

苏合香及其复方治疗心脑血管疾病的作用机制研究进展



马小玲^{1,2}, 韩丹³, 葛卫红¹, 于锋²

1. 中国药科大学南京鼓楼医院药学部 (南京 210008)
2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院 (南京 210009)
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 (南京 210008)

【摘要】心脑血管疾病是危害人类健康最基础和最常见的疾病之一,发病率和致死率逐年上升,给社会经济带来重大负担。基于心脑血管疾病相互影响、多见共存的特点,以及中医整体性和中药多组分、多靶点、多通路的特点,中药单药及复方治疗这类疾病能更好地发挥其优势。苏合香是金缕梅科植物苏合香树所分泌的树脂,具有开窍、辟秽、止痛的功效。苏合香及相关复方,如苏合香丸、冠心苏合丸、麝香保心丸和神香苏合丸被广泛用于治疗心脑血管疾病。本文通过检索苏合香及其复方相关文献,归纳总结苏合香单药及其复方在治疗心脑血管疾病的作用机制,以期给未来的研究方向提供参考,便于相关药物的进一步开发和应用。

【关键词】苏合香;苏合香复方;心脑血管疾病;作用机制;研究进展

【中图分类号】 R952

【文献标识码】 A

Research progress on the mechanism of *Styrax* and its compound in the treatment of cardio-cerebrovascular diseases

MA Xiaoling^{1,2}, HAN Dan³, GE Weihong¹, YU Feng²

1. Department of Pharmacy, China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding authors: GE Weihong, Email: glg6221230@163.com; YU Feng, Email: yufengcpu@163.com

【Abstract】The cardio-cerebrovascular disease is one of the most basic and common diseases that jeopardize human health, with the incidence and fatality rates increasing year by year, bringing a significant burden to the society and economy. Based on the characteristics of cardio-cerebral diseases interacting with each other and co-existing in many ways, as well as the holistic nature of traditional Chinese medicine and the multi-component, multi-target and multi-pathway characteristics of Chinese medicine, single and compound Chinese medicines can better utilize their advantages in the treatment of such diseases. *Styrax* is a resin secreted by *Styrax arborescens* of Hamamelidaceae, which has the effects of inducing resuscitation, eliminating filth and relieving pain. *Styrax* and related compounds,

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202409071](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202409071)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803525)

通信作者: 葛卫红, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: glg6221230@163.com

于锋, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: yufengcpu@163.com

such as Styrax pills, Guanxin Suhe pills, Shexiang Baoxin pills and Shenxiang Suhe pills are widely used in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. By searching related literature of Styrax and its compounds, the mechanism of Styrax single drug and its compounds in the treatment of cardio-cerebrovascular diseases are summarized in this study, in order to provide a reference for future research direction and facilitate the further development and application of related drugs.

【Keywords】 Styrax; Styrax compound; Cardio-cerebrovascular diseases; Mechanism of action; Research progress

心脑血管疾病是由于各种不良生活习惯和疾病因素如吸烟、久坐不动、饮食不当、高血压病、高血脂及血糖控制不佳引起的心脏和（或）大脑缺血及出血性疾病，包括心血管病和脑血管疾病，已成为全球最主要的死亡原因^[1]。心血管疾病以冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary heart disease, CHD）最常见，此外，还有心力衰竭、心律失常等，脑血管疾病包括缺血性脑卒中（ischemic stroke, IS）和出血性脑卒中，其中又以 IS 为主^[2]。

心血管疾病和脑血管疾病为同源性疾病，动脉粥样硬化是二者共同的病理生理学基础，二者的治疗也相似，包括急性期的溶栓治疗和稳定期的二级预防，所用药物多有重合，因此又有“脑心同治”的说法^[3]。然而，现有治疗方法存在限制，如溶栓治疗的时间窗限制和出血风险，且目前尚无理想的药物用于溶栓之后的缺血再灌注损伤，因此迫切需要开发新的治疗手段来治疗这类疾病^[2,4]。中药是我们中华民族的瑰宝之一，近年来国内外中药及其复方在治疗心脑血管疾病方面取得了不错的成效，因此相关研究也备受关注。

中药具有多种成分，可以作用于多个疾病靶点和多条通路，而心脑血管疾病又是多基因、多因素影响的疾病，因此中药在治疗这类疾病方面更具优势。苏合香是由金缕梅科植物苏合香树 *Liquidambar orientalis* Mill. 的树干渗出的香树脂经加工精制而成，呈半流动性的浓稠液体，具有开窍、辟秽、止痛的功效，可用于中风痰厥、猝然昏倒、胸痹心痛等^[5]。经典名方苏合香丸用于治疗脑血管疾病已有上千年历史^[6]，经苏合香丸改造出的冠心苏合丸、麝香保心丸（Shexiang Baoxin pill, SBP）和神香苏合丸在近代以来被广泛用于治疗 CHD。已有临床研究表明，在西药治疗脑卒中和 CHD 的基础上加上苏合香复方，如苏合香丸^[7]、冠心苏合丸^[8]、SBP^[9]和神香苏合

丸^[10]疗效显著，且安全可控。苏合香丸和 SBP 已经分别写入 IS 和 CHD 的药物治疗指南^[11-12]。尽管如此，临床上对于苏合香复方的治疗作用尚在探索阶段，一些苏合香复方的作用机制研究领域尚有空白。鉴于目前缺乏对苏合香及其复方治疗心脑血管疾病作用机制的总结性概括，本文通过对苏合香及其复方治疗心脑血管疾病的实验研究进行综述，以探索其在改善神经功能和心功能方面所发挥的价值，为临床的精准治疗提供科学基础，给未来的药物开发提供参考。

1 治疗脑血管疾病的作用机制研究

1.1 治疗 IS

IS 是由于血栓或栓塞引起的大脑局部供血供氧不足而造成的缺血性脑损伤和神经功能障碍，表现为缺血对侧肢体麻木无力、面部下垂、说话或理解语言困难、意识不清、平衡失调、视力丧失等^[13]。IS 的作用机制复杂，包括兴奋毒性、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等^[14]。用于治疗 IS 的中药主要包括苏合香、苏合香丸及 SBP。苏合香复方中的麝香、冰片作用同苏合香一样，均属于具有调控血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）通透性作用的芳香开窍药^[15]。苏合香及复方治疗 IS 的作用机制包括如下几个方面。

1.1.1 改善凝血功能

血液高凝状态会在血管狭窄处形成血栓，血栓脱落后随着血流前进，到大脑微血管处形成栓塞，进而引发 IS^[13]。研究发现，苏合香可以延长大鼠中动脉栓塞（middle cerebral artery occlusion, MCAO）大鼠模型血浆凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间，降低纤维蛋白原水平，促进血液流通，减小梗死体积^[16]。

1.1.2 促进血管生成

血管新生可增加受损区域的血流量及恢复能量代谢，促进神经功能恢复，对于缺血性脑损

伤的修复至关重要^[17]。血小板内皮细胞粘附分子 CD31 可标记新生血管^[18]，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是由内皮细胞、星形胶质细胞、神经元和（或）小胶质细胞分泌，能够刺激局灶性缺血后大脑中的血管生成^[17, 19]。研究表明，苏合香可以通过增加 MCAO 大鼠缺血周边脑组织 CD31 的表达来重塑内源性神经血管，还可以升高血清中 VEGF 含量，促进其血管生成和长期神经功能恢复^[18, 20-21]。

1.1.3 抑制炎症反应

卒中发生后，大脑的免疫细胞如小胶质细胞、星形胶质细胞等被招募至梗死灶，分泌促炎细胞因子，如白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、IL-6 和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等^[14]。在脑缺血时，静息小胶质细胞可以在炎症反应中被激活并分化成 M1 和 M2 两种表型，经典活化的 M1 型具有神经毒性，而选择性活化的 M2 型则具有吞噬能力，可通过清除神经元碎片减少卒中后的脑损伤^[22]。有实验研究表明，在糖氧剥夺/再复氧（oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R）的原代皮层神经元中，苏合香可通过抑制 Toll 样受体 4/ 肿瘤坏死因子受体相关因子 6/ 核因子- κ B（toll like receptor 4/tumor necrosis factor receptor-associated factor 6/nuclear factor- κ B, TLR4/TRAF6/NF- κ B）信号通路降低 TNF- α 、IL-1 β 的表达来减轻神经元的 OGD/R 损伤^[23]。研究发现，苏合香丸可通过激活环磷酸腺苷/蛋白激酶 A（cyclic adenosine monophosphate /protein kinase A, cAMP/PKA）信号通路降低急性期脑梗死大鼠脑组织的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平来抑制神经炎症^[24]。邵帅等^[25]发现，SBP 可以减小 MCAO 小鼠的脑梗死体积，减轻脑水肿程度，促进小胶质细胞 M2 型转化，并抑制 NF- κ B 信号通路的激活，从而减轻脑缺血损伤。上述研究表明，苏合香及其复方可能通过调控 NF- κ B 信号通路来减少炎症细胞因子的产生，以及增加 M2 型小胶质细胞的数量抑制来 IS 的炎症反应。

1.1.4 保护 BBB

BBB 是一种由内皮细胞、基底膜、周细胞和星形胶质细胞组成的特殊结构，IS 后 BBB 的功能和完整性受到损害，过量的水和白蛋白在数小时内通过血管，血浆中其他潜在的毒性和炎症

物质也在数天内进入脑实质^[26]。在 IS 的早期阶段，小窝介导的胞吞作用决定了 BBB 的通透性，并可能导致脑水肿的加重，这主要与小窝蛋白（caveolin-1, Cav-1）迅速应激有关^[27]。Mfsd2a 是一种关键的跨膜液体转运蛋白，是 Cav-1 的上游调节因子，可抑制小窝的形成保障 BBB 的完整性^[28]。研究发现，在脑缺血后 6 h 阶段，跨细胞屏障相关结构小窝增加，BBB 通透性增加，而苏合香可以增加 Mfsd2a 的表达，降低 Cav-1 的表达，从而抑制 MCAO 大鼠 BBB 中小窝介导的胞吞作用，减少 BBB 的超微结构破坏^[29]。

1.1.5 减轻氧化应激损伤

IS 再灌注损伤后兴奋性氨基酸如谷氨酸的过度积累，会激活许多下游信号通路，促进氧自由基的生成，超过机体的清除能力，进而导致氧化应激损伤^[30]。丙二醛（malondialdehyde, MDA）是机体内脂质过氧化的产物之一，间接反映细胞损伤的程度^[31]。抗氧化剂如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、过氧化氢酶（catalase, CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）可以清除氧自由基，保护细胞和基质免受氧自由基损害^[32]。研究发现，在 OGD/R 诱导的原代皮层神经元中，苏合香可以增加 SOD 活性，降低 MDA 水平，减轻氧化应激损伤^[33]。

1.1.6 抑制细胞凋亡

在脑损伤后氧化应激等作用下，一些核转录因子被激活，调控 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）基因家族中抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 related X protein, Bax）的表达，或直接作用于线粒体，诱导细胞色素氧化酶的释放和半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶（cystein-aspartate protease, Caspase）-9 和 Caspase-3 的激活，最终导致细胞凋亡^[34]。研究发现，苏合香可以通过下调 TLR9 的表达降低 Caspase-3 水平^[33]，抑制 OGD/R 原代皮层神经元的细胞凋亡。张金峰等^[24]发现，苏合香丸可以降低 MCAO 大鼠脑组织中的 Bax、Caspase-3 蛋白水平，抑制神经元的凋亡。Qin 等^[35]发现，在 MCAO 大鼠中，SBP 可以减少脑梗死体积，并通过调控认知功能相关蛋白改善了卒中后认知障碍，改善空间学习记忆及运动能力，并且可能通过调控磷脂酰肌醇 3- 激酶/蛋白激酶

B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路增强细胞活力和减少凋亡细胞的数量。苏合香及其复方治疗 IS 的作用机制见图 1。

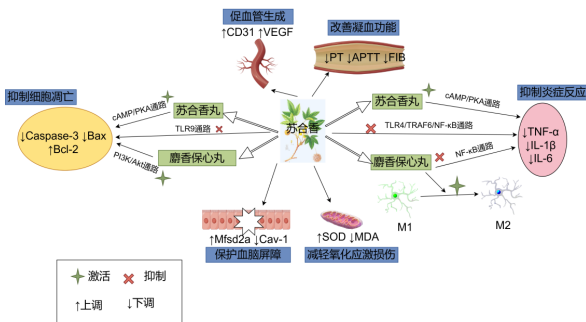


图1 苏合香及其复方治疗IS的作用机制

Figure 1. The mechanism of Styrax and its compounds in the treatment of IS

1.2 治疗出血性脑卒中

出血性脑卒中包括脑出血和蛛网膜下腔出血，脑出血是由非外伤引起的脑部局灶性积血的卒中，蛛网膜下腔出血是由于出血进入大脑的蛛网膜下腔而导致的非创伤性卒中^[36]。研究发现，在蛛网膜下腔出血模型中，SBP 治疗可以减少出血量，降低脑组织含水量，减轻脑组织神经功能缺损，降低 cleaved-Caspase-3 表达并提高 Bcl-2/Bax 的水平，进而抑制细胞凋亡，改善出血性脑损伤，这可能与激活 PI3K/Akt/ 哺乳动物雷帕霉素靶标 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路有关^[37]。

1.3 系统生物学研究

单萍等^[38]通过网络药理学和分子对接技术发现，苏合香丸存在萜萜二烯哌啶、去甲波尔定等 9 个治疗 IS 的核心成分，涉及 IL-10、Caspase-3 等 11 个核心靶点，可通过调控 TLR 信号通路、PI3K-Akt 信号通路，对炎症反应、细胞凋亡、平滑肌细胞增殖等多个生物过程进行调控，发挥协同治疗 IS 的作用。刘辉等^[39]构建了苏合香丸治疗蛛网膜下腔出血的网络药理学研究，筛选出 11 种有效成分，对应蛛网膜下腔出血的 AKT1、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, NOS2) 等 21 个靶点，可能与缓解血管痉挛、促进昏迷患者苏醒有关。以上两项研究表明，苏合香丸复方中存在多种活性成分，对应多个疾病靶点，可以通过调控多条通路和多个生物学过程来发挥协同治疗脑血管疾病的作用。

2 治疗心血管疾病的作用机制研究

2.1 治疗CHD

CHD 是由于心外膜冠状动脉的动脉粥样硬化阻塞、痉挛或微血管功能障碍导致的缺血性心脏病^[40]。该病危险因素很多，除了生活 (如吸烟、肥胖) 和遗传因素，还有高脂血症、高血压病、糖尿病等^[41]。CHD 的病理生理机制涉及心肌纤维化、血管狭窄或堵塞、细胞凋亡、氧化应激等。苏合香、冠心苏合丸、SBP 和神香苏合丸都具有治疗 CHD 的作用，其涉及机制如下。

2.1.1 降低心肌酶

心肌酶包括天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 MB (creatinine kinase-MB isoenzyme, CK-MB)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 等，其中敏感性最高的是 cTn^[42]。研究表明，在冠状动脉结扎法制备大鼠心肌缺血模型中，苏合香可以降低 CK-MB、LDH、AST 活性，减轻心肌组织的病理损伤，有一定的抗心肌缺血作用^[43]；冠心苏合丸可显著提高缺氧复氧心肌细胞的搏动频率，抑制其损伤所致心肌细胞 LDH 和 CK 的外漏，保护受损的心肌细胞^[44]。叶健等^[45]发现，SBP 也可以降低缺血 / 再灌注大鼠外周 CK-MB、LDH 及 cTn 水平，改善心功能。

2.1.2 减少心肌纤维化

心肌梗死后，心肌纤维化是心脏重构的重要病理特征之一，常导致心功能不全和心力衰竭^[46]。心肌纤维化的发生与多种细胞和分子机制有关，包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone-system, RAAS) 介导的成纤维细胞激活和转化^[47]、细胞外基质的异常沉积、炎症因子表达增加^[48]等。实验证明，苏合香可以通过抑制血管紧张 II 1 型受体 / ankyrin 重复结构域蛋白 1 / 肿瘤蛋白 p53 (ang II type 1 receptor/ankyrin repeat domain 1/tumor protein p53, AT1R/ankrd 1/P53) 信号通路，降低梗后 I 和 III 型胶原纤维的比值，减少心肌细胞纤维化，改善心脏舒缩功能^[49]。研究发现，SBP 可以降低血清 IL-6 水平，降低醛固酮 (aldosterone, ALD) 诱导的心肌纤维化^[50]。

郑亚萍等^[51]发现，冠心苏合丸可以减少心肌梗死大鼠的梗死面积，减小非梗死区心肌胶原容积分数（cardiac collagen volume fraction, CVF）和心肌血管周围胶原面积（perivascular collagen area, PVCA），抑制心肌胶原的过多沉积，减少心梗后心肌纤维化。综上，苏合香、冠心苏合丸及 SBP 可以通过抑制炎症细胞因子、调节 RAAS 来减少心肌纤维化。

2.1.3 促进血管生成

治疗性血管新生是改善心肌梗死的重要策略之一，有益的血管新生可以建立新的侧枝循环，从而改善缺血心肌^[52]。碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）是表达于体内所有细胞的碱性多肽，与 VEGF 一样，均能促进内皮细胞分裂、增殖与迁移，诱导血管新生，在心肌梗死中发挥重要的作用^[53]。研究表明，SBP 可以上调心肌梗死大鼠心脏梗死交界区 VEGF 的含量，增加及循环血中内皮祖细胞（endothelial progenitor cells, EPCs）的数量，促进血管生成，保护缺血心肌^[54]。有研究在 293A 细胞和人脐静脉内皮细胞中探索 SBP 的作用，发现其可能通过影响内皮细胞蛋白激酶 Hippo-Yes 相关蛋白（Hippo-Yes-associated protein, Hippo-YAP）信号通路，促进 VEGF 和 bFGF 的表达来促进血管新生^[55]。

2.1.4 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序化、高度选择性的细胞死亡机制，与梗死后心肌细胞死亡息息相关。王宇等^[56]发现，苏合香可以上调 Bcl-2、下调 Bax 的表达，减少 TUNEL 阳性数，抑制心肌细胞的凋亡，从而改善大鼠心肌缺血再灌注损伤。Xu 等^[57]发现，苏合香可以通过抑制 AT1R/ankrd 1/P53 通路显著下调 Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达，上调 Bcl-2 的表达。研究表明，SBP 可以降低 Bax、Caspase-3 表达水平，升高 Bcl-2 表达水平和 Bcl-2/Bax，从而抑制细胞凋亡，提高缺氧复氧心肌细胞的存活率^[58]。

2.1.5 减少氧化应激

研究发现，冠心苏合丸可以显著增强缺氧复氧损伤的心肌细胞 SOD 活性，降低 MDA 含量，降低心肌细胞的氧化应激损伤^[44]。朱晓宇等^[59]发现，神香苏合丸可以增加斑马鱼幼鱼 ROS 的清除率，减轻氧化应激损伤。谷胱甘肽（glutathione,

GSH）是机体内源性抗氧化剂中最丰富的分子，在谷胱甘肽过氧化物酶的作用下，还原型 GSH 的氧化与 H₂O₂ 的解毒耦合起来，形成氧化的谷胱甘肽（oxidized glutathione, GSSG）^[32]。叶健等^[45]发现，SBP 可以通过抑制 miR-144-3p/SLC7A11 信号通路提高 GSH、GSSG 表达水平，减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。苏合香及其复方治疗 CHD 的作用机制见图 2。

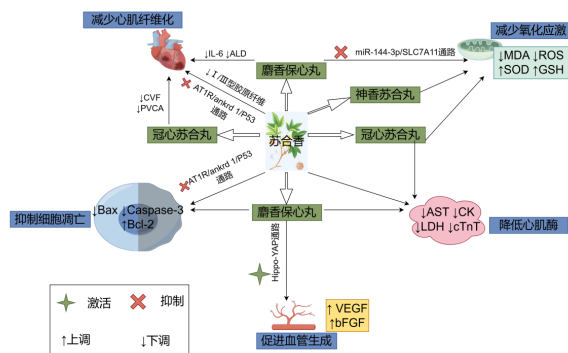


图2 苏合香及其复方治疗CHD的作用机制

Figure. 2 The mechanism of Styrax and its compounds in treating CHD

2.2 控制CHD相关危险因素

苏合香及复方制剂在心血管疾病研究中最多的当属 SBP，除了最常见的心肌梗死模型——冠脉结扎动物模型和缺氧复氧细胞模型，还有相关危险因素的模型，可能存在于心肌梗死的某一个阶段，如动脉粥样硬化、高血压病、糖尿病等模型。研究发现，SBP 可以通过调节脂质代谢、改善氧化应激、抑制炎症反应发挥抗动脉粥样硬化作用，同时可以抑制高血压和糖尿病大鼠的炎症反应，改善心脏和肾脏病变。SBP 在治疗动脉粥样硬化、高血压病和糖尿病的作用机制总结见表 1。

2.3 治疗心力衰竭

心力衰竭是一种心脏不能向全身输送足够的血液来满足能量代谢需求的临床综合征，多由于一些基础疾病如高血压病、糖尿病、CHD 后期进展而成^[67]。心肌梗死以及心脏超负荷将引发心脏结构和功能变化，包括心室肥大、心室扩张，心脏收缩舒张功能改变^[68]。在苏合香及其复方中，治疗心力衰竭的基础研究目前只有 SBP。研究发现，SBP 可以改善心衰大鼠的血流动力学，调节神经内分泌、交感神经系统和 RAAS 系统，降低心肌纤维化，抑制心室重构，从而改善心功能，表 2 总结了 SBP 治疗心力衰竭的作用机制。

表1 SBP治疗CHD前期相关疾病的作用机制
Table 1 Mechanism of SBP in Treating Pre-CHD

疾病	作用机制	模型	参考文献
动脉粥样硬化	调节脂质代谢: 降低TC、TG、LDL-C, 提高HDL-C	高脂、高糖和高盐饮食喂养成的	[60]
	改善氧化应激: 升高SOD、CAT和GSH水平和降低MDA、H ₂ O ₂ 和MPO水平	代谢综合征大鼠; 载脂蛋白E缺	[61]
	抑制炎症反应: 通过抑制JNK和NF- κ B炎症通路来降低血管壁中的炎症因子如IL-1 β 、IL-2和IL-6	陷且高脂饮食喂养的小鼠	[61-62]
高血压病	抑制炎症反应: 降低IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和TGF- β 水平, 减轻高血压大鼠的肾脏病变	自发性高血压大鼠; 高盐饮食喂养形成高血压大鼠	[63] [64]
	促进血管生成: 通过激活PI3K/Akt通路上调心肌组织的bFGF、VEGF及其VEGF-R2的表达。		
	减少心肌纤维化: 降低左室心肌组织胶原含量和AngII的浓度, 抑TGF- β 1的表达	注射链脲佐菌素形成的糖尿病大鼠; 高糖诱导的H9C2细胞	[65] [66]
糖尿病	抑制凋亡和氧化应激: 抑制p38MAPK和NF- κ B信号传导通路, 减少细胞凋亡数量、抑制ROS生成以及减少MMP丢失从而保护线粒体		

注: TC: 总胆固醇 (total cholesterol); TG: 甘油三酯 (triglyceride); LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol); HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol); MPO: 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase); JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-jun n-terminal kinase); TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor); Ang II: 血管紧张素II (angiotensin II); p38MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); MMP: 线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential)。

表2 SBP治疗心衰的作用机制
Table 2. Mechanism of SBP in treating heart failure

机制类型	作用机理	模型	参考文献
改善血流动力学	降低左心室舒张末内径及左心室收缩末内径、升高左心室射血分数、升高心输出量	心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠模型	[69-70]
调节神经内分泌、交感神经系统和RAAS系统	降低血浆内皮素1和肾上腺髓质素的水平, 抑制了神经内分泌激活; 上调心肌 β 1-AR、 α 1B-AR水平, 下调 α 1A-AR、 β 3-AR水平, 促进心脏的正性肌力作用和变力效应; 下调AT1R的表达, 上调AT2R的表达, 促进水盐排泄	心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠模型	[69, 71-72]
降低心肌纤维化	降低大鼠血清和心肌组织TGF- β 1、Smad3mRNA的表达, 上调Smad7mRNA的表达水平	腹主动脉缩窄术后的压力超负荷大鼠	[73]
抑制心肌重构	通过降低心肌MMP-9和TIMP-1mRNA的表达来降低左心室质量指数和心肌胶原容积分数, 改善心肌重构	心肌梗死后慢性心力衰竭家兔模型	[70]

注: α 1-AR 和 β -AR: α 1及 β 肾上腺素能受体 (α 1-adrenergic receptor, β -adrenergic receptor); TGF- β 1: 转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1); Smad: Smad家族蛋白的成员 (SMAD family member); MMP-9: 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9); TIMP-1: 组织金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1)。

2.4 系统生物学研究

王智聪等^[74]基于网络药理学发现, SBP有鹅去氧胆酸、人参皂苷Rb1、肉桂醛等20个治疗动脉粥样硬化的关键化合物, 可作用于AKT1、TNF、IL-6等靶点, 通过多条通路调控免疫调节、炎症和代谢等实现对动脉粥样硬化的协同治疗作用。Yu等^[75]通过定量蛋白质组学发现SBP可以通过作用于15种蛋白靶点来调节能量代谢来保护缺血的心脏。Wu等^[76]基于代谢组学全面分析急性心肌梗死大鼠心脏组织、血清、尿液和粪便中SBP的代谢变化, 证明了SBP通过调节氨基酸、脂质和能量代谢对心功能不全大鼠具有保护作用。基于网络药理学、蛋白质组学和代谢组学的研究发现, SBP的多个组分可以作用多个靶点, 调控多条通路来发挥对心血管疾病的协同治疗作用。

3 结语

心脑血管疾病是由多种危险因素引起的慢性进展性疾病, 高血压病、高脂血症、糖尿病等是这类疾病的基础阶段, 也是危险因素, 几乎所有的心脑血管疾病都可转化为心力衰竭, 因此基础研究也需考虑相关危险因素和终末期进展情况。本文综述了苏合香单药及其复方在治疗这一类疾病的实验性研究进展, 从现有的文献分析来看, 苏合香单药在IS方面的机制研究较多, 可能与其芳香开窍的功能有关。而苏合香相关复方在治疗CHD方面的研究较丰富, 其中又以SBP为主, SBP在治疗心脑血管疾病的研究全面而成熟, 除了单纯的冠脉结扎导致的心肌梗死模型, 还考虑到了临床上可能由于危险因素或者共病而存在的模型, 如高脂饮食形成的动脉

粥样硬化模型、高血压病、糖尿病模型，以及动脉粥样硬化和心肌梗死的双模型，还有 CHD 后期进展的心衰模型。在治疗脑血管疾病方面，苏合香及其复方的作用机制主要体现在改善凝血功能、促血管生成、保护 BBB，抑制炎症反应和细胞凋亡，减轻氧化应激损伤等；而在治疗心血管疾病方面，则主要体现在减少心肌纤维化、促进治疗性血管生成，抑制凋亡，减轻氧化应激损伤等。由此可见，这些药在治疗心脑血管疾病方面也有共同的作用机制，进一步说明了“脑心同治”的科学性。

现有的文献对苏合香及其复方的研究存在以下局限性：第一，单药及复方还有许多未知化学成分：苏合香及其复方通常包含多种成分和活性物质，其疗效和相互作用以及对疾病整体的治疗效果还需要进一步探索。第二，缺乏 IS 合并心血管疾病及其危险因素模型研究心脑血管疾病多见共存，但目前的研究多集中于单一的疾病，较少考虑与临床的关联。第三，量-效关系的不确定性：由于中药及其复方成分复杂，中药复方的剂量-效应关系难以准确量化，不利于其临床应用的推广。

因此未来进一步的研究方向可以包括：其一，深入挖掘苏合香及其复方对脑和心脏保护作用的化学成分。运用现代新兴技术如网络药理学、蛋白质组学和代谢组学等，全面解析和细化苏合香及其复方的有效成分及对应的靶点和通路。其二，构建“脑-心”疾病模型。苏合香及其复方对心脑血管病的治疗作用充分体现了中医“脑心同治”的原则，需通过进一步构建两种心脑血管疾病的模型来验证这类药物的作用。最后，精准医学应用到基础研究。根据不同模型轻重程度，量化给药方案，探索苏合香及其复方疗效的个体化给药方法。

参考文献

- 1 Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): 93–621. DOI: [10.1161/cir.0000000000001123](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123).
- 2 Hilken NA, Casolla B, Leung TW, et al. Stroke[J]. *Lancet*, 2024, 403(10446): 2820–2836. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)00642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00642-1).
- 3 施铭岗, 佟小光. 心脑血管疾病的“脑心同治”[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2024, 24(1): 17–21. [Shi MG, Tong XG. Synchronous surgical treatment for brain and heart of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2024, 24(1): 17–21.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6731.2024.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6731.2024.01.004).
- 4 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766–783. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003).
- 5 中国药典 2020 年版, 一部[S]. 2020: 172.
- 6 边晶, 张洪义. 苏合香丸古今应用初探[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(6): 875–878. [Bian J, Zhang HY. Study on ancient and modern application of Suhexiang pill[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 28(6): 875–878.] DOI: [10.16448/j.cjtem.2016.0310](https://doi.org/10.16448/j.cjtem.2016.0310).
- 7 王勇, 黄春. 苏合香丸联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(11): 3878–3881. [Wang Y, Huang C. Clinical effect of Suhexiang pill combined with conventional treatment on patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(11): 3878–3881.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.11.058](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.11.058).
- 8 尹桂红, 符会妮, 彭晓燕. 冠心苏合丸联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1149–1153. [Yin GH, Fu HN, Peng XY. Clinical study on Guanxin Suhe pills combined with ticagrelor in treatment of angina pectoris of coronary heart disease[J]. *Drugs & Clinic*, 2021, 36(6): 1149–1153.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.009](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.009).
- 9 何松, 王良玉, 闫庆凯, 等. 麝香保心丸配合重组人脑利钠肽治疗轻中度急性心肌梗死[J]. *世界中医药*, 2023, 18(2): 229–223. [He S, Wang LY, Yan QK, et al. Shexiang Baoxin pill combined with recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction[J]. *World Chinese Medicine*, 2023, 18(2): 229–223.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2023.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2023.02.013).
- 10 李敬, 孙红春, 豆书梅, 等. 神香苏合丸辅助治疗冠状动脉三支血管病变的临床观察[J]. *中国药房*, 2022, 33(6): 735–744. [Li J, Sun HC, Dou SM, et al. Clinical observation of Shenxiang suhe pill in the adjuvant treatment of triple vessel lesion of coronary artery[J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(6): 735–744.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.06.15](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.06.15).
- 11 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(3): 193–197. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001).
- 12 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(9): 1409–1435. DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2021.09.001](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2021.09.001).
- 13 Campbell BCV, Khatri P. Stroke[J]. *Lancet*, 2020, 396(1): 129–142. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X).
- 14 Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215–243. DOI: [10.1038/s41392-022-01064-1](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1).
- 15 孙作艳, 岳少乾, 唐巍巍, 等. 芳香开窍药对脑卒中保护作用的实验研究进展[J]. *天津中医药*, 2018, 35(1): 77–80. [Sun ZY, Yue SQ, Tang WW, et al. Protective effect of aromatic resuscitation drugs on stroke progress in experimental research[J].

- Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 35(1): 77–80.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2018.01.20](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2018.01.20).
- 16 周敏, 赵培, 朱金墙, 等. 苏合香对大鼠急性局灶性脑缺血损伤的作用初探[J]. 天津中医药, 2015, 32(8): 496–500. [Zhou M, Zhao P, Zhu JQ, et al. Effects of storax on acute focal cerebral ischemia injury in rats preliminary study on function[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 32(8): 496–500.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2015.08.14](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2015.08.14).
 - 17 Kanazawa M, Takahashi T, Ishikawa M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target?[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(5): 753–769. DOI: [10.1177/0271678X19834158](https://doi.org/10.1177/0271678X19834158).
 - 18 周敏, 范祥, 朱金墙, 等. 苏合香早期干预促进大鼠脑缺血后长期神经功能修复[J]. 天津中医药, 2017, 34(9): 621–625. [Zhou M, Fan X, Zhu JQ, et al. Early intervention of storax promotes long-term neurological function repair after cerebral ischemia in rats[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 34(9): 621–625.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2017.09.15](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2017.09.15).
 - 19 Fang J, Wang Z, Miao CY. Angiogenesis after ischemic stroke[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1305–1321. DOI: [10.1038/s41401-023-01061-2](https://doi.org/10.1038/s41401-023-01061-2).
 - 20 文静, 王建, 陈念, 等. 苏合香对永久性大脑中动脉栓塞大鼠模型的脑保护及其机制研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2305–2308. [Wen J, Wang J, Chen N, et al. Study of cerebral protection and mechanism of Storax against permanent focal cerebral ischemia injury in rats[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2017, 28(10): 2305–2308.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2017.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2017.10.001).
 - 21 Zhou M, Li D, Li L, et al. Post-stroke treatment of storax improves long-term outcomes of stroke in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 280: 114467. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114467](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114467).
 - 22 Amantea D, Micieli G, Tassorelli C, et al. Rational modulation of the innate immune system for neuroprotection in ischemic stroke[J]. Front Neurosci, 2015, 9: 00147. DOI: [10.3389/fnins.2015.00147](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00147).
 - 23 Li L, Yue S, Han R, et al. Storax protected primary cortical neurons from oxygen–glucose deprivation/reoxygenation injury via inhibiting the TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling pathway[J]. Brain Res, 2022, 1792: 148021. DOI: [10.1016/j.brainres.2022.148021](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148021).
 - 24 张金峰, 鲍莎莎, 张晨星, 等. 苏合香丸调节 cAMP–PKA 信号通路对急性期脑梗死大鼠神经炎症和神经元凋亡的影响[J]. 现代生物学进展, 2024, 24(12): 2237–2243. [Zhang JF, Bao SS, Zhang CX, et al. Effect of Suhexiang pill on regulation the cAMP–PKA signal pathway on neuroinflammation and neuron apoptosis in rats with acute cerebral infarction[J]. Prog Mod Biomed, 2024, 24(12): 2237–2243.] DOI: [10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.006](https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.006).
 - 25 邵帅, 陈彦霖, 地里热巴提·地力木拉提, 等. 麝香保心丸对小鼠缺血性脑卒中的保护作用及机制[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(3): 292–299. [Shao S, Chen YL, Dilirebati D, et al. Protective effect of Shexiang Baoxin pill on ischemic stroke in mice and its mechanism[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2021, 48(3): 292–299.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8467.2021.03.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8467.2021.03.002).
 - 26 Nahirney PC, Reeson P, Brown CE. Ultrastructural analysis of blood–brain barrier breakdown in the peri–infarct zone in young adult and aged mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(2): 1–13. DOI: [10.1177/0271678X15608396](https://doi.org/10.1177/0271678X15608396).
 - 27 Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood–brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. Am J Physiol, 2018, 315(3): 343–356. DOI: [10.1152/ajpcell.00095.2018](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00095.2018).
 - 28 Chow BW, Nunez V, Kaplan L, et al. Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling[J]. Nature, 2020, 579(7797): 106–145. DOI: [10.1038/s41586-020-2026-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2026-1).
 - 29 Zhou M, Li D, Shen Q, et al. Storax inhibits caveolae–mediated transcytosis at blood–brain barrier after ischemic stroke in rats[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 876235. DOI: [10.3389/fphar.2022.876235](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876235).
 - 30 Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 869–871. DOI: [10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9).
 - 31 陈明惠, 严苗艺, 陈颖, 等. 葛根异黄酮抗缺血性脑卒中作用机制的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2591–2595. [Chen MH, Yan MY, Chen Y, et al. Study on mechanism of action of puerararia isoflavone against ischemic stroke[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(21): 2591–2595.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.21.016](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.21.016).
 - 32 刘小菊, 雷新, 张润峰. 氧化应激反应在冠心病发病中的作用研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(5): 615–618. [Liu XJ, Lei X, Zhang RF. Research progress on the role of oxidative stress in the pathogenesis of coronary heart disease[J]. South China Journal of Cardiovascular Diseases, 2020, 26(5): 615–618.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9688.2020.05.28](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9688.2020.05.28).
 - 33 陈雨, 林高城, 白亮. 苏合香挥发油对脑缺血再灌注诱导神经细胞损伤的影响[J]. 中成药, 2020, 42(12): 3298–3302. [Chen Y, Lin GC, Bai L. Effect of Styrax volatile oil on nerve cell injury induced by cerebral ischemia–reperfusion[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2020, 42(12): 3298–3302.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2020.12.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2020.12.036).
 - 34 Mao R, Zong N, Hu Y, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke[J]. Neurosci Bull, 2022, 38(10): 1229–1247. DOI: [10.1007/s12264-022-00859-0](https://doi.org/10.1007/s12264-022-00859-0).
 - 35 Qin ZS, Zheng Y, Zhou XD, et al. Shexiang Baoxin pill, a proprietary multi–constituent Chinese medicine, prevents locomotor and cognitive impairment caused by brain ischemia and reperfusion injury in rats: a potential therapy for neuropsychiatric sequelae of stroke[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 665456. DOI: [10.3389/fphar.2021.665456](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.665456).
 - 36 Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795–820. DOI: [10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
 - 37 邵帅, 陈彦霖, 地里热巴提·地力木拉提, 等. 麝香保心丸对小鼠蛛网膜下腔出血的保护作用及机制[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(2): 6–12. [Shao S, Chen YL, Dilirebati D, et al. Protective effect of Shexiang Baoxin pill on subarachnoid

- hemorrhage in mice and its mechanism[J]. *Journal of Nanchang University (Medical Sciences)*, 2021, 61(2): 6–12.] DOI: [10.13764/j.cnki.ncdm.2021.02.002](https://doi.org/10.13764/j.cnki.ncdm.2021.02.002).
- 38 单萍, 姚汉云, 王莉, 等. 基于网络药理学和分子对接的苏合香丸治疗缺血性卒中的机制探究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1294–1311. [Shan P, Yao HY, Wang L, et al. Mechanism of Suhexiang pill in treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(7): 1294–1311.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.011](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.011).
- 39 刘辉, 王姣, 马岱朝, 等. 苏合香丸治疗蛛网膜下腔出血的网络药理学研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(7): 131–136, 223. [Liu H, Wang J, Ma DC, et al. Network pharmacology analysis of Suhexiang pills in treatment of subarachnoid hemorrhage[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 47(7): 131–136, 223.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2020.07.036](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2020.07.036).
- 40 Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic heart disease: an update[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(3): 195–207. DOI: [10.1053/j.semnucmed.2020.02.007](https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2020.02.007).
- 41 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 冠心病心脏康复基层指南 (2020 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(2): 150–165. DOI: [10.3760/ema.j.cn114798-20201124-01187](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn114798-20201124-01187).
- 42 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南 (实践版·2020)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 274–280. DOI: [10.3760/ema.j.cn114798-20210120-00080](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn114798-20210120-00080).
- 43 陈念, 王建, 樊亚梅, 等. 苏合香对大鼠心肌缺血的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(3): 533–538. [Chen N, Wang J, Fan YM, et al. Effects of Styrax on myocardial ischemia in rats[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2019, 41(3): 533–538.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.010).
- 44 蔡智慧, 郑亚萍. 冠心苏合丸对乳鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2013, 30(5): 722–728, 775. [Cai ZH, Zheng YP. Effect of Guanxin Suhe pills on neonatal rat cardiomyocytes with ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 30(5): 722–728, 775.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtem.2013.05.035](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtem.2013.05.035).
- 45 叶健, 汪谓, 席鑫, 等. 麝香保心丸通过调控 miR-144-3p/SLC7A11 减轻心肌缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(13): 2396–2399. [Ye J, Wang X, Xi X, et al. Experimental study of Shexiang Baoxin pill on alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating miR-144-3p/SLC7A11[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2023, 21(13): 2396–2399.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2023.13.010](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2023.13.010).
- 46 Liu T, Song D, Dong J, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 238. DOI: [10.3389/fphys.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238).
- 47 AlQudah M, Hale TM, Czubyrt MP. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2020, 91–92: 92–108. DOI: [10.1016/j.matbio.2020.04.005](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005).
- 48 Yan W, Abu-El-Rub E, Saravanan S, et al. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem cells as potential immunomodulators[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(2): H213–H225. DOI: [10.1152/ajpheart.00065.2019](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00065.2019).
- 49 Xu Z, Lu D, Yuan J, et al. Storax attenuates cardiac fibrosis following acute myocardial infarction in rats via suppression of AT1R-Ankrd1-P53 signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 1–23. DOI: [10.3390/ijms232113161](https://doi.org/10.3390/ijms232113161).
- 50 刘永存, 张旭升, 黄战军, 等. 麝香保心丸对大鼠醛固酮诱导的心肌纤维化的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(23): 4060–4062. [Liu YC, Zhang XS, Huang ZJ, et al. Effect of Shexiang Baoxin pill on aldosterone-induced myocardium in rats effect of fibrosis[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2021, 19(23): 4060–4062.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2021.23.009](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2021.23.009).
- 51 郑亚萍, 董立珉. 冠心苏合丸对大鼠心肌梗死后心肌纤维化的预防作用 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2014, 12(14): 161–162. [Zheng YP, Dong LM. Preventive effect of Guanxin Suhe pill on myocardial fibrosis on rats post myocardial infarction[J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2014, 12(14): 161–162.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2779.2014.14.100](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2779.2014.14.100).
- 52 Kim H, Park SJ, Park JH, et al. Enhancement strategy for effective vascular regeneration following myocardial infarction through a dual stem cell approach[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(8): 1165–1178. DOI: [10.1038/s12276-022-00827-8](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00827-8).
- 53 李芃琪, 信琪琪, 袁蓉, 等. 麝香保心丸调控冠心病血管新生的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 242–253. [Li PQ, Xin QQ, Yuan R, et al. Shexiang Baoxin pills in regulation of angiogenesis in coronary heart disease: a review[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022, 28(14): 242–253.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20220809](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20220809).
- 54 黄斐斐, 刘阳, 陈洁, 等. 麝香保心丸通过上调 20-HETE 调控内皮祖细胞促进心肌梗死大鼠血管新生 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2016, 21(1): 4–6, 24. [Huang FF, Liu Y, Chen J, et al. Shexiang Baoxin pill promotes angiogenesis after myocardial infarction via 20-HETE regulated-endothelial progenitor cells mobilization in rats[J]. *Lingnan Journal of Emergency Medicine*, 2016, 21(1): 4–6, 24.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-301X.2016.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-301X.2016.01.002).
- 55 吴帮卫, 李剑, 金波, 等. 麝香保心丸促血管新生的机制 [J]. *中成药*, 2018, 40(6): 1384–1388. [Wu BW, Li J, Jin B, et al. Mechanism of Shexiang Baoxin pills in promoting angiogenesis[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2018, 40(6): 1384–1388.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2017.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2017.10.001).
- 56 王宇, 苟定芬. 苏合香抗心肌缺血模型大鼠的疗效及剂量关系 [J]. *中医学报*, 2019, 34(257): 2157–2163. [Wang Y, Gou DF. Relationship between dose and effects of Suhexiang against myocardial ischemia of model rats[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2019, 34(257): 2157–2163.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2019.10.500](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2019.10.500).
- 57 Xu Z, Lu D, Yuan J, et al. Storax, A promising botanical medicine for treating cardio-cerebrovascular diseases: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 785598. DOI: [10.3389/fphar.2021.785598](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785598).

- 58 魏娜, 李思源, 高苑, 等. 麝香保心丸对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及凋亡的影响[J]. 天津医药, 2023, 51(5): 460–463. [Wei N, Li SY, Gao Y, et al. Protective effect of Shexiang Baoxin pill on hypoxia-reoxygenation cardiomyocytes and its effect on apoptosis[J]. Tianjin Medical Journal, 2023, 51(5): 460–463.] DOI: [10.11958/20221264](https://doi.org/10.11958/20221264).
- 59 朱晓宇, 刘洪翠, 俞航萍, 等. 神香苏合丸防治心血管疾病的实验研究[J]. 浙江理工大学学报(自然科学版), 2016, 35(4): 630–635. [Zhu XY, Liu HC, Yu HP, et al. Experimental study on prevention and treatment of cardiovascular diseases with Shenxiang Suhe pill[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University (Natural Sciences), 2016, 35(4): 630–635.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-3851.2016.07026](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-3851.2016.07026).
- 60 Wei D, Zheng N, Zheng L, et al. Shexiang Baoxin pill corrects metabolic disorders in a rat model of metabolic syndrome by targeting mitochondria[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 00137. DOI: [10.3389/fphar.2018.00137](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00137).
- 61 Lu L, Qin Y, Zhang X, et al. Shexiang Baoxin pill alleviates the atherosclerotic lesions in mice via improving inflammation response and inhibiting lipid accumulation in the arterial wall[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 6710759. DOI: [10.1155/2019/6710759](https://doi.org/10.1155/2019/6710759).
- 62 陶彦谷, 李进营, 韦燕妮, 等. 麝香保心丸防治动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 508–511. [Tao YG, Li JY, Wei YN, et al. Experimental study of Shexiang Baoxin pill in preventing and treating atherosclerosis[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2015, 26(4): 508–511.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-9783.2015.04.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-9783.2015.04.020).
- 63 Zhao JH, Zhang L, Liu Y, et al. Effect of Shexiang Baoxin pill in alleviating early hypertensive renal injury in rats[J]. Chin J Integr Med, 2019, 27(1): 47–53. DOI: [10.1007/s11655-019-3162-z](https://doi.org/10.1007/s11655-019-3162-z).
- 64 华蓉, 张青海, 唐毅, 等. 香保心丸对自发性高血压大鼠心脏血管新生的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(8): 1180–1183. [Hua R, Zhang QH, Tang Y, et al. Effect of Shexiang Baoxin pill on cardiac angiogenesis in spontaneously hypertensive rats[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2024, 40(8): 1180–1183.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.08.019](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.08.019).
- 65 刘小燕, 王远征, 韩玉. 麝香保心丸对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 28–31. [Liu XY, Wang YZ, Han Y. Effect of Shexiangbaoxinwan pill on myocardial fibrosis of diabetic rats[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2012, 28(1): 28–31.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2012.01.013](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2012.01.013).
- 66 杨翼鹰, 陈伟燕, 孙秀亭, 等. 麝香保心丸通过抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号传导通路表达对抗高糖诱导的心肌细胞损伤[J]. 中国临床解剖学杂志, 2016, 34(5): 517–527. [Yang JY, Chen WY, Sun XT, et al. Shexiang Baoxin pill protects cardiomyocytes against high glucose-induced injury by inhibiting the p38 MAPK and NF- κ B pathway[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2016, 34(5): 517–527.] DOI: [10.13418/j.issn.1001-165x.2016.05.009](https://doi.org/10.13418/j.issn.1001-165x.2016.05.009).
- 67 Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure[J]. JAMA, 2020, 324(10): 1015. DOI: [10.1001/jama.2020.13310](https://doi.org/10.1001/jama.2020.13310).
- 68 Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2021, 11(1): 263–276. DOI: [10.21037/cdt-20-302](https://doi.org/10.21037/cdt-20-302).
- 69 曹芳芳, 李艳芳, 张玲姬, 等. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠内皮素 1 和肾上腺髓质素水平的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 21(5): 448–451. [Cao FF, Li YF, Zhang LJ, et al. Effect of Shexiang Baoxin pill therapy on plasma levels of endothelin-1 and adrenomedullin in rats with heart failure[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2010, 21(5): 448–451.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2011.20.070](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2011.20.070).
- 70 黄婧娟, 洪小苏, 徐卫亭, 等. 麝香保心丸对心梗后心衰兔心肌细胞外间质重构及 MMP-9/TIMP-1mRNA 表达的影响[J]. 中成药, 2011, 33(7): 1116–1121. [Huang JJ, Hong XS, Xu WT, et al. Effects of heart-protecting musk pill on myocardial interstitium reconstruction and the expression of MMP-9/TIMP-1mRNA in rabbits with heart failure after myocardial infarction[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(7): 1116–1121.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2011.07.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2011.07.007).
- 71 曹芳芳, 李艳芳, 刘飞, 等. 麝香保心丸对心肌梗死后心力衰竭大鼠心脏 α 1 及 β 肾上腺素能受体表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(6): 777–783. [Cao FF, Li YF, Liu F, et al. Effects of Shexiangbaoxinwan pills therapy on the expression of Cardiac α 1 and β Adrenergic receptors in rats with heart failure induced by myocardial infarction[J]. Journal of Capital Medical University, 2010, 31(6): 777–783.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7795.2010.06.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7795.2010.06.018).
- 72 刘飞, 李艳芳, 曹芳芳, 等. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠肾脏血管紧张素 II 受体各亚型表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(1): 99–102. [Liu F, Li YF, Cao FF, et al. Effect of Shexiangbaoxin pills on expression of renal angiotensin II receptor subtypes in rats with heart failure[J]. Journal of Capital Medical University, 2012, 33(1): 99–102.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7795.2012.01.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7795.2012.01.020).
- 73 许明旭, 张志. 麝香保心丸对压力超负荷大鼠心肌纤维化的影响及机制[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 128–132. [Xu MX, Zhang Z. The effects and mechanisms of Shexiangbaoxinwan on myocardial fibrosis in rats with pressure overload[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2016, 32(3): 128–132.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2016.03.034](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2016.03.034).
- 74 王智聪, 谢彬, 袁星, 等. 基于网络药理学探讨麝香保心丸治疗动脉粥样硬化作用机制[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(5): 296–301. [Wang ZC, Xie B, Yuan X, et al. Mechanism of Shexiang Baoxin pill in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology[J]. Journal of Pharmaceutical Practice and Service, 2023, 41(5): 296–301.] DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202112001](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202112001).
- 75 Yu F, Yu Y, Tian S, et al. Quantitative proteomics reveals Shexiang Baoxin pill exerts cardioprotective effects by preserving energy metabolism in a rat model of myocardial infarction[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113460. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113460](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113460).
- 76 Wu G, Chen L, Gu Y, et al. Exploring the mechanism underlying the cardioprotective effect of Shexiang Baoxin pill on acute myocardial infarction rats by comprehensive metabolomics[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 113001. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113001](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113001).

收稿日期: 2024 年 09 月 19 日 修回日期: 2025 年 01 月 01 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮