

延胡索乙素治疗心血管疾病的研究进展

刘 祎, 李敬瑄, 董维冲, 袁 叶, 杨秀岭*

河北医科大学第二医院 药学部, 河北 石家庄 050000

摘要: 心血管疾病是全球死亡和致残的首要原因, 现有标准治疗虽能降低急性事件风险, 但“残余风险”依然显著, 亟需多靶点干预策略。延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)作为延胡索生物碱中的主要活性成分, 具有独特的四环骨架结构和多靶点药理特性, 在心律失常、血小板过度聚集与血栓形成、高血压及内皮功能障碍、心室重塑等关键病理环节均发挥显著作用, 其机制涉及多离子通道协同调控、一氧化氮合成与内皮依赖性舒张增强、交感神经活性抑制、纤维化及肥厚抑制等。此外, THP 还可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路等保护性通路, 抑制丝裂原活化蛋白激酶通路、核因子 κ B 通路等致病性通路, 从而发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化及促血管新生等综合效应。然而, THP 仍存在口服生物利用度有限、体内代谢途径复杂以及临床循证研究不足等关键障碍。因此, 本综述系统梳理了 THP 在心血管疾病中的药理作用及分子机制, 旨在揭示其多靶点、多通路的潜在价值, 并为后续药动学优化、制剂改良及临床研究提供理论依据。

关键词: 延胡索乙素; 心血管疾病; 抗炎; 抗凋亡; 抗氧化; 心律失常; 内皮功能障碍; 心室重塑

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)03-1195-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.034

Research progress on tetrahydropalmatine in treatment of cardiovascular diseases

LIU Yi, LI Jingxuan, DONG Weichong, YUAN Ye, YANG Xiuling

Department of Pharmacy, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability worldwide. Although existing standard therapies can reduce the risk of acute events, a significant “residual risk” remains, highlighting the urgent need for multi-target intervention strategies. Tetrahydropalmatine (THP), the principal active alkaloid in *Corydalis yanhusuo*, features a unique tetracyclic scaffold and exhibits multitarget pharmacological characteristics. It plays significant roles in key pathological processes, including arrhythmia, platelet hyperaggregation and thrombosis, hypertension and endothelial dysfunction, and ventricular remodeling. Its mechanisms involve the coordinated regulation of multiple ion channels, enhancement of nitric oxide synthesis and endothelium-dependent relaxation, suppression of sympathetic nerve activity, and inhibition of fibrosis and hypertrophy. Furthermore, THP can activate protective signaling pathways such as the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway, while inhibiting pathogenic pathways including the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B pathways, thereby exerting comprehensive effects such as anti-inflammatory, anti-apoptotic, antioxidant, and pro-angiogenic actions. However, THP still faces critical limitations, including low oral bioavailability, complex metabolic pathways, and insufficient clinical evidence. Therefore, this review systematically summarizes the pharmacological effects and molecular mechanisms of THP in cardiovascular diseases, aiming to elucidate its potential value as a multi-target and multi-pathway therapeutic agent, and to provide a theoretical foundation for further pharmacokinetic optimization, formulation improvement, and clinical investigation.

Key words: tetrahydropalmatine; cardiovascular diseases; anti-inflammatory; anti-apoptotic; antioxidant; arrhythmia; endothelial dysfunction; ventricular remodeling

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是以心脏及血管系统病变为主要特征的疾病群, 包括冠心病、脑卒中、心力衰竭(heart failure, HF)、高血压(hypertension, HTN)及外周动脉疾病等。

收稿日期: 2025-09-05

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20230608)

作者简介: 刘 祎(1991—), 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: xxyliuyi@163.com

*通信作者: 杨秀岭(1967—), 男, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学及医院药学。E-mail: 26700002@hebmu.edu.cn

其共同病理基础多涉及动脉粥样硬化 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、血栓形成以及血流动力学异常^[1-2]。流行病学数据显示^[3-4], CVDs 导致的死亡约占全球总死亡人数的 32.3%。其中, 冠心病与缺血性脑卒中合计贡献约 85% 的 CVD 死亡, 表明 ASCVD 相关表型仍是全球心血管负担的主要来源。当前临床采用的标准治疗策略, 包括他汀类调脂药物、抗血小板药物、经皮冠状动脉介入治疗及急性期再灌注治疗等, 在降低急性心血管事件发生率及改善患者近期预后方面已取得显著疗效。然而, 即便依据指南将低密度脂蛋白胆固醇严格控制至 1.4 mmol/L 以下并实施规范抗血栓治疗, 仍存在难以忽视的“残余风险”^[5-6]。在当代高危人群中, 4~5 年随访期内主要心血管不良事件的发生率通常为 15%~25%。其中, 典型高危人群的 5 年复合终点发生率可达约 20%。该风险难以完全通过单一机制干预消除^[7], 其形成与慢性低度炎症的持续激活、ASCVD 斑块不稳定性、心肌不良重构及心律失常等多因素协同相关^[8-9]。因此, 开发兼具多靶点和多途径作用的治疗策略已成为当前心血管药物研发的重要趋势和研究热点。

传统中药来源的活性小分子因结构多样、靶点广泛, 成为干预复杂病理状态的理想候选药物。延胡索是罂粟科植物延胡索的干燥块茎, 首载于《雷公炮炙论》。其味辛、苦, 性温, 归肝、脾、心经, 传统功效为活血化瘀、行气止痛^[10]。自《本草纲目》起, 延胡索广泛用于胸痹心痛、心腹诸痛、月经不调等血瘀气滞类疾病。现代药理与化学成分研究表明^[11-12], 延胡索总生物碱提取物在心血管系统具有多靶点保护活性, 包括抗炎、抗氧化、抗血小板、抗血栓、改善缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, IR) 损伤及血管舒张等。其中含量最高且药理活性最明确的单体成分即延胡索乙素 (tetrahydropalmatine, THP), 被证实具有抗炎镇痛、血管舒张与降压、抗心肌缺血损伤、调节中枢-交感神经活动等广泛生理活性^[13]。大量体内外研究进一步拓宽了 THP 在 CVDs 领域的证据, 同时对其药动学特性和药物递送系统的优化也逐步展开。然而, THP 存在口服生物利用度低、体内代谢复杂以及临床研究证据匮乏等问题, 严重制约其药物化进程^[14-15]。据此, 本综述将系统总结近年来 THP 作用于 CVDs 的研究进展与机制解析, 旨在为后续基础研究、剂型优化和临床转化提供参考和理论依据。

1 THP 的分子结构

THP 是一种典型的四氢原小檗碱类生物碱, 化学式为 $C_{21}H_{25}NO_4$, 相对分子质量为 355.43^[16]。其核心结构为稠合四环的双苯并喹啉样骨架, 由 6,7-二氢异喹啉单元与异喹啉单元首尾相接, 并通过 C_8-N-C_{13a} 桥键及内环氮原子形成准平面构象。其中 A、B 2 个芳香环与 C、D 2 个半饱和环垂直堆叠, 使分子在刚性与柔性达到独特平衡。THP 结构中的 C-13a 碳原子是其唯一手性中心^[17]。天然及药用研究多聚焦于(S)-构型 (1-THP, 罗通定), 其在多巴胺受体等靶点上表现出优于对映体的活性与亲和力; 与(R)-构型相比, (S)-THP 对 α_2 -肾上腺素受体及 D₂-多巴胺受体具有更高亲和力, 从而表现出更显著的镇静、血管舒张及降压药理活性^[18-19]。在分子结构层面, THP 分子的 2、3、9、10 位分别含有 1 个甲氧基 (-OCH₃), 这些电子供体既提升芳环电子密度, 有助于稳定捕获自由基, 还显著增加分子脂溶性, 使其更易跨越细胞膜的脂质双层, 并在脑组织和心肌细胞膜中富集^[20]。此外, 甲氧基外伸的空间结构有助于维持骨架的平面刚性, 促进其通过 $\pi-\pi$ 堆叠或阳离子- π 相互作用与离子通道或受体的结合^[21]。THP 分子骨架中的桥连叔胺氮原子在生理 pH 条件下以非质子化形式占优势, 这使其能够与蛋白质受体或通道蛋白中的阴离子残基 (如天冬氨酸、谷氨酸) 形成静电相互作用。同时, 非质子化的氮原子可以自由跨膜扩散, 保持分子在血管平滑肌细胞膜内外的有效互变平衡^[22]。因此, THP 独特的刚性稠合四环骨架结构、立体特异性的手性中心、4 个甲氧基的供电子效应以及具有可质子化特性的叔胺氮原子共同赋予了其高脂溶性和可离子化的两亲特性, 使其具备与受体或离子通道的多靶点结合能力。这些结构特征为其在血管舒张、负性变力、抗心律失常以及心肌缺血再灌注保护等心血管效应的发挥奠定了坚实的分子基础。

2 THP 治疗 CVDs 的药理作用

2.1 抗心律失常

心律失常是心脏在电学、结构、自主神经及炎症四重病理重塑共同作用下, 电稳定性丧失的结果^[23]。其中, 缺血、压力超负荷及代谢异常可诱导离子通道表达谱的改变与钙稳态紊乱, 进而缩短有效不应期并增加延迟后除极 (delayed afterdepolarization, DAD) 的发生率, 形成高度易激动的电学基质^[24]。因此, 靶向离子通道以同时纠正

触发活动与折返底物，仍是机制明确且最为直接的药物干预策略之一。

THP 通过多离子通道与钙稳态的协同调控发挥抗心律失常作用^[25]。在细胞水平，THP 对心肌电压门控 L 型 Ca^{2+} 通道呈浓度相关性抑制 (1~10 $\mu\text{mol/L}$)，通过降低动作电位平台期的 Ca^{2+} 内流，显著降低 DAD 的幅度并抑制触发性放电^[26]。在哇巴因 (ouabain, Ouab) 诱导的家兔在体触发性室性心律失常模型中，Ouab 抑制 Na^+/K^+ -ATP 酶导致 Na^+ 蓄积，通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体反向转运引发胞内 Ca^{2+} 超载并触发 DAD。THP 显著降低了 DAD 幅度及触发性室性心律失常的发生率，但对 DAD 发生率的影响不显著^[27]。这表明 THP 主要通过削弱 Ca^{2+} 驱动的触发振幅及其下游放电，而非完全阻断触发事件本身。因此，THP 在抑制 L 型 Ca^{2+} 通道的同时，可能通过下调钙调蛋白依赖性激酶介导的 Ryanodine 受体 2 磷酸化，减少 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体反向转运的促触发驱动。

在复极动力学方面，THP 剂量依赖性抑制快速延迟整流钾电流 (rapidly activating delayed rectifier potassium current, IKr) 和超速延迟整流钾电流 (delayed rectifier potassium current, IKur)^[28]。其中，对 IKr 的抑制可显著延长第三相复极并增加有效不应期，呈现III类抗心律失常药物的作用谱。其次，THP 对超速激活 Kv1.5 钾通道具有显著抑制作用^[29]。Kv1.5 是 IKur 的孔蛋白，主要在成人心房肌细胞中表达，而在心室肌中几乎缺失^[30]。因此，阻断 Kv1.5 不仅有助于延长心房复极，还能尽量减少对心室动作电位和 QT 间期的影响，提示其在房颤治疗中的组织选择性优势。此外，在氯化铯诱导的家兔在体早期后除极 (early afterdepolarization, EAD) 和室性心律失常模型中，THP 显著延长动作电位复极的中晚期阶段 (MAPD₅₀ 与 MAPD₉₀)，降低了 EAD 幅度及相关室速与室颤的发生率，进一步证明了其通过延长有效不应期和抑制触发活动的双重机制，抑制 EAD 相关室性心律失常^[31]。

综上，THP 兼具 III 类与 IV 类抗心律失常药物的电生理特征。其一方面通过抑制 L 型钙通道减少细胞内钙超载，降低 DAD 和 EAD 的发生，并减慢房室结传导；另一方面，通过抑制特定钾通道，延长动作电位时程及有效不应期，尤其在心房组织中发挥显著作用。因此，THP 的抗心律失常药理作用体现为对 Ca^{2+} 与 K^+ 通道的多通道协同调控，分别针

对触发活动与折返机制实现双重抑制，从而具备预防与治疗心律失常的潜在价值。

2.2 抑制血小板聚集及抗血栓作用

血小板的过度激活与聚集可引发血栓形成，导致血管腔狭窄或闭塞，最终引发 ASCVD 的斑块破裂、冠状动脉血流中断和急性心肌缺血等病理过程^[32]。这一过程的关键环节包括糖蛋白受体活化介导的纤维蛋白原交联，以及 ADP、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)、血栓素 A2、胶原等信号分子的放大反应，形成稳定的血小板聚集体和局部血栓^[33-34]。早期研究表明^[35]，THP 能够显著抑制体内外诱导的血小板聚集。在静脉注射不同剂量的 dl-THP (15 mg/kg 或 7.5 mg/kg) 后，可有效抑制大鼠实验性脑血栓的形成。在离体实验中，dl-THP 对 ADP、AA 及胶原诱导的家兔血小板聚集表现出显著且剂量相关性的抑制作用。这些结果表明，THP 具有广谱的抗血小板活性，能够干预多种诱导途径下的血小板聚集过程。然而，值得注意的是，Zhang 等^[36]的研究发现，THP 对血小板聚集的抑制效力较弱，其 IC_{50} 超过 200 $\mu\text{g/mL}$ ，相较于其他植物来源的生物碱 (如去氢紫堇碱、白屈菜红碱等)，THP 在较高浓度下才表现出显著效果。这一结果表明，THP 虽然具备抑制作用，但其体外效力相对较弱，提示需要较高浓度才能发挥显著作用。

此外，大量体内研究从静脉、动脉及微循环层面验证了 THP 的抗血栓效应。杨娟等^[37]的研究结果表明，在多种血栓模型中 (如大鼠下腔静脉结扎形成的静脉血栓模型、电刺激诱导的颈动脉血栓模型、家兔动-静脉旁路血栓模型)，THP 给予后均显著抑制血栓形成。具体而言，THP 处理组动物的静脉血栓长度和质量明显减小，动脉血栓发生率降低，家兔体内旁路血栓的体积和阻塞程度显著减少^[38]。此外，Chen 等^[39]通过卡拉胶诱导的小鼠尾部血栓模型来评估延胡索提取物及其成分的抗栓作用。结果显示，无论是延胡索总提取物、总生物碱，还是纯化 THP 单体，均可显著减轻小鼠“黑尾”表现并降低尾部充血程度。同时，家兔离体血小板聚集实验亦表明，上述处理降低了血小板聚集率，其中富含生物碱的提取部位与 THP 单体的作用更为显著^[39]。

综上所述，THP 在抗血小板聚集及抗血栓方面展现出多靶点和广谱活性。与其他生物碱相比，THP 的体外效力相对较弱，可能是由于其对关键受体的选择性作用尚未达到显著浓度，提示其可能需要较

高浓度才能发挥理想效果。此外, THP 在体内的抗血栓作用呈剂量相关性, 暗示其抗血栓效应可能与药物暴露水平和药动学参数密切相关。因此, 进一步研究 THP 与其他药物的协同作用及作用机制, 可能为临床应用提供新的思路。

2.3 抗 HTN 并改善内皮功能

HTN 是一种常见的 CVDs, 其发病机制与血管收缩和舒张异常有关^[40]。在此过程中, 内皮源性舒张与收缩因子之间的动态平衡至关重要。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 系统的功能被认为是维系血管稳态的核心环节^[41]。THP 表现出显著的抗 HTN 及扩张血管的药理效应。体内研究发现, l-THP 能够剂量相关性地降低自发性 HTN 大鼠和麻醉犬的收缩压和舒张压, 并表现出较长时间的降压效果^[42]。此外, THP 对 HTN 相关血流动力学参数也具有积极影响。在麻醉犬实验中, THP 不仅显著降低了动脉血压, 还提高了冠脉血流量, 降低了冠脉阻力和心肌耗氧量, 从而改善了心肌供血^[43]。随血压下降, THP 还可引起心率的短暂性减慢, 提示其可能通过中枢神经途径 (增加迷走神经、减少交感神经活性) 参与心率调控, 从而表现出瞬时的反射性调节效应^[44]。这提示 THP 的中枢镇静作用也可能通过间接途径有利于降压。

作为中枢多巴胺 D₂ 受体拮抗剂, THP 能够阻断中枢神经系统中过度的多巴胺能传递, 从而发挥镇静、安定及镇痛作用^[45]。在 HTN 动物模型中, THP 通过中枢作用抑制交感神经活性, 减少外周儿茶酚胺 (如去甲肾上腺素) 的释放, 抑制交感神经介导的血管收缩与心率加快, 从机制层面支持其降压效应^[46]。值得注意的是, THP 的降压过程可能伴随轻度镇静与镇痛表现, 这与存在交感过度激活型的 HTN 患者的病理生理特征相契合。已有研究证实, THP 的镇静、催眠效应与交感神经活性下降相关, 并可伴随心率降低^[47]。同时, 其对下丘脑 5-羟色胺信号的抑制被亦认为有助于血管舒张与血压下降。

此外, 长期 HTN 可导致内皮舒张因子减少、收缩因子增加, 内皮功能障碍进一步加剧外周血管阻力与血压升高, 形成恶性循环^[48]。因此, 改善内皮功能不仅有助于控制血压, 还对预防心血管并发症至关重要。研究发现, THP 可显著增强血管的内皮依赖性舒张功能, 部分机制在于促进 NO 的生成和释放。在离体大鼠主动脉环实验中^[42], 去除内皮

会显著减弱 THP 的血管舒张作用, 而预先加入内皮型一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制剂或环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 抑制剂可部分阻断 THP 的舒张效应。相反, 添加 L-精氨酸 (NO 合成底物) 可逆转 NOS 抑制剂对 THP 作用的抑制。此外, 在体外培养的脑动脉内皮细胞中, THP 可显著增加内皮细胞内 NO 的生成^[49]。这些结果表明, THP 的血管舒张作用部分依赖于内皮-NO-cGMP 通路。

值得注意的是, THP 联合血管紧张素II受体阻断剂在 HTN 大鼠模型中显示出协同降压作用, 二者联合使用可使血压下降幅度大于单药, 并能显著提高血清 NO 含量和 NOS 的活性^[42]。然而, 离体血管实验显示, THP 的舒张效应并不依赖于对血管紧张素II受体的阻断, 且其对外源性血管紧张素II诱发的收缩反应影响不显著^[42]。因此, THP 降压的主要机制并非直接抑制肾上腺素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的收缩效应。分子对接研究提示, THP 可能与血管紧张素转化酶结合并具有一定抑制活性^[50]。这一推测尚需进一步实验验证。若 THP 存在弱血管紧张素转化酶抑制作用, 则在体内可协同减少血管紧张素II的生成, 从而对 RAAS 产生辅助性调节。

综上所述, 持续存在的 HTN 可通过多重机制导致内皮细胞损伤, 进而减少 NO 生成, 打破血管舒张因子与收缩因子的平衡, 进一步加剧血管收缩与外周阻力升高, 形成血压升高与内皮功能障碍的恶性循环。THP 通过中枢抑制交感神经活性、减少外周去甲肾上腺素释放、扩张血管、改善内皮依赖性舒张反应以及促进 NO 生成, 从而有效调控血压和内皮功能。

2.4 干预心室重塑

心肌组织是构成心脏的重要功能单元, 其生理状态与病理改变直接关系到 CVDs 的发生、进展和预后^[51]。作为心脏的主要效应单位, 心肌结构和功能的完整性直接关系到泵血能力及临床结局。心肌细胞通过协调的兴奋-收缩耦联机制实现心脏的泵血功能, 维持机体组织的血液供应和代谢需求。然而, 在 CVDs 状态下, 心肌组织常遭受缺血、缺氧及结构重塑等损伤, 导致心室重构等病理变化^[52-53]。因此, 保护心肌组织的结构和功能完整性, 是改善 CVDs 预后、降低死亡率及提高患者生活质量的重要目标。

横主动脉缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 和左冠状动脉结扎 (left anterior descending ligation, LAD) 模型是模拟临床心室重构的经典模型^[54-55]。多项研究^[56-57]利用大鼠 TAC 模型建立慢性压力负荷所致的心室肥厚模型, 发现未经治疗的模型大鼠出现明显的心肌肥厚和心功能不全。具体表现为心脏质量显著增加、心肌细胞横截面积增大, 并伴随左室收缩功能下降以及心室纤维化的显著增加。然而, 在 THP 治疗后, 心脏肥厚得到了明显抑制, 心肌细胞的平均横截面积显著减小, 左心室收缩压及压力变化速率均显著高于对照组。这表明 THP 通过调节心肌结构的重塑, 改善了心脏的收缩功能。

此外, THP 还能够有效缓解 L-甲状腺素诱导的心肌纤维化, 抑制左心室胶原容积分数及 I 型胶原蛋白的表达, 并表现出显著的剂量相关性^[58]。这进一步支持 THP 在抗心室重塑中的潜力。在心肌梗死引起

的 HF 模型中, THP 表现出对神经体液因子过度激活的抑制作用。在大鼠 LAD 诱导的心肌梗死模型中, THP 显著降低了左心室舒张末期压力, 并提高左心室最大收缩和舒张速率^[59]。同时, THP 还有效降低大鼠左心室质量/体质量比值和肺质量/体质量比值, 表明其减轻了心脏负荷并缓解了肺淤血的情况。更为重要的是^[59], THP 显著抑制心肌梗死后激活的神经体液因子, 包括交感神经系统与 RAAS, 表现为心房钠尿肽水平的显著下降。提示 THP 可能通过减轻壁应力和容量负荷, 改善心肌功能。

综上, THP 不仅能够在慢性压力负荷及心肌梗死等多种心脏病理状态下改善心肌结构重构和心功能障碍, 还通过抑制神经体液因子的活化减轻心脏负荷, 延缓心室重构进程。然而, THP 涉及的具体分子通路仍需在更高质量的体内外实验和转化研究中进一步阐明 (图 1)。

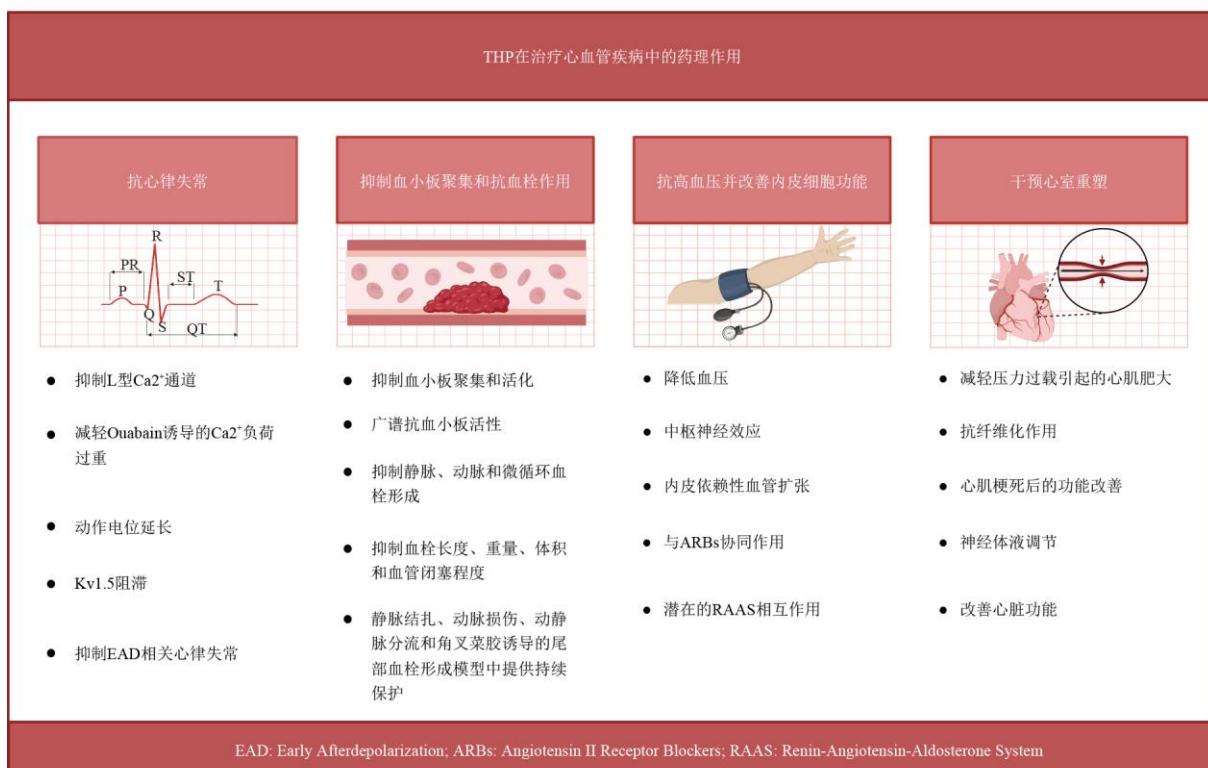


图 1 THP 通过抗心律失常、抑制血小板聚集、降压改善内皮功能及防止心室重塑等多重机制发挥心血管保护作用
Fig. 1 THP exerts cardiovascular protective effects through multiple mechanisms, including anti-arrhythmic action, inhibition of platelet aggregation, antihypertensive and endothelial-improving effects, and prevention of ventricular remodeling

3 THP 调控的分子和细胞信号通路

3.1 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B Pathway, PI3K/AKT) 介导的心肌保护与血管功能

PI3K/Akt 信号通路在细胞存活、血管生成和

NO 合成等方面发挥着关键作用。作为多种心血管保护机制的核心节点, 该通路通过上游 PI3K 活化促进 Akt (Ser473) 磷酸化, 进而激活内皮型 NOS 并促进 NO 的生成, 同时抑制凋亡相关信号^[60-61]。在大鼠 IR 损伤模型中, THP 显著减少心肌梗死面

积,改善心功能,并降低血浆心肌酶水平^[62]。具体而言,THP 处理后,心肌中 PI3K p85 亚基表达上调,Akt Ser473 与 eNOS Ser1177 磷酸化水平升高,而诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达下降。这导致 NO 生成增加,缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调,同时抑制了 iNOS 介导的过量 NO 生成以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的积累,减少了心肌细胞凋亡。此外,THP 还通过调节内皮细胞中的瓜氨酸与精氨酸循环,促进精氨酸生物合成途径并上调 VEGF 受体 2 的表达,从而促进血管生成^[63]。上述结果表明,THP 通过增强 NO 生成、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡并促进血管生成,显著改善心肌细胞的存活与功能。

在离体主动脉研究中^[42],THP 可诱导显著的血管舒张,其作用可通过 PI3K 抑制剂和 Akt 抑制剂部分阻断,且 THP 可促进内皮细胞内 NO 的产生。进一步研究表明,THP 的血管松弛机制主要依赖于内皮 PI3K/Akt/eNOS/NO/cGMP 轴,而与环氧合酶-2 或 RAAS 的直接调控关系不显著。因此,THP 通过激活 PI3K/Akt 通路提高 NO 的生物利用度,从而实现内皮依赖性的血管扩张,并对 IR 损伤的功能保护起到重要作用。这一机制对 HTN 等病理状态下的血流动力学改善具有重要的潜在意义。

值得注意的是,PI3K/Akt 通路的激活不仅涉及 NO 生成,还与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路的调节密切相关。研究发现,PI3K/Akt 与 mTOR 信号通路之间的交互在细胞存活和自噬调节中发挥着重要作用。在随机皮瓣缺血模型中^[64],THP 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号减少过度自噬,促进血管新生,减轻氧化应激和细胞凋亡,从而显著提高皮瓣的成活率。这与 mTOR 抑制剂的合用实验结果相一致,进一步强调 PI3K/Akt/mTOR 轴在 THP 促进组织存活中的关键作用。

综上,激活 PI3K/Akt 信号通路是 THP 发挥心血管保护作用的重要基础。通过促进 NO 生成、抑制细胞凋亡并增强血管生成等多重效应,PI3K/Akt 通路在心肌 IR 损伤和血压调控中表现出显著的生物学意义。

3.2 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路介导的心肌肥大与应激反应

MAPK 家族包括外显激活激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、C-Jun 氨基末端激酶(c-JunN-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAPK 等通路,通常以 ERK1/2、JNK 与 p38 MAPK 三级级联方式介导胞内应答,在心肌肥大、应激性凋亡和炎症中发挥重要作用^[65]。THP 对 MAPK 通路的调节在 HF 和炎症损伤模型中得到了验证。在心肌梗死后 HF 大鼠模型中,THP 显著改善心功能,并抑制心肌肥厚和纤维化重构^[66]。研究显示^[66],心梗后模型组血清中血管紧张素 II 和醛固酮水平均升高,并激活蛋白激酶 C1(protein kinase C1, PKC1)-MAPK/ERK-肌肉增强因子 2A(myocyte enhancer factor 2A, MEF2A) 信号轴,进而促进心肌细胞肥大和间质纤维化的发生。THP 处理后,能够下调 PKC1-ERK-MEF2A 通路相关蛋白的表达,显著缓解心肌肥厚和心室功能下降。MEF2A 作为关键转录因子,参与基因调控的转录表达,并影响心肌细胞的功能和表型变化^[67]。这些结果提示 THP 通过抑制 PKC1 激活的 MAPK/ERK 通路,进而调节 MEF2A 活性介导的肥大相关基因表达程序,从而对心肌结构与功能产生保护。

此外,在高糖诱导的心肌细胞损伤模型中,THP 可抑制 ERK 及其下游核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号,进而减少心肌细胞凋亡。在炎症应激模型中,THP 减少促炎细胞因子(如白细胞介素-6、TNF- α)的释放,并通过抑制 TNF 受体相关因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)/JNK 通路来减轻细胞的凋亡和自噬损伤^[68]。这些结果表明,THP 通过特异地干预 MAPK 家族中不同通路的异常激活,从而实现抗炎和抗应激损伤的综合效应。

总体而言,抑制异常激活的 MAPK 通路是 THP 心肌保护作用的重要机制之一。通过抑制 ERK 信号,THP 能够减轻心肌肥大与结构重构;通过调控 JNK/p38 相关通路,THP 能够降低炎症和凋亡反应,从而在多种与心肌重构和炎症相关的病理状态中,发挥协同的心肌保护作用。

3.3 NF- κ B 通路与抗炎作用

慢性炎症反应在 ASCVD、心肌缺血再灌注损伤等 CVDs 的发生与进展中扮演着关键角色^[69]。炎

症因子的过度激活是导致 ASCVD 斑块破裂、心肌损伤及功能衰竭的主要驱动力。NF-κB 作为调控炎症因子基因表达的核心转录因子，其激活与心血管系统的慢性炎症密切相关^[70]。已有研究表明，THP 具有明确的抗炎活性，能够下调 NF-κB 相关的炎症反应。在大鼠 I/R 模型中，THP 显著减少了心肌和血浆中的 MPO 活性，表明其有效减轻了中性粒细胞的浸润，并降低了心肌组织的局部炎症水平^[62]。此外，THP 还显著降低了心肌组织中的 TNF-α 水平，提示其通过抑制 TNF-α 的产生来减轻炎症反应^[62]。

在体外实验中，THP 同样表现出稳定的抗炎作用。在 TNF-α 刺激的人脐静脉内皮细胞模型中，THP 显著抑制了单核细胞与内皮细胞的黏附，减少了细胞表面粘附分子 1 和血管内皮细胞黏附分子-1 的表达（与对照组相比分别下降约 31% 和 36%）。该效应与 NF-κB 核转位受阻一致，提示 THP 通过抑制 NF-κB 信号轴减少黏附分子与炎症介质的表达，从而缓解 ASCVD 早期的血管壁炎症反应^[71]。此外，在高脂饲养的仓鼠模型中^[72]，THP 显著降低了血浆和肝脏中的炎症指标，并减轻了内质网应激和 NOD 样受体家族含吡啶结构域蛋白 3 炎性小体的激活。其作用与 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) /NF-κB 信号通路的抑制密切相关。THP 可下调 TLR4 表达并抑制其下游适配蛋白 TRAF6 的活化，进而减少 NF-κB 的核转位。进一步地，THP 处理还显著降低动脉壁中单核细胞和巨噬细胞的浸润，减少单核趋化蛋白-1、白介素 1β、白介素 6、TNF-α 等促炎因子的水平^[73-74]。

综上，THP 通过多个环节减轻 CVDs 相关的炎症反应。一方面，抑制内皮细胞与单核细胞的黏附，降低炎症因子的释放；另一方面，THP 通过阻断或减弱 TLR4/NF-κB 通路的激活，下调炎症介质与黏附分子的表达，从机制与表型两层面缓解 ASCVD 与缺血性心肌损伤中的炎症负荷。此外，THP 对 NF-κB 通路的抑制可能与其对 ERK、JNK 等 MAPK 分支的调节协同发生，共同增强了总体抗炎效应。这些机制有助于稳定易损斑块、优化缺血心肌微环境，并可能减轻再灌注后的持续性炎症，从而为其在抗 ASCVD 与缺血性心脏病的炎症控制中提供潜在的转化价值依据。

3.4 Nrf2 通路与抗氧化应激

氧化应激损伤是 CVDs 发生与发展的核心病理

机制之一，过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成可导致心肌细胞死亡、线粒体功能障碍及血管内皮功能紊乱，从而加重心肌和血管损伤^[75]。因此，维持氧化还原稳态被视为心血管保护的重要前提。THP 在多种心血管病理模型中表现出显著的抗氧化作用，通过清除过量 ROS、提高内源性抗氧化酶活性及调控相关信号通路，减轻了心血管系统的氧化损伤。

在大鼠心肌 I/R 模型中，I/R 导致心肌大量 ROS 产生，而给予中高剂量 THP (20 或 40 mg/kg) 可完全消除异常的超氧自由基积累^[62]。此外，THP 通过抑制 iNOS 的过度活化和超氧生成，减少过氧亚硝酸阴离子的形成，从而缓解线粒体损伤和膜脂质过氧化反应^[62]。在急性心肌梗死模型中，连续 ig THP 两周可显著降低心肌组织丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，同时提升超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性，表明其可增强心肌的抗氧化防御能力^[76]。相应地，血清中心肌损伤标志物肌钙蛋白 I 和脑钠肽水平亦明显下降，提示抗氧化效应与心肌保护存在相关性。此外，在血管病理环境中^[77]，THP 能够缓解氧化低密度脂蛋白诱导的大鼠血管平滑肌细胞氧化应激，具体表现为 ROS 水平降低、MDA 含量下降、SOD 活性升高，并伴随线粒体功能改善和能量代谢稳定。

此外，THP 的抗氧化作用与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路的激活密切相关。Nrf2 是调控细胞抗氧化基因表达的核心转录因子，其激活可诱导下游抗氧化酶血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达，从而增强细胞清除自由基能力^[78]。在生理状态下，Nrf2 受 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 介导的泛素化降解限制。而应激时，Nrf2 入核并启动抗氧化基因转录^[79]。陈文明等^[80]的研究发现，THP 能够减轻血小板源性生长因子诱导的血管平滑肌细胞氧化损伤，其机制与 Nrf2 及 HO-1 表达上调相关。在 Nrf2 沉默后，THP 的保护效应显著减弱，进一步证明 Nrf2 通路在其中的关键作用。类似地^[62]，在高糖诱导的心肌细胞 H9c2 损伤模型中，THP 降低了 MDA 水平，提高了 SOD 和 GSH-Px 活性，并调控 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X

蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 平衡以抑制细胞凋亡, 且该效应对 Nrf2 介导的抗氧化基因转录具有依赖性。

综上, THP 不仅能够直接清除过量 ROS, 提升抗氧化酶活性, 抑制氧化应激, 还能够激活 Nrf2/HO-1 信号轴, 增强细胞内源性抗氧化能力。这一效应协同可减少心肌 I/R、ASCVD 以及糖尿病心肌病等病理条件下的氧化应激负荷。由此可见, 激活 Nrf2 通路并维持氧化还原平衡是 THP 发挥心血管保护效应的关键机制, 为其在 CVDs 防治中的潜在临床应用提供了重要理论依据。

3.5 调控凋亡分子保护细胞

心肌细胞凋亡是心肌梗死急性期损伤和慢性 HF 重塑过程中的重要病理环节。在 ASCVD 斑块的不稳定进展中, 平滑肌细胞和巨噬细胞的凋亡也对疾病进程产生影响^[81]。多项研究发现, THP 具有显著的抗细胞凋亡作用, 能够减少 CVDs 相关组织中过度的程序性细胞死亡。

Han 等^[76]的急性心肌梗死模型研究表明, THP 可显著抑制梗死边缘区心肌细胞的 TUNEL 阳性凋亡指数。进一步机制研究显示, THP 可上调心肌细胞抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 同时下调促凋亡因子 Bax 和半胱天冬酶-3 (cysteinyl aspartate specific protease 3, Caspase-3) 的表达水平。这表明 THP 可通过调节 Bcl-2/Bax 比例并抑制胱天蛋白酶级联, 减少缺血心肌细胞的凋亡, 从而保护心肌存活细胞的数量。此外, TUNEL 染色研究亦证明, THP 可显著减少 I/R 心肌组织的细胞凋亡数量^[76]。因此, THP 对线粒体通路关键分子的双向调控与梗死面积缩小相一致, 通过维持 Bcl-2/Bax 平衡、抑制 Caspase-3 的方式发挥细胞保护作用。

此外, Ling 等^[82]的研究发现, 使用含 THP 的延胡索总生物碱干预大鼠心肌 I/R, 可缩小心肌梗死范围、改善心功能, 调控心肌细胞 Bcl-2 与 Bax 的表达。蹇明辉等^[83]的研究发现, 高糖可诱导 H9c2 大鼠心肌细胞产生显著的氧化损伤和凋亡。加入 THP 干预后, THP 显著降低 ROS 和乳酸脱氢酶水平, 提升抗氧化酶 GSH-Px 的活性, 从而减轻氧化应激诱导的 Caspase-3 表达上调对心肌细胞的损害。同时, THP 能够下调高糖刺激引起的心肌细胞 FAS 受体 (Fas receptor, Fas) 和 FAS 配体 (Fas ligand, FasL) 基因的过度表达, 阻断死亡受体途径的激活^[83]。这些研究结果提示, THP 可同时调控线粒体内

源性途径与死亡受体外源性途径, 从多层面降低心肌细胞凋亡负荷。

综上所述, THP 在心血管保护中的分子机制并非孤立的单一路径调控, 而是通过多信号通路之间的动态交织与协同, 形成复杂的网络化调节效应 (图 2)。PI3K/Akt 信号轴在 THP 作用中居于中心节点。其激活不仅促进内皮型 NOS 磷酸化和 NO 生成, 改善血管舒张功能, 还通过上调 mTOR 活性抑制过度自噬、维持细胞能量稳态。同时, Akt 的持续活化可负向调控部分应激性 MAPK (如 p38 与 JNK) 的异常激活, 从而间接减轻心肌肥厚与凋亡反应^[84]。这表明 PI3K/Akt 信号在 THP 介导的多通路调节中具有上游整合作用, 既驱动保护性 NO 生成, 又通过反馈调节平衡 MAPK 相关应激网络。其次, MAPK 家族通路与 NF-κB 炎症轴之间存在显著的交互关系。THP 抑制 PKC1-ERK-MEF2A 通路可缓解心肌肥厚, 而其对 JNK 和 p38 支路的下调则减少促炎因子 (如 TNF-α、IL-6) 的释放。值得注意的是, NF-κB 的活化常依赖 MAPK 介导的上游信号, 因此 THP 通过调控 MAPK 信号可间接抑制 NF-κB 的核转位, 从而在转录水平上削弱炎症放大环^[70]。反之, NF-κB 的抑制又能降低 TRAF6 介导的 MAPK 活化, 形成负反馈环路。这种双向调控使 THP 在炎症与应激状态下能够实现信号平衡与稳态维持^[70]。此外, Nrf2 抗氧化通路与 NF-κB 炎症网络之间的串扰是 THP 系统性保护的关键环节。Nrf2 活化后上调 HO-1、SOD 和 GSH-Px 等抗氧化酶, 降低 ROS 水平, 而氧化应激的减轻可直接抑制 NF-κB 活化所依赖的氧化信号^[85]。相反, NF-κB 的抑制也可促进 Nrf2 核转位与抗氧化基因的表达, 从而在抗氧化与抗炎之间形成正向协同效应。此外, Nrf2 下游产物 HO-1 具有抗凋亡特性, 可通过调节 Bcl-2/Bax 平衡与抑制 Caspase-3 活化, 延长心肌细胞存活, 进一步将抗氧化、抗炎与抗凋亡机制结为一体^[86]。因此, THP 的心血管保护作用体现出典型的多靶点、网络化和协同型信号调控特征。PI3K/Akt-mTOR 通路调控代谢与自噬平衡; MAPK-NF-κB 轴控制炎症与应激应答; Nrf2-Bcl-2/Caspase 模块维系氧化还原与凋亡稳态。这种通路间的串扰不仅增强了其在复杂病理环境下的适应性与稳定性, 也为 THP 作为天然小分子药物在 CVDs 防治中的转化应用提供了坚实的机制依据。

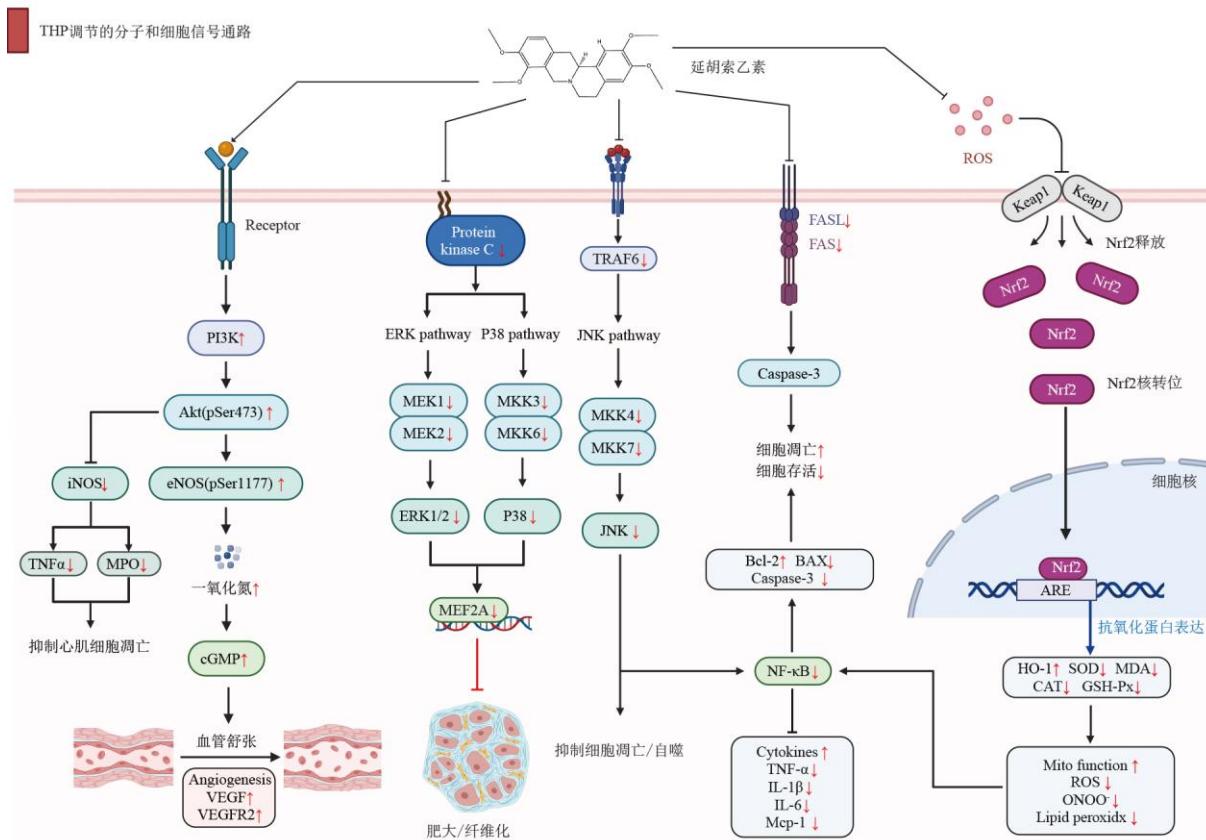


图 2 THP 通过调节多靶点、多途径发挥心血管保护作用

Fig. 2 THP exerts cardiovascular protective effects through multi-target and multi-pathway regulation

4 THP 的药动学特征、安全性评价

由于 THP 可能通过阻滞钙离子内流而呈现负性肌力作用，导致血压下降和心率减慢等效应，系统阐明其药动学特征尤为重要，以权衡其疗效与潜在风险^[14]。THP 口服后的吸收特征较为复杂，传统口服给药时，THP 在胃肠道中的吸收不充分，且存在明显的首过代谢，导致生物利用度较低。现有动物与人体研究显示^[87]，THP 口服后均能较快进入血液循环。大鼠口服后约 5 min 即可检测到血药浓度，并在 30~75 min 内达到峰值。健康成年人单剂口服 THP 的达峰时间约为 1.5 h。这些结果表明 THP 的胃肠道吸收速度较快。然而，由于 THP 的脂溶性较高且易受外排转运体和首过代谢影响，其实际进入体循环的有效浓度受限。值得注意的是，THP 本身还具有抑制 P-糖蛋白外排的作用，这一性质意味着高剂量 THP 可能通过自抑制 P-糖蛋白而提高自身的肠道吸收，提示存在剂量依赖性或非线性药动学的可能，但具体机制仍需进一步研究^[88]。除传统口服途径外，静脉注射 THP 可在麻醉大鼠中诱发瞬时性低血压与心动过缓，抑制 L 型钙通道电流，提示

临床静脉注射 THP 需控制输入速率并谨慎用于血流动力学脆弱人群^[89]。为克服口服生物利用度不足，THP 口崩片可缩短达峰时间并显著提高 C_{max} 与曲线下面积，在大鼠中多呈线性或近线性的剂量—暴露关系且耐受性良好^[90]。进一步的经皮与长效递送方案（1-THP 脂质体凝胶）在体内外研究中同样表现出良好的稳定性与通透性，具有降低峰谷差、减少峰值相关不良反应的优势，但仍缺乏人体层面的 PK 参数与暴露—反应关系验证^[91]。因此，在 THP 治疗心血管疾病的研究与应用中，给药途径与剂型的选择应以暴露控制为核心。在口服吸收快但生物利用度受限的前提下，优先通过口崩片等口服优化制剂或经皮长效递送策略平抑血药浓度峰谷差；静脉给药应严格限定在研究或必要情境下，并通过控制输入速率与动态监测血流动力学指标来防范短时心动过缓与低血压。

此外，一项随机、安慰剂对照和双盲临床研究评估了 THP 对可卡因使用者的安全性^[92]。结果显示，THP 总体耐受良好、未观察到严重不良事件；同时，THP 对可卡因的药动学参数与其急性心血管

效应(如血压、心率等瞬时反应)未产生显著影响,提示在短疗程与特定人群背景下,THP与强效中枢兴奋剂合用未产生明显的药动学相互作用或短期心血管风险。然而,该研究暴露时间有限,对长期用药安全性的外推能力不足,难以明确心血管适应证场景下的持续治疗风险。在小鼠模型中,THP可下调肝脏细胞色素P450 1A2(cytochrome P450 1A2, CYP1A2)表达,但给药后肝组织病理学未见显著异常^[93],提示THP在常规剂量和疗程下总体肝脏安全边际达到标准。但由于具有抑制P-糖蛋白的特性以及可能影响代谢酶活性的机制,仍需关注药物相互作用的潜在风险。此外,仍有研究提出THP作为一种天然产物可能具有潜在毒性,长期或高剂量使用可能增加毒性信号,与肝损伤相关的个案与临床报道相关,但其具体作用位点与机制尚不明确^[94-95]。结合其可透过血脑屏障与中枢抑制特征,需重点关注镇静、嗜睡、呼吸抑制、运动障碍样反应及与其他中枢抑制剂(如苯二氮草类、阿片类、酒精)的叠加效应。值得强调的是,针对肝肾功能不全及老年人等特殊人群,当前缺乏针对性人体药动学与安全性数据,但由于其药理、转运体酶学特性,此类人群对THP的系统暴露可能升高,临幊上应小剂量起始、缓慢滴定,并加强对血压、心率、心律及肝肾功能的动态监测。

因此,尽管THP展示出多谱系药理活性,其系统化毒理学证据仍相对不足,尤其在细胞毒性、远期毒性以及急性毒性阈值与安全窗界定方面尚需完善。后续研究宜聚焦于潜在作用靶点与分子机制的精细化解析,以及提升口服生物利用度的新型制剂学策略,并同步评估长期安全性,以支撑其在心血管领域的临床转化。

5 THP治疗CVDs的现有临床证据

既往小样本临床研究为THP在心血管治疗提供了初步人体证据。静脉注射1THP用于室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT)时,可显著延长AH间期和房室结有效不应期、延缓旁路前传并缩小诱发窗。在52例窄QRS快速性SVT的随机分组研究中,2 mg/kg与4 mg/kg两组的急性终止率分别为53.6%与54.2%,但高剂量组心脏不良反应更多^[96]。另有21例静注100 mg的病例报告,30 min内转复率90.5%,总体耐受性良好,主要不良反应为短时嗜睡与轻度头晕^[97]。口服THP治疗房颤(60 mg,每6 h/次,3周)的研究显示,对

阵发性房颤的有效率为81.8%、持续性房颤的有效率为43%,未见严重不良事件,提示对阵发性房颤更为有利^[96]。上述结果共同表明,THP在SVT急性终止与房颤节律/心室率控制方面存在可验证的人体药效信号,但研究多为单中心、小样本且年代较早,仍需采用现代随机对照试验进一步明确其收益与风险。此外,在21例原发性HTN患者中,静注THP 2 mg/kg约2 min起效、30 min达最大降压,收缩压/舒张压平均下降约14%/11%,作用可维持2 h以上,未见严重不良事件^[98]。该临床反应与其电压依赖性钙通道阻滞及血管舒张机制相一致。

针对含THP的复方制剂可达灵片观察性研究显示,在心绞痛患者中,其症状缓解与硝酸异山梨酯相当,且在心电图改善方面更优;在120例心绞痛人群的研究中^[99],总有效率约85.8%、心电图改善率约65%;另有小样本对照研究提示总有效率相近但心电图疗效更优,整体少见不良反应^[100-101]。但需要注意的是,可达灵为复方制剂,上述结果并不等同于THP单一成分疗效,但对THP主导方案在冠心病管理中的临床应用提供了背景性线索。总之,现有人体数据提示THP在SVT急性终止、房颤管理与静脉短程降压方面能够较快起效且总体良好耐受性;而其在冠心病中的证据主要来自含THP制剂的观察性研究,尚需高质量临床研究证实。

在本综述中,THP在CVDs防治中呈现出多靶点、跨通路的综合药理特征,其作用涵盖抗心律失常、抑制血小板聚集与血栓形成、降压并改善内皮功能、干预心室重构、抗炎、抗氧及抗凋亡等多个环节。通过调控PI3K/Akt、MAPK、NF- κ B、Nrf2等关键信号网络,THP能够在体内外模型中改善心肌与血管功能,提示其在ASCVD、心律失常、HF以及IR损伤等CVDs中的潜在应用价值。然而,现阶段关于THP的证据仍以动物与细胞研究为主,高质量临床研究明显不足。目前可及的人体数据多为短疗程安全性与药动学相互作用评估,难以直接外推至心血管患者的疗效与长期安全性。此外,口服生物利用度低、药动学特性复杂及潜在的毒理学风险,均对其进一步的药物开发与临床应用构成约束。因此,未来研究应系统探索THP与现有降压药、抗心绞痛药或抗血小板药物的协同或拮抗关系,以发挥中西医结合优势并明确药物-药物相互作

用。其次，借助化学探针、靶点筛选与基因编辑等手段，精确鉴定 THP 在心血管相关细胞中的直接分子靶标，并结合多组学与网络药理学系统解析其信号通路的互作与枢纽节点；通过结构改造或新型药物递送体系（如自微乳等）提升药效强度与口服生物利用度并降低个体差异；最后，开展多中心、大样本、随机对照的临床试验，同步完善系统性毒理学与长期安全性评估，以确保临床应用的可行性和风险可控性。

综上所述，本文系统阐释了 THP 在治疗 CVDs 中的药理作用、分子机制、药动学特征与毒理学概况，并指出了当前证据的关键缺口与转化路径，为 THP 在心血管领域的后续机制研究与规范化临床评价提供方法学与理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Goldsborough E 3rd, Osuji N, Blaha M J. Assessment of cardiovascular disease risk: A 2022 update [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(3): 483-509.
- Soppert J, Lehrke M, Marx N, et al. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: From mechanistic insights to therapeutic targeting [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 4-33.
- Di Cesare M, Perel P, Taylor S, et al. The heart of the world [J]. *Glob Heart*, 2024, 19: 11.
- Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaboration, 1990-2021 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2372-2425.
- Mach F, Baigent C, Catapano A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- Visseren F L J, Mach F, Smulders Y M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3227-3337.
- Giubilato S, Lucà F, Abrignani M G, et al. Management of residual risk in chronic coronary syndromes. clinical pathways for a quality-based secondary prevention [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5989.
- Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- Nidorf S M, Fiolet A T L, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838-1847.
- 雷敷. 雷公炮炙论 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985: 89.
- 高风, 郭丽君, 王亦菲, 等. 延胡索治疗心血管疾病的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(12): 2198-2201.
- 杨晶莹, 田硕, 苗明三. 延胡索化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(12): 119-125.
- 孙梦雪, 李玉婷. 延胡索乙素的药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2024, 53(13): 130-133.
- Du Q Y, Meng X L, Wang S H. A comprehensive review on the chemical properties, plant sources, pharmacological activities, pharmacokinetic and toxicological characteristics of tetrahydropalmatine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 890078.
- Hong Z Y, Le J, Lin M, et al. Comparative studies on pharmacokinetic fates of tetrahydropalmatine enantiomers in different chemical environments in rats [J]. *Chirality*, 2008, 20(2): 119-124.
- Jiang Y R, Xu H, et al. Molecular docking of the acetylcholinesterase inhibitor corydaline and virtual screening of open ring derivatives [J]. *Acta Phys Chim Sin*, 2009, 25(7): 1379-1384.
- Yang X R, Miao X L, Dai L X, et al. Isolation, biological activity, and synthesis of isoquinoline alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 2024, 41(11): 1652-1722.
- Dorogan M, Namballa H K, Harding W W. Natural product-inspired dopamine receptor ligands [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(15): 12463-12484.
- Qu Z, Zhang J Z, Huo L Q, et al. Antihypertensive and vasorelaxant effects of *Rhizoma corydalis* and its active component tetrahydropalmatine via NO/cGMP pathway and calcium channel blockade in isolated rat thoracic aorta [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(114): 94130-94143.
- Li Y R, Zhang T, Huai J X, et al. Pharmacokinetic study of three different formulations of l-tetrahydropalmatine in brain tissues of rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(5): e5066.
- Wang S, Che T, Levit A, et al. Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone [J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 269-273.
- 吴佩盛, 黄善定, 叶亚菊, 等. 大鼠肠道对左旋延胡索乙素及其消旋体的吸收差异研究 [J]. 药学学报, 2007, 42(5): 534-537.
- 孙飞涵, 李聃宁, 杨华, 等. LncRNA-CCRR 通过调控 UBA6 影响钠通道泛素化进而调控心梗后心律失常 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(8): 1437-1446.

- [24] Lee D P H, Cao Y, Zhang L L. Genetic landscape of hypertrophic cardiomyopathy in Hong Kong Chinese population [J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1583838.
- [25] Yarnell E. Herbs for atrial fibrillation [J]. *Altern Complementary Ther*, 2017, 23(3): 102-111.
- [26] 程龙献, 毛焕元, 戴水平, 等. 颅痛定对单个豚鼠心室肌细胞膜钙通道电流的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 1995, 11(3): 170-172.
- [27] 曾秋棠, 张桂清, 曹林生, 等. 四氢巴马汀抗触发性室性心律失常作用机制的研究 [J]. 中华内科杂志, 2000, 39(10): 667-669.
- [28] 孟红旭, 姚明江, 任钧国, 等. 延胡索叔胺碱和季胺碱对豚鼠心室肌细胞动作电位和 HERG 通道电流的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 1-4.
- [29] Li K, Pi M S, Li X T. The inhibitory effects of levo-tetrahydropalmatine on rat Kv1.5 channels expressed in HEK293 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 809: 105-110.
- [30] Andersen M N, Skibsbye L, Tang C Y, et al. PKC and AMPK regulation of Kv1.5 potassium channels [J]. *Channels*, 2015, 9(3): 121-128.
- [31] 张桂清, 曾秋棠, 曹林生, 等. 四氢巴马汀对氯化铯诱发家兔在体心脏早后除极和触发性室性心律失常作用的研究 [J]. 中华心律失常学杂志, 2000, 4(3): 208.
- [32] Wang C L, Skeie J M, Allamargot C, et al. Rat model of type 2 diabetes mellitus recapitulates human disease in the anterior segment of the eye [J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(6): 1090-1105.
- [33] Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Factors associated with platelet activation-recent pharmaceutical approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 89.
- [34] Tian Y C, Zong Y, Pang Y D, et al. Platelets and diseases: Signal transduction and advances in targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 159.
- [35] 邢建峰, 王美纳. dl-四氢巴汀对实验性脑血栓形成及体外血小板聚集的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(3): 258-260.
- [36] Zhang Q, Chen C, Wang F Q, et al. Simultaneous screening and analysis of antiplatelet aggregation active alkaloids from *Rhizoma Corydalis* [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3113-3120.
- [37] 杨娟. 延胡索乙素抗血栓作用及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [38] 庞国凤, 郝二伟, 周凯, 等. 调节血栓中组织因子表达的中药有效成分研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 1043-1048.
- [39] Chen S, Tian C B, Bai L Y, et al. Thrombosis inhibited by *Corydalis decumbens* through regulating PI3K-Akt pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118177.
- [40] 沈路凡, 王鸿, 吕红英, 等. 硫化氢在 H 型高血压中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(9): 1601-1607.
- [41] Gao S, Long C L, Wang R H, et al. K(ATP) activation prevents progression of cardiac hypertrophy to failure induced by pressure overload via protecting endothelial function [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3): 444-456.
- [42] Zhou Z Y, Zhao W R, Shi W T, et al. Endothelial-dependent and independent vascular relaxation effect of tetrahydropalmatine on rat aorta [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 336.
- [43] 姚兵, 卞春甫, 秦伟. 左旋四氢巴马汀的降压作用 [J]. 徐州医学院学报, 1991, 11(1): 16-19.
- [44] Feng J H, Chen K, Shen S Y, et al. The composition, pharmacological effects, related mechanisms and drug delivery of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115511.
- [45] Liu Y Y, Wang T X, Zhou J C, et al. Dopamine D(1) and D(2) receptors mediate analgesic and hypnotic effects of l-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(11): 3169-3182.
- [46] Chu L H, Hsu F L, Chueh F Y, et al. Antihypertensive activity of dl-tetrahydropalmatine, an active alkaloid isolated from the tubers of *Corydalis racemosa* [J]. *J Chin Chem Soc*, 1996, 43(6): 489-492.
- [47] Chueh F Y, Hsieh M T, Chen C F, et al. Hypotensive and bradycardic effects of dl-tetrahydropalmatine mediated by decrease in hypothalamic serotonin release in the rat [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1995, 69(2): 177-180.
- [48] Luo S Y, Xia W H, Chen C, et al. Endothelial progenitor cells and hypertension: Current concepts and future implications [J]. *Clin Sci*, 2016, 130(22): 2029-2042.
- [49] 刘景芳, 屠洪, 方毅, 等. 急性下壁梗死发生房室传导阻滞的时间与预后关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(7): 477-479.
- [50] 曲卓. 养血清脑颗粒心脑血管保护作用及药效物质基础研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [51] González A, López B, Ravassa S, et al. Myocardial interstitial fibrosis in hypertensive heart disease: From mechanisms to clinical management [J]. *Hypertension*, 2024, 81(2): 218-228.
- [52] Rosa S A. Prognosis after myocardial infarction - A deep look into myocardial tissue [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2022, 119(6): 958-959.
- [53] Bers D M. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Nature*, 2002, 415(6868): 198-205.
- [54] Richards D A, Aronovitz M J, Calamaras T D, et al. Distinct phenotypes induced by three degrees of transverse

- aortic constriction in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5844.
- [55] Muthuramu I, Lox M, Jacobs F, et al. Permanent ligation of the left anterior descending coronary artery in mice: A model of post-myocardial infarction remodelling and heart failure [J]. *J Vis Exp*, 2014(94): e52206.
- [56] Wen C P, Wu L M, Ling H Y, et al. Salutary effects of *Corydalis yanhusuo* extract on cardiac hypertrophy due to pressure overload in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(8): 1159-1165.
- [57] 承云, 戚本玲, 管思明, 等. L-四氢巴马汀对压力超负荷大鼠心肌肥厚细胞外基质增生的影响 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 261-263.
- [58] 闵清, 吴基良, 罗德生, 等. 7-氯苄基四氢巴马汀对大鼠心肌肥厚及左心室肌原纤维 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活力的影响 [J]. 咸宁医学院学报, 2001(1): 26-28.
- [59] Wu L M, Ling H Y, Li L D, et al. Beneficial effects of the extract from *Corydalis yanhusuo* in rats with heart failure following myocardial infarction [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(5): 695-701.
- [60] Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2002, 90(12): 1243-1250.
- [61] Yoshitomi H, Xu Q, Gao M, et al. Phosphorylated endothelial NOS Ser1177 via the PI3K/Akt pathway is depressed in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(5): 406-412.
- [62] Han Y, Zhang W, Tang Y, et al. L-tetrahydropalmatine, an active component of *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang, protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38627.
- [63] Cui H R, Yang X X, Wang Z D, et al. Tetrahydropalmatine triggers angiogenesis via regulation of arginine biosynthesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105242.
- [64] Chen X K, Fu K J, Lai Y Y, et al. Tetrahydropalmatine: Orchestrating survival-regulating autophagy and apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway in perforator flaps [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115887.
- [65] Canovas B, Nebreda A R. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(5): 346-366.
- [66] 郭俊玲, 吴曼, 李颖, 等. 基于 MAPK/ERK 信号通路探究延胡索乙素对心肌梗死后心力衰竭大鼠的心肌保护作用 [J]. 中国药师, 2022, 25(5): 765-771.
- [67] Moustafa A, Hashemi S, Brar G, et al. The MEF2A transcription factor interactome in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 240.
- [68] Wu D, Wang P, Zhao C H, et al. Levo-tetrahydropalmatine ameliorates neuropathic pain by inhibiting the activation of the Clec7a-MAPK/NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155075.
- [69] Martin-Isla C, Campello V M, Izquierdo C, et al. Image-based cardiac diagnosis with machine learning: A review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 1.
- [70] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [71] Yang B R, Yu N, Deng Y H, et al. L-tetrahydropalmatine inhibits tumor necrosis factor- α -induced monocyte-endothelial cell adhesion through downregulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 involving suppression of nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(5): 361-368.
- [72] Ding K, Chen L J, He J Q, et al. Tetrahydropalmatine alleviates hyperlipidemia by regulating lipid peroxidation, endoplasmic reticulum stress, and inflammasome activation by inhibiting the TLR4-NF- κ B pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6614985.
- [73] Wang H, Ding K, He J Q, et al. Tetrahydropalmatine promotes macrophage autophagy by inhibiting the AMPK/mTOR pathway to attenuate atherosclerosis [J]. *Histol Histopathol*, 2025, 40(5): 697-710.
- [74] 高风. 延胡索醇提物及延胡索乙素调节肠道菌群和胆汁酸代谢抗动脉粥样硬化作用和机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [75] Drăgoi C M, Diaconu C C, Nicolae A C, et al. Redox homeostasis and molecular biomarkers in precision therapy for cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(10): 1163.
- [76] Han B J, Cao G Y, Jia L Y, et al. Cardioprotective effects of tetrahydropalmatine on acute myocardial infarction in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1887-1904.
- [77] Ding K, Bao Q Y, He J Q, et al. Tetrahydropalmatine improves mitochondrial function in vascular smooth muscle cells of atherosclerosis *in vitro* by inhibiting Ras homolog gene family A/Rho-associated protein kinase-1 signaling pathway [J]. *Open Med*, 2025, 20(1): 20241059.
- [78] Bortolotto V, Bondi H, Cuccuruzzu B, et al. Salmeterol, a β 2 adrenergic agonist, promotes adult hippocampal neurogenesis in a region-specific manner [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1000.
- [79] 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.
- [80] 陈文明, 塞明辉. 延胡索乙素改善 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 氧化应激损伤的机制 [J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1855-1861.
- [81] Song Y Q, Chen C, Li W. Ginsenoside Rb₁ in cardiovascular and cerebrovascular diseases: A review of therapeutic potentials and molecular mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 489-504.
- [82] Ling H Y, Wu L M, Li L D. *Corydalis yanhusuo* rhizoma extract reduces infarct size and improves heart function during myocardial ischemia/reperfusion by inhibiting apoptosis in rats [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(6): 448-453.
- [83] 塞明辉, 陈文明, 张怡. 延胡索乙素对高糖诱导 H9c2 细胞凋亡和氧化应激的抑制作用 [J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(3): 317-321.
- [84] Obsilova V, Honzejkova K, Obsil T. Structural insights support targeting ASK1 kinase for therapeutic interventions [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13395.
- [85] Hong Y H, Boiti A, Vallone D, et al. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: Transcriptional regulation and evolution [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(3): 312.
- [86] Wang Z Y, Liu W. Hemin as a protective agent in an *in vitro* model of hypoxia/reoxygenation-induced injury [J]. *SAGE Open Med*, 2025, 13: 20503121251329163.
- [87] Jung J W, Kwon Y S, Jeong J S, et al. Pharmacokinetics and brain distribution of tetrahydropalmatine and tetrahydroberberine after oral administration of DA-9701, a new botanical gastroprotective agent, in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(2): 285-291.
- [88] Sun S Y, Chen Z J, Li L P, et al. The two enantiomers of tetrahydropalmatine are inhibitors of P-gp, but not inhibitors of MRP1 or BCRP [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(12): 1197-1205.
- [89] Chueh F Y, Hsieh M T, Chen C F, et al. DL-tetrahydropalmatine-produced hypotension and bradycardia in rats through the inhibition of central nervous dopaminergic mechanisms [J]. *Pharmacology*, 1995, 51(4): 237-244.
- [90] Li C W, Zhang S, Gao H Q, et al. Determination of L-tetrahydropalmatine in human plasma by HPLC and pharmacokinetics of its disintegrating tablets in healthy Chinese [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 36(4): 257-262.
- [91] Zhang G Z, Li X J, Huang C Y, et al. Preparation of the levo-tetrahydropalmatine liposome gel and its transdermal study [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4617-4632.
- [92] Hassan H E, Kelly D, Honick M, et al. Pharmacokinetics and safety assessment of L-tetrahydropalmatine in cocaine users: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(2): 151-160.
- [93] Wang X, Zhao R, Zhang H G, et al. Levo-tetrahydropalmatine attenuates progression of abdominal aortic aneurysm in an elastase perfusion rat model via suppression of matrix metalloproteinase and monocyte chemotactic protein-1 [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 652-660.
- [94] Wu H Q, Xiong X T, Huang X L, et al. Simultaneous determination of 17 toxic alkaloids in human fluids by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2013, 36(9): 1149-1162.
- [95] Zeng Y, Quek Y L, Kee C L, et al. Analysis of 32 toxic natural substances in herbal products by liquid chromatography quadrupole linear ion trap mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115: 169-173.
- [96] 徐婷, 曹惠明, 金昔陆. 延胡索乙素临床应用的研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(4): 60-63.
- [97] 汪大金, 毛焕元, 雷明, 等. 新的植物性钙拮抗剂颅通定治疗心房颤动的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(8): 455-457.
- [98] 任付先, 金爱萍, 牛小麟. 植物源性钙拮抗剂延胡索乙素的药理作用及临床应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2003(3): 672-674.
- [99] 陈礼平, 王德土, 陈文莉. 可达灵片治疗冠心病心绞痛及急性心肌梗塞疗效观察 [J]. 现代应用药学, 1996, 13(4): 56-57.
- [100] 叶士勇, 胡武明, 曾春来, 等. 可达灵片辅助治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对血小板聚集、炎症因子的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(2): 151-152.
- [101] 林锋. 可达灵片治疗冠心病心绞痛患者的临床效果 [J]. 医疗装备, 2018, 31(1): 155-156.

[责任编辑 时圣明]