

人参皂苷防治心肌梗死相关作用机制的研究进展

赵廷尧 徐 燕

上海中医药大学附属曙光医院心血管内科, 上海 200021

[摘要] 心肌梗死(MI)是全球致死、致残的主要原因之一,涉及复杂的病理过程。人参的有效成分——人参皂苷已被广泛研究,其可通过多途径、多靶点防治 MI,对心血管系统具有良好的保护作用。本综述将从心肌细胞凋亡、炎症反应、心肌纤维化、心脏血管再新生、心脏重构、氧/葡萄糖供应等方面阐述人参皂苷防治 MI 的相关作用机制,以期为人参皂苷防治 MI 的新药研发提供参考。

[关键词] 人参;人参皂苷;心肌梗死;作用机制

[中图分类号] R542.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2022)02(a)-0049-04

Research progress on the mechanism of ginsenoside action in the prevention and treatment of myocardial infarction

ZHAO Tingyao XU Yan

Department of Cardiology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

[Abstract] Myocardial infarction (MI) is one of the major causes of death and disability in the world and involves complex pathological processes. Ginsenosides, the active ingredient of ginseng, have been extensively studied, which can prevent MI through multiple approaches and multiple targets, and have a good protective effect on the cardiovascular system. In this review, the relevant mechanisms of ginsenosides action in the prevention and treatment of MI are elaborated from aspects of myocardial cell apoptosis, inflammatory response, myocardial fibrosis, cardiac angiogenesis, cardiac remodeling, oxygen / glucose supply, etc., in order to provide a reference for the development of new drugs for the prevention and treatment of MI by ginsenosides.

[Key words] Ginseng; Ginsenosides; Myocardial infarction; Mechanism of action

心肌梗死(myocardial infarction, MI)发病率高,是世界范围内患者致死、致残的主要原因之一,其特征是冠状动脉远端短暂或持续闭塞引起的心肌缺血性坏死,常见症状表现为剧烈而持久的胸骨后疼痛,并伴随心肌细胞凋亡、炎症反应、心肌纤维化、心脏重构等复杂病理过程,可并发心律失常、休克或心力衰竭,常危及生命^[1]。中国 MI 患者高达 250 万例^[2],且发病率和死亡率呈逐渐上升趋势^[3]。中医药防治 MI 的历史悠久,疗效显著^[4],人参作为我国传统中草药,最早记载于《神农本草经》,具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、安神益智的功效,是我国中医药历史宝库中最有价值的天然药物之一。人参皂苷是人参中的主要有

效成分,是糖苷类化合物,属三萜类皂苷,包含 Ra₁、Ra₂、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rg₁、Rd 等多种单体形式^[5]。现代药理学研究表明,人参皂苷对心血管系统具有良好的保护作用,能抑制心肌细胞肥大和心室肥厚,控制心律失常,抑制心肌细胞凋亡,保护 MI^[6]。本综述将从心肌细胞凋亡、炎症反应、心肌纤维化、心脏血管再新生、心脏重构、氧/葡萄糖供应等方面阐述人参皂苷防治 MI 的相关作用机制。

1 人参皂苷防治 MI 的相关作用机制

1.1 人参皂苷抑制 MI 后心肌细胞损伤和凋亡

细胞凋亡在 MI 后心功能不全和结构改变中起重要作用,并参与左室重构和心功能障碍的发展过程,抗凋亡一直是干预 MI 的有效方法之一。Chen 等^[7]用人参皂苷 Rb₃ 干预 MI 小鼠模型和 H9C2 细胞损伤模型,研究结果表明人参皂苷 Rb₃ 可上调 cpt-1 α 、AcDL 和 SIRT3、PPAR α ,对 MI 后心脏功能具有保护作用;此外,PPAR α 抑制剂处理 H9C2 细胞后,人参皂苷 Rb₃ 的干预能保护线粒体膜完整性并增强其抗凋亡的作用。Yan 等^[8]在缺氧/缺血条件下体外培养原代新生大

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研课题(2018LP037)。

[作者简介] 赵廷尧(1994.11-),男,上海中医药大学附属曙光医院 2019 级中医内科学专业在读硕士研究生;研究方向:中医药防治心血管疾病。

[通讯作者] 徐燕(1963.9-),女,主任医师;研究方向:中医药防治心血管疾病。

鼠心肌细胞,急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的生物标志物 miR-208 的表达上调,并伴有细胞凋亡,而人参皂苷 Rb₁ 的干预可以改善细胞凋亡的现象,保护缺氧/缺血损伤的新生大鼠心肌细胞。再灌注治疗被广泛应用于 AMI,但在临床实践中经常会遇到心脏快速启动再灌注造成的进一步损伤。Cao 等^[9]研究显示人参皂苷 Rh₃ 通过调控 p38MAPK 通路,从而抑制 caspase-3 参与细胞凋亡,进而显著改善心肌缺血再灌注模型大鼠的心肌坏死,并下调心肌组织中 caspase-3 的表达水平。Sun 等^[10]研究人参皂苷 RK₃ 对缺氧-复氧诱导的 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及其机制,发现人参皂苷 RK₃ 预处理可提高细胞存活率,降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)漏出量,抑制细胞凋亡;人参皂苷 RK₃ 通过调节 AKT/NRF-2/HO-1/MAPK 信号通路对缺氧-复氧诱导的 H9C2 心肌细胞损伤和凋亡具有保护作用。因此,人参皂苷 RK₃ 对 AMI 的临床诊疗也具有重要意义。

1.2 人参皂苷抑制 MI 后炎症反应

MI 后,心肌细胞缺血坏死,释放炎症因子,产生炎症反应。炎症反应与 MI 的发生发展密切相关。一方面,炎症介质的释放启动了受损组织的修复^[11];另一方面,炎症反应持续诱导心肌细胞基质降解和凋亡^[12]。MI 后,炎症调节系统被缺血缺氧、诱导心肌细胞凋亡和心肌纤维化等因素激活。为了清除坏死细胞,人体进一步激活炎症反应,导致心脏功能恶化,如心肌重构^[12]。因此,抑制 MI 后体内的炎症反应是治疗 MI 的方法之一。Sun 等^[13]研究表明人参皂苷 Rg₃ 降低血清脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)和 LDH 水平,通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)介导的自噬作用保护心脏免受异丙肾上腺素诱导的 MI 影响,进而减轻心肌损伤,保护心脏功能。Tu 等^[14]研究表明人参皂苷 Rg₃ 作为 SIRT1 的激活剂,通过激活 SIRT1 的表达抑制核因子- κ B 通路的激活,从而抑制 MI 大鼠的炎症反应。杨伟等^[15]研究显示,通过人参皂苷 CK 干预,能显著降低 AMI 小鼠心肌坏死、梗死纤维瘢痕水平,降低血清中炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素(interleukin,IL)-6 的分泌,增加抗炎因子 IL-10 的分泌,此机制通过增加调节性 T 细胞比例,减轻炎症反应,从而降低 MI 后心脏重构引发的损伤。贺欣等^[16]研究显示人参皂苷 Rg₁ 能减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤,下调 TNF- α 、IL-1 β 水平,下调 p65 的表达,提示人参皂苷 Rg₁ 通过抑制炎症反应和炎症信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤起到保护作用。

1.3 人参皂苷抑制 MI 后心肌纤维化

MI 发生时,心脏成纤维细胞在各种因素刺激作

用下转化为成纤维细胞,使心肌纤维化,并生成永久性疤痕组织,心肌间质纤维化是由于细胞外基质过度沉积而增加心肌壁硬度,导致收缩和舒张功能受损,心室顺应性降低,心律失常易感性增加。Li 等^[17]研究发现,人参皂苷 Rg₂ 能改善 MI 后小鼠心功能,抑制胶原纤维沉积。人参皂苷 Rg₂ 通过激活血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞磷酸化 AKT,降低纤维化相关基因 I、III 型胶原和 α -SMA 的水平,减轻心肌纤维化,进而改善心功能,预防 MI 后心室重构。韩凌等^[18]研究发现,人参皂苷 Rb₃ 通过调控 Neuregulin-1/ErbB 信号通路降低心肌纤维化的程度,减少 MI 的面积,减轻心肌损伤和保护心肌细胞。彭程飞等^[19]建立大鼠 AMI 模型,进行人参皂苷 Rg₁ 干预,结果显示人参皂苷 Rg₁ 能够有效抑制大鼠 AMI 后心肌纤维化的发生,其机制是通过促进具有氧感受器作用的缺氧诱导因子-1 的大量表达,从而改善 AMI 后缺血梗死区的缺氧微环境。

1.4 人参皂苷促进 MI 后心脏血管再新生

心肌缺血后的心肌修复过程与血管再生功能密切相关,缺血区内的血管迅速再生对其预后十分重要。MI 的范围可反映血管再生情况,MI 面积与血管再生程度呈负相关。彭程飞等^[20]研究显示,人参皂苷 Rg₁ 的干预可显著提高 AMI 模型大鼠心脏新生毛细血管内皮细胞的主要标志物 CD31 表达,进而促进 AMI 后心脏血管再生。陈协辉等^[21]对大鼠 AMI 模型研究显示,人参皂苷 Rg₁ 治疗能够有效促进大鼠缺血心肌冠状动脉侧支血管生成,可动员骨髓干细胞归巢于缺血心肌,并上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和其受体 Flk-1 的表达,促进微血管生成,缩小 MI 面积。Yin 等^[22]研究人参皂苷 Rg₁ 干预 MI 模型大鼠发现,人参皂苷 Rg₁ 可通过激活 PI3K/Akt,抑制 p38MAPK 表达,进而促使 VEGF 表达增加,毛细血管密度增加,促进血管再生、减轻心肌纤维化、改善左心室功能。

1.5 人参皂苷抑制 MI 后心脏重构

MI 伴随心脏重构,Yu 等^[23]研究发现人参皂苷 Re 能显著抑制 MI 大鼠的心肌损伤,减轻氧化应激,改善心功能,防止 MI 导致的左心室扩大。具体机制为人参皂苷 Re 通过促进 AMPKa 磷酸化,抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路的激活,进而减轻 MI 大鼠左心室间质纤维化程度,提示人参皂苷 Re 可能通过调节 AMPK/TGF- β 1/Smad2/3 信号通路,改善 MI 所致的心功能障碍,抑制心室重构。此外,人参皂苷 Re 还能减轻心功能不全动物模型的心肌损伤,抑制心肌肥厚和心室重构,促进梗死后愈合的过程;人参皂苷 Re 通过改善异丙肾上腺素或缺血/再灌注诱导的大鼠心脏的抗氧化功能和抑制炎症细胞浸润来保护缺血心肌^[24-25]。

1.6 人参皂苷促进 MI 后氧/葡萄糖的供应

心肌缺血阻断了心脏的氧/葡萄糖供应,造成细胞膜损伤,并产生早期应激反应,导致能量供应从有氧代谢转变为无氧代谢。胆碱是细胞膜的必需元素,其水平的变化与细胞膜的损伤有关,胆碱水平已被认为是与 AMI 长期风险相关的新兴生物标志物。Jiang 等^[26]建立大鼠 AMI 模型,进行人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 干预,研究显示人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 能上调胆碱和葡萄糖水平。提示人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 可能调节细胞膜损伤的早期应激反应,促进糖原分解和糖酵解产生更多的 ATP。

2 讨论

MI 在中医学方面隶属于“厥心痛”“真心痛”等范畴^[27],《素问·脏气法时论》记载“心病者,胸中痛,胁支满,膺背肩甲内痛,两臂内痛”,与现代医学 MI 的临床症状相符^[28]。在我国,人参作为中医药被用于防治 MI 的历史悠久,著名经方麝香保心丸、生脉散、保元汤等在防治 MI 的临床应用中已十分广泛。且有进一步的研究表明人参中的有效成分——人参皂苷在麝香保心丸^[29]、生脉散^[30]、保元汤^[31]的药物组成中发挥了主要的药理作用,并在大量动物实验中有效改善了 AMI 心脏心肌细胞凋亡以及心肌组织的氧化损伤情况。人参皂苷通过多途径、多靶点防治 MI,涉及细胞凋亡、炎症反应、心肌纤维化、血管再生、心脏重构、氧/葡萄糖供应等多种作用机制。目前,人参皂苷的药理作用具有良好的医学应用前景。然而,如何将其更好地应用于 MI 的临床治疗,还需要规范的指南标准及更深层面的探索挖掘,进而为新药的研发奠定扎实的基础。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [2] 中华医学会心血管病学分会.血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识[J].中国循环杂志,2016,31(5):420-425.
- [3] 何奔,韩雅玲.中国 ST 段抬高型心肌梗死救治现状及应对策[J].中华心血管病杂志,2019,47(2):82-84.
- [4] 赵英利,邓兵.心肌梗死后心室重构的机制及中医药防治进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):211-215.
- [5] 宋齐.人参主要化学成分及皂苷提取方法研究进展[J].人参研究,2019,31(4):43-46.
- [6] 蔡晓月,赵英强.人参治疗心血管疾病的药理学研究[J].长春中医药大学学报,2012,28(1):158-159.
- [7] Chen X, Wang Q, Shao M, *et al.* Ginsenoside Rb₃ regulates energy metabolism and apoptosis in cardiomyocytes via activating PPARalpha pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120:109487.
- [8] Yan X, Liu J, Wu H, *et al.* Impact of miR-208 and its Target Gene Nemo-Like Kinase on the Protective Effect of Ginsenoside Rb₁ in Hypoxia/Ischemia Injured Cardiomyocytes [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(3):1187-1195.
- [9] Cao L, Gao Y, Zhu J, *et al.* Protective action of the ginsenoside Rh₃ in a rat myocardial ischemia-reperfusion injury model by inhibition of apoptosis induced *via* p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling [J]. J Int Med Res, 2020, 48(12):1220768642.
- [10] Sun J, Sun G, Meng X, *et al.* Ginsenoside RK₃ Prevents Hypoxia-Reoxygenation Induced Apoptosis in H9c2 Cardiomyocytes *via* AKT and MAPK Pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:690190.
- [11] Ruparel N, Godec J, Lee R, *et al.* Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans [J]. Eur Heart J, 2015, 36(29):1923-1934.
- [12] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis [J]. Circ Res, 2016, 119(1):91-112.
- [13] Sun GZ, Meng FJ, Cai HQ, *et al.* Ginsenoside Rg₃ protects heart against isoproterenol-induced myocardial infarction by activating AMPK mediated autophagy [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(2):153-160.
- [14] Tu C, Wan B, Zeng Y. Ginsenoside Rg₃ alleviates inflammation in a rat model of myocardial infarction *via* the SIRT1/NF-kappaB pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6):238.
- [15] 杨伟,滕林,丁家望,等.人参皂苷 compound K 对小鼠心肌梗死后心室重构的保护及免疫机制研究[J].心肺血管病杂志,2016,35(6):478-481.
- [16] 贺欣,张英杰.人参皂苷 Rg₁ 通过 NF-κB 通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J].中药药理与临床,2015,31(4):16-19.
- [17] Li X, Xiang N, Wang Z. Ginsenoside Rg₂ attenuates myocardial fibrosis and improves cardiac function after myocardial infarction *via* AKT signaling pathway [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84(11):2199-2206.
- [18] 韩凌,张晶晶,秦立.人参皂苷 Rb₃ 通过 Neuregulin-1/ErbB 信号通路对心肌梗死大鼠 VE-cadherin, NRG-1, ErbB2, ErbB4 表达的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(2):195-199.
- [19] 彭程飞,李佳,田孝祥,等.人参皂苷 Rg₁ 抑制大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化[J].现代生物医学进展,2017,17(16):3005-3007.

(下转第 61 页)

- 石术治疗小儿肾结石的临床对比研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(3): 248-251.
- [22] 石博文, 徐科. 经皮肾镜取石术在儿童肾结石中的应用及进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(6): 617-621.
- [23] Pelit ES, Atis G, Kati B, *et al.* Comparison of Mini-percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Preschool-aged Children [J]. Urology, 2017, 101: 21-25.
- [24] El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, *et al.* Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors [J]. J Urol, 2007, 177(2): 576-579.
- [25] Huang Z, Fu F, Zhong Z, *et al.* Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40577.
- [26] Imam TH, Patail H, Patail H. Medullary Sponge Kidney: Current Perspectives [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2019, 12: 213-218.
- [27] Sun H, Zhang Z, Yuan J, *et al.* Safety and efficacy of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the treatment of patients with medullary sponge kidney [J]. Urolithiasis, 2016, 44(5): 421-426.
- [28] Chen H, Chen G, Pan Y, *et al.* No Wound for Stones <2 cm in Horseshoe Kidney: A Systematic Review of Comparative Studies [J]. Urol Int, 2019, 103(3): 249-255.
- [29] Kartal I, Çakici M, Selmi V, *et al.* Retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of stones in horseshoe kidney; what are the advantages and disadvantages compared to each other? [J]. Cent European J Urol, 2019, 72(2): 156-162.
- [30] 黄伟, 周凤其, 庄建, 等. 后腹腔镜肾盂切开取石术和经皮肾镜碎石取石术治疗老年患者肾盂结石的临床效果比较[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1227-1230.
- [31] 黄水通. 经皮肾镜取石术治疗肾结石疗效分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(7): 239-242.
- [32] 刘江, 郭丽辉, 缪晓红, 等. 微创经皮肾镜取石术联合输尿管软镜治疗复杂肾结石的临床研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 120-122, 126.
- [33] Wu W, Zhao Z, Zhu H, *et al.* Safety and efficacy of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in treatment of calculi in horseshoe kidneys [J]. J Endourol, 2014, 28(8): 926-929.
- [34] 高学林, 郑万祥, 郭凡, 等. 微通道经皮肾镜联合输尿管软镜治疗马蹄肾下盏结石的临床疗效[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(11): 1011-1014.

(收稿日期: 2021-06-16)

(上接第 51 页)

- [20] 彭程飞, 田孝祥, 刘丹, 等. 人参皂苷 Rg1 促进大鼠急性心肌梗死后血管新生[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2638-2641.
- [21] 陈协辉, 梁进杰, 刘新荪, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠心肌梗死后心肌血管再生的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(3): 245-250.
- [22] Yin H, Liu Z, Li F, *et al.* Ginsenoside-Rg₁ enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction [J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89(4): 363-375.
- [23] Yu Y, Sun J, Liu J, *et al.* Ginsenoside Re Preserves Cardiac Function and Ameliorates Left Ventricular Remodeling in a Rat Model of Myocardial Infarction [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(1): 91-97.
- [24] Wang QW, Yu XF, Xu HL, *et al.* Ginsenoside Re Attenuates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury in Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8637134.
- [25] Lim KH, Lim DJ, Kim JH. Ginsenoside-Re ameliorates ischemia and reperfusion injury in the heart: a hemodynamics approach [J]. J Ginseng Res, 2013, 37(3): 283-292.
- [26] Jiang M, Kang L, Wang Y, *et al.* A metabonomic study of cardioprotection of ginsenosides, schizandrin, and ophiopogonin D against acute myocardial infarction in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 350.
- [27] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1409-1435.
- [28] 心血管网. 心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.
- [29] 刘群, 吴然, 吕超, 等. 麝香保心丸中 5 种人参皂苷类化合物在心肌梗死大鼠血浆中的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 162-169.
- [30] Wang YQ, Zhang JQ, Liu CH, *et al.* Screening and identifying the myocardial-injury protective ingredients from Sheng-Mai-San [J]. Pharm Biol, 2013, 51(10): 1219-1227.
- [31] Wang X, Meng H, Wang Q, *et al.* Baoyuan decoction ameliorates apoptosis via AT1-CARP signaling pathway in H₉C₂ cells and heart failure post-acute myocardial infarction rats [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112536.

(收稿日期: 2021-08-17)