

# 淫羊藿及其活性成分对心血管疾病的改善作用机制研究进展<sup>Δ</sup>

方东菲<sup>1,2\*</sup>, 张建永<sup>1,2#</sup>(1.遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000; 2.遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)09-1139-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.21

**摘要** 目的:总结淫羊藿及其活性成分对心血管疾病的改善作用机制,为治疗心血管疾病的新药研发提供参考。方法:以“淫羊藿”“淫羊藿苷”“淫羊藿次苷Ⅱ”“淫羊藿素”“心血管”“改善作用”“机制”“Epimedium”“Icariin”“Icariside Ⅱ”“Icaritin”“Cardiovascular”“Improvement effects”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、Google 学术等数据库/平台中组合查询2009年1月—2019年12月发表的相关文献,归纳淫羊藿及其活性成分对心血管疾病的改善作用机制。结果与结论:共检索到相关文献178篇,其中有效文献62篇。淫羊藿及其活性成分(包括淫羊藿总黄酮、淫羊藿苷、淫羊藿次苷Ⅱ和淫羊藿素等)对心血管疾病(心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、心力衰竭和高血压等)均具有良好改善作用,如通过抗炎、抗氧化、抑制心肌细胞凋亡等作用机制改善心肌缺血再灌注损伤;通过保护血管内皮细胞及促血管平滑肌细胞凋亡等作用机制改善动脉粥样硬化;通过抑制心室重构、促进胚胎干细胞分化为心肌细胞等作用机制改善心力衰竭;通过调节主动脉内皮舒缩因子分泌和改善内质网应激等作用机制改善高血压。目前,对心血管疾病的改善作用研究主要集中在淫羊藿总黄酮和淫羊藿苷上,而淫羊藿次苷Ⅱ和淫羊藿素的研究相对较少,后续可对此进行深入研究,以期对心血管疾病治疗药物的开发提供参考。

**关键词** 淫羊藿;活性成分;心血管疾病;改善;作用机制

心血管疾病是一系列涉及心脏和血管(动脉、静脉、微血管)等循环系统的疾病,一般与动脉粥样硬化有关,按体征可主要分为心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭和高血压等<sup>[1]</sup>。近年来,中国心血管疾病发病率及病死率持续上升,其病死率已居各病因之首,成为威胁国民健康的重大公共卫生问题<sup>[2]</sup>。淫羊藿为小檗科植物淫羊藿(*Epimedium brevicomum* Maxim.)、箭叶淫羊藿[*Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.]、柔毛淫羊藿(*Epimedium pubescens* Maxim.)或朝鲜淫羊藿(*Epimedium koreanum* Nakai)的干燥叶<sup>[3]</sup>。现代药理学研究表明,淫羊藿具有心脑血管保护、免疫调节、抗炎和抗氧化等药理活性,临床多用于神经系统障碍、风湿和心脑血管疾病的治疗<sup>[4-6]</sup>。其中,淫羊藿在心血管疾病方面应用广泛<sup>[7]</sup>,引起了学者们的关注。进一步研究发现,淫羊藿中淫羊藿总黄酮、淫羊藿苷、淫羊藿次苷Ⅱ和淫羊藿素等是其改善心血管功能的药效物质基础<sup>[8]</sup>。基于此,笔者以“淫羊藿”“淫羊藿苷”“淫羊藿次苷Ⅱ”“淫羊藿素”“心血管”“改善作用”“机制”“Epimedium”“Icariin”“Icariside

Ⅱ”“Icaritin”“Cardiovascular”“Improvement effects”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、Google 学术等数据库/平台中组合查询2009年1月—2019年12月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献178篇,其中有效文献62篇。现就淫羊藿及其活性成分对心血管疾病的改善作用机制进行综述,以期对治疗心血管疾病的新药研发提供参考。

## 1 改善心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血是指由各种原因引起的心脏血液灌注减少,导致心脏供氧减少,不能支持心脏正常工作的一种病理状态<sup>[9]</sup>。现代药理学研究表明,淫羊藿可改善心肌缺血模型大鼠的心电图变化,缩小心肌梗死面积,降低血清心肌酶活性,升高抗氧化酶活性<sup>[10]</sup>,同时还可改善血流动力学和血液流变学,从而发挥良好的抗心肌缺血作用,其机制可能涉及抗氧化和抑制心肌细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。心肌持续性缺血可导致组织损伤和细胞死亡,缺血一段时间后再供给血液,反而会会出现心肌细胞损伤加重的表现,即心肌缺血再灌注损伤<sup>[9]</sup>。相关研究发现,淫羊藿提取物和淫羊藿总黄酮均能显著缩小心肌缺血再灌注模型大鼠的心梗面积,抑制磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶和天门冬氨酸氨基转移酶等心肌酶的释放,降低血清肌钙蛋白 I 水平,同时提高心肌组织中超氧化物歧化酶活性和总氧化能力并降低丙二醛含量,上调沉默信息调节因子 1(SIRT1)与 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)的蛋白表达,

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760746, No.81803838);贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划项目(No.黔教合KY字[2017]078)

\* 硕士研究生。研究方向:体内药物分析。E-mail:1797394765@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药作用机制。E-mail:zhangjianyong2006@126.com

增强心肌抗氧化能力,从而抑制心肌细胞的氧化应激损伤<sup>[13]</sup>。

淫羊藿苷也已被证明具有显著的抗心肌缺血再灌注损伤的活性,可改善心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心功能,缩小其心肌梗面积<sup>[14]</sup>,提高谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性和一氧化碳(NO)水平<sup>[15]</sup>,降低血清心肌酶和缺血修饰白蛋白活性<sup>[16]</sup>,改善心肌舒缩能力,对抗氧化应激<sup>[17]</sup>,从而发挥心肌保护作用。另有研究发现,淫羊藿苷可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(PI3K/Akt/eNOS)通路<sup>[16]</sup>以及下调心肌组织中p38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)磷酸化水平<sup>[18]</sup>来抑制细胞凋亡,从而发挥抗心肌缺血再灌注损伤的作用。同时,体外研究显示,淫羊藿苷可通过上调热休克蛋白20 mRNA和蛋白表达抑制心肌缺血再灌注损伤诱导的H9c2细胞凋亡<sup>[19]</sup>。还有研究发现,淫羊藿苷能降低心肌缺血再灌注损伤模型大鼠血清中炎症因子白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和IL-10含量以及心肌组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)蛋白的表达,从而改善心肌组织病理学变化<sup>[20-21]</sup>,表明淫羊藿苷可通过抑制炎症反应发挥抗心肌缺血再灌注损伤的作用。Zhang W等<sup>[22]</sup>研究发现,淫羊藿素也可通过抗炎和抗氧化应激作用减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。

## 2 改善动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是众多心脑血管疾病的病理基础,其病因及发病机制极为复杂,涉及多个方面,如血管内皮功能障碍、脂代谢异常、氧化应激、炎症反应及血管平滑肌异常增殖等<sup>[23]</sup>。

### 2.1 保护血管内皮细胞

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的始动因素<sup>[23]</sup>。研究发现,淫羊藿提取物及淫羊藿总黄酮可通过抑制人高密度脂蛋白的氧化和糖基化修饰来降低动脉粥样硬化发生的风险<sup>[24]</sup>。淫羊藿总黄酮能明显降低高脂血症模型大鼠的血脂水平,提高大鼠血清中抗氧化酶活性及NO、脂联素水平,上调脂联素受体1、2的mRNA及蛋白表达,从而减轻动脉血管内皮功能损伤<sup>[25]</sup>。此外,有研究发现,淫羊藿总黄酮可通过降低血糖、抗氧化等途径保护糖尿病模型小鼠的血管内皮损伤,从而避免动脉粥样硬化等心血管疾病的发生<sup>[26]</sup>。

淫羊藿苷能明显降低动脉粥样硬化模型家兔的血清血脂、NF- $\kappa$ B、C反应蛋白及细胞间黏附分子1水平,对动脉内皮细胞损伤有显著的保护作用<sup>[27]</sup>。此外,其还能改善家兔血液流变学参数,降低血小板活化,从而预防和治疗动脉粥样硬化过程中血栓的形成<sup>[28]</sup>。体外研究发现,淫羊藿苷能提高缺氧、高糖和同型半胱氨酸(Hcy)损伤条件下人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的抗氧

化酶活力,维持NO水平,抑制p53蛋白表达和半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的活化,激活PI3K/Akt/eNOS信号通路,从而发挥抗脂质过氧化和抗凋亡作用保护HUVEC细胞<sup>[29-31]</sup>。进一步研究发现,淫羊藿苷可通过抑制葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、转录激活因子4和真核起始因子2 $\alpha$ 的蛋白表达,拮抗过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的血管内皮细胞的氧化应激损伤,从而保护心血管内皮细胞<sup>[32-33]</sup>。

内皮祖细胞是一类能增殖并分化为血管内皮细胞的前体细胞,可修复损伤的血管内皮,促进新血管生成<sup>[34]</sup>。研究发现,淫羊藿苷能明显增加人外周血和骨髓源性内皮祖细胞的数量并改善其增殖、黏附、迁移以及血管生成等功能,从而改善和修复血管内皮细胞功能<sup>[35-36]</sup>。进一步研究发现,淫羊藿苷可降低骨髓源性内皮祖细胞中的活性氧水平,减弱体外H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激对细胞的促凋亡和自噬作用,促进雷帕霉素靶蛋白/核糖体S6蛋白激酶/真核翻译起始因子4E结合蛋白1(mTOR/p70S6K/4EBP1)磷酸化以及抑制p38丝裂原活化蛋白激酶/激活转录因子2(p38 MAPK/ATF2)和细胞外调节蛋白激酶信号通路,保护内皮祖细胞<sup>[37]</sup>。

相关研究发现,淫羊藿次苷II可通过增强NO/心肌环磷酸鸟苷(cGMP)通路以及抑制NF- $\kappa$ B活化来抑制球囊损伤所致的大鼠颈总动脉内膜增生,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[38]</sup>。

### 2.2 促血管平滑肌细胞凋亡

血管平滑肌细胞异常增殖在动脉粥样硬化发病过程中具有重要作用<sup>[23]</sup>。相关研究发现,淫羊藿苷可显著抑制Hcy和氧化低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖,降低细胞周期调控相关蛋白CyclinD1和CDK4表达,上调GRP78 mRNA表达,放大内质网应激(ERS)信号,激活Caspase-3,促进细胞凋亡<sup>[39-41]</sup>。此外,李叶丽等<sup>[42]</sup>研究发现,淫羊藿次苷II可促进野百合碱所致大鼠肺动脉血管平滑肌细胞凋亡,其机制可能与下调B细胞淋巴瘤/白血病2蛋白(Bcl-2),上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)和活化Caspase-3蛋白表达有关。王俊逸<sup>[38]</sup>研究发现,淫羊藿次苷II可通过下调转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、Smads表达和抑制Ras/细胞外调节蛋白激酶信号通路抑制血管平滑肌细胞增殖。除此以外,血管钙化是动脉粥样硬化等心血管疾病的重要病理变化,血管平滑肌细胞可通过表达骨相关转录因子以及相关骨基质蛋白,发生成骨样的表型转化,从而参与血管钙化的发生发展过程<sup>[43]</sup>。研究显示,淫羊藿素能有效减小维生素D<sub>2</sub>诱导的血管钙化模型小鼠的主动脉血管钙化面积,降低钙含量,上调主动脉中 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达并降低成骨标志物Runx2的表达,从而预防血管钙化,发挥心血管保护作用<sup>[44]</sup>。



### 3 改善心力衰竭

心力衰竭指由于心脏的收缩和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,从而引起的心脏循环障碍症候群,是各种心血管疾病发展的终末阶段<sup>[45]</sup>。相关研究发现,淫羊藿总黄酮可改善异丙肾上腺素所致心力衰竭模型大鼠的血流动力学参数,逆转心肌细胞肥厚等心肌病理学改变<sup>[46]</sup>。此外,蔡辉等<sup>[47]</sup>研究还发现,淫羊藿总黄酮、淫羊藿苷可降低心力衰竭模型大鼠血浆中TNF- $\alpha$ 和NO水平,升高cGMP浓度,从而改善心力衰竭模型大鼠的心功能。此外,淫羊藿苷还可通过抑制心肌中基质金属蛋白酶2(MMP-2)和MMP-9 mRNA的表达,促进Bcl-2和Bax蛋白表达,抑制心力衰竭模型大鼠的心肌细胞凋亡<sup>[48]</sup>。

心室重构是心力衰竭前的重要病理过程<sup>[45]</sup>。相关研究发现,淫羊藿苷可通过降低MMP-9和升高基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP-1)的mRNA表达,改善自发性高血压大鼠的心室重构<sup>[49]</sup>。Shi Y等<sup>[50]</sup>研究发现,淫羊藿苷可通过减轻心肌细胞凋亡和抑制CD147/MMP-9通路,从而减轻冠状动脉左前降支结扎术后大鼠的心肌重构。淫羊藿次苷II也被报道能够减轻压力负荷诱导的心脏重构模型小鼠的心肌收缩和舒张功能障碍,抑制心脏肥厚和纤维化;通过调控腺苷酸激活蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白复合体(AMPK/mTORC)通路抑制苯肾上腺素诱导的心肌细胞肥大模型大鼠的心室重构<sup>[51]</sup>。

胚胎干细胞是来源于植入前囊胚内细胞团的多功能细胞。采用细胞移植,诱导胚胎干细胞定向分化为心肌细胞,可为衰竭心脏功能的恢复提供一种新的思路。研究报道,淫羊藿苷在 $10^{-7}$  mol/L浓度下能够有效地增加心肌发育依赖性基因和心肌特异性肌小节蛋白的表达,从而使胚胎干细胞定向分化为心肌细胞的时相提前,并提高分化率,其机制可能与促进ROS的产生、活化钙感受受体、激活p38 MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路有关<sup>[52]</sup>。相关研究发现,在胚胎干细胞分化启动过程中,淫羊藿苷还通过调节p53依赖性凋亡通路,改变胚胎干细胞周期并促进其凋亡,从而参与早期分化启动的调节。例如淫羊藿苷可通过上调热休克蛋白27(Hsp27)表达水平,促进Hsp27出核,从而进一步增加p53蛋白入核表达,促进胚胎干细胞的分化启动<sup>[53]</sup>。

### 4 改善高血压

高血压是一种常见的慢性心血管疾病,也是诱导其他心脑血管疾病的重要危险因素,其高发于中老年群体,且逐渐呈现出低龄化趋势。相关研究发现,以淫羊藿为主的中药复方可升高自发性高血压大鼠血清中主动脉内皮舒张因子NO含量,降低收缩因子内皮素1(ET-1)含量,同时增加主动脉内皮中eNOS mRNA和蛋

白的表达,并降低ET-1的mRNA和蛋白的表达,提示其降压机制可能与调节大鼠主动脉内皮舒缩因子的分泌、改善主动脉内皮舒缩功能有关<sup>[54]</sup>。另有研究发现,淫羊藿与车前子配伍能明显升高自发性高血压大鼠血浆中血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)]水平和主动脉中Ang(1-7)、NO和eNOS水平以及主动脉中血管紧张素转换酶2(ACE2)、Mas受体和神经元一氧化氮合成酶(nNOS)蛋白表达水平,降低动脉血压和主动脉内中膜厚度,表明淫羊藿与车前子配伍可通过上调ACE2-Ang(1-7)-Mas-eNOS/nNOS通路改善自发性高血压大鼠的血压和主动脉内中膜厚度<sup>[55]</sup>。吴雨婷等<sup>[56]</sup>研究发现,淫羊藿次苷II可明显降低自发性高血压大鼠的血压,下调Cleaved-Caspase-3蛋白表达,上调Bcl-2 mRNA和蛋白表达,下调Bax mRNA和蛋白表达,抑制线粒体凋亡,减轻大鼠左心室心肌细胞凋亡。进一步研究发现,这种抗凋亡作用可能还与改善内质网应激、下调Caspase-12蛋白有关<sup>[57]</sup>。

### 5 其他

相关研究发现,淫羊藿苷可通过清除ROS和刺激细胞外调节蛋白激酶途径来保护大鼠H9c2心肌细胞免受H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激损伤<sup>[58]</sup>。Zhou H等<sup>[59]</sup>发现,淫羊藿苷可通过抑制ROS依赖的JNK和p38通路,抑制血管内紧张素II诱导的心肌细胞肥大和凋亡。Zhang Q等<sup>[60]</sup>研究发现,淫羊藿苷可抑制H9c2心肌细胞ROS的生成和GRP78、GRP94及CHOP的蛋白表达。此外,淫羊藿苷还可以上调SIRT6酶活性和抑制NF- $\kappa$ B通路,干预心肌炎症<sup>[61]</sup>,通过抑制ROS依赖性JNK/NF- $\kappa$ B通路抑制脂多糖诱导的H9c2心肌细胞炎症反应和细胞凋亡<sup>[62]</sup>。

### 6 结语

传统中药淫羊藿可通过多种机制、不同途径防治心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、心力衰竭和高血压等心血管疾病的发生发展,具有广泛的应用前景。但目前对心血管疾病的改善作用研究主要集中在淫羊藿总黄酮和淫羊藿苷上,而淫羊藿次苷II和淫羊藿素的研究相对较少,后续可对此进行深入研究,以期为中心血管疾病的新药研发提供参考。

### 参考文献

- [1] 闫辉.心血管疾病与猝死[J].中国实用儿科杂志,2019,34(7):562-565.
- [2] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告2018》要点介绍[J].中华高血压杂志,2019,27(8):712-716.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:327.
- [4] 危智盛,张凤,吴建良,等. PKA干预淫羊藿苷治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎对中枢神经CREB表达的影响[J].中国现代医学杂志,2019,29(17):1-5.

- [ 5 ] LI F, DU BW, LU DF, et al. Flavonoid glycosides isolated from *Epimedium brevicornum* and their estrogen biosynthesis-promoting effects[J]. *Sci Rep*, 2017.DOI: 10.1038/s41598-017-08203-7.
- [ 6 ] HWANG E, LIN P, NGO HTT, et al. Correction: icariin and icaritin recover UVB-induced photoaging by stimulating Nrf2/ARE and reducing AP-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways: a comparative study on UVB-irradiated human keratinocytes[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2019.DOI: 10.1039/c8pp90048e.
- [ 7 ] MA H, HE X, YANG Y, et al. The genus *epimedium*: an ethnopharmacological and phytochemical review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3):519-541.
- [ 8 ] 徐忠坤, 殷洪梅, 李芳, 等. 淫羊藿总黄酮胶囊中黄酮类成分含量测定及抗骨质疏松活性研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(15):3140-3144.
- [ 9 ] 卢志强, 张艳军, 崔广智, 等. 心肌缺血模型的制作方法研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(8):1053-1057.
- [10] 吕铭洋, 姜微, 崔新明, 等. 大鼠心肌缺血心肌酶学、心肌超微结构的变化及淫羊藿苷的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(7):1057-1059.
- [11] 叶士勇, 曾春来, 向贻佳, 等. 淫羊藿苷对血小板活化的影响及其分子机制的研究[J]. *浙江中医杂志*, 2013, 48(8):609-611.
- [12] 王英军, 孙英莲, 庄淑杰. 淫羊藿总苷对冠状动脉结扎大鼠血浆内皮细胞活性因子及氧自由基的影响[J]. *特产研究*, 2015, 37(1):14-16.
- [13] 王允昌, 孙淑英, 徐晨晨, 等. 淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制探讨[J]. *心血管外科杂志*, 2018, 7(1):8.
- [14] 李虹葳, 许广义, 李爽, 等. 淫羊藿苷后处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35(6):17-21.
- [15] 胡彦武, 刘凯, 闫梦彤. 淫羊藿苷对大鼠糖尿病心肌缺血再灌注损伤模型的治疗作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(21):4234-4239.
- [16] ZHAI M, HE L, JU X, et al. Icariin acts as a potential agent for preventing cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2):589-597.
- [17] 包慧兰, 陈黎. 淫羊藿苷抗糖尿病大鼠心肌线粒体氧化应激损伤作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(11):1503-1507.
- [18] 翟宏颖, 于林楠. 淫羊藿苷对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌组织的保护作用[J]. *中国药房*, 2015, 26(16):2192-2195.
- [19] REN ZH, KE ZP, LUO M, et al. Icariin protects against ischemia-reperfusion injury in H9C2 cells by upregulating heat shock protein 20[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):3336-3343.
- [20] 郭庆军, 王桂敏, 张秀秀. 淫羊藿苷预处理对心肌缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11):2034-2038.
- [21] MENG X, PEI H, LAN C. Icariin exerts protective effect against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1):229-235.
- [22] ZHANG W, XING B, YANG L, et al. Icariin attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury via anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(6):1083-1097.
- [23] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8):645-654.
- [24] KIM JY, SHIM SH. *Epimedium koreanum* extract and its flavonoids reduced atherosclerotic risk via suppressing modification of human HDL[J]. *Nutrients*, 2019.DOI: 10.3390/nu11051110.
- [25] 徐玉顺, 沈思钰, 蔡辉, 等. 淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠主动脉脂联素受体表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(8):594-598.
- [26] 韩爱萍, 张洁, 丁选胜. 淫羊藿总黄酮对糖尿病小鼠血管功能的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(3):243-246.
- [27] 何航, 沈晓君, 冯黎. 淫羊藿苷对动脉粥样硬化兔动脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中医研究*, 2009, 22(12):15-17.
- [28] ZHANG WP, BAI XJ, ZHENG XP, et al. Icariin attenuates the enhanced prothrombotic state in atherosclerotic rabbits independently of its lipid-lowering effects[J]. *Planta Med*, 2013, 79(9):731-736.
- [29] 周华俊. 淫羊藿苷对高糖损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(6):1378-1380.
- [30] 张素琴, 史红, 贾永忠, 等. 淫羊藿苷对高糖诱导内皮细胞衰老的干预作用[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(11):2810-2812.
- [31] DUAN XH, XU CQ, HUANG JH, et al. Icariin delays homocysteine-induced endothelial cellular senescence involving activation of the PI3K/AKT-eNOS signaling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(4):433-440.
- [32] 宋欢欢. ICA对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的血管内皮细胞内质网应激损伤的拮抗作用及机制[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [33] WANG FY, JIA J, SONG HH, et al. Icariin protects vascular endothelial cells from oxidative stress through inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *J Integr Med*, 2019, 17(3):205-212.
- [34] 赵红如, 杜娟, 蔡秀英, 等. 丁苯酞动员内皮祖细胞治疗脑缺血再灌注大鼠实验研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(2):193-196.

- [35] 倪杰,蒋辉,张龙,等.淫羊藿苷对人外周血内皮祖细胞数量及功能的影响[J].实用老年医学,2015,29(3):213-218.
- [36] YANG J, WEI K, WANG Y, et al. Construction of a small-caliber tissue-engineered blood vessel using icariin-loaded  $\beta$ -cyclodextrin sulfate for in situ anticoagulation and endothelialization[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(10):1178-1188.
- [37] TANG Y, JACOBI A, VATER C, et al. Icariin promotes angiogenic differentiation and prevents oxidative stress-induced autophagy in endothelial progenitor cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6):1863-1877.
- [38] 王俊逸.淫羊藿次苷 II 抗球囊损伤所致颈动脉内膜增生的研究[D].遵义:遵义医学院,2016.
- [39] 陈芳,沈晓君.淫羊藿苷对血管平滑肌细胞周期及周期相关蛋白表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(11):1307-1308.
- [40] 沈晓君,何航.淫羊藿苷对 HCY 诱导增殖血管平滑肌细胞 GRP78 表达的影响[J].中国中药杂志,2009,34(15):1964-1967.
- [41] 魏晏,陈芳,沈晓君.淫羊藿苷对 HCY 诱导增殖血管平滑肌细胞的促凋亡作用[J].中药药理与临床,2010,26(1):21-23.
- [42] 李叶丽,廖娅,钱志强,等.淫羊藿次苷 II 对野百合碱所致肺动脉重构大鼠凋亡相关蛋白的影响[J].中国药理学通报,2018,34(12):1736-1740.
- [43] FENG W, ZHANG K, LIU Y, et al. Apocynin attenuates angiotensin II -induced vascular smooth muscle cells osteogenic switching via suppressing extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50):83588-83600.
- [44] 任璐,王尊,华清钟,等.淫羊藿素预防小鼠血管钙化[J].中南大学学报,2019,44(1):35-39.
- [45] 杨林,杨颖,王霞.黄芪对慢性心力衰竭患者心室重构的影响[J].中国医药指南,2016,14(20):192.
- [46] 王静,宋耀鸿.淫羊藿总黄酮对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].疑难病杂志,2009,8(10):577-580.
- [47] 蔡辉,陈向民,赵凌杰,等.淫羊藿总黄酮对慢性心力衰竭大鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ -一氧化氮、环磷酸鸟苷通路的影响[J].医学研究生学报,2009,22(3):281-285.
- [48] SONG YH, CAI H, GU N, et al. Icariin attenuates cardiac remodeling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4):541-549.
- [49] 王颖婉,李叶丽,李意奇,等.淫羊藿苷通过降低 MMP-9 抗自发性高血压大鼠心室重构[J].遵义医学院学报,2014,37(2):170-172、177.
- [50] SHI Y, YAN W, LIN Q, et al. Icariin influences cardiac remodeling following myocardial infarction by regulating the CD147/MMP-9 pathway[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6):2371-2385.
- [51] LIU XY, LIAO HH, FENG H, et al. Icariside II attenuates cardiac remodeling via AMPK  $\alpha$ 2/mTORC1 in vivo and in vitro[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1):38-45.
- [52] 孙健,白淑芝,李爽,等. CaSR 在淫羊藿苷诱导的胚胎干细胞向心肌细胞分化中的作用[J].中国病理生理杂志,2016,32(2):234-239.
- [53] 崔荣.热休克蛋白 27 在淫羊藿苷诱导小鼠胚胎干细胞分化中的功能研究[D].杭州:浙江大学,2012.
- [54] 王雪冰,张磊,田允,等.女贞子、淫羊藿补肾中药对自发性高血压大鼠主动脉内皮舒缩功能的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(15):2924-2927.
- [55] 张洪冠.淫羊藿车前子配伍通过 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴调节 SHR 血压和勃起功能[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [56] 吴雨婷,付舒,岳云,等.淫羊藿次苷 II 改善自发性高血压大鼠左心室心肌细胞凋亡[J].中国药理学通报,2017,33(12):1744-1749.
- [57] 吴雨婷,李叶丽,付舒,等.淫羊藿次苷 II 通过改善内质网应激和 caspase-12 信号改善 SHR 大鼠左心室功能[J].中国药理学通报,2019,35(4):571-575.
- [58] SONG YH, CAI H, ZHAO ZM, et al. Icariin attenuated oxidative stress induced-cardiac apoptosis by mitochondria protection and ERK activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016.DOI:10.1016/j.biopha.2016.08.016.
- [59] ZHOU H, YUAN Y, LIU Y, et al. Icariin attenuates angiotensin II -induced hypertrophy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species-dependent JNK and p38 pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5):1116-1122.
- [60] ZHANG Q, LI H, WANG S, et al. Icariin protects rat cardiac H9c2 cells from apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):17845-17860.
- [61] CHEN Y, SUN T, WU J, et al. Icariin intervenes in cardiac inflammaging through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF-kappa B pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2015.DOI:10.1155/2015/895976.
- [62] ZHOU H, YUAN Y, LIU Y, et al. Icariin protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced injury via inhibition of the reactive oxygen species-dependent c-Jun N-terminal kinases/nuclear factor- $\kappa$  B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4327-4332.

(收稿日期:2019-12-07 修回日期:2020-03-08)

(编辑:唐晓莲)