

· 综述 ·

中药有效成分逆转左室心肌肥厚的研究进展

朱广旋^{1,2}, 左建丽^{1,2}, 许林^{1,2}, 李宗立^{1,2}, 邓江^{2*}

(1. 遵义医学院 基础药理教育部重点实验室暨教育部特色民族药国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医学院 药学院, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 心肌肥厚是心脏为适应压力超负荷而发生的心肌细胞肥大及心肌纤维化,是心脏的代偿性、适应性反应。病理性左室心肌肥厚多见于各种心血管疾病,如高血压、心律失常等,甚至导致心源性猝死。参与左室心肌肥厚形成的机械性因素、神经体液因素、细胞因子和信号转导通路等影响因素之间形成了一个复杂的调节网络,需要作用于多靶点的药物联合应用,才能够取得理想的防治和逆转效果。目前临床用于治疗左室心肌肥厚的药物按作用机制主要包括血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)受体阻断剂,钙通道拮抗剂,β受体阻断剂和利尿剂等。虽然用于治疗左室心肌肥厚疾病的药物种类繁多,但是由于现代西药靶点单一、不良反应多等因素限制了其左室心肌肥厚治疗效果,而中药具有多靶点、生物活性成分丰富的治疗优势成为目前研究治疗左室心肌肥厚的重点。中药有效成分对左室心肌肥厚的作用机制可能涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、细胞炎症因子、信号转导通路等。本文主要通过 CNKI, Pubmed, Sciencedirect 等数据库对近年来国内外的黄酮类、皂苷类、多糖类、生物碱类、内酯类等来源于中药的有效成分防治和逆转左室心肌肥厚的作用及机制进行综述,为探索抑制左室心肌肥厚的新治疗靶点及发现新活性物质提供依据。

[关键词] 中药有效成分; 心肌肥厚; 心室重构; 细胞因子; 信号转导通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017170228

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.0940.014.html>

[网络出版时间] 2017-05-26 9:40

Research Progress of Effective Components of Traditional Chinese Medicine in Reversion of Left Ventricular Hypertrophy

ZHU Guang-xuan^{1,2}, ZUO Jian-li^{1,2}, XU Lin^{1,2}, LI Zong-li^{1,2}, DENG Jiang^{2*}

(1. Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China)

[Abstract] Myocardial hypertrophy, a compensatory and adaptive response of the heart, resulted from the heart's adapting to the overloading pressure. Pathological hypertrophy in left ventricle is prevalent in various cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia and would even cause sudden cardiac death. Many influence factors could result in left ventricular hypertrophy, such as mechanical factors, nervous-humoral factors, cytokines, and signal pathways; they form a complex regulatory network, therefore drug combination with multiple targets is required for attaining precautionary and therapeutic effect. Currently, drugs used to treat left ventricular hypertrophy mainly include angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin Ⅱ receptor blocker, calcium channel

[收稿日期] 20170404(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360660);贵州省科技厅社发攻关项目(黔科合SY字[2011]3036);国家级(贵州省)大学生创新项目(201610661005);遵义医学院大学生创新项目(遵医[2015]5003)

[第一作者] 朱广旋,从事心血管药理学基础研究,Tel:15885640318,E-mail: 1599392178@qq.com

[通讯作者] *邓江,硕士,教授,硕士生导师,从事心血管药理学基础研究,Tel: 0852-28642404,E-mail: dengjiang1225@zmc.edu.cn

blockers, β -receptor blockers and diuretic, et al. Though many kinds of drugs can be used to treat left ventricular hypertrophy diseases, modern western medicines are limited to treat left ventricular hypertrophy because of single target and plentiful adverse reactions, while traditional Chinese medicine (TCM) has become the focus in treatment of left ventricular hypertrophy due to multiple components and targets. Underlying mechanisms of effective components of TCM in left ventricular hypertrophy may involve renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory factors, signal pathways and so on. The present study has reviewed the effects and mechanism of effective components (such as flavonoids, saponins, polysaccharides, alkaloids, and lactones) in TCM in preventing and reversing left ventricular hypertrophy through CNKI, Pubmed, Sciencedirect databases. This paper will provide evidence for exploring new therapeutic targets to restrain hypertrophy in left ventricle and finding new active substances.

[Key words] effective components of traditional Chinese medicine; left ventricular hypertrophy; ventricular remodeling; cytokines; signal pathways

心肌肥厚是心脏为适应压力超负荷而发生的心肌细胞肥大及纤维化,是心脏的代偿性、适应性反应^[1-2]。其病理改变在细胞水平上表现为心肌细胞体积增大、直径增宽、胶原纤维沉积;组织水平上表现为心肌细胞排列紊乱、心肌纤维化、小血管病变以及瘢痕形成。病理性心肌肥厚不仅是慢性心力衰竭前的一种适应性反应,更是发生心肌梗死、心律失常、心力衰竭乃至猝死的独立危险因素。目前临床用于治疗左室心肌肥厚的药物按作用机制主要包括血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素 II (Ang II) 受体阻断剂,钙通道拮抗剂, β 受体阻断剂和利尿剂等。虽然用于治疗左室心肌肥厚疾病的药物种类繁多,但西药的单靶点治疗效果并没有达到理想的状态。其主要原因可能是参与左室心肌肥厚的各信号通路之间形成了复杂的调节网络。因此防治和逆转心肌肥厚是目前国内外心血管病领域亟待解决的问题之一。中药具有生物活性成分丰富、靶点多的治疗优势,近年来,国内外对中药有效成分防治及逆转左室心肌肥厚的作用与机制进行了深入研究,本课题组在中药人参皂苷 Rg₁, Re 逆转左室肥厚的研究中均发现具有显著作用^[3]。本文从左室心肌肥厚发生机制的角度出发,即从左室心肌肥厚形成的根源角度出发,探讨中药有效成分具体通过某一种或几种机制来有效抑制左室心肌肥厚,进而对中药有效成分研究进展进行综述。

1 左室心肌肥厚发生机制及因素

1.1 机械性因素 压力负荷是引起左室心肌肥厚的机械性因素。一方面心脏在长期压力超负荷作用下,心室收缩期室壁张力持续增加,使心肌细胞缺血缺氧,心肌肌节呈并联性增生,从而诱发向心性心肌肥厚。另一方面压力负荷还可以刺激心脏组织分泌多种细胞因子如胰岛素样生长因子,直接作用于

心肌细胞刺激其生长,同时也可作为次级信号分子调节细胞对压力超负荷的适应性反应^[4]。与压力负荷相比,容量超负荷时,心肌细胞增粗、变长,出现较多分支,逐渐出现心腔扩张,表现为离心性肥厚,是引起心肌肥厚的另一机械性因素^[5]。在受到不同程度的危险因素刺激时,心肌细胞还会发生串联性或并联性的代偿性增生,以及细胞间质产生过多的胶原纤维,最终表现为心肌纤维化。

1.2 神经体液因素 与心肌肥厚发生与发展有关的神经体液因素主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS),利钠肽,甲状腺素以及一氧化氮(NO)等^[6-9]。RASS 是人体重要的体液调节系统,是左室心肌肥厚发生与发展的重要因素之一。肾素可将血管紧张素原水解成血管紧张素 I,后者在血管紧张素转化酶的作用下水解为 Ang II。当心肌受损后,循环血或组织中的内皮素、醛固酮以及 Ang II 等含量或活性升高^[10]。Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中重要的效应分子,一方面可通过收缩全身微动脉,导致血管外周阻力升高,加重心肌耗氧及心肌缺血,导致心肌细胞肥大以及心室重构,另一方面可通过促进交感神经释放神经递质,加强心肌细胞收缩力,加重心脏后负荷,从而导致心肌纤维化及心室重构^[11-12]。醛固酮可作用于心肌组织中的成纤维细胞,当含量或活性增加时,可促进胶原纤维合成及心室纤维化。利钠肽主要有心房利钠肽(ANP)和 B 型利钠肽,它们分别由心房肌和心室肌合成与分泌。ANP 具有利钠利尿,扩张血管降低血压,抑制肾素、醛固酮和抗利尿激素的合成与分泌。ANP 可通过负反馈调节对抗细胞异常增殖,抑制血管内皮细胞以及心肌成纤维细胞等的增殖,改善心肌细胞损伤所导致的心肌纤维化和心室重构。研究发现^[13-14],NO 作为一种新型的重要的细胞信号分子,

与心肌肥厚的关系研究愈加受到重视。心肌组织中存在 3 种类型的一氧化氮合酶(NOS),即内皮型(eNOS),诱导型(iNOS)和神经型(nNOS)3种。其中,在血管内皮功能正常状态下,eNOS是调节NO生成的关键酶,其产生的NO具有较高的脂溶性,对血管平滑肌的通透性较强,可自由扩散至血管平滑肌细胞内并激活鸟苷酸环化酶,从而升高细胞内第二信使环磷酸鸟苷的水平,并通过激活蛋白激酶C使胞内Ca²⁺外流,从而降低胞质内Ca²⁺浓度,舒张血管并抑制Ca²⁺内流引起的心肌收缩力增强,起到保护心肌及血管的作用。此外,NO还可以直接抑制心肌成纤维细胞的增殖、促进细胞外间质中胶原纤维的降解,进而抑制心肌肥厚的发生。iNOS在正常状态下含量较少,而在病理状态下经诱导后可大量表达,并造成心肌细胞损伤,可能与细胞毒作用有关。nNOS在心肌组织中的含量极少,目前该酶的功能尚未明确。

1.3 细胞因子 细胞因子是细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白质物质的统称。主要有肿瘤坏死因子- α (TNF- α),转化生长因子- β (TGF- β),胰岛素样生长因子(IGF),白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6等。当心肌细胞受损缺血缺氧时,可激活IL-1,IL-6和TNF- α 等炎症因子的转录,并将刺激信号传递到心肌细胞核内,进一步激活与心肌细胞肥大密切相关的下游基因c-Fos,c-Jun的表达并升高其在核内的水平,通过促进心肌细胞mRNA转录和蛋白质表达,最终促进心肌细胞的肥厚及纤维化^[15];IL-1,IL-6和TNF- α 同时还可通过降低超氧化物歧化酶(SOD)活性,导致氧自由基增多,后者可升高心肌细胞膜通透性,使得胞外Ca²⁺内流增加,以及破坏血管内皮细胞功能,从而促进心肌肥厚及心室重构的发生^[16]。TGF- β 可在心肌成纤维细胞及心肌细胞发生相应表达,当心肌细胞受损或心脏功能障碍时,Ang II含量代偿性升高,可转录激活TGF- β ,后者可直接抑制心肌细胞外间质分解、增加细胞外间质基因和蛋白质表达以及促进胶原纤维的沉积,导致心肌细胞肥大和心肌纤维化^[17]。

1.4 细胞内信号通路 大量研究资料已证实^[18-20],刺激心肌细胞肥大及重塑的通路主要涉及钙调神经磷酸酶(CaN),蛋白激酶C(PKC)信号转导通路,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)以及磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路等。Ang II,去甲肾上腺素等心肌肥厚刺激因子可与G蛋白受体结合,通过活化G蛋白间接激活磷脂酶C,后者可水解产生

第二信使-二酰基甘油并进一步激活PKC,PKC可转入核内促进细胞基因和蛋白表达,从而促进细胞增殖和分化^[21]。MAPK信号通路具有级联反应的特点,其信号转导通路主要包括细胞外调节蛋白激酶(ERK),p38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)三大家族。这3种信号通路主要通过转导生长因子,如转化生长因子信号,从而促进心肌肥厚发生与发展;其转导通路较为复杂,主要通过结合细胞表面受体,经过蛋白激酶激活、受体自身酪氨酸残基磷酸化、结合生长因子受体结合蛋白2,活化SOS等一系列过程,进一步激活MAPKK激酶,MAPKK激酶可磷酸化激活MAPK激酶,后者可磷酸化激活MAPK,最终转入核内,通过磷酸化作用激活多种效应蛋白,从而起到促进细胞增殖、凋亡与分化以及促进炎症反应的发生,最终导致心肌纤维化和心室重构^[22]。心肌细胞内Ca²⁺浓度增高可激活CaN,活化T细胞核因子3和锌指转录因子,进一步激活下游胚心基因ANP,肌球蛋白重链等与心肌细胞肥大密切相关的基因,通过促进其mRNA的表达,最终实现对心肌肥厚的促进作用^[23]。介导心肌肥厚的通路较复杂,各信号通路之间存在着相互调节和协同作用,共同调节心肌肥厚的发生与发展。

2 中药有效成分对左室心肌肥厚的作用及机制

2.1 黄酮类 黄酮是中药中生物活性较强的有效成分,具有抗炎、抗氧化以及促进血液循环等作用。研究证实,中药丹参的主要活性成分丹参酮II_A对大鼠的心肌肥厚具有显著的抑制作用,其作用机制可通过多种途径实现,主要通过抑制ERK1/2的mRNA和蛋白表达、降低PKC活性以及下调PKC下游重要信号c-Fos和c-Jun的mRNA和蛋白表达水平,同时还可降低心肌细胞胞质内游离的钙离子浓度,并阻断Ca²⁺内流于心肌细胞内引起心肌细胞代偿性动作电位,避免加重心脏负荷。研究还发现,丹参酮II_A可明显降低血管紧张素受体AT₂mRNA和蛋白表达,阻止Ang II与AT₂受体结合而发挥促心肌肥厚的作用,但对于血管紧张素受体AT₁的抑制作用却不如阳性药缬沙坦的效果更加明显^[24-26]。同时,丹参酮II_A可通过抑制心肌细胞内ROS的生成,减轻对心肌细胞的过氧化损伤以及防止心肌细胞凋亡而诱发心室重构,还可显著抑制TGF- β ₁,AT₁R,Smad3的mRNA和蛋白质的表达以及抑制Smad2,Smad3的磷酸化和核转运作用,最终实现对心肌肥厚大鼠的抑制作用^[27-29]。中药醋柳的重要活性成分醋柳黄酮以

及丹参酮 II_A 均可通过抑制钙调神经磷酸酶的活性及蛋白质表达,进而抑制大鼠心肌肥厚的发展^[30-32]。有些黄酮类成分则可通过降低细胞因子的活性或含量来抑制心肌细胞炎症反应的发生,对心肌肥厚的发展起到抑制作用,如丹参酮 II_A 和异

叶青兰及荞麦花叶的主要活性成分异叶青兰总黄酮、荞麦花叶总黄酮可通过抗炎反应、抗氧化损伤,保护心肌细胞功能进而改善心脏功能障碍^[33-35]。综上研究说明,中药黄酮类有效成分具有抗心肌肥厚作用。见表 1。

表 1 中药有效成分逆转心肌肥厚的主要作用机制

Table 1 Main mechanisms of effective components of traditional Chinese medicine for reversing left ventricular hypertrophy

中药有效成分	主要中药	主要作用机制
黄酮类	丹参、醋柳果、荞麦花叶、异叶青兰、槭枹、水杉等	①抑制 PKC, JNK, ERK1/2, Smad 等信号通路; ②降低 TGF-1, IL-1, IL-6 等细胞因子活性; ③调节 RASS 系统
皂苷类	人参、黄芪、柴胡、开口箭、黄芪、无患子等	①调节 CaN, PKC, ERK1/2, JNK 等信号通路; ②降低 TGF-β ₁ , TNF-α, IL-1β 等细胞因子的含量或活性; ③调节 NOS, NO, ANP 等神经体液因素的水平
多糖类	人参、茯苓、红毛五加等	①抑制 ROS 和 CaN 等信号通路; ②降低 IL-6, TNF-α 等的含量或活性; ③调节 ANP 等的水平
生物碱类	小檗碱、钩藤碱、粉防己、吴茱萸等	①抑制 mTOR, p38-MAPK, ERK1/2, CaN, Smad3 等信号通路; ②降低 TGF-β ₁ , TNF-α, IL-1β 等的含量或活性; ③调节 eNOS, Ang II, ANF, NO 等的水平
其他	穿心莲、拳参、川芎嗪、当归、葛根、杜仲、灵芝等	①抑制 CaN, PKC 等信号通路; ②调节 NO, ANP, 内皮素, Ang II

2.2 皂苷类 皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,许多中草药如人参、黄芪、甘草、和柴胡等的主要有效成分都含有皂苷。研究表明,人参皂苷具有较强的抗心肌肥厚和抗血管平滑肌增生作用^[36-37]。实验研究发现,人参皂苷 Rg₁ 可显著降低左心室收缩压以及改善心室舒张功能,并通过调节内皮细胞的 NOS 的 mRNA 表达,进而促进 NO 释放,最终对心肌肥厚的发生发展起到一定的逆转作用^[38]。人参皂苷 Rg₁, 黄芪甲苷均可有效抑制大鼠心肌肥厚,主要通过降低心肌细胞内钙离子浓度,以及抑制 CaN 和 MAPK 通路的 mRNA 及蛋白质水平的表达,从而改善大鼠心肌肥厚的发展^[3,39-43]。黄芪甲苷同时还可以通过抑制 TGF-β₁ 的含量和活性以及抑制炎症因子 IL-1β 的分泌,从而抑制 TNF-α 诱导大鼠心肌肥厚^[44]。黄芪甲苷还可通过上调 ANP 基因转录水平,促进 ANP 的释放,最终实现对心功能的保护作用^[45]。研究发现,人参皂苷 Rb₁ 可通过激活 eNOS 的活性、抑制 PKC 活性,并显著降低与 PKC 主要相关的 c-Fos 和 c-Jun 的基因表达,进而有效抑制大鼠的心肌肥厚^[46-47]。还有研究表明,人参皂苷 Rb₁ 和毛茛属植物的总皂苷,可有效的抑制心肌肥厚的发生与发展,通过降低钙调神经磷酸酶的活性以及 mRNA 和蛋白质的表达,实现对心肌

细胞的保护作用^[48-49]。人参总皂苷对肺动脉高压继而产生的心肌肥厚具有显著的抑制作用,其机制可能与激活 eNOS 和环鸟苷酸来促进 NO 含量的生成,抑制 ERK1/2, JNK 通路的 mRNA 和蛋白质表达以及脱磷酸化水平。综上研究证实,中药皂苷类有效成分对大心肌肥厚具有明显的逆转作用^[50]。见表 1。

2.3 多糖类 多糖类单体是众多中药材中生物活性较强的水溶性杂多糖。研究表明,黄芪多糖可显著抑制异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚以及血管内皮功能,实验结果显示,黄芪多糖主要通过降低 ROS 的生成, p65 的蛋白表达和细胞因子 IL-6 的活性和含量;同时还上调了第二信使环磷酸鸟苷的水平,间接降低心肌细胞胞质内的 Ca²⁺ 浓度,最终实现对心肌细胞和血管功能的保护作用^[51]。研究进一步证明,黄芪多糖可通过抑制钙调神经磷酸酶的活性和蛋白表达,实现对大鼠心肌肥厚的抑制作用,在预处理中也发现了黄芪多糖可降低心肌细胞胞质内游离的 Ca²⁺^[52]。研究发现,黄芪多糖能明显降低异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠的左室肥厚指数(LVHI)和左室重/右室重(LVW/RVW),改善大鼠心脏的血流动力学,并且显著升高了 ANP 的 mRNA 和蛋白表达以及下调血清中 TNF-α 的分泌水平,

进而实现对心肌肥厚大鼠的抑制作用^[53]。人参多糖、茯苓多糖均可改善心肌肥厚大鼠的左心室的收缩和舒张功能、心脏泵血功能以及血流动力学,人参多糖通过上调胚胎基因 ANP mRNA 的表达,进而有效抑制大鼠心肌肥厚的发展^[54-55]。上述研究证实,中药中的多糖类成分具有明显的抗心肌肥厚作用。见表 1。

2.4 生物碱类 生物碱是存在于动植物中的一类含氮的有机化合物,是中草药中重要的有效成分之一。研究表明,小檗碱可显著改善心脏功能障碍、增强凋亡细胞的自噬反应进而有效抑制心肌肥厚的发生,主要通过抑制与自噬相关的上游信号 mTOR, p38-MAPK 以及 ERK1/2 的磷酸化作用^[56]。钩藤碱可抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚,主要通过增加 NOS 活性和 eNOS mRNA 表达进而促进 NO 释放、抑制 TGF- β_1 和 Smad3 通路的蛋白表达以及 CaN, ERK1/2 的 mRNA 表达,并且可通过降低心肌组织中 Ang II 含量,减轻心肌细胞胶原纤维的沉积,从而抑制心肌肥厚的发生并改善心室重构^[57-58]。粉防己碱可抑制肾性高血压大鼠心肌肥厚,其作用机制可能与抑制 Ang II 的产生和炎症细胞因子 TNF- α , IL-1 β mRNA 的表达有关^[59]。益母草生物碱可通过提高心肌肌浆网上 Ca²⁺ 泵的含量或活性,从而抑制心肌细胞 Ca²⁺ 内流,避免增加心脏负荷,最终实现对心肌肥厚的抑制作用^[60]。综上研究说明,中药有效成分生物碱对大鼠的心肌肥厚有明显的抑制作用。见表 1。

2.5 其他类 研究发现,穿心莲内酯和拳参正丁醇提取物均对大鼠的心肌肥厚有显著的抑制作用,主要通过促进 ANP 和 NO 的分泌与释放,抑制心肌纤维化的发生与发展^[61-63]。穿心莲内酯还可通过抑制肾素-血管紧张素系统及内皮素的合成,抑制大鼠的心肌肥厚。研究发现,拳参正丁醇提取物可通过清除氧自由基、上调 Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase 的活性水平以及降低内皮素和 AngII 的合成与分泌,进而抑制大鼠心肌肥厚的发展^[64-65]。中药川芎的有效活性成分川芎嗪可有效抑制心肌肥厚,主要通过抑制 TNF- α 在心肌细胞内的 mRNA 和蛋白表达以及抑制 AngII 诱导的核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路的激活,最终显著抑制心肌肥厚的发生^[66]。见表 1。

3 展望

在心肌肥厚疾病发病率与死亡率逐年增长而西药的单靶点治疗无法得到理想控制的形势下,中药有效成分具有多成分、多靶点的优势,对心肌肥厚疾

病有着明显的预防和逆转作用,中药有效成分对心肌肥厚的逆转作用成了目前的研究热点。虽然,近几年国内外对中药有效成分抑制心肌肥厚及其作用机制进行了大量研究,但仍需加大研究力度,探索更多具有新治疗靶点及新活性物质,为开发出具有我国知识产权的抗心肌肥厚药物奠定良好基础。

[参考文献]

- [1] Bernardo B C, Weeks K L, Pretorius L, et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1):191-227.
- [2] 戴文建, 王以光. 心肌肥厚分子机制研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1):47-50.
- [3] DENG J, WU Q, HUANG X N, et al. Ginsenoside Rg₁ inhibits rat left ventricular hypertrophy induced by abdominal aorta coarctation: involvement of calcineurin and mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 608(1/3):42-47.
- [4] 罗芳, 周宪梁, 惠汝太. 神经内分泌细胞因子在心力衰竭中的作用机制及临床意义 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2007, 7(2):108-111.
- [5] 张伟, 张连峰. 高血压左心室肥厚机制的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(9):63-68.
- [6] Verdonk K, Danser A H, Esch J H. Angiotensin II type 2 receptor agonists: where should they be applied? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(4):501-513.
- [7] Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2011, 5(6):449-455.
- [8] Cetrullo S, Tantini B, Facchini A, et al. A pro-survival effect of polyamine depletion on norepinephrine-mediated apoptosis in cardiac cells: role of signaling enzymes [J]. *Amino Acids*, 2011, 40(4):1127-1137.
- [9] WAND Y Y, JIAO B, GUO W G, et al. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 320(1/2):67-75.
- [10] 金惠铭, 王建枝. 病理生理学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:202-203.
- [11] Shatanawi A, Romero M J, Iddings J A, et al. AngiotensinII-induced vascular endothelial dysfunction through RhoA/ Rho kinase/p38 mitogen-activated protein kinase/arginase pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(5):1181-1192.
- [12] LI M, LIU J, HAN C, et al. AngiotensinII induces the expression of c-reactive protein via MAPK-dependent signal pathway in U937 macrophages [J]. *Mol Cells*, 2012, 34(5):63-70.
- [13] 吴扬, 胡亚娥, 张元媛. 一氧化氮合酶 mRNA 在压

- 力超负荷心肌肥厚中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(9):544-547.
- [14] 符佳佳, 刘培庆. 一氧化氮在心肌肥大中的作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(5):451-454.
- [15] 李春跃, 王文礼, 薛明明, 等. 压力超负荷性心肌肥厚形成过程中细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(24):3736-3738.
- [16] Jolda-Mydlowska B, Salomon P. Cytokines and remodeling of the heart in patients with congestive heart failure[J]. Pol Arch Med Wewn, 2003, 109(1):23-33.
- [17] Cruzado M C, Risler N R, Miatello R M, et al. Vascular smooth muscle cell NAD(P)H oxidase activity during the development of hypertension: effect of angiotensin II and role of insulin-like growth factor-1 receptor transactivation[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(1):81-87.
- [18] Heineke J, Molkentin J D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(8):589-600.
- [19] 杨晓慧, 卢新政. 心肌细胞肥大的信号转导[J]. 国际心血管病杂志, 2008, 35(5):265-268.
- [20] 黄培元, 李新明. JAK-STAT 信号通路与心脏疾病研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(22):246-247.
- [21] LIU Y, LEI S, GAO X, et al. PKC β inhibition with ruboxistaurin reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy and dysfunction in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. Clinical Science, 2012, 122(4):161-173.
- [22] Tsujimoto I, Hikoso S, Yamaguchi O, et al. The antioxidant edaravone attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy[J]. Hypertension, 2005, 45(5):921-926.
- [23] LUO X, Hojavey B, JIANG N, et al. STIM1-dependent store-operated Ca²⁺ entry is required for pathological cardiac hypertrophy[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(1):136-147.
- [24] ZHOU D X, LIANG Q S, HE X X, et al. Changes of c-Fos, c-Jun mRNA expressions in cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II and effects of tanshinone II_A[J]. Chin J Chin Mater Med, 2008, 33(8):936-939.
- [25] LI S S, FENG J, ZHENG Z, et al. Effect of sodium tanshinone II_A sulfonate on phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase1/2 in angiotensin II-induced hypertrophy of myocardial cells[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(2):123-127.
- [26] LI Y S, WANG Z H, WANG J. Effect of tanshinone II_A on angiotensin receptor in hypertrophic myocardium of rats with pressure over-loading[J]. Chin J Int Trad West Med, 2008, 28(2):632-636.
- [27] YANG L, ZOU X J, GAO X, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate attenuates angiotensin II-induced collagen type I expression in cardiac fibroblasts *in vitro*[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(7):508-516.
- [28] LI Y, YANG Y, YU D, et al. The effect of tanshinone II_A upon the TGF-beta1/Smads signaling pathway in hypertrophic myocardium of hypertensive rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(4):476-480.
- [29] ZHAN C Y, TANG J H, ZHOU D X, et al. Effects of tanshinone II_A on the transforming growth factor β_1 /Smad signaling pathway in rat cardiac fibroblasts[J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(6):633-638.
- [30] 汪接根, 余琴, 刘应才, 等. 醋柳黄酮通过钙调神经磷酸酶途径抑制心肌肥厚的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(32):3544-3547.
- [31] WANG Z H, LIANG Q S, ZHENG Z. The effect of tanshinone on L-type calcium current in hypertrophic myocardium[J]. 高血压杂志, 2006, 14(6):450-454.
- [32] XU C Q, LOU Y P, YANG B F, et al. Relative analysis of inhibiting effect of L-type Ca²⁺ current and shortening effect of action potential duration of tanshinone II_A in guinea pig ventricular myocytes[J]. Chin Pharmacol Bull, 1998, 14(5):428-431.
- [33] 陈金灶, 郭兰, 韩淑英, 等. 荞麦花叶总黄酮对压力超负荷大鼠心肌肥厚的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5):67-69.
- [34] 何雯, 邬利娅, 伊明, 等. 异叶青兰总黄酮对高血压大鼠心肌肥厚的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7):1008-1011.
- [35] FENG J, LI S, CHEN H. Tanshinone II_A inhibits myocardial remodeling induced by pressure overload via suppressing oxidative stress and inflammation: possible role of silent information regulator 1[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791:632-639.
- [36] Mulyar O A, Teng A C T, Gramolini A O. A proteomic interrogation of *Cryptococcus neoformans*: interaction networks for calcineurin in a heated environment[J]. Expert Rev Proteomics, 2012, 9(1):13-15.
- [37] JI H K, YI Y S, Kim M Y, et al. Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases[J]. J Ginseng Res, 2016, 8(5):1-9.
- [38] DENG J, WANG Y W, CHEN W M, et al. Role of nitric oxide in ginsenoside Rg(1)-induced protection against left ventricular hypertrophy produced by abdominal aorta coarctation in rats[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(4):631-635.
- [39] SUN X C, REN X F, CHEN L, et al. Glucocorticoid receptor is involved in the neuroprotective effect of ginsenoside Rg₁ against inflammation-induced dopaminergic neuronal degeneration in substantia nigra[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 155(Pt A):

- 94-103.
- [40] ZHANG Y J, ZHANG X L, LI M H, et al. The ginsenoside Rg₁ prevents transverse aortic constriction-induced left ventricular hypertrophy and cardiac dysfunction by inhibiting fibrosis and enhancing angiogenesis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(1):50-57.
- [41] MEI M, TANG F, LU M, et al. Astragaloside IV attenuates apoptosis of hypertrophic cardiomyocyte through inhibiting oxidative stress and calpain-1 activation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(3):764-770.
- [42] 姜文大, 梁灵君, 顾洁莹. 人参皂苷 Rg₁ 对腹主动脉缩窄致大鼠心肌肥厚和 TLR4 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1):35-38.
- [43] YANG J, WANG H X, ZHANG Y J, et al. Astragaloside IV attenuates inflammatory cytokines by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway in isoproterenol-induced myocardial hypertrophy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3):1062-1070.
- [44] CHEN P, XIE Y, SHEN E, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β_1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658(2-3):168-174.
- [45] 顾洁莹, 王洪新, 赵素玲, 等. 黄芪甲苷抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的乳大鼠心肌细胞肥大[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(9):838-842.
- [46] LAN T H, XU Z W, WANG Z, et al. Ginsenoside Rb₁ prevents homocysteine-induced endothelial dysfunction via PI3K/Akt activation and PKC inhibition [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(2):148-155.
- [47] Sabri A, Steinberg S F. Protein kinase C isoform-selective signals that lead to cardiac hypertrophy and the progression of heart failure [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 251(1/2):97-101.
- [48] JIANG Q S, HUANG X N, DAI Z K, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb₁ on cardiac hypertrophy induced by monocrotaline in rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3):567-572.
- [49] DAI H L, JIA G Z, ZHAO S. Total glycosides of *Ranunculus japonicus* prevent hypertrophy in cardiomyocytes via alleviating chronic Ca²⁺ overload[J]. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll*, 2015, 30(1):37-43.
- [50] QIN N, YANG W, FENG D, et al. Total ginsenosides suppress monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats: involvement of nitric oxide and mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(3):285-291.
- [51] HAN R, TANG F, LU M, et al. Protective effects of Astragalus polysaccharides against endothelial dysfunction in hypertrophic rats induced by isoproterenol [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38(1):306-312.
- [52] DAI H, JIA G, LIU X, et al. Astragalus polysaccharide inhibits isoprenaline-induced cardiac hypertrophy via suppressing Ca²⁺-mediated calcineurin/NFATc3 and CaMKII signaling cascades [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(1):263-271.
- [53] Aina L, Futian T, Yuhong Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(3):1081-1090.
- [54] 张东莲, 王洪新, 梁灵君, 等. 人参多糖对腹主动脉缩窄大鼠心肌肥厚及心肌能量代谢的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(6):571-575.
- [55] 李侠, 蒋长兴, 胡有东, 等. 茯苓多糖对异丙肾上腺素所致心肌肥厚大鼠心功能的影响[J]. *中华损伤与修复杂志*, 2014, 9(4):16-20.
- [56] LI M H, ZHANG Y J, YU Y H, et al. *Berberine* improves pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through enhanced autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728(1):67-76.
- [57] 黄华, 李宇声, 金鑫, 等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠心室重构过程中 TGF- β_1 /Smad 通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(8):1365-1370.
- [58] 何娜, 孙安盛, 吴芹, 等. 钩藤碱对血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2010, 24(4):255-260.
- [59] 余良主, 石春蓉. 粉防己碱对肾性高血压大鼠心肌肥厚的影响及其作用机制探讨[J]. *国际中医中药杂志*, 2013, 35(9):785-788.
- [60] 吕嵘, 赵培, 章忱, 等. 益母草生物碱对去甲肾上腺素诱导心肌细胞肥大效应的抑制作用[J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(3):69-71.
- [61] 黄志华, 曾雪亮, 裘莉莉, 等. 穿心莲内酯对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠血管活性物质的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(12):166-169.
- [62] 钟富有, 李良东, 黄志华, 等. 穿心莲内酯对大鼠心肌肥厚及抗氧化作用的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(1):226-227.
- [63] 黄志华, 李良东, 曾靖, 等. 拳参正丁醇提取物对大鼠心肌肥厚时钠钾及钙 ATP 酶活性的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(1):122-123.
- [64] 李良东, 周琴, 黄志华, 等. 大鼠心肌肥厚时血管活性物质的变化与拳参正丁醇提取物的关系[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(11):2761-2762.
- [65] 张乡城, 薛金雄, 杨晓光, 等. 拳参正丁醇提取物对异丙肾上腺素致大鼠心肌肥厚的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(7):1665-1666.
- [66] YU L, SHE T, LI M, et al. *Tetramethyl pyrazine* inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and tumor necrosis factor- α secretion through an NF- κ B-dependent mechanism [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3):717-722.

[责任编辑 邹晓翠]