

中医药调控心肌纤维化相关信号通路研究进展

闫景顺¹, 朱林平^{2*}, 张红霞², 黄丹妮¹, 吕鑫良¹, 李雯玥¹, 李晓凤², 李玉红^{3*}

(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学 第二附属医院, 天津 300250;
3. 天津中医药大学 中医药研究院, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

[摘要] 心肌纤维化(MF)是多种心脏疾病的常见病理过程,如心肌梗死、高血压性心脏病和扩张型心肌病,其特征是细胞外基质过度沉积、心肌顺应性下降和心功能受损,可诱发心律失常和心源性猝死。目前治疗主要以抑制纤维化进展为主,疗效欠佳。MF的发病涉及多种信号通路,包括转化生长因子- β (TGF- β)/Smads信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等。中医药在心血管疾病治疗方面具有丰富的经验,并具有不良反应小、安全性高的独特优势,在MF的治疗中显示出良好的疗效。近年来,越来越多的研究关注中医药在MF信号通路调控方面的应用,并表明中医药可通过调节MF相关信号通路,发挥抑制炎症反应、调节细胞自噬、增殖与凋亡、减少心肌氧化应激与损伤、抑制成纤维细胞活化和胶原合成等生理作用,具有减轻甚至逆转MF的潜力。实验研究和临床观察表明,中药复方如益心附苓饮、鹿红方、蛭龙活血通瘀胶囊、抗纤益心方等,可通过多成分调控多条细胞通路,有效改善MF,提升心功能;中药成分如金雀异黄素、黄芪甲苷等可抑制TGF- β_1 的表达,阻断Smad信号通路;甘草素、大蒜素等可抑制NF- κ B信号通路,减少心肌细胞胶原蛋白合成;连翘苷可激活PI3K/Akt信号通路,发挥抗纤维化作用。

[关键词] 心肌纤维化; 中医药; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)13-0230-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240603 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240429.1629.004>

[网络出版日期] 2024-04-30 09:18:56

Therapeutic Effect of Traditional Chinese Medicine on Myocardial Fibrosis Via Modulation of Signaling Pathways: A Review

YAN Jingshun¹, ZHU Linping^{2*}, ZHANG Hongxia², HUANG Danni¹, LYU Xinliang¹,
LI Wenyue¹, LI Xiaofeng², LI Yuhong^{3*}

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China;
2. Second Affiliated Hospital, Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China;
3. State Key Laboratory of Components of TCM, Institute of TCM,
Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Myocardial fibrosis (MF) is a prevalent pathological process in a spectrum of cardiac conditions, including myocardial infarction, hypertensive heart disease, and dilated cardiomyopathy. It is marked by an overabundance of extracellular matrix deposition, diminished myocardial compliance, and impaired cardiac function, which can lead to arrhythmias and sudden cardiac death. The current therapeutic

[收稿日期] 2024-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004329);全国名老中医药专家杜武勋传承工作室(国中医药人教函[2022]75号);第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号);天津市卫生健康委中医经典传承高级人才研修项目(津卫中便函[2022]727号);天津市名中医杜武勋传承工作室

[第一作者] 闫景顺, 硕士, 从事心血管疾病的中医药治疗, E-mail: 15176812660@163.com

[通信作者] * 朱林平, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医内科心血管病临床与实验研究, E-mail: zhulinping@tjutm.edu.cn;

* 李玉红, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中医内科及中药心血管药理研究, E-mail: yhltem@126.com

approach primarily aims to suppress the progression of fibrosis, yet the therapeutic outcomes are poor. The pathogenesis of MF involves multiple signaling pathways, including the transforming growth factor-beta (TGF- β)/Smads signaling pathway, nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. Traditional Chinese medicine (TCM) boasts a rich history in the treatment of cardiovascular diseases, offering distinctive benefits such as minimal side effects and high safety, and it has demonstrated promising therapeutic effects in the treatment of MF. In recent years, research has turned its attention to the application of TCM in modulating the signaling pathways associated with MF. It has been demonstrated that TCM can modulate the MF-related signaling pathways to exert anti-inflammatory effects, regulate cellular autophagy, cell proliferation, and apoptosis, reduce myocardial oxidative stress and damage, and inhibit the activation of fibroblasts and collagen synthesis, thereby exhibiting the potential to mitigate or even reverse the progression of MF. Experimental research and clinical observations indicate that TCM formulas such as Yixin Futing decoction, Luhong prescription, Zhilong Huoxue Tongyu capsules, and Kangjian Yixin prescription can effectively ameliorate MF and enhance cardiac function through the multi-component regulation of multiple cellular pathways. Specific TCM constituents, including isoliquiritigenin and astragaloside, have been shown to inhibit the expression of TGF- β_1 , thereby disrupting the Smad signaling pathway. Compounds like glycyrrhizic acid and allicin can suppress the NF- κ B signaling pathway and curtail collagen synthesis in myocardial cells, and forsythoside can activate the PI3K/Akt signaling pathway, contributing to its anti-fibrotic effects.

[Keywords] myocardial fibrosis; traditional Chinese medicine; signaling pathways; research progress

心肌纤维化(MF)是诱发心律失常及心源性猝死的重要原因^[1],其临床特征为心肌细胞外基质过度沉积,心肌顺应性下降^[2-6],是心力衰竭(HF)、心律失常和心肌梗死等多种心血管疾病常见的病理表现和进展因素^[7-11]。全球MF的年发病率为1.7%,而一旦进展为HF,患者5年内的死亡率高达40%~60%^[12]。现代医学认为MF的发病机制与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的持续激活、炎症反应及细胞自噬有关,临床治疗的药物包括RAAS抑制剂、 β 受体阻滞剂、他汀类等,这些药物能够改善患者临床症状,但对阻止或逆转MF的作用有限^[13-14]。当患者停止使用药物或产生药物耐受时,病情可能会进一步恶化。因此迫切需要开发有效、安全的MF治疗方法。

中医学将MF归为“心悸、胸痹”范畴,MF属本虚标实之证,气血阴阳亏虚为本,痰浊、瘀血、毒邪、水饮为标,中医治疗以活血化瘀、解毒祛瘀、益气养阴、补益气血、温阳利水为主,目前研究表明,中医药能通过干预多种细胞因子及信号通路协同发挥疗效,在预防和治疗MF具有前景^[15]。中医药干预MF缺乏理论依据,需要进一步的研究来阐明中药的具体作用机制并探索其潜在的临床应用。本文查阅国内外相关文献,对中医药通过干预调节信号通路治疗MF的最新进展进行综述,旨在全面了解

中医药治疗MF具体机制和疗效的进展,为MF治疗方案的优化和发展提供参考。

1 MF相关信号通路

1.1 转化生长因子- β (TGF- β)/Smads信号通路 转化生长因子- β (TGF- β)/Smads信号通路的失衡是引起纤维化的重要致病机制^[16]。TGF- β 家族包括3种同工型(TGF- β_1 、TGF- β_2 和TGF- β_3)^[17],他们可通过共同的受体发出信号并共享细胞靶点,Smads蛋白是TGF- β 受体唯一的激酶底物^[18-19]。TGF- β_1 可以调节心肌成纤维细胞的增殖、转化、迁移和细胞外基质的产生,当TGF- β_1 与II型受体相互作用时,导致细胞质介体Smad2和Smad3磷酸化与Smad4形成异源三聚体复合物,介导细胞外基质相关基因的合成和转录,进而参与形成心脏、肾脏等重要器官的组织纤维化^[20]。有实验研究表明,血管紧张素II(Ang II)诱导的高血压肾脏纤维化需要TGF- β_1 的参与,而TGF- β_1 是导致成纤维细胞增殖和胶原合成的最强因子之一^[21-22]。

1.2 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路 NF- κ B家族包括RelA、RelB、c Rel、p50和p52蛋白,可与免疫球蛋白 κ 轻链增强子B位点特异性结合^[23],该信号通路包括NF- κ B二聚体、NF- κ B抑制剂(I κ B)和I κ B激酶(IKK)^[24]。NF- κ B转录因子主要在心肌细胞中表达,参与免疫发育、免疫应答、炎症和癌症反应,

调节炎症反应和免疫稳态,因此在诱发心肌炎症、细胞凋亡和心脏重塑中起关键作用^[25]。此外已有研究表明,NF- κ B通路在纤维化疾病的发生和发展中起到介导作用^[26],当NF- κ B信号通路被激活时,下游促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-1、IL-18、肿瘤坏死因子- α 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达增加^[27]。而iNOS激活会释放大一氧化氮(NO),加剧组织损伤,从而导致MF和心脏收缩功能障碍^[28]。

1.3 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路 PI3K/Akt信号通路是细胞中调节细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号通路之一^[29-30],该通路也是调控细胞自噬的关键通路,可抑制自噬的发生^[31]。PI3K和Akt可参与多种生物过程,包括细胞凋亡、分化、代谢和蛋白质合成^[32]。当PI3K受到激活信号启动时,使Akt磷酸化并活化,活化的Akt能调控多种下游蛋白,从而影响细胞的存活和凋亡等生物过程^[33]。研究表明,急性激活的Akt具有心脏保护作用,可以减少缺血-再灌注损伤后的心肌梗死和功能障碍^[34]。亦有研究发现,通过抑制PI3K/Akt信号通路可以显著减弱压力超负荷诱导的心脏纤维化。因此,抑制PI3K/Akt信号通路对减轻纤维化具有保护作用^[35]。

1.4 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK信号通路的活化可调节基因转录和蛋白翻译,并参与调控细胞增殖、凋亡、炎症反应和组织纤维化等多种生物学过程^[36-38],是细胞反应的重要信号系统。该通路由细胞外调解蛋白激酶(ERK)信号通路、应激活化蛋白激酶(JNK)信号通路、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路和ERK5/大丝裂原活化蛋白激酶1(BMK1)信号通路组成^[39]。在心肌细胞损伤引发的凋亡过程中,MAPK细胞信号通路是重要的调节枢纽,能够通过膜受体和胞内因子的结合参与信号传导^[40]。研究表明^[41-42],Ang II作用于其1型受体(AT1R)后,通过激活p38 MAPK信号通路,可以激活下游转录因子促使心肌成纤维细胞增殖,合成大量胶原蛋白,导致I/III型胶原比例失衡,从而引发MF。此外,ERK MAPK信号通路在多个脏器的纤维化过程中具有重要的促进作用^[43]。有实验显示,糖尿病大鼠心肌组织中ERK1/2和p-ERK1/2表达显著上调,提示ERK MAPK信号通路的激活在促进糖尿病大鼠MF中发挥作用^[44-45]。

1.5 Janus激酶2(JAK2)/信号转导器和转录激活因子3(STAT3)信号通路 JAK2/STAT3信号通路在

心肌缺血再灌注损伤保护过程中发挥关键调控作用,能减轻炎症反应,并参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节^[46-47]。当机体受到外界炎症因子刺激时,JAK2被激活后引起受体多位点磷酸化,促使STAT3被磷酸化并与受体结合,然后从复合物中解离并进入细胞核,调控目的基因和炎症因子的表达,炎症因子的激活进一步加重机体组织损伤,形成JAK2/STAT3通路正反馈调控^[48]。研究表明,STAT3的激活调节了Ang II诱导的心脏重塑,心室肥厚和纤维化的负向调控因子,Ang II刺激STAT3与Toll样受体4(TLR4)直接结合,导致STAT3的激活,阻断TLR4或STAT3可以预防Ang II诱导的心脏重塑,并保持正常心脏功能^[49]。因此通过抑制JAK2抑制STAT3,可减轻肌成纤维细胞分化。

1.6 NOD样受体蛋白3(NLRP3)信号通路

NLRP3信号通路由核苷酸结合的Nacht结构域、富含亮氨酸重复序列的C末端和比林结构域的N末端3部分组成^[50-51]。当NLRP3通路被激活时,可以促进炎症细胞因子的成熟和分泌,通过组装NLRP3炎症小体并促进促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的产生,可促进MF^[52]。此外NLRP3也通过调节炎症反应、线粒体功能和成纤维细胞分化等多种途径来减轻心脏纤维化^[53-54]。实验显示,注射NLRP3抑制剂的HF大鼠心肌间质中的胶原纤维沉积显著减少,心脏的舒缩功能得到改善^[55]。因此针对NLRP3炎症小体的靶向治疗可能是治疗MF的一种有前景的治疗策略。

1.7 Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路是经典的细胞增殖和组织修复信号途径,也是抗纤维化药物重要的作用靶点之一^[56]。Wnt家族是一类富含半胱氨酸的蛋白质,其N端含有分泌的信号肽,可通过与受体相互作用,从胞外向胞内传递信号^[57]。 β -catenin在心肌细胞中表达较高,近年来的研究也发现通过干预Wnt/ β -catenin通路,可以减少I型和III型胶原蛋白的沉积,改善MF^[58]。研究表明,在心肌梗塞后抑制Wnt/ β -catenin信号可以促进梗塞的愈合并预防HF的发生,卷曲相关蛋白1作为Wnt/ β -catenin通路的拮抗剂,在抑制心脏成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维细胞分化方面已被证明具有显著的效果,可以有效减缓病理性MF的进展^[59]。

1.8 Ras同源基因家族成员A(RhoA)/Rho关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶(ROCK)信号通路 RhoA/ROCK途径是一条参与细胞增殖等多种生物行为的

信号通路^[60]。RhoA是一种GTP结合蛋白,具有GTP酶活性,可影响细胞的分化、运动、增殖和凋亡,是体内纤维化的关键调节因子^[61]。ROCK属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,是第一个被发现的RhoA下游激酶^[62]。RhoA磷酸化后可与ROCK相互作用,诱使应力纤维和细胞的局部黏附形成^[63],过度激活的ROCK可促进成纤维细胞转分化,导致胶原蛋白代谢失衡^[64],从而引发MF。实验显示,RhoA/ROCK信号通路既可以直接促进肌成纤维细胞对胶原蛋白的分泌,也可以激活其他与纤维化相关的信号通路,因此抑制RhoA/ROCK2信号通路的过度上调成为治疗MF的新靶点^[65]。

2 中药干预相关信号通路治疗MF

2.1 中药干预TGF- β /Smads信号通路治疗MF

扶阳强心方由附片、干姜、肉桂、葶苈子、田七、白术、泽泻、炙甘草等药物组成,具有扶阳益气、利水消肿的药效,主要用于治疗MF心阳亏虚证^[66],林琳等^[67]的研究显示,扶阳强心方可降低大鼠的血浆B型尿钠肽(BNP)水平和心肌酶指标,下调TGF- β_1 表达,结果提示扶阳强心方可以通过降低TGF- β_1 蛋白的相对表达水平来干预MF。

芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七和降香组成,具有益气通脉和活血止痛的功效^[68],赵桂峰等^[69]实验发现,芪参益气滴丸能下调TGF- β_1 表达,而上调Smad7表达,从而缓解心肌坏死区域内炎细胞的浸润和增生,对改善大鼠MF具有显著作用,表明TGF- β_1 既可以通过激活Smad2、Smad3与Smad4结合以促进MF和心室重构,又可以通过干扰Smad2、Smad3的激活来发挥负调控作用。

金雀异黄素具有抗炎、抗氧化、抗癌、提高免疫力等功效^[70]。姜欣等^[71]研究表明,不同剂量的金雀异黄素均可降低心肌组织中TGF- β_1 和Smad3蛋白的表达,证实金雀异黄素可以通过抑制TGF- β /Smad3信号通路来减轻MF。

黄芪中的皂苷类化合物黄芪甲苷具有抗炎、抗纤维化等多种药理作用^[72]。宋爱新等^[73]研究发现,经黄芪甲苷治疗后的HF大鼠心肌细胞损伤较轻,肌纤维排列较规则,同时TGF- β_1 和Smad3蛋白的表达水平明显降低,提示黄芪甲苷通过下调心肌中TGF- β_1 和p-Smad3蛋白的表达,抑制MF,从而改善心功能。

2.2 中药干预NF- κ B信号通路治疗MF

炙甘草汤最早在《伤寒论》中记载,现代医学研究表明该方具有延缓扩张型心肌病患者的MF病程及心室重

构^[74-75]。白雪峰等^[76]研究发现,炙甘草汤可以明显改善大鼠MF的程度。通过测定还发现随着炙甘草汤剂量的增加,NF- κ B的表达量逐渐降低,推测炙甘草汤能通过抑制NF- κ B通路改善大鼠MF的进展。

HAN等^[77]发现,甘草素能够通过抑制NF- κ B信号通路,对心肌梗死后的心肌纤维母细胞具有保护作用。蛋白免疫印迹法(Western blot)分析结果显示,接受甘草素治疗的大鼠心肌I型胶原、III型胶原和TNF- β_1 的蛋白表达明显减少,表明甘草素抑制了I型胶原和III型胶原的表达。此外,且NF- κ B蛋白表达明显降低,结果提示甘草素可通过抑制NF- κ B途径来抑制MF的活化。

蓝景生等^[78]发现,Ang II模型能显著增加NF- κ B蛋白表达,并诱导心肌成纤维细胞分化加重MF;而应用大蒜素48 h后NF- κ B蛋白的表达量显著降低,说明大蒜素可以显著抑制心肌成纤维细胞中NF- κ B蛋白的表达。因此,大蒜素具有潜在的抗MF作用,其机制可能与抑制TLR4/NF- κ B信号通路有关。

2.3 中药干预PI3K/Akt信号通路治疗MF

通心络胶囊由人参、全蝎、赤芍、土鳖虫、檀香、降香、乳香、水蛭、蝉蜕、蜈蚣、酸枣仁、冰片12种中药研制而成,有研究表明通心络胶囊可通过扩张冠状动脉改善心肌缺血,并能缓解MF^[79]。WEI等^[80]通过实验发现通心络能够改善小鼠心功能,减少MF程度,还发现通心络能显著增加PI3K和磷酸化(p)-Akt蛋白的表达并抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。而使用抑制剂LY-294002阻断该通路后给与通心络干预,结果显示通心络的保护作用消失,表明通心络能够通过激活PI3K/Akt信号通路减轻MF。朱银川等^[81]通过临床观察发现,经通心络胶囊治疗后患者的血清I型、III型胶原蛋白水平显著降低,且上述血清MF指标均低于对照组,患者心排出量和左心室射血分数均明显增加,差异具有统计学意义。由此可知,通心络胶囊改善患者MF疾病相关指标,并促进心功能提高。

二参真武汤是在真武汤基础上加入红参和丹参,主要用于治疗心肾阳虚型HF^[82]。赵研等^[83]发现在经过二参真武汤含药血清处理后,心肌成纤维细胞中 α -SMA、I型胶原、III型胶原的mRNA表达水平显著降低。结果表明,二参真武汤可能通过调控PI3K/Akt信号通路相关蛋白和基因的表达,诱导纤维化细胞自噬从而改善MF。

连翘苷是连翘中的主要单体化合物,具有抗凋

亡、抗氧化和抗炎等药理活性^[84-85]。柯旋等^[86]通过实验发现,低剂量和高剂量连翘苷对大鼠心肌纤维排列紊乱和胶原沉积均有改善作用,高剂量改善效果更明显。进一步研究显示,低、高剂量的连翘苷均能升高 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 水平,而应用抑制剂 LY-294002 阻断该通路后, p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 水平降低。因此推测连翘苷可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路来降低胶原沉积抑制 MF。

2.4 中药干预 MAPK 信号通路治疗 MF 有研究显示,保元汤可以改善心脏收缩功能,并且可以抑制 Ang II 的生成,降低心肌组织中 MAPK 的表达水平^[87]。孟慧等^[42]研究发现,保元汤可以有效降低血管紧张素 II 的含量和胶原纤维的积累,同时,给予保元汤后心肌组织中 p-p38 MAPK 的表达水平下调,表明保元汤可通过抑制 MAPK 通路来发挥抗 MF 的作用。

姜黄素具有抗炎、抗增殖、调控细胞凋亡及延缓 MF 进展的药效^[88]。牛衍龙等^[89]研究发现,给予姜黄素的 MF 大鼠心肌组织中 p38 MAPK 及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 呈下降趋势,心肌炎性浸润及细胞外基质沉积得到缓解。可见姜黄素可以通过调节 p38 MAPK 信号通路,有效抑制心肌的炎症反应,缓解 MF,保护心脏的结构和功能。

2.5 中药干预 JAK2/STAT3 信号通路治疗 MF 茯苓酸具有抗炎、抗氧化、抗菌的特性^[90],并能通过减少 MF,对缺血/再灌注损伤、HF 等缺血性心脏病发挥保护作用^[91]。冯莉莉等^[92]研究发现,给予低、中、高 3 种剂量茯苓酸均能使大鼠心肌损伤减轻,充血及炎性细胞浸润缓解,并且 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白和 I 型、III 型胶原蛋白的表达水平显著降低,以高剂量更为明显,提示茯苓酸可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来抑制炎症反应减轻 MF,从而改善 AMI 大鼠心脏功能。

2.6 中药干预 NLRP3 信号通路治疗 MF 白藜芦醇苷作为虎杖的主要成分^[93],能够促进细胞外基质降解,从而延缓 MF 组织的功能性衰老^[94-95]。赵雅欣等^[96]通过实验发现,过氧化氢(H₂O₂)可刺激心肌成纤维细胞产生氧化应激和炎症反应,加重 MF,而经白藜芦醇苷治疗后,NLRP3 蛋白表达受到抑制,IL-1 及 I 型胶原和 III 型胶原的蛋白表达降低, MF 程度减轻。

2.7 中药干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 MF 苓桂术甘汤是《伤寒杂病论》中的经典名方,被广泛应用于心血管疾病的治疗^[97]。李向阳等^[98]实验结果

显示,苓桂术甘汤能降低 HF 大鼠心肌组织中 α -SMA 蛋白及细胞质中 Wnt1、 β -catenin 蛋白的表达, I 型胶原、III 型胶原水平及其比值也显著降低。实验结果证实苓桂术甘汤能够显著抑制心梗后 HF 大鼠心肌组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,从而抑制 MF。

雷公藤甲素是从雷公藤提取物中获得的活性成分,具备免疫调节、抗炎、抗增殖和促细胞凋亡等多种作用,ZHANG 等^[99]实验发现雷公藤甲素能以剂量依赖的方式降低 Wnt/ β -catenin 通路中 β -catenin 及下游 c-Myc 蛋白和细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)的水平,证实雷公藤甲素可通过抑制 Wnt/ β -catenin 途径来保护心肌成纤维细胞的增殖和分化。

2.8 中药干预 RhoA/ROCK 信号通路治疗 MF 谢发江等^[100]实验发现,在糖尿病 MF 小鼠心肌中 RhoA、ROCK1 和 ROCK2 蛋白的水平升高,经柚皮素处理后,RhoA、ROCK1 和 ROCK2 蛋白的水平显著下降,同时伴有 MF 的改善,提示柚皮素治疗糖尿病 MF 小鼠的机制是通过下调 RhoA/ROCK 信号通路。

3 中药干预多条信号通路治疗 MF

研究发现,中医药可通过调节多个信号传递通路的协同作用,以增强疗效、降低不良反应。

益心附葶饮中包含黑附片、葶苈子、太子参、茯苓、丹参、川芎、桂枝、地黄、砂仁等药物,研究表明益心附葶饮具有减少炎症因子释放,抑制心室重构,延缓 HF 和 MF 发展的作用^[101]。张妍等^[102]研究发现, HF 大鼠经益心附葶饮治疗后,心肌细胞 I 型胶原、III 型胶原合成减少, NF- κ B p65 蛋白表达量及炎症因子水平明显下降。结果表明益心附葶饮通过抑制 NF- κ B p65 信号通路介导的炎症反应,从而抑制心 HF 大鼠 MF 进展。此外,刘婧等^[103]实验表明,益心附葶饮可有效抑制心肌组织中 TGF- β_1 及 Smad3 mRNA 的过度干预 MF。以上研究证实益心附葶饮可通过干预 NF- κ B 和 TGF- β /Smads 信号通路干预 MF 进展。

鹿红方是由上海中医药大学附属曙光医院周华教授研制而成的中药方剂,其组方药材包括鹿角片、红花、淫羊藿、补骨脂、山萸肉、女贞子和沉香。已有研究证明,鹿红方具有温肾强心和活血通络的功效,并能够抑制心肌梗死后 MF 和心肌肥厚的发生^[104]。赵丹丹等^[105]研究发现,鹿红方能够减轻 MF 程度,并且下调 PI3K 和 Akt 蛋白的表达,提示其抗 MF 的机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路的活

化有关。QU等^[106]也发现,在HF大鼠的心肌组织中,JAK2和STAT3蛋白的表达水平较低,但在给予鹿红方治疗4周后,JAK2和STAT3蛋白的水平显著升高,心肌胶原沉积减少,MF程度减轻,表明鹿红方能够通过上调JAK2/STAT3通路来干预MF。该研究团队还对慢性心衰伴有MF的临床患者应用鹿红方进行了疗效研究,结果显示鹿红方用药组和对照组中医证候总有效率分别为85.23%和51.52%,两组之间的差异具有统计学意义^[107]。此外,研究还发现鹿红方能够抑制胶原代谢紊乱,显著抑制患者MF进展,减轻患者症状,并改善其生活质量。因此,鹿红方可通过作用于PI3K/Akt和JAK2/STAT3信号通路来干预MF。

蛭龙活血通瘀胶囊由黄芪、桂枝、大血藤、水蛭和地龙组成,具有益气活血、祛风通络功效,用于治疗冠心病、脑梗死等心脑血管疾病^[108]。刘颜等^[109]研究发现蛭龙活血通瘀胶囊降低了小鼠心脏组织BNP、IL-1 β 等指标的含量,心肌间质中的蓝色胶原纤维显著减少,并且NLRP3阳性表达显著减少,表明蛭龙活血通瘀胶囊通过抑制NLRP3炎症小体的激活,使成熟后的IL-1 β 释放少量的炎症因子,减少心脏内炎性细胞的聚集,进一步证实了蛭龙活血通瘀胶囊可以改善高血压MF小鼠的心功能和炎症损伤。此外,刘孟楠等^[110]和曾奇虎等^[111]分别发现蛭龙活血通瘀胶囊心肌组织中TGF- β_1 、p-Smad3和PI3K、Akt1蛋白表达下降,证实蛭龙活血通瘀胶囊可以抑制纤维调控因子的表达。以上实验表明蛭龙活血通瘀胶囊对MF的防治作用可通过NLRP3、TGF- β /Smads、PI3K/Akt信号通路。

抗纤益心方组方包括黄芪、红参、茯苓、白术、丹参、泽兰、益母草、麦冬、升麻,研究表明,方中的黄芪甲苷、黄芪多糖、人参皂苷Re等有效成分具有抑制MF的作用^[112-113]。杨凤鸣等^[114]研究表明,中高剂量抗纤益心方能明显减轻MF,而低剂量的改善效果不显著。经聚合酶链式反应(PCR)检测基因表达水平发现中高剂量抗纤益心方能降低RhoA和ROCK蛋白的表达水平,推测抗纤益心方通过调节RhoA/ROCK信号通路来改善扩张型心肌病大鼠MF程度。张会超等^[115]研究发现,抗纤益心方减少了TGF- β_1 、Smad2及Smad3的磷酸化水平,证明抗纤益心方通过抑制TGF- β /Smads信号通路的表达,从而控制MF进一步发展。二者表明抗纤益心方可作用于RhoA/ROCK和TGF- β /Smads信号通路干预MF。中药复方和中药成分调控MF相关信号通路

的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 结语与展望

随着研究的深入,中医药治疗MF的理论依据越来越充足,且具有整体调控的独特优势。本文对复方或中药活性成分通过多个途径减轻MF并改善心功能的具体机制和实验研究成果进行了综述,为临床治疗MF提供了诊疗思路。总体来看,中医药作用于各通路以干预MF的机制包括以下几个方面:降低I型和III型胶原沉积、抑制炎症因子的释放、减弱RAAS的持续激活、减少纤维化因子表达等。

此外,中医药在治疗MF方面的实验研究主要集中在益气通脉、利水消肿和活血化瘀的治疗方法。研究发现黄芪和三七可以通过作用于TGF- β /Smads信号通路^[89],抑制Ang II诱导的心肌成纤维细胞合成胶原蛋白,三七、丹参和芍药可以抑制PI3K/Akt信号通路,促进细胞的自噬^[83],山茱萸通过抑制MAPK信号通路,可以抑制心肌细胞的凋亡^[107]。以上的研究结果提示后续实验研究可以进一步深入探讨中药复方中各药物作用相应信号通路的详细调控机制,发现更多具有抗MF潜在作用的中药,以期为临床治疗提供更好的选择和依据。

目前尚缺乏针对中医药治疗MF的指南或专家共识,中医药治疗MF的辨证论治存在较大差异。此外,就MF的临床与基础研究而言,中医药的实验研究还存在以下不足之处:①动物实验中选用的中药复方未根据中医的辨证论治思维进行选择。②中医药对MF的疗效缺乏长期临床疗效观察和评估。③中医药对MF的预防作用还需要进一步研究。④目前关于中医药如何调节MF的生物分子及其作用靶点的机制研究还较少。因此,对于中医药治疗MF的研究仍需不断深入探讨和完善。需要将基础研究与临床观察相互结合,以提供更广泛的用药选择和诊疗思路,从而有效治疗MF。

[参考文献]

- [1] 谢君,符德玉,芦波,等. 基于CIRC RNA探讨中医药在心肌纤维化中的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022,40(3):134-138.
- [2] 王青青,张莉芬,马金苗,等. 附黄汤通过调控Nrf2/GPX4介导的铁死亡对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国中药杂志, 2024,49(3):789-797.
- [3] 庄宇婷,吕延杰,潘振伟. 非编码RNAs在心肌纤维化中的研究进展[J]. 药学学报, 2021,56(11):2887-2899.

- [4] 郭冰,毛以林,余意,等. 基于IncGAS5/DNMT3A通路探讨心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):82-86.
- [5] 梁碧容,周政,何嘉琪,等. 心阳片通过抑制AGEs介导的心脏成纤维细胞激活改善心力衰竭小鼠心肌纤维化的作用机制[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(7):863-869.
- [6] 石玉姣,杨琳,刘春秋,等. 苓桂气方干预射血分数保留心力衰竭心肌纤维化的物质基础及分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(20):20-29.
- [7] XIE L, WANG T, LIN S, et al. Uncaria Rhynchophylla attenuates angiotensin II -induced myocardial fibrosis via suppression of the RhoA/ROCK1 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112607.
- [8] 石立鹏,邓静薇,尹二谦,等. 防己茯苓汤对心肌纤维化小鼠巨噬细胞极化和氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(24):11-18.
- [9] 李崇钗,张明雪. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨细胞自噬与心肌纤维化的关系[J]. 时珍国医国药, 2023,34(7):1696-1699.
- [10] 曲一玮,马度芳,吴涛,等. 孙络“溢奇邪、通营卫”理论在心肌纤维化中的应用探讨[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(2):247-251.
- [11] 韩明磊,刘振,侯永兰,等. 石蒜碱对缺氧条件下心肌细胞损伤和心肌成纤维细胞活化与胶原合成的影响及其生物学机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(5):1165-1172.
- [12] ZHAO X, KWAN J Y Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1):57-75.
- [13] 莫晓彤,张彤,唐其柱. 心脏组织工程细胞和支架的抗心肌纤维化应用[J]. 武汉大学学报:医学版, 2014,doi:10.14188/j.1671-8852.2023.0300.
- [14] 刘颜,刘孟楠,杨廷富,等. 中药防治心肌纤维化的研究进展[J]. 中药药理与临床,2023,39(2):101-109.
- [15] 商行,郭家娟. 中药单体及复方干预心肌纤维化的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,doi:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20231115.001.
- [16] 梁静涛,何晓艳,王敏,等. 大黄蛰虫丸经TGF- β_1 /Smads/miR-29通路干预大鼠心肌纤维化的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(14):21-29.
- [17] 张晓刚,王新强,蒋虎刚,等. 中药靶向调控TGF- β /Smads信号通路防治心肌纤维化的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(19):2857-2861.
- [18] 沈豪,郭霜,刘秀芬,等. TGF- β /Smads信号通路在姜黄素改善糖尿病大鼠心肌纤维化中的作用[J]. 中国药理学通报,2018,34(4):522-527.
- [19] LÓPEZ B, RAVASSA S, MORENO M U, et al. Diffuse myocardial fibrosis: Mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(7):479-498.
- [20] 谭嘉安,刘英华,张根水,等. 和厚朴酚对TGF- β_1 诱导的心肌成纤维细胞迁移的影响[J]. 中国药理学通报,2020,36(11):1536-1541.
- [21] 高莉,宋令岗. miR-145调控TGF- β 通路在高血压大鼠心肌纤维化中的作用[J]. 中国老年学杂志,2023,43(21):5334-5340.
- [22] 英哲铭,宋因,曹媛,等. 半夏白术天麻汤通过Ang II/TGF- β_1 /smad通路干预合并血脂异常SHR大鼠心肌纤维化[J]. 中华中医药学刊,2024,doi:21.1546.R.20240119.1417.006.
- [23] 李子舜,赵长普,陈仁伍,等. 中医药基于NF- κ B信号通路治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(23):275-282.
- [24] 姜岑,宋虹霏,王东,等. 基于IKK β /NF- κ B通路研究芪甲柔肝方抗肝纤维化作用机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4805-4809.
- [25] 洪莉丽,张盛,汪倩,等. 基于RAAS/NF- κ B/炎症因子级联反应探究真武汤对慢性心力衰竭大鼠治疗作用[J]. 中草药,2020,51(5):1279-1286.
- [26] 邓凯翔,彭经宙,张美泉,等. 牡蛎肽通过NF- κ B/iNOS信号通路改善肝纤维化[J]. 中国药学:英文版, 2023,32(6):435-445.
- [27] XU G R, ZHANG C, YANG H X, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110071.
- [28] 彭艳芳,张莹雯,张亚兵,等. 紫檀芪通过TLR4/NF- κ B信号通路对肺纤维化大鼠的保护作用[J]. 武汉大学学报:医学版,2022,43(2):205-209.
- [29] 郑秋含,杜连云,张众,等. 基于PI3K/Akt信号通路探究红景天-鬼箭羽药对对人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的作用机制及配伍规律[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(8):875-881.
- [30] WANG J, HU K, CAI X, et al. Targeting PI3K/Akt signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1):18-32.
- [31] 张旖旎,鲁海菲,王平,等. 生慧颗粒通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路改善阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(3):324-330.
- [32] 张可敬,王悦琦,储全根,等. 抵当陷胸汤调控PI3K/Akt信号通路对糖尿病大鼠足细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20240139.
- [33] 岳峥嵘,张悦,汤建成,等. 淫羊藿苷经PI3K/Akt/mTOR通路调控激素对骨微血管内皮细胞自噬的影响

- [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240625.
- [34] QIN W, CAO L, MASSEY I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11):4045-4059.
- [35] ZHONG S, GUO H, WANG H, et al. Apelin-13 alleviated cardiac fibrosis via inhibiting the PI3K/Akt pathway to attenuate oxidative stress in rats with myocardial infarction-induced heart failure [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4):BSR20200040.
- [36] 张景淇, 郭静, 陈娅欣, 等. 中药调控肺癌相关信号通路研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240626.
- [37] 杨靖, 李英, 曾莉, 等. 中医药治疗纤维化疾病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 270-278.
- [38] 周茜, 张敏芳, 任海燕, 等. 硫化氢干预对小鼠心肌纤维化 MAPK 通路表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12):2981-2984.
- [39] 曹雷, 刘明军, 吴春炜, 等. 中药调控 MAPK 通路治疗肥胖的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9):254-262.
- [40] 李辉明, 薄双娟, 邢涛, 等. MAPK 信号通路在防治类风湿性关节炎中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240827.
- [41] 陈小兰, 郑道国, 徐群威, 等. 南葶苈子提取液对心肌缺血/再灌注大鼠心肌自噬及 MAPK/ERK1/2 通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(8):1349-1353.
- [42] 孟慧, 王启新, 卢文吉, 等. 保元汤调控 AT1/p38 MAPK/TGF- β 途径改善心肌纤维化防治心力衰竭的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5):2292-2297.
- [43] 叶子雨, 何学东, 郑永军, 等. 女贞子活性成分抗肝纤维化作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1389-1396.
- [44] 张毅, 孟祥雯. 阿格列汀对 2 型糖尿病模型大鼠心肌纤维化的保护作用及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(11):949-955.
- [45] 吴岚, 吕欣桐, 张春艳, 等. 百令胶囊对病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化及 TGF- β_1 -MAPK/ERK 通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10):1493-1497.
- [46] 丁雅萍, 华斌, 刘琼琼, 等. 通过 JAK2/STAT3 信号通路观察电针减轻 MIRI 炎性反应机制研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(10):3436-3444.
- [47] 孙敏, 刘玉龙, 刘科, 等. 丹皮酚通过调控 JAK2/STAT3 信号通路改善酒精性肝损伤小鼠肝脏炎症与氧化应激损伤 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6): 1078-1084.
- [48] 魏强, 朱美意, 张杰, 等. 红景天苷调节 CLP 诱导的脓毒症小鼠肺纤维化及 JAK2/STAT3 的活化 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(10):1196-1200.
- [49] SINGH R, KAUNDAL R K, ZHAO B, et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-Jun signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167:105414.
- [50] 乔琳, 金艳, 郭兆安. 中医药调控 NLRP3 炎症小体缓解糖尿病肾病肾间质纤维化的机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5):1164-1171.
- [51] 姜欣宇, 周妍妍, 王琪, 等. 中医药干预 NLRP3 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8):290-298.
- [52] 程怡怡, 赵伟伟, 宋振峰, 等. 胶原蛋白肽联合海藻酸钠通过下调 NLRP3 炎症小体表达改善小鼠宫腔粘连 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10):1296-1303.
- [53] ZHANG X, QU H, YANG T, et al. Regulation and functions of NLRP3 inflammasome in cardiac fibrosis: Current knowledge and clinical significance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112219.
- [54] 黄芷棋, 宁一博, 贺润铨, 等. NLRP3 炎症小体与糖尿病心肌病的发生发展 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4):463-467.
- [55] 岳继萍, 王瑾, 张文婷, 等. NLRP3-IL-1 β 炎症小体通路在 AT1-AA 引起心肌纤维化中的作用 [C]//中国生理学会循环生理专业委员会. 2019 年中国生理学会心血管生理学术研讨会论文集. [出版者不详], 2019:1.
- [56] 闫亚男, 梁玉磊, 王杰鹏, 等. 升陷汤调节 Wnt3a/ β -catenin 信号途径介导的细胞衰老改善特发性肺纤维化大鼠肺功能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12):31-38.
- [57] 任倩, 陈炯城, 刘友华. Wnt/ β -catenin 与肾脏损伤后的修复和纤维化 [J]. 生理学报, 2022, 74(1):15-27.
- [58] 李向阳, 姚娟, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(6): 1501-1506.
- [59] LIU J, ZHENG X, ZHANG C, et al. Lcz696 alleviates myocardial fibrosis after myocardial infarction through the sFRP-1/Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:724147.
- [60] 沈艳玲, 刘承红, 王世魁, 等. 黄芩苷通过 ROS 依赖性调节 RhoA/ROCK 通路保护氯化钴诱导心肌细胞损伤的实验研究 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(7): 481-488.
- [61] 李本鹏, 徐玉平, 韦朝倩, 等. 氧化苦参碱通过调控 RhoA/ROCK1/COX2/PGIS 信号通路抑制野百合碱诱导的大鼠右室心肌肥厚的作用 [J]. 世界科学技

- 术—中医药现代化,2022,24(10):4031-4037.
- [62] 谢铃铃. 基于RhoA/ROCK1信号通路研究钩藤减轻Ang II诱导高血压小鼠心肌纤维化的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学,2022.
- [63] LEE T M, LIN S Z, CHANG N C. Membrane ER α attenuates myocardial fibrosis via RhoA/ROCK-mediated actin remodeling in ovariectomized female infarcted rats[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(1): 43-51.
- [64] 杨凤鸣,边汝涛,王振涛. 抗纤益心方通过调节RhoA/ROCK2信号通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化[J]. *中医学报*,2022,37(6):1254-1260.
- [65] 张昕,符丽娟. 丹酚酸B调节RhoA/ROCK1信号通路抑制糖尿病大鼠心肌纤维化的作用研究[J]. *中国药理学通报*,2022,38(10):1487-1491.
- [66] 黎军宏,莫雪妮,郑景辉,等. 扶阳强心方通过调节ERK1/2信号通路改善CHF血流动力学参数[J]. *中华中医药学刊*,2018,36(3):599-602,后插18.
- [67] 林琳,莫秋兰,何贵新,等. 扶阳强心方对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化及转化生长因子- β_1 /Smad信号通路表达的影响[J]. *广西医学*,2022,44(3):284-288,295.
- [68] 潘海娥,刘文静,韩松洁,等. 芪参益气滴丸改善大鼠心肌梗死气虚血瘀证的量效关系及作用机制[J]. *中华中医药杂志*,2023,38(10):4688-4693.
- [69] 赵桂峰,毛静远,吴丽玉,等. 芪参益气滴丸抑制大鼠心肌梗死后心肌纤维化及对TGF- β_1 /Smads通路表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*,2017,37(12):1466-1470.
- [70] 郭玉玲,颜裴松,宋立华. 金雀异黄素与5-氟尿嘧啶联用对肝癌的化疗增敏作用[J]. *第二军医大学学报*,2021,42(12):1355-1361.
- [71] 姜欣,王智,王娟. 金雀异黄素通过调控TGF- β_1 /Smad3信号通路对2型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中成药*,2024,46(2):444-450.
- [72] LI L, HOU X, XU R, et al. Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV [J]. *Fundam Clin Pharmacol*,2017,31(1):17-36.
- [73] 宋爱新,王璐,张媛媛. 黄芪甲苷通过TGF- β_1 /Smad3信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2021,19(10):1645-1651.
- [74] 王健康,纪爱欢,李晓岚,等. 基于NF- κ B信号通路的中医药防治心肌纤维化研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2024,22(1):96-99.
- [75] 刘海峰,鞠静,杜武勋,等. 炙甘草汤加味治疗扩张型心肌病疗效及安全性的Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2015,7(5):614-618.
- [76] 白雪峰,万晓燕,惠彩霞. 炙甘草汤对异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化大鼠心肌NF- κ B信号通路的调节作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*,2021,30(31):3440-3446.
- [77] HAN X, YANG Y, ZHANG M, et al. Liquiritin protects against cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting CCL5 expression and the NF- κ B signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022,16:4111-4125.
- [78] 蓝景生,张震,罗薇,等. 大蒜素对心肌纤维化的影响及对TLR4/NF- κ B信号通路的作用[J]. *中国免疫学杂志*,2016,32(4):500-503.
- [79] 刘艳妮,张莉,胡建华,等. 通心络胶囊对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠心功能及心肌纤维化的影响[J]. *中成药*,2016,38(5):967-972.
- [80] WEI Y R, HOU Y L, YIN Y J, et al. Tongxinluo activates PI3K/Akt signaling pathway to inhibit endothelial mesenchymal transition and attenuate myocardial fibrosis after ischemia-reperfusion in mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, doi: 10.1007/s11655-024-3652-5.
- [81] 朱银川,王丰云,王同,等. 通心络胶囊对冠心病稳定性心绞痛患者心肌纤维化和心功能的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*,2020,41(22):2815-2817.
- [82] 李林,刘中勇,骆始华,等. 真武汤抗心衰与TGF- β /JNK信号通路关系的相关性研究[J]. *时珍国医国药*,2016,27(5):1041-1044.
- [83] 赵研,甘芮溪,张小月,等. 二参真武汤调控PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制心肌纤维化的体外实验研究[J]. *安徽中医药大学学报*,2023,42(3):77-82.
- [84] ZHANG D, QI B, LI D, et al. Phillyrin relieves lipopolysaccharide-induced AKI by protecting against glycocalyx damage and inhibiting inflammatory responses [J]. *Inflammation*,2020,43(2):540-551.
- [85] WANG L, ZHANG W, LU Z, et al. Functional gene module-based identification of phillyrin as an anticardiac fibrosis agent [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1077.
- [86] 柯旋,张远恒,李东升,等. 连翘苷激活PI3K/Akt/eNOS信号通路对糖尿病大鼠心肌纤维化的抑制作用[J]. *中国免疫学杂志*,2024, doi: 22.1126.R.20230927.1532.002.
- [87] 谢益,朱春磊,陈曦,等. 保元汤联合达格列净治疗2型糖尿病合并急性亚急性心衰临床观察[J]. *中国中医急症*,2023,32(2):278-282.
- [88] 闫保娥,朱敏杰,方敏,等. 姜黄素在心肌纤维化中的作用及机制研究进展[J]. *心脏杂志*,2024(4):446-451.
- [89] 牛衍龙,曹建民,王祯,等. 姜黄素对大鼠运动性心肌纤维化的保护作用[J]. *天然产物研究与开发*,2021,33(6):921-927.
- [90] WEI C, WANG H, SUN X, et al. Pharmacological

- profiles and therapeutic applications of pachymic acid (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3):547.
- [91] ZHAI Y, LIU B, WU L, et al. Pachymic acid prevents neuronal cell damage induced by hypoxia/reoxygenation via miR-155/NRF2/HO-1 axis[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2022, 82(2):197-206.
- [92] 冯莉莉, 曹慧, 李贺. 茯苓酸通过调节 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路减轻急性心肌梗死大鼠的心肌纤维化[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(9):1539-1545.
- [93] ZHANG M, WANG S, CHENG Z, et al. Polydatin ameliorates diabetic cardiomyopathy via Sirt3 activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3):1280-1287.
- [94] CHEN Y, LUO H Q, SUN L L, et al. Dihydromyricetin attenuates myocardial hypertrophy induced by transverse aortic constriction via oxidative stress inhibition and SIRT3 pathway enhancement[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2592.
- [95] 马懿, 吴铮铮, 潘先花, 等. 白藜芦醇通过上调 SIRT3 和 SDF-1 延缓大鼠心肌纤维化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(9):776-781.
- [96] 赵雅欣, 范奕好, 程阳, 等. 白藜芦醇通过调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的心肌纤维化[J]. *重庆医学*, 2021, 50(21):3612-3616.
- [97] 葛瑞瑞, 王翔, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤含药血清对 TGF- β 诱导的心肌成纤维细胞 α -SMA 和胶原蛋白合成的影响[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(10):741-746.
- [98] 李向阳, 姚娟, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响[J]. *中药材*, 2023, 46(6):1501-1506.
- [99] ZHANG Y, LU F. Molecular mechanism of triptolide in myocardial fibrosis through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2024, 58(1):2295785.
- [100] 谢发江, 邓莉, 李燕, 等. 柚皮素下调 RhoA/ROCK 信号通路改善糖尿病小鼠心肌纤维化机制探讨[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(6):671-677.
- [101] 陈铭钦, 雷瑗琳, 师瑞瑞, 等. 益心附苓饮对慢性心力衰竭心肾阳虚证大鼠 HIF-1/VEGF 信号通路的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(11):1527-1531.
- [102] 张妍, 周纳纳, 韩茹, 等. 益心附苓饮对主动脉缩窄大鼠心肌纤维化及 p38 MAPK/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. *陕西中医*, 2022, 43(3):287-291.
- [103] 刘婧, 张妍, 李凡勃, 等. 基于 TGF- β /Smad 通路研究益心附苓饮抗腹主动脉缩窄大鼠心肌纤维化的机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(22):3886-3890.
- [104] 赵丹丹, 瞿惠燕, 杨涛, 等. 鹿红方通过调控自噬流对心肌梗死大鼠心功能障碍的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(5):1427-1434.
- [105] 赵丹丹, 瞿惠燕, 杨涛, 等. 鹿红方调节 PI3K/AKT 通路抑制心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(7):67-72.
- [106] QU H, WANG Y, WANG Y, et al. Luhong formula inhibits myocardial fibrosis in a paracrine manner by activating the gp130/JAK2/STAT3 pathway in cardiomyocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202:28-37.
- [107] 徐基杰, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 鹿红方对慢性心力衰竭伴心肌纤维化影响的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(S1):48-51.
- [108] 刘孟楠, 毛琳慎, 伍浩, 等. 基于血清代谢组学探究蛭龙活血通瘀胶囊对心肌缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(4):523-531.
- [109] 刘颜, 刘孟楠, 杨廷富, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊通过调控 NLRP3 信号途径对高血压心肌纤维化的作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2024, doi:10.13412/j.cnki.zyyl.20231214.001.
- [110] 刘孟楠, 罗钢, 董丽, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊下调 ErbB4-IR 通过 TGF β 1/SMAD3 信号途径改善小鼠心肌成纤维细胞纤维化[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(6):70-75.
- [111] 曾奇虎, 刘孟楠, 李小林, 等. 基于 PI3K/AKT1/FoxO3a 信号通路探讨蛭龙活血通瘀胶囊对糖尿病心肌病大鼠的影响[J]. *中药材*, 2023, 46(1):197-201.
- [112] WANG Q W, YU X F, XU H L, et al. Ginsenoside Re improves isoproterenol-induced myocardial fibrosis and heart failure in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:3714508.
- [113] ZHUANG Z, WANG Z H, DENG L H, et al. Astragaloside IV exerts cardioprotection in animal models of viral myocarditis: A preclinical systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1388.
- [114] 杨凤鸣, 边汝涛, 王冰, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9):89-93.
- [115] 张会超, 聂恒, 芮浩森, 等. 抗纤益心方通过 TGF- β /Smads 信号通路改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化和心功能的研究[J]. *东南大学学报:医学版*, 2018, 37(3):415-419.

[责任编辑 周冰冰]