

· 综 述 ·

中药栀子有效成分栀子苷的心血管系统药理作用研究

李晓雅¹ 吴 敏² 王松子³ 刘龙涛³

中药栀子为茜草科植物栀子 (*Gardenia jasminoides* Ellis) 的干燥成熟果实。栀子性味苦,寒,归心、肺、三焦经。具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒之效,外用可消肿止痛。用于热病心烦,湿热黄疸,淋证涩痛,血热吐衄,目赤肿痛,火毒疮疡,扭挫伤痛等。多本古代医学专著提到中药栀子在心血管系统方面的突出作用,《神农本草经》云:“栀子主五内邪气,胃中热气,面赤,酒疱鼓鼻,白癞,赤癞,疮疡。”《医学启源》^[1]记载:“栀子疗心经客热,除烦躁,去上焦虚热,治风。”金元四大家之朱震亨^[2]有言:“栀子泻三焦火,清胃脘血,治热厥心痛,解热郁,行结气。”现代研究表明,栀子苷 (Geniposide) 是栀子属植物代表性的环烯醚萜类化合物^[3]。中国药典规定栀子药材含栀子苷 ($C_{17}H_{24}O_{10}$) 不少于 1.8%^[4]。现代研究发现京尼平 (Genipin) 是栀子苷的主要代谢产物和糖苷配基。以往研究表明,栀子苷通过肠道微生物酶转化为京尼平,表明栀子苷在循环血液中的主要形式可能是京尼平^[5]。近年来国内外学者对其药理作用及临床应用均进行了大量实验研究。本文对栀子苷及其代谢产物京尼平在心血管系统方面的药理作用研究进行综述。

1 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是由脂质代谢失衡和动脉壁中含有胆固醇的巨噬细胞积聚驱动的适应不良免疫反应引起的一种慢性炎症性疾病^[6]。现代研究发现 AS 的发生有多种机制,包括内皮细胞损伤、脂质假说、炎症假说等,其中血管炎症过程已被认为是 AS 发展的重要危险因素^[7]。近年来研究表明,栀子苷及其糖苷配基京尼平具有明显的抗炎、降脂

及保护血管内皮细胞的作用^[8,9]。

1.1 抗炎 栀子苷的抗炎作用主要表现在:(1) 抑制炎症细胞因子或趋化因子释放,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-1 β 等;(2) 影响细胞信号通路,如 Toll 样受体/核转录因子- κ B (Toll like receptor/nuclear factor kappa-B, TLR / NF- κ B) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK) 信号通路等;(3) 影响调节免疫系统。近年来的栀子苷及其代谢产物京尼平在心血管系统方面的抗炎机制研究如下。

Liu HT 等^[10]研究表明,栀子苷能抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HU-VECs) 中 IL-6、IL-8 的产生,其机制为栀子苷阻断了 p38 MAPK 和 ERK1/2 信号通路。Hwa JS 等^[11]研究表明,京尼平上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ), 可选择性抑制 TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达,其中起关键作用的为 Akt/PKC 的调节。Jeon WK 等^[12]研究发现,京尼平通过 PI3K-JNK1/2- Nuclear factor transcription factor-2 (PI3K-JNK1/2-Nrf2) 信号通路上调血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase - 1, HO-1, 一种有效的抗炎酶), 增强 RAW264.7 巨噬细胞 (mouse leukemia cells of monocyte macrophage) 的抗炎能力。Li CC 等^[13]研究发现,京尼平在 LPS 诱导的急性全身炎症模型中表现出明显的抗炎作用,这种抗炎作用是京尼平通过下调趋化因子配体、趋化因子受体和干扰素诱导的蛋白质产生来实现的。Fu YH 等^[14]研究表明,栀子苷通过下调 LPS 上调的 TLR4 的表达来发挥抗炎作用。黄丽华等^[15]发现,栀子苷可下调 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的表达,抑制 TLR4 的表达以及 NF- κ B 的活性,说明栀子苷的抗炎作用和抑制巨噬细胞 TLR4/NF-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81573821, No. 81973689); 北京市自然科学基金资助项目 (No. 7202176)

作者单位: 1. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029); 2. 中国中医科学院广安门医院综合科 (北京 100053); 3. 中国中医科学院西苑医院, 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 刘龙涛, Tel: 010-62835091, E-mail: liulongtao1976@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200807. 036

κB 通路中的 NF- κB 活性有关。Jiang FR 等^[16]研究京尼平对血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的作用,结果表明京尼平通过增加 HO-1 的表达活性,抑制 VSMC 的增殖和迁移。Shi QH 等^[17]研究表明,栀子苷的抗炎作用主要是通过抑制 NF- κB 、MAPK 和激活蛋白 1(activator protein-1, AP-1)信号通路,降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达,从而抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6、NO 和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的释放。Liu LH 等^[18]发现,栀子苷具有显著的免疫调节作用,可通过减少树突状细胞(dendritic cells, DC)数量抑制 AS 病变的形成,且还可抑制骨髓中 DC 的成熟与浸润。Wang H 等^[19]研究发现,栀子苷能激活 T 细胞(Treg cells),促进 T 细胞增殖,并降低细胞前炎症因子的释放,对免疫应答具有积极作用。纪雯婷等^[20]比较栀子苷标准品、栀子苷水提液与栀子苷敲除液对 LPS 刺激巨噬细胞产生炎症反应的作用,结果表明 3 种药品均对 TNF- α 与 IL-6 的分泌皆有抑制作用。

1.2 降脂 刘丽华^[21]研究发现,栀子苷、黄芩苷及联合干预均可以显著降低高脂喂养的载脂蛋白 E 敲除(Apolipoprotein E^{-/-}, ApoE^{-/-})AS 小鼠血管中 CD11C 蛋白、mRNA 的表达以及 CD11C 阳性 DC 向斑块部位的浸润,从而减轻血管以及斑块中免疫炎症反应的程度。Liao PP 等^[22]研究发现,栀子苷可明显降低血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),使 foxp3 的表达上调,从而影响 T 细胞的数量和功能,还可通过脂质调节与免疫调节抑制 AS 病变的进展。Wang B 等^[23]发现,栀子苷可通过增强 Wnt1 和抑制 DKK1 表达抑制 AS 病变发展。Gao Y 等^[24]研究发现,栀子苷酸在 AS 兔模型中具有保护血管内皮和逆转斑块形成的作用。Cheng SB 等^[25]研究发现,栀子苷降低了 AS 小鼠模型的脂质水平和斑块大小,并减轻了炎症反应,其抗炎机制与 miR-101/MKP-1/p38 信号通路有关。

1.3 抗内皮损伤 炎症刺激血管内皮细胞时,内皮细胞会通过细胞胞吐释放大量前炎症因子与前凝血因子(细胞胞吐是指细胞内质网释放的运输小泡通过与细胞质膜的融合将内容物释放到细胞外基质的过程),诱导大量的白细胞、血小板聚集到血管内皮表面。血管内皮细胞胞吐产生 VCAM-1、P 选择素、E 选择素等在血管内皮细胞功能异常和损伤发生过程中是

最早产生的阶段,其与粥样硬化斑块的形成、血栓的产生及血管的炎症反应过程密切相关^[26, 27]。王广发等^[28]研究发现,京尼平抑制胞吐的作用是通过活化 PI3K-Akt-eNOS 信号通路、增加 NO 的产生、促进 N-乙基马来酰亚胺敏感的融合蛋白(N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein, NSF)巯基亚硝基化来实现的;同时京尼平也能抑制 NF- κB 信号通路从而抑制黏附分子的表达。丁嵩涛等^[29]的研究表明,栀子苷具有突出的抗氧化能力及内皮细胞保护作用,可改善血管内皮细胞的氧化损伤状况,其机制是栀子苷可改善内皮细胞内一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,提高 NO 含量,使细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平降低。李青岭等^[30]的实验研究发现,栀子苷在不同浓度(12.5、25.0、50.0 mg/L)下均可以明显改善 DNA 氧化损伤,使 Bax 蛋白表达下调,不断恢复 Bcl-2/Bax 的表达比例,恢复线粒体膜电位的改变,使 caspase-3 蛋白酶活性降低,使细胞内 Mn-SOD 和 GPx 的表达上调,减少细胞凋亡率,但对 Bcl-2 的表达无明显影响。Wang GF 等^[31]研究发现,栀子苷(10~20 $\mu\text{mol/L}$)可剂量依赖地抑制高糖(33 mmol/L)诱导的 HUVEC 与单核细胞的黏附,栀子苷(5~40 $\mu\text{mol/L}$)可抑制高葡萄糖诱导的 E-选择蛋白和 VCAM-1 的表达,并且栀子苷可以降低 ROS 的产生,抑制 HUVECs 胞质中 NF- κB 抑制剂(inhibitor of NF- κB , I κB)的降解以及 NF- κB 从细胞质向细胞核的转运。

2 抑制心肌缺血再灌注损伤

栀子苷可通过抑制氧化应激反应,激活 NRF2/HO-1、PI3K/AKT 等信号通路来减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注的病理损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MI/R)。Wang J 等^[32]研究发现,栀子苷可同时降低心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、血糖、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、ROS、细胞凋亡和心肌 IR,明显改善糖尿病大鼠的一般状况和心功能。此外,栀子苷预处理还可显著增加大鼠体重,提高 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)和 GPx 的活性,上调 NRF-2 及 HO-1 的表达。Jiang YQ 等^[33]发现,栀子苷通过逆转线粒体功能障碍来抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡的作用可能与胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)和 PI3K/AKT 信号通路的激活有关。

马金安等^[34]研究发现, 栀子苷可使 PI3K/AKT 信号通路激活, 抑制氧化应激反应水平, 从而可抗细胞凋亡。蔡智慧等^[35]研究发现, 栀子苷可抑制氧化应激反应, 使 P53 蛋白水平降低, 降低细胞凋亡率, 还可上调 Bcl-2/Bax 比率。说明栀子苷对大鼠心肌 IR 具有保护作用。

3 保护心肌细胞

Su Q 等^[36]研究发现, 栀子苷可保护 H9c2 细胞免受 LPS 诱导的细胞凋亡。栀子苷相关调节可能与其对 miR-145 和 MEK/ERK 信号传导途径的调节有关。Sheng CJ 等^[37]实验结果表明, 用栀子苷处理 H9c2 细胞可减少缺氧诱导的细胞损伤, 下调 hnRNPL 相关的免疫调节基因(hnRNPL-related immunoregulatory lncRNA, THRIL), 上调 PI3K/AKT, 蛋白质酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, JAK1)和信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化; 此外, 栀子苷可减少心肌梗死面积和左心室舒张末期直径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD), 增加了左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室分数缩短(left ventricular fractional shortening, LVFS)。马振国等^[38]研究表明, 栀子苷通过激活 Kelch 样表氯醇相关蛋白-1/核因子 E2 相关因子 2(kelch-like epichlorohydrin related protein-1/nuclear factor E2 related factor 2, KEAP1/Nrf2) 通路, 提高抗氧化酶的表达, 减少细胞内 ROS 的形成, 从而减轻 H9c2 细胞的氧化应激损伤。Ma ZG 等^[39]在 C57/B6 小鼠中收缩横向主动脉, 然后口服栀子苷 7 周, 使用形态学变化、超声心动图参数、组织学分析和肥大标志物来评估心肌肥大, 结果表明栀子苷可通过激活 GLP-1/AMPK α 途径来治疗心脏压力超负荷引起的心肌肥大。为了证明栀子苷是否减弱肥胖相关的心脏功能障碍, Ma ZG 等^[40]给成年小鼠喂食高脂饮食(high fat diet, HFD) 24 周以诱导肥胖, 最后 3 周用栀子苷处理 21 天, 评估形态学变化、心脏功能和重塑, 结果表明栀子苷在减弱 HFD 诱导的心肌炎症和心肌细胞凋亡反面作用突出, 其机制为栀子苷通过 AMPK α 和静默信息调节器 1(silent information regulator 1, Sirt1) 依赖性机制逆转分子病理学和心脏功能障碍。蔡智慧等^[41]研究发现, 栀子苷可下调 TLR4/NF- κ B 通路来抑制缺氧/复氧心肌细胞前炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 释放。另有研究也发现, 栀子苷可显著减低心肌细胞 CK、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH) 的漏出量以及

MDA 含量, 使 SOD 活力以及心肌细胞的存活率得到提高, 从而使心肌细胞的凋亡减少^[42]。

4 降血压

Yu DW 等^[43]在人肾小球系膜细胞(human glomerular mesangial cells, HMCs) 实验中, 通过实时 PCR 和 Western Blot 检测京尼平对血管紧张素 II(Ang II) 诱导的 MAPK 途径活化及 TLR2、TLR4 和 MyD88 上调的作用, 并在 MyD88 siRNA 转染的 HMC 中进一步验证, 实验结果显示京尼平不仅在治疗 8 周后显著降低自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR) 的血压, 而且有效地改善了肾功能。这项研究证实京尼平具有抗高血压作用, 并可通过血管紧张素 II-TLR / MyD88 / MAPK 途径改善高血压引起的肾损伤。Chen SC 等^[44]研究栀子的抗高血压作用, 研究采用 L-NG-硝基精氨酸(L-NG-nitroarginine, LNNA) 诱导的高血压动物模型, 结果证实栀子具有抗高血压作用, 其作用可能与活性成分栀子苷有关。冯卫生等^[45]研究证实, 水栀子的降压作用是通过调节原发性高血压大鼠体内的代谢紊乱来实现的, 其中的代谢通路包括肾上腺素(β -肾上腺素受体激动剂/拮抗剂) 代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、精氨酸与脯氨酸代谢等。

5 抗心肌纤维化

Li N 等^[46]用异丙肾上腺素(Isoproterenol, ISO) 诱导雄性 C57BL/6 小鼠心脏纤维化, 给予栀子苷和 EX-527 两周, 检测栀子苷对心脏纤维化的影响, 研究发现栀子苷通过抑制氧化应激反应、抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress) 以及抑制 P-Samd3 通路, 但不依赖于 SIRT1 激活等。

6 抗血栓作用

Suzuki Y 等^[47]研究表明, 栀子苷及其苷元可以抗血小板聚集并且抑制血栓的形成。Wang GF 等^[48]研究发现, 京尼平可抑制 HUVECs 的胞吐产生血管性血友病因子(von willebrand factor, VWF)、VCAM-1 等, 抑制血小板的黏附与聚集。张海燕^[49]研究发现, 栀子苷能减少血栓干湿度, 降低全血黏度和血栓素的含量, 提高前列腺素 F1 α 含量, 抑制大鼠颈动脉血栓形成、内皮素释放及血小板聚集。

7 栀子苷的毒性研究

卫璐戈等^[50]通过动物与细胞实验, 将栀子蓝、京尼平、栀子苷体内外肝毒性进行比较, 结果证实京尼平具有体内外肝毒性, 并推测京尼平可能是栀子苷在体内的毒性物质基础。冯筱懿等^[51]研究发现, 用较高剂量水平的栀子苷(300 mg/kg) 经口给药 3 天可导致大

鼠肾脏产生病理损伤,且此剂量给药后血液尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Crea)无发生明显改变,若除监控肾脏功能常规指标外,增加尿液人肾损伤分子 1(human kidney injury molecule-1, KIM-1)检测项目,会优化肾脏毒性的检测。程生辉等^[52]研究发现,栀子苷(1.2 g/kg)对正常大鼠存在急性肝、肾毒性,且存在一定的时—毒关系。程生辉等^[53]发现,栀子苷干预正常大鼠及黄疸模型大鼠均可表现出较为明显的肾毒性以及显著的量—毒关系,且栀子苷干预导致黄疸模型大鼠肾功能异常的剂量明显低于正常大鼠。上述研究表明,虽然栀子苷具有多重心血管药理作用,但其有关肝肾毒性值得重视^[54,55]。

8 结语

综上所述,目前对栀子苷的药理作用研究已经证实栀子苷在心血管系统的诸多作用,如抗 AS、抑制心肌缺血再灌注损伤、保护心肌细胞、降血压、抗心肌纤维化等,但对栀子苷的研究有待进一步深入,如:(1)栀子苷的降压作用是基于栀子或水栀子的降压作用进行的推测,栀子苷的降血压作用尚有待进一步研究;(2)栀子苷药理作用多与降低氧化应激反应有关,可调节多种信号传导途径,栀子苷对心肌 IR 后的其他信号通路是否产生影响,亦需进一步研究;(3)栀子苷在治疗心肌炎、抑制心肌肥大等方面的作用,还待深入研究;(4)目前对栀子苷的研究大多集中于细胞及动物实验,临床研究较少,应加大临床研究;(5)栀子苷心血管药理作用显著,但发现其有肝肾毒性,其安全剂量以及时—毒关系、量—毒关系等应进一步研究。相信随着对栀子有效成分的研究不断深入,栀子苷以及京尼平将在心血管相关疾病的治疗中发挥应有的作用。

参 考 文 献

- [1] 金·张元素著,任廷革整理. 医学启源[M]. 北京:人民军医出版社, 2009: 165.
- [2] 元·朱丹溪著. 朱丹溪医学全书[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2014: 15.
- [3] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2019, 50 (2): 281–289.
- [4] 国家药典委员会编. 中国药典一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 248.
- [5] Koo HJ, Lim KH, Jung HJ, et al. Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 103 (3): 496–500.
- [6] Chen LY, Leening MJ, Norby FL, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5 (5): e002907.
- [7] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5 (1): 56.
- [8] 袁源见, 王小青, 陈超, 等. 栀子苷的药理作用研究新进展[J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38 (6): 20–23.
- [9] Li N, Li L, Wu HM, et al. Antioxidative property and molecular mechanisms underlying geniposide-mediated therapeutic effects in diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7480512.
- [10] Liu HT, He JL, Li WM, et al. Geniposide inhibits interleukin-6 and interleukin-8 production in lipopolysaccharide-induced human umbilical vein endothelial cells by blocking p38 and ERK1/2 signaling pathways[J]. Inflamm Res, 2010, 59 (6): 451–461.
- [11] Hwa JS, Mun L, Kim HJ, et al. Genipin selectively inhibits tnfr-alpha-activated vcam-1 but not icam-1 expression by upregulation of ppar-gamma in human endothelial cells[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2011, 15 (3): 157–162.
- [12] Jeon WK, Hong HY, Kim BC. Genipin up-regulates heme oxygenase-1 via PI3-kinase-JNK1/2-Nrf2 signaling pathway to enhance the anti-inflammatory capacity in RAW264. 7 macrophages[J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 512 (2): 119–125.
- [13] Li CC, Hsiang CY, Lo HY, et al. Genipin inhibits lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice as evidenced by nuclear factor-kappaB bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50 (9): 2978–2986.
- [14] Fu YH, Liu B, Liu JH, et al. Geniposide, from Gardenia jasminoides Ellis, inhibits the inflammatory response in the primary mouse macrophages and mouse models[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14 (4): 792–798.
- [15] 黄丽华, 王纯洁, 纳仁高娃, 等. 栀子苷对 LPS 诱导的 RAW264. 7 巨噬细胞 TLR4-NF-κB 通路的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29 (10): 1012–1014, 1019.
- [16] Jiang FR, Jiang RL, Zhu XJ, et al. Genipin inhibits TNF-alpha-induced vascular smooth muscle cell

- proliferation and migration via induction of HO-1 [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e74826.
- [17] Shi QH, Cao JJ, Fang L, et al. Geniposide suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE2 and inflammatory cytokine by downregulating NF-kappaB, MAPK and AP-1 signaling pathways in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20 (2): 298-230.
- [18] Liu LH, Liao PP, Wang B, et al. Oral administration of baicalin and geniposide induces regression of atherosclerosis via inhibiting dendritic cells in ApoE-knockout mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20 (1): 197-204.
- [19] Wang H, Zhou YC, Xue JG, et al. Immune mechanisms of the active ingredients of Chinese medicinal herbs for chronic prostatitis [J]. *Natl J Androl*, 2016, 22 (1): 63-66.
- [20] 纪雯婷, 尹湘君, 刘姝伶, 等. 栀子苷干预 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应递质的研究 [J]. *世界中医药*, 2018, 13 (10): 2585-2589.
- [21] 刘丽华. 黄芩苷、栀子苷干预高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型对动脉粥样硬化斑块的影响及相关机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [22] Liao PP, Liu LH, Wang B, et al. Baicalin and geniposide attenuate atherosclerosis involving lipids regulation and immunoregulation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 488-495.
- [23] Wang B, Liao PP, Liu LH, et al. Baicalin and geniposide inhibit the development of atherosclerosis by increasing Wnt1 and inhibiting dickkopf-related protein-1 expression [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13 (10): 846-854.
- [24] Gao Y, Chen ZY, Liang X, et al. Anti-atherosclerotic effect of geniposidic acid in a rabbit model and related cellular mechanisms [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53 (2): 280-285.
- [25] Cheng SB, Zhou FH, Xu YL, et al. Geniposide regulates the miR-101/MKP-1/p38 pathway and alleviates atherosclerosis inflammatory injury in ApoE^{-/-} mice [J]. *Immunobiology*, 2019, 224 (2): 296-306.
- [26] Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16 (1): 94-112.
- [27] Libby P, Sukhova G, Lee RT, et al. Molecular biology of atherosclerosis [J]. *Int J Cardio*, 1997, 62 Suppl 2: S23-S29.
- [28] 王广发. 京尼平对人脐静脉内皮细胞增殖的抑制作用与其分子机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [29] 丁嵩涛, 刘洪涛, 李文明, 等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(6): 725-729.
- [30] 李青岭, 于超, 李春莉, 等. 栀子苷抗 H₂O₂ 诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26 (10): 1367-1371.
- [31] Wang GF, Wu SY, Xu W, et al. Geniposide inhibits high glucose-induced cell adhesion through the NF-kappaB signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31 (8): 953-962.
- [32] Wang J, De-Qiong X, Hong DQ, et al. Attenuation of myocardial ischemia reperfusion injury by Geniposide preconditioning in diabetic rats [J]. *Curr Res Transl Med*, 2019, 67 (2): 35-40.
- [33] Jiang YQ, Chang GL, Wang Y, et al. Geniposide prevents hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in h9c2 cells: improvement of mitochondrial dysfunction and activation of GLP-1R and the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39 (1): 407-421.
- [34] 马金安, 刘晓明, 邓晋锋, 等. 栀子苷预处理对大鼠心肌缺血再灌注后 PI3K/Akt 信号通路的研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17 (20): 2152-2155.
- [35] 蔡智慧, 任丽平. 栀子苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31 (12): 1619-1622.
- [36] Su Q, Yao JJ, Sheng CJ. Geniposide attenuates Ips-induced injury via up-regulation of miR-145 in H9c2 Cells [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (4): 1229-1237.
- [37] Sheng CJ, Hu F, Wu LH. Geniposide alleviates hypoxia-induced injury by down-regulation of lncRNA THRIL in rat cardiomyocytes derived H9c2 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 28-38.
- [38] 马振国, 袁雨培, 张鑫, 等. 栀子苷对氧化应激所致 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16 (12): 1189-1192, 309.
- [39] Ma ZG, Dai J, Zhang WB, et al. Protection against cardiac hypertrophy by Geniposide involves the GLP-1 receptor/AMPKalpha signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (9): 1502-1516.
- [40] Ma ZG, Kong CY, Song P, et al. Geniposide protects against obesity-related cardiac injury through AMPK alpha-and Sirt1-dependent mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6053727.
- [41] 蔡智慧, 王晋, 郑亚萍. 栀子苷对通过 TLR4-NF-kB 信号通路抑制缺氧/复氧心肌细胞前炎症因子释放的影响

- [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33 (2): 234-237.
- [42] 蔡智慧, 尹丽, 常全忠. 栀子苷预处理对 H9C2 心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响及机制研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33 (2): 111-113.
- [43] Yu DW, Shi MS, Bao JW, et al. Genipin ameliorates hypertension-induced renal damage via the angiotensin II-TLR/MyD88/MAPK pathway [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112: 244-253.
- [44] Chen SC, Sun P, Zhao X, et al. Gardenia jasminoides has therapeutic effects on L-NNA-induced hypertension *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (6): 4360-4373.
- [45] 冯卫生, 刘通, 周宁, 等. 水栀子对原发性高血压大鼠血压影响的代谢组学研究 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (6): 670-676.
- [46] Li N, Zhou H, Ma ZG, et al. Geniposide alleviates isoproterenol-induced cardiac fibrosis partially via SIRT1 activation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 854.
- [47] Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, et al. Antithrombotic effect of geniposide and genipin in the mouse thrombosis model [J]. *Planta Med*, 2001, 67 (9): 807-810.
- [48] Wang GF, Wu SY, Rao JJ, et al. Genipin inhibits endothelial exocytosis via nitric oxide in cultured human umbilical vein endothelial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30 (5): 589-596.
- [49] 张海燕. 栀子苷/黄芩苷心血管作用及应用于血管支架药物涂层研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2014.
- [50] 卫璐戈, 张海虹, 李会芳. 栀子苷、京尼平、栀子蓝的体内肝毒性对比研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (2): 311-314.
- [51] 冯筱懿, 田婧卓, 易艳, 等. 栀子苷对大鼠的肾脏毒性作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (10): 118-121.
- [52] 程生辉, 唐超, 李会芳, 等. 栀子苷对正常大鼠急性肝、肾毒性的时-毒关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (1): 162-165.
- [53] 程生辉, 赵子凤, 李会芳. 栀子苷单次给药肾毒性在正常大鼠和黄疸大鼠体内的量毒关系对比研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (5): 1096-1098.
- [54] 胡燕珍, 罗光明, 卫军营. 栀子中京尼平苷对肝脏的保护与过量毒性 [J]. 中国现代中药, 2015, 17 (10): 1113-1116.
- [55] 程生辉, 张妍妍, 李会芳, 等. 基于黄疸模型大鼠的栀子苷急性肝肾毒性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (4): 174-178.

(收稿: 2019-08-28 在线: 2021-10-20)

责任编辑: 白霞

中华中医药学会脾胃病分会 第三十四次全国脾胃病学术交流会会议通知

中华中医药学会脾胃病分会第三十四次全国脾胃病学术交流会由中华中医药学会主办, 中华中医药学会脾胃病分会、中国中医科学院西苑医院等共同承办。会议将打造一个高水平的脾胃病学术交流平台, 架起临床与基础、预防与治疗、医与药等多学科交流的桥梁, 促进脾胃病学的传承与发展及中医药防治消化系统疾病水平的提高。现将有关事项通知如下。

1 会议时间: 2022 年 5 月 25—29 日。

2 会议地点: 具体地点待定。

3 会议主题: 促进中医药防治消化疾病学术交流, 加强本专业学术团队交流与合作, 推动脾胃学科健康有序发展。

4 会议内容: 中华中医药学会脾胃病分会第三十四次全国脾胃病学术交流会, 同期召开中华中医药学会脾胃病分会换届选举会议及常委会, 具体安排待定。

5 联系方式: 会议邮箱: ZHZYYpiweibing2018@vip.163.com。