

黄芩苷治疗心血管疾病的药理作用研究进展

吴明先¹, 杨 曦¹, 廖蔚林¹, 赵健衡²

1. 达州市中心医院 全科医学科, 四川 达州 635000

2. 攀枝花中心医院 麻醉科, 四川 攀枝花 617000

摘 要: 心血管疾病包括冠心病(心绞痛、心肌梗死)、心力衰竭、高血压性心脏病、心律失常等, 目前位于导致人类死亡病因的首位。黄芩苷可通过减轻心肌炎性损伤、减轻心肌氧化损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制血小板过度激活、抑制心肌纤维化、调节免疫平衡、改善线粒体功能、促进心肌细胞增殖、促进血管新生以减轻心肌损伤和改善心功能, 治疗心血管疾病。总结了黄芩苷治疗心血管疾病的药理作用研究进展, 为黄芩苷的临床用药提供参考。

关键词: 黄芩苷; 心血管疾病; 心肌炎性损伤; 氧化损伤; 细胞凋亡; 血小板激活; 心肌纤维化; 免疫平衡; 线粒体功能; 心肌细胞增殖; 血管新生

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)09-2406-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.044

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

WU Mingxian¹, YANG Xi¹, LIAO Weilin¹, ZHAO Jianheng²

1. Department of General Practice, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China

2. Department of Anesthesiology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: Cardiovascular diseases, including coronary heart disease (angina pectoris, myocardial infarction), heart failure, hypertensive heart disease, arrhythmia, etc., are currently the leading causes of human mortality. Baicalin can alleviate myocardial inflammatory injury, reduce myocardial oxidative damage, inhibit myocardial cell apoptosis, inhibit platelet overactivation, inhibit myocardial fibrosis, regulate immune balance, improve mitochondrial function, promote myocardial cell proliferation, promote angiogenesis, and reduce myocardial injury through multiple targets and pathways, thereby improving cardiac function. This article summarizes the pharmacological research progress of baicalin in treatment of cardiovascular diseases, providing reference for the clinical use of baicalin.

Key words: baicalin; cardiovascular disease; myocarditis injury; oxidative damage; cell apoptosis; platelet overactivation; myocardial fibrosis; immune balance; mitochondrial function; myocardial cell proliferation; angiogenesis

心血管疾病指影响心脏和血管的疾病群, 包括冠心病(心绞痛、心肌梗死)、心力衰竭、高血压性心脏病、心律失常等, 目前位于导致人类死亡病因的首位, 全球每年约 1 500 万人死于心血管疾病, 其核心病理基础是动脉粥样硬化-脂质在血管壁沉积形成斑块, 导致血管狭窄或破裂, 引发缺血或出血性事件^[1]。心血管疾病的主要病理机制包括心肌损伤、心肌重构、血管功能障碍等, 与年龄、遗传、基础疾病、吸烟、肥胖、饮食、环境等多种因

素有关^[2]。目前临床治疗心血管疾病的常用药物包括他汀类药物、抗血小板药、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿药、硝酸酯类、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等^[3]。黄芩苷主要存在于唇形科植物黄芩根部, 此外并头草、木蝴蝶中也含少量。黄芩苷的药理作用包括抗炎、免疫调节、抗病毒、抗菌、抗氧化、神经保护和肝脏保护等, 临床用于感染性疾病、肝病、肿瘤、心脑血管疾病、神经系统疾病的治疗^[4]。黄芩苷可通过减轻心肌炎

收稿日期: 2025-07-19

基金项目: 攀枝花市指导性科技计划(2024ZD-S-122)

作者简介: 吴明先(1979—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为呼吸、心内科。E-mail: 738444546@qq.com

性损伤、减轻心肌氧化损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制血小板过度激活、抑制心肌纤维化、调节免疫平衡、改善线粒体功能、促进心肌细胞增殖、促进血管新生以减轻心肌损伤和改善心功能,治疗心血管疾病。本文总结了黄芩苷治疗心血管疾病的药理作用研究进展,为黄芩苷的临床用药提供参考。

1 减轻心肌炎性损伤

1.1 抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B(MAPK/NF- κ B)炎症通路活化

MAPK 和 NF- κ B 是调控炎症反应的核心信号通路,MAPK(尤其是 p38 和 JNK)磷酸化 IKK 或直接激活 NF- κ B,形成炎症放大环路,加重心肌的炎性损伤^[5]。李萌芳等^[6]使用 10、20、30 μ mol/L 黄芩苷预处理脂多糖诱导 H9C2 心肌细胞株 12 h 的研究证实,黄芩苷可通过剂量相关抑制磷酸化(p)-p38 MAPK 和 p-NF- κ B p65 的磷酸化,减少 p-I κ B α 生成,并增加 I κ B α 水平,阻断通路激活,降低白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-1 β 等炎症因子释放,降低心肌的存活率。刘萍等^[7]使用 20、40、80 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预线栓法建立缺血再灌注大鼠的研究证实,黄芩苷可通过抑制 MAPK/NF- κ B 炎症通路降低 p-c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p-细胞外信号调节激酶(ERK)、p-P38、p-P65 的表达,减少炎症细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-1 β)释放、降低心肌酶(CK、LDH),并保护细胞结构,从而缓解炎症损伤。

1.2 抑制 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3(JAK2/STAT3)信号通路活化

炎性细胞因子(如 IL-6、IL-11、白血病抑制因子)结合心肌细胞膜表面受体可促使 JAK2 磷酸化,激活 STAT3 信号通路,直接上调 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等促炎因子的表达,招募巨噬细胞浸润,扩大心肌组织损伤^[8]。苏大为等^[9]使用 5、10、20、40 μ mol/L 黄芩苷干预大鼠心肌细胞株 H9C2 24 h 的研究证实,黄芩苷可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化减少炎症因子(IL-6、IL-1 β 和 TNF- α)释放,减轻细胞损伤,恢复细胞活力,减轻细胞的炎性损伤。

1.3 抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路磷酸化

PI3K/Akt 信号通路可激活 IKK,磷酸化 I κ B α ,促使 NF- κ B 入核,诱导 TNF- α 、IL-6 等促炎因子分泌和招募中性粒细胞浸润心肌,加重心肌损伤^[10]。

靳宜静等^[11]使用 10、20、40、80 μ mol/L 黄芩苷干预大鼠心肌细胞株 H9C2 24 h 的研究发现,黄芩苷可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化(p-PI3K 和 p-Akt 下调)减少下游炎症因子(IL-1 β 、IL-6)释放和焦亡相关蛋白焦孔素 D(GSDMD)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、半胱天冬酶(Caspase)-1 表达,减轻心肌细胞炎症反应和焦亡,提高细胞活力。

2 减轻心肌氧化损伤

2.1 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路

Nrf2 结合抗氧化反应元件(ARE),启动 HO-1、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等基因表达,增强心肌细胞抗氧化活性,清除活性氧(ROS),减轻心肌损伤^[12]。Qian 等^[13]使用 100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预异丙肾上腺素诱导的心力衰竭小鼠 14 d 的研究发现,黄芩苷可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化防御(上调 SOD1、CAT),调节铁死亡,平衡谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)和铁代谢,逆转小鼠左室射血分数(LVEF)和缩短分数(LVFS)显著下降以及左心室舒张末期内径(LVIDd)和左心室后壁舒张期厚度(LVPWd)增加,改善小鼠心脏收缩功能,Nrf2 抑制剂 ML385 可逆转黄芩苷的上述作用。李登科等^[14]使用 50 μ mol/L 黄芩苷预处理阿霉素诱导的大鼠心肌细胞系 H9c2 细胞 24 h 的研究证实,黄芩苷可通过激活 Nrf2/HO-1 通路上调 SOD2 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶减少 ROS 积累和降低丙二醛(MDA)水平,显著减轻心肌损伤氧化损伤,恢复心肌细胞的活力。

2.2 激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2(NOX2)通路

NOX2 衍生的超氧阴离子攻击细胞膜磷脂,生成 MDA,造成膜流动性下降,引起脂质过氧化反应,导致心肌细胞破裂^[15]。Ge 等^[16]使用 100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预异丙肾上腺素建立的心力衰竭小鼠 4 周的研究证实,黄芩苷可通过高亲和力结合 NOX2,抑制其过度激活,减少 ROS 和活性氮过量产生,保护心肌细胞免受氧化损伤,进而预防肥大、纤维化和心功能下降。

2.3 抑制 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(RhoA/ROCK)信号通路活化

RhoA/ROCK 通过 PKC 依赖性途径激活

NADPH 氧化酶(如 NOX2), 催化超氧阴离子生成, 导致心肌 ROS 水平升高, 通过破坏线粒体功能、加剧炎症反应等机制加重心肌损伤^[17]。沈艳玲等^[18]使用 10、25、50、75、100 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩苷干预大鼠心肌细胞系 H9c2 24 h 的研究证实, 黄芩苷可通过抑制 ROS 过量产生抑制 RhoA/ROCK 信号通路的激活, 下调 RhoA、ROCK1、ROCK2 蛋白的表达, 增强 SOD 抗氧化酶活力、降低 MDA 脂质过氧化产物水平, 恢复心肌细胞的活力。

3 抑制心肌细胞凋亡

3.1 抑制内质网应激(ERS)反应

内质网应激通过 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)凋亡轴、IRE1 α -JNK 通路和钙稳态失衡 3 条途径触发心肌细胞凋亡, 并与线粒体凋亡形成正反馈循环^[19]。王智等^[20]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预心力衰竭大鼠 4 周的研究证实, 黄芩苷可通过抑制内质网应激降低葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、肌醇需求激酶 1(IRE1)、CHOP 表达和细胞凋亡, 上调 Cx43 蛋白表达, 增强心肌细胞的机电稳定性, 剂量相关降低可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)和 B 型利钠肽(BNP)的水平, 改善心功能水平, 减少折返性心律失常风险。黄浪等^[21]使用 10、25、50 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预垂体后叶素建立的冠心病大鼠 2 周的研究证实, 黄芩苷可通过剂量相关抑制 ERS 通路关键因子下调 GRP78、IRE1、PERK、ATF6 表达, 阻断触发未折叠蛋白反应(UPR)过度激活, 减少心肌细胞凋亡, 改善保护心功能。

3.2 抑制线粒体凋亡通路

邓斌等^[22]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预心力衰竭大鼠 4 周的研究证实, 黄芩苷可通过抑制线粒体凋亡通路细胞色素 C(Cyt C)/凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)/Caspase-9/Caspase-3 减轻线粒体肿胀、空泡化, 修复肌丝断裂, 纠正能量代谢失衡, 降低心肌细胞凋亡和血清 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、ST2 的水平, 进一步改善心功能。欧红令等^[23]使用 20、50、100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预 ip CVB3 病毒液建立的病毒性心肌炎小鼠 10 d 的研究证实, 黄芩苷可通过抑制 Cyt C、Caspase-9、Caspase-3 表达多靶点调控线粒体凋亡通路, 剂量相关升高线粒体膜电位, 减少心肌细胞凋亡率, 降低 NT-proBNP 水平, 降低心功能下降和心室重构。王智等^[24]使用 4.5、9、18 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩苷干

预人源 AC16 心肌细胞 6 h 的研究证实, 黄芩苷可通过抑制线粒体凋亡通路(Cyt C/Apaf-1/Caspase-9/Caspase-3)提高心肌细胞活力和存活率, 显著降低心肌细胞凋亡率, 且呈剂量相关。

3.3 抑制钙蛋白酶-1/凋亡诱导因子(calpain-1/AIF)信号通路

心肌缺血、氧化应激或内质网应激可导致心肌细胞内钙离子升高, 激活 calpain-1 和上调 AIF 的表达, 诱导心肌细胞凋亡途径活化^[25]。刘冠等^[26]使用 50、100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预左肾动脉上方腹主动脉(0.7 mm 银夹)构建心肌梗死大鼠 6 周的研究证实, 黄芩苷可通过抑制 calpain-1/AIF 信号通路下调 calpain-1 表达和减少 AIF 裂解和核易位, 抑制 DNA 断裂和细胞凋亡, 升高抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2), 降低促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和 Bax/Bcl-2 比值, 以减轻心肌细胞排列规则、纤维束宽松, 改善心功能。

3.4 抑制铁死亡

心肌缺血再灌注中 ERS 可同时激活铁死亡和凋亡, 铁死亡导致线粒体 ROS 爆发, 氧化损伤 mtDNA, 进一步激活 p53-Bax 凋亡通路, 扩大心肌细胞凋亡, 扩大梗死面积^[27]。李家权等^[28]使用 20、40、60 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩苷干预大鼠胚胎心肌细胞 H9c2 4 h 的研究证实, 黄芩苷可通过靶向前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)/NOX4-铁死亡轴抑制 PTGS2 和 NOX4 蛋白表达, 降低 ROS 和 Fe^{2+} 水平、恢复线粒体膜电位, 降低细胞的铁死亡。Fan 等^[29]使用 100、200 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预结扎左前降支冠状动脉建立的心肌梗死大鼠 6 d 的研究证实, 黄芩苷可通过抑制长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(ACSL4)表达减少脂质过氧化和铁死亡关键事件(ROS 积累、铁依赖损伤), 调控 Tfr1 铁摄取和 NCOA4 介导的铁蛋白自噬, 降低细胞内铁水平, 减轻心肌组织病理损伤。

3.5 下调基质相互作用分子 1(STIM1)的表达

心肌缺血再灌注、高血压等应激下, STIM1 过度激活导致胞质钙超载($[\text{Ca}^{2+}] > 500 \text{ nmol/L}$), 开放 mPTP 和释放 Cyt C/AIF, 造成 Caspase-9/Caspase-3 活化, 引起 DNA 断裂, 触发心肌凋亡^[30]。李萌芳等^[31]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩苷预处理 H9C2 心肌细胞株 12 h 的研究证实, 黄芩苷可通过下调 STIM1 表达抑制钙池操作性钙内流(SOCE)介导的钙离子内流, 缓解钙超载, 调控凋亡蛋白(Bcl-2 上调、Bax

和 cleaved-Caspase3 下调)的表达,明显降低心肌细胞的凋亡率。

3.6 激活 Akt/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路

Akt 的活化可阻断 Bax/Bak 线粒体转位和抑制 Cyt C 释放,促使 AMPK/mTOR 信号通路活化,诱导自噬清除受损线粒体,阻断凋亡的放大^[32]。刘宇等^[33]使用 50 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭 4 周的研究证实,黄芩苷可通过激活 Akt/AMPK/mTOR 信号通路上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bax,显著降低心肌细胞凋亡指数,减轻心肌纤维增粗、排列紊乱、细胞肥大和炎症浸润,改善心功能,发挥心肌保护作用。Cheng 等^[34]使用 5 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预持续灌注血管紧张素 (Ang) II 建立的高血压心脏损伤小鼠 4 周的研究证实,黄芩苷可通过抑制 AMPK/mTOR 通路的活化降低 Beclin 1、LC3II 的水平和升高 p62 的水平,抑制心肌心包的过度自噬和凋亡,进而提升 LVEF、LVFS,降低左室质量 (LVM)、舒张末期容积 (LVEDV) 和收缩末期容积 (LVVS),显著改善小鼠的心功能。

3.7 激活缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α) /cl-2/腺病毒 E1B-19kDa 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 信号通路

适度的 HIF1 α /BNIP3 活化可诱导心肌细胞的保护性自噬,清除受损线粒体,减少 ROS 的累积,阻止心肌细胞凋亡,促进心肌的存活^[35]。Yu 等^[36]使用 25~100 μ mol/L 黄芩苷干预缺氧环境大鼠心肌细胞 H9c2 24 h 的研究证实,黄芩苷可通过激活 Nrf2/HO-1 介导的 HIF1 α /BNIP3 通路下调促凋亡蛋白 (p53、Bax、cleaved-Caspase 9 和 cleaved-Caspase 3),上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,显著减轻缺氧诱导的心肌细胞凋亡。

4 抑制血小板过度激活

血小板过度激活通过微血栓阻塞、炎症风暴、ROS/钙超载 3 种途径直接或间接损伤心肌组织^[37]。Wang 等^[38]使用 12.5、25.0、50.0 mg/kg 黄芩苷 ip 给药预处理异丙肾上腺素建立的实验室心肌梗死大鼠 10 d 的研究发现,黄芩苷可通过调节前列环素/血栓素 A2 (PGI2/TXA2) 平衡提高 PGI2 (抗血小板聚集因子) 的水平和降低 TXA2 的水平,进一步降低小鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平,抑制血小板过度激活,改善心脏收缩和舒张功能,减少心肌耗氧。

5 抑制心肌纤维化

5.1 抑制 MAPK 通路激活

MAPK 通路包括 JNK、p38、ERK 3 个亚型,可通过激活生长因子受体、激活转化生长因子- β 1/Smad 信号通路 (TGF- β 1/Smad) 通路、基质过度降解,促进胶原和纤连蛋白的表达,加快胶原沉积,促进心肌成纤维细胞增殖,导致心肌纤维化,增加心脏肥大^[39]。Cheng 等^[40]使用 5 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预 Ang II 建立的高血压小鼠 2 周的研究证实,黄芩苷可通过抑制 MAPK 通路激活抑制心脏组织中 p-JNK/JNK、p-p38/p38、p-ERK/ERK 磷酸化,下调心房利钠肽 (ANP)、BNP 蛋白表达,进而缓解 Ang II 诱导的高血压心脏肥大和损伤。张亚平等^[41]使用 12.5、25.0、50.0 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预结扎左冠状动脉前降支建立的心肌梗死大鼠 4 周的研究证实,黄芩苷可通过抑制 p38 MAPK 磷酸化和阻断 TGF- β 1/Smad2 信号通路的激活抑制 Collagen I、Collagen III、FN 的表达,明显降低胶原沉积和胶原容积分数,降低 LVEDD、LVESD、LDH、肌酸激酶 (CK) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 的水平,提高 LVFS、LVEF 的水平。

5.2 抑制 PI3K/Akt 信号通路活化

PI3K/Akt 通路活化可磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β),解除对 Snail 的抑制,启动上皮-间质转化,导致成纤维细胞活化,激活 mTORC1,促进核糖体生物合成,加快胶原蛋白 (I/III 型) 过度沉积^[42]。He 等^[43]使用 15、25 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预异丙肾上腺素诱导的心力衰竭小鼠 3 周的研究证实,黄芩苷可通过靶向 PI3K-p85 α 亚基以抑制 PI3K/Akt 通路活化,下调心肌肥大标志物 MYH7、ANP、BNP 表达,显著降低心肌细胞横截面积,降低纤维化标志物 (纤连蛋白、波形蛋白、 α -SMA) 的表达,减轻胶原沉积面积,拮抗心肌肥大和纤维化,逆转小鼠左心室肥厚和收缩功能障碍。

5.3 调控 AMPK/TGF- β /Smads 信号通路

AMPK 的活化可直接抑制 TGF- β /Smads 信号,抑制 TGF- β 的合成,降低 Smad3 磷酸化水平和胶原沉积,改善纤维化微环境^[44]。Xiao 等^[45]使用 12.5、25.0、50.0 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预 Ang II 诱导的心肌纤维化大鼠 4 周的研究证实,黄芩苷可通过 CaMKK β 依赖的 AMPK 激活抑制 TGF- β /Smads 通路,减少胶原-I、胶原-III、FN 和 CTGF 蛋白等纤维化因子表达,以浓度相关降低心肌细胞增殖,阻止

心肌纤维化进程。Cai 等^[46]使用 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩苷干预新生大鼠心肌细胞 24 h 的研究证实, 黄芩苷可通过调节沉默信息调节因子 3 (SIRT3)/LKB1/AMPK 信号通路激活 SIRT3 以阻止 LKB1/AMPK 活化, 降低细胞表面积和抑制 Ang II 诱导的肌球蛋白重链 β (β -MHC)、脑利钠多肽 (BNP) 和心房利钠因子 (ANF) 的表达, 预防心脏肥大。

6 调节免疫平衡

免疫平衡与心肌损伤的关系是心血管疾病发病的核心机制, 涉及免疫细胞亚群失衡、炎症因子级联反应、自身免疫攻击等多重路径, 因此调节免疫细胞亚群恢复免疫平衡是减轻心肌损伤的重要策略^[47]。翟晓艳等^[48]使用 100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预结扎冠状动脉左前降支近端建立心肌梗死大鼠 30 d 的研究证实, 黄芩苷可通过恢复 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值至接近正常水平, 发挥免疫调节作用, 改善 T 淋巴细胞亚群平衡, 减轻心肌纤维排列紊乱、断裂的病理变化。

7 改善线粒体功能

7.1 阻断线粒体过度分裂

线粒体过度分裂在缺血再灌注损伤、心力衰竭和代谢性疾病中起核心作用, 可造成线粒体功能障碍和能量代谢紊乱, 启动凋亡通路, 引发氧化应激反应和钙超载, 是心肌细胞损伤的关键机制^[49]。Wu 等^[50]使用 100 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预室息性心脏骤停大鼠 4 周的研究发现, 黄芩苷可通过抑制 Drp1 Ser616 磷酸化阻断线粒体过度分裂, 减轻氧化应激、Cyt C 释放和线粒体呼吸功能障碍, 降低线粒体碎片化和凋亡, 减轻大鼠心肌纤维断裂、坏死和心肌损伤, 显著提高心功能和存活率。

7.2 减轻线粒体氧化应激损伤

线粒体氧化应激损伤可造成能量代谢崩溃、细胞死亡激活、信号通路失调, 参与缺血再灌注损伤、心力衰竭、心肌肥厚等多种心血管疾病的发生、发展^[51]。薛聿杰等^[52]使用 8、40、200 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预 Ang II 诱导的病理性左心室重塑小鼠 2 周的研究证实, 黄芩苷可通过减轻线粒体氧化应激损伤 (mtROS 堆积), 打破 ROS-钙过载恶性循环, 维持线粒体膜电位, 抑制 mPTP 开放, 避免线粒体通透性改变和细胞凋亡, 靶向线粒体保护发挥效应, 减轻心肌组织出现肥大、纤维化、坏死和炎细胞浸润, 降低心肌和血管周胶原纤维面积。

7.3 增强线粒体能量代谢

线粒体能量代谢紊乱涉及底物利用紊乱、氧化磷酸化受损、ROS 爆发、动力学失衡等多重环节, 通过“ATP 耗竭 - ROS 爆发 - 动力学失衡 - 细胞死亡”级联反应驱动心肌损伤, 是心肌缺血、肥厚和衰竭的共同病理特征^[53]。张维等^[54]使用 0.1、1.0、10.0 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩苷干预氧气和葡萄糖剥夺诱导心肌 AC16、H9c2 和 HL-1 细胞 48 h 的研究证实, 黄芩苷可通过直接激活 CPT1 (不依赖表达量增加) 促进酰基辅酶 A 转化为酰基肉碱, 增强线粒体能量代谢, 维持线粒体数量和嵴结构, 促进线粒体融合和生物发生, 有助于降低早期和晚期凋亡细胞。

8 促进心肌细胞增殖

心肌细胞增殖能力是心血管疾病预后的关键决定因素, 其与心肌梗死、心力衰竭、心肌肥厚等疾病的病理进程、修复效果密切相关, 促进心肌细胞增殖, 促使损伤后修复, 恢复或改善心功能^[55]。靳宜静等^[56]使用 10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩苷干预大鼠心肌细胞株 H9C2 24 h 的研究证实, 黄芩苷可通过阻断 PI3K/Akt 信号通路的活化提高 Cyclin D1 的表达, 降低 Caspase-3 的表达, 减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡和炎症反应, 促进心肌细胞增殖, 恢复心肌的活力。

9 促进血管新生

心肌缺血后, 血管新生通过增加毛细血管密度 (CD31^+ 标志) 改善氧气和营养输送, 减少梗死边缘区心肌细胞凋亡^[57]。Wang 等^[58]使用 50、100、200 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预结扎左冠状动脉前降支建立的心肌梗死大鼠 7 d 的研究证实, 黄芩苷可通过剂量相关增加心肌组织血管内皮生长因子蛋白表达, 促进血管新生 (如内皮细胞迁移和增殖), 改善心肌血流灌注, 减轻心肌损伤。

10 结语

黄芩苷可通过减轻心肌炎性损伤、减轻心肌氧化损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制血小板过度激活、抑制心肌纤维化、调节免疫平衡、改善线粒体功能、促进心肌细胞增殖、促进血管新生多途径减轻心肌损伤、改善心功能。黄芩苷的临床应用仍面临诸多挑战, 现有证据集中于动物模型和细胞模型, 无法模拟人类心血管疾病的代谢 - 炎症交互作用, 缺乏大样本临床随机试验, 在人体的作用机制还需确认。且长期用药安全性数据缺失 (如免疫抑制、肝毒性风险)。黄芩苷与传统化学药 (如 ARNI、 β 受

体阻滞剂)的相互作用机制不明,可能影响药效或增加毒性。黄芩苷的水溶性和脂溶性均差,口服生物利用度仅2.2%,难以达到有效血药浓度。开发智能递送系统、靶向脂质体、叶酸-PEG修饰脂质体增强心肌靶向性,对于响应型纳米粒,设计pH/ROS敏感型纳米载体,在缺血心肌部位精准释药。建议建立安全性监测体系,制作药物浓度-效应模型,优化给药窗口。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张瑾怡, 张世忠. 心血管疾病与心理疾病流行病学及相关机制研究新进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(8): 893-899.
- [2] 张严高, 秦永文, 吴弘, 等. 心血管疾病发病机制研究: 细胞外信号调节激酶在血管紧张素II引起血管平滑肌细胞增殖反应中的调节作用 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(30): 6614-6615.
- [3] 谭初兵, 杜冠华. 心血管疾病药物治疗的现状与进展 [J]. 中国医药导刊, 2006, 2(5): 318-319.
- [4] Bao M, Ma Y, Liang M, et al. Research progress on pharmacological effects and new dosage forms of baicalin [J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(6): 2773-2784.
- [5] Jones W K, Brown M, Ren X, et al. NF- κ B as an integrator of diverse signaling pathways: The heart of myocardial signaling? [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2003, 3(3): 229-253.
- [6] 李萌芳, 陈隆望, 胡系意, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导的H9C2心肌细胞炎症的保护作用及机制研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(8): 983-988.
- [7] 刘萍, 唐代, 王旭, 等. 黄芩苷对心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 16-21.
- [8] 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.
- [9] 苏大为, 刘玲, 杨志龙. 黄芩苷通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡 [J]. 西部医学, 2024, 36(3): 357-364.
- [10] 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.
- [11] 靳宜静, 李堪董, 詹智晖, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导心肌细胞炎症反应和焦亡的抑制作用及其机制 [J]. 山东医药, 2024, 64(5): 12-16.
- [12] Zhang X, Yu Y, Lei H, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling Axis: A ray of Hope in cardiovascular diseases [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020(1): 5695723.
- [13] Qian K, Song L, Guo J M, et al. Baicalin improves isoproterenol-induced cardiac remodeling by regulating the Nrf2-dependent signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 733.
- [14] 李登科, 张伟, 黄从新. 黄芩苷通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻阿霉素诱导的 H9c2 细胞毒性 [J]. 心血管病学进展, 2024, 45(5): 457-465.
- [15] Braunersreuther V, Montecucco F, Ashri M, et al. Role of NADPH oxidase isoforms NOX1, NOX2 and NOX4 in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64: 99-107.
- [16] Ge Y X, Ma E, Guo X W, et al. Baicalin prevents chronic β -AR agonist-induced heart failure via preventing oxidative stress and overactivation of the NADPH oxidase NOX2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(4): e70388.
- [17] Huang Y, Chen J, Yang B, et al. RhoA/ROCK pathway regulates hypoxia-induced myocardial cell apoptosis [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(11): 884-888.
- [18] 沈艳玲, 刘承红, 王世魁, 等. 黄芩苷通过 ROS 依赖性调节 RhoA/ROCK 通路保护氯化钴诱导心肌细胞损伤的实验研究 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(7): 481-488.
- [19] Nam D H, Han J H, Lee T J, et al. CHOP deficiency prevents methylglyoxal-induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 85: 168-177.
- [20] 王智, 王娟, 徐雷, 等. 黄芩苷对心力衰竭大鼠心律失常及心肌细胞内质网应激-肌电稳定性的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(7): 706-712.
- [21] 黄浪, 徐策, 许光宇. 黄芩苷对冠心病大鼠缺血再灌注损伤的治疗作用及机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(37): 40-44.
- [22] 邓斌, 张静思, 符史健, 等. 黄芩苷对心力衰竭大鼠心功能、心肌细胞线粒体损伤和凋亡的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(3): 269-276.
- [23] 欧红令, 林亚发, 林小亮. 黄芩苷灌胃对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2019, 59(7): 48-51.
- [24] 王智, 王娟, 包斯图, 等. 黄芩苷对酯多糖损伤 AC16 心肌细胞的保护作用及机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(3): 428-433.
- [25] Thompson J, Hu Y, Lesnfsky E J, et al. Activation of mitochondrial calpain and increased cardiac injury: Beyond AIF release [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(3): H376-H384.
- [26] 刘冠, 陶贵周, 王洪新. 黄芩苷对腹主动脉结扎诱导的大鼠心肌肥厚和细胞凋亡的作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2023, 49(4): 850-857.
- [27] Zhao W, Zhou Y, Xu T, et al. Ferroptosis: Opportunities and challenges in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 9929687.
- [28] 李家权, 许锦, 谭子富, 等. 黄芩苷通过调控铁死亡减轻 H9c2 细胞缺氧复氧损伤及其机制研究 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 13-18.
- [29] Fan Z, Cai L, Wang S, et al. Baicalin prevents myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ACSL4 mediated ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 628988.
- [30] Parks C, Alam M A, Sullivan R, et al. STIM1-dependent Ca^{2+} microdomains are required for myofilament remodeling and signaling in the heart [J]. *Sci Rep*, 2016,

- 6(1): 25372.
- [31] 李萌芳, 胡系意, 陈隆望, 等. 黄芩苷调节 STIM1 介导的钙超载减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(40): 3176-3182.
- [32] Liu L, Jin X, Hu C F, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue myocardial ischaemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy via AMPK and Akt pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 52-68.
- [33] 刘宇, 高玲. 黄芩苷对慢性心肌衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关信号通路表达的影响 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(6): 577-581.
- [34] Cheng Y, Yan M C, He S Y, *et al.* Baicalin alleviates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy and modulates the AMPK/mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18321.
- [35] Škrlec I, Kolomeichuk S N. Hypoxia-inducible factor-1 α in myocardial infarction [J]. *World J Cardiol*, 2024, 16(4): 181.
- [36] Yu H L, Chen B, Ren Q. Baicalin relieves hypoxia-aroused H9c2 cell apoptosis by activating Nrf2/HO-1-mediated HIF1 α /BNIP3 pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3657-3663.
- [37] Weikert U, Kühl U, Schultheiss H P, *et al.* Platelet activation is increased in patients with cardiomyopathy: Myocardial inflammation and platelet reactivity [J]. *Platelets*, 2002, 13(8): 487-491.
- [38] Wang L F, Li Y, Lin S, *et al.* Protective effects of baicalin on experimental myocardial infarction in rats [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2018, 33(4): 384-390.
- [39] Romero-Becerra R, Santamans A M, Folgueira C, *et al.* p38 MAPK pathway in the heart: New insights in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7412.
- [40] Cheng Y, Lin G S, Xie Y, *et al.* Baicalin ameliorates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and mitogen-activated protein kinase signaling pathway activation: A target-based network pharmacology approach [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 981: 176876.
- [41] 张亚平, 赵世明, 任可可, 等. 黄芩苷对心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(7): 1222-1227.
- [42] Zhao X, Ren Y, Ren H, *et al.* The mechanism of myocardial fibrosis is ameliorated by myocardial infarction-associated transcript through the PI3K/Akt signaling pathway to relieve heart failure [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(7): 03000605211031433.
- [43] He L, Zhu M, Yin R, *et al.* Baicalin mitigates cardiac hypertrophy and fibrosis by inhibiting the p85 α subunit of PI3K [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 232.
- [44] Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, *et al.* Pivotal role of TGF- β /Smad signaling in cardiac fibrosis: Non-coding RNAs as effectual players [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 7: 588347.
- [45] Xiao Y C, Ye J T, Zhou Y, *et al.* Baicalin inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through regulating AMPK/TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 640: 37-46.
- [46] Cai Y, Jiang S, Huang C, *et al.* Baicalin inhibits pressure overload-induced cardiac hypertrophy by regulating the SIRT3-dependent signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154747.
- [47] Cohen C D, Rousseau S T, Bermea K C, *et al.* Myocardial immune cells: The basis of cardiac immunology [J]. *J Immunol*, 2023, 210(9): 1198-1207.
- [48] 翟晓艳, 杨李旺, 杨蓉, 等. 黄芩苷对心肌梗死模型大鼠心肌细胞及其免疫功能的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(8): 984-988.
- [49] Quiles J M, Gustafsson Å B. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11): 723-736.
- [50] Wu J, Chen H, Qin J, *et al.* Baicalin improves cardiac outcome and survival by suppressing Drp1-mediated mitochondrial fission after cardiac arrest-induced myocardial damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 8865762.
- [51] Suematsu N, Tsutsui H, Wen J, *et al.* Oxidative stress mediates tumor necrosis factor- α -induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 1418-1423.
- [52] 薛丰杰, 崔艺萌, 李蒙丽, 等. 黄芩苷对 Ang II 诱导的病理性左心室重塑的干预效应和机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(10): 2703-2715.
- [53] Lopaschuk G D, Ussher J R. Evolving concepts of myocardial energy metabolism: More than just fats and carbohydrates [J]. *Circ Res*, 2016, 119(11): 1173-1176.
- [54] 张维, 管春, 童宁, 等. 黄芩苷通过激活 CPT1、维持线粒体动力学稳定缓解心肌细胞损伤 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(5): 1089-1098.
- [55] Soufan A T, van den Berg G, Ruijter J M, *et al.* Regionalized sequence of myocardial cell growth and proliferation characterizes early chamber formation [J]. *Circ Res*, 2006, 99(5): 545-552.
- [56] 靳宜静, 李堪董, 詹智晖, 等. 黄芩苷介导 PI3K/AKT 通路减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡及炎症反应 [J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(9): 1293-1301.
- [57] Wu X, Rebol M R, Korf-Klingebiel M, *et al.* Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [58] Wang K, Zhang J, Li C, *et al.* Baicalin promotes angiogenesis of myocardial tissues in myocardial infarction rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2019, 12(7): 8358-8365.