

# 隐丹参酮靶向 JAK2/STAT3 通路调控炎症-氧化应激级联减轻 ISO 诱导的大鼠心肌纤维化

刘丽娜<sup>1,2</sup>, 刘馨缘<sup>1</sup>, 孟娜娜<sup>1</sup>, 肖宇<sup>1</sup>, 王月飞<sup>1</sup>, 卢长柱<sup>1</sup>, 王玉阁<sup>1</sup>, 李雪<sup>1</sup>, 邓凤春<sup>1\*</sup>, 赵红晔<sup>1\*</sup>

1. 齐齐哈尔医学院 基础医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

2. 齐齐哈尔医学院附属第一医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161041

**摘要:** **目的** 探讨隐丹参酮通过调控酪氨酸蛋白激酶/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路减轻异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的大鼠心肌纤维化 (MF) 的作用及机制。**方法** 将 60 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组、模型组、卡托普利 (6.75 mg·kg<sup>-1</sup>, 阳性对照) 组和隐丹参酮低、高剂量 (40、80 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 每组 12 只。除对照组外, 每天固定时间给予大鼠背部 sc ISO 5 mg·kg<sup>-1</sup>, 连续 10 d, 建立 MF 模型。各组大鼠每天于 ISO 注射前 1 h ig 给药, 持续 4 周, 对照组和模型组则用等量蒸馏水代替药物。超声心动仪评估大鼠的心功能, 包括左室舒张末期内径 (LVIDd)、左室收缩末期内径 (LVIDs)、左室射血分数 (LVEF) 和缩短分数 (LVFS); 检测心脏指数、心腔比; 试剂盒法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 心肌组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量; 苏木精-伊红 (HE) 和 Masson 染色观察心肌组织炎症及纤维化, 计算胶原容积分数 (CVF); 免疫组化检测胶原蛋白 I 和 III (Col I 和 Col III) 表达; Western blotting 法检测基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、组织金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、p-STAT3、JAK2、p-JAK2 蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠明显出现心功能减退, 心脏指数和心腔比增高; 心肌细胞增大、排列紊乱, 间质内有大量成纤维细胞、炎细胞浸润; Masson 染色显示 CVF 升高; 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平升高; 心肌组织中 SOD 含量降低、MDA 含量升高, Col I 和 Col III 阳性表达增多, MMP-9 表达增加和 TIMP-1 表达减少; p-JAK2 和 p-STAT3 表达增加, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。与模型组相比, 隐丹参酮组大鼠心功能障碍明显改善, 心脏指数和心腔比显著降低, 心肌细胞形态和分布相对正常, CVF 显著降低, 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平显著降低, 心肌组织中 MDA 含量显著减少、SOD 含量显著升高, Col I 和 Col III 阳性表达减少, MMP-9 蛋白表达显著降低, TIMP-1 蛋白表达显著增加, p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001)。**结论** 隐丹参酮通过抑制 JAK2/STAT3 通路激活, 调控炎症-氧化应激级联反应, 减少胶原沉积, 从而改善 ISO 诱导的 MF。

**关键词:** 隐丹参酮; JAK2/STAT3 信号通路; 心肌纤维化; 胶原沉积; 氧化应激

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2462-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.008

## Cryptotanshinone alleviates ISO-induced myocardial fibrosis in rats by targeting JAK2/STAT3 pathway to regulate inflammation-oxidative stress cascade

LIU Lina<sup>1,2</sup>, LIU Xinyuan<sup>1</sup>, MENG Nana<sup>1</sup>, XIAO Yu<sup>1</sup>, WANG Yuefei<sup>1</sup>, LU Changzhu<sup>1</sup>, WANG Yuge<sup>1</sup>, LI Xue<sup>1</sup>, DENG Fengchun<sup>1</sup>, ZHAO Hongye<sup>1</sup>

1. College of Basic Medical Sciences, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China

2. First Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161041, China

**Abstract: Objective** To explore the effect and mechanism of cryptotanshinone on alleviating isoproterenol (ISO)-induced myocardial fibrosis (MF) in rats through regulating the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into the control group, the model group, the captopril (6.75 mg·kg<sup>-1</sup>,

收稿日期: 2025-03-19

基金项目: 齐齐哈尔医学科学院项目 (QMSI2021B-13); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202211230054); 齐齐哈尔医学院研究生创新基金项目 (QYYCX2024-30)

作者简介: 刘丽娜 (1986—), 女, 主管技师, 主要从事心脑血管疾病发病机制研究。E-mail: 654256332@qq.com

\*通信作者: 赵红晔 (1977—), 女, 博士, 副教授, 主要从事心脑血管疾病发病机制与防治研究。E-mail: 784911653@qq.com

邓凤春 (1975—), 男, 硕士, 副教授, 主要从事心脑血管疾病发病机制与防治研究。E-mail: 16964089@qq.com

positive control) group, and the cryptotanshinone low-dose ( $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and high-dose ( $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) groups, with 12 rats in each group. Except for the control group, ISO  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  was subcutaneously injected into the back of rats at a fixed time every day for 10 consecutive days to establish the MF model. Rats in each group were intragastrically administered drugs 1 h before ISO injection every day for four weeks, while the control group and the model group were given the same volume of distilled water instead of drugs. Echocardiography was used to evaluate the cardiac function of rats, including left ventricular end-diastolic diameter (LVIDd), left ventricular end-systolic diameter (LVIDs), left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular fractional shortening (LVFS). The heart coefficient and heart-tibia ratio were measured. The levels of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The contents of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in myocardial tissue were measured by colorimetric assay. HE and Masson staining were used to observe myocardial inflammation and fibrosis, and the collagen volume fraction (CVF) was calculated. The expressions of collagen type I and III (Col I and Col III) were detected by immunohistochemistry. The expressions of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), STAT3, p-STAT3, JAK2, and p-JAK2 proteins were detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the model group showed significant cardiac dysfunction, increased heart coefficient and heart-tibia ratio; enlarged myocardial cells with disordered arrangement, and a large number of fibroblasts and inflammatory cells infiltrating in the interstitium; Masson staining showed CVF increased; Levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 elevated; SOD content decreased and MDA content increased in myocardial tissue; Positive expressions of Col I and Col III increased; MMP-9 expression increased and TIMP-1 expression decreased; Expressions of p-JAK2 and p-STAT3 increased, all with statistically significant differences ( $P < 0.001$ ). Compared with the model group, the cryptotanshinone groups showed significant improvement in cardiac dysfunction, significantly decreased heart coefficient and heart-tibia ratio, relatively normal myocardial cell morphology and distribution, significantly decreased CVF, significantly decreased levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6, significantly decreased MDA content and significantly increased SOD content in myocardial tissue, decreased positive expressions of Col I and Col III, significantly decreased MMP-9 protein expression, significantly increased TIMP-1 protein expression, and significantly decreased expressions of p-JAK2 and p-STAT3, all with statistically significant differences ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ). **Conclusion** Cryptotanshinone alleviates ISO-induced MF by inhibiting JAK2/STAT3 pathway activation, modulating the inflammation-oxidative stress cascade, and reducing collagen deposition. **Keywords:** cryptotanshinone; JAK2/STAT3 signaling pathway; myocardial fibrosis; collagen deposition; oxidative stress

心肌纤维化 (MF) 是多种心脏疾病 (如心肌梗死、高血压性心脏病) 进展至心力衰竭的核心病理环节, 其特征为细胞外基质 (ECM) 的过度沉积<sup>[1]</sup> 及心功能进行性恶化<sup>[2]</sup>。因此, 寻找安全有效的 MF 治疗策略具有重要的临床意义。

异丙肾上腺素 (ISO) 作为  $\beta$ -肾上腺素能受体的激动剂, 通过引发慢性炎症反应与氧化应激, 进而激活成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 广泛用于 MF 动物模型制备<sup>[3]</sup>。酪氨酸蛋白激酶/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路在调控炎症因子释放及氧化应激中起关键作用, 其过度激活被认为是驱动 MF 发生和发展的关键机制之一<sup>[4]</sup>。隐丹参酮是从丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 根茎中提取的脂溶性二萜醌类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等多重药理活性<sup>[5]</sup>。研究表明, 隐丹参酮的抗纤维化作用与调控炎症-氧化应激网络密切相关<sup>[6-10]</sup>, 但其在 MF 中的具体机制尚未完全明确, 尤其是其针对 JAK2/STAT3 通路的靶向调控及其与炎症-氧化级联反应的关联仍需深入研究。本研究通

过 ISO 诱导大鼠 MF 模型, 进一步探讨了隐丹参酮对上游 JAK2 的调控作用, 阐明隐丹参酮通过阻断 “JAK2/STAT3” 轴, 打破炎症因子释放与氧化应激的恶性循环, 从而发挥抗 MF 作用; 构建了 “JAK2/STAT3-炎症-氧化应激” 级联调控网络, 为隐丹参酮的多靶点协同作用提供新的证据。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级 SD 雄性大鼠, 6~8 周龄, 体质量 ( $180 \pm 20$ )g, 购于哈尔滨医科大学实验动物学部, 实验动物许可证号 SCXK (黑) 2021-013。实验方案由齐齐哈尔医学院实验动物伦理委员会审查通过, 审批号 QMU-AECC-2022-98。

### 1.2 药物与主要试剂

隐丹参酮 (质量分数  $\geq 98\%$ , 货号 C5624)、盐酸异丙肾上腺素 (货号 4203552)、2, 2-三溴乙醇 (货号 T48402) 均购于 Sigma 公司; 卡托普利 (生产批号 220602) 购自上海衡山药业有限公司; 大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白

细胞介素-6 (IL-6) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测试剂盒 (货号 CB11057-Ra、CB10205-Ra 和 CB10218-Ra) 购于上海科艾博生物技术有限公司; Masson 三色染色试剂盒 (货号 G1340) 购自北京索莱宝科技有限公司; 抗体 I 型胶原蛋白 (Col I)、III 型胶原蛋白 (Col III)、Janus 激酶 2 (JAK2)、p-JAK2 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) (货号 ab255809、ab184993、ab108596、ab32101、ab228402) 购于 Abcam 公司; 抗体信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、p-STAT3、组织金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 货号 10253-2-AP、28945-1-AP、30869-1-AP、10494-1-AP) 购于武汉三鹰生物技术公司。

### 1.3 主要仪器

XSP-2C 数码生物显微镜, 购自深圳市西尼科光学仪器有限公司; 电动研磨仪, 上海净信实业发展有限公司; 电泳仪和电泳槽, 购自 BIO-RAD 公司; Tanon-5200 全自动荧光/化学发光成像系统, 购自上海天能科技有限公司。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模和给药

将雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后, 随机分为对照组、模型组、卡托普利 ( $6.75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 阳性对照) 组和隐丹参酮低、高剂量 ( $40$ 、 $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 组, 每组 12 只。除对照组外, 每天固定时间大鼠背部 sc 给予 ISO  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 连续 10 d, 建立 MF 模型<sup>[1]</sup>。各组大鼠每天于 ISO 注射前 1 h ig 给药, 持续 4 周。对照组和模型组则 ig 等量蒸馏水。

### 2.2 心功能评定

应用小动物超声心动仪进行左室胸骨旁短轴的 M 模式图像检测, 评估大鼠的心功能, 包括左室舒张末期内径 (LVIDd)、左室收缩末期内径 (LVIDs)、左室射血分数 (LVEF) 和缩短分数 (LVFS)。

### 2.3 血清生化指标测定

大鼠 ip 三溴乙醇进行麻醉, 腹主动脉采集大鼠血液,  $3\ 600 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 20 min, 取上清液。用全自动生化分析仪测定各组大鼠的血清生化指标, 包括天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血清肌酐 (Scr) 和尿素氮 (BUN) 水平。

### 2.4 心脏指数和心腔比测定

打开胸腔取出心脏, 置于磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗干净, 称质量并记录, 计算心脏指数; 测量并

记录胫骨长度, 计算心腔比。

心脏指数 = 心脏质量 / 大鼠体质量

心腔比 = 心脏质量 / 胫骨长度

### 2.5 心肌形态学观察

将新鲜心肌组织用 4% 多聚甲醛固定 24 h 以上, 经过脱水、包埋、切片、染色、封片等步骤对大鼠心肌组织进行苏木精-伊红 (HE) 和 Masson 染色。光学显微镜下观察心肌组织炎症及纤维化情况。每个标本随机选取 5 个不同视野, 应用 Image J 软件测定胶原容积分数 (CVF), 即胶原面积占心肌细胞和胶原面积总和的百分比。

### 2.6 血清中炎症指标测定

应用 ELISA 试剂盒, 按说明书测定大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平。

### 2.7 心肌组织氧化应激水平测定

取  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存的心肌组织 50 mg, 进行组织匀浆,  $4\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液。利用酶标仪及检测试剂盒, 按说明书检测心肌组织超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平。

### 2.8 免疫组化检测

心肌组织经 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋后切片, 依次经二甲苯、梯度乙醇处理至水化, 微波抗原修复, 加 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 室温孵育 10 min 后, 兔血清封闭 30 min, 分别加入 Col I (1:200) 和 Col III (1:200) 特异性一抗, 孵育生物素标记的二抗 (1:500), DAB 显色, 出现棕色颗粒为阳性。光学显微镜观察, Image J 软件定量分析阳性面积。

### 2.9 Western blotting 分析

取 10 mg 心肌组织加入裂解液, 研磨 90 s,  $13\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清。经蛋白定量后, 依次进行蛋白变性、十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)、转膜、用 5% 脱脂奶粉封闭后, 分别加入 JAK2 一抗 (1:1 000)、p-JAK2 一抗 (1:1 000)、STAT3 一抗 (1:1 000)、p-STAT3 一抗 (1:1 000)、MMP-9 一抗 (1:1 000)、TIMP-1 一抗 (1:2 000) 和 GAPDH 一抗 (1:10 000),  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育过夜; 次日, 加入二抗 (1:5 000) 室温 2 h 孵育后, 用 ECL 法进行化学发光。用 Image J 软件对蛋白表达进行定量, GAPDH 作为内参。实验重复 3 次。

### 2.10 统计学分析

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 所有数据用 Prism 9.5.1 统计软件处理, 组间比较采用单因素方差分析。

### 3 结果

#### 3.1 隐丹参酮对 MF 大鼠血清生化指标的影响

与对照组相比, 模型组大鼠血清 AST、ALT、BUN 和 Scr 含量均有所增加, 但差异无统计学意义;

与模型组相比, 隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组和卡托普利组大鼠的血清 AST、ALT、BUN 和 Scr 含量有下降趋势, 但差异无统计学意义, 提示隐丹参酮组与卡托普利组对大鼠肝、肾功能无明显损伤, 见表 1。

表 1 隐丹参酮对 MF 大鼠血清生化指标的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

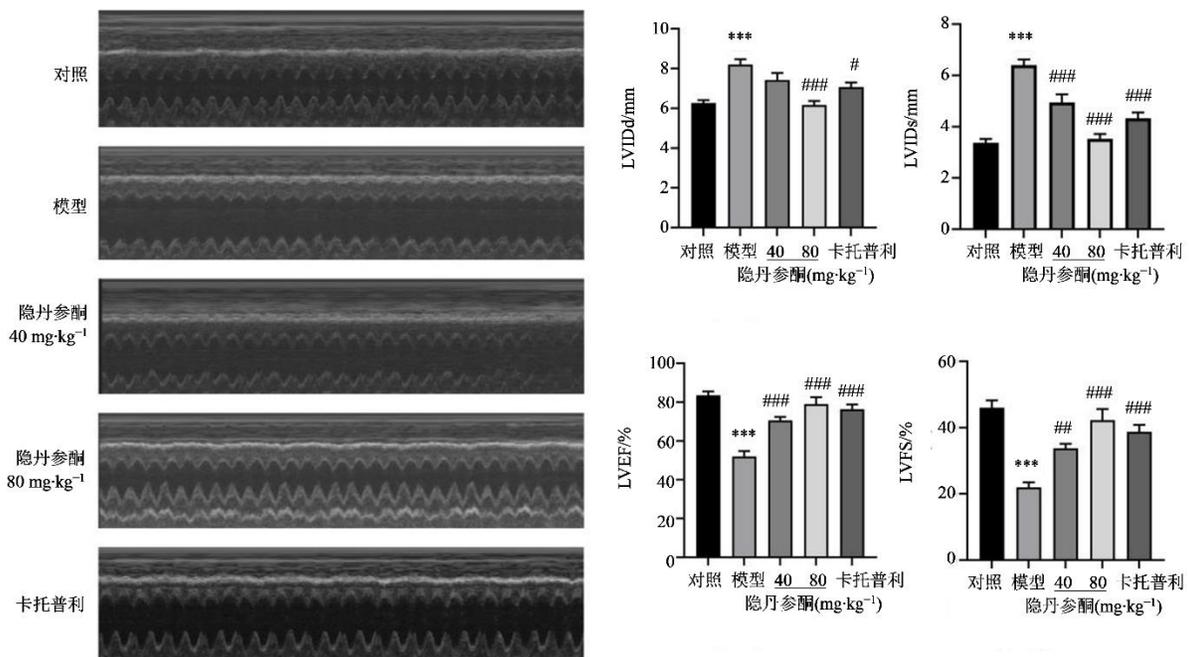
Table 1 Effect of cryptotanshinone on serum biochemical indicators in MF rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Scr/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	61.62±3.36	36.42±3.85	18.58±2.11	37.59±2.37
模型	—	68.00±6.13	42.17±3.82	21.95±2.74	41.39±3.41
隐丹参酮	40.00	65.49±5.32	37.26±4.04	22.08±3.32	40.24±2.17
	80.00	63.73±5.52	38.74±3.45	20.24±3.19	39.53±3.57
卡托普利	6.75	62.45±4.49	37.60±3.89	20.96±3.94	40.62±3.29

#### 3.2 隐丹参酮对 MF 大鼠心功能的影响

如图 1 所示, 与对照组相比, 模型组大鼠的 LVIDd 和 LVIDs 明显升高 ( $P<0.001$ ), 而 LVEF 和 LVFS 则明显降低 ( $P<0.001$ ), 心功能明显降低; 与模型组相比, 隐丹参酮 40 mg·kg<sup>-1</sup> 组 LVIDs 明显

降低 ( $P<0.001$ ), 而 LVEF 和 LVFS 明显升高 ( $P<0.01$ 、 $0.001$ ); 隐丹参酮 80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组大鼠 LVIDd 和 LVIDs 明显降低 ( $P<0.05$ 、 $0.001$ ), 而 LVEF 和 LVFS 则明显升高 ( $P<0.001$ ), 表明隐丹参酮能明显改善 ISO 诱导的心功能障碍。



与对照组比较: \*\*\* $P<0.001$ ; 与模型组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$  ### $P<0.001$ 。  
\*\*\* $P<0.001$  vs control group; # $P<0.05$  ## $P<0.01$  ### $P<0.001$  vs model group.

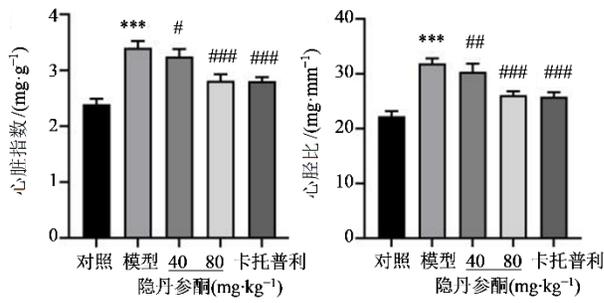
图 1 隐丹参酮对 MF 大鼠心功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Fig. 1 Effect of cryptotanshinone on cardiac function in MF rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

#### 3.3 隐丹参酮对 MF 大鼠心脏指数、心腔比的影响

与对照组相比, 模型组大鼠的心脏指数和心腔比明显升高 ( $P<0.001$ ), 提示 ISO 能够诱导大鼠

MF 的发生。与模型组相比, 隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心脏指数和心腔比显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ ), 表明隐丹参酮能有效减轻大鼠的 MF。结果见图 2。



与对照组比较: <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  <sup>###</sup> $P < 0.001$ 。  
<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  <sup>###</sup> $P < 0.001$  vs model group.

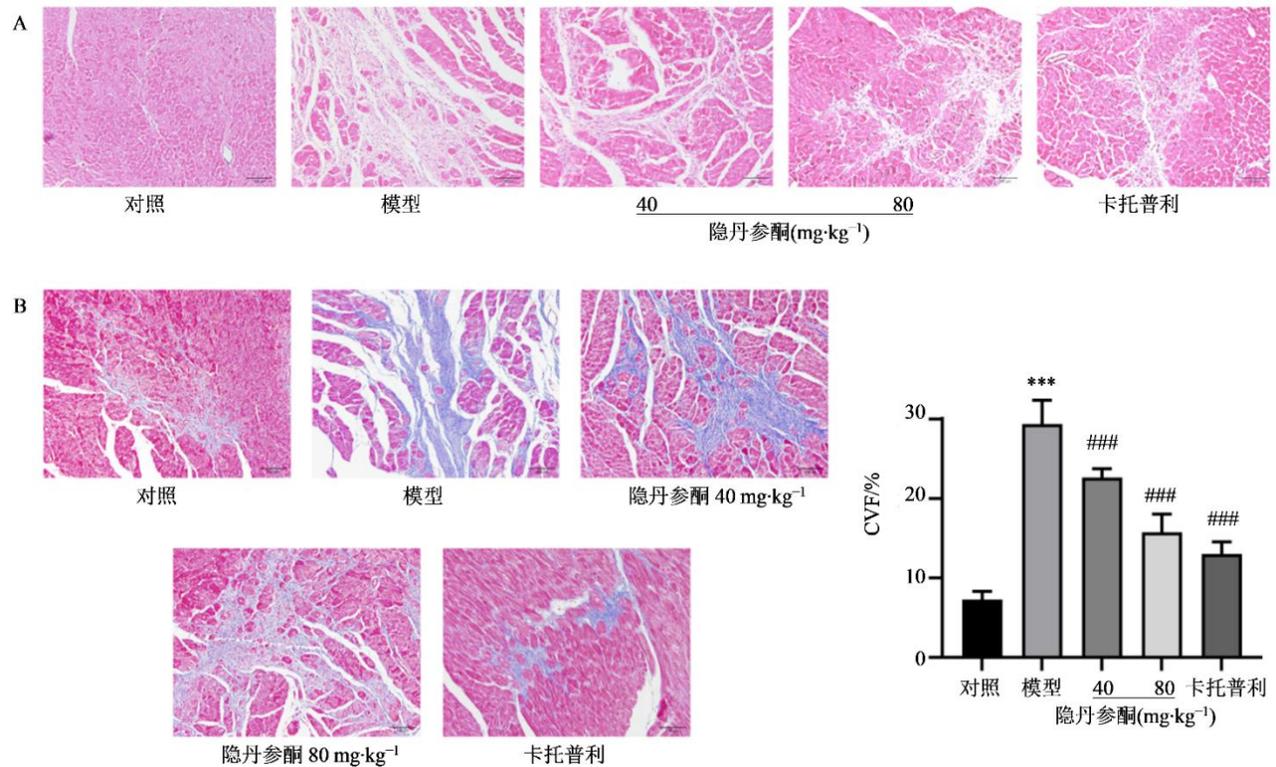
图 2 隐丹参酮对 MF 大鼠心脏指数、心腔比的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Fig. 2 Effect of cryptotanshinone on heart coefficient and heart to shin ratio in MF rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

### 3.4 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织形态学的影响

HE 染色后,镜下观察显示,对照组大鼠心肌细胞形态正常、排列整齐,间质无增生,未见炎症渗出。与对照组相比,模型组大鼠心肌细胞增大、排列紊乱,间质内可见成纤维细胞、炎细胞浸润,提示 ISO 能够诱导心肌细胞肥大、坏死,纤维化明显。与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心肌细胞形态相对正常、排列紊乱改善,间质内成纤维细胞、炎细胞浸润明显减少,表明隐丹参酮对 ISO 诱导的心肌细胞损伤具有保护作用(图 3-A)。

Masson 染色结果显示,对照组心肌纤维排列整齐,心肌间质及血管周围可见很少量均匀分布的胶原纤维。与对照组相比,模型组心肌间质及血管周围胶原纤维明显增多,且排列紊乱,说明 ISO 能够诱导大鼠心肌发生显著的纤维化病变。与模型组相



A-HE 染色(×200); B-Masson 染色(胶原染为蓝色,×200); 与对照组比较: <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组比较: <sup>###</sup> $P < 0.001$ 。  
A-HE staining(×200); B-Masson's staining(collagen stained blue,×200); <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$  vs control group; <sup>###</sup> $P < 0.001$  vs model group.

图 3 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织炎症和纤维化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 3 Effect of cryptotanshinone on myocardial inflammation and fibrosis in MF rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心肌间质胶原纤维明显减少,表明隐丹参酮可以显著改善 ISO 诱导的大鼠 MF 改变(图 3-B)。定量结果显

示,与对照组相比,模型组 CVF 显著升高( $P < 0.001$ );与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组 CVF 明显降低( $P < 0.001$ ),提示隐

丹参酮可以显著减少 ISO 诱导的大鼠胶原纤维增生。

### 3.5 隐丹参酮对 MF 大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平明显升高 ( $P < 0.001$ ),提示 ISO 能够

诱导大鼠促炎因子的表达增加,引起心肌损伤。与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量明显降低 ( $P < 0.001$ ),表明隐丹参酮能明显降低 ISO 诱导的促炎因子表达,从而改善心肌损伤(表 2)。

表 2 隐丹参酮对 MF 大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of cryptotanshinone on serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels in MF rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	15.62 ± 1.68	11.76 ± 4.49	19.60 ± 2.78
模型	—	62.58 ± 6.19***	39.53 ± 5.94***	100.62 ± 9.03***
隐丹参酮	40.00	50.50 ± 5.13###	29.63 ± 5.55###	68.11 ± 5.21###
	80.00	31.17 ± 5.60###	18.65 ± 2.79###	35.90 ± 3.68###
卡托普利	6.75	20.30 ± 3.16###	17.21 ± 2.82###	29.41 ± 3.32###

与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: ### $P < 0.001$ 。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ### $P < 0.001$  vs model group.

### 3.6 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 SOD 和 MDA 水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠心肌组织 SOD 水平明显降低,MDA 水平明显升高 ( $P < 0.001$ ),提示 ISO 能够诱导大鼠心肌细胞的抗氧化能力受损,无法有效中和自由基,导致心肌氧化应激损伤。与模型组相比,隐丹参酮 80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组大鼠心肌组织 SOD 水平明显升高 ( $P < 0.01, 0.001$ ); 隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组大鼠心肌组织 MDA 水平明显降低 ( $P < 0.01, 0.001$ ),表明隐丹参酮能明显改善 ISO 诱导的心肌组织氧化应激损伤(表 3)。

### 3.7 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 Col I 和 Col III 含量的影响

对照组的心肌间质中仅存在微量的棕黄色胶

原纤维,并没有明显的特异性染色表现。与对照组相比,模型组心肌间质及血管周围棕黄色胶原纤维明显增多,Col I 和 Col III 蛋白阳性表达明显增多 ( $P < 0.001$ ),说明 ISO 能够诱导大鼠心肌发生显著的纤维化病变。与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心肌间质棕黄色胶原纤维明显减少,Col I 和 Col III 蛋白阳性表达明显降低 ( $P < 0.05, 0.001$ ),表明隐丹参酮可以显著改善 ISO 诱导的大鼠 MF 改变。结果见图 4。

### 3.8 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组心肌组织中 MMP-9 蛋白表达水平升高,而 TIMP-1 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.001$ ),说明 ISO 能够诱导大鼠心肌组织 MMP-9/TIMP-1 失衡。与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心肌组织中 MMP-9 蛋白表达水平降低,而 TIMP-1 蛋白表达水平增加 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ),表明隐丹参酮能恢复 ISO 诱导的心肌组织 MMP-9/TIMP-1 的失衡(图 5)。

### 3.9 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响

与对照组相比,模型组心肌组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平升高 ( $P < 0.001$ ),说明 ISO 能够诱导大鼠心肌组织 JAK2/STAT3 信号通路的激活。与模型组相比,隐丹参酮 40、80 mg·kg<sup>-1</sup> 组及卡托普利组心肌组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.01, 0.001$ ),表明隐丹参酮能抑制 ISO 诱导大鼠心肌组织 JAK2/STAT3 信号通路的激活(图 6)。

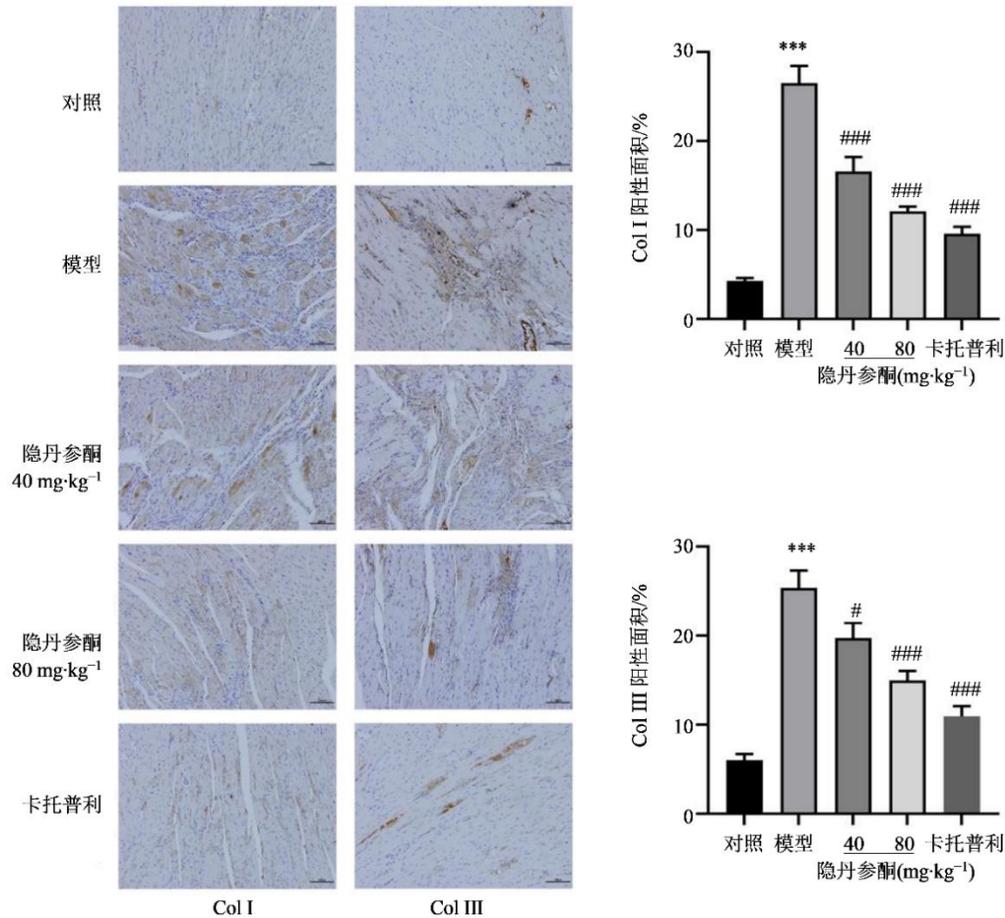
表 3 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 SOD 和 MDA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 3 Effects of cryptotanshinone on SOD and MDA levels in myocardial tissue of MF rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mg <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mg <sup>-1</sup> )
对照	—	47.63 ± 4.05	4.93 ± 0.73
模型	—	28.48 ± 4.67***	8.13 ± 0.97***
隐丹参酮	40.00	32.67 ± 3.41	6.84 ± 0.74##
	80.00	36.12 ± 2.30###	5.47 ± 0.88###
卡托普利	6.75	34.91 ± 4.09##	5.77 ± 0.76###

与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ 。

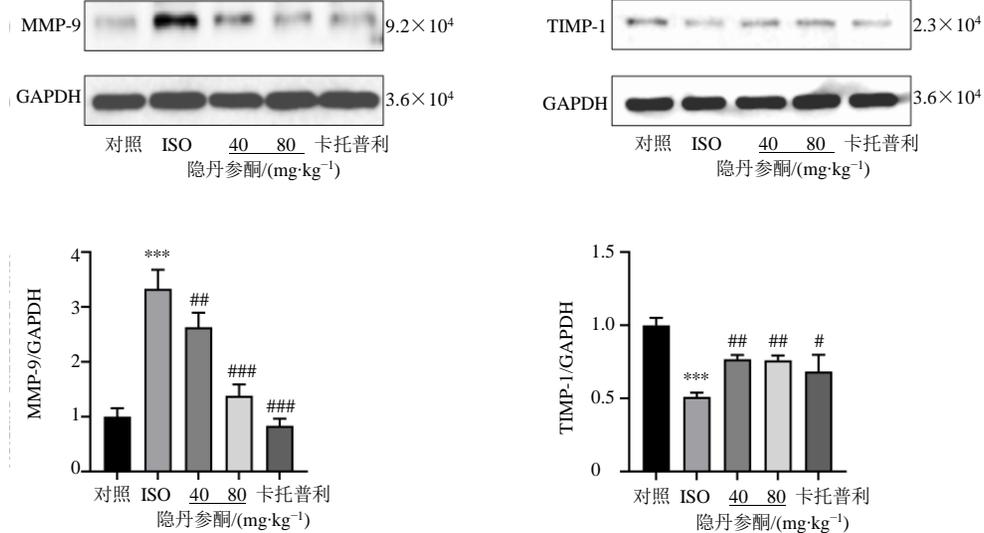
\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs model group.



免疫组化 (胶原染为棕黄色,  $\times 200$ ); 与对照组比较:  $***P < 0.001$ ; 与模型组比较:  $\#P < 0.05$   $###P < 0.001$ 。  
Immunohistochemistry (collagen stained brownish yellow,  $\times 200$ );  $***P < 0.001$  vs control group;  $\#P < 0.05$   $###P < 0.001$  vs model group.

图 4 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 Col I 和 Col III 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 4 Effects of cryptotanshinone on content of Col I and Col III in myocardial tissue of MF rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )



与对照组比较:  $***P < 0.001$ ; 与模型组比较:  $\#P < 0.05$   $##P < 0.01$   $###P < 0.001$ 。

$***P < 0.001$  vs control group;  $\#P < 0.05$   $##P < 0.01$   $###P < 0.001$  vs model group.

图 5 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 5 Effects of cryptotanshinone on protein expression of MMP-9 and TIMP-1 in myocardial tissue of MF rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

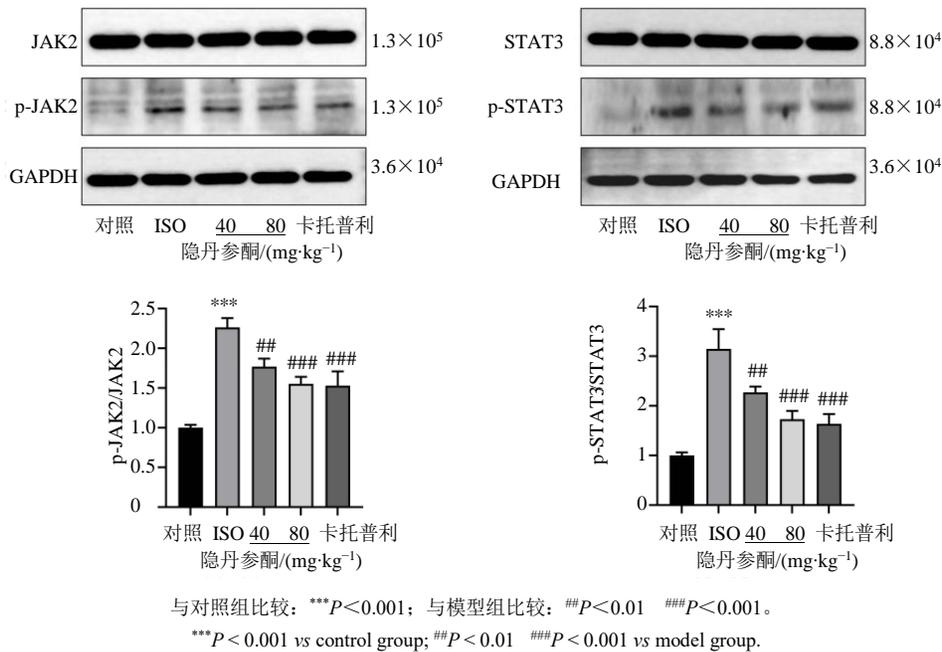


图 6 隐丹参酮对 MF 大鼠心肌组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 6 Effects of cryptotanshinone on JAK2/STAT3 signaling pathway in myocardial tissue of MF rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

#### 4 讨论

MF 是多种心血管疾病的终末病理改变, 其主要特征是细胞外基质 (ECM) 的过度沉积和心肌结构的重构, 最终导致心功能障碍和心力衰竭。本研究中, ISO 诱导的大鼠 MF 模型表现出典型的心肌肥大、心功能下降、胶原纤维过度沉积等病理特征, 与临床 MF 病理过程高度一致。本研究结果显示, 隐丹参酮可显著降低 ISO 诱导的心脏指数、心腔比及 CVF 值增高, 并改善左室收缩功能 (LVEF、LVFS) 与舒张功能 (LVIDD、LVIDs), 减少心肌组织 Col I 和 Col III 的表达, 调节 MMP-9/TIMP-1 平衡, 提示其通过减轻心肌重构和胶原沉积发挥抗 MF 作用。这一发现与既往研究一致: 隐丹参酮可通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad3 信号通路, 减少急性心肌梗死小鼠 MF, 改善心脏功能, 减少心室重构<sup>[12]</sup>。此外, 本研究进一步发现, 隐丹参酮通过抑制 JAK2/STAT3 通路可降低促炎因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 水平, 并改善氧化应激 (升高 SOD、降低 MDA), 表明其作用机制涉及多靶点协同调控<sup>[13]</sup>。

JAK2/STAT3 信号通路的过度激活已被证实可促进心肌成纤维细胞增殖、炎症因子释放及氧化应激损伤, 诱导 MMP-9/TIMP-1 失衡<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 隐丹参酮显著抑制 ISO 诱导的 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 提示其直接靶向该通路。此结果与隐丹参酮在肿瘤模型中作为 STAT3 抑制剂的特

性一致<sup>[15]</sup>。值得注意的是, 隐丹参酮通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路发挥心脏保护作用亦有报道<sup>[16]</sup>, 提示隐丹参酮可能通过多信号通路的交互作用增强其抗纤维化效果。例如, STAT3 与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在调控细胞自噬和凋亡中存在交叉对话<sup>[17]</sup>; 而自噬可能在 MF 中起到关键作用, 特别是分泌型自噬可促进细胞间通讯, 进而引发 MF<sup>[18]</sup>。未来研究需进一步验证隐丹参酮是否通过多通路协同抑制 MF 进展。

近年来, MF 的治疗策略主要集中在抑制纤维化信号通路、减轻炎症反应和氧化应激等方面。目前, 现有 JAK 抑制剂 (如鲁索替尼) 因其存在血小板减少等不良反应, 临床应用受限<sup>[19-20]</sup>; 而隐丹参酮作为天然 STAT3 抑制剂, 具有较高的安全性和较低的不良反风险。本研究中, 隐丹参酮在改善心功能和 MF 方面表现出与卡托普利相似的疗效, 且未观察到明显毒性反应, 提示其临床应用安全性的优势。与替米坦等血管紧张素受体拮抗剂相比<sup>[21]</sup>, 隐丹参酮不仅抑制炎症因子释放, 还直接调控胶原代谢, 可能具有更广泛的病理干预范围。此外, 隐丹参酮衍生物在心肌保护中表现出更高活性<sup>[22]</sup>, 提示结构优化可进一步提升其疗效, 为新型药物开发提供了方向。

本研究通过建立 ISO 诱导的大鼠 MF 模型, 系

统揭示了隐丹参酮通过靶向抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 调控炎症-氧化应激级联反应, 从而改善 MF 的分子机制, 为隐丹参酮作为潜在的 MF 治疗药物提供了重要的实验依据。然而, 隐丹参酮调控 JAK2/STAT3 通路的具体分子机制, 其是否通过其他纤维化相关通路[如 TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$  连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)]协同发挥作用仍需探索。此外, 隐丹参酮长期给药的安全性及临床转化潜力也值得进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 员小利, 井海云, 王丹. 丹参酮II<sub>A</sub>通过抑制NADPH氧化酶保护心衰大鼠心肌纤维化的机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 600-604.  
Yun X L, Jing H Y, Wang D. Tanshinone II<sub>A</sub> protects myocardial fibrosis in rats with heart failure by inhibiting NADPH oxidase [J]. Acta Univ Med Anhui, 2019, 54(4): 600-604.
- [2] Zhang X J, Yang S M, Hao S L, et al. Myocardial fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: A pooled analysis of 12 cohort studies [J]. Eur Radiol, 2024, 34(3): 1854-1862.
- [3] 陈琪琪, 金松南. 大黄素甲醚对异丙肾上腺素诱导心肌损伤的保护作用 [J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(1): 1-6.  
Chen Q Q, Jin S N. The protective effect of emodin methyl ether on isoproterenol induced myocardial injury [J]. J Shandong First Med Univ (Shandong Academy of Medical Sciences), 2024, 45 (1): 1-6
- [4] Fu M Y, Luo F M, Wang E L, et al. Magnolol attenuates right ventricular hypertrophy and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary arterial hypertensive rats through inhibition of the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 755077.
- [5] 温萍, 张俊平. 隐丹参酮及其衍生物抗肿瘤活性研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2023, 41(4): 207-211.  
Wen P, Zhang J P. Progress on the antitumor activity of cryptotanshinone and its derivatives [J]. J Pharm Pract Serv, 2023, 41(4): 207-211.
- [6] 马萌萌, 包天平, 曹林霞, 等. 隐丹参酮通过调节 TGF- $\beta$ /Smad 通路改善高氧诱导肺损伤的纤维化过程 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2024, 44(2): 178-184.  
Ma M M, Bao T P, Cao L X, et al. Cryptotanshinone ameliorates the fibrotic process in hyperoxia-induced lung injury by modulating the TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. J Nanjing Med Univ, 2024, 44(2): 178-184.
- [7] Lo S H, Hsu C T, Niu H S, et al. Cryptotanshinone inhibits STAT3 signaling to alleviate cardiac fibrosis in type 1-like diabetic rats [J]. Phytother Res, 2017, 31(4): 638-646.
- [8] Wang J J, Ye W L, Zou J M, et al. Targeting the smooth muscle cell Keap1-Nrf2-GSDMD-pyroptosis axis by cryptotanshinone prevents abdominal aortic aneurysm formation [J]. Theranostics, 2024, 14(17): 6516-6542.
- [9] 刘亚谊, 张俊平. 隐丹参酮抗纤维化及其机制研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2023, 41(3): 146-148, 186.  
Liu Y Y, Zhang J P. Research progress of cryptotanshinone on anti-fibrosis and its mechanism [J]. J Pharm Pract Serv, 2023, 41(3): 146-148, 186.
- [10] Ma Y Z, Li H, Yue Z B, et al. Cryptotanshinone attenuates cardiac fibrosis via downregulation of COX-2, NOX-2, and NOX-4 [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(1): 28-37.
- [11] 魏俊萍, 符达佳, 孟庆雯, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化的影响及其作用机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2024, 50(5): 1348-1357.  
Wei J P, Fu D J, Meng Q W, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on myocardial fibrosis in rats induced by isoproterenol and its mechanism [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2024, 50(5): 1348-1357.
- [12] 余汇, 郭海彪, 林娟, 等. 隐丹参酮通过 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号改善小鼠急性心肌梗死后心室重构 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 85-92.  
Yu H, Guo H B, Lin J, et al. Effect of cryptotanshinone on improving ventricular remodeling after acute myocardial infarction in mice through TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(1): 85-92.
- [13] 刘少志, 袁中文, 梅峥嵘, 等. 氯沙坦通过 JAK2/STAT3 信号通路在晚期糖基化终产物诱导心肌微血管内皮细胞损伤中的保护机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(4): 545-549.  
Liu S Z, Yuan Z W, Mei Z R, et al. Protective mechanism of losartan in the injury of myocardial microvascular endothelial cells induced by advanced glycation end products via JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(4): 545-549.
- [14] Feng R L, Liu H L, Chen Y Q. Baricitinib represses the myocardial fibrosis via blocking JAK/STAT and TGF- $\beta$ 1 pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 65.
- [15] 李佳莉, 张利, 辛佳芸, 等. 隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(14):

- 4930-4938.
- Li J L, Zhang L, Xin J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone and its novel preparation technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(14): 4930-4938.
- [16] 王心, 鲁华, 孔露娇, 等. 隐丹参酮调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对心肾综合征大鼠心肾功能的保护作用 [J]. *中国药房*, 2024, 35(17): 2096-2101.
- Wang X, Lu H, Kong L J, et al. Protective effects of cryptotanshinone on heart and kidney function in rats with cardiorenal syndrome by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *China Pharm*, 2024, 35(17): 2096-2101.
- [17] 孙超, 杨桂珍, 薛富善, 等. 自噬和 PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路参与缺血预处理对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(11): 1046-1050.
- Sun C, Yang G Z, Xue F S, et al. Roles of autophagy and PI3K-Akt-mTOR signaling transduction pathway in protection of ischemic preconditioning against diabetic myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2017, 31(11): 1046-1050.
- [18] Zhang C, Hao H, Wang Y S, et al. Intercellular mitochondrial component transfer triggers ischemic cardiac fibrosis [J]. *Sci Bull*, 2023, 68(16): 1784-1799.
- [19] Jiang H, Yang J J, Li T, et al. JAK/STAT3 signaling in cardiac fibrosis: A promising therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1336102.
- [20] Ingrassia J P, Maqsood M H, Gelfand J M, et al. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory skin diseases: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2024, 160(1): 28-36.
- [21] 周慧芬, 李勇, 孔维浩, 等. 替米沙坦对高血压大鼠心肌纤维化的抑制作用 [J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2021, 35(4): 281-284, 272.
- Zhou H F, Li Y, Kong W H, et al. Inhibitory effect of telmisartan on myocardial fibrosis in hypertensive rats [J]. *J Hubei Univ Sci Technol Med Sci*, 2021, 35(4): 281-284, 272.
- [22] 孟方凤, 周佳慧, 程鑫涛, 等. 隐丹参酮衍生物的设计、合成及心肌保护作用 [J]. *有机化学*, 2022, 42(6): 1735-1746.
- Meng F F, Zhou J H, Cheng X T, et al. Design, synthesis and cardioprotection of cryptotanshinone derivatives [J]. *Chin J Org Chem*, 2022, 42(6): 1735-1746.

[责任编辑 兰新新]