

## 白芍总苷的心血管保护效应及其作用机制的研究进展

吕仕超<sup>1,2</sup>, 王云姣<sup>1,2</sup>, 张婉勤<sup>1,2</sup>, 张军平<sup>1,2\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

**摘要:** 白芍总苷可以改善动脉粥样硬化程度和心肌重构、减轻心肌缺血、缩小心肌梗死面积、减轻心肌缺血再灌注损伤, 具有心肌和血管保护作用, 其机制与调节血脂、抗血小板聚集、抑制氧化应激、减轻炎症损伤、抑制细胞凋亡/焦亡相关。通过系统梳理文献, 深入探讨白芍总苷的心血管保护效应及其作用机制, 为白芍总苷防治心血管疾病提供新策略。

**关键词:** 白芍总苷; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌重构; 动脉粥样硬化; 急性心肌缺血; 作用机制

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0207-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.037

## Research progress on cardiovascular protective effect and mechanism of total glucoside of paeony

LÜ Shi-chao<sup>1,2</sup>, WANG Yun-jiao<sup>1,2</sup>, ZHANG Wan-qin<sup>1,2</sup>, ZHANG Jun-ping<sup>1,2</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

**Abstract:** Total glucoside of paeony (TGP) can improve the degree of atherosclerosis and myocardial remodeling, relieve myocardial ischemia, decrease the size of myocardial infarction, reduce myocardial ischemia-reperfusion injury, and has myocardial and vascular protective effects. Its mechanism is related to regulating blood lipid, anti-platelet aggregation, inhibiting oxidative stress, reducing inflammatory injury and inhibiting apoptosis / pyroptosis. Through systematic review of literature reports, this article discusses in depth the cardiovascular protective effects of TGP and its mechanism of action, and provides a new strategy for TGP to prevent and treat cardiovascular diseases.

**Key words:** total glucoside of paeony; myocardial ischemia-reperfusion injury; myocardial remodeling; atherosclerosis; acute myocardial ischemia; mechanism

白芍是毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳的功效, 用于血虚萎黄、月经不调、自汗盗汗、胁痛腹痛、四肢挛痛、头痛眩晕等症<sup>[1]</sup>。白芍总苷是从白芍中提取的有效部位, 含有芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷和苯甲酰芍药苷等单萜苷类成分<sup>[2]</sup>。近年来, 白芍总苷对心血管保护作用的研究日趋广泛, 但是临床研究报道较少。本文查阅了国内外相关文献, 综述了白芍总苷的心血管保护效应及其作用机制, 以期对白芍总苷的临床应用提供参考。

### 1 减轻心肌缺血再灌注损伤

如何提高心肌有效再灌注、减轻心肌缺血再灌注损伤、最大限度地保护缺血心肌是心血管疾病再灌注亟需解决的重点问题之一。郭道华等<sup>[3]</sup>采用冠状动脉结扎 30 min 再灌注 90 min 建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型, 结果显示白芍总苷 50、100、200 mg/kg 可以提高大鼠左室收缩峰压 (LVSP)、左室压力变化最大速率 ( $\pm dp/dt_{max}$ ), 降低舒张末期压力 (LVEDP), 其机制可能与促进葡萄糖调控蛋白 (GRP78) 表达相关。张华龙等<sup>[4-5]</sup>采用冠状动脉结扎 30 min 再灌注至 ST 段降低建立大鼠心肌缺血

收稿日期: 2021-10-18

基金项目: 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程; 中华中医药学会青年人才托举工程项目 (CACM-2018-QNRC2-B04)

作者简介: 吕仕超, 副主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 主要从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: dr\_lv@foxmail.com

\*通信作者: 张军平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士后, 主要研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: tjzhtcm@163.com

再灌注损伤模型,结果显示白芍总苷 60、120、240 mg/kg 呈剂量相关性降低大鼠心脏体质量比和心肌梗死面积,改善心肌组织病理变化,降低心肌细胞凋亡率,其机制与降低血清白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 (IL-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平,提高心肌超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性,降低心肌丙二醛 (MDA) 含量,上调心肌 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达,下调心肌 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 表达,升高 Bcl-2/Bax 比值相关。也有学者<sup>[6-8]</sup>采用冠状动脉结扎 30 min 再灌注 120 min 建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,结果显示白芍总苷 50、100、200 mg/kg 呈剂量相关性缩小心肌梗死面积,降低 T 波上抬、LVDP 水平,升高 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$  水平,其机制主要为降低心肌 GRP78、GRP94 表达,抑制内质网应激;降低凋亡促进因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)、caspase-12 的表达,减少心肌细胞凋亡;抑制 NOD 样受体家族蛋白 3 (NLRP3) 介导的 caspase-1 依赖的心肌细胞焦亡。此外,采用缺氧复氧处理心肌细胞复制心肌细胞缺血再灌注损伤体外模型,结果显示白芍总苷 1、10、50  $\mu\text{mol/L}$  呈浓度相关性降低乳酸脱氢酶 (LDH) 释放和细胞凋亡率,其机制可能与抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关<sup>[9]</sup>。

## 2 改善心肌重构

心肌重构是多种心血管疾病的病理基础,也是心血管疾病长期迁延、反复发作、久治不愈的主要原因。采用腹主动脉结扎构建压力超负荷型心肌重构大鼠模型,结果显示白芍总苷 100、200 mg/kg 可以降低全心指数和左心室指数,降低血管紧张素 II 水平和心肌 I/III 胶原比例,其机制与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,降低炎症细胞因子转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、IL-1 $\beta$  水平,抑制基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) mRNA 的表达相关<sup>[10-11]</sup>。此外,白芍总苷可以降低异丙肾上腺素诱导的心肌重构小鼠和左旋甲状腺素诱导的心肌重构大鼠全心指数、左心室指数<sup>[12]</sup>,且呈剂量 (50、100、200 mg/kg) 降低异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠心脏质量指数、心肌细胞横截面积、心肌胶原容积分数和血管周围胶原面积,其机制与减少心肌 Wnt3a、p-GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 蛋白表达相关<sup>[13]</sup>。

## 3 延缓动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是冠心病、高血压、脑卒中等多种心脑血管疾病的病理基础,其机制涉及脂质浸润、炎症反应、氧化应激等。采用高脂饲料喂养结合腹腔注射维生素 D3 建立动脉粥样硬化大鼠模型,结果显示白芍总苷显著降低血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平,升高血清高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平,降低全血黏度 (高切、中切、低切)、血浆黏度、红细胞压积、血小板黏附率等血液流变学指标,升高心室内压最大上升速率,缩短心室内压达峰时间,改善大鼠心脏指数和腹主动脉壁内膜中层厚度,其机制与降低血浆 C 反应蛋白 (CRP)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量,降低血清 IL-27、IL-17、IL-33 和主动脉 TNF- $\alpha$ 、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 蛋白表达水平,提高血清 SOD、CAT 活性,降低 MDA、活性氧簇 (ROS) 含量相关<sup>[14-19]</sup>。此外,也有研究显示,白芍总苷可以降低高脂饲料喂养家兔和豚鼠的血清 TC、TG 含量,升高 HDL-C,减少脂质沉积,减轻主动脉病变;降低家兔血清 MDA 含量,抑制脂质过氧化反应<sup>[20-21]</sup>;降低高脂高糖诱导的脂肪肝大鼠血浆 TC、TG、LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平,改善肝脏组织学改变<sup>[22]</sup>。上述研究提示白芍总苷可以调节血脂,改善血液流变学和动力学,抑制氧化应激和炎症因子表达,对动脉粥样硬化大鼠的心肌和血管具有保护作用

## 4 减轻心肌缺血程度

心肌缺血是冠状动脉功能不全的主要后果,也是治疗冠心病的中心问题。采用垂体后叶素诱导心肌缺血兔模型,结果显示白芍总苷 20、60 mg/kg 呈剂量相关性缓解 ST 段抬高和 T 波高尖,增强心功能,提示白芍总苷具有保护缺血心肌的作用<sup>[23]</sup>;采用结扎左冠状动脉前降支制备急性心肌梗死犬模型,结果显示白芍总苷可以减轻心肌缺血程度,缩小心肌缺血范围和心肌梗死面积,降低血清肌酸激酶 (CK) 和 LDH 的活性,其机制与降低急性心肌缺血犬血清游离脂肪酸 (FFA) 和过氧化脂质 (LPO) 含量,提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性相关<sup>[24]</sup>。

## 5 抗血小板聚集

抗血小板聚集治疗是冠心病治疗的基石,其目的在于改善患者预后,预防心肌梗死、卒中和死亡。

白芍总苷可以分别抑制二磷酸腺苷 (ADP)、血小板聚集蛇毒试剂诱导的家兔血小板聚集, 延长小鼠尾动脉出血时间<sup>[25]</sup>; 与黄芪多糖协同抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集, 且最佳配伍剂量为 1:12<sup>[26]</sup>。

## 6 其他效应

白芍总苷 50、150 mg/kg 呈剂量相关性增强代谢综合征 - 高血压大鼠胰岛素敏感性, 纠正高胰岛素血症, 降低血清内皮素、肾素、血管紧张素 II、FFA、MDA 含量, 提高一氧化氮 (NO) 含量和一

氧化氮合酶 (NOS)、SOD 活性, 降低血压<sup>[27]</sup>。白芍总苷联合常规治疗可以升高糖尿病合并冠心病患者的血清脂联素水平、降低超敏 CRP 水平, 进而改善患者体内炎症水平<sup>[28]</sup>; 降低慢性心力衰竭患者的再住院率, 降低患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、半乳糖凝集素-3 (G-3)、B 型脑钠肽水平, 提高左室射血分数<sup>[29]</sup>。

白芍总苷对心血管的保护效应及其作用机制见表 1。

表 1 白芍总苷的心血管保护效应机制

Table 1 Cardiovascular protective effect and its mechanism of total glucoside of paeony

模型	动物	造模方法	效应	机制	文献
心肌缺血再灌注损伤	大鼠	缺血 30 min 再灌注 90 min	LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ ↑	GRP78↑	3
	大鼠	缺血 30 min 再灌注至 ST 段降低	AST、CK、LDH、心脏体质量比、心肌梗死面积↓	MDA、IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ ↓ T-AOC、SOD、CAT、GSH-Px↑	4-5
	大鼠	缺血 30 min 再灌注 120 min	T 波改变、LVEDP、CK-MB、LDH、心肌梗死面积↓ LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ ↑	CHOP、GRP78、GRP94、Caspase-12、Caspase-3、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ ↓	6-8
心肌重构	小鼠	异丙肾上腺素	全心指数、左心室指数↓	—	12
	大鼠	左旋甲状腺素	全心指数、左心室指数↓	—	12
	大鼠	腹主动脉结扎	全心指数、左心室指数↓	MMP-2、MMP-9、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1、NF- $\kappa$ B↓	10-11
	大鼠	异丙肾上腺素	心脏质量指数、心肌细胞横截面积、心肌胶原容积分数、血管周围胶原面积↓	Wnt3a、p-GSK-3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin↓	13
动脉粥样硬化	大鼠	高脂饲料喂养结合 ip 维生素 D3	主动脉病变、TC、TG、LDL-C↓ 心脏指数、主动脉病变、血流动力学、TC、TG、LDL-C↓ HDL-C↑	— IL-27、IL-17、IL-33、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、p38MAPK、NF- $\kappa$ B、RBP4、MDA、ROS、GSH-Px↓ SOD、CAT、GSH-Px、IL-10↑	16 14-15、17-18、19
急性心肌缺血	犬	左冠状动脉前降支结扎	心肌缺血程度、缺血范围、梗死面积、CK、LDH↓	FFA、LPO↓ SOD、GSH-Px↑	24
	家兔	垂体后叶素	ST 段抬高、T 波高尖↓	—	23

## 7 结语

我国心血管疾病患者约 2.9 亿, 其患病率、死亡率处于持续上升阶段, 死亡率占疾病死亡构成的 40% 以上, 已成为重大的公共卫生问题<sup>[30]</sup>。积极探索防治心血管疾病的有效方法和药物已经刻不容缓。中药可以通过多靶点、多途径、多环节干预心血管疾病, 产生整体调节的复合效应机制, 达到改善患者临床状态、有效缓解临床症状、提高患者生活质量的目的<sup>[31]</sup>。白芍是一种传统的中药, 典籍记载丰富, 药用历史悠久, 其有效部位白芍总苷被广泛应用于临床。近年来, 许多学者对白芍总苷的心血管保护作用进行了基础研究, 临床也有治疗冠心

病、慢性心衰的小样本报道, 但效应机制研究不够系统深入, 临床证据的级别也较低。基于白芍总苷的潜在心血管保护效应, 结合既往的研究结果, 今后需开展大样本、多中心、随机双盲的临床试验, 进一步评价白芍总苷的心血管保护效应, 深入诠释白芍总苷治疗心血管疾病的机制, 为临床应用白芍总苷治疗心血管疾病提供循证支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 105.
- [2] 王巧, 刘荣霞, 毕开顺, 等. HPLC 法测定白芍总苷胶囊中芍药内酯苷、芍药苷和苯甲酰芍药苷 [J]. 中草药,

- 2005, 36(11): 1630-1632.
- [3] 郭道华, 韦颖梅, 王小静, 等. 白芍总苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用及对 GRP78 表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 556-558.
- [4] 张华龙, 张友良, 魏庆民. 白芍总苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用及其机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 117-120.
- [5] 张华龙, 张友良, 魏庆民. 白芍总苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 79-83.
- [6] 王雅男, 李红杰, 马艳霞, 等. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达及凋亡的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1469-1473.
- [7] 郑亚萍, 刘春杰. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞焦亡及 NLRP3 炎症小体表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 910-914.
- [8] 郑亚萍, 刘春杰. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞内质网应激及凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 108-112.
- [9] 康红钰, 刘喜民, 郑亚萍. 白芍总苷对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 解剖学杂志, 2019, 42(1): 6-9.
- [10] 韩蕾, 周晓辉, 王维伟, 等. 白芍总苷对腹主动脉结扎所致大鼠心肌重构的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 330-334.
- [11] Naveed M, Han L, Hasnat M, *et al.* Suppression of TGP on myocardial remodeling by regulating the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1460-1468.
- [12] 韩蕾, 周晓辉, 王维伟, 等. 白芍总苷对不同药物诱导所致心肌重构的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(2): 43-48.
- [13] 郑亚萍, 康红钰. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在白芍总苷干预大鼠心肌肥厚中的作用 [J]. 中成药, 2018, 40(1): 194-197.
- [14] 王晓纲, 孙新鑫, 王世杰, 等. 白芍总苷对大鼠动脉粥样硬化的保护作用及其机制研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 273-276.
- [15] 苏绍红, 张琳, 张俊峰. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠 TNF- $\alpha$ /P38MAPK/NF- $\kappa$ B/RBP4 信号通路及其血清 IL-17, IL-27, IL-33 影响的研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 18-21.
- [16] 李环, 谢明君, 焦亚斌. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠保护作用及血脂调节作用研究 [J]. 江西中医药, 2017, 48(412): 56-58.
- [17] 王晓纲. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠血流动力学和血液流变学的影响 [J]. 天津中医药, 2017, 34(7): 482-485.
- [18] 王晓纲. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠氧化应激和炎症反应的抑制作用 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(2): 140-143.
- [19] Li J, Chen C X, Shen Y H. Effects of total glucosides from paeony (*Paeonia lactiflora* Pall) roots on experimental atherosclerosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 469-475.
- [20] 董晓晖, 柳玉萍, 赵玮, 等. 白芍总苷对家兔慢性高脂血症的脂质调节及抗脂质过氧化作用 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2003, 20(2): 15-16.
- [21] 董晓晖, 田健. 白芍总苷对豚鼠降低血脂的实验研究 [J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(5): 421-422.
- [22] 刘月丽, 吕俊华. 白芍总苷的降血脂/抗氧化作用及其对脂肪肝的防治研究 [J]. 海南医学院学报, 2012, 18(2): 158-161.
- [23] 祝晓光, 韦颖梅, 刘桂兰, 等. 白芍总苷对急性心肌缺血的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(3): 252-254.
- [24] 王晓明, 李付彪, 吕文伟, 等. 白芍总苷对犬急性心肌缺血的保护作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 32(3): 393-396.
- [25] 魏毅, 张贵平. 白芍总苷对血小板功能的影响 [J]. 医学理论与实践, 2004, 17(8): 871-872.
- [26] 魏毅, 刘婷婷, 林婷婷, 等. 黄芪多糖及其与白芍总苷协同对兔血小板聚集功能的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(8): 932-934.
- [27] 冯瑞儿, 郑琳颖, 吕俊华, 等. 白芍总苷对代谢综合征高血压大鼠改善胰岛素敏感性、降压和抗氧化作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(2): 154-159.
- [28] 赵桂东. 白芍总苷对糖尿病合并冠心病患者血清脂联素和 hs-CRP 水平的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(6): 65-66.
- [29] 高全彩, 吴红葵, 林小娟. 白芍总苷对稳定期慢性心力衰竭的疗效及对炎症水平的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9): 918-921.
- [30] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 36(11): 1630-1632.
- [31] 毛静远, 赵志强, 王贤良, 等. 中医药治疗心血管疾病研究述评 [J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1801-1805.