

基于 mTOR 信号通路探讨中医药干预冠心病研究进展

王鹏伟, 高 杉, 徐一兰*, 李 琳, 于春泉*

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路具有调控细胞生长、自噬、增殖和凋亡等生物学功能, 在肿瘤、心脑血管疾病中发挥着重要作用。近年来 mTOR 信号通路的磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /mTOR 和蛋白激酶 B (Akt) /mTOR 通路日益受到重视。基于 2 条通路与冠心病关系及中医药的干预作用进行综述。

关键词: 磷酸腺苷活化蛋白激酶; 蛋白激酶 B; 雷帕霉素靶蛋白; 冠心病; 中医药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)21-5191-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.034

Research progress on intervention of traditional Chinese medicine on coronary heart disease through mTOR signaling pathway

WANG Peng-wei, GAO Shan, XU Yi-lan, LI Lin, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway has biological functions such as regulation of cell growth, autophagy, proliferation, and apoptosis, and plays an important role in tumor, cardiovascular, and cerebrovascular diseases. In recent years, two pathways of mTOR signaling, AMPK (AMP-dependent protein kinase)/mTOR and Akt (phosphoinositide-3 kinase)/mTOR pathway, have gained increasing attention. This paper mainly reviews the relationship between two pathways of mTOR and development of coronary heart disease, as well as the intervention of traditional Chinese medicine.

Key words: AMP-dependent protein kinase; protein kinase B; mammalian target of rapamycin (mTOR); coronary heart disease; traditional Chinese medicine

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏疾病^[1]。全球越来越多的患者死于 CHD, 近年来随着对 CHD 预防知识的大量普及, 治疗率、控制率有所改善^[2], 中医药在治疗该病中也发挥着重要作用。

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由 2 549 个氨基酸残基组成, 其有 2 种不同的多蛋白复合体 mTORC1、mTORC2, 分别由不同的因素激活。mTORC1 主要与能量、氨基酸、生长因子以及氧水平有关; mTORC2 的激活尚不明

确, 但似乎只由生长因子介导^[3]。mTOR 信号通路主要有磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /mTOR 和蛋白激酶 B (Akt) /mTOR 通路, mTOR 信号通路被激活后, 可影响动脉粥样硬化不同时期血管内皮细胞和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 的自我修复、增殖、凋亡等过程^[4], 影响 CHD 的发生发展。另有研究发现在 CHD 患者外周血的 T 细胞中存在异常活化的 mTOR 信号^[5]。中医药治疗 CHD 取得了较大进展, 越来越受到关注, 但其作用机制尚不明确。本文以 AMPK/mTOR 和 Akt/mTOR 通路为切入点, 探讨中医药治疗 CHD 的研究进展。

收稿日期: 2018-05-19

基金项目: 国家重点基础研究 (“973”) 计划项目 (2014CB542902); 天津市高等学校创新团队建设规划 (TD13-5049)

作者简介: 王鹏伟 (1992—), 男, 硕士研究生, 主要从事中医内科学研究。E-mail: wangpw00112233@163.com

*通信作者 徐一兰, 医学硕士, 实习研究员。E-mail: xuyilanbjb@163.com

于春泉, 医学博士, 研究员, 博士研究生导师。E-mail: ycq-4@163.com

1 AMPK/mTOR 通路在 CHD 中的作用

AMPK 是由 α 、 β 、 γ 3 个亚基组成的异源三聚体复合物, 其活性可被磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 上调^[6]。AMPK 可通过抑制转录因子 C/EBP β 表达, 进一步抑制转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达, 发挥抗心肌纤维化作用^[7]。丝/苏氨酸蛋白激酶 11 (serine/threonine-protein kinase 11, STK11) /LKB1 和 AMP/三磷酸腺苷 (ATP) 可激活 AMPK, 引起结节性硬化症复合体 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 活性增强, 之后 TSC1/2 负性调控 mTOR 活性, 促进巨噬细胞自噬, 防止 VSMCs 增殖, 影响斑块的形成^[4,8]。

AMPK- α 在线粒体氧化应激过程中的激活可抑制 mTOR 信号传导, 损害血管生长所必需的表型转换, 影响心脏侧枝生长^[9]。阿托伐他汀通过激活 AMPK/mTOR 途径, 诱导自噬和抑制细胞凋亡来改善心肌细胞的存活, 抑制梗死心脏的形态和功能的改变^[10]。在糖尿病并发心脏病中, H_2S 降低氧化应激水平并保护线粒体损伤, 激活自噬, 通过 AMPK/mTOR 途径保护心脏^[11]; 另有研究证明间充质干细胞衍生的外泌体可以部分通过 AMPK/mTOR 和 Akt/mTOR 信号增强自噬, 抑制细胞凋亡和减小心肌梗死面积, 使心脏功能得到改善^[12]。而在脂多糖诱导心肌功能障碍的小鼠中, 给予 AMPK 可以抑制 p-mTOR 和 p-S6 蛋白的表达, 有利于形成 AMPK/mTOR/S6 途径, 上调细胞自噬, 减弱心脏毒性, 改善心脏功能^[13]。CHD 发生心肌缺血后, 使 AMPK 磷酸化, 抑制 mTOR, 激活 nNOS/AMPK/mTOR 通路, 增强自噬活性, 降低活性氧水平和细胞凋亡率, 改善细胞活力和线粒体膜电位, 减轻心肌损伤^[14]。CHD 做支架后有可能出现血管再狭窄, VSMCs 增殖是导致这种结果的重要原因^[15], 张萌等^[16]通过实验发现 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸(AICAR)可以激活 AMPK, 抑制 mTOR 的 mRNA 的表达, 从而抑制大鼠 VSMCs 的增殖。脂联素治疗则通过调节 AMPK-TSC2-mTOR-S6K1 信号通路显著减弱 VSMCs 的成骨细胞分化和钙化, 达到保护心脏作用^[17]。

2 Akt/mTOR 通路在 CHD 中的作用

mTOR 上游主要还有磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt 信号。PI3K 为该通路的起始因子, 各种生长因子通过膜受

体激活 PI3K, 然后质膜上产生第 2 信使 PIP3, PIP3 与细胞内信号蛋白 Akt 结合, 使 Akt 活化, 活化的 Akt 激活其下游靶蛋白 mTOR, 诱导细胞生长, 促进细胞存活, 是重要的抗凋亡调节因子^[18]。吴扬等^[19]用异丙肾上腺素诱导心肌肥大, 心肌细胞 p-Akt、p-mTOR 和 p70S6K 蛋白表达明显增加, 而过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators activate receptors α , PPAR α) 能够负性调控 PI3K/Akt/mTOR 通路, 抑制心肌细胞肥大的发生。有研究发现 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够诱导巨噬细胞自噬, 抑制炎症信号通路中的关键因子核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达, 进而使动脉粥样硬化易损斑块趋于稳定, 更早地防止 CHD 的发生^[20-21]。

3 中药通过 AMPK/mTOR 通路干预 CHD 的研究

3.1 中药提取物及有效成分通过 AMPK/mTOR 通路干预 CHD 的研究

Lv 等^[22]研究发现, 罗布麻叶提取物可使动脉粥样硬化大鼠血清总胆固醇和三酰甘油水平显著降低, 同时增加 p-AMPK 表达, 降低 mTOR 表达。表明罗布麻叶提取物通过降低大鼠的血脂水平, 抑制胶原过度合成和抑制 VSMCs 过度增殖来延缓动脉粥样硬化进程, 而这种潜在的机制可能与 AMPK/mTOR 信号通路有关。

丹皮酚 (paeonol) 是牡丹的干燥根皮和萝藦科植物徐长卿的干燥根及根茎的主要化学成分, 具有保护肝肾、抗炎、镇静、解热、解痉、降血糖和保护心血管等多种药理作用^[23]。Wu 等^[24]通过实验证实, 丹皮酚可诱导 AMPK 的磷酸化、减少 mTOR 的磷酸化, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 上调 LC3II 蛋白的表达和增加 p62 降解, 上调自噬, 抑制 VSMCs 的增殖, 减少小鼠介质层中 VSMCs 的数量, 抑制动脉粥样硬化的发展。

人参、三七为治疗心脏病常用药物, 人参可增强免疫、抗衰老、抗心律失常, 三七则有活血化瘀的作用, 2 种药物发挥作用与其所含生物活性物质人参皂苷有一定关系^[25]。Yang 等^[26]用人参皂苷 Rg₁ (ginsenoside Rg₁) 处理血清剥夺细胞后发现, Atg5、Beclin1、LC3、p62/SQSM1 等自噬通量相关蛋白的表达水平同时上调, 证明人参皂苷 Rg₁ 通过激活 AMPK/mTOR 信号通路, 有效抑制了 mTOR 磷酸化的表达和细胞凋亡, 以此在动脉粥样硬化的治疗中发挥积极作用。同时三七中三七皂苷

(notoginsenoside) 也可升高心肌细胞中 p-AMPK 蛋白的表达水平, 抑制缺血导致的细胞凋亡^[27]。

葛根素 (puerarin) 是从葛根中提取而来, 能够扩张冠脉、调节血压、抗心肌缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion, I/R) 以及保护血管内皮细胞^[28-29]。Liu 等^[30]通过腹主动脉缩窄术构建压力超负荷大鼠模型, 同时进行体外细胞实验发现, 葛根素在治疗心肌肥厚时有自噬激活作用, 而 AMPK/mTOR 通路可能是葛根素发挥自噬调控和心肌保护作用的分子生物学机制。

小檗碱 (berberine) 又称黄连素, 是一种重要的生物碱, 可从黄连、黄柏、三颗针等植物中提取得到。Ai 等^[31]用小檗碱处理心肌成纤维细胞后, 成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白表达和胶原合成减弱, 并且 TGF- β 1 的蛋白分泌被抑制, 白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 蛋白的分泌和 AMPK 的磷酸化水平增加, mTOR 和 p70S6K 的磷酸化水平下降, 证明了小檗碱对心肌成纤维细胞的影响部分是通过激活 AMPK 信号途径, 并下调 mTOR/p70S6K 来实现的。

3.2 中药复方通过 AMPK/mTOR 通路干预 CHD 的研究

丹红注射液主要组成是丹参、红花, 具有改善心肌缺血、抗血栓、防止动脉粥样硬化和调节血脂等作用^[32]。田心等^[33]通过建立 I/R 大鼠模型发现, 经丹红注射液处理的 I/R 大鼠, 心肌 AMPK 激活水平以及 p-AMPK/AMPK 表达水平较单纯 I/R 时水平升高, 证明了丹红注射液通过 AMPK 通路达到能量调控作用, 来减轻心肌和线粒体的损伤。

通心络胶囊是由人参、水蛭、全蝎、檀香、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕等药味经加工制成, 有改善血管内皮细胞功能、抗炎、调血脂、改善血液流变、稳定斑块等作用^[34]。Li 等^[35]通过建立急性心肌梗死模型, 发现通心络胶囊治疗组 p-AMPK 水平较其他组显著增加, 而 p-mTOR 水平随通心络胶囊的治疗而降低, 通心络胶囊通过激活 AMPK 促进自噬并抑制细胞凋亡, 以保护心肌、保证心脏的正常功能和防止心形态学改变。

中医将 CHD 归为胸痹, 可由痰瘀互结, 阻滞络脉引起。唐丹丽等^[36]用痰瘀同治方 (栝蒌、清半夏、柴胡、薤白、黄连、赤芍、川芎、甘草) 处理心肌细胞, 证实痰瘀同治方能够通过调控 AMPK/mTOR 信号通路, 抑制 I/R 损伤期间心肌细胞的过度自噬, 防止心肌损伤。

4 中药通过 Akt/mTOR 通路干预 CHD 的研究

4.1 中药提取物及有效成分通过 Akt/mTOR 通路干预 CHD 的研究

丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 是丹参中的脂溶性成分, 能够促进主动脉舒张, 有抗动脉粥样硬化、抗心室肥厚、抗心律失常等作用^[37-38]。曹慧敏等^[39]通过细胞实验得出, 丹参酮 II_A 可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 诱导细胞自噬发生, 发挥抗氧化应激作用, 进而防治动脉粥样硬化的发生发展。

蒲黄为香蒲科多年生草本植物水烛香蒲、东方香蒲或同属植物的干燥花粉, 具有止血、化瘀、通淋的作用。蒲黄总黄酮 (TYTF) 有改善血液黏度和保护缺血心肌等作用^[40]。王丹等^[41]通过实验发现 TYTF 含药血清可能抑制 Akt/mTOR 信号通路的激活, 诱导巨噬细胞自噬, 减少斑块内巨噬细胞的浸润, 并抑制炎症反应, 进而达到提高动脉粥样硬化易损斑块稳定性的目的。

黄芪甲苷 (astragaloside IV) 来源于黄芪, 具有增强体液免疫、抗病毒、保护心肌、抗心力衰竭、抗炎、镇痛等作用。张志鑫等^[42]通过动物和细胞实验发现, 黄芪甲苷通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 调控巨噬细胞自噬, 抑制炎症反应, 达到抑制动脉粥样硬化斑块形成的效果。

橙皮素 (hesperetin) 由芸香科柑橘属幼果提纯而来, 有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用。何尚飞^[43]通过构建心肌 I/R 损伤小鼠模型, 用橙皮素处理后, 细胞中 PI3K、Akt、mTOR 蛋白的磷酸化水平增高, 说明橙皮素可能通过活化 PI3K/Akt/mTOR 通路, 抑制心脏 I/R 损伤过程中心肌细胞自噬, 减少心肌梗死面积。

九龙藤总黄酮 (BCF) 可由中药九龙藤中提取而来, 具有保护心肌的作用^[44]。禚霏霏^[45]用 BCF 处理心肌 I/R 损伤大鼠模型发现, BCF 通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 影响下游靶点蛋白磷酸化, 抑制心肌细胞凋亡及再灌注期间自噬过度表达, 对心肌 I/R 损伤产生保护作用。

4.2 中药复方通过 Akt/mTOR 通路干预 CHD 的研究

芪苈强心胶囊 (QLQX) 主要由附子、黄芪、人参、丹参、葶苈子、泽泻、陈皮等组成, 具有温阳益气、活血、消肿之功效, 也有保护血管内皮、阻断离子通道、抑制心室重构、改善代谢等多方面的生物活性^[46]。QLQX 主要活性成分包括黄芪甲苷、

人参皂苷 Rg_1 , 2 种物质在体外含量较高, 体内暴露较好, 说明两者发挥了一定治疗作用^[47]。并且 Zhou 等^[48]用 QLQX 处理心脏 I/R 小鼠模型, 发现 QLQX 显著增加了 p-mTOR 表达水平, 诱导了 I/R 小鼠中磷酸化的 Akt 和 4EBP-1 的表达, 使 I/R 小鼠左、右心室射血分数显著改善, 减小了心肌梗死面积。

益气活血汤是由具有活血作用药物黄芪、人参、川芎等组成的复方, 刘文臣等^[49]通过构建大鼠急性心肌梗死模型发现, 益气活血汤可升高 p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 表达水平, 上调 Akt、mTOR 的 mRNA 表达, 增高 p-Akt、p-mTOR 阳性细胞率水平, 由此推断益气活血汤可能通过 Akt/mTOR 通路来保护心肌细胞, 治疗心肌缺血疾病。

脂质代谢是影响 CHD 的一个重要因素^[50], 有研究证明化痰祛瘀汤 (由党参、黄芪、绞股蓝等药物组成) 有调血脂作用, 其机制可能是抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路上 p-Akt 和 p-mTOR 蛋白表达, 从而达到抑制脂肪沉积的效果^[51]。

5 中药通过 (Akt/AMPK) -mTOR 干预 CHD

养心康片由人参、黄芪、麦门冬等药物构成, 可用来治疗慢性心力衰竭, 任培华等^[52]用养心康片治疗心肌梗死导致心力衰竭的家兔发现, 养心康片可以提高左心室射血分数, 抑制心肌细胞凋亡, 以此保护心脏, 作用机制可能是调控 (Akt/AMPK) -mTOR 信号通路。白藜芦醇可由葡萄等浆果类植物中提取而来, 其抗氧化、抗细胞增殖等作用与抗动脉粥样硬化相关。白藜芦醇可阻断 AMPK 通道, 抑制细胞 DNA 合成; 通过抑制 Akt、mTOR 的磷酸化表达, 阻断 Akt/mTOR 通路, 防止 VSMCs 的增殖^[53]。

6 结语与展望

mTOR 信号通路在 CHD 的进展和治疗过程中起到了重要作用, 中医药基于 mTOR 上游 2 条通路发挥 CHD 的治疗作用进行了大量研究, 并取得了一系列成果。mTOR 多与细胞自噬和凋亡有关, 以往研究证明自噬对动脉粥样硬化有双重作用^[54], 机体需要适度自噬稳定斑块, 也需在心脏 I/R 损伤期间抑制过度自噬, 减小心肌梗死面积。同时以往中医药治疗 CHD 的相关研究涉及的中药单体成分多由活血化瘀和补气类药物提纯而来, 而临床中治疗 CHD 常配伍行气药 (如木香、薤白)、祛痰药 (瓜蒌、半夏), 其发挥机制的研究较少; 中药复方中具体发挥抗 CHD 作用的物质基础研究也尚少。因此, 深入、广泛地研究中医药通过 mTOR 信号

干预 CHD 的机制尤为重要, 为临床治疗提供更有力的科学依据。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 高润霖. 冠心病疾病负担——中国出路 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 1-4.
- [3] Efeyan A, Sabatini D M. mTOR and cancer: Many loops in one pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 2(2): 169-176.
- [4] 胡木, 张永生, 孔柄坛, 等. mTOR 信号通路与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(12): 1269-1272.
- [5] 张艳, 李志樑, 胡春玲, 等. mTOR/p70S6K 信号通路在冠心病患者外周血 T 细胞中的表达及活化 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21): 3437-3440.
- [6] 陈雷. AMP 激活的蛋白质激酶 (AMPK) 调控机制的研究 [D]. 北京: 清华大学, 2010.
- [7] 肖晗, 朴成实, 陈瑞飞, 等. AMPK 激活通过负性调控 C/EBP β 抑制小鼠心脏成纤维细胞 TGF β 1 表达 [J]. 生理学报, 2017, 69(2): 123-128.
- [8] 许猛, 赵华, 曾凡星. 急性低氧暴露对大鼠骨骼肌 AMPK/TSC2/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(7): 699-703.
- [9] Pung Y F, Sam W J, Stevanov K, et al. Mitochondrial oxidative stress corrupts coronary collateral growth by activating adenosine monophosphate activated kinase- α signaling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1911-1919.
- [10] Li Q, Dong Q T, Yang Y J, et al. AMPK-mediated cardioprotection of atorvastatin relates to the reduction of apoptosis and activation of autophagy in infarcted rat hearts [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4160-4171.
- [11] Yang F, Zhang L, Gao Z, et al. Exogenous H₂S protects against diabetic cardiomyopathy by activating autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3): 1168-1187.
- [12] Liu L, Jin X, Hu C F, et al. Exosomes Derived from mesenchymal stem cells rescue myocardial ischaemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy via AMPK and Akt pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 52-68.
- [13] Zhang J, Zhao P, Quan N, et al. The endotoxemia cardiac dysfunction is attenuated by AMPK/mTOR signaling pathway regulating autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3): 520-527.
- [14] Hao M, Zhu S, Hu L, et al. Myocardial ischemic

- postconditioning promotes autophagy against ischemia reperfusion injury via the activation of the nNOS/AMPK/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 614.
- [15] 杨娜, 赵学忠, 王全伟, 等. 冠状动脉支架内再狭窄的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1731-1733.
- [16] 张萌, 吴峻, 王玮, 等. AMPK 经过 mTOR 途径对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(6): 17-21.
- [17] Zhan J K, Wang Y J, Wang Y, *et al.* Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(2): 352-358.
- [18] 孙晓慧, 王燕, 牟艳玲. 2 型糖尿病大鼠心肌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的改变及 Sirt1 的调控机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 793-798.
- [19] 吴扬, 王宝霞, 郭媛媛, 等. PPAR- α 对心肌肥大的调控作用及与 PI3K/Akt/mTOR 通路的关系 [J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(3): 284-288.
- [20] 王和峰, 翟纯刚, 庞文会, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(3): 390-397.
- [21] 黄桢淳, 陈润泰, 王骏逸, 等. 雷帕霉素通过抑制 NF- κ B 信号通路促进动脉粥样硬化斑块的消退 [J]. 汕头大学医学院学报, 2017, 30(2): 84-87.
- [22] Lv L, Zhang D, Sun B, *et al.* Apocynum leaf extract inhibits the progress of atherosclerosis in rats via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(1): 41-48.
- [23] 胡云飞, 徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 589-592.
- [24] Wu H, Song A, Hu W, Dai M. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(1): 948.
- [25] 刘睿, 李迪, 李勇. 人参皂甙药理作用研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2017, 23(10): 68-72.
- [26] Yang P, Ling L, Sun W, *et al.* Ginsenoside Rg₁ inhibits apoptosis by increasing autophagy via the AMPK/mTOR signaling in serum deprivation macrophages [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(2): 144-155.
- [27] 陈少贤, 刘居理, 刘晓颖, 等. 三七总皂苷通过调节 AMPK 抑制心肌细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11): 2027.
- [28] 刘景文. 葛根素在冠心病治疗中应用及研究进展 [J]. 中国处方药, 2017, 15(3): 16-17.
- [29] 巩红岩, 秦元旭, 王更富, 等. 葛根素对大鼠体外循环后心肌缺血再灌注损伤的保护作用及抗氧化应激机制的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 165-168.
- [30] Liu B, Wu Z, Li Y, *et al.* Puerarin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through activation of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 908-915.
- [31] Ai F, Chen M, Yu B, *et al.* Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12509-12516.
- [32] 吕海洋, 莫颖宁. 丹红注射液治疗老年病的临床应用及药理作用研究进展 [J]. 天津中医药, 2016, 33(2): 120-124.
- [33] 田心, 王渊博. 丹红注射液激活 AMPK 保护心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(12): 2083-2085, 2138.
- [34] 李红蓉, 张肖, 常丽萍, 等. 通心络胶囊抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 386-391.
- [35] Li Q, Li N, Cui H H, *et al.* Tongxinluo exerts protective effects via anti-apoptotic and pro-autophagic mechanisms by activating AMPK pathway in infarcted rat hearts [J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(4): 422-435.
- [36] 唐丹丽, 石晓雯, 周明眉, 等. 痰瘀同治方对缺氧复氧诱导心肌细胞 AMPK-mTOR 自噬信号通路的影响及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 435-440.
- [37] 张琦, 王淼, 樊官伟, 等. 丹参及其活性成分舒张血管的作用网络和差异靶标分析 [J]. 天津中医药, 2016, 33(12): 705-709.
- [38] 陈芬燕, 郭韧, 张毕奎. 丹参酮 II_A 的心血管药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1649-1653.
- [39] 曹慧敏, 宋囡, 张妮, 等. 丹参酮 II_A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(11): 933-939.
- [40] 胡立宏, 房士明, 刘虹, 等. 蒲黄的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 136-140.
- [41] 王丹, 孙刚, 王瑶. 蒲黄总黄酮含药血清对巨噬细胞自体吞噬及 Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2653-2657.
- [42] 张志鑫, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控巨噬细胞自噬探讨黄芪甲苷抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3575-3581.
- [43] 何尚飞. 橙皮素后处理通过抑制自噬与凋亡减轻心肌缺血再灌注损伤 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.

- [44] 林炜鑫. 九龙藤总黄酮的提取纯化及抗心肌氧化损伤作用 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [45] 禚霏霏. 九龙藤总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠 PI3K/Akt 信号通路的调控作用及机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [46] 张富赓, 张 瑜, 傅家良, 等. 芪蒺强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 255-259.
- [47] Zhang F, Zhang Y, Li X, *et al.* Research on Q-markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44(3): 220-230.
- [48] Zhou Y, Fang H, Lin S, *et al.* Qiliqiangxin protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via activation of the mTOR pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 454-464.
- [49] 刘文臣, 郭书文, 郑乘龙, 等. 益气活血方对心肌缺血大鼠 Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(5): 376-384.
- [50] 丁绍祥. 脂质代谢失调作为慢性应激原致动脉粥样硬化的发病机制 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11): 2154-2157.
- [51] 刘晶晶, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减轻油酸和棕榈酸引起的 HepG2 细胞脂质沉积 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(8): 1097-1101.
- [52] 任培华, 王 鹏, 廖东江, 等. 养心康片通过 (Akt/AMPK)-mTOR 通路抑制心梗后心力衰竭模型兔心肌细胞凋亡的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 124-130.
- [53] 窦健霖, 张 戈. 白藜芦醇治疗动脉粥样硬化关键信号通路转导机制研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(9): 1294-1296.
- [54] 于红红, 吴玛莉, 冷 冷, 等. 自噬与动脉粥样硬化的关系及中药的干预作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(7): 736-740.