

# 梓醇对心血管疾病保护作用的研究进展

王雯雯<sup>1</sup>, 胡玲爱<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院心内科冠心病二病区, 山东 济宁

收稿日期: 2026年2月25日; 录用日期: 2026年3月19日; 发布日期: 2026年4月2日

## 摘要

心血管疾病是全球发病率和死亡率最高的疾病之一, 其严重威胁人类健康, 寻找有效的心血管保护作用的药物至关重要。中药地黄具有清热凉血、滋阴清热等效果, 梓醇是地黄的核心成分之一, 近年来研究发现梓醇在心血管系统疾病(CVD)防治中具有多靶点、多途径的保护作用, 在心血管疾病的防治和预防中展现其显著潜力。本篇文章从抗氧化、抗炎、抗凋亡等方面对梓醇保护心血管疾病进行综述, 有望为日后梓醇在临床上的应用和相关药物的开发提供新思路和新方法。

## 关键词

心血管疾病, 梓醇, 氧化应激, 炎症, 脂质代谢

# Research Progress on the Cardiovascular Protective Effects of Catalpol

Wenwen Wang<sup>1</sup>, Ling'ai Hu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Cardiology Department, Coronary Heart Disease Ward 2, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: February 25, 2026; accepted: March 19, 2026; published: April 2, 2026

## Abstract

Cardiovascular diseases are among the most prevalent and fatal diseases worldwide, posing a serious threat to human health. Therefore, it is crucial to find effective drugs with cardiovascular protective effects. Rehmannia glutinosa, a traditional Chinese medicine, has effects such as clearing heat and cooling blood, nourishing yin and clearing heat. Verbenalin is one of the core components of Rehmannia glutinosa. Recent studies have found that verbenalin has multi-target and multi-

pathway protective effects in the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases (CVD), showing significant potential in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. This article reviews the protective effects of verbenalin on cardiovascular diseases from aspects such as antioxidation, anti-inflammation, and anti-apoptosis, which is expected to provide new ideas and methods for the clinical application of verbenalin and the development of related drugs in the future.

## Keywords

Cardiovascular Disease, Catalpol, Oxidative Stress, Inflammation, Lipid Metabolism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着社会经济的进步, 国民生活模式的转变, 特别是人口老龄化进程的加快以及城镇化步伐的提速, 居民不健康的生活模式愈发显著, 心血管疾病的危险因素对居民健康产生的影响也愈发突出, 心血管疾病的发病率持续攀升[1]。心血管疾病的病理机制涉及氧化应激、炎症反应、脂质代谢紊乱以及血管内皮功能障碍等多重因素。近年来, 天然植物活性成分成为心血管保护的研究热点, 梓醇作为传统的药用植物, 已被证实具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用[2]-[5], 因此在心血管疾病防治方面同样存在潜在应用价值[6]-[8], 受到了越来越多的关注。本篇文章主要综述近年来梓醇在心血管系统的保护作用的研究进展, 为后续深入研究和药物开发提供理论依据。

## 2. 梓醇的概述

梓醇是中国传统中药中常用的一种草本植物, 是地黄有效活性成分之一。梓醇是从玄参科植物地黄新鲜或干燥块根中提取的小分子环烯醚萜类化合物[9], 极性结构, 分子式  $C_{15}H_{22}O_{10}$ , 化学结构式如图 1 [10]-[12]。其易溶于水、甲醇、乙醇, 微溶于乙酸乙酯, 应在  $2^{\circ}C \sim 8^{\circ}C$  避光保存, 长时间暴露在空气中, 含量会有所降低。梓醇的生物利用度高, 安全性较好[13] [14]。

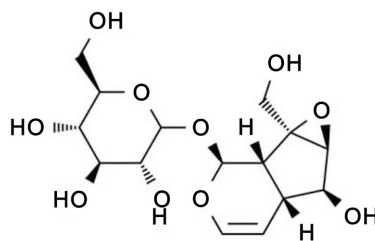


Figure 1. Catalpol

图 1. 梓醇

## 3. 抗氧化与心血管保护的关联

在心血管系统中, 氧化应激增加被视为潜在的常见病因之一。氧化应激仍是心血管疾病的治疗靶点 [15]。梓醇的抗氧化作用可以表现为中和自由基的活性, 减少氧化应激对细胞的损伤。梓醇也可促进抗氧

化酶的活性, 增强抗氧化作用[16]。NI [17]等人通过探讨梓醇对创伤性脑损伤(TBI)模型的保护作用, 结果证明梓醇可以减少活性氧(ROS)的产生, 也可以提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 从而减轻氧化损伤。更早的 Huang C [18]等人利用梓醇预处理雄性大鼠心肌缺血模型, 结果表明梓醇通过调节 NO 的产生和超氧化物歧化酶(SOD)的活性来抑制过氧亚硝酸盐诱导的氧化应激, 从而发挥保护心脏的作用。梓醇也可通过抑制氧化应激信号通路发挥抗氧化作用。Hu H [19]等人为了探讨梓醇对同型半胱氨酸(HCY)诱导的人主动脉内皮细胞(HAECs)损伤的保护作用以及机制进行相关的细胞实验, 结果表明梓醇可减少 HCY 刺激下活性氧(ROS)的过度生成, 抑制 NF-KB 信号通路的转录激活, 从而改善 HCY 诱导的 HAECs 氧化。王素云[20]等人用梓醇处理心肌细胞损伤的模型, 观察到梓醇处理后能明显降低心肌活性氧(ROS)的水平和丙二醛(MDA)含量, 升高超氧化物歧化酶(SOD)活性, 且呈剂量依赖性, 进一步研究加入 MPP (ER $\alpha$  抑制剂)能明显逆转梓醇的作用, 而加入 PHTPP (ER $\beta$  抑制剂)却不能阻断梓醇的作用。结果表明梓醇能有效调节雌激素受体 ER $\alpha$  的表达, 发挥对心肌损伤的保护作用。梓醇也可调节氧化还原通路, Zhang Y [21]等人的研究发现梓醇可部分激活过氧化物酶体增殖体激活受体- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )/端粒酶逆转录酶(TERT)通路(PGC-1 $\alpha$ /TERT 通路), 调节 ROS 产生、DNA 氧化损伤和细胞凋亡, 缓解细胞衰老和端粒功能障碍, 从而发挥改善动脉粥样硬化的作用。

综合上述研究可见, 梓醇的抗氧化作用在不同疾病模型中存在作用机制的差异。在心肌缺血模型中, 梓醇主要通过调节 NO 和 SOD 活性抑制过氧亚硝酸盐诱导的氧化应激; 在内皮细胞损伤模型中, 梓醇则通过抑制 NF-KB 信号通路发挥抗氧化作用; 而在动脉粥样硬化模型中, 梓醇通过激活 PGC-1 $\alpha$ /TERT 通路调节线粒体氧化还原平衡。这种差异提示梓醇的抗氧化作用具有组织特异性和信号通路选择性的特点, 其具体作用机制可能取决于细胞类型和损伤模式的不同。

#### 4. 抗炎作用

心血管系统的疾病包括心力衰竭、动脉粥样硬化等不同疾病, 虽然各个病症的潜在病因各不相同, 但是其共同特点就是慢性炎症。炎症是机体对各种致炎因子引起的损伤所发生的以防御为主的病理反应。有研究表明梓醇可以降低心血管系统中的炎症反应。Ge [22]等人通过研究缺血再灌注损伤的小鼠模型, 经腹腔注射梓醇后实验结果表明梓醇可以降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达, 从机制层面上而言, 能够证实梓醇可以切实有效地激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 进而在缺血再灌注损伤中, 对因炎症反应和氧化应激状态所导致的机体损伤发挥抑制性作用。在动脉粥样硬化的模型中 Qi Chen [23]等人发现梓醇干预后可抑制脂多糖(LPS)和干扰素- $\gamma$  诱导的 M1 巨噬细胞极化, 并且梓醇是通过调节雌激素受体  $\alpha$  来减轻 M1 巨噬细胞的炎症反应和氧化应激。在此之前也有相关细胞试验表明梓醇的抗炎作用, 董倩[24]等人通过研究高脂高糖诱导的人脐静脉血内皮细胞(HUVECs), 经梓醇预处理后发现上清液中炎症因子 TNF- $\alpha$  及 IL-6 浓度均下降, 结果表明梓醇可对高糖高脂诱导的炎症反应有一定的改善作用。Zheng Zihan [25]等人的研究结果表明梓醇处理后可以增加 Cocl2 诱导后降低的心肌细胞活力, 进一步研究表明主要是通过调节 SIRT5 介导的信号通路来抑制炎症反应和能量代谢紊乱, 从而减轻心肌损伤。

对比梓醇在不同心血管疾病模型中的抗炎机制可以发现: 在缺血再灌注损伤中, 梓醇主要通过 Nrf2/HO-1 信号通路抑制炎症; 在动脉粥样硬化中, 梓醇通过调节雌激素受体  $\alpha$  影响巨噬细胞极化; 而在心肌细胞损伤模型中, 梓醇则通过 SIRT5 信号通路发挥抗炎作用。同时我们也可以发现上述不同的抗炎信号通路之间存在潜在的相互作用。例如, Nrf2/HO-1 通路与雌激素受体信号通路均能调节 NF- $\kappa$ B 的转录活性, 而 SIRT5 作为线粒体去乙酰化酶, 其活性变化也会影响细胞氧化还原状态, 进而间接调节 Nrf2 的核转位。这表明梓醇可能通过多个信号通路的协同作用, 构建一个多层次的抗炎网络。

## 5. 抗凋亡作用

凋亡是一种程序性细胞死亡过程,是生物体内细胞自我调控的一种重要机制。相关研究[26]表明梓醇可以通过抗细胞凋亡保护心肌损伤。李海莎[27]等人通过结扎左冠状动脉前降支构建大鼠急性心肌梗死(AMI)模型,采用梓醇对大鼠进行为期4周的灌胃给药操作后,密切观察大鼠心肌细胞凋亡情况,同时检测大鼠心肌组织 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路相关蛋白的表达情况。结果表明梓醇有可能通过降低 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路的活性来抑制 AMI 大鼠心肌细胞发生坏死性凋亡。LI [28]等人采用缺氧复氧方法对人 AC 16 心肌细胞进行损伤,经梓醇干预处理后得出结果表明梓醇可促进 AC 16 细胞的活力,减少细胞凋亡,抑制炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的释放,抑制心肌损伤标志物 LDH 和 CK-MB 的漏出,进而保护心肌细胞的损伤。曹萍[29]等人通过研究腹腔注射 D-半乳糖构建衰老大鼠模型,分别用低高剂量梓醇处理 12 周后处死大鼠,显微镜下观察大鼠主动脉血管内皮细胞的形态学改变,结果表明梓醇能抑制 D-半乳糖诱导的衰老大鼠的血管内皮细胞凋亡,从而发挥对血管内皮细胞的保护效能,进而延缓衰老。有研究[30]通过进行体外实验证实梓醇可以减弱高糖(HG)诱导的小鼠心肌细胞长链非编码 RNA (lncRNA)中核富集转录本 1 (Neat1)的表达。梓醇可以抑制 HG 引起的心肌细胞中 Neat1 的表达,Neat1 过表达可以促进心肌细胞凋亡,故梓醇可以抑制 Neat1 的表达进而抑制心肌细胞凋亡。

梓醇的抗凋亡作用在不同条件下呈现的调控机制具有差异化。在急性心肌梗死模型中,梓醇主要通过抑制 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路干预坏死性凋亡;在缺氧复氧损伤模型中,梓醇通过调控 miR-22-3p/DPP4 轴减少细胞凋亡;在高糖环境中,梓醇则通过抑制 NF-KB 的转录活性下调 lncRNA Neat1 的表达进而抑制凋亡。这些研究结果表明,梓醇的抗凋亡作用涉及坏死性凋亡、线粒体凋亡通路及表观调控等多个层面。尤为重要的是,梓醇的抗凋亡作用与其抗氧化、抗炎作用密切相关,氧化应激是诱导凋亡的重要上游信号,而炎症因子也可激活死亡受体通路。因此,梓醇对心血管细胞的保护作用实际上是抗氧化、抗炎、抗凋亡三者协同作用的结果,而非单独作用。

## 6. 改善代谢作用

梓醇具有调节糖脂代谢,降血脂[31]-[33]的作用,同样在心血管系统也有所体现。调节糖代谢改善心血管健康,梓醇可增强胰岛素敏感性,降低血糖水平。有研究表明[34]梓醇通过胰岛素信号通路和激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\gamma$  改善 2 型糖尿病小鼠骨骼肌胰岛素敏感性和线粒体呼吸。血脂指标异常是心血管系统疾病的重要危险因素,血脂异常时容易沉积在血管壁内,形成动脉粥样硬化,使血管变窄变硬,阻碍血液正常流通,进而增加冠心病等心血管疾病的发生风险。LIU [35]等人通过采用高胆固醇饲料喂养雄兔构建动脉粥样硬化模型,梓醇(5 mg/kg/d)灌胃 12 周,12 周后处死动物,采集胸主动脉和血清进行病理学和分子生物学分析。结果表明加入梓醇后,动脉粥样硬化病变明显减轻。Zhang [21]等人通过研究不同剂量梓醇(100 和 200 mg/kg/天)灌胃至喂养高脂饲料的 LDL 受体敲除的雄性小鼠,16 周后观察采用染色后的主动脉病变并测定血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLc)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLc)、甘油三酯(TG)和游离脂肪酸(FFA)水平,通过测定测量上述指标充分体现了梓醇可以改善血脂。

梓醇对糖脂代谢的调节作用与其心血管保护效应之间存在着紧密联系。一方面,梓醇激活的 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路不仅是能量代谢的关键调节枢纽,同时也在抗氧化应激、抗炎反应中发挥核心作用;另一方面,Zhang Y 等人的研究表明梓醇激活的 PGC-1 $\alpha$ /TERT 通路在改善动脉粥样硬化时,同样也影响线粒体的生物合成以及端粒功能的调节。这表明梓醇通过代谢调节、氧化还原平衡和细胞衰老调控等方面对心血管系统进行协同保护。另外,梓醇降血脂的作用也可间接减轻血管内皮细胞的脂质过氧化损伤,进而降低动脉粥样硬化的炎症负荷,这体现了代谢改善与抗炎、抗氧化作用之间的有机整合。

## 7. 调节血管内皮细胞

内皮功能障碍是动脉粥样硬化中的必经的病理生理过程, 动脉粥样硬化也是心血管疾病发生的主要基础[36]。Ni [37]等人的研究结果表明梓醇对 OGD (氧糖剥夺)介导的内皮细胞凋亡有抑制作用, 且梓醇可通过 VEGF/PI3K/AKT 通路促进内皮细胞的增殖。同时该研究团队也对梓醇的促血管生成作用机制进行研讨, 结论表明梓醇促进 HUVEC (内皮细胞)的迁移和血管生成, 并上调 EGFR 的表达且上调程度呈现浓度依赖性。梓醇通过上调 EGFR 和血管生成相关蛋白促进 HUVEC 中的血管生成, 表明其在血管生成相关疾病中的潜在治疗应用[38]。高同型半胱氨酸血症(HHcy)是动脉粥样硬化(AS)的独立危险因素, 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用。Wu [39]等人在体外用 HHcy 处理的原代人脐静脉内皮细胞 (HUVECs)构建细胞模型, 在体内用 4.4%高蛋氨酸食物喂养 C57 BL/6 N 小鼠构建 HHcy 小鼠模型。结果显示, HHcy 可诱导内皮细胞形态向间充质细胞转化, 增加细胞内活性氧含量, 上调  $\alpha$ -SMA、N-cadherin、p-p65 蛋白表达, 下调 VE-cadherin、CD 31 蛋白表达, 诱导主动脉根部内皮发生病理变化, 增加主动脉内皮活性氧含量。然而梓醇可以逆转这些结果, 表明梓醇可通过改善内皮间充质转化来抗动脉粥样硬化。

梓醇对内皮细胞功能的调节呈现双向性和条件依赖性: 一方面, 在缺血缺氧条件下梓醇通过 VEGF/PI3K/AKT 通路促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成, 有利于缺血组织的侧支循环建立; 另一方面, 在动脉粥样硬化相关病理环境中, 梓醇通过抑制 ROS/NF-KB 信号通路改善内皮间充质转化, 维持内皮屏障完整性。这种作用差异反映了梓醇在不同微环境下能够激活不同信号通路, 实现对血管稳态的调控。值得注意的是, 梓醇调节内皮功能的多个机制与其他心血管保护机制存在明显的信号交汇, 例如 VEGF 信号通路与抗氧化、抗凋亡通路共享 PI3K/AKT 这一关键节点, 而内皮间充质转化的逆转不仅依赖于氧化应激的减轻, 也涉及炎症信号的抑制, 进一步印证了梓醇多靶点、网络化调控的特征。

## 8. 其他作用

### 8.1. 抗纤维化作用

梓醇通过激活 VEGF 信号通路, 促进血管内皮细胞增殖和迁移, 减少胶原沉积, 抑制心肌纤维化。许瑞[40]等人通过直接研究梓醇对于 2 型糖尿病大鼠的心肌纤维化以及心肌细胞形态学的影响, 结果表明经梓醇处理后患有糖尿病大鼠的心肌纤维、胞质、胶原纤维、细胞核均与正常组无显著差异, 且该结果呈现一定的剂量依赖性。该研究表明梓醇可以通过抗纤维化作用保护心肌细胞。Ju X [41]等人的研究结果表明梓醇预处理后可以增强 OGD 处理骨髓间充质细胞的 VEGF 分泌和存活, 且梓醇可以抑制骨髓间充质细胞组心肌纤维化和细胞凋亡, 从而提高治疗心肌梗死的效果。

### 8.2. 促进自噬

Lin C [42]等人曾用梓醇处理葡萄糖剥夺的大鼠胚胎心肌细胞(H9c2), 结果表明梓醇可以促进细胞自噬和调节雌激素受体来对抗细胞凋亡和氧化应激。李文涛[43]等人通过研究高糖诱导的内皮细胞(EA.hy926 细胞), 经梓醇干预后开展相关实验, 测量细胞内活性氧(ROS)水平; 定量分析细胞上清液中 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)含量, 测定细胞中磷酸化组蛋白 H2AX 变体( $\gamma$ H2AX)的水平, 同步检测细胞内  $\gamma$ H2AX、beclin-1、p62 和 LC3-II/LC3-I 蛋白的表达, 借助电子显微镜观察自噬小体的生成情况。结果显示, 梓醇能够显著减轻高糖环境诱导的 EA.hy926 细胞 DNA 损伤, 其作用机制可能与梓醇促进细胞自噬, 进而提升细胞损伤修复能力密切相关。

梓醇诱导的自噬作用与其抗氧化、抗凋亡功能形成重要的机制串联。在心肌细胞中, 梓醇通过雌激素受体调节自噬, 清除损伤线粒体, 减少线粒体来源的 ROS 产生, 进而抑制凋亡信号; 在内皮细胞中,

梓醇诱导的自噬则有助于清除氧化损伤后的 DNA 片段及蛋白质聚集体, 维持基因组稳定性和细胞活力。这种自噬-凋亡-氧化应激的交互调控更体现了梓醇在维持细胞稳态中的核心价值。此外, 自噬的激活也参与调节炎症小体的活性, 这为梓醇发挥抗炎作用提供了又一可能的机制解释。因此, 梓醇对自噬的调节并非孤立事件, 而是与其他保护机制交织成网的枢纽环节。

## 9. 结语

梓醇作为一种从传统中药材中提取的活性成分, 在心血管系统疾病保护方面展现出了巨大的潜力。近年来的研究从多方面揭示了其作用机制, 无论是对氧化应激和炎症反应的调节, 还是对血管功能的改善, 都为心血管疾病的防治提供了新的思路与依据。综合全文所述, 梓醇心血管保护作用的突出特征在于其多靶点、网络化调控模式。不同研究结果之间的差异主要体现在: ① 信号通路的特异性, 梓醇在不同细胞类型和损伤模型中优先激活的信号通路存在差异, 如 Nrf2/HO-1、PGC-1 $\alpha$ /TERT、VEGF/PI3K/AKT、SIRT5 等; ② 作用环节的侧重, 在某些模型中梓醇以抗氧化为主, 在另一些模型中则以抗炎或抗凋亡效应更为突出; ③ 剂量与时间依赖性, 梓醇的保护效应强度及主要作用通路常随给药剂量和干预时程变化。同时这些机制之间存在着紧密的串联关系, 氧化应激是触发炎症反应和凋亡程序的上游事件, 线粒体功能紊乱是氧化应激、代谢异常和细胞死亡共同的核心环节, 自噬则是细胞应对多重应激的适应性反应, 而核受体(如雌激素受体)和转录共激活因子(如 PGC-1 $\alpha$ )则是整合多条信号通路的关键节点。梓醇正是通过作用于这些关键节点, 实现了对心血管系统多层次、多环节的保护调控。然而, 目前仍有诸多问题有待进一步探索, 如梓醇在体内的药代动力学特性、最佳用药剂量, 以及与其他药物联合应用时的相互作用关系等。未来, 还需要更多深入且系统的研究, 开展梓醇的临床试验, 评估其在心血管疾病治疗中的安全性和有效性, 以充分挖掘梓醇在心血管领域的药用价值, 期望能够将其更好地应用于临床实践, 为心血管疾病患者带来新的希望与有效的治疗手段, 推动心血管疾病治疗学的进一步发展。

## 参考文献

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(1): 20-38.
- [2] 黄传君, 赵方正, 张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(2): 93-97.
- [3] 郎晓娜, 冯鑫, 李陆, 傅夕洋. 梓醇抗氧化作用机制的研究进展[J]. 天津药学, 2024, 36(2): 69-75.
- [4] 万果然, 姜汝红, 祝慧凤. 梓醇防治炎症性疾病的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(23): 3575-3577.
- [5] 肖鑫, 许文华, 张小清, 等. 梓醇干预 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 INS-1 胰岛  $\beta$  细胞氧化损伤的抗氧化、抗凋亡效应及分子机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4403-4410.
- [6] 张月月, 王君明, 巫晓慧. 基于以梓醇为主要成分的地黄环烯醚萜苷生物活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 75-77.
- [7] 林立志, 尹晓荣, 申程, 曹勇. 梓醇对缺血性心脏病保护机制的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(3): 219-223.
- [8] 张月月, 王君明, 巫晓慧, 等. 地黄梓醇对组织损伤的保护作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 76-79.
- [9] 戴梦茹, 李春, 张永欣, 等. 地黄药材中梓醇的含量测定研究[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(1): 76-83.
- [10] 姚辛敏, 关慧波. 地黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2025, 42(1): 84-89.
- [11] 董发亮, 李翠娟, 史永超, 等. 熟地黄的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2025, 18(5): 1065-1070.
- [12] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 生地黄提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2443-2448.
- [13] 周国华. 中药一类新药梓醇IIa 期临床研究[M]. 西宁: 青海央宗药业有限公司, 2022.
- [14] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021,

- 32(10): 2493-5.
- [15] Senoner, T. and Dichtl, W. (2019) Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*, **11**, Article No. 2090. <https://doi.org/10.3390/nu11092090>
- [16] Liu, J.Y., Zheng, C.Z., Hao, X.P., et al. (2016) Catalpol Ameliorates Diabetic Atherosclerosis in Diabetic Rabbits. *American Journal of Translational Research*, **8**, 4278-4288.
- [17] Ni, H., Rui, Q., Kan, X., Gao, R., Zhang, L. and Zhang, B. (2022) Catalpol Ameliorates Oxidative Stress and Neuroinflammation after Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurochemical Research*, **48**, 681-695. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03796-6>
- [18] Huang, C., Cui, Y., Ji, L., Zhang, W., Li, R., Ma, L., et al. (2013) Catalpol Decreases Peroxynitrite Formation and Consequently Exerts Cardioprotective Effects against Ischemia/Reperfusion Insult. *Pharmaceutical Biology*, **51**, 463-473. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.740052>
- [19] Hu, H., Wang, C., Jin, Y., Meng, Q., Liu, Q., Liu, Z., et al. (2018) Catalpol Inhibits Homocysteine-Induced Oxidation and Inflammation via Inhibiting Nox4/NF- $\kappa$ B and GRP78/PERK Pathways in Human Aorta Endothelial Cells. *Inflammation*, **42**, 64-80. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0873-9>
- [20] 王素云, 卢颖, 蔡丹凤, 等. 基于雌激素受体探讨梓醇对抗糖剥夺心肌细胞损伤的作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6): 786-792.
- [21] Zhang, Y., Wang, C., Jin, Y., Yang, Q., Meng, Q., Liu, Q., et al. (2018) Activating the PGC-1 $\alpha$ /TERT Pathway by Catalpol Ameliorates Atherosclerosis via Modulating ROS Production, DNA Damage, and Telomere Function: Implications on Mitochondria and Telomere Link. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 2876350. <https://doi.org/10.1155/2018/2876350>
- [22] Ge, H., Lin, W., Lou, Z., Chen, R., Shi, H., Zhao, Q., et al. (2022) Catalpol Alleviates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Microvascular Research*, **140**, Article ID: 104302. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104302>
- [23] Chen, Q., Qi, X., Zhang, W., Zhang, Y., Bi, Y., Meng, Q., et al. (2021) Catalpol Inhibits Macrophage Polarization and Prevents Postmenopausal Atherosclerosis through Regulating Estrogen Receptor Alpha. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 655081. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.655081>
- [24] 董倩, 孙力, 胡雪梅, 等. 梓醇对内皮细胞炎症因子表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(6): 884-887.
- [25] Zheng, Z., Liu, Y., Chen, D., Yang, J., Ren, L., Jin, Z., et al. (2024) Catalpol Improved Energy Metabolism and Inflammation through the SIRT5-Mediated Signaling Pathway to Ameliorate Myocardial Injury. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 29240. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80505-z>
- [26] Bi, F., Xu, Y. and Sun, Q. (2018) Catalpol Pretreatment Attenuates Cardiac Dysfunction Following Myocardial Infarction in Rats. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **19**, 296-302.
- [27] 李海莎, 彭慧如, 罗辉, 等. 梓醇调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对急性心肌梗死大鼠坏死性凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(14): 2063-2067.
- [28] Li, Z., Zhao, J., Li, H., Li, Y. and Lin, C. (2022) Catalpol Protects AC16 Cells from Hypoxia/Reoxygenation Injury by Regulating the miR-22-3p/DPP4 Axis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **36**, e23034. <https://doi.org/10.1002/jbt.23034>
- [29] 曹萍, 程梦馨, 沈丹, 等. 梓醇对衰老大鼠血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2630-2634.
- [30] Zou, G., Zhong, W., Wu, F., Wang, X. and Liu, L. (2019) Inhibition of lncRNA Neat1 by Catalpol via Suppressing Transcriptional Activity of NF- $\kappa$ B Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis. *Cell Cycle*, **18**, 3432-3441. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1673619>
- [31] 刘璐, 刘冲霄, 冷清阳, 等. 梓醇基于内质网应激介导的 PERK-eIF2 $\alpha$  信号通路改善非酒精性脂肪肝和降脂机制的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022(3): 231-238.
- [32] Li, Y., Chen, Q., Sun, H., Zhang, J. and Liu, X. (2024) The Active Ingredient Catalpol in *Rehmannia glutinosa* Reduces Blood Glucose in Diabetic Rats via the AMPK Pathway. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 1761-1767. <https://doi.org/10.2147/dms0.s446318>
- [33] Xu, C.F., Cao, Q. and Zhang, B.F. (2024) Catalpol Improves Insulin Resistance and Lipid Metabolism Disorder in Diabetic Mice by Inhibiting microRNA-101-3p to Up-Regulate FOS-Related Antigen 2. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **75**, 3.
- [34] Yap, K.H., Yee, G.S., Candasamy, M., Tan, S.C., Md, S., Abdul Majeed, A.B., et al. (2020) Catalpol Ameliorates Insulin Sensitivity and Mitochondrial Respiration in Skeletal Muscle of Type-2 Diabetic Mice through Insulin Signaling Pathway and AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\gamma$  Activation. *Biomolecules*, **10**, Article No. 1360. <https://doi.org/10.3390/biom10101360>

- [35] Liu, J. and Zhang, D. (2015) Amelioration by Catalpol of Atherosclerotic Lesions in Hypercholesterolemic Rabbits. *Planta Medica*, **81**, 175-184. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396240>
- [36] Bu, L., Yuan, H., Xie, L., Guo, M., Liao, D. and Zheng, X. (2023) New Dawn for Atherosclerosis: Vascular Endothelial Cell Senescence and Death. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 15160. <https://doi.org/10.3390/ijms242015160>
- [37] Ni, J., Zhang, Q., Jiang, L., Wang, H., Zhang, C. and Deng, J. (2024) Catalpol Regulates Apoptosis and Proliferation of Endothelial Cell via Activating HIF-1 $\alpha$ /VEGF Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 28327. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78126-7>
- [38] Ni, J., Zhang, Q., Deng, J., Wang, H., Duan, Y., Zhang, C., *et al.* (2024) Promotion Effect of Catalpol on Angiogenesis and Potential Mechanisms: A Research Based on Network Pharmacology. *Chemical Biology & Drug Design*, **104**, e14602. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14602>
- [39] Wu, C., Li, Y., Liu, S., Wang, L. and Wang, X. (2024) Catalpol Inhibits HHcy-Induced EndMT in Endothelial Cells by Modulating ROS/NF- $\kappa$ B Signaling. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04046-z>
- [40] 许瑞, 毕艳平, 邹国良, 等. 梓醇对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化及心肌细胞形态学的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 1-4.
- [41] Ju, X., Xue, D., Wang, T., Ge, B., Zhang, Y. and Li, Z. (2018) Catalpol Promotes the Survival and VEGF Secretion of Bone Marrow-Derived Stem Cells and Their Role in Myocardial Repair after Myocardial Infarction in Rats. *Cardiovascular Toxicology*, **18**, 471-481. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9460-4>
- [42] Lin, C., Lu, Y., Yan, X., Wu, X., Kuai, M., Sun, X., *et al.* (2017) Catalpol Protects Glucose-Deprived Rat Embryonic Cardiac Cells by Inducing Mitophagy and Modulating Estrogen Receptor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **89**, 973-982. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.069>
- [43] 李文涛, 王韵涵, 刘江月. 梓醇诱导自噬减轻高糖诱导的血管内皮细胞 DNA 损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(12): 2243-2248.