

基于代谢重编程探讨活血化瘀药抗心肌纤维化的机制研究进展

李康杰^{1*}, 陈会君^{2#}

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二医院心血管二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年3月22日; 录用日期: 2026年4月30日; 发布日期: 2026年5月13日

摘要

心肌纤维化是多种心血管疾病的共同病理结局, 其特征为心脏成纤维细胞过度活化及细胞外基质异常沉积。能量代谢紊乱是心肌纤维化的核心环节, 包括线粒体功能障碍、脂肪酸氧化异常、葡萄糖利用障碍及ATP生成不足等一系列变化。活血化瘀药主要通过改善线粒体功能、调控糖/脂代谢、调节关键信号通路多靶点调控心肌能量代谢, 发挥抗纤维化作用。活血化瘀中药通过靶向能量代谢的多环节、多通路协同作用, 改善心肌代谢稳态, 为心肌纤维化临床治疗方案的优化提供参考。

关键词

活血化瘀, 心肌纤维化, 中药, 代谢重编程

Research Progress on Mechanism of Anti-Myocardial Fibrosis of Blood-Activating and Blood-Removing Drugs Based on Metabolic Reprogramming

Kangjie Li^{1*}, Huijun Chen^{2#}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Second Cardiology Department, Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李康杰, 陈会君. 基于代谢重编程探讨活血化瘀药抗心肌纤维化的机制研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(5): 120-127. DOI: 10.12677/tcm.2026.155258

Abstract

Myocardial fibrosis (MF) is a prevalent pathological consequence of various cardiovascular diseases, characterized by the excessive activation of cardiac fibroblasts and aberrant deposition of extracellular matrix. It has been established that energy metabolism disruption is the central mechanism underlying MF, encompassing mitochondrial dysfunction, abnormal fatty acid oxidation, impaired glucose utilization, and ATP depletion. Blood-activating and stasis-removing medications primarily modulate myocardial energy metabolism by enhancing mitochondrial function, regulating glucose/lipid metabolism, and influencing key signaling pathways, thereby exerting anti-fibrotic effects. Chinese herbal remedies aimed at promoting blood circulation and resolving blood stasis can enhance myocardial metabolic equilibrium through targeting multiple aspects and pathways of energy metabolism, offering insights for refining clinical treatment strategies for MF.

Keywords

Activating Blood Circulation and Removing Blood Stasis, Myocardial Fibrosis, Traditional Chinese Medicine, Metabolic Reprogramming

Copyright © 2026 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

全球人口老龄化日益严峻, 2025~2050 年全球心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)负担持续增加[1]。虽然心血管功能障碍的病因具有异质性, 但心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是缺血性心脏病、肥厚型心肌病、心房颤动、心力衰竭等多种 CVD 进展中的一个统一主题[2]。MF 是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白过度沉积, 导致心脏间质扩张的病理过程, 在多种 CVD 中扮演重要角色[3]。当细胞出现凋亡, 巨噬细胞分化为促炎巨噬细胞或 M1 巨噬细胞清除细胞碎片, 并为心脏成纤维细胞(Cardiac Fibroblasts, CFs)和内皮细胞的迁移、增殖和分化提供条件[4]。CFs 是心脏病理性损伤的主要调节因子以及心肌纤维化的核心效应细胞[5], 它可以感知损伤相关分子模式(DAMP, 如三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、HMGB1), 释放促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-8)和趋化因子(如 MCP-1), 吸引炎症细胞浸润, 同时, 心肌结构异常产生的机械应力与炎性因子(如转化生长因子- β 、IL-6)协同作用, 诱导 CFs 增殖、分化为肌成纤维细胞(myoFbs), 促进大量 ECM 蛋白(主要为 I 型和 III 型胶原蛋白)沉积, 进而诱发心肌纤维化[5]。

根据免疫代谢学, 细胞通过代谢产物动态平衡调控重塑微环境稳态, 这种现象被称为代谢重编程[6]。在心血管疾病中, 代谢重编程在心肌重塑的过程中扮演重要角色, CFs 向 myoFbs 的分化过程需要大量的能量和生物合成前体物质来支持其表型转换和 ECM 蛋白合成[5][7], 活化的 CFs 会发生显著的代谢重编程以满足这些生物学需求。因此从代谢角度干预 CFs 的活化已成为抗心肌纤维化研究的一个新兴且富有前景的方向。

在此背景下, 免疫代谢学理论进一步揭示了心肌细胞如何通过代谢产物动态平衡调控重塑微环境稳

态, 这种代谢重编程可以显著影响心肌细胞结构与功能之间的动态平衡。中医理论认为“体内气血阻滞、阴阳失调、痰湿内聚”是代谢紊乱的主要特征[8]。目前临床上有效针对 CFs 及其在纤维化组织沉积中的作用的临床干预措施有限[2], 通过整理 CFs 活化机制与活血化瘀中药作用机制, 从代谢微环境重塑角度提供区别于西医能量代谢调节剂的协同调控新策略。

2. MF 的激活过程

心肌细胞死亡通常是导致 MF 信号激活的初始事件。生理上, ECM 参与维持心脏正常的生理结构和功能, 但心脏再生能力有限, 心肌细胞受损后被胶原瘢痕取代, 这种病理变化导致心肌的收缩和舒张功能下降, 诱发 ECM 重构和 MF [9]。转化生长因子- β (TGF- β) 是心脏肥厚和纤维化重塑的核心参与者, 介导 CF 激活、炎症和 ECM 沉积[5]。而 TGF- β 的过度激活是 MF 的主要特征[10]。

初始的细胞损伤会触发一系列复杂的病理生理反应, 启动并推进 MF 进程。其核心发病机制涵盖了多个相互关联的环节, 主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、炎症反应、非编码 RNA (ncRNAs)、细胞自噬和凋亡、TGF- β 信号通路激活、内皮-间质转化、氧化应激(OS)等[11]。

3. 能量代谢紊乱为驱动 MF 核心机制

3.1. 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍与 CVD 的发生密切相关。线粒体与细胞内 ATP 的生成、活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生与诱导、维持细胞内 Ca^{2+} 浓度的平衡等多种生理活动密切相关, 在维持血管稳态中发挥重要作用[12], 自噬-溶酶体系统可以控制和去除细胞中受损的线粒体, 帮助维持细胞稳态。单核细胞和巨噬细胞参与纤维化反应的调节, 他们能够产生和分泌大量的促炎介质和促纤维化生长因子, 炎症反应是纤维化的主要原因之一[11]。巨噬细胞通过去除死亡的心肌细胞促进修复性成纤维细胞的生长, 进而促进纤维化过程, 也可能通过清除凋亡的肌成纤维细胞以及细胞和基质碎片以消除关键的促纤维化刺激, 进而抑制纤维化的进程。在炎症环境(如心肌梗死和缺血再灌注损伤)下, ROS 传感器钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 被激活, 加重 ROS 的沉积[13]。当线粒体自噬功能紊乱, 异常线粒体增加将加重氧化应激和脂质代谢异常, 炎症、氧化应激和脂质代谢改变正是动脉粥样硬化发展的基石, 因此线粒体自噬功能障碍是导致 CVD 的重要原因之一[4] [14]。

线粒体复合物 I 和 III 是 ROS 生成的主要位点, 当线粒体功能、结构发生故障, 复合物 I 和 III 活性降低, 氧化磷酸化(OXPHOS)受损, ATP 合成减少且产生过多 ROS, 高水平 ROS 又进一步加重线粒体损伤, 大量 ROS 引起的氧化应激是内皮细胞死亡的重要机制[15]。CaMKII 在高 ROS 条件下也会被激活, 调节促炎信号诱发病理性心肌重塑[13]。在 ROS 诱发细胞焦亡的过程中, ROS 诱导 NLRP3 炎性小体的组装和激活。因此, 改善线粒体代谢相关蛋白质和酶稳态可以作为一种减轻 MF 的治疗策略[16]。

3.2. 脂代谢失衡

心脏作为体内代谢最活跃的组织之一, 主要利用脂肪酸来促进氧化磷酸化和能量产生。在这一过程中, 肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)通过促进乙酰辅酶 A (CoA) 转化为脂肪酰基辅酶 A 来促进长链脂肪酸的氧化, CPT1A 介导的脂肪酸氧化(FAO)通路产生 NADH, 线粒体呼吸链复合物可以使用 NADH 通过 OXPHOS 产生 ATP。在脂代谢紊乱状态下, CPT 表达水平降低[17] [18], 引起长链脂肪酰基肉碱穿过线粒体内膜的转移受阻、FAO 基因转录受抑制、ATP 生成不足的一系列失代偿反应。

心脏脂毒性模型中, 心肌神经酰胺水平显著升高, 它能够激活 NADPH 氧化酶, 诱导线粒体 ROS 爆

发性增长, 直接攻击心肌细胞膜脂质及线粒体 DNA; 同时经由解除解离蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 抑制状态, 促使 PP2A 靶向作用于内皮型一氧化氮合酶(eNOS), 降低 NO 生物利用度, 引发冠状动脉微循环障碍。神经酰胺通过在线粒体内膜的积累会破坏线粒体电子传递链损害细胞呼吸能力, 或在线粒体外膜积累改变细胞色素 c 的通透性并启动细胞凋亡途径[19]。这种恶性循环, 从分子层面诠释了脂代谢失衡向心肌纤维化转化的代谢枢纽作用, 为活血化瘀中药靶向干预提供关键切入点。

3.3. 糖代谢重编程

正常增殖或分化的细胞在富氧环境中可以通过三羧酸循环产生足够的 ATP 和相对较低的乳酸, 在缺氧条件下启动厌氧糖酵解并产生大量乳酸, 当处于线粒体功能完整且氧气充足时, 心肌细胞依然从高效的 OXPHOS 模式转变为低效的糖酵解模式来获取能量, 这种代谢模式的根本性改变称为糖代谢重编程[6]。葡萄糖在代谢过程中经己糖激酶被催化成为 6-磷酸葡萄糖, 进一步产生丙酮酸, 当冠状动脉循环障碍(缺氧环境)时, 丙酮酸脱氢酶激酶能够抑制线粒体中丙酮酸穿梭到三羧酸循环中, 将其送入糖酵解途径, 从而增加乳酸的产生。当胞内乳酸堆积被分泌至胞外, 会降低微环境 pH 值, 触发成纤维细胞活化和胶原合成[20]。高乳酸环境会抑制免疫细胞响应组织损伤、微生物感染或细胞应激的敏感度以改变炎症发展, 刺激促纤维化基因的转录[21]。

缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)是缺氧期间的主要信号调节因子, 在心肌纤维化中即使处于常氧条件下也被异常激活, 上调包括己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶多种糖酵解酶以满足细胞快速增殖的高需求, 程序性推动有氧糖酵解[22][23]。糖酵解过程中间产物甘氨酸、6-磷酸葡萄糖为胶原蛋白合成提供了丰富的原料, 促进了 ECM 蛋白的沉积[7]。缺氧心肌细胞增加葡萄糖摄取和氧化, 导致 NADPH 含量升高, 加剧能量匮乏, 形成恶性循环[24]。针对异常糖酵解导致的酸中毒和胶原沉积, 促进葡萄糖氧化成为逆转纤维化的治疗策略。

线粒体功能障碍、脂代谢失衡和糖代谢重编程共同构成了 MF 的核心能量代谢紊乱, 这些异常并非独自存在, 而是形成了从线粒体损伤、FAO 受阻, 到糖酵解异常增强的恶性循环, 诱发 ATP 生成不足、ROS 过量、酸性微环境形成以及胶原合成原料增加等病理反应, 直接驱动了 CFs 的活化和 ECM 蛋白的过度沉积, 这为后续寻找 MF 的治疗策略提供了清晰的靶点。

4. 中医理论对心肌纤维化病机的解读

MF 在中医理论体系中属于“胸痹心痛”、“心悸”等范畴。现代数据挖掘研究显示, 以 MF 为病理基础的心血管疾病的核心证候为气虚血瘀证[25]。中医认为 MF 以“阳气气化功能不足, 精血凝聚成痰瘀”贯穿病情始终[26]。

4.1. 气虚为本——线粒体能量代谢障碍为本

阳气是人体五脏六腑发挥正常生理功能的物质基础, 越来越多的证据表明, “气虚”证的生物学基础与机体能量代谢障碍, 特别是线粒体功能失调密切相关[27][28]。生理上, 心气充沛依赖于线粒体通过 OXPHOS 高效产生 ATP, 以维持心脏的正常搏动[29]。病理上, “阳化气”功能衰退, 以线粒体复合物 I/III 活性受抑制、ATP 合成不足和 ROS 过量产生为具体表现形式。这种能量危机直接导致心肌收缩力下降、电活动紊乱, 构成了 MF 的始动环节和“本虚”所在。

4.2. 血瘀为标——微循环障碍与缺氧性代谢重编程为标志

气为血之帅, 心气虚无力鼓动血脉, 则血行不畅而成瘀。“血瘀”这一病理概念在现代医学语境下

可能反映了心脏微循环障碍、血液流变学异常以及血管内皮功能紊乱等多重病理改变[29]。在 MF 进程中, 血瘀导致的微血管稀疏、血流阻力增高及内皮功能紊乱, 共同造成心肌组织灌注不足和局部缺氧。这种缺氧环境正是激活 HIF-1 α 的关键因素[22]。HIF-1 α 的激活会强制细胞从高效的 OXPHOS 转向低效的有氧糖酵解, 代谢废物堆积损伤线粒体结构, 有形之邪凝聚产生心肌细胞毒性[28], 从而将 MF 的病理进程从单纯的能量不足, 推向了更为复杂的代谢重编程阶段。

4.3. 痰瘀互结成形——代谢紊乱与 ECM 沉积为果

“瘀血阻络, 津液输布失常, 聚而成痰”, 最终形成“痰瘀互结”的病理状态。病理性产物“痰”的形成, 其生物学基础或与糖脂代谢紊乱及其代谢产物的异常蓄积有关[8] [27]。一方面, 糖酵解被异常激活, 大量丙酮酸转化为乳酸, 造成微环境酸中毒; 另一方面, 因线粒体功能障碍, 导致 FAO 受阻 - 神经酰胺等脂毒性物质蓄积的病理反应。这些酸性、脂毒性的“痰浊”代谢产物, 通过激活 TGF- β 等关键纤维化信号通路, 导致 CFs 增殖、活化并大量合成胶原蛋白。ECM 的过度沉积导致心肌组织硬化这一结构性改变, 与中医理论中“阴成形”的概念在病理结局上具有高度的相似性, 共同指向了疾病从功能失调向器质性病变的演化规律。“气虚”启动, “血瘀”推进, “痰瘀”最终“纤维化成形”, 形成了一个从功能到结构、从中医理论到现代分子病理的现代医学阐释。

5. 活血化瘀药干预 MF 的多靶点机制

活血化瘀作为中医防治心血管疾病的核心治法之一, 其抗 MF 的作用机制体现了多成分、多靶点、多途径的特点。现代药理学研究揭示, 其主要机制可归纳为靶向能量代谢、抑制炎症反应及直接干预纤维化信号通路等多个层面。

5.1. 改善能量代谢

线粒体功能障碍是 MF 能量代谢紊乱的始动环节, 对应中医“气虚”之本[29]。多种活血化瘀药成分被证实具有保护线粒体功能的作用。姜黄[30]中的姜黄素能够通过抑制铁死亡、过度自噬和氧化应激, 防止线粒体膜电位丢失并抑制 caspase-3 活性, 从而改善线粒体功能障碍。水蛭提取物[31]不仅能抑制线粒体凋亡途径以减轻氧化应激诱导的 ROS 积累, 还能通过改善内皮功能, 间接保障心肌细胞的氧供和线粒体稳态。补阳还五汤[32]能够通过保护线粒体复合物功能, 逆转其功能障碍, 降低线粒体中 ROS 水平并增加 ATP 的产生。这些药物通过维持线粒体结构与功能稳态, 保证 ATP 的有效生成, 从根本上改善了“阳化气”功能, 纠正了 MF 的“本虚”状态。

5.2. 调控糖脂代谢重编程

代谢重编程是 CFs 活化的关键特征, 活血化瘀药能有效干预此过程。在糖代谢方面, 丹参[33]可以通过调节 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路, 抑制被异常激活的 HIF-1 α , 下调糖酵解相关酶的表达, 减少乳酸生成, 并抑制巨噬细胞向促炎 M1 型极化, 阻断由糖酵解异常驱动的纤维化进程。在脂代谢方面, 通心络胶囊、银丹心脑通软胶囊[34]等中成药能显著改善血脂水平, 有助于减轻心肌中神经酰胺等脂毒性物质的蓄积, 从而保护线粒体和内皮功能, 打破脂毒性诱导纤维化的恶性循环。

5.3. 抑制炎症反应与细胞焦亡

炎症是连接细胞损伤与纤维化修复的关键桥梁。NLRP3 炎症小体的激活是驱动纤维化的重要因素。多种活血化瘀方药通过抗炎发挥抗纤维化作用。红花[35]提取物通过刺激 AMPK、抑制 mTOR 信号通路, 下调 NLRP3 炎症小体活性以缓解缺血再灌注引起的心脏损伤。延胡索[36]可通过抑制 NF- κ B 和 MAPK

通路, 减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的产生。通过多途径抑制炎症反应, 活血化瘀药有效阻断了由炎症驱动的 CFs 持续活化和 ECM 过度沉积。

5.4. 直接干预核心纤维化通路

TGF- β /Smad 通路是公认的纤维化“主开关”。部分活血化瘀药直接作用于此核心通路。由丹参和三七组成的丹七软胶囊[37], 能够通过下调 TGF- β 1/Smad3 通路活性, 有效抑制间质纤维化和心肌细胞肥大, 从而改善心室重构。水蛭[31]亦能通过抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和纤连蛋白的表达, 直接减少纤维化蛋白的产生。这种对核心纤维化信号的直接抑制作用, 与上述代谢和炎症调控作用形成互补和协同, 共同构成了活血化瘀药抗 MF 的完整作用网络。

6. 总结与展望

心肌能量代谢的复杂性决定了 MF 是一个多因素驱动病理过程, 因此对糖、脂代谢和线粒体稳态进行多通路、多靶点的系统性调节, 是逆转心肌病理性重构的潜在有效策略。活血化瘀中药以其多成分、多靶点的整体调节优势, 在干预心肌代谢微环境、发挥抗纤维化作用方面展现出巨大潜力, 有助于中医药现代化稳步推进。

活血化瘀药虽具抗心肌纤维化潜力, 但当前研究仍存显著局限。临床研究多为样本量小、周期短的单中心研究, 证据等级不足, 缺乏足够的规范临床研究和规范的中医药疗效评价体系。因此, 未来亟需开展设计严谨、纳入客观影像学指标的大样本多中心随机对照试验, 以获取高级别循证证据, 并运用多组学技术, 从系统层面解析其多靶点协同调控网络, 同步建立严格的药学质量控制体系, 为中医药现代化提供坚实的科学支撑。

参考文献

- [1] Chong, B., Jayabaskaran, J., Jauhari, S.M., Chan, S.P., Goh, R., Kueh, M.T.W., et al. (2025) Global Burden of Cardiovascular Diseases: Projections from 2025 to 2050. *European Journal of Preventive Cardiology*, **32**, 1001-1015. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>
- [2] Travers, J.G., Tharp, C.A., Rubino, M. and McKinsey, T.A. (2022) Therapeutic Targets for Cardiac Fibrosis: From Old School to Next-Gen. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e148554. <https://doi.org/10.1172/jci148554>
- [3] Frangogiannis, N.G. (2021) Cardiac Fibrosis. *Cardiovascular Research*, **117**, 1450-1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
- [4] Poznyak, A.V., Nikiforov, N.G., Wu, W., Kirichenko, T.V. and Orekhov, A.N. (2021) Autophagy and Mitophagy as Essential Components of Atherosclerosis. *Cells*, **10**, Article 443. <https://doi.org/10.3390/cells10020443>
- [5] Maruyama, K. and Imanaka-Yoshida, K. (2022) The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
- [6] Endo, H., Owada, S., Inagaki, Y., Shida, Y. and Tatemichi, M. (2020) Metabolic Reprogramming Sustains Cancer Cell Survival Following Extracellular Matrix Detachment. *Redox Biology*, **36**, Article ID: 101643. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101643>
- [7] de Paz-Lugo, P., Lupiáñez, J.A. and Meléndez-Hevia, E. (2018) High Glycine Concentration Increases Collagen Synthesis by Articular Chondrocytes in Vitro: Acute Glycine Deficiency Could Be an Important Cause of Osteoarthritis. *Amino Acids*, **50**, 1357-1365. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2611-x>
- [8] 王涛, 张振强, 谢治深, 等. 中医“痰”与应激颗粒的相关性阐释[J]. 中医杂志, 2025, 66(4): 329-334.
- [9] Zhang, Z., Yang, Z., Wang, S., Wang, X. and Mao, J. (2024) Targeting MAPK-ERK/JNK Pathway: A Potential Intervention Mechanism of Myocardial Fibrosis in Heart Failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **173**, Article ID: 116413. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116413>
- [10] AlQudah, M., Hale, T.M. and Czubryt, M.P. (2020) Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Fibrosis. *Matrix Biology*, **91**, 92-108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005>
- [11] Antar, S.A., Ashour, N.A., Marawan, M.E. and Al-Karmalawy, A.A. (2023) Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms

- for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>
- [12] Yang, H. (2025) Mitochondrial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1917. <https://doi.org/10.3390/ijms26051917>
- [13] Rusciano, M.R., Sommariva, E., Douin-Echinard, V., Ciccarelli, M., Poggio, P. and Maione, A.S. (2019) Camkii Activity in the Inflammatory Response of Cardiac Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4374. <https://doi.org/10.3390/ijms20184374>
- [14] Kirkman, D.L., Robinson, A.T., Rossman, M.J., Seals, D.R. and Edwards, D.G. (2021) Mitochondrial Contributions to Vascular Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Diseases. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **320**, H2080-H2100. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00917.2020>
- [15] Zheng, D., Liu, J., Piao, H., Zhu, Z., Wei, R. and Liu, K. (2022) Ros-Triggered Endothelial Cell Death Mechanisms: Focus on Pyroptosis, Parthanatos, and Ferroptosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1039241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039241>
- [16] Peng, F., Liao, M., Jin, W., Liu, W., Li, Z., Fan, Z., et al. (2024) 2-APQC, a Small-Molecule Activator of Sirtuin-3 (SIRT3), Alleviates Myocardial Hypertrophy and Fibrosis by Regulating Mitochondrial Homeostasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01816-1>
- [17] Dai, Y., Qiu, C., Zhang, D., Li, M. and Liu, W. (2024) Yam Gruel Alone and in Combination with Metformin Regulates Hepatic Lipid Metabolism Disorders in a Diabetic Rat Model by Activating the AMPK/ACC/CPT-1 Pathway. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02014-2>
- [18] You, L., Wang, T., Li, W., Zhang, J., Zheng, C., Zheng, Y., et al. (2024) Xiaozhi Formula Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Regulating Lipid Metabolism via Activation of AMPK and PPAR Pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, **329**, Article ID: 118165. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118165>
- [19] Zhao, Y., Zhao, H., Li, L., Yu, S., Liu, M. and Jiang, L. (2024) Ceramide on the Road to Insulin Resistance and Immunometabolic Disorders in Transition Dairy Cows: Driver or Passenger? *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1321597. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1321597>
- [20] Ippolito, L., Duatti, A., Iozzo, M., Comito, G., Pardella, E., Lorito, N., et al. (2024) Lactate Supports Cell-Autonomous ECM Production to Sustain Metastatic Behavior in Prostate Cancer. *EMBO Reports*, **25**, 3506-3531. <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00180-z>
- [21] Tang, F., Xiao, D., Li, X. and Qiao, L. (2024) The Roles of Lactate and the Interplay with M6a Modification in Diseases. *Cell Biology and Toxicology*, **40**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1007/s10565-024-09951-9>
- [22] Wang, F., Chen, L., Kong, D., Zhang, X., Xia, S., Liang, B., et al. (2023) Canonical Wnt Signaling Promotes HSC Glycolysis and Liver Fibrosis through an LDH-A/HIF-1 α Transcriptional Complex. *Hepatology*, **79**, 606-623. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000569>
- [23] Berna-Erro, A., Granados, M.P., Rosado, J.A. and Redondo, P.C. (2023) Thrombotic Alterations under Perinatal Hypoxic Conditions: HIF and Other Hypoxic Markers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14541. <https://doi.org/10.3390/ijms241914541>
- [24] Spinelli, S., Guida, L., Vigliarolo, T., Passalacqua, M., Begani, G., Magnone, M., et al. (2022) The ABA-LANCL1/2 Hormone-Receptors System Protects H9c2 Cardiomyocytes from Hypoxia-Induced Mitochondrial Injury via an AMPK-And No-Mediated Mechanism. *Cells*, **11**, Article 2888. <https://doi.org/10.3390/cells11182888>
- [25] 韩德军, 丁越佳, 黄旭文, 等. 基于文献数据挖掘中医药治疗心肌纤维化异病同治规律研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(15): 1581-1586.
- [26] 黄观明, 王菁菁, 楚扬, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨扶阳抑阴法在心肌纤维化辨治中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(5): 645-651.
- [27] 黄观明, 王菁菁, 楚扬, 等. 从“线粒体功能障碍-氧化应激”探析“气火失衡”论治心房颤动[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(9): 1716-1722.
- [28] 李默涵, 葛昭, 刘桐作, 等. 基于线粒体能量代谢探讨益气活血法治疗心肌缺血损伤的科学内涵[J]. 中医学报, 2025, 40(6): 1171-1176.
- [29] 秦伟彬, 王萌, 林琳, 等. 基于“痰瘀虚”理论探讨急性心肌梗死心肌微循环障碍的防治机制[J]. 广西中医药, 2025, 48(5): 9-12.
- [30] Yuan, Y., Huang, H., Hu, T., Zou, C., Qiao, Y., Fang, M., et al. (2024) Curcumin Pretreatment Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Ferroptosis, Autophagy and Apoptosis via HES1. *International Journal of Molecular Medicine*, **54**, Article No. 110. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5434>
- [31] Liu, J., Wang, L., Duan, W., Zhang, Y. and Jiang, Q. (2026) Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological

- Activities and Toxicology of Chinese Medicinal Leech (Shuizhi): A Comprehensive Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **355**, Article ID: 120634. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120634>
- [32] 娄菲菲, 杨帆, 陈志强. 补阳还五汤调控 JAK2/STAT3 信号通路改善肾小管上皮细胞线粒体稳态的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(10): 2-10.
- [33] Zhao, M., Li, F., Jian, Y., Wang, X., Yang, H., Wang, J., *et al.* (2020) Salvianolic Acid B Regulates Macrophage Polarization in Ischemic/Reperfused Hearts by Inhibiting Mtorc1-Induced Glycolysis. *European Journal of Pharmacology*, **871**, Article ID: 172916. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172916>
- [34] Lu, Z., Zhang, X. and Xie, Y. (2024) Regulatory Patterns of Chinese Patent Medicine for Lipid Metabolism Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Ischemic Stroke: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Medicine*, **103**, e35050. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035050>
- [35] Ren, F., Tan, Z., Hu, S., Rao, C., Xiang, Q., Wen, J., *et al.* (2025) Pharmacological Actions and Applications of Safflower Flavonoids. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1637053. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1637053>
- [36] Huang, W., Kong, L., Cao, Y. and Yan, L. (2021) Identification and Quantification, Metabolism and Pharmacokinetics, Pharmacological Activities, and Botanical Preparations of Protopine: A Review. *Molecules*, **27**, Article 215. <https://doi.org/10.3390/molecules27010215>
- [37] Ma, S., Ma, J., Mai, X., Zhao, X., Guo, L. and Zhang, M. (2019) Danqi Soft Capsule Prevents Infarct Border Zone Remodelling and Reduces Susceptibility to Ventricular Arrhythmias in Post-Myocardial Infarction Rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 5454-5465. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14428>