

中医药干预相关信号通路治疗心肌梗死后心力衰竭的研究进展

熊焱豪^{1*}, 钱书伟¹, 冷建春^{2#}

¹成都中医药大学研究生院, 四川 成都

²成都中医药大学全科医学科, 四川 成都

收稿日期: 2025年6月16日; 录用日期: 2025年8月7日; 发布日期: 2025年8月22日

摘要

心肌梗死后心力衰竭(Heart Failure After Myocardial Infarction, HFAMI)正日益成为全世界医疗行业面临的考验。近年来虽然随着经皮冠状动脉介入术等诊疗心肌梗死的技术的不断进步, 急性心梗(Acute Myocardial Infarction, AMI)患者的住院死亡率已降低, 但AMI导致的心力衰竭发病率正不断上升。目前西医在防治HFAMI上所取得的成果仍有限, 主要以使用利尿剂、正性肌力药、血管活性药物、神经内分泌激素调节剂等药物对症治疗, 缺乏改善远期预后的方法。中医药在防治HFAMI方面有其独特优势, 临床上通过方剂、中药制剂、针灸等治疗方式, 可以改善HFAMI患者的生活质量及远期预后。当前中医药防治HFAMI涉及多种机制的干预, 这些机制参与了HFAMI患者心室重构过程。此文通过对中医药干预机制治疗HFAMI进行综述, 为阐明中医药靶向治疗HFAMI的研究提供参考。

关键词

中医药, 心肌梗死, 心力衰竭, 信号通路, 机制, 研究进展

Research Progress in the Treatment of Heart Failure after Myocardial Infarction Using Traditional Chinese Medicine Intervention Related Signaling Pathways

Junhao Xiong^{1*}, Shuwei Qian¹, Jianchun Leng^{2#}

¹Graduate School of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

²Department of General Practice, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 熊焱豪, 钱书伟, 冷建春. 中医药干预相关信号通路治疗心肌梗死后心力衰竭的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(8): 3492-3505. DOI: 10.12677/tcm.2025.148516

Abstract

Heart failure after myocardial infarction (HFAMI) is increasingly becoming a challenge in the global medical industry. In recent years, although the technology for diagnosing and treating myocardial infarction, such as percutaneous coronary intervention, has advanced, the incidence of heart failure following acute myocardial infarction (AMI) continues to rise. Western medicine has achieved limited success in the prevention and treatment of HFAMI, primarily using diuretics, positive inotropic drugs, vasodilators, and neurohormonal regulators to alleviate symptoms, but lacking methods for improving long-term prognosis. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in preventing and treating HFAMI. Through prescriptions, herbal preparations, acupuncture, and other treatment methods, TCM can improve the quality of life and long-term prognosis of HFAMI patients. Currently, TCM interventions for HFAMI involve multiple mechanisms that are involved in ventricular remodeling in HFAMI patients. This article provides a review of the mechanisms by which TCM intervention treats HFAMI, serving as a reference for targeted TCM treatment of HFAMI.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Myocardial Infarction, Heart Failure, Signaling Pathways, Mechanisms, Research Advances

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

心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)是指因冠状动脉急性阻塞, 心肌细胞出现坏死, 使得心功能严重受损的一种病症。多年来随着中国医疗水平的不断提升, 急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)的住院病死率已显著降低。但 AMI 后患者继发性心力衰竭却日益严重, 据统计高达 25%的 AMI 出院病人在出院后一年内将继发性心力衰竭[1]。中国医师协会心血管内科医师分会、中国心血管健康联盟组织在 2020 年编写了防治心肌梗死后心力衰竭(Heart Failure After Myocardial Infarction, HFAMI)的共识, 把 HFAMI 按照心衰发生时间、起病的缓急分为早发 HFAMI (心梗入院时即存在或住院期间出现的心衰)和晚发 HFAMI (出院后出现的心衰); 心梗后急性心衰(Acute Heart Failure, AHF)和心梗后慢性心衰(Chronic Heart Failure, CHF) [1]。相较于其他原因导致的 HF, HFAMI 的心肌损害明确且较严重。HFAMI 病程中主要有心肌细胞坏死、心脏炎症反应、心肌重构、缺血 - 再灌注损伤、神经内分泌系统激活等机制参与, 涉及多个信号通路, 这些机制都将长期加重心脏的组织功能受损, 促使心脏的重构, 并最终发展为心力衰竭[2]。

中医学古时无 HFAMI 的确切命名, 根据 MI 的典型症状, 可将心梗归为“胸痹”、“真心痛”、“胃痛”等病范畴; 根据 HF 的典型症状, 可将其归于“心水”、“心胀”、“心咳”、“心痹”等病范畴。古代医家们对心衰有着深刻的理解。如《素问·汤液醪醴论篇》第十四曰: “帝曰: 其有不从毫毛而生, 五脏阳竭也, 精液充郭, 其魄独居, 精孤于内, 气耗于内, 形不可与衣相保, 此四极急而动中, 是气拒于内, 而形施于外, 治之奈何?” [3]《素问·水热穴论篇》中记载: “水病下为跗肿大腹, 上为喘呼,

不得卧者，标本俱病。”该论述对古时心衰病记载较为详细。明代医学家吴昆认为人体的五脏阳气和三焦都处于亏虚状态，由于三焦阳虚，无法调理水道，导致津液聚集于皮肤肌肉，同时阳气亏虚则表现于外。阴液则独居于内，故而出现四肢肿急，喘而动中等心衰之象。据此，可知阳气亏虚，水邪上犯大致是心衰的病因病机[4]。关于胸痹的阐述中，《金匱要略》有“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。”其阐述了胸痹的病机大多为胸阳不足，下焦阴邪偏盛，结于心胸，阻滞气机。后世多认同寒凝、气滞、血瘀、痰阻，阻遏胸阳，心脉痹阻；或心脾肝肾亏虚，心脉失养，二者其一发为胸痹。胸痹与心衰病机间的继发关系，则可表现为上述病因发为胸痹，来势急骤，虽经治疗缓解，但手术亦伤气；且脉络已受损严重、心肌细胞已大面积坏死，脉络仍旧瘀阻，病机依然存在；痰浊、血瘀久积不除，复伤心气，而见胸痹后稍劳即发心悸、胸闷、气短，由瘀至虚[5]；心气已虚，心火不制肾水，而见肾水泛滥，发为水肿。中医药治疗具有多靶点、综合调节的特点，规范的中医辨证治疗能够有效预防AMI后心衰的发生[6]。许多研究表明，中医药可以通过作用于与HFAMI有关信号通路以延缓心衰的发展并改善心功能，包括细胞外因子/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)、依赖性脱乙酰酶3(Sirt3)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)、钙调磷酸酶-T细胞核因子(CaN-NFAT)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶II/去组蛋白去乙酰化酶4(CaMKII/HDAC4)信号通路等。本文将基于细胞信号通路，系统地梳理近年来一系列中医药治疗HFAMI机制研究的特点，以提供更多中医药治疗HFAMI的科学依据。

2. Wnt/ β -连环蛋白信号通路

2.1. Wnt/ β -连环蛋白信号通路与HFAMI的发生发展

Wnt信号通路是一个十分复杂的蛋白质信号网络，可以被分为经典Wnt途径(Canonical pathway)，非典型平面细胞极性途径(Planar cell polarity pathway)，和非经典Wnt信号/钙通路(Wnt/ Ca^{2+} pathway)，许多病理生理过程如胚胎的正常发育和癌症的发生都与该信号通路息息相关[7]。当Wnt蛋白与卷曲(Frizzled)蛋白结合时，Wnt信号通路正式开始：Wnt与卷曲蛋白胞外的N端有一个富含半胱氨酸的结构域(cysteine rich domain, CRD)结合，破坏复合物崩解，卷曲蛋白受体会招募Dishevelled(Dvl)蛋白，此时CK1 α 磷酸化LRP5/6，破坏复合物将聚集于细胞膜上LRP5/6受体附近，胞内 β -连环蛋白能够稳定聚集并在细胞核定位[8]。

有实验研究证明Wnt/ β -连环蛋白信号通路在心肌纤维化过程中发挥重要作用，而心肌的纤维化是HFAMI发展过程中的关键一环[9]。Cecilia等人的研究已证明，心肌梗死后心外膜上的Wnt信号显著增强，Wnt-1的表达在发生心梗后的心脏成纤维细胞中明显上调，这提示增殖和细胞外基质分泌增加[10]。Wnt信号通路对于HFAMI的影响具有双面性：一定程度上Wnt信号的增加有益于改善心功能，但长时间的Wnt信号通路过度激活则会导致心肌纤维化，适当水平的抑制Wnt信号通路可以通过减少胶原沉积来改善心功能[11]。Wnt信号通路被激活后，通过上皮细胞或上皮-间质转化(EMT)产生心脏成纤维细胞，随后损伤区域Wnt2b，Wnt5a和Wnt9a上调，心脏成纤维细胞增殖并表达促纤维化基因，导致心脏功能受损，心室扩张[12]。上述研究都表明，Wnt/ β -连环蛋白是心肌梗死后的心脏纤维化的关键之一。

2.2. 中医药干预Wnt/ β -连环蛋白信号通路治疗HFAMI进程

苓桂术甘汤是中医经典方剂，由茯苓、桂枝、白术、甘草组成，具有温阳化饮、健脾利湿的作用。李向阳等[13]在使用苓桂术甘汤治疗AMI后慢性心衰大鼠时发现，将造模成功的苓桂术甘汤组大鼠灌胃给药后，与假手术组、卡托普利组、模型组一同观察结果发现：与模型组相比，苓桂术甘汤组大鼠心肌细胞的病理改变得明显缓解，血清CK-MB、cTnT和心肌组织I型胶原蛋白、III型胶原蛋白水平及I型/III型胶原蛋白比值显著降低。该实验发现苓桂术甘汤可以通过抑制Wnt/ β -连环蛋白表达，以抑制心肌细

胞中 Wnt/ β -连环蛋白通路激活,减少心肌细胞中 I 型胶原蛋白(CollagenI)、III 型胶原蛋白(CollagenIII)的沉积,最终达到抑制心肌纤维化的效果。

补肾活血复方为现代中医经验方,由黄精、桂枝、丹参、黄芪、人参、红花、益母草、三七八味药构成,常用于治疗心力衰竭。何佳[14]等人的研究通过评估左冠脉前降支配合力竭式游泳造模 CHF 大鼠 Wnt/ β -连环蛋白及其下游靶基因的变化发现,补肾活血复方可下调该通路关键蛋白 Wnt3a、Dvl1、p-GSK-3 β ,抑制该通路的靶基因 MMP2、MMP9 转录,有效缓解 CHF 大鼠心肌肥厚及纤维化。

益气活血方是中医医院研发的特色中药制剂,以补心益气、活血利水为法,由黄芪、党参、炙甘草、川芎、丹参、五味子和麦冬组成。刑俊娥[15]等使用益气活血方治疗 AMI 后心衰大鼠后,对大鼠心肌 Dvl1、p-GSK-3 β 表达水平进行测定,发现益气活血方低剂量组与高剂量组心肌 Dvl1、p-GSK-3 β 表达水平均下降,并且益气活血方高剂量组 β -连环蛋白表达明显下降。该实验同样提示益气活血方在改善心功能,延缓 CHF 方面具有明显疗效。

活络效灵丹是清代医家张锡纯创立的名方,由当归、丹参、生明乳香、生明没药组成,可广泛用于各种瘀血阻滞之痛症。金娴婷[16]研究活络效灵丹对心肌细胞缺血再灌注损伤的细胞模型保护机制时发现,活络效灵丹在缺氧 6 h,复氧 2 h 的条件下上调模型细胞内 β -连环蛋白 mRNA 和 Axin mRNA 的表达,而在缺氧 12 h,复氧 2 h 的条件下抑制模型细胞内 GSK-3 β mRNA 和 C-myc mRNA 的表达,从而减少心肌细胞的缺血再灌注损伤。

3. Sirt3 信号通路

3.1. Sirt3 信号通路与 HFAMI 的发生发展

依赖性脱乙酰酶(Sirtuins, Sirt)系列第一个被发现的蛋白质——Sirt2,由伦纳德·瓜伦特团队于 2000 年发现。而该系列中的 Sirt3 是线粒体中的一个重要的去乙酰化修饰酶,在肝脏、心脏、大脑和一些褐色脂肪组织等代谢活跃的组织中丰富表达。其通过调控线粒体中许多代谢酶的活性,从而调控细胞线粒体的代谢。AMP 活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)也参与了 Sirt3 相同的代谢过程,包括肝脏和骨骼肌葡萄糖代谢。这一平衡是维持线粒体结构功能正常的重要机制[17]。线粒体的这种分裂-融合动态过程是线粒体对内外的代谢过程和环境的反应的结果,对于维持线粒体的形态和功能起着至关重要的作用[18],Bugga [19]等发现 Sirt3 与 AMPK 之间的正反馈回路可通过增加线粒体抗氧化酶的活性并促进线粒体生物合成,进而调节线粒体分裂-融合以维护线粒体的功能。

Sirt3/AMPK 信号通路可以干预 AMI 后慢性心衰的进程。Sirt3/AMPK 信号通路通过调节能量代谢、氧化还原平衡和线粒体分裂-融合等保护线粒体免受损伤,发挥心脏保护作用。该通路的激活可抑制线粒体分裂并将融合恢复至正常状态,从而缓解 MI 所带来的心肌损伤[20]。

3.2. 中医药干预 Sirt3 信号通路治疗 HFAMI

姚娟[21]等人的研究发现,苓桂术甘汤能够减轻 HFAMI 大鼠心肌细胞的氧化应激和凋亡损伤,该方剂通过增加 ATP 含量与线粒体呼吸链复合物(I-IV)活性,提高线粒体膜电位并改善线粒体功能,进而调控 CHF 过程中的 Sirt3/AMPK 信号通路,调整线粒体裂变-融合失衡。

丹参作为中医药治疗中的常用中药,其本体和提取物常用于治疗心血管疾病。一项关于丹参中的抗氧化剂丹酚酸 B (Sal B)的研究发现,以 Sal B 为主要成分制成的总丹参酸注射液(TSI)可通过上调 Sirt1、Sirt3 表达水平,降低心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)、过氧化氢(H₂O₂)、活性氧(ROS)表达水平,增加线粒体氧化呼吸链复合体活性,缓解心肌缺血再灌注损伤,从而一定程度上预防 HFAMI [22]。

中药姜黄中的成分姜黄素具有减轻心血管疾病中心肌损害的作用。徐丽群[23]等人的研究发现,姜黄素能够有效减轻 H9c2 细胞缺血再灌注损伤,其机制是姜黄素使 Sirt3 表达上调,抑制氧化应激。

中成药心复康口服液作为冠心病、心绞痛的常规用药,能够益气活血、通脉止痛。邱志凌[24]使用心复康口服液处理心梗后心力衰竭大鼠时,发现心复康口服液明显上调 SIRT1、SIRT3、PGC-1 α 的蛋白表达水平,可以通过调控线粒体生物合成、线粒体动力学、线粒体自噬,进而减轻实验大鼠的心力衰竭,明显改善心功能。

淫羊藿次苷II为淫羊藿的主要活性成分。Li [25]等研究发现,淫羊藿次苷II (icarisideII, ICSII)通过激活重组与合成蛋白 2 (Nrf2)/SIRT3 信号通路,减轻了 MI 引起的线粒体动态紊乱和氧化应激,从而起到了减轻 MI 后心肌损伤并保护心肌细胞、改善心肌功能的作用。

抗纤益心方为河南省中医院自主研发、用于治疗 CHF 的经验方。王冰[26]等人使用抗纤益心方干预大鼠心肌成纤维细胞(CFs)转分化并研究其影响机制,结果发现抗纤益心方通过干预 Sirt3/ β -catenin/PPAR γ (过氧化物酶体增殖剂激活受体),抑制 CFs 转分化,延缓心室重构。

4. PI3K/AKT 信号通路

4.1. PI3K/AKT 信号通路与 HFAMI 的发生发展

磷脂酰肌醇三羟基激酶(Phosphoinositide 3 Kinase, PI3K)是一种胞内磷脂酰肌醇激酶。PI3K/AKT 信号通路由 Lewis Cantley 及其同事发现,其作为一个经典信号通路,在调控各种细胞功能中(生长、增殖、代谢等)发挥重要作用[27]。PI3K 是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 结合成的异源二聚体,一般依据其结构分为 I 型、II 型、III 型及 IV 型[28]。而蛋白激酶 B (Protein Kinase B, PKB, 又称 Akt)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为 PI3K 的下游效应蛋白,其发挥的作用与细胞的各种生理过程相关[29]。当 PI3K 收到细胞外信号并被激活后,先磷酸化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2),该过程产生的磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)能够将 AKT 募集到质膜上,并激活 Akt,以此调节下游信号分子[30]。

PI3K/AKT 信号通路通过多个方面干预 HFAMI 进程,是 HFAMI 治疗的有益信号传导机制。PI3K/AKT 信号通路激活后,通过下游信号转导途径调控心肌恢复 MI 后的过程[12]。PI3K/AKT 信号通路可以通过调节 Bad 蛋白、NF- κ B 等下游靶点发挥抗心肌凋亡的效应,有效激活 PI3K/AKT 信号通路将有利于心肌细胞存活,减少凋亡[31]。

4.2. 中医药干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 HFAMI

方剂开心散,出自《备急千金要方》卷十四,后世常以此为蓝本加减治疗心系病症。李夏[32]等在构建体内外 2 种模型研究 2 个开心散类方(补心汤和定志小丸)对心脏的保护机制时,发现补心汤可以增强 PI3K/AKT 信号通路的表达,提高 p-AKT 表达的比率,进一步激活 NF- κ B 通路,上调抗凋亡蛋白 Bcl-xl 的表达,抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,降低血清炎症因子和心肌酶含量,从而改善心肌细胞凋亡,保护心脏功能;补心汤明显改善心肌缺血大鼠模型的心脏功能和心脏形态,心电图 ST 段恢复,超声心动图 EF 和 FS 提高,增强心脏功能。

鹿红颗粒为上海中医药大学附属曙光医院研发的中成药,常用于改善 HF 患者心功能。刘茜[33]等人的研究发现,鹿红颗粒能够激活 HFAMI 大鼠 PI3K/AKT 信号通路并改善心肌细胞超微结构,增加线粒体数量,减轻心肌受损,从而延缓 HFAMI 进程。

心宝丸是治疗慢性心功能不全的常用中成药,含有中药洋金花、人参、肉桂、附子、鹿茸、冰片、人工麝香、三七、蟾酥等。何培坤[34]等人在心宝丸治疗心肌缺血引发 CHF 的大鼠模型实验中发现,心宝丸抑制心肌肥厚,下调肥厚相关基因 ANP 和 Myh7 mRNA 的表达水平,降低血清 NT-proBNP 水平,并

且调整 p-PI3K、p-AKT、p-GSK3 β 表达水平,有效提升大鼠 EF,说明其改善心功能的作用机制与 PI3K/AKT 信号通路有关。

生脉散作为金元时期医家流传至今的经典方剂,具有益气生津,敛阴止汗之功效。谷韶科[35]在研究优化新生脉散方对 HFAMI 大鼠心功能的影响时,发现优化新生脉散方对心肌细胞凋亡有明显的抑制作用,可以改善 HFAMI 大鼠心功能,其作用机制是促进 PI3K/AKT 信号通路激活,同时抑制靶点 JNK 信号通路激活以调控心肌细胞凋亡,同时提升 Bcl-2 蛋白予抗细胞凋亡。

中成药芪苈强心胶囊常用于冠心病所致轻、中度充血性心力衰竭证属阳气虚乏,络瘀水停证患者的治疗。赵齐飞[36]等人研究芪苈强心胶囊对氧化应激损伤心肌细胞线粒体途径凋亡的作用及机制时,其实实验显示:给予不同剂量芪苈强心胶囊后均不同程度降低 HFAMI 大鼠血清 LDH 释放水平和 ROS 表达水平,抑制心肌细胞凋亡率及促凋亡蛋白表达,升高 Bcl-2 蛋白表达、p-AKT/AKT 和 p-GSK3 β /GSK3 β 相对比,延缓氧化应激损伤,改善 HFAMI 大鼠心功能。

5. CaN-NFAT 信号通路

5.1. CaN-NFAT 信号通路与 HFAMI 的发生发展

血清钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)是一种真核 Ca²⁺和钙调蛋白依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,在上世纪 80 年代由王学荆教授等人发现。它是一种由受 Ca²⁺及钙调素(CaM)调节的多功能信号酶,Ca²⁺/CaM 与 CaN 结合后,改变了 CaN 的结构,活化 CaN [37]。T 细胞核因子(nuclear factor Activated T, NFAT)为 CaN 的下游因子,包括 NFAT1-5,其中 NFAT1-4 受到 CaN 调节,NFAT5 定位于核内。CaN 分布广泛,在神经元、T 淋巴细胞、骨骼肌细胞及心肌中表达水平高,在心血管、神经、运动系统等系统中广泛发挥生物学效应。

越来越多的研究证明,CaN-NFAT 信号通路在介导心脏重构的过程中起着重要作用。CaN 通过去磷酸化 NFAT3,激活下游靶点,引起肥大基因转录,影响心脏细胞层面的重构;在心肌组织层面的重构上,活化的 CaN 可以减缓心肌成纤维细胞蛋白合成速率;在心肌电重构方面,CaN 可以调节 L 型钙通道、钠离子通道、钾离子通道、兰尼碱受体,导致心肌细胞的电重构[38]。以上三个不同层面的重构最终将导致心肌的功能重构,严重降低心肌的收缩性和顺应性。

5.2. 中医药干预 CaN-NFAT 信号通路治疗 HFAMI

强心汤以补心经之衰,泻心包之火立法,古时治疗遗精,后世通过加减治疗多系统疾病。魏月娟[39]的研究发现,强心汤能够通过干预 CaN-NFAT 信号通路下调 HFAMI 大鼠血浆 AngII、血清 CaN、心肌 NFAT3 蛋白表达水平,且下调水平高于缬沙坦组,并有效改善 HFAMI 大鼠的心功能。

Yang [40]等人的研究表明,生脉散提取物(ESMS)通过调控 CaN 介导的 Drp1 信号通路,降低乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)活性和脑钠肽(BNP)及心肌细胞内 Ca²⁺水平,并增加 ATP 酶活性,显著减轻了大鼠心肌缺血引起的心力衰竭。

短蕊飞蓬提取物忍冬素为其活性成分。Pan [41]等人在研究忍冬素对心肌肥厚的影响时,发现忍冬素通过降低胞内自由钙浓度,显著抑制了 Ca²⁺介导的 CaN-NFAT 信号通路并发挥其抗心肌肥厚的活性。

6. CaMKII/HDAC4 信号通路

6.1. CaMKII/HDAC4 信号通路与 HFAMI 的发生发展

钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK),或称钙调蛋白激酶,是一种激活后可表现记忆效应的丝氨酸/苏氨酸特性的蛋白激酶,与 CaN 类似的是,它同样受到钙/钙调蛋白复合物的调节。CaMK 分为 I、II、III 以

及IV型,而心肌中以II型的表达为主。CaMKII的活化分为Ca²⁺/CaM依赖性和非依赖性,而心肌受损后,心肌细胞内的钙离子浓度会显著升高,这些钙离子与CaM结合形成复合体后将激活CaMKII,进而磷酸化去组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase4, HDAC4),HDAC4磷酸化后调控下游因子,诱导心肌细胞肥厚,最终导致HF发生[42]。近年来,CaMKII/HDAC4通路因其对心脏病变显著的关联性逐渐成为各类CHF治疗研究的关注点。

6.2. 中医药干预CaMKII/HDAC4信号通路治疗HFAMI

徐瑶[43]用补肾活血复方和卡托普利治疗冠状动脉左前降支结扎术引发HFAMI的大鼠模型时,发现补肾活血方与卡托普利治疗效果基本相当,均能够抑制CaMKII/HDAC4信号通路,降低CaMKII、HDAC4的表达水平,抑制了心肌的重构,降低大鼠血清BNP水平并改善大鼠心功能。

中成药心可舒片主要成分为山楂、葛根、三七等,常用于气滞血瘀引起的胸闷、心悸等类似HFAMI表现的疾病。Yang [44]等人的研究发现,心可舒片治疗MI后大鼠代谢紊乱时,其能够逆转四个关键蛋白质的过表达,即钙/钙调蛋白激酶II(CaMKII)、长链酰基辅酶A合成酶1(ACSL1)、肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT1B)和磷脂酶A2IIA(PLA2IIA),能够起到缓解心肌损伤的作用。

部分益气活血类中药(如黄芪、人参、当归、川芎、三七)对MI后患者心功能有很好的改善作用。谭晓波[45]的研究发现,该类中药在治疗MI后心功能降低大鼠时,其机制为抑制CaMKII的过表达及磷酸化,并通过测定梗死边缘区蛋白表达水平,推测益气活血类中药通过抑制CaMKII/HDAC4通路的病理信号改善MI大鼠心肌肥大化。

中药方剂中常用的山楂牡荆叶、牡荆子中活性成分之一为牡荆素。甘琴[46]等人的研究表明,牡荆素能够保护MI后大鼠心脏,减轻缺血-再灌注损伤,其机制是下调CaMKII表达水平,并磷酸化细胞外调节蛋白激酶(ERK),最终起到保护心肌细胞的作用。

丹参素为丹参的提取物之一,与丹参酮不同的是丹参素为混合物,其主要功效是抑制内源性胆固醇合成,防止动脉粥样硬化斑块形成。齐田田[47]的研究通过建立大鼠离体心脏缺血-再灌注损伤模型及分离大鼠心肌细胞,证实了丹参素可以通过抑制CaMKII及兰尼定受体2(Recombinant Ryanodine Receptor 2, RyR2) Ser2814位点的磷酸化,从而缓解缺血-再灌注损伤导致的心律失常症状,同时减少心肌细胞肌浆网的钙泄漏。

7. 其他信号通路

以上信号通路均在HFAMI的病程中发挥重要作用,但除上述信号通路外,还有一些能够被中医药干预的相关信号通路在研究中被发现,由于这些信号通路研究较少,故在此单独介绍。

《金匱要略》记载的千古名方葶苈大枣泻肺汤主治的喘不得卧、胸满胀痛、一身面目浮肿、咳逆上气等症状与HFAMI所表现的症状高度符合。袁中杰[48]等人发现葶苈大枣泻肺汤能够通过干预ACE2-Ang(1-7)-Mas轴改善HFAMI大鼠的心室重构,其通过改善心肌排列及胶原分布,降低基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平和羟脯氨酸(Hyp)含量和抑制I、III型胶原蛋白表达以治疗HFAMI。

益气汤主治脾胃气虚,中气下陷,通过加减,同样适用于CHF以气虚为主要表现的患者。Yu [49]等人的研究表明,加减益气汤对MI大鼠缺血-再灌注损伤有治疗效果,通过调节凋亡蛋白Beclin-1、细胞质Ca²⁺处理蛋白和自噬蛋白信号通路来实现的。

健脾益心方是基于“心衰从脾论治”的创新原则组成的经验方。向密[50]等人通过研究健脾益心方对HFAMI大鼠的影响,发现该方剂通过调节杜波西氏菌属、拟普雷沃菌属、NK4A214群、纺锤链杆菌属、颤

杆菌属以及罗姆布茨菌属肠道菌群,从而构建肠道屏障功能,提高拟普雷沃菌属(*Alloprevotella*)等多种抗炎菌水平,最终缓解心肌细胞损伤。

乌头赤石脂丸,出自《金匱要略》,其主治:“心痛彻背,背痛彻心,寒凝心脉,手足不温”为心绞痛及 AMI 的典型症状。王鑫赫[51]的对该方剂进行研究发现,其对 MI 所导致的心肌肥厚具有治疗作用,该方剂抑制心肌肥厚及纤维化的机制与激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Keap1)/(Nrf2)/HO-1/醌氧化还原酶-1 (NQO-1)等通路,降低血清心钠肽(ANP)、血管紧张素 II (AngII)、醛固酮(ALD)含量,一定程度上减轻氧化应激损伤和细胞凋亡有关。

愈梗通瘀方是中医药治疗心肌梗死的经验代表方之一,常用于改善 AMI 患者预后。袁慧[52]通过大鼠实验探讨愈梗通瘀方防治 AMI 后心室重构作用机制,发现该方能调节 TGF- β /Smads 信号通路、调控 CollagenI、CollagenIII 蛋白表达来抑制心肌纤维化;同时影响 Bcl-2、Bax、裂解半胱天冬酶(Cleaved-Caspase3)相关凋亡蛋白表达,最终延缓心室重构。

补阳还五汤是一首临床常用的理血方,具有补气,活血,通络之功效。在华玥[53]的研究中,补阳还五汤通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路,改善 HFAMI 大鼠远期生存率和心脏功能,抑制心肌组织间质胶原沉积,并成功逆转心肌梗死后心室重构进程。

中成药灯盏生脉胶囊主治气阴两虚,瘀阻脑络引起的胸痹心痛,以缺血性心脑血管疾病,高脂血症为常见适应症。在王梦蓝[54]的研究中,灯盏生脉胶囊显著降低了血清中电压依赖性钙通道亚基 α -2/ δ -2 (Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Alpha-2/Delta-2, CACNA2D2)蛋白,通过影响该蛋白表达水平来调节 Ca^{2+} 平衡,成功改善实验大鼠的 HFAMI 症状。

脑心痛胶囊应用广泛,既可治疗中风所致半身不遂,肢体麻木等症状,又可治疗胸痹所致长期胸闷,心悸气短。曾靖[55]的研究发现,脑心痛胶囊能够抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)/活性氧(reaction oxygen species, ROS)/TNF- α 信号通路,改善心肌纤维化,同时上调肝 X 受体 α (LXR α) mRNA 表达,而 LXR α 也能够抑制上述信号通路,达到延缓心室重构的疗效。

中药蒺藜具有平肝疏肝、活血息风、明目、利水等功效,而蒺藜皂苷是蒺藜的活性提取物,常用于抗心肌缺血。于昕[56]等人的对蒺藜皂苷保护心脏机制研究发现,蒺藜皂苷在保护心脏的作用上不仅可以扩张冠状动脉,改善急性心肌缺血;同时可以阻滞 Ca^{2+} 通道以减少胞内 Ca^{2+} 浓度,使心肌收缩力下降,以免 Ca^{2+} 超载引起的细胞凋亡。

芍药苷是中药芍药中提取的单体成分,能够抑制血小板和红细胞聚集、抗凝、抗血栓、抗动脉粥样硬化。于蓓[57]等人在研究芍药苷对心肌缺血大鼠的治疗作用及其作用机制时发现,芍药苷抑制部分心肌酶(CK, AST, LDH)的释放水平,降低了 AMI 大鼠的梗死面积和范围,同时能够提高血清中超氧化物歧化酶(SOD)的活力,降低血清中丙二醛的含量,其机制是稳定细胞膜,清除自由基,降低脂质过氧化等。

内关、郅门穴为手厥阴心包经的临床常用穴,主治心、心包经病症。谢晨龙[58]在使用电针针刺内关、郅门穴修复 MI 大鼠的心肌损伤时,通过测定相关指标发现:电针法改善小鼠心功能的机制与电针提高梗死边界区心肌组织血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,从而增强梗死边界区血管新生,改善心肌细胞外环境有关。

心俞、足三里搭配内关是另一套临床常用穴,能够活血化瘀、通经活络。张柔[59]将大鼠随机分成模型组、针药结合组、针刺组、西药组,探究针药结合疗法对 AMI 大鼠瞬时外向钾离子通道 Kv4.3、KChIP2 蛋白表达的影响,该研究发现针药结合组大鼠心肌细胞 Kv4.3、KChIP2 的蛋白表达量升高最为明显,此疗法可通过调节钾离子通道相关蛋白表达水平缓解 AMI 带来的心肌损害。

8. 结语与展望

结合以上研究,可以发现,中医药治疗 HFAMI 效果显著,可以通过干预 Wnt/ β -连环蛋白、Sirt3、PI3K/AKT、CaN-NFAT、CaMKII/HDAC4、ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴、Beclin-1、CACNA2D2 蛋白,调整下游 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、MMP2、MMP9、线粒体活性、Myh7 mRNA、Drp1、Ca²⁺等物质浓度水平,抑制心肌细胞炎症反应、氧化应激反应及心肌细胞纤维化,最终延缓心室重构,改善 HFAMI 患者预后。同时,本文检索到用于治疗 HFAMI 的中药单体、中药提取物、中药方剂及中成药在中医上多为益气活血化痰类药物,在治疗上亦高度符合该病正气亏虚、血瘀痰阻、脉络不通的中医病机。回顾以上研究成果,我们可以看到中医药治疗 HFAMI 研究确实取得了许多进展,中医药治疗本病不仅疗效明显,而且不乏科学依据。相比于传统西医治疗方案,中医药治疗副作用小、简单高效。深入研究中医药治疗 HFAMI 的机制,对于 HFAMI 患者的治疗极具必要性。本文总结的相关信号通路及靶点对于临床医生治疗 HFAMI 的选方用药,以及中成药的使用具有一定的指导意义。

如今,关于中医药干预相关信号通路治疗 HFAMI 的研究仍存在许多亟待解决的问题:(1) 目前研究多从中医药恢复 MI 后大鼠模型受损心功能入手,直接研究中医药干预 HFAMI 的大鼠模型的远期疗效实验较少。(2) 当下有关中医药干预相关信号通路治疗 HFAMI 的研究多停留在细胞及动物实验阶段,缺少足够数量的临床研究,需要尽快向临床研究跨越。(3) 中医药治疗 HFAMI 需要结合辨证论治,同一个体证型不同,且中医药对不同个体疗效差异较大,在此现状下需要把握实验及治疗的平衡点。(4) 许多中药单体、中药复方、中成药对信号通路的影响较为复杂,其疗效可能不止涉及一条信号通路,而是干预多重信号通路后共同作用的效果,而现行研究缺乏对于多重信号通路的探索。当下 HFAMI 仍严重威胁患者的生活质量和生命,如何通过深入发掘中医药干预各类信号通路治疗 HFAMI 的机制来提升疗效,应是我们将来的研究重点。传承并发扬中医药的优势,运用中医学千年发展中留下的宝贵财富,为全世界的患者带来福音,是我们中医药研究者的共同责任。

基金项目

四川省中医药管理局中医药中医(民族医)专项: 基于心藏神研究黄连温胆汤对痰热扰心证失眠的临床疗效和心血管危险因素的影响(2100601)。

参考文献

- [1] Gerber, Y., Weston, S.A., Enriquez-Sarano, M., Berardi, C., Chamberlain, A.M., Manemann, S.M., *et al.* (2016) Mortality Associated with Heart Failure after Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circulation: Heart Failure*, **9**, e002460. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002460>
- [2] 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
- [3] 林依依, 付滨, 张宇. 《素问·汤液醪醴论》新解[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(7): 197-200.
- [4] 高洋, 焦晓民. 慢性心力衰竭急性加重期古籍文献研究概述[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(2): 73-76.
- [5] 吴爱明, 赵明镜, 张冬梅, 等. 心梗后心力衰竭模型大鼠中医证候特点及心脏的超声评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2007(3): 227-230.
- [6] 邢冬梅, 李彬, 朱明军, 等. 中医药预防急性心肌梗死后心力衰竭的新思路[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 196-198.
- [7] Li, F., Chong, Z.Z. and Maiese, K. (2006) Winding through the WNT Pathway During Cellular Development and Demise. *Histology and Histopathology*, **21**, 103-124.
- [8] Zhuang, Y.S., Liao, Y.Y., Liu, B.Y., *et al.* (2018) MicroRNA-27a Mediates the Wnt/ β -Catenin Pathway to Affect the Myocardial Fibrosis in Rats with Chronic Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics*, **20**, e12468.
- [9] Duan, J., Xu, H., Ma, S., Guo, H., Wang, F., Zhao, P., *et al.* (2013) Cre-Mediated Targeted Gene Activation in the Middle Silk Glands of Transgenic Silkworms (*Bombyx mori*). *Transgenic Research*, **22**, 607-619.

- <https://doi.org/10.1007/s11248-012-9677-0>
- [10] Bahit, M.C., Kochar, A. and Granger, C.B. (2018) Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **6**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.015>
 - [11] Li, D., Sun, J. and Zhong, T.P. (2022) Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration. *Current Cardiology Reports*, **24**, 1425-1438. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01756-8>
 - [12] Zhang, Q., Wang, L., Wang, S., Cheng, H., Xu, L., Pei, G., *et al.* (2022) Signaling Pathways and Targeted Therapy for Myocardial Infarction. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>
 - [13] 李向阳, 姚娟, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2023, 46(6): 1501-1506.
 - [14] 何佳, 张艳. 基于 Wnt 通路研究补肾活血复方对心力衰竭大鼠心肌肥厚及纤维化的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(9): 13-17.
 - [15] 邢俊娥, 吴鹏, 李海沅, 等. 益气活血方对心力衰竭大鼠心功能的影响及其机制[J]. 山东医药, 2020, 60(10): 37-40.
 - [16] 金娴婷. 活络效灵丹对缺氧/复氧损伤 H9C2s 的影响[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
 - [17] Chaanine, A.H. (2021) Metabolic Remodeling and Implicated Calcium and Signal Transduction Pathways in the Pathogenesis of Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10579. <https://doi.org/10.3390/ijms221910579>
 - [18] Zou, W., Yang, L., Lu, H., Li, M., Ji, D., Slone, J., *et al.* (2023) Application of Super-Resolution Microscopy in Mitochondria-Dynamic Diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **200**, Article 115043. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115043>
 - [19] Bugga, P., Alam, M.J., Kumar, R., Pal, S., Chattopadhyay, N. and Banerjee, S.K. (2022) SIRT3 Ameliorates Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress through Regulating Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in Cardiomyoblast. *Cellular Signalling*, **94**, Article 110309. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110309>
 - [20] Mihanfar, A., Nejabati, H.R., Fattahi, A., latifi, Z., Faridvand, Y., Pezeshkian, M., *et al.* (2018) SIRT3-Mediated Cardiac Remodeling/Repair Following Myocardial Infarction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 367-373. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.079>
 - [21] 姚娟, 丁芮, 李向阳, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰大鼠线粒体分裂-融合及 Sirt3/AMPK 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 1-9.
 - [22] Huang, D., Wei, X., Mu, H., Pan, C., Li, Q., Hu, B., *et al.* (2019) Total Salvianolic Acid Injection Prevents Ischemia/Reperfusion-Induced Myocardial Injury via Antioxidant Mechanism Involving Mitochondrial Respiratory Chain through the Upregulation of Sirtuin1 and Sirtuin3. *Shock*, **51**, 745-756. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001185>
 - [23] 徐丽群, 刘冬, 狄守印, 等. 沉默信息调控因子 3 及氧化应激介导姜黄素抗心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(1): 2364-2367.
 - [24] 邱志凌. 心复康口服液干预心力衰竭大鼠心肌线粒体质量控制的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
 - [25] Li, Y., Feng, L., Xie, D., Luo, Y., Lin, M., Gao, J., *et al.* (2023) Icariside II Mitigates Myocardial Infarction by Balancing Mitochondrial Dynamics and Reducing Oxidative Stress through the Activation of Nrf2/SIRT3 Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **956**, Article 175987. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175987>
 - [26] 王冰, 李巧稚, 芮浩淼, 等. 抗纤益心方对 Ang II 诱导大鼠心肌成纤维细胞转分化及 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2817-2821.
 - [27] Burke, J.E. and Williams, R.L. (2015) Synergy in Activating Class I PI3Ks. *Trends in Biochemical Sciences*, **40**, 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.12.003>
 - [28] 李智辉, 林寿宁. 中医药干预肝纤维化 PI3K/AKT 信号通路研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(29): 80-81.
 - [29] Revathidevi, S. and Munirajan, A.K. (2019) AKT in Cancer: Mediator and More. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.002>
 - [30] Yudushkin, I. (2019) Getting the AKT Together: Guiding Intracellular AKT Activity by PI3K. *Biomolecules*, **9**, Article 67. <https://doi.org/10.3390/biom9020067>
 - [31] Paik, D.T., Rai, M., Ryzhov, S., Sanders, L.N., Aisagbonhi, O., Funke, M.J., *et al.* (2015) Wnt10b Gain-of-Function Improves Cardiac Repair by Arteriole Formation and Attenuation of Fibrosis. *Circulation Research*, **117**, 804-816. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306886>

- [32] 李夏, 王元博, 王超臣, 等. 基于网络药理学和实验验证探究养心开窍开心散类方补心汤调控 PI3K/AKT 信号通路保护心脏的机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5916-5925.
- [33] 刘茜, 周华, 瞿惠燕, 等. 鹿红颗粒对心梗后心衰大鼠 PI3K/AKT 信号通路及心肌超微结构的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 801-803.
- [34] 何培坤, 顾民华, 徐煜凌, 等. 基于 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路研究心宝丸对慢性心力衰竭大鼠心肌肥厚的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(12): 1471-1477.
- [35] 谷韶科. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨优化新生脉散方对心力衰竭大鼠心功能的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [36] 赵齐飞, 刘焕, 王晓雅, 等. 芪苈强心胶囊通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路延缓氧化应激损伤心肌细胞线粒体途径凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 681.
- [37] 符民桂, 唐朝枢. 钙调神经磷酸酶的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27(2): 157-161.
- [38] 叶家欣, 卢新政. 钙调神经磷酸酶与心肌重构[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(2): 284-287.
- [39] 魏月娟. 强心汤对心梗后心衰大鼠 CaN-NFAT3 信号通路的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(2): 7-10.
- [40] Yang, Y., Tian, Y., Hu, S., Bi, S., Li, S., Hu, Y., et al. (2017) Extract of Sheng-Mai-San Ameliorates Myocardial Ischemia-Induced Heart Failure by Modulating Ca²⁺-Calcineurin-Mediated Drp1 Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1825. <https://doi.org/10.3390/ijms18091825>
- [41] Pan, Z., Zhang, Y., Mei, D., Zhang, R., Wang, J., Zhang, X., et al. (2010) Scutellarin Exerts Its Anti-Hypertrophic Effects via Suppressing the Ca²⁺-Mediated Calcineurin and CaMKII Signaling Pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **381**, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0484-y>
- [42] Zhang, T. (2004) Role of Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Cardiovascular Research*, **63**, 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.04.026>
- [43] 徐瑶. 补肾活血复方对心梗后心衰大鼠 CaMKII/HDAC4 表达调控及抗心肌肥厚的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [44] Yang, Y., Jia, H., Yu, M., Zhou, C., Sun, L., Zhao, Y., et al. (2018) Chinese Patent Medicine Xin-Ke-Shu Inhibits Ca²⁺ Overload and Dysfunction of Fatty Acid β -Oxidation in Rats with Myocardial Infarction Induced by LAD Ligation. *Journal of Chromatography B*, **1079**, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.01.038>
- [45] 谭晓波. 益气活血药对心肌梗死大鼠心肌细胞肥大及 CaMKII 影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [46] 甘琴, 杨换花, 张玲玉, 等. 牡荆素调控 Epac1/CaMKII 通路减轻小鼠急性心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(10): 1652-1656.
- [47] 齐田田. 丹参素钠通过抑制 CaMKII 介导的 RyR2 磷酸化防治 I/R 心律失常[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [48] 袁中杰, 郝轩轩, 李彬, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴对心梗后心衰模型大鼠心室重构的影响[J]. 中国药房, 2023, 34(2): 161-167.
- [49] Yu, X., Zhao, X., Bao, R., Yu, J., Zhang, G. and Chen, J. (2017) The Modified Yi Qi Decoction Protects Cardiac Ischemia-Reperfusion Induced Injury in Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17**, Article No. 330. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1829-6>
- [50] 向密, 路迎冬, 辛来运, 等. 健脾益心方对心梗后心衰大鼠心肌损伤及肠道功能的影响[J]. 中国中医急症, 2023, 32(7): 1141-1144+1149.
- [51] 王鑫赫. 乌头赤石脂丸方对急性心梗后大鼠心肌肥厚的治疗作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [52] 袁慧. 基于 TGF- β /Smads 通路探讨愈梗通瘀方防治急性心梗后心室重构的作用机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [53] 华玥. 补阳还五汤抑制 TGFBR1 防治心梗后心肌纤维化的机制和物质基础研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [54] 王梦蓝. 灯盏生脉胶囊干预心梗致心衰潜在生物标志物发现研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [55] 曾靖. 脑心通胶囊通过 LXR α 抑制 NOX/ROS/TNF- α 通路改善心梗后心室重构的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

-
- [56] 于昕, 郑丽华, 李红, 等. 蒺藜皂苷对大鼠离体心脏血液动力学的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005(1): 9-13.
- [57] 于蓓, 吴丹, 周亚伟. 芍药苷对心肌缺血大鼠的治疗作用及其作用机制[C]//中国药学会, 天津市人民政府. 2010年中国药学会暨第十届中国药师周论文集. 北大世佳研究中心, 2010: 8592-8599.
- [58] 谢晨龙. 迷走神经介导的血红素氧合酶 1 调控在电针促进心梗后修复中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [59] 张柔. 针刺疗法结合自拟蹊径通脉汤对心肌梗死大鼠瞬时外向钾离子通道 Kv4.3、KChIP2 蛋白表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.

附 录

Table A1. Overview of HFAMI signaling pathway modulation by Chinese herbal formulae and acupuncture points
表 A1. 中药方剂、针灸穴位调控 HFAMI 信号通路概况

方剂、穴位名	调控通路	分子靶点	作用机制	参考文献
苓桂术甘汤	抑制 Wnt/ β -catenin; 上调 Sirt3/AMPK	降低 α -SMA、Wnt1、 β -catenin、p-GSK-3 β 、MMP-9 表达, 升高 GSK-3 β 表达	降低血清 CK-MB、cTnT 及心肌组织 CollagenI、CollagenIII 水平, 抑制心肌重构; 增加 ATP 含量与线粒体呼吸链复合物(I-IV)活性, 调整线粒体裂变-融合失衡	[13] [21]
补肾活血复方	抑制 Wnt/ β -catenin; 抑制 CaMKII/HDAC4	抑制胶原纤维沉积及心肌组织中 Col I、Col III、 α -SMA 蛋白表达; 降低 CaMKII、HDAC4 的表达水平	降低慢性心力衰竭大鼠血清中 BNP、NTproBNP 及 cTnI 的含量, 并降低 HWI、LVMI 及 CSA	[14] [43]
益气活血方	抑制 Wnt/ β -catenin	降低 Dvl1、p-GSK-3 β 、 β -catenin 表达	改善心肌形态学的重构、心肌纤维化和心脏的舒缩功能	[15]
活络效灵丹	抑制 Wnt/ β -catenin	抑制模型细胞内 GSK-3 β mRNA 和 C-myc mRNA 的表达	减少心肌细胞的缺血再灌注损伤	[16]
抗纤益心方	上调 Sirt3/AMPK	干预 Sirt3/ β -catenin/PPAR γ	抑制 CFs 转分化, 延缓心室重构	[26]
开心散	上调 PI3K/AKT	激活 NF- κ B 通路, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-xl, 抑制促凋亡蛋白 Bax	降低血清炎症因子和心肌酶含量, 保护心脏功能	[32]
生脉散	上调 PI3K/AKT	促进 PI3K/Akt 信号通路激活, 抑制靶点 JNK 信号通路激活, 提升 Bcl-2 蛋白表达	抑制细胞凋亡	[35]
强心汤	抑制 CaN-NFAT	抑制 NFAT3 蛋白表达水平	下调血浆 AngII、血清 CaN, 抑制心肌重构	[39]
益气活血类中药	抑制 CaMKII/HDAC4	抑制 CaMKII的过表达及磷酸化, 减低 P-HDAC4 表达	抑制心肌肥大化	[45]
葶蒯大枣泻肺汤	抑制 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴	降低 MMP-2、MMP-9 水平和 Hyp 含量	改善心肌排列及胶原分布, 抑制 I、III 型胶原蛋白表达	[48]
益气汤	抑制凋亡蛋白 Beclin-1、自噬蛋白信号通路	增加 Bcl-2、NCX1、Serca2a 表达, 降低促凋亡蛋白 Bax、自噬蛋白 Beclin-1 表达	降低梗死面积与危险面积比率	[49]
健脾益心方	调节肠道菌群	调节杜波西氏菌属、拟普雷沃菌属、NK4A214 群等, 构建肠道屏障功能	缓解心肌细胞排列紊乱、炎症浸润和间质纤维化	[50]
乌头赤石脂丸	激活 Keap1/Nrf2/HO-1/NQO-1 通路	降低 ANP、AngII、ALD 含量	减轻氧化应激损伤和细胞凋亡	[51]
愈梗通瘀方	调节 TGF- β /Smads 信号通路	影响 Bcl-2、Bax、Cleaved-Caspase3 相关凋亡蛋白表达	抑制心肌纤维化	[52]
补阳还五汤	抑制 TGF- β 1/Samd 信号通路	抑制心肌组织间质胶原沉积	提高心脏功能, 延缓并逆转 MI 后心室重构进程	[53]
内关、郅门穴	增加 HO-1、VEGF 表达	增加 HO-1、VEGF 表达	增强心梗边界区血管新生, 改善心肌细胞外环境	[58]
心俞、足三里、内关	调节钾离子通道相关蛋白表达水平	调节瞬时外向钾离子通道 Kv4.3、KChIP2 蛋白表达	减少血清中 hs-CRP 表达量, 降低炎症反应	[59]

Table A2. Overview of HFAMI signaling pathway modulation by herbal extracts and proprietary Chinese medicines
表 A2. 中药提取物、中成药调控 HFAMI 信号通路概况

中药提取物、 中成药名	调控通路	分子靶点	作用机制	参考文献
心复康口服液	上调 Sirt3/AMPK	上调 SIRT1、SIRT3、PGC-1 α 的 蛋白表达水平	调控线粒体生物合成、 线粒体动力学、线粒体自噬	[24]
鹿红颗粒	上调 PI3K/AKT	提高心衰大鼠心肌中 p- PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 的蛋白表达	增加线粒体数量	[33]
心宝丸	上调 PI3K/AKT	下调肥厚相关基因 ANP 和 Myh7mRNA 表达水平， 调整 p-PI3K、p-AKT、 p-GSK3 β 表达水平	降低血清 NT-proBNP 水平，有 效提升大鼠 EF	[34]
芪苈强心胶囊	上调 PI3K/AKT	升高 Bcl-2 蛋白表达、 p-AKT/AKT 和 p-GSK3 β /GSK3 β 相对比	降低血清 LDH 释放水平和 ROS 表达水平，延缓细胞凋亡	[36]
生脉散提取物	抑制 CaN-NFAT	调控 CaN 介导的 Drp1 信号通路	降低 LDH、CK 活性和 BNP 及 心肌细胞内 Ca ²⁺ 水平，并增加 ATP 酶活性	[40]
心可舒片	抑制 CaMKII/HDAC4	逆转 CaMKII、ACSL1、 CPT1B、PLA2IIA 表达	抑制 Ca ²⁺ 超负荷和脂肪酸 β -氧化 功能障碍	[44]
灯盏生脉胶囊	降低 CACNA2D2 蛋白表达	调节 Ca ²⁺ 平衡	延缓心脏左心室前壁变薄，增加 EF、短轴缩短率	[51]
脑心通胶囊	抑制 NOX/ROS/TNF- α 信号通路，上调 LXR α mRNA 表达	抑制心肌组织间质胶原沉积	延缓心室重构	[55]
丹酚酸 B	上调 Sirt3/AMPK	上调 Sirt1、Sirt3 表达水平	增加线粒体氧化呼吸链复合体活 性，缓解心肌缺血再灌注损伤	[22]
姜黄素	上调 Sirt3/AMPK	上调 Sirt3 表达水平	抑制氧化应激	[23]
淫羊藿次苷II	上调 Sirt3/AMPK	激活 Nrf2/SIRT3 信号通路	减轻 MI 引起的线粒体动态紊乱 和氧化应激	[25]
忍冬素	抑制 CaN-NFAT	抑制 CaN 表达	降低胞内自由钙浓度	[41]
牡荆素	抑制 CaMKII/HDAC4	下调 CaMKII表达水平， 磷酸化 ERK	减轻缺血 - 再灌注损伤	[46]
丹参素	抑制 CaMKII/HDAC4	抑制 CaMKII及 RyR2 Ser2814 位点的磷酸化	缓解心律失常症状	[56]
蒺藜皂苷	扩张冠脉， 阻滞 Ca ²⁺ 通道	减少胞内 Ca ²⁺ 浓度	避免 Ca ²⁺ 超载引起细胞凋亡	[56]
芍药苷	提高血清中 SOD 活力	稳定细胞膜，清除自由基， 降低脂质过氧化	降低心肌的梗死程度， 减小梗死范围	[57]