

中药基于 Nrf2/ARE 通路改善糖尿病心肌病的研究进展

孟祥慧¹, 张伯礼^{1,2}, 李玉红^{1,2}, 李琳^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病心血管并发症之一, 约 30% 糖尿病患者会出现心功能障碍, 并逐渐发展为 DCM, 最终导致心力衰竭而死亡。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor NF-E2-related factor 2, Nrf2) 是治疗 DCM 的作用靶点之一, 在增强心肌抗氧化、抗炎、抗纤维化及抗细胞凋亡能力等方面发挥重要作用。研究表明, 多种中药及其有效成分能够通过调控 Nrf2 信号通路防治 DCM。对中药通过 Nrf2 途径治疗 DCM 的研究进展进行综述, 以期为目标激动 Nrf2 的创新中药的开发提供参考。

关键词: 黄芩苷; 山柰酚; 糖尿病心肌病; Nrf2/ARE 信号通路; 抗氧化; 抗炎; 抗纤维化

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0250-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.029

Research progress on traditional Chinese medicine improvement of diabetic cardiomyopathy based on Nrf2/ARE pathway

MENG Xiang-hui¹, ZHANG Bo-li^{1,2}, LI Yu-hong^{1,2}, LI Lin^{1,2}

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

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the cardiovascular complications of diabetes. About 30% of diabetic patients develop heart dysfunction, which gradually develops into DCM, eventually leading to heart failure and death. Nuclear factor NF-E2-related factor (Nrf2) is one of the effective targets for the treatment of DCM. It plays an important role in enhancing the anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-fibrosis and anti-apoptotic effects of the myocardium. Studies have shown that several traditional Chinese medicines and their active ingredients can prevent and treat DCM by regulating the Nrf2 signaling pathway. Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of DCM through regulating the Nrf2 pathway in recent years are reviewed in this paper, in order to provide a reference for the development of innovative traditional Chinese medicines targeting Nrf2.

Key words: baicalin; kaempferol; diabetic cardiomyopathy; Nrf2/ARE signaling pathway; anti-oxidant activity; anti-inflammatory activity; anti-fibrosis activity

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是指在排除冠状动脉疾病、高血压和心脏瓣膜疾病的情况下发生心力衰竭的糖尿病继发性心脏疾病, 是糖尿病患者死亡的主要原因之一^[1]。DCM 的主要病理学特征为心肌纤维化、左室肥厚、心肌细胞坏死、心肌内微血管病变及舒张功能障碍等心肌结构与功能的改变^[2]。机体胰岛素、血糖及脂肪酸代谢紊

乱引起的氧化应激、炎症反应、心肌纤维化和细胞凋亡等因素诱导 DCM 的发生发展^[3-4]。近年来, 中药改善 DCM 的实验研究已取得长足进展, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor NF-E2-related factor 2, Nrf2) 是中药在 DCM 中发挥抗氧化、抗炎等作用的关键调节因子。故本文对中药调控 Nrf2 信号通路改善 DCM 的研究进展进行综述, 以期防治 DCM 中

收稿日期: 2021-06-23

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 (2019YFC1708803); 国家自然科学基金重点项目 (81830112); 天津市自然科学基金青年项目 (20JCQNJC00160)

作者简介: 孟祥慧 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药心血管药理。Tel: 18649166717 E-mail: mxh131286@163.com

*通信作者: 李琳, 助理研究员, 博士, 主要从事中药防治心血管疾病的药理作用及机制研究。E-mail: cinnie_li27@sina.com

药的深入研究和创新中药的开发提供参考。

1 Nrf2/抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE) 信号通路

1.1 Nrf2/ARE 信号通路的构成与信号传递

Nrf2 是碱性亮氨酸拉链蛋白 Cap-n-Collar 家族的成员,有 7 个功能域 (Neh1~7) 参与其稳定性或转录活性的调控^[5]。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 是 Nrf2 在细胞质中的结合蛋白。正常条件下, Keap1 二聚体与 Nrf2-Neh2 结构域的 DLG/ETGE 基序结合,通过 Cul3-Rbx1 依赖性 E3 泛素连接酶活性使 Nrf2 泛素化而被迅速降解^[6-7]。当氧化应激发生时, Keap1 的半胱氨酸残基被修饰从而改变构象,并与 Nrf2 分离。游离的 Nrf2 经磷酸化修饰成为活性状态,并转位进入细胞核^[8]。Nrf2-Neh1 结构域与核内的小 Maf 蛋白形成二聚体,同时结合 ARE 启动下游 II 相解毒酶基因或抗氧化酶基因的转录,如醌氧化还原酶-1 [NAD(P)H quinone dehydrogenase-1, NQO-1]、谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferases, GST)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等提高机体抗氧化能力。当 Nrf2-Maf 复合物识别并结合 ARE 元件后,尚不能立即启动转录,还须 Neh4、Neh5 与共激活因子环磷酸腺苷的 CH3 域结合,才能实现对 Nrf2 靶基因的激活^[6,9]。

1.2 Nrf2/ARE 信号通路的相关调控因子

Nrf2 能够受到不同信号因子或信号通路的调控,从而调节机体氧化应激和炎症水平。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合酶激酶-3 β (phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase/protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β , PI3K/Akt/GSK-3 β) 信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 能量代谢通路及沉默信号调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 能够通过激活 Nrf2, 降低机体氧化应激水平^[10-12]; Nrf2 与 Keap1 结合定位在细胞质中, Keap1 负调控 Nrf2 的活性^[9]; 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路能够激活 Nrf2/ARE 信号通路, 且二者存在一定交互作用, 具体机制尚不明确。

2 Nrf2/ARE 信号通路与 DCM 的联系

DCM 的发病机制十分复杂。作为治疗 DCM 的重要靶点, Nrf2 参与调控 DCM 发病过程中的心肌氧化

应激、炎症反应、心肌纤维化及细胞凋亡等病理过程。

长期的高血糖环境下,大量生成的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 引发心肌氧化应激是 DCM 发生发展的主要原因^[13]。研究表明过量的 ROS 能够激活心肌肥大信号通路中的蛋白激酶,刺激心肌细胞外基质重塑,加剧心肌细胞的胰岛素抵抗及细胞凋亡^[14]。Li 等^[15]发现链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 DCM 大鼠心脏 Nrf2 蛋白水平降低,进一步的研究表明激活 Nrf2 信号通路能够增加其下游靶基因 *SOD*、*HO-1*、*NQO-1* 的表达,从而减轻 ROS 造成的心肌细胞结构及功能损伤。

炎症反应是诱导 DCM 发生的重要环节。高血糖刺激激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,释放炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-6,导致心肌肥厚、纤维化和舒张功能障碍,加速 DCM 病程^[16]。研究表明 NF- κ B 和 Nrf2 通路在维持机体氧化还原平衡中存在互作关系, *Nrf2* 基因缺陷更容易激活 NF- κ B 信号通路,从而诱导炎症和氧化应激增加^[17-18]。因此,激活 Nrf2 信号通路能够抑制 NF- κ B 炎症反应,减少 DCM 的心肌损伤^[19]。

心肌纤维化是 DCM 心脏重塑过程中典型的病理结构改变,高糖诱导的氧化应激与心肌纤维化的发展密切相关^[20]。氧化应激条件下,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 磷酸化,激活其下游 Smads 蛋白并促进其核易位,从而启动纤维化相关基因的表达,促进心肌组织纤维化^[21]。研究表明激活 Nrf2 能够抑制 TGF- β /Smads 通路,改善心肌纤维化、肥大和舒张功能障碍^[22]。

心肌细胞凋亡标志着细胞结构和功能的不可逆丧失,凋亡程度决定着 DCM 的进展^[23],氧化应激、炎症反应是诱发细胞凋亡的关键因素。研究表明通过活化 Nrf2 可以提高 B 淋巴细胞瘤-2/凋亡相关因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2/Bcl-2 associated X protein, Bcl-2/Bax) 的值,从而抑制心肌线粒体依赖的细胞凋亡途径^[24-25]。另一方面,激活的 Nrf2 通过抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 级联反应,下调死亡受体途径的蛋白水平,发挥抗凋亡作用^[26-27]。简而言之,活化的 Nrf2/ARE 信号通路通过多途径减轻 DCM 的心肌损伤,发挥保护心脏的功能。

Nrf2/ARE 信号通路对 DCM 的调控作用机制见图 1。

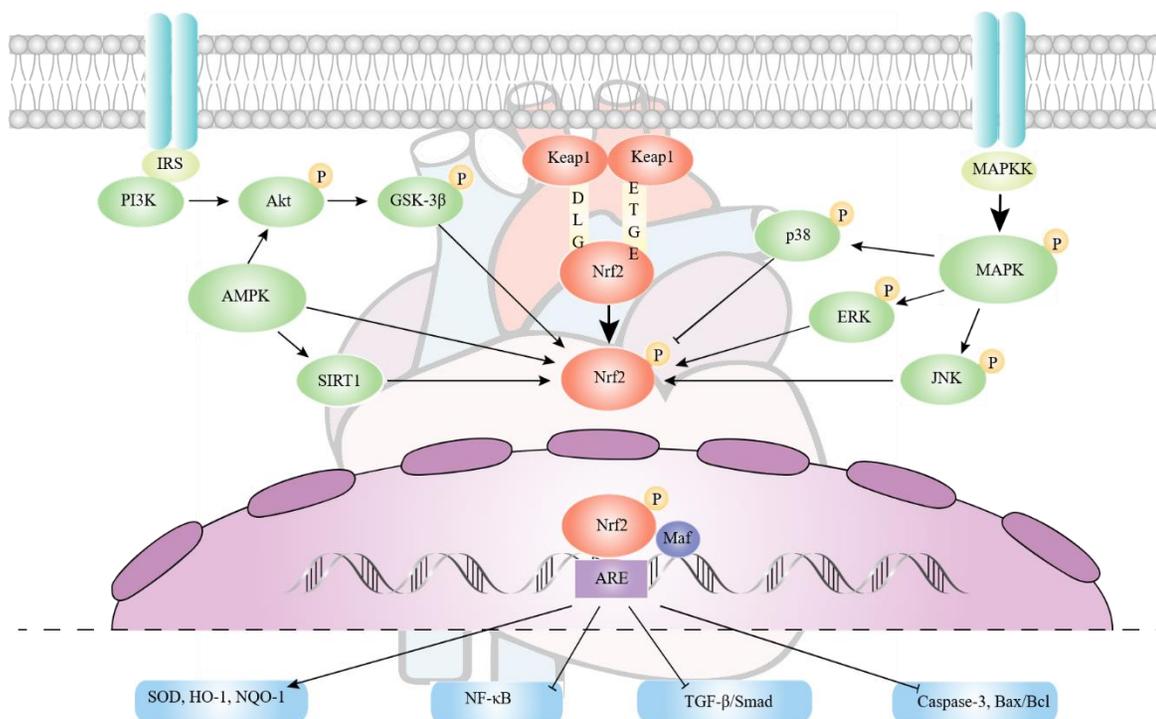


图1 Nrf2/ARE 信号通路对 DCM 的调控作用机制

Fig. 1 Regulatory mechanism of Nrf2/ARE signaling pathway on DCM

3 中药基于 Nrf2/ARE 信号通路改善 DCM

3.1 中药有效成分

中药有效成分根据化学结构的不同可分为黄酮类、萜类、皂苷类、酚类、生物碱类等。越来越多的研究表明，中药有效成分通过激活 Nrf2/ARE 信号通路改善 DCM 心肌损伤。

3.1.1 黄酮类

(1) 黄芩苷：黄芩苷是黄芩中的黄酮类有效成分，具有抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、调节免疫和改善脂质代谢紊乱等药理作用^[28]。黄芩苷对心肌的保护作用与抗氧化作用密切相关，且主要依赖于调控 Nrf2 核转录因子^[29-30]。Li 等^[31]发现黄芩苷作用于 STZ 和高脂饮食联合诱导的 DCM 小鼠，能够抑制心肌脂质堆积、肥大和间质纤维化，而进一步的机制研究揭示了黄芩苷通过激活 Keap1/Nrf2/AMPK 通路，增加 HO-1、SOD 和 NQO-1 等抗氧化蛋白表达，以减轻心肌细胞氧化应激损伤和细胞凋亡。

(2) 异甘草素：异甘草素是从甘草根部中提取的一种黄酮类成分，具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎及心血管保护等药理作用^[32]。异甘草素对 DCM 状态下机体的氧化应激和炎症状态的调节作用可能与调

控 MAPK、Nrf2 信号通路的串扰有关^[33]。在高糖诱导的心肌细胞 H9c2 中，异甘草素通过抑制 MAPK 信号通路的细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal-regulated kinases, ERK)、p38 MAPK、C-Jun 氨基端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 蛋白磷酸化，激活 Nrf2，促进 HO-1、NQO-1 基因转录及其蛋白表达，从而改善炎症和氧化应激造成的心肌细胞损伤。而在 DCM 小鼠体内实验中，异甘草素能够显著降低胶原蛋白 1 和 TGF-β 的蛋白水平，减轻小鼠心肌肥厚和纤维化^[34]。

(3) 山柰酚：山柰酚是来源于姜科植物山柰 *Kaempferia galanga* L. 根茎的黄酮醇类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病及保护心脏等多种药理作用^[35]。研究发现山柰酚能显著提高 DCM 小鼠心肌组织中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白及 mRNA 表达，提高抗氧化因子 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 及 GSH-Px 的水平，抑制 NF-κB 核易位及其调控的心肌炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达，进而改善心肌氧化应激和炎症损伤^[25]。此外，Zhang 等^[36]采用异丙肾上腺素联合 STZ 构建 DCM 大鼠心力衰竭模型，发现山柰酚促进 Nrf2 转录水平与激活 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路密切相关，从而发挥心

脏保护作用。

(4) 木犀草素: 木犀草素是一种天然黄酮类化合物, 广泛存在于中草药提取物中, 具有抗肿瘤、抗炎、抑制氧化应激和保护心肌等药理作用^[37]。Li 等^[38]研究发现木犀草素减轻 DCM 心肌损伤表现在 2 个方面: 一方面其能够显著抑制心肌组织中 NF- κ B 核转位, 并降低与 NF- κ B 相关炎症基因 *IL-1 β* 、*IL-6* 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, *MCP-1*) 的表达, 另一方面增加 Nrf2 核转移及其下游抗氧化基因 *HO-1*、*SOD*、*GSH-Px* 的表达, 从而发挥抗炎抗氧化作用。此外, Xiao 等^[39]和 Zhou 等^[40]同样证实了木犀草素通过激活 Nrf2 对 DCM 心肌损伤的保护作用, 并且 Zhou 等^[40]提出其激活 Nrf2 的上游靶基因可能为 *Sestrin2*。

(5) 紫柳素: 紫柳素是一种植物膳食类黄酮, 降香黄檀心材的主要成分之一, 具有显著的抗氧化活性, 对氧化应激类相关疾病如肿瘤、衰老、糖尿病等具有防治作用^[41-42]。在 STZ 诱导的 DCM 小鼠缺血/再灌注模型中, 紫柳素能够显著增加 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达, 减少心肌组织中 ROS 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的产生, 从而发挥心肌保护作用。并且通过细胞实验明确了紫柳素通过激活 AMPK/Akt/GSK-3 β 信号通路, 调控 Nrf2 减轻缺氧/复氧诱导的心肌损伤^[43]。

(6) 灯盏乙素: 灯盏乙素是从灯盏花中提取出来的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、改善心脑血管缺血等药理作用^[44]。研究表明灯盏乙素通过激活 Akt/Nrf2/HO-1 抗氧化途径, 能够抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 [nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors family pyrin-domain-containing 3, NLRP3] 和 NF- κ B 的激活, 从而减少炎症因子释放, 抑制 DCM 小鼠的氧化应激, 发挥心肌保护作用^[45]。

(7) 金丝桃苷: 金丝桃苷是一种在自然界分布广泛的黄酮醇苷类化合物, 也是理想的天然抗氧化物质。研究表明金丝桃苷能够作为 Nrf2 激动剂, 促进 Nrf2 向细胞核内转移, 增强 Nrf2 与 ARE 的结合能力, 提高机体抗氧化水平^[46]。王成等^[47]通过高糖刺激心肌细胞建立体外 DCM 模型证明金丝桃苷通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路, 提高 Nrf2 磷酸化水平, 从而提高心肌对 ROS 的清除能力, 减轻高糖诱导的氧化应激损伤和细胞凋亡, 而刘兆祥等^[48]通

过高脂饮食联合 STZ 建立 DCM 小鼠模型同样发现金丝桃苷对 DCM 心肌损伤具有保护作用, 体外机制与体内药效结合, 可以推测金丝桃苷对 DCM 的保护作用建立在调控 Nrf2 的基础上。

(8) 槲皮素: 槲皮素是多种中草药植物共有一种黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒和保护心血管等药理作用^[49]。Hendrawati 等^[50]观察到对 STZ 诱导的 DCM 大鼠给予槲皮素干预后, 心肌组织 Nrf2 水平显著提高, 这提示 Nrf2 激动是槲皮素保护 DCM 心肌损伤的可能机制, 而 Castillo 等^[51]揭示了 DCM 大鼠模型中槲皮素激动 Nrf2 后的连锁效应, 即增加了其下游抗氧化因子 HO-1 和 SOD 的活性, 提高还原谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和氧化谷胱甘肽 (glutathione oxidized, GSSG) 的比值, 从而抑制糖尿病性心病引起的心力衰竭, 改善大鼠的心功能。

3.1.2 萜类

(1) 穿心莲内酯: 穿心莲内酯是从穿心莲中提取得到的二萜内酯类化合物, 已证明是一种 Nrf2 激动剂, 其通过增加 Nrf2 的核易位, 提高抗氧化酶 SOD、CAT、GSH-Px, 解毒酶 HO-1、NQO-1、谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 的蛋白和 mRNA 表达, 参与抗氧化细胞防御^[52-53]。Liang 等^[54]在体内、外研究了穿心莲内酯对 DCM 的保护作用, 发现穿心莲内酯不仅能够增加 Nrf2 的核积累, 提高 HO-1 的蛋白表达从而提高心肌抗氧化能力, 同时与 Nrf2 相互作用的 NF- κ B 炎症通路也受到了影响, NF- κ B 蛋白磷酸化水平降低, 减少炎症因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6* 等的 mRNA 表达, 从而减少心肌细胞凋亡, 改善 DCM 心肌纤维化和肥厚。

(2) 补骨脂酚: 补骨脂酚是来源于豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 种子中的单萜类化合物, 具有广泛的药理活性, 如抗菌、抗肿瘤、抗炎、降糖、调血脂、抗氧化作用等^[55]。Ma 等^[56]研究发现在 STZ 诱导的 DCM 小鼠和高糖诱导的 H9c2 细胞中, 补骨脂酚能够显著提高心肌 SIRT1 的蛋白水平, 增加 Nrf2 核积累, 提高抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的活性, 同时抑制 TGF- β 1/Smad3 通路, 降低纤维化和肥大相关标志物的表达, 达到抗 DCM 心肌损伤的作用。

(3) 齐墩果酸: 齐墩果酸是一种五环三萜类化合物, 广泛存在于中草药植物中, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病、抗菌等药理作用^[57]。研究

表明齐墩果酸能够调节与糖代谢和胰岛素信号转导相关的酶,并且在机制上部分是通过激活转录因子 Nrf2 发挥抗糖尿病的作用^[58]。在此基础上, Li 等^[59]研究证实了齐墩果酸对 DCM 同样具有保护作用,齐墩果酸通过增加心肌组织中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达,能够调节 DCM 大鼠糖原合酶 (glycogen synthase, GS) 和糖原磷酸化酶 (glycogen phosphorylase, GP) 相关的胰岛素信号通路,从而减少因胰岛素代谢紊乱引发的糖尿病大鼠的心肌氧化应激,减轻 DCM 心肌损伤。

(4) 桦木酸: 桦木酸是自白桦树中提取的一种五环三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗糖尿病、调血脂等药理活性^[60]。Wang 等^[61]研究表明桦木酸通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路能够减轻大鼠心肌氧化应激损伤。由此推测桦木酸保护 DCM 的作用靶点可能为 Nrf2, 对此, 陈万宏等^[62]通过体外细胞实验证实了桦木酸能够激活 Nrf2, 提高 SOD 活性及上调 NQO-1 和 HO-1 蛋白表达, 增强 H9c2 细胞清除 ROS 的能力, 从而减轻高糖诱导的心肌氧化应激损伤, 并且提出 PI3K/Akt 是其上游调控信号通路。

3.1.3 皂苷类

(1) 太白橐木皂苷: 太白橐木总皂苷来源于五加科植物太白橐木的干燥根皮, 具有抗氧化、降血糖、调血脂、抗衰老、抗菌、抗病毒以及抗肿瘤等多种药理作用^[63]。研究表明太白橐木总皂苷通过激活转录因子 Nrf2, 显著提高了 STZ 诱导的 DCM 大鼠血清中胰岛素、SOD 和 GSH 的含量^[64]。而太白橐木皂苷对 Nrf2 的激动作用同样体现在对 DCM 的保护作用中, Duan 等^[65]发现太白橐木皂苷能够上调 Nrf2 在胞核中的表达, 减少细胞内 MDA 的产生, 抑制心肌细胞凋亡, 恢复线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 和细胞内钙稳态。这些作用证实了太白橐木皂苷通过调控 Nrf2 对 DCM 具有保护作用。

(2) 三七皂苷 R: 三七皂苷 R 是传统中药三七的主要皂苷类成分, 具有多种生物活性, 包括心血管保护、神经保护、抗糖尿病、抗肿瘤等作用^[66]。研究表明三七皂苷 R 以 Nrf2 为中心作用靶点, 对 DCM、糖尿病肾病及糖尿病性脑病等糖尿病并发症均具有保护作用^[67-68]。Zhang 等^[27]提出三七皂苷 R 对 DCM 的保护机制在于通过促进雌激素受体 α 的表达能够降低心肌 ROS 的产生, 进而激活 Akt/GSK-3 β 信号通路, 提高 Nrf2、HO-1、NQO-1 的蛋白表

达, 减少晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 诱导的心肌氧化应激损伤。

(3) 积雪草苷: 积雪草苷为积雪草的五环三萜皂苷类成分, 具有抗炎、抗抑郁、抗纤维化、抗肿瘤及免疫调节等药理活性^[69]。研究表明积雪草苷可以上调 STZ 联合高脂喂养的 DCM 大鼠心肌组织中 Nrf2 的蛋白及 mRNA 表达, 对 Nrf2 下游的氧化应激系统亦产生相应调控, 包括上调 SOD 活性, 下调 MDA 的蛋白表达, 从而改善 DCM 氧化应激, 保护心功能、延缓心脏重构^[70]。

3.1.4 酚类

(1) 白藜芦醇: 白藜芦醇是一种天然多酚类的 SIRT1 激动剂。Ma 等^[71]发现 SIRT1 基因敲除小鼠表现出 DCM 的症状, 包括胰岛素抵抗、糖代谢异常、心肌肥厚和心肌功能障碍, 而通过激活 SIRT1 对过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子-1 α (proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) 的去乙酰化作用, 能够诱导 Nrf1、Nrf2 的表达增加, 提高抗氧化因子 HO-1、NQO-1 和 SOD 的蛋白及 mRNA 表达, 改善 DCM 氧化应激损伤^[72-73]。

(2) 白皮杉醇: 白皮杉醇是白藜芦醇的天然羟基类似物, 抗氧化活性要强于白藜芦醇, 但作用机制相似。白皮杉醇通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制 NF- κ B 的核易位以及减少炎症因子 IL-6、TNF- α 的产生, 以减轻高糖诱导的 H9c2 细胞的氧化应激损伤, 发挥心肌保护作用^[18]。

3.1.5 生物碱类 环维黄杨星 D 是从黄杨科植物小叶黄杨及其同属植物中提取的一种生物碱, 具有保护神经元、抗心律失常及心肌缺血等作用, 临床常用于治疗气滞血瘀所致的胸痹心痛和冠心病等^[74]。研究表明环维黄杨星 D 能够促进 Nrf2 的核转运, 激活其下游抗氧化应激信号 NQO-1 和过氧化物酶 1, 进而抑制心肌 ROS 的积累, 恢复 MMP, 减轻高脂高糖联合 STZ 诱导的 DCM 大鼠的氧化应激损伤^[75]。

3.1.6 其他类

(1) 丁香脂素: 丁香脂素是一种双环氧型木脂素, 存在于各种谷物和药用植物中, 具有抗炎和抗氧化等药理特性。Li 等^[76]研究了丁香脂素在防治 DCM 方面的药理作用, 认为丁香脂素能够促进 Keap1 与 Nrf2 解离, 使得 Nrf2 活化, 同时降低 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的转录水平, 并且抑制 TGF- β /Smad 纤维化信号通路的异常激活, 从而改善 STZ 诱导的 DCM 小鼠的心肌氧化应激、炎症和纤

维化损伤。

(2) 大黄酚: 大黄酚是从大黄中提取的活性成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、神经保护、抗病毒、调血脂等药理作用^[77]。研究发现大黄酚可通过激活 SIRT1 以有效保护 db/db 糖尿病小鼠的心肌损伤, 而 SIRT1 是转录因子 Nrf2 的上游调控蛋白^[78]。然而 Lian 等^[79]发现在高脂饮食诱导的 DCM 小鼠中, 大黄酚能够激活心肌 Nrf2/ARE 信号通路, 增加 HO-1 的蛋白表达, 消除过量产生的 ROS, 从而抑制 NF- κ B 活化, 降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的 mRNA 表达, 减轻心肌代谢紊乱和炎症损伤。由此可以推测大黄酚可能通过激活 SIRT1/Nrf2 通路改善 DCM。

(3) 红芪多糖: 红芪多糖是红芪的主要活性成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、心肌保护、抗炎、免疫调节等药理作用^[80]。研究表明红芪多糖能够降低 db/db 小鼠的血糖水平并改善小鼠左心室的心肌细胞损伤, 其机制在于红芪多糖能够抑制心肌细胞中 Keap1 蛋白表达及 mRNA 转录, 激活 Nrf2, 进一步增加其下游抗氧化因子 HO-1、NQO-1 的蛋白表达, 降低 MDA 含量, 减轻氧化应激导致的心肌损伤^[81-82]。

综上所述, 黄酮类化合物通过激活 Nrf2 发挥抗氧化作用的研究最多, 而萜类、皂苷类和酚类化合物相对较少。不同化合物在激活 Nrf2 的作用机制上各具特点, 通过 AMPK、PI3K/Akt、SIRT1 等多个信号因子或信号通路的激活 Nrf2。

3.2 单味中药及中药复方

目前单味中药及中药复方以 Nrf2 为靶点治疗 DCM 的相关研究较少, 本文主要总结了桑椹颗粒和麝香保心丸。

3.2.1 桑椹颗粒 桑椹颗粒的主要成分桑椹是桑科植物桑树的果实, 具有抗氧化、降血糖、调血脂、抗衰老及抗癌突变等药理活性^[83]。Liu 等^[84]研究证实了桑椹颗粒对 DCM 具有保护作用, 且明确了桑椹颗粒能够通过激活 AMPK/Nrf2 通路, 提高心肌抗氧化因子 SOD、CAT、GSH 的水平, 从而改善 DCM 大鼠的胰岛素抵抗, 降低血糖, 调节血脂水平, 减轻心肌损伤。

3.2.2 麝香保心丸 麝香保心丸是由人工麝香、人参提取物、人工牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥、冰片等组成的中成药, 主要用于治疗不稳定型心绞痛、心肌梗死^[85]。临床证实其对 DCM 有很好的疗效^[86]。研究表明麝香保心丸干预高糖诱导的 H9c2 细胞后, 细胞凋亡明显减少, ROS 含量降低, Nrf2、HO-1 的

蛋白表达显著增加, 从而减轻心肌细胞的氧化应激损伤。这表明麝香保心丸通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥 DCM 心肌的保护作用^[87]。

配伍严谨、用药精当的中药复方在治疗代谢性疾病中具有独特的优势, 尤其是临床应用治疗 DCM 确切有效的中药方剂更值得研究者的关注。虽然大量中药单体具有显著的 Nrf2 激动作用, 但基于 Nrf2/ARE 通路发挥抗氧化作用的中药复方研究甚少, 因此中药复方通过多组分配伍协同激活 Nrf2 将具有更广阔的研究空间。围绕中药方剂中的主要药效物质、结合 DCM 的不同病理过程, 揭示不同成分以及整体复方的作用机制也有待深入研究。

中药及其有效成分对 Nrf2/ARE 信号通路的干预作用见表 1。

4 结语

DCM 是糖尿病最常见的心血管并发症之一, 近年来 DCM 的发病率逐年升高。现代医学多采用控制血糖、降血压、调血脂等策略治疗 DCM, 但由于其病因病机复杂、起病缓慢、病程较长, 单纯地控糖调脂并不能抑制糖尿病患者的肌损伤发展、恶化。而中医药整体调节和标本兼顾的防治作用, 不仅可以降低血糖, 早期的干预和长期的服药更有利于延缓 DCM 的发展。Nrf2/ARE 通路是调控心肌氧化应激的关键环节, 参与心肌细胞凋亡、心肌肥厚及纤维化等 DCM 病理过程。来源于中草药的大量抗氧化活性成分可通过多途径激活 Nrf2, 减轻心肌氧化应激、抑制炎症反应及细胞凋亡, 从而延缓并减轻糖尿病状态下的心肌损伤, 以激活 Nrf2 为靶点的抗 DCM 的现代中药具有一定的开发前景。

虽然大量体内和体外实验证实中药的抗氧化活性成分对 Nrf2/ARE 通路具有激活作用, 但是中药靶向激动 Nrf2 的新药开发研究仅是初步水平。首先研究方法单一, 在体内药效和体外机制相结合的基础上, 研究者需要借助转基因和基因敲除动物、细胞模型激动或抑制关键蛋白的表达, 以进一步验证药物的抗氧化作用靶点。其次, 文献报道的中药单体和中药复方研究大多停留在应用 Western blotting 和荧光定量-聚合酶链式反应技术检测蛋白或基因表达的层面, 但是药物如何发挥激活 Nrf2 的作用、与 Nrf2 的结合位点在哪里, 尚需采用分子对接等结构药理学研究方法进一步阐明。

本课题组也发现糖尿病治疗药物三叶糖脂清片中的有效成分芍药苷、丹酚酸 A 以及从拉萨大黄中

表 1 中药基于 Nrf2/ARE 信号通路改善 DCM 的作用

Table 1 Effects of traditional Chinese medicine on improvement of diabetic cardiomyopathy based on Nrf2/ARE pathway

类别	化学分类	成分	作用机制	文献	
中药有效成分	黄酮类	黄芩苷	激活 Keap1/Nrf2/AMPK 通路; 上调 NQO-1、SOD、HO-1 蛋白表达	31	
		异甘草素	抑制 MAPK 通路; 上调 Nrf2、NQO-1、HO-1 蛋白表达	34	
		山柰酚	激活 PI3K/Akt/GSK-3β/Nrf2 信号通路; 抑制 NF-κB 炎症通路	25,36	
		木犀草素	上调 Nrf2、HO-1 蛋白表达; 抑制 NF-κB 及相关炎症因子表达	38-39	
		紫柳素	激活 AMPK/Akt/GSK-3β/Nrf2 通路抗氧化; 抗凋亡	43	
		灯盏乙素	激活 Akt/Nrf2/HO-1; 抑制 NF-κB、NLRP3 及炎症因子表达	45	
		金丝桃苷	激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路	47-48	
		槲皮素	提高 GSH/GSSG 值, 促进 Nrf2 核易位、HO-1 表达	50-51	
		萜类	穿心莲内酯	上调 Nrf2、HO-1 蛋白表达及 mRNA 转录; 抑制 NF-κB 通路	54
			补骨脂酚	上调 SIRT1、Nrf2 蛋白表达; 抑制 TGF-β1/Smad3 纤维化通路	56
	齐墩果酸		上调 Nrf2、HO-1 蛋白表达; 下调 GS/GP 磷酸化水平	59	
	桦木酸		激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路; 上调 SOD、HO-1、NQO-1 蛋白表达	62	
	皂苷类	太白槲木皂苷	上调 Nrf2 蛋白表达; 增加 MMP 和减少细胞内钙积累; 抗细胞凋亡	65	
		三七皂苷 R ₁	激活 Akt/GSK-3β/Nrf2 通路抗氧化; 抑制 TGF-β/Smad/Collagen 通路 抗纤维化; 抗凋亡	27	
		积雪草苷	上调 Nrf2 蛋白表达; 抗凋亡	70	
	酚类	白藜芦醇	激活 SIRT1/Nrf2 其下游的抗氧化靶点的表达	71-73	
		白皮杉醇	抑制 NF-κB 途径; 上调 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达	18	
	生物碱类	环维黄杨星 D	上调 Nrf2、NQO-1、Prdx-1 蛋白表达抗氧化	75	
	其他类	丁香脂素	激活 Nrf2; 抑制 TGF-β/Smad 纤维化通路; 降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 转录	76	
		大黄酚	上调 Nrf2、HO-1 蛋白表达; 抑制 NF-κB; 抑制 TGF-β 通路抗纤维化	79	
红芪多糖		抑制 Keap1 蛋白及 mRNA 的表达, 增强 Nrf2、NQO-1 蛋白和 mRNA 的表达	81-82		
单味中药		桑椹颗粒	上调 p-AMPK、Nrf2 蛋白表达	84	
中药复方	麝香保心丸	激活 Nrf2-ARE 信号通路	87		

提取的二苯乙烯苷类化合物具有良好的 Nrf2 激活作用^[88]。因此, 从来源广泛、成分复杂的中草药中发掘天然的 Nrf2 激动剂, 对中药复方多组分协同抗氧化机制的深入挖掘, 都是摆在科研工作者面前的重要任务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dillmann W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162.
 [2] Jia G H, Whaley-Connell A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
 [3] Murtaza G, Virk H U H, Khalid M, et al. Diabetic

cardiomyopathy - A comprehensive updated review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 315-326.

[4] Bugger H, Abel E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
 [5] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
 [6] Ge Z D, Lian Q Q, Mao X W, et al. Current status and challenges of NRF2 as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(3): 512-520.
 [7] Jung B J, Yoo H S, Shin S, et al. Dysregulation of NRF2 in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Biomol Ther*, 2018, 26(1): 57-68.

- [8] Abed D A, Goldstein M, Albanyan H, *et al.* Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(4): 285-299.
- [9] Stefanson A L, Bakovic M. Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: Focus on plant-derived compounds and trace minerals [J]. *Nutrients*, 2014, 6(9): 3777-3801.
- [10] Dou Y X, Huang R L, Li Q P, *et al.* Oxyberberine, an absorbed metabolite of berberine, possess superior hypoglycemic effect via regulating the PI3K/Akt and Nrf2 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111312.
- [11] Li J Y, Zheng X Y, Ma X Y, *et al.* Melatonin protects against chromium (VI)-induced cardiac injury via activating the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 197: 110698.
- [12] Ma F Z, Wu J D, Jiang Z P, *et al.* P53/NRF2 mediates SIRT1's protective effect on diabetic nephropathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(8): 1272-1281.
- [13] Ritchie R H, Abel E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-1525.
- [14] David J A, Rifkin W J, Rabbani P S, *et al.* The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 4826724.
- [15] Li H B, Yao W F, Irwin M G, *et al.* Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by concomitantly activating Nrf2 and Brg1 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 311-321.
- [16] Prabhu S D, Frangogiannis N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [17] Yu M, Li H, Liu Q M, *et al.* Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(5): 883-892.
- [18] Li H, Shi Y Y, Wang X L, *et al.* Piceatannol alleviates inflammation and oxidative stress via modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways in diabetic cardiomyopathy [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 310: 108754.
- [19] Zhong P, Wu L P, Qian Y Y, *et al.* Blockage of ROS and NF- κ B-mediated inflammation by a new chalcone L6H9 protects cardiomyocytes from hyperglycemia-induced injuries [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1230-1241.
- [20] Aragno M, Mastrocola R, Alloati G, *et al.* Oxidative stress triggers cardiac fibrosis in the heart of diabetic rats [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1): 380-388.
- [21] Samarakoon R, Overstreet J M, Higgins P J. TGF- β signaling in tissue fibrosis: Redox controls, target genes and therapeutic opportunities [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(1): 264-268.
- [22] Wang W J, Li S Y, Wang H, *et al.* Nrf2 enhances myocardial clearance of toxic ubiquitinated proteins [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72: 305-315.
- [23] Yao Q, Ke Z Q, Guo S, *et al.* Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 26-34.
- [24] Zheng J H, Viacava Follis A, Kriwacki R W, *et al.* Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis [J]. *FEBS J*, 2016, 283(14): 2690-2700.
- [25] Chen X M, Qian J C, Wang L T, *et al.* Kaempferol attenuates hyperglycemia-induced cardiac injuries by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress [J]. *Endocrine*, 2018, 60(1): 83-94.
- [26] Miura M. Apoptotic and non-apoptotic caspase functions in neural development [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(7): 1253-1260.
- [27] Zhang B, Zhang J Y, Zhang C Y, *et al.* Notoginsenoside R₁ protects against diabetic cardiomyopathy through activating estrogen receptor α and its downstream signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1227.
- [28] Xin L Y, Gao J L, Lin H C, *et al.* Regulatory mechanisms of baicalin in cardiovascular diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 583200.
- [29] 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.
- [30] 杨诗钰. Nrf2 在黄芩苷抗氧化作用中的调控机制探析 [J]. *生物化工*, 2020, 6(6): 126-129.
- [31] Li R, Liu Y, Shan Y G, *et al.* Baicalin protects against diabetic cardiomyopathy through Keap1/Nrf2/AMPK-mediated antioxidative and lipid-lowering effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3206542.
- [32] Peng F, Du Q H, Peng C, *et al.* A review: The

- pharmacology of isoliquiritigenin [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(7): 969-977.
- [33] 李彦霖, 郁叶, 郭婷莉, 等. 氧化应激和炎症反应中 Nrf2/HO-1 与 MAPK 的相关性 [J]. 医学综述, 2021, 27(1): 8-13.
- [34] Gu X M, Shi Y J, Chen X J, *et al.* Isoliquiritigenin attenuates diabetic cardiomyopathy via inhibition of hyperglycemia-induced inflammatory response and oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153319.
- [35] Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, *et al.* Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): E2277.
- [36] Zhang L, Guo Z X, Wang Y, *et al.* The protective effect of kaempferol on heart via the regulation of Nrf2, NF- κ B, and PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathways in isoproterenol-induced heart failure in diabetic rats [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(3): 294-309.
- [37] Luo Y Y, Shang P P, Li D Y. Luteolin: A flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 692.
- [38] Li L, Luo W, Qian Y Y, *et al.* Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152774.
- [39] Xiao C, Xia M L, Wang J, *et al.* Luteolin attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by modulating Nrf2 antioxidative function [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2719252.
- [40] Zhou X R, Ru X C, Xiao C, *et al.* Sestrin2 is involved in the Nrf2-regulated antioxidative signaling pathway in luteolin-induced prevention of the diabetic rat heart from ischemia/reperfusion injury [J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3562-3571.
- [41] Zhang R, Lee I K, Piao M J, *et al.* Butin (7,3',4'-trihydroxydihydroflavone) reduces oxidative stress-induced cell death via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(6): 3871-3887.
- [42] Lee M H, Lin Y P, Hsu F L, *et al.* Bioactive constituents of *Spatholobus suberectus* in regulating tyrosinase-related proteins and mRNA in HEMn cells [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(12): 1262-1270.
- [43] Duan J L, Guan Y, Mu F, *et al.* Protective effect of butin against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in diabetic mice: Involvement of the AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41491.
- [44] 李丽, 刘东阳, 江骥, 等. 灯盏乙素药理学研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 附9-附11.
- [45] Xu L J, Chen R C, Zhang X, *et al.* Scutellarin protects against diabetic cardiomyopathy via inhibiting oxidative stress and inflammatory response in mice [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2481-2493.
- [46] 杨诗婷, 王晓倩, 廖广辉. 金丝桃苷的药理作用机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 947-951.
- [47] 王成, 李霞, 刘振, 等. 金丝桃苷对高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤的影响及其机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2018, 49(4): 518-523.
- [48] 刘兆祥, 袁宇, 赵文婷, 等. 金丝桃苷对糖尿病心肌损伤保护作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 25-28.
- [49] Batiha G E, Beshbishy A M, Ikram M, *et al.* The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin [J]. *Foods*, 2020, 9(3): E374.
- [50] Hendrawati A, Akhmad S A, Sadewa A H, *et al.* The effect of combination of quercetin and glibenclamide on myocardial nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) expression in type 2 diabetic rat [J]. *Bangladesh J Med Sci*, 2017, 16(2): 302-306.
- [51] Castillo R L, Herrera E A, Gonzalez-Candia A, *et al.* Quercetin prevents diastolic dysfunction induced by a high-cholesterol diet: Role of oxidative stress and bioenergetics in hyperglycemic rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7239123.
- [52] Mussard E, Cesaro A, Lespessailles E, *et al.* Andrographolide, a natural antioxidant: An update [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(12): E571.
- [53] Wong D P W, Ng M Y, Leung J Y, *et al.* Regulation of the NRF2 transcription factor by andrographolide and organic extracts from plant endophytes [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204853.
- [54] Liang E S, Liu X, Du Z H, *et al.* Andrographolide ameliorates diabetic cardiomyopathy in mice by blockage of oxidative damage and NF- κ B-mediated inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9086747.
- [55] 黄莎华, 黄梦媛, 贾学顺, 等. 补骨脂酚的化学与生物学研究进展 [J]. 有机化学, 2014, 34(12): 2412-2423.
- [56] Ma W S, Guo W G, Shang F J, *et al.* Bakuchiol alleviates hyperglycemia-induced diabetic cardiomyopathy by

- reducing myocardial oxidative stress via activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3732718.
- [57] Ayeleso T B, Matumba M G, Mukwevho E. Oleanolic acid and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in chronic diseases [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): E1915.
- [58] Castellano J M, Guinda A, Delgado T, et al. Biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 1791-1799.
- [59] Li W F, Wang P, Li H, et al. Oleanolic acid protects against diabetic cardiomyopathy via modulation of the nuclear factor erythroid 2 and insulin signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 848-854.
- [60] Ríos J L, Máñez S. New pharmacological opportunities for betulinic acid [J]. *Planta Med*, 2018, 84(1): 8-19.
- [61] Wang D, Chen T Y, Liu F J. Betulinic acid alleviates myocardial hypoxia/reoxygenation injury via inducing Nrf2/HO-1 and inhibiting p38 and JNK pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838: 53-59.
- [62] 陈万宏, 刘东伟, 黄圣明. 桦木酸通过激活磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子 E2 相关因子 2 信号通路与高糖诱导的 H9c2 心肌细胞损伤关系的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(12): 917-921.
- [63] 李成全, 周健, 徐洲, 等. 太白榲桲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中南药学*, 2017, 15(10): 1401-1409.
- [64] Weng Y, Yu L, Cui J, et al. Antihyperglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of total saponins extracted from *Aralia taibaiensis* in experimental type 2 diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 553-560.
- [65] Duan J L, Wei G, Guo C, et al. *Aralia taibaiensis* protects cardiac myocytes against high glucose-induced oxidative stress and apoptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(6): 1159-1175.
- [66] Liu H, Yang J Q, Yang W Q, et al. Focus on notoginsenoside R₁ in metabolism and prevention against human diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 551-565.
- [67] Zhai Y D, Meng X B, Luo Y, et al. Notoginsenoside R₁ ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9344-9363.
- [68] Zhang B, Zhang X L, Zhang C Y, et al. Notoginsenoside R₁ protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): E247.
- [69] 邢晨, 张振玲. 积雪草苷药理作用的分子信号通路 [J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(2): 126-128.
- [70] 金钦阳, 朱勤, 李雪灵, 等. 积雪草苷对糖尿病心肌病大鼠 Nrf2 的表达及氧化应激的影响 [J]. *心电与循环*, 2020, 39(4): 326-332.
- [71] Ma S, Feng J, Zhang R, et al. SIRT1 activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4602715.
- [72] Wang G, Song X J, Zhao L, et al. Resveratrol prevents diabetic cardiomyopathy by increasing Nrf2 expression and transcriptional activity [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2150218.
- [73] Xu G P, Zhao X, Fu J, et al. Resveratrol increase myocardial Nrf2 expression in type 2 diabetic rats and alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5): 565-575.
- [74] 柯仲成, 桂双英, 虞盛舟, 等. 黄杨宁的研究进展 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2011, 28(1): 71-73.
- [75] Jiang Z, Fu L, Xu Y, et al. Cyclovirobuxine D protects against diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6427.
- [76] Li G R, Yang L, Feng L F, et al. Syringaresinol protects against type 1 diabetic cardiomyopathy by alleviating inflammation responses, cardiac fibrosis, and oxidative stress [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(18): e2000231.
- [77] Xie L, Tang H L, Song J W, et al. Chrysophanol: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(10): 1475-1487.
- [78] Xue P, Zhao J, Zheng A B, et al. Chrysophanol alleviates myocardial injury in diabetic db/db mice by regulating the SIRT1/HMGB1/NF- κ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4406-4412.
- [79] Lian Y G, Xia X J, Zhao H Y, et al. The potential of chrysophanol in protecting against high fat-induced cardiac injury through Nrf2-regulated anti-inflammation, anti-oxidant and anti-fibrosis in Nrf2 knockout mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1175-1189.
- [80] 贾妙婷, 李成义, 孙天雄, 等. 红芪多糖药理作用研究新进展 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 235-239.
- [81] 何流, 金智生, 张花治, 等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖

- 尿病心脏病心肌组织氧化应激的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2445-2449.
- [82] 何流, 金智生, 张花治, 等. 红芪多糖对糖尿病心肌病 db/db 小鼠核因子 2 相关因子 2 信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1839-1842.
- [83] 陈晨, 马雯芳. 桑葚化学成分与药理作用研究进展 [J]. 心理月刊, 2020, 15(8): 232-233.
- [84] Liu Y, Zhao Y B, Wang S W, *et al.* Mulberry granules protect against diabetic cardiomyopathy through the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 913-921.
- [85] 杜鑫, 刘长梅, 董彬昌, 等. 麝香保心丸对急性心肌梗死血管新生作用的研究进展 [J]. 滨州医学院学报, 2020, 43(6): 457-460.
- [86] 王军锋, 韩灵敏, 程芳, 等. 麝香保心丸联合西药治疗糖尿病性心肌病 49 例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(9): 1175-1176.
- [87] 肖帅. 麝香保心丸抗高糖所致心肌损伤的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [88] 晏一淇, 黄明, 于亚君, 等. 基于网络药理学探讨三叶糖脂清治疗 2 型糖尿病的作用机制 [J]. 天津中医药, 2020, 37(4): 462-468.

[责任编辑 崔艳丽]