

姜黄素防治心力衰竭的药理作用研究进展

翁子山, 陈建英*

广东医科大学附属第一医院 结构性心脏病专科, 广东 湛江 524000

摘要: 心力衰竭是高血压、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、冠心病等各种心血管事件常见的终末期临床表现, 病理特征以进行性心功能不全和心肌重塑为主。姜黄素可通过抗心肌肥大和纤维化, 增强细胞自噬, 降低氧化应激反应, 减轻心肌炎性损伤, 调节 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 上调 Dickkopf 相关蛋白 3 的表达, 多途径防治心力衰竭, 进一步阻止心肌重塑, 改善心功能。总结了姜黄素防治心力衰竭的研究情况, 分析其作用机制, 为姜黄素的临床运用提供支持。

关键词: 姜黄素; 心力衰竭; 心肌肥大; 纤维化; 细胞自噬; 氧化应激反应; 炎性损伤; Ca^{2+} -ATP 酶; Dickkopf 相关蛋白 3

中图分类号: R285; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)02 - 0536 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.045

Research progress on pharmacological effects of curcumin in prevention and treatment of heart failure

WENG Zishan, CHEN Jianying

Department of Structural Cardiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Abstract: Heart failure is a common end-stage clinical manifestation of various cardiovascular events, such as hypertension, ischemic heart disease, valvular heart disease, and coronary heart disease. Its pathological features are mainly progressive cardiac insufficiency and myocardial remodeling. Curcumin can inhibit myocardial hypertrophy and fibrosis, enhance autophagy, reduce oxidative stress, alleviate myocardial inflammatory damage, regulate Ca^{2+} -ATP ase activity, up-regulate DKK-3 expression, prevent and treat heart failure in multiple ways, further prevent myocardial remodeling, and improve cardiac function. This article summarizes the research progress of curcumin in prevention and treatment of heart failure, analyzes its mechanism of action, and provides support for the clinical application of curcumin.

Key words: curcumin; heart failure; myocardial hypertrophy; fibrosis; autophagy; oxidative stress; inflammatory damage; Ca^{2+} -ATP ase; DKK-3

随着心血管病变的日益严重, 心力衰竭已成为主要导致残疾、死亡的病变之一, 造成世界范围内沉重的经济负担^[1]。心力衰竭的发病机制复杂, 与感染、药物刺激、心脏负荷过大、严重心律失常、情绪过激等多种因素有关^[2]。心力衰竭是高血压、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、冠心病等各种心血管事件常见的终末期临床表现, 病理特征以进行性心功能不全和心肌重塑为主。目前临床治疗心力衰竭以药物控制为主, 其中中药在心力衰竭的治疗中具有丰富的临床经验^[3]。姜黄素是从姜黄根茎中提取的二酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、免疫调节、脂质修饰、遗传修饰、抗肿瘤、化学增敏、降尿酸、

镇痛和抗血栓等多种药理活性, 对癌症、炎症性肠病、癫痫、骨关节炎、焦虑和抑郁、代谢相关脂肪性肝病、阿尔茨海默病和多种心血管病变具有良好治疗潜力^[4]。姜黄素对心血管系统的保护作用已有报道, 其作为治疗心血管疾病和其他血管功能障碍的药物目前正在研究中^[5]。姜黄素可通过抗心肌肥大和纤维化, 增强细胞自噬, 降低氧化应激反应, 减轻心肌炎性损伤, 调节 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 上调 Dickkopf 相关蛋白 3 (DKK-3) 的表达, 多途径防治心力衰竭, 进一步阻止心肌重塑, 改善心功能。本文总结了姜黄素防治心力衰竭的研究情况, 分析其作用机制, 为姜黄素的临床运用提供支持。

收稿日期: 2023-11-19

作者简介: 翁子山 (1996—), 男, 在读研究生, 规培医师, 从事结构性心脏病临床和基础研究。E-mail: 1979178574@qq.com

*通信作者: 陈建英 (1969—), 男, 主任医师, 从事结构性心脏病临床和基础研究。E-mail: jychen271@126.com

1 抗心肌肥大和纤维化

1.1 抑制 p300/GATA4 通路

心肌细胞肥大与心脏舒张功能障碍、猝死风险有关, 可导致收缩功能障碍或失代偿性心力衰竭, p300 能够乙酰化组蛋白和肥大反应性转录因子血清反应因子、肌细胞增强因子-2、GATA 结合蛋白 4, 造成心肌细胞病理性生长, p300/GATA4 复合物乙酰化是导致心力衰竭心肌细胞肥大重要原因^[6]。Morimoto 等^[7]使用姜黄素治疗心脏血流动力学超负荷诱导的心力衰竭大鼠, 结果表明, 50 mg/kg 姜黄素能抑制 β -肌球蛋白重链 (β -MHC)、心房利钠因子 (ANF) 等心肌肥大标志物的水平, 降低 p300 诱导的细胞增大, 降低 p300 与 GATA4 的结合, 降低去氧肾上腺素诱导的 GATA4 DNA 的合成, 显著改善大鼠的收缩功能和左心室缩短分数 (FS), 降低左心室舒张末内径 (LVEDD) 和壁厚, 降低高血压引起的心肌增厚和血管纤维化水平, 降低大鼠血浆中 B 型钠尿肽 (BNP) 的水平, 结果证实, 姜黄素可通过抑制 p300 组蛋白乙酰转移酶活性, 阻止心力衰竭后心肌细胞肥大, 显著改善心功能。Sunagawa 等^[8]使用姜黄素治疗高血压诱导心力衰竭大鼠, 结果显示, 50 mg/kg 姜黄素能显著改善大鼠的血流动力学水平, 降低左心室质量和心脏的质量, 降低 FS、LVEDD 的水平, 阻止 ANF、 β -MHC 基因转录, 降低心肌纤维化和细胞肥大, 抑制 GATA-4 乙酰化进程, 结果证实, 姜黄素可通过抑制 GATA-4 乙酰化降低高血压引起的心力衰竭进程, 延缓心肌细胞肥大进程, 保护心功能。Shimizu 等^[9]研究证实, 3、10 μ mol/L 姜黄素与 0.3、1 μ mol/L p300 抑制剂 GO-Y030 具有相似的 p300 抑制作用, 能显著抑制去氧肾上腺素诱导的心肌细胞肥大反应, 10 μ mol/L 姜黄素能有效抑制去氧肾上腺素诱导心肌 BNP、ANF mRNA 的表达, 体内实验发现, 50 mg/kg 姜黄素能阻止横向主动脉缩窄诱导的 FS 降低, 抑制横向主动脉缩窄诱导的小鼠心脏肥大反应, 阻滞心脏纤维化进程。Ray 等^[10]使用羧甲基壳聚糖纳米颗粒包裹姜黄素, 使 5 mg/kg 纳米化姜黄素发挥 35 mg/kg 游离姜黄素的功效, 显著提高了姜黄素的生物利用度, 显著缓解心脏的心肌细胞肥大, 改善心功能, 上调 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2) 抗凋亡的活性, 下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 诱导心肌肥大部位 p53 泛素化, 减少心肌细胞 Ki-67 的数量, 结果表明, 羧甲基壳聚糖纳米

递送系统可提高姜黄素在心脏循环中的生物利用度, 发挥显著的抗肥厚作用。

1.2 阻止肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAS) 系统激活

RAS 系统过度激活是心肌纤维化和心力衰竭心室重构的重要原因, 血管紧张素 I 型 (AT1) 受体通过与血管紧张素 II 结合, 促进水钠潴留和炎症反应, 促进心力衰竭的发生、发展, 加快心室重构^[11]。徐建辉等^[12]使用姜黄素治疗心肌梗死后心力衰竭的大鼠, 结果发现, 200 mg/kg 姜黄素能显著提高大鼠的左室射血分数 (LVEF), 降低左室收缩末径 (LVSD)、左室舒张末径 (LVDD) 的水平, 能进一步减少大鼠血清中肾素活性 (PRA)、血管紧张素 (Ang) II 的水平, 抑制心力衰竭部位中 AT1 受体 mRNA 的表达, 但对非梗死区 AT1 受体 mRNA 无明显影响, 结果表明, 姜黄素可通过抑制心脏 AT1 受体的表达以阻止 RAS 系统的激活, 延缓心力衰竭心室重构, 进而改善心功能。赵明等^[13]研究将姜黄素用于心肌纤维化小鼠发现, 50、100 mg/kg 姜黄素能显著提高小鼠左心室射血分数 (EF) 的水平, 呈剂量相关性降低血管紧张素 II 引起的心肌结构紊乱、结构断裂、炎症细胞增多等心肌纤维化病变进程, 降低心肌中胶原蛋白 III 的表达, 进一步促使心肌自噬蛋白 p62、LC3 自噬蛋白的活化, 结果证实, 姜黄素可通过增强细胞自噬以对抗血管紧张素 II 引起的心肌纤维化进程。蔡轶等^[14]使用姜黄素治疗血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化大鼠, 结果显示, 200 mg/kg 姜黄素能降低心肌成纤维细胞的增殖, 降低血管紧张素 II 诱导的胶原蛋白 I、III 的合成, 抑制结缔组织生长因子 (CTGF)、纤维连接蛋白 (FN) 等纤维化基因的表达, 结果表明, 姜黄素可通过下调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 蛋白的表达进而阻止心肌纤维化进程。

1.3 抑制左心室胶原网络重构

心脏胶原网络是心脏结构的重要组成部分, 维持心脏正常形态和规律性收缩舒张功能, 随着心力衰竭的病情发展, 心肌的胶原纤维逐渐断裂, 引起胶原网络重构和心肌纤维化, 导致心肌肥大和心功能下降^[15]。刘润侠等^[16]使用姜黄素治疗腹主动脉狭窄建立的大鼠, 结果显示, 50、100、200 mg/kg 姜黄素呈剂量相关性降低大鼠的尾动脉的血压, 显著降低心脏重塑指标体质量、左心室质量、左心室质量指数的水平, 进而改善心脏的收缩和舒张功能, 显著降低含小血管胶原容积分数、无小血管胶原容

积分数的水平, 结果表明, 姜黄素能显著降低胶原网络重构, 进而延缓心力衰竭心肌纤维化进程。

1.4 调节血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的表达

ACE2 是血管紧张素转换酶的同系物, 可降解血管紧张素 II, 减轻后者对心力衰竭的刺激作用, 血管紧张素 II 受体 AT1、AT2 相互作用, 共同调节血管紧张素 II 的活性^[17]。Pang 等^[18]使用姜黄素干预血管紧张素 II 诱导的大鼠, 结果显示, 150 mg/kg 姜黄素能显著降低大鼠的血压, 下调 AT1 的表达, 上调 AT2 的表达, 阻止心肌成纤维细胞增殖和巨噬细胞沉积, 抑制人转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 信号通路的激活, 降低胶原蛋白 I 的合成和心肌组织纤维化, 结果证实, 姜黄素可通过调节血管紧张素 II AT1/AT2 受体和 ACE2 的表达, 以阻止心肌纤维化进程。

2 增强细胞自噬

自噬可促使清除再循环蛋白和损伤的细胞, 促使受损组织恢复, 自噬活性不足, 可促使细胞凋亡, 加重心功能损伤, c-JunN 末端激酶 (JNK) 磷酸化能诱导自噬, 发挥心脏保护作用^[19]。Katamura 等^[20]使用姜黄素治疗阿霉素诱导心力衰竭小鼠, 结果显示, 80 mg/kg 姜黄素能降低阿霉素的心脏毒性, 降低小鼠的死亡率, 降低心肌细胞的凋亡数量, 促使 LC-3/ β -肌动蛋白的比值, 增强心肌细胞自噬, 抑制 JNK 磷酸化, 降低心肌细胞凋亡, 结果证实, 姜黄素可通过促使 JNK 磷酸化以增强细胞自噬, 发挥心脏保护作用。

3 降低氧化应激反应

3.1 上调沉默信息调节因子 3 (SIRT3) 的表达

SIRT3 是线粒体上的乙酰化酶, 可调控线粒体功能, 促进活性氧 (ROS) 合成, 以减轻心肌细胞的缺血再灌注损伤^[21]。徐丽群等^[22]将姜黄素用于心肌缺血再灌注损伤 H9c2 细胞的体外实验显示, 5、10 μ mol/L 姜黄素能提高细胞的活力, 显著降低丙二醛 (MDA)、ROS 的含量, 提高谷胱甘肽 (GSH) 的含量, 提高细胞内 Bcl2、SIRT3 的表达, 降低 Bax 的表达, 结果表明, 姜黄素可通过上调 SIRT3 的表达以降低氧化应激反应, 对心肌发挥保护作用。

3.2 激活 Nrf2/Nox4 信号通路

Nrf2/Nox4 是典型的氧化应激通路, 参与心力衰竭的发生、发展, Nrf2/Nox4 通路的激活能促使抗氧化基因的激活和转录, 发挥抗氧化和细胞保护作用^[23]。孙丹等^[24]使用姜黄素治疗腹主动脉结扎建

立的心力衰竭小鼠, 结果表明, ip 2.5 mg/kg 姜黄素能降低小鼠的心脏质量和心脏质量指数, 减轻心肌细胞变性、间质纤维化、炎性细胞浸润、变性等病理学改变, 提高 SOD-1 蛋白的表达, 降低 IRE-a、MDA5 蛋白的表达, 增加心肌组织中 Nrf2 蛋白的表达, 降低 Nox4 蛋白的表达, 结果表明, 姜黄素可通过激活 Nrf2/Nox4 信号通路, 显著降低氧化应激反应, 进而减轻心力衰竭的心肌损伤。Gao 等^[25]使用姜黄素干预冠状动脉结扎诱导心力衰竭小鼠, 结果显示, 50 mg/kg 姜黄素能提高小鼠的步行距离和步行速度, 提高 ROS、血红素加氧酶-1 (HO-1)、SOD2、肌生成素的表达, 结果表明, 姜黄素可通过促使 Nrf2 激活, 以提高慢性心力衰竭的运动耐受, 降低氧化应激反应。

4 减轻心肌炎性损伤

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 是参与心肌细胞炎症反应的重要信号通路, 在心力衰竭的发生、发展中发挥重要作用^[26]。伍龙玫等^[27]将姜黄素用于脂多糖诱导的 H9c2 心肌细胞的实验发现, 10、20、40 μ mol/L 姜黄素能显著提高 H9c2 的存活率, 抑制细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 的水平, 呈浓度相关性提高心肌细胞内 PI3K、p-Akt 蛋白的分泌, 使用 PI3K/Akt 信号通路抑制剂 LY204002 干预后, 能显著减轻姜黄素的上述效果, 结果表明, 姜黄素能调控 PI3K/Akt 信号通路以减轻心肌细胞的炎性损伤。Abo-Salem 等^[28]使用姜黄素治疗糖尿病心肌病引起的充血性心力衰竭大鼠, 结果显示, 200 mg/kg 姜黄素能显著降低心脏质量、血清葡萄糖、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (T-CHO)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的水平, 提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的水平, 提高 GSH、SOD、谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 的水平, 降低 MDA、NO、乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平, 减轻大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的水平, 减轻大鼠肌血管壁硬化症, 结果表明, 姜黄素可作为潜在的抗炎作用防止糖尿病心肌病引起的心力衰竭。

5 调节 Ca²⁺-ATP 酶活性

Ca²⁺-ATP 酶是调节心肌细胞内钙离子分泌的重要物质, 可促进肌浆网内钙离子储备减少和防治胞浆内钙离子超载, 进而降低心力衰竭室性心律失常的发作^[29]。张燕^[30]将姜黄素用于心力衰竭白兔的实验发现, 100 mg/kg 姜黄素有助于降低白兔的

LVESD、LVEDD 的水平, 提高 FS、EF 的水平, 降低左心室心尖部心肌的单相动作电位 (MAP) D90 的水平, 提高心尖部室颤阈值和左室心肌 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 结果表明姜黄素可通过调节肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性以改善心力衰竭的电生理异常, 显著降低室性心律失常的风险。张艳等^[31]运用姜黄素治疗主动脉瓣反流联合腹主动脉缩窄建立的心力衰竭兔的实验发现, 100 mg/kg 姜黄素能降低心脏质量和体质量的比值, 进而降低心脏线粒体水肿、排列紊乱、松散、断裂等病理损伤, 显著提高心脏中 Ca^{2+} -ATP 酶肌浆网钙泵 (SERCA) mRNA 和蛋白的表达, 并提高 SERCA 蛋白的活性, 结果表明, 姜黄素可通过上调 SERCA 的表达, 纠正心力衰竭钙离子转运障碍, 进而改善心脏舒缩功能。

6 上调 DKK-3 的表达

DKK-3 是负调节剂, 可相关性抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 JNK 信号通路的激活, 心脏压力过载引起的心功能障碍可抑制 DKK-3 的分泌, 加重心肌损伤^[32]。Cao 等^[33]使用姜黄素治疗腹主动脉结扎建立的充血性心力衰竭新西兰兔, 结果显示, 100 mg/kg 姜黄素能提高 LVEF 水平, 降低左室缩轴缩短率 (LVFS)、左心室壁厚厚度 (LVPW)、室间隔厚度 (IVS) 水平, 抑制心脏心肌肥大进程, 提高 ROS 的表达, 降低 TNF- α 、基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 的表达, 促进 DKK-3 的表达, 进而促使组织 JNK、p38 信号通路的激活, 结果表明, 姜黄素通过上调 DKK-3 的表达以对心力衰竭发挥心脏保护作用。

7 结语

姜黄素可通过抗心肌肥大和纤维化, 增强细胞自噬, 降低氧化应激反应, 减轻心肌炎性损伤, 调节 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 上调 DKK-3 的表达, 有望补充心力衰竭的治疗药物。但姜黄素用于心力衰竭的研究多停留于细胞和动物实验, 用于人体的研究较少, 姜黄素在人体的作用机制有待研究确认。尽管姜黄素可通过多种药理作用防治心力衰竭, 但姜黄素在肝脏内可被快速代谢, 其血清水平和组织分布均较低, 且姜黄素本身水溶性较差, 导致姜黄素生物利用度偏低, 限制了姜黄素的动物实验、临床应用效果。根据现代药物工艺技术, 建议对姜黄素进行药物递送系统改良, 有助于提高姜黄素的生物利用度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roger V L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434.
- [2] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21(4): 531-540.
- [3] 刘龙燕, 卢健棋, 陈文鹏, 等. 中医药防治心力衰竭相关信号通路研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(12): 954-960.
- [4] Peng Y, Ao M, Dong B, *et al*. Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4503-4525.
- [5] Akaberi M, Sahebkar A, Emami S A. Turmeric and curcumin: From traditional to modern medicine [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1291: 15-39.
- [6] Suzuki H, Katanasaka Y, Sunagawa Y, *et al*. Tyrosine phosphorylation of RACK1 triggers cardiomyocyte hypertrophy by regulating the interaction between p300 and GATA4 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1544-1557.
- [7] Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, *et al*. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(3): 868-878.
- [8] Sunagawa Y, Funamoto M, Shimizu K, *et al*. Curcumin, an inhibitor of p300-HAT activity, suppresses the development of hypertension-induced left ventricular hypertrophy with preserved ejection fraction in dahl rats [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2608.
- [9] Shimizu K, Sunagawa Y, Funamoto M, *et al*. The synthetic curcumin analogue GO-Y030 effectively suppresses the development of pressure overload-induced heart failure in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7172.
- [10] Ray A, Rana S, Banerjee D, *et al*. Improved bioavailability of targeted curcumin delivery efficiently regressed cardiac hypertrophy by modulating apoptotic load within cardiac microenvironment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 290: 54-65.
- [11] Werner C M, Böhm M. The therapeutic role of RAS blockade in chronic heart failure [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2008, 2(3): 167-77.
- [12] 徐建辉, 杨波. 姜黄素对心力衰竭大鼠心脏 AT1 受体表达的影响 [J]. *实用预防医学*, 2015, 22(9): 1069-1072.
- [13] 赵明, 陈锦铷, 韩秀敏, 等. 姜黄素激活自噬对抗 ANG II 诱导的心肌纤维化发生 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(5): 470-474.
- [14] 蔡轶, 吴波, 赵莉, 等. 姜黄素通过激活 SIRT1 抑制

- Ang II 诱导的心肌纤维化 [J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(11): 1201-1204.
- [15] Frangogiannis N G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146.
- [16] 刘润侠, 党慧敏, 段中琪, 等. 姜黄素防治慢性心力衰竭大鼠左心室胶原网络重构的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(1): 70-71.
- [17] Patel V B, Zhong J C, Grant M B, *et al.* Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1313-1326.
- [18] Pang X F, Zhang L H, Bai F, *et al.* Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats [J]. *Drug Design Dev Ther*, 2015, 12(37): 6043-6054.
- [19] Du J, Liu Y, Fu J. Autophagy and heart failure [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 223-227.
- [20] Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, *et al.* Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inducing autophagy via the regulation of JNK phosphorylation [J]. *J Clin Exp Cardiol*, 2014, 5(9): 1-8.
- [21] Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: Definition, classification and epidemiology [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(5): 385-392.
- [22] 徐丽群, 刘冬, 狄守印, 等. 沉默信息调控因子 3 及氧化应激介导姜黄素抗心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(1): 2364-2367.
- [23] Chen X, Wan W, Ran Q, *et al.* Pinocembrin mediates antiarrhythmic effects in rats with isoproterenol-induced cardiac remodeling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 920: 174799.
- [24] 孙丹, 关汝明, 李淑清. 姜黄素通过激活 Nrf2/Nox4 通路调控压力负荷诱导的心力衰竭 [J]. 解剖科学进展, 2021, 27(2): 211-213.
- [25] Gao L, Rudebush T L, Wafi A M, *et al.* Nrf2 activation by curcumin improves exercise performance of mice with chronic heart failure [J]. *FASEB J*, 2017, 31: 1020.
- [26] Ghafouri-Fard S, Sasi A K, Hussien B M, *et al.* Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9767-9781.
- [27] 伍龙玫, 刘春艳. 姜黄素调控 PI3K/Akt 信号通路抑制 H9c2 心肌细胞的炎症损伤 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7): 75-79.
- [28] Abo-Salem O M, Harisa G I, Ali T M, *et al.* Curcumin ameliorates streptozotocin - induced heart injury in rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2014, 28(6): 263-270.
- [29] Gorski P A, Jang S P, Jeong D, *et al.* Role of SIRT1 in modulating acetylation of the sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in heart failure [J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): 63-80.
- [30] 张燕. 家兔左室心肌肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶活性与心力衰竭后室性心律失常的关系 [J]. 广东医学, 2017, 38(9): 1318-1321.
- [31] 张艳, 林国生, 包明威, 等. 姜黄素对心力衰竭兔肌浆网钙泵表达的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(4): 369-373.
- [32] Piek A, Suthahar N, Voors A A, *et al.* A combined bioinformatics, experimental and clinical approach to identify novel cardiac-specific heart failure biomarkers: is Dickkopf-3 (DKK3) a possible candidate? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2065-2074.
- [33] Cao Q, Zhang J, Gao L, *et al.* Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7249-7257.

【责任编辑 解学星】