

# 人参皂苷Rb1对糖尿病大鼠心脏结构功能和心肌纤维化的影响

李泽雄<sup>1</sup>, 王嘉睿<sup>2</sup>, 赵云跃<sup>1</sup>, 罗艳婷<sup>1</sup>, 黄卓山<sup>1</sup>, 郝宝顺<sup>1</sup>, 张成喜<sup>1</sup>, 刘金来<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中山大学附属第三医院心内科, 广东 广州

<sup>2</sup>中山大学附属第五医院心内科, 广东 珠海

Email: [liujinl@mail.sysu.edu.cn](mailto:liujinl@mail.sysu.edu.cn)

收稿日期: 2021年1月7日; 录用日期: 2021年1月29日; 发布日期: 2021年2月19日

## 摘要

目的: 探究人参皂苷Rb1对糖尿病雄性大鼠心脏结构与功能和心肌纤维化的作用。方法: 将24只大鼠随机分为对照组、糖尿病组、糖尿病 + 10 mg/kg Rb1组和糖尿病 + 20 mg/kg Rb1组, 通过腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)构建糖尿病大鼠模型。糖尿病 + 10 mg/kg Rb1组和糖尿病 + 20 mg/kg Rb1组每天分别腹腔注射10 mg/kg与20 mg/kg的Rb1, 持续8周。8周后麻醉大鼠, 采用超声心动图测量左室结构和功能参数, 测血清血脂、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平。取大鼠心脏测量左心室重量指数(left ventricular weight index, LVWI)、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量、心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)。结果: STZ处理后大鼠血糖均高于16.7 mmol/L, 模型构建成功。与对照组相比, 糖尿病大鼠组心脏结构和功能参数无显著性改变, 而血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、BNP水平显著性升高, 而20 mg/kg人参皂苷Rb1能够降低TNF- $\alpha$ 、IL-6和BNP水平, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。糖尿病大鼠LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量、心肌中CVF显著性增高( $P < 0.05$ )。人参皂苷Rb1能显著降低LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量、心肌中CVF。结论: 人参皂苷Rb1具有减轻炎症反应和心肌纤维化、延缓糖尿病心肌病发生发展的作用。

## 关键词

人参皂苷Rb1, 糖尿病大鼠, 心功能, 心肌纤维化

## The Effects of Ginsenoside Rb1 on Cardiac Structure, Function and Myocardial Fibrosis in Diabetes Rats

\*通讯作者。

文章引用: 李泽雄, 王嘉睿, 赵云跃, 罗艳婷, 黄卓山, 郝宝顺, 张成喜, 刘金来. 人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠心脏结构和心肌纤维化的影响[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 497-504. DOI: [10.12677/acm.2021.112071](https://doi.org/10.12677/acm.2021.112071)

Zexiong Li<sup>1</sup>, Jiarui Wang<sup>2</sup>, Yunyue Zhao<sup>1</sup>, Yanting Luo<sup>1</sup>, Zhuoshan Huang<sup>1</sup>, Baoshun Hao<sup>1</sup>, Chengxi Zhang<sup>1</sup>, Jinlai Liu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai Guangdong

Email: \*liujinl@mail.sysu.edu.cn

Received: Jan. 7<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 29<sup>th</sup>, 2021; published: Feb. 19<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of ginsenoside Rb1 on cardiac structure, function and myocardial fibrosis in diabetes rats. **METHODS:** 24 rats were randomly divided into 4 groups: the control group, the diabetes group, the diabetes + 10 mg/kg Rb1 group and the diabetes + 20 mg/kg Rb1 group. The diabetes rats model was constructed by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). Intraperitoneal injections of 10 mg/kg and 20 mg/kg Rb1 were administered daily for 8 weeks in the diabetes + 10 mg/kg group and diabetes + 20 mg/kg Rb1 group, respectively. Left ventricular structure and function were measured by echocardiography, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), brain natriuretic peptide (BNP) were measured by ELISA. Left ventricular weight index (LVWI), hydroxyproline and collagen content per unit mass in myocardial tissue, and collagen volume fraction (CVF) in myocardium were measured. **RESULTS:** After intraperitoneal injection of STZ, the blood glucose of rats was higher than 16.7 mmol/L, and the diabetes model was constructed successfully. Compared with the control group, cardiac structure and function parameters did not changed significantly, but serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and BNP levels were higher in the diabetes rat groups, and Ginsenoside Rb1 20 mg/kg can reduce their levels significantly ( $P < 0.05$ ). LVWI, hydroxyproline and collagen content per unit mass myocardial tissue, CVF in myocardium of diabetes rats were increased significantly ( $P < 0.05$ ). Ginsenoside Rb1 significantly reduced LVWI, hydroxyproline acid and collagen content per unit mass in myocardial tissue, and CVF in myocardium ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION:** Ginsenoside Rb1 can alleviate the inflammation and myocardial fibrosis of diabetes rats, and delay the occurrence and development of diabetic cardiomyopathy.

## Keywords

Ginsenoside Rb1, Diabetes Rats, Cardiac Function, Myocardial Fibrosis

Copyright © 2021 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

糖尿病心肌病(DCM)是一类发生于糖尿病患者,无冠状动脉疾病、高血压病及瓣膜病的心肌疾病[1]。DCM患者可出现左室射血时间缩短,充盈末期心室压力升高,左室壁僵硬,心收缩力减弱,以及等容舒张时间延长等一系列异常表现[2]。其发病机制尚未被完全阐明,可能的机制包括炎症反应、氧化应激、心肌细胞凋亡等[3][4]。糖尿病出现明显心肌纤维化主要发生在DCM晚期,是心肌组织成纤维细胞过度增生从而导致细胞外基质大量沉积所致[5]。

人参皂苷 Rb1 是人参中提取的二醇类皂苷, 具有调节氧化应激、炎症反应、自噬和抗凋亡作用[6]。Hou Y 等[7]的研究发现人参皂苷 Rb1 降低肝脏中的肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、前列腺素 E2 (PGE2)、羟脯氨酸、金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1)的水平, 抑制四氯化碳(CCL4)诱导的大鼠肝纤维化。Zheng X 等[8]的研究发现人参皂苷 Rb1 通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 和 ERK 通路, 减轻心力衰竭大鼠的心肌纤维化。目前尚无相关研究证实人参皂苷 Rb1 是否可减轻糖尿病大鼠的心肌纤维化, 进而预防糖尿病心肌病的发生与发展。本研究拟通过在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠腹腔中注射人参皂苷 Rb1, 探究人参皂苷 Rb1 减轻糖尿病大鼠炎症反应和心肌纤维化的作用。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 材料

5~6 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠, 购自广东省动物中心。本动物实验方案经过中山大学实验动物伦理委员会审核符合动物保护、动物福利和伦理原则, 符合国家实验动物福利伦理的相关规定(动物实验伦理批号为: SYSU-IACUC-2018-000173)。实验严格按照《中华人民共和国实验动物管理条例》《实验动物质量管理方法》进行。人参皂苷 Rb1 购自成都普菲德公司。TNF- $\alpha$ 、IL-6、BNP ELISA 试剂盒和羟脯氨酸试剂购自南京建成生物工程研究所。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. 构建糖尿病大鼠模型及分组

24 只 SD 雄性大鼠, 按随机数字表随机分为对照(Control)组、糖尿病(DM)组、糖尿病 + 10 mg/kg Rb1 (DM + 10 mg/kg Rb1)组和糖尿病 + 20 mg/kg Rb1 (DM + 20 mg/kg Rb1)组, 每组 6 只。除对照组外, 其他组的大鼠空腹 12 h 后腹腔注射 STZ (40 mg/kg)。1 周后断尾取血测量血糖, 空腹血糖大于 16.7 mmol/L, 且出现糖尿病症状(多饮、多食、多尿), 视作糖尿病模型建立成功, 对照组注射等量生理盐水。模型建立成功后 DM + 10 mg/kg Rb1 组和 DM + 20 mg/kg Rb1 组每天分别腹腔注射 10 mg/kg Rb1 与 20 mg/kg Rb1, 持续 8 周。

#### 2.2.2. 大鼠心脏超声检查

采用高分辨率超声诊断仪(FUJIFILM 公司), 探头频率 30 MHz。第 8 周后行经胸超声检查。乙醚麻醉大鼠, 取左室长轴切面和乳头肌水平短轴切面, 测量左室内径、每搏量、心输出量、左室收缩末容积、左室舒张末容积、射血分数、缩短分数等参数。

#### 2.2.3. 测量血脂和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 和脑钠肽

采用 ELISA 法测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (IL-6)、脑钠肽(BNP), 生化法测定甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

#### 2.2.4. 计算左心室重量指数

注射人参皂苷 Rb1 8 周后处死大鼠, 取大鼠心脏称重并称量左心室重量, 计算左心室重量指数(LVWI),  $LVWI = \text{左室重量} \div \text{体重} \times 100\%$  [9]。待提取蛋白重量的心脏组织放入液氮中保存, 送病理的心脏组织泡入 4%多聚甲醛中后续送包埋与切片。

#### 2.2.5. 测量心肌羟脯氨酸

用比色法测定心肌组织中羟脯氨酸含量。60 mg 心肌组织加水解液 1 ml, 沸水浴水解。氯氨 T 试剂氧化, Ehrlich's 试剂在 60°C 水浴孵育, 550 nm 下分光光度法测定显色产物。按羟脯氨酸占胶原蛋白 13.4%

计算出胶原蛋白含量。

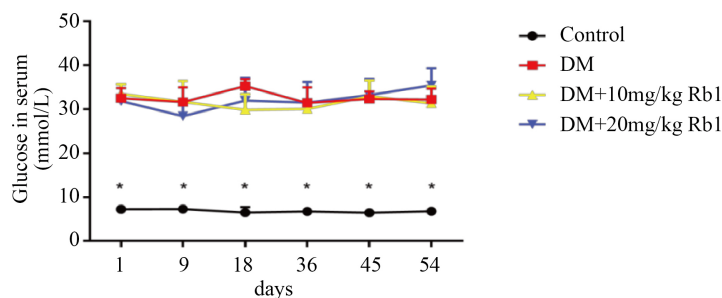
### 2.2.6. 测量心肌胶原容积分数

取固定于 4%多聚甲醛中的心肌组织,脱水至透明后石蜡包埋,切成厚度约 6 mm 的组织切片,脱蜡后分别用苏木素、伊红染液染色以及 Masson 染色,最后再次脱水,中性树脂封片,显微镜下观察。用 Image J 打开 Masson 染色图片,计算被染为蓝色的胶原纤维部分占总面积的比例,即得出胶原容积分数(Collagen Volume Fraction, CVF)。

## 3. 结果

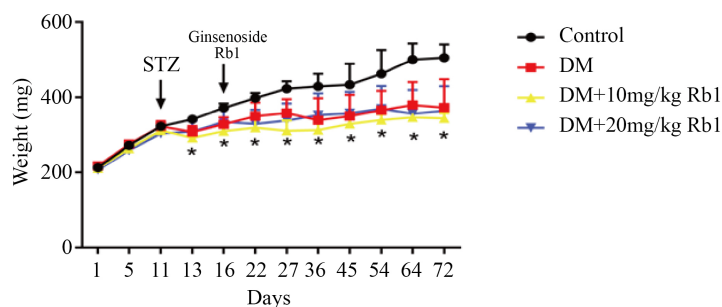
### 3.1. STZ 诱导建立糖尿病大鼠模型

为验证 STZ 能否成功建立糖尿病大鼠模型,注射 1 周断尾取血测定各大鼠随机血糖,并定期测量大鼠体重。实验结果如图 1 和图 2 所示。STZ 处理后大鼠血糖均高于 16.7 mmol/L,对照组大鼠血糖没有高于 16.7 mmol/L。注射 STZ 后大鼠体重较对照组显著性降低,人参皂苷 Rb1 对大鼠体重无显著性影响( $P > 0.05$ )。



**Figure 1.** Comparison of the blood glucose in rats from each group (Mean  $\pm$  SD.  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group)

**图 1.** 各组大鼠血糖比较( $\bar{x} \pm s$ .  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group)



**Figure 2.** Comparison of the body weight in rats from each group (Mean  $\pm$  SD.  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group)

**图 2.** 各组大鼠体重比较( $\bar{x} \pm s$ .  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group)

### 3.2. 人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠血清 TG、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 的影响

四组大鼠血清 TG、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 测定结果见表 1。结果显示:与对照组比较,糖尿病大鼠组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、BNP 水平显著升高,而人参皂苷 Rb1 (20 mg/kg)组可以降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 水平,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。

**Table 1.** Comparison of the serum TG, LDL-C, TNF- $\alpha$ , IL-6 and BNP levels in rats from each group (Mean  $\pm$  SD, n = 6)  
**表 1.** 各组血清 TG、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 的比较( $\bar{x} \pm s$ , n = 6)

Group	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6 (ng/L)	BNP (ng/L)
Control	0.699 $\pm$ 0.640	1.504 $\pm$ 0.228	180.90 $\pm$ 13.18	32.38 $\pm$ 4.60	876.90 $\pm$ 72.56
DM	0.916 $\pm$ 0.497	1.57 $\pm$ 0.539	272.90 $\pm$ 52.19*	54.56 $\pm$ 8.34*	1135.00 $\pm$ 63.93*
DM + 10 mg/kg Rb1	1.39 $\pm$ 0.581	1.43 $\pm$ 0.080	235.50 $\pm$ 48.03	44.73 $\pm$ 7.07	972.10 $\pm$ 183.90
DM + 20 mg/kg Rb1	1.445 $\pm$ 1.018	1.49 $\pm$ 0.275	178.50 $\pm$ 31.93**	39.14 $\pm$ 7.01**	852.60 $\pm$ 68.17**

\*P < 0.05 vs Control group; \*\*P < 0.05 vs DM group.

### 3.3. 人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠心脏结构和功能的影响

为探讨人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠心脏结构和功能的影响, 人参皂苷 Rb1 连续处理 8 周后, 大鼠行气体麻醉行心脏超声检测。结果如表 2 所示, 人参皂苷 Rb1 (20 mg/kg) 组有改善糖尿病大鼠左心功能的趋势, 但差异未达统计学意义(P > 0.05)。

**Table 2.** Effects of Ginsenoside Rb1 on cardiac structure and function in diabetes rats (Mean  $\pm$  SD, n = 6)

**表 2.** 人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠心脏结构和功能的影响( $\bar{x} \pm s$ , n = 6)

Group	End-diastolic diameter (mm)	End-systolic diameter (mm)	End-diastolic volume ( $\mu$ l)	End-systolic volume ( $\mu$ l)	SV ( $\mu$ l)	CO (ml/min)	EF (%)	FS (%)
Control	8.67 $\pm$ 0.16	6.43 $\pm$ 0.94	411.77 $\pm$ 16.55	215.08 $\pm$ 72.59	196.68 $\pm$ 61.11	70.29 $\pm$ 13.4	54.73 $\pm$ 5.34	29.18 $\pm$ 4.51
DM	8.71 $\pm$ 0.25	6.13 $\pm$ 0.02	416.52 $\pm$ 26.19	189.39 $\pm$ 1.42	227.12 $\pm$ 27.22	63.94 $\pm$ 13.78	54.40 $\pm$ 3.20	29.51 $\pm$ 2.20
DM + 10 mg/kg Rb1	8.56 $\pm$ 0.53	5.61 $\pm$ 0.74	401.84 $\pm$ 53.60	157.02 $\pm$ 49.04	244.81 $\pm$ 44.38	75.19 $\pm$ 10.10	61.15 $\pm$ 9.16	34.49 $\pm$ 6.62
DM + 20 mg/kg Rb1	8.01 $\pm$ 0.36	5.10 $\pm$ 0.26	346.02 $\pm$ 34.77	124.30 $\pm$ 14.56	221.72 $\pm$ 20.23	79.01 $\pm$ 9.72	64.12 $\pm$ 0.58	36.33 $\pm$ 0.37

P > 0.05 for all.

### 3.4. 人参皂苷 Rb1 降低糖尿病大鼠心脏 LVWI、羟脯氨酸与胶原纤维含量

实验结果如表 3 所示, 与对照组相比, 糖尿病大鼠中 LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量显著增高, 人参皂苷 Rb1 (20 mg/kg) 显著降低糖尿病大鼠 LVWI, 而人参皂苷 Rb1 (10 mg/kg) 组和人参皂苷 Rb1 (20 mg/kg) 均可显著降低单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白的含量。

**Table 3.** Effects of Ginsenoside Rb1 on LVWI, hydroxyproline and collagen in diabetes rats (Mean  $\pm$  SD, n = 6)

**表 3.** GRb1 对糖尿病大鼠 LVWI、羟脯氨酸与胶原纤维含量影响( $\bar{x} \pm s$ , n = 6)

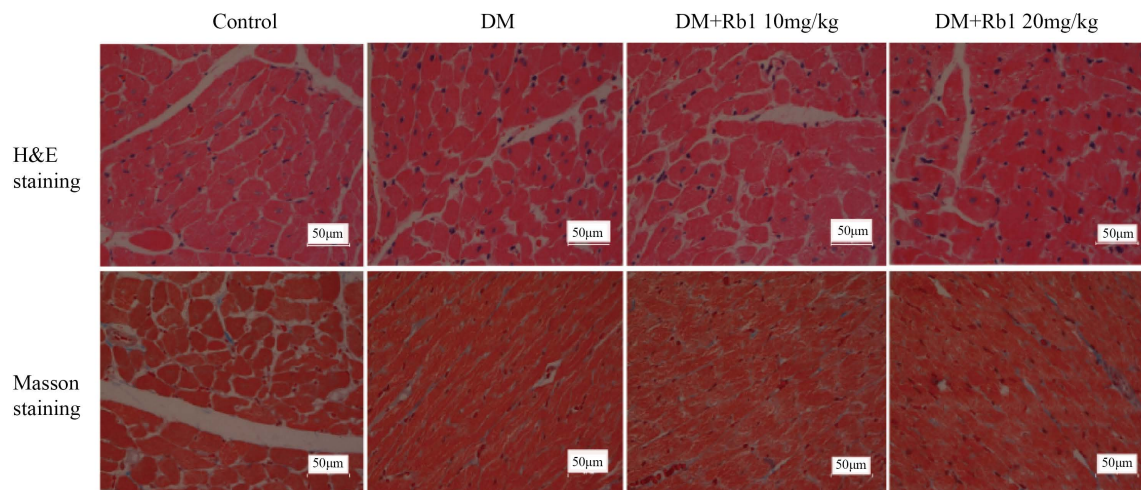
Group	LVWI	Hydroxyproline ( $\mu$ g/g)	Collagen ( $\mu$ g/g)
Control	0.00107 $\pm$ 0.0002505	353.828 $\pm$ 33.083	2640.507 $\pm$ 246.889
DM	0.001519 $\pm$ 0.0002168 <sup>a</sup>	395.539 $\pm$ 23.395 <sup>a</sup>	2951.786 $\pm$ 174.591 <sup>a</sup>
DM + 10 mg/kg Rb1	0.001343 $\pm$ 0.0001487	303.902 $\pm$ 3.547 <sup>a,b</sup>	2267.924 $\pm$ 26.472 <sup>a,b</sup>
DM + 20 mg/kg Rb1	0.001086 $\pm$ 0.0001932 <sup>b</sup>	351.618 $\pm$ 6.089 <sup>b,c</sup>	2624.018 $\pm$ 45.444 <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>P < 0.05 vs Control group; <sup>b</sup>P < 0.05 vs DM group; <sup>c</sup>P < 0.05 vs DM + 10 mg/kg Rb1 group.

### 3.5. 人参皂苷 Rb1 降低糖尿病大鼠心肌中胶原容积分数

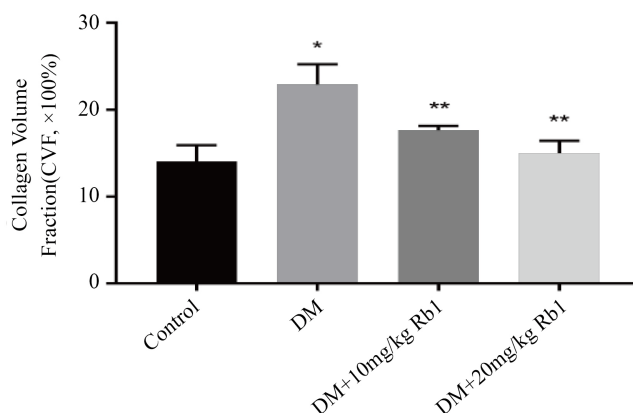
Masson 染色和胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)测定结果如图 3 和图 4 所示, 糖尿病大鼠

心肌中 CVF 显著高于对照组, 而 10mg/kg 与 20mg/kg 剂量的人参皂苷 Rb1 均可降低糖尿病大鼠心肌 CVF。



**Figure 3.** HE and Masson staining for Morphological characteristics of cardiac and collagen fibers (HE and Masson staining,  $\times 400$ )

**图 3.** HE 染色与 Masson 染色观察心肌组织形态和胶原纤维(HE 染色与 Masson 染色,  $\times 400$ )



**Figure 4.** Cardiac CVF in rats from each group (Mean  $\pm$  SD.  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group; \*\* $P < 0.05$  vs DM group)

**图 4.** 各组大鼠心肌 CVF ( $\bar{x} \pm s$ .  $n = 6$ . \* $P < 0.05$  vs Control group; \*\* $P < 0.05$  vs DM group)

#### 4. 讨论

本研究探索了人参皂苷 Rb1 对糖尿病大鼠心脏结构功能、炎症反应和心肌纤维化的影响。结果显示: 糖尿病大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 水平显著性升高, LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量、心肌中 CVF 显著增高, 提示持续高糖状态可诱发炎症反应, 导致心肌纤维化, 进而引起糖尿病心肌病。与对照组相比, 人参皂苷 Rb1 可以显著降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 BNP 水平, 可以减轻炎症反应; 显著降低 LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量、心肌中 CVF, 提示人参皂苷 Rb1 可以减轻炎症反应、抗心肌纤维化, 具有延缓糖尿病心肌病发生发展的作用。本研究超声心动图检查显示人参皂苷 Rb1 有改善糖尿病大鼠左心功能的趋势, 但差异未达统计学显著性意义, 考虑可能与干预时间偏短有关。临床研究发现<sup>[10] [11]</sup>, 人参皂苷 Rb1 不仅可减轻糖尿病患者的体重、血脂水平和高凝血状态,

而且可延缓糖尿病心脏病的发生,包括微血管病变、心肌损伤和心脏自主神经病变。

糖尿病心肌病的发病机制错综复杂,主要有糖脂代谢异常、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血管活性因子异常以及神经内分泌等因素的参与,众多因素互相影响,相互促进疾病的产生。众多的心肌疾病之间有着类似的病理生理改变与分子机制,同一条通路也可以参与不同心肌疾病的发生,但发挥功能的侧重点各有不同[12]。人参皂苷 Rb1 可以减轻糖尿病大鼠缺血/再灌注损伤,减少心肌梗死面积、降低磷酸激酶和乳酸脱氢酶,增加 eNOS 的表达和 NO 浓度[13],以及减少心肌细胞凋亡和 caspase-3 活性[14]。另有研究显示人参皂苷 Rb1 可通过降低肝细胞焦亡相关因子的表达,从而减轻高脂血症大鼠肝脏损伤和脂质沉积[15]。我们的研究[16]证实了人参皂苷 Rb1 对高糖损伤的 H9C2 细胞,可下调 NF- $\kappa$ B 乙酰化水平,以及上调 SIRT1 水平。首次在细胞水平证明了人参皂苷 Rb1 可通过 SIRT1/NF- $\kappa$ B 通路对高糖损伤的 H9C2 细胞起到抗炎、抗凋亡的作用,显示了其对糖尿病大鼠心肌的保护作用。

总之,糖尿病大鼠存在显著的炎症反应和心肌纤维化。人参皂苷 Rb1 可以降低炎症反应、降低 BNP,显著降低 LVWI、单位质量心肌组织中羟脯氨酸与胶原蛋白含量和心肌 CVF,提示人参皂苷 Rb1 具有减轻炎症和心肌纤维化,延缓糖尿病心肌病发生、发展的作用。

## 基金项目

广东省自然科学基金(No. 2016A030313841)。

## 参考文献

- [1] Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y., Kumral, T., Whitley Branwood, A. and Grishman, A. (1972) New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomerulosclerosis. *American Journal of Cardiology*, **30**, 595-602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
- [2] Shapiro, L. (1982) Echocardiographic Features of Impaired Ventricular Function in Diabetes Mellitus. *Heart*, **47**, 439-444. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.47.5.439>
- [3] Bugger, H. and Abel, E. (2014) Molecular Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetologia*, **57**, 660-671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
- [4] Karuppagounder, V., Arumugam, S., Giridharan, V., Sreedhar, R., Bose, R.J.C., Vanama, J., et al. (2017) Tiny Molecule, Big Power: Multi-Target Approach for Curcumin in Diabetic Cardiomyopathy. *Nutrition*, **34**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.09.005>
- [5] Isfort, M., Stevens, S., Schaffer, S., Jong, C.J. and Wold, L.E. (2014) Metabolic Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*, **19**, 35-48. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9377-8>
- [6] Zhou, P., Xie, W., He, S., Sun, Y., Meng, X., Sun, G., et al. (2019) Ginsenoside Rb1 as an Anti-Diabetic Agent and Its Underlying Mechanism Analysis. *Cells*, **8**, 204. <https://doi.org/10.3390/cells8030204>
- [7] Hou, Y., Tsai, Y., Lin, Y. and Chao, J.C.-J. (2014) Ginseng Extract and Ginsenoside Rb1 Attenuate Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, Article No. 415. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-415>
- [8] Zheng, X., Wang, S., Zou, X., Jing, Y.T., Yang, R.L., Li, S.Q., et al. (2017) Ginsenoside Rb1 Improves Cardiac Function and Remodeling in Heart Failure. *Experimental Animals*, **66**, 217-228.
- [9] Wei, Y., Guo, C., Zhao, J., Yang, J., Yi, W., Liu, H., et al. (2017) X Indening Oral Liquid Improves Cardiac Function of Rats with Chronic Cardiac Failure via TGF- $\beta$ 1/Smad3 and p38 MAPK Pathway. *Anatolian Journal of Cardiology*, **17**, 367-373. <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2016.7438>
- [10] Ahmad, F.K., He, Z.H. and King, G.L. (2005) Molecular Targets of Diabetic Cardiovascular Complications. *Current Drug Targets*, **6**, 487-494. <https://doi.org/10.2174/1389450054021990>
- [11] Desmond, J., Hirofumi, H. and Griendling, K.K. (2006) Oxidative Stress and Diabetic Cardiovascular Complications. *Free Radical Biology and Medicine*, **40**, 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.018>
- [12] 王嘉睿, 吴永祥, 刘金来. AMPK/SIRT1/NF $\kappa$ B 通路在糖尿病心肌病中的作用[J]. 新医学, 2017, 48(10): 1-6.
- [13] Wu, Y., Xia, Z.Y., Dou, J., Zhang, L., Xu, J.-J., Zhao, B., et al. (2011) Protective Effect of Ginsenoside Rb1 against Myocardial Ischemia/ Reperfusion Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Molecular Biology Reports*, **38**, 4327-4335. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0558-4>

- [14] Shen, N., Li, X., Zhou, T., Bilal, M.U., Du, N., Hu, Y.Y., *et al.* (2014) Shensong Yangxin Capsule Prevents Diabetic Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad Signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, **157**, 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.035>
- [15] 于宁, 宋囡, 贾连群, 陈宁, 陈丝, 吴瑶, 等. 人参皂苷 Rb1 对高脂血症大鼠肝脏细胞焦亡的影响及其可能机制[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1283-1288. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1000-4718.2019.07.021>
- [16] 王嘉睿, 李苏华, 罗艳婷, 黄卓山, 彭隆, 赵云跃, 等. SIRT1/NF $\kappa$ B 通路在人参皂苷 Rb1 对高糖处理的 H9C2 细胞凋亡与炎症反应作用的研究[J]. 新医学, 2019, 50(4): 283-289. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.0253-9802.2019.04.010>