

注射用益气复脉（冻干）通过 Piezo1/NO/cGMP 通路改善主动脉弓缩窄诱导的心力衰竭

戴肃芳, 赵庆飞, 刘金成, 黄子萱, 许金塔, 李 芳*, 寇俊萍*

中国药科大学中药学院 江苏省中药评价与转化重点实验室, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 探讨注射用益气复脉（冻干）（Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM）通过上调心脏内皮机械敏感离子通道（piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1）激活一氧化氮（nitric oxide, NO）信号通路, 从而抑制心肌肥大, 改善压力超负荷所致心力衰竭（heart failure, HF）。**方法** 采用主动脉弓缩窄（transverse aortic constriction, TAC）手术制备小鼠 HF 模型, 术后 2 周 ip 不同剂量 YQFM（0.13、0.26、0.53 g/kg）和卡托普利（20 mg/kg）进行干预。药物干预 4 周后利用超声心动图评估心功能变化; 采用苏木素-伊红（hematoxylin-eosin, HE）和 Masson 染色评价心脏病理损伤及纤维化程度; 采用心脏指数、心脏质量与胫骨长度比值、小麦胚芽凝集素（wheat germ agglutinin, WGA）染色评价心脏重构和心肌细胞肥大程度; 采用血清生化检测、qRT-PCR、Western blotting 及免疫荧光染色等技术检测 HF 相关标志物及 Piezo1/NO 通路关键蛋白的表达变化。**结果** YQFM 显著改善 TAC 诱导的小鼠心功能障碍与心脏重构（ $P<0.05$ 、 0.01 ），并减轻组织结构紊乱、心肌细胞肥大和心肌纤维化（ $P<0.01$ ）。机制研究表明 YQFM 降低血清心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 T（cardiac troponin T, cTn-T）、N 末端 B 型利钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP）水平（ $P<0.01$ ），显著下调心脏中肥大相关基因心房钠尿肽（natriuretic peptide A, *Nppa*）、B 型利钠肽（natriuretic peptide B, *Nppb*）、肌球蛋白重链 7（myosin heavy chain 7, *Myh7*）与纤维化相关基因 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链（collagen type I alpha 1 chain, *Col1a1*）、III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链（collagen type III alpha 1 chain, *Col3a1*）的表达（ $P<0.05$ 、 0.01 ）。YQFM 还可显著降低卵泡抑素样蛋白 1（follistatin-like 1, *Fstl1*）和内皮素-1（endothelin-1, ET-1）含量（ $P<0.05$ 、 0.01 ），同时提升血清与心脏组织中 NO 及环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）水平（ $P<0.01$ ）。此外, YQFM 显著上调心脏内皮细胞中 Piezo1 蛋白与磷酸化内皮型一氧化氮合酶（phosphorylated endothelial nitric oxide synthase, p-eNOS）的表达（ $P<0.01$ ）。**结论** YQFM 通过上调内皮 Piezo1 表达并激活 eNOS/NO 通路, 改善心脏功能与重构, 抑制心肌细胞肥大, 从而发挥抗 HF 作用。

关键词: 注射用益气复脉（冻干）; 心力衰竭; 心肌肥大; 主动脉弓缩窄; Piezo1/NO/cGMP 通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2026)19 - 7685 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.015

Yiqi Fumai Lyophilized Injection ameliorates heart failure induced by transverse aortic constriction via Piezo1/NO/cGMP pathway

DAI Sufang, ZHAO Qingfei, LIU Jincheng, HUANG Zixuan, XU Jinta, LI Fang, KOU Junping

Jiangsu Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Transformation, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To investigate whether Yiqi Fumai Lyophilized Injection [注射用益气复脉（冻干）, YQFM] ameliorates myocardial hypertrophy and pressure overload-induced heart failure (HF) by upregulating the cardiac endothelial mechanosensitive ion channel Piezo1 and activating the nitric oxide (NO) signaling pathway. **Methods** A mouse HF model was prepared via transverse aortic constriction (TAC) surgery. Two weeks post-operation, mice received intraperitoneal injections of different doses of YQFM (0.13, 0.26, 0.53 g/kg) or captopril (20 mg/kg) for four weeks. Cardiac function was assessed by echocardiography. Pathological injury and fibrosis were evaluated by hematoxylin and eosin (HE) and Masson staining. Cardiac remodeling and cardiomyocyte hypertrophy

收稿日期: 2026-03-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274140)

作者简介: 戴肃芳 (2002—), 女, 硕士研究生, 从事中药心血管药理学研究。E-mail: 17302232328@163.com

*通信作者: 李 芳 (1987—), 女, 副教授, 从事中药 (复方) 防治心血管相关疾病的作用机制与药效物质基础研究。E-mail: lifang@cpu.edu.cn

寇俊萍 (1972—), 女, 教授, 从事中药复方作用机制研究。E-mail: junpingkou@cpu.edu.cn

were assessed by heart index, heart weight-to-tibia length ratio and wheat germ agglutinin (WGA) staining. Serum biochemical assays, qRT-PCR, Western blotting and immunofluorescence were employed to detect HF-related biomarkers and the expressions of key proteins in Piezo1/NO pathway. **Results** YQFM significantly improved TAC-induced cardiac dysfunction and remodeling ($P < 0.05, 0.01$), and alleviated histopathological disorganization, cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis ($P < 0.01$). Mechanistic studies showed that YQFM reduced levels of cardiac injury markers cardiac troponin T (cTn-T) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in serum ($P < 0.01$), and significantly downregulated the expressions of hypertrophy-related genes natriuretic peptide A (*Nppa*), natriuretic peptide B (*Nppb*), myosin heavy chain 7 (*Myh7*) and fibrosis-related genes collagen type I alpha 1 chain (*Col1a1*), collagen type III alpha 1 chain (*Col3a1*) in cardiac tissue ($P < 0.05, 0.01$). YQFM significantly decreased the levels of follistatin-like 1 (*Fstl1*) and endothelin-1 (ET-1) ($P < 0.05, 0.01$), while elevating the levels of NO in serum and cardiac tissue and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in cardiac tissue ($P < 0.01$). Furthermore, YQFM significantly upregulated the expressions of Piezo1 protein and phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (p-eNOS) in cardiac endothelial cells ($P < 0.01$). **Conclusion** YQFM improves cardiac function and remodeling, and inhibits cardiomyocyte hypertrophy in HF by upregulating endothelial Piezo1 expression and activating eNOS/NO signaling pathway.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; heart failure; cardiac hypertrophy; transverse aortic constriction; Piezo1/NO/cGMP pathway

当心脏承受持续性的压力或容量负荷时,心肌细胞会发生适应性变大,这一过程称为心肌肥大^[1]。然而,当刺激长期存在,病理性心肌肥大逐渐成为演变为心力衰竭(heart failure, HF)的关键病理基础^[2-3]。在心肌肥大的代偿阶段,心脏大小和质量的增加被认为伴随着生化、分子、结构和代谢的变化,以维持正常功能,但随着时间的推移,慢性压力或疾病会导致心室扩张、收缩功能下降,心脏失代偿并最终发展为 HF,甚至导致死亡^[4]。研究表明,通过调节参与心肌肥大的信号通路和细胞因子等关键靶点,可以有效抑制心肌肥大,改善压力超负荷诱导的 HF^[5-7]。通过抑制心肌肥大进而缓解 HF 进展是一种具有前景的治疗策略。

近年来,血管内皮功能失调在 HF 发生发展中的作用受到广泛关注。心脏内皮细胞不仅是血液与心肌组织之间的屏障,更是活跃的旁分泌器官,它通过释放一氧化氮(nitric oxide, NO)等活性因子调节冠状动脉血流、抑制心肌肥大和纤维化,维持心脏稳态^[8]。内皮源性 NO 的合成主要由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化,其生物利用度下降是内皮功能障碍的核心事件,与 HF 的严重程度密切相关^[9]。压电型机械敏感离子通道组件 1(Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1)是内皮细胞感知血流剪切力等机械刺激的关键分子传感器^[10]。研究表明, Piezo1 被激活后,能通过调控细胞内钙信号,进而影响 eNOS 的磷酸化与活性,是调节内皮 NO 释放的重要上游机制^[11]。在压力超负荷等病理状态

下, Piezo1 的表达或功能异常会加剧心肌肥大与心室重构^[12]。因此,调控 Piezo1/eNOS/NO 信号轴可能是干预压力超负荷性 HF 的重要途径。

注射用益气复脉(冻干)(Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM)是源于传统复方的现代中药制剂,由红参、麦冬、五味子 3 味中药组成,临床研究显示其对 HF 患者心功能具有改善作用^[13-14]。YQFM 的质量控制已形成了以化学定量(一测多评法等)和指纹图谱为核心,以生物活性评价为补充的综合质控模式,为其临床疗效的稳定可靠提供了坚实保障^[15-18]。基础研究表明, YQFM 具有抗心肌缺血、改善能量代谢等多种药理活性^[19-20]。临床研究亦提示 YQFM 能够通过显著降低血清内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平、提升 NO 水平,有效改善 HF 患者的血管内皮功能^[21]。基于上述背景,本研究拟探讨 YQFM 是否通过上调心脏内皮细胞 Piezo1 表达,增强 eNOS 活性,促进 NO 生成及其下游环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路的激活,从而抑制病理性心肌肥大,改善压力超负荷诱导的 HF,以期为 YQFM 的临床应用提供更深入的理论依据药理学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠,体质量 20~22 g,由江苏华创信诺医药科技有限公司提供,符合普通实验动物质量标准,动物质量合格证号 A202310080179,许可证号为 SCXK(苏)2020-0019。小鼠每笼 5 只,饲养室温为 24 ℃,相对湿度为 40%~80%,自由

进食饮水,适应性饲养 7 d 后开始实验。实验过程中所有操作均遵守中国药科大学实验动物伦理原则,伦理批准号为 2023-03-023。

1.2 细胞

HUVEC 人脐静脉内皮细胞和 H9c2 大鼠心肌细胞由中国科学院上海细胞库提供。

1.3 药品与试剂

YQFM(国药准字 Z20060463,批号 20221111,每瓶 0.65 g,使用前用 0.9%生理盐水配制)购自天津天士力之骄药业有限公司;Piezo1 抗体(批号 00121356)、p-eNOS 抗体(批号 0028939)、CD31 抗体(批号 00114609)、卵泡抑素样蛋白 1(follistatin-like 1, Fstl1) 抗体(批号 00048954)、肌球蛋白重链 7(myosin heavy chain 7, Myh7) 抗体(批号 00101476)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体(批号 10029187) 购自武汉三鹰生物技术有限公司;驴抗兔 IgG (H+L) Dylight 488 (批号 CL89330)、羊抗鼠 IgG (H+L) Dylight 594 (批号 CL89330) 购自 Bioworld 生物科技有限公司;心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTn-T) ELISA 试剂盒(批号 P112Y)、N 末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) ELISA 试剂盒(批号 P009M)、Fstl1 ELISA 试剂盒(批号 P233Q)、ET-1 ELISA 试剂盒(批号 P376Y) 购自武汉华美生物工程有限公司;NO 试剂盒(批号 20230916) 购自南京建成生物工程研究所;cGMP ELISA 试剂盒(批号 CEA577Ge) 购自武汉云克隆科技股份有限公司;小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA) 荧光染色试剂(批号 0000382191) 购自美国 Invitrogen 公司;RNA 裂解液(批号 7E0761A4)、逆转录试剂盒(批号 7E0852M5)、qPCR Master Mix 试剂盒(批号 027E2262IA) 购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

1.4 仪器

6-0 医用真丝编织线(上海浦东金环医疗用品股份有限公司);灭菌医用缝合针(巢湖市宾雄医疗器械有限公司);结扎用 27G 号针(吉林省图尔医疗器械有限公司);外科止血钳和眼科剪(上海金钟手术器械厂);wi78908 型电子天平(东西仪科技有限公司);Criterion™ Blotterx 型全湿法电转膜仪、PowerPac™ HC 型电泳仪、Universal Hood II 型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司);Vevo 3100 型小动

物超声成像系统(加拿大 VisualSonics 公司);RM2235 型石蜡切片机(德国 Leica 公司);NanoZoomer S210 型数码病理切片扫描仪(日本 Hamamatsu 公司);QuantStudio 1 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司);LSM 800 型激光共聚焦显微镜(德国 Zeiss 公司)。

2 方法

2.1 小鼠主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC) HF 模型的制备

小鼠 ip 1%戊巴比妥钠麻醉后,备皮,沿颈部与胸窝交界处向第 2 根肋骨偏右侧剪开,到临近第 2 根肋骨边缘处停止,防止气胸。撑开胸腔找到气管上方的胸腺,用精细镊轻轻拨开胸腺,找到下方的主动脉弓,在其下方穿线,利用 27 G 大小的针进行缩窄处理,缩窄成功后可见左侧颈总动脉搏动增强,提示 TAC 建立成功。随后小心抽出缩窄针,缝合胸腔和表皮,观察 6 周,从而制备压力超负荷型 HF 小鼠模型^[22]。

2.2 动物分组与给药

70 只雄性 ICR 小鼠随机分为假手术组、假手术+YQFM 组、模型组及 YQFM 低、中、高剂量(0.13、0.26、0.53 g/kg^[23])组和卡托普利(20 mg/kg)组,每组 10 只。假手术组仅开胸不结扎冠脉,其余各组均通过 TAC 建立 HF 模型。于术后第 2 周开始给药,各组 ip 相应药物或等体积生理盐水,1 次/d,连续给药 28 d。

2.3 超声心动图检测

末次给药 24 h 后,使用异氟烷吸入麻醉小鼠,采用小动物超声成像系统检测心功能。测量并记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、心输出量(cardiac output, CO)、每搏输出量(stroke volume, SV)、左室舒张末期间隔厚度(interventricular septal thickness at end-diastole, IVSd)、左室收缩末期后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at end-systole, LVPWs)、左室舒张末期后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at end-diastole, LVPWd)、校正后左室质量(corrected left ventricular mass, LV Mass Cor)。

2.4 心脏指数和心脏质量与胫骨长度比值的测定

各组小鼠禁食 12 h 后称定体质量,摘眼球取血,室温静置 1 h,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液分装保存。摘取心脏,预冷 PBS 冲洗残留的瘀血,

滤纸吸干, 去除周边其他组织, 采用精密天平称取全心质量, 计算心脏指数。摘取小鼠后腿胫骨, 去除周围组织, 采用刻度尺测量胫骨长度, 计算心脏质量与胫骨长度比值。

心脏指数 = 全心质量 / 体质量

2.5 WGA 染色检测心肌细胞大小

心脏用冰 PBS 清洗, 经固定、脱水处理后包埋, -20°C 预冻, 冰冻切片机切 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚组织片, 吸附到黏附载玻片上。室温平衡 30 min, 封闭后滴加 WGA 染液 ($10\text{ }\mu\text{g/mL}$), 4°C 孵育过夜; DAPI 染色 10 min 后, 封片, 使用激光共聚焦显微镜观察并拍摄图片。

2.6 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 和 Masson 染色观察心脏组织病理变化

取心脏组织石蜡切片, 交由湖南艾方生物有限公司进行 HE 和 Masson 染色, 参照周超雄^[24]的方法进行病理评分。

2.7 qRT-PCR 检测心脏组织心房钠尿肽 (natriuretic peptide A, *Nppa*)、B 型利钠肽 (natriuretic peptide B, *Nppb*)、Myh7、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen type I alpha 1 chain, *Col1a1*) 和 III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen type III alpha 1 chain, *Col3a1*) mRNA 表达

取小鼠心脏左心室组织, 加入 RNA 裂解液, 按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 1, 以 *Gapdh* 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的相对表达量。

2.8 血清生化指标的检测

取小鼠血清, 根据试剂盒说明书测定 cTn-T、NT-proBNP、Fstl1、ET-1、NO 水平。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')
<i>Gapdh</i>	F: AACTTTGGCATTGTGGAAGG R: ACACATTGGGGGTAGGAACA
<i>Nppa</i>	F: TGTACAGTGCAGTGTCCAAC R: CGAAGCAGCTGGATCTTCGT
<i>Nppb</i>	F: TTGAAGGACCAAGGCCTCAC R: CGTTACAGCCCAACGACTG
<i>Myh7</i>	F: GGAGGAGTTTGGGCGAGTCA R: CCAAGTTGTCTTGTTCGCGC
<i>Col1a1</i>	F: CTGACGCATGGCCAAGAAGA R: CGTGCCATTGTGGCAGATAC
<i>Col3a1</i>	F: TGAAGTGTCCACGTAAGCAC R: GGAGGGCCATAGCTGAAGTG

2.9 Western blotting 检测心脏组织 Fstl1 和 Myh7 蛋白表达

取小鼠心脏左心室组织, 加入含 1 mmol/L PMSF 的 RIPA 裂解液于冰上裂解, 离心取上清, 采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。加入适量 $6\times$ Loading buffer, 100°C 金属浴 5 min 使蛋白变性。蛋白样品经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 3% 牛血清白蛋白, 室温摇床封闭 2 h, 加入一抗, 4°C 孵育过夜; TBST 洗涤 3 次, 10 min/次, 加入二抗, 室温孵育 1.5 h, 滴加 ECL 显影液, 采用凝胶成像仪曝光并分析蛋白表达。

2.10 免疫荧光染色检测心脏组织 Piezo1 和 p-eNOS 蛋白表达

取心脏组织石蜡切片, 室温平衡 30 min, 加入 0.2% Triton X-100 透化 20 min, 加入 10% 牛血清白蛋白室温封闭 30 min, 滴加一抗, 4°C 孵育过夜; 滴加二抗, DAPI 染色 10 min 后封片, 使用激光共聚焦显微镜观察并拍摄图片。

2.11 心脏组织中 NO 和 cGMP 水平的测定

取小鼠心脏左心室组织, 按照试剂盒说明书测定 NO 和 cGMP 水平。

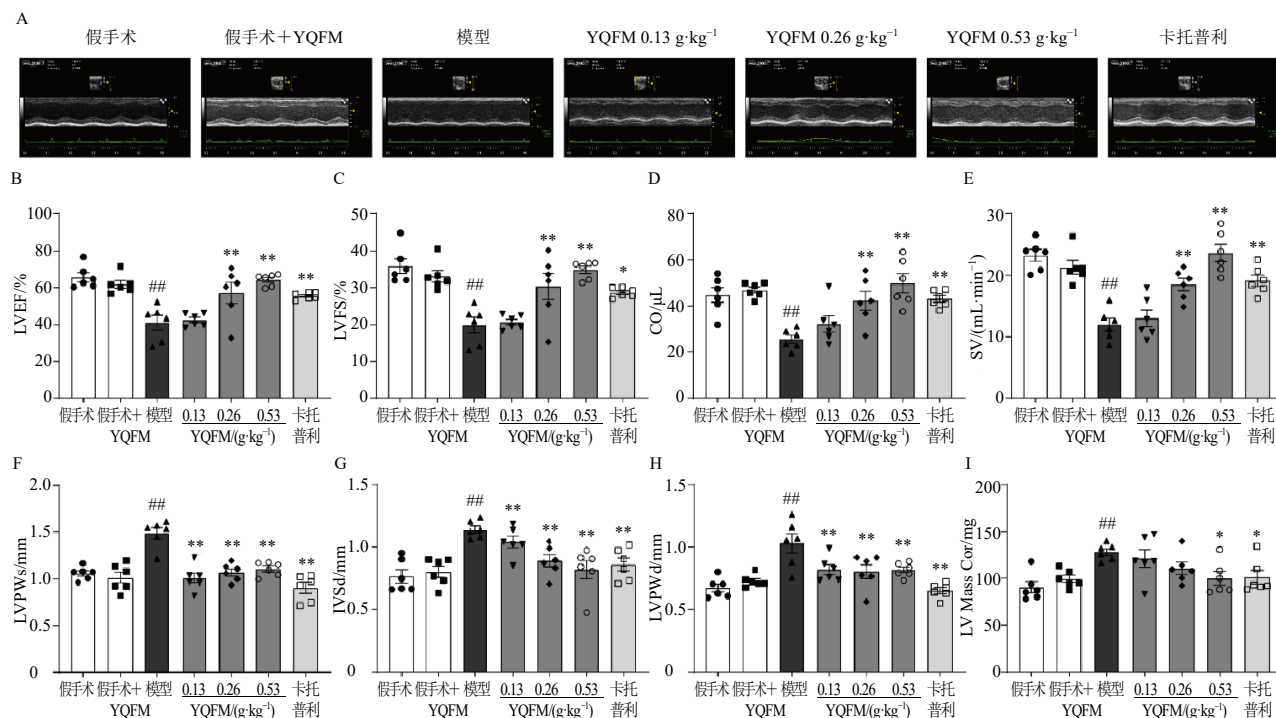
2.12 统计学分析

所有数据采用 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间的比较使用双因素方差分析; 当 3 组或 3 组以上比较时用单因素方差分析, 然后采用 Dunnett's *t* 检验。

3 结果

3.1 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏收缩功能和心室重构的影响

各组小鼠的 M 型超声心动图见图 1-A。如图 1-B~I 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠 LVEF、LVFS、SV、CO 显著降低 ($P < 0.01$), 其心脏收缩功能出现障碍; 同时模型组小鼠 LVPWs、IVSd、LVPWd、LV Mass Cor 显著增加 ($P < 0.01$), 表明模型小鼠出现心室重构。与模型组比较, YQFM 中、高剂量组和卡托普利组小鼠 LVEF、LVFS、SV、CO 显著升高 ($P < 0.01$), YQFM 高剂量组和卡托普利组 LVPWs、IVSd、LVPWd、LV Mass Cor 显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), YQFM 中剂量组 LVPWs、IVSd、LVPWd 显著降低 ($P < 0.01$), YQFM 低剂量组 LVPWs、LVPWd 显著降低 ($P < 0.01$)。以上结果表明 YQFM 可有效改善 HF 小鼠的心脏收缩功能和心室重构, 且不影响正常小鼠的心脏功能。



A-代表性 M 型超声心动图图像；B—I-心脏功能与结构指标的统计分析；与假手术组比较：## $P<0.01$ ；与模型组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ ，下同。

A-representative M-mode echocardiographic images; B—I-statistical analysis of cardiac function and structural indices; ## $P<0.01$ vs sham group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group, same as below figures.

图 1 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏收缩功能和心室重构的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Effect of YQFM on cardiac systolic function and ventricular remodeling in TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3.2 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏组织病理学变化与纤维化的影响

为从组织形态评估 YQFM 对压力超负荷所致 HF 的影响，采用 HE 和 Masson 染色对小鼠心脏组织进行病理学分析。HE 染色结果（图 2-A）显示，与假手术组比较，模型组小鼠心肌组织排列明显紊乱，可见肌纤维断裂、细胞肥大、间隙增宽及炎性细胞浸润；YQFM 和卡托普利干预后心肌结构损伤得到改善，组织排列趋于规整，炎性浸润减轻。组织病理学损伤评分（图 2-B）显示，与假手术组比较，模型组病理损伤评分显著升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，YQFM 中、高剂量组和卡托普利组病理损伤评分显著降低（ $P<0.05$ 、 0.01 ）。Masson 染色结果（图 2-A）显示，模型组心肌间质中出现大量蓝色胶原纤维沉积，表明存在明显的心肌纤维化；经 YQFM 治疗后，蓝色胶原沉积区域明显减少。胶原容积分数的定量统计分析（图 2-C）表明，模型组的纤维化程度显著高于假手术组（ $P<0.01$ ），而 YQFM 各剂量组和卡托普利组均能显著降低胶

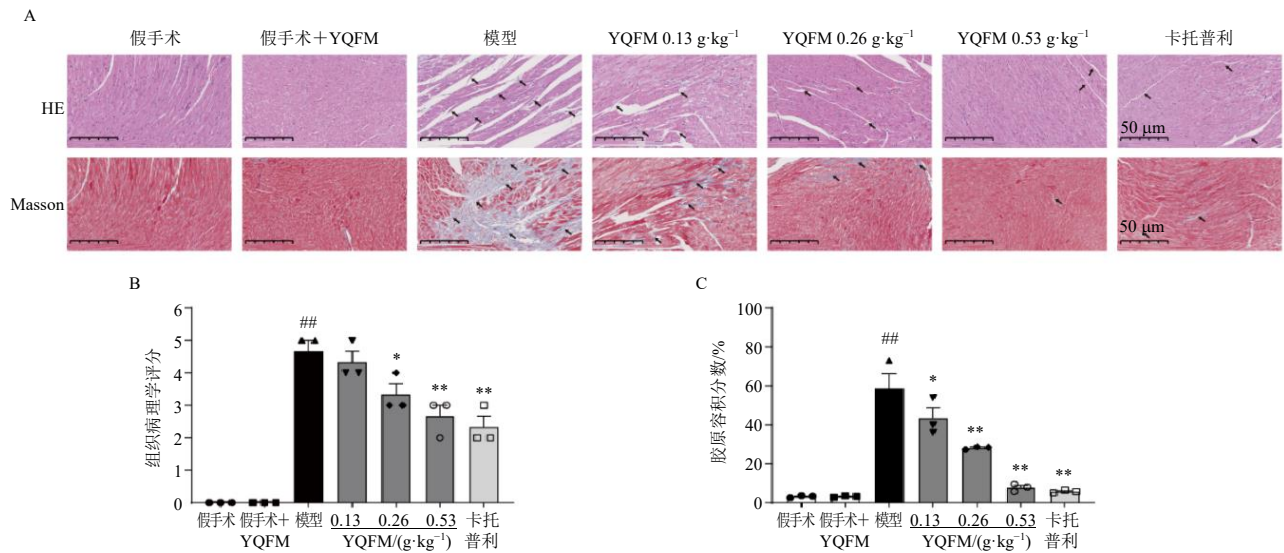
原容积分数（ $P<0.05$ 、 0.01 ），抑制纤维化进程。以上结果证实，YQFM 能够有效减轻 TAC 诱导小鼠的心肌组织损伤，并抑制心肌间质纤维化的发展，且不影响正常小鼠的心脏组织。

3.3 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠血清心肌损伤标志物的影响

为评估 YQFM 对压力超负荷所致心肌损伤的保护作用，采用 ELISA 法检测血清中心肌损伤关键生物标志物水平。如图 3 所示，与假手术组比较，模型组小鼠血清中 cTn-T 和 NT-proBNP 水平均显著升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，YQFM 中、高剂量和卡托普利组小鼠血清中 cTn-T 和 NT-proBNP 水平均显著降低（ $P<0.01$ ）。表明 YQFM 能够有效减轻 TAC 诱导的心肌细胞损伤，且不影响正常小鼠的心肌细胞损伤。

3.4 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏重构和心肌细胞肥大的影响

为评估 YQFM 对心脏结构的影响，检测心脏形态、质量等指标。如图 4-A、C、D 所示，与假手

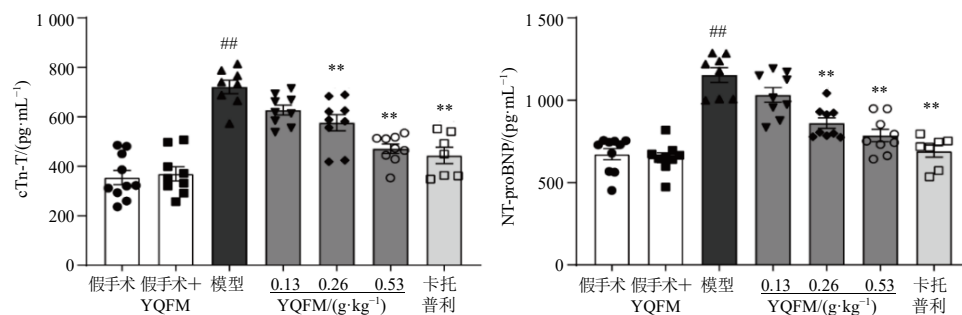


A-心脏组织 HE 和 Masson 染色代表性图像 ($\times 20$), 箭头指示心肌纤维排列紊乱、炎性细胞浸润、细胞肥大及胶原沉积等代表性病变区域; B-心肌组织病理损伤评分; C-心肌间质胶原容积分数统计分析。

A-representative images of heart tissue stained with HE and Masson ($\times 20$), arrows indicate representative lesion areas such as disordered arrangement of myocardial fibers, infiltration of inflammatory cells, cell hypertrophy and collagen deposition; B-histopathological injury scores; C-statistical analysis of collagen volume fraction in myocardial interstitium.

图 2 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏组织病理学变化与纤维化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Effect of YQFM on histopathological changes and fibrosis in cardiac tissue of in TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



假手术组 $n = 10$, 假手术+YQFM 组 $n = 9$, 模型组 $n = 8$, YQFM 各剂量组 $n = 9$, 卡托普利组 $n = 7$ 。

Sham group $n = 10$, sham + YQFM group $n = 9$, model group $n = 8$, YQFM each dose groups $n = 9$, and captopril group $n = 7$.

图 3 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠血清心肌损伤标志物的影响 ($\bar{x} \pm s$)

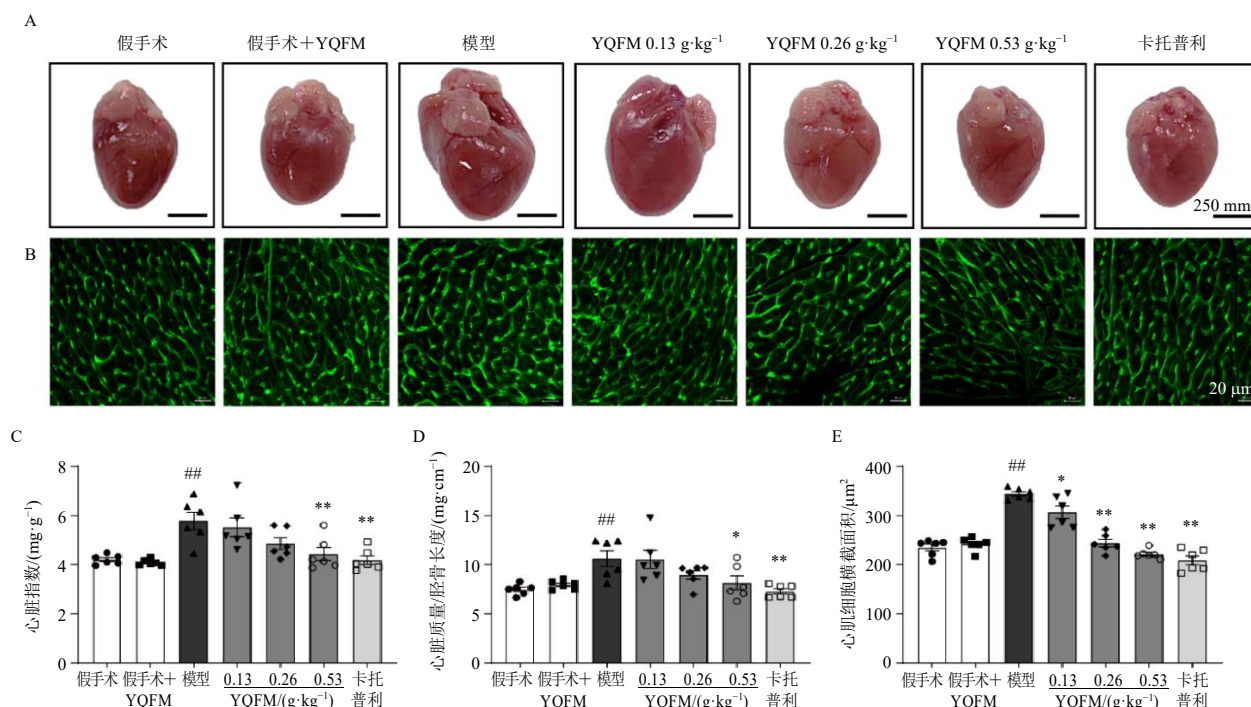
Fig. 3 Effect of YQFM on myocardial injury biomarkers in serum of TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s$)

术组比较, 模型组小鼠心脏体积明显增大, 心脏指数、心脏质量与胫骨长度比值显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YQFM 高剂量组和卡托普利组心脏指数、心脏质量与胫骨长度比值显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。通过 WGA 荧光染色评估心肌细胞大小, 如图 4-B、E 所示, 模型组心肌细胞横截面积较假手术组显著增加 ($P < 0.01$); 而 YQFM 及卡托普利治疗能有效抑制心肌细胞肥大 ($P < 0.05$ 、 0.01)。表明 YQFM 能够改善 TAC 诱导 HF 小鼠的心脏重构和心肌细胞肥大, 且不影响正常小鼠心脏重构和心肌

细胞大小。

3.5 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心肌肥大与纤维化的影响

为进一步探究 YQFM 对压力超负荷所致心肌重构的影响, 采用 Western blotting、ELISA 和 qRT-PCR 技术检测心脏组织中肥大与纤维化相关标志物表达水平。因 YQFM 高剂量组对心功能各指标治疗效果最显著, 采用 YQFM 高剂量组进行研究。如图 5-A~D 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠心脏组织中心肌肥大相关蛋白 Fst11 和 Myh7 表达显



A-心脏代表性外观照片; B-WGA 染色检测心肌细胞横截面积的荧光图像 ($\times 20$); C-心脏指数; D-心脏质量与胫骨长度比值; E-心肌细胞横截面积的定量分析。

A-representative gross morphology of hearts; B-fluorescent images of cardiomyocyte cross-sectional area stained with WGA ($\times 20$); C-heart index; D-heart weight to tibia length ratio; E-quantitative of cardiomyocyte cross-sectional area.

图 4 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏重构和心肌细胞肥大的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Effects of YQFM on cardiac remodeling and cardiomyocyte hypertrophy in TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

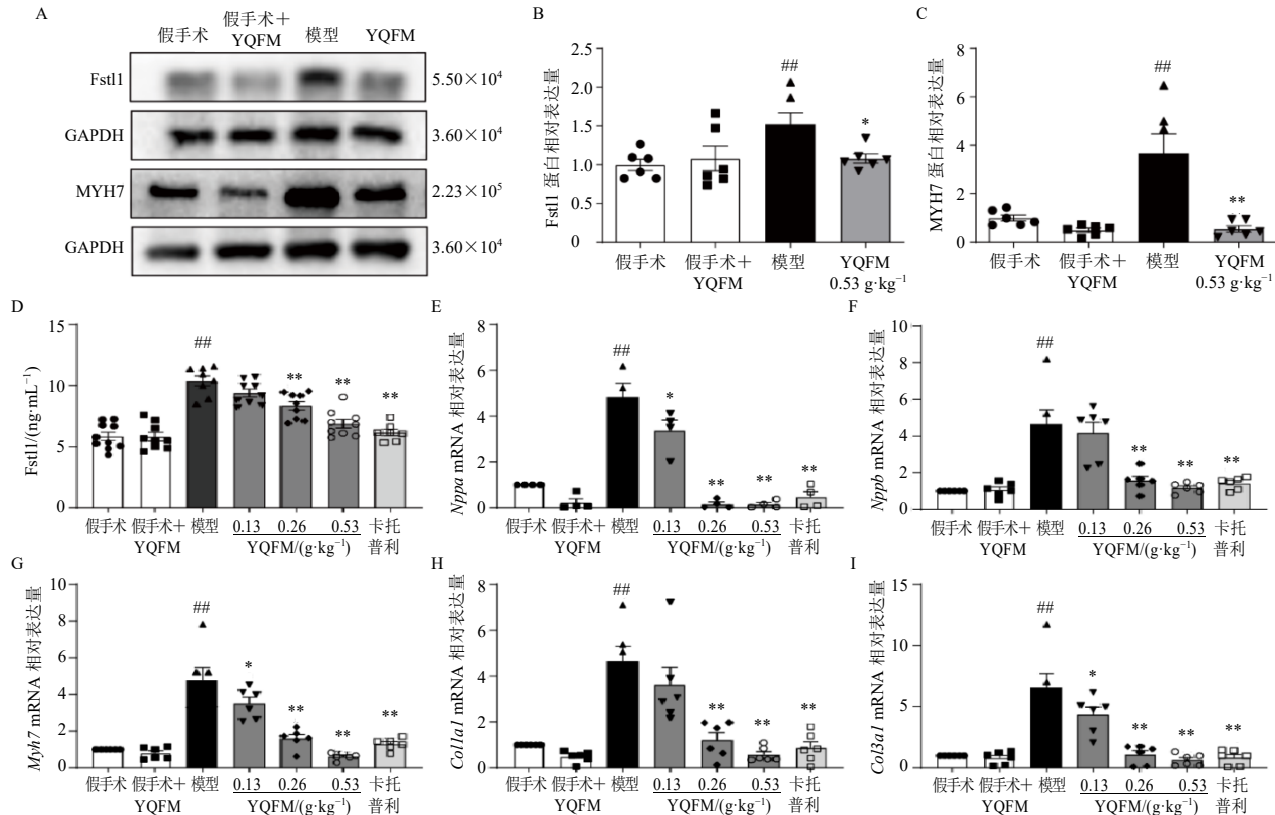
著上调 ($P < 0.01$), 血清中 Fstl1 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YQFM 高剂量组治疗后心脏组织中 Fstl1 和 Myh7 表达显著下调 ($P < 0.05$ 、 0.01), YQFM 中、高剂量组和卡托普利组血清中 Fstl1 水平显著降低 ($P < 0.01$)。如图 5-E~G 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠心脏组织中肥大相关基因 *Nppa*、*Nppb* 及 *Myh7* 的 mRNA 表达均显著上调 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YQFM 中、高剂量组和卡托普利组 *Nppa*、*Nppb* 及 *Myh7* 的 mRNA 表达均显著下调 ($P < 0.01$), YQFM 低剂量组 *Nppa*、*Myh7* 的 mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$)。如图 5-H、I 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠心脏组织中纤维化相关基因 *Colla1*、*Col3a1* 的 mRNA 表达均显著上调 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YQFM 中、高剂量组和卡托普利组 *Colla1*、*Col3a1* 的 mRNA 表达均显著下调 ($P < 0.01$), YQFM 低剂量组 *Col3a1* 的 mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$)。以上结果表明, YQFM 能够有效抑制 TAC 诱导的心肌病理性肥大及纤维化进程, 且对正常小鼠并无影响。

3.6 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠血清内皮功能标志物的影响

为探究 YQFM 对压力超负荷所致 HF 的内皮功能作用, 检测血清内皮功能标志物表达水平。如图 6 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠血清中 ET-1 水平显著升高 ($P < 0.01$), 而 NO 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YQFM 中、高剂量组和卡托普利组小鼠血清中 ET-1 水平显著降低 ($P < 0.01$), 各给药组 NO 水平显著升高 ($P < 0.01$)。表明 YQFM 能够改善压力超负荷诱导 HF 小鼠的内皮功能障碍, 且对正常小鼠内皮功能并无影响。

3.7 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏组织 Piezo1/p-eNOS 及 NO/cGMP 通路的影响

综合上述结果, YQFM 高剂量 (0.53 g/kg) 组对 TAC 诱导的 HF 小鼠改善效果最为显著, 采用 YQFM 高剂量组进行机制研究。采用免疫荧光染色检测心脏内皮关键信号分子的表达, 通过 CD31 与 Piezo1、CD31 与 p-eNOS 双重免疫荧光染色评价心脏内皮中 Piezo1 和 p-eNOS 表达变化。如图 7-A~

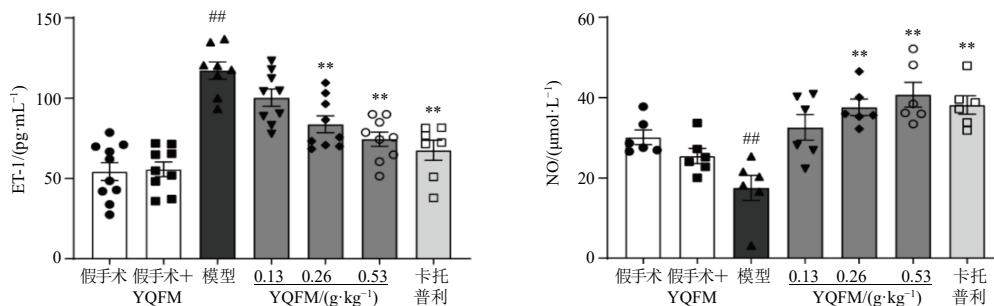


A~C-各组小鼠心脏组织中 Fstl1 和 MYH7 蛋白的相对表达水平 ($n=6$); D-各组小鼠血清中 Fstl1 水平 (假手术组 $n=10$, 假手术+YQFM 组 $n=9$, 模型组 $n=8$, YQFM 各剂量组 $n=9$, 卡托普利组 $n=7$); E~I-各组小鼠心脏组织中 *Nppa*、*Nppb*、*Myh7*、*Col1a1*、*Col3a1* mRNA 的相对表达水平 (假手术组 $n=4$ 或 6, 假手术+YQFM 组 $n=4$ 或 6, 模型组 $n=6$, YQFM 各剂量组 $n=6$, 卡托普利组 $n=6$)。

A—C-relative expression levels of Fstl1 and MYH7 protein in cardiac tissue of mice in each group ($n=6$); D-Fstl1 level in serum of mice in each group (sham group $n=10$, sham + YQFM group $n=9$, model group $n=8$, YQFM each dose groups $n=9$, captopril group $n=7$); E—I-relative mRNA expression levels of *Nppa*, *Nppb*, *Myh7*, *Col1a1* and *Col3a1* in cardiac tissue of mice in each group (sham group $n=4$ or 6, sham + YQFM group $n=4$ or 6, model group $n=6$, YQFM each dose groups $n=6$, captopril group $n=6$)。

图 5 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心肌肥大与纤维化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 5 Effect of YQFM on cardiac hypertrophy and fibrosis in TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s$)



假手术组 $n=6$ 或 10, 假手术+YQFM 组 $n=6$ 或 9, 模型组 $n=6$ 或 8, YQFM 各剂量组 $n=6$ 或 8 或 9, 卡托普利组 $n=6$ 或 7。

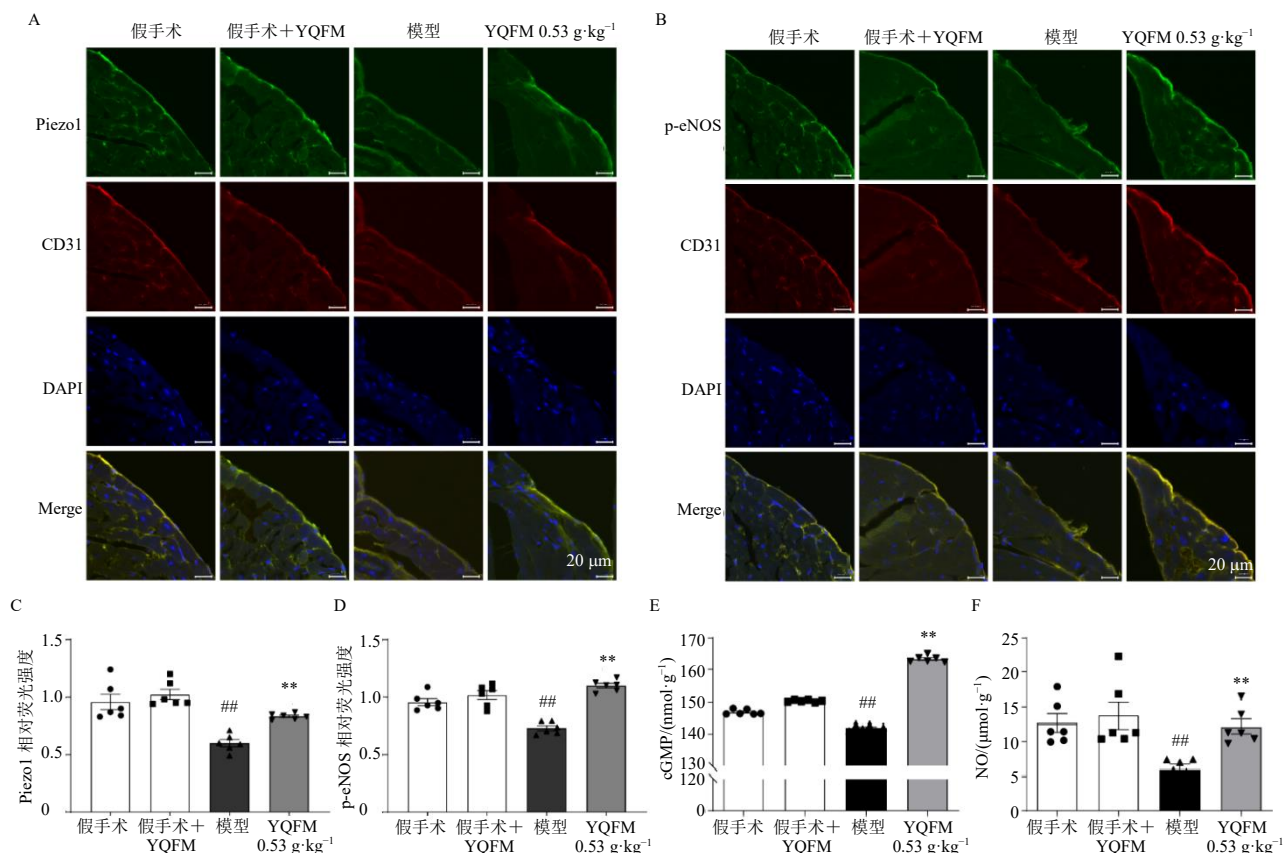
Sham group $n=6$ or 10, sham + YQFM group $n=6$ or 9, model group $n=6$ or 8, YQFM each dose groups $n=6$ or 8 or 9, captopril group $n=6$ or 7。

图 6 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠血清内皮功能标志物的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 6 Effect of YQFM on serum endothelial function markers in TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

D 所示, Piezo1 和 p-eNOS 信号主要分布于 CD31 阳性内皮区域, 与假手术组比较, 模型组小鼠心脏内皮中 Piezo1 与 p-eNOS 的荧光信号强度均显著减弱 ($P<0.01$); 经 YQFM 干预后, HF 小鼠心脏内

皮中 Piezo1 与 p-eNOS 的表达均得到显著恢复 ($P<0.01$)。为探究下游信号通路的变化, 检测心脏组织中 NO 及其第二信使 cGMP 的水平, 结果如图 7-E、F 所示, 与假手术组比较, 模型组小鼠心肌组织中



A、B-心脏组织中 Piezo1 和 p-eNOS 的免疫荧光染色图像 (×20); C、D-心脏内皮 Piezo1 和 p-eNOS 荧光强度的定量分析; E、F-心肌组织中 cGMP 和 NO 水平的定量分析。

A, B-immunofluorescence staining images of Piezo1 and p-eNOS in cardiac tissue (×20); C, D-quantitative analysis of Piezo1 and p-eNOS fluorescence intensity in cardiac endothelium; E, F-quantitative analysis of cGMP and NO levels in myocardial tissue.

图 7 YQFM 对 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏组织 Piezo1/p-eNOS 表达及 NO/cGMP 通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 7 Effect of YQFM on Piezo1/p-eNOS expression and NO/cGMP pathway in cardiac tissue of TAC-induced HF mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

NO 和 cGMP 水平显著降低 ($P < 0.01$); 经 YQFM 干预后, HF 小鼠心肌组织中 NO 和 cGMP 水平显著升高 ($P < 0.01$)。以上结果表明, YQFM 能够恢复 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏内皮 Piezo1/p-eNOS 表达, 上调心肌组织 NO 和 cGMP 的表达。

4 讨论

HF 是多种心血管疾病发展的终末阶段, 其核心病理过程包括心肌细胞肥大、心室重构、心肌纤维化及内皮功能障碍等^[25]。TAC 模型可通过增加左室后负荷诱导压力超负荷性心肌肥大和 HF, 是研究病理性心肌重构的经典动物模型。本研究发现, TAC 术后小鼠出现 LVEF、LVFS、SV 和 CO 显著降低, IVSd、LVIDd、LVPWd 及 LV Mass Cor 明显升高, 同时伴随心脏质量增加、心肌细胞横截面积增加、心肌纤维化及血清 cTn-T、NT-proBNP 水平升高, 提示压力超负荷诱导了典型的 HF 和心室重

构表型^[26]。临床研究显示, YQFM 在冠心病、急性心肌梗死、经皮冠状动脉介入术后心绞痛缓解及肥厚型心肌病等心血管疾病治疗中显示出良好疗效, 并对 HF 具有明确改善作用^[27]。且 YQFM 联合化学药能够有效提高 HF 患者心脏射血分数, 显著降低血清 BNP 水平, 缓解临床症状与体征^[28-30]。既往临床前研究在冠脉结扎诱导的 HF 小鼠模型中采用与本研究相同的 YQFM 低、中、高剂量 (0.13、0.26、0.53 g/kg), 并证实该剂量范围可显著改善心功能、减少心肌细胞凋亡、抑制心肌肥大与纤维化, 其中高剂量组作用最为明显。因此, 本研究参考文献^[31]的给药方案设置相同剂量梯度, 以进一步验证 YQFM 在 TAC 诱导 HF 模型中的药效及其作用机制。需要指出的是, YQFM 临床给药方式主要为静脉滴注, 而本研究采用 ip 给药。该设计主要基于小鼠 TAC 术后长期连续给药的可操作性和动物安全

性考虑。反复尾 iv 给药容易导致局部血管损伤、炎症及应激反应,可能增加 TAC 术后动物死亡率并影响模型稳定性。ip 给药作为小鼠药效学研究中常用的系统给药方式,可保证给药剂量相对准确、操作重复性较好,并已在部分 YQFM 基础研究中使用^[19-20]。此外, YQFM 可通过抑制心肌细胞凋亡并调节自噬水平,有效缓解 TAC 诱导的心肌肥大^[32]。本研究进一步表明, YQFM 能够明显恢复 TAC 诱导的 HF 小鼠心脏收缩功能和心室重构现象、减轻心衰小鼠心脏病理损伤、降低心肌损伤标志物水平、抑制心肌肥大与纤维化,缓解心肌损伤和内皮损伤,明显改善 HF。

心肌肥大是影响 HF 发展的关键病理环节,受多种上游信号通路调控^[33]。血管内皮功能失调是驱动 HF 进展的关键因素。心脏内皮细胞不仅构成血液-心肌屏障,更通过旁分泌机制主动调节心肌结构与功能^[34-35],而其中 NO/cGMP 通路在其中发挥着重要作用^[36-37]。NO 作为心脏内皮的旁分泌因子,可扩散至心肌细胞,缓解心肌肥大的发生^[38]。在心脏心肌细胞中,NO 通过刺激鸟苷酸环化酶的活性,导致 cGMP 的产生,激活下游的肥大信号^[39]。此外,多项研究表明,药物可以通过调控 NO/cGMP 信号通路抑制肥大,从而治疗 HF^[40]。Piezo1 是内皮细胞感知血流剪切力的核心机械传感器,其激活可介导钙离子内流,进而通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等途径促进 eNOS 磷酸化,增加 NO 生物合成^[41]。本研究结果证实, YQFM 可显著增加小鼠心脏内皮 Piezo1 表达,促进心脏内皮中 eNOS 的磷酸化水平,从而激活下游 NO/cGMP 的旁分泌信号途径,发挥抑制心肌肥大改善心衰的作用。本研究所揭示的 Piezo1/NO/cGMP 通路,与既往报道的 YQFM 其他作用机制并非孤立存在,而是构成了一个存在内在联系与潜在交汇的协同网络。例如, YQFM 可通过调控活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和 CaMKII 信号改善线粒体功能^[20],而 Piezo1 通道激活引发的钙内流正是激活 CaMKII 等下游信号的始动因素。因此, YQFM 可能通过上调内皮 Piezo1,进而通过 CaMKII 等途径激活 eNOS,促进 NO 生成。同时,本研究显示 YQFM 提升的 NO/cGMP 信号具有明确的抗纤维化效应, cGMP 可抑制心肌成纤维细胞的活化与胶原分泌^[42],这为解释 YQFM 能

显著减轻心脏间质纤维化提供直接的下游逻辑。

从物质基础角度分析, YQFM 由红参、麦冬、五味子组成,含有人参皂苷、麦冬皂苷、五味子木脂素、有机酸、多糖等多类活性成分。已有研究显示,人参皂苷类成分具有抗氧化应激、抗炎、改善内皮功能和保护线粒体等作用^[43-45];麦冬相关成分在改善心肌缺血损伤、抑制细胞凋亡和调节能量代谢方面具有一定活性^[46-48];五味子木脂素类成分则与抗氧化、抗纤维化及心肌保护作用相关^[49-50]。因此, YQFM 对于 HF 的干预更可能是多类成分共同作用于多个病理通路后的综合效应,而非单一靶点药物的线性调控模式。本研究所揭示的 Piezo1/p-eNOS/NO/cGMP 通路,可能只是 YQFM 复方整体药效网络中的关键节点之一。结合既往关于其在线粒体功能、ROS/CaMKII、自噬和内皮功能方面的研究,可推测 YQFM 治疗 HF 具有“多成分介导、多通路协同、跨细胞类型调控”的典型复方特点。

综上,本研究证实 YQFM 通过上调心脏内皮 Piezo1 表达,促进 eNOS 磷酸化增加 NO 合成与释放,激活心肌细胞 cGMP 信号,抑制心肌细胞病理性心肌肥大这一跨细胞信号通路,从而改善压力超负荷所致 HF 的作用机制,为其治疗 HF 的现代科学内涵提供实验证据。另外,本研究对细胞间直接交互作用的机制探讨尚不够深入,后续将结合共培养体系、条件性基因敲除等手段进一步阐明 Piezo1 在内皮-心肌对话中的具体作用及其调控网络。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Oldfield C J, Duhamel T A, Dhalla N S. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(2): 74-84.
- [2] Fu J, Su C P, Ge Y, *et al*. PDE4D inhibition ameliorates cardiac hypertrophy and heart failure by activating mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2025, 81: 103563.
- [3] Liu X J, Li H B, Hastings M H, *et al*. miR-222 inhibits pathological cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(3): 262-272.
- [4] Shi S G, Jiang P D. Therapeutic potentials of modulating autophagy in pathological cardiac hypertrophy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113967.
- [5] Wu H, Zhuang Y T, Yue Y, *et al*. SPOP is a key trigger of pathological cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Circ Res*, 2025, 137(9): e177-e196.

- [6] Xiao C C, Wang C, Wang J Y, *et al.* FMO2 prevents pathological cardiac hypertrophy by maintaining the ER-mitochondria association through interaction with IP3R2-Grp75-VDAC1 [J]. *Circulation*, 2025, 151(23): 1667-1685.
- [7] Zhou H B, Wang X, Xu T Y, *et al.* PINK1-mediated mitophagy attenuates pathological cardiac hypertrophy by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-STING pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(1): 128-142.
- [8] Wang X, He B. Endothelial dysfunction: Molecular mechanisms and clinical implications [J]. *MedComm*, 2024, 5(8): e651.
- [9] 王颖婷, 嘎珍, 张林泉, 等. 内皮型一氧化氮合酶在心血管疾病中的调节作用研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(6): 926-928.
- [10] Friedrich E E, Hong Z G, Xiong S Q, *et al.* Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(26): 12980-12985.
- [11] Siragusa M, Oliveira Justo A F, Malacarne P F, *et al.* VE-PTP inhibition elicits eNOS phosphorylation to blunt endothelial dysfunction and hypertension in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1546-1556.
- [12] Zhang Y H, Su S G, Li W D, *et al.* Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling [J]. *Hypertension*, 2021, 78(3): 647-660.
- [13] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 药理作用及临床研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(3): 354-364.
- [14] 孟骊冲, 王梓仪, 李欣春, 等. 中药注射剂治疗慢性心力衰竭的研究进展 [J]. *中草药*, 2026, 57(3): 1179-1194.
- [15] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉 (冻干) 中糖类成分的质量控制研究 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(3): 451-456.
- [16] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉 (冻干) 中 9 种成分的质量控制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [17] 张磊, 苏小琴, 陈昊喆, 等. 基于质量标志物的注射用益气复脉 (冻干) 质量评价与监测技术研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(8): 1778-1786.
- [18] 刘红宇, 徐玉琴, 欧阳婷, 等. 益气复脉冻干粉与其单味药配方液 HPLC 指纹图谱差异性研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(8): 70-74.
- [19] Lv S C, Wang Y J, Zhang W Q, *et al.* The chemical components, action mechanisms, and clinical evidences of YiQiFuMai Injection in the treatment of heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1040235.
- [20] Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, *et al.* YiQiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced heart failure through improving mitochondrial function via regulating ROS generation and CaMKII signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 381.
- [21] 冯岩, 荣娜, 张银桥. 注射用益气复脉治疗慢性心力衰竭对血管内皮功能的影响分析 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2025, 9(1): 118-120.
- [22] Bosch L, de Haan J J, Bastemeijer M, *et al.* The transverse aortic constriction heart failure animal model: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(6): 1515-1524.
- [23] Li F, Pang L Z, Zhang L, *et al.* YiQiFuMai Powder Injection ameliorates chronic heart failure through cross-talk between adipose tissue and cardiomyocytes via up-regulation of circulating adipokine omentin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119: 109418.
- [24] 周超雄. 核因子- κ B 活化对重症急性胰腺炎大鼠心肌损害的实验研究 [D]. 青海: 青海大学, 2011.
- [25] Baman J R, Ahmad F S. Heart failure [J]. *Jama*, 2020, 324(10): 1015.
- [26] 曾文如, 王东伟, 邵晓奇. 小鼠横向主动脉弓缩窄与异丙肾上腺素注射构建心肌肥厚模型方法的比较 [J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(1): 122-128.
- [27] 俞鹏, 沈乐, 史海波, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 临床应用中国专家共识 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(9): 2389-2400.
- [28] 石瑛, 牟鑫, 丁伟. 益气复脉注射液治疗气阴两虚证心衰效果观察 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2026, 41(1): 193-195.
- [29] 谷阳, 刘红阳, 姚毅仁, 等. 注射用益气复脉治疗早发心肌梗死的效果 [J]. *辽宁中医杂志*, 2026: 1-6.
- [30] 杜浩, 戚先伟, 陶军, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 联合替罗非班治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(6): 1445-1450.
- [31] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, *et al.* YiQiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 67-77.
- [32] Wan M X, Yin K K, Yuan J, *et al.* YQFM alleviated cardiac hypertrophy by apoptosis inhibition and autophagy regulation via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114835.
- [33] 杨莎莎, 柳甜, 王辉波. cGAS-STING 信号通路在心肌重构中的调控作用 [J]. *中国心血管杂志*, 2025, 30(5):

- 625-630.
- [34] Adao D M T, Ching C, Fish J E, *et al.* Endothelial cell-cardiomyocyte cross-talk: Understanding bidirectional paracrine signaling in cardiovascular homeostasis and disease [J]. *Clin Sci*, 2024, 138(21): 1395-1419.
- [35] Ding M G, Shi R, Du Y Y, *et al.* O-GlcNAcylation-mediated endothelial metabolic memory contributes to cardiac damage via small extracellular vesicles [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(6): 1344-1363.
- [36] Luo M, Lin H C, Wen Z Q, *et al.* Sodium ferulate inhibits rat cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II through enhancement of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(2): 251-260.
- [37] Fukuma N, Tokiwa H, Numata G, *et al.* Endothelial oestrogen-myocardial cyclic guanosine monophosphate axis critically determines angiogenesis and cardiac performance during pressure overload [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(15): 1884-1897.
- [38] Eley L, Richardson R V, Alqahtani A, *et al.* eNOS plays essential roles in the developing heart and aorta linked to disruption of Notch signalling [J]. *Dis Model Mech*, 2024, 17(1): dmm050265.
- [39] Lee D I, Zhu G S, Sasaki T, *et al.* Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease [J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 472-476.
- [40] Chen L Q, Zhou X H, Deng Y J, *et al.* Zhenwu Decoction ameliorates cardiac hypertrophy through activating sGC (soluble guanylate cyclase)-cGMP (cyclic guanosine monophosphate)-PKG (protein kinase G) pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115705.
- [41] Bartoli F, Debant M, Chuntharpursat-Bon E, *et al.* Endothelial Piezo1 sustains muscle capillary density and contributes to physical activity [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e141775.
- [42] 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.
- [43] Gong S S, Chen H, Fang S H, *et al.* Ginsenoside R_{h1} mitigates mitochondrial dysfunction induced by myocardial ischaemia through its novel role as a sirtuin 3 activator [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(13): 3017-3035.
- [44] Zhang R, Lu M L, Ran C Y, *et al.* Ginsenoside R_{g1} improves hypoxia-induced pulmonary vascular endothelial dysfunction through TXNIP/NLRP3 pathway-modulated mitophagy [J]. *J Ginseng Res*, 2025, 49(1): 80-91.
- [45] Wang Z C, Niu K M, Wu Y J, *et al.* A dual Keap1 and p47(phox) inhibitor ginsenoside R_{b1} ameliorates high glucose/ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 824.
- [46] 赵玲琳, 张勇, 薛慧, 等. 麦冬皂苷 D 对大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(2): 178-184.
- [47] 赵志成, 梁国英. 麦冬皂苷 D 调节 SphK1/S1P/S1PR1 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌炎症的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(11): 1698-1704.
- [48] 聂彤. 麦冬皂苷 D 调控 TAC 诱导心力衰竭能量代谢的作用机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [49] Fang D Z, Shang Q X, Liu Z H, *et al.* Exploring the protective effects of schisandrin A and schisandrin B against diabetic cardiomyopathy with a possible mechanism involving complement inhibition [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(12): 5506-5520.
- [50] Niu Z C, Jin Q, Shen Q Y, *et al.* Schisandrol B alleviated diabetic cardiac injury by inhibiting ferroptosis and improving lipid metabolism in mice [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156902.

[责任编辑 李亚楠]