

# ERK 信号通路促进血管新生抗心肌缺血作用机制与中药活性成分及提取物干预作用研究进展

舒艳<sup>1</sup>, 费添添<sup>1</sup>, 燕飞<sup>1</sup>, 吴鸿<sup>1,2\*</sup>

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

**摘要:** 缺血性心脏病是一组以心脏冠状动脉缺血和继发心肌损害为特征的疾病, 在心肌缺血、缺氧的情况下, 机体启动血管新生以恢复受损区域的血供并改善心脏功能, 这是缺血心肌组织修复和功能维持的重要内在机制。血管新生的机制复杂, 涉及多条信号通路, 其中细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路通过增强内皮细胞增殖、迁移能力, 促进血管新生, 改善心肌缺血, 是治疗缺血性心脏病的重要信号通路之一。黄芪等中药在促进血管新生方面具有独特优势, 其作用机制为中药活性成分及其提取物调控 ERK 信号通路, 从而促进心肌缺血后的血管新生, 为改善心肌缺血提供新的思路和物质基础。因此, 本文旨在总结 ERK 信号通路在心肌缺血后血管新生中的作用机制与中药活性成分及提取物的干预作用, 以期开发基于 ERK 信号通路的中药改善心肌缺血的治疗策略提供理论依据和研究方向。

**关键词:** 中药活性成分; 中药提取物; ERK 信号通路; 心肌缺血; 血管新生

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)04-1214-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.021

缺血性心脏病是冠状动脉血流减少或中断导致的心肌血液供需失衡, 进而引发心肌损害, 导致心肌缺血和缺氧<sup>[1]</sup>。促进心肌缺血后血管新生已成为其重要的治疗方向。新生血管为缺血区域提供氧气和营养物质, 减轻缺血带来的损伤, 有助于改善患者的预后<sup>[2]</sup>。细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路在促进血管新生方面发挥至关重要的作用, 该信号通路受生长因子、外泌体、趋化因子等调节, 通过级联磷酸化反应, 有效促进内皮细胞的增殖、迁移, 是促进新生血管形成的关键信号通路。因此, 靶向激活 ERK 信号通路, 增强其介导的血管新生能力, 是治疗缺血性心脏病极具潜力的途径。大量研究表明, 中药活性成分及提取物通过调控 ERK 信号通路促进血管新生, 改善心肌缺血<sup>[3-4]</sup>。本文旨在总结中药活性成分及提取物通过 ERK 信号通路促进心肌缺血后血管新生的机制研究, 以便为未来的基础研究、临床研究提供一定的理论依据, 为改善心肌缺血提供新的思路。

## 1 血管新生与心肌缺血

血管新生是指通过促进血管内皮细胞的增殖、

迁移和管腔形成, 形成新的血管网络, 通常在缺氧或其他生理刺激下发生<sup>[5]</sup>。促进血管新生可以改善心肌血供, 是防治缺血性心脏病的新策略<sup>[6]</sup>。生理状态下, 多种生长因子共同维持毛细血管稳态, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血管生成素 (angiopoietin, Ang)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等<sup>[7]</sup>。在急性心肌梗死猪模型中, 敲除促血管生成因子 VEGF 后, 侧支循环出现功能障碍, 基因转移 VEGF 后, 心肌缺血再灌注发生率增加 3.4 倍<sup>[8]</sup>。因此, 血管新生通过形成功能性侧支循环, 对缺血区血流灌注重建和心肌组织修复具有决定性作用。

## 2 ERK 信号通路与心肌缺血

ERK 信号通路也称大鼠肉瘤 (rat sarcoma, Ras) /Raf 蛋白激酶 (Raf protein kinase, Raf) /丝裂原激活蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) /ERK 信号通路, 是经典的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein

收稿日期: 2025-07-31

基金项目: 国家自然科学基金 (81673800); 河南省科技攻关 (国际合作领域) 项目 (182102410084); 河南省科技攻关项目 (232102310403); 河南省科技研发计划联合基金项目 (222301420088)

作者简介: 舒艳 (1999—), 女, 博士在读, 从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: 2491574749@qq.com

\* 通信作者: 吴鸿 (1974—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: kevin5me@126.com

kinase, MAPK) 信号通路之一<sup>[9]</sup>。Ras 蛋白是一类小型三磷酸鸟苷酶, 受细胞膜受体酪氨酸激酶 (protein receptor tyrosine kinase, RTKs) 或 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 激活<sup>[10]</sup>, 活化的 Ras 可以激活 Raf 活性并磷酸化下游 MEK1、MEK2, 促进细胞增殖<sup>[11]</sup>, MEK1、MEK2 是罕见的双特异性激酶, 通过磷酸化苏氨酸 183 (threonine 183, Thr183) 等位点<sup>[12]</sup>, 使 ERK1、ERK2 发生构象变化, 进而激活其活性, 这一过程是其生物学功能的关键<sup>[13]</sup>。被激活的 ERK1、ERK2 会从细胞质转移至细胞核, 促使细胞核中的靶蛋白发生磷酸化, 或调控其他蛋白激酶活性, 进而让下游底物发生磷酸化。激活 ERK 信号通路, 促进内皮细胞的增殖、迁移和新血管生成, 升高内皮细胞中 VEGF、血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 表达, 促进缺血区域的血管新生<sup>[9]</sup>。在心肌缺血再灌注小鼠模型中, 抑制 ERK 信号通路后, 内皮祖细胞的增殖、迁移能力减弱, 血管生成能力下降, 加重心肌损伤<sup>[14]</sup>。因此, 靶向调控 ERK 信号通路可以通过促进血管新生改善心脏供血, 为改善心肌缺血提供新策略和新方向。

### 3 ERK 信号通路调控心肌缺血后血管新生作用机制

ERK 信号通路可促进新生血管的形成并改善心肌缺血区域的血液供应, 这一过程中的调节机制复杂, 涉及上、下游调节及双向调节作用, 包括生长因子、外泌体、趋化因子、微 RNA (microRNA, miRNA)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 等因子的调控作用。

#### 3.1 上游调节因子

3.1.1 生长因子 VEGF 是促进血管生成的主要血管生长因子之一<sup>[15]</sup>。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 是 VEGF 家族成员之一, 已被作为心血管疾病的促血管生成疗法。研究发现, 删除 VEGFA 受体 VEGFR1 可升高 VEGFA 水平, 斑马鱼中缺失的 VEGFR1 可激活内皮 MAPK/ERK 信号通路, 从而提高 VEGFA 的生物利用度<sup>[16]</sup>。这一发现揭示了 VEGFR1 对 VEGFA/ERK 信号通路的负向调控作用。该机制在人类疾病中得到进一步验证, 急性心肌梗死患者血清中可溶性血管内皮生长因子受体 1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sVEGFR-1) 水平升高, 通过抑制 ERK 信号通路参

与抑制内皮祖细胞的血管生成<sup>[17]</sup>。提示 VEGFA/sVEGFR-1 的动态平衡是决定 ERK 信号通路的传导能力的关键“分子开关”。神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3) 则通过激活 ERK1、ERK2 磷酸化, 抑制促凋亡蛋白半胱天冬酶-3 (cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3) 的活化, 减少缺血再灌注损伤中心肌细胞凋亡, 并为血管新生提供结构基础<sup>[18]</sup>。此外, 表皮调节素 (epiregulin, EREG) 是一种自分泌生长因子, 可以激活 ERK 信号通路, EREG 的沉默通过破坏 ERK1、ERK2 信号通路抑制血管生成并加重左心室重构<sup>[19]</sup>。通过调控 ERK 信号通路, 两者分别从保护心肌细胞和加重心室重构方面影响血管形成, 为靶向 ERK 信号通路的心肌缺血治疗策略提供理论依据。

3.1.2 外泌体 外泌体作为细胞间通讯的重要载体, 通过携带特异性生物活性分子调控 ERK 信号通路, 在急性、慢性心肌缺血中发挥重要作用。血清外泌体血管生成素样蛋白 6 (angiopoietin-like protein 6, ANGPTL6) 在急性心肌梗死中高度富集, 其过表达会增强血管生成能力。此外, ANGPTL6 对血管生成的影响是通过激活 ERK1、ERK2 信号通路介导的, 同时抑制 ERK1、ERK2 信号通路也会减弱过表达 ANGPTL6 的迁移能力<sup>[20]</sup>。同时, 在心肌梗死小鼠中, 外泌体前纤维蛋白 2 (profilin-2, PFN2) 表达升高。在斑马鱼模型中, 外泌体 PFN2 通过促进 ERK1、ERK2 表达, 增加斑马鱼体内的血管数量<sup>[21]</sup>。间充质干细胞分泌的细胞外囊泡具有改善慢性心肌缺血的作用, 动物实验显示心肌内注射细胞外囊泡可改善心输出量和每搏输出量, 增加流向缺血心肌组织的血流量和慢性缺血心肌的毛细血管、小动脉密度。进一步研究表明, 在慢性心肌缺血的情况下, 缺氧修饰的细胞外囊泡会增强心肌收缩力、毛细血管密度和血管生成能力, 激活 ERK 信号通路, 降低抑制血管生成标志物表达<sup>[22]</sup>。

3.1.3 趋化因子及其受体 趋化因子是一类小细胞因子, 分子量 8~17 kDa, 在发育、稳态、炎症过程中调节细胞迁移和定位方面起着重要作用。它们由各种免疫细胞、内皮细胞、间充质细胞产生, 并与 G 蛋白偶联受体结合<sup>[23]</sup>。心肌缺血后, CXC 趋化因子受体 7 (C-X-C chemokine receptor type 7, CXCR7) 可激活 ERK 信号通路, 有助于增强冠心病患者内皮生长细胞的血管生成能力<sup>[24]</sup>。基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-

1) 是最重要的趋化因子之一, 分泌高表达 SDF-1 $\alpha$  的外泌体可通过引导循环中的干细胞定向迁移至损伤组织, 促进梗死区域的血管生成, 修复心肌细胞功能<sup>[25]</sup>。相比之下, SDF-1 受体 CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 的表达晚于 SDF-1, SDF-1 与 CXCR4 表达之间的时间差异会减弱 SDF-1 对梗死心肌的有益影响。因此, 针对 SDF-1 与受体 CXCR4 表达的时间差问题, 构建由 SDF-1 和膜联蛋白 A5 (annexin A5, AnxA5) 结构域组成的融合蛋白递送系统。SDF-1 与 AnxA5 联用可促进 ERK 磷酸化, 并在体外诱导趋化反应, 促进血管生成。在体内, SDF-1 与 AnxA5 联用可增强小鼠心肌梗死后的血管生成能力, 减少梗死面积并改善心脏功能<sup>[26]</sup>。

3.1.4 miRNA miRNA 是一类内源性非编码 RNA 分子, 普遍存在于从病毒到高等生物等多种生命体中<sup>[27]</sup>。miRNA 与心血管疾病密切相关<sup>[28-31]</sup>。据报道, miRNA 通过与靶 mRNA 结合参与血管生成<sup>[32]</sup>。研究发现, 脂肪源性干细胞释放的富含 miR-126 的外泌体通过增强 VEGF 信号通路的传导能力, 在体外促进微血管的生成和内皮祖细胞的迁移。体内研究证实, 在急性心肌梗死大鼠模型中, miR-126 可诱导心肌缺血后血管形成, 具有促血管生成作用<sup>[33-34]</sup>。过表达 miR-126 可升高 ERK1、ERK2 活性, 增强内皮细胞在体内的增殖、迁移能力, 促进血管形成<sup>[35]</sup>。外泌体携带的 miR-19a-3p 可诱导血管生成, 减少心肌纤维化, 改善心肌缺血后的左心室功能<sup>[36]</sup>。综上所述, miR-126、miR-19a-3p 通过 ERK 信号通路调节血管生成。

3.2 下游调节因子 ERK 信号通路可直接影响 VEGF、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达, eNOS 激活后能促进细胞迁移和血管新生<sup>[37]</sup>。同时 eNOS 表达升高会增加一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成。NO 作为一种重要的血管扩张因子, 能促进血管舒张, 改善血流灌注, 对血管内皮细胞具有保护作用。另一方面, 激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 是一种主导血管生成基因表达的转录因子, 抑制 ERK 会减弱 AP-1 的磷酸化和核定位能力, AP-1 的转录活性可通过其磷酸化进行调节。AP-1 可被 MAPK 磷酸化, 磷酸化的 AP-1 将易位至细胞核, 以驱动 VEGF 及其下游 mRNA 表达以促进血管生成<sup>[38]</sup>。而抑制 ERK、p38 MAPK 信号通路会降低 AP-1 的磷酸化水平和 VEGF、VEGFR2 表达, 从而

抑制内皮细胞的迁移能力和血管形成能力<sup>[39]</sup>。此外, 活化 ERK 可触发促凋亡因子 Bcl-2 相互作用介导蛋白 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 的依赖性凋亡, NT-3 通过 ERK/Bim 信号通路改善心肌细胞存活率, 并促进缺血再灌注心脏血管生成<sup>[18]</sup>。ERK 信号通路通过调控转录因子、代谢酶及凋亡相关蛋白等关键节点, 促进血管生成, 发挥抗心肌缺血作用。

3.3 双向调节因子 ERK 信号通路的双向调节因子是指既能作为上游激活 ERK 磷酸化级联反应, 又能作为下游受 ERK 调节的因子, 在心肌缺血后血管新生中发挥关键作用。HIF-1 $\alpha$  作为缺氧应激的核心调控因子, 通过转录来调节血管生成能力<sup>[35]</sup>。HIF-1 $\alpha$  不仅通过 ERK 信号通路促进血管新生, 同时还受 ERK 调控。ERK 信号通路通过升高 HIF-1 $\alpha$ 、VEGFA 表达, 激活内皮细胞迁移并促进血管生成<sup>[40]</sup>。VEGFA 的高表达会增强心脏再生过程中内皮 MAPK/ERK 信号通路的传导能力, 促进缺血心肌的血管新生<sup>[16]</sup>。也有研究表明, HIF-1 $\alpha$  作为上游调节因子参与 ERK 促进血管新生的调节机制, HIF-1 $\alpha$  激活剂二甲基草酰甘氨酸通过 MEK/ERK 信号通路增强血管生成能力来改善心肌梗死后的的心脏功能<sup>[41]</sup>。

综上所述, 在心肌缺血后的血管新生过程中, ERK 信号通路发挥了核心调控作用。该机制涉及多层面的复杂交互, 其中调控上游调节因子的方式包括调节生长因子 (VEGFA、NT-3、EREG 等)、外泌体 (ANGPTL6、PFN2 等)、趋化因子及其受体 (CXCR7、SDF-1、CXCL12 等) 和 miRNA (miR-126 等), 均能直接或间接方式激活 ERK 信号通路。同时, ERK 信号通路下游调控因子如 VEGF、eNOS、AP-1 等被激活, 可增强内皮细胞的增殖、迁移能力并促进血管生成。此外, VEGFA、HIF-1 $\alpha$  作为双向调节因子, 与 ERK 信号通路共同调节血管新生过程。综上所述, ERK 信号通路在心肌缺血血管新生中的机制是多因子、多层次的级联反应, 通过这些调控机制, ERK 信号通路不仅能促进血管新生, 还能改善心肌缺血区域的血流灌注, 为治疗缺血性心脏病提供重要靶点。见图 1。

#### 4 中药活性成分及提取物调控 ERK 信号通路促进血管新生改善心肌缺血作用机制

血管新生也可理解为脉络的新生, 与中医的“生脉”理论不谋而合。研究表明, 黄芪、太子参

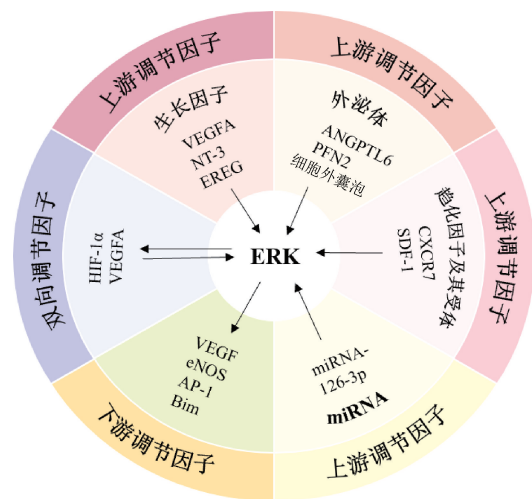


图1 ERK信号通路调控心肌缺血后血管新生作用机制图

等中药的活性成分及提取物通过激活 ERK 信号通路，增强内皮细胞的增殖和迁移能力，从而促进新生血管形成，提升心肌缺血区域的血流供应。

#### 4.1 中药活性成分

4.1.1 萜类 黄芪甲苷是从黄芪中提取的活性成分。Zheng 等<sup>[42]</sup> Meta 分析显示，黄芪甲苷 IV 可减少心肌梗死面积，增加左心室射血分数和 ST 段的下降程度，降低心肌酶、心肌肌钙蛋白表达。并提示黄芪甲苷 IV 干预心肌缺血再灌注损伤的机制与促进血管生成相关，因此其可作为心肌梗死进一步临床试验的潜在心脏保护候选者。王石<sup>[43]</sup> 研究证实，黄芪甲苷通过 ERK1、ERK2 信号通路调控 VEGF 表达，并呈剂量依赖性，诱导 ERK2 磷酸化，从而促进人脐静脉内皮细胞的增殖和血管新生能力。使用 ERK 抑制剂 PD98059 处理后，p-ERK2 水平降低，同时黄芪甲苷对血管内皮细胞的促增殖和管腔形成作用也受到抑制。综上所述，黄芪甲苷可通过激活 ERK 信号通路调节 VEGF 表达，促进血管生成。

莫诺昔是从山茱萸中分离得到的环烯醚萜苷类单体化合物。崔加敏<sup>[44]</sup> 研究表明，莫诺昔可促进急性心肌梗死大鼠梗死周边区域血管新生，升高 FGF-2、Ang-1 水平及 VEGF 下游 ERK1、ERK2 信号通路相关蛋白 VEGFA、p-ERK1、p-ERK2 表达，表明莫诺昔具有通过 ERK 信号通路促进急性心肌梗死大鼠血管新生的作用。

异叶皂苷 A1 是毛冬青的主要活性成分。研究显示，异叶皂苷 A1 在内皮细胞和血管生成抑制剂诱导的血管不足斑马鱼中表现出促血管生成作用，其机制可能为激活 MAPK/ERK 信号通路，促进 VEGF 表达<sup>[45]</sup>。

4.1.2 环肽类 环肽 B 是太子参的水溶性活性成分。林少兵<sup>[46]</sup> 研究表明，环肽 B 能增强血管内皮细胞内 VEGF165 的生成能力，启动 MAPK-ERK 信号级联反应，从而加速内皮细胞的增殖与迁移过程，升高 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、ERK1、ERK2、Raf-1、MEK1、MEK2 蛋白表达，并呈剂量依赖性。

4.1.3 生物碱类 水苏碱是益母草生物碱的代表性生物碱，可防止舒尼替尼诱导的转基因斑马鱼胚胎中的节间血管损伤，增强斑马鱼胚胎的血管生成能力<sup>[47]</sup>。细胞实验表明，水苏碱通过提高内皮细胞的增殖、迁移能力并促进血管形成，从而抑制细胞凋亡和 ROS 的产生，发挥促血管生成作用。进一步研究表明，水苏碱促进血管生成的机制可能与 VEGFR2/MEK/ERK 信号通路的激活和线粒体介导的细胞凋亡信号通路的抑制有关<sup>[48]</sup>。

4.2 中药提取物 葱白为百合科植物葱的近根部鳞茎，具有温通心脉、宣通胸阳的作用。葱白提取物对心肌缺血损伤大鼠心肌有保护作用<sup>[49]</sup>。罗雨佳等<sup>[50]</sup> 研究表明，葱白提取物能增加心肌梗死边缘区微血管数量及密度，葱白提取物干预心肌梗死模型大鼠后，血清 TGF-β 水平升高，MEK、ERK 蛋白和 mRNA 表达升高，因此葱白提取物可能通过激活血清 TGF-β 水平及 MEK/ERK 信号通路相关蛋白表达，具有促进梗死心肌血管新生的作用。

葛根是用于治疗心血管疾病的中药之一，Zhai 等<sup>[51]</sup> 研究表明，葛根-丹参药对提取物可有效增强内皮细胞的血管生成能力，在心肌梗死模型大鼠中，该药对提取物可使心脏缺血周边区域 VEGFR2、ERK 表达升高，其机制可能是通过激活 VEGFR2 介导的 ERK 信号转导调控血管新生过程，最终增强心肌缺血区域的微循环血液灌注能力。

巴戟天糖链是巴戟天醇提物水溶性部分中的主要有效成分。王宁<sup>[52]</sup> 研究表明，巴戟天糖链对缺血再灌注引起的血管内皮损伤具有保护作用，能增强内皮细胞的迁移能力，促进管状结构形成。实验证实，该成分通过激活 ERK1、ERK2 信号通路，升高促血管生成因子 VEGF、bFGF、VEGFR1、PDGF-B 水平，从而促进新生血管形成。

详见表 1。

近年来，中药活性成分的靶向递送技术突破是提升疗效的关键策略。以三七皂苷 R1 为例，Tong 等<sup>[53]</sup> 对三七皂苷 R1 治疗缺血再灌注损伤进行临床

表 1 中药活性成分及提取物调控 ERK 信号通路促进血管新生改善心肌缺血作用机制

| 类型   | 中药活性成分<br>或提取物 | 来源中药  | 给药剂量                      | 给药时间    | 研究对象     | 作用靶点   | 文献   |
|------|----------------|-------|---------------------------|---------|----------|--|------|
| 萜类   | 黄芪甲苷           | 黄芪    | 10、30、100 mg/L            | 培养 24 h | 人脐静脉内皮细胞 | 升高 p-ERK1、p-ERK2、VEGF 蛋白表达,促进血管新生  | [43] |
|      | 莫诺苷            | 山茶黄   | 45、90、180 mg/kg           | 连续 7 d  | 大鼠       | 升高 VEGFA、p-ERK1、p-ERK2 蛋白表达,新生内皮细胞和新生小动脉数量增多,促进血管新生  | [44] |
|      | 异叶皂苷 A1        | 毛冬青   | 3、10、30 μmol/L            | 培养 2 h  | 人脐静脉内皮细胞 | 升高 p-MEK1、p-MEK2、p-ERK1、p-ERK2 蛋白表达,增强内皮细胞增殖、迁移能力,促进血管新生   | [45] |
| 环肽类  | 环肽 B           | 太子参   | 40、80、120 μmol/L          | 培养 2 h  | 人脐静脉内皮细胞 | 升高 KRAS、Raf-1、MAPK、ERK 表达,增强内皮细胞增殖、迁移能力,促进血管新生   | [46] |
| 生物碱类 | 水苏碱            | 益母草   | 12.5、25、50 μmol/L         | 培养 48 h | 人脐静脉内皮细胞 | 升高 p-VEGFR2/VEGFR2、p-MEK1/MEK1、p-MEK2/MEK2、p-ERK1/ERK1、p-ERK2/ERK2 比值,并呈剂量依赖性,增强内皮细胞增殖、迁移能力,促进血管新生 | [48] |
| 提取物  | 葱白提取物          | 葱白    | 2 mL/kg                   | 连续 28 d | SD 大鼠    | 升高 MEK、ERK 蛋白和 mRNA 表达,增加心肌梗死边缘区新生血管数量,促进血管新生  | [50] |
|      | 葛根-丹参提取物       | 葛根-丹参 | 390.6、1171.8、2343.6 mg/kg | 连续 28 d | 雄性 SD 大鼠 | 升高 VEGF、VEGFR2、ERK 蛋白表达,增加新生血管数量,促进血管新生  | [51] |
|      | 巴戟天糖链          | 巴戟天   | 0.05、0.15、0.45 g/L        | 培养 4 h  | 人脐静脉内皮细胞 | 升高 p-ERK1、p-ERK2 表达,增强内皮细胞迁移能力,促进血管新生  | [52] |

前系统评价。三七皂苷 R1 对降低心肌缺血再灌注损伤中的心肌梗死面积有显著影响,并通过抗氧化、抗凋亡和抗炎机制,促进血管生成,改善能量代谢,发挥心脏保护作用。但三七皂苷 R1 易溶于水,在胃肠道中的生物利用度低,通透性差。Li 等<sup>[54]</sup>研究设计负载三七皂苷 R1 的介孔二氧化硅纳米颗粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSN) 偶联的 CD11b 抗体,以无创方式精确靶向递送到心脏,提供靶向治疗效果更好的药物递送系统,提高体内生物利用度。该靶向递送体系加速中药有效成分的精准递送研究,为难溶性或低生物利用度中药活性成分的临床转化提供可推广范本。

## 5 结语

心肌缺血依赖于缺血区血管新生恢复血供,而 ERK 信号通路通过调控内皮细胞的增殖、迁移及成管成为关键靶点。未来的研究应集中在 3 个方面。首先,深入解析中药成分如何通过调控 ERK 信号通路影响心肌缺血后的血管新生能力,并着重关注心肌缺血的不同阶段,ERK 的角色可能有所不同。其次,外泌体是近年来的研究热点,不同细胞来源的外泌体可能对 ERK 调控作用相反,这种异质性对心肌修复的净效应仍需进一步研究。最后,组织工程技术的突破为 ERK 信号通路干预提

供了新维度,干细胞来源外泌体、功能化水凝胶、3D 打印仿生支架等策略能特异性调控 ERK 活性,提升血管新生的靶向性和安全性。然而,中药成分与组织工程材料的协同机制、外泌体异质性对 ERK 信号通路的双向影响,仍是未来研究的核心。深化“中药活性成分-ERK 动态调控-组织工程微环境”的交互网络解析,有望为心肌缺血的再生治疗提供兼具创新性和临床可行性的解决方案。

## 参考文献:

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] Zhang M X, Song Y, Xu W L, et al. Natural herbal medicine as a treatment strategy for myocardial infarction through the regulation of angiogenesis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8831750.
- [3] Bu L, Dai O, Zhou F, et al. Traditional Chinese medicine formulas, extracts, and compounds promote angiogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110855.
- [4] 杨婷,张莉君,黄睿,等.中药活性成分调控血管新生的研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(9): 1995-2007.
- [5] Eelen G, Treps L, Li X R, et al. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated[J]. *Circ Res*, 2020, 127(2): 310-329.

- [ 6 ] Moccia F, Antognazza M R, Lodola F. Towards novel geneless approaches for therapeutic angiogenesis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 616189.
- [ 7 ] Katari V, Dalal K, Adapala R K, et al. A TRP to pathological angiogenesis and vascular normalization[J]. *Compr Physiol*, 2024, 14(2): 5389-5406.
- [ 8 ] Pajula J, Lähteenvuo J, Lähteenvuo M, et al. Adenoviral VEGF-D<sup>ΔN ΔC</sup> gene therapy for myocardial ischemia[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 999226.
- [ 9 ] Min M W, Rong Y, Tian C Z, et al. Temporal integration of mitogen history in mother cells controls proliferation of daughter cells[J]. *Science*, 2020, 368(6496): 1261-1265.
- [10] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [11] Bahar M E, Kim H J, Kim D R. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 455.
- [12] Epharme S J, Coke G K, Marshall V, et al. O-GlcNAcylation regulates extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1155630.
- [13] Huang X L, Khan M I, Wang J, et al. Role of receptor tyrosine kinases mediated signal transduction pathways in tumor growth and angiogenesis-New insight and futuristic vision[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 739-752.
- [14] Zhang D P, Raza M A, Chen J P, et al. Fibroblast growth factor 9 inhibited apoptosis in random flap via the ERK1/2-Nrf2 pathway to improve tissue survival[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 809.
- [15] Ahmad A, Nawaz M I. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(12): 1938-1965.
- [16] Wang Z Y, Mehra A, Wang Q C, et al. Flt1 inactivation promotes zebrafish cardiac regeneration by enhancing endothelial activity and limiting the fibrotic response[J]. *Development*, 2024, 151(23): dev203028.
- [17] Zhang L J, Zhang X K, Zhong X M, et al. Soluble flt-1 in AMI patients serum inhibits angiogenesis of endothelial progenitor cells by suppressing Akt and Erk's activity[J]. *Biology*, 2022, 11(8): 1194.
- [18] Bi W, Wang J X, Jiang Y, et al. Neurotrophin-3 contributes to benefits of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells against reperfused myocardial infarction[J]. *Stem cells Transl Med*, 2021, 10(5): 756-772.
- [19] Cai Y, Xie K L, Wu H L, et al. Functional suppression of Epiregulin impairs angiogenesis and aggravates left ventricular remodeling by disrupting the extracellular-signal-regulated kinase1/2 signaling pathway in rats after acute myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18653-18665.
- [20] Wang W Z, Zhao Y X, Zhu P J, et al. Differential proteomic profiles of coronary serum exosomes in acute myocardial infarction patients with or without diabetes mellitus: ANGPTL6 accelerates regeneration of endothelial cells treated with rapamycin via MAPK pathways[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(1): 13-29.
- [21] Li Z K, Huo X Y, Chen K Y, et al. Profilin 2 and endothelial exosomal profilin 2 promote angiogenesis and myocardial infarction repair in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 781753.
- [22] Sabe S A, Xu C M, Potz B A, et al. Comparative analysis of normoxia- and hypoxia-modified extracellular vesicle therapy in function, perfusion, and collateralization in chronically ischemic myocardium[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2076.
- [23] Zhou C J, Gao Y, Ding P L, et al. The role of CXCL family members in different diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 212.
- [24] Zhou H, Tu Q, Zhang Y, et al. Shear stress improves the endothelial progenitor cell function via the CXCR7/ERK pathway axis in the coronary artery disease cases[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 403.
- [25] Wang H, Jiang R Y, Zhong F L, et al. Ultrasound-triggered targeted delivery of engineered ADSCs-derived exosomes with high SDF-1 $\alpha$  levels to promote cardiac repair following myocardial infarction[J]. *Int J Pharm*, 2025, 681: 125786.
- [26] Huang F Y, Xia T L, Li J L, et al. The bifunctional SDF-1-AnxA5 fusion protein protects cardiac function after myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7673-7684.
- [27] Sun J H, Ge Y R, Chao T T, et al. The role of miRNA in the regulation of angiogenesis in ischemic heart disease[J]. *Curr Prob Cardiol*, 2023, 48(6): 101637.
- [28] Schütte J P, Manke M C, Hemmen K, et al. Platelet-derived microRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): e96-e113.
- [29] Gao L, Qiu F, Cao H, et al. Therapeutic delivery of microRNA-125a-5p oligonucleotides improves recovery from myocardial ischemia/reperfusion injury in mice and swine[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 685-703.
- [30] Meng W T, Zhu J, Wang Y C, et al. Targeting delivery of miR-146a via IMTP modified milk exosomes exerted cardioprotective effects by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 382.
- [31] Tan H P, Song Y N, Chen J, et al. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of miR-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15): e2100787.
- [32] Song Y, Zhang T, Shi P, et al. Exosomes derived from human amniotic mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in hUVECs by delivering novel miRNA N-194 [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 173.
- [33] Luo Q C, Guo D F, Liu G R, et al. Exosomes from MiR-126-overexpressing adscs are therapeutic in relieving acute

- myocardial ischaemic injury[J]. *Cellular Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2105-2116.
- [34] Moghiman T, Barghchi B, Esmaili S A, et al. Therapeutic angiogenesis with exosomal microRNAs: an effectual approach for the treatment of myocardial ischemia[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(1): 205-213.
- [35] Song W, Liang Q Q, Cai M X, et al. HIF-1 $\alpha$ -induced up-regulation of microRNA-126 contributes to the effectiveness of exercise training on myocardial angiogenesis in myocardial infarction rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 12970-12979.
- [36] Gollmann-Tepeköylü C, Pözl L, Graber M, et al. miR-19a-3p containing exosomes improve function of ischaemic myocardium upon shock wave therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1226-1236.
- [37] Li Z, Wu F N, Xi L, et al. Role of chitinase-3-like protein 1 in cardioprotection and angiogenesis by post-infarction exercise training[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1028.
- [38] Yoshitomi Y, Ikeda T, Saito-Takatsuji H, et al. Emerging role of AP-1 Transcription Factor JunB in Angiogenesis and Vascular Development[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2804.
- [39] Li T T, Wu J, Yu W S, et al. HSPA12A Stimulates p38/ERK-AP-1 signaling to promote angiogenesis and is required for functional recovery postmyocardial infarction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2333848.
- [40] Rakhshan K, Sharifi M, Ramezani F, et al. ERK/HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway: a molecular target of ELABELA (ELA) peptide for attenuating cardiac ischemia-reperfusion injury in rats by promoting angiogenesis[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10509-10519.
- [41] Wen X, Peng Y D, Gao M R, et al. Endothelial transient receptor potential canonical channel regulates angiogenesis and promotes recovery after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e023678.
- [42] Zheng Q, Zhu J Z, Bao X Y, et al. A preclinical systematic review and meta-analysis of astragaloside IV for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 795.
- [43] 王 石. 黄芪甲苷促进血管新生的分子机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [44] 崔加敏. 莫诺苷对急性心肌梗死大鼠血管新生的影响及其机制研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [45] Li J J, Zhang J M, Zou L, et al. Pro-angiogenic effects of Ilexsaponin A1 on human umbilical vein endothelial cells *in vitro* and zebrafish *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2017, 36: 229-237.
- [46] 林少兵. 太子参环肽 B 促血管生成作用机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [47] He Y L, Shi J Y, Peng C, et al. Angiogenic effect of motherwort (*Leonurus japonicus*) alkaloids and toxicity of motherwort essential oil on zebrafish embryos[J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 36-42.
- [48] Zhou F, Liu F, Liu J, et al. Stachydrine promotes angiogenesis by regulating the VEGFR2/MEK/ERK and mitochondrial-mediated apoptosis signaling pathways in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110724.
- [49] 田立群, 雷 杰, 祝 炜, 等. 葱白提取物对心肌缺血-再灌注损伤大鼠的保护作用及其机制[J]. *医药导报*, 2022, 41(1): 24-29.
- [50] 罗雨佳, 雷 杰, 祝 炜, 等. 葱白提取物对心肌梗死大鼠促血管新生作用及机制研究[J]. *江汉大学学报 (自然科学版)*, 2023, 51(5): 60-66.
- [51] Zhai S, Zhang X F, Lu F, et al. Chinese medicine GeGen-DanShen extract protects from myocardial ischemic injury through promoting angiogenesis *via* up-regulation of VEGF/VEGFR2 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113475.
- [52] 王 宁. 巴戟天糖链对人脐静脉内皮细胞血管新生的作用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [53] Tong Q, Zhu P C, Zhuang Z, et al. Notoginsenoside R1 for organs ischemia/reperfusion injury: A preclinical systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1204.
- [54] Li H, Zhu J, Xu Y W, et al. Notoginsenoside R1-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction[J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102384.