

## 三七皂苷 R<sub>1</sub> 改善心肌缺血的药理作用研究进展

顾民华, 张明\*

广东省中医院海南医院 心血管科, 海南 海口 570203

**摘要:** 心肌缺血是冠状动脉血流不足导致心肌供氧不足的病理状态, 但药物的疗效易受耐受性和不良反应影响。三七皂苷 R<sub>1</sub> 主要来源于五加科植物三七中的原人参二醇型三萜皂苷, 可通过减轻心肌炎性损伤, 减轻氧化应激损伤, 抑制心肌细胞凋亡, 调节脂质代谢, 延缓心肌重构, 促进心肌细胞增殖, 改善线粒体功能, 促进血管新生发挥抗心肌缺血作用。总结了三七皂苷 R<sub>1</sub> 改善心肌缺血的药理作用研究进展, 以期为三七皂苷 R<sub>1</sub> 的基础研究和新药开发提供参考。

**关键词:** 三七皂苷 R<sub>1</sub>; 心肌缺血; 心肌炎性损伤; 氧化应激; 细胞凋亡; 脂质代谢; 心肌重构; 细胞增殖; 线粒体功能; 血管新生

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)06-1791-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.042

## Research progress on pharmacological effects of notoginsenoside R<sub>1</sub> in improving myocardial ischemia

GU Minhua, ZHANG Ming

Cardiovascular Department of Cardiology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine Hainan Hospital, Haikou 570203, China

**Abstract:** Myocardial ischemia is a pathological condition caused by insufficient coronary blood flow leading to inadequate oxygen supply to the myocardium, but the efficacy of drugs is easily affected by tolerance and adverse reactions. Notoginsenoside R<sub>1</sub> primarily originates from the protopanaxadiol-type triterpenoid saponins in *Notoginseng Radix et Rhizoma*, a plant of the Araliaceae family. Notoginsenoside R<sub>1</sub> exerts anti-myocardial ischemic effects by alleviating myocardial inflammatory damage, reducing oxidative stress injury, inhibiting myocardial cell apoptosis, regulating lipid metabolism, delaying myocardial remodeling, promoting myocardial cell proliferation, improving mitochondrial function, and stimulating angiogenesis. Therefore, this article summarizes the pharmacological research progress of notoginsenoside R<sub>1</sub> in improving myocardial ischemia, aiming to provide references for its fundamental research and new drug development.

**Key words:** notoginsenoside R<sub>1</sub>; myocardial ischemia; myocardial inflammatory damage; oxidative stress; cell apoptosis; lipid metabolism; myocardial remodeling; cell proliferation; mitochondrial function; angiogenesis

心肌缺血是冠状动脉血流不足导致心肌供氧不足的病理状态, 是冠心病、动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等多种心血管疾病的重要病理基础, 同时可伴随心肌缺氧复氧、心肌缺血再灌注损伤, 临床上常表现为胸痛、胸闷、呼吸困难、心悸、乏力, 部分患者可伴随心律失常或晕厥, 可引发心

肌损伤、心功能下降, 长期可导致心力衰竭、猝死或严重心律失常, 显著增加患者致残和死亡风险<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示, 心肌缺血及其相关心血管事件在全球范围内的发病率持续升高, 尤其在老龄人群、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟人群中更常见<sup>[2]</sup>。心肌缺血的病理机制涉及冠状动脉粥样硬化

收稿日期: 2026-03-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160899); 海南省自然科学基金项目(824MS150)

作者简介: 顾民华(1980—), 女, 博士, 副主任中医师, 从事心肌缺血的病理机制及中医药防护研究。E-mail: gumh@hainmc.edu.cn

\*通信作者: 张明(1973—), 男, 主任医师, 本科, 从事心肌缺血的病理机制及中医药防护研究。E-mail: zhangmnn@163.com

形成、血管痉挛、血流动力学改变和炎症反应，伴随氧化应激增强、能量代谢失衡和心肌细胞凋亡<sup>[3]</sup>。心肌缺血的临床常用治疗药物包括硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、抗血小板药物、抗凝药物、调脂药物等，药物的疗效易受耐受性和不良反应影响，尚缺乏针对多通路心肌保护的高效综合治疗策略<sup>[4]</sup>。三七皂苷  $R_1$  主要来源于五加科植物三七中的原人参二醇型三萜皂苷，具有良好的水溶性。现代药理研究表明，三七皂苷  $R_1$  具有抗炎、抗氧化、抗血栓、改善能量代谢等作用，在脑缺血、心肌缺血等疾病具有一定保护作用，临床上可用于心脑血管疾病的辅助治疗<sup>[5]</sup>。三七皂苷  $R_1$  可通过减轻心肌炎性损伤，减轻氧化应激损伤，抑制心肌细胞凋亡，调节脂质代谢，延缓心肌重构，促进心肌细胞增殖，改善线粒体功能，促进血管新生发挥抗心肌缺血作用，因此本文总结了三七皂苷  $R_1$  改善心肌缺血的药理作用研究进展，以期对三七皂苷  $R_1$  的基础研究和新药开发提供参考。

## 1 减轻心肌炎性损伤

### 1.1 阻止核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的活化

NF- $\kappa$ B 作为炎症反应的核心转录开关，其在心肌缺血后的异常活化是驱动炎症级联反应的关键起始步骤<sup>[6]</sup>。Lei 等<sup>[7]</sup>使用 30、60 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ig 干预冠状动脉结扎致急性心肌缺血大鼠 20 d，发现三七皂苷  $R_1$  可通过阻止 NF- $\kappa$ B 的活化降低血清中白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的水平，抑制心肌缺血后的全身炎症反应。Sun 等<sup>[8]</sup>使用 2.5、5.0、10.0 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ig 干预冠状动脉结扎联合束缚应激诱导的心肌梗死大鼠 10 d，发现三七皂苷  $R_1$  可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达降低血清炎症介质水平，抑制炎症反应。吴颖等<sup>[9]</sup>使用 5.0、12.5、25.0 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ip 预防性给药干预脂多糖诱导的 C57BL/6J 小鼠急性心肌损伤 3 d，发现三七皂苷  $R_1$  可通过抑制核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 降解和 NF- $\kappa$ B p65 磷酸化阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路活化，减少心肌组织中促炎因子、黏附分子的表达以及炎症细胞的浸润，最终改善心脏收缩功能，发挥抗心肌炎症损伤的保护作用。

### 1.2 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活化

p38 MAPK 通路是介导细胞应激和炎症信号传导的关键分子，在心肌缺血损伤中被广泛激活，可加重心肌细胞的炎性损伤<sup>[10]</sup>。韩硕<sup>[11]</sup>使用 10、20、30 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ig 干预冠状动脉结扎致心肌

梗死小鼠 7 d，发现三七皂苷  $R_1$  可直接结合并抑制 p38 MAPK，进而抑制其下游活化转录因子 2 (ATF-2)，降低心肌组织和细胞中促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的水平，并调节花生四烯酸代谢，从而发挥抗炎作用，减轻心肌损伤，降低心脏破裂发生率。

### 1.3 调控巨噬细胞表型极化

梗死心肌局部微环境中，M1 与 M2 型巨噬细胞表型的动态平衡对组织修复、纤维化结局至关重要<sup>[12]</sup>。Li 等<sup>[13]</sup>使用 267 ng/kg 载有三七皂苷  $R_1$  的 CD11b 抗体靶向介孔二氧化硅纳米颗粒尾 iv 单次注射干预心肌梗死小鼠 4 周，发现三七皂苷  $R_1$  可通过增加梗死区 M2 型巨噬细胞 (Arg-1<sup>+</sup>, CD206<sup>+</sup>) 数量，减少 M1 型巨噬细胞 (CD86<sup>+</sup>) 数量，调节巨噬细胞表型极化，促进修复性免疫微环境。陈卓彬等<sup>[14]</sup>使用 25 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ip 干预冠状动脉结扎致急性心肌梗死小鼠 7 d，发现三七皂苷  $R_1$  可通过下调心肌组织 M1 型巨噬细胞标志物 IL-1 $\beta$ 、上调 M2 型标志物 Arg-1 的表达调节巨噬细胞向 M2 型极化，进而减少神经生长因子 (NGF) 的分泌，降低交感神经再生标志物 (TH、GAP43) 的表达和神经纤维密度，从而改善心脏交感神经重塑，降低心肌组织中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的 mRNA 和蛋白表达水平，发挥抗炎作用，并提高左室射血分数和左室缩短分数。

### 1.4 调控促炎/抗炎平衡

心肌缺血所致的免疫反应紊乱，往往表现为促炎信号过度激活和抗炎调节不足，从而推动炎症反应持续进展<sup>[15]</sup>。Li 等<sup>[13]</sup>使用 267 ng/kg 载有三七皂苷  $R_1$  的 CD11b 抗体靶向介孔二氧化硅纳米颗粒尾 iv 单次注射干预心肌梗死小鼠 4 周，发现三七皂苷  $R_1$  可降低心肌组织促炎因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平，并提高抗炎因子 IL-10 水平，调节梗死区的炎症反应。Liu 等<sup>[16]</sup>使用 50 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ip 干预高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠 12 周，发现三七皂苷  $R_1$  可降低血清和细胞上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  的水平，抑制动脉粥样硬化过程中的炎症反应。

## 2 减轻氧化应激损伤

### 2.1 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路

心肌缺血应激状态的产生与内源性抗氧化防御系统激活密切相关，Nrf2 是调控多种抗氧化酶转录的核心转录因子，其下游 HO-1 是重要的抗氧化效应分子，激活后可诱导多种抗氧化蛋白的表达，

从而维持心肌细胞氧化还原稳态<sup>[17]</sup>。郭伟伟等<sup>[18]</sup>使用 50、100、200 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预高脂饲料联合垂体后叶素诱导的冠心病大鼠模型 4 周,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路提高心肌组织 p-AMPK、Nrf2、HO-1 蛋白表达,同时提高血清超氧化歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平,降低丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,从而减轻氧化应激损伤。Liu 等<sup>[16]</sup>使用 50 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ip 干预高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠 12 周,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可促进 Nrf2 核转位,降低血清和细胞中的 MDA、活性氧(ROS)水平,提高 SOD、GSH 活性,减轻动脉粥样硬化过程中的氧化损伤。

## 2.2 增强抗氧化酶活性

心肌缺血状态下 ROS 过度生成,并伴随抗氧化酶系统功能下降,导致氧化-抗氧化失衡,加重细胞结构和功能损伤<sup>[19]</sup>。Sun 等<sup>[8]</sup>使用 2.5、5.0、10.0 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预冠状动脉结扎联合束缚应激诱导的心肌梗死大鼠 10 d,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可抑制 NADPH 氧化酶(NOX)亚型,提高血清抗氧化剂水平,降低 MDA 水平,减轻氧化应激损伤。万强等<sup>[20]</sup>使用 25、50、100 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 预处理 24 h 干预 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤的新生乳鼠原代心肌细胞模型 4 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路降低细胞内脂质过氧化产物 MDA 含量,提高抗氧化酶 SOD 活性,减轻氧化应激损伤。周伟等<sup>[21]</sup>使用 20、40 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 预处理 5 d,干预 SD 大鼠心肌缺血再灌注模型,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可提高心肌组织 SOD 活性,降低 MDA 含量,减轻氧化应激损伤。

## 3 抑制心肌细胞凋亡

### 3.1 抑制 MAPK 信号通路活性

心肌缺血时 MAPK 家族(如 p38、JNK)被上游应激信号激活,通过磷酸化转录因子调控凋亡相关蛋白的表达导致心肌的细胞凋亡<sup>[22]</sup>。韩硕<sup>[11]</sup>使用 10、20、30 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 干预 H9c2 细胞氧糖剥夺模型 24 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可直接结合并抑制 p38 MAPK,进而抑制其下游转录因子 ATF-2,下调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)、裂解的半胱天冬酶-3(cleaved Caspase-3)、cleaved Caspase-9 的表达,上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)的表达,减少心肌组织和细胞凋亡,从而减轻心肌损伤,降低心脏破裂发生率。万强等<sup>[20]</sup>使用

25、50、100 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 预处理 24 h 干预 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤的新生乳鼠原代心肌细胞模型 4 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可抑制 JNK 信号通路的激活(降低 p-JNK 蛋白表达),下调促凋亡蛋白 Bax 表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,从而降低心肌细胞凋亡率,提高细胞活力。Zeng 等<sup>[23]</sup>使用 25 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ip 干预心肌缺血再灌注小鼠 7 d,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过抑制转化生长因子激酶 1(TAK1)的激活抑制其下游 JNK 和 p38 信号通路的磷酸化,减少心肌细胞凋亡,从而减轻心肌损伤、缩小梗死面积,并改善心脏功能。

### 3.2 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 是经典的细胞存活通路,其活化可磷酸化多种凋亡相关底物,从而稳定线粒体膜、抑制凋亡级联反应,对抗缺血诱导的心肌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。胡婷<sup>[25]</sup>使用 20 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ip 干预冠状动脉结扎致心肌缺血再灌注大鼠模型 30 min,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路稳定线粒体膜电位、抑制线粒体膜通透性转换孔开放,减少线粒体凋亡因子释放,进而下调促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,从而抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌组织病理损伤和超微结构损伤,改善心功能,缩小梗死面积,降低血清心肌损伤标志物水平。周伟等<sup>[21]</sup>使用 20、40 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 预处理 5 d 干预 SD 大鼠心肌缺血再灌注模型,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而抑制心肌细胞凋亡,减小心肌梗死面积,降低血清心肌损伤标志物水平,发挥心肌保护作用。Li 等<sup>[13]</sup>使用 267 ng/kg 载有三七皂苷 R<sub>1</sub> 的 CD11b 抗体靶向介孔二氧化硅纳米颗粒尾 iv 单次注射干预心肌梗死小鼠 4 周,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过激活 PI3K/Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 信号通路减少心肌组织和心肌细胞凋亡,从而减轻心肌损伤、改善心脏功能。

### 3.3 激活 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路

JAK2/STAT3 信号通路是心肌缺血保护的重要内源性机制之一,其激活后转入细胞核调控抗凋亡基因转录,阻止心肌细胞凋亡进程<sup>[26]</sup>。Xu 等<sup>[27]</sup>使用 20、40 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预冠状动脉结扎

致心肌梗死大鼠 4 周,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路抑制 Caspase-3 和 Bax 表达,促进 Bcl-2 表达,从而减少心肌细胞凋亡,减轻心肌梗死面积,降低血浆 B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平,缓解心肌梗死。

### 3.4 调控凋亡蛋白

Bcl-2 家族的促凋亡与抗凋亡蛋白的动态平衡是决定心肌细胞在缺血应激下存活或凋亡的核心分子开关<sup>[28]</sup>。邓海英等<sup>[29]</sup>使用 5、10 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预垂体后叶素诱导的急性心肌缺血大鼠 7 d,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过上调心肌组织 Bcl-2 蛋白表达、下调 Bax 蛋白表达抑制心肌细胞凋亡,从而降低心电图 ST 段抬高值、减少血浆心肌酶水平和心肌缺血面积,减轻心肌组织病理损伤。

### 3.5 抑制肝素结合表皮生长因子的表达

肝素结合表皮生长因子是参与心肌缺血后病理重塑的重要分子,其异常高表达会促进心肌细胞的凋亡和损伤<sup>[30]</sup>。Jin 等<sup>[31]</sup>使用 20 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 干预大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧 24 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可上调 miR-132 的表达,进而抑制 miR-132 的直接靶基因肝素结合表皮生长因子的表达,从而减轻细胞损伤、降低 LDH 和 MDA 水平、减少细胞凋亡。

## 4 调节心肌脂质代谢

缺血心肌能量代谢发生重编程,游离脂肪酸的摄取、氧化与酯化之间的平衡被打破,异常堆积的脂质及其代谢中间产物可进一步损伤心肌细胞<sup>[32]</sup>。Lei 等<sup>[7]</sup>使用 30、60 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预冠状动脉结扎致急性心肌缺血大鼠 20 d,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可增强 Akt 与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 蛋白之间的结合亲和力,稳定并激活 Akt/mTOR 信号通路,进而上调心肌 ACADVL、CD36 表达,下调肉碱棕榈酰转移酶 2 (CPT2)、环氧化酶 2 (COX-2) 表达,降低血清游离脂肪酸水平,从而改善缺血心肌的脂质代谢紊乱。

## 5 延缓心肌重构

心肌缺血或心肌梗死后,神经体液系统 (如交感肾上腺素能系统) 可持续激活,β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体的脱敏和降解加速,可促进心肌肥厚和纤维化进程<sup>[33]</sup>。Chen 等<sup>[34]</sup>使用 3、10、30 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预冠状动脉结扎致慢性心衰小鼠 4 周,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可直接结合并稳定 E3 泛素连接酶

MDM2,上调 MDM2 和 β-arrestin2 的表达,但同时抑制 β-arrestin2 与 MDM2 的相互作用,从而减少 β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体的泛素化降解,提高 β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体蛋白水平,最终改善心脏功能、减轻心肌损伤和重构。

## 6 促进心肌细胞增殖

缺血导致的心肌细胞丢失难以通过内源性再生弥补,因此激活残存心肌细胞的增殖潜能成为修复心肌的关键方向<sup>[35]</sup>。Xu 等<sup>[27]</sup>使用 20、40 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 处理大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧模型 24 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可激活 JAK2/STAT3 信号通路,促进心肌细胞增殖,恢复心肌细胞的活力。李光等<sup>[36]</sup>使用 25 mg/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 预处理 24 h 干预大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可提高细胞指数值,促进缺氧复氧损伤后 H9c2 心肌细胞的增殖,其作用不存在时间相关性。

## 7 改善线粒体功能

### 7.1 促进线粒体生物合成

线粒体通过生物合成维持自身数量和功能稳定,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α (PGC-1α) 是这一过程的核心转录调控因子,心肌缺血时,线粒体生物合成受抑制,导致功能储备下降和能量代谢障碍<sup>[37]</sup>。Xu 等<sup>[38]</sup>使用 25 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 干预缺氧复氧诱导的大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧 2 h,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可改善线粒体超微结构,抑制线粒体通透性转换孔持续性开放,稳定线粒体膜电位,提升呼吸链复合物 I-V 活性,降低线粒体 ROS 水平,并增加 ATP 生成,上调关键转录调控因子 PGC-1α、Nrf1 和 Nrf2 的蛋白表达,促进线粒体生物合成,调节线粒体融合与分裂的平衡,有效保护线粒体功能,减轻缺氧复氧引起的心肌细胞损伤。王飘<sup>[39]</sup>使用 25 μmol/L 三七皂苷 R<sub>1</sub> 预处理 2 h 干预大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧模型,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可通过上调关键转录调控因子 PGC-1α、Nrf1 和 Nrf2 的蛋白表达促进线粒体生物合成。

### 7.2 调控线粒体自噬

线粒体自噬是选择性清除损伤线粒体的质量控制机制,PINK1-Parkin 通路是其主要执行途径。缺血再灌注过程中,自噬水平过低或过度活化均会破坏线粒体稳态<sup>[40]</sup>。Sun 等<sup>[8]</sup>使用 2.5、5.0、10.0 mg/kg 三七皂苷 R<sub>1</sub> ig 干预冠状动脉结扎联合束缚应激诱导的心肌梗死大鼠 10 d,发现三七皂苷 R<sub>1</sub> 可

通过上调 PINK1-Parkin 相关线粒体质量控制基因的 mRNA 表达促进线粒体自噬。熊晓满等<sup>[41]</sup>使用 100、200、300  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $R_1$  干预缺氧复氧处理的 AC16 人心肌细胞 24 h, 发现三七皂苷  $R_1$  可下调 PINK1/Parkin 信号通路关键蛋白 (Pink1, Parkin) 和自噬体标记蛋白 LC3II 的表达, 同时升高自噬底物蛋白 P62 的表达, 抑制过度线粒体自噬, 提高线粒体膜电位、改善线粒体超微结构 (减轻肿胀、内嵴紊乱), 保护线粒体功能, 从而提高细胞活力。王飘<sup>[39]</sup>使用 25  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $R_1$  预处理 2 h 干预大鼠 H9c2 心肌细胞缺氧复氧模型, 发现三七皂苷  $R_1$  可降低线粒体自噬荧光强度, 并下调 Pink1、Parkin、BNIP3 等自噬相关蛋白的表达, 抑制缺氧复氧诱导的过度线粒体自噬。

## 8 促进血管新生

心肌缺血后, 梗死区和边缘带血供严重不足, 侧支循环的建立和新生血管的形成是改善组织灌注的关键, 血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 是调控这一过程的主要促血管生成因子<sup>[42]</sup>。Cai 等<sup>[43]</sup>使用 0.1  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $R_1$  预处理新生大鼠骨髓间充质干细胞 24 h 后移植治疗心肌梗死大鼠 24 h, 发现三七皂苷  $R_1$  预处理可通过激活 PI3K/Akt/叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 信号通路, 增强骨髓间充质干细胞分泌血管内皮生长因子 (VEGF)、干细胞因子、bFGF 等因子的旁分泌功能, 从而提高梗死心肌组织中胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、基质细胞衍生因子 1 (SDF-1)、VEGF 水平, 促进血管新生, 增加梗死区的血管密度。Li 等<sup>[13]</sup>使用 100  $\mu\text{mol/L}$  三七皂苷  $R_1$  干预  $\text{H}_2\text{O}_2$  损伤的 H9C2 细胞 24 h, 发现三七皂苷  $R_1$  可提高心肌组织和细胞中 VEGF、bFGF 等促血管生成因子水平, 增加梗死区 CD31 阳性血管数量, 促进心肌血管新生。于俊民等<sup>[44]</sup>使用 2.5 mg/kg 三七皂苷  $R_1$  ip 干预冠状动脉结扎致心肌梗死大鼠 4 周, 发现三七皂苷  $R_1$  可上调缺血心肌组织中 VEGF、bFGF 的蛋白表达水平, 促进血管新生, 增加梗死心肌区域的微血管数和微血管密度。

## 9 结语

三七皂苷  $R_1$  可通过减轻炎症反应, 缓解氧化应激, 减少心肌细胞凋亡, 调节脂质代谢, 延缓心肌重构, 促进心肌细胞增殖, 改善线粒体功能, 促进血管新生多靶点、多通路发挥抗心肌缺血作用。现有研究仍存在明显不足。一是绝大多数证据来自动

物或细胞实验, 患者的临床研究几乎空白, 缺乏人体药效和安全性数据。二是不同研究采用的给药剂量、途径和干预时间差异较大, 缺乏统一的方案或标准。三是部分机制存在矛盾, 如线粒体自噬有的报道促进、有的报道抑制, 可能与模型或时相不同有关, 需要进一步探索。未来需要优化三七皂苷  $R_1$  剂型 (如纳米制剂), 以提高其生物利用度和靶向性; 开展规范的临床前安全性评价, 并设计严谨的临床试验, 评估三七皂苷  $R_1$  在心肌缺血患者中的辅助治疗潜力。利用多组学技术, 从整体层面揭示三七皂苷  $R_1$  作用的靶点和信号网络。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease [J]. *Med*, 2024, 5(1): 10-31.
- [2] Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 206.
- [3] Liu Y, Li L, Wang Z, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury; Molecular mechanisms and prevention [J]. *Microvasc Res*, 2023, 149: 104565.
- [4] Zhang S, Yan F, Luan F, et al. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155649.
- [5] 王汉隆, 孙洋, 刘莎莎, 等. 三七皂苷  $R_1$  药理作用机制与神经保护作用研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(11): 2020-2025.
- [6] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6): 357-366.
- [7] Lei W, Yan Y, Ma Y, et al. Notoginsenoside  $R_1$  regulates ischemic myocardial lipid metabolism by activating the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905092.
- [8] Sun P, Han C Y, Sun Q, et al. Cardioprotective effects of notoginsenoside  $R_1$  on myocardial remodeling and cardiac function in restraint stress-induced MI in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026, 399(6): 9163-9187.
- [9] 吴颖, 孙冰, 肖静, 等. 三七皂苷  $R_1$  对 LPS 诱导的小鼠心肌损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(2): 179-184.
- [10] Chen Q, Li Y, Bie B, et al. P38 MAPK activated ADAM17 mediates ACE2 shedding and promotes cardiac remodeling

- and heart failure after myocardial infarction [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 73.
- [11] 韩硕. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过代谢调控 p38 MAPK 信号通路对心肌梗死小鼠心脏破裂的保护作用及机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [12] Kang S, Wang B, Xie Y, *et al.* The role of M1 and M2 myocardial macrophages in promoting proliferation and healing via activating epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2666.
- [13] 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.
- [14] 陈卓彬, 吴丰华, 尤行宏, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对急性心肌梗死后心脏神经重塑的影响及机制 [J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(6): 5-9.
- [15] Dong J, Li Z, Fu C, *et al.* Cardiosplenic axis-targeted immunomodulatory liposome for myocardial ischemia-reperfusion injury treatment [J]. *J Control Release*, 2025, 383: 113799.
- [16] Liu X, Xu Y, Cheng S, *et al.* Geniposide combined with notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates inflammation and apoptosis in atherosclerosis via the AMPK/mTOR/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 687394.
- [17] Liu C, Xu X, He X, *et al.* Activation of the Nrf-2/HO-1 signalling axis can alleviate metabolic syndrome in cardiovascular disease [J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2284890.
- [18] 郭伟伟, 张晓鹏, 李霞, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 调控 AMPK/Nrf-2/HO-1 信号通路缓解冠心病大鼠心肌损伤的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 36-41.
- [19] Zhao B, Peng J, Chen C, *et al.* Innovative engineering of superoxide dismutase for enhanced cardioprotective biocatalysis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 286: 137656.
- [20] 万强, 潘芸芸, 贾钰华, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 抑制 JNK 通路减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导心肌细胞损伤的作用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2061-2064.
- [21] 周伟, 刘志刚. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及相关机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2589-2592.
- [22] Liu Z, Chen H, Song Y, *et al.* Inhibition of Sat1 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through regulation of ferroptosis via MAPK/ERK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1476718.
- [23] Zeng J J, Shi H Q, Ren F F, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in mice via suppressing TAK1-JNK/p38 signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1366-1379.
- [24] Deng R, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [25] 胡婷. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过调控 PI3K/Akt 通路抑制线粒体途径凋亡对抗心肌缺血再灌注损伤的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [26] Mahdiani S, Omidkhoda N, Rezaee R, *et al.* Induction of JAK2/STAT3 pathway contributes to protective effects of different therapeutics against myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113751.
- [27] Xu H, Zhang X W, Shi Y F, *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.
- [28] Hu N, Sun M, Lv N, *et al.* ROS-suppression nanoplatfrom combined activation of STAT3/Bcl-2 pathway for preventing myocardial infarction in mice [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(10): 12188-12201.
- [29] 邓海英, 赖为国. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对急性心肌缺血大鼠模型的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 265-268.
- [30] Wang J F, Jan J S, Hu J J. Heparin-based growth factor delivery platforms: A review [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(9): 1145.
- [31] 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): 29-38.
- [32] Tian H, Zhao X, Zhang Y, *et al.* Abnormalities of glucose and lipid metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114827.
- [33] van Weperen V Y H, Hoang J D, Jani N R, *et al.* Circulating noradrenaline leads to release of neuropeptide Y from cardiac sympathetic nerve terminals via activation of  $\beta$ -adrenergic receptors [J]. *J Physiol*, 2025, 603(7): 1911-1921.
- [34] Chen Q, Huang Z W, Chen J, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates ischemic heart failure by modulating MDM2/ $\beta$ arrestin2-mediated  $\beta$ 2-adrenergic receptor ubiquitination [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117004.
- [35] Wang T, Wang X, Ren W, *et al.* Cardiomyocyte proliferation: Advances and insights in macrophage-targeted therapy for myocardial injury [J]. *Genes Dis*, 2025, 12(3): 101332.
- [36] 李光, 吴堃, 李宜航, 等. 基于实时阻抗细胞分析技术评价 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤模型及三七皂苷 R<sub>1</sub> 的干预作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 436-440.
- [37] Zuo Y, Wang J, Gong Z, *et al.* Hydrogen protects

- mitochondrial function by increasing the expression of PGC-1 $\alpha$  and ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(22): e70236.
- [38] Xu Y B, Wang P, Hu T, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> attenuates H/R injury in H9c2 cells by maintaining mitochondrial homeostasis [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(1): 44.
- [39] 王飘. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过维持线粒体稳态机制减轻 H9c2 细胞缺氧/复氧损伤 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [40] Zhao X, Wang Z, Wang L, *et al.* The PINK1/Parkin signaling pathway-mediated mitophagy: A forgotten protagonist in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209: 107466.
- [41] 熊晓满, 吴欢, 卢尚林, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 通过 Pink1/Parkin 途径调控缺氧/复氧后人心肌细胞线粒体自噬的作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2026, 13(1): 53-59.
- [42] He J, Zhang Q, Xia X, *et al.* *Lagopsis supina* ameliorates myocardial ischemia injury by regulating angiogenesis, thrombosis, inflammation, and energy metabolism through VEGF, ROS and HMGB1 signaling pathways in rats [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155050.
- [43] Cai H, Han X J, Luo Z R, *et al.* Pretreatment with notoginsenoside R<sub>1</sub> enhances the efficacy of neonatal rat mesenchymal stem cell transplantation in model of myocardial infarction through regulating PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 419.
- [44] 于俊民, 鞠礼, 王慧冬, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 对大鼠缺血心肌 VEGF、bFGF 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(30): 5845-5848.

【责任编辑 解学星】