

五味子提取物及其有效成分对心血管疾病的药理作用研究进展

李智^{1,2}, 李汶泽³, 倪秀一⁴, 万梅绪^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 王蕴华^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

摘要: 五味子是常用中药材之一, 在保肝、治疗心脑血管疾病等方面发挥重要作用, 其主要活性成分包括木脂素类、多糖类、挥发油及有机酸等成分。对五味子提取物及其有效成分治疗心血管疾病的抗心肌炎症、抗氧化损伤、抑制心肌细胞凋亡、缓解心肌纤维化等药理作用及其机制进行综述, 发现五味子总木脂素可以调节核因子- κ B 信号通路、激活氮合酶途径抑制炎症因子及心肌细胞的凋亡, 五味子乙素调节酪氨酸激酶2蛋白/信号转导子与激活子3信号通路抑制氧化损伤, 五味子提取物抑制Smad蛋白信号传导发挥舒张心血管作用。

关键词: 五味子; 五味子总木脂素; 五味子乙素; 抗心肌炎症; 抗氧化损伤; 抗心肌细胞凋亡; 抗心肌纤维化

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 08-1827-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.028

Research progress on pharmacological effects of *Schisandrae Chinensis Fructus* extracts and its active components on cardiovascular diseases

LI Zhi^{1,2}, LI Wenzhe³, NI Xiuyi⁴, WAN Meixu^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

Abstract: *Schisandrae Chinensis Fructus* is one of the commonly used Chinese medicine in clinic. It plays an important role in protecting liver and treating cardiovascular and cerebrovascular diseases. Its main active ingredients include lignans, polysaccharides, volatile oils and organic acids. The pharmacological effects and mechanisms of *Schisandrae Chinensis Fructus* extract and its active components in the treatment of cardiovascular diseases, such as anti-myocardial inflammation, anti-oxidative damage, inhibition of cardiomyocyte apoptosis and alleviating myocardial fibrosis, were reviewed. It was found that the total lignan of *Schisandrae Chinensis Fructus* can regulate the nuclear fact- κ B signaling pathway, activate the nitrogen synthase pathway and inhibit inflammatory factors and cardiomyocyte apoptosis. Schisandrin regulates tyrosine kinase 2 / signal transducer and activator 3 signaling pathways to inhibit oxidative damage, and *Schisandrae Chinensis Fructus* extracts inhibit Smad protein signal transduction to exert diastolic cardiovascular effects.

Key words: *Schisandrae Chinensis Fructus*; total lignans of *Schisandrae Chinensis Fructus*; schisandrin B; anti-myocardial inflammation; anti-oxidative damage; anti-cardiomyocyte apoptosis; anti-myocardial fibrosis

五味子来源于木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill 或华中五味子 *S. sphenanthera* Rehd. et Wils. 的干燥成熟果实^[1], 前者

称北五味子、后者称南五味子, 均具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心等功效, 作为补益强壮剂已有悠久的历史。现代研究显示五味子含有丰富的

收稿日期: 2023-06-24

第一作者: 李智(1984—), 女, 高级工程师, 研究方向为药理毒理及药物安全性评价。E-mail: li_zhi_04@163.com

*共同通信作者: 王蕴华, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒研究。E-mail: wangyunhua3@tasly.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

化学成分,木脂素类是主要的活性成分,联苯环辛烯类是其特有的化合物类型,其次还有多糖、挥发油、萜类等化合物^[2]。临床研究发现五味子可以明显地改善心肌梗死患者的心功能,提高患者的生活质量^[3]。然而对五味子提取物及主要活性成分改善心血管疾病患者的心功能,抗心肌炎症、抗氧化损伤及抗心肌纤维化药理作用研究的系统总结较少,因此本文围绕五味子提取物及主要有效成分保护心血管系统的抗心肌炎症、抗氧化损伤及心肌纤维化等药理作用及相关信号通路进行综述,为五味子药效物质在治疗心血管疾病方面的进一步开发应用、质量标准的制定提供参考,也为临床合理使用提供依据。

1 抗心肌炎症

岑人军等^[3]通过建立SD大鼠的心肌缺血模型,干预组每天ig五味子乙素100 mg·kg⁻¹共2周,结果发现炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)的表达水平显著低于对照组,推测五味子乙素通过调节缺血力衰运动动物炎症因子IL-6、TNF- α 、IL-10的表达水平,保护大鼠的心肌组织。

马莹慧等^[4]建立脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-10、一氧化氮(NO)等炎症相关因子模型,观察五味子总木脂素体外抗炎作用及其作用机制。以维生素C为阳性对照药,五味子总木脂素的质量浓度分别为0.05、0.10、0.20 mg·mL⁻¹,结果发现北五味子总木脂素显著抑制TNF- α 及NO含量上升趋势,增加IL-10水平,与对照组比较有显著性差异。

Chen等^[5]利用左前降支冠状动脉的永久性结扎建立的心肌梗死小鼠模型,每天ig给药80 mg·kg⁻¹五味子乙素,连续给药3周,发现五味子乙素可以下调心肌梗死后炎症因子转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及TNF- α 的表达、调节核因子- κ B(NF- κ B)信号通路、激活一氧化氮合成酶(eNOS)途径,抑制心肌细胞的凋亡,降低心肌梗死体积,改善心脏功能,发挥心脏功能保护作用,提高心肌梗死后小鼠的存活率。

谈云等^[6]通过sc血管紧张素II(Ang-II)诱导C57BL/6小鼠心肌重构模型,探究五味子丙素对Ang-II诱导小鼠心肌重构和炎性反应的影响。连续8周每天ig五味子丙素5 mg·kg⁻¹,实时荧光定量核酸扩增检测系统(qRT-PCR)及酶联免疫吸附测试(ELISA)结果显示,与对照组比较,五味子丙素组

TNF- α 、IL-6的表达显著降低($P<0.05$),说明5 mg·kg⁻¹五味子丙素能缓解Ang-II诱导的C57BL/6小鼠心肌炎性反应。

2 舒张心血管

有人研究了五味子提取物对大鼠胸主动脉血管舒张的作用机制^[7],发现五味子己烷提取物能明显改善内皮完整的大鼠胸主动脉血管的舒张作用,该作用可能受内皮依赖性NO通路介导,肌球蛋白轻链去磷酸化直接作用于血管平滑肌细胞。许智莹等^[8]采用离体血管灌流实验观察五味子醇乙对静息状态及去氧肾上腺素收缩大鼠胸主动脉条张力变化的影响,结果发现五味子醇乙可引起去氧肾上腺素预收缩主动脉条内皮依赖性血管舒张效应,通过检测内皮型一氧化氮合酶(eNOS)mRNA的表达,发现eNOS mRNA表达量显著升高,推测其舒张心血管的作用机制可能与促进NO合成有关。

也有人利用体外细胞实验,采用分子和细胞生物学技术研究五味子提取物对TGF- β 1诱导的血管平滑肌细胞(VSMCs)的药理作用^[9],发现五味子提取物可以抑制转化因子TGF- β 1诱导的血管平滑肌应激纤维形成和细胞迁移,其中五味子乙素的作用最显著,五味子乙素主要通过降低TGF- β 1介导的肌球蛋白轻链(MLC)的磷酸化,抑制Smad信号传导来降低TGF- β 1介导的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的异常升高来实现血管的舒张作用。

3 改善心肌氧化损伤

李欣等^[10]利用体外亚油酸-硫氰酸铁法检测五味子酯甲抗氧化作用,以维生素E为阳性对照药,结果表明质量浓度为1.25 g·L⁻¹的五味子酯甲对Fe³⁺的还原能力与同等质量浓度的维生素E相似;通过每次ig给予大鼠1 mg·kg⁻¹五味子醇甲,对照组ig等量的生理盐水,均连续给药1周,检测到五味子酯甲对超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)均有影响,与对照组比较,五味子酯甲组动物大、小脑和脑中SOD、GSH活性均升高,MDA活性则显著降低($P<0.05$)。

唐泽波等^[11]观察20、40、80 μ g·mL⁻¹五味子多糖对H₂O₂导致的氧化损伤血管内皮细胞的保护作用,发现质量浓度高于20 μ g·mL⁻¹的五味子多糖可降低血管内皮细胞氧化应激损伤释放的乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平,对氧化损伤的血管内皮细胞具有保护作用。

张琨琨^[12]每天给昆明种小鼠分别ig五味子多糖10、50、100 μ g·mL⁻¹,连续给药4周,发现质量浓度

高于 $10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 的五味子多糖可以显著提高小鼠血清中 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 的活性,与对照组相比,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

胡开永等^[13]建立阿霉素诱导的大鼠急性心脏毒性模型以研究五味子对阿霉素诱导的心肌过氧化物及过氧化酶活性的影响,每天给模型动物分别 ig 五味子乙素 $20, 40, 80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续 3 d, 对照组及模型组 ig 等量的生理盐水。结果发现模型组大鼠 MDA 升高, 心肌谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性和 SOD 活性降低; 而 ig 五味子乙素组大鼠 MDA 表达较模型组降低, GSH-Px 和 SOD 酶活性升高。认为五味子乙素能降低阿霉素诱导的急性心脏毒性模型大鼠心肌细胞中心肌酶的升高、改善心肌组织中氧化损伤及相关氧化酶活力, 缓解心脏收缩与舒张功能障碍, 降低了大鼠急性心脏毒性, 进一步的研究显示其作用机制可能是: (1) 通过降低氧自由基作用于脂质生成的 MDA 含量, 从而改善心脏功能; (2) 维持谷胱甘肽 (GSH) 氧化还原循环和 SOD 的活性来减轻心肌细胞膜可能产生的脂质过氧化损害; (3) 可增强缺血心肌的收缩力, 并延长心肌收缩时间, 从而增加冠脉流量, 增强心肌细胞的抗缺氧能力。

刘蕾等^[14]通过体外缺氧/复氧 (H/R) 诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激损伤模型探讨五味子多糖对心肌细胞损伤的保护机制。缺氧 2 h 复氧 4 h 的心肌细胞分别加入 $25, 50, 100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 五味子多糖孵育 24 h, 结果发现与对照组比较, 五味子多糖可抑制 H/R 诱导的心肌细胞 LDH、MDA 升高, 并升高 SOD 含量, 且具有剂量相关性, 其作用机制可能与五味子多糖对外分泌体 MIR-212-3P 靶向磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 分子轴的调控作用有关。

刘威等^[15]和赵鹏辉等^[16]通过分离乳鼠心肌细胞, 建立体外原代心肌细胞 H/R 损伤模型, 检测 $10, 50, 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 五味子乙素对心肌细胞存活率、LDH 和 CK 活性及 MDA 水平的影响。结果表明, 与对照组相比, 模型组细胞活力显著降低 ($P<0.01$), 浓度高于 $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的五味子乙素提高心肌细胞中 SOD 水平, 降低 LDH、MDA 及 CK 的活性。说明五味子乙素对心肌细胞的氧化损伤具有保护作用。

4 抑制心肌细胞凋亡

Zhang 等^[17]通过结扎大鼠左冠脉降支 1 h 后解除结扎 40 min 建立大鼠 H/R 模型, 每天 ig 五味子乙素 $20, 40, 80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续给药 5 d。结果发现五味

子乙素可以调节内质网应激相关蛋白 C/EBP 同源蛋白 (CHOP)、转录因子 6 (ATF6) 和胰腺内质网激酶 (PKR) 类内质网激酶 (PERK) 激酶; 抑制胱天蛋白酶 (Caspase)-9、Caspase-3、Bax 蛋白表达, 提高 Bcl-2 蛋白表达, 发挥抑制心肌细胞凋亡保护心肌缺血/再灌注损伤的大鼠心肌组织。

陈彭生^[18]建立冠状动脉结扎 C57BL/6J 小鼠心肌缺血性梗死模型, 每天给模型小鼠 ig 五味子乙素 $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续给药 3 周, 结果发现 $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 五味子乙素能显著活化 eNOS, 通过上调 Bcl-2/Bax 以抑制缺血心肌细胞的凋亡, 保护心肌组织, 提高左室射血分数 (LVEF)、左室短轴缩短率 (LVFS) 等指标改善心功能, 可以降低心肌梗死小鼠的死亡率。

Chang 等^[19]在大鼠 I/R 损伤模型研究中发现剂量为 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 五味子甲素和五味子酯甲也可通过下调凋亡蛋白 Caspase-3 的表达, 发挥抑制 H_2O_2 诱导的心肌损伤、抑制 I/R 引起的心肌细胞凋亡的作用, 降低左室收缩内径 (LVSP)、左室舒张内径 (LVEDP) 指标的异常, 发挥对心脏的保护作用。

5 缓解心肌纤维化

心肌纤维化是大多数心血管疾病所表现出来的共同特性的病理特征, 其病理主要表现是降低心肌收缩和舒张力, AngII 是造成心室肥厚与心肌梗死后心室重构的主要原因, 某种程度上也诱导心肌成纤维细胞的增生以及胶原的沉积^[20-22]。谈云等^[6]通过 C57BL/6 小鼠心肌重构模型探究五味子丙素对 AngII 诱导小鼠心肌重构和炎症反应的影响, 连续 8 周每天 ig 五味子丙素 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 技术检测肌球蛋白重链 (MYHC)、转化生长因子- β (TGF- β)、胶原 IV (Collagen IV) 和 β -肌动蛋白 (β -actin) 的 mRNA 表达, 结果发现与模型组相比以上心肌纤维化相关基因 mRNA 水平均显著降低。说明五味子丙素能有效抑制 AngII 诱导的心肌纤维化, 缓解心肌重构。

刘畅^[23]和金炫^[24]分离纯化乳鼠的心肌成纤维细胞, 通过体外 Ang II 诱导的心肌纤维细胞增殖实验, 发现 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 五味子酚及 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的五味子乙素显著抑制胶原蛋白 I (Collagen I)、胶原 III (Collagen III) 蛋白表达, 与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。通过对相关机制的研究发现其主要通过下调 TGF- β 1 及上调缝隙连接蛋白 43 (Connexin 43) 的蛋白表达抑制心肌成纤维细胞增殖及 I、III 型胶原增生, 从而起到抗心肌纤维化的作用, 延缓心室异构。

6 结语与展望

五味子是来源于传统医学的植物药,在天然药物中寻找新的先导化合物对于传统中药的现代化研究以及新药研发具有重要意义。临床药理学研究发现,冠心病、心绞痛、急性心肌梗死及高血压等心脑血管疾病发生与发展过程中伴随着免疫激活、心肌细胞凋亡、血管内皮损伤、炎症反应、氧化应激损伤等病理改变,如随着急性心肌梗死发生或压力容量负荷过重,心肌缺血、缺氧诱发的心肌细胞能量代谢障碍、产生大量氧自由基、损伤血管内皮细胞;随着病程的进展,炎症因子IL-10、TGF- β 1、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 的表达也有所增加,同时也出现心肌细胞凋亡^[25-28]。TGF- β 1是一类多细胞效应因子,能促进心脏成纤维细胞的增殖、分化,促进胶原增生、抑制胶原的降解,在防治心血管疾病的药理机制研究中占有比较重要的位置。五味子提取物具有多组分、多靶点,充分发挥多方面改善心血管疾病损伤的优势。

本文通过综述五味子提取物及主要成分的药理作用研究,表明五味子及其活性成分对心血管疾病有显著的保护作用,其中以木脂素类成分(五味子乙素和五味子丙素)通过调节NF- κ B信号通路、激活eNOS途径抑制炎症反应效果最为明显。五味子甲素、五味子乙素及五味子多糖对心肌梗死及缺血再灌注导致的氧化损伤也具有显著的保护作用,主要通过抑制MDA产生、减轻氧自由基的损伤来发挥作用。五味子甲素、五味子乙素和五味子酯甲通过调节凋亡蛋白Caspase-9、Caspase-3、Bax的表达抑制心肌细胞的凋亡。五味子乙素通过降低TGF- β 1介导的MLC的磷酸化,抑制Smad信号传导来降低TGF- β 1介导的 α -SMA的异常升高,舒张心血管;五味子乙素及五味子酚则通过抑制TGF- β 1及上调Connexin 43蛋白表达,抑制心肌成纤维细胞增殖及I、III型胶原增生,显著抑制心肌细胞的纤维化,改善因心肌损伤导致的心室异构化。

值得注意的是,南五味子、北五味子的活性成分有差异,以多糖成分为例,多糖的组成与结构不同则生物活性也有差异。因此,以后应多开展南五味子、北五味子的药效与化学成分的对比较分析,以阐明其侧重病症的物质基础。另外,有研究从五味子根70%乙醇提取物中分离并鉴定了37个化合物,22个苯丙素类中具有药理活性的包括去甲络石苷、络石苷、牛蒡子苷、五味子酯D、schizandriside、methyl-4-O-comaroylquininate等^[29],除了果实,也应多

研究其他部位的药效,更好利用该药用植物资源。

总之,五味子提取物及主要成分药理作用与相关机制研究表明五味子提取物及主要成分在治疗心血管疾病中有巨大的潜力,今后应继续深入研究,阐明其作用机制及靶点将为开发治疗心血管疾病的新药奠定一定的基础,也为临床治疗心血管疾病提供更多选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2020: 68.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 68.
- [2] 刘媛媛, 黄仕其, 李玉泽, 等. 五味子属植物木脂素类化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(6): 1903-1918.
Liu Y Y, Huang S Q, Li Y Z, et al. Research progress of lignans from *Schisandra* L. and their pharmacological effects [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(6): 1903-1918.
- [3] 岑人军, 张文珍, 韦雪亮. 北五味子乙素对力竭运动大鼠心肌氧化应激指标和炎症因子的影响[J]. 西北农业学报, 2020, 29(9): 1-7.
Cen R J, Zhang W Z, Wei X L. Effects of schisandrin B on myocardial oxidative stress indexes and inflammatory factors in exhausted exercise rats [J]. J Northwest Agric Sci, 2020, 29(9): 1-7.
- [4] 马莹慧, 冯波, 朱鹤云, 等. 北五味子中总木脂素类成分的抗氧化及抗炎活性研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(11): 25-30.
Ma Y H, Feng B, Zhu H Y, et al. Study on antioxidant and anti-inflammatory activities of total lignans in *Schisandra chinensis* [J]. Food Res Dev, 2019, 40(11): 25-30.
- [5] Chen P S, Pang S S, Yang N Q, et al. Beneficial effects of schisandrin B on the cardiac function in mice model of myocardial infarction [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79418.
- [6] 谈云, 叶琳岚, 赵珺瑶, 等. 五味子丙素缓解血管紧张素II诱导的心脏炎症反应和心肌重构[J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1291-1295.
Tan Y, Ye L L, Zhao J Y, et al. *Schisandra* propyl alleviates angiotensin II induced cardioinflammatory response and myocardial remodeling [J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(7): 1291-1295.
- [7] Park J Y, Shin H K, Lee Y J, et al. The mechanism of vasorelaxation induced by *Schisandra chinensis* extract in rat thoracic aorta [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 121(1): 69-73.

- [8] 许智莹, 杨硕, 林程程, 等. 五味子醇乙对大鼠离体胸主动脉内皮依赖性血管舒张作用的研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2020, 21(4): 457-460.
Xu Z Y, Yang S, Lin C C, et al. Effect of schisandrin B on endothelium-dependent vasodilation of isolated thoracic aorta in rats [J]. J Beihua Univ Nat Sci Ed, 2020, 21(4): 457-460.
- [9] Chun J N, Kim S Y, Park E J, et al. Schisandrin B suppresses TGF beta1-induced stress fiber formation by inhibiting myosin light chain phosphorylation [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2): 364.
- [10] 李欣, 刘聪, 李宁, 等. 五味子酯甲体外抗氧化作用及对大鼠脑组织抗氧化指标的影响 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2020, 21(1): 39-42.
Li X, Liu C, Li N, et al. Effect of schisandrin A on antioxidant activity *in vitro* and its effect on antioxidant indexes in rat brain [J]. J Beihua Univ Nat Sci Ed, 2020, 21(1): 39-42.
- [11] 唐泽波, 温娜, 金宏. 五味子多糖对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中国西部科技, 2014(13): 304.
Tang Z B, Wen N, Jin H. Protective effects of polysaccharides from *Schisandra chinensis* on vascular endothelial cells damaged by oxidative stress [J]. West China Sci Technol, 2014(13): 304.
- [12] 张琨琨. 五味子多糖免疫调节及抗氧化功能研究 [J]. 职业卫生与病伤, 2016, 31(1): 54-57.
Zhang K K. Study on immune regulation and antioxidant function of polysaccharides from *Schisandra chinensis* [J]. Occupat Health Injury, 2016, 31(1): 54-57.
- [13] 胡开永, 杨勇, 何莉华, 等. 五味子乙素和右丙亚胺对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用 [J]. 药学报, 2014, 49(7): 1007-1012.
Hu K Y, Yang Y, He L H, et al. Protective effects of schisandrin and dextropropimide on doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49(7): 1007-1012.
- [14] 刘蕾, 赵雪东, 王智彬. 北五味子多糖对缺氧/复氧心肌细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12): 2174-2179.
Liu L, Zhao X D, Wang Z B. Protective effect of *Schisandra chinensis* polysaccharides on oxidative stress injury of hypoxic/reoxygenated cardiomyocytes [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovas Dis, 2022, 20(12): 2174-2179.
- [15] 刘威, 张成义, 沈楠, 等. 五味子乙素对乳鼠缺氧/复氧损伤心肌细胞的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(5): 977-980.
Liu W, Zhang C Y, Shen N, et al. Protective effect of schisandrin on myocardial cells injured by hypoxia/reoxygenation in neonatal rats and its mechanism [J]. Jilin Univ Med Ed, 2014, 40(5): 977-980.
- [16] 赵鹏辉, 刘宣辰, 吴银玲, 等. 五味子乙素抗氧化作用研究进展 [J]. 医学研究与教育, 2018, 35(4): 1-5.
Zhao P H, Liu X C, Wu Y L, et al. Research progress on antioxidative effect of schisandrin B [J]. Med Res Edu, 2018, 35(4): 1-5.
- [17] Zhang W, Sun Z Q, Meng F H. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. Inflammation, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [18] 陈彭生. 五味子乙素促进心肌梗死小鼠心功能的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014.
Chen P S. Effect of schisandrin on cardiac function in mice with myocardial infarction [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2014.
- [19] Chang R M, Li Y, Yang X X, et al. Protective role of deoxyschisandrin and schisantherin A against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e1590.
- [20] Janicki J S, Levick S P. The convergence of ancient Chinese medicine with modern therapeutics to prevent cardiac fibrosis [J]. Am J Hypertens, 2012, 25: 139.
- [21] Lemarie C A, Schiffrin E L. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11: 19-31.
- [22] Rompe F, Artuc M, Hallberg A, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappa B [J]. Hypertension, 2010, 55(4): 924-931.
- [23] 刘畅. 五味子酚抑制血管紧张素II诱导心肌成纤维细胞增殖的机理研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2018.
Liu C. Study on the mechanism of schisandrin inhibiting angiotensin II induced proliferation of myocardial fibroblasts [D]. Yanji: Yanbian University, 2018.
- [24] 金炫. 五味子乙素在血管紧张素II诱导的心肌成纤维细胞增殖的作用研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2017.
Kim H. Effect of schisandrin on angiotensin II induced proliferation of myocardial fibroblasts [D]. Yanji: Yanbian University, 2017.
- [25] 韩冰, 吴俊荣. 益气复脉注射液对冠心病心绞痛患者血清髓过氧化物酶及血小板指标的影响 [J]. 临床医学, 2019, 39(7): 108-110.
Han B, Wu J R. Effect of Yiqi Fumai Injection on serum myeloperoxidase and platelet indexes in patients with angina pectoris of coronary heart disease [J]. J Clin Med, 2019, 39(7): 108-110.
- [26] 李雅, 贾辛未, 刘胜辉, 等. 益气复脉注射液联合阿伐他汀治疗冠心病慢性心力衰竭疗效及对sCD40、

- sCD146、PAPP-A 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1225-1227.
- Li Y, Jia X W, Liu S H, et al. Effect of Yiqi Fumai Injection combined with atorvastatin on chronic heart failure of coronary heart disease and influence on sCD40, sCD146 and PAPP-A [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2019, 37(5): 1225-1227.
- [27] 项昌培, 周瑞, 张晶晶, 等. 益心舒胶囊对心力衰竭大鼠心肌细胞钙调控蛋白的影响 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 79-82.
- Xiang C P, Zhou R, Zhang J J, et al. Effect of Yixinshu Capsule on calcium regulatory protein in cardiomyocytes of rats with heart failure [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(20): 79-82.
- [28] 蔡婕, 韦伟, 张郁青. 老年慢性心力衰竭病人血清和肽素水平与炎症因子和心室重构的相关性 [J]. 实用老年医学, 2021, 35(7): 701-704.
- Cai J, W W, Zhang Y Q. Correlation of serum and peptide levels with inflammatory factors and ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure [J]. J Pract Gerontol, 2021, 35(7): 701-704.
- [29] 刘艳, 刘爽, 彭紫琪, 等. 五味子根的化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 5959-5971.
- Liu Y, Liu S, P Z Q, et al. Chemical constituents from roots of *Schisandra chinensis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(19): 5959-5971.

[责任编辑 李红珠]