



海南医学院学报

Journal of Hainan Medical University

ISSN 1007-1237, CN 46-1049/R

## 《海南医学院学报》网络首发论文

题目： 中医药防治心力衰竭相关信号通路研究进展  
作者： 刘龙燕，卢健棋，陈文鹏，何业辉，谢燕泽，刘慧芸  
DOI： 10.13210/j.cnki.jhmu.20210827.003  
网络首发日期： 2021-08-27  
引用格式： 刘龙燕，卢健棋，陈文鹏，何业辉，谢燕泽，刘慧芸. 中医药防治心力衰竭相关信号通路研究进展. 海南医学院学报.  
<https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210827.003>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 中医药防治心力衰竭相关信号通路研究进展

刘龙燕<sup>1</sup>, 卢健棋<sup>2\*</sup>, 陈文鹏<sup>1</sup>, 何业辉<sup>1</sup>, 谢燕泽<sup>1</sup>, 刘慧芸<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心, 广西 南宁 530023)

**摘要:** 心力衰竭(HF)是各种心脏疾病导致心功能不全一种持续发展综合征, 不仅患病率持续升高, 且死亡率和再次住院率居高不下。心力衰竭也是心血管疾病的终末期以及患者死亡主要的原因, 严重影响着世界各地人们的身体健康和生活质量。心室重构在心力衰竭的发生和发展中起着关键作用。因此, 通过改善心室重构, 探讨中医药干预心力衰竭的发展具有重要的研究价值。研究表明, 多种信号通路的介导会导致心室重构进行性加重, 并且实验研究也经常证实中药的治疗作用。中医通常通过多种靶标和多种途径来实现心力衰竭的治疗效果。近年来, 中医药干预心力衰竭的作用及其机制的研究越来越多, 但总结中药干预对心力衰竭信号通路的影响较少, 现就中医药对心力衰竭的认识、中医药干预心力衰竭相关的 5 条信号通路, 即转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) / 信号转导蛋白(Smads)信号通路、Toll 样受体(TLR)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 炎症信号通路、肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 信号通路及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 依赖性信号通路。

**关键词:** 中医药; 心力衰竭; 信号通路; 心室重构; 研究进展

**文献标志码:** A

Research progress of related signal pathways in the prevention and treatment of heart failure with traditional Chinese medicine

LIU Longyan<sup>1</sup>, LU Jianqi<sup>2\*</sup>, CHEN Wenpeng<sup>1</sup>, HE Yehui<sup>1</sup>, XIE Yanze<sup>1</sup>,

LIU Luyun<sup>1</sup>

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi,

China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese

Medicine, Branch of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Nanning 530023, Guangxi, China)

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81673891); 国家自然科学基金项目 (81560760); 广西医疗卫生适宜技术与开发项目 (S2015 32); 广西中药壮瑶药制剂提升工程项目 (GZZJ16-03); 。

作者简介: 刘龙燕 (1994-), 女, 广西来宾人, 医师, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的研究, Email: 511508628@qq.com, 电话: 18077281628。

通讯作者简介: 卢健棋 (1963-), 男, 广西平南人, 教授、主任医师, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病的临床研究, Email: lujianqi666@163.com, 电话: 13977138039。

Abstract: Heart failure (HF) is a kind of continuous development syndrome of cardiac insufficiency caused by various heart diseases. Not only does the prevalence continue to rise, but the mortality rate and readmission rate remain high. Heart failure is also the end-stage of cardiovascular disease and the main cause of death of patients, which seriously affects the health and quality of life of people all over the world. Ventricular remodeling plays a key role in the occurrence and development of heart failure. Therefore, by improving ventricular remodeling, it is of important research value to explore the intervention of traditional Chinese medicine in the development of heart failure. Studies have shown that the mediation of multiple signaling pathways can lead to progressive aggravation of ventricular remodeling, and experimental studies often confirm the therapeutic effects of traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine usually achieves the therapeutic effect of heart failure through multiple targets and multiple approaches. In recent years, there have been more and more researches on the role and mechanism of Chinese medicine intervention in heart failure. However, it is concluded that Chinese medicine intervention has less influence on heart failure signal pathways. Now the understanding of Chinese medicine on heart failure and Chinese medicine intervention in heart failure are related. The 5 signaling pathways in the world, namely transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/signal transduction protein (Smads) signaling pathway, Toll-like receptor (TLR)/nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inflammation signaling pathway, Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system, phosphoinositide 3-kinase

(PI3K)-serine/threonine protein kinase (AKT) signaling pathway and mitogen-activated protein kinase (MAPK) dependent signaling pathway.

Keywords: traditional Chinese medicine; heart failure; signaling pathway; ventricular remodeling; research progress

心力衰竭 (Heart failure, HF) 是一组复杂的临床综合征, 其特征是多种原因或疾病损伤心脏的结构或功能, 致使心室收缩或(和)舒张功能受损, 临床表现多以呼吸困难、乏力及体液潴留为主。通常心力衰竭有多种症状, 是心血管疾病的最后阶段, 也是导致患者死亡的主要原因, 严重影响着世界各地人们的身体健康和生活质量。近年来, 患病率持续增加, 死亡率和再次住院率仍然很高<sup>[1-2]</sup>。当前认为心力衰竭是一种慢性自发进展性疾病。导致心室重构的神经内分泌系统激活和心肌肥大是心力衰竭发展的关键因素。心肌细胞、细胞外基质及非心肌细胞(成纤维细胞, 平滑肌细胞及内皮细胞等), 在心功能受损、心腔扩大、心肌肥厚等代偿过程中发生相应的变化, 即心室重构(也称心室重塑)是心力衰竭发生发展的基本病理机制。首先, 它可以部分补偿心脏功能。然而, 心室重构会逐渐加重, 心功能逐渐由代偿性转向失代偿性, 在这一进程中就呈现显著的心力衰竭病症<sup>[3-4]</sup>。如果可以尽快采取特异性或针对性治疗, 很可能会延缓心力衰竭的进展。

近年来, 中医药在心力衰竭的发生和发展以及防治方面取得了很大的进步。但是, 心力衰竭的发生发展的病理机制十分复杂, 中医以其辨证论治思维, 及中药多成分、作用多靶点、多途径等优势<sup>[5-6]</sup>, 在临床治疗心力衰竭发挥重要作用, 良好的临床诊疗效果也证明了中医药理论的正确性。近年来, 关于中药干预心力衰竭的作用及其机制的研究越来越多, 但总结中药干预对心力衰竭信号通路的影响较少, 本文就此问题进行综述, 为临床诊疗心衰提供理论依据。

## 1 中医药对心力衰竭的认识

“心衰”一词最先在西晋时期王叔和所著的《脉经脾胃病》一书中出现, 曰: “心衰则伏, 肝微则沉, 做令脉伏而沉。”在脉象上表现为“肝微则沉”, “心衰”是对病机的描述。心衰也称心阳不振或心气虚, 临床表现轻者可见乏力、气短, 动则喘息气促, 心悸; 甚者喘急胸满, 喘促不得卧, 尿少或无尿, 下肢浮肿, 身冷肢厥, 昏愤谵妄。心衰病名并未出现在《黄帝内经》, 但有相关症状及病机论述。《素问·逆调论》书中记载“夫不得卧, 卧则喘者, 是水气之客也。”指出, 心衰水饮凌心的症状。《灵枢·本脏篇》云“心小则安, 邪弗能伤, 易伤以忧。”提出心衰的病因病机, 即久患心悸、心痹、胸痹、真心痛等病, 致气血阴阳虚衰, 脏腑功能失调, 心失所养, 心血不运。心之气血阴阳虚衰, 心血不运, 血脉瘀阻是心衰基本病机。

现有研究表明, 心肌纤维化是心脏重构的一个重要因素, 导致心力衰竭恶化和进展, 而心室重构是心力衰竭的基本病理基础, 贯穿于心力衰竭病程始终。心肌纤维化多表现为正气不足, 多有心脉瘀阻, 初期以气虚为主, 以扶正祛邪为法, 后期多邪实, 则以扶助正气为主。研究显示, 免疫炎症反应及炎症细胞浸参与了心衰发生发展, 这与中医的“瘀血阻滞、水饮痰湿”极为相似, 当以“开玄府, 气化三焦”以祛邪扶正。故使用中医药干预心衰病的进展, 则需干预心衰相关的信号通路。《灵枢·天年》: “心气始衰, 若忧悲, 血气懈惰, 故好卧。”

即，其病理基础是心之阳气虚衰，其中心环节为血脉瘀滞。心衰属本虚标实，气血阴阳亏虚为本虚，瘀血、痰浊、水饮、气滞是标实。故权衡缓急、辩标本虚实后，处方用药可予活血化瘀之法贯穿心衰治疗始终，亦可联合温阳或温阳逐饮或益阴等治法。

## 2 中医药干预心力衰竭相关信号通路

### 2.1 TGF- $\beta$ 1/ Smads 信号通路

转化生长因子- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) 是参与肺、肾、心脏等器官纤维化的重要细胞因子，引导成纤维细胞向成肌纤维细胞分化。TGF- $\beta$  1 与其受体结合后，会磷酸化并激活 Smads 蛋白。将信号传递至细胞核后，调节相关细胞因子的基因表达，增加胶原蛋白的合成和沉积，并增强成纤维细胞的活力，导致组织纤维化或组织重塑。Smads 蛋白是 TGF- $\beta$  1 信号通路的下游调节剂，在心肌重构过程中起关键作用的以 Smad2 和 Smad3 为主。心肌纤维化是心力衰竭重要病理改变之一，而 TGF- $\beta$  /Smads 信号传导途径是纤维化主要的一条途径<sup>[7-8]</sup>。研究表明，通过 TGF- $\beta$  1 / Smad 途径，可减少心脏纤维化，从而延缓心力衰竭进展<sup>[9]</sup>。

石斌豪等<sup>[10]</sup> 研究结果表明，芪丹利心丸可使心衰大鼠血清中 Collagen I 和 III 的 mRNA 表达降低，TGF- $\beta$  1 及 Smad3 蛋白的表达明显下降 ( $P < 0.05$ )，抑制型蛋白 Smad7 水平明显提高。提示芪丹利心丸可能通过调节 TGF- $\beta$  1 及其下游信号 Smad3 表达，提高 Smad7 蛋白水平，减少病理胶原合成，延缓心肌纤维化进展，干预慢性心力衰竭。高鹏荣等<sup>[11]</sup> 研究结果显示，芪参颗粒可使 TGF- $\beta$  与 Smad3 蛋白均低表达，且 HE 染色显示心肌细胞形态均匀，炎性细胞较少，Masson 染色示心肌细胞排列规则，胶原纤维少量。提示芪参颗粒能够改善心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化，其中 TGF- $\beta$  /Smads 信号通路起关键性作用。焦美等<sup>[12]</sup> 研究发现槲皮素可使心衰大鼠心脏组织中 TGF- $\beta$  1、Smad3、p-smad3、collagen I、collagen III 表达水平均降低，提示槲皮素可以减少心肌细胞损伤，该作用机制可能是通过下调 TGF- $\beta$  1、Smad3、p-Smad3 表达，介导 TGF- $\beta$  1/ Smad3 信号通路来实现的。程彦玲等<sup>[13]</sup> 实验结果表明，予参附益心颗粒给药后，心肌组织中 TGF- $\beta$  1 和 Smad 3 蛋白的表达均降低，miR-21 的 mRNA 低表达，TGF- $\beta$  RIII 的 mRNA 表达升高。以上结果提示，参附益心颗粒可减轻心力衰竭大鼠心肌纤维化，可能通过调控 Mir-21 过度激活 TGF- $\beta$  1 /Smads 信号通路。齐静等<sup>[14]</sup> 实验结果显示，心衰模型组大鼠 collagen I、collagen III 表达均明显提高，组织中 TGF- $\beta$  1 蛋白表达明显上升，并促进 Smad3 的磷酸化 ( $P < 0.05$ )；而生脉散组大鼠 collagen I、collagen III 低表达，TGF- $\beta$  1 蛋白表达下降，Smad3 的磷酸化受到抑制。提示生脉散能够降低下调 TGF- $\beta$  1 蛋白表达，降低 Smad3 水平，干预心衰大鼠心肌纤维化，改善心功能。

在干预心力衰竭心肌纤维化的研究过程中，TGF- $\beta$  / Smads 信号通路是一条十分重要的途径，现主要研究方向是 Smad 2 和 Smad 3，其他 Smads 家族成员很少涉及。另一方面，大多数最初的研究是动物实验，可在此基础上可增加临床试验。在治疗心肌纤维化方面中医药有显著的疗效，为心力衰竭诊疗提供新方向。

### 2.2 Toll 样受体 (TLR)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 炎症信号通路

TLR/NF- $\kappa$  B 信号通路包括 TLR、髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD 88) 及 NF- $\kappa$  B。TLR 的过度表达与心力衰竭发生、发展有关，TLR 刺激先天免疫反应，特异性识别病原体或其产物共有的特定结构，诱导信号转导进入细胞，触发 Myd88 途径，激活 NF- $\kappa$  B，并促进炎性细胞因子 (例如 TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$ ，IL-6) 释放。在炎性细胞因子的负性肌力作用下，心肌细胞凋亡和心肌成纤维细胞增殖水平升高，最终导致心肌重塑及心脏功能损伤。据研究，在心力衰竭发生和发展过程中 TLR4 /NF- $\kappa$  B 炎症信号通路起着重要作用，可减轻炎症反应，显著改善心力衰竭大鼠的心功能和延缓心室重构进程<sup>[15-18]</sup>。它可能是心力衰竭治疗的新目标。

冯庆涛等<sup>[19]</sup>共选择 124 例慢性心力衰竭患者作为研究对象, 采用参桂益心汤治疗慢性心力衰竭患者 (74 例), 并设立对照组 (50 例)。结果: 服用参桂益心汤 4 周后, 与对照组相比, 治疗组总有效率显著提高, TLR4, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  mRNA 和蛋白表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗组的再住院率和死亡率显著下降。参桂益心汤可能通过调节 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达, 减少心衰患者的炎症反应, 改善心功能, 减少患者的再住院率、病死率和再住院次数。赵陆璐等<sup>[20]</sup>实验之后发现, 模型组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平升高, IL-10 降低, 而苓桂术甘汤组炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 低表达, IL-10 高表达, 并且心脏组织 TLR4、Myd88、NF- $\kappa$ B 的表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ )。提示苓桂术甘汤可降低心脏组织 TLR4、Myd88、NF- $\kappa$ B 的表达水平, 减轻炎症反应, 明显改善心力衰竭大鼠心功能及心室重构。唐燕萍等<sup>[21]</sup>研究显示, 温阳振衰颗粒干预后, 低、中、高剂量实验组的 TLR2 和 NF- $\kappa$ B 蛋白水平均显著下降, 其中高剂量组最为明显。提示由阿霉素所致的心功能不全在温阳振衰颗粒干预后可以得到改善, 这可能与调节 TLR2 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达相关。黄政等<sup>[22]</sup>研究显示, 芪苈强心胶囊可使心衰大鼠的心肌细胞炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TLR4 及 NF- $\kappa$ Bp65 表达水平显著降低, 可知芪苈强心胶囊可干预心力衰竭进程, 可能与调节 TLR4、NF- $\kappa$ Bp65 的表达有关。

### 2.3 肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统

肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统是心脏神经激素信号的主要组成部分, 是适应性稳态心肌反应的基础。RAAS 系统是一种重要神经体液机制, 可调节水和钠的代谢, 收缩和舒张血管, 并稳定血压。当发生心力衰竭时, RAAS 系统过度激活, 心脏毒性反应随之发生, 心脏产生纤维化, 加剧心室重构<sup>[23-25]</sup>。现有研究显示, 抑制 RAAS 系统的激活, 可以改善心功能及心室重构, 该信号通路成为治疗心力衰竭的作用机制<sup>[26-27]</sup>。

李庆等<sup>[28]</sup>研究结果显示, 附子汤干预后, 实验组 PRA、Ang II、ALD 降低。提示附子汤可下调 RAAS 系统活性, 使心室重构和心功能得到改善。李艳等<sup>[29]</sup>研究发现, 芪苈强心胶囊可使心力衰竭大鼠 PRA、Ang II 及 ALD 水平降低, 下调心脏 ACE 和 AT1R mRNA 及蛋白的表达水平 ( $P < 0.05$ )。提示芪苈强心胶囊可使心力衰竭大鼠氧化应激水平降低, 心脏 RAAS 活性降低, 慢性心力衰竭大鼠心功能明显改善。吴洁等<sup>[30]</sup>研究结果显示红景天苷可使心力衰竭大鼠 PRA、Ang II 及 ALD 均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 提示红景天苷可使心力衰竭大鼠的心功能及心室重构得到改善, 这可能与降低 RAAS 激活有关。冯敬媛等<sup>[31]</sup>研究发现, 与模型组比较, 姜黄素组大鼠血清中 PRA、Ang II 和 ALD 含量显著下降, 心肌组织中 ACE 和 AT1R mRNA 和蛋白低表达。提示在慢性心力衰竭大鼠的 RAAS 系统中, 姜黄素使慢性心力衰竭大鼠的心功能得到改善。刘晶等<sup>[32]</sup>研究发现, 给予六味通心颗粒后, 心力衰竭大鼠 PRA、Ang II、ALD 含量明显上升。这表明 RAAS 系统在心力衰竭大鼠中被持续激活, 六味通心颗粒可能通过抑制 RAAS 系统从而延缓了心室重构。洪莉丽等<sup>[33]</sup>研究发现, 真武汤可使血清 Ang II、ALD、NF- $\kappa$ B、氨基末端脑钠肽 (NT-proBNP)、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平及心肌 NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平下降, 在慢性心衰状态下抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 导致 NT-proBNP 基因的启动处于失活状态, 心室重构得以改善, 减缓了慢性心力衰竭的进一步发展。孟拓等<sup>[34]</sup>结果显示, 养心汤组血清 NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD 含量降低, 提示养心汤抑制 RAAS 系统的激活, 可减轻大鼠心力衰竭。

RAAS 系统作为心脏衰竭的经典信号通路之一, 在心力衰竭的发生发展中有关键作用。中医药干预心力衰竭有多种途径, RAAS 系统仍值得深入研究。

### 2.4 PI3K-Akt 信号通路

PI3K (磷酸肌醇 3-激酶) 是一种脂质激酶, 具有许多重要生物学活性, 通过激活其下游丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 和哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR), 促进细胞增殖和存活。AKT 是下游磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 的靶点<sup>[35-36]</sup>。PI3K 与 AKT 结合后, AKT 从细胞质转移到细胞膜, 使 AKT 活化。活化的 AKT 依次调节各种下游靶点, 以促进营养吸收、代谢、细胞生

长和增殖。研究发现,在抑制心肌细胞凋亡和心室重构的过程中,PI3K-Akt 信号通路有着至关重要的作用,发挥保护心脏功能<sup>[37-38]</sup>。

薛一涛等<sup>[39]</sup>实验结果显示,与模型组比较,复心汤组心肌细胞中 p-PI3K、p-Akt 阳性表达量明显降低,GSK-3 $\beta$  表达增高。提示复心汤可调节大鼠心肌细胞中 PI3K-AKT-GSK3 $\beta$  通路蛋白表达,延缓心肌重构。郑伟等<sup>[40]</sup>实验发现,红景天苷干预后,大鼠心肌组织中 ColI、Profilin-1 蛋白和 mRNA 水平均明显降低,且 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-GSK3 $\beta$ /AKT 含量明显低于模型组。红景天苷通过降低 AMI 后心力衰竭大鼠心肌组织中 ColI、Profilin-1 蛋白水平,减弱 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  通路中蛋白磷酸化,减轻心肌纤维化。齐月寒等<sup>[41]</sup>实验结果显示,对照组心肌组织中 BAX 基因 mRNA 相对表达量明显上升,BCL2 下调,与蛋白表达相一致,并明显提高 PI3K 和 p-AKT 水平。在高剂量冠心宁组心肌组织中 PI3K、p-AKT 的蛋白表达和 BAX 的 mRNA 表达明显降低。提示冠心宁片能改善慢性心力衰竭小鼠的心功能,使慢性心力衰竭小鼠的存活率上升。其作用机制与下调 PI3K 表达水平和 AKT 磷酸化水平相关,使心肌细胞的凋亡降低。冯庆涛等<sup>[42]</sup>研究结果显示,补益强心片组心肌组织中 Bax、caspase-3 mRNA 和蛋白表达明显下调,Bcl-2 mRNA 和蛋白表达、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 显著升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。补益强心片使 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值均增高了,提示在 PI3K-Akt 信号通路激活后,降低心肌细胞凋亡及 Bax、caspase-3 的表达,提高 Bcl-2 表达,起到保护心肌作用。杨嘉豪等<sup>[43]</sup>研究结果发现,温阳消饮方干预后,实验组大鼠心肌组织 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 蛋白表达及 Bcl-2/Bax 值都增高了,Bax、Caspase-8 蛋白表达均减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。提示 PI3K-Akt 信号通路调节其下游相关凋亡因子,而温阳消饮方可能通过上调 PI3K-Akt 信号通路,调控 PI3K-Akt 信号通路的表达,影响相关凋亡蛋白的表达,降低细胞凋亡,使心功能得到改善,预防和调控心肌受损。

## 2.5 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 依赖性信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在大多数细胞内,参与多种病理过程,例如细胞增殖,凋亡,炎症和免疫反应。MAPK 信号传导途径主要包括 P38 激酶, c-Jun 氨基末端激酶

(c-JunNH<sub>2</sub>-terminal protein kinase, JNK) 和细胞外信号调节激酶 (胞外信号调节酶 ERK) 三个亚家族。当细胞受到外部刺激或破坏时,这三条信号途径可以独立发挥作用,也可以通过相互交联<sup>[44-46]</sup>。研究表明,MAPK 信号通路参与心肌重塑过程,也是心肌细胞肥大以及从收缩型转变至合成型最终途径<sup>[47-48]</sup>。

孟慧等<sup>[49]</sup>结果表明,保元汤使血清 ANP、BNP 和 Ang II 的含量减少,下调缺血心肌组织 ACE1 和 AT1 的表达水平。同时,AT1 受体下游磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 MAPK)、TGF- $\beta$  和 Smad3 表达水平降低,而 ACE2 表达水平升高。细胞实验结果显示,保元汤能抑制 Ang II 诱导的心肌细胞中 AT1 及其下游 P38 MAPK 的活化,TGF- $\beta$  和 Smad3 蛋白的表达水平明显降低。保元汤可有效抑制心肌梗死后缺血区纤维化程度,延缓心力衰竭进展,这可能与保元汤调控 AT1/P38 MAPK/TGF- $\beta$  通路有关。柴松波等<sup>[50]</sup>实验结果表明,心衰康组心肌细胞凋亡率、LC3-II 阳性率、p-ERK、p-p38 MAPK、LC3-II / LC3-I 和 beclin-1 蛋白水平降低,并且 p62 蛋白的表达增加 ( $P<0.05$ )。说明心衰康可以减少 MAPK / ERK1 / 2 蛋白的表达,使心肌自噬水平降低,减少心肌组织的损伤,起到保护心肌的作用。孙涛等<sup>[51]</sup>研究结果显示,与模型组相比,益心泰组  $\beta$ -arrestin 蛋白高表达,p-p38MAPK 蛋白水平降低。提示益心泰在一定程度上干预心室重构的进程,可能是调节心肌细胞内的  $\beta$ -arrestin、p-p38MAPK 蛋白表达。高瑞敏等<sup>[52]</sup>结果表明,三七总皂苷干预后,与模型组相比,实验组心肌组织结构更完整,心肌细胞肥大减少,心肌纤维排列疏松。心肌细胞凋亡率显著下降,心肌组织中 p-ERK、p-JNK 和 p-p38 蛋白表达水平明显降低 ( $P<0.05$ ),血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显降低 ( $P<0.05$ )。提示三七总

皂苷可以使心肌组织中 p-ERK, p-JNK 和 p-p38 蛋白的表达水平降低, 减少血清炎症因子的分泌, 改善心功能。中医药防治心力衰竭 的相关信号通路及检测指标总结见表 1。

表 1 中医药防治心力衰竭 的相关信号通路及检测指标

信号通路	方药	检测指标
TGFβ1/ Smads	芪丹利心丸 <sup>[10]</sup> 芪参颗粒 <sup>[11]</sup> 槲皮素 <sup>[12]</sup> 参附益心颗粒 <sup>[13]</sup> 生脉散 <sup>[14]</sup>	CollagenI和III的 mRNA、TGF-β1、Smad3、 Smad7; TGF-β、Smad3; TGF-β1, Smad3 p-Smad3 collagenI, collagen III; TGF-β1、Smad 2、Smad 3、mi R -21 的 mRNA、 TGF-β R III 的 mRNA; TGF-β1、Smad3、collagenI, collagen III。
TLR	参桂益心汤 <sup>[19]</sup> 苓桂术甘汤 <sup>[20]</sup> 温阳振衰颗粒 <sup>[21]</sup> 芪蒯强心胶囊 <sup>[22]</sup>	TLR4、NF-κB、TNF-α、IL-6、IL-1βmRNA; TNF-α、IL-6、IL -10、TLR4、Myd88、NF-κB; TLR2、NF-κB; TNF-α、IL-1β、IL-6、TLR4、NF-κB、NF-κBP65。
RAAS	附子汤 <sup>[28]</sup> 芪蒯强心胶囊 <sup>[29]</sup> 红景天苷 <sup>[30]</sup> 姜黄素 <sup>[31]</sup> 六味通心颗粒 <sup>[32]</sup> 真武汤 <sup>[33]</sup> 养心汤 <sup>[34]</sup>	PRA、AngII、ALD; PRA、AngII、ALD、ACE、AT1R mRNA; PRA、AngII、ALD; PRA、AngII、ALD、ACE、AT1R mRNA; PRA、AngII、ALD; PRA、AngII、ALD、NF-κB、NT-proBNP、TNF-α、



		IL-6; NT-proBNP、PRA、AngII、ALD。
PI3K-Akt	复心汤 <sup>[39]</sup> 红景天苷 <sup>[40]</sup> 冠心宁片 <sup>[41]</sup> 补益强心片 <sup>[42]</sup> 温阳消饮方 <sup>[43]</sup>	p-PI3K、p-Akt、GSK-3 $\beta$ ; p-PI3K /PI3K、p-AKT /AKT、p-GSK3 $\beta$ /AKT、Coll、Profilin-1; Bax、caspase-3 mRNA、Bcl-2mRNA、 Pp-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt; p-PI3K/PI3K、p-Akt /Akt、Bax、caspase-3 mRNA、Bcl-2 ; p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、Bcl-2/Bax、Bax、 Caspase-8。
MAPK	保元汤 <sup>[49]</sup> 心衰康 <sup>[50]</sup> 益心泰 <sup>[51]</sup> 三七总皂苷 <sup>[52]</sup>	ACE1、ACE2、AT1、P38 MAPK、TGF- $\beta$ 、 Smad3; LC3-II、p-ERK、p-p38 MAPK、LC3-II /LC3-I、 beclin-1、p62; $\beta$ -arrestin、p-p38MAPK; p-ERK、p-JNK 和 p-p38。

### 3 总结与展望

综上所述，中医可以有效地调节有关心力衰竭的多个方面，并涉及多个信号传导途径，例如 TGF  $\beta$  1/ Smads, TLR, RAAS, MAPK, PI3K-Akt 等，从而抑制心室重构，保护心肌细胞，延缓心衰病程的进展。近年来，心力衰竭的临床治疗取得了一些积极进展，中医药在防治心力衰竭中有着独特的优势，其诊疗运用的经方、验方多种多样，标本兼顾，在心功能改善，症状缓解，疾病进程的延缓，预后改善等方面优势突出。

目前, 中医药防治心力衰竭的研究大多数在国内进行, 临床试验研究规模小, 缺乏长期的临床监测。大多数临床研究主要描述中药的有效性, 尚未与临床中常用的药物进行比较。因此, 进一步研究中药在治疗心力衰竭中的作用机理, 为中药的应用提供可靠的依据, 更好地扩大中药优势病种的范围具有重要意义。

#### 作者贡献度说明:

刘龙燕: 文献整理及分析, 文章的写作; 卢健棋: 项目(国家自然科学基金)负责人, 负责对文章进行审校; 陈文鹏: 参与文献整理及分析; 何业辉、谢燕泽、刘慧芸: 参与文献搜集与整理。

#### 参考文献:

- [1] 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018(4):196-225.
- [2] 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7):1-78.
- [3] Koitabashi N, Kass D A. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Nature Reviews Cardiology. 2011, 9(3): 147-157.
- [4] NG Frangogiannis. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure[J]. Circulation Research, 2019, 125(1):117-146.
- [5] 阿瓦古丽达吾提, 任利文, 王冉冉, 等. 治疗心力衰竭中药有效成分网络药理学研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5):131-136.
- [6] 史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近20年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10):841-848.
- [7] 石斌豪, 徐宗佩, 樊官伟. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路治疗心肌梗死后心肌纤维化的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 5-8.
- [8] Jin X, Yu L L, Yu C X. Effect of miR-9 on myocardial fibrosis in rats via TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2019, 23(16):7083-7088.
- [9] 黄贤娜, 黄玲, 罗洪波. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路研究补阳还五汤对心衰大鼠心肌重塑的干预作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5):15-20.

- [10]石斌豪,黄钰婷,徐宗佩,等.芪丹利心丸对心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].天津中医药,2019,36(12):1213-1217.
- [11]高鹏荣,张建,刘俊杰,弓等.芪参颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].中医杂志,2019,60(13):1152-1157.
- [12]焦美,钟涵宇,陈克研,等.槲皮素通过 TGF  $\beta$ 1/Smad3 信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化[J].解剖科学进展,2020,26(4):391-395
- [13]程彦玲,谢世阳,王小晓,等.参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].中医杂志,2020,61(1):68-73.
- [14]齐静,陈韦,周鑫,等.生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路的影响[J].解剖科学进展,2020,26(5):583-586+590.
- [15]Jing Y , Li Y , Hu C . Ischemic preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats.[J]. Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences, 2011, 36(10):972-978.
- [16]Zhang J , Jing Z , Peng Y , et al. Remote Ischaemic Preconditioning and Sevoflurane Postconditioning Synergistically Protect Rats from Myocardial Injury Induced by Ischemia and Reperfusion Partly via Inhibition TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 41(1):22-32.
- [17]章超群,武晓旭,吴永贵,等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 Toll 样受体信号通路调节的研究[J].中国药理学通报,2014,30 (3) :354 - 359.

- [18] 梁小青,杨寅愉. 右美托咪定对脂多糖诱导心肌细胞炎性反应时 NF -  $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35 (16) : 1746 - 1748.
- [19]冯庆涛,杨静,张燕,等. 参桂益心汤对慢性心力衰竭患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4/核转录因子- $\kappa$ B 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(23):146-151.
- [20]赵陆璐,曲芳萱,陈克研,等. 苓桂术甘汤通过 TLR4/Myd88 通路改善心衰大鼠心功能[J].解剖科学进展,2020,26(4):404-407+416.
- [21]唐燕萍,王涛,杜凤娇,等. 温阳振衰颗粒对阿霉素所致慢性心力衰竭兔的影响及其机制研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(9):1085-1087.
- [22]黄政,方存明,马小林,等. 芪芩强心胶囊通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎性反应的研究[J].重庆医学,2020,49(2):183-187.
- [23]R ossignol P,Zannad F,Pitt B,et al.Time to retrieve the best benefits from renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibition in heart failure patients with reduced ejection fraction: Lessons from randomized controlled trials and registries[J].International Journal of Cardiology,2014, 177(3):731-733.
- [24] MentzRJ,StevensSR,DeVore AD , et al. Decongestion strategies and re-  
nin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure[J].JACC Heart Fail , 2015;  
3( 2) : 97-107.
- [25]戴榕,王超,周军,等. 硫化氢对慢性心力衰竭大鼠心脏功能和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(2) : 276-280.
- [26]Pugliese N R , Masi S , Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2020, 25(1):31-42.

- [27]Sullivan R D , Mehta R M , Tripathi R , et al. Renin Activity in Heart Failure with Reduced Systolic Function—New Insights[J]. International Journal of Molecular Ences, 2019, 20(13).
- [28]李庆.附子汤对慢性心力衰竭大鼠心室重构及肾素血管紧张素醛固酮系统的影响[J].新中医,2015,47(1):222-224.
- [29]李艳,金小军.芪苈强心胶囊对心力衰竭大鼠心脏肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(2):238-242.
- [30]吴洁,尹涛,邹庆华,等.红景天苷对慢性心力衰竭大鼠心室重构及肾素血管紧张素醛固酮系统的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(19):4728-4730.
- [31]冯敬媛,李舒承,王虹,等.姜黄素对慢性心力衰竭大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统和心功能的改善作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(2):325-330.
- [32]刘晶,黄文娟,张彦,等.六味通心颗粒对心力衰竭大鼠 RAAS 系统的影响[J].新疆中医药,2018,36(5):31-33.
- [33]洪莉丽,张盛,汪倩,等.基于 RAAS/NF- $\kappa$ B/炎症因子级联反应探究真武汤对慢性心力衰竭大鼠治疗作用[J].中草药,2020,51(5):1279-1286.
- [34]孟拓,于海睿,皇甫海全,等.养心汤对慢性心衰大鼠血清 NT-proBNP 及 RAAS 系统的影响[J].湖北中医药大学学报,2020,22(1):20-23.
- [35]王维 . PI3K/Akt 信号转导通路的研究进展[J].现代医药卫生,2010 , 26( 7 ) : 1051-1052 .
- [36]Zhang Liting ,Chen Dan ,Peng Min ,et al. Effects of Yixintai Pills on Myocardial Cell Apoptosis in Rats With Adriamycin-Induced Heart Failure[J]. The Heart Surgery Forum, 2020, 23(2):E234-E238.
- [37]Chang H , Li C , Wang Q , et al. QSKL protects against myocardial apoptosis on heart

failure via PI3K/Akt-p53 signaling pathway[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):16986.

[38] Li X , Zhong J , Zeng Z , et al. MiR-181c protects cardiomyocyte injury by preventing cell apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2020, 10(4):849-858.

[39]薛一涛,陈炜,刘鹏,等.复心汤对心力衰竭大鼠 PI3K-Akt-GSK3 $\beta$  通路的影响[J].*上海中医药杂志*,2015,49(8):74-78.

[40]郑伟,钱玉军,夏勇.红景天苷通过抑制 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  通路对 AMI 后心衰大鼠 Coll和 Profilin-1 蛋白表达的影响[J].*临床和实验医学杂志*,2019,18(19):2024-2027.

[41]齐月寒,马全鑫,徐松涛,等.冠心宁片通过 PI3K/AKT 信号通路抑制慢性心力衰竭小鼠心肌细胞凋亡[J].*中国比较医学杂志*,2019,29(10):33-39.

[42]冯庆涛,杨静,张燕,等.补益强心片对慢性心力衰竭大鼠的保护作用[J].*中成药*,2019,41(9):2068-2073.

[43]杨嘉豪,崔瑞琴,周波,等.温阳消饮方对慢性心力衰竭大鼠 PI3K-Akt 信号通路表达及相关凋亡蛋白的影响[J].*中华中医药杂志*,2020,35(1):145-149.

[44]Burotto M,Chiou VL, Lee JM, et al. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective[J]. *Cancer*, 2014, 120(22) : 3446-3456.

[45]Kim EK,Choi EJ.Compromised MAPK signaling in human diseases: an update [ J].*Arch Toxicol*,2015,89 (6) : 867-882 .

[46]Qing-Ling Z ,Fei T ,Yong-Shan Z , et al. FPR1 gene silencing suppresses cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling in rats with ischemia/reperfusion injury through the inhibition of MAPK signaling pathway[J].*Experimental Cell Research*, 2018,370(2):506-518.

- [47] Lingfang, Zhuang, Chenni, et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways[J]. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 2019, 316(5):H971-H984.
- [48]Yokota T , Jin L I , Huang J , et al. p38 Mitogen-activated protein kinase regulates chamber-specific perinatal growth in heart[J]. The Journal of clinical investigation, 2020.
- [49]孟慧,王启新,卢文吉,等.保元汤调控 AT1/P38 MAPK/TGF- $\beta$  途径改善心肌纤维化防治心力衰竭的机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(5):2292-2297.
- [50]柴松波,王振涛,张淑娟,等.心衰康抑制慢性心衰大鼠心肌自噬及 MAPK/ERK1/2 信号通路[J].中国病理生理杂志,2019,35(6):981-987.
- [51]孙涛,李雅,郭志华,等.益心泰对慢性心力衰竭大鼠心室重构及 p-p38MAPK、 $\beta$ -arrestin 蛋白表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(9):1090-1093.
- [52]高瑞敏,康玲玲.三七总皂苷对慢性心力衰竭大鼠心功能的改善作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(3):563-568+675-676