

人参皂苷 Rb₁ 改善心力衰竭的研究进展

王超¹, 孙浩栋¹, 魏凤凤¹, 周建华^{2*}, 朱海艳³

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261042

2. 威海市中心医院 心血管内科, 山东 威海 264400

3. 潍坊市人民医院 心外科, 山东 潍坊 261041

摘要: 心力衰竭是常见的临床综合征, 其典型特征是高发病率、住院率和死亡率。人参皂苷 Rb₁ 是人参中重要的活性成分之一, 可通过抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌肥大、调节心肌钙离子浓度、提高心肌抗缺血作用、调节心肌细胞的自噬功能、改善心肌脂肪酸 β 氧化功能、调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白质激酶 B (Akt) 信号通路等多种作用机制对心力衰竭发挥防治作用, 总结了人参皂苷 Rb₁ 改善心力衰竭的作用机制, 为人参皂苷 Rb₁ 的临床使用提供参考。

关键词: 人参皂苷 Rb₁; 心力衰竭; 心肌细胞凋亡; 心肌肥大; 心肌钙离子; PI3K/Akt 信号通路

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)03-0731-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.043

Research progress on ginsenoside Rb₁ in improving heart failure

WANG Chao¹, SUN Hao-dong¹, WEI Feng-feng¹, ZHOU Jian-hua², ZHU Hai-yan³

1. Weifang Medical University, Weifang 261042, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Weihai Central Hospital, Weihai 264400, China

3. Department of Cardiac Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China

Abstract: Heart failure is a common clinical syndrome, whose typical characteristics are high incidence rate, hospitalization rate, and mortality. Ginsenoside Rb₁ is one of the important active ingredients in *Ginseng Radix*, and can inhibit cardiomyocyte apoptosis, inhibit myocardial hypertrophy, regulate myocardial calcium concentration, improve myocardial anti ischemic effect, regulate autophagy function of myocardial cells, improve myocardial fatty acids β oxidation function, and regulate PI3K/Akt signal pathway to prevent and treat heart failure through various mechanisms. This paper summarizes the mechanism of ginsenoside Rb₁ in improving heart failure and provides reference for the clinical use of ginsenoside Rb₁.

Key words: ginsenoside Rb₁; heart failure; myocardial cell apoptosis; cardiac hypertrophy; myocardial calcium; PI3K/Akt signal pathway

心力衰竭是常见的临床综合征, 典型特征是高发病率、住院率和死亡率。据统计, 全球约有 3 800 万人患有心力衰竭, 且随着老龄化加剧, 心力衰竭人群明显增多, 已成为造成巨大经济损失的公共卫生问题^[1]。心力衰竭是由多种内部和外部因素引起的, 如心肌损伤或机械超负荷会激活交感神经系统, 并触发多种细胞因子的产生; 心肌中会出现信号转导通路的激活, 出现心肌细胞一系列病理变化, 如心脏代偿性肥大^[2-3]。心力衰竭患者的心率会显著增加, 通过补偿加速脉搏提供足够血液供应,

但大多数为无效脉搏, 并且易加重心室肥大、心电图异常, 主要表现为 ST 段抬高、Q 波病理改变^[4]。人参是五加科人参属多年生植物, 人参皂苷 Rb₁ 是人参中重要活性成分之一, 能改善心脏功能和重塑, 防止缺血再灌注引起的心肌损伤, 缓解成骨细胞功能障碍和脂肪肝, 改善胰岛素抵抗, 防止氧化应激诱导的细胞凋亡, 抗炎反应, 调节能量代谢, 减弱软骨运动, 抑制丙二醛 (MDA) 的释放, 增强 NO 的表达改善循环^[5]。人参皂苷 Rb₁ 可通过抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌肥大、调节心肌钙离子浓度、

收稿日期: 2023-01-18

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202102080115)

作者简介: 王超 (1993—), 男, 硕士研究生, 研究方向为心血管病。E-mail: wangchaoamm666@163.com

*通信作者: 周建华 (1965—), 男, 主任医师, 研究方向为冠心病介入。E-mail: zhjh6567@126.com

提高心肌抗缺血作用、调节心肌细胞的自噬功能、改善心肌脂肪酸 β 氧化功能、调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白质激酶 B (Akt) 信号通路等多种作用机制对心力衰竭发挥防治作用, 因此本研究总结了人参皂苷 Rb_1 改善心力衰竭的作用机制, 为人参皂苷 Rb_1 的临床使用提供参考。

1 抑制心肌细胞凋亡

细胞凋亡是心力衰竭中发生大量细胞死亡的主要病理进程, 心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤均可促进细胞进行性坏死和细胞凋亡, 加重心脏功能的损伤^[6]。半胱天冬酶-3 是细胞凋亡的关键蛋白, 主要由心肌细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞分泌, 在心力衰竭动物模型中在心肌细胞中高表达, 参与了心力衰竭的生理过程, 随着心肌细胞的凋亡而被大量激活^[7]。Asadi 等^[8]将人参皂苷 Rb_1 (50 mg/kg) 用于手术结扎建立的慢性心力衰竭大鼠模型, 结果表明, 人参皂苷 Rb_1 能使大鼠心率 (HR) 和左心室舒张末期压 (LVEDP) 显著下降, 使左心室收缩压 (LVSP)、左心室压最大升/下降率 ($\pm \text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$) 显著上升, 明显改善心脏功能指数, 还能促使心电图 ST 段下降, 降低大鼠血清 B 型脑利钠肽 (BNP) 的水平, 降低心脏体质量比, 显著抑制局灶性心肌细胞坏死和脂肪变性, 缓解心肌肌原纤维溶解, 抑制间质毛细血管扩张, 延缓心肌病理学改变, 降低断裂的肌肉束, 缓解心肌纤维化进程, 降低心肌半胱天冬酶-3 蛋白的表达, 其机制为人参皂苷 Rb_1 抑制心肌细胞凋亡来改善心衰的心脏功能。Wang 等^[9]发现人参皂苷 Rb_1 抑制异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞和 H9c2 细胞凋亡。

miR-21 是蜂窝调节网络的重要组成部分, 参与心血管疾病的发生、发展, 程序性细胞死亡蛋白 4 (PDCD4) 是 miR-21 的靶蛋白, 能通过结合真核起始因子 4A, 促进细胞凋亡, 阻止核糖体复合物和蛋白质的合成^[10]。Yang 等^[11]将人参皂苷 Rb_1 (4、8、16、32、64 $\mu\text{mol/L}$) 用于新生大鼠心肌细胞的体外实验发现, 人参皂苷 Rb_1 能呈剂量相关性和时间相关性改善心肌细胞的活力, 降低凋亡细胞数量, 提高活细胞数量, 降低 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bax)、半胱天冬酶-3 的表达和细胞色素 C 的释放, 显著抑制氧葡萄糖剥夺引起的细胞凋亡信号通路, 还能显著抑制心肌细胞中 miR-21、PDCD4 的表达, 其机制为人参皂苷 Rb_1 通过靶向抑制 miR-21 的表达抑制心肌细胞凋亡。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是磷脂酰肌醇 3 激酶家族的非典型成员, 是最重要的挽救性激酶信号通路之一, 在心肌细胞缺血再灌注损伤时处于抑制状态, 激活 mTOR 信号通路有助于阻止细胞凋亡进程^[12]。Li 等^[13]研究结果发现, 人参皂苷 Rb_1 (1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 呈剂量相关性提高 LVDP, $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{min}}$ 和 $\pm \text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 的水平, 降低肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和 Trop 1 的水平, 显著减轻心肌缺血再灌注损伤诱导心肌细胞损伤, 有效地降低心肌细胞凋亡的灰白色区域面积, 抑制 Bax 和裂解半胱天冬酶-3 的分泌, 提高抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、p-mTOR 的表达, 其机制为人参皂苷 Rb_1 通过激活 mTOR 信号通路降低心肌缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡。

细胞凋亡受到细胞内抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白的调控, Bcl-2 是主要的抗凋亡蛋白, Bax 是主要的促凋亡蛋白, 升高 Bcl-2/Bax 比值能抑制细胞凋亡^[14]。冷雪等^[15]在人参皂苷 Rb_1 (10、20 mg/kg) 预处理异丙肾上腺素诱导的心肌缺血大鼠模型的实验中发现, 人参皂苷 Rb_1 能提高心脏表面血流灌注值, 减轻心肌纤维断裂、心肌纤维化进程, 还能提高 Bcl-2 蛋白的表达, 提高 Bcl-2/Bax 比值, 其机制与人参皂苷 Rb_1 调节凋亡相关蛋白表达组织心肌细胞凋亡有关。

氧化应激可导致心肌细胞凋亡, 参与动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血性心脏病、再灌注损伤和心力衰竭的病理改变进程^[16]。谷胱甘肽具有抗炎、抗增殖、抗凋亡的作用, 有助于维持细胞稳态, 还能降低细胞内活性氧 (ROS) 水平来保护细胞免受氧化应激损伤^[17]。Fan 等^[18]在人参皂苷 Rb_1 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 用于胚胎大鼠心脏细胞 H9C2 的实验中发现, 人参皂苷 Rb_1 能显著降低叔丁基过氧化氢 (TBHP) 诱导的氧化应激反应, 呈剂量相关性降低乳酸脱氢酶 (LDH) 的分泌和细胞凋亡, 降低 Bax 的表达, 提高 Bcl-2 的表达, 通过调节凋亡相关蛋白的分泌来抑制 H9C2 的凋亡程度, 上调谷胱甘肽水平和谷胱甘肽还原酶的活性, 阻止 ROS 的产生, 其机制为人参皂苷 Rb_1 增强谷胱甘肽还原酶活性、抑制氧化应激反应诱导的心肌细胞凋亡。

2 抑制心肌肥大

Periostin 蛋白是一种分泌性可溶性细胞间基质蛋白, 能促进心肌细胞基质纤维化, 促进心肌细胞与成纤维细胞的黏附^[19]。转化生长因子- $\beta 1$ (TGF-

β_1)是一种强效促纤维化细胞因子,能促使 Periostin 蛋白表达,加重心肌纤维化进程,促使左心室增厚和心肌肥大^[20]。景雅婷等^[21]将人参皂苷 Rb₁ (35、70 mg/kg)用于手术缩窄主动脉诱导的心衰大鼠,发现人参皂苷 Rb₁能有效减轻大鼠偏瘫、水肿、反应迟缓、呼吸加快、尾部发绀等症状,抑制心肌 TGF- β_1 、Periostin 蛋白表达,其机制与人参皂苷 Rb₁抑制 TGF- β_1 信号通路以阻止心肌重构有关。

Smad 是 TGF- β_1 信号传导的下游蛋白,TGF- β_1 结合细胞表面的受体并磷酸化 Smad2、Smad3、Smad4 形成蛋白复合物,以调节细胞核中靶基因的表达^[22]。越来越多的证据表明,TGF- β_1 /Smad 信号通路参与了心脏纤维化进程,抑制 TGF- β_1 /Smad 和 ERK 通路,并激活 Akt 通路,有助于改善心脏功能,减轻心肌肥厚和纤维化,重新储存线粒体功能,增强 GLUT4 介导的葡萄糖摄取^[23]。Zheng 等^[24]将人参皂苷 Rb₁ (35、70 mg/kg)用于手术捆扎建立的心力衰竭大鼠,结果显示,人参皂苷 Rb₁能降低大鼠心率和 LVEDP,提高 LVSP、 $\pm dp/dt_{\max}$ 的水平,减轻炎性细胞浸润和心肌细胞排列不规则、肿胀、纤维化,降低左心室收缩和左心室质量/体重比,上调 ANF、 β -mhc 基因、ACE、ATI 受体的表达,抑制 TGF- β_1 、丝裂原活化蛋白激酶 1/2 (MEK1/2)磷酸化的水平,激活 Akt 通路,降低线粒体膜电位,提高 GLUT4 转运,其机制与人参皂苷 Rb₁阻止心肌肥厚、纤维化有关。

随着世界范围内老龄化人口的增加,“老龄化过程”被认为是心血管疾病发生和流行的最大危险因素之一,心脏在衰老过程中可发生心脏成纤维细胞增殖、间质纤维化和炎症反应等病理改变^[25]。核因子 κ B (NF- κ B)能促进纤维化相关蛋白、凋亡相关蛋白的表达,加重心肌细胞凋亡和炎症反应,从而加速心力衰竭的进程^[26]。Ke 等^[27]将人参皂苷 Rb₁ (10、20 mg/kg)用于老年小鼠,发现人参皂苷 Rb₁能显著提高左心室收缩末期内直径、心室腔径、左室容积、左室收缩末期容积,显著减轻衰老引起的心功能降低,抑制了 p53、p21Cip1 和 p16INK4a 的表达,降低 cleaved caspase-3 和 Bax/Bcl-2 比值的水平,抑制 TGF- β_1 和胶原蛋白的表达,抑制心肌纤维化进程,显著降低心肌细胞内白细胞介素 6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白的表达,抑制小鼠细胞核中 NF- κ B 的表达,其机制为人参皂苷 Rb₁通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制衰老引起的心肌

纤维化进程。

miR-155 主要由巨噬细胞分泌,能诱导加重炎症反应,还能通过剂量相关性促进血管紧张素 II (Ang-II) 的分泌以加重心脏肥大和心力衰竭^[28]。Wang 等^[29]将人参皂苷 Rb₁ (100 mg/kg)用于 AngII 诱导的心脏肥大大鼠,发现人参皂苷 Rb₁能降低 Ang II 诱导的体内心脏肥大、心脏炎症、全身炎症,抑制 Ang II 和去氧肾上腺素的促肥大作用,保护线粒体功能,降低丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 MEK1/2 的磷酸化,抑制炎症介质如 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的分泌,抑制巨噬细胞中促肥厚 miR-155 的表达,其机制为人参皂苷 Rb₁下调巨噬细胞中 miR-155 的表达发挥抗炎、抗肥大作用。

3 调节心肌钙离子浓度

钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 为多功能蛋白,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,调节缺血再灌注过程钙离子稳态,过量 CaMKII 的表达可促使细胞内钙离子水平显著升高,导致细胞内钙离子过载,导致心肌细胞死亡^[30]。CaMKII 过表达还与心律失常相关,可扰乱心肌细胞内钙稳态平衡,诱发心律失常^[31]。Zhou 等^[32]将人参皂苷 Rb₁ (10 mg/kg)用于手术建立的心肌缺血大鼠,结果显示,人参皂苷 Rb₁能显著降低心肌缺血大鼠肌酸激酶 (CK)、LDH 和 MDA 的水平,上调超氧化物歧化酶 (SOD) 水平,促使平均心室峰压、平均心室舒张压和 $\pm dp/dt_{\max}$ 的恢复,显著减轻心肌细胞缺血性损伤,还能降低心律失常的发生率,降低心动过速的持续时间和频率以及室性异位搏动的频率,下调 CaMKII、Ryanodine 受体 2 蛋白 (RyR2) 表达,显著降低钙荧光强度,其机制与人参皂苷 Rb₁通过下调 CaMKII 蛋白表达来保护缺血性心脏有关。

线粒体膜电位能维持线粒体正常的能量代谢和功能,心力衰竭可造成线粒体膜电位下降,导致线粒体钙离子过载,进一步加重心肌纤维化和心肌重构^[33]。孔宏亮等^[34]将人参皂苷 Rb₁ (70 mg/kg)用于阿霉素诱导的心衰大鼠模型的实验发现,人参皂苷 Rb₁能显著提高左室射血分数、左心室短轴缩短率,降低大鼠血清氨基末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 的水平,提高钙瞬变峰值、钙火花频率,提高心肌细胞肌质网钙离子荧光强度,促进心肌细胞线粒体对钙离子的摄取和释放,其机制与人参皂苷 Rb₁调控心肌细胞、线粒体、肌质网中钙离子的稳态有关。孔宏亮等^[35]将人参皂苷 Rb₁ (70 mg/kg)

用于阿霉素诱导的心衰大鼠模型的实验发现, 人参皂苷 Rb₁ 能显著提高左室射血分数, 降低 NT-proBNP 的水平, 提高线粒体膜电位, 降低线粒体肿胀度, 促进线粒体钙离子摄入蛋白 1、电压依赖性阴离子通道、线粒体钠钙交换体的表达, 抑制线粒体钙离子单向转运体的表达, 其机制与人参皂苷 Rb₁ 改善线粒体膜电位有关。

电压门控钠通道在心室肌细胞的兴奋性和传导中起着不可或缺的作用, 抑制 I_{Na} 可以增加触发 AP 的阈值, 减少瞬时去极化的发生, 降低心律失常的风险^[36]。I_{CaL} 是构成心室肌细胞平台的向内电流, 平台期的维持取决于向外电流和向内电流之间的平衡, 抑制 I_{CaL} 能促使钙通道的失活, 减少钙离子流入细胞, 对减轻心肌缺血缺氧损伤、心力衰竭具有重要作用^[37]。Liu 等^[38]将人参皂苷 Rb₁ (1、5、10、20 μmol/L) 用于兔心肌细胞的体外实验发现, 人参皂苷 Rb₁ 能以剂量相关性抑制 I_{Na} 的水平促使左心室肌细胞原始电流的恢复, 还能降低 I_{CaL} 的水平, 使其半失活电压恢复, 对心肌细胞 I_{K1}、I_K 未产生明显影响, 还能降低动作电位振幅、延迟后除极的水平, 调节舒张压[Ca²⁺]_i、δ[Ca²⁺]_i的水平, 显著改善室性心律失常的发生, 其机制为人参皂苷 Rb₁ 通过降低 I_{Na} 和 I_{CaL} 以发挥抗心律失常作用。

4 提高心肌抗缺血作用

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (Akt)/内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 信号通路参与心肌细胞凋亡, Akt 磷酸化后被激活, 能进一步促使 eNOS 激活, 调控 NO 的生成, 以减轻 NO 的生成, 能进一步改善线粒体功能, 降低线粒体凋亡因子的释放, 以提高心肌缺血性损伤^[39]。邓立军等^[40]将人参皂苷 Rb₁ (10、20 mg/kg) 用于异丙肾上腺素诱导的心肌缺血大鼠模型的实验发现, 人参皂苷 Rb₁ 能显著改善心肌细胞排列紊乱、间隙大等症状, 提高心肌血流量, 提高大鼠血清 NO、eNOS 的水平, 促进心肌组织 Akt 蛋白磷酸化、PI3K 蛋白表达, 其机制可能为人参皂苷 Rb₁ 通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路调控发挥抗心肌缺血的作用。臧安缘等^[41]研究表明, 人参皂苷 Rb₁ 可通过 Akt、糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β) 和线粒体通透性转换孔 2 等途径对缺血再灌注损伤和缺氧再氧合损伤具有保护作用。

5 调节心肌细胞的自噬功能

AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路是调控细胞

自噬的重要通路, 能协调细胞的代谢和分解, 改善缺氧心肌细胞的抗缺氧能力, 以减轻心肌细胞的过度自噬^[42]。宋丽杰等^[43]在人参皂苷 Rb₁ (200 μmol/L) 用于乳鼠的心肌细胞的体外实验发现, 人参皂苷 Rb₁ 能显著提高缺氧心肌细胞的存活率, 降低肌钙蛋白 I (cTnI) 的水平, 显著升高 AMPK 的活性, 显著降低 Atg4B、Atg95、Beclin1、Atg97、P62 的表达和 Lc3B II/Lc3B I 的水平, 其机制与人参皂苷 Rb₁ 通过激活 AMPK 通路抑制缺氧心肌细胞过度自噬有关。李洋等^[44]将人参皂苷 Rb₁ (1、5、10、20 μmol/L) 预处理离体大鼠心脏心肌细胞, 发现人参皂苷 Rb₁ 能显著提高心室舒张压和 ±dp/dt_{max} 的水平, 显著缩小心肌组织白色的梗死区域, 下调自噬相关蛋白 Beclin 1、LC3、p62 的表达, 其机制与人参皂苷 Rb₁ 改善自噬流减轻心肌缺血再灌注损伤有关。

心力衰竭是由多种内部和外部因素引起的, 心肌损伤或机械超负荷会激活交感神经系统, 并触发多种细胞因子的产生, 心肌中会出现信号转导通路的激活, 导致心脏代偿性肥大^[45]。细胞自噬通过多种信号通路调节, Rho 相关蛋白激酶 (ROCK)、PI3k/Akt 均参与心肌细胞自噬的调节^[46]。Yang 等^[47]研究了通过手术结扎建立慢性心力衰竭大鼠模型, 结果显示, 20 mg/kg 人参皂苷 Rb₁ 能提高左心室后壁厚度、左心室缩短分数和二尖瓣口径的水平, 降低左室舒张末内径的水平, 显著改善大鼠左心室收缩功能, 通过提高 β-肌球蛋白重链 (β-MHC) 的表达和降低 α-MHC 的表达以调节心肌收缩相关蛋白的表达, 通过促进 Bcl-2 表达和抑制 Bax、半胱天冬酶-3 的表达, 以抑制心肌细胞凋亡相关蛋白的表达, 通过降低 LC-3II/LC-3I、Atg5 和 Beclin-1 的表达以抑制细胞自噬, 其作用机制与人参皂苷 Rb₁ 通过调节 Rho/ROCK 和 PI3k/Akt 信号通路抑制心肌细胞自噬有关。

缺血性心肌高度依赖 AMPK 介导的线粒体有氧代谢来恢复能量平衡, 以维持细胞活力和收缩功能, 线粒体功能障碍被认为是细胞死亡的前兆, 促进线粒体自噬能消除受损的线粒体, 以便维持健康的线粒体网络, 对心肌功能发挥保护作用^[48]。Hu 等^[49]将人参皂苷 Rb₁ (6 mg/kg) 用于左前降冠状动脉结扎术建立的心肌缺血小鼠, 结果人参皂苷 Rb₁ 能显著降低 CRP、cTN-I 和 TNF-α 的水平, 减轻细胞坏死区域, 减轻心肌纤维化、胶原沉积, 改善心

肌超微结构,有助于改善小鼠的代谢水平,提高尿中腺苷、牛磺酸、 β -肌基丙酸(β -GPA)、L-异亮氨酸和肌醇的水平,上调FUNDCl、PINK1、Parkin、LC3II/LC3I的表达和下调p62的表达,促进心肌细胞中的p-AMPK α /AMPK α 的比值,提高线粒体中PINK1、Parkin和LC3的表达,有效促进线粒体自噬以减轻心肌细胞损伤,其机制为人参皂苷Rb₁通过AMPK α 途径激活线粒体自噬来发挥心脏的保护功能。

6 改善心肌脂肪酸 β 氧化功能

AMPK作为控制丙二酰辅酶A含量所必需的信号通路,能减少心脏中丙二酰辅酶A的产生,调节左旋肉碱稳态,心力衰竭中心肌脂肪酸 β 氧化功能受损,而AMPK可改善上述功能的受损,以减轻心力衰竭的心肌损伤^[50]。Kong等^[51]通过阿霉素诱导建立慢性心力衰竭大鼠模型,结果表明,人参皂苷Rb₁能显著提高大鼠左室射血分数的水平,提高磷酸肌酸(PCr)、三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、心肌游离肉碱的水平,降低左心室心肌ADP/ATP比值,抑制心脏丙二酰辅酶A的水平,提高Cpt1b、Cpt2 mRNA表达,改善中链酰基辅酶A脱氢酶、长链脂酰辅酶A合成酶活性,其机制为人参皂苷Rb₁通过激活AMPK途径调节衰竭心脏的心肌脂肪酸 β 氧化作用。

7 调控PI3K/Akt信号通路

miR-130b在心肌细胞损伤中发挥重要作用,能通过PTEN激活PI3K/Akt通路,对心肌细胞发挥保护作用,有助于抑制炎症反应,减轻心肌细胞的凋亡^[52]。Pi等^[53]将人参皂苷Rb₁(25、50、100、200 μ mol/L)用于阿霉素诱导的心肌细胞损伤大鼠模型,结果显示,人参皂苷Rb₁能有效降低H9C2细胞的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的水平,下调P53、Bax、caspase-3的表达,提高PCNA、Ki67、Bcl-2的表达,降低细胞凋亡率,促进PI3K、Akt蛋白的表达,降低PTEN的表达,其机制与人参皂苷Rb₁通过调控miR-130b的分泌以调控PTEN/PI3K/Akt信号通路抑制炎症反应和心肌细胞凋亡有关。朱志扬等^[54]将人参皂苷Rb₁(100 μ mol/L)用于脂多糖诱导的心肌细胞H9C2炎症反应模型的实验发现,人参皂苷Rb₁能显著抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 基因和蛋白的表达,显著减轻H9C2的炎症反应,其机制与人参皂苷Rb₁调控PI3K/Akt信号通路的激活以减轻炎症反应有关。

8 结语

心力衰竭是许多心脏疾病的终末期,影响着越来越多的人,因此寻找更好的治疗心力衰竭的药物对改善患者预后具有重要临床意义。人参皂苷Rb₁可通过多种作用机制对心力衰竭发挥防治作用,为临床心力衰竭的治疗带来了曙光。但目前人参皂苷Rb₁治疗心力衰竭尚停留于基础研究阶段,其对人体的疗效机制有待进一步验证,而且目前对人参皂苷Rb₁的成药性研究不足,其临床前相关研究尚未开展,同时人参皂苷Rb₁的安全性尚不十分清晰;以上的情况也为人参皂苷Rb₁的后续研究提供的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Groenewegen A, Rutten F H, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [2] Seferović P M, Vardas P, Jankowska E A, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6): 906-914.
- [3] Cops J, Haesen S, De Moor B, et al. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(3): 387-397.
- [4] Sánchez C, d'Ambrosio G, Maffessanti F, et al. Sensitivity analysis of ventricular activation and electrocardiogram in tailored models of heart-failure patients [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2018, 56(3): 491-504.
- [5] 邓建南, 李占全, 孔宏亮. 人参皂苷Rb₁对慢性心力衰竭作用机制研究简况 [J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(2): 97-99.
- [6] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(5): 494-510.
- [7] 冷雪, 张立德, 贾连群, 等. 人参皂苷Rb₁对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血影响的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(24): 104-108.
- [8] Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, et al. Caspase - 3: Structure, function, and biotechnological aspects [J]. *Biotechnol Appl Bioc*, 2022, 69(4): 1633-1645.
- [9] Wang Y Y, Chen Y H, Yang M, et al. Effects of ginsenoside Rb₁ on serum brain natriuretic peptide level and caspase-3 protein expression in cardiomyocytes of rats with chronic heart failure [J]. *Pharmacogn Mag*, 2021, 17(74): 282.

- [10] Al-Hayali M A, Sozer V, Durmus S, *et al.* Clinical value of circulating microribonucleic acids miR-1 and miR-21 in evaluating the diagnosis of acute heart failure in asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(5): 193.
- [11] Yang C, Li B, Liu Y X, *et al.* Ginsenoside Rb₁ protects cardiomyocytes from oxygen-glucose deprivation injuries by targeting microRNA-21 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3709-3716.
- [12] Sciarretta S, Forte M, Frati G, *et al.* New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2018, 122(3): 489-505.
- [13] Li C Y, Yang P, Jiang Y L, *et al.* Ginsenoside Rb₁ attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion injury through mTOR signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109913.
- [14] Liu W, Ru L, Su C, *et al.* Serum levels of inflammatory cytokines and expression of BCL2 and BAX mRNA in peripheral blood mononuclear cells and in patients with chronic heart failure [J]. *Med Sci Monitor*, 2019, 25: 2633.
- [15] 冷雪, 贾连群, 王莹, 等. 人参皂苷素 Rb₁ 预处理对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血心肌凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(1): 184-186.
- [16] van der Pol A, van Gilst W H, Voors A A, *et al.* Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [17] McKirnan M D, Ichikawa Y, Zhang Z, *et al.* Metabolomic analysis of serum and myocardium in compensated heart failure after myocardial infarction [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 212-223.
- [18] Fan H J, Tan Z B, Wu Y T, *et al.* The role of ginsenoside Rb₁, a potential natural glutathione reductase agonist, in preventing oxidative stress-induced apoptosis of H9C2 cells [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 258-266.
- [19] Nichols S, McGregor G, Al-Mohammad A, *et al.* The effect of protein and essential amino acid supplementation on muscle strength and performance in patients with chronic heart failure: A systematic review [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 1785-1801.
- [20] Huang A, Li H, Zeng C, *et al.* Endogenous CCN5 participates in angiotensin II/TGF-β1 networking of cardiac fibrosis in high angiotensin ii-induced hypertensive heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1235.
- [21] 景雅婷, 郑娴, 王凤荣. 人参皂苷对心衰大鼠 Periostin 蛋白及 TGF-β 信号通路影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 44-47.
- [22] Lu M, Qin Q, Yao J, *et al.* Induction of LOX by TGF - β1/Smad/AP - 1 signaling aggravates rat myocardial fibrosis and heart failure [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(11): 1729-1739.
- [23] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, *et al.* New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem-Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [24] Zheng X, Wang S, Zou X, *et al.* Ginsenoside Rb₁ improves cardiac function and remodeling in heart failure [J]. *Exp Anim Tokyo*, 2017, 66(3): 217-228.
- [25] Jones N R, Roalfe A K, Adoki I, *et al.* Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta - analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1306-1325.
- [26] Lin B, Zhao H, Li L, *et al.* Sirt1 improves heart failure through modulating the NF-κB p65/microRNA-155/ BDNF signaling cascade [J]. *Aging*, 2021, 13(10): 14482.
- [27] Ke S X, Liu D H, Wu L, *et al.* Ginsenoside Rb₁ ameliorates age-related myocardial dysfunction by regulating the NF-κB signaling pathway [J]. *Am J Chinse Med*, 2020, 48(06): 1369-1383.
- [28] Obradovic D, Rommel K P, Blazek S, *et al.* The potential role of plasma miR - 155 and miR - 206 as circulatory biomarkers in inflammatory cardiomyopathy [J]. *Eur Heart Fail*, 2021, 8(3): 1850-1860.
- [29] Wang S H, Cui Y M, Xiong M Q, *et al.* Dual activity of ginsenoside Rb₁ in hypertrophic cardiomyocytes and activated macrophages: Implications for the therapeutic intervention of cardiac hypertrophy [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1789.
- [30] Feng N, Anderson M E. CaMKII is a nodal signal for multiple programmed cell death pathways in heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 103: 102-109.
- [31] Beckendorf J, van den Hoogenhof M G, Backs J. Physiological and unappreciated roles of CaMKII in the heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 1-12.
- [32] Zhou W J, Li J L, Zhou Q M, *et al.* Ginsenoside Rb₁ pretreatment attenuates myocardial ischemia by reducing calcium/ calmodulin-dependent protein kinase II-mediated calcium release [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(3): 284.
- [33] Kumar V, Kumar T R S, Kartha C C. Mitochondrial membrane transporters and metabolic switch in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 255-267.
- [34] 孔宏亮, 赵雨婷, 蒋玉昆. 人参皂甙 Rb₁ 对心力衰竭大鼠心肌细胞钙调控的影响 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2021, 27(3): 356-360.
- [35] 孔宏亮, 赵雨婷, 蒋玉昆, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对心力衰竭大鼠线粒体膜电位的影响 [J]. *中国医药*, 2020, 15(9): 1351-1354.

- [36] Dong C, Wang Y, Ma A, *et al.* Life cycle of the cardiac voltage-gated sodium channel NaV1.5 [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 609733.
- [37] Grabowski M, Ozierański K, Balsam P, *et al.* The effect of sacubitril/valsartan on the occurrence of ventricular arrhythmia and the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Expert opinion of the Heart Rhythm and Heart Failure Sections of the Polish Cardiac Society [J]. *Kardiologia Pol*, 2019, 77(10): 987-993.
- [38] Liu Z P, Song L, Zhang P P, *et al.* Ginsenoside Rb₁ exerts antiarrhythmic effects by inhibiting I_{Na} and I_{CaL} in rabbit ventricular myocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1-11.
- [39] Ning W, Li S, Yang W, *et al.* Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the ANGPT1-mediated VEGF/PI3K/Akt/ eNOS pathway [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109812.
- [40] 邓立军, 吕育玲, 吴丹. 人参皂苷 Rb₁ 通过 AKT/GSK-3 β /NFAT 途径抑制硫化砷诱导的神经细胞 PC12 毒性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 667-673.
- [41] 臧安缘, 冷雪, 李其芳. PI3K/Akt/eNOS 信号通路调控人参皂苷素 Rb₁ 对急性心肌缺血大鼠心肌的作用 [J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 17-21.
- [42] Marino A, Hausenloy D J, Andreasson I, *et al.* AMP-activated protein kinase: A remarkable contributor to preserve a healthy heart against ROS injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 238-254.
- [43] 宋丽杰, 孔宏亮, 蒋玉昆, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过腺苷酸活化蛋白激酶通路改善乳鼠缺氧心肌细胞自噬能力分析 [J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1425-1429.
- [44] 李洋, 姜永良, 陆地, 等. 人参皂苷 Rb₁ 改善自噬流抗离体大鼠心脏心肌缺血再灌注损伤 [J]. 解剖学报, 2020, 51(2): 265-272.
- [45] Pena E, Brito J, El Alam S, *et al.* Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6421.
- [46] Santulli G. Cardioprotective effects of autophagy: Eat your heart out, heart failure! [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(443): eaau0462.
- [47] Yang T R, Miao Y B, Zhang T, *et al.* Ginsenoside Rb₁ inhibits autophagy through regulation of Rho/ROCK and PI3K/mTOR pathways in a pressure-overload heart failure rat model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(6): 830-838.
- [48] Marino A, Hausenloy D J, Andreasson I, *et al.* AMP-activated protein kinase: A remarkable contributor to preserve a healthy heart against ROS injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 238-254.
- [49] Hu J G, Zhang L, Fu F, *et al.* Cardioprotective effect of ginsenoside Rb₁ via regulating metabolomics profiling and AMP-activated protein kinase-dependent mitophagy [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2): 255-265.
- [50] Wang B, Nie J, Wu L, *et al.* AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [51] Kong H L, Hou A J, Liu N N, *et al.* The effects of ginsenoside Rb₁ on fatty acid β -oxidation, mediated by AMPK, in the failing heart [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(7): 731.
- [52] Liu Z D, Wang Q, Pan D Q, *et al.* MicroRNA-130b inhibits cerebral ischemia/reperfusion induced cell apoptosis via regulation of IRF1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12334-12341.
- [53] Pi Y L, Chen X Y, Zhang X Q, *et al.* Ginsenoside Rb₁ alleviates adr-induced h9c2 cell injury by regulating mir-130b [J]. *Acta Pol Pharm*, 2021, 78(6): 825-834.
- [54] 朱志扬, 葛然, 杨露露. 人参皂苷 Rb₁ 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路保护脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7): 823-826.

[责任编辑 解学星]