

人参皂苷 R_{g1} 通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路调控异丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠心肌的抗氧化作用

冷雪*, 臧安缘, 李其芳

(辽宁中医药大学 中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳 110847)

[摘要] **目的:**观察人参皂苷 R_{g1} 预处理对异丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠心肌磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB/Akt)通路的影响。**方法:**采用异丙肾上腺素建立 SD 大鼠急性心肌缺血模型,将 50 只大鼠随机分为正常组,模型组,葛根素组,人参皂苷 R_{g1} 高、低剂量组(20,10 mg·kg⁻¹);Moor 激光血流成像系统观测各组大鼠心脏表面血流值;酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定各组大鼠血清中肌酸激酶(CK),乳酸脱氢酶(LDH),一氧化氮(NO)的水平以及心肌中超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平;实时荧光定量-聚合酶链式反应(Real-time PCR)法检测各组大鼠心肌内皮型一氧化氮合酶(eNOS)mRNA 的表达变化;蛋白质免疫印迹(Western blot)方法检测各组大鼠心肌 PI3K, Akt, p-Akt 蛋白的表达变化。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠心脏表面平均血流量明显下降,血清 NO 降低,CK,LDH 升高;心肌 MDA 含量升高,GSH-Px 含量下降,eNOS mRNA 含量显著降低,PI3K/Akt 通路蛋白的表达有所降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,人参皂苷 R_{g1} 高、低剂量组,心肌表面平均血流有显著提升,血清 NO 升高,CK,LDH 降低,心肌 MDA 含量降低,GSH-Px 含量升高,eNOS mRNA 表达含量升高,PI3K/Akt 通路蛋白的表达有所升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**人参皂苷 R_{g1} 可以通过调控 PI3K-Akt-eNOS 信号通路改善急性心肌缺血大鼠心脏变化防治心血管病变。

[关键词] 人参皂苷 R_{g1}; 急性心肌缺血; 心血管疾病; PI3K/Akt/eNOS 信号通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0145-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110145

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1012.008.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:12

Ginsenosides R_{g1} Regulates Isoproterenol-induced Myocardial Ischemia Via PI3K/Akt/eNOS Signaling Pathway

LENG Xue*, ZANG An-yuan, LI Qi-fang

(Key Laboratory of Ministry of Education for Traditional Chinese Medicine (TCM) Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of ginsenoside-R_{g1} pretreatment on the PI3K-Akt-eNOS signaling pathway in the myocardium of rats with isoproterenol-induced acute myocardial ischemia. **Method:** SD rat models of acute myocardial ischemia were established with isoproterenol. 50 rats were randomly divided into normal control group, model group, puerarin group, R_{g1} high dose group (20 mg·kg⁻¹) and R_{g1} low dose group (10 mg·kg⁻¹). The blood flow on heart surface was observed by using Moor laser blood flow imaging system in all groups; the levels of creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and nitric oxide (NO) in rat serum and the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in rat myocardium were measured by ELISA assay; the mRNA expression level of eNOS in rat myocardium was detected by Real-time PCR; and the protein expression levels of PI3K, Akt and p-Akt in rat myocardium were detected by

[收稿日期] 20161214(003)

[基金项目] 辽宁省教育厅科学研究一般项目(L2015332);沈阳市科技专项(F14-231-1-17)

[通讯作者] *冷雪, 硕士, 从事神经生物学研究, Tel:024-31207046, E-mail:290404025@qq.com

Western blot. **Result:** As compared with the normal group, average blood flow on heart surface was significantly reduced in model group, with decreased NO level and increased CK and LDH levels in serum; their myocardial MDA level was increased; GSH-Px level was reduced; eNOS mRNA level was significantly decreased and the protein expression of PI3K/Akt pathway was reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As compared with the model group, blood flow on heart surface was significantly increased in the ginsenosides Rg₁ high-dose group and low dose group; NO level was increased, whereas the levels of CK and LDH in serum were decreased; the myocardial MDA level was reduced and the GSH-Px level was increased; the mRNA expression of eNOS was increased and the protein expression levels of PI3K expression/Akt pathway were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Ginsenoside-Rg₁ can improve the heart condition in rats with acute myocardial ischemia through regulating PI3K-Akt-eNOS signaling pathway to prevent and treat cardiovascular disease.

[**Key words**] ginsenoside-Rg₁; acute myocardial ischemia; cardiovascular disease; PI3K/Akt/eNOS signaling pathway

心肌缺血是指心脏的血液灌注减少,导致心脏的供氧减少,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。近年来心血管疾病呈逐年上升的趋势。人参是传统中药之一,人参皂苷 Rg₁ 为人参的主要三醇类活性成分之一,具有抵抗高血压,防止心肌梗死、抗炎、抗氧化、抗衰老等作用^[1-2]。同时人参皂苷 Rg₁ 对心血管系统的作用比较广泛,可促进血管生成与组织再生^[3],并改善大鼠心梗模型的心室重构。研究发现 Rg₁ 能增加体内新生血管的密度,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与胶原 I 的表达水平,减小心肌纤维化的面积,并改善左心室的功能,这可能与增加血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达水平,激活 PI3K/Akt 相关^[4]。此外人参皂苷 Rg₁ 可能通过激活 mTOR 受体,从而提高心梗大鼠梗死区的微血管密度,并提升 CD31,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的含量;同时降低心肌酶水平与梗死面积^[5]。由于心肌缺血过程中心肌损伤的发生是多因素多途径的,所以抗氧化应激作用以及心肌损伤级联反应中关键环节和抑制参与多信号途径的介质是探讨防治心肌损伤和细胞凋亡的最有效方法。

PI3K/Akt/eNOS 信号通路是细胞内重要的信号转导通路,在对抗心肌缺血再灌注损伤、抑制细胞凋亡中发挥重要作用^[6-7]。近年来研究发现,PI3K/Akt 信号通路的发生、发展与脑血流功能密切相关,其可通过 PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)/一氧化氮 (NO) 途径调节脑血流量以改善脑循环^[8]。本研究前期发现人参皂苷素对急性心肌缺血的改善有一定的疗效,而心肌血流量的改善是否与 PI3K/Akt 信号通路存在密切联系^[9],因此,本研究通过复制大鼠心肌急性心肌缺血损伤模型,探讨

人参皂苷 Rg₁ 预处理对急性心肌缺血大鼠心肌的作用与 PI3K/Akt 信号通路的关系,进一步探讨心肌缺血的发生机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠,雄性,体重 180 ~ 200 g,由辽宁省本溪实验动物中心提供,合格证号 SCXK(辽)2013-0009。本研究获得辽宁中医药大学实验动物伦理委员会批准,所有实验研究均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 人参皂苷 Rg₁ (成都普菲德生物技术有限公司,批号 130-526);葛根素(成都普菲德生物技术有限公司,批号 130-727);异丙肾上腺素 (ISO,美国 Sigma 公司,批号 101443898);乳酸脱氢酶 (LDH),肌酸激酶 (CK),谷胱甘肽合成酶 (GSH),一氧化氮 (NO),超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 酶联免疫测定 (ELISA) 试剂盒 [基尔顿生物科技(上海)有限公司,批号分别为 DRE20042, DRE20781, DRE20860, DRE20010, DRE20008, DRE2007];实时荧光定量 PCR (Real-time PCR) 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司,批号 D305);PI3K, Akt, p-Akt 抗体 (北京博奥森生物技术公司,批号分别为 bs-0128P, bs-2056R, Thr308);全部引物由日本 TaKaRa 公司合成,见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因名称	引物序列	片段长度/bp
eNOS	上游 5'-TTTGATGCTCGGACTGC-3'	84
	下游 5'-ATTGCCTCGGTTTGTTC-3'	
β -actin	上游 5'-CCACTGCCGCATCCTCTT-3'	89
	下游 5'-GCATCGGAACCGCTCATT-3'	

1.3 仪器 FLPI2-MOOR 激光散斑实时成像系统(英国 Moor 公司),7500 型 Real-time PCR 仪(美国生命技术公司)。

2 方法

2.1 动物模型建立^[9]及分组给药 取 SD 大鼠 50 只,雌雄不限,随机分为 5 组,每组 10 只,分别为正常组,模型组,葛根素组(PU)人参皂苷 Rg₁ 高剂量(20 mg·kg⁻¹)组(Rg₁-H),人参皂苷 Rg₁ 低剂量组(10 mg·kg⁻¹)组(Rg₁-L)。各组均腹腔注射给药(10 mL·kg⁻¹体重),正常组、模型组分别给予等量的生理盐水。连续给药 5 d,每天 1 次。开始给药后的第 4 天和第 5 天,除正常组外,其余各组连续 2 次皮下多点注射给予 ISO(30 mg·kg⁻¹),正常组给予等量生理盐水,给药体积均为 10 mL·kg⁻¹体重。

2.2 Moor 激光血流微循环检测 每组末次给药 10 min 后,随机取 4 只,10%水合氯醛 3 mL·kg⁻¹腹腔注射麻醉,仰卧位固定,麻醉后 5 min,除正常组皮下给予等量生理盐水外,其余各组均皮下多点注射 ISO,用 Moor 激光散斑进行心脏表面微循环扫描,记录注射 3 min 后心脏表面 30 s 内的心脏血流情况。

2.3 血清相关指标 NO, LDH, CK 含量检测 取各组其余的 6 只大鼠,给药 30 min 后,经腹主动脉取血,放置 20 min 后 3 000 r·min⁻¹离心 25 min,分离血清冷冻保存,按 ELISA 试剂盒说明检测相关含量。

2.4 心肌匀浆后检测 SOD, MDA, GSH 含量 首先用生理盐水将心肌组织匀浆,制备为 10% 心肌匀浆液,然后按照 ELISA 试剂盒说明书,分别设计标准孔及对照孔,将标准曲线算出结果。

2.5 eNOS mRNA 表达的测定 实验结束后取各组大鼠心肌组织,用 RNAiso Plus 试剂盒提取心肌组织总 RNA,反应条件:基因组 DNA 去除反应 42 ℃, 2 min;总 RNA 反转录反应 37 ℃, 15 min;85 ℃, 5 s 总 RNA PCR 扩增反应 95 ℃ 2 min, 95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 25 μL 体系(40 个循环)。吸光度测定方法检测 eNOS mRNA 浓度和纯度。采用 ΔΔC_t 值对 Real-time PCR 结果进行相对定量分析。

2.6 Western blot 检测 PI3K, Akt, p-Akt 蛋白表达 实验结束后取各组大鼠心肌组织,称取 100 mg 放入玻璃匀浆器中,加入裂解液 1 mL(蛋白裂解液与 PMSF 比列为 100:1),在冰上充分研磨;吸入到预冷 1.5 mL 无菌离心管中;4 ℃, 12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清;BCA 试剂盒测定蛋白浓度,蛋白变性后,每孔上样 20 μL,电泳后转膜 3 h,一抗孵育 1 h

后,4 ℃ 过夜,次日二抗孵育 1 h 后,暗室中加入 ECL 发光液后,曝光 30 min,扫描图像后分析结果,目的蛋白与内参 β-肌动蛋白(β-actin)条带的灰度值比值后,再各组比较。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析, *F* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对急性心肌缺血大鼠心脏表面平均血流灌注量的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌平均血流量显著降低(*P* < 0.01);与模型组比较,PU 组和 Rg₁-H 可显著提高心肌平均血流量(*P* < 0.01), Rg₁-L 组也有增高趋势(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌缺血大鼠心脏表面平均血流灌注量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of ginsenosides Rg₁ on average amount of blood flow perfusion cardiac surface in acute myocardial ischemia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	心脏表面平均血流灌注量/PU
正常	-	641.50 ± 32.61
模型	-	282.80 ± 23.84 ¹⁾
PU	15	578.95 ± 40.42 ³⁾
Rg ₁ -H	20	699.75 ± 16.45 ³⁾
Rg ₁ -L	10	418.00 ± 19.40 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ *P* < 0.01;与模型组比较²⁾ *P* < 0.05,³⁾ *P* < 0.01(表 3 同)。

3.2 对急性心肌缺血大鼠血清 NO, CK, LDH 水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠 CK, LDH 水平均增多,NO 含量降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01);与模型组比较,PU 组及 Rg₁-H 组可显著降低 CK, LDH 水平(*P* < 0.05, *P* < 0.01)增高 NO 的含量(*P* < 0.05, *P* < 0.01);Rg₁-L 组 CK 水平降低明显(*P* < 0.01)。见表 2。

3.3 对急性心肌缺血大鼠心肌 SOD, MDA, GSH-Px 水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌 MDA 水平增多(*P* < 0.01), GSH-Px 水平降低(*P* < 0.01);与模型组比较,Rg₁-H 组和 Rg₁-L 组 MDA 含量降低显著(*P* < 0.05, *P* < 0.01),PU 组和 Rg₁-H 组 GSH-Px 组水平升高显著(*P* < 0.05, *P* < 0.01);此外,各组大鼠心肌组织 SOD 水平的差异无统计学显著性,但其变化趋势同 GSH-Px 水平的变化一致。见表 3。

表 2 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死大鼠血清 NO, CK, LDH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of ginsenosides Rg₁ on NO, CK, LDH levels in acute myocardial ischemia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	LDH/U·mL ⁻¹	CK/U·mL ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹
正常	-	161.48 ± 10.97	120.63 ± 9.05	185.67 ± 33.71
模型	-	202.37 ± 32.51 ¹⁾	262.92 ± 29.83 ²⁾	50.62 ± 30.71 ²⁾
PU	15	159.90 ± 3.76 ³⁾	119.61 ± 15.37 ⁴⁾	110.69 ± 21.19 ³⁾
Rg ₁ -H	20	166.29 ± 7.88 ³⁾	111.87 ± 8.11 ⁴⁾	109.74 ± 7.96 ³⁾
Rg ₁ -L	10	189.45 ± 26.89	124.92 ± 44.08 ⁴⁾	50.95 ± 21.05

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

表 3 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死大鼠心肌 MDA, SOD, GSH-Px 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of ginsenosides Rg₁ on MDA, SOD, GSH-Px levels of myocardium in acute myocardial ischemia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹
正常	-	226.31 ± 38.75	375.82 ± 57.52	131.18 ± 23.46
模型	-	521.39 ± 48.92 ¹⁾	195.91 ± 11.32	114.22 ± 6.63 ¹⁾
PU	15	417.48 ± 75.94	247.98 ± 19.11	143.87 ± 15.05 ²⁾
Rg ₁ -H	20	242.89 ± 61.29 ³⁾	240.58 ± 32.55	155.39 ± 9.32 ³⁾
Rg ₁ -L	10	230.69 ± 11.65 ²⁾	266.22 ± 25.36	131.18 ± 23.46

3.4 对急性心肌梗死大鼠心肌 eNOS mRNA 表达的影响 与正常组比较,模型组心肌 eNOS mRNA 含量显著降低 (P < 0.01);与模型组比较,PU 组和 Rg₁-H 组心肌 eNOS mRNA 含量均显著增加 (P < 0.01)。见表 4。

表 4 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死大鼠心肌 eNOS mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of ginsenosides Rg₁ on eNOS mRNA expression in acute myocardial ischemia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

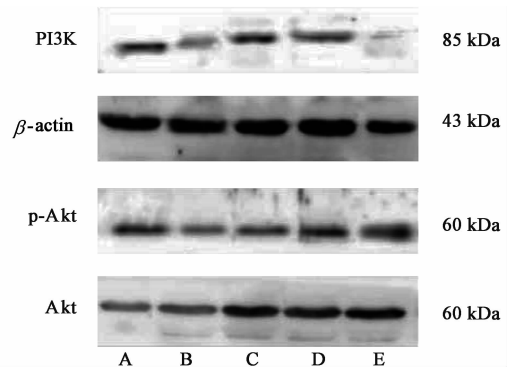
组别	剂量/mg·kg ⁻¹	eNOS
正常	-	1.00 ± 0.00
模型	-	0.37 ± 0.02 ¹⁾
PU	15	0.70 ± 0.05 ²⁾
Rg ₁ -H	20	0.83 ± 0.09 ²⁾
Rg ₁ -L	10	0.46 ± 0.11

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.01;与模型组比较²⁾ P < 0.01 (表 5 同)。

3.5 对急性心肌梗死大鼠心肌 PI3K, p-Akt/Akt 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织 PI3K 蛋白表达及 Akt 蛋白磷酸化水平明显减低 (P < 0.01);与模型组比较,Rg₁-H 组可以显著地提高心肌组织 PI3K 蛋白表达及 Akt 蛋白磷酸化水平 (P < 0.01)。见图 1,表 5。

4 讨论

人参是我国传统的中药材之一,其具有很多的药理和生物活性,并且含有多种化学成分,包括皂



A. 正常组;B. 模型组;C. PU 组;D. Rg₁-H 组;E. Rg₁-L 组

图 1 各组大鼠心肌 PI3K, Akt, p-Akt 蛋白的表达

Fig. 1 Expression of PI3K, Akt, p-Akt protein

表 5 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死大鼠心肌 PI3K, p-Akt/Akt 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of ginsenosides Rg₁ on PI3K, p-Akt/Akt expression in acute myocardial ischemia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	PI3K/β-actin	p-Akt/Akt
正常	-	0.13 ± 0.01	6.62 ± 0.46
模型	-	0.05 ± 0.01 ¹⁾	2.84 ± 0.38 ¹⁾
PU	15	0.10 ± 0.01 ²⁾	5.99 ± 0.64
Rg ₁ -H	20	0.11 ± 0.01 ²⁾	9.18 ± 0.51 ²⁾
Rg ₁ -L	10	0.07 ± 0.00	8.26 ± 0.57 ²⁾

苷、多糖、多肽类等,以人参皂苷类为主要的活性成分,目前已知的单体皂苷达到 30 多种^[10-11]。人参皂苷 Rg₁ 是人参中最重要的活性成分之一,其

具有天然抗氧化作用,相关研究证明人参皂苷对神经系统、心血管系统、免疫系统都有影响,可以起到抗衰老、抑制凋亡等作用。人参皂苷 Rg_1 可以对急性心肌梗死后血管新生具有一定的影响及其作用,可通过增加 VEGF 的表达而刺激心肌梗死区的血管生成^[12-13]。此外人参皂苷 Rg_1 还可通过减少细胞内活性氧,抑制细胞内的 $[Ca^{2+}]$ 水平以维持细胞内钙稳态保护大鼠心肌缺氧/复氧的氧化损伤^[14]。

氧化应激在心肌梗死、心肌缺血中具有重要意义,心肌细胞在病理过程中,产生大量氧自由基,引起细胞内蛋白质, DNA 等的氧化损伤,导致能量代谢发生变化,进而引起细胞坏死或者凋亡^[15]。SOD 和 GSH-Px 以及 MDA 等是在抗氧化系统中的重要组成部分,组织中的相关抗氧化物质的动态变化可以体现机体的抗氧化能力。本次实验发现造模后心肌缺血大鼠心肌 MDA 含量明显增加, SOD, GSH 活性降低,通过高剂量人参皂苷 Rg_1 处理后, SOD 活性明显增加,提示人参皂苷 Rg_1 也可通过抑制氧化应激,实现对心肌缺血大鼠心肌的保护作用。

细胞凋亡通路通常受 PI3K-Akt-eNOS 信号通路调控^[16], PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,其激活后可以产生第二信使,然后通过与 Akt 结合,促进 Akt 磷酸化, Akt 可以参与细胞内多种细胞途径来调控多种细胞过程,从而能调节相关生长因子来刺激诱导心肌细胞的生长、增殖、代谢等多种功能^[17] p-Akt 可以通过磷酸化激活 eNOS, eNOS 是合成 NO 的关键限速酶,从而调控 NO 生成,这是调控内源性 NO 合成的经典途径之一。NO 在调控细胞凋亡的过程中起到了关键的作用,其可改善线粒体功能,抑制线粒体释放凋亡因子,同时还具有扩张血管、清除氧自由基等重要生理功能,是抗冠状动脉粥样硬化等疾病的重要因子^[18-19]。

本研究显示,模型组血流量明显降低,表示心肌缺血模型造模成功,心肌组织的 LDH, CK 水平有所提高,说明急性心肌缺血大鼠出现了心肌损伤,同时葛根素和人参皂苷 Rg_1 都能同时改善以上情况,说明人参皂苷 Rg_1 可以对急性心肌缺血大鼠起到保护作用。同时发现给予高剂量皂苷 Rg_1 后; PI3K, Akt, p-Akt 蛋白表达增强,说明人参皂苷 Rg_1 其很有可能通过 PI3K-Akt 通路来促进 eNOS mRNA 表达,增加 NO 生成,达到抗心肌缺血

保护心肌的作用。

PI3K-Akt-eNOS 信号通路可通过调控 Caspase-3, Bax, Bcl-2 等下游通路来控制细胞凋亡^[20-22], 很可能皂苷 Rg_1 可通过 PI3K-Akt-eNOS 途径增加 NO 的释放量来诱导心肌缺血血管的再生,其参与抗心肌缺血,抑制心肌细胞凋亡与自噬通路的作用还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 张均田. 人参皂苷 Rg_1 的促智作用机制对神经可塑性和神经发生的影响[J]. 药理学报, 2005, 40(5): 385-388.
- [2] 张经纬, 王广基, 孙建国. 人参皂苷 Rg_1 的药效学和药代动力学研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(3): 283-288.
- [3] LIN K M, Hsu C H, Rajasekaran S. Angiogenic evaluation of ginsenoside Rg_1 from *Panax ginseng* in fluorescent transgenic mice [J]. Vascuol Pharmacol, 2008, 49(1): 37-43.
- [4] Cheung L W, Leung K W, Wong C K, et al. Ginsenoside- Rg_1 induces angiogenesis via non-genomic crosstalk of glucocorticoid receptor and fibroblast growth factor receptor-1 [J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(2): 419-425.
- [5] WANG X D, GU T X, SHI E Y, et al. Effect and mechanism of panaxoside Rg_1 on neovascularization in myocardial infarction rats [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(2): 162-166.
- [6] 高翔, 高全, 李涛, 等. 葛根素预处理保护心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. 贵阳医学院学报, 2007, 32(1): 37-41.
- [7] Hausenloy D J, Yellon D M. New directions for protecting the heart against ischemia-reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway [J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(3): 448-460.
- [8] 朱金墙, 宋宛珊, 马妍, 等. PI3K/Akt 信号通路与血管性痴呆的关系及中药干预作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 223-229.
- [9] 冷雪, 张立德, 贾连群, 等. 人参皂苷 Rb_1 对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血影响的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 144-147.
- [10] 张萍, 王金东, 肖新月, 等. 人参化学成分分析方法的研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(12): 1429-1432.
- [11] 高晓斐, 毛黎黎, 孙子微, 等. 人参皂苷 Rb_1 与罗格列酮联合给药对 2 型糖尿病记忆障碍小鼠海马胰岛素信号传导通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 137-141.

[12] 金岩,刘闰男. 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死大鼠血管新生的作用[J]. 中国医科大学学报,2007,36(5):517-519.

[13] 金岩,刘闰男. 人参皂苷 Rg₁ 对急性心肌梗死后 VEGF 和 HIF-1 α 的作用[J]. 解放军医学杂志,2006,31(11):1079-1081.

[14] ZHU D, WU L, LI C R, et al. Ginsenoside Rg₁ protects rat cardiomyocyte from hypoxia/reoxygenation oxidative injury via antioxidant and in-tracellular calcium homeostasis [J]. J Cell Biochem, 2009, 108(1):117-124.

[15] Giordano F J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and hearu failure [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3):500-508.

[16] Burgering B M, Medema R H. Decisions on life and death: Foxo foekhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty [J]. J Leukoc Biol,2003,73(6):689-701.

[17] 储佳佳,李积东,雷霖,等. 柚皮苷对高糖诱导的血管内皮细胞损伤及 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(4):625-629.

[18] 杨逸,杨丽瑛,戴景峰,等. 人参皂苷 Rg₁ 药理活性的研究进展[J]. 时珍国医国药,2012,23(12):3121-3123.

[19] 高妍,薛薇,李敏,等. 人参皂苷 Rg₁ 的中枢药理作用及多靶点机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(1):107-111.

[20] 王建刚,田首元,凡浙录. PI3K-Akt-eNOS 信号转导通路在丙泊酚减轻缺氧/复氧损伤致乳鼠心肌细胞凋亡中的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(8):967-968.

[21] 安明,赵国君,韦新成. 人参皂苷 Rg₁ 保护心血管和中枢神经系统的药理活性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(1):75-77.

[22] 韩军,宣佳利,胡浩然,等. 金丝桃苷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用与 PI3K/Akt 信号通路的关系[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):118-123.

[责任编辑 周冰冰]

《中国实验方剂学杂志》2016 年度优秀论文获奖名单

题目	作者	单位	刊期
苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察	徐和,戴领,沈成英,白金霞,申宝德,袁海龙	成都中医药大学药学院	201401
炎琥宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的 Meta 分析	罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,古子娟	广州中医药大学	201401
肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用	赵荣华,谢鸣,李聪,张敬升,刘进娜,王帮众	北京中医药大学基础医学院	201402
中药联合抗风湿药治疗类风湿性关节炎活动期的临床观察	马进,陈岷,李获,陈璐,卢喆	四川省人民医院	201405
多枝雾水葛化学成分	刘旭阳,谢郁峰,张慧,刘天竹,文畅,郭丽冰	广东药学院中药学院	201406
复方血栓通胶囊抗血栓作用的实验研究	聂勇胜,文思,刘静,黄萍,吴清和,操红缨	广州中医药大学	201408
女贞子化学成分与药理作用研究进展	刘亭亭,王萌	天津中医药大学	201414
柴蝎丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者炎症细胞因子的影响	黄柳向,程丑夫,王敏	湖南中医药大学第一附属医院	201501
桃红四物汤对早期闭合性骨折祛瘀生新作用的初步探讨	季兆洁,韩岚,彭代银,陈卫东,李珊珊,周贞贞,朱光宇	安徽中医药大学药学院,等	201503
黄芪药材中黄芪甲苷 UPLC_ELSD 含量测定方法的优化	刘和平,彭招华,张润容,黄静,黄文璋,曹晖	丽珠医药集团国家中药现代化工程技术研究中心	201505

注:2016 年获奖论文产生自 2014—2015 年发表的较高被引论文(年总被引频次前 100 名),经责任编辑推荐,平衡不同栏目,同行编委评选,编委会年会通过并公布。按刊出时间排序。