

中药调控Cx43减轻心肌缺血损伤作用研究进展

王意程, 黄欣桐, 符挺, 龚孜涵, 王素琴, 周露*

南京医科大学 康达学院, 江苏 连云港 222000

摘要: 心肌缺血是临床常见病, 中医药在缓解心肌缺血损伤的防治中表现出良好的效果, 其作用机制是研究热点。缝隙连接蛋白43(Cx43)是介导相邻心肌细胞间电耦合的缝隙连接(GJ)的主要成分。在心肌缺血时, 心肌细胞Cx43表达和磷酸化水平及空间分布的异常, 可通过影响GJ功能参与心肌缺血损伤发生发展。目前中药治疗心肌缺血疾病研究较多的集中在中药单体及有效成分和复方方面, 归纳总结中药单体及有效成分(主要有龙血竭总黄酮、当归黄酮、乌腺金丝桃总黄酮、银杏黄酮、三七总皂苷、金丝桃苷、红景天苷、黄芪甲苷、槐果碱、川芎嗪、蝙蝠葛碱、白藜芦醇、丹参素)和中药复方及制剂(主要有益气活血方、稳心颗粒、复方黄芪养心合剂、复脉汤、乌头赤石脂丸方、养心定悸胶囊、枳实薤白桂枝汤、壮通饮、柴胡三参胶囊、参松养心胶囊)通过调控Cx43而改善GJ功能、减轻心肌缺血损伤的研究进展, 以期为中医药新产品开发以及心肌缺血临床用药提供理论指导。

关键词: 中药单体; 中药复方; 心肌缺血; 缝隙连接蛋白43; 三七总皂苷; 红景天苷; 黄芪甲苷; 稳心颗粒; 参松养心胶囊

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)10-2434-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.025

Research progress of traditional Chinese medicine regulating CX43 to alleviate myocardial ischemia injury

WANG Yicheng, HUANG Xintong, FU Ting, GONG Zihan, WANG Suqin, ZHOU Lu

Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, China

Abstract: Myocardial ischemia is a common clinical disease. Traditional Chinese medicine has a clear effect on the prevention and treatment of myocardial ischemia injury, and its mechanism is a hot research topic. Connexion 43(Cx43) is a major component of gap junctions that mediate electrical coupling between adjacent cardiomyocytes. During myocardial ischemia, the abnormal distribution, expression and phosphorylation of Cx43 in cardiomyocytes may contribute to the development of myocardial ischemia by affecting gap junction function. This paper summarized the research progress of traditional Chinese medicine monomers and their active components(including sanguis draconis flavones, flavonoids in angelica sinensis, flavonoids in hypericum attenuatum choisy, ginkgetin, panax notoginseng saponins, hyperoside, salidroside, astragaloside IV, sophocarpine, ligustrazine, dauricine, resveratrol, danshensu), as well as traditional Chinese medicine compounds and preparations (including Yiqi Huoxue Prescription, Wenxin Granules, Compound Huangqi Yangxin Mixture, Fumai Decoction, Wutou Chishishhi Pill Formula, Yangxin Dingji Capsule, Zhishi Xiebai Guizhi Decoction, Zhuangtong Yin, Chaihu Sanshen Capsule, Shensong Yangxin Capsule), in improving gap junction function and alleviating myocardial ischemia injury by regulating Cx43, in order to provide theoretical guidance for the development of new traditional Chinese medicine products and clinical use of myocardial ischemia.

Key words: traditional Chinese medicine monomer; traditional Chinese medicine compound; myocardial ischemia; connexin 43; *Panax notoginseng* saponins; salidroside; astragaloside IV; Wenxin Granules; Shensong Yangxin Capsule

心肌缺血是指各种因素作用下心肌血供减少 心脏功能和结构发生异常的病理状态^[1]。随着当今
或最大供血量不能满足需氧量,引起的心肌代谢、 社会经济发展、生活方式改变,心肌缺血发病率逐

收稿日期: 2024-06-18

基金项目: 江苏省高等学校基础科学(自然科学)面上项目(21KJB310001, 24KJD310003); 江苏省2023年大学生创新创业训练项目(202313980026Y); 连云港市重点研发计划基金项目(SF2249)

第一作者: 王意程(2002—), 女, 本科在读。E-mail: 2503466785@qq.com

*通信作者: 周露(1990—), 女, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为心血管药理学。E-mail: lu86366662@njmu.edu.cn

年上升,占据世界总死亡人数的16%^[2-3]。当心肌缺血时,心肌完整性被破坏,细胞间连接受损,导致物质与电信号的传输失常,最终造成心肌梗死、心力衰竭或心律失常等后果。虽然近年来临床上可通过冠脉血管成形术、冠脉旁路移植术和冠脉内及静脉内溶栓对心肌缺血损伤相关动脉进行有效的再灌注治疗,但再灌注会进一步引起心肌损伤,称为心肌缺血/再灌注损伤(MI/RI)。目前,大量研究证实中医药可以有效减轻MI/RI,但其分子机制尚未阐明,故而成为中药研究热点。本文查阅近年来国内外相关文献,对中药通过调控缝隙连接蛋白43(Cx43)而减轻心肌缺血损伤进行综述,为中药新药开发以及心肌缺血用药提供理论指导。

1 Cx43在心肌缺血损伤中的作用

缝隙连接(GJ)是相邻细胞间进行化学信号传递和电传导的重要结构,对维持心肌细胞间的正常通讯和心脏正常的节律性跳动至关重要。研究表明,心肌缺血导致的心肌梗死、心力衰竭或心律失常甚至心源性猝死与GJ的结构状态的改变密切相关^[4-6]。Cx43是介导相邻心肌细胞间电耦合的GJ的主要成分,其在心肌细胞的表达水平、磷酸化和空间分布^[7]的异常均可影响GJ和半通道的功能,导致心肌细胞发生离子通道功能障碍、兴奋收缩耦联异常和代谢障碍等改变^[8]。多项研究表明Cx43在心肌缺血损伤中发挥重要作用,是防治心肌缺血的重要靶点。

1.1 Cx43表达异常在心肌缺血损伤中的作用

Cx43表达的异常与多种心脏疾病相关。Rakotovao等^[9]研究提出MI/RI引发氧化应激,使得Cx43表达降低,GJ病理性开放,导致大量物质交换,产生心肌细胞不可逆损伤,继而引起心律失常。此外,在心肌肥厚^[10]、心律失常^[11]和心力衰竭^[12]动物模型中,均检测到Cx43表达量明显降低的现象。由此可见,Cx43表达降低,使得GJ功能异常,影响细胞间电信号传递和物质交换功能,进而引起心肌损伤。至于Cx43蛋白水平降低的机制,除受其基因表达调控外,研究认为也与其去磷酸化^[13-14]和自噬激活^[15],从而使Cx43降解增加有关。

1.2 Cx43磷酸化在心肌缺血损伤中的作用

Cx43由382个氨基酸组成,其结构中的21个丝氨酸中的12个残基和6个酪氨酸中的2个残基均可被蛋白激酶C(PKC)、肌酸激酶(CK)、蛋白激酶A(PKA)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)等激酶磷酸化。磷酸化的Cx43除了可快速调节

通道的状态外,还可通过影响Cx43的合成、转运、聚集、解聚和降解等不同环节^[13-15],改变活化通道数量,最终实现对GJ功能的调控。但Cx43磷酸化位点不同,其对GJ功能的调控不同,如CK使Cx43 Ser325/328/330位点磷酸化,加速Cx43半通道装配成GJ通道,使细胞间的GJ耦联增加^[16],而ERK介导Cx43 Ser262/279/282位点磷酸化,可使GJ从细胞与细胞间内吞到细胞内,使细胞间的通讯功能降低^[17]。有研究表明在MI/RI、心力衰竭和心律失常等疾病动物模型中,Cx43发生去磷酸化,即Cx43磷酸化水平降低,导致心肌细胞失电耦联,继而引发传导阻滞等心律失常,甚至导致死亡^[10-12]。

1.3 Cx43分布在心肌缺血损伤中的作用

正常心肌细胞中的Cx43主要定位于两端的闰盘处,分布规则。在发生心肌梗死时,Cx43会由心肌细胞闰盘向细胞侧膜移位,即侧偏化重构,加剧GJ的损伤,降低电传导速率,从而可能引起严重的传导阻滞,诱发折返性心律失常^[18]。在心力衰竭^[12,19]和缺血性心律失常^[13,20]动物模型中,均发现上述侧面化分布的现象,并且Cx43分布紊乱、排列混乱。Cx43分布的异常可以改变心肌细胞电信号传导方式,继而引起心律失常的发生,导致心肌损伤。

2 中药调控Cx43减轻心肌缺血损伤的作用机制

目前,化学药治疗心肌缺血疾病存在一定局限性,如疗效不佳、不良反应多等,而中医药治疗心肌缺血疾病具有独特的优势,目前中药治疗心肌缺血疾病研究较多的集中在中药单体及有效成分和复方方面,故以下从中药单体及有效成分和中药复方2个方面总结中药通过调控Cx43减轻心肌缺血损伤的作用机制。

2.1 中药单体及有效成分

减轻心肌缺血损伤的中药单体及有效成分以黄酮类、苷类、酚类和生物碱类为主,可通过影响Cx43的表达、磷酸化或分布,从而调控GJ功能,改善心肌功能。主要的中药单体和有效成分的相关研究见表1。

2.1.1 黄酮类 陈虹焱^[21]研究发现在MI/RI大鼠模型中,Cx43 mRNA和蛋白表达减少,且分布出现侧面化,龙血竭总黄酮可以通过增加心肌Cx43 mRNA和蛋白表达,恢复Cx43在闰盘的分布,减轻MI/RI。李冀等^[22]在研究当归和乌腺金丝桃总黄酮减轻MI/RI机制时,也发现药物对MI/RI的保护作用与上调Cx43蛋白及mRNA表达水平,维持GJ结构和功能

表1 中药单体及有效成分基于调控Cx43防治心肌缺血机制
Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers and active components for prevention and treatment of myocardial ischemia based on regulation of Cx43

来源 中药	单体或 有效成分	成分分类	剂量	模型	作用机制
龙血竭	龙血竭总黄酮	黄酮类	90、180、360 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 120 min 大鼠	增加 Cx43 mRNA 和蛋白表达,增加 Cx43 在闰盘分布 ^[21]
当归	当归黄酮	黄酮类	12 g·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 60 min 大鼠	增加 Cx43 mRNA 和蛋白表达 ^[22]
乌腺金 丝桃	乌腺金丝桃总 黄酮	黄酮类	5.76 g·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 60 min 大鼠	增加 Cx43 mRNA 和蛋白表达 ^[22]
银杏	银杏黄酮	黄酮类	2.7 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎 15 min 再灌 30 min 大鼠	增加 Cx43 蛋白表达,减少 Cx43 侧移 ^[23]
三七	三七总皂苷	苷类	50 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 120 min 大鼠	增加 Cx43 蛋白表达 ^[24]
金丝桃	金丝桃苷	苷类	50 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 120 min 大鼠	增加 Cx43 蛋白表达 ^[25]
红景天	红景天苷	苷类	12、36 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 120 min 大鼠	增加 Cx43 蛋白表达 ^[26]
黄芪	黄芪甲苷	苷类	5、10、20 mg·kg ⁻¹	异丙肾上腺素诱导心肌梗死 大鼠	增加 Cx43 蛋白表达,逆转 Cx43 分布紊乱 ^[27]
苦参	槐果碱	生物碱类	7.5、15、30 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎大鼠	逆转 Cx43 分布异常 ^[28]
川芎	川芎嗪	生物碱类	10、20、40 mg·kg ⁻¹	左心耳结扎小鼠	增加 Cx43 蛋白表达 ^[29]
蝙蝠葛	蝙蝠葛碱	生物碱类	5 mg·kg ⁻¹	冠脉结扎家兔	逆转 Cx43 分布异常,增加 Cx43 蛋白表达 ^[30]
桑葚	白藜芦醇	酚类	1 mL·kg ⁻¹	冠脉结扎 20 min 再灌 40 min 大鼠	增加 Cx43 mRNA 和蛋白表达 ^[31]
丹参	丹参素	酚类	1 g·kg ⁻¹	冠脉结扎 30 min 再灌 120 min 大鼠	增加 Cx43 磷酸化 ^[32]

的稳定性有关。魏晓倩^[23]研究发现银杏黄酮能够通过增加 Cx43 表达,减少 Cx43 侧移,从而改善 MI/RI 性心律失常,其调控 Cx43 表达的机制可能与其抗氧化应激,减少氧化应激产物有关。

2.1.2 苷类 肖钰雪等^[24]在心肌梗死再灌注大鼠中发现 Cx43 蛋白表达降低,而三七总皂苷可以通过恢复 Cx43 蛋白表达水平来保护缺血再灌注后的受损心肌。张春燕等^[25]研究发现金丝桃苷预处理缓解 MI/RI 大鼠心律失常的作用机制可能与提高 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性、上调 Cx43 和 Kir2.1 蛋白表达水平有关。通过上调 GJ 或离子通道蛋白表达,恢复细胞间 GJ 蛋白功能,抑制心律失常产生。何阳等^[26]研究结果证实红景天苷可以通过激活 PI3K/Akt 通路增加心肌 Cx43 的蛋白表达和磷酸化从而减轻 MI/RI。李真真等^[27]研究证实黄芪甲苷可以通过逆转心肌梗死引起的 Cx43 表

达下调和分布紊乱,发挥抗缺血性心律失常、缓解心肌梗死作用。

2.1.3 生物碱类 狄灵等^[28]在冠脉结扎所构建的急性心肌梗死大鼠模型中,槐果碱能够对抗心肌缺血引起的 Cx43 分布异常从而改善心肌缺血。孙莉等^[29]研究认为川芎嗪是通过上调心肌细胞线粒体 Cx43 表达而产生适量活性氧信号,激活下游 PKCε 通路,介导心肌保护作用。蝙蝠葛碱能防止细胞内 Ca²⁺ 超载,降低 Cx43 分布不均一的程度,并减轻 Cx43 的降解,从而发挥抗 MI/RI 作用^[30]。

2.1.4 酚类 白藜芦醇可上调 MI/RI 大鼠心肌 Cx43 的蛋白和 mRNA 表达水平,明显降低心律失常发生率,改善心功能,而应用 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002,可下调心肌 Akt、Cx43 蛋白及 mRNA 表达,增加心律失常的发生率,抵消 Akt-Cx43 介导的心脏保护作用,说明白藜芦醇可通过激活 PI3K/Akt

信号通路,改变Cx43表达水平发挥抗MI/RI作用^[31]。仇君等^[32]研究发现心脏缺血病灶及其邻近区域总Cx43表达没有变化,丹参水提物(主要含有酚类和有机酸类)可以增加磷酸化Cx43比例,防止细胞间脱电耦联,降低大鼠MI/RI致命性室性心律失常的发生率。

2.2 中药复方及其制剂

能够减轻心肌缺血损伤作用的中药复方及制剂一般具有活血、化瘀、通络、理气、止痛、化痰、养阴、补阳等功效,主要通过影响Cx43的蛋白表达水平或磷酸化水平或分布,调控GJ功能,从而改善缺血心肌的细胞间信息传递,缓解心肌缺血损伤。主要的中药复方及制剂的相关研究见表2。

2.2.1 益气活血方 益气活血方主要由人参、黄芪、川芎、当归和三七组成,主要功效是益气养生、活血通脉。刘云柯等^[33]发现心肌梗死大鼠心梗边

缘区细胞和缺氧缺糖心肌细胞中Cx43蛋白表达降低,从而对心肌梗死后电重构产生影响,通过益气活血方的干预可以增加Cx43蛋白表达,其分子机制与益气活血方抑制p38 MAPK通路有关。此外,陈曦等^[34]研究发现益气活血方还能够促进Cx43蛋白S368位点的磷酸化,从而改善心肌梗死后心肌细胞间信号耦联的异常,减少心律失常的发生。因此,益气活血方可通过提高心肌梗死后梗死边缘区心肌细胞Cx43蛋白表达及其磷酸化水平,改善整体心功能、减轻心肌缺血损伤。

2.2.2 稳心颗粒 稳心颗粒主要由黄精、党参、三七、琥珀和甘松组成,其功效是养阴益气、活血化瘀、复脉定悸。多项研究表明稳心颗粒可通过上调Cx43表达,改善心肌细胞间GJ功能,而发挥抗心肌缺血作用,并深入研究其分子机制。如Wu等^[35]研究发现稳心颗粒可以通过调控微小RNA-1(MiR-1)

表2 中药复方及制剂基于调控Cx43防治心肌缺血的机制
Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine compounds and preparations for prevention and treatment of myocardial ischemia based on regulation of Cx43

中药复方及制剂	中药组成	剂量	模型	作用机制
益气活血方	黄芪、人参、当归、川芎、三七	8.2 g·kg ⁻¹ ^[33-34]	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达 ^[33-34] 与磷酸化 ^[34]
稳心颗粒	党参、黄精、三七、琥珀、甘松	1.35、2.7 g·kg ⁻¹ ^[35] , 2.43、9.72 g·kg ⁻¹ ^[36]	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达 ^[35-37] ,改善分布 ^[35]
复方黄芪养心合剂	黄芪、党参、太子参、苦参、丹参、甘松、炙甘草	3.5、14 mL·kg ⁻¹ ^[19] , 3.5、14 mL·kg ⁻¹ ^[19] , 7、14、28 g·kg ⁻¹ ^[38] , 7 mL·kg ⁻¹ ^[39]	冠脉结扎大鼠	增加Cx43磷酸化 ^[19,38] ,增加缺血区Cx43蛋白表达 ^[39]
复脉汤	炙黄芪、生晒参、丹参、川芎、红花、红景天、延胡索、酸枣仁、制远志	9.38、18.75、37.5 g·kg ⁻¹ ^[40-43]	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达 ^[40] ,降低Cx43 Ser262/279/282磷酸化 ^[41-42] ,增加Cx43 S368磷酸化 ^[43]
乌头赤石脂丸方	蜀椒、乌头、附子、干姜、赤石脂	4.9 g·kg ⁻¹	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达 ^[44]
养心定悸胶囊	炙甘草、地黄、麦冬、红参、阿胶、黑芝麻、大枣、桂枝	0.5、1.2 g·kg ⁻¹	异丙肾上腺素诱导心肌缺血大鼠	增加Cx43蛋白表达和磷酸化 ^[45]
枳实薤白桂枝汤	枳实、厚朴、薤白、桂枝、瓜蒌	2.3、4.59、9.18 g·kg ⁻¹	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达和磷酸化 ^[46]
壮通饮	扶芳藤、田七、黄花倒水莲	6.8、13.6、27.2 g·kg ⁻¹	冠脉结扎大鼠	增加Cx43 mRNA和蛋白表达水平 ^[47]
柴胡三参胶囊	柴胡、法夏、党参、丹参、苦参、黄芩、青蒿、甘草	0.014 g·kg ⁻¹	冠脉结扎大鼠	增加Cx43蛋白表达,改善分布 ^[48]
参松养心胶囊	丹参、黄连、桑寄生、甘松、龙骨、山茱萸、人参	0.08 g·kg ⁻¹	冠脉结扎家兔	增加Cx43蛋白表达和磷酸化 ^[49]

表达而上调Cx43的表达。而吕梦等^[15]研究认为稳心颗粒上调Cx43表达的机制与激活PI3K-AKT-mTOR信号通路,抑制心肌梗死后过度激活的自噬水平有关。刘笑菲等^[36]则认为与其提高Ca²⁺-ATP酶活性有关。此外,Liu等^[37]研究发现稳心颗粒是通过抑制心肌梗死后过度活化的内质网应激,通过干预未折叠蛋白反应(UPR)级联反应,而增加Cx43蛋白表达。

2.2.3 复方黄芪养心合剂 复方黄芪养心合剂主要由党参、黄芪、苦参、太子参、丹参、炙甘草和甘松等组成,临床应用中发现其具有抗缺血性心律失常的作用。祝丹等^[38]和闪书华等^[19]的研究发现复方黄芪养心合剂可以通过减少Cx43的去磷酸化,即增加Cx43磷酸化水平,改善心肌细胞间失电耦联,从而抗缺血性心律失常,减轻心肌缺血损伤。陈启兰等^[39]研究结果显示复方黄芪养心合剂可促进大鼠心肌缺血区Cx43的表达,而对非缺血区的Cx43表达没有影响,且可改善缺血区心肌细胞Cx43的分布。但复方黄芪养心合剂调控Cx43的分子机制尚未有相关研究。

2.2.4 复脉汤 复脉汤由炙黄芪、生晒参、川芎、红景天、丹参、红花、延胡索、酸枣仁和制远志等组成,该方剂具有多种功效,如增强心肌功能、改善心肌缺血、调节心律失常等。龚一萍等^[40-43]的多项研究结果表明复脉汤可通过调控Cx43表达和多个磷酸化位点而降低缺血性心律失常发生率。复脉汤可通过抑制ERK1/2表达,从而降低其介导的Cx43 Ser262/279/282磷酸化水平,维持GJ蛋白结构,改善缝隙通讯功能,降低心律失常风险,减轻心肌缺血损伤^[41-42]。但是龚一萍等^[43]的另一项研究中证实复脉汤通过促进PKC的表达,增加Cx43 S368位点的磷酸化,增强GJ的传导性和通透性,从而减轻心肌损伤。

2.2.5 其他 其他中药复方,如乌头赤石脂丸方^[44]、养心定悸胶囊^[45]、枳实薤白桂枝汤^[46]、壮通饮^[47]、柴胡三参胶囊^[48]、参松养心胶囊^[49]等可通过增加Cx43蛋白表达而减轻心肌缺血损伤。此外,养心定悸胶囊^[45]、枳实薤白桂枝汤^[46]和参松养心胶囊^[49]还可提高Cx43磷酸化水平,影响其他离子通道,减轻心肌细胞钙超载。壮通饮通过调控血管紧张素II(AngII)-血管紧张素II1型受体(AT-1R)-Cx43通路,降低AngII和AT-1R表达,增加Cx43 mRNA和蛋白表达,从而减少MI/RI引起的心律失常和心肌损伤^[47]。

3 结语及展望

目前,心肌缺血损伤的机制仍处于研究完善阶段,涉及多种因素、多条通路的交互作用,心肌细胞Cx43在心肌缺血损伤发生发展中发挥着重要作用。心肌缺血后,Cx43会发生mRNA和蛋白表达降低、分布侧面化和磷酸化水平改变等变化,从而导致GJ电脱耦联,改变电传导的各向异性,降低电传导速度,引起缺血性心律失常。此外,Cx43还可通过影响离子通道和物质转运来调控代谢障碍、钙超载、炎症反应以及线粒体功能等过程参与心肌缺血损伤。

近年来,中医药在MI/RI的临床治疗中展现出独特的优势,其能够通过多靶点、多途径的综合调控作用发挥减轻心肌缺血损伤的保护作用。以黄酮类、苷类、酚类、生物碱类为主的中药单体及有效成分和中药复方及制剂可通过增加Cx43的蛋白表达、调控Cx43磷酸化或改善Cx43分布等机制,缩小梗死面积,改善心律失常,减轻心肌重构,发挥心肌缺血保护作用^[50]。因此,Cx43是中药发挥心肌保护作用的重要靶点之一,基于中药对Cx43的调控作用,可以进一步研发新的心肌保护剂。

虽然目前关于中医药通过调控Cx43而减轻心肌缺血损伤的研究取得了一定成果,但其仍存在一定局限性:第一,中药调控Cx43表达、磷酸化或分布的分子机制研究较少尚需进一步深入研究;第二,关于中药减轻心肌缺血损伤的研究以动物实验为主,需要进一步的临床研究阐明中医药缓解心肌缺血损伤的确切疗效及其机制;第三,中药成分复杂,对于中药复方还存在配伍引起多通路、多靶点协同作用的问题,因而难以完全阐明其作用机制。因此,在未来,仍需进一步阐明中药调控Cx43的分子机制,尤其是中药如何调控不同激酶引起Cx43不同位点磷酸化从而使缝隙连接功能发生相应改变的。同时,还需探讨Cx43表达、分布或磷酸化的异常对缝隙连接功能影响的具体分子机制。此外,还需大量真实可靠的临床研究以明确中药缓解心肌缺血损伤的疗效及其机制。随着研究的不断深入,阐明中药调控Cx43的分子机制,为中药治疗心肌缺血损伤提供理论依据及新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen [M]. Geneva: WHO,

- 2010.
- [2] 尹国婷, 刘洁云, 王要鑫, 等. 苦碟子通过 NLRP3 对急性心梗大鼠心肌细胞损伤及纤维化的作用研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(6): 683-688.
Yin G T, Liu J Y, Wang Y X, et al. Effect of Kudizi via NLRP3 on myocardial cell i-njury and fibrosis in rats with acute myocardial infarction [J]. Chin J Evidence-Based Cardiovasc Med, 2023, 15(6): 683-688.
 - [3] 于莹, 顾媛媛, 张虎娟, 等. 舒心康对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的影响 [J]. 中医药信息, 2022, 39(2): 14-17.
Yu Y, Gu Y Y, Zhang H J, et al. Effect of SXX on AMI induced by pit in rats [J]. Inf Tradit Chin Med, 2022, 39(2): 14-17.
 - [4] 黄涯. 基于内质网应激调控缝隙连接蛋白 43 表达的稳心颗粒循证和实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
Huang Y. Evidence-based and experimental study of Wenxin Granule on regulating the expression of gap junction protein 43 based on endoplasmic reticulum stress [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
 - [5] van Rijen H V M, van Veen T A B, Gros D, et al. Connexins and cardiac arrhythmias [J]. Adv Cardiol, 2006, 42: 150-160.
 - [6] Rysä J, Leskinen H, Ilves M, et al. Distinct upregulation of extracellular matrix genes in transition from hypertrophy to hypertensive heart failure [J]. Hypertension, 2005, 45(5): 927-933.
 - [7] Wang W W, Ye S H, Zhang L T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates myocardial remodeling and ventricular arrhythmia susceptibility via the JAK2-STAT3 pathway in a rabbit model of coronary microembolization [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 85.
 - [8] Ke J L, Zhu C Z, Zhang Y Y, et al. Anti-arrhythmic effects of linalool via Cx43 expression in a rat model of myocardial infarction [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 926.
 - [9] Rakotovao A, Tanguy S, Toufektsian M C, et al. Selenium status as determinant of connexin-43 dephosphorylation in *ex vivo* ischemic/reperfused rat myocardium [J]. J Trace Elem Med Biol, 2005, 19(1): 43-47.
 - [10] Wang X H, Zhuo X Z, Ni Y J, et al. Improvement of cardiac function and reversal of gap junction remodeling by Neuregulin-1 β in volume-overloaded rats with heart failure [J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(2): 172-179.
 - [11] Martins-Marques T, Catarino S, Gonçalves A, et al. EHD1 modulates Cx43 gap junction remodeling associated with cardiac diseases [J]. Circ Res, 2020, 126(10): e97-e113.
 - [12] 霍艳萍, 焦安德. 蛋白酶体抑制剂对心力衰竭鼠缝隙连接蛋白 Cx43 表达的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(7): 745-747.
Huo Y P, Jiao A D. Effect of proteasome inhibitor on the expression of connexin Cx43 in rats with heart failure [J]. J Qiqihar Med Univ, 2018, 39(7): 745-747.
 - [13] Lagos-Cabre R, Burgos-Bravo F, Avalos A M, et al. Connexins in astrocytemigr-ation [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1546.
 - [14] Solan J L, Lampe P D. Spatio-temporal regulation of connexin43 phosphorylation and gap junction dynamics [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2018, 1860(1): 83-90.
 - [15] 吕梦. 稳心颗粒干预 PI3K-AKT-mTOR 自噬通路改善心梗后室性心律失常的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
Lv M. Intervention of Wenxin Granules in PI3K-AKT-mTOR autophagy pathway to i-mprove ventricular arrhythmia after myocardial infarction [D]. Beijing: Beijing university of Chinese medicine, 2022.
 - [16] Slavi N, Toychiev A H, Kosmidis S, et al. Suppression of connexin 43 phosphorylation promotes astrocyte survival and vascular regeneration in proliferative retinopathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(26): E5934-E5943.
 - [17] Lastwika K J, Dunn C A, Solan J L, et al. Phosphorylation of connexin 43 at MAPK, PKC or CK1 sites each distinctly alter the kinetics of epidermal wound repair [J]. J Cell Sci, 2019, 132(18): jcs234633.
 - [18] Dai W R, Chao X Y, Li S S, et al. Long noncoding RNA HOTAIR functions as a competitive endogenous RNA to regulate Connexin43 remodeling in atrial fibrillation by sponging microRNA-613 [J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020: 5925342.
 - [19] 闪书华, 李梦茜, 祝丹, 等. 复方黄芪养心合剂对大鼠缺血心肌缝隙连接蛋白 CX43 磷酸化的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(2): 91-95.
Shan S H, Li M Q, Zhu D, et al. Effect of Compound Milkvetch Root (*Astragalus membranaceus*) Heart-nourishing Mixture on the phospho-rylation of gap junction protein CX43 in ischemic myocardium [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 29(2): 91-95.
 - [20] Zhou P, Yang X L, Yang D Z, et al. Integrin-linked kinase activation prevents ventricular arrhythmias induced by ischemia/reperfusion via inhibition of connexin 43 remodeling [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(4): 610-618.

- [21] 陈虹燚. 龙血竭总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤中缝隙连接蛋白43的影响[D]. 右江: 右江民族医学院, 2021.
- Chen H Y. Effect of total flavonoids of dragon's blood on connexin 43 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [D]. Youjiang: Youjiang Medical University for Nationalities, 2021.
- [22] 李冀, 车思桦, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃与当归配伍对MIRI大鼠保护作用的相关机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(4): 18-21.
- Li J, Che S H, Gao Y Y, et al. The mechanisms of the protective effect of the *Hypericum attenuatum* Choisy and *Salvia* on MIRI rats [J]. China Ind Econ, 2018, 32(4): 18-21.
- [23] 孙玉芹. 羟基红花黄色素A调控线粒体抗心肌缺血一再灌注损伤作用的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- Sun Y Q. Experimental study on the protective effect of hydroxysafflor yellow A on myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating mitochondria [D]. Changchun: Jilin University, 2012.
- [24] 肖钰雪, 刘宏岩, 史晓梅, 等. 三七总皂苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌ZO-1、Occludin、Cx43蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 239-243, 260.
- Xiao Y X, Liu H Y, Shi X M, et al. Effect of total saponins of *Panax notoginseng* on expression of ZO-1, Occludin, Cx43 proteins in myocardium after myocardial ischemia reperfusion injury [J]. J Chin Med, 2023, 42(3): 239-243, 260.
- [25] 张春燕, 杨倩. 金丝桃苷预处理对心肌缺血再灌注性心律失常大鼠心肌ATP酶活性和Cx43、Kir2.1表达的影响[J]. 中成药, 2018, 40(2): 254-260.
- Zhang C Y, Yang Q. Effects of hyperoside on the myocardial activities of ATPases and expressions of Cx43 and Kir2.1 in arrhythmia rats induced by ischemia-reperfusion [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(2): 254-260.
- [26] 何阳, 李福森, 陆俊鸿, 等. 红景天苷对大鼠缺血再灌注心律失常及心肌Cx43的影响[J/OL]. 沈阳药科大学学报. [2024-09-23]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.1056>.
- He Y, Li F S, Lu J H, et al. Effects of salidroside on ischemia reperfusion arrhythmia and myocardial Cx43 in rats [J/OL]. J Shenyang Pharm Univ. [2024-09-23]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.1056>.
- [27] 李真真. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素所致心肌梗死的保护作用及Cx43表达的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- Li Z Z. Protective effect of astragaloside IV on myocardial infarction induced by isoproterenol and the effect of Cx43 expression [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2013.
- [28] 狄灵, 李睿萍, 杨成志, 等. 槐果碱对冠脉结扎诱发大鼠急性心肌缺血的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(5): 462-465.
- Di L, Li R P, Yang C Z, et al. Effects of sophocarpine of rats acute myocardial ischemia induced by coronary artery ligation [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2013, 29(5): 462-465.
- [29] 孙莉, 窦文晶, 钟声宇, 等. 川芎嗪对小鼠缺血性心律失常抑制作用及机制分析[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(5): 492-495.
- Sun L, Dou W J, Zhong S Y, et al. Inhibition effect of Ligustrazine on the ischemic arrhythmia and its mechanism in mice [J]. Clin J Med Off, 2019, 47(5): 492-495.
- [30] 程臻, 龚一萍. Cx43在缺血性心律失常中的作用进展研究[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(4): 11.
- Cheng Z, Gong Y P. Study on the role of Cx43 in ischemic arrhythmia [J]. Seek Med Adv (Second half of the month), 2013, 11(4): 11.
- [31] 宋娟, 王佳, 李宝红, 等. PI3K/Akt信号通路在白藜芦醇抗大鼠缺血/再灌注性心律失常中的作用及机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(3): 239-243.
- Song J, Wang J, Li B H, et al. A study on anti-arrhythmia mechanisms of resveratrol on ischemia/reperfusion in rats by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Appl Physiol, 2017, 33(3): 239-243.
- [32] 仇君, 杨利, 李青, 等. 丹参水提物对缺血-再灌注心律失常大鼠的保护作用及机制[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(12): 1286-1288, 1291.
- Qiu J, Yang L, Li Q, et al. Beneficial effects and mechanism of radix salviae miltiorrhiae water extract on ischemia and reperfusion-induced ven-tricular arrhythmias [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2014, 13(12): 1286-1288, 1291.
- [33] 刘云柯. 益气活血方对心梗后细胞连接相关蛋白及p38 MAPK信号通路的影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- Liu Y K. Effects of Yiqi Huoxue recipe on cell connection related proteins and p38 MAPK signal pathway after myocardial infarction [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.
- [34] 陈曦. 益气活血方基于钙稳态调节对心肌梗死大鼠心律失常防治作用的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- Chen X. Study on the preventive and therapeutic effects of Yiqi Huoxue recipe on arrhythmia in rats with myocardial infarction based on calcium homeostasis

- regulation [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [35] Wu A M, Zhao M J, Lou L X, et al. Effect of Wenxin Granules on gap junction and miR-1 in rats with myocardial infarction [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 3495021.
- [36] 刘笑菲. 稳心颗粒通过增强Cx43表达抗心肌缺血作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- Liu X F. Study on the anti-myocardial ischemia effect of Wenxin Granule by enhancing the expression of Cx43 [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [37] Liu K K, Lv M, Ji X D, et al. Wenxin granules regulate endoplasmic reticulum stress unfolded protein response and improve ventricular remodeling on rats with myocardial infarction [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7375549.
- [38] 祝丹, 陈启兰, 祝光礼, 赫小龙. 复方黄芪养心合剂对缺血性心律失常大鼠心肌细胞缝隙连接蛋白Cx43磷酸化和去磷酸化的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 29-32.
- Zhu D, Chen Q L, Zhu G L, He X L. Effect of compound Huangqi Yangxin Mixture on the phosphorylation and dephosphorylation of gap connexin Cx43 in myocardial cells of rats with ischemic arrhythmia [J]. Chin J Biochem Drugs, 2016, 36(10): 29-32.
- [39] 陈启兰, 祝光礼, 龚一萍, 等. 复方黄芪养心合剂对大鼠冠状动脉结扎术后心室重构的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(6): 534-537.
- Chen Q L, Zhu G L, Gong Y P, et al. Effects of Fufang Huangqin Yangxin heji on ventricular remodeling in rats [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2015, 25(6): 534-537.
- [40] 龚一萍, 程臻. 复脉汤对心肌缺血大鼠心律失常发生率及Cx43蛋白表达影响的研究 [J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(4): 4-8.
- Gong Y P, Cheng Z. Study the effect of Fumai Decoction on the incidence of arrhythmia in rat myocardial ischemia model and the expression of Cx43 [J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2014, 37(4): 4-8.
- [41] 龚一萍, 沈炜毅. 基于Cx43磷酸化信号通路介导复脉汤对缺血性心律失常的保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(8): 5-7.
- Gong Y P, Shen W Y. Fumai decoction protecting ischemic arrhythmias based on Cx43 phosphate signaling pathways [J]. China Ind Econ, 2015, 17(8): 5-7.
- [42] 龚一萍, 沈炜毅. 基于Cx43 Ser279/282位点磷酸化介导复脉汤对缺血性心律失常的保护作用 [J]. 山西中医学院学报, 2015, 16(6): 11-13, 20.
- Gong Y P, Shen W Y. Protective effect of Fumai Decoction on ischemic arrhythmia mediated by phosphorylation at Cx43Ser279/282 [J]. J Shanxi Univ of Tradit Chin Med, 2015, 16(6): 11-13, 20.
- [43] 龚一萍, 程臻, 陈盈. 复脉汤预处理对心肌缺血诱导心律失常大鼠心肌细胞蛋白激酶C与Cx43磷酸化信号通路的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(4): 15-18, 22.
- Gong Y P, Cheng Z, Chen Y. Study the effect of Fumai Decoction pretreatment on PKC and P-Cx43 S368 in myocardial ischemia induced arrhythmia rat [J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(4): 15-18, 22.
- [44] 谢璐璐, 郭军鹏, 张兆鹏, 等. 乌头赤石脂丸方对急性心肌梗死大鼠血清炎症因子及心肌CX43蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(8): 1691-1695.
- Xie L L, Guo J P, Zhang Z P, et al. Effects of Aconitum Chishizhi pill on serum inflammatory factors and expression of CX43 protein in myocardium of rats with acute myocardial infarction [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(8): 1691-1695.
- [45] 郭子静. 养心定悸胶囊对异丙肾上腺素诱导的SD大鼠缺血性心律失常的拮抗作用及机制的实验研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- Guo Z J. Experimental study on the antagonistic effect of Yangxin Dingji Capsule on isoprenaline induced ischemic arrhythmia in SD rats and its mechanism [D]. Shijiazhuang: Hebei college of traditional Chinese medicine, 2021.
- [46] 张恒, 李媛媛, 王笑, 等. 枳实薤白桂枝汤通过保护缝隙连接干预心肌缺血再灌注钙超载的研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 2-7.
- Zhang H, Li Y Y, Wang X, et al. Effect of ZhishiXieBaiGuizhi Decoction on calcium overload in myocardial ischemia reperfusion through protecting gap junction [J]. China Ind Econ, 2019, 35(2): 2-7.
- [47] 黄小珊, 张世田, 唐汉庆, 等. 壮通饮预处理对冠心病血瘀证大鼠AngII, AT-1R, Cx43及其对再灌注损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 157-162.
- Huang X S, Zhang S T, Tang H Q, et al. Interventive effect of Zhuangtongyin on expression of ang II, AT-1R and Cx43 in rats with MIRI [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(16): 157-162.
- [48] 刘建和, 王建国, 尹萍, 等. 柴胡三参胶囊对缺血性心律失常大鼠心肌细胞Cx43的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(12): 17-20.
- Liu J H, Wang J G, Yin P, et al. Effect of Chaihu Sanshen capsule on Cx43 in myocardial cells of rats with ischemic arrhythmias [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2016, 36(12): 17-20.

[49] 汪琳, 刘书芳, 刘稳, 等. 参松养心胶囊对兔心肌梗死后心肌细胞的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1460-1462.

Wang L, Liu S F, Liu W, et al. Protective effect of Shensong Yangxin capsule on myocardial cells after myocardial infarction in rabbits [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(6): 1460-1462.

[50] 周露, 李冰艳, 顾霞飞, 等. 丹参酮 II_A 通过 PKC/Cx43 通路减轻大鼠心肌缺血再灌注致心律失常 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2617-2623.

Zhou L, Li B Y, Gu X F, et al. Tanshinone II_A attenuates myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias in rats via PKC/CX43 pathway [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(12): 2617-2623.

[责任编辑 刘东博]