葛根素治疗心血管疾病的药理作用研究进展

路慧敏[1]，周　纬[2*]

1. 贵州医科大学 临床医学院，贵州 贵阳　550004
2. 贵州医科大学附属医院 心血管内科，贵州 贵阳　550004

摘　要：近年来，我国心血管疾病的患病人数持续攀升，目前临床常用的治疗药物存在部分患者不耐受、长期用药不良反应明显等问题。葛根素是从野葛中提取的异黄酮类活性成分，可通过减轻氧化应激和炎性损伤、抗心律失常、抗心肌纤维化、减轻心肌程序性死亡、调节脂质代谢、改善线粒体功能保护心血管。总结了葛根素治疗心血管疾病的药理作用研究进展，为葛根素的研究和临床应用提供参考。

关键词：葛根素；心血管疾病；氧化应激；炎性损伤；心律失常；心肌纤维化；心肌程序性死亡；脂质代谢；线粒体功能

中图分类号：R285.5；R972　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 3029 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.043

Research progress on pharmacological effects of puerarin in treatment of cardiovascular diseases

LU Huimin[1], ZHOU Wei[2]

1. Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China
2. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract: In recent years, the number of patients with cardiovascular diseases in China has continued to rise. Currently, there are some patients who are intolerant to commonly used therapeutic drugs in clinical practice, and there are obvious long-term adverse reactions to medication. Puerarin is flavonoid active ingredient from *Pueraria lobate* (Willd.) Ohwi. Puerarin can protect the cardiovascular system by reducing oxidative stress and inflammatory damage, anti-arrhythmic effects, anti-myocardial fibrosis, alleviating programmed cardiac death, regulating lipid metabolism, and improving mitochondrial function. This article summarizes the pharmacological research progress of puerarin in treatment of cardiovascular diseases, providing reference for the research and clinical application of puerarin.

Key words: puerarin; cardiovascular disease; oxidative stress; inflammatory damage; arrhythmia; myocardial fibrosis; programmed cardiac death; lipid metabolism; mitochondrial function

近年来，我国心血管疾病的患病人数持续攀升，涵盖高血压、冠心病、心肌梗死、心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化、心肌炎等多种类型，这类疾病的病理进程往往涉及氧化应激损伤、炎症反应、心肌电生理紊乱、心肌纤维化、心肌程序性死亡、脂质代谢紊乱、线粒体功能异常等多个病理环节，严重威胁患者的健康和生命[1]。目前临床常用的治疗药物包括美托洛尔、依那普利、氯沙坦、阿托伐他汀、阿司匹林、硝酸甘油等，可在一定程度上缓解病情，但仍存在部分患者不耐受、长期用药不良反应明显等问题，亟需新的治疗药物和干预手段[2]。葛根素是从野葛中提取的异黄酮类活性成分，具有神经保护、糖脂代谢调节、免疫调节等多种活性，临床常用于 2 型糖尿病、脑梗死、心血管疾病的辅助干预[3]。葛根素可通过减轻氧化应激和炎性损伤、抗心律失常、抗心肌纤维化、减轻心肌程序性死亡、调节脂质代谢、改善线粒体功能保护心血管。因此，本文总结了葛根素治疗心血管疾病的药理作用研究进展，为葛根素的研究和临床应用提供参考。

收稿日期：2026-05-28

作者简介：路慧敏（1998—），女，硕士研究生，研究方向为电生理。E-mail: 15761425292@qq.com

***通信作者：**周　纬（1982—），男，副主任医师，博士，研究方向为电生理。E-mail: 18608516303@qq.com

1 减轻氧化应激损伤

1.1 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

在心肌氧化损伤、肥厚等病理过程中，Nrf2/HO-1 通路激活不足会削弱细胞抗氧化防御能力[4]。Zheng 等[5]使用 100 μmol/L 葛根素预处理 H_2O_2 诱导的 H9c2 心肌细胞 2 h，发现葛根素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路促进 Nrf2 核转位、上调 HO-1 表达，改善线粒体膜电位和超微结构，减轻心肌细胞氧化应激损伤。Jiang 等[6]使用 1 μmol/L 葛根素预处理干预同型半胱氨酸（Hcy）诱导的 H9c2 心肌细胞损伤模型 2 h，发现葛根素可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）/Nrf2/HO-1 信号通路上调 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达，提高超氧化歧化酶（SOD）活性，降低活性氧（ROS）和丙二醛（MDA）水平，减轻细胞氧化应激损伤。刘衍冬等[7]使用 100 mg/kg 葛根素 ig 干预腹主动脉缩窄诱导的心肌肥厚 SD 大鼠 25 d，发现葛根素可通过促进 Nrf2 核转位、上调 HO-1 蛋白表达激活 Nrf2/抗氧化反应元件/HO-1 信号通路，改善线粒体膜电位，发挥抗氧化作用，改善心脏收缩功能。Hu 等[8]使用 20、40、80 μmol/L 葛根素预处理氧化型低密度脂蛋白诱导的人血管平滑肌细胞 24 h，发现葛根素可通过提高细胞内 SOD 活性降低 MDA 含量，减轻心肌氧化应激损伤。

1.2 下调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶活性

高血压病理状态下 NADPH 氧化酶的异常活化是中枢、血管局部氧化还原失衡的重要诱因[9]。Gao 等[10]通过 70 mg/kg 葛根素微型渗透泵双侧脑室旁核慢性输注干预 8%高盐饮食诱导的高血压前期 Dahl 盐敏感大鼠 6 周，发现葛根素可抑制下丘脑室旁核中 NADPH 氧化酶，减少 ROS 生成，并提高 *SOD* 基因表达，改善中枢氧化还原失衡，参与其降压机制。李晓洁等[11]使用 100 mg/kg 葛根素注射液 ip 预处理血管紧张素 II 诱导高血压 SD 大鼠 10 d，发现葛根素可下调主动脉组织中 NADPH 氧化酶亚基 gp91phox 和 p22phox 的蛋白表达，抑制氧化应激反应，上调主动脉磷酸化内皮型一氧化氮合酶蛋白的表达，改善血管的内皮依赖性舒张功能。

2 减轻炎性损伤

2.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子-κB（TLR4/NF-κB 信号通路活化

TLR4/NF-κB 通路的过度激活是炎症级联放大的核心驱动，参与高血压、心力衰竭、心肌梗死等多种心血管炎性病变的发生、发展[12]。Ni 等[13]使用 5 μg/mL 葛根素预处理脂多糖诱导原代大鼠心脏成纤维细胞 3 h，发现葛根素可下调聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1（PARP-1）表达，减少高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）的释放，进而抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的激活，降低炎症因子 TNF-α、白细胞介素（IL）-6 以及纤维化标志物α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）、胶原蛋白-1 和胶原蛋白-3 的表达，减轻脂多糖诱导的细胞炎症和纤维化反应。Gao 等[10]通过 70 mg/kg 葛根素微型渗透泵双侧脑室旁核慢性输注干预 8%高盐饮食诱导的高血压前期 Dahl 盐敏感大鼠 6 周，发现葛根素可抑制下丘脑室旁核中的 TLR4/髓分化因子 88（MyD88）/NF-κB 信号通路和 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体激活，降低促炎细胞因子 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 的基因表达，减少血浆去甲肾上腺素释放，降低平均动脉压和心率。杨丽萍等[14]使用 40 mg/kg 葛根素尾 iv 干预异丙肾上腺素诱导的心力衰竭 SD 大鼠 15 d，发现葛根素可抑制心肌组织中 TLR4/NF-κB 信号通路的激活，减少巨噬细胞活化和促炎因子（IL-6、IL-1β、TNF-α）的释放，减轻心肌组织炎症细胞浸润和细胞凋亡，最终改善心脏收缩功能。黄宏伟等[15]使用 120 mg/kg 葛根素 ip 干预结扎左冠状动脉前降支建立的心肌梗死 SD 大鼠 7 d，发现葛根素可抑制心肌组织中 NF-κB 信号通路的激活，降低血清中促炎因子 TNF-α 和 IL-1β 的含量，发挥抗炎作用。

2.2 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路活化

p38 MAPK 磷酸化激活可直接调控促炎因子转录表达，参与血管、心肌炎性损伤过程[16]。Hu 等[8]使用 20、40、80 μmol/L 葛根素预处理氧化型低密度脂蛋白诱导的人血管平滑肌细胞 24 h，发现葛根素可抑制 p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）信号通路的磷酸化激活，下调促炎细胞因子 *IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达，发挥抗炎作用。Tian 等[17]使用 0.1 mmol/L 葛根素干预高糖高脂诱导的 H9c2 心肌细胞损伤 24 h，发现葛根素可上调 CAV3 蛋白表达，抑制 NF-κB 和 p38 MAPK 信号通路的磷酸化激活，并减少炎症因子 IL-6 的释放，发挥抗炎作用。

2.3 抑制巨噬细胞 M1 型极化

在自身免疫性心肌炎的病理进程中，巨噬细胞的促炎 M1 型极化是介导心肌局部炎症损伤的关键

环节[18]。贾锡辉[19]使用 75 mg/kg 葛根素 ig 干预实验性自身免疫性心肌炎小鼠 13 d，发现葛根素可抑制脾脏和心脏组织中巨噬细胞向 M1 型极化，调节脾脏淋巴细胞亚群比例（降低 Th1，升高 Treg），并抑制心脏组织 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 1（JAK2/STAT1）信号通路活化和下游炎症因子 TNF-α、γ-干扰素（IFN-γ）表达，减少心肌细胞凋亡，改善心脏功能。

2.4　激活抗炎通路

除抑制促炎信号外，激活内源性抗炎通路也是缓解病毒性心肌炎炎性损伤的重要干预方向[20]。杨凯等[21]使用 1 mg/kg 葛根素于造模前 ip 预处理 CVB3 病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠 1 周，发现葛根素可激活胱硫醚-γ-裂解酶/硫化氢通路和 IL-10/STAT3 抗炎通路，并抑制 PI3K/Akt/NF-κB 通路，有效降低血清促炎因子和心肌损伤标志物水平，改善心脏功能和结构，发挥抗病毒性心肌炎作用。

3　抗心律失常

3.1　调节钾离子通道

钾离子通道是调控心肌电活动、血管张力的关键靶点，其功能异常会直接诱发心律失常和血压异常[22]。Xu 等[23]使用 0.01～200.00 mmol/L 葛根素干预离体大鼠心室肌细胞 24 h，发现葛根素可直接抑制 Kv7.1 和 IKs 钾通道（不依赖于 PKA 通路），延长动作电位时程，还可抑制内向整流钾通道 Kir2.1 和 Kir2.3，发挥抗心律失常作用机制。吴昀等[24]使用 40、80、120 mg/kg 葛根素注射液 ip 干预自发性高血压大鼠 8 周，发现葛根素可通过内皮依赖性途径和非内皮依赖性途径开放血管平滑肌细胞上的钾离子通道，包括 Kca、KATP 和 Kv 通道，降低血压，并减轻血管壁增厚，改善血管结构和功能。

3.2　提高 Na^+，K^+-ATP 酶的活性

心肌缺血再灌注损伤中，Na^+，K^+-ATP 酶活性下降会打破膜离子稳态，进而诱发电生理紊乱和心律失常[25]。刘功来等[26]使用 50 mg/kg 葛根素注射液 ip 预处理心肌缺血再灌注损伤 SD 大鼠 3 周，发现葛根素可提高心肌组织中 Na^+，K^+-ATP 酶的活性，维持心肌细胞膜两侧的离子平衡和电稳定，最终延迟心律失常发生，缩短室速和室颤的持续时间，并降低其发生率。

3.3　提高钠电流

肥大心肌细胞的钠电流功能受损会破坏动作电位的去极化过程，造成电生理特性不稳定[27]。Lin 等[28]使用 200 μg/mL 葛根素预处理干预内皮素-1 诱导的人诱导多能干细胞来源的肥大心肌细胞模型 12 h，发现葛根素可提高钠电流的峰值密度，改善动作电位 0 相的最大去极化速率，稳定肥大心肌细胞的电生理特性，但并未改变钠通道的电压依赖性门控特性。

4　抗心肌纤维化

4.1　抑制转化生长因子-β（TGF-β）的表达

TGF-β 是介导心肌胶原沉积的核心促纤维化因子，其表达水平上调是心肌纤维化进展的关键驱动因素[29]。Pan 等[30]使用 100、150 mg/kg 葛根素 ig 干预阿霉素诱导心力衰竭大鼠 4 周，发现葛根素降低心肌组织中促纤维化因子 *TGF-β* mRNA 表达，减少胶原纤维和网状纤维沉积，减轻心肌纤维化程度。

4.2　抑制 Wnt/β-catenin 信号通路活性

Wnt/β-catenin 通路异常再激活会驱动心肌肥厚、纤维化相关基因异常转录表达[31]。Wang 等[32]使用 40 μmol/L 葛根素预处理异丙肾上腺素诱导的人 AC16 心肌细胞肥厚 6 h，发现葛根素可抑制 Wnt/β-catenin 信号通路活性，并抑制与该通路相关的 NF-κB 激活的活性，降低心肌肥厚标志物 A 型利钠肽（ANP）、B 型利钠肽（BNP）、β-肌球蛋白重链（β-MHC）的表达，减小心肌细胞表面积，缓解异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥厚。

4.3　调控 NSUN2/m5C/NF-κB 轴

NSUN2 介导的 m5C RNA 甲基化修饰可通过调控下游信号参与心肌重构病理进程[33]。Wu 等[34]使用 50 mg/kg 葛根素 ip 干预主动脉弓缩窄术诱导的小鼠心肌重构 14 d，发现葛根素可通过 NSUN2/m5C/NF-κB 轴增强心肌细胞中 m5C RNA 的甲基化，下调心肌组织中 BNP、β-MHC、I 型胶原、III 型胶原等肥厚和纤维化相关因子的表达，减轻心肌肥厚和纤维化，改善心脏收缩功能与心室壁运动同步性。

5　减轻心肌程序性死亡

5.1　激活 PI3K/Akt 信号通路

在心肌损伤状态下，PI3K/Akt 通路活性受抑，线粒体功能紊乱，极易启动内源性凋亡程序[35]。Jiang 等[6]使用 1 μmol/L 葛根素预处理干预同型半胱氨酸诱导的 H9c2 心肌细胞损伤模型 2 h，发现葛根素可通过激活 PI3K/Akt 信号通路改善线粒体呼吸功能（提高基础呼吸、ATP 产量和最大呼吸），下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2（Bax/

Bcl-2）和 cleaved 半胱天冬酶（Caspase）-3 表达，抑制心肌细胞凋亡。Chen 等[36]使用 120 mg/kg 葛根素 ip 预处理结扎左冠状动脉前降支建立的急性心肌梗死 SD 大鼠 7 d，发现葛根素可通过激活 PI3K/Akt 信号通路调节下游凋亡相关蛋白，提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达和 Bcl-2/Bax，降低促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达，减少心肌细胞凋亡，改善左心室收缩功能。

5.2 激活 Notch1/Hes1 信号通路

心肌梗死发生后，Notch 通路传导受阻，凋亡信号过度蓄积，加剧心肌细胞的大量丢失[37]。张驰等[38]使用 120 mg/kg 葛根素 ip 干预结扎冠状动脉左前降支建立的心肌梗死 Wistar 大鼠 4 周，发现葛根素可通过激活 Notch1/Hes1 信号通路调节下游凋亡相关蛋白，降低 Bax/Bcl-2，最终减少心肌细胞凋亡，并伴随左心室功能改善和心室重构减轻。

5.3 抑制内质网应激活化

内质网应激异常激活是缺血心肌细胞凋亡的重要诱因，可持续放大细胞损伤信号[39]。Xue 等[40]使用 50～100 mg/kg 葛根素 ig 预处理干预结扎左冠状动脉前降支建立的急性心肌梗死 C57BL/6 小鼠 14 d，发现葛根素可上调心肌组织边缘区 B 和 B1 细胞特异性蛋白（Mzb1）蛋白表达，以抑制内质网应激反应激活，减少凋亡细胞并降低 cleaved Caspase-3 蛋白水平，抑制心肌细胞凋亡。Tian 等[17]使用 0.1 mmol/L 葛根素干预高糖高脂诱导的 H9c2 心肌细胞损伤 24 h，发现葛根素可上调 CAV3 蛋白表达，调节凋亡相关蛋白表达，降低细胞凋亡率，提高细胞活力，从而抑制心肌细胞凋亡。

5.4 下调心肌组织 HMGB1 蛋白表达

损伤心肌释放的 HMGB1 可介导炎症与凋亡交叉联动，进一步加重心肌细胞程序性损伤[41]。陈丰等[42]使用 120 mg/kg 葛根素 ip 预处理结扎冠状动脉左前降支建立的心肌梗死 SD 大鼠 7 d，发现葛根素可通过下调心肌组织 HMGB1 蛋白表达，调节下游凋亡相关蛋白，降低促凋亡蛋白 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达，提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，减少心肌细胞凋亡，改善心脏收缩功能。

5.5 下调酸性鞘磷脂酶的表达

心力衰竭进程中酸性鞘磷脂酶异常高表达会阻滞溶酶体正常功能，造成自噬流受阻，加重心肌损伤[43]。Li 等[44]使用 20、40、80 mg/kg 葛根素 ig 干预横向主动脉缩窄诱导的心力衰竭 C57BL/6 小鼠 4 周，发现葛根素可抑制酸性鞘磷脂酶的表达及其向溶酶体的运输，促进转录因子 EB 的核转位，上调溶酶体功能蛋白 LAMP1 的表达，恢复自噬－溶酶体通路功能，促进自噬体与溶酶体融合，改善自噬流。

5.6 抑制心肌细胞焦亡

缺血、高糖损伤可触发炎症小体活化，启动焦亡程序，引发心肌细胞炎性坏死[45]。Zheng 等[5]使用 100 mg/kg 葛根素 ip 预处理干预 SD 大鼠心肌缺血再灌注损伤 24 h，发现葛根素可下调心肌组织中 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）、Caspase-1、消皮素 D（GSDMD）、IL-1β 等关键分子的表达，抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路介导的细胞焦亡，减少心肌梗死面积。Chen 等[36]使用 1～30 μmol/L 葛根素预处理 *D*-葡萄糖诱导的 H9c2 大鼠心肌细胞高糖损伤 2 h，发现葛根素可抑制 P2X7 受体，进而下调 NLRP3 炎症小体活性，减少 Caspase-1 的切割活化和 GSDMD N 端片段生成，抑制心肌细胞焦亡。

5.7 抑制心肌细胞铁死亡

心肌缺血缺氧后铁代谢紊乱、脂质大量蓄积，是诱发铁死亡、扩大心肌损伤范围的核心诱因[46]。Ding 等[47]使用 80 μmol/L 葛根素预处理氧糖剥夺/复氧 H9c2 心肌细胞 2 h，发现葛根素可通过降低脂质 ROS 和 Ptgs2 表达提高谷胱甘肽（GSH）、ATP 水平和谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）、FTH1 蛋白表达，降低心肌组织亚铁离子、MDA、4-HNE 水平和 Ptgs2 表达，并改善线粒体超微结构，抑制心肌组织铁死亡，减少梗死面积。Hu 等[48]使用 100 mg/kg 葛根素 ig 预处理心肌缺血再灌注损伤 C57BL/6 小鼠 21 d，发现葛根素可下调心肌组织电压依赖性阴离子通道 1（VDAC1）蛋白表达，降低脂质过氧化产物和铁含量，下调前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）并上调 GPX4 蛋白表达，有效抑制心肌组织铁死亡，减少梗死面积。刘衍冬等[7]使用 200 μmol/L 葛根素处理苯肾上腺素诱导的 H9c2 肥大心肌细胞 48 h，发现葛根素可通过降低细胞内 MDA、ROS 和铁含量提高 GSH 水平，并上调铁死亡负调控蛋白溶质载体家族 7 成员 11（SLC7A11）和 GPX4 的表达，抑制心肌细胞铁死亡。

6 调节脂质代谢

机体长期代谢失衡可引发血脂谱异常，过量脂质沉积于血管和脏器组织，是动脉粥样硬化、心血

管重构发生、发展的重要病理基础[49]。Li 等[50]使用 300、600、1 200 mg/kg 葛根素 ig 干预丙烯醛诱导的动脉粥样硬化 ApoE$^{-/-}$小鼠 4 周，发现葛根素可通过降低血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平和提高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平调节血脂代谢，有效减少主动脉根部斑块面积和肝脏脂质沉积，减轻组织脂质积累。Mu 等[51]使用含 500 mg/kg 葛根素饮食干预长期高脂高糖饮食诱导的代谢综合征 SD 大鼠 12 周，发现葛根素可通过调节血脂谱降低血清 TC、TG、LDL-C 水平和动脉粥样硬化指数，同时提高 HDL-C 水平，改善血脂代谢紊乱，下调心肌肥厚标志物和纤维化标志物的基因表达，减轻心肌细胞肥大和间质纤维化，同时降低腹主动脉脉搏波传导速度和血管壁胶原沉积。

7　改善心肌线粒体功能

7.1　促进线粒体生物合成

心肌肥大病理状态下，线粒体生物合成不足会导致能量生成障碍，无法满足心肌高代谢需求[52]。Hou 等[53]使用 50 mg/kg 葛根素 ip 干预去卵巢合并腹主动脉缩窄建立的心脏肥大雌性 SD 大鼠 8 周，发现葛根素可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1（PPARα/PGC-1）信号通路，上调 ERRα、NRF1、TFAM 等蛋白表达，增加线粒体 DNA 含量，促进线粒体生物合成，上调心肌组织 PPARα、PGC-1α 和 PGC-1β 蛋白表达，进而调控代谢基因，增加 ATP 生成，改善心肌能量代谢。

7.2　改善线粒体膜电位

线粒体膜电位的下降是线粒体功能受损的早期标志，会直接触发能量代谢紊乱和细胞损伤[54]。Li 等[50]使用 300、600、1 200 mg/kg 葛根素 ip 干预丙烯醛诱导的动脉粥样硬化 ApoE$^{-/-}$小鼠 4 周，发现葛根素可剂量相关改善主动脉线粒体膜电位，并上调线粒体融合蛋白 OPA-1 表达，保护线粒体功能。Hu 等[48]使用 10 μmol/L 葛根素预处理缺氧/复氧损伤 H9c2 心肌细胞 48 h，发现葛根素可通过下调 VDAC1 的表达改善线粒体膜电位，抑制线粒体通透性转换孔开放，减轻线粒体超微结构损伤，并提高细胞内 ATP 水平，改善线粒体功能和能量代谢。

7.3　减轻线粒体损伤

多种心肌损伤因素可直接破坏线粒体超微结构，造成线粒体功能的不可逆损伤[55]。Pan 等[30]使用 50、100、150 mg/kg 葛根素 ig 干预阿霉素诱导心力衰竭大鼠 4 周，发现葛根素可抑制 p38 MAPK 信号通路及其下游靶点钠氢交换体 1（NHE1）的过度激活，降低心肌细胞内异常升高的钠离子和钙离子浓度，改善离子稳态失衡，减轻钙超载，从而改善线粒体肿胀和嵴断裂等超微结构损伤，起到保护线粒体的作用。胡雄彬等[56]使用 15 mg/kg TPP/CHP 双修饰葛根素脂质体（PUE@T/C-Lp）于再灌注前 5 min 尾静 iv 单次给药干预心肌缺血再灌注损伤 C57BL/6 小鼠，发现该递送系统通过增强葛根素在线粒体的靶向富集显著改善由缺血再灌注引起的心肌线粒体排列混乱、外膜破裂、嵴减少等超微结构损伤，发挥线粒体保护作用。

7.4　上调 Mzb1 的表达

内质网应激可通过交叉调控诱发线粒体功能障碍，而 Mzb1 是缓解该病理过程关键调控蛋白[57]。张棋等[58]使用 200 μmol/L 葛根素预处理衣霉素诱导的 AC16 人心肌细胞内质网应激 36 h，发现葛根素可通过上调 Mzb1 的表达部分恢复细胞内 ATP 含量和线粒体膜电位，改善内质网应激所导致的线粒体功能障碍，改善线粒体功能的作用，提高受损心肌细胞的活力，发挥细胞保护效应。Xue 等[40]使用 50～100 mg/kg 葛根素 ig 预处理干预结扎左冠状动脉前降支建立的急性心肌梗死 C57BL/6 小鼠 14 d，发现葛根素可通过上调 Mzb1 表达抑制急性心肌梗死引起的多种线粒体生物合成相关基因的 mRNA 表达，提高细胞 ATP 含量，改善线粒体能量代谢。

8　结语

研究表明，葛根素可通过调控氧化还原平衡、炎症信号、心肌电活动、细胞外基质重塑、多种程序性死亡方式、脂质代谢以及线粒体功能发挥多靶点的心血管保护作用，覆盖了心血管病理的多个核心环节。不过目前的基础研究仍有不少待完善的地方：多数机制研究都集中于葛根素原型药的短期干预作用，很少有研究关注长期给药的效应，也很少探索它的体内代谢产物的药理活性。其次，近年来新发现的一些机制，如 NSUN2/m5C 表观调控轴、铁死亡焦亡等新型程序性死亡的调控，都还只是初步的研究，没有被独立的研究团队重复验证，这些结论的可靠性还需要进一步确认。另外，目前所有的机制研究都是间接的调控证据，还没有明确葛根素的直接作用靶点，还不清楚它是通过结合哪个蛋白来发挥这些多靶点的调控作用的。后续的基础研

究可以围绕这些问题展开：首先可以开展葛根素的体内代谢研究，明确它的代谢产物的活性，完善对它的体内过程的认知。其次对新发现的机制开展独立的验证研究，明确这些新机制的可靠性，为后续的研究打下基础。另外，可以利用化学蛋白组学等新技术筛选葛根素的直接作用靶点，从根本上阐释它的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari S M, *et al*. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(11): 1001-1015.

[2] Abdelsayed M, Kort E J, Jovinge S, *et al*. Repurposing drugs to treat cardiovascular disease in the era of precision medicine [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11): 751-764.

[3] 李含雪, 任秋月, 张嘉敏, 等. 葛根素多靶向抗氧化机制及其疾病干预策略 [J]. 中草药, 2026, 57(5): 1924-1937.

[4] 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.

[5] Zheng X, Li J, Hu T, *et al*. Puerarin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardium pyroptosis via the NRF2/HO-1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(4): 114.

[6] Jiang S, Li C, Han Y, *et al*. Puerarin, a key bioactive ingredient of *Radix Puerariae*, inhibits oxidative stress and protects against homocysteine-induced cardiac injury via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 signaling [J]. *J Agric Food Res*, 2025, 21: 101854.

[7] 刘衍冬, 乔巍, 裴兆辉, 等. 葛根素通过 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路抑制铁死亡改善心肌肥厚的心肌收缩功能机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(5): 4680-4689.

[8] Hu Y, Li H, Li R, *et al*. Puerarin protects vascular smooth muscle cells from oxidized low-density lipoprotein-induced reductions in viability via inhibition of the p38 MAPK and JNK signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 270.

[9] Amadio P, Sandrini L, Zara M, *et al*. NADPH-oxidases as potential pharmacological targets for thrombosis and depression comorbidity [J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103060.

[10] Gao H L, Yang Y, Tian H, *et al*. Puerarin alleviates blood pressure via inhibition of ros/tlr4/nlrp3 inflammasome signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of salt-induced prehypertensive rats [J]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2580.

[11] 李晓洁, 林宇涵, 刘彦彬, 等. 葛根素对高血压大鼠内皮功能障碍的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(7): 841-844.

[12] Zhou J, Lin H, Lv T, *et al*. Inappropriate activation of TLR4/NF-κB is a cause of heart failure [J]. *Cardiovasc Innov Appl*, 2022, 7(1): 989.

[13] Ni S Y, Zhong X L, Li Z H, *et al*. Puerarin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis by inhibiting PARP-1 to prevent HMGB1-mediated TLR4-NF-κB signaling pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5): 482-491.

[14] 杨丽萍, 张国用, 周人杰, 等. 葛根素通过 TLR4/NF-κB 信号通路对心力衰竭大鼠心肌炎症反应的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1042-1046.

[15] 黄宏伟, 岳英, 马良晨, 等. 葛根素通过调控 NF-κB 通路对大鼠心肌梗死后室性心律失常及体表心电图参数的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10): 1776-1780.

[16] Zheng Q, Li S, Wang A, *et al*. p38 mitogen-activated protein kinase: Functions and targeted therapy in diseases [J]. *MedComm-Oncol*, 2023, 2(3): e53.

[17] Tian Y F, Zhou C X, Bu X Y, *et al*. Puerarin attenuates high-glucose and high-lipid-induced inflammatory injury in H9c2 cardiomyocytes via CAV3 protein upregulation [J]. *J Inflamm Res*, 2023: 2707-2718.

[18] Chen R, Zhang H, Tang B, *et al*. Macrophages in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 130.

[19] 贾锡辉. 葛根素通过抑制 JAK-STAT1 信号传导减轻实验性自身免疫性心肌炎小鼠心肌损伤的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2024.

[20] Henein M Y, Vancheri S, Longo G, *et al*. The role of inflammation in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12906.

[21] 杨凯, 宋和鉴, 殷德录. 葛根素对小鼠心肌细胞 CVB3 诱导心率失常的影响及其作用机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1283-1288.

[22] Lubberding A F, Juhl C R, Skovhøj E Z, *et al*. Celebrities in the heart, strangers in the pancreatic beta cell: Voltage-gated potassium channels Kv7.1 and Kv11.1 bridge long QT syndrome with hyperinsulinaemia as well as type 2 diabetes [J]. *Acta Physiol*, 2022, 234(3): e13781.

[23] Xu H, Zhao M, Liang S, *et al*. The effects of puerarin on rat ventricular myocytes and the potential mechanism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 35475.

[24] 吴昀, 许云飞, 贺细菊, 等. 葛根素对自发性高血压大鼠肠系膜动脉舒张功能的影响 [J]. 中国临床解剖学

杂志, 2019, 37(2): 1-6.

[25] Murphy E, Liu J C. Mitochondrial calcium and reactive oxygen species in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5): 1105-1116.

[26] 刘功来, 杨威, 王云霞, 等. 葛根素对大鼠心肌缺血再灌注诱导心律失常的影响及作用机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 39(3): 3350-3354.

[27] Campostrini G, Kosmidis G, Ward-van Oostwaard D, *et al*. Maturation of hiPSC-derived cardiomyocytes promotes adult alternative splicing of SCN5A and reveals changes in sodium current associated with cardiac arrhythmia [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(1): 167-182.

[28] Lin Y, Ni X B, Zhang J, *et al*. Effect of puerarin on action potential and sodium channel activation in human hypertrophic cardiomyocytes [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20193369.

[29] Frangogiannis N G. Transforming growth factor-β in myocardial disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(7): 435-455.

[30] Pan G P, Cui B Y, Han M M, *et al*. Puerarin inhibits NHE1 activity by interfering with the p38 pathway and attenuates mitochondrial damage induced by myocardial calcium overload in heart failure rats: Puerarin inhibits NHE1 activity [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56(2): 270.

[31] Azhdari M, Zur Hausen A. Wnt/β-catenin and notch signaling pathways in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutics approaches [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 211: 107565.

[32] Wang X, He K, Ma L, *et al*. Puerarin attenuates isoproterenol-induced myocardial hypertrophy via inhibition of the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(4): 306.

[33] Wang Y Y, Tian Y, Li Y Z, *et al*. The role of m5C methyltransferases in cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1225014.

[34] Wu Y, Huang X, He Y, *et al*. Mechanism of puerarin alleviating myocardial remodeling through NSUN2-mediated m5C methylation modification [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156849.

[35] Ghafouri-Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussen B M, *et al*. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9767-9781.

[36] Chen F, Chen Z Q, Wang H, *et al*. Puerarin pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(3): 255-261.

[37] Peng X, Wang S, Chen H, *et al*. Role of the Notch1 signaling pathway in ischemic heart disease [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(3): 27.

[38] 张驰, 徐莉, 任浩进, 等. 基于 Notch1/Hes1 信号通路探讨葛根素对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和心室重构的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 623-627.

[39] Zhu G, Li Y, Gao H, *et al*. Mzb1 attenuates atherosclerotic plaque vulnerability in ApoE$^{-/-}$ mice by alleviating apoptosis and modulating mitochondrial function [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(4): 782-794.

[40] Xue J, Ren H, Zhang Q, *et al*. Puerarin attenuates myocardial ischemic injury and endoplasmic reticulum stress by upregulating the Mzb1 signal pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1442831.

[41] Shi Y, Ma Y, Wang R, *et al*. HMGB1: A multifaceted mediator of cell death pathways in cardiovascular diseases [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(11): 2612-2634.

[42] 陈丰, 陈志清, 钟桂玲, 等. 葛根素预处理对心肌梗死模型大鼠 HMGB1 的表达及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(8): 1404-1409.

[43] Zietzer A, Düsing P, Reese L, *et al*. Ceramide metabolism in cardiovascular disease: A network with high therapeutic potential [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(10): 1220-1228.

[44] Li Y P, He Q, Yu X Y, *et al*. Puerarin reversing autophagy-lysosomal dysfunction via acid sphingomyelinase inhibition in cardiomyocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(4): e70427.

[45] Su Q, Li M, Yang L, *et al*. ASC/Caspase-1-activated endothelial cells pyroptosis is involved in vascular injury induced by arsenic combined with high-fat diet [J]. *Toxicology*, 2023, 500: 153691.

[46] Fang X, Ardehali H, Min J, *et al*. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.

[47] Ding Y, Li W, Peng S, *et al*. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(4): 524-532.

[48] Hu F J, Hu T, He A D, *et al*. Puerarin protects myocardium from ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through downregulation of VDAC1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(24): e70313.

[49] Kosmas C E, Rodriguez Polanco S, Bousvarou M D, *et al*. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a risk marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(5): 929.

[50] Li Y T, Li X N, Zheng M, *et al*. Puerarin inhibits HDAC1-induced oxidative stress disorder by activating JNK pathway and alleviates acrolein-induced atherosclerosis

[J]. *Clinics*, 2024, 79: 100413.

[51] Mu Y, Yang Y, Jiang S, *et al*. Benefits of puerarin on metabolic syndrome and its associated cardiovascular diseases in rats fed a high-fat/high-sucrose diet [J]. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1273.

[52] Dabravolski S A, Khotina V A, Sukhorukov V N, *et al*. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 952.

[53] Hou N, Huang Y, Cai S, *et al*. Puerarin ameliorated pressure overload-induced cardiac hypertrophy in ovariectomized rats through activation of the PPARα/PGC-1 pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 55-67.

[54] Liu Y, Huang Y, Xu C, *et al*. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16053.

[55] Rocca C, Soda T, De Francesco E M, *et al*. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 635.

[56] 胡雄彬, 唐甜甜, 向大雄, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法优选 TPP/CHP 双修饰葛根素脂质体及其对心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中南药学, 2025, 23(9): 2487-2494.

[57] Ding Y, Zhu M, Zhang R, *et al*. Role of MZB1 in disease pathogenesis: Current insights and future directions [J]. *Clin Exp Med*, 2026, 26(1): 97.

[58] 张棋, 张悦, 顾晶, 等. 葛根素调控 Mzb1 对内质网应激介导心肌细胞线粒体功能障碍的影响 [J]. 中国医药导报, 2024, 14(19): 4-7.

[责任编辑 解学星]