

## 中药治疗糖尿病心肌纤维化研究进展

李春晓<sup>1</sup>, 丁凤伟<sup>2</sup>, 王璐璐<sup>1</sup>, 王晓<sup>3</sup>, 张波<sup>1\*</sup>, 李新朋<sup>1\*</sup>

1. 临沂大学医学院, 山东 临沂 276000

2. 济南护理职业学院, 山东 济南 250000

3. 齐鲁工业大学(山东省科学院), 山东省分析测试中心, 山东省大型精密分析仪器应用技术重点实验室, 山东 济南 250014

**摘要:** 糖尿病心肌病(diabetes cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者的常见并发症之一, 根据病情严重程度可表现为心肌病变、心室结构异常、心脏功能不全, 乃至心力衰竭等, 严重威胁患者生命安全。其中糖尿病心肌纤维化(diabetic myocardial fibrosis, DMF)是DCM由中度向重度转变的重要标志, 因此防治DMF, 对避免DCM引起的患者死亡具有重要意义。现代中医将DCM归类于“消渴”兼具“胸痹”“胸痛”“心痛”“心悸”等证, 并尝试从中医药角度防治DMF。通过对近20年中草药防治DMF的相关研究进行归纳总结, 为DMF的研究与治疗提供参考。

**关键词:** 糖尿病心肌病; 糖尿病心肌纤维化; 消渴; 中药复方; 中成药

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)16-6030-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.030

## Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of diabetic myocardial fibrosis

LI Chunxiao<sup>1</sup>, DING Fengwei<sup>2</sup>, WANG Lulu<sup>1</sup>, WANG Xiao<sup>3</sup>, ZHANG Bo<sup>1</sup>, LI Xinpeng<sup>1</sup>

1. School of Medicine, Linyi University, Linyi 276000, China

2. Jinan Vocational College of Nursing, Jinan 250000, China

3. Key Laboratory for Applied Technology of Sophisticated Analytical Instruments of Shandong Province, Shandong Analysis and Test Center, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250014, China

**Abstract:** Diabetes cardiomyopathy (DCM) is a main cardiovascular complication of diabetes. It can develop into cardiomyopathy, abnormal ventricular structure, cardiac insufficiency and even heart failure. Diabetic myocardial fibrosis (DMF) is the main factor causing ventricular wall stiffness and heart failure in DCM. Thus, blocking DCM progression to DMF is crucial. Consumptive thirst was the understanding of diabetes in traditional Chinese medicine, while, consumptive thirst accompanied by thoracic obstruction, cardiodynia, or palpitation is similar to DMF. In this paper, we summarized the research progress in recent 20 years, in order to provide reference for research and treatment of DMF.

**Key words:** diabetes cardiomyopathy; diabetic myocardial fibrosis; consumptive thirst; traditional Chinese medicine compound prescription; Chinese patent medicine

糖尿病心肌病(diabetes cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者的常见并发症之一, 是一个独立的不同于其他已知心脏疾病的原发病。DCM早期主要表现为心肌肥大、舒张功能不全, 中期会出现心室壁变厚、心肌细胞凋亡及心肌纤维化, 后期出现收

缩功能不全、心律失常等症状, 严重者可致心力衰竭而引发猝死<sup>[1]</sup>。糖尿病心肌纤维化(diabetic myocardial fibrosis, DMF)是DCM由中度向重度转变的重要标志, 其主要成因包括心肌正常组织结构中的胶原纤维过量沉积, 胶原浓度和胶原容积分

收稿日期: 2025-03-16

基金项目: 山东省重大科技创新工程项目(2021CXGC010508)

作者简介: 李春晓, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制与品质评价。E-mail: 1972251595@qq.com

\*通信作者: 张波, 男, 副教授, 博士, 从事中药质量控制与品质评价研究。E-mail: zhangboyxy@lyu.edu.cn

李新朋, 男, 副教授, 博士, 从事中药药理学研究。E-mail: lixinpeng@lyu.edu.cn

数显著增加、各型胶原比例失调等<sup>[2]</sup>，一旦 DMF 形成，则心肌僵硬增加、心室收缩与舒张功能减退，进而导致心律不齐或心力衰竭，加剧死亡风险。因此，有效防治 DMF 对缓解 DCM 病情，延长 DCM 治疗契机，提升患者生存质量等均具有重要意义。

DCM 及 DMF 目前尚无特效药，潜在的治疗化学药包括腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR）激动剂、蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC）抑制剂、核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2）激动剂等，但临床可用药物品种有限<sup>[3]</sup>。关于 DCM，中医并无直接对应的病症，但“消渴症”为古时中医对糖尿病的认知，与其较为相似，如张仲景云：“厥阴之为病，消渴，气上撞心，心中疼热”；又如巢元方云：“消渴重，心中痛”；可见 DCM 与古代“消渴兼心痛”或“消渴兼胸痹”等症略似<sup>[4]</sup>。中医具有“整体治疗、辨证施治”的特点，中药及其方剂为 DMF 的防治提供了丰富的药物选择，目前较多临床观察及动物或细胞实验证实了中药复方、中成药、中药组分及中药活性成分等具有一定的抗 DMF 效果<sup>[5-7]</sup>。本文通过对近 20 年的中英文相关文献进行综述，为 DMF 的治疗提供中医药方案。

## 1 中药复方及中成药治疗 DMF 作用

中药复方又称中药方剂，是按照“君臣佐使”的配伍理论进行的多种药物的有机组合。复方之妙在于可针对主证及兼证，一方处之，符合“整体治疗”理念。目前，生脉饮/生脉散、炙甘草汤、黄芪桂枝五物汤、加味桃核承气汤、抵当陷胸汤、万金文武汤、抗纤益心方、通络玉液汤、解毒通络方、滋脾通脉饮及糖肾方等复方均表现出抗 DMF 效果。

中成药是以中药材为原料，在中医药理论指导下，为了预防和治疗疾病，按规定的处方和制剂工艺将其加工成一定剂型的中药制品，具有服用方便、标准化程度高等优势。目前，用于治疗 DMF 的中成药以胶囊剂为主，包括丹蛭降糖胶囊、蛭龙活血通瘀胶囊、通心络胶囊、心衰康胶囊、参松养心胶囊等，其次为丸剂（如芪参益气滴丸、麝香保心丸）、颗粒剂及注射液（如瓜蒌皮注射液）。

中药复方及中成药是目前中药防治 DMF 的主要应用形式，但由于 DMF 所处的病情严重程度不一及患者的个体化差异，在临床实际应用中应结合

具体证候，辨证施治。为便于理解和应用中药复方及中成药，将其对应的中医证候及主要作用机制进行分类。DMF 对应中医证候大抵可分为气阴两虚型、气阴两虚夹瘀型、气虚血滞型、气滞血瘀型和痰瘀互结型 5 大类，其中以气阴两虚夹瘀型和气虚血滞型 2 类研究最为广泛。探其究竟，DMF 因“消渴症”起，消渴日久则伤阴耗气，故以补气养阴为根本，而 DMF 在消渴之上又伴心痛、胸痹等症，其痛可为气滞、血瘀或痰瘀所累，故又需辅以行气、活血或通经活络，所谓“通则不痛”。

### 1.1 气阴两虚型

中医认为心主血脉，消渴日久导致脏器阴虚燥热，耗气伤阴，累及心脏后形成 DMF。气阴两虚是指气虚与阴虚同时存在，是 DMF 的典型证候之一。炙甘草汤主含生地黄、炙甘草、人参、阿胶等药材，以益气养阴为主，主治心悸动，研究发现炙甘草汤可能通过 miR-181a-5p 靶向鞘氨醇激酶 2 调控改善 DMF<sup>[8]</sup>。转化生长因子-β（transforming growth factor-β, TGF-β）是最经典的纤维化介质<sup>[9]</sup>，可促进细胞增殖、分化、胶原蛋白合成及细胞外基质生成，进而导致心肌纤维化的发生，加速心室重构。金玉等<sup>[10]</sup>基于 AMPK/TGF-β1 信号通路探讨了万金文武汤对链脲佐菌素诱导的 DCM 大鼠心肌纤维化的作用，心肌组织切片结果显示万金文武汤可改善 DCM 导致的大鼠心肌变性及其间质和血管周围纤维化损伤，同时万金文武汤还可降低血清中炎症因子水平，并能显著升高 p-AMPK 蛋白表达水平，降低 TGF-β1、I 型胶原蛋白（collagen I, ColI）、ColIII 等蛋白表达水平，说明万金文武汤可通过调节 AMPK/TGF-β1 信号通路发挥抗 DMF 作用。糖肾方是用于糖尿病肾病的方剂之一，但研究发现糖肾方对缓解 DMF 也有疗效，该方可显著下调 ColII、ColIII 和 α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin, α-SMA）等心肌纤维化标志物水平，降低 TGF-β1 引起的初代小鼠心肌纤维原细胞损伤；糖肾方不但可下调 TGF-β/Smads 相关基因、上调 Smad7 相关基因的表达，同时还可下调 Wnt1、active-β-catenin、纤维连接蛋白（fibronectin, FN）、基质金属蛋白酶 7（matrix metalloproteinase 7, MMP7）的表达，提示糖肾方可通过抑制 TGF-β/Smad2/3 和 Wnt/β-catenin 2 条通路以减弱 DMF<sup>[11]</sup>。

### 1.2 气阴两虚夹瘀型

气阴两虚日久致身心受损，心脏因虚致淤，淤

血痹阻心脉,即形成气阴两虚夹瘀证。中医辨证认为 DCM 以气阴两虚夹瘀证为主,而生脉饮治以益气生津、养阴复脉之功见长,石佳娜等<sup>[12]</sup>研究发现生脉饮可改善糖尿病大鼠脂质代谢,减少心肌脂质堆积,抑制心肌纤维化,减缓 DCM 进程,提示生脉饮抗 DMF 与调节脂代谢有关。Zhao 等<sup>[13]</sup>通过 ig 生脉散于糖尿病模型小鼠 24 周后,发现糖尿病模型小鼠的心脏功能障碍、肥大和纤维化现象显著改善,检测发现治疗组小鼠促纤维化蛋白显著降低,提示生脉散可通过 TGF- $\beta$  通路抑制糖尿病小鼠心肌肥大和心肌纤维化。沈亚云等<sup>[14]</sup>在生脉散的基础上将其与丹参饮合方加减,旨在益气养阴的基础上增加部分活血功效,通过对 112 例气阴两虚夹瘀型 DCM 患者的分组观察,发现观察组总有效率显著高于对照组;合方治疗后患者血糖、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、超敏 C-反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2、血小板  $\alpha$ -膜颗粒蛋白、透明质酸、层黏连蛋白、III 型前胶原 N 端肽水平均显著降低,表明该方可降低炎症因子水平和血小板活性,从而阻止 DMF 进程。

Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRs) 被认为是哺乳动物将细胞外抗原识别信息传递至细胞内并引发炎症反应的关键跨膜蛋白,是介导免疫和炎症反应的主体,其中 TLR4 在识别脂多糖及介导炎症反应信号转导中起重要作用,解毒通络方可显著降低 DCM 大鼠心肌组织 ColI 和 TLR4 表达水平,抑制 DMF 进程<sup>[15]</sup>。滋脾通脉饮亦可通过减轻体内炎症反应发挥抗 DMF 作用<sup>[16]</sup>。此外,通络玉液汤<sup>[17]</sup>也可通过降低 TGF- $\beta$ 1 的表达来抑制 DMF。葶路益心颗粒源自葶苈大枣泻肺汤,多用于 DCM, Zhang 等<sup>[18]</sup>研究发现葶路益心颗粒可通过下调瞬时受体电位通道 6 (transient receptor potential channel 6, TRPC6),从而抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的表达,进而抑制心成纤维细胞的增殖、迁移和分化,最终实现对 DMF 的改善。同样,参松养心胶囊也可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路显著减少 DCM 大鼠心肌间质胶原沉积,减轻 DMF 程度<sup>[19]</sup>。

### 1.3 气虚血滞型

肝以血为体、以气为用,DMF 形成过程中肝脏疏泄失常,以致气机郁滞,气血运行不畅而致血滞。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》,常用于气虚血滞诸证,现代研究表明该方对心血管疾病具有较好的

治疗效果<sup>[20]</sup>,韦玉娜等<sup>[21]</sup>将该方与生脉饮合方治疗 DCM,结果发现观察组总有效率为 83.33%,显著高于对照组的 72.92%;合方治疗组患者 TGF- $\beta$ 1、MMP2、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、N-末端 B 型利钠肽原、可溶性 ST2 和半乳糖凝集素-3 等均显著下降,提示黄芪桂枝五物汤合生脉饮加减内服可抑制 DCM 患者心肌纤维化、减轻心肌炎症反应,抑制心肌重塑,从而保护心脏结构与功能。

丹蛭降糖胶囊、蛭龙活血通瘀胶囊及通心络胶囊均含水蛭,而水蛭以祛瘀通经为主,此外丹蛭降糖胶囊中主含牡丹皮、生地黄、太子参、菟丝子,活血的同时兼具养阴;蛭龙活血通瘀胶囊主含黄芪、大血藤,活血的同时侧重补气;通心络胶囊以人参为君药以补心气,但同时使用土鳖虫、全蝎、蜈蚣、蝉蜕等动物类药材,重其通经透络之功。研究发现丹蛭降糖胶囊可通过增强心肌组织抗氧化能力、抑制心肌局部肾素-血管紧张素系统激活、抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路活化、调控 MMP2/组织基质金属蛋白酶抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2) 蛋白表达水平<sup>[22]</sup>;抑制晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs)/糖基化终末产物受体分子表达<sup>[23]</sup>;上调 Nrf2/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路,减轻氧化应激损伤,调节糖脂代谢<sup>[24]</sup>等机制发挥抗 DMF 效果。蛭龙活血通瘀胶囊可使 DCM 小鼠心肌肥大、排列紊乱的情况得到明显改善,减少 DCM 小鼠心肌胶原沉积,其作用机制可能与调节 DCM 小鼠血脂代谢有关<sup>[25]</sup>。通心络胶囊则通过调控 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路和降低心肌 MMP9、TIMP-1 的表达等抑制 DMF<sup>[26-27]</sup>。心衰康胶囊可改善糖尿病大鼠心肌纤维化水平,抑制 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达,延缓 DMF 进程,改善心脏功能<sup>[28]</sup>。芪参益气滴丸以黄芪为君药,以丹参和三七为臣药,以补气活血、祛瘀通经为主要功效,该滴丸可显著降低链脲佐霉素诱导的 DCM 大鼠心肌胶原纤维面积<sup>[29]</sup>。

### 1.4 气滞血瘀型

气滞血瘀是由于气虚日久导致的气机郁滞,进而引起血行瘀阻。加味桃核承气汤在原方桃核承气汤的基础上,重加补气药黄芪,以应对消渴病患者

体内瘀热互结而引起的血瘀气滞,研究发现加味桃核承气汤能阻止 DCM 大鼠心肌胶原异常增生,维持 ColI/ColIII 的值,具有抗 DMF 效果<sup>[30]</sup>。Smads 蛋白是受 TGF- $\beta$  调控的下游蛋白,TGF- $\beta$  通过调控相关细胞外基质合成基因定位转录,参与多种组织或器官纤维化的发生,抗纤益心方可显著下调 TGF- $\beta$ 1、Smad2 和 Smad3 磷酸化水平,即抗纤益心方可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的表达,从而控制 DMF 进一步发展<sup>[31]</sup>。

麝香保心丸为益气通心之方,目前多用于冠心病,现有研究发现该丸剂对链脲佐霉素诱导的 DCM 大鼠心肌肌原纤维起到保护作用,减少间质内胶原堆积,抑制 DMF 发生,且该作用与降低血管紧张素 II 浓度,抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达有关<sup>[32]</sup>。

### 1.5 痰瘀互结型

痰瘀互结是指痰浊与瘀血相互搏结而出现的一类证候。李飞翔等<sup>[33]</sup>提出了“痰瘀同治”的思路,并以抵当陷胸汤为例通过动物实验验证发现,抵当陷胸汤“痰瘀同治”治疗 DMF 效果显著,且优于单纯的化痰用药和化痰用药组,“痰瘀同治”的作用机制与下调还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2/氧化酶亚基 p47phox/赖氨酰氧化酶信号通路有关。

此外,瓜蒌皮注射液可减少 DCM 小鼠左室肥大细胞浸润数目和左室胶原容积分数,通过下调  $\alpha$ -SMA 和 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[34]</sup>发挥抗 DMF 功效。

## 2 中药组分治疗 DMF 作用

广义的中药组分包括中药提取物、有效部分、有效部位等<sup>[35]</sup>,中药组分的活性研究,对进一步明确药效物质基础具有重要意义。研究发现银杏叶提取物<sup>[36]</sup>、铁皮石斛水提取物<sup>[37]</sup>、人参-三七-川芎提取物<sup>[38]</sup>、白芍总皂苷<sup>[39]</sup>、桑叶总黄酮<sup>[40]</sup>、荞麦花叶总黄酮<sup>[41]</sup>及侧柏叶醋酸乙酯提取物<sup>[42]</sup>等中药组分对 DMF 均具有一定的防治效果。

### 2.1 中药提取物

银杏叶提取物含有丰富的黄酮和萜类内酯类成分,黄酮类成分具有广泛的抗氧化作用而萜类内酯常作为血小板激活因子拮抗剂,提示其具有潜在的抗 DMF 效果,刘根林等<sup>[36]</sup>构建了 1 型糖尿病 DCM 大鼠模型,并通过给予银杏叶提取物干预治疗,结果发现银杏叶提取物可显著降低 DCM 大鼠心肌间质胶原纤维含量,降低心肌组织内 TGF- $\beta$ 1、I 型前胶原蛋白和 ColIII 的表达;并进一步通过离体 DCM 乳鼠心肌细胞实验发现银杏叶提取物可显

著降低心肌细胞 TGF- $\beta$ 1、I 型前胶原蛋白和 ColIII 的 mRNA 表达。Zeng 等<sup>[37]</sup>考察了铁皮石斛水提取物对糖尿病小鼠心脏纤维细胞的影响,发现铁皮石斛水提取物可上调 PPAR $\alpha$ 、磷酸化胰岛素受体底物 1、钙黏蛋白的表达,并下调 TGF- $\beta$ 1、磷酸化氨基酸激酶、转录因子 Twist、转录因子 Snail 1 和波形蛋白的表达,即铁皮石斛水提取物可通过抑制间充质细胞转分化以降低 DMF。人参、三七、川芎属于益气活血药,在糖尿病心脑血管疾病的治疗中应用广泛,胡艳红等<sup>[38]</sup>研究了人参-三七-川芎 2:3:4 乙醇提取物对糖尿病小鼠 DMF 的影响,结果发现其醇提取物可通过下调 ColI、ColIII 和 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达,改善 DMF 小鼠心肌细胞排列紊乱程度,减少胶原纤维沉积。

### 2.2 中药有效部分及有效部位

白芍总皂苷是白芍的主要有效部分,包括芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷等主要活性成分,研究发现白芍总皂苷可明显减轻 DMF 大鼠心肌纤维化程度、降低心肌间质胶原容积分数,下调心肌组织中 ColI、ColIII、TGF- $\beta$  和 p-Smad2 蛋白的表达,表现出良好的抗 DMF 效果<sup>[39]</sup>。黄酮类化合物是中药化学成分的重要组成部分,具有丰富的药理活性,桑叶总黄酮是从中药桑叶中提取的黄酮类化合物,主含芸香苷、槲皮素、异槲皮素及槲皮素-3-葡萄糖甙等成分,曾志兰等<sup>[40]</sup>研究发现桑叶总黄酮可显著增高 DMF 小鼠心肌线粒体谷胱甘肽、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、总钙和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 含量;上调 DMF 小鼠心肌 CD31 mRNA 表达水平,下调  $\alpha$ -SMA 和 ColI mRNA 的表达水平;说明桑叶总黄酮可改善 DMF 心肌线粒体损伤,延缓 DMF 进展。同样,荞麦花叶总黄酮也表现出抗 DMF 效果,但其作用机制主要通过下调 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达水平<sup>[41]</sup>。

侧柏叶具有较好的降糖调脂活性,且醋酸乙酯部位的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用及抗氧化活性最高,刘梦晴等<sup>[42]</sup>探索了侧柏叶醋酸乙酯部位对 DCM 小鼠的影响,结果发现侧柏叶醋酸乙酯部位可降低心肌胶原面积比和 ColI/ColIII 的值;减少心肌丙二醛含量,增加 SOD、总抗氧化能力、Nrf2 和 HO-1 水平;上调 CD31 和钙黏素 5 的表达,下调  $\alpha$ -SMA 和成纤维细胞特异性蛋白 1 的表达;说明该有效部位可通过抑制氧化应激,减轻内皮-间充质转化,从而抑制 DCM 小鼠心肌纤维化,改善心功能。

### 3 中药活性成分治疗 DMF 作用

中药化学成分种类丰富,为疾病的治疗和新药研发提供了丰富的物质基础。现有研究发现,中药

中的苷类、黄酮类、酚酸类、多糖类等成分具有较好的抗 DMF 活性(表 1),研究相对较多,此外二萜类(如银杏内酯 B、青蒿琥酯),生物碱类(小檗

表 1 中药活性成分治疗 DMF 研究概况

Table 1 Overview of research on traditional Chinese medicine active ingredients in treatment of DMF

成分类别	活性成分	实验对象	作用机制	文献	
苷类	黄芩苷	糖尿病 SD 大鼠	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路、减少 NF-κB 核转位、抑制炎症性细胞因子释放;上调心肌成纤维细胞 miR-146a 表达,抑制 α-SMA 蛋白	43-44	
	淫羊藿苷	糖尿病 Wistar 大鼠	抑制基因 <i>Jun</i> 和 <i>p65</i> 的表达以改善胶原蛋白代谢	45	
	柚皮苷	糖尿病 SD 大鼠	下调心肌组织 STAT3 通路,减少心肌间质中 ColII 和 FN 合成及沉积	46	
	红景天苷	糖尿病 SD 大鼠	抑制 MAPK 信号通路	47	
	虎杖苷	糖尿病 C57 小鼠	抑制 TGF-β1/Smad3、降低胶原表达	48	
	连翘苷	糖尿病 SD 大鼠	激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路	49	
	马里苷	糖尿病瘦素受体基因缺陷 db/db 小鼠	降低心肌组织 FN1、波形蛋白和 TGF-β1 的表达	50	
	梓醇	糖尿病 Wistar 大鼠	抑制 TGF-β1 表达,减少心肌纤维损伤、细胞核变形及心肌间质的炎性细胞渗出	51	
	黄酮类	天麻素	糖尿病 C57BL/6 小鼠	抑制 KLK8 高表达和 PAR1 激活以阻断心肌成纤维细胞分化、胶原蛋白合成等	52
		葛根素	糖尿病 SD 大鼠	减少 MMP9 蛋白表达	53
木犀草素		糖尿病 SD 大鼠;高糖诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞	激活 AMPK/SIRT3 信号	54	
柚皮素		糖尿病 C57BL/6 小鼠	下调 RhoA/ROCK 信号通路	55	
异鼠李素		糖尿病 Wistar 大鼠	抑制心肌 TGF-β/Smad 信号通路	56	
金雀异黄素		糖尿病 SD 大鼠	抑制 TGF-β1/Smad3 信号通路	57	
酚酸类	大豆异黄酮	糖尿病 SD 大鼠	激活 Nrf2/HO-1 信号通路及抗氧化酶系统活性	58	
	姜黄素	糖尿病 SD 大鼠	抑制 TGF-β/Smad 信号通路;抑制 Janus 激酶/STAT 信号通路	59-60	
	白皮杉醇	H9c2 细胞	抑制 TGF-β1 表达;降低心肌氧化应激和炎症反应	61	
	丹酚酸 B	糖尿病 SD 大鼠;糖尿病 C57BL/6 小鼠	抑制 RhoA/ROCK1 信号通路;抑制 TRPC6、TGF-β/Smad3 信号通路	62-63	
	丹皮酚	糖尿病 SD 大鼠	降低心肌氧化应激	64	
	和厚朴酚	SD 大鼠心肌成纤维细胞;糖尿病 C57BL/6 小鼠	下调糖原合成酶激酶-3β 和 β-catenin	65	
多糖类	熊果酸	糖尿病 C57BL/6 小鼠	抑制 TGF-β1 表达和抗氧化	66	
	红芪多糖	糖尿病 db/db 小鼠	PPARγ/NF-κB 控制氧化应激和炎症反应;上调 Bcl-2 和 Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白表达	67-68	
	黄芪多糖	老年糖尿病 C57BL/6 小鼠	下调心肌 p38 MAPK 和 NF-κB/p65 的磷酸化水平	69	
	黄精多糖	糖尿病 SD 大鼠	促进心肌组织中骨形态发生蛋白-7 表达,抑制 TGF-β1/Smads 通路	70	
二萜类	灵芝多糖	糖尿病 SD 大鼠	降低血清 AGEs 含量,增强机体内过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性	71	
	银杏内酯 B	糖尿病 SD 大鼠	下调 TGF-β1/Smads 信号通路	72	
	青蒿琥酯	糖尿病 SD 大鼠	抑制丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶通路激活,修复糖脂代谢紊乱,减轻心肌炎症损伤	73	
生物碱类	小檗碱	糖尿病 SD 大鼠	降低 TGF-β1、CTGF 的含量,减少 ColII 和 ColIII 在心肌间质沉积	74	
	氧化苦参碱	糖尿病 C57BL/6 小鼠	调节 SIRT1 信号	75	
酯类	大蒜素	糖尿病 Wistar 大鼠	阻断 CTGF 和 TGF-β1 表达	76	
蒽醌类	大黄游离蒽醌	糖尿病 SD 大鼠	降低心肌组织 CTGF 的表达,减少心肌间质中 ColII 和 ColIII 合成及沉淀	77	
多肽	蝮蛇蛋白 C 激酶	糖尿病 SD 大鼠	减少 MMP2 和 TIMP-2 表达	78	

STAT3-信号转导子和转录激活子 3; PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt-蛋白激酶 B; eNOS-内皮型一氧化氮; KLK8-激肽释放酶相关肽酶 8; PAR1-蛋白酶激活受体 1; SIRT3-沉默信息调节因子 3; RhoA-大鼠肉瘤蛋白同源家族成员 A; ROCK-Rho 相关激酶; Bcl-2-B 淋巴瘤-2; CTGF-结缔组织生长因子。

STAT3-signal transducer and activator of transcription; PI3K-phosphatidylinositol-3-kinase; Akt-protein kinase B; eNOS-endothelial nitric oxide synthase; KLK8-kallikrein related peptidase 8; PAR1-protease-activated receptor 1; SIRT3-sirtuin 3; RhoA-Ras homolog gene family member A; ROCK-Rho-associated kinase; Bcl-2-B-cell lymphoma-2; CTGF-connective tissue growth factor.

碱、氧化苦参碱), 酯类(大蒜素), 蒽醌类(大黄游离蒽醌)及多肽类(蝮蛇蛋白C激酶)等成分也具有一定的抗 DMF 活性。

由表 1 可知, 目前中药活性成分抗 DMF 的研究多以糖尿病 SD 大鼠和糖尿病 C57BL/6 小鼠为研究对象, 部分实验还采用了 H9c2 细胞开展研究。共同之处在于, 对 TGF-β/Smad 通路的调控仍是目前中药活性成分抗 DMF 的核心机制; 差异之处在于, 不同类别的活性成分其作用机制和有效剂量上略有不同。苷类和黄酮类成分的抗 DMF 作用机制相对丰富, 且具有一定特异性, 如黄芩苷可靶向 miR-146a 以抑制 α-SMA 蛋白<sup>[44]</sup>; 淫羊藿苷抑制 Jun 和 p65 的表达<sup>[45]</sup>; 天麻素抑制 KLK8 和 PAR1<sup>[52]</sup>; 柚皮素下调 RhoA/ROCK 信号通路<sup>[55]</sup>等。酚酸类成分的作用机制则集中在抗氧化、减少氧化应激反应和炎症反应等方面。多糖类成分发挥抗 DMF 活性则多以调控 TGF-β 介导的下游通路(Smad、NF-κB 和 MAPK)为主, 且多糖的剂量使用较其他成分偏高。

#### 4 结语

DCM 在中医中属于“消渴兼心痛”或“消渴兼胸痹”的范畴, DMF 是 DCM 加重的重要节点, 通过概述可知: (1) 丰富的中药材资源及其基于“辨证论治”的组方配伍及利于现代化的中成药为 DMF 的防治提供了大量的物质基础; (2) 目前除生脉散合丹参饮、黄芪桂枝五物汤合生脉饮 2 个复方在临床患者中进行过相关应用观察外, 其余所有研究均是在动物或细胞实验中进行的药效学研究, 此现象一是体现了在无特效药的背景下, 中药复方具有基于中医辨证而施治的独特优势; 二是中药治疗 DMF 还需要更为深入的研究; (3) 心脏成纤维细胞的转分化和 ColII、ColIII 胶原沉积是心肌纤维化的标志性转变节点, 如图 1 所示, 中药治疗 DMF 的核心机制主要通过阻断 TGF-β1/Smad 通路的上下游相关蛋白或基因的表达从而抑制 DMF 发展。

基于中药不同形式(中药复方、中成药、中药组分和中药活性成分)开展的 DMF 防治研究虽然

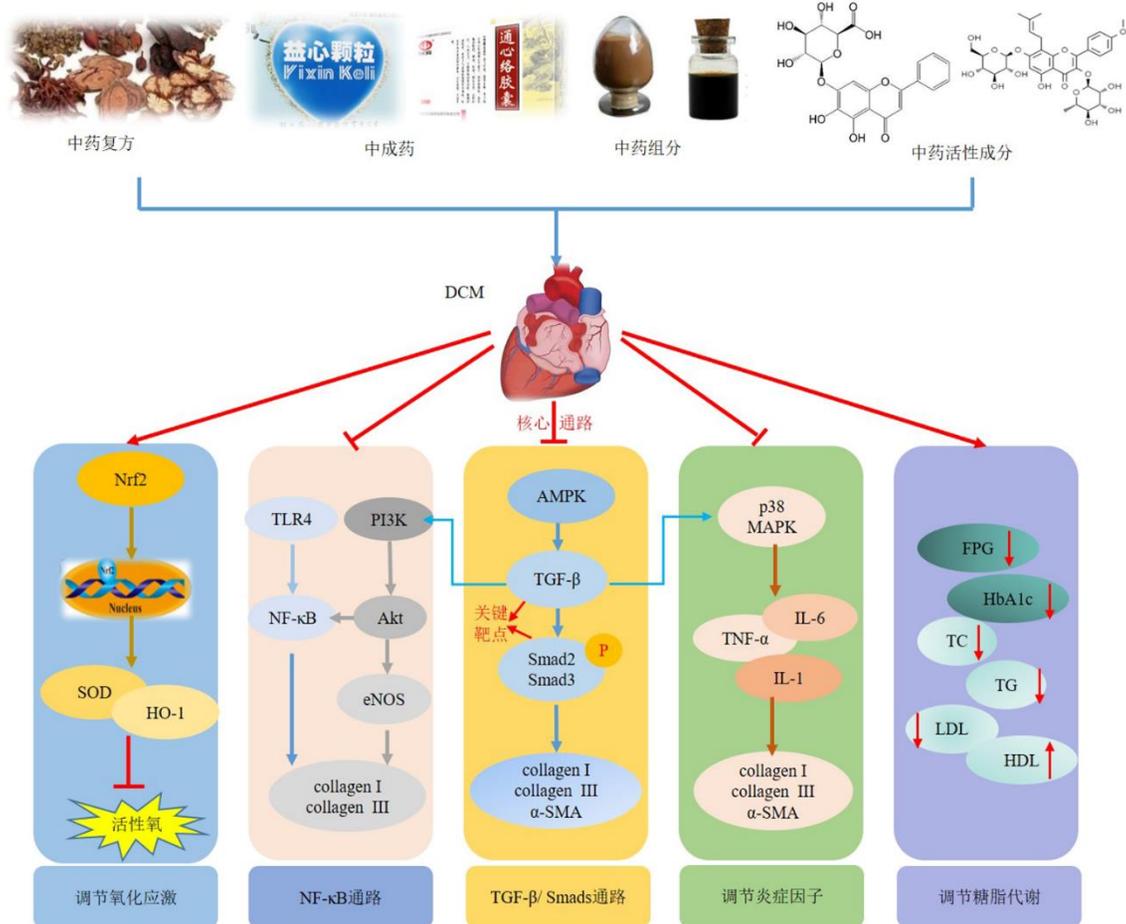


图 1 中药治疗 DMF 主要作用机制

Fig. 1 Main mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of DMF

丰富,但同样存在一定问题,如(1)中药复方和中成药虽可直接用于临床,但多为临床医生辨证施治的选择,而由于DMF存在不同证候,应用的选择仍略显局促,再者没有统一的诊断及用药指南,用药缺乏指导;(2)中药组分和中药活性成分的研究目前仍停留在动物实验和细胞实验阶段,且多关注药效和作用机制的研究,生物利用度、成药性等问题缺乏探讨,也是导致新药开发难以为继的原因;(3)作用机制研究拘泥陈规,TGF- $\beta$ /Smad通路虽为脏器纤维化的经典通路,但业已被广泛验证,新作用机制可能是实现突破的有效途径。因此,建议在后续中药防治DMF的应用和研究过程中可从以下几个方面开展:(1)以中药复方和中成药为主体,加以辨证施治的诊疗特色,逐渐形成和完善专家共识,形成相应指南,服务临床;(2)发挥中西医结合的优势,联合用药,如Wang等<sup>[79]</sup>通过研究证实将二甲双胍与人参定志汤联合使用可有效保护心肌细胞;(3)由目前中药活性成分以药效学研究为主的形势向新药研究与开发的角度集中发力,努力实现新药突破;(4)结合科技前沿探讨DMF防治新机制,如肠道菌群及其代谢产物在心血管疾病中扮演重要角色,改善肠道菌群失衡对DMF防治具有积极意义;线粒体是心肌细胞能量代谢的重要器官,线粒体结构与功能的稳定对DMF防治同样具有重要意义<sup>[79]</sup>等。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 黄娅茜,王宪,孔炜. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2010, 41(1): 31-36.
- [2] 张毅,李妍菲. 糖尿病心肌纤维化研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2020, 34(1): 70-75.
- [3] 张洁婷,郭航远,池菊芳. 糖尿病心肌病心肌纤维化的机制及治疗研究进展 [J]. 浙江医学, 2023, 45(16): 1777-1780.
- [4] 岳星星,谢春毅. 中医药防治糖尿病心肌纤维化机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(5): 124-128.
- [5] 马金玲,冷锦红. 基于NF- $\kappa$ B通路探讨中医药治疗糖尿病心肌病研究进展 [J]. 河南中医, 2024, 44(2): 317-324.
- [6] 尚葛础,王潇永,高燕. 中药防治糖尿病心肌病的药理机制研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(13): 1885-1889.
- [7] 束长城,魏万林. 中医药逆转心肌纤维化的研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(1): 74-78.
- [8] 王天宇,丁君灿,程心怡,等. 炙甘草汤通过 miR-181a-5p 靶向 SPHK2 调控心肌纤维化改善糖尿病心肌病 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(1): 14-20.
- [9] Schmidt C E, Müller H D. WITHDRAWN: Myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy: Mechanisms, implications, and therapeutic perspectives [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024: 102976.
- [10] 金玉,崔昊震. 基于AMPK/TGF- $\beta$ 1信号通路的万金文武汤改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化研究 [J]. 延边大学医学学报, 2023, 46(4): 255-259.
- [11] Hu L, Wang Y Y, Wan Y Z, et al. Tangshen Formula improves diabetes-associated myocardial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ /smads and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways [J]. *Front Med*, 2021, 8: 732042.
- [12] 石佳娜,叶佐武,鲁春芳,等. 生脉饮对糖尿病大鼠心肌病变及脂质代谢的作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(10): 878-881.
- [13] Zhao J, Cao T T, Tian J, et al. Shengmai San ameliorates myocardial dysfunction and fibrosis in diabetic db/db mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 4621235.
- [14] 沈亚云,盛兰兰. 生脉散合丹参饮加减治疗糖尿病性心肌病疗效及对心肌纤维化程度的影响 [J]. 新中医, 2022, 54(5): 62-66.
- [15] 金宝兰,邓悦. 解毒通络浸膏干预对实验性糖尿病大鼠心肌保护作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(13): 12-15.
- [16] 谭军,易晓利,任迪,等. 滋脾通脉饮治疗糖尿病心肌病疗效研究 [J]. 陕西中医, 2022, 43(6): 715-719.
- [17] 李淑贞,杨艳梅,杨晓晖,等. 通络玉液汤对2型糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3227-3230.
- [18] Zhang M, Sun X M, Zhao F S, et al. Tinglu Yixin Granule inhibited fibroblast-myofibroblast transdifferentiation to ameliorate myocardial fibrosis in diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt3): 118980.
- [19] Shen N N, Li X G, Zhou T, et al. Shensong Yangxin Capsule prevents diabetic myocardial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 157: 161-170.
- [20] 田苗艳,徐丹,宋炜,等. 黄芪桂枝五物汤对急性心肌梗死病人心室重塑及血清miR-21、miR-126水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(4): 686-690.
- [21] 韦玉娜,莫雪梅,王强,等. 黄芪桂枝五物汤合生脉饮治疗糖尿病心肌病心脏功能的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 104-109.
- [22] 郑书国,陶善珺,赵梦秋,等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病血糖波动模型大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中药材,

- 2015, 38(10): 2120-2124.
- [23] 汪四海, 方朝晖, 储俊, 等. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路和 AGEs/RAGE 分子研究丹蛭降糖胶囊干预糖尿病大鼠心肌纤维化的作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(1): 1-6.
- [24] 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.
- [25] 杨方, 刘平, 陈皓灵, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊对糖尿病心肌病小鼠心功能的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(3): 61-66.
- [26] 闫文瑞, 张常喜, 张晓晋, 等. 通心络胶囊调控转化生长因子- $\beta$ 1 表达改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化损伤机制研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1683-1687.
- [27] 王小梅, 穆长征, 赵田田, 等. 通心络对糖尿病大鼠心肌纤维化的防治作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2012, 32(5): 559-562.
- [28] 张晓晋, 张常喜, 马力, 等. 心衰康胶囊对糖尿病大鼠心肌纤维化的改善作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(8): 15-19.
- [29] 李良萍, 冯越, 杨家虎. 芪参益气滴丸对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(35): 32-34.
- [30] 李赛美, 储全根, 莫伟, 等. 加味桃核承气汤及不同提取物对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(4): 236-239.
- [31] 张会超, 聂恒, 芮浩淼, 等. 抗纤益心方通过 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化和心功能的研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2018, 37(3): 415-419.
- [32] 刘小燕, 王远征, 韩玉. 麝香保心丸对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 28-31.
- [33] 李飞翔, 储全根, 喻锦, 等. 痰瘀同治调控 NOX2/p47phox/LOX 通路减轻氧化应激改善糖尿病大鼠心肌纤维化 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(10): 1228-1234.
- [34] 厉娜, 黄志刚, 梁春, 等. 瓜蒌提取物治疗链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠心肌纤维化的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(4): 355-357.
- [35] 刘丽梅, 陈曦, 岳广欣, 等. 关于界定“中药组分”概念的若干思考 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2489-2495.
- [36] 刘根林, 袁凤菊, 陆慈漂, 等. 银杏叶提取物对 I 型糖尿病心肌病大鼠心肌 TGF- $\beta$ 1 和 collagen 表达及间质纤维化的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(11): 2017-2023.
- [37] Zeng J, Li D N, Li Z B, *et al.* *Dendrobium officinale* attenuates myocardial fibrosis via inhibiting EMT signaling pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(5): 864-872.
- [38] 胡艳红. 益气活血药延缓糖尿病血管衰老及其并发症心脑老化的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [39] 王振贤, 王立哲. 白芍总苷对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响及机制研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 42-45.
- [40] 曾志兰, 周建寅, 刘康华, 等. 桑叶黄酮调控糖尿病模型小鼠心肌线粒体功能和纤维化进展的机制 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1234-1238.
- [41] 勾向博, 郭静, 白静. 荞麦花叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(4): 694-698.
- [42] 刘梦晴, 肖子怡, 黄依芳, 等. 侧柏叶乙酸乙酯提取物缓解小鼠糖尿病心肌病 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(8): 1417-1425.
- [43] 徐秋玲, 郭冉, 王以宁, 等. 黄芩苷抑制糖尿病大鼠心肌成纤维细胞分化机制研究 [J]. 中国当代医药, 2022, 29(16): 11-14.
- [44] 徐秋玲, 郑学芝, 郭冉, 等. 黄芩苷抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路对糖尿病鼠心肌保护机制研究 [J]. 现代医药卫生, 2021, 37(13): 2192-2195.
- [45] Zhang L P, Wang S D, Li Y Y, *et al.* Cardioprotective effect of icariin against myocardial fibrosis and its molecular mechanism in diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology: Role of ICA in DCM [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153607.
- [46] 张羽飞, 孟娜娜, 李厚忠, 等. 柚皮苷对糖尿病大鼠心肌纤维化及 STAT3 磷酸化水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 48-54.
- [47] 王文聪, 谢春毅. 红景天苷对糖尿病心肌病 MAPK 信号通路作用机制 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1365-1368.
- [48] 陈瑞敏, 陈伟, 李建耿, 等. 虎杖苷对糖尿病小鼠心肌纤维化的保护作用及机制 [J]. 山东医药, 2021, 61(22): 47-50.
- [49] 柯旋, 张远恒, 李东升, 等. 连翘苷激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路对糖尿病大鼠心肌纤维化的抑制作用 [J/OL]. 中国免疫学杂志, (2023-09-27). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20230927.1532.002.html>.
- [50] 田亚婷, 张芳, 张博翔, 等. 马里昔减轻糖尿病小鼠心肌纤维化 [J]. 基础医学与临床, 2024, 44(1): 51-56.
- [51] 许瑞, 毕艳平, 邹国良, 等. 梓醇对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化及心肌细胞形态学的影响 [J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 1-4.
- [52] Zhang M S, Zhang Y F, He J G, *et al.* Gastrodin attenuates diabetic cardiomyopathy characterized by myocardial fibrosis by inhibiting the KLK8-PAR1 signaling axis [J].

- Chin Med*, 2024, 19(1): 164.
- [53] 王国贤, 王蕾蕾. 葛根素对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2011, 21(4): 294-297.
- [54] 黄婷, 唐建东, 李真真, 等. 木犀草素对抗 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的机制研究 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(9): 1063-1068.
- [55] 谢发江, 邓莉, 李燕, 等. 柚皮素下调 RhoA/ROCK 信号通路改善糖尿病小鼠心肌纤维化机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 671-677.
- [56] 白跳, 迟丽屹, 高宇勤, 等. 异鼠李素对糖尿病大鼠心肌纤维化的干预作用 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(7): 865-869.
- [57] 姜欣, 王智, 王娟. 金雀异黄素通过调控 TGF- $\beta$ /Smad3 信号通路对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(2): 444-450.
- [58] 黄泓轲, 罗健玮, 冉华. 大豆异黄酮改善糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌纤维化机制的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(5): 376-381.
- [59] 罗婧, 王璇, 刘侠, 等. 姜黄素介导 JAK/STAT 信号通路减轻糖尿病大鼠心肌纤维化 [J]. 解剖科学进展, 2022, 28(6): 686-689.
- [60] 沈豪, 郭霜, 刘秀芬, 等. TGF- $\beta$ /Smads 信号通路在姜黄素改善糖尿病大鼠心肌纤维化中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 522-527.
- [61] 金秦然, 陈翩翩. 白皮杉醇对糖尿病心肌病模型大鼠的治疗机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(9): 797-802.
- [62] 张昕, 符丽娟. 丹酚酸 B 调节 RhoA/ROCK1 信号通路抑制糖尿病大鼠心肌纤维化的作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1487-1491.
- [63] Lu P Y, Zhang M, Chen Z Y, *et al.* Salvianolic acid B inhibits myocardial fibrosis during diabetic cardiomyopathy via suppressing TRPC6 and TGF- $\beta$ /Smad3 pathway [J]. *J Food Biochem*, 2024, 2024(1): 5525825.
- [64] 贾卓雅. 丹皮酚联合三七总皂苷对大鼠糖尿病心肌病心肌纤维化的保护作用及机制的研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2018.
- [65] 柯培雄, 张许, 岑怡, 等. 和厚朴酚对糖尿病心肌病作用的实验研究 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5): 651-656.
- [66] 杨钧杰, 宫燕, 史杰, 等. 熊果酸对实验性糖尿病小鼠心肌纤维化作用的研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(4): 353-356.
- [67] 张花治, 金智生, 王东旭, 等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌纤维化的改善作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(3): 239-243.
- [68] 黄康, 周艺蕾, 李强, 等. 红芪多糖对糖尿病心肌病 db/db 小鼠心肌纤维化的抑制作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 1985-1987.
- [69] 孙奇林, 陈雯洁, 赵雪兰, 等. 黄芪多糖下调心肌 p38 和核因子  $\kappa$ B 的磷酸化改善老年糖尿病鼠心脏功能 [J]. 老年医学与保健, 2021, 27(2): 399-404.
- [70] 张忠英, 王国贤, 陈婷婷, 等. 黄精多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化影响 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(6): 807-810.
- [71] 郑丽. 灵芝多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1706-1710.
- [72] 高振华, 侯书鹏. 银杏内酯 B 对糖尿病大鼠心肌纤维化的抑制作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1399-1403.
- [73] 杨萍, 代天, 刘波, 等. 青蒿琥酯对糖尿病大鼠 MEK/ERK 通路及心肌纤维化的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(9): 1610-1614.
- [74] 芦琨, 沈永杰, 赫金凤, 等. 小檗碱抑制糖尿病大鼠心肌纤维化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(10): 1352-1355.
- [75] 欧荣秀, 甘诗泉, 田连庆, 等. 氧化苦参碱对糖尿病心肌病小鼠心肌纤维化的作用及机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(8): 1110-1119.
- [76] Liu Y, Qi H P, Wang Y, *et al.* Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 693-698.
- [77] 王栋栋, 何素梅, 张冠英, 等. 大黄游离蒽醌对糖尿病大鼠心肌纤维化的作用 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 509-513.
- [78] Li S, Hong Y, Jin X, *et al.* A new *Agkistrodon halys* venom-purified protein C activator prevents myocardial fibrosis in diabetic rats [J]. *Croat Med J*, 2015, 56(5): 439-446.
- [79] Wang J Y, Chen P W, Cao Q Y, *et al.* Traditional Chinese medicine ginseng Dingzhi Decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908.

[责任编辑 赵慧亮]