

基于信号通路探讨中药方剂与单体干预冠心病机制的研究进展

周春雷^{1*}, 邹国良^{2#}, 项 杨¹, 秦溪悦¹, 潘柏宁¹

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月8日; 录用日期: 2025年6月25日; 发布日期: 2025年8月20日

摘 要

冠心病是心肌提供含氧血液的血管发生狭窄, 引起心肌缺血、缺氧, 主要归因于冠状动脉粥样硬化。现阶段西医治疗冠心病的药物主要为抗心肌缺血类药物、抗血小板类药物, 但这些药物在远期治疗过程中存在较多的不良反应。因此, 冠心病高发病率和有效治疗策略的缺乏, 促使着科学研究者从自然资源中发现新的药物。中医药治疗冠心病的有效性已被诸多学者挖掘, 以其治疗通路广、作用靶点全、检验有效且不良反应小等优势造福广大患者。多项研究显示中药单体及复方可通过靶向多条信号通路保护心肌细胞, 进而改善心功能。但目前对中医药调节冠心病相关信号通路的系统总结较少, 故该综述通过检索近年来国内外相关文献资料, 重点理清中医药治疗冠心病机制的关键信号通路, 主要包括核因子E2相关因子-2 (Nrf2)信号通路、核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路、Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路等, 以期加深对中医药抗冠心病功能的认识, 为进一步的研究和冠心病的治疗提供参考。

关键词

冠心病, 信号通路, 中医药, 药理机制, 研究进展

Research Progress in Exploring the Mechanism of Intervention in Coronary Heart Disease by Chinese Herbal Formulae and Monomers Based on Signaling Pathways

Chunlei Zhou^{1*}, Guoliang Zou^{2#}, Yang Xiang¹, Xiyue Qin¹, Boning Pan¹

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 周春雷, 邹国良, 项杨, 秦溪悦, 潘柏宁. 基于信号通路探讨中药方剂与单体干预冠心病机制的研究进展[J]. 药物化学, 2025, 13(3): 247-257. DOI: 10.12677/hjmce.2025.133026

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin HeilongjiangReceived: Jun. 8th, 2025; accepted: Jun. 25th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

Abstract

Coronary heart disease occurs when the blood vessels supplying oxygenated blood to the myocardium become narrowed, resulting in myocardial ischemia and hypoxia. The primary cause is coronary atherosclerosis. Currently, in Western medicine, the main treatments for coronary heart disease include anti-myocardial ischemia drugs and anti-platelet drugs. However, these medications also have numerous adverse reactions during long-term treatment. The efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) in treating coronary heart disease has been explored by many scholars. It benefits a large number of patients with advantages such as wide treatment pathways, comprehensive action targets, simplicity, effectiveness, affordability, and low adverse reactions. Numerous studies have indicated that single TCM compounds and complex prescriptions can protect cardiomyocytes and improve cardiac function by regulating multiple signaling pathways related to the disease [such as the nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway, the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway, the Janus kinase (JAK) signaling pathway, the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway, and other signaling pathways]. Nevertheless, the relevant domestic research and literature are relatively scarce and incomplete at present. Further studies at the molecular biology level are required in the future to provide references for safer and more effective treatment of coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease, Signaling Pathway, Traditional Chinese Medicine, Pharmacological Mechanism, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

冠心病(CHD)是一种严重威胁人类生命健康的常见疾病、具有发病率高、患病率高、危害性大的特点[1]。冠心病的生理基础是动脉粥样硬化(AS),其基本特征是脂质沉积在动脉内膜中,形成许多不均匀的动脉粥样硬化斑块,使血管腔变小,弹性降低,使血管壁增厚和硬化。AS是一个复杂的过程,其发病机制尚未达成统一,目前有脂质浸润学说、血小板聚集及血栓形成学说、平滑肌细胞过度增殖学说、内皮细胞损伤反应学说等等[2]。现阶段西医治疗冠心病主要为抗血小板类药物、抗心肌缺血类药物,但这些药物在远期治疗过程中也有较多不良反应,如胃肠道反应,耐药性,神经系统损伤等[3]。

目前,越来越多的科学证据表明,大量中药药物在治疗AS方面取得了良好的效果。中药方剂与单体治疗冠心病的相关信号通路涉及核因子E₂相关因子-2(Nrf2)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路等多条信号通路,主要在调节细胞代谢、生长、增殖、存活、转录和蛋白质合成等多种功能中发挥治疗作用。近年来中医药治疗冠心病的有效性已成为当前研究的热点。掌握中医药防治冠心病的有效靶点可为冠心病的治疗提供更多的

解决方案。然而目前中医药调控冠心病相关信号通路的文献目前较少且暂未见总结性刊载,因此,本文试图及时、全面地介绍中医药治疗冠心病的重要信号通路的研究进展,更好地推进资源的开发和利用。

2. 冠心病的祖国医学认识

在祖国医学认识中,冠心病结合临床表现属于“胸痹”“真心痛”范畴,邪气痹阻于心脉是引发冠心病的根本原因,冠心病是以心、肝、脾、肾四脏的亏损为发病的根本,以六淫、七情、饮食、劳倦等为诱因,导致痰浊内生,气滞血瘀,阴亏阳亢,寒凝血阻等病理改变,引起以心痛、心悸、气喘为主征的疾病[4]。《金匱要略》[5]中有记载:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹、心痛者,以其阴弦故也。”张仲景提出的“阳微阴弦”是胸痹心痛的病机。《灵枢·厥病》[6]记载:“真心痛,手足青至节,旦发夕死,夕发旦死。”这相当于祖国医学对现代医学冠心病急性心肌梗死的表述。古今中医名家多以“益气活血,化痰祛瘀”等思路对冠心病进行辨证论治。瓜蒌薤白半夏汤首见《金匱要略》,此方由栝楼实,薤白,半夏,白酒四味药组成用以治疗“胸痹心痛”。国医大师段富津[7]运用“三参丹饮”治疗气虚血瘀型胸痹,三参丹饮由白参,三七,黄芪等药物组成,临床观察显示具有一定的实用价值。

3. 中医药调控相关信号通路

3.1. Nrf2 信号通路

Nrf2 在细胞氧化应激反应方面的重要作用。在正常状态下,Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)连接形成复合物存在于细胞质中。在氧化应激或其他病理刺激下,Nrf2 磷酸化,解离,易位到细胞核中,与细胞核中的 Maf 蛋白和 JunbZip 转录因子形成异源二聚体(Nrf2-Maf)。细胞核中的抗氧化反应元件(AREs)序列可以准确识别 Nrf2-Maf。启动 Nrf2 介导的转录过程,调控下游基因表达,随后激活一系列抗氧化酶和 II 期抗氧化酶,如血红素加氧酶(HO-1)、醌氧化还原酶(NQO1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),此过程能够有效去除活性氧等有害物质并激活抗氧化应激、抗炎、抗凋亡等内皮细胞保护机制[8]。

内皮损伤是 CHD 发展的机制之一,大量研究已证实,相关中药方剂及单体可以上调 Nrf2 信号通路的表达可以起到抗氧化作用,减弱心脏内皮氧化应激反应,保护心血管系统免受氧化损伤,从而推迟 AS 的进展。Xiong [9]等利用 H₂O₂-刺激人脐静脉内皮细胞(HUVECs)设立实验发现,临床常用的治疗心血管疾病的中药方剂血栓心脉宁片(XXT)对 H₂O₂-刺激的 HUVECs 模型具有保护作用,其通过增强 Keap1 和 Nrf2-Maf 的表达水平,并进一步上调 Nrf2 介导的谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基(GCLM)、NQO1、血红素氧合酶(HMOX)1 和 GSH-Px 的转录调控,最终抑制活性氧(ROS)水平,从而保护 HUVECs。故 XXT 对于 CHD 治疗效果可能与激活 Nrf2/GSH-Px 信号通路,提高细胞抗氧化性有关。Lv [10]等研究发现,中药复方六味地黄丸(LWDH)在人脐静脉细胞融合细胞(Eahy926)细胞模型中,通过使 Eahy926 细胞中外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化,增强了 Nrf2 的表达,进一步上调了 HO-1 的蛋白水平,并最终起到了促进细胞增殖的作用,表明 LWDH 也是潜在的通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路保护心脏内皮细胞提高抗氧化能力的药物。杨钰铭等[11]通过建立去势雌性小鼠心肌缺血再灌注模型发现,桃红四物汤能够增加模型 Nrf2、HO-1、Bcl-2、SOD、IL-10 蛋白的表达,抑制 Bax、IL-18、IL-1 β 、MDA、IL-6 的释放,表明桃红四物汤能够通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻氧化应激反应,减少炎症反应并抑制组织凋亡,对缺血心肌细胞发挥保护作用。

马盼等[12]最新研究表明黄芪的三种水提物芒柄花素、毛蕊异黄酮、大豆苷元在高糖诱导的 HUVECs 模型中,通过明显增加 HUVECs 中 Nrf2 表达水平及其介导的 SOD、过氧化氢酶(CAT)含量,降低丙二醛

(MDA)含量、ROS 含量。提示黄芪可能通过上调 Nrf2 途径激活抗氧化酶,降低氧化水平,提高清除活性氧能力,以治疗高糖诱导的心肌损伤。肉桂醛(CINM)是一种经典而简单的苯丙类化合物,是肉桂的主要成分。Wang [13]等研究表明, CINM 在高糖处理后血管内皮细胞模型中,通过上调 Nrf2 及其下游基因如 CAT、NQO1 水平、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)-1 和 HO-1 的相关表达,最终减少 ROS 生成并增加 NO 水平,此外, CINM 可增加高糖诱导的 HUVECs 活性,揭示了 CINM 是通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路,进一步提高抗氧化能力,清除血管活性氧,改善血液循环,防治高糖诱导的 CHD 的潜在药物。有研究表明,从竹叶中获得的新型抗氧化剂 3-o-咖啡因-1-甲基酞酸(MCGA3)在过氧化叔丁醇(t-BHP)或 H_2O_2 诱导的 HUVECs 模型中可以通过上调 HO-1、铁蛋白、 γ -谷氨酰半胱氨酸水解酶(GCL)、谷胱甘肽还原酶(GR)和 GPx 的基因表达,最终降低了 ROS 含量,发挥其抗氧化作用,以免受活性氧诱导的内皮损伤,进一步治疗 CHD [14]。紫锥菊苷是提取来自于药用植物肉苁蓉和紫锥菊,研究发现[15]该化合物在高糖诱导的 HUVECs 模型中,通过诱导 Nrf2 核易位,增加 HO-1 的表达,显著逆转高糖诱导后的 ROS、一氧化氮合酶(NOS)的产生,降低细胞核中酪氨酸激酶(Fyn)蛋白的水平,表明这是一种通过提高 Nrf2/HO-1 相关表达,并对糖尿病诱导的 CHD 具有抗氧化作用的药物。Lin [16]等人发现,五味子素 B (SchB)在脂多糖(LPS)诱导的 HUVECs 模型中,以剂量依赖的方式上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,进一步抑制了肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素-8 (IL-8)的释放,抑制血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)的结合,同时抑制 NF-kBp65 和 NF-kB 抑制蛋白(IkB)- α 的磷酸化,提示 SchB 能够通过激活 Nrf2 信号通路能发挥抗炎,抗凝,抗氧化等作用治疗 CHD。索尼酮是一种从龙骨中提取的木脂素,研究表明,这种天然单体在高糖诱导的 HUVECs 模型中,通过诱导 Nrf2 核易位,上调了 HO-1 的表达,抑制了 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达水平,并显著逆转了因高糖诱导的 NF-kBp65 的核易位[17]。显示索尼酮通过抗炎、抗氧化实现了对心血管内皮细胞的保护作用。刘思逸等[18]通过建立心脏衰老小鼠模型,发现虫草菌丝能够上调模型组织 Nrf2、HO-1 表达水平,下调 NF-kB p65 表达水平,即通过激活 Nrf2/HO-1 通路和抑制 NF-kB 通路,以改善因心脏衰老的相关损伤。

3.2. NF-kB 信号通路

NF-kB 介导的信号通路在 AS 过程中发挥了关键性作用。在正常情况下, NF-kB 因与 IkB 结合形成复合体而在细胞质中,在各种促动脉粥样硬化分子刺激下,包括细胞因子如 TNF- α 、IL-1、细菌和病毒感染、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、ROS 和晚期糖基化终产物(AGEs),可激活 NF-kB,使其游离进入细胞核中。最终激活转录促炎因子、免疫应答、细胞生存和增值等相关的基因 DNA 序列,随后在内皮细胞中诱导大量分子,如抗 ICAM-1、VCAM-1、P-和 e-选择素、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化因子(MCP-1)和基质金属蛋白酶(MMPs),促进先天性和适应性免疫细胞向血管壁募集[19]。流体机械力是调节内皮细胞中 NF-kB 表达和活性的另一个因素。在动脉粥样硬化早期,当 NF-kB 被激活时,ROS 作为第二信使响应细胞外刺激。比如 ox-LDL 介导的 ROS 生成导致 NO 生成减少,随后 NF-kB 激活进一步增加[20]。AngII 是高血压状态下肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)最重要的介质。AngII-ROS-NF-kB 活化与动脉粥样硬化危险因素增加有关[21]。

大量研究表明,相关中药方剂及单体可以通过抑制 NF-kB 信号通路,以发挥抗炎,抗病理细胞聚集的作用,以减缓 AS 进程。陈善达等[22]通过建立冠心病气虚血瘀证大鼠病证模型实验得出,益气活血方能使模型组大鼠心肌组织 Toll 样受体(TLR4)、髓样分化因子(MyD88)、NF-kBp65、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达量有不同程度的下降,提示益气活血方通过抑制 TLR4/NF-kB 信号通路,降低炎症因子的表达,从而进行治疗 CHD,且益气活血方在下调 TLR4、MyD88、NF-kBp65、IL-6 方面的作用优于单硝酸异山梨酯。赵磊等[23]通过建立雌性大鼠冠心病模型,研究发现济阴颗粒可以使血管内皮生长因子(VEGF)、血

管内皮 G 蛋白偶联受体(GPR)30、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 蛋白、细胞凋亡抑制蛋白(c-IAP-1) mRNA 表达显著上调, NF- κ B、抑制因子激酶(IKK)蛋白表达下降, 显示济阴颗粒可调节激素受体 GPR30、PPAR γ 蛋白表达, 抑制 NF- κ B 信号通路, 促进心脏血管内皮细胞生长, 进而保护血管内皮状态。范增光等[24]通过建立动脉粥样硬化载脂蛋白 E 基因敲除大鼠模型, 发现经补阳还五汤干预后大鼠模型沉默信息调节因子 1(SIRT1)表达水平升高; 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、NF- κ B、血清 γ 干扰素(IFN- γ)、TNF- α 、IL-12、IL-1 β 表达降低, 进一步表明补阳还五汤可通过调控 AS 模型小鼠 SIRT1-HMGB1-NF- κ B 信号通路表达, 降低炎症因子表达, 以推迟 AS 进程。

芍药苷是芍药中的一种生物活性单葡萄糖苷, 具有抗氧化、抗炎和抗高血糖的特性。研究通过建立动脉粥样硬化大鼠模型, 发现芍药苷显著降低了 IkB- α 和 NF- κ Bp65 的磷酸化, 降低了 TLR4 和 MyD88、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达, 并且可显著改善主动脉病理改变。进一步表明, 芍药苷可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路来缓解 AS 炎症反应[25]。在异黄酮葛根素这项研究中, 研究者通过建立动脉粥样硬化兔模型, 发现了葛根素抑制 NF- κ B 的磷酸化和降解后, 进一步抑制了黏附分子(AM)的蛋白表达, 包括 ICAM-1、VCAM-1 和内皮白细胞黏附分子-1 (CD62E)水平。表明葛根素通过减少 NF- κ B 通路活化, 进而抑制炎症反应、抑制病理分子聚集, 最终抑制 AS 的发展[26]。黄芩苷化合物分离自黄芩, 属黄酮类, 对多种疾病具有抗炎作用。黄芩苷处理的 AS 诱导小鼠模型显示黄芩苷可以减弱 AS 诱导的 JNK、NF- κ Bp65、NF- κ Bp-38 和细胞外调节蛋白激酶(ERK) 1/2 的高磷酸化水平、降低氧化参数 MDA 的活性、脂肪生成相关蛋白(SREBP [甾醇调节元件结合蛋白]-1c、ACS [ACC 合成酶])表达、促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 、sVE-cadherin [人可溶性血管内皮钙黏附素])水平, 上调了抗氧化酶(SOD、CAT 和 GSH-Px)的活性、脂肪分解相关蛋白(PPAR α 、CPT-1 [肉碱棕榈酰转移酶 1])表达。表明, 黄芩苷处理通过抑制 NF- κ Bp38/MAPK 信号通路, 从而在 AS 中实现了抗脂肪生成、抗氧化和抗炎作用[27]。相关研究通过建立动脉粥样硬化大鼠模型表明槲皮素显著下调了模型 VCAM-1、ICAM-1 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)的表达、降低了炎症介质如环氧化酶(COX)、5-脂氧合酶(5-LOX)、髓过氧化物酶(MPO)、一氧化氮合酶(NOS)、C-反应蛋白(CRP)水平、显著减弱了 TLR2 和 TLR4 的表达以及 NF- κ Bp65 亚基的核易位。可见, 槲皮素通过调控 TLR-NF- κ B 信号通路抑制 oxLDL 诱导的粘附分子表达, 进一步抵抗病理分子聚集, 帮助其在 AS 中内皮功能障碍的抗炎作用[28]。相关研究通过建立心肌梗死大鼠模型, 发现白杨素模型大鼠通过上调 PPAR- γ 并抑制激活蛋白-1 (AP-1)、NF- κ B 表达, 减轻了间质和血管周围的纤维化和梗死周围区的胶原表达, 并显著降低了基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和 MMP-9 的水平。白杨素还显著降低体外 AngII 诱导的心脏成纤维细胞(CFs)的 α -SMA、III 型胶原表达。总之, 白杨素通过抑制 NF- κ B 信号通路对心肌梗死后 CHD 的梗死周边区具有抗纤维化的保护作用[29]。

3.3. JAK 信号通路

Janus 激酶(JAKs)一个非受体酪氨酸激酶家族, 目前已发现四种 JAK 蛋白参与细胞因子受体家族各成员激活的信号传导, 信号转导子和转录激活子(STAT)蛋白家族是介导细胞免疫、增殖、凋亡和分化许多方面的细胞内转录因子, 除 JAK 蛋白外, 还有七种 STAT 蛋白[30]。通过细胞因子刺激了相关的 JAK 家族后, 活化的 JAK 家族与下游 STAT 家族形成对接, 并从细胞质转入细胞核, 随后对下游靶基因进行转录与表达[31]。许多细胞参与了表达 STAT 家族成员, 包括心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞, 进而促进了 AS 或心肌疾病的形成。激活心肌细胞肥大生长或提供心脏保护的各种刺激, 以及机械牵拉、压力超负荷或心肌梗死后发生的刺激, 可以激活 JAK-STAT 信号[32]。

相关研究表明, 中医药方剂及单体能通过降低 JAK 信号通路表达, 对受损的心肌细胞起到抗炎、抗氧化的作用, 减缓 AS 进程。Fu 等[33]研究通过设定 AS 大鼠模型发现补阳还五汤中的糖苷类化合物降低

了模型大鼠 TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1、E-Selection、JAK2、STAT1 和 STAT3 的表达表明糖苷类化合物可以减少高脂饮食引起的 p-JAK2、p-STAT1、p-STAT3 表达的增加通过抑制 JAK/STAT 的激活, 以对高脂诱导的 AS 起到抗炎症、抗脂质堆积作用。李晨等[34]通过研究发现丹参素各剂量组的 CHD 大鼠模型 p-JAK2/JAK2、p-STAT1/STAT1、p-STAT3/STAT3 比值明显降低, 各蛋白磷酸化水平明显降低, 提示丹参素通过抑制 p-JAK2、p-STAT1 和 p-STAT3, 提高心肌抗氧化能力, 减轻 CHD 病理过程中心肌损伤。

3.4. PI3K/Akt 信号通路

心血管内皮损伤是动脉粥样硬化的初始阶段。刺激和激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路可以调节血管内皮细胞因子的表达。PI3K 的上游包括 TLR4、Fc 受体、趋化因子、细胞因子和病原体识别受体。此外, ox-LDL 和 AngII 也可以激活巨噬细胞中的 PI3K。PI3K 活化后产生 PIP3 作为第二信使。PIP3 与信号蛋白 Akt 和磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1)结合, Akt 蛋白被 PDK1 磷酸化, 随后 Akt 被激活。活化的 Akt 还可以激活或抑制其下游靶蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 基因相关启动子(Bad)、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(caspase-9)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)和内皮一氧化氮合酶(eNOS), 从而调节细胞的变化。因此 PI3K/Akt 途径的激活可以抑制血管平滑肌细胞迁移、减少血小板黏附、抑制炎症因子的表达、减少血管内皮细胞凋亡和修复血管内皮损伤以治疗 CHD [35]。

相关研究表明, 相关中药方剂与单体可通过上调 PI3K/Akt 信号通路, 抑制心肌细胞凋亡, 减少病理细胞堆积, 从而抑制 CHD 进程。周巍等[36]通过设立 CHD 大鼠模型, 发现参芎葡萄糖注射液(SGI)通过上调 PI3K 蛋白、p-Akt/Akt 和 p-eNOS/eNOS 蛋白活化了 PI3K-Akt-mTOR 信号通路, 可有效抑制 Caspase-12、ICAM-1 的活化, 影响 NO 的释放, 抑制心肌细胞凋亡, 从而抑制 CHD 进程。调脾护心方可通过激活心肌缺血再灌注损伤模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路调控下游, 上调 PI3K、Akt 蛋白含量。磷酸化 Bad 蛋白, 从而提高抑凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)水平, 降低促凋亡蛋白 Bax 含量, 进而抑制心肌细胞凋亡[37]。有实验通过设立心肌缺血再灌注大鼠模型发现, 三七皂苷(NGR1)可以通过提高心肌 p-PI3K、p-Akt 的蛋白表达激活 PI3K/Akt 通路, 降低 Bax 表达, 增加 Bcl-2 表达, 减少线粒体膜通透性转换孔(mPTP)开启, 抑制细胞内的细胞凋亡诱导因子(AIF)、细胞色素 c (CytC)、Caspase-9 及 Caspase-3 活性, 从而抑制线粒体途径的凋亡反应, 保护心肌细胞, 有效减少 CHD 缺血再灌注损伤[38]。

3.5. TGF- β 1/Smads 信号通路

TGF- β 1 在调节包括 CHD 的多种心血管疾病的发展过程中起着重要作用, 它能增强肌成纤维细胞的增殖和生成, 促进肌成纤维细胞分泌胶原蛋白, 调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移。TGF- β 1 抑制肌腱蛋白 C(TN-C)和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)的活化, 进一步合成胶原, 在动脉内膜, 细胞外基质进一步沉积, 并提高了对脂蛋白的捕获, 导致斑块的生长和进展[39]。TGF- β 1 可以通过上调鞘氨醇激酶 1 (SPHK1)表达并进一步上调其下游组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)诱导细胞凋亡来促进 CHD [40]。TGF- β 1 通过 Smad4 依赖的途径诱导培养的人血管平滑肌细胞(VSMC)分化, 这一作用部分阐明了 TGF- β 1 通过增强内膜增生来促进 AS [41]。

相关研究显示, 中药方剂和单体可通过下调 TGF- β 1/Smads 信号通路, 减轻细胞炎症反应, 抑制纤维细胞堆积, 从而延缓 CHD 进程。芪参益气滴丸能够下调急性心肌梗死大鼠模型 TGF- β 1/Smads 信号通路, 下调心肌组织中 TGF- β 1 和 Smad2、Bax、炎症因子细胞质磷脂酶 A2, 而 Smad7、Bcl-2 的表达被上调, 从而抑制心肌细胞衰老[42]。有研究表明, 丹皮酚、三七总皂苷可以减少 TGF- β 1 和 Smad2/3 有关表达, 改善心肌梗死大鼠心功能和心室重构[43], 其中丹参多酚酸盐则可通过抑制心肌梗后大鼠 TGF- β 1/Smad2/3

和 TXNIP/NLRP3 炎症小体信号通路来抑制心房间质纤维化,以减轻 CHD 中的心房颤动症状[44]。尖叶龙胆水提取物[45]能够导致心肌纤维化大鼠模型 TGF- β 1 和 TGF- β 受体 I 型(T β RI)表达以及 T β RI 和 II 磷酸化水平降低,从而抑制 Smads2 和 4 的表达以及 Smads2 和 3 的激活,这种抑制进一步抑制了大鼠体内异丙肾上腺素诱导的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 I、III 型胶原的表达,进而抑制了心肌细胞的纤维化,延缓 CHD 纤维化期进程。桃红四物汤[46] (THSWD)可以抑制心肌梗死大鼠模型 TGF- β 1 诱导的原代 CFs 增殖,并降低了胶原蛋白表达和 TGFBR1 和 Smad2 和 Smad3 磷酸化,从而通过抗炎,抗纤维化的作用延缓 CHD 进程。

3.6. AMPK 信号通路

AMPK 在心脏合成代谢和分解代谢途径的协调中起关键作用。它在维持心肌细胞能量稳态的中心诱导细胞级联反应。AMPK 还作为心脏多种代谢途径中的蛋白激酶,包括细胞能量传感或心血管保护。它可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (PGC-1 α),改善线粒体功能障碍并增强 AMPK 活性,促进细胞存活[47]。因此,学术界普遍认为 SIRT/AMPK/PGC-1 α 信号通路在抑制心肌细胞氧化应激和线粒体功能障碍中具有重要作用。

相关研究表明,中医药方剂与单体能够通过激活 AMPK 信号通路,强化线粒体功能,减轻氧化损伤,进一步延缓 CHD 进程。YU 等[48]研究发现苓桂术甘汤通过减少心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠的 SIRT1、p-AMPK、PGC-1 α 、NrF1 和线粒体转录因子 A (TFAM)蛋白的表达,表明苓桂术甘汤能够通过激活 SIRT1-AMPK-PGC-1 α 信号通路,恢复心肌细胞线粒体膜电位,减轻线粒体损伤和氧化损伤程度,促进线粒体生物合成,改善 CHD 后心脏功能。YU [49]的研究发现,柚皮素通过显著上调行心肌缺血再灌注手术后大鼠模型的 SIRT3、AMPK 活性、PGC-1 α 表达、Bcl-2 水平、NrF1 水平、TFAM、增加氧化磷酸化(OXPHOS)复合物亚基(复合物 II、复合物 III 和复合物 IV)的蛋白水平、降低 Bax 表达。表明柚皮素激活 AMPK-SIRT3 表达,直接抑制缺血-再灌注损伤时线粒体氧化应激损伤,维持线粒体功能,为治疗缺血性 CHD 的新方案提供了实验证据。Cheng 等[50]最新研究发现黄芩苷显著提高了 AngII 刺激的小鼠心肌细胞中 p-mTOR/mTOR 的比值,降低了 p-AMPK/AMPK 的比值。表明,黄芩苷可能通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路抑制 Ang 诱导的过度自噬,从而抑制心肌细胞的凋亡,延缓 CHD 进程。

3.7. Notch 信号通路

Notch 信号通过减轻再心肌灌注诱导的氧化应激反应和心肌损伤来防止心脏缺血,改善心脏肥大。在心脏压力超负荷的情况下,心肌细胞中锯齿蛋白 1 (Jagged1)的缺乏导致心肌肥大和纤维化,Notch 通路的激活抑制了心肌成纤维细胞增殖。Notch 信号通路主要包括 Notch 受体(Notch1~4)、配体(Jagged1/2 和 Delta-like-1/3/4)、细胞内效应分子(CSL)和 Notch 效应子。接触细胞上的 Notch 受体与上游配体结合后,Notch 信号被激活。Notch 受体蛋白经过 3 次切割,从 Notch 胞内结构域(NICD)释放到细胞质中,形成 NICD/CSL 转录激活复合物,进入细胞核与转录因子 CSL 结合,从而激活下游的靶基因[51]。

相关研究表明,中医药方剂与单体能够通过激活 Notch 信号通路,抑制纤维化,改善心室重构,延缓 AS 进程。Lu 等[52]通过设置心肌缺血/再灌注的小鼠模型研究发现广藿香醇增加了 Notch1、Notch 蛋白片段(NICD)和人转录因子(Hes1)的表达水平,降低激活转录因子 4 (ATF4)、磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶(p-PERK)和裂解的 caspase-3 的表达水平,表明广藿香醇通过激活 Notch1 信号通路,调节心肌损伤标记物,对心肌梗死发挥保护作用,进而治疗 CHD。王皓等[53]发现蛇床子素能够显著保护因冠脉结扎致心肌梗死的大鼠心脏模型,其能够明显增加 Notch1、Hes1、Jagged1、Bcl-2 蛋白表达,可明显降低 Caspase-3、Caspase-9 活性及 Bax 表达。表明该成分能显著激活 Notch1/Jagged1 信号通路,通过改善心功

能与心室重构治疗 CHD。

现将中医药单体与方剂对冠心病相关信号通路的调控及检测指标见表 1。

Table 1. Relevant signaling pathways and detection indexes of Chinese medicine regulating coronary heart disease
表 1. 中医药调控冠心病的相关信号通路及检测指标

信号通路	中药方剂及单体	检测指标
(Nrf2)	血栓心脉宁片[9]；复方六味地黄丸[10]；、桃红四物汤[10]毛蕊异黄酮、大豆苷元、物芒柄花素[12]；肉桂醛[13]；抗氧化剂 3-o-咖啡因-1-甲基酞酸[14]；紫锥菊苷[15]；五味子素 B [16]；索尼酮[17]；姜黄素[54]；花青素[55]	ROS、HMOX、GCLM、NQO1、GCLM、HMOX1、GSH-Px、ERK、HO-1、Nrf2、SOT、CAT、MDA、NQO1、GSH-Px-1、Fyn、TNF-a、IL-8、VCAM-1、ICAM-1、NF-kB P65、IkBa、GCL、GR
NF-kB	益气活血方[22]、济阴颗粒[23]、补阳还五汤[24]、芍药苷[25]、异黄酮葛根素[26]、黄芩苷[27]、槲皮素[28]、白杨素[29]	TLR4、MyD88、IL-1 β 、IL-6、GPR30、PPAR γ 、NF-kB、IKK、VEGF、c-IAP-1mRNA、TNF- α 、MyD88、IkBa、NF-kB p65、CD62E、PPAR α 、CPT-1、SREBP-1c、ACS、SOD、CAT、GSH-Px、MDA、sVE-cadherin、JNK、p-38、ERK1/2、MCP-1、TLR2、COX、5-LOX、MPO、NOS、CRP、MMP-2、MMP-9、PPAR- γ 、AP-1、 α -SMA、HMGB1、IFN- γ 、IL-12
JAK	补阳还五汤[33]、丹参素[34]	TNF- α 、IL-6、p-JAK2、p-STAT1、p-STAT3、VCAM-1、ICAM-1、E-Selection
PI3K/Akt	参芎葡萄糖注射液[36]、调脾护心方[37]、三七皂苷[38]	PI3K、p-Akt/Akt-p-eNOS/eNOS、Caspase-12、ICAM-1、NO、Akt、Bax、p-PI3K、p-Akt、Bax、Bcl-2、mPTP、CytC、AIF、Caspase-9、Caspase-3
TGF- β 1/Smads	芪参益气滴丸[42]、丹皮酚[43]、三七总皂苷[43]、丹参多酚酸盐[44]、尖叶龙胆水提取物[45]、桃红四物汤[46]	TGF- β 1、Smad2、Bax、A2、Smad7、Bcl-2、TGF- β 1、TXNIP/NLRP3、T β RI、T β RII、Smad4、Smad3、 α -SMA、CFs
AMPK	苓桂术甘汤[48]、柚皮素[49]、黄芩苷[50]	SIRT1、p-AMPK、NRF1、SIRT3、AMPK、PGC-1 α 、Bcl-2、NRF1、TFAM、OXPHOS、Bax、p-mTOR、mTOR
Notch	广藿香醇[52]、蛇床子素[53]	Notch1、NICD、Hes1、ATF4、p-PERK、caspase-3、Hes1、Jagged1、Bcl-2、Caspase-9、Bax

4. 结语和展望

冠心病是严重威胁人类健康的主要疾病。中药防治冠心病已有数千年的历史，积累了大量宝贵且可靠的经验。值得注意的是，中医药具有靶向冠心病复杂发病机制的多个靶点和途径的能力，在预防或治疗冠心病中表现出独有的特征和益处。从这些研究中可以得出结论，中医药通过发挥抗心内皮细胞氧化、抗心肌细胞的凋亡，减轻其炎症反应等作用，明显改善心功能与心室重构，延缓 AS 进程。其中涉及的关键信号通路主要包括 Nrf2/HO-1、NF-kB、JAK、PI3K/Akt、TGF- β 1/Smads、AMPK 和 Notch 信号通路。通过理解中医药单体与复方治疗冠心病的机制以及参与冠心病疾病的发生和发展的作用，有助于以更精确的方式对抗冠心病，这可能是深化中医药的抗冠心病治疗作用的有益尝试。本文旨在为具有抗冠心病治疗的中药与方剂研究提供思路，为以中药为导向治疗冠心病的新药研究奠定基础。

然而，目前的研究具有一定的局限性，首先，相关研究主要聚焦于体外细胞实验和动物模型实验，

缺乏科学系统性且有大数据大样本佐证的临床试验研究, 后续的研究, 需要进一步开展科学完善且规范的临床试验。其次, 借助新技术, 深入探索中药结构和冠心病治疗之间的关系, 在保证药物原有疗效的情况下提高药物的生物利用度也是值得关注的问题。再次, 目前的大多数研究往往仅关注单一通路的上下游分子机制研究, 但是关于各种信号通路之间存在的网络连接机制、催化反应机制等研究较少, 因此, 研究抗冠心病中药的上下游调控的基因和蛋白质分子的多方面、多信号、多维度传递系统也是未来研究工作的重点。同时也可以利用现代前沿科学技术和现有的研究成果或古代经典相结合, 力求通过多学科、多维度、多视角, 完善论证中医药治疗冠心病的有关机制。最后, 笔者希望, 随着国内科技基础设施的进步, 加快实现国内冠心病的研究重点从小样本小数据实验研究向大样本大数据实验研究转变。未来可从信号通路及靶向调控方面入手, 将中药单体和方剂配伍相结合, 逐步完善中医药特色辨证分型与药物临床转化。同时进一步开展分子生物学层面有关研究, 充分发挥中医药多生物活性成分、多靶点、多通路共同发挥作用的特色优势, 探寻更加安全有效的冠心病治疗方案, 以便进一步指导临床治疗患者, 体现中医药防治冠心病的作用和价值。

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 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.
- [2] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 218-227.
- [3] 尚雨, 赵明君. 运用络病理论辨治微血管性冠心病临证撮粹[J]. 江苏中医药, 2022, 54(6): 44-46.
- [4] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 95.
- [5] 吴少祯, 王应泉. 金匱要略[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 49.
- [6] 吴少祯, 王应泉. 黄帝内经·灵枢[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 105.
- [7] 金娟, 郭东浩, 孔菲. 国医大师段富津运用“三参丹饮”治疗气虚血瘀型胸痹经验撮要[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 84-87.
- [8] Zhang, Q., Liu, J., Duan, H., Li, R., Peng, W. and Wu, C. (2021) Activation of Nrf2/HO-1 Signaling: An Important Molecular Mechanism of Herbal Medicine in the Treatment of Atherosclerosis via the Protection of Vascular Endothelial Cells from Oxidative Stress. *Journal of Advanced Research*, **34**, 43-63. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.023>
- [9] Xiong, L., Xie, J., Song, C., Liu, J., Zheng, J., Liu, C., et al. (2015) The Activation of Nrf2 and Its Downstream Regulated Genes Mediates the Antioxidative Activities of Xuesuan Xinmaining Tablet in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 187265. <https://doi.org/10.1155/2015/187265>
- [10] Lyu, X.H., et al. (2016) Effect of Drug-Containing Serum of Liuwei Dihuang Pills on the ERK/Nrf2-HO-1 Signaling Pathway in Eahy926 Cells. *Academic Journal of Guangdong College of Pharmacy*, No. 5, 618-621.
- [11] 杨钰铭, 祝莹, 刘常映, 等. 桃红四物汤上调 Nrf2/HO-1 信号通路减轻去势小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 11-19.
- [12] 马盼, 刘汉滢, 彭美中, 等. 黄芪水提物 3 种效应成分对高糖诱导的内皮细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(2): 188-198.
- [13] Wang, F., Pu, C., Zhou, P., Wang, P., Liang, D., Wang, Q., et al. (2015) Cinnamaldehyde Prevents Endothelial Dysfunction Induced by High Glucose by Activating Nrf2. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **36**, 315-324. <https://doi.org/10.1159/000374074>
- [14] Kweon, M., In Park, Y., Sung, H. and Mukhtar, H. (2006) The Novel Antioxidant 3-O-Caffeoyl-1-Methylquinic Acid Induces Nrf2-Dependent Phase II Detoxifying Genes and Alters Intracellular Glutathione Redox. *Free Radical Biology and Medicine*, **40**, 1349-1361. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.002>
- [15] Xue, J.H., et al. (2017) GW28-e0646 Echinacoside Protects against High Glucose-Induced Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells through Nrf2/HO-1 Dependent Pathway. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, C22-C23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.076>
- [16] Lin, Q., Qin, X., Shi, M., Qin, Z., Meng, Y., Qin, Z., et al. (2017) Schisandrin B Inhibits LPS-Induced Inflammatory Response in Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Activating Nrf2. *International Immunopharmacology*, **49**, 142-

147. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.05.032>
- [17] Li, B., Lee, Y.J., Kim, Y.C., Yoon, J.J., Lee, S.M., Lee, Y.P., *et al.* (2014) Sauchinone from *Saururus Chinensis* Protects Vascular Inflammation by Heme Oxygenase-1 Induction in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Phytomedicine*, **21**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.009>
- [18] 刘思逸, 涂玥, 何伟明, 等. 基于网络药理学和实验验证探究虫草菌丝调控 Nrf2/HO-1/NF- κ B 通路改善小鼠心脏衰老和损伤的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 1063-1074.
- [19] Cheng, W., Cui, C., Liu, G., Ye, C., Shao, F., Bagchi, A.K., *et al.* (2022) NF- κ B, a Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **37**, 571-584. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07362-8>
- [20] Yao, Y., Wang, Y., Zhang, Y. and Liu, C. (2017) Klotho Ameliorates Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL)-Induced Oxidative Stress via Regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS Pathways. *Lipids in Health and Disease*, **16**, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0447-0>
- [21] Han, C., Liu, J., Liu, X. and Li, M. (2010) Angiotensin II Induces C-Reactive Protein Expression through ERK1/2 and JNK Signaling in Human Aortic Endothelial Cells. *Atherosclerosis*, **212**, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020>
- [22] 陈善达, 汪顺伟, 欧颖, 等. 益气活血方对冠心病气虚血瘀证大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 226-231.
- [23] 赵磊, 黄赫, 齐越, 等. 济阴颗粒对雌性冠心病模型大鼠血管内皮 GPR30/NF- κ B/VEGF 通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 825-828.
- [24] 范增光, 袁野. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型小鼠 SIRT1/HMGB1/NF- κ B 通路及炎症反应的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(22): 4109-4113.
- [25] Li, H., Jiao, Y. and Xie, M. (2017) Paeoniflorin Ameliorates Atherosclerosis by Suppressing TLR4-Mediated NF- κ B Activation. *Inflammation*, **40**, 2042-2051. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0644-z>
- [26] Ji, L., Du, Q., Li, Y. and Hu, W. (2016) Puerarin Inhibits the Inflammatory Response in Atherosclerosis via Modulation of the NF- κ B Pathway in a Rabbit Model. *Pharmacological Reports*, **68**, 1054-1059. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.007>
- [27] Wu, Y., Wang, F., Fan, L., Zhang, W., Wang, T., Du, Y., *et al.* (2018) Baicalin Alleviates Atherosclerosis by Relieving Oxidative Stress and Inflammatory Responses via Inactivating the NF- κ B and p38 MAPK Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 1673-1679. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.024>
- [28] Bhaskar, S., Sudhakaran, P.R. and Helen, A. (2016) Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation and Adhesion Molecule Expression by Modulating TLR-NF- κ B Signaling Pathway. *Cellular Immunology*, **310**, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.08.011>
- [29] Yang, M., Xiong, J., Zou, Q., Wang, D. and Huang, C. (2018) Chrysin Attenuates Interstitial Fibrosis and Improves Cardiac Function in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Molecular Histology*, **49**, 555-565. <https://doi.org/10.1007/s10735-018-9793-0>
- [30] Banerjee, S., Biehl, A., Gadina, M., Hasni, S. and Schwartz, D.M. (2017) JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*, **77**, 521-546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- [31] 赵晓彬, 王新强, 蒋虎刚, 等. 中药调控 JAK/STAT 信号通路干预心肌缺血再灌注损伤作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(1): 191-196.
- [32] Baldini, C., Moriconi, F.R., Galimberti, S., Libby, P. and De Caterina, R. (2021) The JAK-STAT Pathway: An Emerging Target for Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis and Myeloproliferative Neoplasms. *European Heart Journal*, **42**, 4389-4400. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab447>
- [33] Fu, X., Sun, Z., Long, Q., Tan, W., Ding, H., Liu, X., *et al.* (2022) Glycosides from Buyang Huanwu Decoction Inhibit Atherosclerotic Inflammation via JAK/STAT Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **105**, Article ID: 154385. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154385>
- [34] 李晨, 薛贤, 韩羽, 等. 丹参素通过 JAK/STAT 信号通路对冠心病大鼠的心肌保护作用及对血栓弹力图的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(17): 3141-3146.
- [35] Liu, J., Xu, P., Liu, D., Wang, R., Cui, S., Zhang, Q., *et al.* (2021) TCM Regulates PI3K/Akt Signal Pathway to Intervene Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 4854755. <https://doi.org/10.1155/2021/4854755>
- [36] 周巍, 马晓峰, 邓勇, 等. 参芎葡萄糖注射液通过激活 PI3K-Akt-eNOS 信号通路对冠心病大鼠 Caspase-12、ICAM-1 表达的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(1): 60-63.

- [37] 刘玲. 调脾护心方通过 PI3K/Akt 信号通路对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [38] 胡婷. 三七皂苷 R1 通过调控 PI3K/Akt 通路抑制线粒体途径凋亡对抗心肌缺血再灌注损伤的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [39] 黄君文, 李燕, 宋佳成, 等. 肌腱蛋白 C 和基质金属蛋白酶 9 及转化生长因子 $\beta 1$ 与小鼠动脉斑块的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(2): 191-195.
- [40] Wang, S., Zhang, Q., Wang, Y., You, B., Meng, Q., Zhang, S., *et al.* (2018) Transforming Growth Factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) Appears to Promote Coronary Artery Disease by Upregulating Sphingosine Kinase 1 (SPHK1) and Further Upregulating Its Downstream TIMP-1. *Medical Science Monitor*, **24**, 7322-7328. <https://doi.org/10.12659/msm.910707>
- [41] Gao, P., Wu, W., Ye, J., Lu, Y.W., Adam, A.P., Singer, H.A., *et al.* (2018) Transforming Growth Factor $\beta 1$ Suppresses Proinflammatory Gene Program Independent of Its Regulation on Vascular Smooth Muscle Differentiation and Autophagy. *Cellular Signalling*, **50**, 160-170. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.07.002>
- [42] 荆晓朔, 林轶, 唐金保, 等. 中医药影响 TGF- β /Smads 信号通路防治冠心病研究进展[J]. 中国中医急症, 2023, 32(11): 2056-2059.
- [43] 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.
- [44] Qiu, H., Liu, W., Lan, T., Pan, W., Chen, X., Wu, H., *et al.* (2018) Salvianolate Reduces Atrial Fibrillation through Suppressing Atrial Interstitial Fibrosis by Inhibiting TGF- $\beta 1$ /Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 Inflammasome Signaling Pathways in Post-Mi Rats. *Phytomedicine*, **51**, 255-265. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.238>
- [45] Yang, H., Xu, G., Zhang, C., Sun, J., Zhang, Y., Song, J., *et al.* (2019) The Aqueous Extract of Gentianaella Acuta Improves Isoproterenol-induced Myocardial Fibrosis via Inhibition of the TGF- $\beta 1$ /Smads Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **45**, 223-233. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4410>
- [46] Tan, Z., Jiang, X., Zhou, W., Deng, B., Cai, M., Deng, S., *et al.* (2021) Taohong Siwu Decoction Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting Fibrosis Proliferation and Collagen Deposition via TGFBR1 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **270**, Article ID: 113838. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113838>
- [47] Herzig, S. and Shaw, R.J. (2017) AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- [48] Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., *et al.* (2023) Linggui Zhugan Decoction Activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Signaling Pathway to Improve Mitochondrial and Oxidative Damage in Rats with Chronic Heart Failure Caused by Myocardial Infarction. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1074837. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1074837>
- [49] Yu, L., Dong, X., Xue, X., Zhang, J., Li, Z., Wu, H., *et al.* (2019) Naringenin Improves Mitochondrial Function and Reduces Cardiac Damage Following Ischemia-Reperfusion Injury: The Role of the AMPK-SIRT3 Signaling Pathway. *Food & Function*, **10**, 2752-2765. <https://doi.org/10.1039/c9fo00001a>
- [50] Cheng, Y., Yan, M., He, S., Xie, Y., Wei, L., Xuan, B., *et al.* (2024) Baicalin Alleviates Angiotensin II-Induced Cardiomyocyte Apoptosis and Autophagy and Modulates the AMPK/mTOR Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18321. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18321>
- [51] Li, X., Yin, F., Zhou, X., Zhang, A., Sun, H., Yan, G., *et al.* (2022) The Signaling Pathways and Targets of Natural Compounds from Traditional Chinese Medicine in Treating Ischemic Stroke. *Molecules*, **27**, Article No. 3099. <https://doi.org/10.3390/molecules27103099>
- [52] Lu, Y., Li, S. and Lou, H. (2022) Patchouli Alcohol Protects against Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury by Regulating the Notch1/hes1 Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 949-957. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2064881>
- [53] 王皓, 李素敏, 兰本超, 等. 蛇床子素对冠脉结扎致心肌梗死大鼠的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 911-915.
- [54] Soltani, B., Bodaghabadi, N., Mahpour, G., Ghaemi, N. and Sadeghizadeh, M. (2016) Nanoformulation of Curcumin Protects HUVEC Endothelial Cells against Ionizing Radiation and Suppresses Their Adhesion to Monocytes: Potential in Prevention of Radiation-Induced Atherosclerosis. *Biotechnology Letters*, **38**, 2081-2088. <https://doi.org/10.1007/s10529-016-2189-x>
- [55] 陈惠, 胡勇. 花青素通过上调 Nrf2/HO-1 途径抑制 H₂O₂ 诱导脐静脉内皮细胞氧化损伤的研究[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 911-915.