

## 黄芪甲苷对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

吴光双, 刘建立\*

山东第二医科大学附属医院 心内科, 山东 潍坊 261000

**摘要:** 心肌缺血是导致心肌梗死的主要原因, 还可继发心肌缺血再灌注损伤。黄芪甲苷是黄芪干燥根中提取的四环三萜皂苷类化合物, 具有多种活性, 通过降低心肌细胞凋亡、降低氧化应激反应、降低心肌炎性损伤、延缓心肌重塑、抑制过度细胞自噬、维持内源性能量代谢、促进新生血管形成减轻心肌缺血再灌注损伤。总结了黄芪甲苷对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展, 为黄芪甲苷的临床运用提供参考。

**关键词:** 黄芪甲苷; 心肌缺血再灌注损伤; 保护作用; 细胞凋亡; 氧化应激反应; 炎性损伤; 心肌重塑; 细胞自噬; 能量代谢; 新生血管形成

中图分类号: R285.5; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)07-1859-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.042

## Research progress on protective effect of astragaloside IV on myocardial ischemia-reperfusion injury

WU Guangshuang, LIU Jianli

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China

**Abstract:** Myocardial ischemia is the main cause of myocardial infarction and can also lead to secondary myocardial ischemia-reperfusion injury. Astragaloside IV is a tetracyclic triterpenoid saponin compound extracted from dried roots of *Astragali Radix*, which has various activities. Astragaloside IV can alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing myocardial cell apoptosis, lowering oxidative stress response, reducing myocarditis injury, delaying myocardial remodeling, inhibiting excessive cell autophagy, maintaining endogenous energy metabolism, and promoting neovascularization. This article summarizes the research progress on the protective effect of astragaloside IV against myocardial ischemia-reperfusion injury, providing reference for the clinical application of astragaloside IV.

**Key words:** astragaloside IV; myocardial ischemia-reperfusion injury; protective effect; cell apoptosis; oxidative stress response; myocarditis injury; myocardial remodeling; cell autophagy; energy metabolism; neovascularization

心肌缺血是一种以冠状动脉血流不足为主要病理特征的疾病, 早期无任何征兆和症状, 发病具有隐匿性, 通常在体力消耗、情绪压力、暴饮暴食、寒冷刺激等条件下引发, 若不及时有效诊治, 可造成多种心血管疾病, 严重者可危及患者生命<sup>[1]</sup>。心肌缺血是导致心肌梗死的主要原因, 还可继发心肌缺血再灌注损伤, 进一步造成心室重构和心功能下降<sup>[2]</sup>。目前临床上治疗心肌缺血的常用药物包括 $\beta$ 受体阻滞剂、他汀类药物、硝酸酯类药物、抗血小板药物、代谢调节剂、溶栓剂等<sup>[3]</sup>。黄芪甲苷是黄

芪干燥根中提取的四环三萜皂苷类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、免疫调节、抗肿瘤、调节代谢、心脑血管保护等多种活性, 临床可用于心血管、糖尿病并发症、肝硬化、肿瘤等疾病的治疗<sup>[4]</sup>。黄芪甲苷用于心脏缺血的疗效获得广大学者关注。邢晓雪等<sup>[5]</sup>从能量代谢障碍的角度对黄芪甲苷保护心脏缺血再灌注损伤的作用机制进行阐述, 但其药理作用未完全阐明。黄芪甲苷通过降低心肌细胞凋亡、降低氧化应激反应、降低心肌炎性损伤、延缓心肌重塑、抑制过度细胞自噬、维持内源性能量

收稿日期: 2025-05-28

作者简介: 吴光双 (1999—), 男, 住院医师, 硕士研究生, 研究方向为心血管病。E-mail: wuguangshuang2022@163.com

\*通信作者: 刘建立 (1966—), 男, 主任医师, 硕士, 研究方向为心血管病。E-mail: jianli166@126.com

代谢、促进新生血管形成以减轻心肌缺血引起的心肌损伤，促进心肌修复。因此，本文总结了黄芪甲苷对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展，为黄芪甲苷的临床运用提供参考。

## 1 降低心肌细胞凋亡

### 1.1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ ) 信号通路

PI3K/Akt 的激活是通过磷酸化促凋亡蛋白阻止其与 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 结合，抑制线粒体凋亡途径，还能抑制 GSK-3 $\beta$  活性，减少 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)/Bcl-2 比值，抑制半胱天冬酶 (Caspase)-3 激活，抑制线粒体凋亡途径，减轻心肌缺血引起的细胞凋亡<sup>[6]</sup>。Wei 等<sup>[7]</sup>使用 2.5、5、10 mg/kg 黄芪甲苷 ig 结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 7 d 的研究中，黄芪甲苷激活 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路，有助于降低心肌细胞凋亡，显著缩小心肌梗死面积，降低肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平，改善心功能指标。

### 1.2 激活沉默信息调节因子 3/动力相关蛋白 1 (Sirt3/Drp1) 通路

Sirt3/Drp1 通路通过调控线粒体分裂/融合平衡，心肌缺血时，Drp1 被激活并转位至线粒体，导致线粒体碎片化，释放细胞色素 C，并激活 Caspase-9/3，触发线粒体途径凋亡，通过抑制 Drp1 减少促凋亡蛋白 Bax 的线粒体转位，同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，减轻心肌梗死引起的细胞凋亡<sup>[8]</sup>。Zhang 等<sup>[9]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗心肌梗死大鼠 4 周的研究中，黄芪甲苷通过激活 Sirt3/Drp1 通路抑制 Drp1 介导的线粒体过度分裂，维持线粒体动态平衡，减少活性氧 (ROS)、细胞色素 C 释放，上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，下调促凋亡蛋白 Bax 表达，降低细胞凋亡率。

### 1.3 激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ /诱导型一氧化氮合酶 (HIF-1 $\alpha$ /iNOS) 通路

HIF-1 $\alpha$  可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，同时抑制促凋亡蛋白 Bax 的活性，降低 Bax/Bcl-2 比值，减少线粒体途径的凋亡信号，HIF-1 $\alpha$  还可直接结合 iNOS 启动子区的缺氧反应元件，促进其转录，尤其在缺血早期增强 iNOS 表达，促进一氧化氮 (NO) 的合成，发挥抗凋亡作用<sup>[10]</sup>。Si 等<sup>[11]</sup>使用 12.5~200  $\mu$ mol/L 黄芪甲苷干预新生大鼠心肌细胞 24 h 的研究中，黄芪甲苷通过激活 HIF-1 $\alpha$ /iNOS 通路促进 NO 的生成，通过环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G (cGMP/PKG)

通路抑制线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放，减少氧化应激，上调促进 Bcl-2 表达，抑制 Caspase-3 活化，减少心肌的凋亡细胞比例和心肌梗死面积，减轻心肌缺血再灌注损伤。

### 1.4 抑制内质网应激反应

缺氧、氧化应激、钙失衡导致未折叠/错误折叠蛋白 (UPRs) 积累，触发内质网应激反应，通过 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 依赖的凋亡途径，抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2，上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用介质、p53 上调凋亡调控因子，促进心肌缺血引起的细胞凋亡<sup>[12]</sup>。葛红吉等<sup>[13]</sup>使用 10、20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗左冠脉结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠 24 h 的研究中，黄芪甲苷通过上调肌浆网钙 ATP 酶 2a 表达，增强钙离子回摄至肌浆网，减轻胞内钙超载，抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶通路激活，抑制内质网应激通路葡萄糖调节蛋白 78/激活转录因子 6/蛋白激酶 R 样内质网激酶 (GRP78/ATF-6/PERK)，减少内质网应激过度激活导致的细胞凋亡，降低心肌细胞凋亡和减轻心肌细胞坏死、炎症浸润。贺永贵等<sup>[14]</sup>使用 30 mg/kg 黄芪甲苷灌流干预心肌缺血再灌注大鼠 60 min 的研究中，黄芪甲苷通过抑制再灌注期 GRP78 表达，减轻内质网应激反应，减少心肌梗死面积，并改善心肌组织形态。

### 1.5 抑制 PTEN 诱导假定激酶 1/帕金森蛋白 (PINK1/Parkin) 信号通路活化

PINK1/Parkin 通路调控线粒体自噬，在心肌缺血中过度激活，导致线粒体过度耗竭，能量危机加剧心肌细胞死亡<sup>[15]</sup>。李旭阳等<sup>[16]</sup>使用 1、2、4 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗结扎冠状动脉左前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 7 d 的研究中，黄芪甲苷通过抑制 PINK1/Parkin 信号通路活化降低线粒体自噬相关蛋白微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (LC3) II、p62 和促凋亡因子 Bax、Caspase-3 的表达，上调抗凋亡蛋白 Bcl-2，减轻心肌细胞凋亡和自噬过度，降低血清 LDH、CK、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平和心肌梗死面积、细胞凋亡指数和自噬体数量。张东伟等<sup>[17]</sup>使用 30 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左冠脉结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠 1 周的研究中，黄芪甲苷通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体过度自噬，降低 CK-MB、CK 的水平，减轻心肌损伤。

### 1.6 抑制钙敏感受体 (CaSR) 表达

CaSR 作为 G 蛋白偶联受体，通过激活磷脂酶 C-IP3 通路加剧细胞内钙超载，促进线粒体凋亡途

径 (Bax/Bcl-2 失衡), 加剧了心肌细胞凋亡<sup>[18]</sup>。Yin 等<sup>[19]</sup>使用 80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗心肌梗死大鼠 7 d 的研究中, 黄芪甲苷通过 CaSR/ERK 轴减轻钙离子超载, 促进细胞存活信号, 双重调控钙稳态和凋亡信号, 抑制心肌缺血再灌注引起的细胞凋亡。王佳等<sup>[20]</sup>使用 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 15 d 的研究中, 黄芪甲苷通过抑制 CaSR 表达调控 Bax/Bcl-2 平衡, 降低 CK-MB、cTnI 的水平, 缩小心肌梗死面积, 以降低心肌细胞凋亡。

### 1.7 调控凋亡相关蛋白

Luo 等<sup>[21]</sup>使用 5 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预大鼠 3 周后取心脏离体缺血再灌注的研究中, 黄芪甲苷通过上调心肌组织中 Bcl-2 的表达抑制线粒体 ROS 爆发, 维持膜电位, 阻止 mPTP 开放, 减少细胞色素 C 释放, 最终抑制细胞凋亡, 减轻心肌损伤。马小亮等<sup>[22]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗结扎左前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 7 d 的研究中, 黄芪甲苷通过调控凋亡相关蛋白上调 Bcl-2 (抗凋亡) 的表达, 抑制 Bax (促凋亡) 和 Caspase-3 (凋亡执行酶) 的表达, 调节线粒体凋亡通路, 显著降低心肌细胞凋亡指数。

## 2 降低氧化应激反应

### 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

Nrf2 结合抗氧化反应元件 (ARE), 激活 HO-1、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷氨酰半胱氨酸连接酶 (GCL) 等抗氧化/解毒基因表达, 促进 ROS 的清除, 减轻心肌氧化损伤<sup>[23]</sup>。Jiang 等<sup>[24]</sup>使用 40 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠 7 d 的研究中, 黄芪甲苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路提高 SDH、SOD 活性, 降低 MDA、ROS 的水平, 以降低 CK/LDH 的释放, 改善左心室舒张压、 $\pm dp/dt_{max}$ 、射血分数 (EF)、短轴缩短率 (FS) 的水平, 减轻心肌的氧化损伤。李泽华等<sup>[25]</sup>使用 20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗心肌缺血再灌注小鼠 24 h 的研究中, 黄芪甲苷通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强细胞对氧化应激的防御能力, 减少 ROS 积累, 恢复心肌细胞活力, 抑制线粒体依赖的凋亡途径, 发挥心脏保护作用。杨萍等<sup>[26]</sup>使用 100  $\mu\text{mol/L}$  黄芪甲苷干预乳鼠原代心肌细胞 24 h 的研究中, 黄芪甲苷通过上调 HO-1 表达恢复谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、SOD 的水平, 降低心肌

肌钙蛋白 T (cTnT) 的水平, 协同抗氧化与抗炎通路, 显著减轻心肌细胞损伤和恢复细胞活力。

### 2.2 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 通路的活化, 通过促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 转位和己糖激酶 2 (HK2) 活性, 加速葡萄糖摄取和利用, 减少缺氧导致的 ROS 爆发, 还能减少脂肪酸氧化, 降低乙酰辅酶 A 堆积引发的 ROS 生成, 增强抗氧化防御, 在心肌缺血氧化应激中发挥核心保护作用<sup>[27]</sup>。张静等<sup>[28]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷 iv 治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 1 周的研究中, 黄芪甲苷通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路显著降低 ROS 的水平, 抑制氧化应激, 减少心肌梗死面积, 提高左心室收缩压、FS、EF 的水平, 降低左心室舒张末压 (LVEDP) 的水平。曾广伟等<sup>[29]</sup>使用 20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠 1 周的研究中, 黄芪甲苷能够通过激活 PI3K/Akt 通路促进下游内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化, 增加一氧化氮 (NO) 生成, 上调线粒体超氧化物歧化酶 (SOD2)、HO-1 等抗氧化酶, 减少 ROS 积累, 缓解线粒体氧化损伤, 抑制 Caspase-3/Bax 介导的凋亡通路, 减轻心肌氧化应激损伤, 降低心肌纤维断裂、细胞坏死和炎性浸润的病理改变。Fathizad 等<sup>[30]</sup>使用 2.5、5、10 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗异丙肾上腺素建立心肌梗死大鼠 4 d 的研究中, 黄芪甲苷可通过降低 MDA 水平, 提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 的水平, 减轻脂质过氧化和自由基损伤, 降低心肌梗死、纤维化、水肿, 降低心脏质量/体质量比, 恢复异丙肾上腺素导致的收缩压、舒张压、平均动脉压 (MAP) 下降, 恢复心功能。

### 2.3 激活线粒体 ATP 敏感性钾通道 (mitoKATP) 通道

mitoKATP 开放促进  $K^+$  内流, 线粒体基质肿胀触发电压依赖性阴离子通道 (VDAC) 关闭, 减少 ATP 水解, 并维持能量代谢稳态, 触发再灌注损伤挽救激酶 (RISK) 信号通路 (如 PI3K/Akt、ERK), 增强内源性抗氧化防御, 减少 ETC 电子漏出和线粒体功能障碍, 降低 ROS 过度积累, 减轻心肌细胞的氧化损伤<sup>[31]</sup>。李玉梅等<sup>[32]</sup>使用 25、50 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗心肌缺血再灌注大鼠 3 d 的研究中, 黄芪甲苷通过激活 mitoKATP 通道降低 LDH、MDA 水平, 提高 SOD 水平, 减轻氧化应激和线粒体损伤,

抑制细胞色素 C 释放,减少心肌细胞凋亡,减轻心肌线粒体空泡化、肌丝断裂的病理改变。

#### 2.4 抑制 ROS/Caspase-1/GSDMD 轴

心肌缺血再灌注可引起 ROS 大量释放,ROS 通过激活 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体促进 Caspase-1 的活化,Caspase-1 进一步剪切 GSDMD (gasdermin D),释放其 N 端结构域 (GSDMD-N),形成质膜孔道,导致细胞渗透性肿胀和焦亡<sup>[33]</sup>。Zhang 等<sup>[34]</sup>使用 40 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗心肌梗死小鼠 4 周的研究中,黄芪甲苷通过抑制 ROS/Caspase-1/GSDMD 轴减少胶原沉积,降低纤维化标志物表达,抑制 NLRP3、cleaved Caspase-1、GSDMD-N 表达,减少 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟,抑制心肌细胞和巨噬细胞焦亡,改善左心室射血分数 (LVEF)、左心室缩短分数 (LVFS) 的水平,降低心脏肥大程度,缩小心肌梗死面积。

### 3 降低心肌炎性损伤

#### 3.1 抑制 Tol 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- $\kappa$ B (TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B) 信号通路活化

心肌缺血时,坏死细胞释放损伤相关分子可与 TLR4 结合,通过其 TIR 结构域招募衔接蛋白 MyD88,启动下游 NF- $\kappa$ B 通路的活化,引发炎症级联反应,TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路是心肌缺血炎症损伤的核心机制<sup>[35]</sup>。Shi 等<sup>[36]</sup>使用 80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左前降支结扎建立的心肌梗死大鼠的研究中,黄芪甲苷通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路显著减轻心肌排列紊乱、炎症浸润,减少炎症因子释放和胶原沉积,降低心肌炎性损伤。Lu 等<sup>[37]</sup>使用 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠 7 d 的研究中,黄芪甲苷通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路活化降低血清 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平,缩小心肌梗死面积,改善心肌纤维排列紊乱和坏死,减轻心肌缺血再灌注的炎性损伤。Cheng 等<sup>[38]</sup>使用 50 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗结扎大鼠左前降支冠状动脉急性心肌梗死大鼠 2 周的研究中,黄芪甲苷下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 的表达,显著减轻心肌细胞排列紊乱、炎症浸润和胶原沉积,缩小心肌梗死面积,提高短轴缩短率和射血分数,降低左室舒张末期内径和收缩末期内径,降低心脏质量/体质量比。杨雷等<sup>[39]</sup>使用 20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗心肌梗死大鼠 14 d 的研究中,黄芪甲苷通过下调 TLR4 表达显著降低心肌细胞坏死、炎症细胞浸润的病理改变,减轻心肌损伤。

#### 3.2 抑制 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) /p38 信号通路

心肌缺血时线粒体功能障碍导致 ROS 大量生成,激活 JNK 和 p38 信号通路,诱导多种炎症因子的释放,并与 NF- $\kappa$ B 通路形成促炎正反馈环路<sup>[40]</sup>。Sun 等<sup>[41]</sup>使用 10、50 ng/mL 黄芪甲苷干预 H9c2 心肌细胞 48 h 的研究中,黄芪甲苷通过抑制 JNK/p38 通路激活 ERK 通路,降低 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达,减轻炎症反应,减轻心肌炎性损伤,发挥保护作用。

### 4 延缓心肌重塑

#### 4.1 抑制环指蛋白 10 (RNF10) /NF- $\kappa$ B 通路活化

RNF10 作为 E3 泛素连接酶,可通过泛素化 NF- $\kappa$ B 通路中的关键分子 (如 I $\kappa$ B $\alpha$  或 IKK 复合物),调控 NF- $\kappa$ B 的激活,进一步上调转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和基质金属蛋白酶 (MMP)-9 促进胶原沉积、成纤维细胞活化,RNF10 可能通过增强 NF- $\kappa$ B 信号加速心肌纤维化和心室重构,最终导致心功能恶化<sup>[42]</sup>。李康等<sup>[43]</sup>使用 40、80 mg/kg 黄芪甲苷 iv 治疗心肌梗死大鼠 2 周的研究中,黄芪甲苷通过抑制 RNF10/NF- $\kappa$ B 通路的活化,以浓度相关性降低 IL-6、TNF- $\alpha$ 、血管细胞黏附分子 (VCAM)-1、MMP-2、MMP-9 的表达,降低左心室舒张末期直径 (LVEDD)、左心室收缩末径 (LVESD) 的水平,增加室壁厚度和 LVEF,减轻心肌损伤。

#### 4.2 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的活化可上调 TGF- $\beta$ 1 和胶原相关基因 (如 MMP-9、Colla1),促进成纤维细胞增殖和胶原沉积,加速心肌纤维化进程<sup>[44]</sup>。罗骞等<sup>[45]</sup>使用 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗心肌梗死大鼠 8 周的研究中,黄芪甲苷通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制心肌 DVL-1 和  $\beta$ -catenin 的表达,降低心肌纤维化和心室肥大,提高 LVEF、LVFS 的水平。

### 5 抑制过度细胞自噬

#### 5.1 降低自噬体积累

氧自由基是自噬的主要调节者,可通过激活 PI3K III 类或抑制溶酶体相关膜蛋白 (LAMP) 2 影响自噬体降解,过度 ROS 会抑制溶酶体功能,形成“自噬体生成-清除失衡”的恶性循环,加重心肌能量耗竭、炎症和纤维化<sup>[46]</sup>。Huang 等<sup>[47]</sup>使用 20 mg/kg 黄芪甲苷单次 ip 治疗左前降支动脉结扎建立的心肌梗死小鼠 12 h 后的研究中,黄芪甲苷通过上调 SOD2 增强氧自由基清除能力,减少 ROS 爆发,降低自噬标志物 LC3-II 和 p62 的水平,抑制超氧阴离

子介导的自噬体积累,减轻心肌梗死面积,降低血清 CK-MB 的水平,恢复并保护心肌功能。

## 5.2 抑制自噬关键蛋白 Beclin1 的表达

Beclin1 的持续激活会导致自噬流失衡(自噬体生成超过降解),引发细胞内容物过度降解,加重能量危机和心肌损伤<sup>[48]</sup>。黄莉等<sup>[49]</sup>使用 2、4 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠 2 周的研究中,黄芪甲苷通过抑制自噬关键蛋白 Beclin1 的表达调控自噬信号通路,降低心肌损伤面积和炎症浸润。

## 6 维持内源性能量代谢

### 6.1 抑制 GSK-3 $\beta$ /mPTP 信号通路

GSK-3 $\beta$ /mPTP 通路可调控线粒体功能和细胞死亡,活化的 GSK-3 $\beta$  直接磷酸化 mPTP 相关蛋白(如腺苷酸转移酶),导致 mPTP 持续开放,线粒体膜的电位崩溃,释放细胞色素 C 等促凋亡因子,激活 Caspase 级联反应,加剧线粒体凋亡<sup>[50]</sup>。贺永贵等<sup>[51]</sup>使用 10 mg/L 黄芪甲苷灌洗干预结扎冠状动脉左前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠的研究中,黄芪甲苷通过抑制 GSK-3 $\beta$ /mPTP 信号通路显著减轻线粒体肿胀和空泡化,稳定线粒体正常结构,改善左心室的收缩功能,提高冠状动脉流量,缩小心肌梗死面积。

### 6.2 激活胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 信号通路

IGF1R 信号通路通过激活 PI3K/Akt 通路促进葡萄糖转运和糖酵解关键酶的表达,维持 ATP 合成,缓解心肌缺血期能量耗竭<sup>[52]</sup>。He 等<sup>[53]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌梗死大鼠 4 d 的研究中,黄芪甲苷可激活 IGF1R 信号通路下游 IRS1/PI3K/Akt 通路,恢复 ATP 合酶活性和 ATP5D (ATP 合酶亚基)表达,促进 ATP 生成,调节内源性能量代谢,以维持心脏微血管内皮连接蛋白表达和屏障功能,减轻心肌缺血再灌注后的微血管渗漏。

### 6.3 抑制非酯化脂肪酸 (NEFA) 释放

心肌缺血时,线粒体氧化磷酸化受阻,细胞转而依赖脂肪酸  $\beta$ -氧化供能,NEFA 的过度释放会导致线粒体超负荷,抑制丙酮酸脱氢酶活性,阻碍葡萄糖氧化,加剧 ATP 生成不足<sup>[54]</sup>。李翔等<sup>[55]</sup>使用 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗左冠状动脉前降支结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠 28 d 的研究中,黄芪甲苷通过抑制 NEFA 释放,调控糖脂代谢平衡,

促进心肌优先利用葡萄糖供能,减少缺氧条件下脂肪酸氧化的氧耗,降低心脏/体质量系数,减轻心肌炎性细胞浸润、细胞排列紊乱和水肿。

## 7 促进新生血管形成

### 7.1 调控磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) / PI3K/Akt 信号通路

PTEN 的高表达会阻断 PI3K/Akt 通路,加重能量代谢障碍和细胞凋亡,抑制 PTEN 表达,可促使 PI3K/Akt 激活,Akt 通过磷酸化 HIF-1 $\alpha$  促进血管内皮生长因子 (VEGF) 转录,形成正反馈环路,增强血管生成和心肌血液灌注,减轻心肌损伤<sup>[56]</sup>。Cheng 等<sup>[57]</sup>使用 20、50 mg/kg 黄芪甲苷 ig 治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌梗死大鼠 14 d 的研究中,黄芪甲苷通过抑制 PTEN 表达解除其对 PI3K/Akt 通路的抑制作用,上调 VEGF 的表达,以浓度相关提高梗死边缘区新生微血管密度,明显提高大鼠的存活率,降低收缩末期内径和左心室舒张末期,提高短轴缩短率和射血分数。程嵩奕<sup>[58]</sup>使用 20、50 mg/kg 黄芪甲苷尾 iv 治疗心肌梗死大鼠 2 周的研究中,黄芪甲苷通过调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路显著促进 VEGF 的表达,提高新生血管数量,减轻心室扩张程度,提高 EF、FS 的水平,发挥心肌保护作用。

### 7.2 激活蛋白激酶 D1/组蛋白去乙酰化酶 5/血管内皮生长因子 (PKD1/HDAC5/VEGF) 信号通路

PKD1/HDAC5/VEGF 信号通路通过“激酶激活-表观调控-血管再生”三级联反应,激活 PKD1 可磷酸化 HDAC5 的 Ser259/498 位点,促使其与 14-3-3 蛋白结合并出核,解除对 VEGF 的转录抑制,在心肌缺血中发挥抗凋亡、促血管新生和抑制纤维化的多重保护作用<sup>[59]</sup>。Yang 等<sup>[60]</sup>使用 40 mg/kg 黄芪甲苷 iv 治疗急性心肌梗死大鼠 4 周的研究中,黄芪甲苷通过 PKD1/HDAC5/VEGF 通路促进心肌梗死后的血管生成,促进内皮细胞增殖、迁移和新生血管形成,减轻心肌细胞排列紊乱,坏死细胞增多、胶原纤维显著沉积、血管结构破坏。付卫云等<sup>[61]</sup>使用 40 mg/kg 黄芪甲苷尾 iv 治疗心肌梗死大鼠 4 周的研究中,黄芪甲苷通过激活 PKD1/HDAC5/VEGF 信号通路上调 VEGF 表达,减轻心肌排列紊乱、细胞坏死、胶原纤维,提高新生血管数量,促进心肌修复。

### 7.3 上调 VEGF 的表达

VEGF 通过激活 VEGFR2/PI3K/Akt 信号通路

刺激内皮细胞增殖和迁移,促进缺血区新生血管形成, Dll4-Notch1、eNOS/VEGF 的活化可促进 VEGF 的表达,抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达,可恢复 VEGF 的表达,促进心肌缺血后修复<sup>[62]</sup>。Yu 等<sup>[63]</sup>使用 2.5、10 mg/kg 黄芪甲苷 iv 治疗结扎冠状动脉心肌梗死大鼠 4 周的研究中,黄芪甲苷可上调 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达,激活血管内皮细胞增殖和迁移,促进心肌梗死后的血管生成,提高心肌微血管密度,改善心脏功能,减轻心肌肥厚。李苏<sup>[64]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷 ip 治疗心肌梗死大鼠 14 d 的研究中,黄芪甲苷通过激活 Dll4-Notch1 信号促进 VEGF 的表达,促进梗死边缘区内皮增殖和血管再生,显著提高血管和动脉的数量,提高 LVEF、LVFS 的水平,缓解心脏肥大,减轻心肌损伤。李梦华<sup>[65]</sup>使用 40 mg/kg 黄芪甲苷尾 iv 治疗心肌梗死大鼠 2 周的研究中,黄芪甲苷通过激活 eNOS/VEGF 信号通路上调 VEGF 的表达,缩小心肌梗死面积,提高微血管密度,促进血管新生,减轻心肌纤维化和炎症浸润,与 VEGF165 基因修饰内皮祖细胞可发挥协同作用。Yang 等<sup>[66]</sup>使用 5  $\mu$ g/kg 黄芪甲苷心肌单次 iv 治疗心肌梗死大鼠 24 h 的研究中,黄芪甲苷可上调 miR-411,靶向抑制 HIF-1 $\alpha$ ,解除其对 VEGF 抑制作用,促进血管新生,减轻心肌纤维化,改善 LVEF、LVFS,减少心肌纤维排列紊乱和胶原沉积,促进血管新生和心肌修复。

#### 7.4 上调 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA)、CD31 的表达

$\alpha$ -SMA 在心脏再生中短暂表达,促进新生血管形成和心肌修复;CD31 是内皮细胞特异性标志物,其表达水平反映微血管密度和血管新生能力<sup>[67]</sup>。Sha 等<sup>[68]</sup>使用 10 mg/kg 黄芪甲苷心肌局部 iv 干预左前降支冠状动脉结扎建立的心肌梗死大鼠的研究中,黄芪甲苷可通过上调  $\alpha$ -SMA (血管平滑肌标记) 和 CD31 (内皮标记) 的表达增强血管生成能力,促进血管生成 (管形成增加) 和迁移 (划痕愈合率提高),进一步缩小心肌纤维化面积,促使心肌细胞排列更有序,胶原沉积减少,减轻心肌损伤。

#### 8 结语

黄芪甲苷可以通过降低心肌细胞凋亡、降低氧化应激反应、降低心肌炎性损伤、延缓心肌重塑、抑制过度细胞自噬、维持内源性能量代谢、促进新生血管形成多途径、多靶点减轻心肌缺血引起的心肌损伤,促进心肌修复。然而黄芪甲苷的现有研究

多基于大鼠模型,与人体病理生理差异 (如血流动力学、代谢特征) 较大,可能影响结果外推性。目前尚无大规模随机对照试验验证黄芪甲苷在人类心肌梗死或再灌注损伤中的疗效和安全性。研究尚缺乏对黄芪甲苷吸收、分布、代谢、排泄的全面研究,影响剂量优化、给药方案设计。现有实验多关注短期疗效,长期使用可能导致的肝肾毒性、免疫抑制等风险尚未评估。未来可结合转录组、蛋白质组和代谢组学,系统解析黄芪甲苷对心肌细胞的保护机制和信号通路。通过 LC-MS/MS 等技术明确黄芪甲苷的体内代谢途径、生物利用度。黄芪甲苷在心肌缺血领域的研究需突破单一机制和动物模型的局限,向临床转化、多靶点机制、复杂病理场景、安全性评估等方向深入,结合现代药理学技术与中西医整合策略,有望推动其从实验研究向临床精准治疗的跨越,使更多的患者获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 夏君彦,李冬. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3329-3334.
- [2] 王鸿雁,赵巧文,黄莉. 不同心肌缺血程度急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心电图 QRS 波群变化及其对严重心律失常的预测价值 [J]. 心血管康复医学杂志, 2025, 34(1): 95-98.
- [3] 王海琴,于锋,叶正良,等. 心肌缺血药物治疗的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(4): 757-759.
- [4] 白宏,别蓓蓓,常翠翠,等. 黄芪甲苷的药理活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(3): 198-202.
- [5] 邢晓雪,李玲燕,高慧,等. 黄芪甲苷对心脏缺血再灌注损伤的保护作用研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(18): 1726-1728.
- [6] Deng R, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [7] Wei D, Xu H, Gai X, et al. Astragaloside IV alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through regulating PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathways [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(7): e201900708.
- [8] Liu J, Yan W, Zhao X, et al. Sirt3 attenuates post-infarction cardiac injury via inhibiting mitochondrial fission and normalization of AMPK-Drp1 pathways [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 1-13.
- [9] Zhang W, Zhang L, Zhou H, et al. Astragaloside IV alleviates infarction induced cardiomyocyte injury by

- improving mitochondrial morphology and function [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 810541.
- [10] Zheng J, Chen P, Zhong J, *et al.* HIF-1 $\alpha$  in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.
- [11] Si J, Wang N, Wang H, *et al.* HIF-1 $\alpha$  signaling activation by post-ischemia treatment with astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107832.
- [12] Zhu H, Zhou H. Novel insight into the role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 5529810.
- [13] 葛红吉, 郭媛利, 周南, 等. 黄芪甲苷介导 SERCA 2a 通路改善大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(6): 697-700.
- [14] 贺永贵, 张义东, 张国彬, 等. 黄芪甲苷保护大鼠缺血/再灌注心脏的内质网应激机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(9): 1289-1293.
- [15] Liao Y, Ke B, Long X, *et al.* Abnormalities in the SIRT1-SIRT3 axis promote myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis caused by silencing the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 582.
- [16] 李旭阳, 张东伟, 赵宏月. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞及线粒体自噬的调节作用机制研究 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(9): 27-32.
- [17] 张东伟, 赵宏月, 李全生, 等. 黄芪甲苷及人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌线粒体自噬的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 60-64.
- [18] Liu C, Li H, Zheng H, *et al.* CaSR activates PKC $\delta$  to induce cardiomyocyte apoptosis via ER stress-associated apoptotic pathways during ischemia/reperfusion [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 1117-1126.
- [19] Yin B, Hou X, Lu M. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5): 599-607.
- [20] 王佳, 高迪迪, 王文慧, 等. 钙感受受体参与黄芪甲苷对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(4): 312-318.
- [21] Luo Y, Wan Q, Xu M, *et al.* Nutritional preconditioning induced by astragaloside IV on isolated hearts and cardiomyocytes against myocardial ischemia injury via improving Bcl-2-mediated mitochondrial function [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108723.
- [22] 马小亮, 王桂敏. 黄芪甲苷灌胃预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4795-4796.
- [23] Zhao T, Chen S, Wang B, *et al.* L-Carnitine reduces myocardial oxidative stress and alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating nuclear transcription-related factor 2 (Nrf2)/Heme Oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923251-1.
- [24] Jiang M M, Ni J Y, Cao Y L, *et al.* Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury from oxidative stress by regulating succinate, lysophospholipid metabolism, and ROS scavenging system [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1): 9137654.
- [25] 李泽华, 关贤颂, 蒋路平. 黄芪甲苷通过 NRF2/HO-1 信号通路减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(12): 2147-2153.
- [26] 杨萍, 周玉平, 常秀春, 等. 黄芪甲苷调控 HO-1 抗心肌细胞缺氧/复氧损伤作用研究 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(5): 34-38.
- [27] Deng R, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [28] 张静, 马翠丽, 王志国. 黄芪甲苷对大鼠心肌局部缺血再灌注损伤的改善作用及其对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2014, 40(5): 991-996.
- [29] 曾广伟, 安慧仙, 方东, 等. 黄芪甲苷抑制缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞凋亡 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(24): 4612-4617.
- [30] Fathizad F, Tamarzadeh N, Alsos D, *et al.* The effect of astragaloside IV on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats [J]. *Pharm Sci*, 2019, 25(2): 100-110.
- [31] Ertracht O, Malka A, Atar S, *et al.* The mitochondria as a target for cardioprotection in acute myocardial ischemia [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 33-40.
- [32] 李玉梅, 杨欣欣, 曲盛, 等. 川芎嗪与黄芪甲苷配伍对小鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(12): 1454-1458.
- [33] Li Y, Xiang Y, Liang J, *et al.* The mechanism and treatment strategies of GSDMD-mediated pyroptosis in myocardial infarction [J]. *Acupunct Herb Med*, 2024, 4(3): 295-305.
- [34] Zhang X Q, Qu H Y, Yang T, *et al.* Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. *Cell cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [35] Su Q, Li L, Sun Y, *et al.* Effects of the TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B signaling pathway on NLRP3 inflammasome in coronary microembolization-induced myocardial injury [J]. *Cell*

- Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1497-1508.
- [36] Shi H, Zhou P, Gao G, *et al.* Astragaloside IV prevents acute myocardial infarction by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13757.
- [37] Lu M, Tang F, Zhang J, *et al.* Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4): 599-606.
- [38] Cheng S Y, Yu P, Yang L, *et al.* Astragaloside IV enhances cardioprotection of remote ischemic conditioning after acute myocardial infarction in rats [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4657.
- [39] 杨雷, 刘萍, 刘暖, 等. 黄芪甲苷下调托样受体 4 抑制心肌梗死心肌组织损伤的作用 [J]. *科学技术与工程*, 2019, 19(11): 44-48.
- [40] Xu W, Zhang L, Zhang Y, *et al.* TRAF 1 exacerbates myocardial ischemia reperfusion injury via ASK 1-JNK/p38 signaling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e012575.
- [41] Sun C, Zeng G, Wang T, *et al.* Astragaloside IV ameliorates myocardial infarction induced apoptosis and restores cardiac function [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 671255.
- [42] Duan L, Tang H, Lan Y, *et al.* Ring finger protein 10 improves pirarubicin-induced cardiac inflammation by regulating the AP-1/Meox2 signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 462: 116411.
- [43] 李康, 鞠洪君, 蒲鹏. 黄芪甲苷通过 RNF10-NF- $\kappa$ B 途径改善小鼠心梗后心室重构的机制研究 [J]. *微循环学杂志*, 2021, 31(2): 5-9.
- [44] Haybar H, Khodadi E, Shahrazi S. Wnt/ $\beta$ -catenin in ischemic myocardium: Interactions and signaling pathways as a therapeutic target [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24: 411-419.
- [45] 罗赛, 黄运英, 陈慕媛. 黄芪甲苷通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导通路改善大鼠急性心肌梗死后心室重构的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 3233-3236.
- [46] Ma S, Wang Y, Chen Y, *et al.* The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2015, 1852(2): 271-276.
- [47] Huang K, Yu Y, Liu S, *et al.* A single, acute astragaloside iv therapy protects cardiomyocyte through attenuating superoxide anion-mediated accumulation of autophagosomes in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 642925.
- [48] Shi B, Ma M, Zheng Y, *et al.* mTOR and Beclin1: Two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12562-12568.
- [49] 黄莉, 王大伟, 严夏, 等. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌损伤及细胞自噬的调节作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(6): 752-754.
- [50] Zhai P, Sciarretta S, Galeotti J, *et al.* Differential roles of GSK-3 $\beta$  during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion [J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): 502-511.
- [51] 贺永贵, 李王芳, 伊红丽, 等. 黄芪甲苷抑制 GSK-3 $\beta$  活性介导大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用的线粒体机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(3): 402-406.
- [52] Yan Z, Xing Z, Xue T, *et al.* Insulin-like growth factor-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury: A review [J]. *Medicine*, 2024, 103(9): e37279.
- [53] He K, Yan L, Lin S Q, *et al.* Implication of IGF1R signaling in the protective effect of astragaloside IV on ischemia and reperfusion-induced cardiac microvascular endothelial hyperpermeability [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154045.
- [54] Guzzardi M A, Hodson L, Guiducci L, *et al.* Independent effects of circulating glucose, insulin and NEFA on cardiac triacylglycerol accumulation and myocardial insulin resistance in a swine model [J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 1937-1946.
- [55] 李翔, 赵琴琴, 郑鸣之, 等. 黄芪甲苷和丹参素对大鼠心肌缺血后心功能的保护作用研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(18): 2208-2214.
- [56] Feng Q, Li X, Qin X, *et al.* PTEN inhibitor improves vascular remodeling and cardiac function after myocardial infarction through PI3k/Akt/VEGF signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2020, 26: 1-9.
- [57] Cheng S, Zhang X, Feng Q, *et al.* Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 227: 82-93.
- [58] 程嵩奕. 黄芪甲苷调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路介导心肌梗死后血管新生与心肌保护的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [59] Mao B Y, Liu N, Yang L, *et al.* Protein kinase D1 (PKD1) promotes angiogenesis following myocardial infarction via vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(7): 10528-10534.
- [60] Yang L, Liu N, Zhao W, *et al.* Angiogenic function of astragaloside IV in rats with myocardial infarction occurs via the PKD1-HDAC5-VEGF pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2511-2518.
- [61] 付卫云, 刘暖, 王延柯, 等. 黄芪甲苷通过调控 PKD1-HDAC5-VEGF 通路促进心肌梗死大鼠血管新生 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(4): 643-649.
- [62] Messadi E, Aloui Z, Belaidi E, *et al.* Cardioprotective

- effect of VEGF and venom VEGF-like protein in acute myocardial ischemia in mice: effect on mitochondrial function [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(3): 274-281.
- [63] Yu J M, Zhang X B, Jiang W, *et al.* Astragalosides promote angiogenesis via vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in a rat model of myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6718-6726.
- [64] 李苏. 黄芪甲苷通过促血管再生途径改善心肌梗死小鼠心脏功能的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [65] 李梦华. 黄芪甲苷联合血管内皮生长因子转染内皮祖细胞对心肌梗死模型大鼠的保护作用 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(34): 12-16.
- [66] Yang L, Liu N, Yang Y. Astragaloside IV-induced BMSC exosomes promote neovascularization and protect cardiac function in myocardial infarction mice via the miR-411/HIF-1 $\alpha$  axis [J]. *J Liposome Res*, 2024, 34(3): 452-463.
- [67] Uchida Y, Uchida Y, Maezawa Y, *et al.* Migration of mononuclear cells expressing  $\beta$ -actin through the adventitia into media and intima in coronary arteriogenesis and venogenesis in ischemic myocardium [J]. *Int Heart J*, 2012, 53(1): 54-63.
- [68] Sha Z X, Liu W P, Jiang T P, *et al.* Astragaloside IV induces the protective effect of bone marrow mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction by inducing angiogenesis and inhibiting apoptosis [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(3): 1438-1455.

【责任编辑 解学星】