

## 三七皂苷 R<sub>1</sub> 防治心血管疾病的研究进展

陈卓彬

湖北中医药大学 基础医学院 生理学教研室, 湖北 武汉 430065

**摘要:** 三七皂苷 R<sub>1</sub> 为三七中特有成分, 药理作用广泛。三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过抗炎、抗凋亡、改善能量代谢、抑制氧化应激、抑制心肌纤维化、抗心律失常、舒张血管和促血管生成等作用有效防治多种心血管疾病, 如缺血性心脏病、动脉粥样硬化、高血压、心肌炎、心律失常、心肌肥厚和心力衰竭等。针对三七皂苷 R<sub>1</sub> 在心血管疾病防治方面的分子机制研究进行综述, 以期为进一步开发三七皂苷 R<sub>1</sub> 的潜在治疗价值和临床应用发挥参考作用。

**关键词:** 三七皂苷 R<sub>1</sub>; 缺血性心脏病; 动脉粥样硬化; 高血压; 心肌炎; 心律失常; 心肌肥厚; 心力衰竭

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)04 - 1003 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.042

## Research progress on notoginsenoside R<sub>1</sub> in prevention and treatment of cardiovascular disease

CHEN Zhuo-bin

Department of Physiology, School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

**Abstract:** Notoginsenoside R<sub>1</sub> is a unique component in *Panax notoginseng*, with extensive pharmacological effects. Notoginsenoside R<sub>1</sub> can effectively prevent and treat a variety of cardiovascular diseases, such as ischemic heart disease, atherosclerosis, hypertension, myocarditis, arrhythmia, myocardial hypertrophy and heart failure, through anti-inflammatory, anti-apoptosis, improving energy metabolism, inhibiting oxidative stress, inhibiting myocardial fibrosis, anti-arrhythmia, vasodilation and promoting angiogenesis. This article reviews the research on the molecular mechanism of notoginsenoside R<sub>1</sub> in prevention and treatment of cardiovascular diseases, hoping to play a reference role in further developing the potential therapeutic value and clinical application of notoginsenoside R<sub>1</sub>.

**Key words:** notoginsenoside R<sub>1</sub>; ischemic heart disease; atherosclerosis; hypertension; myocarditis; arrhythmia; myocardial hypertrophy; heart failure

三七是五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎, 主产于云南、广西, 味甘、微苦、性温, 有止血不留瘀、化瘀不伤正的特点。三七中主要活性成分为皂苷类化合物, 其中三七皂苷 R<sub>1</sub> 为三七中特有成分, 是三七皂苷中的主要成分之一, 分子式为 C<sub>47</sub>H<sub>80</sub>O<sub>18</sub>, 相对分子质量为 933.127, 是评价三七质量和功效的重要指标。三七皂苷 R<sub>1</sub> 的药理作用广泛, 具有抗动脉粥样硬化、改善心肌缺血、调节血压、减轻心肌炎症等心血管保护作用, 对神经系统、肝脏、肾脏、肺、肠道、骨质也有一定的保护作用, 此外还具有抗肿瘤和免疫调节等作用<sup>[1-3]</sup>。三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过抗炎、抗凋亡、改善能

量代谢、抑制氧化应激、抑制心肌纤维化、抗心律失常、舒张血管和促血管生成等作用有效防治多种心血管疾病, 如缺血性心脏病、动脉粥样硬化、高血压、心肌炎、心律失常、心肌肥厚和心力衰竭等。本文针对三七皂苷 R<sub>1</sub> 在心血管疾病防治方面的分子机制研究进行综述, 以期为进一步开发三七皂苷 R<sub>1</sub> 潜在治疗价值和临床应用发挥参考作用。

### 1 缺血性心脏病

#### 1.1 心肌缺血

缺血性心脏病是心血管疾病中发生率最高的疾病, 其主要病理机制是冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或阻塞, 从而导致心肌缺血缺氧或坏死。Liu

收稿日期: 2023-01-13

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划项目 (B2022115); 湖北中医药大学青苗计划项目 (2021ZZX027)

作者简介: 陈卓彬 (1992—), 女, 讲师, 博士, 研究方向为缺血性心脏病。E-mail: 286879754@qq.com

等<sup>[4]</sup>利用氧糖剥夺细胞模型进行体外实验发现, 20  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  可通过上调 miR-21 的表达激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, 增加心肌细胞的存活率, 抑制细胞凋亡。Xu 等<sup>[5]</sup>对大鼠的冠状动脉左前降支进行结扎制备急性心肌梗死动物模型, 术后每天 ig 给予 20 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  共 28 d, 研究发现三七皂苷  $\text{R}_1$  通过激活 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路从而缩小梗死面积, 改善心功能。Li 等<sup>[6]</sup>进一步证实心肌梗死后给予三七皂苷  $\text{R}_1$  可激活 Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 来抑制心肌细胞凋亡, 从而显著改善心功能; 促进巨噬细胞表型由 M1 型向 M2 型极化, 调节炎症因子细胞因子的表达, 在缺血心肌中发挥抗炎作用; 上调血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达促进心脏血管生成。此外, Lei 等<sup>[7]</sup>发现在大鼠急性心肌梗死后每天 ig 给予 30 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  共 20 d, 可激活蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 通路, 增加脂肪酸  $\beta$  氧化和脂质的分解代谢, 从而减轻脂质过载对缺血心肌的损伤。

## 1.2 缺血再灌注损伤

目前, 针对缺血性心脏病的首要治疗方法是通过冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架植入术和溶栓等方式尽早开通血管, 恢复血流灌注。缺血心肌在恢复血流的过程中可能会引起心肌组织损伤进一步加重, 称为心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)。大量研究证实三七皂苷  $\text{R}_1$  通过抗氧化、抗炎、抗凋亡以及增强能量代谢的作用可增加心肌细胞存活率、缩小梗死面积, 从而对抗心肌缺血再灌注损伤。

### 1.2.1 抗氧化作用

缺血再灌注过程中会产生大量氧自由基, 影响肌浆网钙离子的释放, 引起心脏收缩功能障碍<sup>[8]</sup>。Yu 等<sup>[9]</sup>利用缺氧/富氧细胞模型和 Langendorff 离体心脏灌注模型模拟缺血再灌注发现, 缺血再灌注前给予 5  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理, 可清除过多的氧自由基、增加抗氧化酶的活性、抑制脂质过氧化来抑制氧化应激, 从而改善缺血再灌注引起的心功能障碍。此外, 三七皂苷  $\text{R}_1$  还可通过抑制内质网应激相关蛋白和促凋亡蛋白的过表达来改善缺血再灌注诱导的内质网应激和细胞凋亡, 从而减轻心肌缺血再灌注损伤。

### 1.2.2 抗炎、抗凋亡作用

利用缺氧/富氧细胞模型, Li 等<sup>[10]</sup>发现 25  $\mu\text{g/mL}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理可通

过增加雌激素受体 (ER)  $\alpha$  和 G 蛋白偶联受体 30 (GPR30) 的蛋白表达水平, 影响 PI3K 信号通路及其下游凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子 2 蛋白 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和半胱天冬酶-3 (caspase-3) 的表达; Jin 等<sup>[11]</sup>进一步证实 20  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  即可上调 miR-132, 下调其靶蛋白肝素结合性表皮生长因子 (HBEGF) 来减少心肌细胞凋亡, 减轻心肌缺血再灌注损伤。在整体动物实验中, Xia 等<sup>[12]</sup>通过 ig 给药的方式给予 20 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理 5 d, 随后构建大鼠缺血再灌注模型, 发现三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理可通过抑制核转录因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 的磷酸化、下调白细胞介素 (IL) -1 $\beta$ 、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达减少炎症和凋亡反应, 从而保护心功能; Ge 等<sup>[13]</sup>利用兔缺血再灌注模型发现, 在心肌缺血后一次性 iv 三七皂苷  $\text{R}_1$  25 mg/kg 可通过抑制转化生长因子- $\beta$ 1/转化生长因子- $\beta$ 1 激活的激酶 1 (TGF- $\beta$ 1/TAK1) 信号通路, 降低半胱天冬酶-3、8、9 的表达, 从而减轻缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡。

### 1.2.3 缓解能量代谢障碍

He 等<sup>[14]</sup>采用缺氧/富氧细胞模型发现 0.1 mmol/L 三七皂苷  $\text{R}_1$  可抑制 Rho 激酶 1 (ROCK1) 和增强 ATP 合酶  $\delta$  亚基 (ATP5D) 的活性, 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 并维持肌动蛋白骨架和线粒体形态, 从而减轻心肌缺血再灌注后的心功能损伤。随后在整体动物模型中, Yan 等<sup>[15]</sup>以股静脉给药的方式从缺血前 30 min 开始以 1 mg/(kg·h) 持续给予三七皂苷  $\text{R}_1$  至再灌注 90 min 后取材检测, 发现三七皂苷  $\text{R}_1$  可调节线粒体呼吸链, 增强能量代谢来减轻缺血再灌注后 F 肌动蛋白的解聚和心肌纤维的断裂, 从而改善心功能和心肌血流灌注, 其机制与抑制 RAS 同源基因家族成员 A (RohA) /ROCK 活性, 增加 ATP5D 的表达有关。

## 2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一组可累及全身大中弹力血管的慢性炎症性疾病, 是引发卒中和心血管疾病的重要原因。动脉粥样硬化的始发事件是血管内皮的损伤。研究表明过量产生的氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 通过诱导氧化应激、释放炎症细胞因子导致内皮细胞损伤和凋亡<sup>[16]</sup>。孟伟阳等<sup>[17]</sup>利用 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡模型发现 30  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  抗内皮细胞凋亡的最佳浓度, 可抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞增殖活性降低、细胞凋亡增多、半胱天冬酶-3 蛋白的表达上调以及细胞迁移和

黏附减少, 具有抗凋亡、促内皮细胞黏附和迁移的作用。此外, 黄志勇等<sup>[18]</sup>研究发现 25  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理可上调 miR421 的表达, 减轻 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的损伤和凋亡。血管内膜脂质沉积是动脉粥样硬化发生发展的病理因素, 脂质代谢紊乱是引起动脉粥样硬化的高危因素之一。Zhang 等<sup>[19]</sup>利用 2 型糖尿病小鼠模型发现 ig 15 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  20 周后, 小鼠脂质代谢水平明显提高, 血清总胆固醇 (TCH) 和三酰甘油 (TG) 水平显著降低。另一项研究对 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化转基因小鼠以 ip 形式给予 25 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  8 周后, 发现三七皂苷  $\text{R}_1$  可降低 TCH、TG 和 ox-LDL 水平, 下调炎症因子 (IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ ) 的表达, 改善小鼠动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。血管平滑肌细胞的异常增殖是动脉粥样硬化进展的主要原因, 抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移是预防和治疗动脉粥样硬化及血管再狭窄等血管增生性疾病的关键。Fang 等<sup>[21]</sup>研究发现, 10  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  可抑制血清诱导的血管平滑肌细胞增殖、迁移, 机制与抑制 PI3K/Akt 信号通路和调控肌动蛋白重组有关。方芳等<sup>[22]</sup>观察到 50  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  还可抑制血管紧张素 II 诱导的小鼠主动脉血管平滑肌细胞增殖, 机制与下调血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 进而抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的激活相关。

### 3 高血压

Wang 等<sup>[23]</sup>发现三七皂苷  $\text{R}_1$  在 0.001~10  $\mu\text{mol/L}$  可以浓度相关性地促进一氧化氮 (NO) 的合成, 舒张血管, 从而对抗去甲肾上腺素诱导的大鼠主动脉环张力升高。Yang 等<sup>[24]</sup>进一步利用自发性高血压大鼠模型证实经尾 iv 每日注射 100 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  6 周, 可通过下调长链非编码 RNA (LncRNA) AK094457 的表达促进诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达和 NO 的合成, 从而舒张血管, 显著降低高血压模型大鼠的收缩压。此外, Xu 等<sup>[25]</sup>利用大鼠离体肺动脉环进行实验, 发现三七皂苷  $\text{R}_1$  通过下调细胞外信号调节激酶 (ERK) 的表达舒张肺动脉, 可一定程度改善肺动脉高压。

### 4 心肌炎

三七皂苷  $\text{R}_1$  具有强大的抗炎、抗凋亡作用以对抗炎症引起的心肌损伤。Zhong 等<sup>[26]</sup>在细胞水平发现, 25  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $\text{R}_1$  可通过上调雌激素受体  $\alpha$  的表达来抑制 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路, 从而对抗内毒素

诱导的心肌炎症和细胞凋亡。Sun 等<sup>[27]</sup>在整体动物水平利用脂多糖诱导的小鼠炎症模型进一步证实, 在造模前 3 d 每天 ip 给予 25 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  进行预处理, 可下调 NF- $\kappa\text{B}$  通路, 减少脂多糖诱导的炎症和凋亡反应, 从而改善小鼠心功能, 其机制与雌激素受体  $\alpha$  和 PI3K/Akt 信号通路的激活有关。

### 5 心律失常

康玲玲等<sup>[28]</sup>采用尾 iv 乙酰胆碱-氯化钙构建大鼠心房颤动模型, 造模后一次性 ip 2.5mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$  进行干预, 结果发现三七皂苷  $\text{R}_1$  通过降低心房颤动大鼠血清和心房组织细胞间黏附分子-1、TNF- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶 2 水平, 抑制心肌纤维化, 降低房颤持续时间。

### 6 心肌肥厚和心力衰竭

病理性心肌肥厚是心脏应对长期病理性刺激时做出的适应性反应, 其病理表现为心肌细胞肥大、成纤维细胞增生和细胞外基质的增加。TGF- $\beta$  是重要的促纤维化生长因子, 可促进基质分子的合成和成纤维细胞的增生, 导致心肌肥厚<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[19]</sup>证实三七皂苷  $\text{R}_1$  可抑制 TGF- $\beta$  信号通路, 减少氧化应激和细胞凋亡, 从而抑制糖尿病引起的心肌损伤、心肌纤维化和心肌肥厚。Xiao 等<sup>[30]</sup>研究发现在异丙肾上腺素诱导前, ip 给予 1~50 mg/kg 不同剂量三七皂苷  $\text{R}_1$  预处理 7 d, 可通过抑制细胞表面趋化因子受体 2 的转录和表达, 抑制促炎单核细胞在炎性心肌组织的聚集, 改善 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化转基因小鼠因异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚。Tian 等<sup>[31]</sup>构建了小鼠心肌梗死后心力衰竭模型, 在心肌梗死术后每天 ig 给予 7.14 mg/kg 三七皂苷  $\text{R}_1$ , 共 14 d, 发现三七皂苷  $\text{R}_1$  通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK), 抑制甘油二酯 (DAG) 和神经酰胺的合成, 促进脂肪酸氧化来减轻缺血心脏的脂毒性, 从而改善左室重构, 一定程度恢复梗后心衰小鼠的心功能。

### 7 其他

目前大量研究已证实了三七皂苷  $\text{R}_1$  的心血管保护作用, 因此进一步提高三七皂苷  $\text{R}_1$  的生物利用度, 增强三七皂苷  $\text{R}_1$  的药物活性, 将更好地发挥其在心血管疾病中的治疗作用。在心肌梗死早期, 黏附分子 CD11b 强表达的单核细胞和中性粒细胞大量聚集于梗死区, 利用纳米材料介孔二氧化硅颗粒连接 CD11b 抗体可运载三七皂苷  $\text{R}_1$  靶向到达梗死心肌组织, 从而调节巨噬细胞表型、抑制促炎因子

的表达、抑制细胞凋亡、促进血管生成并显著改善心功能<sup>[6]</sup>。Yan 等<sup>[15]</sup>将 3,4-二羟基-苯基乳酸 (DLA) 和三七皂苷 R<sub>1</sub> 联合用药, 可发挥协同效应、互补效应增强药物抗缺血再灌注损伤的能力。此外, Liu 等<sup>[32]</sup>通过生物转化的方法使三七皂苷 R<sub>1</sub> 的 C-25 位羟基化, 可以显著增强其对抗阿霉素诱导心肌损伤的能力。

## 8 结语

现有研究表明三七皂苷 R<sub>1</sub> 可激活多个下游信号通路, 多靶点发挥生物学效应。三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过其抗炎、抗凋亡、改善能量代谢、抑制氧化应激、抑制心肌纤维化、抗心律失常、舒血管和促血管生成等生物学效应有效预防和治疗多种心血管疾病。但是否存在三七皂苷 R<sub>1</sub> 的特异性作用靶点目前尚未可知, 针对三七皂苷 R<sub>1</sub> 的药理作用机制仍有待进一步探索。三七皂苷 R<sub>1</sub> 在心血管系统中体现出了较强的保护作用, 展现出了良好的临床应用前景。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 谭亮, 汤秋凯, 樊光辉. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 在心血管及神经系统疾病应用的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(2): 142-145.

[2] 谭亮, 汤秋凯, 王守章, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 药理作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 604-607.

[3] Liu H, Yang J Q, Yang W Q, et al. Focus on notoginsenoside R<sub>1</sub> in metabolism and prevention against human diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 551-565.

[4] Liu Z, Wang H, Hou G, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects oxygen and glucose deprivation - induced injury by upregulation of miR - 21 in cardiomyocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9181-9192.

[5] Xu H, Zhang X, Shi Y, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> relieves the myocardial infarction via activating the JAK2/STAT3 signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5653-5662.

[6] Li H, Zhu J, Xu Y W, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub>-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102384.

[7] Lei W, Yan Y, Ma Y, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> regulates ischemic myocardial lipid metabolism by activating the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905092.

[8] Zhu T, Wan Q. Pharmacological properties and mechanisms of notoginsenoside R<sub>1</sub> in ischemia-reperfusion injury [J].

*Chin J Traumatol*, 2023, 26(1): 20-26..

[9] Yu Y, Sun G, Luo Y, et al. Cardioprotective effects of notoginsenoside R<sub>1</sub> against ischemia/reperfusion injuries by regulating oxidative stress- and endoplasmic reticulum stress- related signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21730.

[10] Li G, Xing X, Luo Y, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> prevents H9c2 cardiomyocytes apoptosis against hypoxia/reoxygenation via the ERs/PI3K/Akt pathway [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(25): 13871-13878.

[11] Jin Z, Gan C, Luo G, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects hypoxia-reoxygenation deprivation-induced injury by upregulation of miR-132 in H9c2 cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12\_suppl): S29-S38.

[12] Xia K P, Ca H M, Shao C Z. Protective effect of notoginsenoside R<sub>1</sub> in a rat model of myocardial ischemia reperfusion injury by regulation of vitamin D3 upregulated protein 1/NF-κB pathway [J]. *Pharmazie*, 2015, 70(11): 740-744.

[13] Ge Z R, Xu M C, Huang Y U, et al. Cardioprotective effect of notoginsenoside R<sub>1</sub> in a rabbit lung remote ischemic postconditioning model via activation of the TGF-β1/TAK1 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2341-2348.

[14] He K, Yan L, Pan C S, et al. ROCK-dependent ATP5D modulation contributes to the protection of notoginsenoside NR1 against ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(12): H1764-1776.

[15] Yan L, Pan C S, Liu Y Y, et al. The composite of 3, 4-dihydroxyl-phenyl lactic acid and notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury through regulating mitochondrial respiratory chain [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 538962.

[16] Kattoor A J, Pothineni N V K, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.

[17] 孟伟阳, 李永领, 闻浩, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对氧化型低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞凋亡的保护作用 [J]. 浙江医学, 2021, 43(7): 711-715.

[18] 黄志勇, 田广永, 周凤华, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 上调氧化低密度脂蛋白干预人脐静脉内皮细胞 miR-421 表达 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(6): 54-58.

[19] Zhang B, Zhang J, Zhang C J, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects against diabetic cardiomyopathy through activating estrogen receptor α and its downstream signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1227.

[20] Jia C, Xiong M, Wang P, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub>

- attenuates atherosclerotic lesions in ApoE deficient mouse model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99849.
- [21] Fang H, Yang S, Luo Y, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal hyperplasia through PI3K/Akt signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7595.
- [22] 方芳, 樊光辉. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对血管紧张素 II 诱导的小鼠血管平滑肌细胞增殖及 AT1R/MAPKs 表达水平的影响 [J]. *上海预防医学*, 2021, 33(5): 420-433.
- [23] Wang Y, Ren Y, Xing L, *et al.* Endothelium-dependent vasodilation effects of *Panax notoginseng* and its main components are mediated by nitric oxide and cyclooxygenase pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3998-4006.
- [24] Yang Y, Xi P, Xie Y, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats through a long non-coding RNA AK094457 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2700-2709.
- [25] Xu Y, Lin L, Tang L, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates hypoxia and hypercapnia-induced vasoconstriction in isolated rat pulmonary arterial rings by reducing the expression of ERK [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(4): 799-816.
- [26] Zhong L, Zhou X L, Liu Y S, *et al.* Estrogen receptor  $\alpha$  mediates the effects of notoginsenoside R<sub>1</sub> on endotoxin-induced inflammatory and apoptotic responses in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 119-126.
- [27] Sun B, Xiao J, Sun X B, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates cardiac dysfunction in endotoxemic mice: An insight into oestrogen receptor activation and PI3K/Akt signalling [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(7): 1758-1770.
- [28] 康玲玲, 高端敏. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对心房颤动大鼠心肌炎症相关因子和金属基质蛋白酶表达的影响 [J]. *中山大学学报: 医学版*, 2019, 40(6): 921-929.
- [29] Marian A J. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1533-1553.
- [30] Xiao J, Zhu T, Yin Y Z, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub>, a unique constituent of *Panax notoginseng*, blinds proinflammatory monocytes to protect against cardiac hypertrophy in ApoE(-/-) mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 441-450.
- [31] Tian X, Chen X, Jiang Q, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> ameliorates cardiac lipotoxicity through AMPK signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 864326.
- [32] Liu J, Xin Y, Qiu Z, *et al.* Cordyceps sinensis-mediated biotransformation of notoginsenoside R<sub>1</sub> into 25-OH-20(S/R)-R<sub>2</sub> with elevated cardioprotective effect against DOX-induced cell injury [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(21): 12938-12946.

[责任编辑 解学星]