

• 综 述 •

黄芪-葛根药对治疗糖尿病心肌病的理论探讨

程安然¹, 王钰滢¹, 华 健¹, 唐立浩¹, 崔德芝^{2*}

1. 山东中医药大学 第一临床医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘 要: 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 发病率高、预后差, 严重影响人类的生活质量及生命健康, 但目前西医尚缺乏有效改善患者预后的治疗方案。中医将本病归属于“消渴心病”的范畴, 指出其病机多为气阴两虚、痰瘀阻络, 益气养阴通络多为其主要治则。通过从黄芪-葛根药对物质基础、药对配伍及药理活性方面进行综述, 分析二者联合使用通过改善心肌细胞脂质代谢紊乱及微循环障碍、抑制氧化应激及炎症反应、上调自噬及下调凋亡、调节肠道菌群等多种方式保护心肌细胞, 为黄芪-葛根药对治疗 DCM 提供理论借鉴, 为研发抗 DCM 中药新药提供理论指导和科学依据。

关键词: 黄芪; 葛根; 药对; 糖尿病心肌病; 葛根素; 黄芪甲苷; 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)23-7853-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.028

Theoretical discussion on treatment of diabetic cardiomyopathy by *Astragali Radix-Puerariae Lobatae Radix* herb pair

CHENG An-ran¹, WANG Yu-ying¹, HUA Jian¹, TANG Li-hao¹, CUI De-zhi²

1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Diabetic cardiomyopathy (DCM) has a high incidence and poor prognosis, which seriously affects the quality of life and health of human beings. However, there is still a lack of effective treatment to improve the prognosis of patients in western medicine. Traditional Chinese medicine attributes this disease to the category of “diabetes heart disease”, pointing out that its pathogenesis is mostly deficiency of both *qi* and *yin*, phlegm and blood stasis blocking collaterals, and benefiting *qi*, nourishing *yin* and dredging collaterals are its main therapeutic principles. Therefore, this paper reviews the material basis, compatibility and pharmacological activity of Huangqi (*Astragali Radix*) and Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*). It is pointed out that the combination of *Astragali Radix* and *Puerariae Lobatae Radix* can protect cardiomyocytes by improving glucose and lipid metabolism disorder and microcirculation disorder of cardiomyocytes, inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction, up-regulating autophagy and down-regulating apoptosis, and regulating intestinal flora, so as to provide theoretical reference for the treatment of DCM by *Astragali Radix* and *Puerariae Lobatae Radix*, and provide theoretical guidance and scientific basis for the development of new Chinese medicine against DCM.

Key words: *Astragali Radix*; *Puerariae Lobatae Radix*; herb pair; diabetic cardiomyopathy; puerarin; astragaloside IV; signaling pathway

在全球范围内, 糖尿病及其相关并发症已带来巨大的经济和社会负担, 其中糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 尤为明显。研究发现在糖尿病患者中 DCM 发病率高达 12%, 可导

收稿日期: 2023-06-03

基金项目: 山东省中医药科技项目 (2020M011); 山东省中医药科技项目 (B-2022003)

作者简介: 程安然, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢疾病。E-mail: 599967577@qq.com

*通信作者: 崔德芝, 硕士生导师, 主任医师, 从事中西医结合治疗内分泌代谢疾病的临床研究。E-mail: dezhi1965@126.com

致 50% 以上的糖尿病患者死亡^[1]。DCM 是指在没有冠状动脉疾病及高血压、瓣膜性或先天性心脏病的情况下, 心肌结构和功能出现异常的心肌疾病, 其主要特征为心脏脂质蓄积、心肌纤维化和心肌细胞凋亡增加^[2]。在治疗方面, 目前尚缺乏特异性的西医靶向治疗手段, 寻找有效干预 DCM 的中药成为近年来研究的热点。根据 DCM 的临床表现, 可将其归为传统医学“消渴”并发“胸痹”“心悸”范畴。并认为该病病机多为气阴两虚、痰瘀阻络, 初期心络气阴两虚, 随疾病进展, 久病入络, 络虚推动无力, 继而气血精津输布障碍, 导致瘀血、痰饮等病理产物积聚, 痹阻心脉、心脉不畅、心络失养, 最终因虚致实、虚实夹杂。

中药在治疗 DCM 方面已取得较好的临床疗效, 其中中药药对作为中药复方的特色之一, 是历代医家根据临床经验凝练提取的精华所在。黄芪-葛根药对出自《证治汇补》中的黄芪葛根汤, 由黄芪、葛根 2 味中药组成, 既自成一方, 又可与它药配伍使用, 是相对固定的中药配伍形式。方中葛根甘凉生津止渴, 升举脾胃清阳之气以溉五脏; 黄芪甘温健脾益气, 寓气复津还之义。同时 2 药归经相似, 一温一凉, 温补而不伤津、甘凉而不伤正, 补中有升、散而有根, 又皆有养血活血、通调血脉之功效。现代药理学研究及临床疗效均已证实黄芪-葛根配伍在治疗 DCM 方面具有显著优势, 故本文通过梳理黄芪-葛根药对现有文献, 从物质基础、药对配伍及作用机制方面归纳整理, 为临床进一步发挥黄芪-葛根药对最大功效奠定基础。

1 黄芪-葛根药对物质基础

现代研究表明, 黄芪中含有皂苷类、黄酮类、多糖等多种活性成分, 其中皂苷类包括黄芪皂苷、异黄芪皂苷、大豆皂苷等, 黄酮类主要指毛蕊异黄酮、山柰酚、芒柄花素等, 多糖指黄芪多糖, 此外亦包括蒽醌类、生物碱类、氨基酸类、 β -谷甾醇、金属元素等小分子物质^[3]。目前已知的葛根化学成分主要为黄酮及其苷类、三萜类及三萜皂苷类、多糖类、香豆素类等, 其中黄酮类化合物是其特征性成分及主要的有效成分, 目前已分离出的黄酮类成分有葛根素、大豆苷、大豆苷元等^[4]。而这些化合物正是黄芪-葛根药对发挥保护心肌细胞、延缓心肌细胞肥大及纤维化、改善心力衰竭作用的主要活性成分。

2 黄芪-葛根药对配伍对其有效成分含量的影响

研究发现, 黄芪-葛根药对不同比例的水煎液与

单味药相比没有明显的新化学成分产生, 但其主要药效成分的含量发生了改变。王治平^[5]通过观察黄芪-葛根药对配伍对有效成分含量的影响发现, 葛根素为君有效成分, 3'-羟基葛根素、大豆苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷为臣有效成分, 染料木苷为佐使有效成分, 在配伍后有效成分溶出量显著多于单药煎剂, 且当黄芪-葛根以 2:1 比例配伍时葛根素、大豆苷、黄芪甲苷等有效成分溶出量明显增多。卢欢倩等^[6]以 4 日龄轮状病毒感染性腹泻乳鼠为模型观察黄芪-葛根药对不同比例 (1:0、2:1、1:1、1:2、0:1) 对机体免疫功能的影响, 证实当其配比为 2:1 时在增强机体体液和细胞免疫方面疗效最优。总之在饮片方面, 黄芪-葛根配伍调节糖脂代谢效果明显优于单独使用^[7]; 在组分层次方面, 黄芪黄酮联合葛根黄酮在促进胰岛素分泌时效果最佳^[8]。由此可见, 黄芪-葛根合理配伍的重要性。

3 黄芪-葛根治疗 DCM 的作用机制研究

3.1 改善心肌细胞代谢障碍

机体的能量主要来自糖、脂代谢, 糖尿病患者体内的胰岛素缺乏和 (或) 胰岛素抵抗所致代谢障碍目前已成为 DCM 发病的基础环节。研究发现, 黄芪-葛根药对在改善糖脂代谢障碍方面疗效显著, 且作用效果并非简单的叠加, 而是对靶点的调节效应存在既协同又抵抗、亦或各自为用的作用效果, 组分配伍也同时存在一致性与侧重点的不同^[8]。且网络药理学分析显示, 黄芪-葛根药对改善糖脂代谢紊乱主要通过介导白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等靶点调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路实现^[9]。

3.1.1 上调 PI3K/Akt 通路 PI3K/Akt 信号通路是体内重要的胰岛素下游信号转导途径, 糖尿病患者体内持续的高糖环境会抑制 PI3K/Akt 通路的活化, 导致机体对胰岛素敏感性降低、葡萄糖转运受阻, 出现心肌细胞的能量代谢障碍^[10]。

实验证明黄芪-葛根配伍后通过干预 IL-6、TNF- α 上调 PI3K/Akt 通路, 提高肝脏 X 受体 (liver X receptors, LXR)、胰岛素受体底物-2、抑制糖原合成酶激酶-3、固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)

mRNA 转录,抑制下游糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose 6-phosphate enzyme, G6Pase)、磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 蛋白表达,促进胰岛素信号转导,抑制脂质蓄积、肝糖异生、减轻胰岛素抵抗^[11-12]。药对中主要活性成分总黄酮与总皂苷还可通过上调 PI3K/Akt 通路诱导葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 向质膜的易位增加,促进葡萄糖从细胞外转运至细胞内,加速组织摄取、有效降低血糖^[13]。且研究发现黄芪黄酮联合葛根黄酮为黄芪-葛根组分配伍中促进胰岛素分泌的最优组合,其机制可能与促进 PI3K/Akt 信号转导、缓解胰腺脂毒性、抑制炎症反应有关^[8]。

3.1.2 上调 AMPK 通路 AMPK 作为调节细胞代谢的“能量传感器”,参与体内多种代谢途径,其信号通路是黄芪-葛根药对发挥调节糖脂代谢作用的关键通路。黄芪-葛根药对通过调节 IL-6、TNF- α 因子激活 AMPK 信号通路及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、PPAR α mRNA 表达^[9],提高脂联素水平,促进脂联素与其受体脂联素受体 2 结合,改善肝脂肪变性及胰岛素抵抗,调节糖脂代谢,且联合用药疗效显著优于单一用药^[14]。丛金凤等^[15]发现总黄酮联合总皂苷通过增加 AMPK 活性,抑制下游 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 磷酸化进而促进 PPAR γ 、LXR mRNA 转录与翻译,发生一系列级联反应最终抑制甾醇调节元件结合蛋白 1 转录参与下游多种脂肪酶的合成,加速细胞中脂质分解及脂肪酸氧化。

3.2 抑制炎症反应

炎症在 DCM 的发生发展中处于中心环节,主要涉及各种炎症通路及炎症因子的激活。实验证实黄芪黄酮、葛根黄酮、黄芪黄酮配伍葛根黄酮均可降低糖尿病大鼠体内 TNF- α 、IL-12、IL-15 水平,发挥抗炎功效,但联合使用时疗效更佳^[16]。同时,黄芪-葛根药对还可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体活化减轻心肌细胞的炎症状态。

3.2.1 抑制 NF- κ B 信号通路激活 NF- κ B 作为调节炎症信号转导过程的主要转录因子,其介导的炎症反应被认为是 DCM 发病的核心机制^[17]。黄芪-葛根

可直接抑制糖尿病心肌组织中 NF- κ B 的过表达,预防或延缓心肌病变的发生^[18]。此外,还可调控 Akt/NF- κ B 信号通路、降低糖尿病大鼠体内肌酸激酶同工酶、脑钠肽、TNF- α 、IL-6 水平及 I 型胶原蛋白、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) mRNA 和蛋白表达水平,减轻心肌细胞炎症反应及心肌纤维化^[19]。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 作为调控 NF- κ B 去乙酰化进而参与糖脂代谢、炎症反应、氧化应激的保护性因子之一,葛根素可上调 SIRT1 的表达,降低 NF- κ B p65 乙酰化水平,抑制下游炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达和氧化应激的增强,参与 SIRT1/NF- κ B 信号通路发挥抗炎功效^[20]。心肌细胞长期缺氧缺血状态会诱导 Ca²⁺超载激活钙蛋白酶 1,进一步激活 NF- κ B,最终导致下游 TNF- α 、IL-1 β 等表达增加,产生心肌炎症反应及心肌纤维化,黄芪多糖可显著抑制钙蛋白酶 1 表达及 NF- κ B 磷酸化水平,发挥抗炎、抗纤维化功效^[21]。

3.2.2 抑制 NLRP3 炎症小体活化 在多种炎症反应介导的 DCM 过程中,NLRP3 炎症小体诱导的炎症级联反应可加速促炎因子产生,介导细胞焦亡,恶化心肌损伤^[22]。葛根素可直接抑制 NLRP3 炎症小体的活性,下调 NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)、凋亡相关斑点蛋白表达,降低焦亡阳性细胞的比例^[23]。Toll 样受体 4/髓分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88) /NF- κ B 通路作为启动 NLRP3 炎症小体活化的主要调控通路,葛根素可下调该通路抑制 NLRP3 炎症小体的激活及下游 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 成熟及释放,减少炎症细胞的浸润^[24]。黄芪甲苷通过抑制内皮素-1 表达抑制 NLRP3/Caspase-1 途径,减少 IL-1 β 、IL-18 产生,缓解细胞过度炎症介导的细胞凋亡^[25]。

3.3 调控心肌细胞的自噬与凋亡

细胞的死亡包括自噬和凋亡 2 种形式,自噬是细胞为维持细胞器更新和物质代谢的保守生命过程;而凋亡是细胞为维持内环境稳定和调控发育主动结束生命的过程。低水平的自噬对维持心肌细胞正常功能至关重要,但 DCM 患者受多种因素的影响导致心肌细胞自噬受损、细胞凋亡上调,加速糖尿病患者心肌损伤^[26]。而黄芪-葛根配伍一方面通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路上调自噬,另一方面抑制

Caspase 通路激活、减轻内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)、调节钙稳态来抑制凋亡,减轻心肌细胞的损伤。

3.3.1 抑制 mTOR 通路上调自噬 mTOR 是细胞生长的关键稳态调节因子,研究发现 mTOR 作为自噬的负调节分子参与了 DCM 的发生发展过程^[27]。黄芪甲苷可直接抑制 mTOR 过度激活,提高微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)II/I 的值及相关自噬相关蛋白 Beclin-1 表达,提高心脏自噬水平,缓解病理因素诱导的心肌细胞凋亡,改善心室舒缩功能^[28]。且黄芪多糖及葛根黄酮均可呈剂量相关性抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路激活,促进 LC3I 向 LC3II 的转化及自噬小体形成,进而上调细胞自噬水平^[29-30]。此外,当心肌细胞内的能量代谢出现异常,会激活 AMPK,进而降低下游自噬分子 mTOR 活性,黄芪多糖与葛根素均可通过激活 AMPK/mTOR 通路,提高心肌组织 AMPK mRNA、降低 mTOR mRNA 水平,发挥对心肌细胞的保护作用^[31-32]。

3.3.2 抑制 Caspase 通路、减轻 ERS、调节钙稳态下调凋亡 研究发现心肌细胞内的凋亡信号会加速促凋亡蛋白细胞凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 异位到线粒体外膜,引起线粒体通透性增加及细胞色素 C 从线粒体释放到胞浆,激活下游 Caspase 通路诱导凋亡,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 则可阻断上述过程。黄芪注射液联合葛根素注射液可直接抑制 Caspase 通路激活,降低 Caspase-3、Caspase-9、PARP 水平,减少心肌细胞凋亡^[33]。此外,药对有效成分黄芪甲苷、葛根素均可上调 Bcl-2、降低 Bax、Caspase-3 表达来抑制受损心肌的凋亡^[34-35]。

ERS 及其介导的细胞凋亡目前被认为是 DCM 重要的发病机制之一,黄芪甲苷和葛根素联用可改善高糖刺激下细胞 ERS 状态,降低 ERS 因子葡萄糖调节蛋白 78、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, Chop) 和下游 p53 上调凋亡调节因子的高表达,抑制其介导的细胞凋亡^[36]。黄芪注射液联合葛根素注射液可减少 ERS 信号分子肌醇依赖酶 1 α 及其活性转录因子 X 盒结合蛋白 1 过表达,恢复内质网功能、维持内质网蛋白质折叠动态平衡^[37]。

黄芪-葛根还可调控钙离子转位酶、钙泵等相关钙离子调控蛋白维持心肌细胞内的钙稳态,缓解钙失衡诱导的心肌细胞凋亡。黄芪甲苷与葛根素皆可

作用于心肌细胞 L-型 Ca^{2+} 通道的活动,降低通道的开放概率及开放时间,抑制心肌细胞外 Ca^{2+} 内流,改善钙泵功能失调,维持细胞内稳态^[38-39]。葛根素通过抑制钙调素依赖性蛋白激酶 II 过度磷酸化、减少内质网内 Ca^{2+} 大量泄露、改善线粒体能量代谢异常、降低心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度,实现对心肌细胞的保护作用^[40]。

3.4 抑制氧化应激

氧化应激是指体内高活性分子产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化与抗氧化失衡导致的一系列负面作用^[41]。心脏作为代谢最活跃的器官,组织内含丰富的线粒体,因此极易受到氧化损伤。心脏中的氧化应激继发于稳态活性氧水平短暂或持续增加,导致超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛等氧化应激标志物的改变及部分氧化通路的紊乱等,诱导细胞凋亡加速 DCM 发生。

研究发现黄芪联合葛根^[18]、黄芪注射液^[42]、葛根素注射液^[43]均可呈剂量相关性提高抗氧化酶 SOD 活性、降低丙二醛浓度,促进机体自由基的清除,抑制氧化应激。此外,线粒体内活性氧大量产生也是引发不可逆性心肌损伤的重要原因,黄芪甲苷可显著延缓线粒体活性氧过度生成,还可通过上调抗氧化酶 SOD2、过氧化氢酶、GSH-Px 活性及下调 c-Jun 氨基末端激酶、p38 MAPK 表达发挥作用^[44];而葛根黄酮则通过降低还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶亚基 gp91 和 p47 表达来抑制活性氧生成,防止氧化应激诱导的心肌细胞凋亡^[45]。黄芪多糖一方面抑制自由基持续产生导致的线粒体损伤及肿胀,与自由基反应干扰氧化进程,作为活性氧的清除剂发挥抗氧化作用;另一方面提高体内抗氧化酶活性,抑制线粒体中硫代巴比妥物生成,减轻脂质过氧化,减少氧化代谢产物的生成^[46]。

3.5 抑制心肌纤维化

糖尿病心肌纤维化主要表现为心肌成纤维细胞过度增殖、胶原纤维过量积累、各型胶原成分及比例失调等,导致心肌松弛性减低和僵硬增加,多发生于 DCM 晚期阶段。研究发现,黄芪-葛根可通过调控转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 及纤维化相关蛋白过表达、抑制肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system,

RAS) 激活减少心肌胶原沉积, 提高心肌顺应性, 改善心肌舒缩功能障碍, 延缓心肌纤维化的进展。

3.5.1 抑制纤维化相关因子 TGF- β 1 过表达 TGF- β 1 作为 TGF- β 家族中含量最丰富的亚型, 是纤维化过程中关键的启动子, 可加速心脏成纤维细胞合成胶原, 提高纤维蛋白表达, 促成纤维化。黄芪注射液与葛根素注射液联合使用可显著降低 TGF- β 1 过表达, 通过激活骨形态发生蛋白-7 及其受体/Smad5 通路、阻断 TGF- β 1/Smads 通路减少细胞外基质生成, 延缓纤维化^[47]。而 TGF- β 1/Smads 通路的活化与瞬时受体电位通道 7 (transient receptor potential melastain 7, TRPM7) 的激活间存在正反馈调节, 黄芪提取物通过靶向微小 RNA-135a 抑制下游因子 TRPM7 的电流、mRNA 和蛋白表达, 进而抑制 TGF- β 1/Smads 通路的活化^[48]。黄芪葛根汤可有效降低心肌组织中羟脯氨酸含量, 抑制 TGF- β 1 及 Smad3 mRNA 表达及蛋白水平, 减少胶原大量沉积、抑制间质胶原过度聚集^[49]。

3.5.2 调节心肌纤维化相关蛋白 心肌纤维化相关蛋白主要包括 MMP 家族、心肌营养素-1、脑钠肽等。研究发现环黄芪醇可抑制心肌组织中 MMP2、MMP9、脑钠肽的表达, 减少胶原含量、抑制细胞外基质堆积, 显著改善心脏组织学改变^[50]。黄芪甲苷可下调 MMP9、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, TIMP-1)、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白蛋白表达及 MMP9/TIMP-1 的值, 调节细胞外基质平衡, 发挥抗纤维化作用^[51]。葛根素通过下调多腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 抑制高速泳动族蛋白 B1 介导的 Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路激活, 抑制纤维化相关蛋白 α -平滑肌细胞肌动蛋白、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白分泌, 改善纤维化^[52]。

3.5.3 抑制 RAS 系统激活 糖尿病患者心肌局部 RAS 系统异常激活导致血管紧张素 (angiotensin, Ang) II 大量产生, 刺激心肌成纤维细胞异常增殖、分泌大量的胶原蛋白加速心肌纤维化进程。动物实验已证实葛根素可直接下调 AngII 含量, 减少巨噬细胞浸润、改善心脏胶原沉积、减轻心肌纤维化。在临床疗效方面, 杜宋耿等^[53]发现黄芪注射液联合常规降压药在降低患者体内 AngII、AngI、醛固酮、血浆肾素活性及改善血管顺应性、僵硬方面疗效显著优于单用降压药组。除血管紧张素转换酶可介导 AngII 的生成外, 糜蛋白酶途径亦可加速心肌局

部 AngII 的产生, 黄芪多糖可有效降低心肌糜蛋白酶活性、抑制血管紧张素转化酶基因表达、降低 AngII 水平^[54]。

3.6 调节肠道菌群及其代谢产物

近年来研究发现 DCM 与肠道微生物群结构紊乱密切相关, 肠道屏障受损导致肠道通透性增加, 肠道菌群代谢产生的有害物质及内毒素直接进入人体循环, 通过介导糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等加速心肌细胞肥大、凋亡及纤维化进程^[55]。黄芪囊泡样纳米颗粒可提高有益菌、降低有害菌相对丰度维持肠道菌群稳态, 降低厚壁菌门/拟杆菌门的值, 增加胰岛及胰岛内细胞数目、降低胰岛细胞空泡化变性程度, 降低血糖、改善胰岛素抵抗。黄芪甲苷通过调节肠道菌群的组成, 降低巨单胞菌属、梭状芽孢杆菌属等有害菌的丰度来抑制体内活性氧、NADPH 氧化酶、丙二醛的表达水平发挥抗氧化作用^[56]。葛根多糖一方面调节肠道菌群分布及多样性降低血清中 IL-1 β 、TNF- γ 、丙二醛水平, 提高 GSH-Px 的水平, 发挥抗炎、抗氧化功效^[57]; 另一方面调节肠道菌群代谢产物脂多糖、短链脂肪酸、胆汁酸生成减轻心肌损伤^[58]。

3.7 改善微循环障碍、促进血管新生

糖尿病患者心肌组织中毛细血管密度及完整性均显著降低, 微血管功能不全已成为 DCM 患者心力衰竭发生及恶化的重要因素, 故 DCM 患者的治疗在稳定血糖的同时也要兼顾改善微循环障碍, 促进心肌组织新生血管形成、改善血管内皮功能不全^[59]。

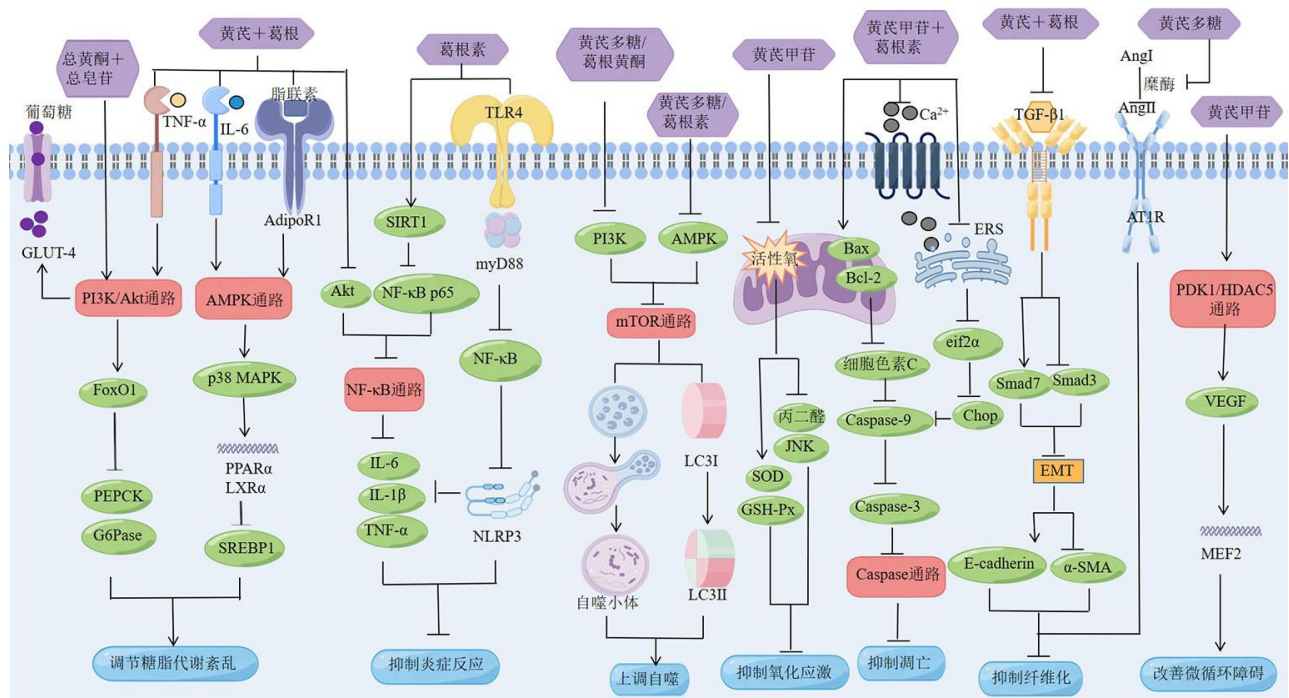
黄芪甲苷可上调蛋白激酶 D1/组蛋白脱乙酰酶 5 (histone deacetylase 5, HDAC5)/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通路促进血管内皮细胞的大量生长、迁移、分化及管腔形成, 加速新生血管的发育及成熟^[60]; 还可抑制嘌呤能 P2X7 受体/p38 MAPK 通路, 激活下游内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮信号传导, 改善血管内皮依赖性舒张功能, 阻止高糖诱导的内皮功能障碍^[61]。葛根素通过激活 p42/44 MAPK 途径改善小动脉拉伸性和弹性, 促进新生血管生成及冠状动脉侧支循环的建立, 增加心肌组织中的血液灌注^[62]; 同时激活内皮依赖性的一氧化氮途径和上调瞬时受体电位香草素通道蛋白 4 通道, 促进内皮细胞的增殖与迁移, 维持血管壁内皮的完整性和细胞骨架的形成, 改善血管张力受损^[63]。

4 结语与展望

DCM 发病率逐年上升, 目前已成为国内外研究的热点。西医主要从减少危险因素、控制血糖、营养心肌、改善循环等方面加以治疗, 但未能有效改善患者的预后情况。而传统中药作为中医学的标志及中医学治疗疾病的重要组成部分之一, 因其多成分、多靶点、多途径的作用特点在保护心肌细胞、延缓 DCM 进展领域发挥了独特优势, 且中药具有不良反应小、安全性高等特点^[64]。中医认为 DCM 的病机多为气阴两虚、痰瘀阻络, 故治疗上多选用益气养阴、化痰通脉之药, 而黄芪-葛根药对为益气

活血的经典组合, 从理论分析, 黄芪-葛根药对治疗 DCM 具有可行性。同时随着对该药对的深入研究, 发现其有效成分众多, 药理作用广泛, 目前已发现黄芪-葛根及其有效活性成分黄芪多糖、黄芪总黄酮、黄芪甲苷、葛根素、葛根黄酮等可通过介导 PI3K/Akt、AMPK、NF- κ B、TGF- β 1/Smads、Caspase 等信号通路调节糖脂代谢紊乱、改善心肌细胞能量代谢障碍、减轻炎症反应及氧化应激、抑制心肌纤维化及心肌细胞凋亡、改善微循环障碍、促进血管新生(图 1), 最终延缓 DCM 进展。

尽管目前对黄芪-葛根药对延缓 DCM 的研究取



FoxO1-叉头框转录因子 1 AdipoR1-脂联素受体 1 TLR4-Toll 样受体 4 JNK-c-Jun 氨基末端激酶 eif2 α -真核细胞起始因子 2 α EMT-上皮-间质转化 α -SMA- α -平滑肌肌动蛋白 PDK1-丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 1 MEF2-肌细胞增强因子 2

FoxO1-forkhead box transcription factor O1 AdipoR1-adiponectin receptor 1 TLR4-Toll-like receptor 4 JNK-c-Jun N-terminal kinase eif2 α -eukaryotic initiation factor 2 α EMT-epithelial-mesenchymal transition α -SMA- α -smooth muscle actin PDK1-pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 1 MEF2-myocyte enhancer factor 2

图 1 黄芪-葛根药对及其有效成分治疗 DCM 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of *Astragali Radix-Puerariae Lobatae Radix* herb pair and its effective components in treatment of DCM

得了一定程度的进展, 但对其配伍的科学内涵仍未详尽阐述。现阶段多数研究主要集中于单味药及单个有效成分, 联合使用后协同增效及作用不叠加方面的机制、最佳配伍比等均未完全明确, 因此还需进行药理毒理学、药效学物质基础等相关实验的深入研究。此外, 目前大多数实验仍为基础实验, 尚缺乏确切的人体疗效相关指标。因此, 今后应结合网络药理学、生物信息学、代谢组学、蛋白组学等

多组学整合系统研究方法, 联系现代分子生物学与中医辨证论治设计相关临床试验, 扩大样本量, 加大后续研究的广度及深度, 为黄芪-葛根药对的制剂研究和临床应用提供依据, 从而更好地发挥中医药的独特优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee W S, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: Where we are

- and where we are going [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3): 404-421.
- [2] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(2): 270-276.
 - [3] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 5057-5074.
 - [4] 史晨旭, 杜佳蓉, 吴威, 等. 葛根化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2021, 23(12): 2177-2195.
 - [5] 王治平. 探讨“黄芪-葛根”药对配伍规律对药效物质的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
 - [6] 卢欢倩, 谈文盼, 王晓桐, 等. 黄芪-葛根药对抗轮状病毒感染性乳鼠腹泻模型的作用研究 [J]. *中南药学*, 2020, 18(4): 549-553.
 - [7] 刘倩. 基于“脾虚致消”探讨黄芪葛根不同层次配伍调节糖尿病糖脂代谢的作用机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
 - [8] 付茜茹. 糖尿病辨证失范及黄芪葛根组分配伍调节胰岛素分泌的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
 - [9] 魏爽, 李冀, 韩东卫, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨黄芪-葛根药对经 AMPK 信号通路调治 2 型糖尿病的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2738-2749.
 - [10] Gao J, Li J, An Y T, *et al.* Increasing effect of Tangzhiqing Formula on IRS-1-dependent PI3K/Akt signaling in muscle [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 198.
 - [11] 胡玲美, 范颖, 刘倩, 等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠肝组织 PI3K/Akt 信号通路影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(7): 48-51.
 - [12] 魏爽, 李冀, 付强, 等. 黄芪-葛根药对通过 PI3K/Akt/FoxO1 通路调控糖异生作用治疗糖尿病大鼠作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 32-38.
 - [13] 于小桐, 范颖, 李新, 等. 基于析因设计探讨黄芪葛根汤有效组分配伍对糖尿病大鼠骨骼肌糖代谢的影响及其交互作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(2): 192-195.
 - [14] 刘倩, 范颖, 李新, 等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 102-105.
 - [15] 丛金凤, 范颖, 李新, 等. 基于 AMPK/SREBP1 信号通路探究黄芪葛根汤有效组分对糖尿病大鼠脂代谢及炎症反应的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 151-154.
 - [16] 刘倩, 范颖, 刘丽, 等. 基于黄酮组分探讨黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织细胞因子的调控作用 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(12): 2820-2823.
 - [17] Frati G, Schirone L, Chimenti I, *et al.* An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 378-388.
 - [18] 陈艳芬, 王春怡, 李卫民, 等. 黄芪葛根汤对糖尿病心肌病大鼠氧化应激和 NF- κ B 表达的影响 [J]. *中成药*, 2012, 34(8): 1428-1432.
 - [19] Qian Z, Wang H B, Liu L, *et al.* Effect and mechanism of Huangqi Gegen Decoction (HGD) on diabetic cardiomyopathy of diabetic rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(8): 15387-15393.
 - [20] 郭晶晶, 张文龙, 梁飘, 等. 葛根素减轻 LPS 诱导的小鼠急性肾损伤: 基于调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路 [J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(7): 1248-1253.
 - [21] 刘欢, 邓海艳, 田小雪, 等. 黄芪多糖通过抑制钙蛋白酶 1/NF- κ B 信号通路减轻低氧诱导的肺动脉高压小鼠肺炎症反应和纤维化 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(2): 98-107.
 - [22] 张赛, 陈正涛, 唐诗韵, 等. NLRP3 炎症小体与糖尿病心肌病的关系及中医药调控研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 250-263.
 - [23] 张晓丹, 李文娣, 张茹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨葛根素对缺氧致肺动脉平滑肌细胞焦亡的影响 [J]. *中国药房*, 2021, 32(11): 1337-1344.
 - [24] 王丹姝, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/Myd88/NF- κ B 抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *药理学学报*, 2021, 56(5): 1343-1351.
 - [25] 杨治伦, 陈小江, 陈飞飞, 等. 黄芪甲苷对小胶质细胞 NLRP3/Caspase-1 通路相关蛋白表达的影响 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(5): 451-455.
 - [26] Ouyang C H, You J Y, Xie Z L. The interplay between autophagy and apoptosis in the diabetic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 71: 71-80.
 - [27] Jung C H, Ro S H, Cao J, *et al.* mTOR regulation of autophagy [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1287-1295.
 - [28] 覃露芸, 骆利飞, 关鹏, 等. 黄芪甲苷通过诱导自噬减轻慢性间歇性低氧大鼠心脏损伤 [J]. *解剖学报*, 2021, 52(2): 270-276.
 - [29] Tan Y Y, Yin L, Sun Z F, *et al.* Astragalus polysaccharide exerts anti-Parkinson via activating the PI3K/Akt/mTOR pathway to increase cellular autophagy level *in vitro* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 349-356.
 - [30] Sun C B, Zhang J, Hou J, *et al.* Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by Pueraria flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114005.

- [31] 叶婷, 马国庆, 魏明慧, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠 AMPK-mTOR 通路的调控机制研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(7): 977-982.
- [32] Liu B, Wu Z Y, Li Y P, *et al.* Puerarin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through activation of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 908-915.
- [33] 王庆霞, 陈会刚, 孙晶, 等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对 2 型糖尿病小鼠心肌的保护作用及其机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(6): 1010-1015.
- [34] 职玉娟. 黄芪甲苷对 H₂O₂ 诱导心肌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响 [J]. 国医论坛, 2022, 37(6): 68-71.
- [35] 陈丰, 陈志清, 钟桂玲, 等. 葛根素预处理对心肌梗死模型大鼠 HMGB1 的表达及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(8): 1404-1409.
- [36] 张晓凤, 李姝玉, 刘雨梦, 等. 黄芪甲苷联合葛根素对高糖诱导的 H9c2 细胞内质网应激及相关凋亡因子的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 802-808.
- [37] 张淑静, 王谦, 李姝玉, 等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对 2 型糖尿病动物 KKA^y 小鼠心脏组织 IRE1 α 和 XBP1 表达的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3050-3054.
- [38] 赵美咪, 孙雪菲, 连雯雯, 等. 黄芪甲苷对心肌细胞 L 型钙电流及细胞内钙的影响 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10): 1373-1377.
- [39] 郭晓纲, 陈君柱, 张雄, 等. 葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离子通道的影响 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 248-251.
- [40] 于妍, 王春爱, 李玉兰, 等. 葛根素通过调节钙调素依赖性蛋白激酶 II 减轻布比卡因诱发的心肌损伤研究 [J]. 西部中医药, 2022, 35(1): 29-31.
- [41] Byrne N J, Rajasekaran N S, Abel E D, *et al.* Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169: 317-342.
- [42] 李伟, 张海峰, 王淼, 等. 黄芪注射液对睡眠剥夺大鼠心脏的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(5): 998-1003.
- [43] 陆守荣, 王滨, 万鹤鸣, 等. 从氧化应激角度探讨葛根素注射液对心肌的保护作用机制 [J]. 医药导报, 2012, 31(12): 1539-1541.
- [44] Chen W, Sun Q L, Ju J, *et al.* Effect of *Astragalus* polysaccharides on cardiac dysfunction in db/db mice with respect to oxidant stress [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8359013.
- [45] Yu W, Zha W L, Guo S, *et al.* *Flos Puerariae* extract prevents myocardial apoptosis via attenuation oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98044.
- [46] Huang Y F, Lu L, Zhu D J, *et al.* Effects of *Astragalus* polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9573291.
- [47] 傅亮, 李玉杰, 来媛媛, 等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对 HK-2 细胞 TGF- β 1/Smads 及 BMP-7/Smad5 信号通路的影响 [J]. 环球中医药, 2019, 12(3): 343-347.
- [48] Wei Y C, Wu Y, Feng K, *et al.* Astragaloside IV inhibits cardiac fibrosis via miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112404.
- [49] 陈艳芬, 王春怡, 李卫民, 等. 黄芪葛根汤对糖尿病大鼠心肌 TGF- β 1/Smad3 通路的影响 [J]. 中药材, 2012, 35(11): 1809-1813.
- [50] Wang J, Wu M L, Cao S P, *et al.* Cycloastragenol ameliorates experimental heart damage in rats by promoting myocardial autophagy via inhibition of Akt1-RPS6KB₁ signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1074-1081.
- [51] 范思祺, 鲁美丽, 王洪新, 等. 基于骨膜素探讨黄芪甲苷对低氧诱导肺动脉高压小鼠的保护作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(1): 16-24.
- [52] Ni S Y, Zhong X L, Li Z H, *et al.* Puerarin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis by inhibiting PARP-1 to prevent HMGB1-mediated TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5): 482-491.
- [53] 杜宋耿, 陈德俊, 陈尊发. 黄芪注射液对老年高血压患者动脉弹性及 RAAS 指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(5): 612-614.
- [54] Chen W, Li Y M, Yu M H. Effects of *Astragalus* polysaccharides on chymase, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in diabetic cardiomyopathy in hamsters [J]. *J Int Med Res*, 2007, 35(6): 873-877.
- [55] Yuan S X, Cai Z Y, Luan X Z, *et al.* Gut microbiota: A new therapeutic target for diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 963672.
- [56] Xu N, Kan P C, Yao X H, *et al.* Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(11): 838-846.
- [57] Shen L H, Shen Y, You L C, *et al.* *Pueraria lobata* polysaccharides alleviate neonatal calf diarrhea by modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 1024392.
- [58] Li Q, Liu W J, Zhang H, *et al.* α -D-1,3-glucan from *Radix Puerariae thomsonii* improves NAFLD by regulating the intestinal flora and metabolites [J]. *Carbohydr Polym*,

- 2023, 299: 120197.
- [59] 刘鑫, 刘甜甜, 姚魁武, 等. 芪参益气滴丸调控 Sirt1 与 eNOS 互作促进糖尿病心肌缺血损伤修复再生 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4564-4572.
- [60] 付卫云, 刘暖, 王延柯, 等. 黄芪甲苷通过调控 PKD1-HDAC5-VEGF 通路促进心肌梗死大鼠血管新生 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(4): 643-649.
- [61] Leng B, Li C, Sun Y, *et al.* Protective effect of astragaloside IV on high glucose-induced endothelial dysfunction via inhibition of P2X7R dependent P38 MAPK signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5070415.
- [62] Wu X D, Wang C, Zhang Z Y, *et al.* Puerarin attenuates cerebral damage by improving cerebral microcirculation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 408501.
- [63] 郭梦婷, 吕孝旺, 王志玮, 等. 葛根素对肥胖小鼠血压和主动脉内皮功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1492-1497.
- [64] 孟祥慧, 张伯礼, 李玉红, 等. 中药基于 Nrf2/ARE 通路改善糖尿病心肌病的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 250-260.

[责任编辑 赵慧亮]