

· 心力衰竭专题研究 ·

中药通过促进血管新生抗心力衰竭的研究进展

程顺昇, 徐超凡, 康蕊, 常宏

扫描二维码
查看更多

【摘要】 心力衰竭不仅是多种心血管疾病的终末期,也是导致心血管疾病死亡的罪魁祸首。心力衰竭的患病率居高不下,而促进血管新生在心力衰竭的治疗中起关键作用。目前,西医促进血管新生的方法大多处于实验阶段,没有确切的临床效果。中药在促进血管新生方面取得了众多研究成果,且中药可以从多方面促进血管新生,从而改善心力衰竭症状。本文主要综述了中药通过促进血管新生抗心力衰竭的信号通路和靶点,以期临床从血管新生角度防治心力衰竭提供参考。

【关键词】 心力衰竭;血管新生;中药;综述

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.302

Research Progress of Traditional Chinese Drugs on Improving Heart Failure by Regulating Angiogenesis CHENG

Shunsheng, XU Chaofan, KANG Rui, CHANG Hong

Traditional Chinese Medical College, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Corresponding author: CHANG Hong, E-mail: chhong1987@163.com

【Abstract】 Heart failure is not only the end stage of many cardiovascular diseases, but also the leading cause of death from cardiovascular diseases. The morbidity rate of heart failure is high, and promoting angiogenesis plays a crucial role in the treatment of heart failure. At present, most methods of Western medicine for promoting angiogenesis are in the experimental stage and have no definite clinical effect. Traditional Chinese drugs have made many research achievements in promoting angiogenesis, which can promoting angiogenesis in many ways to anti-heart failure. This article mainly reviews the signaling pathways and targets of traditional Chinese drugs in anti-heart failure through promoting angiogenesis, and provides reference for the clinical prevention and treatment of heart failure from the perspective of angiogenesis.

【Key words】 Heart failure; Angiogenesis; Traditional Chinese drugs; Review

据统计,心力衰竭患病率约为1.8%,已影响到全球6 400多万人,并逐步成为一种全球性流行病,其早期诊断及治疗可以提高患者的生存率^[1]。近二十年来,随着年龄增长心力衰竭患病率逐渐上升,我国每年新增心力衰竭患者超百万^[2]。研究发现,心力衰竭很少单独存在,超过80%的心力衰竭患者合并2种及以上慢性病,其中合并冠心病者占比高达54.6%^[2]。冠心病继发的心力衰竭分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭,其中急性心力衰竭大部分由急性心肌梗死或急性冠状动脉缺血导致,慢性心力衰竭由于心肌梗死后心肌结构发生改变、心肌血供长期减少、心肌组织营养不足等引起^[3]。目前,心力衰竭的治疗已由传统“金三角”〔血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers, ARB)+β-受体阻断剂+盐皮质激素受体拮抗剂(mineralo corticoid receptor antagonists, MRA)〕逐步过渡到

“新四联”〔血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)/ACEI/ARB+钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂+β-受体阻滞剂+MRA〕的标准化模式^[4]。研究证明,经规范化治疗后心力衰竭患者的预后有了很大程度的改善,但依然存在由于药物服用过多而导致依从性差的情况,同时药物会产生不同程度的不良反应,如心动过缓、头晕、低血压、高钾血症、咳嗽、肾功能损伤等,严重影响了患者的生存质量^[5]。

血管新生指原本的微血管上有新的血管生成。心力衰竭患者心脏能量匮乏、氧气和营养物质输送均不足,需要刺激新的血管生成,以满足心脏的能量需求。研究证实,在一定压力负荷下机体会出现代偿性心肌肥厚,而抑制血管新生会减少代偿性心肌肥厚,导致左心室扩张与收缩功能降低,进而促使心力衰竭的发生^[6]。与之相反,靶向刺激血管新生能改善心力衰竭大鼠的心功能,并且延缓心力衰竭的发生^[7]。由此表明,靶向调节并促进血管新生在心力衰竭的治疗中起关键作用。

目前,西医促进血管新生的方法日益增多,主要包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、跨心肌激光血管重建术(transmyocardial laser revascularization, TMLR)、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81803936);河北省自然科学基金资助项目(H2022209031);河北省中医药管理局科研项目(2024354);大学生创新创业项目(X2022060)

作者单位:063210河北省唐山市,华北理工大学中医学院

通信作者:常宏, E-mail: chhong1987@163.com

细胞移植、药物刺激等^[8]。研究显示,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以改善心肌能量代谢和促进脂肪酸摄取,进而促进细胞存活和代偿性肥大^[9]。但上述研究多停留在动物实验阶段,没有确切的证据验证其临床效果,且安全性和可靠性仍需要验证。

血管属于中医的脉或血络,心力衰竭的发病机制主要为“瘀血阻络”,脉络不通导致瘀血并阻滞心脉而发胸痹、心痛等症。以“去瘀生新”为治疗方向,按照“瘀而不去,新而不生”的原则开展治疗是现在治疗的主流方向。临床常以血瘀证为心力衰竭的基础病证,治疗多采用活血化瘀兼益气、行气、化痰等药物,以祛瘀通络,加快血液运行,加速血管新生,促进侧支循环形成,进而缓解胸闷、胸痛等症状^[10]。目前中药在促进血管新生方面取得了一定研究成果,但其在心力衰竭血管新生中的作用机制尚未完全阐明。本文就中药通过促进血管新生抗心力衰竭的研究进展予以总结,以期为中心力衰竭遣方用药提供参考。

1 血管形成的机制

血管形成包括血管发生和血管新生^[11]。胚胎发育时期,初级血管丛由血管发生形成,这一过程与血管母细胞(内皮细胞的前体)有关,而血管新生则是由之前预留的血管形成新的血管的过程,包括将血管重塑为包括大血管和小血管(动脉、静脉和毛细血管)在内的典型网络。缺血时人体主动新生血管^[12],但在病理条件下血管新生能力有限,新生血管管壁不完整,容易退化,不能满足组织细胞的供血需求,其结构和功能与正常血管有很大差异^[13]。因此,保证新生血管的形态及功能正常,并形成健全的血管网络,可有效改善血供。

2 中药通过促进血管新生抗心力衰竭的信号通路和靶点

2.1 沉默调节蛋白(recombinant sirtuin, SIRT)3/过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ /果糖-2,6-二磷酸酶(fructose-2,6-biphosphatase, PFKFB)3/缺氧诱导因子1 α (hypoxia-induced factor, HIF-1 α)信号通路 SIRT3可以通过改善线粒体功能(包括线粒体质量控制、线粒体生物合成、氧化磷酸化和脂肪酸氧化)来延缓心力衰竭的进展^[14]。SIRT3能调节细胞代谢,如线粒体代谢、线粒体动力学、三羧酸循环,故内皮细胞特异性SIRT3缺失会影响血管生成^[15]。研究显示,内皮细胞特异性敲除SIRT3基因的KO小鼠表现为心肌毛细血管稀疏,冠状动脉流量储备降低和心脏舒张功能障碍^[16]。赵静等^[17]研究发现,大蒜素可通过提高SIRT3和PPAR γ 的转录和翻译水平而激活PPAR γ 相关信号传导,从而发挥抗炎和抗氧化作用,提高血管新生相关基因的表达水平,促进血管新生,进而改善心力衰竭症状。

正常情况下,内皮细胞主要通过糖酵解途径获取能量,进而进行迁移和增殖^[18]。而PFKFB3可被SIRT3磷酸化,从而影响糖酵解的过程,进而促进血管新生。陆文江等^[19]研究结果显示,利心冲剂可上调心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌组织中SIRT3、PFKFB3、VEGF、HIF-1 α 的表达,促进血管新生,延缓心力衰竭进展。

2.2 单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated kinase, AMPK)信号通路 在心肌缺血、缺氧和剧烈运动的情况下,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生减少、消耗增加,导致AMPK信号通路被激活,进而促使多种参与心肌代谢、纤维化和氧化应激的蛋白被磷酸化^[20]。磷酸化蛋白不仅可以在心肌缺血、缺氧和剧烈运动时增加ATP的生成、抑制能量储存,还能调节相关代谢酶和基因的转录,影响能量代谢^[21]。AMPK磷酸化增加可减轻大鼠心肌微血管内皮细胞的损伤,促进血管新生^[22]。研究显示,黄芪多糖可以上调AMPK信号通路,促进游离脂肪酸的摄入,延缓心力衰竭进展^[23-24]。中重度代谢压力、活性氧(reactive oxygen species, ROS)过多^[25]和某些药物(如二甲双胍^[26])均具有激活AMPK信号通路的作用。研究表明,激活AMPK信号通路不但可以保护缺血心肌细胞,还能有效减轻心肌细胞损伤。但当细胞内ROS持续增多时,ROS又可通过调节钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)而抑制AMPK的活性^[23]。有研究显示,线粒体生物合成与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 alpha, PGC-1 α)之间存在关联,正常心肌中PGC-1 α 可支持心脏的高能量需求,而当发生心力衰竭时,心肌能量代谢减少,引起心肌细胞内底物有氧化减弱,这种变化与心肌细胞内PGC-1 α 表达降低有关,表明AMPK与PGC-1 α 的表达密切相关^[27]。周凡等^[28]研究发现,参附强心剂能提高磷酸化AMPK、PGC-1 α 的表达水平,同时调控相关产物代谢及葡萄糖转运,进而增强心力衰竭大鼠心肌能量代谢,改善心力衰竭症状。

2.3 磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt/mTOR信号通路 PI3K/Akt信号通路与细胞增殖、存活、代谢及内皮细胞调节等有关^[29]。调节Akt信号通路不仅可以促进细胞扩散、迁移和血管新生,还能抑制促细胞凋亡的Bcl2家族成员(如Bad、Bax和Caspase-3)生成,并最终减轻血管功能障碍^[30]。此外,活化Akt有利于内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化,刺激内皮细胞分泌大量一氧化氮,从而维持和改善局部血流量和抑制血栓形成^[31]。

激活PI3K/Akt信号通路可提高VEGF表达水平,促进血管新生^[32]。CHENG等^[33]研究表明,黄芪甲苷能促进磷酸化PI3K、Akt的表达,增加血管新生的数量,同时降低PTEN基因表达水平。一些中药成分对心脏的保护作用也是通过调节PI3K/Akt信号通路实现的,如花青素、人参皂苷等可通过调节PI3K/Akt信号通路来抑制心肌梗死诱导心肌缺血再灌注损伤或心力衰竭^[34]。

体外实验显示,黄芪甲苷的促血管新生作用与降低PTEN基因表达水平有关,此外,黄芪甲苷还通过影响PI3K/Akt/mTOR信号通路而调节血管新生,进而使损伤心肌得到改善^[35]。研究发现,当归补血汤可通过PI3K/Akt信号通路改善心肌缺血,提高VEGF的表达水平,促进血管新生^[36]。

2.4 Janus激酶(Janus kinase, JAK)2/信号转导因子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,

STAT) 3信号通路 JAK2/STAT3信号通路是诱导VEGF生成的关键途径。研究显示,当STAT3表达缺失时,心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心肌梗死面积增大、心肌微血管密度降低、心功能降低、生存率下降;当STAT3表达过高时,心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心脏毛细血管密度增加,VEGF表达升高^[37]。STAT3水平升高可预防心肌缺血,并促进血管新生^[38]。SUI等^[39]采用黄芪注射液治疗心力衰竭大鼠,结果显示,心力衰竭大鼠心脏微血管密度增加,同时JAK和STAT3磷酸化水平升高。李亮等^[37]研究证明,黄芪皂苷可激活JAK2/STAT3信号通路。同时,黄芪甲苷可促进JAK和STAT3的磷酸化,增强VEGF启动子的活性,促进血管新生并改善心力衰竭症状^[40]。研究显示,保元汤可以调节JAK/STAT3信号通路,促进VEGF活化,诱导血管新生,从而延缓心力衰竭进展^[41]。

2.5 VEGF信号通路 研究发现,VEGF是一种由血管内皮细胞分泌的细胞因子,可通过改善微血管及促进心脏淋巴管生成、血管新生而缓解心肌缺氧^[42]。ZHANG等^[43]研究发现,心肌梗死大鼠应用芪参益气滴丸干预7 d后,心肌VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)表达水平上调,毛细血管密度增加,心肌梗死面积减小,提示该药可促进功能性冠状动脉微血管的形成。冯玄超^[44]研究发现,益心解毒方通过调控VEGF而促进血管新生。LU等^[45]研究发现,芪参颗粒可以通过促进M2巨噬细胞的分化、上调VEGF的表达来促进血管新生,从而抑制心室重构。动物实验显示,敲除VEGF受体3基因小鼠心脏淋巴管生成减少,导致心脏水肿、心肌肥厚和心功能障碍,而VEGF-C156S(VEGF受体3的一种特殊激动剂)可改善其心功能^[42]。

2.6 HIF-1 α 信号通路 HIF-1 α 信号通路的重要下游基因是VEGF,后者是一种低氧敏感基因,被HIF-1 α 诱导后其表达上调,进而发挥促进血管新生的作用^[46]。HIF-1 α 影响VEGF的表达主要有两个阶段,第一阶段是血管新生,HIF-1 α 表达增高可促进VEGF及其配体的表达,进而促进内皮细胞迁移和新生;第二阶段是血管生成,VEGF、血管生成素1等表达增高可加快血管管腔生成,与此同时相邻血管芽彼此作用,最终形成血管丛^[47]。李军昌等^[48]研究发现,腹腔内注射黄芪甲苷后,小鼠心肌梗死和缺血面积明显缩小,梗死周围新生血管密度明显增加,HIF-1 α 和VEGF表达上调,提示黄芪甲苷可能通过上调HIF-1 α 的表达来促进血管新生。杨萍等^[49]研究表明,大株红景天注射液可促进急性心肌梗死大鼠缺血心肌表达VEGF,促进血管新生,减轻细胞损伤。芪蒯强心胶囊能提高慢性心力衰竭患者血清VEGF、HIF-1 α 水平,其作用机制可能与HIF-1 α -VEGF血管新生通路的激活有关^[50]。张敬敬^[51]研究发现,芪蒯强心胶囊通过提高microRNA-21的表达,激活HIF-1 α -VEGF信号通路,增强缺氧条件下心脏相关细胞的活动,促进血管新生。研究显示,芪丹通脉片可改善心肌梗死大鼠的症状,增加心肌梗死边缘区新生血管数量及微血管密度,提高HIF-1 α 和VEGF的表达水平,促进新生血管成熟^[52]。

2.7 eNOS eNOS可氧化L-精氨酸的末端胍基氮原子,从而

释放一氧化氮。而内皮细胞释放一氧化氮受机械力刺激,如剪切力和受体依赖性激动剂(如乙酰胆碱、二磷酸腺苷、缓激肽、凝血酶和血清素)^[53]。一氧化氮可在血管壁局部扩散,其触发血管平滑肌细胞中可溶性鸟苷环化酶时可导致血管舒张^[53-54]。此外,一氧化氮还可通过非环鸟苷磷酸盐依赖性机制促进血管舒张,包括激活血管平滑肌细胞中的钙依赖性钾通道^[55-56]。研究显示,麝香保心丸通过诱导eNOS表达和产生一氧化氮,来增强内皮祖细胞血管生成能力。此外,肉桂醛(麝香保心丸的生物活性成分)被证明能通过增强内皮细胞的增殖、动员和管路形成而促进血管新生^[57]。

3 小结与展望

中药防治心力衰竭的疗效确切,其中益气、活血、化瘀等中药可通过促进血管新生来发挥抗心力衰竭作用,具有潜在优势。因而临床治疗心力衰竭及缺血性疾病时可以适当加减益气、活血、化瘀类中药以促进血管新生。目前,血管新生及其改善药物的具体机制还有待明确。今后从血管新生角度防治冠心病导致的心力衰竭值得进一步研究,同时需要对细胞学、分子学及其他层面进行更有深度的研究,以期为中心力衰竭的预防和治疗提供更多证据。

作者贡献:程顺昇、常宏进行文章的构思与设计、论文的修订;程顺昇、徐超凡、康蕊进行资料收集、整理;程顺昇负责论文撰写;常宏负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118 (17): 3272-3287. DOI: 10.1093/eur/evac013.
- [2] 王华, 刘宇佳, 杨杰孚. 心力衰竭流行病学 [J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39 (4): 243-247. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.001.
- [3] ZHANG Y H, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (12): 868-875. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心衰中心联盟, 《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》工作组. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (8): 769-781. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.08.003.
- [5] BUTZNER M, RIELLO R J 3rd, SAROCCO P, et al. Adverse drug effects across patients with heart failure: a systematic review [J]. *Am J Manag Care*, 2022, 28 (3): e113-120. DOI: 10.37765/ajmc.2022.88844.
- [6] OKA T, AKAZAWA H, NAITO A T, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (3): 565-571. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300507.
- [7] ZHOU N Q, FANG Z X, HUANG N, et al. aFGF targeted mediated

- by novel nanoparticles-microbubble complex combined with ultrasound-targeted microbubble destruction attenuates doxorubicin-induced heart failure via anti-apoptosis and promoting cardiac angiogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 607785. DOI: 10.3389/fphar.2021.607785.
- [8] 刘颖, 蒋跃绒, 殷惠军, 等. 治疗性血管新生在心肌梗死中的应用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, 2(1): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2004.01.018.
- [9] KORPELA H, JÄRVELÄINEN N, SIIMES S, et al. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure [J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3): 567-582. DOI: 10.1111/joim.13308.
- [10] 赵碧莲, 范维琥. 冠心病治疗性血管新生临床研究新进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2007, 12(5): 383-385. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2007.05.020.
- [11] CARMELIET P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis [J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 389-395. DOI: 10.1038/74651.
- [12] 顾钰霞, 刘乃丰. 内皮祖细胞在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用研究进展 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2014, 33(3): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2014.03.023.
- [13] 郭银平, 喻志源, 骆翔. 动脉粥样硬化斑块内出血的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(9): 518-521. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20200165.
- [14] HU J G, LIU T, FU F, et al. Omentin1 ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure via SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial dynamical homeostasis and mitophagy [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 447. DOI: 10.1186/s12967-022-03642-x.
- [15] LV J Y, LI Y M, SHI S Q, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: an update on mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113833. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113833.
- [16] HE X C, ZENG H, CHEN S T, et al. Endothelial specific SIRT3 deletion impairs glycolysis and angiogenesis and causes diastolic dysfunction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 112: 104-113. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.09.007.
- [17] 赵静, 赵颖, 李晗. 大蒜素通过调控SIRT3/PPAR γ 信号通路促进心衰大鼠血管再生和心功能改善 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(8): 1011-1014. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.08.28.
- [18] ZENG H, CHEN J X. Sirtuin 3, endothelial metabolic reprogramming, and heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(4): 315-323. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000719.
- [19] 陆文江, 刘雨辰, 高想, 等. 利心冲剂通过SIRT3/PFKFB3/HIF-1 α 信号通路促进心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌血管新生的作用机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(8): 1392-1399. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.08.009.
- [20] WANG T, YUAN C Q, LIU J, et al. Targeting energy protection as a novel strategy to disclose di'ao Xinxuekang against the cardiotoxicity caused by doxorubicin [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 897. DOI: 10.3390/ijms24020897.
- [21] KIM T T, DYCK J R B. Is AMPK the savior of the failing heart? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(1): 40-48. DOI: 10.1016/j.tem.2014.11.001.
- [22] HAWLEY S A, FORD R J, SMITH B K, et al. The Na⁺/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels [J]. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2784-2794. DOI: 10.2337/db16-0058.
- [23] 任凌燕, 黄学宽, 陈楠, 等. 黄芪及其复方治疗慢性心力衰竭临床研究进展 [J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35(10): 1292-1294.
- [24] 闫会晶. 益气活血中药对缺血心肌的保护作用及其机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [25] DONG G Z, JANG E J, KANG S H, et al. Red ginseng abrogates oxidative stress via mitochondria protection mediated by LKB1-AMPK pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 64. DOI: 10.1186/1472-6882-13-64.
- [26] LIU Y Q, TANG G H, LI Y N, et al. Metformin attenuates blood-brain barrier disruption in mice following middle cerebral artery occlusion [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 15: 177. DOI: 10.1186/s12974-014-0177-4.
- [27] GUPTA A A, HAMILTON D J, CORDERO-REYES A M, et al. Mechanical unloading promotes myocardial energy recovery in human heart failure [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(3): 266-276. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000404.
- [28] 周凡, 方伟, 祝光礼. 参附强心合剂对心衰大鼠心肌能量代谢 AMPK-PGC-1 α 通路的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(10): 834-837. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2018.10.007.
- [29] BASS-STRINGER S, TAI C M K, MCMULLEN J R. IGF1-PI3K-induced physiological cardiac hypertrophy: implications for new heart failure therapies, biomarkers, and predicting cardiotoxicity [J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(6): 637-647. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.11.009.
- [30] LIAO L, GONG L H, ZHOU M T, et al. Leonurine ameliorates oxidative stress and insufficient angiogenesis by regulating the PI3K/Akt-eNOS signaling pathway in H₂O₂-induced HUVECs [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9919466. DOI: 10.1155/2021/9919466.
- [31] ZHOU H, WANG J, ZHU P J, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2 α [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 23. DOI: 10.1007/s00395-018-0682-1.
- [32] JIANG B H, ZHENG J Z, AOKI M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1749-1753. DOI: 10.1073/pnas.040560897.
- [33] CHENG S Y, ZHANG X X, FENG Q, et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 227: 82-93. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.040.
- [34] GHAFOURI-FARD S, SASI A K, HUSSEN B M, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders [J]. *Mol Biol*

- Rep, 2022, 49 (10): 9767-9781. DOI: 10.1007/s11033-022-07468-0.
- [35] 张静, 马翠丽, 王志国. 黄芪甲苷对大鼠心肌局部缺血再灌注损伤的改善作用及其对PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2014, 40 (5): 991-996, 1130. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20140517.
- [36] 王培利, 雷燕, 王承龙. 益气活血中药对血管生成PI3K和MAPK信号途径的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8 (9): 1083-1085. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2010.09.036.
- [37] 李亮, 姬艳苏. 黄芪总皂苷对心力衰竭大鼠JAK2和STAT3的影响 [J]. 西部中医药, 2018, 31 (9): 17-20.
- [38] BOENGLER K, HILFKER-KLEINER D, DREXLER H, et al. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 120 (2): 172-185. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.08.002.
- [39] SUI Y B, WANG Y, LIU L, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure by promoting angiogenesis through the JAK-STAT3 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57 (1): 48-54. DOI: 10.1080/13880209.2019.1569697.
- [40] ZANG Y B, WAN J J, ZHANG Z, et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 126: 110012. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110012.
- [41] 于天怡. 保元汤治疗慢性心力衰竭的系统评价及其入血成分的网络药理学分析 [D]. 宜春: 宜春学院, 2022.
- [42] LIN Q Y, ZHANG Y L, BAI J, et al. VEGF-C/VEGFR-3 axis protects against pressure-overload induced cardiac dysfunction through regulation of lymphangiogenesis [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (3): e374. DOI: 10.1002/ctm2.374.
- [43] ZHANG L, WANG Y, YU L Y, et al. QI-SHEN-YI-QI accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143 (1): 105-109. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.210.
- [44] 冯玄超. 从促进血管新生与防止心室重构解释“益气活血”和“益气解毒”法治疗心衰的机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [45] LU W J, WANG Q Y, SUN X Q, et al. Qishen Granule improved cardiac remodeling via balancing M1 and M2 macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1399. DOI: 10.3389/fphar.2019.01399.
- [46] 石秀娟, 魏易洪, 唐靖一, 等. Hif-1 α 在中医药治疗心力衰竭中的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38 (1): 118-121. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.01.028.
- [47] 陆蕴松, 高忠礼, 刘光耀. 低氧诱导因子-1对血管内皮生长因子的调控 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29 (7): 905-907. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2009.07.061.
- [48] 李军昌, 司静文, 刘海涛, 等. 黄芪甲苷IV对梗死小鼠心肌新生血管成熟及HIF-1 α 、VEGF蛋白表达的影响 [J]. *心脏杂志*, 2017, 29 (3): 269-275. DOI: 10.13191/j.chj.2017.0070.
- [49] 杨萍, 彭吉霞, 陈德森, 等. 大株红景天注射液对大鼠心肌缺血预处理血管内皮生长因子的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24 (7): 710-712. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.07.010.
- [50] 王树臣, 齐芳, 陈会君. 芪蒺强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31 (11): 2061-2064. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.11.049.
- [51] 张敬敬. 芪蒺强心通过调节microRNA-21保护缺氧心肌微血管内皮细胞的功能机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [52] 衣慧, 王俊超, 司静文, 等. 芪丹通脉片对心肌梗死大鼠缺血心肌血管新生及HIF-1 α 、VEGF表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2013, 22 (5): 689-692, 695. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2013.05.001.
- [53] INDIK J H, GOLDMAN S, GABALLA M A. Oxidative stress contributes to vascular endothelial dysfunction in heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281 (4): H1767-1770. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.4.H1767.
- [54] 朱媛媛, 贺少辉, 刘美林, 等. 尼可地尔对行经皮冠状动脉介入治疗的心绞痛患者的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (10): 95-99. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.018.
- [55] SHARMA R, DAVIDOFF M N. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2002, 8 (3): 165-172. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2002.00714.x.
- [56] 宋涛, 刘静, 戴继红, 等. 硝苯地平联合羟苯磺酸钙对早期2型糖尿病合并高血压患者血管内皮功能及血液流变学影响 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47 (3): 311-313. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.03.32.
- [57] LU L, SUN X D, CHEN C, et al. Shexiang Baoxin pill, derived from the traditional Chinese medicine, provides protective roles against cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1161. DOI: 10.3389/fphar.2018.01161.

(收稿日期: 2023-07-23; 修回日期: 2023-10-27)

(本文编辑: 陈素芳)