

# 淫羊藿总黄酮及淫羊藿苷的心血管保护作用及机制研究进展

胡彦武<sup>1,2</sup>, 刘凯<sup>2</sup>, 闫梦彤<sup>2</sup>, 蒋金凌<sup>2</sup>, 张洋<sup>2</sup>, 王亚帝<sup>2</sup>, 张敏<sup>1</sup>, 任立群<sup>2\*</sup>

(1. 通化师范学院 制药与食品科学学院, 吉林 通化 134002; 2. 吉林大学 药学院, 吉林 通化 130021)

**[摘要]** 淫羊藿总黄酮是淫羊藿主要活性成分,而淫羊藿苷是淫羊藿总黄酮中的重要活性物质之一,具有抗炎、抗肿瘤、抗骨质疏松、保护心脑血管等广泛的药理作用。本文通过系统查阅中国知网、PubMed、SpringerLink等国内外文献数据库,收集淫羊藿总黄酮及淫羊藿苷对心血管保护作用方面的文献,获取第一手资料,并对其进行分析和归纳整理。发现淫羊藿总黄酮及淫羊藿苷保护心血管作用涉及抗动脉粥样硬化、抗高血压、对血流动力学及血液流变学影响、抗心肌缺血、抗心力衰竭等方面的作用,在细胞因子、细胞内信号通路层面对其作用机制也进行了不同深度的研究。本文内容详实可靠,为以淫羊藿总黄酮及淫羊藿苷为主要药效成分的新药研究提供文献资料,具有重要的理论价值和现实意义。

**[关键词]** 淫羊藿总黄酮, 淫羊藿苷; 心血管保护作用

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0227-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130227

**Research Advances of Cardiovascular Protection and Their Mechanisms of Total Flavonoids and Icarin from Epimedii Folium** HU Yan-wu<sup>1,2</sup>, LIU Kai<sup>2</sup>, YAN Meng-tong<sup>2</sup>, JIANG Jin-ling<sup>2</sup>, ZHANG Yang<sup>2</sup>, WANG Ya-di<sup>2</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, REN Li-qun<sup>2\*</sup> (1. College of Pharmaceutics and Food Science, Tonghua Teachers College, Tonghua 134002, China; 2. School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China)

**[Abstract]** Total flavonoids are main active components of epimedium and icariin is one of the most important active substances of epimedium total flavonoids, which has wide pharmacological effects such as anti-inflammation, anti-tumor, anti-osteoporosis, and cardio cerebral vascular protection, et al. In this paper, documents of epimedium total flavonoids and icariin about cardiovascular protection were collected from domestic and international literature database such as CNKI, PubMed and SpringerLink et al. The research progress mainly related to anti-atherosis, anti-hypertension, effects on hemodynamics and hemorrheology, anti-myocardial ischemia, anti-heart failure, we also collected data for cytokine and intracellular signaling pathways mechanisms and analyzed them at different depth. This paper has important theoretical value and practical significance for the new drug of epimedium total flavonoids and icariin and provides reliable literature information for the further studies.

**[Key words]** total flavone of herba epimediumon; icariin; cardiovascular protection

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu*, 箭叶淫羊藿 *Epimedium sagittatum*, 柔毛淫羊藿 *Epimedium pubescens* 或朝鲜淫羊藿 *Epimedium koreanum* 的干燥叶,始载于《神农本草经》,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效<sup>[1]</sup>。以戊烯基取代的黄酮类化合物是淫羊藿主要活性成分,而淫羊藿苷(icariin, ICA)是淫羊藿总黄酮(total flavone of herba epimediumon, TFE)中的重要活性物质之一<sup>[2]</sup>。现代药理研究发现,TEE及ICA具有抗炎<sup>[3]</sup>、抗肿瘤<sup>[4]</sup>、抗骨质疏松<sup>[5]</sup>等广泛的药理作用,且在上述方面的研究较为深入。近年来,国内外学者逐渐将目光转移到淫羊藿所含药效成分对心脑血管系统的保护作用<sup>[6]</sup>,在其抗动脉粥样硬化、抗高血

压、对血流动力学及血液流变学影响、抗心肌缺血、抗心力衰竭等诸多方面均取得了一些新的成果,除动物及细胞模型进行药效学研究外,在细胞因子、细胞内信号通路层面对其作用机制也进行了不同深度研究。本文通过检索2014年以前的国内外文献资料,跟踪TEE及ICA对心血管系统的保护作用及机制的最新报道,进行综述,为将TEE及ICA开发用于临床治疗心血管疾病的新药提供科学依据。

## 1 抗动脉粥样硬化作用及机制

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是以动脉管壁增厚变硬、管腔狭窄并引起一系列继发性病变的常见心血管疾病<sup>[7]</sup>,严重威胁人类健康的疾病,其病因及发病机制极为复

**[收稿日期]** 20141008(018)

**[基金项目]** 吉林省自然科学基金项目(140101JC010217669);通化师范学院学科应用研究方向课题(通师科函字[2014]30号)

**[第一作者]** 胡彦武,在读博士,副教授,从事生药有效成分的分离鉴定及生物活性研究, Tel:13844545298, E-mail:hywcz@163.com

**[通讯作者]** \*任立群,博士,教授,博士生导师,从事心血管分子药理学研究, Tel:0431-85619702, E-mail:renlq@jlu.edu.cn

杂,多数学者认为,该病的发病发生与血管内皮细胞损伤及损伤后的生物连锁反应,血管壁脂质浸润,血管平滑肌细胞克隆增殖以及各种黏附分子介导的炎症反应等有关,最终导致斑块的破裂,血栓形成,造成严重心脑血管疾病<sup>[8]</sup>。

**1.1 对血管平滑肌的保护作用及机制** 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖在 AS 发病过程中占主导地位,血管平滑肌异常增殖可导致血管功能障碍及多种病理过程<sup>[9]</sup>。马一君等<sup>[10]</sup>发现,ICA 可显著抑制经半胱氨酸(aminothioproprionic acid, HCY)刺激的兔血管平滑肌细胞的增殖,使 S 期细胞数量显著减少,并可促进增殖的兔血管平滑肌细胞的凋亡,其凋亡率与 ICA 呈药物浓度依赖性。徐向宇等<sup>[11]</sup>以氧化低密度脂蛋白(oxidized, ox-LDL)诱导 VSMC 增殖,并研究 ICA 对兔 VSMC 增殖的影响,其研究表明,高、中、低浓度(0.4, 0.2, 0.1 mg·L<sup>-1</sup>)的 ICA 均可显著抑制 ox-LDL 诱导的兔 VSMC 增殖,促进其凋亡。沈晓君等<sup>[12]</sup>通过研究 ICA 对 HCY 诱导的增殖兔 VSMC 葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)基因表达的影响,探讨了 ICA 抗 AS 的机制。其研究表明,GRP78mRNA 表达与 AS 的形成密切相关,ICA 可促进 GRP78mRNA 表达上调,诱导兔 VSMC 凋亡,从而发挥抗 AS 的效果。魏晏等<sup>[13]</sup>基于促进 VSMC 凋亡、防止其过度增殖而治疗 AS 的新思路,研究了 ICA 对 HCY 诱导增殖 VSMC 的促凋亡作用,研究表明,ICA 可通过激活 caspase-3 酶活性,从而抑制 HCY 诱导的兔 VSMC 增殖,促进其凋亡。

**1.2 对血管内皮损伤的保护作用及机制** 血管内皮细胞损伤及功能障碍在 AS 发生、发展中具有重要作用<sup>[14-15]</sup>。研究表明,血管内皮细胞受各种病理刺激后,单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),血管内皮黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),细胞间黏附分子-1(Intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等在血管内皮细胞表面的表达增强,导致血管内皮损伤,进而加速 AS 的发生与发展。沈晓君等<sup>[16]</sup>的研究结果表明,ICA 干预兔 AS 的机制可能与下调 NF- $\kappa$ B 信号通路有关,其研究思路基于 NF- $\kappa$ B 具有转录激活功能,当细胞处于静止状态时,NF- $\kappa$ B 以无活性形式存在于胞浆中,而当氧应激、细胞因子等因素刺激 NF- $\kappa$ B 后,其即可被激活,与靶基因的 NF- $\kappa$ B 序列结合启动基因转录。ICA 抑制活性氧基团的生成,抑制 NF- $\kappa$ B 活化,继而抑制 VCAM-1, ICAM-1 等细胞黏附因子和趋化因子(monocyte chemoattractant protein, MCP-1; interleukin-8, IL-8)的转录,从而降低 VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, IL-8 等因子的表达,干预 AS 的形成。王茜等<sup>[17]</sup>基于细胞黏附因子参与炎症反应、血小板活化及氧化应激反应等过程,以及其在 AS 形成早期中发挥重要作用的理论,以高脂大鼠模型为研究对象,研究了 ICA 对高脂血症大鼠 ICAM-1 基因表达的影响,研究表明,ICA 通过调节高脂血症大鼠血脂并抑制 ICAM-1mRNA 表达,从而拮抗高脂血症所致早期 AS 形成。何航等<sup>[18]</sup>研究了 ICA 对 AS 兔动脉内皮细胞损伤的保护作用,其研究表明,ICA 可显著降低兔血清总胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),通过增加内皮细胞一氧化氮

(nitric oxide, NO)释放而减轻内皮功能异常,并可抑制血小板聚集和血栓形成,上调黏附因子和内皮素(endothelin, ET)合成,抑制因白介素炎症因子的生成和释放而引发的炎症反应瀑布效应,抑制单核细胞的浸润和免疫黏附,从而预防 AS 的发生。魏文华等<sup>[19]</sup>采用过氧化氢诱导血管内皮细胞氧化损伤模型,研究 ICA 对血管内皮细胞损伤的保护作用,其研究表明,ICA 可通过抗氧化作用,显著提升细胞存活率,增加细胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,降低培养液中乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)释放和细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量。

## 2 抗高血压作用及机制

随着生活节奏的加快和生活方式的改变,原发性高血压的发病率呈逐年升高趋势,已成为导致心脑血管疾病的重要危险因素。TEE 的降压作用,近年来,受到了一些学者的关注。付立波等<sup>[20]</sup>采用侧脑室中枢给药方式,观察了 TEE 对正常和应激性高血压大鼠动脉血压的影响,并对其降压作用机制进行了探讨。其研究表明,通过中枢给药,TEE 对正常大鼠及应激高血压大鼠的股动脉血压均有降低作用,且提示其降压作用可能与中枢抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)A 受体有关;TEE 可能通过促进前脑室周系统 GABA 的分泌,或增强 GABA 对 GABA<sub>A</sub> 受体的亲和力,加强 GABA<sub>A</sub> 受体介导的中枢交感心血管系统紧张性抑制作用,从而发挥降低血压效果。许兰芝等<sup>[21]</sup>通过观察 TEE 对大鼠血清中血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)及 ET 含量的影响,探讨了其降压作用机制,结果显示,TEE 的降压作用与其降低血浆 ET 的含量有关,与 ACE 活性无关。

## 3 对血流动力学作用及机制

心脏血流动力学改变多伴随心肌缺血等心脏病变而发生,改善心脏血流动力学是解决缺血性心脏病供氧耗氧矛盾的途径之一。王英军<sup>[22]</sup>等采用十二指肠给药方式,测定开胸麻醉犬血流动力学各项指标,观察了淫羊藿总苷对麻醉开胸犬血流动力学及心肌耗氧量的影响。其研究表明,淫羊藿总苷通过直接扩张冠脉而显著增加麻醉犬冠脉血流量、心肌血流量和心搏出量,减少心肌耗氧量及心肌摄取率,降低冠脉阻力和总外周阻力,从而调节心脏供血供氧平衡。岳攀等<sup>[23]</sup>就 TEE 对麻醉犬血流动力学参数的影响进行了研究,结果表明,TEE 能改善麻醉犬血流动力学,可降低麻醉犬总外周血管阻力和左室舒张末期压,增加冠状动脉血流量、心输出量、每搏输出量、心肌收缩参数、心肌舒张参数、指数、心搏指数。

## 4 对血液流变学作用及机制

血小板活化水平增高是各种血栓性疾病的病理生理基础<sup>[24]</sup>。叶士勇等<sup>[25]</sup>研究了不同浓度(0.2, 0.1, 0.05 g·L<sup>-1</sup>) ICA 对胶原、凝血酶和 U46619(TXA<sub>2</sub> 类似物)所诱导的血小板聚集的影响,并对其影响血小板活化的分子机制进行了探讨。其研究表明,ICA 可通过抑制 PI3K-Akt 信号通路,进而抑制胶原、凝血酶、U46619 所诱导的血小板聚集,且其抑制作用呈浓度依赖性。潘志伟等<sup>[26]</sup>通过大鼠离体心脏缺血/再灌注实验,考察了 ICA 对大鼠离体心脏的作用及对血

液流变学的影响。其研究结果显示,ICA 对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤有一定的保护作用,ICA(2.0,4.0 mg·L<sup>-1</sup>)能明显增加急性血瘀模型大鼠离体心脏冠脉流量,减弱心肌收缩力,ICA(12.0,6.0 mg·kg<sup>-1</sup>)能有效降低急性血瘀模型大鼠全血黏度、红细胞压积及纤维蛋白原含量,改善其血液流变学。Zhang 等<sup>[27]</sup>发现 ICA 可改善高脂血症兔血液中失衡的纤溶酶原激活物-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)和组织类型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,t-PA)的活动,减少血小板的黏附和聚集,调节血液流变学参数。

### 5 抗心肌缺血作用及机制

心肌缺血多由冠心病引起,是指心脏的血液灌注减少,致使心脏供氧减少,心肌能量代谢不正常,不能支持心脏正常工作的一种病理状态,近年来,心肌缺血在我国的患病率呈逐年上升的趋势,已成为中老年人的常见病和多发病。潘志伟等<sup>[28]</sup>研究了 ICA 对异丙肾上腺素(isoprenaline,ISO)致大鼠急性心肌缺血的作用,结果表明,ICA 不同剂量(12.0,6.0,3.0 mg·kg<sup>-1</sup>)对 ISO 所致大鼠急性心肌缺血均具有保护作用,可有效对抗心电图 T 波和 J 点的变化,显著降低血清中 LDH,SOD,MDA,NO 的含量,降低心脏指数和心肌梗死面积。此后,王秋娟等<sup>[29]</sup>采用静脉注射和胃肠道给药途径的方式,观察了 TEE 对 ISO 致急性心肌缺血小鼠的耐缺氧能力和麻醉犬急性心肌缺血的影响,进一步探讨了 TEE 对心肌缺血的保护作用。其研究结果表明,TEE 可通过提高整体动物心肌组织耐缺氧能力、改善细胞能量代谢,进而提高 ISO 致急性心肌缺血小鼠缺氧状态下的存活时间;此外,TEE 可减轻氧自由基对机体细胞的攻击,提高机体清除氧自由基的能力,进而增强机体抗脂质过氧化的能力,有效维持心肌细胞氧化和抗氧化之间的平衡,阻断脂质过氧化的链锁反应,从而保护心肌细胞膜的完整性,并可改善急性心肌缺血时引发的组织缺氧状态,从而使缺血损伤后心肌梗死范围降低。

### 6 抗心力衰竭作用及机制

充血性心力衰竭(congestive heart failure,CHF)是各种心脏病终末期心功能失代偿的一组临床综合征,严重威胁着人类的健康,除血流动力学障碍外,神经内分泌细胞因子系统的激活亦可介导心室重塑过程<sup>[30-31]</sup>。赵智明等<sup>[32-33]</sup>探讨了 TEE 对 ISO 诱导的 CHF 大鼠心肌细胞凋亡的影响,初步研究认为,其改善心功能,逆转心室重构可能与降低心力衰竭大鼠血浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )水平有关,后期通过对大鼠心肌细胞 Bcl-2, Bax, Caspase-9, Caspase-3 的表达进行了检测,结果显示,TEE 尚可显著降低心衰大鼠心肌细胞 Bax, Caspase-9, Caspase-3 蛋白表达,增加 Bcl-2 蛋白表达,进而发挥抑制心衰大鼠心肌细胞凋亡、改善心功能、逆转心室重构的效果。该课题组<sup>[34]</sup>的后续研究发现,CAI 尚可抑制心衰大鼠基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和 MMP-9 活性、抑制心肌细胞凋亡而改善左心室功能、逆转心室重构。蔡辉等<sup>[35]</sup>的研究结果表明,TEE 具有改善慢性心力衰竭大鼠心功能、减轻左心室重塑的作用,其机制与降低 TNF- $\alpha$ , NO, 升高左心室心肌

环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度有关。王静等<sup>[36]</sup>认为,慢性心力衰竭的主要发病机制是心肌细胞肥大和心肌间质纤维化,其研究结果显示,TEE 可通过  $\beta$  受体阻滞作用,呈剂量依赖性逆转左心室质量指数和血流动力学参数,减轻心肌细胞肥厚、心肌细胞变性、炎性细胞浸润和心脏纤维组织增生等心肌病理改变,调节神经内分泌——细胞因子网络。

### 7 总结与展望

近年来,国内外学者通过多种细胞模型和动物模型就 TEE 及 ICA 在心血管系统方面的药理作用进行了研究,发现其具有抗 AS、抗高血压、对血流动力学及血液流变学影响、抗心肌缺血、抗心力衰竭等作用,但尚处于基础研究阶段,为进入临床研究阶段。与此同时,众多学者正针对其作用 TEE 及 ICA 在心血管系统方面的作用机制进行探索,以期以 TEE 及 ICA 为主要药效成分的新药进入临床奠定基础。

综述近年来的文献发现,目前对 TEE 及 ICA 在心血管系统方面的药理作用机制虽有了一定的研究基础,但还不够深入,相关蛋白及基因层面的机制研究尚有待于进一步深入。此外,目前多认为 ICA 是 TEE 中最主要的药效成分,主要原因在于对 TEE 及 ICA 药效的对比,但 TEE 做为一大类药效成分,其对心血管系统的作用机制是否能用 ICA 的作用机制代替,也需要深入对比研究。相信随着研究的不断深入,必将有助于 TEE 及 ICA 的深入开发和利用,早日开发出以 TEE 及 ICA 为主要药效成分的新药。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:206-308.
- [2] Xie J, Sun W, Duan K, Zhang Y. Chemical constituents of roots of *Epimedium wushanense* and evaluation of their biological activities[J]. Nat Prod Res, 2007, 21(7):600-605.
- [3] Chen S R, Xu X Z, Wang Y H, et al. Icariin derivative inhibits inflammation through suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(8):1307-1313.
- [4] Zhang Y, Wei Y, Zhu Z, et al. Icariin enhances radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing NF- $\kappa$ B activity[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(2):303-310.
- [5] Yang L, Yu Z, Qu H, et al. Comparative effects of hispidulin, genistein, and icariin with estrogen on bone tissue in ovariectomized rats [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1):485-490.
- [6] Zhou H, Yuan Y, Liu Y, et al. Icariin attenuates angiotensin II-induced hypertrophy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species-dependent JNK and p38 pathways[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5):1116-1122.

- [7] 黄晓婷,杨冬业,郑楚,等.八角莽草酸的抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(11):147-151.
- [8] 呼海涛,张妍,沈晓君,等.葛根通脉饮下调NF- $\kappa$ B表达干预动脉粥样硬化[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):197-182.
- [9] 麻海娟,曹性玲,黄志华.染料木素的心血管保护作用及机制研究进展[J].赣南医学院学报,2014,34(3):481-485.
- [10] 马一君,魏晏,朱静媛,等.淫羊藿苷对半胱氨酸刺激的血管平滑肌细胞增殖的影响[J].时珍国医国药,2010,21(7):1714-1715.
- [11] 徐向宇,罗珊珊,张霞,等.淫羊藿苷对血管平滑肌细胞增殖活性及总蛋白含量的影响[J].河南中医,2012,32(7):835-836.
- [12] 沈晓君,何航.淫羊藿苷对HCY诱导增殖血管平滑肌细胞GRP78表达的影响[J].中国中药杂志,2009,34(15):1964-1967.
- [13] 魏晏,陈芳,沈晓君.淫羊藿苷对HCY诱导增殖血管平滑肌细胞的促凋亡作用[J].中药药理与临床,2010,26(1):21-23.
- [14] Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(3):264-276.
- [15] Andrade C M, Su M F, Toloi M R, et al. Effects of phytoestrogens derived from soy bean on expression of adhesion molecules on HUVEC[J]. Climacteric, 2012, 15(2):186-194.
- [16] 沈晓君,何航,冯黎.淫羊藿苷下调核因子- $\kappa$ B通路干预兔动脉粥样硬化机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(9):107-108.
- [17] 王茜,林煥冰,程玉芳,等.淫羊藿苷对高脂血症大鼠黏附分子基因表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2008,16(1):4-6.
- [18] 何航,沈晓君,冯黎.淫羊藿苷对动脉粥样硬化兔动脉内皮细胞损伤的保护作用[J].中医研究,2009,22(12):15-17.
- [19] 魏文华,胡欣,贺莉.淫羊藿苷对过氧化氢诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J].中国现代药物应用,2013,7(23):232-233.
- [20] 付立波,徐海艳,刘凤莲,等.淫羊藿对正常和应激大鼠血压的影响[J].东北师大学报:自然科学版,2008,40(1):116-119.
- [21] 许兰芝,耿秀芳,冯秀香,等.淫羊藿总黄酮降压作用机理的研究[J].中医药学报,2002,30(4):57.
- [22] 王英军,唐炜,孙英莲,等.淫羊藿总苷对麻醉开胸犬血流动力学的影响[J].中药药理与临床,2006,22(3/4):66-68.
- [23] 岳攀,王秋娟,胡哲一,等.淫羊藿提取物对犬血流动力学的影响[J].中国天然药物,2004,2(3):184-188.
- [24] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24):2782-2494.
- [25] 叶士勇,曾春来,向贻佳,等.淫羊藿苷对血小板活化的影响及其分子机制的研究[J].浙江中医杂志,2013,48(8):609-611.
- [26] 潘志伟,王秋娟,徐静,等.淫羊藿苷对大鼠离体心脏的作用及对血液流变学的影响[J].中国药科大学学报,2007,38(5):429-432.
- [27] Zhang W P, Bai X J, Zheng X P, et al. Icaritin attenuates the enhanced prothrombotic state in atherosclerotic rabbits independently of its lipid-lowering effects[J]. Planta Med, 2013, 79(9):731-736.
- [28] 潘志伟,王秋娟,杨涓,等.淫羊藿苷对异丙肾上腺素致大鼠急性心肌缺血的影响[J].中国药理学通报,2007,23(5):622-625.
- [29] 王秋娟,潘志伟,杨涓,等.淫羊藿总黄酮不同给药途径对实验性心肌缺血的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(7):794-799.
- [30] Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats: Its inhibition as a primary effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor[J]. Circulation, 2004, 109(17):2143-2149.
- [31] 高建步,李玉东,杨守忠.芪苈强心胶囊治疗慢性充血性心力衰竭[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):233-234.
- [32] 赵智明,蔡佳宇,焦东东,等.淫羊藿总黄酮对充血性心力衰竭大鼠血浆TNF- $\alpha$ 的影响[J].安徽中医学院学报,2010,29(4):59-63.
- [33] 赵智明,郭寒,赵凌杰,等.淫羊藿总黄酮对异丙基肾上腺素诱导心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中国中医药科技,2011,18(1):31-33.
- [34] Song Y H, Cai H, Gu N, et al. Icaritin attenuates cardiac remodelling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure[J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(4):541-549.
- [35] 蔡辉,陈向民,赵凌杰,等.淫羊藿总黄酮对慢性心力衰竭大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、一氧化氮、环磷酸鸟苷通路的影响[J].医学研究生学报,2009,22(3):281-285.
- [36] 王静,宋耀鸿.淫羊藿总黄酮对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].疑难病杂志,2009,8(10):577-580.

[责任编辑 顾雪竹]