

基于临床疗效的注射用益气复脉（冻干）质量标志物确证

张磊^{1,2}, 苏小琴^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 杨峰^{1,2}, 侯颖^{1,2}, 张铁军³, 刘昌孝^{3*}

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. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 创新理念的提出及其方法学体系的建立, 为中药物质基础及质量控制研究开辟了新的模式。基于中药 Q-Marker 理论, 对注射用益气复脉 (冻干) (Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM) 的 Q-Marker 开展了系统性研究, 确定了人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃ 及麦冬皂苷 C、麦冬苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷、果糖和五味子醇甲为 YQFM 的 Q-Marker。在前期研究基础上, 阐述了 YQFM 的药理作用和临床应用, 进一步解释了 Q-Marker 的药效机制与 YQFM 临床疗效之间的内在关系。此外, 根据与临床疗效相关的活性研究成果, 进一步将人参皂苷 Rd 及人参皂苷 Re 纳入 YQFM 的 Q-Marker 中, 以期完善 YQFM 的 Q-Marker 体系, 揭示了 Q-Marker 在 YQFM 临床治疗疾病中的关键作用, 为产品质量的全面评价与控制提供充足的依据。

关键词: 注射用益气复脉 (冻干); 质量标志物; 人参皂苷 Rb₁; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Rf; 人参皂苷 Rh₁; 人参皂苷 Rc; 人参皂苷 Rb₂; 人参皂苷 Ro; 人参皂苷 Rg₃; 人参皂苷 Rd; 人参皂苷 Re; 麦冬皂苷 C; 麦冬苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷; 偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷; 果糖; 五味子醇甲

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)18-5741-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.029

Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy

ZHANG Lei^{1,2}, SU Xiao-qin^{1,2}, LI De-kun^{1,2}, YUE Hong-shui^{1,2}, JU Ai-chun^{1,2}, YANG Feng^{1,2}, HOU Ying^{1,2}, ZHANG Tie-jun³, LIU Chang-xiao³

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 Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: The establishment of concept of quality marker (Q-Marker) and its methodologies made a new mode for the chemical constituent and quality control researches of traditional Chinese medicines (TCMs). Based on theory of Q-Marker, Q-Markers of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (注射用益气复脉, YQFM) was studied systematically. And ginsenosides Rb₁, Rg₁, Rf, Rh₁, Rc, Rb₂, Ro, Rg₃, ophiopojaponin C, phiogenin-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside, pennogenin-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosid, fructose, and schisandrin A were determined as Q-Markers of YQFM. Pharmaceutical efficacy and clinical application were presented in the previous studies. The relationship between clinical application of Q-Marker and clinical efficacy of YQFM was elucidated. Furthermore, according to the bioactivity studies relevant to clinical efficacy, ginsenoside Rd and Re were considered into the Q-Marker of YQFM. In order to improve the Q-Marker system of YQFM, which demonstrated that Q-Marker played key roles in the clinical application of YQFM, and provided scientific evidence for quality evaluation and control of the product.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; quality marker; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Rf; ginsenoside Rh₁;

收稿日期: 2021-06-22

作者简介: 张磊 (1986—), 男, 高级工程师, 博士, 研究方向为中药生产全过程质量控制及智能化系统建设。

Tel: (022) 86342030 E-mail: zhanglei201312@tasly.com

*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

ginsenoside Rc; ginsenoside Rb₂; ginsenoside Ro; ginsenoside Rg₃; ginsenoside Rd; ginsenoside Re; ophiopojaponin C; phiogenin-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside; pennogenin-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranoside; fructose; schisandrin A

中医药是我国独特的医疗资源，是国民健康体系的重要组成部分，对我国经济发展意义重大。构建科学的中药质量研究模式，挖掘与临床疗效紧密结合的物质基础，形成更加合理的质量控制标准，对促进中医药产业发展具有现实意义。刘昌孝院士^[1]于2016年提出“中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）”的创新概念，并对其科学内涵及方法学做了系统性阐述^[2-4]。中药 Q-Marker 是存在于中药材和中药产品（如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂）中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[1]。中药 Q-Marker 理念的提出，开创了中药质量研究新模式，将药效物质基础与中药生物属性、配伍理论等自身医药体系特点深度融合，强化了中药有效性-物质基础-质量控制指标的关联度。在中药 Q-Marker 理论及其方法学指导下，国内学者对不同中药材及复方制剂开展了系统性的质量研究^[5-8]。

注射用益气复脉(冻干)(Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM)是由红参、麦冬及五味子为原药材，采用现代工艺精制而成的中药冻干粉针剂。其功效为益气复脉、养阴生津，临床上用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚症以及冠心病所致慢性心衰的治疗。前期工作基于中药 Q-Marker 理论体系，采用药效学、网络药理学、药动学及药性等方法，初步预测分析了 YQFM 中的 13 个 Q-Marker，并建立了全程质量控制体系^[9]。为了使建立的 Q-Marker 更好地控制制剂质量，本文在前期研究基础上，从 YQFM 的临床研究入手，探索 YQFM 的 Q-Marker 与临床有效性之间的关系，分析 Q-Marker 在 YQFM 临床疗效中的潜在作用，进一步完善 YQFM 的 Q-Marker 体系。

1 YQFM 中的 Q-Marker

YQFM 是典型的中药复方制剂，化学成分复杂。前期工作对 YQFM 的化学物质基础开展了系统性研究，结果显示 YQFM 的化学成分主要包括糖类、皂苷类、木脂素类等。周焱焱等^[10]采用超高效液相四级杆-飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF/MS）技术对 YQFM 进行化学成分全解析，鉴定出 145 个化

合物，其中有 26 个药效成分为首次检出，包括 17 个黄酮类化合物、4 个麦冬皂苷类化合物以及 5 个木脂素类化合物。Liu 等^[11]采用超快速液相色谱串联离子阱-飞行时间质谱（UFLC-IT-TOF/MS）技术解析了 YQFM 所含的人参皂苷类、木脂素类、麦冬皂苷类、高异黄酮类等成分，最终鉴定出非糖类成分 65 个，包括来自红参药材成分 42 个、五味子药材成分 16 个以及麦冬药材成分 7 个，并对其中 21 个化合物完成了定量分析。李莉等^[12]采用高效液相色谱联用蒸发光散射检测器（HPLC-ELSD）技术，开展 YQFM 中钠元素研究，并对钠元素成分完成了定量分析。通过上述一系列工作，基本明确了 YQFM 的化学成分，为进一步开展制剂 Q-Marker 的研究提供了条件。

在化学成分研究基础之上，以中药 Q-Marker 理论及方法为指导，采用中药药性学、药效学、电子舌技术以及网络药理学等方法，对 YQFM 的 Q-Marker 开展了预测分析研究^[9]。最终确定 8 种人参皂苷类（人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃）、3 种麦冬皂苷类[麦冬皂苷 C、麦冬苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷]以及果糖和五味子醇甲共 13 个化学成分为 YQFM 的 Q-Marker，其化学结构见图 1。

2 YQFM 的药理作用和临床应用

根据中医药传统药性配伍理论，YQFM 方中人参为君药，大补元气，益肺、生津止渴；麦冬为臣药，甘寒养阴、清热生津，人参、麦冬配伍，发挥益气养阴之功效。佐以五味子，具有酸收、敛阴止汗之功效，与人参、麦冬配伍，起到补固正气与收敛阴津的作用^[13]。YQFM 在现代临床上主要用于慢性心力衰竭、冠心病心绞痛等心血管疾病的治疗。

为了明确 YQFM 所含 Q-Marker 与临床疗效之间的关系，需要对 YQFM 的药效学、药理机制以及临床有效性开展系统性研究。近年来，围绕 YQFM 的药理作用和临床应用内容较为集中，主要针对心血管系统的影响，包括抗心肌缺血、抗心肌缺氧损伤、抗心衰等的治疗。

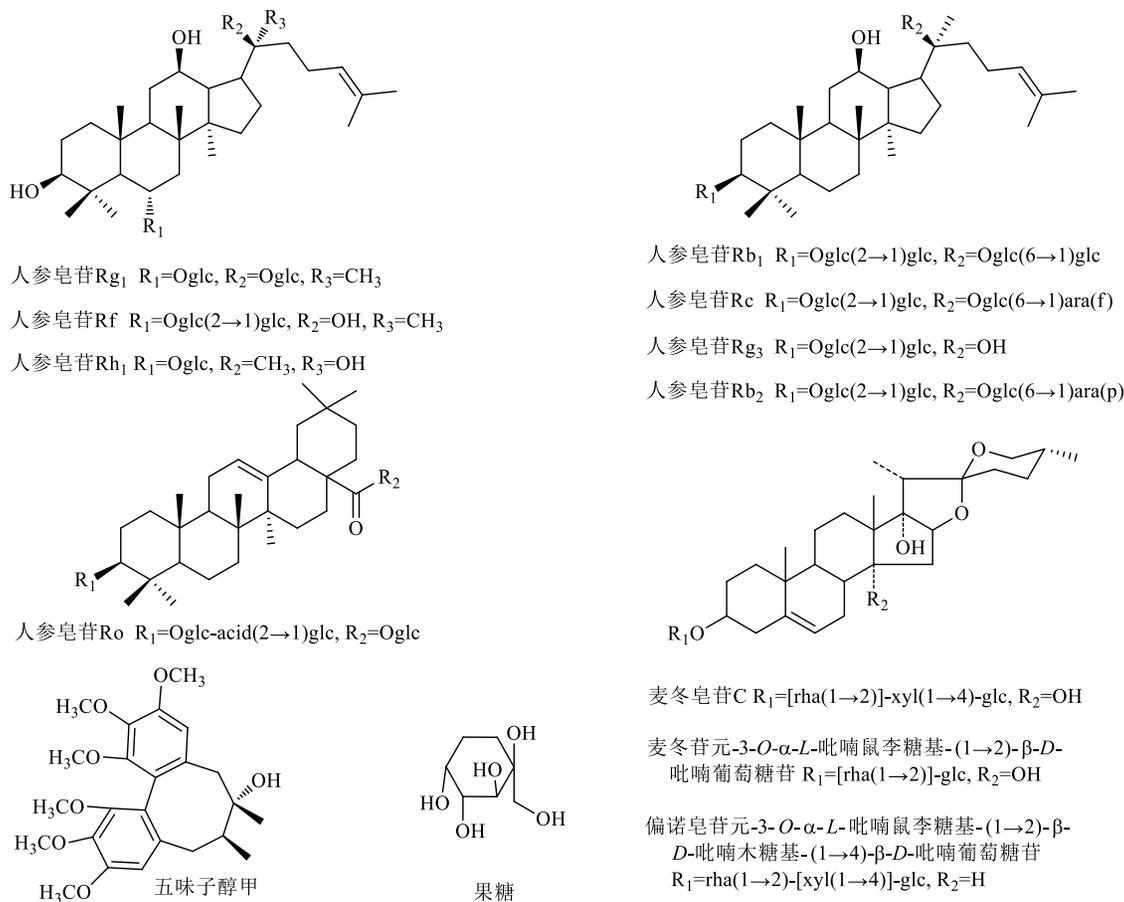


图1 YQFM 中 Q-Marker 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of Q-Marker in YQFM

2.1 YQFM 的药理作用

在 YQFM 治疗心力衰竭机制的研究方面, Xing 等^[14]建立大鼠冠状动脉结扎慢性心衰模型, 考察了 YQFM 对心脏收缩功能和炎症介质水平的影响。研究证明 YQFM 能够引起心电图 ST 段的明显下降, 降低血浆脑钠肽(brain-type natriuretic peptide, BNP)水平, 抑制血清以及心肌组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-1β 等炎症因子的释放。慢性心衰大鼠心肌间质胶原纤维增生、胶原网络结构改变导致心肌细胞外基质重构, 与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)系统活性增强有关^[15]。张秋月等^[15]研究了 YQFM 对心肌 MMP 及其组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)蛋白表达的影响, 结果显示, YQFM 能够降低 MMP-2、MMP-9、MMP-3 的含量, 升高 TIMP1 和 TIMP-2 水平, 维持 MMP-2/TIMP-2 的动态平衡, 从而改善慢性心衰大鼠心肌细胞外基质重构的程

度, 缓解大鼠慢性心衰症状。在一项 YQFM 对心功能及心力衰竭标志物影响的研究中发现, YQFM 对改善心衰模型大鼠心功能和心室重塑方面有显著疗效。实验结果证实, YQFM 能够提高心衰大鼠左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、缩短分数(fractional shortening, FS), 降低左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVDs), 增加收缩末左室后壁厚度。推测其机制可能与减少心肌纤维化和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活作用有关^[16]。此外, YQFM 能够改善心衰小鼠的左心结构和功能, 降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶、丙二醛、脑自然肽氨基端前体蛋白(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和尿羟脯氨酸的含量, 从而减轻心肌组织的损伤以及胶原沉积和纤维化, 推测其与抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路的磷酸化有关^[17]。Yuan 等^[18]采用冠状动脉永久结扎建立小鼠慢性心力衰

竭模型, YQFM 干预治疗 14 d, 采用非靶向代谢组学技术筛选小鼠血浆和尿液样本的内源性代谢物。结果表明, YQFM 治疗改变了慢性心力衰竭的代谢模式, 调节了缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成、牛磺酸和次牛磺酸的代谢、组氨酸的代谢和精氨酸的生物合成等。

采用小鼠冠状动脉左前降支结扎诱导心肌缺血再灌注损伤模型研究显示, YQFM 能够有效改善缺血再灌注造成的小鼠心肌损伤, 降低心肌梗死面积、提高 LVEF 和 FS; 显著降 LDH 及肌酸激酶活性, 改善心肌病理组织形态学变化, 减少炎症细胞浸润, 改善心功能, 降低血清心肌酶活性^[19]。Li 等^[20]研究显示, YQFM 对提高体外细胞存活率, 减少 LDH 释放, 抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3) 的表达等有显著作用。此外, YQFM 能够调节 B 淋巴细胞瘤-2 基因及其相关蛋白 X 的表达, 通过提升线粒体膜电位和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的含量进而改善线粒体功能。在 YQFM 给药组中加入腺苷酸活化蛋白激酶 adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 抑制剂后, 转染 AMPK α siRNA 的心肌细胞均出现凋亡。该结果提示, YQFM 抗心肌细胞凋亡的作用机制可能通过激活 AMPK 信号通路实现。在一项 YQFM 保护异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌缺血损伤模型的研究中发现, YQFM 能够降低心肌缺血损伤小鼠血清中 LDH、肌酸激酶含量, 减少生理记录仪 T 波升高, 降低丙二醛和髓过氧化物酶水平, 改善心肌组织病理损伤状况^[21]。此外, YQFM 可以明显减轻低氧环境所致心脏组织内皮细胞的肿胀、空泡化, 增加心脏收缩功能, 提高心肌缺氧耐受性^[22]。基于网络药理学技术开展的 YQFM 治疗心-脑缺血疾病多靶点的研究中, 揭示了 YQFM 与缺血性疾病相关的靶点通路有 12 条, 主要的有核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、MAPK、转录因子环磷腺苷效应元件结合蛋白 (adenosine cyclophosphate-response element binding protein, CREB) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等信号通路^[23]。Gou 等^[24]采用血管加压素注射成功建立大鼠心绞痛模型, 探讨 YQFM 对血管加压素诱导的大鼠心绞痛模型的保护作用及其潜在途径。采用超声心动图系统、染色法、全自动生化分析仪等方法检测心脏功能、组织

形态及血清心肌酶, 评价心脏损伤程度, 采用 Western blotting 法检测促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平及相关 NF- κ B 通路相关蛋白表达, 研究结果表明 YQFM 可以通过 NF- κ B/p65 信号通路改善血管加压素诱导的心绞痛。这些发现为 YQFM 治疗心绞痛的临床应用提供了药理学证据。

上述一系列研究结果表明, YQFM 对心血管疾病的作用机制包括增强心脏的收缩功能、延缓心室重构、抗炎、抗氧化、保护心肌损伤、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡、改善能量代谢、减少心肌组织胶原沉积等。与这些机制相关的蛋白分子信号通路主要包括 NF- κ B、AMPK、MAPK、CREB 和 mTOR 等。

2.2 YQFM 的临床应用

慢性心力衰竭也称慢性心功能不全, 是心脏收缩舒张功能受损, 最终导致心功能不全的一组临床综合征, 以心排量不足, 血液灌注不足以及肺循环和体循环瘀血为特征^[25]。在一项对 1134 例冠心病所致心力衰竭患者的多中心临床研究中, 采用 YQFM 治疗 14 d, 结果显示患者心脏功能显著改善, 胸片异常人数减少, Lee 氏心力衰竭评分和明尼苏达心力衰竭评分等指标也明显改善, 彩超多项检测指标均有好转^[26]。NT-proBNP 是心功能紊乱程度最敏感的标志物, 研究显示, 对慢性心力衰竭的患者在常规西药治疗基础上联用 YQFM, 可以显著降低患者血浆 NT-proBNP 水平, 提高 LVEF 值, 改善心衰患者的心脏功能, 提高慢性心衰患者 6 min 步行距离, 改善活动耐受度^[27-28]。针对缺血性心肌合并心力衰竭的治疗, 在常规西药基础上加用 YQFM, 心功能评估参照美国纽约心脏病学会心功能分级标准。研究结果显示, YQFM 组的心功能分级改善 I~II 级的比例明显高于常规组, 关键标志物 NT-proBNP 的水平显著下降。同时, YQFM 治疗组后 6 min 步行结果明显优于对照组, 且心肌受损程度减轻^[29-30]。

临床上常规治疗联用 YQFM 可改善冠心病心衰患者的临床症状, 使心衰计分、明尼苏达生活质量量表积分降低, 明显减少冠心病心衰合并心绞痛患者的心绞痛发作次数, 改善总有效率可以达到 85.36%^[31]。对慢性心力衰竭的患者给予 YQFM 治疗, 结果显示, 左心室收缩及舒张期内径缩小, LVEF 增加。同时, BNP 水平明显降低, 与心功能的改善成正相关^[32]。对于急性心力衰竭患者的临床研究结

果显示, YQFM 治疗组缓解急性心衰症状的时间短于对照组, YQFM 治疗能够显著提高患者的 LVEF, 降低左室舒张末期容积, 缩小左房内径, 升高二尖瓣口舒张早期最大血流速度与舒张晚期最大血流速度比值^[33]。在对 120 例急性心衰患者临床试验研究中, 在常规治疗基础上加用 YQFM, 结果显示 YQFM 能显著降低患者血清中肌钙蛋白-I 与 BNP 水平, 减轻心肌损伤, 改善心功能分级, 保护心脏^[34-35]。

在对冠心病心绞痛治疗的临床研究中, 给予患者 YQFM 静脉滴定治疗, 结果显示治疗后心电图改善明显, 硝酸甘油停减率为 91.5%, 心绞痛分级及发作次数等有大幅度改善^[36]。采用西雅图心绞痛量表评价 YQFM 联合西药对不稳定型心绞痛的疗效, YQFM 能够提高冠心病心绞痛患者的生活质量和满意度^[37], 同时还能够有效降低老年稳定型心绞痛患者收缩压^[38-39]。血细胞比容、全血黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标升高极易导致血栓的形成, 进而阻塞冠状动脉引发冠心病心绞痛。张崇荣等^[40]纳入 62 例气阴两虚型冠心病心绞痛患者观察 YQFM 的临床疗效, 研究表明在常规基础治疗上联用 YQFM 可以降低患者血液流变值、明显降低心绞痛复发率和心肌梗死发生率。血管内皮细胞功能的损伤容易引发不稳定型心绞痛^[41], 不稳定型心绞痛发作时, 氧化应激等因素可导致血管内皮系统慢性微炎症状态的过度激活, 加剧血管内皮损伤, 加重动脉斑块的不稳定性。在一项对 88 例不稳定型心绞痛患者治疗的临床研究中^[42], 在常规治疗基础上加用 YQFM, 结果显示治疗后患者血浆一氧化氮水平较治疗前明显升高, 内皮素以及血清单核细胞趋化蛋白-1 显著降低, 且治疗组指标改善情况均优于对照组。上述结果说明, YQFM 可以减轻不稳定型心绞痛患者的氧化应激反应, 保护血管内皮功能。

综上所述, YQFM 在临床上主要用于心力衰竭、冠心病心绞痛、心肌梗死等心血管疾病的治疗, 疗效显著, 且其临床疗效的发挥是通过多种作用机制来实现的。

3 YQFM 中 Q-Marker 药效机制与其临床疗效的相关性

“药性”与“药效”均是中医药理论的核心概念, 在创建及完善中药 Q-Marker 理论体系中诞生的“性-效-物”三元论, 是在对中药药效及化学成分研究的基础上, 将“药性”相关物质纳入质量评价中, 从中药的基本属性及术语出发, 完整阐释中药治疗疾

病的物质基础和作用机制的创新概念, 是指导中药 Q-Marker 研究的核心思想^[3-4]。YQFM 的临床有效性体现了其组方药材的药性与药效的协同作用, 而中药药效作用的发挥与其药效物质密切相关。因此, 借助“性-效-物”三元论的指导, 解析各组方药材中与药效有关的活性成分, 揭示 YQFM 的药效物质基础, 特别是 Q-Marker 与其临床疗效背后所蕴含的多重药理机制之间的相关关系, 对于确证 YQFM 中 Q-Marker 的合理性, 并进一步借助中药 Q-Marker 理论及方法学提升中药质量标准, 实施中药质量控制具有现实意义。

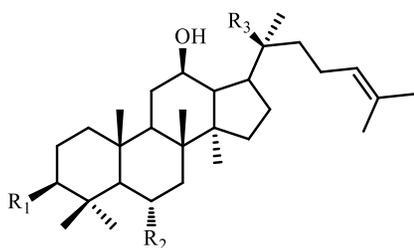
3.1 红参中 Q-Marker 与 YQFM 临床有效性关系辨识

红参为 YQFM 组方中的君药, 具有大补元气、复脉固脱之功效。YQFM 中来源于红参的 Q-Marker 为人参皂苷类物质, 现代研究表明, 人参皂苷具有增强免疫力、抗血小板凝集、保护神经、改善心血管功能、抗炎、抗氧化等活性。作为 Q-Marker 的 8 个人参皂苷之一, 其作用机制与 YQFM 临床对心衰、心绞痛等疾病的治疗密切相关。在以结扎大鼠冠状动脉左前降支慢性心衰模型考察 YQFM 心脏保护机制的研究中发现^[43], YQFM 中所含的人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro 和 Rg₃ 具有抗炎作用, 并证实人参皂苷 Ro 是一种 NF-κB 抑制剂。而 NF-κB 信号通路及细胞因子的抑制被看作是 YQFM 改善大鼠慢性心衰的主要机制之一。谢薇等^[43]研究了白消安诱导人脐静脉内皮细胞凋亡及人参皂苷 Rb₁ 对此的干预效应, 结果显示高浓度 (0.12 g/L) 白消安可显著诱导人脐静脉内皮细胞凋亡, 人参皂苷 Rb₁ 可以抑制凋亡作用, 说明人参皂苷 Rb₁ 可以通过抑制细胞凋亡发挥对内皮细胞的保护效应。Zhou 等^[44]以实验猪为模型研究了人参皂苷 Rb₁ 对于高同型半胱氨酸诱导产生的血管内皮功能障碍形成的血管损伤的影响。结果表明人参皂苷 Rb₁ 能够有效阻滞高同型半胱氨酸诱导的血管舒张依赖性内皮功能障碍, 阻滞超氧化物负离子的产生, 抑制内源性一氧化氮合酶的下调。郭佳等^[45]考察了人参皂苷 Rb₁ 对心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用。结果显示, 人参皂苷 Rb₁ 处理组的细胞生存率增加 2.28 倍, 凋亡率减少 5.29%, LDH、丙二醛含量分别降低了 59.2%、72.3%, 一氧化氮活性增加了 2.67 倍。说明人参皂苷 Rb₁ 能显著减轻肥厚心肌细胞的脱氧复氧损伤, 该机制与抑制细胞凋亡, 减少脂质过氧

化以及增强一氧化氮活性相关。对缺血再灌注大鼠模型分别采用人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Re 治疗, 结果显示人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Re 治疗的心肌细胞凋亡数显著低于模型组。表明人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Re 可以有效抑制缺血再灌注心肌细胞凋亡, 减轻心肌损伤^[46-47]。古云等^[48]采用大鼠心衰模型研究了人参皂苷 Rg₁ 对心功能的保护作用。以依那普利为对照, 将人参皂苷 Rg₁ 治疗分为高、中、低[4、2、1 mg/(kg·d)] 3个剂量组。结果显示, 人参皂苷 Rg₁ 高剂量组 LVEF、左心室最大内压上升/下降速率 ($\pm dp/dt_{max}$) 明显增高, LVDs 和左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVDd) 明显降低, 高剂量组的 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶、总 ATP 酶、总糖原、碱性磷酸酶、LDH 以及心肌细胞胞浆内心肌肌浆网钙离子 ATP 酶的表达与其他组相比明显升高, Na⁺, K⁺-ATP 酶明显降低。结果说明, 人参皂苷 Rg₁ 可改善心衰大鼠的心功能, 与升高 LVEF、 $\pm dp/dt_{max}$ 、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶、T-ATP 酶、总糖原、碱性磷酸酶、LDH、心肌细胞胞浆内心肌肌浆网钙离子 ATP 酶表达及降低 LVDs、LVDd、Na⁺, K⁺-ATP 酶有关。采用结扎 SD 大鼠左冠状动脉前降支建立大鼠急性心肌梗死模型观察人参皂苷 Rg₁ 对心肌梗死后心脏纤维化的影响^[49]。结果显示, 手术 1、2 周后, 人参皂苷 Rg₁ 组的心脏瘢痕形成要明显少于对照组, 说明人参皂苷 Rg₁ 对大鼠急性心肌梗死后心脏纤维化有显著抑制作用。张聪等^[50]研究了人参皂苷对过氧化氢诱导的人肝癌 HepG2 细胞氧化应激损伤的保护作用。与过氧化氢损伤组比较, 人参皂苷 Rh₁、F₁、Rd、Ro 保护组的细胞存活率显著升高。在以小鼠单核巨噬细胞考察人参皂苷 Rh₁ 抗炎活性的研究中, 人参皂苷 Rh₁ 能够有效组织组胺释放, 并能抑制诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 与环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的生成^[51]。此外, 研究显示人参皂苷 Rh₁ 能够有效缓解异丙肾上腺素引起的大鼠心肌损伤并改善心脏功能, 该机制与人参皂苷 Rh₁ 抑制丙二醛、TNF- α 和 IL-1 β 含量升高, 提高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性有关^[52]。人参皂苷 Rf 能够抑制由缺氧诱导的 COX-2 蛋白表达, 说明人参皂苷 Rf 在缺氧条件下具有抗炎活性^[53]。人参皂苷 Rb₂ 对过氧化氢及缺血再灌注引起的小鼠氧化应激反应导致的心脏损伤具有明显的保护作用^[54]。研究显示, 人参皂苷 Rb₂ 能够减少心肌过氧

化物的生成, 下调 *gp91^{phox}* 基因表达, 降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达及活性, 说明人参皂苷 Rb₂ 能够显著缓解由缺血再灌注损伤导致的氧化应激和炎症反应。Chen 等^[55]研究了人参皂苷 Rc 对缺氧复氧损伤心肌细胞的保护作用及其机制。结果显示, 人参皂苷 Rc 能够显著提高损伤心肌细胞的活力, 其机制与改善能量代谢有关, 包括提高 ATP 含量、减少 LDH 渗出和降低肌酸激酶含量。对人参皂苷 Rg₃ 的研究表明, 人参皂苷 Rg₃ 对脂多糖导致的人脐静脉内皮 HUVECs 细胞损伤具有保护功能, 该药效机制与降低细胞内钙离子浓度, 抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 产生以及调节组织型纤溶酶原激活物和 PAI-1 平衡有关, 说明人参皂苷 Rg₃ 具有血管保护和抗动脉粥样硬化的功能^[56]。人参皂苷 Rg₃ 能够显著减小心肌缺血再灌注损伤导致的大鼠心肌梗死面积, 提高心脏功能, 降低血浆中肌酸激酶和 LDH 水平, 表明人参皂苷 Rg₃ 对缺血所致的心肌损伤具有保护功能^[57]。此外, 人参皂苷 Rg₃ 对过氧化氢导致的氧化应激损伤具有明显的抑制作用^[58]。上述研究结果表明, 人参皂苷类 Q-Marker 对于心血管疾病具有多种的生物活性。在 YQFM 用于心衰、心绞痛的疗效中, 人参皂苷类 Q-Marker 发挥着保护患者血管内皮细胞、改善线粒体功能、抗氧化应激损伤、抗炎等功能。

除以上已经确定的 Q-Marker 在心衰心绞痛治疗中发挥疗效之外, 人参皂苷 Re 可以有效抑制缺血再灌注心肌细胞凋亡, 减轻心肌损伤^[46-47]。Li 等^[59]采用离体皮下脂肪组织和心外膜脂肪组织体外 YQFM 给药 24 h, 采用 HPLC-Q-TOF/MS 技术检测脂肪组织和对照样品, 确定益气复脉中人参皂苷 Rd 是结合成分, 并采用缺氧复氧实验发现 YQFM 和人参皂苷 Rd 可以显著增加网膜素的含量。结果表明人参皂苷 Rd 可能部分介导 YQFM 的网膜素相关性保护作用。崔如意等^[60]利用中医药整合药理学研究平台 V2.0, 分析得到人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rb₂ 为人参治疗心衰的 Q-Marker。本课题组采用高效液相色谱技术, 建立了一测多评法可以检测人参皂苷 Rd、Re 在 YQFM 中的含量, 能够对其准确定量分析^[61]。因此, 本文进一步将人参皂苷 Rd 和人参皂苷 Re 纳入 YQFM 的 Q-Marker 中, 以期完善 YQFM 的 Q-Marker 体系。人参皂苷 Re 和 Rd 的化学结构见图 2。



人参皂苷Re R₁=OH, R₂=Oglc(2→1)rha, R₃=Oglc

人参皂苷Rd R₁=Oglc(2→1)glc, R₂=H, R₃=Oglc

图2 人参皂苷 Re 和 Rd 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of ginsenoside Re and Rd

3.2 麦冬中 Q-Marker 与 YQFM 临床有效性关系辨识

麦冬为 YQFM 中的臣药，其味甘、微苦，性微寒，归心、肺、胃经，具有养阴润肺、益胃生津、清心除烦的功效。麦冬的药效成分主要为麦冬多糖和麦冬皂苷，随着对麦冬研究的深入，发现其在心脑血管疾病中具有良好的药理活性。刘春花^[62]对麦冬及其化学活性成分在 YQFM 中治疗心血管疾病的作用机制开展了系统性研究。利用大鼠 H9c2 缺氧-复氧细胞模型和慢性间歇性缺氧小鼠模型探索了麦冬抗缺氧诱导心脏损伤发挥的保护作用及能量代谢调节作用。发现麦冬能较好的保护心脏抵抗缺氧-复氧损伤，在 YQFM 中具有改善能量代谢的功能。研究结果显示，麦冬能够促进糖酵解限速酶 6-磷酸果糖激酶（6-phosphofructokinase, 6-PFK）和丙酮酸激酶（pyruvate kinase M2, PKM2）的蛋白表达，抑制丙酮酸脱氢酶激酶 4（pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4）的蛋白水平表达，提示麦冬可以通过调节糖代谢限速酶促进能量代谢产能效率。与红参和五味子相比，麦冬尤其能促进糖酵解中 PKM2 的蛋白表达，从而促进丙酮酸生成，增加丙酮酸水平。麦冬果糖能够提高缺氧 H9c2 细胞上清液中丙酮酸水平，显著促进 PKM2 和果糖转运体（glucose transporter 5, Glut5）的蛋白表达水平。3 种皂苷类物质：麦冬皂苷 C、麦冬昔元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1→2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂昔元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1→2)- β -D-吡喃木糖基-(1→4)- β -D-吡喃葡萄糖苷均显著降低缺氧-复氧导致的心肌细胞损伤，并能促进能量代谢中间产物丙酮酸的生成，促进能量代谢限速酶 6-PFK 和 PKM2 的蛋白水平表达，明显抑制 PDK4 的蛋白水平，从而提高丙酮酸脱氢酶的活性。上述结果说明，来源

于麦冬的 Q-Marker 在 YQFM 中主要通过调节糖代谢限速酶表达和提供足够的底物来提高糖类能量代谢效率。说明在 YQFM 临床治疗心血管疾病中，麦冬的 Q-Marker 发挥着全方位改善能量代谢的重要作用。

3.3 五味子中 Q-Marker 与 YQFM 临床有效性关系辨识

五味子在 YQFM 配伍中为佐药，具有收涩、敛阴止汗之功效。其主要活性成分五味子醇甲被确定为 YQFM 中的 Q-Marker。研究显示，五味子醇甲具有较强的抗炎活性，能够显著降低角叉菜胶引起的大鼠足部肿胀和醋酸引起的大鼠血管通透性增加，其抗炎活性与抑制 COX-2 和 iNOS 蛋白表达有关^[63]。杨敏^[64]研究显示，五味子醇甲可降低去甲肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡并提高心肌细胞存活率，对心肌细胞的形态具有改善作用，其机制与下调心肌肌钙蛋白 T、心肌肌钙蛋白 I 和内皮素-1 的表达，降低炎症反应有关。此外，五味子醇甲有保护血管内皮细胞作用，五味子醇甲 10~100 mmol/L 能够减少 HUVECs 细胞的缺氧复氧损伤，增加细胞活力和一氧化氮水平，降低 LDH 和丙二醛含量，减少细胞内活性氧的生成^[65]。上述结果表明，作为 Q-Marker 的五味子醇甲在 YQFM 对心血管疾病的临床治疗中，主要通过抗炎、保护心肌细胞机制发挥作用。

综上所述，在前期研究基础上，纳入人参皂苷 Rd 和人参皂苷 Re 作为 YQFM 的 Q-Marker。Q-Marker 的数量与各自组方药材在 YQFM 配伍原则中的地位相对应，各 Q-Marker 具有不同的药效机制与作用靶点，其在 YQFM 临床疗效中发挥着不同效用。YQFM 的 Q-Marker 药效机制与其临床疗效相关性分析结果见图 3。

4 结语

YQFM 在临床上主要用于心力衰竭、冠心病心绞痛等心血管疾病的治疗，其作用机制包括增强心脏的收缩功能、延缓心室重构、抗炎、抗氧化、保护心肌损伤、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡、改善能量代谢等。YQFM 中 15 个 Q-Marker 具有不同的药效活性特点和对应靶点，分别从不同的活性机制实现 YQFM 在临床上对冠心病、心绞痛等心血管疾病的治疗作用。其中，10 个来自于君药红参的皂苷类成分具有保护患者血管内皮细胞、改善线粒体



图 3 YQFM 中 Q-Marker 的药效机制与其临床疗效相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis between Q-Marker of YQFM, pharmacodynamic mechanism, and clinical efficacy

功能、抗氧化应激损伤、抗炎等功能。4 个来源于臣药麦冬的成分（3 个麦冬皂苷和果糖）可以通过调节糖代谢限速酶表达和提供足够的底物来提高糖类能量代谢效率，有效改善患者的能量代谢。佐药五味子中的五味子醇甲能够通过抗炎、保护血管内皮细胞功能发挥作用。YQFM 是遵照经典的中药配伍理论组方而成的中药复方制剂，来自组方药材红参、麦冬和五味子的 Q-Marker 以不同的生物活性对心血管疾病发挥作用。

中药产品的质量控制是中药产业长期健康发展的核心问题。在明确中药制剂临床有效性及其作用机制的基础上，发掘其化学物质基础并对其实施有效控制是解决该问题的关键。中药 Q-Marker 创新理念及其“性-效-物”三元论方法学体系，为中药物质基础表征、中药 Q-Marker 发现以及质量评价系统的建立开辟了新的研究模式与思路。辨析中药制剂的 Q-Marker 与其临床疗效之间的关系，能够从临床实践角度进一步佐证 Q-Marker 选择的科学性，并为产品质量的全面表征与控制提供充足的依据。本文在前期对 YQFM 所含 Q-Marker 预测研究结果之上，进一步分析了 YQFM 临床疗效机制与其 Q-Marker

作用机制之间的内在关系，揭示了 Q-Marker 在 YQFM 临床治疗心血管疾病中发挥的关键作用，佐证了 Q-Marker 的合理性，为构建更加全面的产品质量评价体系提供了基础。中药 Q-Marker 借助于中药 Q-Marker 创新理论与方法学筛选，结果反映了中药传统药性配伍理论的物质本源。本文将中药 Q-Marker 理论体系成果与现代临床研究的有效性证据相结合，通过 Q-Marker 客观实体将传统中药药性配伍理论与现代临床研究达成统一，充分证明中药 Q-Marker 理论在现代中药基础研究中发挥的作用与应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
 [2] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
 [3] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
 [4] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心

- 理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [5] 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [6] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路: 以三七为例 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 211-221.
- [7] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [8] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [9] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [10] 周垚垚, 焦燕婷, 王彦帅, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 化学成分的 UPLC-Q-TOF/MS 分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- [11] Liu C H, Ju A C, Zhou D Z, *et al.* Simultaneous qualitative and quantitative analysis of multiple chemical constituents in YiQiFuMai injection by ultra-fast liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 640.
- [12] 李莉, 李德坤, 鞠爱春. HPLC-ELSD 法测定注射用益气复脉 (冻干) 中钠元素 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 489-492.
- [13] 李冀. 方剂学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2009: 154.
- [14] Xing L, Jiang M, Dong L, *et al.* Cardioprotective effects of the YiQiFuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- κ B inactivation and cytokine suppression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1): 239-245.
- [15] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠基质金属蛋白酶活性调节作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(8): 825-829.
- [16] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠心功能及心衰标志物的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2233-2235.
- [17] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, *et al.* YiQiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 67-77.
- [18] Yuan G Y, Liu Z L, Lai Q, *et al.* HPLC-QTOF/MS-based metabolomics to explore the molecular mechanisms of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in heart failure mice [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(13): 2545-2563.
- [19] 郑显杰, 庞力智, 韩玉潇, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 473-480.
- [20] Li F, Zheng X, Fan X, *et al.* YiQiFuMai powder injection attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis through AMPK activation [J]. *Rejuvenation Res*, 2016, 19(6): 495-508.
- [21] Wang Y Q, Liu C H, Zhang J Q, *et al.* Protective effects and active ingredients of Yi-Qi-Fu-Mai sterile powder against myocardial oxidative damage in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 122(1): 17-27.
- [22] Feng Y Q, Ju A C, Liu C H, *et al.* Protective effect of the extract of Yi-Qi-Fu-Mai preparation on hypoxia-induced heart injury in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(6): 401-406.
- [23] Tan Y S, Li F, Lv Y N, *et al.* Study on the multi-targets mechanism of YiQiFuMai powder injection on cardio-cerebrall ischemic diseases based on network pharmacology [J]. *J Proteomics Computational Biol*, 2014, 1(1): 9-19.
- [24] Gou X, Zhao H, Wan M, *et al.* Yiqi Fumai Lyophilized Injection ameliorates the vasopressin-induced angina pectoris associated with the NF- κ B pathway [J]. *Pharma Innov J*, 2020, 9(7): 553-560.
- [25] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [26] 孙兰军, 郑偕扣, 郝长颖. 注射用益气复脉 (冻干) 治疗冠心病心力衰竭的多中心临床研究 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(17): 7-10.
- [27] 赵雅彬. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(1): 72-73.
- [28] 张润萍. 益气复脉注射液治疗老年慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(14): 1647-1648.
- [29] 王敏. 益气复脉注射液治疗缺血性心肌病心衰患者临床疗效 [J]. 当代医学, 2010, 16(27): 47-48.
- [30] 刘慧芳. 注射用益气复脉 (冻干) 改善缺血性心肌病心功能不全的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(12): 1614-1615.
- [31] 袁长玲, 杜寿龙. 益气复脉治疗冠心病心力衰竭合并心绞痛的疗效观察 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(15): 1774-1777.
- [32] 孙继红. 注射用益气复脉 (冻干) 治疗老年冠心病慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(18): 114-115.
- [33] 付瑜, 陈海铭, 黄煜, 等. 益气复脉注射液治疗急性心衰临床疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(1): 112-114.
- [34] 郝学军. 益气复脉注射液对急性心力衰竭患者心脏功能的保护作用 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(17): 188-189.
- [35] 张亚静, 张辉凯. 益气复脉注射液联合 rhBNP 治疗 AMI 合并 AHF 患者的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1124-1126.
- [36] 孙静, 王凤, 刘影哲, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 治疗冠心病心绞痛 136 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1034-1035.
- [37] 胡孟芬, 王莹, 宋达琳, 等. 西雅图心绞痛量表对益气

- 复脉冻干粉针剂治疗不稳定型心绞痛的效果评估 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2551-2553.
- [38] 戴云湘, 林松梅. 注射用益气复脉对老年稳定型心绞痛患者心脏射血分数影响的探讨 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 685.
- [39] 戴云湘, 黄万涛. 注射用益气复脉对老年稳定型心绞痛患者收缩压影响的探讨 [J]. 当代医学, 2013, 19(28): 72.
- [40] 张崇荣, 牛昱光, 李欣, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 211-212.
- [41] 魏仲航, 孙晓莉, 石伟东. 老年不稳定性心绞痛临床特点 [J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(4): 363-364.
- [42] 孟宪文. 注射用益气复脉对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 2002-2003.
- [43] 谢薇, 方峻, 夏凌辉, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对白消安诱导脐静脉内皮细胞凋亡的抑制作用 [J]. 临床血液学杂志, 2007, 20(5): 162-164.
- [44] Zhou W, Chai H, Lin P H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 41(5): 861-868.
- [45] 郭佳, 刘小康, 武文, 等. 人参皂苷 Rb₁ 预适应对肥厚乳鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(9): 1010-1014.
- [46] 刘正湘, 刘晓春. 人参皂苷 Rb₁ 与 Re 对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2002, 11(4): 374-377.
- [47] 曾和松, 刘正湘, 刘晓春. 人参皂苷 Rb₁ 与 Re 抗大鼠实验性缺血再灌注心肌细胞凋亡及相关基因蛋白表达 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25(7): 402-405.
- [48] 古云, 李霞, 马坤, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对心衰大鼠心功能的保护作用及对作用机制探讨 [J]. 药物生物技术, 2020, 27(2): 122-126.
- [49] 彭程飞, 李佳, 田孝祥, 等. 人参皂苷 Rg₁ 抑制大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3005-3007.
- [50] 张聪, 刘迪, 张寒雪, 等. 人参皂苷对过氧化氢诱导的 HepG2 细胞损伤的保护作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(5): 985-991.
- [51] Park E K, Choo M K, Han M J, *et al.* Ginsenoside Rh₁ possesses antiallergic and anti-inflammatory activities [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, 133(2): 113-120.
- [52] Gai Y, Ma Z, Yu X, *et al.* Effect of ginsenoside Rh₁ on myocardial injury and heart function in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(8): 584-591.
- [53] Song H, Park J, Choi K, *et al.* Ginsenoside Rf inhibits cyclooxygenase-2 induction via peroxisome proliferator-activated receptor gamma in A549 cells [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(2): 319-325.
- [54] Xue Y, Fu W W, Liu Y Z, *et al.* Ginsenoside Rb₂ alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through SIRT1 activation [J]. *J Food Sci*, 2020, 85(11): 4039-4049.
- [55] Chen Y, Li Y, Xu G L, *et al.* Energy metabolism mechanism of anticardiogenic shock effect component ginsenoside Rc of shenfu injection on H9c2 myocardial injury cells induced by hypoxia/reoxygenation [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-8.
- [56] 何波, 陈鹏, 杨莉, 等. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对 LPS 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(22): 1703-1707.
- [57] Wang Y, Hu Z, Sun B, *et al.* Ginsenoside Rg₃ attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling and the B-cell lymphoma/B-cell lymphoma-associated X protein pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4518-4524.
- [58] Li G, Zhang X X, Lin L, *et al.* Preparation of ginsenoside Rg₃ and protection against H₂O₂-induced oxidative stress in human neuroblastoma SK-N-SH cells [J]. *J Chem*, 2014, 2014: 1-6.
- [59] Li F, Pang L Z, Zhang L. *et al.* YiQiFuMai powder injection ameliorates chronic heart failure through cross-talk between adipose tissue and cardiomyocytes via up-regulation of circulating adipokine omentin. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119:109418.
- [60] 崔如意, 许海玉. 基于 TCMIP V2.0 人参治疗心衰质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4628-4633.
- [61] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [62] 刘春花. 基于能量代谢探讨麦冬在生脉制剂中治疗缺氧诱导的心肌损伤发挥的作用及物质基 [D]. 南京: 中国药科大学, 2016.
- [63] Guo L Y, Hung T M, Bae K H, *et al.* Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/2/3): 293-299.
- [64] 杨敏. 五味子醇甲对心肌肥大损伤的保护作用研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.
- [65] Li F, Tan Y S, Chen H L, *et al.* Identification of schisandrin as a vascular endothelium protective component in YiQiFuMai Powder Injection using HUVECs binding and HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(1): 1-8.

[责任编辑 崔艳丽]