

氧化苦参碱心脏保护作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱对心脏具有正性肌力、负性频率和负性自律性的作用, 因此具有广谱抗心律失常作用。氧化苦参碱对冠脉狭窄缺血、缺血再灌注以及异丙肾上腺素、阿霉素、感染和免疫引起的心肌损伤都有保护作用, 并能阻滞心肌肥大和纤维化发生发展。氧化苦参碱心脏保护作用的基本机制是其抗氧化、抗炎和免疫抑制以及抑制盐皮质激素(醛固酮)受体的表达, 产生心肌保护作用。即通过激活Nrf2/HO-1信号通路和抑制转化生长因子(TGF)- β 1及I型TGF- β 1受体的表达, 从而抑制下游的JAK/STAT、MAPK/Smad2/3和Notch的信号通路的机制, 减少心肌细胞凋亡, 减轻心肌损伤和抑制胶原合成, 产生抑制心肌肥大和纤维化的作用。

关键词: 氧化苦参碱; 心脏保护作用; 心肌损伤; 心肌缺血

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)05-1122-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.033

Research advances on cardioprotective effect of oxymatrine

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Oxymatrine has positive inotropic action, negative chronotropic action, and negative automatic action, so it possesses a broad-spectrum antiarrhythmic effect. Oxymatrine has the protective actions against myocardial injuries induced by coronary artery stricture-induced ischemia, ischemia/reperfusion, isoproterenol, adriamycin, infection and immunization. Oxymatrine can block to occurrence and development of myocardial hypertrophy and fibrosis. The basic mechanisms of cardioprotective effect of oxymatrine are antioxidation, anti-inflammation, immunodepression, and down-regulating the expression of mineralocorticoid (aldosterone) receptor, thus activating Nrf2/HO-1 pathway, and inhibiting the expression of TGF- β 1 and its I type receptor, therefore blocking backward signaling pathways of JNK/STAT, MAPK/Smad2/3, and Notch, to decrease myocardial apoptosis, and prevent myocardial injury and collagen synthesis, so to express the attenuating effects of myocardial hypertrophy and fibrosis.

Key words: oxymatrine; cardioprotective effect; myocardial injury; myocardial ischemia

氧化苦参碱(oxymatrine)是一种天然生物碱, 主要提取自豆科槐属植物苦参 *Sophor flavescens* Ait、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance, 已被中国批准用作保肝药和免疫调节剂。由于氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一, 而备受关注。大量研究发现氧化苦参碱具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1]。加之氧化苦参碱毒性低, 不良反应少,

研究者正在探讨开发氧化苦参碱新适应症的可能性, 将其开发成心脏保护药有很大的潜力。氧化苦参碱抗心律失常作用^[2]已被综述, 本文综述除心律失常作用外的其他方面的心脏保护作用及其作用机制, 为生产企业开发氧化苦参碱新适应症和临床合理应用氧化苦参碱提供参考。

1 抗心肌缺血性损伤

1.1 抗冠脉狭窄缺血性心肌损伤

张玉明等^[3]给心绞痛患者静滴氧化苦参碱2 g/L, 与静滴硝酸甘油2 g/L或硝酸异山梨酯2 g/L进行比较, 以心电图检测和患者自觉症状改善作为有效判断标准, 发现坐位、站位和卧位静滴氧化苦

收稿日期: 2021-02-18

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

参碱的有效率分别为10/10、9/10、8/10;静滴硝酸甘油或硝酸异山梨酯的有效率均分别为9/10、8/10、7/10,卧位和坐位静滴氧化苦参碱无不良反应、站位静滴可见血压略降;硝酸甘油和硝酸异山梨酯站位静滴出现体位性低血压和头晕症状。

王萍等^[4]给78例冠心病心绞痛患者连续1个月iv丹红注射液30 mL/d并口服氧化苦参碱胶囊2粒/次,3次/d,与另外78例常规治疗患者进行比较,结果氧化苦参碱联用丹红注射液组的心肌缺血总负荷和Q-T间期离散度均较常规治疗对照组明显降低;心率变异性指标:24 h记录的连续正常R-R间期的标准差(SDNN)、24 h连续记录的正常R-R间期差值的均方平方根(RMSSD)、2个相邻R-R间期差>50 ms心率数占总心率数的百分比(pNN50)、24 h每连续5 min时间段测量的正常R-R间期标准差均数(SDNNindex)、24 h内每连续5 min时间段测量的平均正常R-R间期的标准差(SDANN)均较对照组显著提高,表明联用氧化苦参碱能改善患者的心肌缺血、缺氧状态,提高心率变异性,调节心脏自主神经平衡。

张玉明等^[5]采用聚氟乙烯膨体部分栓塞犬冠状侧枝,然后用电刺激星状神经节兴奋交感神经诱发犬心肌缺血发作(以心电图S-T段变化为标准),结果iv氧化苦参碱25 mg/kg抗电刺激诱发犬心肌缺血发作的有效率为8/10。而iv硝酸异山梨酯25 mg/kg的有效率为7/10。

商蕾等^[6-7]用结扎大鼠冠状动脉左前降支作为急性心肌缺血模型进行实验,研究氧化苦参碱的心脏保护作用。在结扎前iv氧化苦参碱5、10、20 mg/kg,能剂量相关地减轻结扎冠脉后ST段上移,作用可持续30 min以上;对抗因结扎冠脉诱发的心肌缺血早期室性心律失常发生,缺血6 h时的心肌梗死百分率分别为29.03%、27.12%、26.86%,显著低于模型对照组的34.93%;剂量相关地降低模型大鼠血清中升高的肌酸激酶、乳酸脱氢酶的活力和丙二醛含量,升高血清中低下的超氧化物歧化酶活力以及减轻心肌组织病理性损伤,降低心肌细胞凋亡指数、心肌L型钙离子通道蛋白 $\alpha 1c$ 的基因表达和Fas蛋白表达以及增强Bcl-2蛋白表达^[8],提示氧化苦参碱可能通过抗氧化作用,阻滞心肌缺血性损伤发生和发展。

崔华楠等^[9]报道结扎大鼠冠状动脉左前降支手术前12 h,给大鼠ig氧化苦参碱100 mg/kg,也能减轻急性心肌梗死大鼠心肌细胞的损伤和凋亡,降低

其血清中升高的丙二醛、白细胞介素(IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肌酸激酶和乳酸脱氢酶的水平,提高过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,提示氧化苦参碱可通过抗氧化和抗炎作用,减轻心肌梗死大鼠的心肌损伤,起到心脏保护作用。

陈祖云等^[10]和王恒等^[11]报道在结扎手术前连续5 d给大鼠ig氧化苦参碱25、50 mg/kg,其中50 mg/kg组能明显改善急性心肌梗死所致心肌组织间质水肿、炎性细胞浸润等病理组织学改变,减小心肌梗死范围;抑制模型大鼠心电图J点位移的升高;改善模型大鼠的心功能和降低血清中肌酸激酶和乳酸脱氢酶活性、丙二醛、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平,升高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。

杨钰萍等^[12]和沈祥春等^[13]采用结扎冠脉的急性心肌梗死致慢性心衰大鼠模型进行实验,于结扎手术后12 h开始连续8周ig氧化苦参碱12.5、25、50 mg/kg,能剂量相关地改善模型大鼠血流动力学指标,但只有50 mg/kg组明显降低左心室/体质量指数、左心室腔内径,提高左心室前壁厚度及左心室前壁厚度/左心室腔比值;心脏大体解剖学观察到氧化苦参碱明显缩小心脏左心室梗死面积、左心室腔,增加左心室前壁厚度;病理组织学检查观察到氧化苦参碱减轻心肌组织间隙变窄、肥大、心肌坏死、梗死区炎性细胞浸润、纤维结缔组织增生;降低非梗死区心肌羟脯氨酸含量,并认为氧化苦参碱是通过抑制转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、I型转化生长因子- β 受体、Smad2、Smad3和Smad4的基因表达的上调和增加Smad7基因表达,抑制心肌纤维化。

胡淑婷^[14]也采用结扎冠脉的急性心肌梗死致慢性心衰大鼠,于结扎手术后第2天开始连续4周ip氧化苦参碱25、50、100 mg/kg,能剂量相关地降低心脏质量指数和提高心功能;透射电镜形态观察发现氧化苦参碱可使模型大鼠心肌细胞肌丝溶解现象消失,肌丝排列整齐、紧密、清晰,线粒体结构完整、嵴排列紧密;显著提高心肌细胞钙调控蛋白中的肌浆网钙ATP酶(SERCA2a)和Cav1.2的基因表达,以及SERCA2a和细胞膜二氢吡啶受体(DHPR)的蛋白表达,并认为氧化苦参碱是通过上调心衰大鼠心肌细胞DHPR表达促进L-型钙电流增大,增强钙诱导钙释放功能,提高心衰心肌的收缩力;又可通过上调SERCA2a的表达,增强钙回摄功能,恢复肌浆网内钙容量,即改善了心肌细胞内的钙循环,恢复

心脏的泵血功能。

马竞等^[15]报道在制作上述心肌梗死模型后30 min,在大鼠心肌梗死边缘随机选择3点注射2 mL脂肪间充质干细胞混悬液(约含细胞 4×10^6),并连续2周ig氧化苦参碱25 mg/kg,结果心肌梗死面积百分率:模型对照组为42.39%明显高于干细胞治疗组的28.08%和干细胞加用氧化苦参碱组的14.79%;心肌病理组织学观察可见干细胞组大鼠心肌肌原纤维结构及排列、心肌组织出血坏死和肌原纤维间质内炎性细胞浸润较模型对照组明显减轻,而加用氧化苦参碱组心肌肌原纤维结构完整且排列规则、心肌损伤程度明显低于干细胞组;左心室短轴缩短率和左心室射血分数增加、左心室收缩末期内径和左心室舒张末期内径减小,降低血清心肌损伤标志物乳酸脱氢酶、心肌肌钙蛋白-I和脑钠肽前体水平的作用也是加用氧化苦参碱组强于单用干细胞组,即氧化苦参碱能增强间充质干细胞移植修复梗死心肌的作用。

王雪芳等^[16]用兔代替大鼠进行上述结扎致心衰模型,手术后48 h,连续4周ig氧化苦参碱10 mL/kg,从手术后1周开始氧化苦参碱就能明显提高心肌梗死兔的心功能,增加心输出量;手术后4周模型兔心电图ST-T段回落到正常水平、左心室内径、左心室质量和左心室质量指数明显减小,说明氧化苦参碱能改善心肌梗死兔的心功能和心室重构参数。

1.2 抗缺血再灌注性心肌损伤

余志华等^[17]采用结扎大鼠冠状动脉左前降支制备心肌缺血再灌注模型进行实验,于结扎前5 min一次性ip氧化苦参碱60、120 mg/kg,均能明显降低受损左心室肌的丙二醛含量,能减轻缺血再灌注心肌超微结构的损伤:使心肌细胞水肿不明显,线粒体轻度肿胀,少许心肌肌丝撕裂、局部溶解,线粒体间糖原颗粒减少减轻。贾钰华等^[18]报道在结扎前10 min,ip低剂量氧化苦参碱5、10、20 mg/kg能剂量相关地降低缺血再灌注大鼠的室性心律失常评分和血清细胞黏附分子-1的表达。蒋莹等^[19]也报道预先ip氧化苦参碱不仅减轻心肌细胞变性坏死程度和超微结构改变,而且显著提高心肌组织中的超氧化物歧化酶、 Na^+ 、 K^+ -ATP酶和 Ca^{2+} -ATP酶活性,降低模型大鼠血清肌酸激酶活性。

李丽等^[20]和尹永英等^[21]报道结扎大鼠冠状动脉左前降支前10 min,iv氧化苦参碱120 mg/kg都能降低缺血再灌注大鼠心肌组织的丙二醛水平,提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和诱导型一

氧化氮合酶的活性以及一氧化氮水平;而马瑞等^[22]除了报道了上述相同的结果外,还报道氧化苦参碱降低模型大鼠血清乳酸脱氢酶活性和提高心功能。

周隆书等^[23-24]报道给大鼠连续7 d每天ig氧化苦参碱50 mg/kg进行预处理,同样能提高缺血再灌注大鼠的心功能和改善心电图的ST段改变;减轻心肌细胞肿胀和纤维化程度,使细胞凋亡指数由对照组的13.8%降至6.9%;降低模型大鼠血清中的乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶的活性以及心肌组织丙二醛含量,认为氧化苦参碱是通过上调心肌细胞中的蛋白激酶C亚型 ϵ 的表达和蛋白激酶C活性以及调节ATP敏感性钾通道亚基的表达,启动抗氧化应激、抗细胞凋亡等机制,发挥心肌保护作用。张静等^[25]报道氧化苦参碱还可以通过抑制酪氨酸蛋白激酶-2/信号转导子和转录激活因子(JAK/STAT),提高模型大鼠心肌组织一氧化氮、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平,降低丙二醛水平以及心肌细胞凋亡指数。

离体实验显示氧化苦参碱20、60 $\mu\text{mol/L}$ 预处理,能对抗 H_2O_2 降低心肌H9c2细胞的生存率和提高细胞凋亡率的作用:成活率由对照组的42.72%分别升至54.89%和68.52%,凋亡率由41.54%分别降至25.15%和15.42%;降低丙二醛和乳酸脱氢酶的水平,提高超氧化物歧化酶水平;降低心肌细胞中的Bax水平,提高磷酸化蛋白激酶B、磷酸化Bad和Bcl-2水平,不影响蛋白激酶B和Bad水平,提示氧化苦参碱是通过激活蛋白激酶B,进而激活下游的Bad蛋白,使Bad-Bcl-2-Bcl-XL复合物解离,抑制Bax的细胞凋亡作用,产生抗氧化应激损伤作用^[26]。张仲柏等^[27]报道氧化苦参碱10、50 $\mu\text{mol/L}$ 预处理也能对抗 H_2O_2 降低H9c2细胞的成活率和升高细胞凋亡率的作用;对抗 H_2O_2 降低心肌细胞中的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的水平以及提高乳酸脱氢酶和单胺氧化酶的水平,认为氧化苦参碱是通过激活核因子红细胞系相关因子-2/血红素氧合酶-1(Nrf-2/HO-1)信号通路对抗 H_2O_2 的氧化应激性损伤的作用。

1.3 抗异丙肾上腺素引起的心肌缺血性损伤

杨晓明等^[28-29]报道连续10 d给大鼠sc异丙肾上腺素制作心肌缺血性损伤同时连续10 d每天ip氧化苦参碱100、150 mg/kg,均可减轻模型大鼠心内膜下心肌缺血性损伤、心肌坏死程度、心室质量和心室质量指数以及保护心肌线粒体超微结构的完整性;降低心肌线粒体丙二醛和钙含量,提高线粒体

超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和琥珀酸脱氢酶的活性;降低血浆乳酸脱氢酶、乳酸和丙二醛水平以及提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而提高模型大鼠的心功能。氧化苦参碱可能是通过抑制脂质过氧化,减轻钙超射和改善心肌细胞的代谢,对抗异丙肾上腺素伤害大鼠的线粒体结构和功能,产生心脏保护作用。苏晖莹等^[30]将ip氧化苦参碱的剂量降为25、50 mg/kg,也能明显减少异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌梗死面积,梗死面积百分比由对照组的66.78%分别降至50.37%、40.73%,并使梗死区纤维增生和炎性细胞浸润明显减少,p38丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)的基因和磷酸化p38MAPK表达下调,以及IL-18和TNF- α 分泌减少,提示氧化苦参碱的心脏保护作用机制也与抗炎和抗凋亡有关。

李闯等^[31]将ip改为ig氧化苦参碱50、100 mg/kg,也可对异丙肾上腺素引起的大鼠心肌缺血起到保护作用:降低模型大鼠血清中的丙二醛水平、乳酸脱氢酶和肌酸激酶的活性,提高超氧化物歧化酶活性。宁夏医科大学的徐清斌团队^[32-36]深入探讨了氧化苦参碱对异丙肾上腺素诱导心衰大鼠的心脏保护作用及其机制。他们在sc异丙肾上腺素5 mg/kg的前后各7 d每天ig氧化苦参碱25、50、100 ng/kg,结果能提高心衰大鼠的心功能;降低模型大鼠血清脑钠肽、肌钙蛋白I含量,并下调心肌组织中的共刺激分子B7-2、中性粒细胞趋化因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、催乳素受体、TNF- α 、血管内皮生长因子和金属蛋白酶组织抑制因子-1的表达;减轻心肌纤维化程度、炎性细胞浸润、全心/体质量比和左心室/体质量比;对抗异丙肾上腺素上调心肌组织环氧化酶(COX)-1和下调COX-2表达,不对抗胞浆型磷脂酶A2表达的上调,但氧化苦参碱能上调前列腺素I₂合酶的表达,提示氧化苦参碱心脏保护作用可能与调节前列腺素合成通路有关;降低模型大鼠血清中的非对称二甲基精氨酸(ADMA)和内皮素-1含量,增加心室肌中二甲基二甲胺水解酶-2和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的蛋白表达和一氧化氮含量,但对异丙肾上腺素诱导升高的血清一氧化氮水平和心室肌组织蛋白精氨酸甲基转移酶-1的表达无影响。氧化苦参碱可能是通过抑制ADMA的代谢通路和内皮素-1生成和上调eNOS表达,增加心肌的一氧化氮水平,抑制心衰大鼠的心肌肥厚。张伟等^[37]用同样实验和剂量却还发现氧化苦参碱能增强模型大鼠血清中的一氧化氮合酶活性

和增加一氧化氮含量,降低诱导型一氧化氮合酶活性;也能降低异丙肾上腺素致大鼠心肌肥厚、心肌细胞直径与横截面积、心肌间质胶原纤维含量;增强血清和心肌组织超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量,提示氧化苦参碱可通过提高一氧化氮合酶活性,提高一氧化氮水平和抗氧化作用,抑制模型大鼠的心脏重构。

2 抗阿霉素和丝裂霉素C诱导的心肌损伤

马飞等^[38-39]采用阿霉素致慢性心肌损伤模型进行实验,在给兔每周iv阿霉素前30 min,iv氧化苦参碱10 mg/kg,共8周,于停药3周后进行检测,发现氧化苦参碱能对抗模型兔的体质量、心功能以及心肌组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性的降低,血液中乳酸脱氢酶和肌酸激酶同工酶的活性升高;减轻模型兔心肌细胞水肿、空泡变性坏死,肌纤维溶解断裂,细胞间中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞浸润;并使心肌细胞的凋亡指数由18.33%降至4.48%。

刘洋等^[40]报道在给大鼠每周1次注射阿霉素后次日连续3 d每天iv氧化苦参碱30 mg/kg共6周,能减轻模型大鼠心肌纤维排列紊乱、横纹模糊、肌纤维溶解断裂,心肌细胞间隙增宽、间质血管充血,心肌细胞肥大水肿,并能对抗阿霉素上调I和III型胶原表达。徐媛等^[41]报道56例乳腺肿瘤患者均采用阿霉素类药物联用化疗方案,其中33例加用复方苦参注射液250 mL/d,化疗4、6个周期的心功能恶化率:加用复方苦参注射液组分别为12.12%、33.33%,均低于不加用组的19.23%、66.67%;心电图异常率分别为36.36%、23.81%,均低于不加用组的61.54%、66.67%;6个周期后的心电图改善率和稳定率分别为19.05%、61.90%均高于不加用组的0、50.00%;但对心肌酶的影响2组间无明显差异。

余传林等^[42]报道氧化苦参碱能对抗丝裂霉素C损伤离体豚鼠心肌细胞的作用,降低培养液中乳酸脱氢酶活性,50、250 μ mol/L氧化苦参碱使对照组的乳酸脱氢酶的活力单位由(156 $\pm$ 29)U分别降至(72 $\pm$ 15)、(112 $\pm$ 19)U,50 μ mol/L浓度抑制乳酸脱氢酶外漏的作用强于250 μ mol/L浓度的氧化苦参碱。

3 抗感染引起的心肌损伤

3.1 抗病毒性心肌炎

柯萨奇病毒是引起病毒性心肌炎的最常见病毒。氧化苦参碱对柯萨奇病毒B3(CVB3)有直接灭活作用^[43]。方艳妮等^[44-45]报道,采用重复(0、14、28 d)

增量ip病毒CVB3,制作慢性病毒性心肌炎小鼠模型,从制作的第42天后连续28 d每天ig氧化苦参碱100 mg/kg,能明显对抗CVB3感染小鼠心脏质量指数、左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径和心率升高,主动脉血流峰值、射血分数、左室缩短分数下降;能明显改善模型小鼠心肌组织的病理变化(减少心肌纤维排列疏松、间质成纤维细胞增生)和降低心肌组织中胶原容积积分,认为氧化苦参碱可通过下调抗心肌肌球蛋白抗体的表达,减轻慢性病毒性心肌炎小鼠的心肌损伤,抑制心肌重构,产生心脏保护作用。

史艳平等^[46]、豆玉凤等^[47]和李丹等^[48]共同报道,连续7 d每天ip CVB3后,开始连续10 d每天ig氧化苦参碱25、100 mg/kg,均能减少病毒性心肌炎小鼠的心脏质量指数,心肌坏死程度积分、炎性细胞浸润积分和间质胶原纤维,使模型小鼠的存活率由对照组的46.7%分别提高到66.7%、80.0%,并认为氧化苦参碱是通过下调病毒性心肌炎小鼠心肌组织的肥大细胞数量和巨噬细胞移动抑制因子的基因和蛋白表达,产生抗病毒性心肌炎的作用。

陈碧涛等^[49]报道从末次注射CVB3次日开始,ip氧化苦参碱3.125、6.25、12.25、25 mg/kg,治疗12 d,4组氧化苦参碱均能显著降低病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡数量,下调模型小鼠心肌组织Bax蛋白表达,不影响Bcl-2蛋白表达,其中以6.25 mg/kg组抗病毒作用最强,且稍优于利巴韦林100 mg/kg对照组。

王勇胜等^[50]采用连续14 d每天sc氧化苦参碱13、26、52 mg/kg的给药方法,证实氧化苦参碱能剂量相关地改善CVB3致心肌炎小鼠的心室重构:提高模型小鼠的左室射血分数和左室短轴缩短率,以及减小左室舒张末期内径;减轻左室心肌细胞核排列紊乱、线粒体空泡化、肌丝断裂以及病毒数量和心肌细胞凋亡数量,心肌细胞凋亡指数由模型对照组的76.39%分别降至39.66%、26.42%、15.43%;对抗CVB3上调小鼠左室心肌细胞中的游离脂肪酸、乳酸、I和III型胶原蛋白、葡萄糖调节蛋白-78、C/EBP环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白和骨膜蛋白的表达,以及下调三磷酸腺苷/腺苷酸比值和钙联蛋白表达,说明氧化苦参碱可通过保护线粒体,改善心肌能量代谢,减少心肌细胞凋亡,逆转心室重构,起到改善病毒性心肌炎小鼠心力衰竭的作用。

3.2 抗感染性休克引起的心肌损伤

张鸣号等^[51-56]在大鼠盲肠结扎穿孔法制作感染性休克模型后,iv氧化苦参碱13、26、52 mg/kg,能剂

量相关地改善模型大鼠的心肺功能和心肺组织形态结构,产生抗感染性休克的治疗作用。在心脏方面氧化苦参碱能明显降低模型大鼠的心率和左室舒张末压,升高左室收缩压和内压的最大上升和下降速率以及平均动脉压;减轻心肌组织水肿、变性、坏死、炎性细胞浸润及渗出、心肌细胞核和线粒体的损伤程度,心肌细胞凋亡指数由模型对照组的22.66分别降至19.46、15.32、11.98;降低模型大鼠血清TNF- α 含量和乳酸脱氢酶活性;降低心肌组织TNF- α 、IL-1 β 、核因子- κ B的基因和蛋白表达、核因子- κ B抑制因子- α 的蛋白表达和钙含量,以及升高心肌组织琥珀酸脱氢酶活性,提示氧化苦参碱是通过改善心肌细胞的能量代谢和抗炎作用,抑制核因子- κ B激活,减少心肌细胞内钙超载,保护心肌细胞的,并认为是通过抑制p38MAPK/半胱天冬酶-3的信号通路实现心脏保护作用。

韦灵等^[57]采用细菌内毒素诱导大鼠心肌细胞凋亡的离体实验,发现氧化苦参碱20、40、80 mg/L能浓度相关地上调内毒素降低的心肌细胞存活率:由对照组的40.25%分别提高到45.24%、61.25%、80.25%;抑制内毒素诱导心肌细胞凋亡,上调细胞外信号调节激酶(ERK)-5的基因和蛋白表达,下调MAPK的基因和蛋白表达,认为氧化苦参碱是通过调节MAPK/ERK5信号通路保护心肌细胞的。

4 抗免疫性心肌损伤

氧化苦参碱具有抗炎和免疫抑制作用^[58],可能有抗免疫性心肌损伤的作用。秦泽莲等^[59-61]报道给异体移植心肌的小鼠im氧化苦参碱75、225 mg/kg,能使小鼠异体游离移植心肌存活时间分别延长20%、50%,虽然不影响心肌移植小鼠的脾细胞的自发增殖增强和刀豆蛋白刺激脾细胞的转化反应,但能明显抑制内毒素刺激移植后小鼠脾细胞的增殖、转化和抗体分泌细胞的反应;降低移植小鼠的胸腺质量指数、血中血小板数量和嗜酸性粒细胞比例,增加单核细胞比例、碳粒廓清速率回升到正常水平。表明氧化苦参碱能通过抑制心肌移植小鼠的B淋巴细胞活化、增殖和功能(即抑制体液免疫),保护外来心肌免遭攻击性伤害。下调抗心肌肌球蛋白抗体的表达^[44-45],也提示氧化苦参碱还可通过免疫抑制的机制,产生抗病毒性心肌炎的作用。

5 抗心肌肥大和纤维化的作用机制

各种原因引起的心肌损伤,持续下去均可导致心肌肥大和纤维化,最终可发展成心力衰竭和心律失常。氧化苦参碱在防治各种心肌缺血性损

伤^[12-16, 18, 23-24, 28, 32, 34-37]、阿霉素致心肌损伤^[40]和病毒性心肌炎^[46, 50]的过程中均能降低模型动物的心脏质量指数即心肌肥大,抑制心肌组织纤维增生,降低胶原容积积分以及金属蛋白酶组织抑制因子、I和III型胶原和细胞间黏附分子-1的表达等,说明在整体实验中氧化苦参碱有抗心肌肥大和纤维化的心室重构的作用。

5.1 下调转化生长因子(TGF)- β 1及其受体的表达和对抗TGF- β 1的心肌损伤作用

宋慧文等^[62-63]在制作肺静脉源性左心房纤维化兔模型的同时,连续12周ip氧化苦参碱60 mg/kg,结果使模型兔血清C反应蛋白含量由3.03 mg/L降至2.25 mg/L;透明质酸含量由857 μ g/L降至548 μ g/L;层黏蛋白由137 μ g/L降至91 μ g/L;使模型兔左心房胶原分数、标准化血管周胶原面积和肌间动脉平均中膜厚度分别由0.112、1.75、15.49 μ m降为0.050、0.82、9.96 μ m,明显降低心肌组织纤维化程度及炎症活动度,并认为氧化苦参碱是通过下调心肌组织细胞间黏附分子-1和TGF- β 1的表达,产生抗心肌纤维化作用。沈祥春等^[13]认为氧化苦参碱是通过下调TGF- β 1及其受体的表达,从而调控Smads信号通路,对抗心肌梗死大鼠心肌纤维化形成。

TGF- β 1可刺激心肌细胞合成收缩蛋白,使其转变成心肌样细胞而肥大增厚,促进心肌细胞肥大及凋亡,也能促进成纤维细胞增殖。离体实验证明氧化苦参碱还能对抗TGF- β 1的伤害作用。张彦燕等^[64]报道预先2 h给予氧化苦参碱50、100 mg/L能对抗TGF- β 1诱导离体大鼠心肌细胞存活率下降,存活率由对照组的85.25%分别提高到94.27%、98.53%;对抗乳酸脱氢酶外漏量增加,由89 U/L分别降至82、53 U/L,认为氧化苦参碱不是通过影响p38、JNK(c-Jun氨基末端激酶)和ERK_{1/2}的蛋白表达,而是通过下调TGF- β 1诱导的心肌细胞磷酸化p38、磷酸化JNK和磷酸化ERK_{1/2}的蛋白表达,即抑制TGF- β 1/MAPK信号通路,保护心肌细胞。

赵玲璐^[65]报道氧化苦参碱5、10 mg/L能对抗TGF- β 1诱导心肌成纤维细胞增殖,增殖率由对照组的123.06%分别降为89.09%和88.20%;提高心肌成纤维细胞中细胞周期的G1期分布比例,减少S期的分布比例,即阻滞DNA合成前期,使细胞数减少;能使心肌成纤维细胞中的胶原沉积面积、羟脯氨酸分泌、 α -平滑肌肌动蛋白表达减少;划痕实验表明能对抗TGF- β 1提高细胞迁移率;对抗TGF- β 1上调Notch通路中的受体蛋白Notch-1、配体蛋白Jagged-1、

DLL-4、靶蛋白Hes-1的蛋白表达,表明氧化苦参碱可通过抑制Notch信号通路的活化,阻滞TGF- β 1诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化。

肖海等^[66]报道氧化苦参碱0.189、0.378、0.756 mmol/L能浓度相关地对抗TGF- β 1诱导心肌成纤维细胞异常增殖,增殖抑制率分别为5.96%、21.95%、36.04%;减少I和III型胶原在细胞内沉积;抑制 α -平滑肌肌动蛋白表达和p38MAPK的磷酸化,即阻滞心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化,由于氧化苦参碱不影响p38MAPK的表达,因此抑制MAPK磷酸化可能是氧化苦参碱抗心肌纤维化的作用机制。徐旖旎等^[67]和乔璐等^[68]报道0.378 mmol/L能对抗TGF- β 1上调大鼠心肌成纤维细胞的增殖细胞核抗原、 α -平滑肌肌动蛋白、III型胶原、Smad2/3的蛋白表达,不对抗I型胶原表达的上调;即氧化苦参碱也可通过下调Smad2/3的蛋白表达,抑制心肌成纤维细胞增殖和向肌成纤维细胞转分化。

氧化苦参碱抗心肌纤维化的机制可能是:(1)下调TGF- β 1及其受体的表达,(2)阻滞TGF- β 1激活MAPK/Smad2/3和Notch信号通路。

5.2 抗醛固酮的心肌损伤作用

醛固酮是血管紧张素作用后的产物。心脏自身能合成醛固酮,且在心肌细胞和心肌成纤维细胞内存在大量的醛固酮受体。醛固酮可引起心肌组织损伤,包括细胞肥大、纤维化和细胞凋亡^[69]。贵州医科大学的沈祥春团队^[69-71]报道氧化苦参碱浓度在0.189、0.378 mmol/L可对抗醛固酮诱导大鼠心肌细胞存活率降低,由对照组的78.06%分别提高到85.80%、87.10%;乳酸脱氢酶外漏由101.97%的增加分别降至84.65%、79.72%;磷酸化ERK_{1/2}蛋白表达由156.75%的增加分别降至127.25%、117.30%,不影响ERK_{1/2}和JNK的蛋白表达。氧化苦参碱50、100 mg/L也能对抗醛固酮降低大鼠心肌细胞的存活率和提高乳酸脱氢酶的外漏量,上调盐皮质激素受体的基因和蛋白表达以及醛固酮合成酶(CYP11B2)的蛋白表达,提示氧化苦参碱是通过抑制盐皮质激素(醛固酮)受体的合成,产生抗醛固酮的伤害作用。

沈祥春团队^[72-75]还报道氧化苦参碱0.378、0.757 mmol/L能抑制醛固酮诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖,降低S期细胞分布比例,使细胞数量减少、细胞间隙增大和降低细胞迁移能力,对抗醛固酮上调心肌成纤维细胞的羟脯氨酸、丙二醛和活性氧水

平,下调超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平的作用;对抗醛固酮上调I和III型胶原、纤维连接蛋白、结缔组织生长因子、 α 平滑肌肌动蛋白、盐皮质激素受体和磷酸化p38MAPK的蛋白表达以及JNK、ERK、蛋白激酶B1和钙调神经磷酸酶的基因和蛋白表达的作用,不影响p38MAPK的基因表达,下调Nrf2和HO-1的蛋白表达的作用,认为氧化苦参碱是通过:(1)激活Nrf2/HO-1的抗氧化通路,(2)阻滞p38MAPK磷酸化及其下游的信号通路,(3)抑制盐皮质激素受体表达的机制对抗醛固酮诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化。

6 结语

氧化苦参碱对心脏具有正性肌力、负性频率和负性自律性的作用,因此具有广谱抗心律失常作用^[2]。氧化苦参碱对冠脉狭窄缺血、缺血再灌注、异丙肾上腺素、阿霉素、感染和免疫引起的心肌损伤都有保护作用,并能阻滞心肌肥大和纤维化的发生发展。氧化苦参碱心脏保护作用的基本机制是它的抗氧化、抗炎和免疫抑制以及抑制盐皮质激素受体(醛固酮受体)的表达,产生心肌保护作用。即通过激活Nrf2/HO-1信号通路和抑制TGF- β 1及I型TGF- β 1受体的表达,从而抑制下游的JAK/STAT、MAPK/Smad2/3和Notch的信号通路的机制,减少心肌细胞凋亡,减轻心肌损伤和抑制胶原合成,从而抑制心肌肥大和纤维化。临床上氧化苦参碱已被用于保肝药和免疫调节剂,其抗心律失常作用和心脏保护作用可以深度开发为心血管系统治疗药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的药动力学研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1903-1911.
- [2] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱抗心律失常作用及机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 900-908.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on antiarrhythmic action and mechanism of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2020, 44(4): 900-908.
- [3] 张玉明,韩再刚,王舒. 体位不同对氧化苦参碱注射液抗心绞痛的影响[J]. 中国民康医学, 2014, 26(21): 74-75.
Zhang Y M, Han Z G, Wang S. Pharmacological study of oxymatrine injection in treatment of angina pectoris [J]. Med J Chin People's Health, 2014, 26(21): 74-75.
- [4] 王萍,李芳. 动态心电图评价丹红注射液联合氧化苦参碱对冠心病心绞痛患者心肌缺血总负荷、心率变异性、Q-T离散度的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(6): 867-868.
Wang P, Li F. Effect of Danhong injection with oxymatrine on myocardial ischemia total load, heart rate variability and Q-T dispersity in patients with coronary heart disease and stenocardia [J]. Chin J Trad Sci Technol, 2018, 25(6): 867-868.
- [5] 张玉明,韩再刚,王舒. 氧化苦参碱注射液抗家犬心肌缺血药理作用研究[J]. 中国民康医学, 2014, 26(24): 94-96.
Zhang Y M, Han Z G, Wang S. Study on pharmacological action of oxymatrine on myocardial ischemia for domestic dogs [J]. Med J Chin People's Health, 2014, 26(24): 94-96.
- [6] 商蕾,王玲,孙宏丽,等. 氧化苦参碱对大鼠急性心肌缺血保护作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(2): 124-126, 129.
Shang L, Wang L, Sun HL, et al. Protective effects of oxymatrine on acute myocardial ischemia in rats [J]. J Herbin Med Univ, 2005, 39(2): 124-126, 129.
- [7] 商蕾,王玲,孙宏丽,等. 氧化苦参碱对大鼠急性心肌缺血时心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(7): 501-504.
Shang L, Wang L, Sun H L, et al. Protective effects of oxymatrine on myocyte apoptosis in rats with acute myocardial ischemia [J]. Chin Pharm J, 2007, 42(7): 501-504.
- [8] 孙宏丽,商蕾,杨宝峰,等. 氧化苦参碱心肌保护作用及其作用靶点的影响[J]. 中草药, 2007, 38(1): 69-72.
Sun H L, Shang L, Yang B F, et al. Cardioprotective effects and their action targets of oxymatrine [J]. Chin Trad Herb Drugs, 2007, 38(1): 69-72.
- [9] 崔华楠,周自强,王妍军,等. 氧化苦参碱预处理对急性心肌梗死大鼠的保护作用与机制[J]. 现代生物学进展, 2014, 14(33): 6411-6414.
Cui H N, Zhou Z Q, Wang T J, et al. Protective effects and mechanism of oxymatrine pretreatment on a rat model of acute myocardial infarction [J]. Prog Modern Biomed, 2014, 14(33): 6411-6414.
- [10] 陈祖云,王恒,沈祥春,等. 氧化苦参碱对大鼠冠脉结扎诱发实验性急性心肌梗死的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1303-1306.
Chen Z Y, Wang H, Shen X C, et al. Cardio-protective effects of oxymatrine(OMT) on experimental acute myocardial infarction(AMI) in rats induced by ligating left anterior descending branch of coronary artery [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(6): 1303-1306.
- [11] 王恒,徐旖旎,沈祥春,等. 氧化苦参碱对大鼠冠脉结扎诱发急性心肌梗死的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 154-157.
Wang H, Xu Y N, Shen X C, et al. Protective mechanism of oxymatrine on acute experimental myocardial infarction in rats induced by ligating left anterior

- descending branch of coronary artery [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2012, 18(4): 154-157.
- [12] 杨钰萍, 沈祥春, 许立, 等. 氧化苦参碱对急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌重塑的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 125-128, 133.
- Yang Y P, Shen X C, Liu X D, et al. Protective effect of oxymatrine on cardiac remodeling after acute myocardial infarction induced by ligated coronary in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(6): 125-128, 133.
- [13] 沈祥春, 杨钰萍, 徐旖旎, 等. 基于TGF- β -Smads信号的氧化苦参碱干预急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌纤维化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 632-636.
- Shen X C, Yang Y P, Xu Y N, et al. Protective effect of TGF- β -Smads signal-based oxymatrine on myocardial fibrosis induced by acute myocardial infarction in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2012, 37(5): 632-636.
- [14] 胡淑婷. 慢性心衰大鼠心肌细胞钙调控异常及药物干预的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- Hu S T. Abnormal intracellular Ca^{2+} handling in chronic rat heart failure and effect of oxymatrine [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2011.
- [15] 马竞, 武国利, 许金鹏, 等. 氧化苦参碱对脂肪间充质干细胞移植治疗急性心肌梗死大鼠心肌修复的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 299-304.
- Ma J, Wu G L, Xu J P, et al. Effects of oxymatrine on myocardial repair in rats with acute myocardial infarction after adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(3): 299-304.
- [16] 王雪芳, 刘艳明. 氧化苦参碱对急性心肌梗死家兔心功能和左心室重构的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2): 123-126.
- Wang X F, Liu Y M. Effect of oxymatrine on cardiac function and left ventricular remodeling in rabbits after acute myocardial infarction [J]. Chin Appl Physiol, 2015, 31(2): 123-126.
- [17] 余志华, 冯义柏. 氧化苦参碱对实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(4): 272-274.
- Yu Z H, Feng Y B. Protective effect of oxymatrine on myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. Chin Pharm J, 2006, 41(4): 272-274.
- [18] 贾钰华, 张云仙, 周玉平, 等. 定心方、氧化苦参碱治疗大鼠缺血再灌注心律失常及对ICAM-1表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(1): 32-34.
- Jia Y H, Zhang Y X, Zhou Y P, et al. Effects of DingXin recipe and oxymatrine on reperfusion arrhythmias with rats and expression of ICAM-1 [J]. J Liaoning Tradit Chin Med, 2008, 35(1): 32-34.
- [19] 蒋莹, 李辉. 氧化苦参碱预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用及其机制研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(17): 12-13.
- Jiang Y, Li H. Protective effect and its mechanism of oxymatrine pretreatment on myocardial ischemic reperfusion injury in rats [J]. Asia-Pacific Trad Med, 2015, 11(17): 12-13.
- [20] 李丽, 于宏伟, 李雪峰, 等. 苦参碱对大鼠缺血再灌注心肌损伤的保护作用 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(3): 529-530.
- Li L, Yu H W, Li X F, et al. Protective effect of oxymatrine on myocardial ischemic reperfusion injury in rats [J]. Chin J Misdiagn, 2009, 9(3): 529-530.
- [21] 尹永英, 张善锋. 氧化苦参碱对大鼠缺血再灌注心肌损伤生化指标的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(4): 752-754.
- Ying Y Y, Zhang S F. Protective effect of oxymatrine on myocardial ischemic and reperfusion injury in rats [J]. J Zhengzhou Univ: Med Sci, 2006, 41(4): 752-754.
- [22] 马瑞, 魏红亮, 王云, 等. 氧化苦参碱对大鼠缺血再灌注心肌损伤的保护机制抑制 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6028-6030, 6064.
- Ma R, Wei H L, Wang Y, et al. Protection on mechanism research on oxymatrine for the myocardial ischemia reperfusion injury rats [J]. Progress Modern Biomed, 2016, 16(31): 6028-6030, 6064.
- [23] 周隆书. 氧化苦参碱延迟预处理通过蛋白激酶C对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
- Zhou L S. Protective effect of oxymatrine delayed preconditioning by protein kinase C on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [D]. Yingchuan: Ningxia Medical University, 2015.
- [24] 周隆书, 赵国龙, 王云, 等. 氧化苦参碱预处理对大鼠缺血再灌注损伤心肌保护作用及其机制研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(6): 650-656.
- Zhou L S, Zhao G L, Wang Y, et al. Protective effect of oxymatrine preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Ningxia Med Univ, 2015, 37(6): 650-656.
- [25] 张静, 秦方, 付莉, 等. 苦参提取物通过JAK/STAT信号通路减轻缺血再灌注大鼠心肌损伤的实验研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 177-181.
- Zhang J, Qin F, Fu L, et al. Experimental study of an extract from Radix Sophorae Flavescentis on alleviating myocardial ischemic reperfusion injury in rats via JAK/STAT signaling pathway [J]. Chin J Med Coal Industry, 2019, 22(2): 177-181.
- [26] 赵阳. 氧化苦参碱对H9c2心肌细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制 [J]. 山东医药, 2015, 55(37): 29-31.
- Zhao Y. Protective effect of oxymatrine and its mechanism on oxidative stress-induced H9c2 cardiomyocytes injury [J]. Shandong Med Pharm J, 2015, 55(37): 29-31.
- [27] 张仲柏, 李艳春, 张梅, 等. 氧化苦参碱对H9c2心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 武警医学, 2020, 31(2): 139-144.
- Zhang Z B, Li Y C, Zhang M, et al. Oxymatrine protects H9c2 cardiomyocytes from injury induced by H_2O_2 by

- activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Med J Chin People's Armed Police Forces, 2020, 31(2): 139-144.
- [28] 杨晓明, 徐 华, 王 恬, 等. 氧化苦参碱对心肌损伤大鼠心功能保护作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2007, 9(2): 146-149.
Yang X M, Xu H, Wang T, et al. The investigation about protective mechanism of oxymatrine on cardiac function in rats with myocardial injury [J]. Chin J Med Guide, 2007, 9(2): 146-149.
- [29] 杨晓明, 徐 华, 王 恬, 等. 氧化苦参碱对心肌损伤大鼠线粒体保护作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(2): 168-170.
Yang X M, Xu H, Wang T, et al. Investigation about protective effects of oxymatrine on myocardial mitochondria injury in rats [J]. China J Chin Mater Med, 2008, 33(2): 168-170.
- [30] 苏晖莹, 袁 宇, 袁 彬. 氧化苦参碱对大鼠心肌梗死后 p38MAPK 及 IL-18 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 31-34.
Su H Y, Yuan Y, Yuan B. The effect of oxymatrine on p38 MAPK and interleukin-18 after myocardial infarction in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2014, 30(1): 31-34.
- [31] 李 闯, 王 震. 氧化苦参碱对大鼠心肌缺血的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 7024-7026.
Li C, Wang Z. Protective effect of oxymatrine on myocardial ischemia in rats [J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(24): 7024-7026.
- [32] 徐清斌, 熊爱琴, 徐烨华, 等. 氧化苦参碱对充血性心衰大鼠心肌组织相关因子表达的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2018, 47(5): 568-573, 588.
Xu Q B, Xiong A Q, Xu Y H, et al. Effects of oxymatrine on the expression of myocardial tissue-related factors in rats with congestive heart failure [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong: Med Ed, 2018, 47(5): 568-573, 588.
- [33] 徐烨华, 马 萍, 徐清斌, 等. 氧化苦参碱对慢性心力衰竭大鼠心肌胞浆型磷脂酶 A2、环氧合酶 1、环氧合酶 2、前列腺素 I2 合酶表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(10): 973-980.
Xu Y H, Ma P, Xu Q B, et al. Effect of oxymatrine on myocardial cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 and prostacyclin synthase expression in rat with chronic heart failure [J]. Chin J Arterioscler, 2014, 22(10): 973-980.
- [34] 王 洋, 徐烨华, 徐清斌, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对 ADMA 代谢通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 471-477.
Wang Y, Xu Y H, Xu Q B, et al. Protective effect of oxymatrine on chronic heart failure and ADMA metabolism pathway in isoproterenol-induced chronic heart failure in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39(3): 471-477.
- [35] 王 洋. 氧化苦参碱调控 ADMA/一氧化氮通路抑制大鼠慢性心力衰竭的作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
Wang Y. Cardioprotective effect of oxymatrine on chronic heart failure via the regulation of ADMA/nitric oxide pathway in rats [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2014.
- [36] 徐清斌, 王 洋, 熊爱琴, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导心衰大鼠心肌肥厚及对血清 ET-1 及 NO 的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2390-2393.
Xu Q B, Wang Y, Xiong A Q, et al. Effects of oxymatrine on myocardial hypertrophy, serum ET-1 and NO in rats with isoproterenol-induced heart failure [J]. Chin trad Patent Med, 2014, 36(11): 2390-2393.
- [37] 张 伟, 刘静静, 戴贵东, 等. 氧化苦参碱对异丙肾上腺素致心肌肥厚大鼠心脏重构的保护作用研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(1): 27-30.
Zhang W, Liu J J, Dai G D, et al. Protective effect of oxymatrine on cardiac remodeling in rats with isoproterenol-induced heart failure [J]. Eval Anal Drug-use Hosp Chin, 2015, 15(1): 27-30.
- [38] 马 飞, 李小平, 郑磊贞, 等. 氧化苦参碱对阿霉素心脏毒性的影响 [J]. 肿瘤, 2007, 27(6): 441-444.
Ma F, Li X P, Zheng L Z, et al. The protective effects of oxymatrine against adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits [J]. Tumor, 2007, 27(6): 441-444.
- [39] 马 飞, 李小平, 郑磊贞, 等. 氧化苦参碱对兔阿霉素心肌损伤保护作用及其机制研究 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(6): 685-688.
Ma F, Li X P, Zheng L Z, et al. Protective effects of oxymatrine on adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits and its mechanism [J]. J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci, 2009, 29(6): 685-688.
- [40] 刘 洋, 杨益鹏, 姚忠彬, 等. 氧化苦参碱对阿霉素所致大鼠心肌损伤的保护作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(27): 5267-5270.
Liu Y, Yang Y P, Yao Z B. Research on the protective effect of oxymatrine in cardiac injury of rats induced by adriamycin [J]. Prog Mod Biomed, 2013, 13(27): 5267-5270.
- [41] 徐 媛, 刘艳秋, 孙安修, 等. 复方苦参注射液对阿霉素致心脏毒性的预防作用 [J]. 中国药业, 2015, 24(6): 25-26.
Xu Y, Liu Y Q, Sun A X, et al. Preventive effect of compound injection of Kushen against adriamycin-induced cardiotoxicity [J]. Chin Pharm, 2015, 24(6): 25-26.
- [42] 余传林, 李锐松, 杨迎暴. 氧化苦参碱对体外培养乳鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 1990, 6(6): 24-25.
Yu C L, Li R S, Yang Y B. The protective effect of oxymatrine on the injury of culture rat myocardial cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1990, 6(6): 24-25.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 185-191.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on clinical pharmacological action of anti-virus of matrine-type alkaloids [J]. Anti-Infect Pharm, 2018, 15(2): 185-191.
- [44] 方艳妮, 郭春艳, 汪 翼. 抗心肌肌球蛋白抗体在慢性病

- 毒性心肌炎小鼠中的表达及卡托普利、氧化苦参碱的干预研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(1): 25-29.
- Fang Y N, Guo C Y, Wang Y. Interventional effects of captopril and oxymatrine on anti-cardiac myosin antibody expression in mice with chronic viral myocarditis [J]. J Shandong Univ: Health Sci, 2010, 48(1): 25-29.
- [45] 方艳妮, 郭春燕, 汪翼. 氧化苦参碱对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(1): 25-27.
- Fang Y N, Guo C Y, Wang Y. Protective effect of oxymatrine on myocardium of mice with chronic viral myocarditis [J]. J Pract Pediatr Clin, 2010, 25(1): 25-27.
- [46] 史艳平, 李丹, 豆玉凤, 等. 氧化苦参碱对病毒性心肌炎小鼠的作用研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 14-16.
- Shi Y P, Wang Q, Li D, et al. Effect of oxymatrine on viral myocarditis in mice [J]. Shaanxi Tradit Chin Med, 2018, 39(1): 14-16.
- [47] 豆玉凤, 史艳平, 李丹, 等. 氧化苦参碱对病毒性心肌炎小鼠巨噬细胞移动抑制因子的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(8): 961-963.
- Dou Y F, Shi Y P, Li D, et al. Effect of oxymatrine(OMT) on macrophage migration inhibitory factor in mice with viral myocarditis [J]. Shaanxi Med J, 2018, 47(8): 961-963.
- [48] 李丹, 豆玉凤, 史艳平, 等. 氧化苦参碱对病毒性心肌炎小鼠巨噬细胞移动抑制因子及肥大细胞的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(20): 2167-2171, 2180.
- Li D, Dou Y F, Shi Y P, et al. Effect of oxymatrine on macrophage migration inhibitory factor and mast cells in mice with viral myocarditis [J]. Mod J Integr Tradit Chin Western Med, 2019, 28(20): 2167-2171, 2180.
- [49] 陈碧涛, 朱荣金, 杨红宇, 等. 氧化苦参碱对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡及相关因子的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(2): 162-165.
- Chen B T, Zhu R J, Yang H Y, et al. Effects of oxymatrine on cardiomyocytes apoptosis and related factors in mice with viral myocarditis [J]. Chin Mod Appl Pharm, 2016, 33(2): 162-165.
- [50] 王勇胜, 潘银凤, 吕瑞峰, 等. 氧化苦参碱改善病毒性心肌炎小鼠心室重构的作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(2): 1-7.
- Wang Y S, Pan Y F, Lu R F, et al. Effect of oxymatrine on ventricular remodeling in mice with viral myocarditis [J]. Chin J Mod Med, 2019, 29(2): 1-7.
- [51] 张鸣号. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肺组织的保护作用[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2009.
- Zhang M H. Protective effect of oxymatrine on cardiopulmonary tissue in rats with septic shock [D]. Yinchuan: ningxia Medical University, 2009.
- [52] 张鸣号, 王秀玉, 曹军, 等. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织损伤的保护作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(8): 876-878, 882, 945.
- Zhang M H, Wang X Y, Cao J, et al. The preventive and therapeutic effects of oxymatrine on cardiac muscle injury in rats with septic shock [J]. J Ningxia Med Univ, 2010, 32(8): 876-878, 882, 945.
- [53] 张鸣号, 王秀玉, 曹军. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌线粒体结构和功能的保护作用[J]. 广东医学, 2011, 32(19): 2497-2499.
- Zhang M H, Wang X Y, Cao J. Proreective effect of oxymatrine on the cardiac muscle mitochondrion in rat model of septic shock [J]. Guangdong Med J, 2011, 32(19): 2497-2499.
- [54] 张鸣号, 王秀玉, 曹军, 等. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织细胞因子的影响[J]. 中草药, 2012, 43(11): 2242-2246.
- Zhang M H, Wang X Y, Cao J, et al. Effect of oxymatrine on cytokines of myocardial tissue in rats with septic shock [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(11): 2242-2246.
- [55] 张鸣号, 王秀玉, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠心肌组织 p38-MAPK/caspase-3 信号通路的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(9): 1008-1012.
- Zhang M H, Wang X Y, Yang M L, et al. Effect of oxymatrine on p38-MAPK/caspase-3 pathway in rat myocardial tissue with septic [J]. J Ningxia Med Univ, 2015, 37(9): 1008-1012.
- [56] 王秀玉, 张鸣号, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- Wang X Y, Zhang M H, Yang M L, et al. Effect of oxymatrine on myocardial apoptosis in rat with sepsis [J]. Ningxia Med J, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- [57] 韦灵, 王慧智, 田倩, 等. 氧化苦参碱对内毒素诱导心肌细胞凋亡及胞内 MAPK/ERK5 信号的影响[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(1): 54-57.
- Wei L, Wang H Z, Tian Q, et al. Effects of matrine endotoxin-induced cardiomyocytes apoptosis and MAPK/ERK5 signaling in cells [J]. J Toxicol, 2018, 32(1): 54-57.
- [58] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗炎及其作用机制的研究进展[J]. 抗感染药学, 2018, 15(8): 1289-1295.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on anti-inflammatory and effects and mechanism of oxymatrine [J]. Anti-Infect Pharm, 2018, 15(8): 1289-1295.
- [59] 秦泽莲, 庄红明, 刘燕, 等. 氧化苦参碱延长小鼠异体移植心肌存活期及其免疫机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1990, 10(2): 99-100.
- Qin Z L, Zhuang H M, Liu Y, et al. Study on effect of oxymatrine on prolonging the survival time of cardiac tissue allograft in mice and its immunological mechanisms [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1990, 10(2): 99-100.
- [60] 秦泽莲, 刘燕. 氧化苦参碱对移植小鼠血象和谷丙转氨酶的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(S1): 237-240.
- Qin Z L, Liu Y. The effect of oxymatrine on hemogram and alanine transaminase in the transplanted mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1996, 16(S1): 237-240.

- [61] 秦泽莲, 刘燕, 邓玉兰, 等. 氧化苦参碱对正常和移植小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(S1): 240-242.
Qin Z L, Liu Y, Deng Y L, et al. Effect of oxymatrine on immune function in normal and transplanted mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1996, 16(S1): 240-242.
- [62] 宋慧文, 王琳. 苦参素对实验性兔心房颤动左房纤维化细胞间黏附分子-1表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(12): 1920-1922.
Song H W, Wang L. Effects of oxymatrine on expression of ICAM-1 in left atrial fibrosis of rabbits with atrial fibrillation [J]. J Practical Med, 2009, 25(12): 1920-1922.
- [63] 宋慧文. 苦参素防治兔心房颤动心肌纤维化的实验研究 [J]. 中国热带医学, 2010, 10(11): 1395-1396.
Song H W. Effects of oxymatrine on myocardial fibrosis in rabbits with atria fibrillation [J]. Chin Tropical Med, 2010, 10(11): 1395-1396.
- [64] 张彦燕, 王羿, 徐旂旋, 等. 氧化苦参碱对TGF- β 1诱导心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 149-153.
Zhang Y Y, Wang Y, Xu Y N, et al. Protective effect of oxymatrine on cardiomyocyte injury induced by TGF- β 1 [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2017, 23(17): 149-153.
- [65] 赵玲璐. 氧化苦参碱调控Notch信号抑制TGF- β 1诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化(FMT)的实验研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2018.
Zhao L L. Oxymatrine inhibits TGF- β 1-induced cardiac fibroblast to myofibroblast transformation(FMT) by mediating Notch signaling pathway *in vitro* [D]. Guiyang: Guizhou Medical University, 2018.
- [66] 肖海, 徐旂旋, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱下调p38MAPK磷酸化及改善胶原沉积抑制TGF- β 1诱导的CFBs增殖 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2168-2173.
Xiao H, Xu Y N, Sun X C, et al. Oxymatrine inhibited TGF- β 1-induced cardiac fibroblast proliferation via down-regulating p38MAPK phosphorylation *in vitro* [J]. Chin J Chin Mater Med, 2015, 40(11): 2168-2173.
- [67] 徐旂旋, 赵玲璐, 肖一佳, 等. 氧化苦参碱抑制TGF- β 1诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖及转化的机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(1): 30-33.
Xu Y N, Zhao L L, Xiao Y J, et al. Oxymatrine inhibited mechanism of TGF- β 1-induced cardiac fibroblast proliferation and differentiation [J]. Shangdong Med Pharm J, 2018, 58(1): 30-33.
- [68] 乔璐, 李博, 李庆. 氧化苦参碱对转化生长因子 β 1诱导大鼠心肌成纤维细胞增殖与分化的抑制作用 [J]. 新中医, 2018, 50(11): 6-9.
Qiao L, Li B, Li Q. Oxymatrine has inhibitory effect on proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts in rats induced by transforming growth factor- β 1 [J]. J New Chin Med, 2018, 50(11): 6-9.
- [69] 杨李强, 孙爱华, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱通过调控MAPK信息通路改善醛固酮诱导的心肌细胞损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 130-135.
Yang L Q, Sun A H, Shen Y C, et al. Protective effect of oxymatrine against cardiac myocytes injury induced by aldosterone via MAPK signaling pathway [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2017, 23(15): 130-135.
- [70] 刘小红, 徐旂旋, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱保护醛固酮诱导的心肌细胞损伤作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 108-111.
Liu X H, Xu Y N, Shen X C, et al. Protective effects of oxymatrine on cardiomyocytes injury induced by aldosterone [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2015, 21(22): 108-111.
- [71] 陈妍, 徐旂旋, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱对醛固酮诱导心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 76-80.
Chen Y, Xu Y N, Shen X C, et al. Protective effects of oxymatrine on aldosterone-induced cardiomyocyte injury [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2016, 22(19): 76-80.
- [72] 徐旂旋, 付凌云, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱对醛固酮诱导心肌成纤维细胞增殖抑制作用的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 89-94.
Xu Y N, Fu L Y, Shen X C, et al. Inhibitive mechanism of oxymatrine on aldosterone-induced proliferation of cardiac fibroblasts [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2018, 24(22): 89-94.
- [73] 付凌云, 蒋朝辉, 沈祥春, 等. OMT抑制钙调神经磷酸酶改善醛固酮诱导的心肌成纤维细胞增殖 [J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(10): 1203-1208.
Fu L Y, Jiang Z H, Shen X C, et al. OMT Inhibiting calmodulin neurophosphatase in aldosterone-induced proliferation of myocardial fibroblasts [J]. J Guizhou Med Univ, 2018, 43(10): 1203-1208.
- [74] 付凌云, 徐旂旋, 沈祥春, 等. 氧化苦参碱抑制p38MAPK磷酸化改善醛固酮诱导心肌成纤维细胞增殖 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 103-107.
Fu L Y, Xu Y N, Shen X C, et al. Inhibition of oxymatrine on proliferation of rat cardiac fibroblasts induced by aldosterone via down-regulating p38MAPK phosphorylation [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2015, 21(22): 103-107.
- [75] 杨宇. 氧化苦参碱调控Keap1/Nrf2信号抑制醛固酮诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化的实验研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2019.
Yang Y. Inhibitory effects of oxymatrine on transdifferentiation of cardiac fibroblast to myofibroblast induced by aldosterone via mediating the Keap1/Nrf2 signaling pathways *in vitro* [D]. Guiyang: Guizhou Medical University, 2019.