳原子构成,属于三萜类糖苷化合物。这些皂苷根据骨架结构的不同,分为达玛烷型和齐墩果烷型(OA)。达玛烷型根据苷元结构不同可以进一步分为原人参二醇型(PPD)、原人参三醇型(PPT)和奥克梯隆型(OCT)^[75-76]。PPD型皂苷以原人参二醇为苷元,包含人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rc、人参皂苷Rd等主要成分及其次级代谢产物人参皂苷Rg₃和人参皂苷Rh₂;PPT型皂苷以原人参三醇为苷元,主要包括人参皂苷Re、人参皂苷Rg₃等成分;OCT型则是一类在侧链形成呋喃环修饰的特殊四环三萜皂苷,以

F11为代表。OA型苷元为齐墩果酸,包括人参皂苷Ro等。目前已有文献证明人参皂苷中的多种单体成分在HF中具有保护作用。以下将分别阐述这些单体在HF中的具体保护作用机制。

2.1 人参皂苷Rg₁ GUAN等^[77]研究人参皂苷Rg₁干预对小鼠心肌梗死后HF模型的保护作用,发现人参皂苷Rg₁通过激活线粒体去乙酰化酶1(SIRT1)-PTEN诱导假定激酶1(PINK1)-帕金蛋白(Parkin)轴,增强线粒体自噬,加速受损线粒体的清除效率,减轻心肌纤维化,改善心脏功能,从而对HF的心脏重塑发挥保护作用;PENG等^[78]通过阿霉素诱导的SD大鼠CHF模型和H9c2心肌细胞损伤模型评估人参皂苷Rg₁对HF保护作用及对ERK1/2蛋白磷酸化的影响,SD大鼠CHF模型在第7~10周腹腔注射人参皂苷Rg₁,H9c2心肌细胞在阿霉素损伤前用人参皂苷Rg₁预处理,结果显示,人参皂苷Rg₁可以抑制ERK1/2蛋白磷酸化,提高心肌细胞的活性和增殖能力,同时减少细胞凋亡和炎症反应,缓解CHF。

2.2 人参皂苷Rg₃ JIA等^[79]将网络药理学与细胞实验结合,在H9c2心肌细胞异丙肾上腺素(ISO)损伤模型中以人参皂苷Rg₃与ISO共孵育,探讨人参皂苷Rg₃对HF的保护作用。网络药理学结果显示,信号转导及转录激活因子3(STAT3)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、TNF和IL-6为人参皂苷Rg₃治疗HF的核心靶点,人参皂苷Rg₃可能通过调节炎症相关通路和免疫过程,缓解HF的病理进程;细胞实验结果显示,人参皂苷Rg₃显著降低了IL-6和TNF的表达水平,进一步证实了其抗炎作用。此外,WANG等^[80]采用左冠状动脉前降支结扎建立大鼠HF模型,口服灌胃人参皂苷Rg₃4周;细胞实验使用氧糖剥夺/再氧合(OGD/R)诱导H9c2心肌细胞损伤模型,人参皂苷Rg₃处理,其可通过调控UNC-51样激酶1(ULK1)/FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)信号通路增强线粒体自噬活性,减轻心肌重构,改善HF大鼠的心脏功能。LAI等^[81]以冠状动脉结扎术诱导小鼠HF模型,术后第1~14天灌胃给予人参皂苷Rg₃进行治疗。同时采用Ang II诱导MCFs纤维化模型,使用人参皂苷Rg₃与Ang II共孵育,发现人参皂苷Rg₃能通过上调氨基酰化酶1(ACY1)的表达并抑制TGF-β₁/Smad3信号通路,减轻心肌纤维化,改善HF。

2.3 人参皂苷Rg₅ LIU等^[82]将斑马鱼胚胎以人参皂苷Rg₅预处理4h后,再使用维拉帕米诱导HF,探讨了人参皂苷Rg₅对HF的保护作用及机制,发现人参皂苷Rg₅能够显著改善心脏收缩功能。人参皂苷Rg₅对血管紧张素转换酶(ACE)的活性具有拮抗作用,能够有效降低血管紧张素II的生成,进而减轻心肌损伤与纤维化水平。代谢组学分析揭示,人参皂苷Rg₅通过调节花生四烯酸代谢、D-谷氨酸代谢、苯丙氨酸代谢及三羧酸循环等关键代谢通路,纠正了HF模型中紊乱的代谢状态。结果表明,人参皂苷Rg₅具有成为新型HF治疗药物的潜力,但其具体作用机制仍需深入探究。

2.4 人参皂苷Rb₁ Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)是一种与细胞凋亡和代谢调控相关的蛋白^[83],负向调节PPARα的转录活性^[84]。LI等^[85]在ISO诱导的SD大鼠HF模型中以人参皂苷Rb₁灌胃6周进行治疗,发现其对大鼠HF具有保护

作用。然后进一步使用ISO诱导原代大鼠心肌细胞(NRCMs)损伤模型,人参皂苷Rb₁预处理1h,发现人参皂苷Rb₁通过上调抗氧化酶的表达,减轻氧化应激,保护心肌细胞。人参皂苷Rb₁通过减少FADD与PPARα的结合,解除FADD对PPARα转录活性的抑制,从而增强PPARα下游脂肪氧化酶的表达,为心肌细胞提供更高效率的能量来源。PU等^[86]通过构建横向主动脉缩窄(TAC)诱导的HF小鼠模型和心肌细胞缺氧/复氧损伤模型,探索人参皂苷Rb₁改善HF的分子机制。结果显示,人参皂苷Rb₁通过靶向双特异性磷酸酶-1(DUSP-1)-跨膜B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)抑制基序包含蛋白-6(TMBIM-6)-电压依赖性阴离子通道1(VDAC1)轴,调控肠道菌群、线粒体动态平衡和炎症反应,进而改善HF。DUSP-1作为核心靶点能够调节线粒体功能和肠道菌群;其下游分子TMBIM-6和VDAC1分别通过调节线粒体自噬和钙稳态,抑制NLRP3介导的细胞焦亡,最终减轻心肌损伤,改善心功能。

2.5 人参皂苷Rb₂ PENG等^[87]采用左前降支结扎诱导大鼠HF模型,灌胃给予人参皂苷Rb₂,发现人参皂苷Rb₂通过下调miR-216a-5p的表达,抑制心肌细胞凋亡与氧化应激反应,促进自噬过程,进而改善HF大鼠的心脏功能并减轻心肌损伤。同时,研究发现人参皂苷Rb₂能够显著提升OGD/R诱导的心肌细胞损伤模型的细胞活力,miR-216a-5p的过表达可逆转人参皂苷Rb₂对心肌细胞凋亡、氧化应激和自噬的抑制作用,从而削弱其对HF的保护效果。

2.6 人参皂苷Rb₃ CHEN等^[88]通过小鼠左前降支冠状动脉结扎诱导的心肌梗死后HF模型和OGD/R诱导的H9c2心肌细胞损伤模型,发现人参皂苷Rb₃上调脂脂肪酸β-氧化的关键酶肉毒碱棕榈酰基转移酶-1α(CPT-1α)和长链特异性酰基辅酶A脱氢酶(ACADL)及SIRT3的表达,增强脂肪酸氧化,增加ATP生成,改善心肌能量代谢;同时上调抗凋亡蛋白Bcl-2并下调促凋亡蛋白Bax的表达水平,抑制心肌细胞凋亡,保护心肌结构和功能。最终证明,人参皂苷Rb₃通过激活PPARα通路,抑制线粒体触发的细胞凋亡,促进心肌细胞能量代谢,发挥对HF的治疗作用。

2.7 人参皂苷Re WANG等^[89]采用ISO诱导大鼠心肌纤维化及HF模型,同时给予人参皂苷Re进行干预。结果表明人参皂苷Re通过抑制TGF-β₁表达,降低心肌组织中Smad3磷酸化和I型胶原酶水平,有效减少心肌纤维化和胶原蛋白沉积,改善心脏功能。由此可见,人参皂苷Re可能通过调节细胞外基质的代谢过程,减轻心肌纤维化程度,对HF症状产生缓解效果。

2.8 人参皂苷Rd WAN等^[90]分别采用主动脉弓缩窄、冠状动脉结扎和ISO诱导的HF小鼠模型,灌胃给予人参皂苷Rd进行治疗,同时采用脂多糖诱导的3T3-L1脂肪细胞炎症损伤模型、OGD诱导H9c2心肌细胞及新生大鼠原代心室肌细胞(NRVMs)损伤模型,系统探讨了人参皂苷Rd通过脂肪-心肌轴改善HF的机制。研究人员认为脂肪因子在心血管疾病的治理中起着重要作用,人参皂苷Rd可通过调节TANK结合激酶1/腺苷酸活化蛋白激酶(TBK1/AMPK)信号通路,促

进脂肪细胞释放网膜素,网膜素进一步抑制 Wnt5A/Ca²⁺信号通路,增强线粒体生物合成,改善心肌细胞的能量代谢,从而减轻心肌缺血损伤,发挥对 HF 的保护作用。

2.9 人参皂苷 Rh₂ WU 等^[91]使用多柔比星诱导 SD 大鼠 HF 模型,人参皂苷 Rh₂每周 1 次口服灌胃给药,发现人参皂苷 Rh₂通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制心肌细胞的自噬和凋亡,从而减轻多柔比星诱导的心肌损伤。

综上所述,人参皂苷类成分的具体作用靶点与通路存在差异,对 HF 的保护作用呈现出多靶点、多通路的特点,主要是通过调控心肌能量代谢,抑制心肌细胞死亡,抗心肌纤维化,调节自噬平衡与抑制炎症反应发挥 HF 保护作用。人参皂苷类成分对 HF 的保护作用机制见增强出版附加材料。

3 总结与展望

中医认为,“气”是构成人体生命活动的基本物质及脏腑功能运行的原动力,其调达有序是维持机体生理稳态的关键。“百病生于气”,气机调畅与否直接影响生命活动状态。当脏腑气化失司,或元气生成不足,将导致气机升降出入失常,引发机体代谢紊乱与病理改变。“从其气则和、违其气则病”,心气充沛则心肌收缩有力,心输出量充足;心气调达则脉道通利,血运畅行。心气的充沛与宣通涉及心肌线粒体代谢、心脏电生理活动、钙循环等多个方面。心气不足会导致心肌动力减弱,行血无力;心气受阻则会使血行不畅,引发痰瘀、水饮等病理产物,加重心脏负担,导致 HF^[92]。人参具有大补元气的作用,人参皂苷作为其主要活性成分,在 HF 中的保护机制涉及调控 PI3K/Akt/mTOR、TGF-β₁/Smad、Wnt/β-catenin 等相关信号通路,显著改善心肌纤维化、减轻心肌损伤,增强心肌细胞的能量代谢,从而改善 HF。基于中医理论,人参皂苷的药理作用与其“大补元气、复脉固脱”的传统功效高度吻合。

尽管已有研究表明人参皂苷对 HF 具有显著保护作用,但其临床转化仍面临诸多挑战。目前大多数研究主要集中于细胞和动物模型,临床研究的证据主要来源于含有人参皂苷的中药复方制剂,高质量循证医学证据严重缺乏,难以进行有效评价与比较;药学方面,人参皂苷的药代动力学特性复杂,部分成分虽然在血浆中暴露量较高,但半衰期较短,影响其生物利用度^[93]。未来需要更深入的机制研究和大样本随机对照临床试验,进一步验证其在 HF 治疗中的安全性和有效性,并建立标准化质量体系,明确其最佳剂型与给药途径以提升生物利用度。同时,要综合考虑人参皂苷与其他心血管药物之间的相互作用,系统评估其在联合治疗方案中的协同作用与潜在风险,推动人参皂苷类成分基础研究成果的临床转化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] KHAN M S, SHAHID I, BENNIS A, et al. Global epidemiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(10):717-734.
[2] LIN-LI X, YONG Z, WEI Z, et al. Discussion on the

pathogenesis and treatment of Xinshni based on the relationship among Qi, blood and water[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*2012, 27(8):2113-2115.
[3] HEO H, KIM Y, CHA B, et al. A systematic exploration of ginsenoside Rg₂ reveals anti-inflammatory functions in airway mucosa cells[J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(1):97-105.
[4] 贝雪怡,姜宁,姚彩虹,等. 人参皂苷 Rg₁和 Rb₁改善慢性不可预测应激致大鼠抑郁、焦虑样行为的作用比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(7):68-78.
BEI X Y, JIANG N, YAO C H, et al. Effects and comparison of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ in depression- and anxiety-like behaviors induced by chronic unpredictable stress in rats[J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(7):68-78.
[5] CHEN C, WANG Y S, ZHANG E T, et al. (20S) Ginsenoside Rh₂ exerts its anti-tumor effect by disrupting the HSP90A-Cdc37 system in human liver cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):13170.
[6] HE Y, HUANG W, ZHANG C, et al. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 11(5):1098-1116.
[7] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3716-3726.
[8] GIBB A A, HILL B G. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling [J]. *Circ Res*, 2018, 123(1):107-128.
[9] STAMERRA C A, GIOSIA P D, GIORGINI P, et al. Mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease: Pathophysiology and emerging therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi: 10.1155/2022/9530007.
[10] AIMO A, CASTIGLIONE V, BORRELLI C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(5):494-510.
[11] LAFUSE W P, WOZNIAC D J, RAJARAM M V S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair[J]. *Cells*, 2020, 10(1):51.
[12] REYES-GARCIA J, CARBAJAL-GARCIA A, MISE A D, et al. Important functions and molecular mechanisms of mitochondrial redox signaling in pulmonary hypertension[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(3):473.
[13] KUMAR P, LIM A, POH S L, et al. Pro-Inflammatory derangement of the immuno-interactome in heart failure[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:817514.
[14] DUTKA M, BOBIŃSKI R, ULMAN-WŁODARZ I, et al. Various aspects of inflammation in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 25(3):537-548.
[15] MERTEN M, RASPER T, SCHUHMACHER B, et al. Chronic ischemic heart failure defines immune cell activation signatures from ScRNA-seq and flow cytometry with implications for cardiac resident cells[J]. *Circulation*, 2022, 146 (Suppl_1):A13067-A13067.

- [16] ZIMMER A, BAGCHI A K, VINAYAK K, et al. Innate immune response in the pathogenesis of heart failure in survivors of myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3):H435-H445.
- [17] SILVA D M D, LANGER H, GRAF T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure: Ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2322-2322.
- [18] 王凌燕, 曹国军, 梅洋, 等. 基于 TGF- β_1 /Smad3 信号通路探讨 lncRNA H19 对慢性心力衰竭大鼠的影响 [J]. *康复学报*, 2023, 33(6):528-534.
- WANG L Y, CAO G J, MEI Y, et al. Effect of lncRNA H19 on rats with chronic heart failure based on TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway [J]. *Rehabil Med*, 2023, 33(6):528-534.
- [19] YANG M, WU H, QIAN H, et al. Linggui Zhugan decoction delays ventricular remodeling in rats with chronic heart failure after myocardial infarction through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120:155026.
- [20] DRIDI H, LIU Y, REIKEN S, et al. Heart failure-induced cognitive dysfunction is mediated by intracellular Ca²⁺ leak through ryanodine receptor type 2 [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(8):1365-1378.
- [21] 李红艳, 赵思涵, 王世华, 等. SERCA2a 在心力衰竭中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(2):171-174.
- LI H Y, ZHAO S H, WANG S H, et al. Research progress of SERCA2a in heart failure [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(2):171-174.
- [22] FIORE G, SUPPRESS P, TRIGGIANI V, et al. Neuroimmune activation in chronic heart failure [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2013, 13(1):68-75.
- [23] 唐芳兰, 王艳, 高卓. TGF- β_1 /Smads 信号转导通路在多种疾病中的作用机制 [J]. *中国生育健康杂志*, 2015, 26(5):481-484.
- TANG F L, WANG Y, GAO Z. The mechanism of TGF- β_1 /Smads signal transduction pathway in various diseases [J]. *Chin J Reprod Health*, 2015, 26(5):481-484.
- [24] ZHANG Y E. Non-smad signaling pathways of the TGF- β family [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2):a022129.
- [25] HELDIN C H, MOUSTAKAS A. Signaling receptors for TGF- β family members [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8):a022053.
- [26] MASSAGUÉ J. TGF β signalling in context [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(10):616-630.
- [27] SHI Y, MASSAGUÉ J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113(6):685-700.
- [28] DERYNCK R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958):577-584.
- [29] 李卫胜, 王婷婷, 何文强. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 with 自噬调控及相关疾病关系 [J]. *重庆医学*, 2024, 53(13):2047-2052.
- LI W S, WANG T T, HE W Q. Relationship between PI3K/Akt/mTOR signal pathway and autophagy regulation and related diseases [J]. *Chongqing Med*, 2024, 53(13):2047-2052.
- [30] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 169(2):361-371.
- [31] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2):274-293.
- [32] HEMMINGS B A, RESTUCCIA D F. PI3K-PKB/Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(9):a011189.
- [33] MANNING B D, CANTLEY L C. Akt/PKB signaling: Navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129(7):1261-1274.
- [34] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8):606-619.
- [35] 梁小燕. 干预 PI3k/Akt/mTOR 通路调节 Tregs/Th17 免疫自稳失衡对心力衰竭心室重构中的影响和机制研究 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2022.
- LIANG X Y. The effect and mechanism of intervention PI3K/Akt/mTOR pathway regulating Tregs/Th17 imbalance from immunologic homeostasis on ventricular remodeling in heart failure [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2022.
- [36] 张庆. 黄芪保心汤改善心梗后心衰大鼠心室重构及对 PI3K/Akt/mTOR 自噬转导通路调控机制研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- ZHANG Q. Effects of Huangqi Baixin Decoction on ventricular remodeling and regulating mechanism of PI3K/Akt/mTOR autophagy pathway in rats with heart failure after myocardial infarction [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.
- [37] HIREMATH I S, GOEL A, WARRIER S, et al. The multidimensional role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human malignancies [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1):199-238.
- [38] HUANG P, YAN R, ZHANG X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: Challenges and opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196:79-90.
- [39] HO K H, TRAPP M, GUIDA C, et al. Activation of Wnt/ β -catenin signaling is critical for the tumorigenesis of choroid plexus [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(1):106-122.
- [40] LIU S, WANG Z, LIU Z, et al. miR-221/222 activate the Wnt/ β -catenin signaling to promote triple-negative breast cancer [J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(4):302-315.
- [41] FRANGOGIANNIS N G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5):255-265.
- [42] ZHANG Z, YANG Z, WANG S, et al. Overview of pyroptosis mechanism and in-depth analysis of cardiomyocyte pyroptosis mediated by NF- κ B pathway in heart failure [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179:117367.

- [43] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (9) : 545-558.
- [44] BEN-NERIAH Y, KARIN M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (8):715-723.
- [45] VALLABHAPURAPU S, KARIN M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:693-733.
- [46] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. *Cell*, 2008, 132(3) :344-362.
- [47] GHOSH S, HAYDEN M S. New regulators of NF-kappaB in inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(11) :837-848.
- [48] 徐海燕, 刘海浪, 张媛媛, 等. TNFR2 激活 NF- κ B 信号通路调控线粒体融合蛋白 OPA1 在心力衰竭中的作用 [J]. *东南大学学报:医学版*, 2020, 39(1) :17-22.
- XU H Y, LIU H L, ZHANG Y Y, et al. TNFR2 stimulation promotes mitochondrial fusion by upregulating OPA1 expression via NF- κ B signaling pathway in heart failure [J]. *J Southeast Univ: Med Sci Edi*, 2020, 39(1) :17-22.
- [49] ROMERO-BECERRA R, SANTAMANS A M, FOLGUEIRA C, et al. p38 MAPK pathway in the heart: New insights in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19) :7412.
- [50] CENTER U O T H S, RENUKA N R. Reactivation of fatty acid oxidation by medium chain fatty acid prevents myocyte hypertrophy in H9c2 cell line [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 476(1) :483-491.
- [51] LIU F, FAN L M, GENG L, et al. P47phox-dependent oxidant signalling through ASK1, MKK3/6 and MAPKs in angiotensin II -induced cardiac hypertrophy and apoptosis [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(9) :1363.
- [52] TIAN L, SU C-P, WANG Q, et al. Chlorogenic Acid: A potent molecule that protects cardiomyocytes from TNF- α -induced injury via inhibiting NF- κ B and JNK signals [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7) :4666-4678.
- [53] WESTON C R, DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2) :142-149.
- [54] CUENDA A, ROUSSEAU S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8) :1358-1375.
- [55] YOON S, SEGER R. The extracellular signal-regulated kinase: Multiple substrates regulate diverse cellular functions [J]. *Growth Factors*, 2006, 24(1) :21-44.
- [56] DOWNWARD J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1) :11-22.
- [57] PEARSON G, ROBINSON F, BEERS GIBSON T, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: Regulation and physiological functions [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(2) :153-183.
- [58] 龙秀鹏, 陶顺, 阳绅, 等. 槲皮素通过抑制 MAPK 信号通路改善心力衰竭 [J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(1) : 187-196.
- LONG X P, TAO S, YANG S, et al. Quercetin improves heart failure by inhibiting cardiomyocyte apoptosis via suppressing the MAPK signaling pathway [J]. *J South Med Univ*, 2025, 45 (1) :187-196.
- [59] KISTAMAS K, VERESS R, HORVATH B, et al. Calcium handling defects and cardiac arrhythmia syndromes [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11:72.
- [60] LI A, GAO M, LIU B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5) :444.
- [61] BOOTMAN M D, LIPP P. Ringing changes to the "bell-shaped curve" [J]. *Curr Biol*, 1999, 9(23) :R876-R878.
- [62] BERRIDGE M J, LIPP P, BOOTMAN M D. The versatility and universality of calcium signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000, 1(1) :11-21.
- [63] CATTERALL W A. Voltage-gated calcium channels [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(8) :a003947.
- [64] EISNER D A, CALDWELL J L, KISTAMÁS K, et al. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart [J]. *Circ Res*, 2017, 121(2) :181-195.
- [65] 张雪峰, 赵姝欣, 杨宇, 等. 心衰康胶囊对心力衰竭模型大鼠心肌组织 SERCA2a、miR-25 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(7) :716-721.
- ZHANG X F, ZHAO S X, YANG Y, et al. Effect of Xinshuaikang capsule on the expression of SERCA2a and miR-25 in myocardial tissue of heart failure model rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(7) :716-721.
- [66] 杨皎, 张晶. 复方心衰康胶囊对心衰大鼠 SERCA2a 表达的调控作用 [J]. *光明中医*, 2025, 40(2) :287-290.
- YANG J, ZHANG J. The regulatory effect of compound Xinshuaikang capsule on the expression of SERCA2a in rats with heart failure [J]. *Guangming J Chin Med*, 2025, 40(2) : 287-290.
- [67] MONTAIGNE D, BUTRUILLE L, STAELS B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12) :809-823.
- [68] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8) :457-470.
- [69] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (10) :1487-1513.
- [70] ROSENBLATT-VELIN N, MONTESSUIT C, PAPAGEORGIOU I, et al. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 52(3) :407-416.
- [71] BOUGARNE N, WEYERS B, DESMET S J, et al. Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5) :760-802.
- [72] HUSS J M, KELLY D P. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics [J]. *Circ Res*, 2004, 95(6) :568-578.
- [73] HIDA Y, IMAMURA T, KINUGAWA K, et al. Pemafibrate

- and cardiac reverse remodeling in patients with systolic heart failure receiving guideline-directed medical therapy [J]. *J Cardiol Cases*, 2024, 31(2): 42-45.
- [74] LI Z, LUO L, YU W, et al. PPAR γ phase separates with RXR α at PPREs to regulate target gene expression [J]. *Cell Discovery*, 2022, 8(1): 37.
- [75] HOU M, WANG R, ZHAO S, et al. Ginsenosides in *Panax* genus and their biosynthesis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1813-1834.
- [76] 谢蕊秀, 余远迪, 杨柳, 等. 人参皂苷的结构修饰及其活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2025, 46(15): 458-469.
- XIE R X, YU Y D, YANG L, et al. Research progress on the structural modification and activity of Ginsenosides [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2025, 46(15): 458-469.
- [77] GUAN S, XIN Y, DING Y, et al. Ginsenoside Rg $_1$ protects against cardiac remodeling in heart failure via SIRT1/PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(2): e202200730.
- [78] PENG L, LI S, CAI H, et al. Ginsenoside Rg $_1$ treats chronic heart failure by downregulating ERK1/2 protein phosphorylation [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(9): 1085-1098.
- [79] JIA Y, GONG M, KE Z. The pharmacological mechanisms underlying the protective effect of Ginsenoside Rg $_3$ against heart failure [J]. *Cardiol Res Pract*, 2024, doi: 10. 1155/2024/3373410.
- [80] WANG X, LING G, WEI Y, et al. Activation of ULK1 to trigger FUNDC1-mediated mitophagy in heart failure: Effect of Ginsenoside Rg $_3$ intervention [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155042.
- [81] LAI Q, LIU F M, RAO W L, et al. Aminoacylase-1 plays a key role in myocardial fibrosis and the therapeutic effects of 20 (S)-ginsenoside Rg $_3$ in mouse heart failure [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(8): 2003-2015.
- [82] LIU J L, LIU Y H, LIN H Q, et al. The effect of ginsenoside Rg $_5$, isolated from black ginseng, on heart failure in zebrafish based on untargeted metabolomics [J]. *J Funct Foods*, 2021, 76: 104325.
- [83] MOUASNI S, TOURNEUR L. FADD at the crossroads between cancer and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(12): 1036-1053.
- [84] ZHUANG H, WANG X, ZHA D, et al. FADD is a key regulator of lipid metabolism [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(8): 895-918.
- [85] LI C, ZHANG X, LI J, et al. Ginsenoside Rb $_1$ promotes the activation of PPAR α pathway via inhibiting FADD to ameliorate heart failure [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 947: 175676.
- [86] PU X, ZHANG Q, LIU J, et al. Ginsenoside Rb $_1$ ameliorates heart failure through DUSP-1-TMBIM-6-mediated mitochondrial quality control and gut flora interactions [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155880.
- [87] PENG Y, LIAO B, ZHOU Y, et al. Ginsenoside Rb $_2$ improves heart failure by down-regulating miR-216a-5p to promote autophagy and inhibit apoptosis and oxidative stress [J]. *J Appl Biomed*, 2023, 21(4): 180-192.
- [88] CHEN X, WANG Q, SHAO M, et al. Ginsenoside Rb $_3$ regulates energy metabolism and apoptosis in cardiomyocytes via activating PPAR α pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109487.
- [89] WANG Q W, YU X F, XU H L, et al. Ginsenoside Re improves isoproterenol-induced myocardial fibrosis and heart failure in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi: 10. 1155/2019/3714508.
- [90] WAN S Y, CUI Z K, WU L L, et al. Ginsenoside Rd promotes omentin secretion in adipose through TBK1-AMPK to improve mitochondrial biogenesis via WNT5A/Ca $^{2+}$ pathways in heart failure [J]. *Redox Biology*, 2023, 60: 102610.
- [91] WU Y, ZHANG S, GU L, et al. Ginsenoside Rh $_2$ regulates cardiomyocyte autophagy-dependent apoptosis through the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway to attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2025, 68(1): 1-13.
- [92] 刘宗一, 张艳, 崔洪宇. 基于“从其气则和、违其气则病”理论辨治慢性心力衰竭 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(3): 239-250.
- LIU Z Y, ZHANG Y, CUI H Y. Differentiation and treatment of chronic heart failure based on theory of "Harmony When Conforming to Qi and Illness When Going Against Qi" [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(3): 239-250.
- [93] BQ S, C Q, L M, et al. Simultaneous quantification of twenty-eight components of Shenfu Injection in rat plasma by UHPLC-QQQ MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 203: 114211.

[责任编辑 周冰冰]