

心肌梗死后心肌纤维化的病理机制及其中医药防治研究

靳雅惠, 刘星雨, 折煜轩, 陈语涵, 刘 博, 张 博, 高 枫*, 陆晨曦*
延安大学延安医学院, 陕西 延安 716000

摘要: 心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是心肌梗死后的病理特征之一, 可导致心肌僵硬, 泵血能力减退, 进一步诱发心律失常、心力衰竭、心脏破裂等症。目前, 化学药、手术等手段在心肌梗死后 MF 的治疗中发挥了重要作用, 但仍存在预后不理想、费用高昂等局限。同时, 中医药凭借整体调节、多靶点作用的优势, 在该领域也展现出了潜在价值。系统综述了心肌梗死后 MF 的病理机制及其中医药防治策略, 为其临床研究与药物开发提供帮助。

关键词: 心肌纤维化; 心肌梗死; 信号通路; 中医药; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)12-4889-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.030

Myocardial fibrosis after myocardial infarction: Pathological mechanisms and therapeutic potential of traditional Chinese medicine

JIN Yahui, LIU Xingyu, SHE Yuxuan, CHEN Yuhan, LIU Bo, ZHANG Bo, GAO Feng, LU Chenxi
Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an 716000, China

Abstract: Myocardial fibrosis (MF) is a key pathological feature following myocardial infarction (MI). This condition leads to myocardial stiffening and impaired cardiac pumping, ultimately resulting in complications including arrhythmias, heart failure, and cardiac rupture. Currently, interventions such as chemical drugs and surgery play an important role in the treatment of post-MI MF. However, they are still limited by suboptimal prognoses and high medical costs. Meanwhile, traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated potential value in this area, owing to its holistic regulation and multi-target therapeutic effects. This review provides a systematic overview of the pathological mechanisms underlying MF after MI and the preventive and therapeutic strategies of TCM for this disease. It aims to provide references for future clinical research and guide drug development efforts.

Key words: myocardial fibrosis; myocardial infarction; signal pathway; traditional Chinese medicine; mechanism of action

近年来, 我国心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的死亡率总体呈上升态势, 严重威胁人类生命健康, 给个体及社会带来巨大负担^[1]。心肌梗死发生后, 心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblast, CFs) 向肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MyoFBs) 转化并分泌多种细胞因子, 导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成与降解失衡, 从而引发心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF)^[2-3]。值得注意的是, 心肌梗死早期适应性纤维化有利于减少梗死区域

扩张, 预防心室壁破裂; 而过度或发生在损伤区域外的反应性纤维化则会影响心脏功能, 最终引发 HF^[4]。尽管现代医学采用化学药、手术等方法取得了一定成效, 但仍存在不良反应较大、预后不理想、费用高昂等情况, 且一旦药物耐受或停药, 可能会出现病情复发甚至加重^[5-6]。近年来, 因中医药具有多靶点、多组分、多途径等优势, 在防治 MF 方面日益受到关注。本文旨在探讨心肌梗死后 MF 的病理机制及其中医药防治策略, 为临床研究与药物开

收稿日期: 2025-10-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460765); 陕西省教育厅一般项目 (24JK0730, 25JK0747); 陕西省秦创原“科学家+工程师”队伍建设项目 (2025QCY-KXJ-185); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2025JC-YBMS-1027); 延安大学博士科研启动项目 (YDBK2023-75); 国家级大学生创新创业计划训练项目 (202410719011)

作者简介: 靳雅惠, 博士, 硕士生导师, 从事中药药效物质筛选与评价研究。E-mail: sxyajyh@126.com

*通信作者: 高 枫, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理研究。E-mail: yadxgf@163.com

陆晨曦, 博士, 副教授, 从事中药药理研究。E-mail: luchenxi8757175@126.com

发提供思路。

1 心肌梗死后 MF 的病理机制

MF 是心肌梗死后心脏修复与病理性重塑的关键环节,其发生发展涉及多种效应细胞与信号通路的动态交联。本文依据心肌梗死后 MF 进程,围绕炎症期、增殖期与成熟期 3 个核心阶段,系统梳理其病理机制。

1.1 炎症期

炎症反应是 MF 形成的起始和基础,适度的炎症反应对启动修复至关重要,但过度或持续的炎症反应则会导致病理性纤维化重塑。在心肌梗死后持续约 3 d 的炎症期内,坏死的心肌细胞可触发先天免疫反应,进而驱动大量炎症细胞向梗死区浸润^[7]。

中性粒细胞作为最先抵达的炎症细胞,可释放活性氧及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)。这些物质有助于清除坏死细胞碎片并降解受损的 ECM,同时,可能导致心肌损伤及梗死范围进一步扩大。此外,中性粒细胞还可兼顾调节炎症反应、促进血管新生,诱导 CFs 向 MyoFBs 转化,形成早期炎症及纤维化进程的耦联^[8-12]。

随后,单核细胞聚集至梗死区并分化为以 M1 表型为主的巨噬细胞。它们可清除凋亡的中性粒细胞和坏死的心肌细胞,同时分泌大量肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等炎症因子,激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路,诱导心脏局部的炎症级联反应^[13-14]。重要的是,这一促炎过程并非不可调控。巨噬细胞中高度活跃的 Notch 信号通路是驱动 M1 极化的一个关键内在机制,特异性阻断该通路能显著抑制心肌梗死大鼠梗死区域巨噬细胞向促炎 M1 型极化,而对抗炎 M2 型极化无明显影响,最终通过重塑免疫微环境,延缓 MF 并改善心功能^[15]。

此外,巨噬细胞与中性粒细胞之间还存在显著的交互作用:中性粒细胞释放的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)可激活 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3),促进 IL-1 β 和 IL-18 分泌,而 IL-18 又能刺激 NETs 进一步释放,从而形成炎症的正反馈环路^[9,16-17]。研究表明,NLRP3 基因敲除或药理学抑制均可减少梗死面积,抑制 MF,显著改善心肌梗死后的心功能^[18]。

针对心肌梗死后 MF 炎症期的治疗,现代医学

与中医药展现出不同的作用特点。现代医学侧重于精准靶向,如应用 NLRP3 抑制剂或 IL-1 β 阻断剂(阿那白滞素、利洛纳塞及卡那奴单抗)^[19],其机制明确、效力较强,目前仍有部分药物处于研发阶段(NLRP3 抑制剂: MCC950、OLT1177)^[20],而已上市的药物往往存在成本较高、需长期用药及潜在感染风险等问题。相比之下,中医药(如黄芪、丹参等)可通过辨证论治实现个体化治疗,具有多靶点、整体调节的优势,能同时干预 NF- κ B 通路、NLRP3 炎症小体等炎症环节^[21],为心肌梗死后的抗炎治疗提供重要方案。

综上,炎症期是由心肌损伤内源性信号启动,以中性粒细胞和 M1 型巨噬细胞为主导的病理过程,以清除坏死组织并加速增殖期纤维组织形成为目的。因此,深入理解该阶段的疾病调控网络,并整合现代靶向治疗与中医药系统调节的优势,有助于开发更有效、更安全的抗 MF 干预策略。

1.2 增殖期

增殖期是从心肌梗死后的第 4 天持续到第 14 天左右^[22],在此期间内,可溶性介质调节 CFs 活化并诱导其转变为 MyoFBs,进而促进血管生成及修复性生长因子的信号传递^[8]。

髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)作为心肌梗死后中性粒细胞释放的关键介质之一,通过激活 CFs 中的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,诱导其增殖分化为 MyoFBs 并加速胶原蛋白合成^[23-25]。该通路还可与炎症反应形成正反馈循环,持续加剧 MF 进程^[26]。同时,外部免疫调控也扮演着重要角色,主要涉及巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞等。

巨噬细胞可吞噬凋亡的中性粒细胞而极化为 M2 表型^[27-28],并分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等。这些因子除抑制过度炎症反应外,主要推动修复进程,一则通过诱导内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)增加 CFs 来源,二则通过上调内皮素-1(endothelin-1, ET-1)促进 CFs 活化^[29-30]。活化后的 CFs 在 TGF- β 1 刺激下,可上调 I 型及 III 型胶原蛋白(type I/III collagen, Col I/III)表达^[31-32],当其持续活化并分化为 MyoFBs 后,可诱导 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达及促进 ECM 合成^[29,33],并通过金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of

metalloproteinases, TIMPs) 抑制胶原降解^[34-35]。此外, 心肌梗死后心脏释放的 CD147 阳性微小囊泡能够上调 MMP2 打破 MMPs/TIMPs 平衡, 进一步加剧 MF 进程^[36]。除上述细胞行为外, 多条信号通路协同调控该过程: TGF- β /Smads 通路主导 MF 核心反应; Wnt/ β -catenin 通路激活后促进胶原沉积; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 异常激活也可刺激 CFs 增殖及胶原沉积, 从而加剧 MF^[37-38]。此外, 免疫调节同样重要, T 细胞 (如 Th 细胞来源的外泌体可通过递送 miR-142-3p 激活 APC/ β -catenin 通路) 通常驱动 MF^[39], 而嗜酸性粒细胞则能抑制 TGF- β 1/Smad2/3 通路, 进而延缓 MF 进程^[40]。

针对心肌梗死后 MF 增殖期, 现代医学主要从关键通路入手进行干预。TGF- β 抑制剂, 如激活素受体样激酶 5 (activin receptor-like kinase 5, ALK5) 抑制剂 GW788388, 虽能有效减轻 MF 且毒性极低^[41], 但多数 ALK5 抑制剂 (SM16、SD-208) 在减轻 MF 的同时, 会引发心脏毒性、增加死亡率等严重安全问题, 限制了其临床转化^[42]。此外, 吡非尼酮、曲尼司特在动物实验中已被证实能显著延缓心肌梗死后 MF, 却因肝毒性难以广泛应用^[43]。RAAS 抑制剂是传统的抗 MF 药物, 主要包括血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 及醛固酮受体拮抗剂 (螺内酯、依普利酮)^[41], 但长期使用可能出现 RAAS 逃逸现象, 且对已形成的 MF 疗效有限^[44]。令人欣喜的是, 沙库巴曲缬沙坦 (阻断血管紧张素 II 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R), 并抑制脑啡肽酶以激活血管活性肽) 及鸢尾素 (激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 抗氧化通路, 抑制促纤维化 TGF- β 1/Smad3 通路) 等新型药物, 通过多靶点作用显示出更优的抗 MF 前景, 但仍需进一步研究。

心肌梗死后 MF 增殖期进程, 源于 CFs 活化、MyoFBs 分化及 ECM 代谢失衡, 并由 TGF- β /Smads 等通路协同主导。因此, 干预增殖期相关通路有望成为治疗心肌梗死后 MF 的潜在策略。未来, 需致力于研发兼具高效、低毒与多靶点特性的新型抑制剂, 并深入阐明其作用机制。

1.3 成熟期

增殖期后, 新生肉芽组织需进一步重塑和改

造, 形成力学性能稳定的成熟瘢痕。这一过程即为成熟期, 从第 14 天一直持续数月之久^[22]。

随着修复信号的减弱, 增殖期高度活跃的细胞开始凋亡, 新生血管网部分退化, 导致瘢痕组织内的细胞密度显著降低, 进而转变为相对致密的结缔组织^[45-46]。成熟期最具特征性的变化是 ECM 的重塑与交联, 表现为增殖期快速沉积、较为脆弱的 Col III 被更坚韧稳定的 Col I 所取代。同时, 在赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 等酶的作用下, 胶原纤维之间形成大量的共价交联, 极大地增强了瘢痕的抗张强度和硬度。此时 ECM 的降解和合成达到一个新的动态平衡, 整体趋向于基质的致密化和稳定化。

从机制层面看, TGF- β /Smad 通路在增殖期表现为较强的促 MF 作用, 而在成熟期则更偏向于维持 MF 状态并促进基质交联^[47]。同时, cAMP/cGMP 信号通路则可抑制 CFs 的增殖并诱导其凋亡, 从而延缓 MF 进展^[48-49]。此外, CFs 在成熟期仍可被持续激活, 促进氧化应激和炎症反应, 导致过量胶原合成和异常基质代谢, 最终参与 MF 微环境的维持与病理性基质重塑^[14,50]。

总之, 成熟期的任何失衡都可能导致瘢痕力学性能不佳或过度纤维化从而影响心功能。理想情况下, 由 ECM 与 MyoFBs 构成的适度的弹性瘢痕可调节炎性修复、维持心脏结构的完整性, 而过度 MF 则会引发心肌僵硬、心功能障碍甚至 HF^[45,51]。

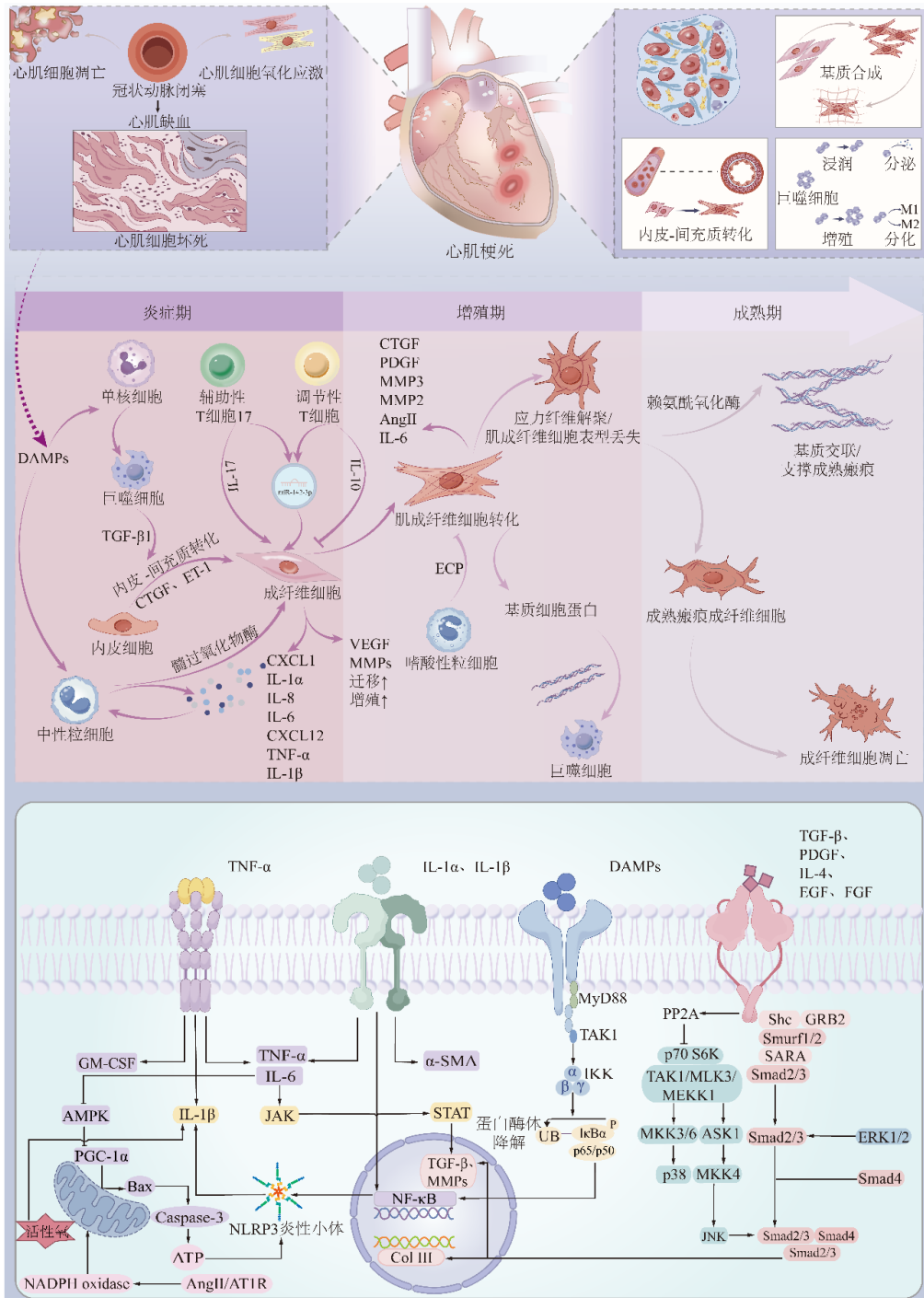
心肌梗死后心肌纤维化的病理机制见图 1。

2 中医药防治心肌梗死后 MF 的研究

中医并无心肌梗死、MF 的名称, 而是将其归属于“真心痛”“胸痹”等范畴^[3]。随后, 巫燕慧等^[52]提出将心肌梗死后 MF 归属于络病范畴。经典“络病理论”的核心内容为气虚血瘀致络瘀为基, 络脉长期瘀塞使气血津液输布失常、络息成积^[53], 因此, 中医学认为心肌梗死后 MF 是一个典型的本虚标实、虚实夹杂的复杂证候^[3,54]。这与现代医学的血管损伤、循环障碍在 MF 中的作用机制不谋而合^[55]。经过数千年的临床实践, 中医药凭借整体调节、多靶点作用的优势在防治心肌梗死后 MF 中扮演着重要的角色。本文围绕中医药防治心肌梗死后 MF 的 5 个关键环节: 抗炎与抗氧化、抑制 CFs 活化与分化、调控 ECM 代谢、调控线粒体自噬及促进血管新生进行阐述。

2.1 抗炎与抗氧化

2.1.1 中药活性成分 研究表明, 丹参酮 II_A 作为



DAMPs-损伤相关分子模式; PDGF-血小板衍生生长因子; CXCL1-CXC 趋化因子配体 1; ECP-嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; TAK1-转化生长因子β 活化激酶 1; GM-CSF-粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; EGF-表皮生长因子; FGF-成纤维细胞生长因子; CTGF-缔结组织生长因子; VEGF-管内皮生长因子; STAT-信号传导及转录激活蛋白; PGC-1α-过氧化物体增殖物激活受体γ 共激活因子-1α; MyD88-髓样分化因子 88; AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶; JAK-Janus 激酶; Bax-B 淋巴瘤-2 相关 X 蛋白。

DAMPs-damage-associated molecular patterns; PDGF-platelet-derived growth factor; CXCL1-C-X-C motif chemokine ligand 1; ECP-eosinophil cationic protein; TAK1-transforming growth factor-β-activated kinase 1; GM-CSF-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; EGF-epidermal growth factor; FGF-fibroblast growth factor; CTGF-connective tissue growth factor; VEGF-vascular endothelial growth factor; STAT-signal transducer and activator of transcription; PGC-1α-peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α; MyD88-molecule myeloid differentiation factor 88; AMPK-adenosine monophosphate activated protein kinase; JAK-Janus kinase; Bax-B-cell lymphoma-2 associated X protein.

图 1 心肌梗死后心肌纤维化的病理机制

Fig. 1 Pathological mechanisms of myocardial fibrosis after myocardial infarction

丹参根部主要的二萜醌类化合物,可通过抗氧化、抗炎和抗 MF 等多重机制发挥心肌保护作用^[56]。丹参酮 II_A能够显著减少急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 小鼠梗死区域的炎症细胞浸润,降低血清及心肌组织中炎症因子水平,并增强梗死区 VEGF 的表达^[57],这可能与其抑制 TLR/NF- κ B/ERK/Nrf2、NLRP3 炎性小体等有关^[58-59]。此外,丹参酮 II_A还可促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,从而抑制心肌梗死后 MF^[60-61]。再者,黄芪主要皂苷成分黄芪甲苷 IV,可显著减轻心肌梗死后的 MF,其作用机制不仅涉及抑制活性氧/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) / GSDMD 通路发挥抗炎和抗氧化作用,还可通过激活 Nrf2/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路,进而抑制 NLRP3 炎性小体介导的巨噬细胞焦亡^[62-63]。

此外,橙皮素^[64]等二氢黄酮类化合物、三七三醇皂苷^[65]等三萜皂苷类化合物、牛蒡子苷元^[66]等木脂素类化合物也可通过抑制 NF- κ B、TGF- β 1/Smads 等通路发挥抗炎抗氧化作用,实现抗心肌梗死后 MF 的目的。

2.1.2 中药复方 芪参益气丸是由黄芪、丹参、三七等组成的经典益气活血方剂,可通过抗炎与抗氧化双重机制抑制心肌梗死后 MF 的进展。在抗炎方面,该方通过调控 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号轴、抑制 NF- κ B、p53/死亡因子配体 (Fas ligand, FasL) 等通路,显著降低心肌梗死大鼠血清及心肌组织中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平、下调 p53、FasL,并上调双微体同源基因 2 的表达从而有效抑制炎症反应^[67-68]。在抗氧化方面,该方可显著提高心肌梗死大鼠心肌组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等内源性抗氧化酶的活性,同时降低丙二醛等脂质过氧化物含量,最终减少活性氧对心肌细胞的损伤^[69]。此外,暖心康^[70-71]、心阴片^[72]、真武汤^[73]等也具有抗炎抗氧化功效,表现出较好的抗心肌梗死后 MF 作用。

2.2 抑制 CFs 激活与分化

2.2.1 中药活性成分 姜黄素是姜黄根茎中提取的多酚类化合物,其抗 MF 作用主要通过协同抑制 TGF- β /Smad、p38 MAPK/ERK 等信号通路实现^[74]。研究证实,姜黄素可显著下调心肌梗死后 MF 患者心肌中 ColI、 α -SMA 及 TGF- β 1 的表达、抑制 CFs

分化与迁移,且呈剂量相关性^[75]。丹酚酸 A、丹酚酸 B 是丹参多酚酸的代表性成分,临床前研究发现其可抑制 TGF- β 1 介导的 CFs 活化,并通过增强 Nrf2/HO-1、抑制 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) /活性氧/p38 MAPK 通路,减轻由氧化应激介导的 CFs 活化,抑制心肌梗死后 MF^[76-78]。一项针对冠心病合并左室舒张功能不全患者的随机对照试验显示,在常规治疗基础上注射丹参多酚酸,能显著降低 III 型前胶原肽、透明质酸和 CTGF 水平,提示其可能通过抑制 CFs 活化与分化减少胶原合成,进而改善心功能并延缓 MF 进展^[79]。

值得注意的是,生物碱类成分苦参素^[13,80]、酚酸类成分丹皮酚^[81]、木脂素类成分五味子酚^[82]等也可抑制 CFs 激活与分化,从而拮抗心肌梗死后 MF。**2.2.2 中药复方 芪蒯强心胶囊**是基于“中医络病理论”创制的复方制剂,临床常用于治疗心肌梗死、MF 及 HF 等。王吉义^[83]利用芪蒯强心胶囊 (4 粒/次,3 次/d,3 个月) 对 60 位心肌梗死患者的临床疗效及心功能进行评价,结果显示,在抑制心肌梗死后 MF 进展、改善心肌重塑方面,中西药联合治疗的效果显著优于单纯西药治疗。这可能是由于芪蒯强心胶囊通过调节 miRNA-133a/TGF- β 1/Smads 通路,减少 α -SMA 的表达,抑制 CFs 向 MyoFBs 的分化,从而延缓患者 MF 进程^[84-85]。此外,通心络胶囊也被证实可抑制 CFs 活化与分化。Xin 等^[86]通过网络药理学发现,通心络胶囊可干预晚期糖基化终末产物及其受体、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路,改善心肌微环境、抑制 CFs 活化及分化。Yin 等^[87]实验进一步证实,该药可通过激活 AMI 大鼠的神经调节蛋白 1/ ErbB 受体酪氨酸激酶家族-PI3K/Akt 通路,抑制 EndMT 过程,从而减少 CFs 来源。

此外,鹿红方^[88-89]、补肾活血方^[90]、心复力口服液^[91]等主要通过调节 TGF- β /Smad 信号通路抑制 CFs 激活与分化,从而发挥抗心肌梗死后 MF 的作用。

2.3 调控 ECM 代谢

2.3.1 中药活性成分 穗花杉双黄酮是从银杏叶中提取的双黄酮类化合物,已被证实心血管保护方面具有巨大潜力^[92]。研究表明,穗花杉双黄酮能显著降低 MMP2 和 TGF- β 1 的表达,调控 ECM 的代谢,改善 AMI 大鼠 MF 及心功能^[93]。没食子酸

是广泛存在于五倍子、大黄及山茱萸等中药中的酚酸类化合物,其可通过多重机制发挥抗心肌梗死后 MF 作用:一方面有效抑制心肌组织中 Col I、Col III 和纤连蛋白等 ECM 主要成分的过表达,抑制组蛋白去乙酰化酶 5 信号通路,降低羟脯氨酸含量;另一方面通过调控 c-Jun 氨基末端激酶 2 (c-Jun N-terminal kinase 2, JNK2) 通路、抑制 Smad3 结合活性,阻断促 MF 信号传导^[94-95]。

同时,人参皂苷 Rg₂^[96]等三萜皂苷类化合物、羌活醇^[97]等香豆素类化合物、大蒜素^[98-99]等有机硫化物也能通过下调 Col I、Col III 的表达,阻断促 MF 信号传导。

2.3.2 中药复方 冠心宁注射液具有活血化瘀、通脉活络的功效,其中丹参酮 II_A、丹酚酸 B 等活性成分的抗 MF 作用已被证实。据报道,给予冠心宁注射液后,心肌梗死大鼠的心功能得以改善,同时伴随着梗死面积减小及心室重构延缓^[100],这可能是由于其通过调控 p38 MAPK/原癌基因/MMP1 信号轴,减少 ECM 的异常沉积,进而抑制 MF 进程^[101]。扶正化瘀胶囊在临床心肌梗死后 MF 的治疗中效果显著,作用机制涉及抑制过度激活的 TGF-β/Smads 信号通路,上调部分 miRNA-29 家族成员表达,下调 MMP2、MMP9、TIMP-1、TIMP-2 蛋白及 mRNA 表达,减少 Col I、Col III 过度沉积。此外,还可能与特异性蛋白 1-GATA 结合蛋白 4-Col I-凝血酶敏感蛋白 1 信号轴有关^[102-103]。

此外,鹿芪方^[104]、脑心通胶囊^[105]也可通过多途径调控 ECM 代谢,达到抗心肌梗死后 MF 的效果。

2.4 调控线粒体自噬

2.4.1 中药活性成分 人参皂苷 Rd 是一种四环三萜类化合物,其通过抑制细胞内活性氧过度生成,稳定线粒体膜电位,减少线粒体细胞色素 C 的胞质转位,同时抑制 Caspase-9 与 Caspase-3 活化,增加磷酸化 Akt 与 GSK-3β 的水平,上调 Bcl-2/Bax 的值,从而延缓心肌梗死后 MF^[106]。同时,人参皂苷 Rd 还可通过激活线粒体自噬核心通路 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR),促进心肌梗死小鼠体内高表达 Ly6C 的单核细胞/巨噬细胞向低表达转化,抑制心肌炎症与凋亡^[107]。此外,紫檀芪可抑制过度活化的自噬关键蛋白 Beclin1、降低微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II) /LC3I 的值及升高 p62,纠正自噬流,亦可显著提升 SOD、GSH-

Px 活性并降低丙二醛,减轻氧化应激介导的线粒体损伤^[108]。

研究发现,异喹啉类生物碱黄连素^[109]、多酚类成分白藜芦醇^[2,110]及黄酮类成分槲皮素^[111]等均可通过调控 PINK1/Parkin、SIRT1/PGC-1α 增强线粒体自噬,抑制心肌梗死后 MF 进程。

2.4.2 中药复方 清心解瘀颗粒是陈可冀院士的著名经验方,具有益气活血、清心化瘀之效。李圣耀等^[112]通过网络药理学分析显示,该方可能干预线粒体功能及自噬调控相关的多条通路,如 PI3K/Akt、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、MAPK 通路等。相关研究进一步证实,清心解瘀颗粒可上调心肌梗死后心室重构小鼠心肌组织 p-AMPK、下调 p-mTOR 表达,调节心肌细胞线粒体自噬并抑制心室重构,从而减轻 MF。此外,金欣康颗粒可显著升高 LC3II/LC3I 和 Beclin-1 表达水平,有效激活心肌细胞线粒体自噬,减轻心肌梗死后 HF 大鼠的 MF 程度^[113]。

此外,当归补血汤^[114]、麝香保心丸^[115]、苓桂术甘汤^[116-117]通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路、调控脂酰辅酶 A 长链合成酶 3 表达等增强线粒体自噬,减轻心肌梗死后 MF。

2.5 促进血管新生

2.5.1 中药活性成分 近年来,红花注射液被广泛应用于冠心病及心肌梗死等疾病的治疗,其主要活性成分羟基红花黄色素 A 能够激活血管生成素 1/含免疫球蛋白样和表皮生长因子样结构域的酪氨酸激酶 2 通路,促进血管生成,并借助 Nrf2/HO-1 通路上调 VEGF-A 和基质细胞衍生因子-1α 的表达,从而增强内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 的血管生成能力,最终改善心肌梗死小鼠的心功能^[118-119]。此外,人参皂苷 Rb₃ 除能够抑制 JNK 介导的 NF-κB 活性,减少 IL-6、TNF-α 等表达外,也可通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶/Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化防御,上调过氧化氢酶、SOD 的表达,减少细胞凋亡与心肌梗死面积^[120]。更为重要的是,它还可激活与内皮细胞存活、迁移和血管形成密切相关的 Neuregulin-1/ErbB 信号通路,直接促进血管内皮细胞的增殖,减轻心肌梗死大鼠心肌细胞炎症及 MF 程度^[121]。

据报道,异黄酮类化合物葛根素^[122]、三萜皂苷类化合物人参皂苷 Rg₁^[123]、酚酸类化合物肉桂酸^[119]等也可通过上调 HIF-1、VEGF 的表达,促进血管新

生,改善心肌梗死后缺血梗死区的缺氧微环境。

2.5.2 中药复方 通心络胶囊除具备抗氧化、改善内皮功能及减少细胞凋亡等基础性心脏保护作用外,还能激活 Notch1/Jagged1/VEGF 轴,促进梗死边缘区微血管新生,改善心肌供血,并通过下调 HIF-1 α /TGF- β 1/Smad2/CTGF 信号轴,抑制 EndMT 进程、保护血管结构和功能,从而抑制心肌梗死后 MF^[124]。另外,麝香保心丸是由戴瑞鸿教授创制的经典中成药,前期研究已证实其具有改善心肌梗死大鼠心功能、缩小梗死面积、促进梗死周边区域血管生成的作用。机制研究进一步表明,该药可上调血清 20-羟基二十碳四烯酸水平,增加 EPCs 的数量并促进梗死周边区域 VEGF 的表达^[125]。

此外,丹红注射液^[126]与桃红四物汤^[127-128]均可促血管生成,改善心肌梗死后 MF。

3 结语与展望

本文从炎症期、增殖期、成熟期 3 个阶段阐述了心肌梗死后 MF 的病理机制。以炎性细胞浸润与炎性因子释放为起始,深入解析了增殖期 CFs 如何分化为 MyoFBs,并分泌胶原蛋白、形成肉芽组织以维持心脏结构的完整性,为成熟期的胶原交联与病理性重塑奠定基础。

针对这一连续且复杂的病理网络,中西医干预展现了不同的策略与侧重点。西医治疗的核心优势在于其靶向明确、起效快速,尤其适用于对炎症期、增殖期 TGF- β /Smads 等关键病理通路的精准抑制。但长期应用易引发耐药、肝肾毒性等不良反应,且对整体内环境调节作用有限,难以从根本上扭转 MF 形成的复杂病理网络。相比之下,中医药治疗强调整体观和辨证论治,通过益气活血、化瘀通络等治法,多靶点调控心肌梗死后 MF 的微环境,其作用涵盖抗炎与抗氧化、抑制 CFs 激活与分化、调控 ECM 代谢、调控线粒体自噬、促进血管新生等多重机制,从而增强机体自我修复与内源性保护能力,且不良反应相对较少。由此可见,西医的精准靶向与中医的系统调节具有显著的互补性,提示在炎症期可优先采用靶向药物进行短期精准干预,以遏制 MF 启动,在增殖期与成熟期则可联用中医药进行整体调节,以改善心肌微环境,促进心功能恢复,形成分期施治、系统调控的协同策略。

尽管中医药在心肌梗死后 MF 防治方面展现出广阔前景,但其临床应用仍面临多重瓶颈。首要问题在于,中药核心功效成分仍尚未阐明,后期可结

合亲和色谱等技术进行精准靶向辨识。其次,可借助新兴纳米材料等载体,进一步提升中药生物利用度。最后,中药的具体作用机制仍有待深入解析,后期可利用转基因动物模型及类器官、多组学等技术,揭示其内在关联。总之,未来应充分借助新兴技术,推动中医药从经验医学向循证医学与精准医学的转变,从而为包括心肌梗死后 MF 在内的复杂疾病提供更具价值的整合治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2024》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2025, 30(4): 384-399.
- [2] 朱子一,何贵新,秦伟彬,等. 线粒体自噬改善心肌梗死后心肌纤维化及其中医药干预的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2025, 28(18): 2294-2300.
- [3] 陈跃争,刘勤社,王显. 中医药防治心肌梗死后心肌纤维化研究现状 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 47-51.
- [4] 段文莉,魏庆双,吴美平. 基于心脏成纤维细胞探讨心肌梗死后心肌纤维化的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3698-3703.
- [5] 朱昱熹,张梦钰,杨林,等. 中医药治疗心肌纤维化的研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(11): 42-46.
- [6] 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.
- [7] Wang Y, Li C F, Zhao R Z, et al. CircUbe3a from M2 macrophage-derived small extracellular vesicles mediates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6315-6333.
- [8] 于永慧,王承龙,刘剑刚,等. 细胞外基质重建规律衍变与梗死后缺血心肌纤维化发生 [J]. 心脏杂志, 2019, 31(1): 83-88.
- [9] Ma Y G. Role of neutrophils in cardiac injury and repair following myocardial infarction [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1676.
- [10] Daseke M J, Valerio F M, Kalusche W J, et al. Neutrophil proteome shifts over the myocardial infarction time continuum [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5): 37.
- [11] Baci D, Bosi A, Parisi L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7165.
- [12] Xu S W, Xu C, Xu J H, et al. Macrophage heterogeneity and its impact on myocardial ischemia-reperfusion injury: An integrative review [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5971-5987.
- [13] 杨梦,胡思远,梁昊,等. 巨噬细胞极化在心肌纤维化

- 中的作用及 Notch 信号通路相关研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 905-912.
- [14] Jiang W Y, Xiong Y Y, Li X S, *et al.* Cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular pathways, and exosomal roles [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 715258.
- [15] 历志. Notch 信号调控巨噬细胞参与心梗重塑的作用和分子机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [16] Heger L A, Schommer N, Van Bruggen S, *et al.* Neutrophil NLRP3 promotes cardiac injury following acute myocardial infarction through IL-1 β production, VWF release and NET deposition in the myocardium [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 14524.
- [17] Münzer P, Negro R, Fukui S, *et al.* NLRP3 inflammasome assembly in neutrophils is supported by PAD4 and promotes NETosis under sterile conditions [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 683803.
- [18] Zhang X Q, Zhao D D, Feng J L, *et al.* LuQi Formula regulates NLRP3 inflammasome to relieve myocardial-infarction-induced cardiac remodeling in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5518083.
- [19] Huang S S, Che J, Chu Q, *et al.* The role of NLRP3 inflammasome in radiation-induced cardiovascular injury [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 140.
- [20] Mo B H, Ding Y D, Ji Q W. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: An update [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1550226.
- [21] 王慧, 唐炳华, 田雪, 等. 丹七片基于 CaMKII-NLRP3 通路改善心肌纤维化的药效机制研究 [J]. 生命的化学, 2024, 44(1): 146-154.
- [22] Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis N G. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(3): 504-511.
- [23] Mollenhauer M, Bokredenghel S, Geißen S, *et al.* Stamp2 protects from maladaptive structural remodeling and systolic dysfunction in post-ischemic hearts by attenuating neutrophil activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 701721.
- [24] Mollenhauer M, Friedrichs K, Lange M, *et al.* Myeloperoxidase mediates postischemic arrhythmogenic ventricular remodeling [J]. *Circ Res*, 2017, 121(1): 56-70.
- [25] Umbarkar P, Ejantkar S, Tousif S, *et al.* Mechanisms of fibroblast activation and myocardial fibrosis: Lessons learned from FB-specific conditional mouse models [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2412.
- [26] 田丁阳, 张敬, 杨宏博, 等. 中药通过调控 MAPK 通路治疗心脑血管疾病研究进展 [J]. 中医学报, 2023, 38(6): 1216-1222.
- [27] Li T, Yan Z, Fan Y, *et al.* Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1077290.
- [28] Daseke M J, Chalise U, Becirovic-Agic M, *et al.* Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109816.
- [29] Abhirami N, Sudhina S, Chandran A, *et al.* Targeted delivery of peptide functionalized nanoparticles for ameliorating myocardial infarction [J]. *Egypt Heart J*, 2025, 77(1): 48.
- [30] Shen S C, Xu J, Cheng C, *et al.* Macrophages promote the transition from myocardial ischemia reperfusion injury to cardiac fibrosis in mice through GMCSF/CCL2/CCR2 and phenotype switching [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(5): 959-974.
- [31] 张运娇, 赵桂峰. 基于 TGF- β /Smads 信号通路探讨中医药防治心肌纤维化的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1395-1399.
- [32] Cheng R R, Dang R Y, Zhou Y, *et al.* microRNA-98 inhibits TGF- β 1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1 [J]. *Hum Cell*, 2017, 30(3): 192-200.
- [33] Dufeys C, Daskalopoulos E P, Castanares-Zapatero D, *et al.* AMPK α 1 deletion in myofibroblasts exacerbates post-myocardial infarction fibrosis by a connexin 43 mechanism [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 10.
- [34] van Nieuwenhoven F A, Turner N A. The role of cardiac fibroblasts in the transition from inflammation to fibrosis following myocardial infarction [J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58(3): 182-188.
- [35] Turner N A, Porter K E. Function and fate of myofibroblasts after myocardial infarction [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1): 5.
- [36] 殷婷婷, 杜大勇, 蒋知新, 等. 粒细胞集落刺激因子改善急性心肌梗死模型大鼠的心肌纤维化 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5): 730-735.
- [37] Yin X, Yin X, Pan X, *et al.* Post-myocardial infarction fibrosis: Pathophysiology, examination, and intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1070973.
- [38] Humeres C, Frangogiannis N G. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 449-467.
- [39] Cai L, Chao G, Li W, *et al.* Activated CD4⁺ T cells-derived exosomal miR-142-3p boosts post-ischemic ventricular remodeling by activating myofibroblast [J]. *Aging*, 2020, 12(8): 7380-7396.
- [40] Liu J, Yang C Z, Liu T X, *et al.* Eosinophils improve

- cardiac function after myocardial infarction [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 6396.
- [41] Vistnes M. Hitting the target! Challenges and opportunities for TGF- β inhibition for the treatment of cardiac fibrosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(3): 267.
- [42] Park S, Nguyen N B, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: Potential therapeutic targets [J]. *Transl Res*, 2019, 209: 121-137.
- [43] Scalise R F M, De Sarro R, Caracciolo A, et al. Fibrosis after myocardial infarction: An overview on cellular processes, molecular pathways, clinical evaluation and prognostic value [J]. *Med Sci*, 2021, 9(1): 16.
- [44] Ma L K, Hua J S, He L F, et al. Anti-fibrotic effect of aliskiren in rats with deoxycorticosterone induced myocardial fibrosis and its potential mechanism [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2012, 12(2): 69-73.
- [45] Francis Stuart S D, De Jesus N M, Lindsey M L, et al. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 114-122.
- [46] Rai V, Sharma P, Agrawal S, et al. Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 424(1): 123-145.
- [47] Qi R Q, Lin E, Song J, et al. Proteomic insights into cardiac fibrosis: From pathophysiological mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Molecules*, 2022, 27(24): 8784
- [48] Meng L L, Lu Y, Wang X L, et al. NPRC deletion attenuates cardiac fibrosis in diabetic mice by activating PKA/PKG and inhibiting TGF- β 1/Smad pathways [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(31): eadd4222
- [49] Liu X, Sun S Q, Hassid A, et al. cAMP inhibits transforming growth factor-beta-stimulated collagen synthesis via inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Smad signaling in cardiac fibroblasts [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(6): 1992-2003.
- [50] Garvin A M, Khokhar B S, Czubryt M P, et al. RAS inhibition in resident fibroblast biology [J]. *Cell Signal*, 2021, 80: 109903.
- [51] Xu Y, Hu Y, Geng Y, et al. Pentraxin 3 depletion (PTX3 KD) inhibited myocardial fibrosis in heart failure after myocardial infarction [J]. *Ageing*, 2022, 14(9): 4036-4049.
- [52] 巫燕慧, 彭勤燕, 张忠, 等. 从络病理论探讨心肌梗后心肌纤维化的辨治 [J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(9): 1393-1395.
- [53] 尹玉洁. 基于络络学说探讨内皮间质转分化在AMI后心肌纤维化中的病理机制及通络干预研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2019.
- [54] 商行, 郭家娟. 中药单体及复方干预心肌纤维化的作用机制研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(6): 1080-1084.
- [55] 王康, 常丽萍, 尹玉洁, 等. 基于络络学说指导的急性心肌梗死后心肌纤维化中医病机及临床治疗探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 189-195.
- [56] Lu T C, Wu Y H, Chen W Y, et al. Targeting oxidative stress and endothelial dysfunction using tanshinone II_A for the treatment of tissue inflammation and fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 2811789.
- [57] Maeda A. Recruitment of of mesenchymal stem cells to damaged sites by plant-derived components [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 437.
- [58] Guo R, Li L, Su J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone II_A in related diseases [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 4735-4748.
- [59] Castejón-Vega B, Giampieri F, Alvarez-Suarez J M. Nutraceutical compounds targeting inflammasomes in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4829.
- [60] Shi J, Lai J H, Lin Y J, et al. Tanshinone II_A down-regulated p-Smad3 signaling to inhibit TGF- β 1-mediated fibroblast proliferation via lncRNA-HSRL/SNX9 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 129: 105863.
- [61] Gao S, Li L Y, Li L, et al. Effects of the combination of tanshinone II_A and puerarin on cardiac function and inflammatory response in myocardial ischemia mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 137: 59-70.
- [62] Chen X H, Tian C, Zhang Z Q, et al. Astragaloside IV inhibits NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via activation of Nrf-2/HO-1 signaling pathway and protects against doxorubicin-induced cardiac dysfunction [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(3): 45.
- [63] Zhang X Q, Qu H Y, Yang T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/Caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [64] Wang B, Li L, Jin P, et al. Hesperetin protects against inflammatory response and cardiac fibrosis in postmyocardial infarction mice by inhibiting nuclear factor κ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2255-2260.
- [65] 李雪. 三七三醇皂苷对急性心肌梗死诱导的心肌纤维化模型大鼠的作用及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [66] Ni S H, Sun S N, Zhou Z, et al. Arctigenin alleviates myocardial infarction injury through inhibition of the NFAT5-related inflammatory phenotype of cardiac

- macrophages/monocytes in mice [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(4): 527-541.
- [67] 邢少杰, 郑淑霞, 卞丹丹, 等. 基于 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路探讨芪参益气滴丸治疗急性心肌梗死模型大鼠的作用机制 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(6): 9-13.
- [68] Wang J, Li C, Cao Y, *et al.* Mechanism of QSYQ on anti-apoptosis mediated by different subtypes of cyclooxygenase in AMI induced heart failure rats [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2015, 15(1): 352.
- [69] 卢超, 石孟琼, 张媛媛, 等. 芪蒡参萸益心方通过减轻炎症反应、溶酶体功能和抑制 NLRP3 炎症小体激活来发挥对心肌梗死大鼠的保护作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(11): 1833-1843.
- [70] 林祉均, 何欢, 陈梓欣, 等. 基于巨噬细胞极化调控心肌细胞代谢重塑探讨暖心康改善心肌梗死小鼠心肌纤维化的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(11): 1637-1644.
- [71] 林祉均, 陈梓欣, 江佳林, 等. 暖心康通过“代谢-炎症”网络调控巨噬细胞极化对心肌梗死后小鼠心室重构的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(2): 159-167.
- [72] 刘青, 王俊岩, 邓波, 等. 心阴片通过 MLK3/JNK 信号调控巨噬细胞极化改善慢性心力衰竭心肌纤维化的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10): 6064-6068.
- [73] Fang R, Zhou R, Ju D, *et al.* Zhen-Wu-Tang protects against myocardial fibrosis by inhibiting M1 macrophage polarization via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155719.
- [74] Fang G H, Chen S Q, Huang Q Y, *et al.* Curcumin suppresses cardiac fibroblasts activities by regulating the proliferation and cell cycle via the inhibition of the p38 MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1433-1438.
- [75] Fu X Y, Zhang D W, Li Y D, *et al.* Curcumin treatment suppresses CCR7 expression and the differentiation and migration of human circulating fibrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35: 489-498.
- [76] Li Q R, Ren C Z, Jiang B, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* Bunge root in the treatment of myocardial fibrosis: research progress and challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1554696.
- [77] 张冠雄, 耿晓娟, 田露, 等. 丹参活性成分防治心力衰竭药理作用研究进展 [J]. *环球中医药*, 2024, 17(10): 2088-2095.
- [78] Yin Q, Lu H Y, Bai Y J, *et al.* A metabolite of Danshen Formulae attenuates cardiac fibrosis induced by isoprenaline, via a NOX2/ROS/p38 pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5573-5585.
- [79] 戴文琴, 刘雪芳, 刘涛生, 等. 注射用丹参多酚酸对冠心病病人左室舒张功能和心肌纤维化的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(16): 1897-1900.
- [80] Shen X C, Yang Y P, Xiao T T, *et al.* Protective effect of oxymatrine on myocardial fibrosis induced by acute myocardial infarction in rats involved in TGF- β 1-Smads signal pathway [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(3): 215-224.
- [81] 聂丹, 孙红丹, 时召平, 等. 丹皮酚、三七总皂苷组方对心肌梗死后心室重构大鼠 TGF- β /Smads 信号通路的影响 [J]. *天津医药*, 2016, 44(4): 449-452.
- [82] 刘畅, 洪兰, 金红花. 五味子酚对心肌成纤维细胞增殖和转化生长因子 β 1 及 I、III 型胶原蛋白表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(33): 1-6.
- [83] 王吉义. 芪蒡强心胶囊对心肌梗死患者临床疗效观察及心功能影响研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [84] 丁雪峰. 芪蒡强心提取物阻断 Smad3 信号通路抑制血管紧张素 II 诱导的心脏成纤维细胞转分化的机制研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2015.
- [85] 纪晓迪, 吴爱明, 吕梦, 等. 基于 miRNA-133a/TGF- β 1/Smads 信号通路探讨芪蒡强心胶囊对心肌梗死大鼠心肌纤维化的作用机制 [J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(21): 1608-1613.
- [86] Xin J J, Wang T X, Hou B, *et al.* Tongxinluo Capsule as a multi-functional traditional Chinese medicine in treating cardiovascular disease: A review of components, pharmacological mechanisms, and clinical applications [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33309.
- [87] Yin Y J, Zhang Q, Zhao Q F, *et al.* Tongxinluo attenuates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via inhibition of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019(1): 6595437.
- [88] 徐基杰, 戴健, 李晓惠, 等. 鹿红方抗心肌纤维化作用及对 STAT3 的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2024, 48(9): 1074-1082.
- [89] 杨晓利, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 通路的鹿红方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(9): 92-98.
- [90] 孔繁达, 张罗丹, 张艳. 补肾活血方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化及转化生长因子- β 1、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II、p-Smad3 的影响 [J]. *中医临床研究*, 2025, 17(13): 71-76.
- [91] Ma J, Li Z Y, Liang X P, *et al.* Xinfuli Granule improves post-myocardial infarction ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats by regulating TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(5): 301-307.

- [92] 冯雪. 穗花杉双黄酮和异银杏双黄酮的体内外代谢研究及其纳米胶束的制备与评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [93] 陈文明, 陈嘉敏, 蹇明辉. 穗花杉双黄酮对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(7): 646-651.
- [94] 朴哲浩, 王天娇, 金丽, 等. 没食子酸对心肌梗死后心肌纤维化作用及机制 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 846-850.
- [95] Jin L, Sun S M, Ryu Y, *et al.* Gallic acid improves cardiac dysfunction and fibrosis in pressure overload-induced heart failure [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 9302.
- [96] Li X H, Xiang N, Wang Z R. Ginsenoside Rg₂ attenuates myocardial fibrosis and improves cardiac function after myocardial infarction via Akt signaling pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(11): 2199-2206.
- [97] 杨成美. 羌活醇对心肌梗死的保护作用及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [98] 李佳丹, 高逸凡, 张赢月, 等. 急性心肌梗死的中医药治疗及研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(4): 504-506.
- [99] 薛青, 李玥, 张群英. 银杏叶提取物对急性心肌梗死大鼠心肌I型胶原和III型胶原蛋白表达的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(11): 1058-1061.
- [100] Zhang X X, Shao C L, Cheng S Y, *et al.* Effect of Guanxin V in animal model of acute myocardial infarction [J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2021, 21(1): 72.
- [101] Fan S W, Xiao G X, Ni J Y, *et al.* Guanxinning Injection ameliorates cardiac remodeling in HF mouse and 3D heart spheroid models via p38/FOS/MMP1-mediated inhibition of myocardial hypertrophy and fibrosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114642.
- [102] 祁轶斐, 任学娇, 娄利霞, 等. 扶正化瘀胶囊对心肌梗死后心肌纤维化大鼠细胞外基质代谢的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(7): 607-611.
- [103] 祁轶斐, 朱珂, 任学娇, 等. 扶正化瘀胶囊对心肌梗死后心肌纤维化大鼠微小 RNA-29 家族表达的影响 [J]. 环球中医药, 2019, 12(6): 839-844.
- [104] 周宙, 王震, 刘杨, 等. 心肌纤维化关键基因与通路的研究及有效中药预测 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(13): 1000-1009.
- [105] 伍启华, 蔡海荣, 赵帅, 等. 脑心痛胶囊对大鼠梗后心室重构的影响研究 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(9): 1358-1361.
- [106] Wang Y, Li X, Wang X L, *et al.* Ginsenoside Rd attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Akt/GSK-3 β signaling and inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70956.
- [107] Zhao T Y, Wang X T, Liu Q, *et al.* Ginsenoside Rd promotes cardiac repair after myocardial infarction by modulating monocytes/macrophages subsets conversion [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2022, 16: 2767-2782.
- [108] 付华君, 宋文英, 田俊斌, 等. 紫檀芪通过调控细胞自噬对抗大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. 陕西中医, 2022, 43(10): 1342-1346.
- [109] Abudureyimu M, Yu W, Cao R Y, *et al.* Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.
- [110] 王永正, 苏先华, 林金. 白藜芦醇通过抑制 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(8): 39-42.
- [111] Peng J, Yang Z, Li H, *et al.* Quercetin reprograms immunometabolism of macrophages via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway to ameliorate lipopolysaccharide-induced oxidative damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5542.
- [112] 李圣耀, 杨琳, 高铸焯, 等. 清心解瘀方组方中药入血成分的网络药理学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 198-202.
- [113] 赵新军, 黎焱华, 康亮, 等. 金欣康颗粒提高线粒体自噬蛋白 LC3/Beclin1 表达改善心力衰竭大鼠心肌纤维化的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 713-721.
- [114] 陈前. 当归补血汤通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节自噬干预心肌梗死模型大鼠心肌损伤的作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [115] 杨婷. 麝香保心丸通过内源性硫化氢上调 ACSL3 抑制心肌细胞铁死亡改善心肌梗死后大鼠心肌纤维化 [D]. 衡阳: 南华大学, 2024.
- [116] 汤同娟. 苓桂术甘汤调控线粒体 Na⁺/Ca²⁺ 交换体介导的钙离子稳态保护心肌细胞抑制心肌纤维化的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [117] 王旭勇, 徐晓东, 李应东, 等. NLRP3 炎症小体在心肌纤维化中的作用及中药干预进展 [J]. 中药药理与临床, 2025, 1-22.
- [118] Bai X, Wang W X, Fu R J, *et al.* Therapeutic potential of hydroxysafflor yellow A on cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01265.
- [119] Zhang M X, Song Y, Xu W L, *et al.* Natural herbal medicine as a treatment strategy for myocardial infarction through the regulation of angiogenesis [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022(1): 8831750.
- [120] Ramli F F, Ali A, Ibrahim N. Molecular-signaling pathways of Ginsenosides Rb in myocardial ischemia-reperfusion injury: A mini review [J]. *Int J Med Sci*, 2022,

- 19(1): 65-73.
- [121] 韩凌, 张晶晶, 秦立. 人参皂苷 Rb₃ 通过 Neuregulin-1/ErbB 信号通路对心肌梗死大鼠 VE-cadherin, NRG-1, ErbB2, ErbB4 表达的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 195-199.
- [122] 张三印. 葛根素诱导血管生成的作用及分子机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [123] 赵廷尧, 徐燕. 人参皂苷防治心肌梗死相关作用机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(4): 49-51.
- [124] 王思颖. 通心络对大鼠心肌梗死缺血区微血管新生及纤维化的作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [125] Huang F F, Liu Y, Yang X, *et al.* Shexiang Baoxin Pills promotes angiogenesis in myocardial infarction rats via up-regulation of 20-HETE-mediated endothelial progenitor cells mobilization [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 184-191.
- [126] Chen J R, Cao W J, Asare P F, *et al.* Amelioration of cardiac dysfunction and ventricular remodeling after myocardial infarction by Danhong Injection are critically contributed by anti-TGF- β -mediated fibrosis and angiogenesis mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 559-570.
- [127] Shao C L, Cui G H, Guo H D. Effects and mechanisms of Taohong Siwu Decoction on the prevention and treatment of myocardial injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 816347
- [128] Tan Z B, Jiang X L, Zhou W Y, *et al.* Taohong Siwu Decoction attenuates myocardial fibrosis by inhibiting fibrosis proliferation and collagen deposition via TGFBR1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113838.

[责任编辑 赵慧亮]