

【 注射用益气复脉(冻干)与注射用丹参多酚酸研究 】

中药益气类制剂改善心肌纤维化的药理作用及机制研究进展

郭 娜¹, 薛子卓¹, 张燕欣^{2,3}, 万梅绪^{2,3}, 李 智^{2,3}, 原 景^{2,3}, 李德坤^{2,3}, 庄朋伟¹, 聂永伟^{4*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410

4. 南开大学 医学院, 天津 300071

摘 要: 心肌纤维化是以细胞外基质 (ECM) 中胶原纤维过量积聚、代谢失衡、胶原成分比例失调且排列紊乱为特征的一种疾病, 心力衰竭会导致心肌纤维化发生, 心肌纤维化反过来又会导致心肌僵硬增加, 心室肌顺应性下降, 纤维化程度越严重, 心力衰竭症状会越重, 心肌纤维化是造成心力衰竭的重要原因, 是心血管疾病发生发展的独立危险因素。临床上改善心肌纤维化的中药类制剂主要有益气养阴类、益气活血类、益气温阳利水类 3 种, 此类制剂可以通过调控转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路、减少胶原沉积、改善线粒体能量途径、减少氧化应激损伤以及调节炎症反应等减缓或逆转心肌纤维化进程, 对此类中药制剂改善心肌纤维化的药理作用及机制进行归纳总结, 为改善心肌纤维化的新药研发及临床合理用药提供依据。

关键词: 益气类制剂; 心肌纤维化; 益气养阴; 益气活血; 益气温阳利水

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)02-0273-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.001

Pharmacological effects and mechanism research progress of traditional Chinese medicine invigorating *qi* preparations in improving myocardial fibrosis

GUO Na¹, XUE Zizhuo¹, ZHANG Yanxin^{2, 3}, WAN Meixu^{2, 3}, LI Zhi^{2, 3}, YUAN Jing^{2, 3}, LI Dekun^{2, 3}, ZHUANG Pengwei¹, NIE Yongwei⁴, JU Aichun^{2, 3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300410, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

4. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Myocardial fibrosis (MF) is a disease characterized by excessive accumulation of collagen fibers, metabolic imbalance, imbalance in the proportion of collagen components and disordered arrangement in the extracellular matrix (ECM), heart failure will lead to myocardial fibrosis, which in turn will lead to an increase in myocardial stiffness, a decrease in ventricular muscle compliance, and the more severe the degree of fibrosis, the more severe the symptoms of heart failure, myocardial fibrosis is an important cause of heart failure, and is an independent risk factor for the occurrence and development of cardiovascular diseases. Clinically, there are three kinds of traditional Chinese medicine preparations for improving MF: invigorating *qi* and nourishing *yin*, invigorating *qi* and promoting blood circulation, invigorating *qi* and warming yang and promoting diuresis. These preparations can slow down or reverse the process of MF by regulating transforming growth factor β (TGF- β) signal pathway, reducing collagen deposition, improving mitochondrial energy pathway, reducing oxidative stress damage and regulating inflammatory reaction. This paper summarizes the pharmacological effects and mechanisms of these traditional Chinese medicine preparations for improving MF, and provides a basis for improving new

收稿日期: 2024-06-19

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设 (ZZY20232088)

作者简介: 郭 娜, 女, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: gn010423@163.com

*通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com

聂永伟, 男, 实验师, 从事实验动物和中药药理研究。E-mail: yongweinie@nankai.edu.cn

drug research and clinical rational drug use.

Key words: *qi*-tonifying preparations; myocardial fibrosis; tonifying *qi* and *yin*; *qi* and blood circulation; Yiqi Wenyang Lishui

心肌纤维化是多种心脏疾病常见的病理过程,如心肌梗死、扩张型心肌病、糖尿病心肌病、高血压心肌病等,病理特征是因心肌出现损伤、炎症、缺氧、毒素等有害因素导致细胞外基质(ECM)沉积增多^[1],心脏结构异常,僵硬增加,心脏收缩或舒张功能障碍,是心脏重构最重要的形态学改变,是心脏病理性重构发生发展的驱动因素,也是心力衰竭的独立、预测性危险因素^[2-3]。心肌纤维化是心脏功能出现失代偿的重要过程,纤维化程度越严重,心力衰竭症状越重,最终可出现心律失常、心脏骤停或猝死^[4-5]。全球心肌纤维化的年发病率为1.7%,如果进一步发展为心力衰竭,患者5年内的死亡率可高达40%~60%^[6]。因此,在心力衰竭的临床治疗中,抑制或改善心肌纤维化具有重要意义。

现代医学研究认为,心肌纤维化的发病机制与肾素-血管紧张素-醛固酮系统、转化生长因子- β (TGF- β)信号通路激活、内皮-间质转化、氧化应激、炎症反应有关^[7-8],临床上治疗心肌纤维化主要侧重于改善心肌供血,预防心力衰竭及治疗心律不齐,必要时需要进行手术干预。根据临床症状和病因病机,中医学将心肌纤维化归为“心悸”“胸痹心痛”“喘证”“水肿”等范畴,心肌纤维化属本虚标实之证,气血阴阳亏虚为本,痰浊、瘀血、毒邪、水饮为标,中医治疗常以益气养阴、益气活血、益气温阳利水为主。中医治法以病证相结合,根据个人体质、情志、病情等多方面因素指导正确用药,而中药治疗具有多途径、多靶点、副作用小的特点。本文从养阴、活血、温阳利水3个角度出发,对不同剂型的益气类中药制剂进行系统综述,阐述其相关药理作用及机制,旨在全面了解当前益气类中药制剂治疗心肌纤维化的研究现状,为心肌纤维化治疗方案的优化和发展提供参考。

1 益气养阴类制剂

中医学认为,心肌纤维化早期临床表现为“心悸”,心悸是指气血阴阳亏虚所致心脏悸动不安,中医治疗以益气养阴为主,益气养阴类制剂可以调和气血、补益正气、滋养阴液,对改善心肌纤维化具有一定作用,临床上治疗心肌纤维化的益气养阴类制剂最常用的是生脉类制剂,此类制剂是在古方生脉散的基础上,引入现代技术制成的成药制剂,主

要有生脉饮、生脉胶囊、生脉注射液、注射用益气复脉等,现代药理研究证明,生脉类制剂可以抑制心肌纤维化,在改善心脏功能、保护心肌细胞、调节血压等方面具有很好的治疗作用^[9-11]。

1.1 口服制剂

1.1.1 散剂 生脉散由人参、麦冬、五味子3味中药组成,具有益气生津、敛阴止汗的功效^[12]。齐静等^[13]取50只SD大鼠,采用sc异丙肾上腺素(ISO)诱导法建立了心力衰竭大鼠模型,随机分为假手术组、模型组、治疗组,治疗组分别ig 2.5、5.0、10.0 g·kg⁻¹的生脉散,假手术组、模型组ig等量0.9%氯化钠溶液,连续给药4周后测定各项指标,结果显示,ISO导致模型大鼠心功能下降及心室重构,生脉散干预后大鼠心功能及心室重构明显改善,与模型组相比,大鼠左室舒张末内径(LVDD)、左室收缩末内径(LVDS)降低,左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)升高,与模型组相比有显著性差异($P<0.05$),I型胶原蛋白(Col I)、III型胶原蛋白(Col III)、TGF- β 1、p-母亲DPP同源物3(Smad3)的表达明显下降,与模型组相比有明显差异($P<0.05$)。实验证明了生脉散可以改善心力衰竭大鼠的心功能,缓解心室重构,其作用机制可能通过调控TGF- β 1/Smad3通路从而改善心肌纤维化。

Zhang等^[14]通过结扎冠状动脉左前降支方法建立大鼠心力衰竭模型,评价方剂在心力衰竭特性方面的抗心肌纤维化作用,用优化新生脉散(ONSMP, 1.395、2.79、5.58 g·kg⁻¹)ig给药4周后发现,ONSMP可改善心力衰竭大鼠的心功能和运动耐量,降低心肺系数、心力衰竭标志物水平和心肌纤维化,还可降低心力衰竭大鼠血清丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路激活物水平、心肌组织中磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2(p-ERK1/2)和磷酸化氨基末端激酶1/2(p-JNK1/2)阳性表达水平以及MAPK信号通路各组成部分的蛋白和mRNA水平,表明ONSMP可以通过MAPK信号通路抑制心肌纤维化,从而延缓心力衰竭。

Lu等^[15]研究生脉散通过减轻NADPH氧化酶(NOX)介导的氧化应激对糖尿病心肌病的作用,发现生脉散(1.8 g·kg⁻¹)治疗10周能够逆转糖尿病心

肌病大鼠氧化应激相关蛋白 NOX2、NOX4 的水平,抑制 NADPH 氧化酶异构体 p47phox、p67phox 的易位,促进糖尿病大鼠心脏组织腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 的激活。表明生脉散可以通过激活 AMPK α 和抑制 NOX 信号通路减轻心肌氧化损伤,缓解心肌纤维化,从而达到治疗糖尿病心肌病的作用。

1.1.2 汤剂 生脉饮是治疗气阴两虚证的经典名方,对心血管系统有重要保护作用,可以通过改善心肌纤维化来发挥保护心肌的作用^[16]。王敬春等^[17]采用肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导体外培养大鼠心肌成纤维细胞 (CFs),用不同浓度生脉饮载药血清与 TNF- α 处理体外培养的 CFs,实验分为空白对照组、TNF- α 组、TNF- α +空白血清组、TNF- α +5% 载药血清组、TNF- α +10%载药血清组、TNF- α +20%载药血清组,检测细胞培养上清液中羟脯氨酸 (Hyp) 含量及基质金属蛋白酶 1 (MMP-1) 和组织金属蛋白酶抑制物 1 (TIMP1) mRNA 的表达水平。结果发现,与 TNF- α 组比较,生脉饮载药血清组羟脯氨酸含量降低,MMP-1 显著升高,TIMP1 显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),并呈浓度相关性。表明生脉饮对 TNF- α 诱导的 CFs 胶原合成具有抑制作用,从而改善大鼠心肌纤维化,作用机制可能是通过下调 MMP-1 和上调 TIMP1 mRNA 表达抑制 CFs 胶原合成。

黄芪生脉饮源自古方生脉散,由黄芪、党参、麦冬、北五味子和南五味子组成,具有扩张血管、增强心肌收缩力和抗病毒等药理作用^[18]。潘建衡等^[19]从改善胶原沉积方面探讨黄芪生脉饮对心肌纤维化大鼠的作用机制,将 50 只大鼠随机分组,采用 sc ISO 法构建心肌纤维化大鼠模型,结果显示,与模型组相比,中药各剂量 (2.7、5.4 mL $\cdot$ kg⁻¹) 组大鼠心肌组织炎症细胞浸润和核溶解明显减轻,心肌排列整齐,结构完整,心肌纤维化程度降低,心肌组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达减少,TGF- β 、Smad2、Smad3、TIMP1 表达显著降低,沉默调节蛋白 3 (Sirt3)、Smad7、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达显著增加 ($P<0.05$),表明黄芪生脉饮可以通过抑制 TGF- β /Smad 通路,抑制成纤维细胞激活,减少胶原生成,从而保护心肌组织,抑制心肌梗死后心肌纤维化。

参附芎泽方由人参、黄芪、附子、川芎、丹参、泽泻 6 味药组成,方中党参、黄芪具有益气和中中的作用,可以保护心肌,调节心肌能量代谢^[20]。韩曼

等^[21]将 40 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、方药组,通过结扎冠状动脉左前降支的方法建立大鼠心力衰竭模型,方药组 ig 14.54 g $\cdot$ kg⁻¹ 参附芎泽浓缩液,其余组 ig 等体积 0.9%氯化钠溶液,持续 8 周。结果显示,冠脉结扎后模型大鼠 TGF- β 1 表达增多,参附芎泽方药组干预后可显著降低 TGF- β 1 表达 ($P<0.05$),从而抑制心肌纤维化,改善心力衰竭大鼠心功能。

桂枝甘草汤出自于《伤寒论》,由桂枝、炙甘草等中药材组成,具有补中益气、补益心阳的功效^[22]。Chen 等^[23]研究桂枝甘草汤对压力过载引起的心力衰竭的作用,通过横断主动脉缩窄术建立心力衰竭模型,发现桂枝甘草汤 (1.5 g $\cdot$ kg⁻¹) 可以改善压力过载引起的心脏肥厚,消除主动脉弓缩窄引起的心肌纤维化,在心力衰竭大鼠心脏收缩和舒张功能障碍方面起到一定的预防、治疗作用,说明桂枝甘草汤可以缓解压力超负荷心力衰竭大鼠心肌纤维化。

1.1.3 颗粒剂 参附益心颗粒是由人参、炮附片、桂枝、丹参等组成,具有益气养阴的作用。程彦玲等^[24]将 68 只大鼠分为假手术组和心肌梗死组,采用结扎大鼠左冠状动脉前降支的方法制备心肌梗死模型,将造模成功的大鼠随机分为模型组、参附益心颗粒常用量组 (1.76 g $\cdot$ kg⁻¹)、参附益心颗粒高剂量组 (8.8 g $\cdot$ kg⁻¹)、氯沙坦组,每组分别 ig 给予相应药物,假手术组和模型组 ig 等量蒸馏水,连续 4 周。结果显示,参附益心颗粒干预后,大鼠心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达量和 miR-21 的 mRNA 表达水平显著降低,TGF- β 、转化生长因子 β III 型受体 (TGF- β RIII) mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$),参附益心颗粒可以抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路,改善心力衰竭大鼠心肌纤维化,抑制心室重构,提高心脏功能。

1.2 注射剂

1.2.1 生脉注射液 生脉注射液是由红参、麦冬、五味子组成,有益气养阴的功效。唐昱等^[25]选取 48 只 SD 大鼠,采用 ISO 建立大鼠心肌纤维化模型,随机分为对照组、模型组、卡托普利组和生脉注射液组 (生脉组),生脉组 ig 生脉注射液 100 mg $\cdot$ kg⁻¹,卡托普利组 ig 卡托普利 10 mg $\cdot$ kg⁻¹,对照组和模型组每日 ig 相同体积 0.9%氯化钠溶液,连续给药 14 d。结果显示,与模型组相比,生脉组 LVEF 升高、左室质量指数 (LVMI) 下降 ($P<0.01$),胶原容积积分 (CVF) 和 Hyp 浓度均明显降低 ($P<$

0.01), 丙二醛(MDA)和结缔组织生长因子(CTGF) mRNA 表达也明显减少, 超氧化物歧化酶(SOD)活性增强 ($P<0.01$)。这说明生脉注射液能明显减轻心肌纤维化, 改善心室重构, 这可能与抗氧化、抑制 CTGF 过度表达有关。

1.2.2 参麦注射液 参麦注射液的主要组成为红参及麦冬, 具有补心复脉、养阴生津等功效。王岩等^[26]选取 30 只 Wistar 大鼠, 随机分为对照组、糖尿病组及治疗组, 采用链脲佐菌素单次 ip ($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的方法制作大鼠糖尿病模型, 对照组则采用相同剂量的枸橼酸缓冲液进行单次 ip, 治疗组在造模成功后每日单次 ip 参麦注射液 ($8\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$), 连续注射 40 d。结果显示, 与对照组相比, 糖尿病组心功能显著下降, 心肌组织活性氧(ROS)及胶原生成水平显著升高 ($P<0.05$), 但经参麦注射液治疗后均显著降低 ($P<0.05$), 且治疗组 I 型胶原及金属蛋白酶组织抑制剂 2 (TIMP-2) 水平显著降低, 而 MMP-2 水平则显著升高 ($P<0.05$)。证明参麦注射液可能通过抑制氧化应激损伤而减轻糖尿病心肌病心肌纤维化程度。

施洋等^[27]选取 40 只 SD 大鼠, 随机分为假手术组、模型组、缬沙坦组和参麦注射液组, 除假手术组外, 其余大鼠均采用左冠状动脉前降支结扎法建立急性心肌梗死模型。缬沙坦组每日 ig 对应药物 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 参麦注射液组 im 对应药物 $0.38\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 假手术组和模型组 im 等体积 0.9%氯化钠溶液, 连续 14 d。结果显示, 参麦注射液可以显著改善急性心肌梗死大鼠 LVEF、短轴缩短率(FS), 下调心肌组织中 MMP-2 和 TGF- β 的 mRNA 表达水平, 并减少心肌细胞坏死数量, 减轻心肌纤维化程度。证明参麦注射液可以治疗急性心肌梗死, 可能是通过改善心肌梗死大鼠心功能, 抑制心肌纤维化来发挥治疗作用的。

Hu 等^[28]研究参麦注射液通过抑制心肌纤维化改善高血压心力衰竭的作用及机制, 采用高盐饮食构建高血压致心力衰竭模型, 将造模成功的大鼠随机分为模型组、参麦注射液组、吡非尼酮(PFD)组, 结果发现, 参麦注射液干预后, LVEF 和 LVFS 增加, 心肌形态改善, 胶原体积分数显著降低 ($P<0.05$), ColI、TGF- β 1、Smad2、Smad3 的 mRNA 表达以及 ColI蛋白表达均显著下调 ($P<0.05$), 表明参麦注射液可抑制高血压心力衰竭的心肌病理改变, 通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路, 抑制心肌纤

维化, 有效改善心力衰竭。

1.2.3 注射用益气复脉(冻干, YQFM) YQFM 是红参、麦冬、五味子经现代工艺研制而成的注射用冻干粉剂, 主要用于冠心病劳累型心绞痛以及冠心病所引起的心力衰竭^[29]。聂永伟等^[30]采用冠状动脉左前降支永久性结扎方法构建急性心肌梗死大鼠模型, 造模成功后将大鼠随机分为模型组、卡托普利片(阳性药, $3.67\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和 YQFM 低、中、高剂量 (0.433 、 0.867 、 $1.734\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 假手术组进行胸腔切开术, 不造模, 连续 iv 给药 14 d。结果显示, 与模型组相比, YQFM 各剂量组、卡托普利组的 LVEF 显著升高, 血清肌钙蛋白 Tn 和乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著降低 ($P<0.05$), YQFM 中、高剂量组和卡托普利片组肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平显著降低 ($P<0.05$), YQFM 明显降低磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK1/2)水平, 抑制大鼠心肌纤维化。表明 YQFM 可能通过抑制 ERK1/2 磷酸化、抑制心肌纤维化达到改善急性心肌梗死大鼠心功能的作用。

张艺等^[31]研究合成了壳聚糖(CS)与三聚磷酸钠(TPP)的纳米粒子并结合人参皂苷 Rb₃(NpRb₃)探讨其对心肌纤维化的影响, 发现 NpRb₃可以改善慢性心力衰竭(CHF)大鼠心功能, 保护血管紧张素 II(Ang II)刺激的成纤维细胞的增殖, 还可以直接参与心肌能量代谢重构和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)的调控, 从而改善心肌纤维化程度, 治疗慢性心力衰竭。

Yuan 等^[32]探讨 YQFM 对心力衰竭小鼠心脏纤维化的影响, 采用冠状动脉结扎法建立大鼠 CHF 模型, 结果表明, YQFM 给药后显著降低了 III 型 N 端胶原前肽(P11NP)、I 型 C 端胶原前肽、Col III 和 ColI 表达, 也降低了 α -SMA、TIMP-1/MMP-1 的表达, TGF- β 1 的表达和 p-Smad3/Smad3 值在冠状动脉结扎诱导的 CHF 和 Ang II 诱导的小鼠心脏纤维原细胞中显著升高, YQFM 治疗后 TGF- β 1 表达和 p-Smad3/Smad3 值均明显下降, 说明 YQFM 可能通过阻断 TGF- β 1/Smad3 信号通路, 抑制心脏成纤维细胞胶原合成, 从而改善心力衰竭小鼠心肌纤维化。

Pang 等^[33]研究 YQFM 对心肌重构心力衰竭大鼠的治疗作用及机制, 用永久性冠状动脉结扎术(CAL)诱导 ICR 小鼠心肌重塑(MR)和 CHF, 分别 ip YQFM (0.13 、 0.26 、 $0.53\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 14 d, 每天

1 次,发现 YQFM ($0.53\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 在 2 周后改善了 CAL 小鼠左室功能和结构损伤,降低了血清中 LDH 和 CK 活性、循环 MDA 水平、PIIINP、N 末端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 和 Hyp 含量, YQFM 还改善了心脏损伤和纤维化, YQFM ($0.53\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可抑制心力衰竭小鼠心肌中 MAPKs 的磷酸化。表明 YQFM 可以通过抑制 MAPKs 信号通路改善心脏重构,并减少心肌胶原沉积和纤维化来治疗 CHF。

2 益气活血类制剂

基于中医病机理论,有研究认为心肌纤维化中期主要为“积聚”所致^[34],积聚发病部位在“心肌”,主要是痰、瘀、水气、痞块等有形之邪积聚所致,治法常以益气活血、化痰降浊为主。益气活血类制剂是结合益气与活血 2 种功能的中药配方制成,可以通过补充人体正气、促进血液循环来治疗气虚血瘀所致的各种心血管疾病,改善心肌纤维化。

2.1 胶囊剂

生脉解毒通络胶囊主要有益气养阴、活血化瘀的功效。闫凤杰等^[35]研究生脉解毒通络胶囊对糖尿病 (DM) 大鼠心肌组织 ECM 积聚的影响,选用 46 只 Wistar 大鼠用链脲佐菌素诱发糖尿病,造模成功后随机分为 DM 组、苯那普利组和生脉解毒通络胶囊组,发现生脉解毒通络胶囊 ($3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 治疗后,DM 大鼠心肌组织 TIMP-1 及 Col I 和 Col III 明显低于模型组, MMP-1 蛋白表达明显高于模型组 ($P<0.05$),说明生脉解毒通络胶囊可以通过改善糖脂代谢,减少 ECM 的积聚来保护糖尿病大鼠心肌组织。

齐锋等^[36]探讨生脉解毒通络胶囊对糖尿病大鼠心肌组织的影响,选用 60 只雄性 SD 大鼠,左下腹 ip 链脲佐菌素造 DM 大鼠模型,给药 14 周后发现,与 DM 对照组相比,苯那普利组、生脉解毒通络胶囊各剂量组的血糖明显低于模型组,血清中 Ang II 水平明显下降,生脉解毒通络胶囊中、高剂量组的 TGF- β 1 蛋白表达明显下降, Col I、Col III 与 DM 模型组相比有显著差异 ($P<0.05$); 与 DM 模型组相比,苯那普利组和生脉解毒通络胶囊中、高剂量组心脏指数明显下降,心肌纤维正常、心肌结构改变不显著,血清中 GTGF 蛋白表达明显下降,生脉解毒通络胶囊高剂量组 CTGF mRNA 表达明显下降 ($P<0.01$)。实验证明生脉解毒通络胶囊能明显降低 DM 大鼠的血糖,降低心肌 Col I、Col III 合成,抑制 TGF- β 1 及 CTGF 的表达,从而改善 DM 大鼠的心肌纤维化。

通心络胶囊由人参、麝香、水蛭、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、全蝎、冰片组成,有益气活血、通络止痛的功效,研究表明,通心络胶囊主要成分为人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、芍药苷等,此类成分都具有抗纤维化作用^[37]。闫文瑞等^[38]探讨通心络胶囊干预 TGF- β 1 表达改善糖尿病心肌病 (DCM) 大鼠心肌纤维化损伤的作用机制,将 48 只 SPF 级雄性大鼠随机分为对照组、模型组、缬沙坦组及通心络低、中、高剂量组,除对照组外,其余大鼠均使用 2% 链脲佐菌素 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 一次性 ip 建立 DCM 模型,各组分别 ig 0.9% 氯化钠溶液、缬沙坦及不同剂量 (0.25 、 0.50 、 $1.00\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 通心络胶囊,连续给药 4 周。结果显示,与模型组相比,不同剂量通心络组大鼠心肌纤维结构紊乱程度降低,心肌排列规则,心肌胶原体积分数 (CVF) 与 TGF- β 1 蛋白表达均显著降低 ($P<0.05$)。通心络胶囊可能通过抑制 TGF- β 1 蛋白表达改善 DCM 大鼠心肌纤维化和心肌结构紊乱。

丹蛭降糖胶囊由太子参、生地、牡丹皮、泽泻、菟丝子、水蛭组成,具有益气活血、通络止痛的功效。汪四海等^[39]将 80 只 SD 大鼠随机分为假手术组,模型组,丹蛭降糖胶囊低、中、高剂量 (270 、 540 、 $1080\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组,二甲双胍组,采用高糖高脂饮食联合 ip 链脲佐菌素 $55\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 建立 DCM 模型。分别 ig 给予对应药物,假手术组 ig 等量 0.9% 氯化钠溶液,连续 8 周。结果显示,与模型组比较,丹蛭降糖胶囊各剂量组、二甲双胍组心肌细胞病变明显减轻,血清中空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 及心肌丙二醛 (MDA) 和活性氧 (ROS) 含量明显下降,心肌 GSH-Px、SOD 含量及 Nrf2 mRNA 及蛋白相对表达水平显著升高,丹蛭降糖胶囊中、高剂量组心肌血红素加氧酶 1 (HO-1) mRNA 及蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$)。丹蛭降糖胶囊可能通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路,减轻氧化应激损伤,改善糖脂代谢水平,延缓 DCM 大鼠心肌纤维化,发挥心肌保护作用。

2.2 颗粒剂

芪参六味方是由生黄芪、生地、苍术、元参、葛根、丹参 6 味药物组成,具有益气活血、补益肝肾的功效,临床常用于气阴两虚型糖尿病的治疗。黄丽君等^[40]构建自发性高血压大鼠模型研究芪参六味方改善心肌纤维化的作用机制,发现中药干预

12 周后,与模型组相比,中药高剂量 ($34.16 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组可降低心肌间质 Col I、Col III 蛋白表达水平,并降低内皮间质转化 (EndMT) 相关蛋白 α -SMA、铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) 蛋白表达及血管内皮细胞钙黏蛋白 (VE-Cadherin)、 α -SMA mRNA 表达水平 ($P < 0.05$),表明芪参六味方可以减轻自发性高血压大鼠心肌纤维化程度,改善心脏舒张功能。

暖心康是益气活血法的代表方,该方由人参和毛冬青组成,人参补气固脱、宁心益智,毛冬青活血通脉、清热解毒,二者配伍能够补益心气、活血通脉、通补兼施。江佳林等^[41]选用 30 只 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠,随机分为假手术组、模型组与暖心康组,采用冠状动脉结扎的方法制备小鼠心肌缺血-再灌注损伤模型。暖心康组术后予暖心康 $1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ 给药,假手术组和模型组予以等量 0.9% 氯化钠溶液 ig 给药,连续 ig 6 周。结果表明,与模型组相比,暖心康组能减轻模型小鼠心脏胶原沉积,保护线粒体结构,提高心肌细胞线粒体膜电位,肉毒碱棕榈酰基转移酶-1 (CPT-1) mRNA 水平显著下降 ($P < 0.01$),过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、单核细胞趋化蛋白-1 (MPC1) mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$)。暖心康作为益气活血法的代表方,可以通过改善线粒体能量途径来减轻缺血再灌注所致慢性心力衰竭小鼠心肌纤维化。

3 益气温阳利水类制剂

心肌纤维化后期气虚及阳,瘀血更甚,血液外泄,水湿泛滥,中医治疗应以益气温阳为主,辅以利水治疗^[42]。现代医学^[43]认为,心肌纤维化的病机是脏腑功能失调,阳气亏虚,痰饮内停,心血不运所致。益气温阳利水类制剂可以温补阳气,促进气血、水液运行,从而治疗因阳气不足、水湿内停引起的心肌纤维化。

3.1 胶囊剂

参附强心胶囊主要组成为人参、黄芪、丹参等,具有益气助阳、强心利水的功效。霍根红等^[44]选用 90 只 Wistar 雄性大鼠,随机分为空白组,模型组,参附强心胶囊低、中、高剂量 (9.8 、 14.7 、 $19.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组和卡托普利组,采用 ip 阿霉素法建立充血性心力衰竭大鼠模型,分别 ig 予以相应药物。结果显示,与模型组比较,各治疗组大鼠血浆内皮素 (ET)、NO 水平显著降低 ($P < 0.01$),参附强心胶囊能显著降低充血性心力衰竭大鼠血浆 EF、NO 水平,改善

心肌纤维化。

芪蒴强心胶囊由黄芪、人参、黑顺片、桂枝、陈皮等药组成,具有益气温阳、活血通络、利水消肿的功效。孙许涛等^[45]探讨芪蒴强心胶囊对阿霉素诱导的心肌成纤维细胞 (CFs) 活化的影响及与 PAI-1/TGF β 1/Smad3 通路的关系,将细胞分为对照组、阿霉素模型组、芪蒴强心低、高剂量 (0.1 、 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 组,同时转染纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 过表达质粒 (PAI-1OE),分为阴性对照组、阿霉素组、阿霉素+芪蒴强心组、阿霉素+芪蒴强心+PAI-1OE 组,结果显示,与阿霉素模型组相比,芪蒴强心低、高剂量组 Col I、Col III、TGF β 1、p-Smad3 蛋白表达水平均下调 ($P < 0.05$),在 PAI-1 过表达实验中,与阿霉素+芪蒴强心组相比,阿霉素+芪蒴强心+PAI-1OE 组的 Col I、Col III、TGF β 1 及 p-Smad3 蛋白含量明显上升 ($P < 0.05$),说明过表达 PAI-1 后可以显著影响芪蒴强心胶囊对 TGF- β 1 和 p-Smad3 的抑制作用。芪蒴强心胶囊通过抑制 PAI-1/TGF β 1/Smad3 通路进而抑制阿霉素诱导的 CFs 活化。

3.2 颗粒剂

参芪健心颗粒是由黄芪、红参、白术、丹参、葶苈子、淫羊藿、茯苓、桂枝 8 味药组成,有益气温阳、活血化痰、利水消肿的功效。赵永佳等^[46]从 70 只 SD 大鼠中随机抽取 10 只作为假手术组,其余大鼠通过结扎左冠状动脉前降支的方法制备心力衰竭大鼠模型,造模成功后分为 5 组:模型组、化学药组 (盐酸贝那普利片) 及参芪健心方低、中、高剂量组 (3.7 、 7.4 、 $14.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),各组分别 ig 予以相应药物,假手术组予以等体积 0.9% 氯化钠溶液,连续给药 8 周。结果显示,与模型组相比,化学药组及参芪健心方低、中、高剂量组大鼠心功能明显改善,LVEF、LVFS 升高,LVEDD、LVESD 降低,血清 B 型脑钠肽 (BNP) 含量减少,心肌纤维化面积缩小,TGF- β 1、Smad3、Caspase-3 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$),与化学药组及参芪健心方低、中剂量组相比,参芪健心方高剂量组大鼠各指标变化幅度更明显 ($P < 0.05$)。参芪健心方可以保护慢性心力衰竭大鼠心肌细胞,减轻心肌细胞损伤,其机制可能是通过抑制 TGF β 1-Smad3 信号通路活化,从而抑制心肌纤维化,延缓心室重构进程,达到改善心功能的目的。

3.3 片剂

心阳片主要由吉林参、淫羊藿、黄芪、益母草、

毛冬青、葶苈子、车前子组成,具有益气温阳、活血利水的功效。梁碧容等^[47]将 48 只 C57BL/6J 小鼠随机分为假手术组、模型组、培哚普利组 ($0.61 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 及心阳片低、中、高剂量组 (455、910、 $1\,820 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),采用横向主动脉缩窄法建立心力衰竭小鼠模型,连续 ig 6 周。结果显示,与模型组相比,心阳片低、中、高剂量组及培哚普利组小鼠的 LVEF、LVFS 均明显升高 ($P < 0.05$);小鼠心脏组织中的晚期糖基化终产物 (AGEs) 表达均显著下调 ($P < 0.01$), vimentin、铁死亡抑制蛋白 1 (FSP1) mRNA 表达及 vimentin 蛋白表达均明显下调 ($P < 0.01$);心脏组织中无明显胶原纤维沉积, Col I、Col III、fibronectin、CTGF mRNA 表达均明显下调 ($P < 0.01$)。心阳片可以有效改善心力衰竭小鼠的心肌纤维化,可能与其抑制 AGEs 介导的心脏成纤维细胞激活有关。

3.4 汤剂

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,煎煮得到扶阳强心方药液,具有益气温阳、利水消肿的功效^[48],林琳等^[49]探讨扶阳强心方对 CHF 大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad 信号通路表达的影响,采用腹主动脉缩窄法制作 CHF 大鼠模型,将 40 只大鼠随机分为假手术组、模型组、扶阳强心方组、卡托普利组,分别 ig 予以相应药物,模型组和假手术组 ig 等体积 0.9%氯化钠溶液,连续给药 8 周。结果显示,扶阳强心方组和卡托普利组心肌纤维呈波浪状, LVEDD、LVESD 降低, LVEF 升高,血浆 BNP 和肌酸激酶水平降低, TGF- β 1 蛋白相对表达水平降低而 Smad7 蛋白相对表达水平升高,表明扶阳强心方可以通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制 CHF 大鼠的心肌纤维化。

真武汤由茯苓、芍药、生姜、附子、白术组成,具有益气温阳、利水消肿的功效。刘中勇等^[50]探究真武汤治疗心力衰竭心肌纤维化的作用机制,采用腹主动脉结扎法构建心力衰竭模型,将大鼠随机分为假手术组、模型组及真武汤低、中、高剂量组 (6、12、 $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig),假手术组和模型组 ig 等体积蒸馏水,连续给药 28 d,结果显示,与模型组比较,真武汤高、中、低剂量组心脏超声各项指标、心肌纤维化程度均明显改善,心肌凋亡细胞显著减少, Col I、Col III 表达下降,骨膜蛋白、TGF- β 1、葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 蛋白及 mRNA 表达均明

显下降,且真武汤高剂量组改善最为明显 ($P < 0.05$),表明真武汤可以通过改善心力衰竭大鼠心室重构、减少心肌细胞凋亡来抑制心肌纤维化。

苓桂术甘汤由茯苓、桂枝、甘草、白术组成,具有益气温阳、利湿化饮的功效。施慧等^[51]探讨苓桂术甘汤对心室重构大鼠心肌组织的影响,采用冠状动脉结扎法构建心室重构大鼠模型,将大鼠分为假手术组、模型组及苓桂术甘汤低、中、高剂量 (2.1 、 4.2 、 $8.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组、卡托普利 ($0.002\,57 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组、芪苈强心胶囊 ($0.370\,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),发现苓桂术甘汤干预 4 周后,模型组大鼠的心肌组织损伤明显改善,模型组大鼠的心肌组织损伤明显改善,心肌组织 NF- κ Bp65、p-核因子 κ B 抑制蛋白 α (p-I κ B α)、抑制因子 κ B 激酶- β (IKK- β)、下游核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B- α) 蛋白表达显著升高,血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量显著降低 ($P < 0.05$),说明苓桂术甘汤可以通过抑制 NF- κ B 信号通路过度激活来抑制心室重构,改善心肌纤维化。

四逆汤主要由炙甘草、干姜、附子组成,具有温中散寒、回阳救逆的功效。杨瑶等^[52]探究四逆汤对 ISO 诱导大鼠心肌纤维化的影响,将大鼠随机分为假手术组、模型组、卡托普利组 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、四逆汤组 ($3.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),采用 sc ISO 方法制备心肌纤维化模型,造模后连续 ig 给药 4 周。结果显示,与模型组比较,四逆汤组大鼠心脏功能明显改善,心肌胶原含量明显减少,血清中 MDA 水平明显降低,NO 水平及 SOD 活力显著提高,心肌组织中 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA) 和 Rho 相关卷曲螺旋激酶 1 (ROCK1) 蛋白的表达显著下降,内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 蛋白的表达显著升高,表明四逆汤可以通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,减少氧化应激来改善 ISO 诱导的大鼠心肌纤维化。

4 结语

心肌纤维化贯穿于多种疾病,如冠心病、高血压、糖尿病以及各种心肌病变,属于中医学“眩晕”“胸痹心痛”“心悸”“喘证”“水肿”病等范畴,中医认为心肌纤维化的病机总属本虚标实、久病入络,本虚为阴阳亏虚,标实为痰浊、瘀血、痞块、热毒^[53]。现代药理研究认为心肌纤维化是一种正常心肌组织逐渐被纤维结缔组织所替代的病理过程,是心脏对多种损伤或疾病如冠心病、心肌梗死、高血压性心肌病等作出的反应,其可影响心肌能量代谢,导致心室重构,最后致心功能衰竭^[54]。《灵枢·胀

论》所言：“夫心胀者，烦心短气，卧不安”^[53]，认为心肌纤维化是气虚、气不顺所致，《黄帝内经》中有言“溢奇邪、通营卫”，认为心肌纤维化是奇邪侵袭孙络、营卫不通导致瘀血内阻所致^[55]，故临床上多用益气养阴类制剂、益气活血类制剂、益气温阳利水类制剂来改善心肌纤维化。

本文综述了近年来中药益气类制剂改善心肌纤维化的药理作用及其机制，药理研究发现，益气养阴类制剂如生脉散、黄芪生脉饮、参附芎泽方、参麦注射液等可能通过抑制 TGF- β 1/Smad3 或 MAPK 信号通路、激活 AMPK α 和抑制 NOX 信号通路减轻心肌氧化损伤、下调 MMP1 和上调 TIMP1 mRNA 表达抑制 CFs 胶原合成、抑制 ERK1/2 磷酸化、抑制氧化应激损伤来改善心肌纤维化；益气活血类制剂主要通过调控 TGF- β 1/Smad3 通路，上调 Nrf2/HO-1 信号通路，减轻氧化应激损伤，抑制 AGEs 介导的心脏成纤维细胞激活，改善线粒体能量途径来抑制心肌纤维化，改善心功能；益气温阳利水类制剂主要通过降低血浆 ET、NO 水平，抑制 PAI-1/TGF β 1/Smad3 通路，抑制 RhoA/ROCK 信号通路，抑制 AGEs 介导的心脏成纤维细胞激活，抑制心室重构，减少心肌细胞凋亡来改善心肌纤维化。

中药制剂有望成为心肌纤维化防治中的重要辅助或替代治疗手段，目前对中药类制剂改善心肌纤维化的研究主要集中在益气类制剂上，对其他中药单体成分及制剂的具体机制研究较少，且大多研究仅停留在动物水平，未来可进一步进行体外细胞实验和临床试验来验证其他中药类制剂改善心肌纤维化的具体机制，对中药类制剂改善心肌纤维化的通道及靶点进行更深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高代材, 付蓉, 王少燕. 基于心力衰竭发生机制的心肌纤维化治疗现状 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2022, 10(26): 36-38, 35.
Gao D C, Fu R, Wang S Y. Current status of myocardial fibrosis treatment based on the mechanism of heart failure [J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 10(26): 36-38, 35.
- [2] 李雪, 赵雅静, 张芹, 等. 心肌纤维化调控机制的研究进展 [J]. 中国医药, 2024, 19(2): 285-288.
Li X, Zhao Y J, Zhang Q, et al. Advances in the regulatory mechanisms of myocardial fibrosis [J]. China Med, 2024, 19(2): 285-288.
- [3] 谢君, 符德玉, 芦波, 等. 基于 circRNA 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.
Xie J, Fu D Y, Lu B, et al. Review of traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis based on CircRNA [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(3): 134-138.
- [4] 张婧, 魏志梁, 王云立, 等. 心肌纤维化发病机制研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(2): 253-256.
Zhang J, Wei Z L, Wang Y L, et al. Research progress in myocardial fibrosis pathogenesis [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2024, 16(2): 253-256.
- [5] 于瑞, 王幼平, 崔琳, 等. 心肌纤维化的发病机制及其研究进展 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(13): 157-160.
Yu R, Wang Y P, Cui L, et al. Pathogenesis and research advancement of myocardial fibrosis [J]. China Mod Dr, 2015, 53(13): 157-160.
- [6] 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.
- [7] 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/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2024, 1-5. [2024-06-17]. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2023.0300>.
Mo XT, Zhang T, Tang Q Z. Anti-myocardial fibrosis applications of cardiac tissue engineered cells and stents [J/OL]. Med J Wuhan Univ, 2024, 1-5.[2024-06-17]. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2023.0300>.
- [8] 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.
Liu Y, Liu M N, Yang T F, et al. Advances in the therapeutic effect of Chinese medicine on myocardial fibrosis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(2): 101-109.
- [9] 翟优, 吴明明, 邓林华, 等. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭大鼠的药效和作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5649-5656.
Zhai Y, Wu M M, Deng L H, et al. Effect and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on rats with chronic heart failure [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(17): 5649-5656.
- [10] 莫惠晴, 丘琴, 覃春萍, 等. 生脉散化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及其质量标志物的预测分析

- [J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-24. (2023-11-15). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20231114.1524.006.html>.
- Mo H Q, Qiu Q, Qin C P, et al. Research progress of chemical composition, pharmacological effects and clinical application of Shengmaisan and prediction and analysis of quality markers [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023: 1-24. (2023-11-15). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20231114.1524.006.html>.
- [11] Ouyang Y, Tang L Y, Hu S W, et al. Shengmai San-derived compound prescriptions: A review on chemical constituents, pharmacokinetic studies, quality control, and pharmacological properties [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154433.
- [12] 李焕, 贾妮. 论生脉散研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 190-193.
- Li H, Jia N. Research progress of Shengmai Powder [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(10): 190-193.
- [13] 齐静, 陈韦, 周鑫, 等. 生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad3 通路的影响 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(5): 583-586, 590.
- Qi J, Chen W, Zhou X, et al. Effect of Shengmaisan on myocardial fibrosis and TGF- β 1/Smad3 pathway in heart failure rats [J]. Prog Anat Sci, 2020, 26(5): 583-586, 590.
- [14] Zhang Z Y, Song Y W, Zhang X, et al. Optimized new Shengmai powder ameliorates myocardial fibrosis in rats with heart failure by inhibition of the MAPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117210.
- [15] Lu Y T, Zhu S, Wang X Y, et al. ShengMai-San attenuates cardiac remodeling in diabetic rats by inhibiting NOX-mediated oxidative stress [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 647-657.
- [16] 张赢予, 杨国华, 张馨木. 生脉饮对心脏的保护作用及机制研究进展 [J]. 巴楚医学, 2022, 5(1): 99-102.
- Zhang Y Y, Yang G H, Zhang X M. Research progress on the protective effect and mechanism of Shengmai Yin on the heart [J]. Bachu Med J, 2022, 5(1): 99-102.
- [17] 王敬春, 徐波, 张春. 生脉饮对 TNF- α 诱导的大鼠心肌成纤维细胞胶原合成的影响 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 24-26.
- Wang J C, Xu B, Zhang C. Effect of Shengmai Oral Liquid on TNF- α -induced collagen synthesis in cardiac fibroblasts for rats [J]. China Med Her, 2012, 9(34): 24-26.
- [18] 蒋健刚, 杜晓马, 姚宇玫, 等. 黄芪生脉饮对冠心病心力衰竭患者心功能、免疫功能和外周血 miRNA-155 表达的影响 [J]. 心电与循环, 2021, 40(3): 262-266.
- Jiang J G, Du X M, Yao Y M, et al. Effects of Huangqishengmai Yin on cardiac function, immune function and expression of plasma miRNA-155 in patients with coronary heart disease and heart failure [J]. J Electrocardiol Circ, 2021, 40(3): 262-266.
- [19] 潘建衡. 基于 Sirt3 和 TGF- β /Smad 信号通路探讨黄芪生脉饮干预大鼠心肌纤维化作用机制的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- Pan J H. Study on mechanism of Huangqi Shengmai Yin ameliorating myocardial fibrosis by activating Sirtuin3 and inhibiting TGF- β /Smad pathway [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2022.
- [20] 钟伟, 于远望, 张淑珍, 等. 参附芎泽方对心肌梗死后心力衰竭模型大鼠心肌能量代谢的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 415-418.
- Zhong W, Yu Y W, Zhang S Z, et al. Effects of Shenfu Xiongze decoction on myocardial energy metabolism in heart failure rat after myocardial infarction [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2018, 34(3): 415-418.
- [21] 韩曼, 马莉, 王菲, 等. 参附芎泽方对心衰大鼠血流动力学及心肌纤维化的作用 [J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1561-1564.
- Han M, Ma L, Wang F, et al. Effects of Shenfu xiongze decoction on hemodynamics and myocardial fibrosis in heart failure rats [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2015, 36(11): 1561-1564.
- [22] 李连雨, 陈林霖, 刘萍. 基于网络药理学和实验验证的桂枝甘草汤抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 798-808.
- Li L Y, Chen L L, Liu P. Mechanism of Guizhi Gancao Decoction against myocardial ischemia-reperfusion injury based on network pharmacology and experimental verification [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(3): 798-808.
- [23] Chen H H, Zhao P, Tian J, et al. The effects of Guizhi Gancao decoction on pressure overload-induced heart failure and posttranslational modifications of tubulin in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2915247.
- [24] 程彦玲, 谢世阳, 王小晓, 等. 参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中医杂志, 2020, 61(1): 68-73.
- Cheng Y L, Xie S Y, Wang X X, et al. Effects of Shenfu Yixin Granules (参附益心颗粒) on myocardial fibrosis in

- rats with post-infarction heart failure [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(1): 68-73.
- [25] 唐昱, 黄清, 盛国太, 等. 生脉注射液对大鼠心肌纤维化作用的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(2): 94-96.
Tang Y, Huang Q, Sheng G T, et al. Effects of Shengmai injection on the myocardial fibrosis in rats [J]. J Clin Cardiol, 2012, 28(2): 94-96.
- [26] 王岩, 郭永川, 梁前垒, 等. 参麦注射液对糖尿病心脏病大鼠心肌纤维化的干预作用及相关机制探讨 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(3): 449-453.
Wang Y, Guo Y C, Liang Q L, et al. Effects of Shenmai injection on myocardial fibrosis in rat model of diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Pathophysiol, 2014, 30(3): 449-453.
- [27] 施洋, 候宝林, 樊登峰, 等. 参麦注射液对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的干预作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12): 1253-1258.
Shi Y, Hou B L, Fan D F, et al. Intervention effects of Shenmai injection on myocardial fibrosis in acute myocardial infarction model rats [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(12): 1253-1258.
- [28] Hu S Y, Zhou Y, Zhong S J, et al. Shenmai injection improves hypertensive heart failure by inhibiting myocardial fibrosis via TGF- β 1/smad pathway regulation [J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(2): 119-126.
- [29] 鞠爱春, 罗瑞芝, 苏小琴, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.
Ju A C, Luo R Z, Su X Q, et al. Research progress on chemical composition and quality control of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 365-371.
- [30] 聂永伟, 陈璐, 张燕欣, 等. 注射用益气复脉(冻干)改善大鼠急性心肌梗死作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2350-2355.
Nie Y W, Chen L, Zhang Y X, et al. Study on effect and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on acute myocardial infarction in rats [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2350-2355.
- [31] 张艺. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心衰的改善作用及蛋白质组学分析研究 [D]. 天津: 天津大学, 2021.
Zhang Y. Study on the improvement effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on chronic heart failure and proteomics analysis [D]. Tianjin: Tianjin University, 2021.
- [32] Yuan G Y, Liu Z L, Lai Q, et al. HPLC-QTOF/MS-based metabolomics to explore the molecular mechanisms of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in heart failure mice [J]. J Sep Sci, 2021, 44(13): 2545-2563.
- [33] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, et al. YiqiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 67-77.
- [34] 丁春明. 基于古今文献积聚研究及“纤维化”中医病机理论探讨 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
Ding C M. Based on the study of ancient and modern literature accumulation and the discussion of 'fibrosis' TCM pathogenesis theory [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018.
- [35] 闫凤杰, 邓悦, 朴春丽. 生脉解毒通络胶囊对糖尿病大鼠心肌组织 ECM 积聚的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2306-2308.
Yan F J, Deng Y, Piao C L. The effect of myocardial ECM accumulation for Shengmai Jiedu Tongluo capsule to diabetes rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2007, 25(11): 2306-2308.
- [36] 齐锋. 生脉解毒通络胶囊对实验性糖尿病大鼠心肌纤维化保护作用的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.
Qi F. Study on the protective effect of Shengmai Jiedu Tongluo Capsule on myocardial fibrosis in experimental diabetic rats [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2009.
- [37] 李果. 通心络胶囊对异丙肾上腺素致心肌纤维化大鼠松弛素及其受体影响的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
Li G. Experimental study on the effect of Tongxinluo Capsule on relaxin and its receptor in rats with myocardial fibrosis induced by isoproterenol [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2016.
- [38] 闫文瑞, 张常喜, 张晓晋, 等. 通心络胶囊调控转化生长因子- β 1 表达改善糖尿病心脏病大鼠心肌纤维化损伤机制研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1683-1687, 1697.
Yan W R, Zhang C X, Zhang X J, et al. Study on the mechanism of Tongxinluo capsule regulating the expression of TGF- β 1 and improving myocardial fibrosis in diabetic rats [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(12): 1683-1687, 1697.

- [39] 汪四海, 方朝晖, 赵进东, 等. 丹蛭降糖胶囊通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路减轻糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2457-2463.
Wang S H, Fang Z H, Zhao J D, et al. Danzhi Jiangtang capsule alleviates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats by up-regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(10): 2457-2463.
- [40] 黄丽君, 董菲, 高群, 等. 芪参六味方抑制内皮-间质转化改善自发性高血压大鼠心肌纤维化的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(3): 452-458.
Huang L J, Dong F, Gao Q, et al. Mechanism of qishen Liuwei formula in inhibiting endothelial-mesenchymal transition to improve myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2024, 22(3): 452-458.
- [41] 江佳林, 陈梓欣, 董鑫, 等. 益气活血法通过改善线粒体能量途径减轻缺血再灌注致小鼠心肌纤维化 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3967-3971.
Jiang J L, Chen Z X, Dong X, et al. Effects of benefiting qi and activating blood on reducing myocardial fibrosis in mice with chronic heart failure caused by ischemia-reperfusion by regulating mitochondrial energy pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 3967-3971.
- [42] 魏孝钦. 温阳益气活血方对慢性心力衰竭模型大鼠心肌纤维化的影响研究 [D]. 西宁: 青海大学, 2023.
Wei X Q. Effect of Wenyang Yiqi Huoxue Decoction on myocardial fibrosis in chronic heart failure model rats [D]. Xining: Qinghai University, 2023.
- [43] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017, 101-103.
Zhang B L, Wu M H. Chinese Internal Medicine [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2017, 101-103.
- [44] 霍根红, 李玉贤. 参附强心胶囊对充血性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中医学报, 2011, 26(3): 322-323.
Huo G H, Li Y X. Influence of Shenfu Qiangxin capsule on congestive heart failure(CHF) rats plasma endothelin(ET) and nitric oxide(NO) level [J]. China J Chin Med, 2011, 26(3): 322-323.
- [45] 孙许涛, 钟晴, 张蓉, 等. 芪苈强心胶囊抑制阿霉素诱导的心肌成纤维细胞活化的作用机制研究 [J]. 中医药学报, 2023, 51(12): 22-28.
Sun X T, Zhong Q, Zhang R, et al. Study on the mechanism of action of Qili Qiangxin Capsule in inhibiting doxorubicin-induced activation of myocardial fibroblasts [J]. Chin Med Pharmacol, 2023, 51(12): 22-28.
- [46] 赵永佳. 参芪健心方通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路对慢性心力衰竭模型大鼠的保护作用及机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
Zhao Y J. The protective effect and mechanism of Shenqi Jianxin Decoction on chronic heart failure model rats through TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2022.
- [47] 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.
Liang B R, Zhou Z, He J Q, et al. Study on the mechanism of Xinyang Tablets in improving myocardial fibrosis in mice with heart failure by inhibiting AGEs-mediated activation of cardiac fibroblasts [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(7): 863-869.
- [48] 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 血流动力参数 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 599-602.
Li J H, Mo X N, Zheng J H, et al. Fuyang Qiangxin decoction improves hemodynamic parameters by adjusting ERK1/2 signaling pathway in CHF rabbit models [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(3): 599-602.
- [49] 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.
Lin L, Mo Q L, He G X, et al. Effect of Fu Yang Qiang Xin Fang on myocardial fibrosis and expression of transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway in rats with chronic heart failure [J]. Guangxi Med J, 2022, 44(3): 284-288, 295.
- [50] 刘中勇, 李林, 方家. 真武汤对心力衰竭模型大鼠心室重构及心肌细胞凋亡、纤维化的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1218-1223.
Liu Z Y, Li L, Fang J. Influence of Zhenwu decoction(真武汤) on ventricular remodeling and myocardial apoptosis and fibrosis in heart failure model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(14): 1218-1223.
- [51] 施慧, 许闪, 王靓, 等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织 NF- κ B 信号通路的分子机制研究 [J]. 中药材, 2017, 40(3): 680-683.
Shi H, Xu S, Wang L, et al. Study on the molecular mechanism of Linggui Zhugan decoction regulating ventricular remodeling in myocardial tissue of rats with NF- κ B signaling pathway [J]. J Chin Med Mater, 2017,

- 40(3): 680-683.
- [52] 杨瑶, 徐萍, 石月萍. 四逆汤抑制 RhoA/ROCK 信号通路改善大鼠心肌纤维化 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1342-1347. Yang Y, Xu P, Shi Y P. Sini Decoction improves rat myocardial fibrosis by inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(7): 1342-1347.
- [53] 李霞, 谭元生. 中医药防治心肌纤维化作用的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 229-231. Li X, Tan Y S. Research progress of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of myocardial fibrosis [J]. Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis, 2014, 12(2): 229-231.
- [54] 刘诗英, 王梦洪. 结缔组织生长因子与心肌纤维化的研究进展 [J]. 江西医药, 2007, 42(7): 661-663. Liu S Y, Wang M H. Research progress of connective tissue growth factor and myocardial fibrosis [J]. Jiangxi Med J, 2007, 42(7): 661-663.
- [55] 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. Qu Y W, Ma D F, Wu T, et al. Discussion on the application of Sunluo's theory of "eliminate peculiar pathogen and circulate Yingwei" in myocardial fibrosis [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(2): 247-251.

[责任编辑 刘东博]