

## 中医药干预扩张型心肌病作用机制研究进展

陶诗怡<sup>1,2</sup>, 于林童<sup>1</sup>, 李 军<sup>2\*</sup>, 杨德爽<sup>3</sup>, 谭雨晴<sup>2</sup>, 黄炫淳<sup>2</sup>, 薛甜甜<sup>2</sup>

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

3. 中日友好医院, 北京 100029

**摘要:** 扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 属心肌结构和功能异常的非缺血性心肌病, 起病隐匿, 病机尚不明确, 病死率高, 是难治性心血管疾病之一。目前治疗主要依赖于临床表现, 以对症治疗及延缓心室重构等保守治疗为主, 但低血压等治疗不良反应一定程度上降低了患者依从性, 影响治疗效果。近年来, 中医药在 DCM 领域的研究不断深入和丰富。研究发现中医药可通过调控多种信号通路干预心肌纤维化、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、减轻氧化应激、抑制细胞焦亡、增强细胞自噬等环节, 具有改善心功能和延缓心室重构的潜力, 疗效可观且安全可控。因此, 通过对中医药治疗 DCM 的国内外研究进行梳理和总结, 归纳中医药干预 DCM 的作用机制, 为中医药在 DCM 领域的临床及基础研究提供借鉴。

**关键词:** 扩张型心肌病; 中医药; 心血管疾病; 心肌纤维化; 信号通路; 细胞凋亡; 氧化应激; 细胞焦亡; 细胞自噬

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)23-8222-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.027

## Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in intervention dilated cardiomyopathy

TAO Shiyi<sup>1,2</sup>, YU Lintong<sup>1</sup>, LI Jun<sup>2</sup>, YANG Deshuang<sup>3</sup>, TAN Yuqing<sup>2</sup>, HUANG Xuanchun<sup>2</sup>, XUE Tiantian<sup>2</sup>

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

3. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**Abstract:** Dilated cardiomyopathy (DCM) is a non-ischemic cardiomyopathy with myocardial structural and functional abnormalities. It is one of the refractory cardiovascular diseases characterized by an insidious onset, unclear pathogenesis, and high mortality. Currently, the treatment of DCM is mainly based on clinical manifestations, and conservative treatments such as symptomatic therapy and delayed ventricular remodeling are mainly used. However, unpleasant effects such as low blood pressure diminish patient compliance and impair therapeutic efficacy. In recent years, the research of traditional Chinese medicine (TCM) in the field of DCM has been deepening and enriching. TCM has been shown to improve myocardial fibrosis, attenuate inflammatory response, inhibit apoptosis, reduce oxidative stress, inhibit cellular pyroptosis and enhance cellular autophagy by regulating multiple signaling pathways, implying that it has the potential to improve cardiac function and delay ventricular remodeling with promising efficacy and safety. Therefore, this review aims to evaluate and summarize domestic and foreign studies on treatment of DCM with TCM, as well as mechanism of TCM intervention in DCM, to provide a reference for clinical and basic research of TCM in field of DCM.

**Key words:** dilated cardiomyopathy; traditional Chinese medicine; cardiovascular disease; myocardial fibrosis; signaling pathway; cell apoptosis; oxidative stress; pyroptosis; autophagy

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是一种异质性心肌病, 以心室扩大和心肌收缩功能降

低为特征, 可引发心力衰竭、心律失常、血栓栓塞等, 甚则导致猝死<sup>[1]</sup>。研究显示, 20%~35%DCM 患者存

收稿日期: 2024-06-18

基金项目: 中央高水平中医医院临床科研业务费 (HLCMHPP2023065); 国家重点研发计划 (2022YFC3500102); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A00902); 中国中医科学院科技创新工程创新团队项目 (CI2021B004)

作者简介: 陶诗怡, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: shiyi975411@163.com

\*通信作者: 李 军, 博士, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: gamyyjl@163.com

在家族性传播倾向<sup>[2-4]</sup>，其中肌联蛋白基因突变频率较高<sup>[5-6]</sup>。遗传因素则包括感染、药物、毒素及内分泌紊乱等<sup>[7]</sup>。目前，临床多采用药物干预 DCM 进展，阻止基础病因介导心肌损害、控制心衰和心律失常及预防猝死和栓塞，以提高患者生活质量及生存率为主要目的，常规药物包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂等，但其对患者进展性心室重构的改善作用有限且具有低血压等不良反应，影响了患者依从性，临床疗效不满意<sup>[6,8]</sup>。DCM 心肌病变主要是心肌纤维化<sup>[6]</sup>。心脏由心肌细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 及脉管系统等组成，其中 ECM 对维持心脏结构与功能的完整性具有重要作用<sup>[9]</sup>。当缺血缺氧引起心肌坏死时，心肌细胞能量代谢异常，导致炎症发生、坏死因子释放与免疫通路激活等，上述过程致使神经内分泌系统激活、生化信号传导级联反应触发，促炎介质和生长因子等过度表达、肌成纤维细胞大量增殖，影响细胞正常增殖与代谢过程，从而导致 ECM 过量堆积，胶原交联显著，从而促进心肌纤维化进程，影响心脏重塑稳态，最终导致心脏病理性重构及功能障碍<sup>[10-11]</sup>。

中医学无对 DCM 病名的明确记载，根据历代医家对 DCM 的认识，可将其归属于“心胀”“心水”“怔忡”“心悸”“喘证”等范畴，基本病机为本虚标实，由内外病因合而致病，禀赋不足、正气亏虚致心气虚弱为内、为本，复感六淫邪气、痰瘀毒邪痹阻经络致心脉失养为外、为标，治多以益气活血、温阳利水、清热解毒、养阴通络等为主，兼以祛除外邪<sup>[12-14]</sup>。中医药治疗 DCM 具有“多成分、多途径、多靶点”优势，以中医理论为指导干预 DCM，不仅能有效减轻临床症状、延缓心室重构进程，且安全性良好<sup>[15]</sup>。目前，已有大量研究揭示了黄芪甲苷、丹酚酸 B、丹参酮 II<sub>A</sub> 等中药单体，生脉散、真武汤等经方，及扩心方、抗纤益心方、黄芪保心汤等自拟方干预 DCM 的作用机制，中医药干预 DCM 的证据得到进一步补充与优化。因此，本文通过整理国内外中医药干预 DCM 的相关研究，梳理和总结中医药干预 DCM 的作用机制，为 DCM 临床治疗方案的优化和作用机制的深入探索提供参考。

## 1 改善心肌纤维化

### 1.1 转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smads 信号通路

TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路异常转导是介导心肌

纤维化的重要病理机制<sup>[16]</sup>。TGF- $\beta$ 1 在心肌细胞中高表达，能够调节心肌成纤维细胞的增殖、分化、迁移，促进 ECM 生成，抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 活性并减少胶原蛋白的降解，具有重要的促纤维化作用<sup>[17]</sup>。TGF- $\beta$ 1 通过激活 Smads 依赖性和非依赖性途径发挥其生物学活性<sup>[18]</sup>。Smads 蛋白是 TGF- $\beta$  通路下游的主要效应分子，分为受体调节激活型、抑制型和通用型 3 类，其中参与 TGF- $\beta$ 1 信号转导的包括 Smad2~4 及 Smad7<sup>[19]</sup>。TGF- $\beta$ 1 与受体结合后诱导 Smad2 和 Smad3 磷酸化，并与通用型 Smad4 相互作用形成三聚体复合物，被转位到细胞核，与其他转录因子、共激活因子和辅助抑制因子共同调控基因转录<sup>[20-21]</sup>。而抑制型蛋白 Smad7 是 Smads 通路的负向调控因子，能阻断 TGF- $\beta$ 1 的信号转导<sup>[22]</sup>。

中医药在通过干预 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路改善 DCM 心肌纤维化方面的研究较为广泛且深入。黄芪具有补气升阳、利水消肿等作用，其复方制剂对改善 DCM 患者心功能、运动耐量等方面疗效显著<sup>[23]</sup>。黄芪甲苷是从黄芪中提取的皂苷类化合物，具有抗炎、抗纤维化等药理作用<sup>[24]</sup>。研究发现，黄芪甲苷能够显著降低 DCM 小鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1、Smad2~4 蛋白表达并减少胶原沉积，有效改善心功能及心肌纤维化<sup>[25]</sup>。丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦与凉血消痈之效，丹酚酸 B 是其水溶性酚类化合物之一，能有效降低血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的心肌成纤维细胞半乳糖凝集素 3 (Galectin-3) 表达、下调 I 型胶原 (collagen I, Col I)、Col III mRNA 表达及降低 Smad3、Galectin-3、TGF- $\beta$ 1 蛋白表达，提示丹酚酸 B 可抑制 DCM 心肌成纤维细胞增殖及胶原合成，其作用机制可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路有关<sup>[26]</sup>。

黄芪生脉饮由经方生脉散合以黄芪组成，功在益气养阴。研究表明<sup>[27]</sup>，黄芪生脉饮可升高心肌组织沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3)、Smad7、MMP2 和 MMP9 蛋白表达，降低 Smad2~4 蛋白表达，有效降低 Col I、Col III 及  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 含量，提示黄芪生脉饮不仅可通过抑制 Smads 调节激活型受体抑制心肌纤维化，且能同时激活抑制型蛋白 Smad7 发挥负调控作用，体现了中医药治病“多途径、多靶点”等优势。黄芪保心汤由黄芪、党参、丹参、当归等组成，以毒邪、血瘀与水饮痹

阻为 DCM 心肌纤维化的核心病机, 功在益气滋阴、解毒散瘀。实验表明, 黄芪保心汤干预 4 周后, DCM 大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 蛋白表达、胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF) 及 Col I、Col III 含量显著降低, 心肌纤维化程度明显减轻, 表明黄芪保心汤可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路发挥改善 DCM 大鼠心功能及心肌纤维化的作用, 从而延缓 DCM 心室重构的进程<sup>[26]</sup>。周端教授认为“正虚 (气阴虚损) 邪阻 (瘀痰水阻留)”为 DCM 的基本病机, 拟扩心方以益气养阴、活血宣痹治疗 DCM, 能有效减轻 DCM 患者的临床症状, 提高生活质量, 具有良好的临床疗效<sup>[28]</sup>。研究显示, 扩心方改善 DCM 心功能和心肌纤维化的作用机制可能与降低心肌组织 TGF- $\beta$ 1、Smad2 蛋白表达, 降低 Col I、Col III 含量及减轻心肌细胞损伤有关<sup>[29]</sup>。王振涛教授基于“大气下陷”学说, 认为胸中大气下陷、气血失调是 DCM 的根本原因, 血瘀水停是病机关键, 倡益气升陷、活血利水之法, 以“升陷汤”为基创制抗纤益心方<sup>[30]</sup>。研究发现, 抗纤益心方能显著降低呋喃唑酮诱导的 DCM 大鼠心肌组织 Col I、Col III 含量并下调 TGF- $\beta$ 1、Smad2~4 蛋白表达, 上调 Smad7 蛋白表达, 且在 DCM 造模 6 周时介入效果更佳<sup>[31]</sup>, 且联合贝那普利时对抑制心肌纤维化进程的疗效更显著, 肯定了中西医结合治疗的优势。

由以上结果可知, TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的激活是导致 DCM 心肌纤维化的重要病理机制, 证据表明中药活性成分与中药复方均可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路减轻心肌胶原沉积、提高心功能, 延缓 DCM 心肌纤维化进程, 改善心室重构。

### 1.2 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路是细胞内重要的信号转导通路, 由细胞外调解蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和 ERK5 组成, 参与基因转录与蛋白翻译, 调控细胞增殖、凋亡、炎症反应和组织纤维化等多种生物学过程<sup>[32]</sup>。研究发现, ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路的活化可诱导心肌成纤维细胞增殖并且促进胶原蛋白合成, 推动心肌纤维化进程<sup>[33]</sup>。实验表明, 黄芪甲苷能够减少柯萨奇病毒 B3 诱导的 DCM 小鼠心肌组织 Col I、Col III 沉积且抑制 p38 MAPK 活性, 显著改善心功能, 提示黄芪甲苷可能通过抑制

p38 MAPK 途径从而抑制 DCM 心室重构<sup>[34]</sup>。

### 1.3 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) /Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK) 信号通路

RhoA 属于小 Ras 超家族中小分子 G 蛋白之一, ROCK 是首个被识别的 RhoA 下游激酶, 包括 ROCK1 和 ROCK2 2 个高度同源亚基, 二者具有 65% 的氨基酸序列同一性和 92% 的激酶结构域同一性<sup>[35-36]</sup>。活化的 RhoA/ROCK 信号通路通过与肌球蛋白轻链 (myosin light chain kinase, MLC)、底物-肌球蛋白磷酸酶靶亚 1 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)、钙调蛋白、肌钙蛋白等底物相互作用, 参与肌动蛋白纤维形成与细胞骨架重组, 调节细胞黏附、增殖、迁移、凋亡等<sup>[37]</sup>。在心室重塑的过程中, ROCK 不同亚型功能作用各有侧重, ROCK1 参与血管平滑肌增生、心肌肥厚和组织纤维化过程, ROCK2 更倾向于影响心肌细胞肥大<sup>[35]</sup>。

研究表明, 在呋喃唑酮诱导的 DCM 大鼠模型中, RhoA、ROCK1、ROCK2、MLC、p-MLC、p-MYPT1、 $\alpha$ -SMA、Col I 及结缔组织生长因子蛋白表达明显升高, 经抗纤益心方干预后, RhoA、ROCK1、ROCK2、MLC、p-MLC、p-MYPT1 蛋白水平显著降低, 胶原沉积明显改善、心肌组织病理损伤和纤维化程度明显减轻<sup>[38-39]</sup>, 提示抗纤益心方可能通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路改善 DCM 大鼠心肌纤维化, 抑制心室重构进程。

### 1.4 Wnt 信号通路

$\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 是 Wnt 信号通路的关键蛋白之一, 能促进心肌成纤维细胞转分化<sup>[40]</sup>。在心肌纤维化大鼠模型中, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路呈高度激活状态<sup>[41]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是核受体转录因子超家族成员之一, 在心肌、血管平滑肌及脂肪等均有表达, PPAR $\gamma$  对心肌成纤维细胞转分化有抑制作用, 能够改善心肌纤维化<sup>[42]</sup>。研究表明,  $\beta$ -catenin 与 PPAR $\gamma$  能够相互作用,  $\beta$ -catenin 的降解可激活下游 PPAR $\gamma$ , 阻止心肌成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞, 改善心肌纤维化<sup>[43]</sup>。

实验表明, 在 Ang II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞转分化细胞模型中,  $\beta$ -catenin、 $\alpha$ -SMA 和 Col I 表达被激活, PPAR $\gamma$  表达被抑制, 抗纤益心方干预后,  $\beta$ -catenin、 $\alpha$ -SMA 和 Col I 表达明显降低, 而 PPAR $\gamma$

表达显著增加,且中、高剂量抗纤益心方与卡托普利的疗效相当,突显了中医药治疗 DCM 的有效性,同时提示抗纤益心方可能是通过调控  $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$  信号通路来干预心肌成纤维细胞转分化,从而抑制心肌纤维化<sup>[44]</sup>。

## 2 减轻炎症反应

### 2.1 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路

NF- $\kappa$ B 信号通路广泛存在于各类心血管疾病的发生发展过程中,其中 NF- $\kappa$ B 二聚体、NF- $\kappa$ B 抑制剂(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)和 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)发挥主要调节作用<sup>[45]</sup>。NF- $\kappa$ B 家族共有 5 个成员: p65/RelA、RelB、cRel、p50/p105 和 p52/p100,其高度同源的 Rel 同源结构域参与 DNA 结合及二聚体形成,调控基因转录,参与炎症反应、免疫应答等多种生物学过程,在心肌炎症反应、细胞凋亡和心脏重塑中起关键作用<sup>[46]</sup>。研究表明, NF- $\kappa$ B 信号通路可通过影响炎症反应从而间接干预心肌纤维化的发生和发展, NF- $\kappa$ B 通路活化后,白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等下游促炎介质过度表达,一氧化氮大量释放,从而加剧组织损伤,导致心功能受损和心肌纤维化<sup>[47-48]</sup>。

生脉散由人参、麦冬、五味子组成,旨在益气养阴、复脉生气,可用于 DCM 气阴耗伤证。实验发现, DCM 大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平及心肌组织 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)、NF- $\kappa$ B mRNA 及蛋白表达显著升高,心功能明显受损,提示 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路可能参与 DCM 的发生发展过程,介导心肌细胞损伤<sup>[49]</sup>。而经生脉散干预后, DCM 大鼠血清炎症因子水平及心肌组织 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 及蛋白表达显著降低,心肌组织损伤得到改善,提示生脉散能够有效减轻 DCM 大鼠心肌损害并提高心功能,其机制可能与抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路并降低下游炎症因子水平有关<sup>[50]</sup>。陆曙教授认为气血阴阳亏虚致使心失所养是 DCM 发病之关键,以生脉散为基础方创制参芪养心汤,取生脉散“补气而使血道充盈,脉气以复”之意,并合以黄芪益气升阳利水、丹参活血以养心营、白芍滋阴养血、炙甘草养心复脉,全方益气养阴、活血化痰<sup>[51]</sup>。实验表明,高迁移率蛋白 B1 (high

mobility group protein B1, HMGB1) 与 TLR4 或糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)结合后激活 NF- $\kappa$ B 及其下游细胞因子及炎症介质,介导 DCM 心肌细胞损伤,而参芪养心汤处理后,可明显降低 DCM 大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10、CRP 与 TNF- $\alpha$  水平,降低心肌组织 HMGB1、RAGE、TLR4、NF- $\kappa$ B 的 mRNA 和蛋白表达,减轻心肌纤维化及炎症细胞浸润程度,提高心功能<sup>[47]</sup>,提示参芪养心汤可能通过调节 HMGB1/TLR4/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路治疗 DCM。

可见, NF- $\kappa$ B 信号通路是介导 DCM 炎症反应的重要途径,经方生脉散及其衍生方参芪养心汤均可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路从而抑制炎症反应,改善心功能,延缓 DCM 发展进程,具有一定临床疗效,对启发研究思路、指导临床用药及改善患者预后具有重要意义。

### 2.2 TLR4/JNK/MAPK 信号通路

JNK 途径是 MAPK 信号通路亚族之一。TLR 可识别病原体相关的分子模式,是非特异性免疫的重要防线,TLR4 已被确定为脂多糖的唯一受体,TLR4/JNK 信号通路在调节脂多糖诱导的炎症反应和心功能障碍中发挥关键作用<sup>[52]</sup>。

研究发现, DCM 合并恶病质患者体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 浓度及 TLR4、JNK 蛋白表达显著升高,提示 TLR4/JNK/MAPK 信号通路可能参与 DCM 患者恶病质的发生<sup>[53]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 是具有生物活性的丹参二萜醌类化合物,具有抗氧化、抗炎、调脂等药理学作用<sup>[54]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 能够通过抑制 DCM 合并恶病质患者 TLR4/JNK/MAPK 通路,从而降低 TLR4 和 JNK 蛋白表达,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 释放,减轻炎症反应,改善心功能,提示了中医药改善 DCM 合并恶病质患者的治疗新方向,对降低 DCM 的严重并发症的发病率和死亡率及改善长期预后具有重要影响<sup>[55]</sup>。

### 2.3 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) /趋化因子 C-C-基元受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 信号通路

MCP-1/CCR2 是重要的趋化因子信号通路之一<sup>[56]</sup>。MCP-1 可作用于 CCR2,促使单核细胞动员、募集、运输,介导炎症反应的发生发展,在心血管炎性疾病中有重要调控作用<sup>[57]</sup>。研究显示,CCR2 通过介导心肌炎症反应参与 DCM 小鼠心力衰竭的发生发展,降低其表达可抑制单核细胞募集动员,从

而抑制心脏炎症,改善 DCM 小鼠心功能<sup>[58-59]</sup>。

实验表明,阿霉素诱导的 DCM 大鼠模型血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 及 MCP-1 水平明显上升,心肌组织  $\alpha$ -SMA、Col I、Col III、MCP-1、CCR2 蛋白表达显著增加,心肌组织与心功能严重受损,抗纤益心方干预可有效改善 DCM 大鼠心功能,降低炎症介质与纤维化因子水平,下调 MCP-1、CCR2 蛋白表达<sup>[60]</sup>,然而过表达 MCP-1 可减弱抗纤益心方对 DCM 大鼠各指标的影响,说明 MCP-1/CCR2 信号通路参与 DCM 炎症反应,抗纤益心方可能通过抑制 MCP-1/CCR2 信号通路而抑制炎症反应,进而减轻 DCM 心肌损伤并改善心功能。

### 3 抑制细胞凋亡

#### 3.1 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路

PI3K/Akt 是细胞信号传导的重要途径<sup>[61]</sup>。PI3K 是细胞内重要的信号转导分子,细胞外信号活化 PI3K 后,产生脂质第 2 信使——磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3-phosphate, PIP3),进而激活 Akt 在内的多种下游蛋白激酶,在细胞代谢、增殖、血管再生等过程发挥重要作用<sup>[62]</sup>。生理条件下,PI3K/Akt 信号通路的激活可促进心肌细胞的葡萄糖摄取和氧化代谢,从而维持心肌细胞能量供应,促进心肌细胞存活,并维持正常结构与功能<sup>[63]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 是 Akt 的重要底物,是调节细胞凋亡的关键元件,GSK-3 $\beta$  缺失可导致心肌细胞肥大、加速心肌纤维化,最终导致 DCM 和死亡<sup>[64]</sup>。研究显示,DCM 小鼠中 24-脱氢胆固醇还原酶 (24-dehydrocholesterol reductase, Dhcr24) 表达减少,而 Dhcr24 转基因过表达能通过激活 PI3K/Akt/己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 信号通路,减少 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 易位,减轻心肌细胞凋亡,显著改善小鼠的 DCM 表型<sup>[65]</sup>。

实验显示,丹参酮 II<sub>A</sub> 干预 DCM 大鼠后,心肌细胞凋亡率及心肌组织病理学评分、心肌胶原纤维比例均下降,心肌组织 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 蛋白表达显著升高,Bax、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 蛋白表达显著降低,表明丹参酮 II<sub>A</sub> 可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 DCM 大鼠心肌细胞凋亡<sup>[66]</sup>。马静教授

认为 DCM 以正虚为本、血瘀为标,故以益气活血、温阳利水立法,创制参丹方可用于 DCM 气虚血瘀证。研究表明,参丹方能有效减轻阿霉素诱导的 DCM 大鼠心肌损伤和纤维化、提高心功能,同时显著升高 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达,降低 Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 蛋白表达,提示参丹方减轻 DCM 大鼠心肌细胞凋亡及心肌纤维化的作用机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路有关<sup>[67]</sup>。郭志华教授认为 DCM 应以心之气阳亏虚为本,瘀血、水饮为标,采用益气活血利水为法,拟方益心泰用于治疗 DCM 气虚血瘀水停证。实验显示,经益心泰治疗后,DCM 大鼠心肌纤维化和细胞凋亡明显减轻,心肌组织 p-Akt、GSK-3 $\beta$  蛋白表达升高,提示益心泰丸可能通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路抑制 DCM 心肌细胞凋亡,抑制心室重构,从而保护心脏功能<sup>[68]</sup>。

可见,PI3K/Akt 信号通路在介导 DCM 细胞凋亡中发挥重要作用,研究表明中药活性成分与中药复方均可通过作用于 PI3K/Akt 通路抑制细胞凋亡,改善心功能,从细胞凋亡层面为中医药干预 DCM 的有效性提供了证据支撑,有助于拓宽中医药在心血管领域的治疗思路与临床运用。

#### 3.2 NF- $\kappa$ B 信号通路

IKK 与 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活相关,由 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 必须调节剂 (NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO) 3 种亚基构成,其中 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  是催化亚基,NEMO 是调节亚基,NEMO 可通过介导 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  的磷酸化导致 IKK 的激活<sup>[66]</sup>。IKK $\epsilon$  是非经典 IKK,与 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  具有同源的序列,但缺乏 NEMO 结构域<sup>[69]</sup>。研究发现,在阿霉素诱导的 DCM 小鼠模型中,心脏组织 NF- $\kappa$ B 信号通路中 IKK $\epsilon$ 、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65、RelB 和 p100 表达明显升高,敲除 IKK $\epsilon$  后上述蛋白表达被明显抑制,且 DCM 小鼠心肌细胞凋亡与心功能得到显著改善<sup>[70]</sup>。

中医药治疗 DCM 多从气虚血瘀论治,不同活血化瘀法对 DCM 的疗效有一定差异。王鸣瑞等<sup>[71]</sup>探讨了 2 种活血化瘀方对 DCM 小鼠心肌细胞凋亡的作用及对 NF- $\kappa$ B 通路的影响,结果显示,补气活血方和养血活血方均能有效减少 DCM 小鼠心肌细胞凋亡,降低心肌组织 C<sub>1</sub>V<sub>F</sub>、NF- $\kappa$ B mRNA 及蛋白表达,但前者疗效优于后者,说明活血化瘀法可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路减轻 DCM 心肌细胞凋亡,提示临床中可采取补气兼活血化瘀的方法治疗 DCM,标本兼治,以提高临床疗效。

### 3.3 环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 信号通路

CHOP 通路是调节内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ESR) 诱导细胞凋亡的主要通路, ESR 的发生诱导 CHOP 的高表达<sup>[72]</sup>。ESR 可通过对未折叠及错误折叠蛋白的降解而维持内质网功能的稳态, 但当这一机制超负荷并引起细胞周期停滞及 DNA 损伤时, 可引发级联反应诱导细胞凋亡<sup>[73-74]</sup>。未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 是 ESR 的最关键诱因, 主要由分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 和蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需要酶 1、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 3 个跨膜受体蛋白介导<sup>[75]</sup>。CHOP 是 UPR 中 PERK 和 ATF6 通路中的下游效应分子, 由 ATF4 和 ATF6 诱导表达, 抑制 Bcl-2, 促进凋亡<sup>[72]</sup>。

ESR 引发的心肌细胞凋亡在 DCM 的发生发展中起着重要作用, 有研究显示在阿霉素诱导的 DCM 大鼠模型中, 大鼠心肌组织 GRP78、CHOP、Bax、Caspase-3 mRNA 及蛋白表达明显升高, Bcl-2 表达受到抑制, 心肌细胞凋亡增加<sup>[76]</sup>。经抗纤益心方干预后, 能有效降低 DCM 大鼠心肌细胞凋亡率与心肌组织病理半定量评分, 显著下调 GRP78、p-PERK、ATF4、CHOP、Bax、Caspase-3 蛋白表达、上调 Bcl-2 蛋白表达, 表明抗纤益心方可能通过抑制 CHOP 通路来抑制 ESR 引发的心肌细胞凋亡, 从而改善 DCM 大鼠心功能<sup>[77]</sup>。此外, 卢磊<sup>[78]</sup>同样证实了 DCM 大鼠模型中存在 ERS 介导细胞凋亡的发生, 而黄芪保心汤能明显降低 DCM 大鼠心肌细胞凋亡, 并下调心肌组织 CHOP、GRP78、Bax、Caspase-3、Caspase-12 蛋白表达, 升高 Bcl-2 蛋白表达, 且呈剂量相关性, 高剂量黄芪保心汤疗效与卡托普利比较无统计学差异, 表明黄芪保心汤能有效减轻 DCM 大鼠心肌细胞凋亡, 且提示其作用机制可能与抑制 CHOP 通路有关。

### 3.4 凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1) /JNK/MAPK 信号通路

ASK1 是 MAPK 家族的重要成员之一, 是 p38 MAPK 和 JNK 的上游调节因子, 在受到应激损伤及促炎因子刺激下, 活化的 ASK1 与氧化硫氧还蛋白解离, 继而激活 p38 和 JNK 途径, 促使细胞凋亡<sup>[79]</sup>。

研究显示, DCM 大鼠心肌细胞明显肥大、间质

增生, 心肌组织 p-ASK1、p-p38、p-JNK、Caspase-9、Bax 蛋白表达明显增加, Bcl-2 蛋白表达明显减少, 扩心方干预后能有效改善 DCM 大鼠心功能、抑制心室重构, 降低 p-ASK1、p-JNK、Bax、Caspase-9 蛋白表达, 增加 Bcl-2 蛋白表达, 降低 Col I、Col III 水平, 且呈剂量相关性, 提示扩心方可通过减轻 DCM 大鼠心肌细胞凋亡而抑制心室重构, 其机制可能与抑制 ASK1/JNK/MAPK 通路有关<sup>[80]</sup>。

### 3.5 肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R) /葡萄糖调节蛋白 75 (glucose-regulated protein 75, GRP75) /电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 钙调节轴

IP3R/GRP75/VDAC1 钙调节轴是位于内质网-线粒体偶联内的复合体, 介导  $Ca^{2+}$  从内质网向线粒体转运<sup>[81]</sup>。IP3R 是位于肌浆网膜上的  $Ca^{2+}$  通道, 控制肌浆网内  $Ca^{2+}$  的释放, 调控胞内  $Ca^{2+}$  浓度; VDAC1 位于线粒体外膜, 参与调控线粒体内  $Ca^{2+}$  浓度, 是维持细胞内钙稳态重要的通道蛋白; GRP75 是热休克蛋白家族成员, 能促进线粒体与内质网的结合, 在内质网-线粒体偶联结构的  $Ca^{2+}$  转运过程中发挥重要的桥接作用<sup>[82]</sup>。若线粒体内  $Ca^{2+}$  超载可导致线粒体膜通透性改变, 线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放, 继而由于线粒体渗透压改变导致外膜破裂, 释放促凋亡因子, 最终引起细胞凋亡<sup>[83]</sup>。

研究显示<sup>[84-85]</sup>, cTnT<sup>R141W</sup> 转基因 DCM 小鼠模型中发生心肌细胞损伤、胶原沉积及线粒体超微结构破坏, 心肌组织 IP3R、GRP75、VDAC1、mPTP 调控剂亲环素 D (cyclophilin D, Cyp D)、细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C)、Caspase-3 蛋白表达升高, 而经抗纤益心方处理后, DCM 小鼠心肌病理损害和心功能明显改善; 细胞实验发现, 在大鼠心肌 H9c2 细胞模型中, 细胞凋亡率明显升高, 抗纤益心方干预后可明显降低细胞凋亡率, 且能抑制 mPTP, 下调 IP3R、GRP75、VDAC1、Cyp D、Cyt C、Caspase-3 mRNA 和蛋白表达, 以上结果提示抗纤益心方能够抑制 DCM 心室重构, 其作用机制可能与抑制 IP3R/GRP75/VDAC1 钙调节轴介导的细胞凋亡有关。

## 4 抑制氧化应激和细胞焦亡

阿霉素是抗肿瘤治疗的临床一线用药, 但剂量依赖的心脏毒性极大地限制了其临床应用, 多数患者后期可出现 DCM 和不良心脏重塑, 最终进展为

心力衰竭<sup>[86]</sup>。文献显示,阿霉素介导的心脏毒性主要涉及氧化应激、线粒体功能障碍、心肌细胞坏死等<sup>[87-88]</sup>。其中,细胞焦亡已被确定为导致心肌损伤的重要机制,属程序性细胞死亡,其特征是 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体产生、Caspase-1 激活和消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 裂解<sup>[89]</sup>。研究表明,阿霉素可能通过氧化应激诱导活性氧产生,激活 NF- $\kappa$ B 与硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP), 进而参与 NLRP3 炎症小体的激活并促进 NLRP3 炎症小体与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 相互作用<sup>[90-92]</sup>, 增强 Caspase-1 活性, 诱导 GSDMD 剪切并释放活性氨基末端片段 (GSDMD-NT), GSDMD-NT 在细胞膜发生构象变化并寡聚从而产生膜孔, 使细胞渗透压改变, 导致细胞膨胀、溶解; 另一方面可促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子释放, 加重炎症反应, 诱导细胞焦亡。此外, Caspase-11 可独立于 NLRP3 或 ASC 诱导细胞焦亡, 是非经典的 Caspase-1 非依赖性通路<sup>[93]</sup>。

冠心宁片源于中医药学家郭士魁的冠心 2 号方, 由丹参与川芎配伍而成, 丹参偏于活血行血, 祛瘀生新; 川芎偏于温窜, 既入血分、又行气分, 可通行一身气血, 具有增强丹参行血散瘀之功, 二者相伍, 动静结合, 功在活血化瘀、通脉养心<sup>[94]</sup>。实验表明, 冠心宁片可有效改善阿霉素诱导的 DCM 大鼠心肌细胞显微结构、减少焦亡小体, 降低血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平, 下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、NF- $\kappa$ B、TXNIP mRNA 和 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD-NT 蛋白表达, 说明冠心宁片可有效改善阿霉素诱导的 DCM 大鼠心功能<sup>[95]</sup>, 可能是通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路减轻心肌细胞焦亡实现的。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》, 是益气温经、和血通痹之效方。最新研究发现, 黄芪桂枝五物汤对阿霉素诱导的心肌损伤大鼠的心功能有明显改善作用, 并能减轻线粒体损伤, 下调 NLRP3、ASC、GSDMD-NT、Caspase-1、Caspase-11 蛋白表达<sup>[96]</sup>; 细胞实验发现, 黄芪桂枝五物汤能有效降低细胞内 IL-1 $\beta$ 、IL-18、活性氧、丙二醛水平与 GSDMD-NT 蛋白表达, 并升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽水平, 以上结果提示黄芪桂枝五物汤可能通过抑制氧化应激和细胞焦亡发挥心肌保护作用。

白藜芦醇是一种具有较强抗氧化和抗炎活性的天然多酚化合物, 是虎杖的主要成分<sup>[97]</sup>。实验表明, 过氧化氢诱导心肌成纤维细胞发生氧化应激后, 白藜芦醇能明显提高心肌细胞存活率, 降低 NLRP3、Caspase-1、Col I、Col III 蛋白表达及 *IL-1* mRNA 表达, 提示白藜芦醇可能通过抑制炎症从而有效缓解氧化应激损伤引起的心肌纤维化<sup>[98]</sup>。此外, 黄芪保心汤可有效降低 DCM 大鼠心肌细胞 Ang II、丙二醛、乳酸脱氢酶、醛固酮及肾素含量, 升高 SOD 水平, 减轻心肌纤维组织增生, 且呈剂量相关性, 提示黄芪保心汤可能通过抑制氧化应激及 RAAS 神经内分泌因子激活来改善 DCM 大鼠心肌纤维化、提高心功能<sup>[99]</sup>。

## 5 增强细胞自噬

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是细胞自噬调控中心, 能够直接或间接整合细胞内多种刺激信号, 通过 mTORC1 和 mTORC2 发挥作用, 生理情况下 mTOR 处于激活状态, 参与负向调控细胞自噬<sup>[100]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 是由催化亚基  $\alpha$  和调节亚基 ( $\beta$  和  $\gamma$ ) 构成的异源三聚体复合物, 能感知细胞能量变化, 活化后可促进细胞三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成并抑制 ATP 耗竭, 增强细胞自噬, 维持能量稳态<sup>[101]</sup>。在葡萄糖饥饿的情况下, AMPK 活化可通过激活负调节因子结节性硬化复合物 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 来抑制 mTORC 活性, 进而削弱 mTOR 对下游 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 的抑制作用, 参与调控自噬<sup>[102-103]</sup>; 此外, AMPK 可直接磷酸化 ULK1 的 Ser317、Ser777 位点, 从而激活 ULK1, 诱导自噬<sup>[104]</sup>。

真武汤源于《伤寒论》, 功在温阳利水, 可用于 DCM 脾肾阳虚、水湿泛滥证。研究表明, 真武汤干预后能有效改善 cTnT<sup>R141W</sup> 转基因 DCM 小鼠心肌胶原沉积与病理损伤, 上调 p-AMPK $\alpha$ 、重组人自噬相关蛋白 3 (autophagy-related 3, ATG3) 和 ATG7 表达、下调 AMPK $\alpha$ 、p-mTOR、p62、p-ULK1、p-TSC2 蛋白表达, 提示真武汤能有效减轻 DCM 心肌纤维化、改善心功能, 其作用机制可能与干预 AMPK/mTOR 通路促进细胞自噬有关<sup>[105]</sup>, 同时研究显示真武汤能调节多种自噬途径, 说明真武汤可双向调控自噬, 维持细胞适度自噬, 稳定细胞内环

境平衡。此外,抗纤益心方对呋喃唑酮诱导的 DCM 大鼠模型心功能有显著改善作用,并能有效减轻线粒体超微结构损伤,上调 p-AMPK/AMPK、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)、Beclin1 蛋白表达,下调 p-mTOR/mTOR、p62 蛋白表达,提示抗纤益心方可能通过调控 AMPK/mTOR 通路以增强 DCM 大鼠心肌细胞自噬,从而改善心肌功能<sup>[106]</sup>。

## 6 调节能量代谢

DCM 心室重构过程中,线粒体的结构和功能异常是关键环节。心脏是高耗能器官,线粒体能够为心肌细胞提供 95% 以上的能量,线粒体功能正常与否与心脏能否发挥正常功能密不可分<sup>[107]</sup>。心肌细胞处于缺血缺氧状态时,线粒体氧化磷酸化过程障碍、ATP 生成减少,导致离子稳态和线粒体膜通透性改变,Cyt C 促凋亡因子释放,进而诱发细胞凋亡;同时,线粒体膜通透性的改变会导致线粒体膜电位降低,ATP 生成进一步减少,加剧线粒体能量代谢障碍,进而诱发心肌细胞程序性死亡<sup>[83]</sup>。心肌细胞的丢失导致存活心肌细胞因容量负荷或压力负荷增加而发生拉伸或代偿性肥大,并伴有 ECM 平衡破坏,从而进入心室重构的恶性循环,直至心力衰竭的发生<sup>[108]</sup>。

一项基于 UPLC-Q/TOF-MS 技术的研究显示,抗纤益心方能够明显回调 N2-乙酰-L-鸟氨酸、UDP-D-半乳糖、丙甘氨酸、N6,N6,N6-三甲基-L-赖氨酸、单乙基甘氨酸亚胺等 15 种代谢物,涉及氨基酸合成与代谢、嘌呤代谢、硫代谢等途径,提示抗纤益心方可能通过调节能量代谢、氨基酸合成与代谢、嘌呤代谢、胆固醇代谢、硫代谢、亚油酸代谢等途径抑制 DCM 心室重构,从代谢物水平揭示了中药治疗 DCM 的潜在作用机制<sup>[109]</sup>。常红波等<sup>[110]</sup>表明经抗纤益心方干预后,DCM 大鼠心肌细胞线粒体损伤明显改善,ATP 酶含量明显升高,线粒体解偶联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2) 蛋白表达显著下调,说明抗纤益心方改善 DCM 大鼠心肌能量代谢和心功能的作用机制可能与下调 UCP2 蛋白表达有关。此外,抗纤益心方能显著升高 DCM 小鼠心肌组织磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)、PCr/ATP 水平与线粒体分裂因子、PTEN 诱导激酶 1、Parkin、PPAR $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$ (PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 蛋白表达,提示抗纤益心方能够显著恢复线粒体分裂水平,提高线粒体自噬水平,加快不良线粒

体的清除,提升线粒体生物合成水平,从而调节线粒体质量控制来改善 DCM 心肌能量代谢,改善心功能<sup>[111]</sup>。

## 7 抑制心肌细胞肥大

钙信号是心肌细胞肥大发生的中心环节,心肌细胞受到外来刺激后,通过启动 Ca<sup>2+</sup>跨膜内流及线粒体、内质网、核膜间隙内的 Ca<sup>2+</sup>释放,引起胞质 Ca<sup>2+</sup>升高,从而激活钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN),使活化 T 细胞核因子 3(nuclear factors 3 of activated T cells, NFAT3)去磷酸化,与核转录因子相互作用并活化心肌肥厚相关基因,同时心肌细胞核酸蛋白合成也相应增加,细胞体积增大,最终导致心肌细胞肥大<sup>[112-113]</sup>。在 Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中观察到,心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>水平明显升高, CaN 表达量增多且活性增强,提示 CaN 信号通路的激活可能与心肌细胞肥大有关<sup>[114]</sup>。

实验表明,抗纤益心方能明显减轻 DCM 大鼠心肌细胞病理损伤,并降低心肌组织 CaN 活性、NAFT3 mRNA 和蛋白表达水平及血清 Ang II 含量,提示抗纤益心方能够抑制 DCM 心肌细胞肥大、改善心功能,其作用机制可能与抑制 CaN/NFAT3 信号通路有关<sup>[115]</sup>。此外,益心泰可上调 DCM 兔心肌组织肌浆网/内质网 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶 2a(sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase 2a, SERCA2a) mRNA 及蛋白表达,降低细胞 Ca<sup>2+</sup>浓度,下调 CaN mRNA 及蛋白表达,提示益心泰可能通过作用于 SERCA2a,调节 Ca<sup>2+</sup>浓度和干预 CaN 信号通路,从而提高 DCM 心功能,改善心力衰竭<sup>[116]</sup>。真武汤能够通过下调心肌组织骨骼肌  $\alpha$  肌动蛋白(actin  $\alpha$ 1, skeletal muscle, ACTA1)、Col I 及 Col III mRNA 及蛋白表达,抑制心肌细胞肥大,延缓心肌纤维化进程,起到防治 DCM 的作用<sup>[117-118]</sup>。

## 8 诱导心脏血管和淋巴管生成

血管生成在组织发育和体内平衡过程中发挥着重要作用,血管生成障碍可导致 DCM 心肌纤维化,心脏血供受限,严重影响心功能,而治疗性心肌血管新生则可促进心功能改善,有利于疾病转归<sup>[119-120]</sup>。研究表明,扩心方可通过上调血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)表达,增加阿霉素诱导的 DCM 大鼠心肌微血管密度,促进血管生成,改善心功能<sup>[121]</sup>。此外,心脏淋巴管生成在心血管疾病中同样扮演着重要角色,DCM 患者心肌纤维化区域淋巴毛细血管

稀少而隐蔽，心肌水肿区域毛细淋巴管出现管壁塌陷及断裂<sup>[122]</sup>。在调节淋巴管新生过程中，受体酪氨酸激酶 VEGFR3 介导的信号途径极为关键，影响淋巴管内皮细胞分化、增殖、迁移和存活<sup>[123]</sup>。既往研究显示<sup>[124]</sup>，扩心方能通过上调 VEGFR3 诱导 DCM 小鼠心脏淋巴管生成，从而减轻心肌纤维化。

### 9 结语

DCM 是导致心源性猝死与心力衰竭的重要原因，病死率高，病因复杂多样，机制尚未完全阐明，是目前临床难治性心血管疾病之一。随着新证据、新技术的不断出现，DCM 的病因病机进一步得到补充和完善，DCM 的病理机制见图 1。中医药治疗心血管疾病历史悠久，疗效可观，具有独特的临床优势。目前，基于基因、蛋白、信号通路水平，国内外已开展了大量中医药针对 DCM 的疗效及机制研

究，结果表明中医药干预 DCM 疗效确切，其作用机制涉及 TGF-β1/Smads 通路、MAPK 通路、RhoA/ROCK 通路、Wnt/β-catenin/PPARγ 通路、NF-κB 通路、MCP-1/CCR2 通路、PI3K/Akt 通路、CHOP 通路、IP3R/GRP75/VDAC1 钙调节轴等多条途径，中药活性成分、中药复方均能通过靶向调控信号通路，调节效应因子水平进而干预心肌纤维化、炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、细胞焦亡、细胞自噬、能量代谢、心肌细胞肥大、血管和淋巴管生成等生物学过程，进而发挥保护心肌细胞与改善心功能的作用。此外，可见同一种中药活性成分或中药复方对多种生物学过程中均有干预作用，体现了中医药“多途径、多靶点”的作用优势与特色，为中医药干预 DCM 作用机制的深入研究提供了思路，有助于促进中医药在心血管疾病领域的应用与发展。

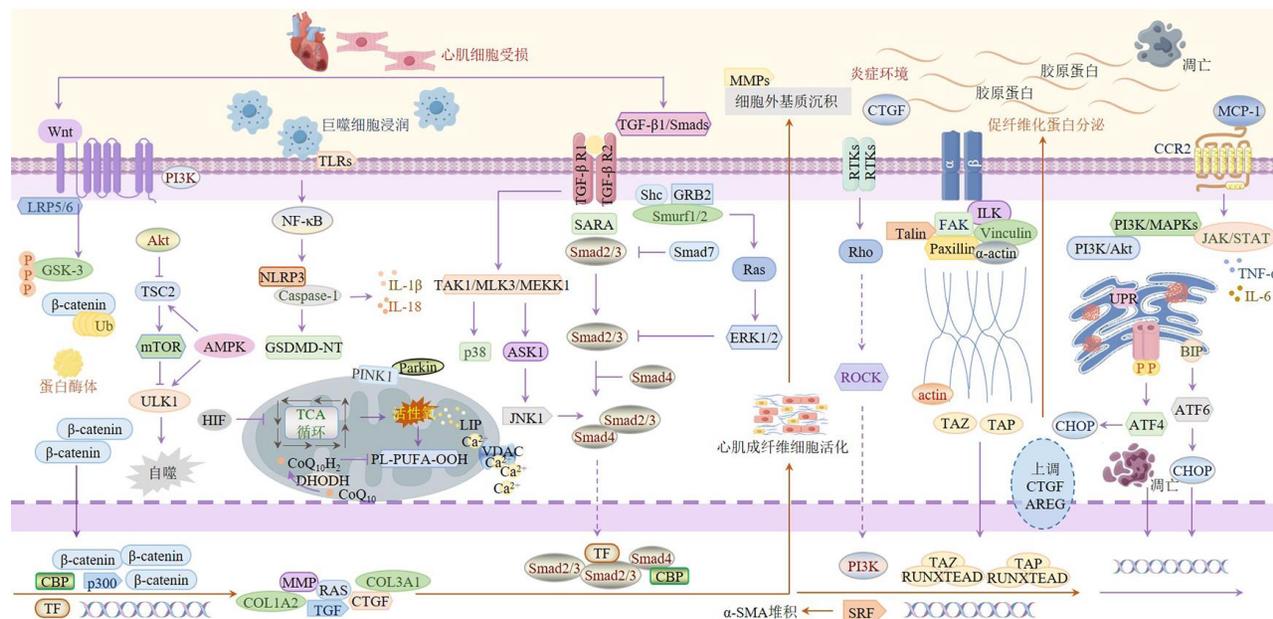


图 1 DCM 病理机制

Fig. 1 Pathological mechanism of DCM

据。现有研究已充分展示了中医药治疗 DCM 的潜力，但也存在部分问题亟待完善：(1) 明确活性成分，加强证据力度。目前的研究以中药复方为主，中药活性成分研究相对缺乏，未来可在中药复方研究的基础上，深入挖掘有效成分的作用机制，由宏观到微观，逐渐深入，以增强研究结果的可信度；(2) 丰富研究范围，加强研究深度。遗传因素、免疫因素等在 DCM 中发挥了重要作用，深入研究中医药对 DCM 遗传、免疫等相关因素的影响，发挥中医药诊疗的独特优势，拓宽与开阔研究视野；(3)

制定辨证标准，加强临床研究。目前尚缺乏针对中医药治疗 DCM 的指南或专家共识，中医药辨治 DCM 标准有待统一；且目前研究仍处于动物和细胞实验阶段，临床试验匮乏。未来可通过中医古籍研究、名老中医辨治 DCM 经验总结与文献分析等，制定 DCM 辨治标准，促进中医药诊疗的规范应用，并开展高质量临床试验，促进科研成果临床转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Weintraub R G, Semsarian C, MacDonald P. Dilated

- cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2017, 390(10092): 400-414.
- [2] Michels V V, Moll P P, Miller F A, *et al.* The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(2): 77-82.
- [3] Grünig E, Tasman J A, Kücherer H, *et al.* Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(1): 186-194.
- [4] Taylor M R, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 27.
- [5] Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, *et al.* Genetic basis of dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 461-472.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 421-434.
- [7] Maron B J, Towbin J A, Thiene G, *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention [J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1807-1816.
- [8] Brownrigg J R, Leo V, Rose J, *et al.* Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study [J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1383-1391.
- [9] Aykac I, Podesser B K, Kiss A. Reverse remodeling in diabetic cardiomyopathy: The role of extracellular matrix [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2022, 70(3): 385-392.
- [10] López B, Ravassa S, Moreno M U, *et al.* Diffuse myocardial fibrosis: Mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 479-498.
- [11] Murtha L A, Schuliga M J, Mabotuwana N S, *et al.* The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 777.
- [12] 尚雨, 赵明君, 李舒钰, 等. 中医药治疗扩张型心肌病述评 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(7): 1205-1207.
- [13] 柳强, 薛雪. 张晓星论治扩张型心肌病经验 [J]. 中医杂志, 2019, 60(3): 199-201.
- [14] 钱真真, 张菀桐, 杨巧宁, 等. 基于验案探讨翁维良辨治扩张型心肌病心力衰竭经验 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(1): 224-229.
- [15] 边汝涛, 王振涛. 中医药治疗扩张型心肌病的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1826-1828.
- [16] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- $\beta$ : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [17] Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis N G. TGF- $\beta$  signaling in fibrosis [J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5): 196-202.
- [18] Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- $\beta$  family signalling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [19] Zhang Y E. Non-smad signaling pathways of the TGF- $\beta$  family [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2): a022129.
- [20] Shi Y G, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
- [21] Hill C S. Transcriptional control by the Smads [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(10): a022079.
- [22] Yan X H, Liao H W, Cheng M Z, *et al.* Smad7 protein interacts with receptor-regulated smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad signaling [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 382-392.
- [23] 谭雨晴, 武庆娟, 田盼盼, 等. 黄芪中药制剂治疗扩张型心肌病临床疗效的系统评价 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 934-939.
- [24] 罗开沛, 江英杰, 徐梦涵, 等. 黄芪甲苷新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6118-6127.
- [25] 陈萍, 谢焯卿, 申铿, 等. 黄芪甲苷下调生长转化因子- $\beta$ 1 表达改善扩张型心肌病的心肌纤维化 [A]// 中华医学会第 11 次心血管病学术会议论文摘要集 [C]. 大连: 中华医学会心血管病学分会, 2009: 2.
- [26] 孙蓉蓉. 黄芪保心汤及有效成分丹酚酸 B 对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化和 TGF- $\beta$ /Smad 通路的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [27] Pan J H, Cao Z H, Fang C Q, *et al.* Huangqi Shengmai Yin ameliorates myocardial fibrosis by activating Sirtuin3 and inhibiting TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722530.
- [28] 吴琼, 彭珑萍, 董艺丹, 等. 护心方治疗气阴两虚兼血瘀证扩张型心肌病患者的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(11): 1940-1943.
- [29] 吴琼, 董艺丹, 王佑华, 等. 护心方通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad2 通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 243-251.
- [30] 许玉倩. 王振涛教授从“大气下陷”辨治扩张型心肌病经验 [J]. 西部中医药, 2023, 36(7): 60-64.
- [31] 聂恒, 黄斌, 苏帆. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路探讨抗纤益心方对心肌纤维化时相性对扩张型心肌病模型大鼠的影响 [J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2162-2170.
- [32] Cargnello M, Roux P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [33] Hu J, Wang X, Wei S M, *et al.* Activin A stimulates the proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts via the ERK1/2 and p38-MAPK pathways [J]. *Eur J*

- Pharmacol*, 2016, 789: 319-327.
- [34] 申锴, 陈瑞珍, 杨英珍, 等. 黄芪甲甙改善扩张型心肌病小鼠左室重构与磷酸化 p-38 MAPK 相关性的实验研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(1): 64-67.
- [35] Hartmann S, Ridley A J, Lutz S. The function of rho-associated kinases ROCK1 and ROCK2 in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 276.
- [36] Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 261(1): 44-51.
- [37] Cai A P, Li L W, Zhou Y L. Pathophysiological effects of RhoA and Rho-associated kinase on cardiovascular system [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 3-10.
- [38] 杨凤鸣, 边汝涛, 王冰, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 89-93.
- [39] 杨凤鸣, 边汝涛, 王振涛. 抗纤益心方通过调节 RhoA/ROCK2 信号通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化 [J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1254-1260.
- [40] Ji D N, Jin S D, Jiang Y, *et al.* CircNSD1 promotes cardiac fibrosis through targeting the miR-429-3p/SULF1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(10): 2092-2106.
- [41] Mohamad H E, Askar M E, Shaheen M A, *et al.* Sacubitril/valsartan alleviates sunitinib-induced cardiac fibrosis and oxidative stress via improving TXNIP/TRX system and downregulation of NF- $\kappa$ B/Wnt/ $\beta$ -catenin/SOX9 signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111963.
- [42] Ma Z G, Yuan Y P, Zhang X, *et al.* Piperine attenuates pathological cardiac fibrosis via PPAR- $\gamma$ /Akt pathways [J]. *EBioMedicine*, 2017, 18: 179-187.
- [43] Lu D S, Carson D A. Repression of beta-catenin signaling by PPAR gamma ligands [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(1/2/3): 198-202.
- [44] 刘舜禹, 李巧稚, 芮浩淼, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病模型大鼠心肌纤维化相关因子及心肌组织  $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$  信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2021, 62(3): 259-265.
- [45] Jones W K, Brown M, Wilhide M, *et al.* NF-kappaB in cardiovascular disease: Diverse and specific effects of a "general" transcription factor? [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2005, 5(2): 183-202.
- [46] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle [J]. *Cell*, 2002, 109(Suppl): S81-S96.
- [47] 沈丽娟, 陆曙, 周永华, 等. 高迁移率族蛋白 1 及其炎症信号通路在大鼠扩张型心肌病中的表达及意义 [J]. 重庆医学, 2017, 46(11): 1457-1462.
- [48] Fan Y H, Zhao L Y, Zheng Q S, *et al.* Arginine vasopressin increases iNOS-NO system activity in cardiac fibroblasts through NF-kappaB activation and its relation with myocardial fibrosis [J]. *Life Sci*, 2007, 81(4): 327-335.
- [49] 沈丽娟, 周春刚, 邢清敏, 等. Toll 样受体 4-NF- $\kappa$ B 炎症信号通路在大鼠扩张型心肌病中的作用 [J]. 江苏医药, 2017, 43(21): 1513-1518.
- [50] 邢清敏, 陆曙, 周永华, 等. 生脉散对 DCM 大鼠的干预作用及对 TLR-4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 128-134.
- [51] 陆曙. 陆曙效方治验: 参芪养心汤 [J]. 江苏中医药, 2022, 54(1): 14-15.
- [52] Chang C, Hu L Y, Sun S S, *et al.* Regulatory role of the TLR4/JNK signaling pathway in sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 334.
- [53] 赵欣, 张昕. 扩张型心肌病患者合并恶病质后 TLR4/JNK MAPK 信号转导通路的变化 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(6): 614-618.
- [54] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [55] 李莉, 李翠文, 张晓君, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对扩张型心肌病患者合并恶病质后 TLR4/JNK MAPK 通路介导的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 的抑制作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2312-2315.
- [56] Zhang H X, Yang K, Chen F, *et al.* Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: Pathogenesis and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975367.
- [57] Georgakakis M K, Bernhagen J, Heitman L H, *et al.* Targeting the CCL2-CCR2 axis for atheroprotection [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(19): 1799-1808.
- [58] Bajpai G, Bredemeyer A, Li W J, *et al.* Tissue resident CCR2- and CCR2+ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 263-278.
- [59] Zhang W F, Chen Z W, Qiao S H, *et al.* The effects of extracellular vesicles derived from Krüppel-like factor 2 overexpressing endothelial cells on the regulation of cardiac inflammation in the dilated cardiomyopathy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 76.
- [60] 曾垂义, 张淑娟, 曹程浩, 等. 抗纤益心方调节 MCP-1/CCR2 信号通路对扩张型心肌病大鼠心功能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(3): 251-256.
- [61] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: The path to discovery and understanding [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(3): 195-203.
- [62] Hers I, Vincent E E, Tavaré J M. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [63] Abeyrathna P, Su Y C. The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 38-48.
- [64] Zhou J B, Ahmad F, Parikh S, *et al.* Loss of adult cardiac myocyte GSK-3 leads to mitotic catastrophe resulting in

- fatal dilated cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1208-1222.
- [65] Dong W, Guan F F, Zhang X, *et al.* Dhcr24 activates the PI3K/Akt/HKII pathway and protects against dilated cardiomyopathy in mice [J]. *Animal Model Exp Med*, 2018, 1(1): 40-52.
- [66] 柴松波, 王振涛, 张淑娟, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡及 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(6): 57-64.
- [67] 陈伟佳, 白焯升, 祁玉莹, 等. 参丹方通过 PI3K/Akt 信号通路改善扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3116-3120.
- [68] 孙涛, 郭志华, 曾英. 益心泰丸对阿霉素致心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及作用机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(21): 2592-2596.
- [69] Peters R T, Liao S M, Maniatis T. IKKepsilon is part of a novel PMA-inducible I kappa B kinase complex [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(3): 513-522.
- [70] Liu Y F, Xu Y Y, Yao Y W, *et al.* I-κB kinase-ε deficiency improves doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy by inhibiting the NF-κB pathway [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 934899.
- [71] 王鸣瑞, 韩明向. 不同活血化瘀方对扩张型心肌病小鼠心肌细胞的作用及对 NF-κB 通路的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2015, 50(6): 800-804.
- [72] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(4): 381-389.
- [73] Parmar V M, Schröder M. Sensing endoplasmic reticulum stress [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 738: 153-168.
- [74] Kaufman R J. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10): 1389-1398.
- [75] Read A, Schröder M. The unfolded protein response: An overview [J]. *Biology*, 2021, 10(5): 384.
- [76] Qiu Z B, Chen W, Liu Y F, *et al.* LncRNA AC061961.2 overexpression inhibited endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in dilated cardiomyopathy rats and cardiomyocytes via activating Wnt/β-catenin pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(5): 494-503.
- [77] 柴松波, 王振涛, 张淑娟, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠内质网应激 CHOP 通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 128-134.
- [78] 卢磊. 黄芪保心汤改善扩张型心肌病大鼠心室重构及抑制内质网应激凋亡的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [79] Ogier J M, Nayagam B A, Lockhart P J. ASK1 inhibition: A therapeutic strategy with multi-system benefits [J]. *J Mol Med*, 2020, 98(3): 335-348.
- [80] 吴琼. 扩心方改善气阴两虚兼血瘀型扩张型心肌病心室重构的临床观察及机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [81] 毛惠, 陈薇, 陈临溪, 等. 线粒体内质网结构偶联的蛋白组成和功能 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 776-781.
- [82] D'Eletto M, Rossin F, Occhigrossi L, *et al.* Transglutaminase type 2 regulates ER-mitochondria contact sites by interacting with GRP75 [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(13): 3573-3581.e4.
- [83] Monzel A S, Enríquez J A, Picard M. Multifaceted mitochondria: Moving mitochondrial science beyond function and dysfunction [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4): 546-562.
- [84] 黑炫鼎. 基于 IP3R-GRP75-VDAC1 钙调节轴探讨抗纤益心方干预扩张型心肌病小鼠心室重构的作用机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [85] 任雪萍. 基于线粒体通透性转换孔探讨抗纤益心方抑制扩张型心肌病小鼠心肌细胞凋亡的机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2021.
- [86] Mitry M A, Edwards J G. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2016, 10: 17-24.
- [87] Chen Y, Huang T Y, Shi W, *et al.* Potential targets for intervention against doxorubicin-induced cardiotoxicity based on genetic studies: A systematic review of the literature [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 88-98.
- [88] Yu X, Yang Y, Chen T Z, *et al.* Cell death regulation in myocardial toxicity induced by antineoplastic drugs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1075917.
- [89] Wu J M, Dong E D, Zhang Y Y, *et al.* The role of the inflammasome in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 709703.
- [90] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-1021.
- [91] Joshi S, Kundu S, Priya V V, *et al.* Anti-inflammatory activity of carvacrol protects the heart from lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by inhibiting pyroptosis via NLRP3/Caspase1/Gasdermin D signaling axis [J]. *Life Sci*, 2023, 324: 121743.
- [92] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 210-215.
- [93] Aglietti R A, Estevez A, Gupta A, *et al.* GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(28): 7858-7863.
- [94] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 42-43.
- [95] 施佳君, 杨钦钦, 富丹婷, 等. 冠心宁片抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路改善阿霉素诱导的扩张型心肌病大鼠心肌细胞焦亡 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(3): 337-346.
- [96] Chen Y, Xu M, Liu X M, *et al.* Mechanistic study of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction amelioration of

- doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and inhibiting cellular pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116653.
- [97] 张文静, 徐浩群, 李冲, 等. 白藜芦醇对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(22): 7564-7576.
- [98] 赵雅欣, 范奕好, 程阳, 等. 白藜芦醇通过调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的心肌纤维化 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(21): 3612-3616.
- [99] 卢磊, 张培影, 陈永刚, 等. 黄芪保心汤对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心室重构的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(2): 160-166.
- [100] Wullschleger S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [101] Hardie D G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 774-785.
- [102] Inoki K, Zhu T Q, Guan K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 577-590.
- [103] Alers S, Löffler A S, Wesselborg S, et al. Role of AMPK-mTOR-ULK1/2 in the regulation of autophagy: Cross talk, shortcuts, and feedbacks [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1): 2-11.
- [104] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141.
- [105] 隋吉峰, 原艺, 李铮, 等. 真武汤通过 AMPK/mTOR 通路改善转基因扩张型心肌病小鼠心功能的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 41-47.
- [106] 常红波, 王振涛, 刘舜禹, 等. 抗纤益心方通过 AMPK/mTOR 通路改善扩张型心肌病大鼠心功能的作用机制 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 54-59.
- [107] Zhang A L, Liu Y Y, Pan J N, et al. Delivery of mitochondria confers cardioprotection through mitochondria replenishment and metabolic compliance [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(5): 1468-1479.
- [108] Da Dalt L, Cabodevilla A G, Goldberg I J, et al. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10): 1905-1914.
- [109] 李巧稚, 郭宗耀, 王振涛, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 技术探讨抗纤益心方干预扩张型心肌病的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2916-2923.
- [110] 常红波, 王振涛, 黑炫鼎, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌能量代谢和解偶联蛋白 2 的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3): 166-170.
- [111] 王冰, 刘舜禹, 王振涛, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病模型小鼠心肌组织线粒体质量控制的影响 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(7): 664-670.
- [112] Sanna B, Brandt E B, Kaiser R A, et al. Modulatory calcineurin-interacting proteins 1 and 2 function as calcineurin facilitators *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(19): 7327-7332.
- [113] Tang M X, Li J, Huang W, et al. Proteasome functional insufficiency activates the calcineurin-NFAT pathway in cardiomyocytes and promotes maladaptive remodelling of stressed mouse hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3): 424-433.
- [114] Chu J X, Li G M, Gao X J, et al. Buckwheat rutin inhibits AngII-induced cardiomyocyte hypertrophy via blockade of CaN-dependent signal pathway [J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(4): 1347-1355.
- [115] 曾垂义, 王振涛, 边汝涛. 抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌细胞 CaN/NFAT3 信号转导通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1331-1335.
- [116] 李雅, 魏佳明, 李玉莹, 等. 益心泰有效组分对扩张型心肌病心力衰竭兔心肌组织 CaN、SERCA2a mRNA 及蛋白表达水平的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(32): 4086-4093.
- [117] 李峥, 李文杰, 于凯洋. 真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心肌 Acta1、Col3a1 基因及蛋白表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(3): 642-646.
- [118] 李峥, 李文杰, 于凯洋. 真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心肌 Atp2a2、Col1a1 基因及蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9): 3871-3874.
- [119] Roura S, Planas F, Prat-Vidal C, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy exhibits defective vascularization and vessel formation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(10): 995-1002.
- [120] Ylä-Herttua S, Bridges C, Katz M G, et al. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: Dream or vision? [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1365-1371.
- [121] 董艺丹, 徐迎佳, 吴琼, 等. 扩心方对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心脏血管新生作用的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2321-2325.
- [122] Marchetti C, Poggi P, Calligaro A, et al. Lymphatic system in human dilated cardiomyopathy [J]. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1988, 20(4): 701-708.
- [123] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rev Roum De Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [124] 董艺丹, 马梦娇, 彭珑萍, 等. 阿霉素诱导扩张型心肌病模型小鼠心脏淋巴管生成障碍及扩心方干预作用的研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(10): 3293-3303.

[责任编辑 赵慧亮]