

• XXXX •

黄芪及其方剂配伍治疗糖尿病心肌病的研究进展

崔然¹, 朱林平^{2*}, 闫景顺³, 张娉婷¹, 谢楚璇¹, 刘彦松¹, 赵美², 李玉红^{4*}

(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学 第二附属医院, 天津 300150;

3. 天津中医药大学 第一附属医院, 天津 300381;

4. 天津中医药大学 中医药研究院, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

[摘要] 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病常见的慢性并发症,属于中医“消渴”“消痹”继发“胸痹”范畴,其发病机制复杂,且临床上表现出长期性、预后差的特点。黄芪作为传统的药食同源中药,其活性成分多样,主要包括皂苷类、多糖类、黄酮类,具有补气升阳、生津养血、托毒排脓等功效。现代药理学研究证实黄芪及活性成分在抗炎、抗应激损伤、调控程序性细胞死亡、缓解糖脂代谢、拮抗心肌纤维化、调节肠道菌群及代谢产物等多方面发挥治疗作用,对DCM的治疗具有多途径、多靶点的优势。黄芪药对配伍表现出既协同又拮抗的调节作用,黄芪复方制剂、提取物在临床应用广泛,黄芪新型纳米、凝胶材料及细胞外囊泡的研发,相较于传统给药方式更有助于提高其口服生物利用度,使黄芪在DCM的临床应用上获得更多可能,其临床转化的潜力仍需不断探索研究。该文系统梳理了黄芪治疗DCM的中医理论基础,并整合现代药理学研究成果,深入阐述其活性成分、药对配伍、复方制剂、提取物、新型复合材料治疗DCM的作用及分子机制,旨在为黄芪用于DCM的深入研究和新药开发提供参考依据。

[关键词] 黄芪; 黄芪多糖; 黄芪甲苷; 糖尿病心肌病

[中图分类号] R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252503

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX



Astragali Radix and Its Formulas in Treatment of Diabetic Cardiomyopathy: A Review

CUI Ran¹, ZHU Linping^{2*}, YAN Jingshun³, ZHANG Pingting¹, XIE Chuxuan¹,

LIU Yansong¹, ZHAO Mei², LI Yuhong^{4*}

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150,

China; 3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381,

China; 4. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Institute of Traditional Chinese

Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a common chronic complication of diabetes, categorized as consumptive thirst in traditional Chinese medicine (TCM), and it subsequently gives rise to chest impediment. DCM is characterized by a complex pathogenesis and exhibits long-term progression with poor prognosis in clinical practice. Astragali Radix, as a medicinal material with edible value, possesses diverse active components including saponins, polysaccharides, and flavonoids. It has the effects of tonifying Qi, elevating Yang, promoting fluid production, nourishing blood, expressing toxin, and expelling pus. Modern pharmacological studies have confirmed that Astragali Radix and its active components exert therapeutic effects in various

[收稿日期] 2025-10-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973624);全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函[2022]75号);天津市卫生健康委员会中医经典传承高级人才研修项目(津卫中便函[2022]727号)

[第一作者] 崔然,在读硕士,从事中医内科心血管病研究,E-mail:cuiran0907@163.com

[通信作者] *朱林平,博士,主任医师,博士生导师,从事中医内科心血管病研究,E-mail:zhulinping@tjutcm.edu.cn;

*李玉红,博士,研究员,博士生导师,从事中药心血管药理研究,E-mail:yhlcm@126.com

aspects such as inhibition of inflammation, alleviation of stress injury, regulation of programmed cell death, modulation of glucose and lipid metabolism, inhibition of myocardial fibrosis, and regulation of gut microbiota and metabolites, treating DCM in a multi-component, multi-target, and multi-pathway manner. The compatibility of Astragali Radix exerts both synergistic and antagonistic effects. The compound preparations and extracts of Astragali Radix are widely used in clinical practice, and the development of novel nano and gel materials and extracellular vesicles helps to improve the oral bioavailability, providing more possibilities for the clinical application of Astragali Radix in DCM, though its potential for clinical translation requires ongoing exploration. This review summarizes the TCM theoretical basis of Astragali Radix in the treatment of DCM, and integrates modern pharmacological research results to delve into the effects and mechanisms of the herb combinations, compound preparations, extracts, and new composite materials of Astragali Radix in the treatment of DCM, aiming to provide a reference for in-depth research and new drug development of Astragali Radix for DCM.

[Keywords] Astragali Radix; Astragali Radix polysaccharides; astragaloside IV; diabetic cardiomyopathy

糖尿病心肌病(DCM)是指排除高血压、冠状动脉疾病、瓣膜性或先天性心脏病等其他心脏疾病引起的心肌病变,由糖尿病引起心肌结构破坏和功能衰竭的疾病,其病理特征为心肌细胞坏死与凋亡、心肌糖脂代谢紊乱、心肌细胞外间质胶原沉积及纤维化、钙调控异常,导致左心室肥厚、舒张期和/或收缩期功能障碍,最终发展为心力衰竭甚至死亡。按照世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准,我国糖尿病患病率高达11.9%,且呈上升趋势,DCM病死率也随之逐年升高,成为糖尿病最常见的心脏并发症之一^[1-2]。DCM已成为严重的全球公共健康问题,不仅严重威胁人民生命健康,也为社会带来了沉重的经济负担。目前,现代医学尚缺乏针对DCM的特异性的靶向治疗策略,而中草药具有多靶点、多途径干预、较高的安全性、较低的不良反应的劣势,因此从中医药理论中探索和挖掘中草药有效活性成分用于DCM的干预和治疗,已成为当前研究的热点。

黄芪为豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* 或蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 的干燥根,始载于《神农本草经》,原名“黄耆”,被列为上品。2020年版《中华人民共和国药典》记载其性味甘,微温,归肺、脾经,具有补气升阳、固表止汗、利尿消肿、生津养血、托毒排脓等功效,用于治疗气虚乏力、内热消渴、血虚萎黄等症^[3-4]。现代药理研究显示,黄芪的主要活性成分为多糖类、皂苷类、黄酮类,黄芪及其提取物具有抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢、抑制心肌纤维化等多重药理作用,已被证实能够减缓糖尿病患者心肌损伤进程^[5-6],在DCM的干预和治疗中展现出良好的潜力。目前研究表明,黄芪单体成分、药对配伍、复方制剂、新型复合材料能够通过干预多种细胞因子及信号通路协同发挥疗效,在DCM的防治中具有前景^[7]。基于此,本文系统查阅国内外相关文献,旨在对黄芪单体成分、药对配伍、复方制剂、新型复合材料治疗DCM的作用机制的最新进展进行综述,全面梳理其关键作用靶点和信号通路,阐明不同机制间的协同效应,突出黄芪在DCM治疗中的多靶点多通路、整体调节优势,以期黄芪在临床应用及新药的研发提供更为有效的新思路和理论依据。

1 黄芪治疗DCM的中医治则属性

DCM属于中医“消渴”“消瘕”继发“胸痹”范畴。古籍中早有关于消渴并见胸痹心痛的记载,东汉张仲景《伤寒杂病论》载“消渴,气上撞心,心中疼热^[8]”,消渴日久,迁延不愈,

累及于心,出现胸痹、心悸等症。“久心痛”亦被视为消渴之变证,隋代巢元方《诸病源候论》明确指出“消渴重,心中痛”,进一步揭示了消渴与心痛的关联^[9]。《灵枢·五变》言:“五脏皆柔弱者,善病消瘕”,揭示五脏虚弱是消渴及并发症发生的病理基础^[10],然《灵枢·本脏论》载:“心脆,则善病消瘕、热中”,强调心脏坚充,心气固守其中,心脏脆弱,心气虚衰不足,心火亢动,耗伤气阴致津枯血涩,心脉瘀阻,引发消渴心病^[11]。

国医大师王新陆认为心性阳喜清宁,赖血脉以濡养,糖尿病患者素体脾虚,运化失常,糖脂浊邪泛生,后随血上犯心阳,且病日久,蓄浊化瘀,痹阻心络,导致心血失荣、心阳不振,根据糖尿病前期“中焦失司、气阴亏虚”与心肌功能障碍后期“心络瘀痹、阳气不足”的病机,总结出“斡旋中焦、益气养阴,清化血浊、温通胸阳”的治疗大法^[12]。黄剑等^[13]认为DCM初期脾胃虚弱,不得布散水谷精微,清气不升,则心窍不得濡养,以致心气阴两虚,治疗上宜运脾升清,养心益气;而到中晚期,阳气衰微,阴形过盛,以致痰瘀毒互结,损伤心脉,治疗上应当以脾胃气血为本,升清降浊并举。漆仲文等^[14]认为DCM的核心病机在于气阴两虚,“虚、毒、瘀”互为因致衰,由衰骤虚是DCM发病的关键,在治疗上强调以益气养阴补其虚为主,兼顾化浊解毒,活血通脉之法。综上,DCM的病机是脾虚化热生消,浊瘀侵蚀心脉,黄芪归脾经,能够助脾之运化布散饮食精微,且具有生津养血、补气升阳、托毒排脓之功,可奏升阳散火,散瘀化浊,育阴救阳之效,与DCM病机高度契合,以此为依据指导中医临床治疗DCM。

2 黄芪治疗DCM的主要活性成分

黄芪多糖类、皂苷类、黄酮类含量最高,是黄芪的主要活性成分^[15-16],亦是黄芪发挥多种药理作用的物质基础。现代药理研究发现,黄芪治疗DCM的作用涉及多种途径,包括抑制炎症反应、消除自由基、改善糖脂代谢、抑制心肌纤维化、改善胰岛素抵抗、降低血糖、调节肠道菌群等^[17]。

2.1 多糖类 黄芪多糖是黄芪的主要初级代谢产物之一,含量较高^[18]。其结构主要由多种单糖和葡聚糖(Glu)共同构成,单糖包括葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等,Glu是基于吡喃葡萄糖基的多糖。其中, β -Glu在相关医学研究领域备受关注^[19]。研究证实,黄芪多糖可通过调节免疫功能、降血糖,抗纤维化及抗炎等多种途径对DCM发挥治疗作用。

2.2 皂苷类 黄芪皂苷类化合物属于三萜皂苷类及其衍生

物,是黄芪的特征性成分,含量较低,但种类丰富。皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的糖苷,由皂苷元和糖通过糖苷键连接构成的化合物^[20]。目前从黄芪中已分离提取出包括黄芪皂苷I~Ⅷ、异黄芪皂苷I、II、IV、大豆皂苷、乙酰黄芪皂苷和环黄芪苷等多种成分,黄芪甲苷是皂苷类化合物最主要的有效成分,常作为评价黄芪质量的指标性化合物^[21]。

2.3 黄酮类 黄酮类化合物是黄芪的重要次生代谢产物,具有清除自由基、改善胰岛素抵抗和保护血管内皮细胞等多种药理活性^[22]。LI等^[23]采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术对黄芪中的黄酮类成分进行系统分析测定,鉴定结果显示其中包括黄酮、异黄酮、黄烷酮和紫檀素型黄酮等多种类型黄酮类化合物,其结构母核多为5-羟基黄酮,代表性化合物有槲皮素、山柰酚、异槲皮苷、芦丁等。张亚洲等^[24]采用HPD-100大孔吸附树脂、硅胶柱色谱及Sephadex LH-20凝胶柱等方法分离纯化,从蒙古黄芪中分离纯化获得芒柄花素、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷及(6aR,11aR)-3-羟基-9,10-二甲氧基紫檀烷等14种异黄酮类化合物,这些成分均为黄芪发挥药理活性的重要物质基础。

3 黄芪治疗DCM作用及分子机制

3.1 抑制炎症反应 炎症反应是机体通过清除病原体、修复受损组织,保护损伤或感染区域的免疫反应。炎症反应与DCM发生发展密切相关,2型糖尿病(T2DM)患者常处于慢性低度炎症状态,该状态下细胞分泌的细胞因子可促进心肌细胞肥大及细胞外基质(ECM)重塑^[25]。黄芪甲苷具有很强的抗炎作用,田小超等^[26]使用黄芪甲苷40 mg·kg⁻¹作用于db/db小鼠后发现,小鼠心肌组织炎性细胞浸润明显减轻,心肌纤维排列紧密,染色胶原纤维异常沉积减少,其作用机制可能与抑制肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)/核转录因子- κ B(NF- κ B)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/c-Jun信号通路,下调白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、趋化因子配体-10(CXCL-10)mRNA和蛋白水平有关。此外,在链脲佐菌素(STZ)诱导的T2DM心肌病模型中,黄芪甲苷40 mg·kg⁻¹通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路,提高PI3K、Akt磷酸化水平及eNOS蛋白表达,减少炎性细胞浸润,减轻间质纤维化^[27]。

3.2 降低应激损伤

3.2.1 内质网应激(ERS) ERS是指内质网中蛋白折叠异常及堆积,激活未折叠蛋白反应(UPR),以恢复蛋白质稳态。持续高血糖会导致ERS负荷,刺激细胞自噬及凋亡,心肌细胞的丢失最终会损害心脏的结构和功能^[28]。活化转录因子6(ATF6)和蛋白激酶内质网激酶(PERK)是UPR的2个关键感受分子。SUN等^[29]发现黄芪多糖在高糖刺激的H9C2细胞和STZ诱导的DCM大鼠模型中,抑制ATF6、PERK表达,显著降低下游凋亡蛋白C/EBP同源蛋白基因(CHOP)活化,从而减少心肌细胞凋亡,恢复内质网蛋白折叠功能,缓解心ERS负荷。此外,胞质Ca²⁺耗竭或Ca²⁺过载介导的内质网钙稳态失衡也是ERS活化的关键机制。体外实验证实,槲皮素50 μ mol·L⁻¹能够直接调控心肌细胞膜上L型钙通道活性,增

强钙离子内流,改善钙稳态失衡^[30]。GUO等^[31]研究表明黄芪甲苷3、6、12 mg·kg⁻¹可显著减轻由Ca²⁺耗竭所引起的心肌肌浆网Ca²⁺-三磷酸腺苷(ATP)酶(SERCA)依耐性ERS,其机制与上调SERCA2b亚型表达、抑制肌醇需求因子1(IRE1 α)及JNK磷酸化,下调应激标志物葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、磷酸化真核翻译起始因子2 α (p-eIF2 α)和CHOP的表达有关。此外,黄芪甲苷还可能通过胞质钙超载激活钙依赖性蛋白酶Calpain-1介导的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,增强内质网钙缓冲能力,减轻细胞凋亡和自噬^[32]。黄芪甲苷6.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹可通过增加SERCA2a表达,增加肌浆网钙泵对钙的回摄,减缓钙诱导钙释放,改善I_{Ca-L}峰值电流,维持心肌细胞钙稳态^[33]。

3.2.2 氧化应激 在糖尿病的发展过程中,代谢紊乱与氧化应激密切相关。持续高血糖环境下,代谢紊乱会影响多种抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性及表达,导致心肌细胞内自由基积累,造成线粒体、内质网等细胞器和心肌细胞损伤^[34]。研究发现,槲皮素5~160 mg·kg⁻¹能够增强糖尿病大鼠心肌组织中SOD2、GSH-Px、过氧化氢酶活性,下调活性氧(ROS)和脂质过氧化产物水平,减轻心肌组织的氧化应激损伤^[35]。CHEN等^[36]研究发现黄芪多糖200 mg·kg⁻¹能够减少db/db小鼠线粒体中ROS过度生成,并同样上调SOD2、GSH-Px、过氧化氢酶活性,抑制c-Jun氨基末端激酶、p38 MAPK磷酸化,减轻线粒体内氧化应激损伤。综上,酶失衡会加速氧化应激,而槲皮素和黄芪多糖缓解心肌组织和线粒体的应激损伤。LI等^[37]发现黄芪甲苷40 mg·kg⁻¹·d⁻¹还可通过抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)与其受体靶向结合,下调丙二醛含量,抑制NF- κ B的表达,减轻氧化应激。核因子E₂相关因子2(Nrf2)是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子。黄芪提取物50、100 mg·kg⁻¹通过调节Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路,增强Nrf-2核转位,且提高下游血红素加氧酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1(NQO1)的mRNA水平^[38]。

3.3 拮抗心肌纤维化 心肌纤维化是DCM中晚期的典型病理特征,临床表现为心室壁僵硬增加、心肌顺应性下降。阻滞心肌成纤维细胞过度增殖、胶原蛋白及纤维异常沉积是拮抗心肌纤维化进程的主要途径。心肌纤维化相关蛋白包括基质金属蛋白酶(MMP)家族、心肌营养素-1(CT-1)、B型利钠肽(BNP)。研究表明,黄芪多糖2 g·kg⁻¹·d⁻¹可显著降低老年糖尿病大鼠心肌细胞中MMP1、3、9、转化生长因子- β (TGF- β)^[39]。程圣杰等^[40]以刺芒柄花素20、40 mg·kg⁻¹干预T2DM小鼠,发现小鼠心肌间质胶原纤维沉积明显减少,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和TGF- β ₁表达减少,提示刺芒柄花素通过抑制纤维化关键启动因子TNF- α 和TGF- β ₁,阻滞心肌成纤维细胞合成胶原及间质胶原过度聚集,降低纤维蛋白水平,为刺芒柄花素进一步开发治疗DCM药物提供了实验依据。血管紧张素II(Ang II)作为肾素-血管紧张素系统(RAS)的核心效应肽,RAS系统异常激活时,过量的Ang II促进心肌成纤维细胞(CFs)向肌成纤维细胞转化,加速心肌肥厚和纤维化^[41]。刘兰婷等^[42]研究显示,Ang II诱导CFs中

α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达增加、胶原蛋白 I/III 值升高,而黄芪甲苷 $12.5\sim 200\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 呈剂量相关性逆转该效应,抑制 CFs 转化和胶原过度表达,延缓心肌纤维化进程。LIN 等^[43]发现黄芪多糖 $50\sim 200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 同样呈剂量依赖性下调胶原蛋白 I、III 和 α -SMA 表达,并验证了黄芪多糖 $4\sim 32\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 通过前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)/低密度脂蛋白受体(LDLR)信号通路缓解人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的纤维化。卿丽媛等^[44]研究发现黄芪甲苷 $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可显著减少心肌胶原面积、肥厚标志物、游离脂肪酸(FFA)及羟脯氨酸(HYP)含量,其机制与调控早期生长反应蛋白 1(EGF1)-沉默信息调节因子 1(SIRT1)-过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α)-短链酰基辅酶 A 脱氢酶(SCAD)通路,下调 EGF1 表达,上调 SCAD 活性和 SIRT1、PPAR α 蛋白水平,从而减轻心肌肥厚和纤维化。

3.4 调控程序性细胞死亡

3.4.1 自噬 自噬是细胞的一种自我保护形式,通过溶酶体降解回收错误折叠蛋白质及受损细胞器,维持细胞器更新和物质代谢。有研究表明,糖尿病动物心脏自噬受损时,溶酶体清理功能减弱,有害物质堆积,加剧 DCM 进程;过度自噬时,正常细胞器和蛋白质遭到吞噬,细胞成分过度降解,最终导致细胞凋亡,亦加剧 DCM 的发生发展^[45-46]。mTOR 是自噬的负向调控因子^[47]。陈晨等^[48]研究发现,黄芪甲苷 20 、 40 、 $80\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 呈剂量相关性抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR 通路激活,上调 AMPK mRNA 表达,下调 mTOR mRNA 表达,进而增强心肌细胞自噬活性以减轻心脏损伤。ZHU 等^[49]采用黄芪甲苷 $12.5\sim 100\ \mu\text{m}$ 干预高糖诱导的 H9C2(2-1)细胞,可下调 microRNA-34a,上调 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,并降低自噬关键分子酵母 Atg6 同系物(Beclin-1)蛋白及 PI3K 水平,其作用机制为抑制自噬体的成熟与释放,这表明黄芪甲苷可能通过 miR-34a/Bcl-2/Beclin-1/PI3K 信号通路抑制细胞过度自噬,发挥心肌保护效应。线粒体和内质网具有特定的自噬接头蛋白整合体 1(SQSTM1/p62),在自噬激活时与微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)分子相互作用,p62 分解并将细胞器传递给自噬体。叶婷等^[50]研究发现高糖高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)腹腔注射建立的 DCM 大鼠模型中 Beclin-1 蛋白表达和自噬标志物 LC3 II/I 值显著降低,黄芪多糖干预后可逆转上述变化,维持心肌自噬平衡状态。此外,黄芪多糖能够通过缓解自噬流降低 DCM 大鼠的心肌细胞凋亡率,其机制可能与下调 p62 及上调 LC3 表达有关^[51]。

3.4.2 细胞凋亡 凋亡是造成 DCM 的主要细胞死亡类型,凋亡是细胞为维持内环境稳态和调控发育主动结束生命的过程,促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)过度激活可促进细胞凋亡,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 则具有拮抗凋亡作用^[52]。职玉娟^[53]研究发现,黄芪甲苷 $20\sim 100\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 呈剂量依赖性下调心肌细胞中 Bax 和胱天蛋白酶(Caspase)-3 的表达,上调 Bcl-2 和热休克蛋白-70(Hsp-70)的表达,抑制细胞凋亡进而延缓受损心肌凋亡。常晓等^[54]研究发现,黄芪多糖 400 、 $800\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可通过腹腔注射 21 上调神经调节蛋白-1

(NGR1)靶向结合受体酪氨酸激酶(ErbB)2 和 ErbB4 水平,进而激活 PI3K/Akt 信号通路,增强 Akt 磷酸化,抑制线粒体中 ROS 的生成及释放,阻断已激活线粒体凋亡通路,减少线粒体功能受损导致的心肌细胞凋亡。

3.4.3 焦亡 细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种程序性细胞死亡方式,主要特征是细胞膜肿胀,质膜破裂形成膜孔,胞内容物释放,形成炎症小体并释放炎症因子。NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体是焦亡的经典途径^[55],已有研究证实,沉默高糖条件下诱导的 H9C2 细胞 NLRP3 基因,能够抑制 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平,减轻心肌炎症级联反应及细胞焦亡^[56-57]。黄芪多糖可通过抑制焦亡减轻心肌炎症损伤,CHEN 等^[58]使用黄芪多糖 1.0 、 $2.0\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 干预 STZ 诱导的糖尿病小鼠后发现,黄芪多糖可有效抑制 NLRP3 炎症小体和 ROS 的生成,阻滞氧化应激及炎症反应,减缓心脏干细胞和祖细胞损伤。李希等^[59]研究证实黄芪多糖 100 、 200 、 $400\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可调控 Toll 样受体 4(TLR4)/NLRP3/Caspase-1 促炎通路,下调 NLRP3、Caspase-1 的表达,抑制下游 IL-6、丙二醛、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 TNF- α 的释放,以达到抗炎的效果,并提高 SOD 活性,增强抗氧化能力。

3.5 改善脂糖代谢障碍 心脏作为机体能量需求最高的器官,其能量供给依赖于脂肪酸和葡萄糖氧化代谢所产生的 ATP,慢性高血糖破坏心肌细胞脂糖代谢平衡,使能量代谢障碍,导致心脏处于能量“供不应求”的“饥饿”状态,最终引发心脏“代谢灵活性失衡”,并逐步演变为 DCM。胰岛素抵抗被认为是诱发心肌脂糖代谢障碍的关键机制,胰岛素抵抗通过抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)蛋白酪氨酸磷酸化,抑制下游 PI3K/Akt 信号通路激活,降低葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)活性,减少葡萄糖跨肌纤维膜向心肌细胞内转运,最终导致葡萄糖摄入异常和糖代谢障碍。另一方面,胰岛素抵抗还可促进脂肪组织脂解,导致 FFA 水平升高,且增加心肌细胞对 FFA 的摄取,过量摄入 FFA 会加速线粒体脂肪酸 β 氧化损害,造成心肌线粒体功能障碍,脂肪酸代谢异常导致脂质代谢毒性产物积聚,引发脂毒性^[60-61]。WANG 等^[62]研究证实,在高棕榈酸脂干预 HL-1 和成年大鼠心肌细胞,出现脂质诱导的胰岛素抵抗,槲皮素能特异性促进 GLUT4 和脂肪酸转运蛋白 CD36 向细胞膜转位,提高葡萄糖摄取并加速脂质清除,从而改善心肌细胞脂毒性损伤。此外,CD36 也是脂质代谢中介导铁死亡的关键分子,黄芪甲苷能抑制 CD36 介导的 DCM 大鼠铁死亡,调节脂质代谢障碍引起的心肌功能障碍^[63]。付茜茹等^[64]以黄芪黄酮 $0.039\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、葛根黄酮 $0.036\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、黄芪黄酮+葛根黄酮 $0.075\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 分别干预糖尿病大鼠,结果显示黄芪黄酮发挥主效应,且效果优于黄芪-葛根配伍,促进体内胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗状态,其机制与调控 IRS2/PI3K/Akt 信号通路有关。此外,黄芪甲苷能够降低心肌组织乳酸与 FFA 含量,且对线粒体膜电位具有稳定作用,改善能量代谢^[65]。PPAR α 在心肌能量底物供给和利用中扮演重要角色^[66]。陈蔚等^[67]研究报道,在 db/db 小鼠模型中,黄芪多糖 $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 通过纠正 db/db 小鼠心肌组织对脂肪酸的过度摄取,下调棕榈酸摄取率和 FFA 氧化率,减

少甘油三酯及其亚型(16:0、18:0、18:1和18:2)含量,下调PPAR α 、M-CPT-1和顺乌头酸酶(ACO)的表达水平,从而改善糖尿病心肌脂肪酸的异常代谢和心肌脂毒性。

3.6 调节肠道菌群及代谢产物 近年来研究发现,糖尿病患者的肠道微生物群结构紊乱,表现为益生菌丰度减少、有害菌丰度增加,进而影响菌群代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸、脂多糖的改变,肠道屏障受损导致肠道通透性增加,代谢产物随血液进入循环,引起炎症反应、氧化应激、糖脂代谢紊乱等,加速DCM进程^[68-69],因此调控肠道微环境可能成为未来治疗DCM的重要途径。研究发现黄芪多种活性成分均具有调节肠道菌群组成及代谢产物的作用,其中黄芪甲苷能够直接调节双歧杆菌属、*Blautia*属、*Holdemania*属丰度,并降低巨单胞菌属、梭状芽孢菌属有害菌丰度^[70]。黄芪多糖不仅可以改善肠道细菌群落结构,还能提高代谢产物SCFAs、乙酸、丁酸及丙酸的水平,纠正肠道菌群及代谢产物失调恢复肠道微生物生态^[71-72]。LI等^[73]采用

16S rRNA基因测序测定黄芪对T2DM小鼠肠道菌群调节作用,结果显示黄芪多糖 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 逆转了糖尿病导致的肠道微生物 α 多样性降低,特别是增加SCFAs产生菌乳酸杆菌和双歧杆菌丰度,重塑肠道菌群结构。胆汁酸作为胆固醇在肝脏代谢的主要终产物,其代谢稳态受肠道菌群严格调控,并通过“肠-心轴”途径参与到DCM心肌重构进程中^[74]。ZHAH等^[75]发现以黄芪甲苷20、40、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作用于高脂饮食诱导的肥胖小鼠后,可抑制肠道法尼醇X受体(FXR)激活、胆盐水解酶(BSH)、成纤维细胞生长因子15(FGF15),调控肠道菌群及抑制胆固醇向胆汁酸的转化。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种由肠L细胞分泌的肠促胰岛素,其功能为葡萄糖依赖性胰岛素分泌促进效应与心血管保护作用^[76],研究表明,T2DM患者普遍存在GLP-1分泌缺陷,其机制与肠道菌群及代谢产物紊乱密切相关,黄芪可以通过影响多种肠道菌群丰度,调控GLP-1水平,进而改善糖代谢延缓糖尿病进展^[77]。黄芪治疗DCM相关作用机制见图1。

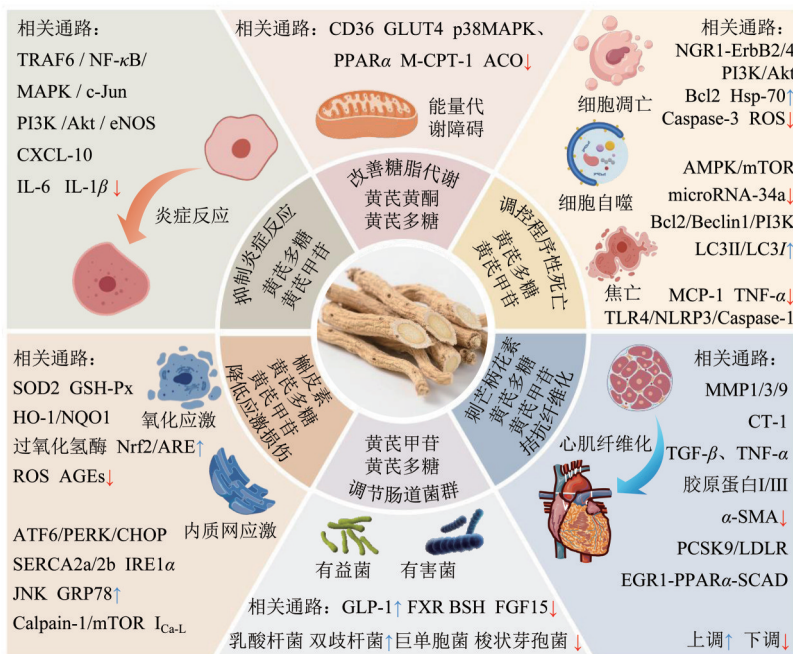


图1 黄芪治疗DCM相关作用机制

Fig. 1 Mechanism of Astragali Radix in treatment of DCM

4 黄芪在DCM中的应用

黄芪作为消渴、胸痹等疾病用药已有上千年历史,随着现代药理学研究和临床应用的发展,黄芪的用药形式非常丰富,包括黄芪药对配伍、复方制剂、提取物、新型复合材料等,均在治疗DCM方面有所发挥。

4.1 药对 中药在治疗DCM方面具有较好的临床疗效,其中药对配伍作为中药的特色,是历代医家根据临床经验凝练提取的精华所在。黄芪与葛根、当归、丹参、夏枯草配伍,发挥的疗效并非单一中药功效的简单叠加,而是对靶点有既协同又拮抗,亦或各有侧重的增效调节作用,由此可见黄芪与其他中药合理配伍的重要性。

刘倩等^[78-79]研究发现黄芪-葛根配伍后疗效优于黄芪或

葛根单一用药,表现为上调糖尿病大鼠血清中AMPK、GLUT-4、PPAR γ mRNA及脂联素的水平,从而促进胰岛素敏感性、减少脂质的合成,发挥降糖降脂作用。但是黄芪-葛根合用在降低IL-12、IL-15及促进脂联素受体(AdipoR)1、AdipoR2、PPAR α mRNA表达时却低于单一用药的效果,提示黄芪-葛根配伍发挥的功效并不是中药功效的简单叠加,促进与拮抗作用均存在。董又滋等^[80]综合网络药理学和动物体内实验,发现黄芪当归药液 $1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 能够改善DCM大鼠胰岛素抵抗,调节心肌糖脂代谢障碍,抑制炎症细胞浸润及纤维结缔组织增生,并降低BNP水平,改善心室血流改变,其机制可能与调控TNF、NF- κ B、IL-6、肿瘤蛋白p53(TP53)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、环腺苷酸(cAMP)等靶点

有关。此外,当归黄芪超滤物 150~600 mg·kg⁻¹呈剂量相关性阻滞 CFs 过度增殖,抑制 ECM 堆积,减少胶原合成和沉积,拮抗 DCM 心肌纤维化^[81]。相关研究证实,黄芪-丹参配伍可上调 SOD、GSH-Px 及 Bcl-2 水平,下调空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙二醛及 Bax 表达水平,以高于单药的效果发挥抗炎、抗凋亡等作用治疗 DCM^[82]。刘丽莉等^[83]采用网络药理学和分子对接,发现黄芪-夏枯草药对调控 DCM 的关键靶点可能是 Akt1 及 MAPK1、8、14,进一步通过体外实验证实,黄芪-夏枯草 5%、10%、15% 含药血清呈剂量相关性上调 Akt1、MAPK 蛋白磷酸化表达,抑制 H9c2 细胞凋亡和改善高糖引起的心肌细胞增殖抑制作用。

4.2 复方制剂 黄芪单体、黄芪药对配伍在治疗 DCM 的研究虽取得一定进展,但目前临床上还是以黄芪为君药或黄芪与多种中药配制的中药复方制剂为主。补中益气汤始见于金元时期李东垣《脾胃论》,补中益气汤中黄芪为君,人参、炙甘草为臣,大补中气之不足,白术健脾燥湿,茯苓甘淡渗湿健脾,用于治疗消渴病脾气亏虚证型。刘军彤等^[84]基于此研究发现,在 DCM 大鼠模型中,补中益气汤 21 g·kg⁻¹显著升高 PPAR γ 蛋白表达,且下调脂肪酸结合蛋白表达,改善 DCM 糖脂代谢紊乱,进而减轻心室重构和心脏功能减退。补阳还五汤乃《医林改错》中的经典方,由生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成。訾雪等^[85]研究采用补阳还五汤 18.56 g·kg⁻¹干预高脂饮食联合 STZ 诱导的糖尿病小鼠后发现,血脂水平显著降低,心肌损伤标志物乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及 IL-2、TNF- α 下降,心肌组织 SOD 活性升高、丙二醛降低,同时心肌细胞排列紊乱、间隙增大及胶原纤维沉积得到改善,其机制可能与上调线粒体融合蛋白 2(MFN2),下调动力相关蛋白 1(DRP1)与线粒体分裂因子(MFF),调节线粒体动力学平衡有关。黄芪保心汤是张培影教授临床上针对 DCM 气阴两虚证型和心血瘀阻证型以黄芪为君药所拟方,其组成和剂量为黄芪 30 g,党参、丹参、当归、鳖甲、连翘、茯苓、麦冬各 12 g,桂枝、五味子各 6 g,临床疗效表明,与常规降糖及抗心力衰竭药物比较,联合使

用黄芪保心汤能更为明显改善 DCM 患者心功能分级、左室射血分数(LVEF)、E/A 值及中医证候总疗效积分,并显著下调 BNP、C 反应蛋白(CRP)、HbA1c、FFA 水平^[86]。马丽娜等^[87]研究发现参芪降糖颗粒联合达格列净治疗与单独使用达格列净对比,可有效降低 DCM 患者血清中 MMP-9,提高基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)含量,且观察组总有效率达 92.68%,明显高于对照组的 78.05%。

此外,黄芪葛根汤^[88]、黄芪养血方^[89]、益气养阴活血通络方^[90]、蛭龙活血通瘀胶囊^[91]等经验方临床用于治疗 DCM 均有良好的疗效,不仅可以有效减少炎症反应,降低氧化应激水平,改善心肌糖脂代谢紊乱,还能抑制心肌纤维化及心室重构,从而在治疗 DCM 方面发挥重要的作用。

4.3 提取物 黄芪注射液作为一种益气类中成药,其主要成分为黄芪提取物,在 DCM 治疗应用中同样具有重要作用。江红等^[92]研究发现黄芪注射液可显著上调 T2DM 心肌病大鼠血清中 GLP-1 水平,提高 LVEF、左心室短轴缩短率(LVFS),恢复心肌收缩同步性并改善泵血效率,从而增强心功能,Pearson 相关性检验证实血清 GLP-1 水平与 LVEF、LVFS 呈显著正相关,提示 GLP-1 激活可能是黄芪注射液改善糖尿病心脏功能的关键介导途径。另有研究发现,T2DM KKAY 小鼠心肌细胞肥大,部分细胞伴有肌浆溶解和坏死,且 TUNEL 阳性细胞数目显著增多,而黄芪注射液 3.0 mL·kg⁻¹可减缓上述小鼠心肌损伤情况,其机制可能与黄芪注射液阻滞 Caspase 凋亡通路,并下调 ERS 标志物 GRP78、CHOP 及 p53 上调凋亡调控因子(PUMA)的表达水平,减轻 ERS 所导致心肌细胞凋亡有关^[93]。此外,黄芪注射液 8 g·kg⁻¹·d⁻¹还能通过降低 CT-1 的表达,减缓糖尿病大鼠心肌超微组织结构的损伤,该损伤可见糖原大量沉积,线粒体代偿性增生与肿胀,肌原纤维灶性溶解和断裂加重,肌质网扩张,间质毛细血管内皮细胞肿胀突向管腔,红细胞瘀滞,毛细血管基底膜增厚等病理改变^[94]。黄芪配伍及方剂治疗 DCM 相关作用机制总结见表 1。

表 1 黄芪配伍及方剂治疗 DCM 相关作用机制

Table 1 Mechanisms of Astragalus membranaceus combinations and herbal formulas in DCM

黄芪配伍及方剂	作用机制	参考文献
黄芪-葛根	上调 AMPK、GLUT-4、PPAR γ mRNA 及脂联素水平,促进胰岛素敏感性,减少脂质合成	[78-79]
黄芪-当归	调控 TNF、NF- κ B、IL-6、TP53、HIF-1、cAMP 等靶点	[80]
黄芪-丹参	上调 SOD、GSH-Px、Bcl-2 水平,下调 FPG、HbA1c、丙二醛、Bax 表达水平	[82]
黄芪-夏枯草	上调 Akt1、MAPK 蛋白磷酸化表达	[83]
补中益气汤	升高 PPAR γ 蛋白表达,下调脂肪酸结合蛋白表达	[84]
补阳还五汤	上调 MFN2,下调 DRP1、MFF,调节线粒体动力学平衡	[85]
黄芪保心汤	下调 BNP、CRP、HbA1c、FFA 水平	[86]
参芪降糖颗粒	降低 MMP-9,提高 TIMP-1 含量	[87]
黄芪注射液	上调 GLP-1 水平	[92]
黄芪注射液	阻滞 Caspase 通路,下调 GRP78、CHOP 及 p53,上调 PUMA 表达水平	[93]
黄芪注射液	降低 CT-1 表达,减缓心肌超微组织结构的损伤	[94]

4.4 黄芪新型复合材料

4.4.1 纳米制剂 聚合物纳米制剂的制备工艺相对简便、具备缓释特性和稳定性高等优势,该结构设计在缓解心脏炎症和修复心肌损伤方面具有良好疗效,使用聚合物纳米制剂装载黄芪有效活性成分的药物传递方式具有临床应用潜力。研究报道,通过纳米沉淀技术合成的负载黄芪甲苷的 poly (PLGA-b-PEG-TPP) 聚合物纳米胶束,并用血小板膜包覆该聚合物纳米胶束,其原理是 PLGA-b-PEG 中疏水 PLGA~段保留在纳米颗粒内部,将疏水性药物负载在内核区域,亲水 PEG~段形成稳定外壳,致使 PLGA-bPEG 纳米胶束具有极高的组织亲和性和可生物降解性,结合 TPP 后可以靶向心脏受损区域心肌线粒体递送黄芪甲苷,相较于游离的黄芪甲苷,载药纳米胶束明显改善心肌损伤、线粒体功能及心脏炎症,其机制与抑制 ROS,下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平有关^[95]。LIU 等^[96]制备一种负载黄芪多糖纳米颗粒的复合微针贴片 C/B@APB@Ber-MNs,可以无痛穿透皮肤角质层并稳定黏附于创面,提供足够强度穿透生物膜并诱导其分散,有利于清除伤口和将纳米颗粒高效递送至伤口深处,其机制是抑制 ROS/NF- κ B 通路的过度激活,诱导促炎型 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,从而缓解糖尿病慢性炎症反应,并促进新生血管的形成加速伤口愈合。

4.4.2 凝胶制剂 黄芪活性成分具有低水溶性特征,口服生物利用度较低,相较于传统方式给药,凝胶可增加制剂黏度和生物黏附性,凝胶系统体现出与心脏相似的导电性,具有良好的药物释放特性。ZHAO 等^[97]以氧化黄芪多糖为主和羧甲基壳聚糖/甲基丙烯酸钠及镁离子水凝胶等多种成分相结合制备出超分子自组装水凝胶(OCS),具有良好的抗炎、抗氧化和血管生成能力,特异性调节细胞的炎症环境,促进新生血管形成和肉芽组织的生成,其机制与激活 PI3K/Akt 与 ERK1/2 信号通路有关。CHEN 等^[98]首先采用疏水自组合法制备了黄芪甲苷纳米粒,再将其与金纳米棒负载于由聚乙二醇二丙烯酸酯、4-乙烯基苯硼酸和硫醇透明质酸组成的 HB(PEG-PBA)/HA-SH/ASTNP/GNR 水凝胶中,进一步体内研究发现,HB(PEG-PBA)/HA-SH/ASTNP/GNR 注射水凝胶有效抑制了大鼠心肌梗死后的左心室重塑和心肌功能障碍,并促进了梗死边缘血管生成,减少细胞凋亡。

4.4.3 细胞外囊泡(EVs) EVs 是活细胞分泌的纳米级颗粒,根据粒径不同分为直径 50~150 nm 的外泌体、50~1 000 nm 的微囊泡及 50~5 000 nm 的凋亡小体^[99]。相较于动物细胞来源的 EVs,植物细胞来源的 EVs 相关研究仍处于起步阶段,其潜在机制和临床转化的潜力仍需深入探讨。高文静等^[100]采用超速离心法及尺寸排阻色谱法,分离提取黄芪囊泡样纳米颗粒(VLNs),黄芪 VLNs 5.3~21.1 g·kg⁻¹ 呈剂量依赖性调控 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群稳态,上调有益菌,下调有害菌丰度,且黄芪囊泡样纳米颗粒还可以降低厚壁菌门/拟杆菌门比例,增加胰岛及胰岛内细胞数目,降低胰岛细胞空泡化变性程度,从而降低小鼠血糖、细胞数量及心肌纤维化程度。由于外泌体具有稳定性、生物相容性、通透性和低免疫原性等特性,因此用作内源性天然载体递送化疗药

物,ZOU 等^[101]制备源自内皮祖细胞的黄芪甲苷外泌体,以研究其对糖尿病及血管生成作用,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色结果显示,高糖调节下的细胞能有效摄取黄芪甲苷外泌体,促进 miR-214 和血管生长相关蛋白的表达。

5 结语与展望

本文主要针对黄芪及其活性成分治疗 DCM 的作用机制和临床应用进行了系统总结。DCM 属于中医“消渴”“消瘕”继发“胸痹”范畴,其核心病机为脾虚化热致消,浊瘀损蚀心脉。挖掘天然产物防治疾病的作用机制是药物开发的有效途径,黄芪治疗 DCM 的活性成分主要是黄芪多糖、黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、槲皮素、芒柄花素等,其作用机制包括抑制炎症反应、调控细胞程序性死亡、降低应激损伤、拮抗心肌纤维化,改善糖脂代谢障碍、调节肠道菌群及代谢产物及协同增效等,涉及多条通路。此外,黄芪常与丹参、葛根、当归、夏枯草等中药配伍使用,表现为既协同又拮抗的疗效治疗 DCM,补中益气汤、补阳还五汤、黄芪保心汤、黄芪葛根汤、黄芪养血方等诸多经典名方与经验方在临床上均有不错疗效,黄芪新型复合材料纳米制剂、凝胶制剂、EVs 均在治疗 DCM 上表现出不错的前景。

基于本文总结,黄芪活性成分、药对配伍、复方制剂及新型复合材料在 DCM 治疗上具有较好的疗效,应用前景十分广泛,但目前研究仍存在以下不足之处:(1)黄芪作为天然中药材,有效活性成分复杂,生长环境、炮制、种属等导致其化学成分数量和含量变化会导致对 DCM 的疗效产生差异,因此黄芪种植、炮制工艺及药物质量标准亟待统一和规范;(2)黄芪具有多途径、多靶点优势治疗 DCM,因此通过液质联用等结合生物信息学对其活性成分进行挖掘与联结,确定活性成分及目标靶点探索不同机制之间是否具有关联性 & 协同性可能成为未来研究的方向之一。(3)目前研究多停留在细胞实验和动物实验,尚缺乏临床前及临床验证,且临床研究多为小样本、单中心研究,缺少权威性、严谨性,开展多中心、大样本的随机对照实验为临床应用提供有力的数据可能成为未来实验研究的重点方向。(4)目前研究主要针对黄芪多糖、黄芪甲苷、槲皮素等治疗 DCM 的作用机制,黄芪其他成分的研究实验尚缺乏,黄芪其他活性成分治疗 DCM 的作用机制有待研究者进一步研究。(5)黄芪新型复合材料虽利用先进制药技术制备生物活性和靶向性较高的生物制剂,但制备和安全性是临床转化的主要挑战,如何准确、稳定、有效地利用黄芪新型材料是解决问题的关键,确保临床疗效可靠。(6)治疗 DCM 机制研究不够深入,多数仍局限于常规实验室指标,而信号通路、基因、蛋白等深层面分子研究还需进一步加强,同时可以探索和研究与黄芪功效主治相同的红芪治疗 DCM 的机制,挖掘红芪在治疗 DCM 方面的优势。综上所述,黄芪及活性成分在 DCM 干预及治疗上具有一定潜力和作用,未来应结合多学科的优势开展新型给药系统研究及临床试验,为治疗 DCM 新药研发提供基础。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2025, 17(1): 16-139.
- [2] 卢春茜, 庞晴, 邓岚. 糖尿病心脏病中医药防治指南[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2026, 24(11): 1633-1643.
LU C X, PANG Q, DENG L, et al. Guidelines for the prevention and treatment of diabetes-related heart disease with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2026, 24(11): 1633-1643.
- [3] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057-5074.
SHAO C X, LIN H H, JIN X J, et al. Historical evolution and modern research progress of *Astragali Radix* processing [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [4] 焦红红, 陈杰, 白德涛, 等. 黄芪炮制历史沿革研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 899-905.
JIAO H H, CHEN J, BAI D T, et al. Studies of traditional Chinese pharmaceutical processes for *Astragalus membranaceus* in medical history [J]. Mod Chin Med, 2018, 20(7): 899-905.
- [5] 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.
- [6] 丁小艳, 吕丽丽, 翟满满, 等. 糖尿病心脏病发病机制和治疗策略的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(9): 710-714.
DING X Y, LYU L L, ZHAI M M, et al. Research progress on pathogenesis and treatment strategies of diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Diabetes, 2024, 32(9): 710-714.
- [7] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.
DIAO Y Y, LI Y M, LI X W, et al. Review of *Astragali Radix* for treating diabetic complications [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 123-128.
- [8] 章伟明, 李赛美. 糖尿病合并抑郁症的中医六经辨证探讨[J]. 中医杂志, 2013, 54(16): 1370-1373.
ZHANG W M, LI S M. TCM six-meridian differentiation for diabetes complicated by depression [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(16): 1370-1373.
- [9] 仝小林, 黄一珊. 糖尿病肾脏疾病中医药防治研究现状及发展对策[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1189-1195.
TONG X L, HUANG Y S. Current situation and development countermeasures on the prevention and treatment of diabetic kidney disease by traditional Chinese medicine [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(12): 1189-1195.
- [10] 林元媛, 唐莹, 刘江腾, 等. 基于“五脏皆柔弱者, 善病消瘕”探讨糖尿病并发症的易感性和脏腑辨治[J]. 环球中医药, 2025, 18(11): 2292-2296.
LIN Y Y, TANG Y, LIU J T, et al. Susceptibility to diabetic complications in individuals with constitutional visceral weakness: A perspective from visceral theory [J]. Global Tradit Chin Med, 2025, 18(11): 2292-2296.
- [11] 周俊羽, 张吉航, 任姿瑄, 等. 刘德山教授基于“阴火”辨治糖尿病心脏病经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(6): 872-876.
ZHOU J Y, ZHANG J H, REN Z X, et al. Professor Liu Deshan's experience in treating diabetic cardiomyopathy based on the "Yin huo" theory [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2025, 34(6): 872-876.
- [12] 于珊珊, 金鑫艳, 徐媛颖, 等. 国医大师王新陆基于“血浊害清”论治糖尿病心脏病[J]. 辽宁中医杂志, 2025, doi: 21.1128. R. 20250805. 1651. 014.
YU S S, JIN X Y, XU Y Y, et al. Treatment of diabetic cardiomyopathy dysfunction based on "blood turbidity affecting clearness" [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025, doi: 21.1128. R. 20250805. 1651. 014.
- [13] 黄剑, 钟秋喜, 余江毅. 基于“浊气归心”理论探讨升清降浊法在糖尿病心脏病中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(1): 49-51.
HUANG J, ZHONG Q X, YU J Y, et al. The "raising clear and descending turbid" method in diabetic cardiomyopathy: A perspective from the "turbid Qi returns to the heart" theory [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(1): 49-51.
- [14] 漆仲文, 赵俊男, 张艳虹, 等. 从细胞衰老视角论中医药防治糖尿病心脏病[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(2): 222-227.
QI Z W, ZHAO J N, ZHANG Y H, et al. Prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy by Chinese medicine from the cellular senescence perspective [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(2): 222-227.
- [15] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
WANG Z, ZHANG J L, JIAO H J, et al. Research progress on pharmacological action and quality control of effective components of *Astragali Radix* [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(4): 917-924.
- [16] 孙洁雯, 李燕敏, 杨克玉, 等. 干黄芪中挥发性成分的提取与分析[J]. 化学研究与应用, 2015, 27(9): 1361-1366.
SUN J W, LI Y M, YANG K Y, et al. Extraction and analysis of volatile flavor constituents of dried *Astragali Radix* [J]. Chem Res Appl, 2015, 27(9): 1361-1366.
- [17] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82.
HU N N, ZHANG X J. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Astragalus membranaceus* [J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(1): 76-82.
- [18] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药

- 理作用的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(12): 4069-4081.
- YANG Q F, WANG F, YE T, et al. Research progress on extraction technology, chemical structure and pharmacological action of *Astragalus* polysaccharides [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(12): 4069-4081.
- [19] ZHENG Y, REN W, ZHANG L, et al. A review of the pharmacological action of astragalus polysaccharide[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 349.
- [20] 肖亦菽, 王如锋, 赵淑娟. 中药黄芪皂苷类成分生物合成研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(5): 80-88.
- XIAO Y S, WANG R F, ZHAO S J, et al. Research progress on biosynthesis of saponins of *Astragali Radix* [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(5): 80-88.
- [21] 郭怡祯, 庞文静, 孙素琴, 等. 黄芪及其提取物的红外光谱鉴别[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(5): 431-434.
- GUO Y Z, PANG W J, SUN S Q, et al. Identification of *Astragalus* and its extracts using infrared spectroscopy[J]. Int J Tradit Chin Med, 2015, 37(5): 431-434.
- [22] 苏优拉, 陈贵林. 黄芪中黄酮类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 849-857.
- SU Y L, CHEN G L. Research progress of flavonoids in *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(3): 849-857.
- [23] LI Y, GUO S, ZHU Y, et al. Comparative analysis of twenty-five compounds in different parts of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* and *Astragalus membranaceus* by UPLC-MS/MS [J]. J Pharm Anal, 2019, 9(6): 392-399.
- [24] 张亚洲, 徐凤, 梁静, 等. 蒙古黄芪中异黄酮类化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3243-3248.
- ZHANG Y Z, XU F, LIANG J, et al. Isoflavonoids from roots of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* [J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(21): 3243-3248.
- [25] BELLEMARE M, BOURCIER L, IGLESIES-GRAU J, et al. Bouabdallaoui N. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy: Focus on inflammation [J]. Diabetes Obes Metab, 2025, 27(5): 2326-2338.
- [26] 田小超, 刘玉, 方敬, 等. 黄芪甲苷通过抑制 IL-17 信号通路改善糖尿病心肌病小鼠心功能[J]. 中草药, 2024, 55(21): 7335-7346.
- TIAN X C, LIU Y, FANG J, et al. Protective effect and mechanism of astragaloside IV on diabetic cardiomyopathy by inhibiting IL-17 signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(21): 7335-7346.
- [27] 吴余, 张红, 陈彦豪, 等. 基于 PI3K/Akt/eNOS 通路探讨黄芪甲苷对糖尿病心肌病大鼠心功能的保护机制[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2329-2332.
- WU Y, ZHANG H, CHEN Y H, et al. To investigate the protective mechanisms of astragaloside IV on cardiac function in diabetic cardiomyopathy rats based on the PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(10): 2329-2332.
- [28] 李亮, 张梅, 陈克明. 内质网应激与心血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(4): 355-363.
- LI L, ZHANG M, CHEN K M, et al. Research advances in endoplasmic reticulum stress and cardiovascular disease [J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(4): 355-363.
- [29] SUN S, YANG S, AN N, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111857.
- [30] 孙红燕, 卢国庆, 付程文, 等. 槲皮素通过调控 L 型钙通道改善糖尿病大鼠心肌损伤[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(3): 531-541.
- SUN H Y, LU G Q, FU C W, et al. Quercetin ameliorates myocardial injury in diabetic rats by regulating L-type calcium channels [J]. J South Med Univ, 2025, 45(3): 531-541.
- [31] GUO H, WANG Y, ZHANG X, et al. Astragaloside IV protects against podocyte injury via SERCA2-dependent ER stress reduction and AMPK α -regulated autophagy induction in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6852.
- [32] 汤嘉雨, 徐政倩, 杨君婧, 等. 氧化应激与糖尿病性心肌病的发生发展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2023, 32(5): 513-519.
- TANG J Y, XU Z Q, YANG J J, et al. Oxidative stress and the development and progression of diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Histochem Cytochem, 2023, 32(5): 513-519.
- [33] 刘宇, 毕颖斐, 闫海峰. 黄芪甲苷对糖尿病心肌病大鼠 SERCA2a 及 ICa-L 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(7): 206-209.
- LIU Y, BI Y F, YAN H F, et al. Effects of astragaloside IV on SERCA2a and ICa-L in rats with diabetic cardiomyopathy [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 49(7): 206-209.
- [34] BYRNE N J, RAJASEKARAN N S, ABEL E D, et al. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 317-342.
- [35] MUSTAFA N H, SITI H N, KAMISAH Y. Role of quercetin in diabetic cardiomyopathy [J]. Plants (Basel), 2024, 14(1): 25.
- [36] CHEN W, SUN Q, JU J, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharides on cardiac dysfunction in db/db mice with respect to oxidant stress [J]. Biomed Res Int, 2018, doi: 10.1155/2018/8359013.
- [37] LI C, ZHANG J, LU M, et al. Astragaloside IV mitigates hypoxia-induced cardiac hypertrophy through calpain-1-mediated mTOR activation [J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155250.
- [38] 吴乙俚, 谭菲, 易露露, 等. 黄芪提取物调控 Nrf2/ARE 信号通路对糖尿病肾病大鼠氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 2217-2221.
- WU Y S, TAN F, YI L L, et al. Effects of *Astragalus* extract

- regulating Nrf2/ARE signaling pathway on oxidative stress in diabetic nephropathy rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2024, 40(15):2217-2221.
- [39] 孙奇林,陈雯洁,赵雪兰,等. 黄芪多糖下调心肌p38和核因子 κ B的磷酸化改善老年糖尿病鼠心脏功能[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(2):399-404.
- SUN Q L, CHEN W J, ZHAO X L, et al. Astragalus polysaccharide down-regulates the phosphorylation of myocardial p38 and nuclear factor- κ B and improves heart function of elderly diabetic mice [J]. *Geriatr Health Care*, 2021, 27(2):399-404.
- [40] 程圣杰,何夕松,黄健,等. 刺芒柄花素通过AKT/FoxO1信号通路改善糖尿病小鼠心肌损伤[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(10):1165-1172.
- CHENG S J, HE X S, HUANG J, et al. Formononetin attenuates myocardial injury in diabetic mice through Akt/FoxO1 signaling [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(10):1165-1172.
- [41] GALEONE A, ANNICCHIARICO A, BUCCOLIERO C, et al. Diabetic cardiomyopathy: Role of cell death, exosomes, fibrosis and epicardial adipose tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17):9481.
- [42] 刘兰婷,徐庆萍,彭欢,等. 黄芪甲苷通过激活短链酰辅酶A脱氢酶抑制Ang II诱导的大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原表达[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(8):1450-1456.
- LIU L T, XU Q P, PENG H, et al. Astragaloside IV inhibits Ang II-induced cell proliferation and collagen expression in cardiac fibroblasts by activating short-chain acyl-CoA dehydrogenase [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(8):1450-1456.
- [43] LIN W W. Therapeutic potential of *Astragalus* polysaccharides in coronary heart disease: Insights into PCSK9/LDLR-mediated myocardial fibrosis [J]. *J Radiat Res Appl Sci*, 2025, 15(2):123-135.
- [44] 卿丽媛,刘兰婷,徐庆萍,等. 黄芪甲苷IV基于EGR1-SIRT1-PPAR α -SCAD信号通路减轻小鼠病理性心肌梗塞及纤维化[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(2):242-250.
- QING L Y, LIU L T, XU Q P, et al. Astragaloside IV attenuates pathological myocardial hypertrophy and fibrosis in mice via EGR1-SIRT1-PPAR α -SCAD signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, 41(2):242-250.
- [45] 俞赞丰,胡港,周曼丽,等. 基于自噬机制的中医药干预糖尿病心肌病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22):276-282.
- YU Y F, HU G, ZHOU M L, et al. Chinese medicine intervention in diabetic cardiomyopathy based on autophagy: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(22):276-282.
- [46] JIA G, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624.
- [47] 刘峰兆,赵丽娟,李纪新,等. 中药调控自噬干预糖尿病心肌病的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(14):3714-3724.
- LIU F Z, ZHAO L J, LI J X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in regulating autophagy for intervening in diabetic cardiomyopathy [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(14):3714-3724.
- [48] 陈晨,王洪新,张英杰,等. 黄芪甲苷通过AMPK/mTOR信号通路改善STZ诱导的糖尿病大鼠的心肌损害[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3):80-85.
- CHEN C, WANG H X, ZHANG Y J, et al. Astragaloside IV improves myocardial damage in diabetic rats induced by STZ via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2018, 34(3):80-85.
- [49] ZHU Y, QIAN X, LI J, et al. Astragaloside-IV protects H9C2 (2-1) cardiomyocytes from high glucose-induced injury via miR-34a-mediated autophagy pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):4172-4181.
- [50] 叶婷,陈晶,马国庆,等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠自噬的调控机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2):312-316.
- YE T, CHEN J, MA G Q, et al. Regulation mechanism of *Astragalus* polysaccharides by autophagy on diabetic Cardiomyopathy rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(2):312-316.
- [51] 侯赛红,孙树芹,徐万群,等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *青岛大学学报:医学版*, 2020, 56(3):293-296.
- HOU S H, SUN S Q, XU W Q, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharides on cardiomyocyte apoptosis in rats with diabetic cardio-myopathy [J]. *J Qingdao Univ: Med Sci*, 2020, 56(3):293-296.
- [52] ABIRI E, HEMMATIAN N. Investigating apoptosis in peripheral blood mononuclear cells among the elderly in the post-COVID-19 era [J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1):86.
- [53] 职玉娟. 黄芪甲苷对H₂O₂诱导心肌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响[J]. *国医论坛*, 2022, 37(6):68-71.
- ZHI Y J. Effect of Astragaloside A on H₂O₂ induced cardiomyocyte apoptosis and expression of related regulatory proteins [J]. *Forum Tradit Chin Med*, 2022, 37(6):68-71.
- [54] 常晓,李惠林,楚淑芳,等. 黄芪多糖介导NRG-1/ErbB信号通路对糖尿病心肌细胞凋亡的作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(9):1192-1195.
- CHANG X, LI H L, CHU S F, et al. *Astragalus* polysaccharide reduces myocardial tissue apoptosis through NRG-1/ErbB signal pathway in rats [J]. *J Basic Chin Med*, 2016, 22(9):1192-1195.
- [55] 张赛,陈正涛,唐诗韵,等. NLRP3炎症小体与糖尿病心肌病的关系及中医药调控研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16):250-263.
- ZHANG S, CHEN Z T, TANG S Y, et al. Relationship between NLRP3 inflammasome and diabetic cardiomyopathy and intervention effect of traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(16):250-263.

- 250-263.
- [56] WANG L, HAUENSTEIN V A. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies [J]. Mol Aspects Med, 2020, 76(1): 100889.
- [57] SUN Y, DING S. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13228.
- [58] CHEN W, JU J, YANG Y, et al. *Astragalus* polysaccharides protect cardiac stem and progenitor cells by the inhibition of oxidative stress-mediated apoptosis in diabetic hearts [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 943-954.
- [59] 李希, 武洁, 王英虎, 等. 黄芪多糖调节TLR4/NLRP3/Caspase-1信号通路对糖尿病认知障碍大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(5): 33-38.
- LI X, WU J, WANG Y H, et al. *Astragalus* polysaccharide protects rats from diabetes with cognitive impairment by regulating TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(5): 33-38.
- [60] JIA G, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3): 144-153.
- [61] KE J, PAN J, LIN H, GU J. Diabetic cardiomyopathy: A brief summary on lipid toxicity [J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(2): 776-790.
- [62] WANG F, NEUMANN D, KAPSOKALYVAS D, et al. Specific compounds derived from traditional Chinese medicine ameliorate lipid-induced contractile dysfunction in cardiomyocytes [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8131.
- [63] LI X, LI Z W, DONG X, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial dysfunction in diabetic cardiomyopathy rats through downregulation of CD36-mediated ferroptosis [J]. Phytother Res, 2023, 37(7): 3042-3056.
- [64] 付茜茹, 范颖, 李新, 等. 基于析因设计探讨黄芪葛根有效组分配伍调节胰岛素分泌的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 265-268.
- FU Q R, FAN Y, LI X, et al. Mechanism study on the combination of active components from *Astragalus* and *Pueraria* for modulating insulin secretion based on a factorial design [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(2): 265-268.
- [65] 张晶, 王洪新, 宋莹, 等. 黄芪甲苷抑制大鼠心肌肥厚及改善心肌能量代谢的作用观察[J]. 中成药, 2012, 34(5): 924-928.
- ZHANG J, WANG H X, SONG Y, et al. Effects of astragaloside IV on inhibiting myocardial hypertrophy and improving myocardial energy metabolism in rat [J]. Chin Tradit Pat Med, 2012, 34(5): 924-928.
- [66] LEE T W, BAI K J, LEE T I, et al. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 5.
- [67] 陈蔚, 鞠婧, 孙奇林, 等. 黄芪多糖改善db/db糖尿病肥胖小鼠心肌脂毒性的机理研究[J]. 国际心血管病杂志, 2018, 45(2): 79-83.
- CHEN W, JU J, SUN Q L, et al. Mechanism of *Astragalus* polysaccharide therapy in improving myocardial lipid toxicity in db/db diabetic obese mice [J]. Int J Cardiovasc Dis, 2018, 45(2): 79-83.
- [68] CAI Z, YUAN S, LUAN X, et al. Pyroptosis-Related Inflammasome Pathway: A new therapeutic target for diabetic cardiomyopathy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 842313.
- [69] WANG K, ZANG Z, HANG J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target [J]. Science, 2023, 381(6657): eadd5787.
- [70] XU N, KAN P, YAO X, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice [J]. J Microbiol, 2018, 56(11): 838-846.
- [71] LIU S, WANG L, ZHANG Z, et al. The potential of *Astragalus* polysaccharide for treating diabetes and its action mechanism [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1339406.
- [72] 贾丽娜, 马倩, 王新月, 等. 基于体外发酵模型分析植物多糖对T2DM患者肠道菌群及代谢的影响[J]. 食品科学, 2023, 44(2): 248-261.
- JIA L N, MA Q, WANG X Y, et al. Effects of plant polysaccharides on intestinal flora and metabolism in patients investigated using in vitro fermentation model [J]. Food Sci, 2023, 44(2): 248-261.
- [73] LI X Y, SHEN L, JI H F. *Astragalus* alters gut-microbiota composition in type 2 diabetes mice: Clues to its pharmacology [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 771-778.
- [74] 程安然, 崔德芝. 中药调节糖尿病心脏病患者肠道菌群失调机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(8): 2792-2799.
- CHENG A R, CUI D Z. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora imbalance in patients with diabetic cardiomyopathy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2792-2799.
- [75] ZHAI Y, ZHOU W, YAN X, et al. Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154444.
- [76] HAN S, LIU Y, XING B, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of infections: A systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2025, 91(5): 106645.
- [77] 侯可可, 陈琳, 张志丹, 等. 黄芪对气虚型新诊断2型糖尿病患者肠道菌群和GLP-1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(6): 161-170.
- HOU K K, CHEN L, ZHANG Z D, et al. Effect of *Astragalus* on intestinal flora and GLP-1 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with Qi deficiency type [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(6): 161-170.
- [78] 刘倩, 范颖, 李新, 等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织AMPK信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2):

- 102-105.
- LIU Q, FAN Y, LI X, et al. Effect of Huangqi (Radix Astragali) -Gegen (Radix Pueraria Lobata) compatibility on AMPK signaling pathway in adipose tissue of diabetic rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(2): 102-105.
- [79] 刘倩, 范颖, 刘丽, 等. 基于黄酮组分探讨黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织细胞因子的调控作用[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2820-2823.
- LIU Q, FAN Y, LIU L, et al. Based on flavonoids components to study on regulating effects of astragali-pueraria lobata compatibility on cytokines in diabetic rats adipose tissue [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(12): 2820-2823.
- [80] 董又滋, 赵泉霖, 高丽君, 等. 黄芪-当归药对治疗糖尿病心肌病的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 16-24.
- DONG Y Z, ZHAO Q L, GAO L J, et al. Molecular mechanism of medicinal pair Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix against diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(18): 16-24.
- [81] 李雯, 蒋虎刚, 王新强, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨当归黄芪超滤物治疗放射性心肌纤维化的作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 601-611.
- LI W, JIANG H G, WANG X Q, et al. Exploring the mechanism of Radix Angelica sinensis and Astragalus mongholicus extract therapy for radiation-induced myocardial fibrosis based on network pharmacology and experimental validation [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2024, 29(6): 601-611.
- [82] ZHANG S, YUAN Z, WU H, et al. Network pharmacology-based strategy reveals the effects of *Hedysarum multijugum* Maxim. -Radix *Salviae* compound on oxidative capacity and cardiomyocyte apoptosis in rats with diabetic cardiomyopathy [J]. Biomed Res Int, 2020, doi: 10. 1155/2020/8260703.
- [83] 刘丽颖, 黄举凯, 李高彪, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨黄芪-夏枯草药对治疗糖尿病心肌病的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(20): 1546-1557.
- LIU L Y, HUANG J K, LI G B, et al. The mechanism of Astragalus-*Prunella vulgaris* in the treatment of diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Hainan Med Univ, 2022, 28(20): 1546-1557.
- [84] 刘军彤, 杨宇峰, 王仁和, 等. 补中益气汤加减对糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌细胞 FABP3, PPAR γ 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 35-42.
- LIU J T, YANG Y F, WANG R H, et al. Effect of modified Buzhong Yiqitang on cardiac function of diabetic cardiomyopathy rats and FABP3 and PPAR γ proteins of rat cardiac myocytes [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(12): 35-42.
- [85] 瞿雪, 周凯旋, 鲍慧玮, 等. 补阳还五汤改善糖尿病心肌损伤的配伍作用研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 831-835.
- ZI X, ZHOU K X, BAO H W, et al. Study on the compatibility mechanism of Buyang Huanwu decoction on improving myocardial injury in diabetic [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(4): 831-835.
- [86] 杜安业, 张培影, 左文标. 黄芪保心汤治疗糖尿病心肌病的临床观察及相关机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(8): 2007-2010.
- DU A Y, ZHANG P Y, ZUO W B. Clinical observation and mechanism study on Huangqi Baoxin decoction in treating diabetic cardiomyopathy [J]. J Chin Med Mater, 2018, 41(8): 2007-2010.
- [87] 马丽娜, 张现峰, 孙晓茹, 等. 参芪降糖颗粒联合达格列净治疗糖尿病心肌病患者的临床疗效及对其 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(2): 320-325.
- MA L N, ZHANG X F, SUN X R, et al. Effects of Shenqi Jiangtang granules combined with dapagliflozin on diabetic cardiomyopathy and levels of MMP-9 and TIMP-1 [J]. World J Integr Tradit West Med, 2025, 20(2): 320-325.
- [88] 陈艳芬, 王春怡, 李卫民, 等. 黄芪葛根汤对糖尿病心肌病大鼠氧化应激和 NF- κ B 表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1428-1432.
- CHEN Y F, WANG C Y, LI W M, et al. Effect of Huangqi Gegen decoction on oxidative stress and expression of NF- κ B in diabetic cardiomyopathy rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2012, 34(8): 1428-1432.
- [89] 田春礼, 杨莉丽. 黄芪养血方对糖尿病心肌病心功能不全患者心脏功能、血糖及中医症状的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 104-106.
- TIAN C L, YANG L L. Effects of Huangqi Yangxue formula on cardiac function, blood glucose, and TCM symptoms in patients with diabetic cardiomyopathy and cardiac dysfunction [J]. J Pract Diabetol, 2020, 16(5): 104-106.
- [90] 牛明明, 张贺芳, 唐艳阁, 等. 益气养阴活血通络方治疗老年早期糖尿病心肌病的临床观察[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1316-1318.
- NIU M M, ZHANG H F, TANG Y G, et al. Clinical observation on the treatment of early senile diabetic cardiomyopathy with the prescription of Yiqi Yangyin Huoxue tongluo Fang [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(6): 1316-1318.
- [91] 曾奇虎, 刘孟楠, 李小林, 等. 基于 PI3K/Akt1/FoxO3a 信号通路探讨蛭龙活血通瘀胶囊对糖尿病心肌病大鼠的影响[J]. 中药材, 2023, 46(1): 197-201.
- ZENG Q H, LIU M N, LI X L, et al. Effects of Zhilong Huoxue Tongyu capsules on diabetic cardiomyopathy rats based on PI3K/Akt1/FoxO3a signaling pathway [J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(1): 197-201.
- [92] 江红, 段滨红, 向朝峰, 等. 黄芪注射液对糖尿病心肌病大鼠左心室功能及血清 GLP-1 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(11): 2052-2054.
- JIANG H, DUAN B H, XIANG C F, et al. The effect of Astragalus injection on the left ventricular function and plasma levels of GLP-1 in rats with type 2 diabetic cardiomyopathy [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25(11): 2052-2054.

- 2052-2054.
- [93] 王庆霞,陈会刚,孙晶,等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对2型糖尿病小鼠心肌的保护作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(6):1010-1015.
- WANG Q X, CHEN H G, SUN J, et al. Protective effect of Huangqi injection combined with puerarin injection on myocardium of type 2 diabetes mice[J]. Chin J Pathophysiol, 2019,35(6):1010-1015.
- [94] 王春玲,田林红,张涛,等. 黄芪对糖尿病大鼠心肌组织中心肌营养素-1表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(5):339-341.
- WANG C L, TIAN L H, ZHANG T, et al. Influence of Huangqi injection on expression of myocardial cardiotrophin-1 in rats with diabetes[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2010,33(5):339-341.
- [95] 杨珂,李澜,樊官伟. 负载黄芪甲苷的心脏一线粒体双靶向递药纳米胶束改善急性心肌梗死后心脏损伤[J]. 生物医学转化,2022,3(3):45-56.
- YANG K, LI L, FAN G W, et al. Astragaloside IV-loaded heart-mitochondria dual-targeted nanomicelles improved heart injury after acute myocardial infarction [J]. Biomed Transform,2022,3(3):45-56.
- [96] LIU X, GUO C, YANG W, et al. Composite microneedles loaded with *Astragalus membranaceus* polysaccharide nanoparticles promote wound healing by curbing the ROS/NF- κ B pathway to regulate macrophage polarization [J]. Carbohydr Polym, 2024, 345: 122574.
- [97] ZHAO M, XIANG J, MENG Y, et al. *Astragalus* polysaccharide hydrogels with drug-carrying super self-assembly from natural herbs promote wound healing[J]. ACS Nano,2025,19(23):21571-21588.
- [98] CHEN J, HAN X, DENG J, et al. An injectable hydrogel based on phenylboronic acid hyperbranched macromer encapsulating gold nanorods and Astragaloside IV nanodrug for myocardial infarction[J]. Chem Eng,2021,413:127423.
- [99] CAO M, DIAO N N, CAI X L, et al. Plant exosome nanovesicles (PENs): Green delivery platforms [J]. Mater Horiz,2023,10(10):3879-3894.
- [100] 高文静,侯敏,陈潇潇,等. 黄芪囊泡样纳米颗粒通过调节肠道菌群降低db/db糖尿病小鼠血糖的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(14):111-118.
- GAO W J, HOU M, CHEN X X, et al. Mechanism of Astragali Radix vesicle-like Nanoparticles for reducing blood glucose in db/db diabetic mice by regulating gut microbiota [J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2021,27(14):111-118.
- [101] ZOU X, XIAO H, BAI X, et al. Astragaloside IV drug-loaded exosomes (AS-IV EXOs) derived from endothelial progenitor cells improve the viability and tube formation in high-glucose impaired human endothelial cells by promoting miR-214 expression[J]. Endokrynol Pol,2022,73(2):336-345.

[责任编辑 周冰冰]