

抗心肌纤维化天然产物的研究进展

陆莹, 彭金咏^{*}(大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘要: 心肌纤维化是一种常见的临床疾患, 可导致心源性猝死、心律失常和心力衰竭等疾病, 研发有效的治疗药物显得尤为重要。近年来大量研究表明, 天然产物在预防和治疗心肌纤维化方面有巨大潜力。本文归纳和总结了抗心肌纤维化天然产物的研究进展, 为探寻抗心肌纤维化的活性先导物以及天然产物的深入研究和开发提供参考。

关键词: 心肌纤维化; 中药; 天然产物; 活性先导物

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)06-0762-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.024

引用本文: 陆莹, 彭金咏. 抗心肌纤维化天然产物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 762-768.

Advance on Natural Products Against Myocardial Fibrosis

LU Ying, PENG Jinyong^{*}(College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

ABSTRACT: Myocardial fibrosis, a common clinical disease, can lead to sudden cardiac death, arrhythmia and heart failure. Thus, developing effective therapeutic drugs are critical important. In recent years, a large number of studies have shown that natural products have great potential in the prevention and treatment of myocardial fibrosis. This paper reviewed the advance of the natural products in the treatment of myocardial fibrosis, which will provide useful information for the exploration of lead compounds against myocardial fibrosis and the in-depth research and development of natural products.

KEYWORDS: myocardial fibrosis; traditional Chinese medicine; natural product; active compound

心肌纤维化的主要病理表现有心肌间质成纤维细胞异常增殖、胶原过度沉积及异常分布。它可诱导心肌收缩力降低、冠脉血流储备下降和心肌僵硬上升, 进而引发心律失常、心力衰竭、心肌病和猝死等疾病^[1]。此外, 心肌纤维化的发生还限制了心肌电活动、降低了心室顺应性、影响对氧和营养物质的吸收^[2]。据美国心脏协会数据统计, 2015年心血管疾病死亡人数约1 790万人, 到2030年死亡人数或升高到2 360万人以上。CNKI和PubMed数据显示, 自1935年第1篇有关心肌纤维化的文献发表以来, 相关研究报道日益增多。

心肌纤维化的发病机制复杂, 了解发病机制对研发有效的预防和治疗药物具有重要意义。中国中医药的发展历史源远流长, 单一成分的天然产物、中药复方及中药提取物在预防和治疗人类疾病方面显示出巨大的优势。因此, 本文着重对心肌纤维化的天然产物进行综述。

1 心肌纤维化发病机制

心肌成纤维细胞异常增殖、心肌胶原成分显著增多及成分的异常改变是导致心肌纤维化发生

的病理基础^[3]。其中诱因可能包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活、炎症反应、缺血、缺氧、血管内皮细胞损伤和细胞自噬等^[4]。

1.1 RAAS

病理情况下, 血管紧张素(angiotensin, Ang)II的AT₁受体通过络氨酸激酶途径将细胞外信号调节激酶激活, 使心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)合成大量的纤连蛋白和胶原蛋白, 进而诱导心肌纤维化的发生^[5]。AngII还可以使CFs更加紧密结合固有基质, 降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性, 进而降低胶原的降解引起心肌纤维化。

此外, 醛固酮可剂量依赖性地刺激胶原蛋白合成, 结合CFs细胞膜上的高亲和力I型受体, 使III型胶原水平升高, 导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积和胶原含量上升, 引发心肌纤维化。

1.2 细胞炎症因子

促炎细胞因子TGF- β 1可刺激CFs增殖及胶原

基金项目: 辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC1802121)

作者简介: 陆莹, 女, 硕士生 Tel: 18018969526 E-mail: 601976562@qq.com *通信作者: 彭金咏, 男, 博士, 教授 Tel: 13840814277 E-mail: jinyongpeng2005@163.com

分泌,抑制 MMPs 来减少 ECM 降解,直接引起心肌纤维化和心脏舒张功能障碍^[6]。结缔组织生长因子可诱导心肌细胞凋亡、介导细胞黏附作用和促进血管形成等^[7]来诱导心肌纤维化的发生。

1.3 缺血、缺氧及血管内皮损伤

心肌缺血及梗死可使神经体液异常刺激 CFs 合成分泌 MMPs,同时活性氧通过调控抗氧化信号通路进而抑制心肌细胞凋亡和 CFs 增殖。一氧化氮是内源性血管舒张剂,能抑制 Ang 生成和激活 RAAS,诱导 CFs 增殖。同时,氧化应激反应消耗一氧化氮形成超氧化物,限制其生物利用度进而发生血管周围纤维化或修复性纤维化;内皮素作为强效的缩血管活性多肽,刺激 AngII 和醛固酮的合成和释放,内皮素受体拮抗剂可减少 CFs 的异常增殖,从而减轻心肌纤维化的程度^[8]。

1.4 细胞自噬

心肌细胞属于不可再生细胞,对维持心脏功能与活力有重要意义,过度的自噬会引发心肌细胞凋亡。有研究表明,多种心血管疾病与细胞自噬和细胞凋亡有关,并且参与心肌细胞凋亡和 CFs 增殖,从而导致心肌纤维化^[9]。

2 天然产物对心肌纤维化的作用

天然产物是被世界广泛认同的医药宝库,在预防和治疗心肌纤维化方面有巨大潜力。本文从单一化学成分天然产物、中药复方和中药提取物在预防和治疗心肌纤维化方面的研究进展进行综述。

2.1 单一化学成分

2.1.1 多酚类及其衍生物 中药丹参有较好的活血化瘀功效,丹参酚酸 B(图 1A)是它的主要效应分子。有研究表明丹参酚酸 B 有较好的溶纤、抗血栓生成和抗脂质过氧化的功能,作用机制为激活 MMP 的活性,抑制基质金属蛋白酶抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)的表达水平,拮抗整合素 $\alpha 2 \beta 1$ (integrin $\alpha 2 \beta 1$, ITG $\alpha 2 \beta 1$)的 mRNA 水平来防治心肌纤维化,并能显著降低胶原蛋白和纤维连接蛋白的水平^[10]。丹参酮IIA(图 1B)可以下调 TNF- $\beta 1$ 导致的 Smad3 磷酸化,下调胶原蛋白和结缔组织生长因子的水平来抑制心肌纤维化的发展。除此之外,丹参酮IIA 还能提高冠脉血流量、降低血液黏度、抑制醛固酮的生成和氧化应激水平,从而发挥抗心肌纤维化作用^[11]。

白藜芦醇是一种常见的天然产物,其主要有 4

种存在形态:顺式-白藜芦醇、反式-白藜芦醇以及顺式-白藜芦醇糖苷、反式-白藜芦醇糖苷。其中反式-白藜芦醇(图 1C)活性最强,具有较强抗氧化、抗肿瘤和防治心血管疾病等多种生物学活性。它可通过下调 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-2 的表达水平,平衡 MMP/TIMP-2 的比例来防治心肌纤维化^[12]。

原花青素(图 1D)广泛存在于高等植物中,具有较强的抗菌和抗炎等药理学活性。研究发现原花青素可调控心肌成纤维细胞的细胞周期,使其停滞于 G₀/G₁ 期,继而抑制 CFs 异常增殖,降低 ECM 的沉积来抑制心肌纤维化^[13]。

姜黄素(图 1E)是姜科植物姜黄中提取的效应分子之一^[14]。它可降低心肌组织中 AngII 和内皮素-1 的水平,改善心肌组织的缺血和缺氧状态,降低胶原蛋白的表达水平而发挥抗心肌纤维化作用。

2.1.2 黄酮类及其衍生物 槲皮素(图 1F)有很好的止咳平喘、降压、扩张冠脉和抗心律失常等功效。此外,槲皮素具有很好的抗炎和抗氧化作用,可抑制 RAAS 而发挥抗心肌纤维化作用^[15]。

水飞蓟素(图 1G)是从水飞蓟素种子中分离得到的黄酮木脂素类化合物,也是有效的抗纤维原性和抗低聚物天然产物,是一种有前景的抗阿尔茨海默病候选药物。有研究表明水飞蓟素通过调控 TGF- β /Smad 信号通路来改善心肌纤维化^[16]。

葛根素(图 1H)常用于防治心血管疾病。有研究表明葛根素抗心肌纤维化的作用可能与其降低 CFs 的 AngII 的水平、下调 MGP-1 和 PAR-1 的表达水平、减少巨噬细胞的浸润等有关^[17]。

2.1.3 皂苷类 麦冬皂苷 D(图 1I)具有较为广泛的药理学活性。研究表明麦冬皂苷 D 能下调钙调蛋白水平,下调内质网应激反应来控制心肌细胞凋亡,抑制 CFs 活力和胶原合成,发挥抗心肌纤维化作用^[18]。

黄芪甲苷(图 1J)是黄芪中主要的效应分子,有着补气固表、提高心肌能量代谢和利尿等功效。研究报道黄芪甲苷能有效改善心脏功能,抑制胶原沉积和心肌细胞凋亡,主要通过抑制心肌细胞肥大、细胞凋亡和胞外基质增生,调节 RAAS 和促进血管新生等方面来防治心血管疾病^[19]。

人参二醇(图 1K)和人参三醇(图 1L)是中药三七的主要有效成分,具有活血止血、双向调节血液凝聚性和改善受损心脏功能等作用。其机制与抑制心肌 AngII 水平、促进心肌组织 ATP 酶水平、

减轻细胞内 Ca^{2+} 水平、降低羟脯氨酸含量和抑制心肌 ECM 的胶原增生等有关^[20]。

熊果酸(图 1M)是多种中药的主要活性成分,它可以通过抗氧化应激和下调 TGF- β 水平来发挥抗心肌纤维化作用^[21-22]。

蒺藜皂苷(图 1N)是来自植物蒺藜的一种有效成分。研究表明蒺藜皂苷通过下调结缔组织生长因子和 TGF- β 1 水平,减少心肌间质胶原的沉积发挥抗大鼠心肌纤维化作用^[23]。

川续断皂苷(图 1O)可通过调控 Bcl-2/Bax 通路、降低 caspase3 的表达水平、提高 p-Akt 及 p-CREB 的表达水平来抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡^[24]。

积雪草苷(图 1P)是从积雪草中分离到的一种三萜皂苷类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗溃疡等功效^[25]。它可通过激活 Smad7 信号通路、下调 TGF- β RI 和 TGF- β RII 的表达水平来抑制 CFs 增殖。

2.1.4 萜类 芍药苷(图 1Q)对免疫系统、中枢神经系统以及血液系统有较好的生物学活性。研究表明芍药苷能明显抑制异丙肾上腺素诱导的 CFs 异常增殖和胶原合成,其机制与抑制细胞内活性氧水平有关^[26]。

雷公藤内酯醇(图 1R)是提取自卫矛科植物雷公藤的一种环氧化二萜内酯化合物^[27],可以缓解心脏负荷时的舒张压。它能抑制 NF- κ B 通路,减少炎症因子的表达水平,发挥抗心肌纤维化作用。

2.1.5 生物碱类 川芎嗪(图 1S)可通过调控 AngII 抑制人 α 1 胶原基因启动子水平来预防和治疗心肌纤维化,也有研究表明其保护心脏的作用机制与 Ca^{2+} 拮抗特性有关,通过降低心肌组织内 Ca^{2+} 浓度,减少胶原的合成来抑制心肌纤维化的发生^[28]。

苦参碱(图 1T)是豆科中草药苦参的重要效应分子,研究发现其在抗心律失常、抗肿瘤、解热镇痛以及免疫调节等方面均有一定作用。它可降低 AngII 诱导的胶原蛋白合成,抑制 CFs 增殖并使其停滞在 G₁ 期,从而发挥抗心肌纤维化作用^[29]。

粉防己碱(图 1U)是一种钙拮抗剂,它能显著降低胶原蛋白含量,缓解心肌僵硬。有研究表明粉防己碱能阻断 L 型钙通道,抑制 CFs 异常增殖而发挥抗心肌纤维化作用^[30]。

钩藤碱(图 1V)是从茜草科植物钩藤中提取的一种生物碱,临床上主要用于降低血压^[31]。有研

究表明钩藤碱可通过下调 AngII、TGF- β 和 Smad3 的表达水平来改善心肌纤维化。

小檗碱(图 1W)抗心肌纤维化的作用机制可能与其降低 TGF- β 1 和结缔组织生长因子的水平,抑制 I 型胶原和 III 型胶原在心肌间质中的合成与沉积相关^[32]。

2.1.6 醚类 大蒜素(图 1X)是一种天然的抗菌药和抗氧化剂,有抗肿瘤和抗血小板凝集等作用。研究表明,大蒜素通过下调心肌组织中 TGF- β 1 和 Smad3 的表达,上调 Smad7 的表达,降低 I 型胶原和 III 型胶原的表达发挥抗心肌纤维化作用^[33]。

2.2 中药复方

中药复方是中医学的重要组成部分之一,复方中不同药物的化学成分协同作用于机体,改善机体病变部位的循环继而抑制疾病的发生发展。由于其多靶点、多层次和多有效成分的特点对复杂疾病的潜在作用机制研究有着重要意义。有研究表明中药复方在抗心肌纤维化方面有良好作用^[34-54],见表 1。

2.3 中药提取物

中草药提取物是从中药中提取分离得到的具有明确药效且质量符合标准的一种中药产品,是中医与其他医学产生区别的重要标志。山茱萸果核提取液能显著降低氧化应激水平来发挥抗心肌纤维化作用^[55];淫羊藿总黄酮能显著减轻充血性心衰模型大鼠心肌组织中的胶原含量和纤维化程度,机制可能与抗炎作用有关^[56];蛇床子提取物通过降低炎症因子水平来减弱异丙肾上腺素诱导心肌纤维化^[57];葱白提取物可通过下调 AngII 表达水平,进而抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路以及调控 CTGF 的 mRNA 表达水平来防治心肌纤维化的过程^[58];黄芪提取物作用机制是抑制 TNF- α 、TGF- β 1 等炎症因子的表达水平,进而发挥抗炎作用并抑制后期的纤维化过程,发挥抗心肌纤维化的作用^[59];川芎嗪提取物能发挥 Ca^{2+} 拮抗作用,通过降低心肌间质的胶原含量来预防心肌纤维化^[60];银杏叶提取物能有效降低活性氧水平,发挥抗氧化应激和抗血小板聚集等作用,防治动脉粥样硬化。此外,银杏叶提取物还可逆转大鼠心肌纤维化及调节心功能。在临床使用中,银杏叶提取物能有效缓解患者的心肌纤维化症状^[61]。

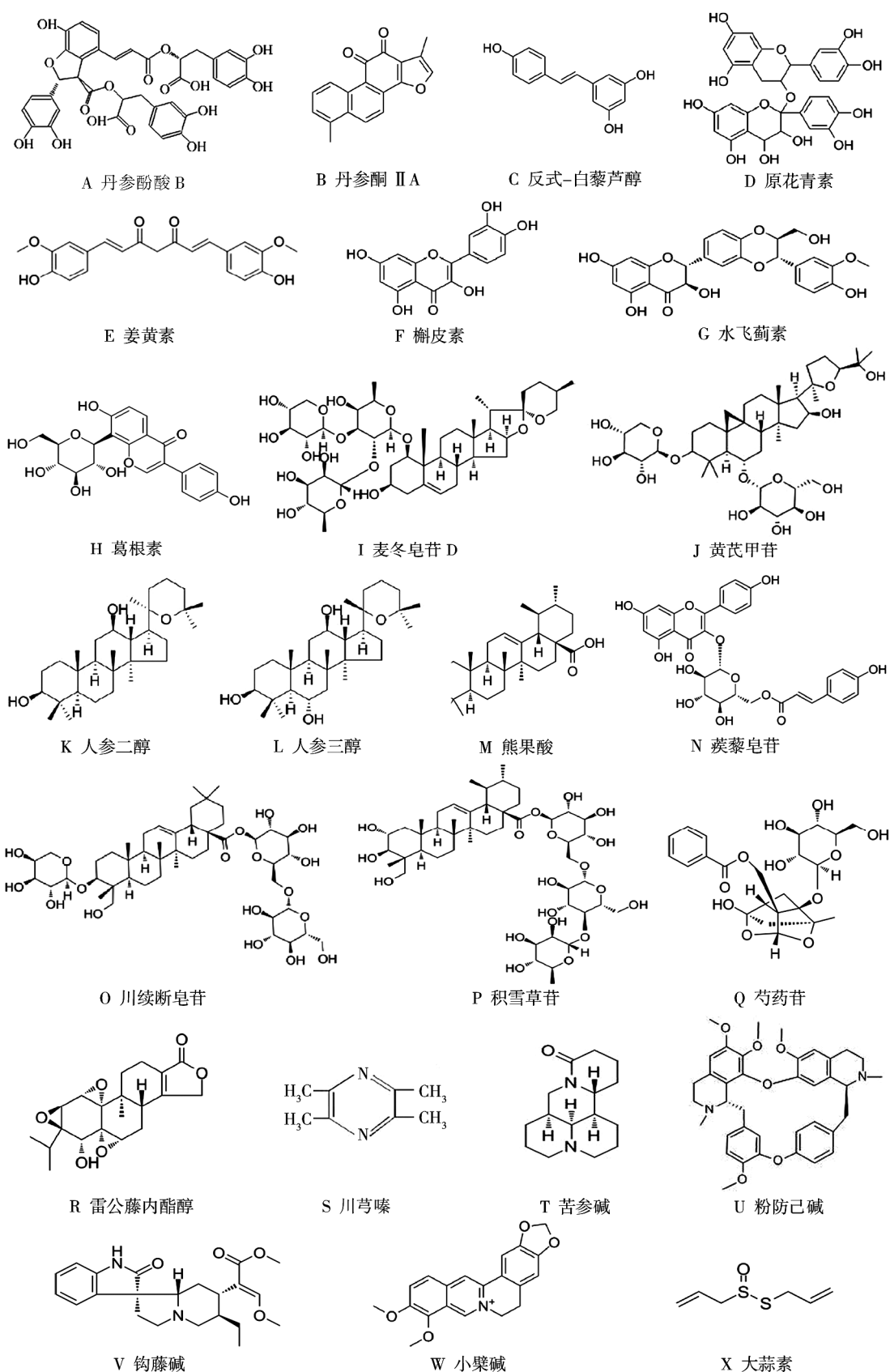


图 1 抗心肌纤维化的单一成分的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of natural products against myocardial fibrosis

表 1 中药复方抗心肌纤维化作用

Tab. 1 Chinese medicines against myocardial fibrosis

名称	组成	作用机制	参考文献
通心络胶囊	人参、蜈蚣、全蝎、乳香、酸枣仁、冰片、蝉蜕、降香、赤芍、檀香、水蛭、土鳖虫	降低羟脯氨酸的水平, 抑制 caspase-3 蛋白表达水平, 抑制心肌细胞凋亡	[34]
活血祛瘀方	陈皮、木香、黄芩、玄胡、甘草、枳壳、白茯苓、归尾、半夏、大腹皮	降低血压及心肌钙离子的水平, 提高心肌顺应, 抗氧化应激	[35]
保心降压康	黄芪、钩藤、土鳖虫、汉防己、栝蒌、枸杞、三七、丹参	降低 AngII及醛固酮的水平	[36]
麝香保心丸	人参提取物、肉桂、麝香、蟾蜍、冰片、苏合香酯、牛黄	降低心肌梗死大鼠的 AngII及醛固酮水平, 抑制炎症因子和胶原蛋白的表达	[37]
天麻钩藤饮	天麻、石决明、益母草、山栀子、黄芩、钩藤、川牛膝、杜仲、桑寄生、夜交藤	降低血浆及心肌局部 AngII的水平	[38]
活血潜阳胶囊	白蒺藜、茺蔚子、刺蒺藜、丹参	降低血液黏稠度及降血压, 改善心脏功能	[39]
四逆汤	附子、干姜、甘草	抑制 RhoA/ROCK 信号通路的激活, 上调 eNOS 的表达	[40]
鹿角方	鹿角、女贞子、补骨脂、淫羊藿、山茱萸等	降低循环血浆和局部心肌 AngII及醛固酮水平, 下调I和III型胶原蛋白水平	[41]
瓜蒌薤白半夏汤	栝蒌实、薤白、半夏、黄酒	降低 AngII水平, 抑制 MCFs 增殖	[42]
血府逐瘀汤	当归、生地黄、桔梗、桃仁、枳壳、牛膝、赤芍、川芎、柴胡、红花、甘草	抑制 TGF- β_1 诱导的 MCFs 增殖, 降低胶原蛋白含量及细胞表型转化	[43]
抗纤益心方	党参、益母草、赤芍、川芎、茯苓、丹参、黄芪、红花、白术、泽兰	抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路	[44]
芪蒌强心胶囊	黄芪、葶苈子、丹参、玉竹、红花、附子、香加皮、泽泻、人参、陈皮、桂枝	调控 TGF- β_1 /Smad3 水平	[45]
芪参益气滴丸	三七、黄芪、降香、丹参	抑制 CFs 炎症及坏死, 减少其分泌胶原	[46]
参松养心胶囊	人参、赤芍、山茱萸、桑寄生、土鳖虫、丹参、黄连、五味子、龙骨、甘松、麦冬、酸枣仁	抑制 MMP-2 的表达和增强 TIMP-2 的表达	[47]
降压清心方	石决明、钩藤、牛膝、天麻、泽泻	降低 AngII和 PIIINP 的含量	[48]
真武汤	茯苓、附子、芍药、生姜、白术	下调I型胶原和III型胶原的 mRNA 及蛋白表达的表达	[49]
加味桃核承气汤	黄芪、大黄、麦冬、桂枝、玄参、生地、桃仁、芒硝、甘草	抑制糖尿病大鼠心肌胶原蛋白的异常增殖, 维持正常的I/III型胶原蛋白的比值	[50]
稳心颗粒	党参、三七、黄精、甘松、琥珀	诱导 Cx43 抑制 XMMP-2 水平和提高 TIMP-2 水平	[51]
861 合剂	丹参、黄芪等	抑制胶原合成和 TGF- β_1 的 mRNA 及蛋白表达	[52]
童心康合剂	灸黄芪、麦冬、丹参、板蓝根、灸甘草	调控 MMP-9/TIMP1 系统	[53]
益气活血合剂	党参、白术、黄芪、郁金、丹参、赤芍、田七末、甘草、茯苓	降低血清III型前胶原(PCIII)、血清层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)水平	[54]

3 讨论

心肌纤维化的发生与炎症、氧化损伤、血管内皮细胞损伤和自噬等多种病理机制密切相关。一些化学合成药物如培哚普利、螺内酯和普拉地平等存在禁忌证多和不良反应强等缺点。中药作为中国的医学瑰宝, 不仅不良反应小且具有多层次、多靶点、多通路的优势, 在预防和治疗心肌纤维化中发挥重要作用。单一化学成分如多酚类、黄酮类、皂苷类、萜类、生物碱类和醚类等, 在抗心肌纤维化方面展现了较好的生物学活性, 中药复方将多种有效成分融合, 通过多靶点、多通路、多层次, 针对不同的用药个体、疾病程度及诱因差异对复杂疾病的治疗意义重大; 随着新的现代分离技术的发展和深入评估, 中药提取物的原创性优势和较高的技术含量, 在心肌纤维化的治疗方面有着巨大潜力。

然而, 大部分对天然产物的研究还停留在临床前的药理学研究阶段。除此之外, 相比于西药, 天然产物起效慢, 缺乏对临床应用安全性和疗效的评估。因此, 天然产物在防治心肌纤维化方面的临床应用还有待进一步的研究, 后期应当将基础研究与临床应用结合, 进一步确定天然产物抗心肌纤维化的作用。综上所述, 从天然药物的单一化学成分、中药复方和中药提取物的层次研究能更精准地为心肌纤维化的治疗开辟新的途径, 开启了寻找重要多靶点、多层次调控研究的突破口, 也为临床上治疗心肌纤维化提供了重要的理论依据。

REFERENCES

- [1] LOPEZ B, GONZALEZ A, RAVASSA S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: The need for a reappraisal[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(22): 2449-2456.
- [2] BROBERG C S, BURCHILL L J. Myocardial factor revisited:

- The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015(189): 204-210.
- [3] BRANDT M M, NGUYEN I T N, KREBBER M M, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6666-6678.
 - [4] ROSIN N L, SOPEL M J, FALKENHAM A, et al. Disruption of collagen homeostasis can reverse established age-related myocardial fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 631-642.
 - [5] WANG J, LU L, WANG Y, et al. Qishenyiqi Dropping Pill attenuates myocardial fibrosis in rats by inhibiting RAAS-mediated arachidonic acid inflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 24(176): 375-384.
 - [6] RANI N, BHARTI S, BHATIA J, et al. Inhibition of TGF- β by a novel PPAR- γ agonist, chrysin, salvages β -receptor stimulated myocardial injury in rats through MAPKs-dependent mechanism[J]. *NutrMetab*, 2015(12): 11.
 - [7] HE Q, ZHOU W, XIONG C, et al. Lycopene attenuates inflammation and apoptosis in post-myocardial infarction remodeling by inhibiting the nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 374-378.
 - [8] WANG X, GUO Z, DING Z, et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015(80): 101-109.
 - [9] 段明霞, 吴青青, 唐其柱. 细胞自噬在心肌重构中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(2): 65-68.
 - [10] YANG F, LI P, LI H, et al. MicroRNA-29b Mediates the antifibrotic effect of tanshinone IIA in postinfarct cardiac remodeling[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(5): 456-464.
 - [11] GAO S, LI L Y, LI L, et al. Effects of the combination of tanshinone IIA and puerarin on cardiac function and inflammatory response in myocardial ischemia mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019(137): 59-70.
 - [12] ZHANG Y, LU Y, ONGACHWA M J, et al. Resveratrol inhibits the TGF- β 1-induced proliferation of cardiac fibroblasts and collagen secretion by downregulating miR-17 in Rat[J]. *Biomed Res Int*, 2018(2018): 8730593.
 - [13] ZHANG Y, WANG J, LI H, et al. Hydrogen sulfide suppresses transforming growth factor- β 1-induced differentiation of human cardiac fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Science China(Life Sciences)*, 2015, 58(11): 1126-1134.
 - [14] PANG X F, ZHANG L H, BAI F, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9): 6043-6054.
 - [15] ZHANG L Q, WANG N, QIAN Y. Rational use and pharmaceutical care of traditional Chinese medicine in patients with COVID-19[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(6): 653-658.
 - [16] MENG S Y, YANG F, WANG Y Q, et al. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF- β 1/Smad signaling[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(1): 65-72.
 - [17] TAN C, WANG A, LIU C, et al. Puerarin improves vascular insulin resistance and cardiovascular remodeling in salt-sensitive hypertension[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(6): 1169-1184.
 - [18] 孟静, 鲁晓燕. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭的药理作用及临床应用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(8): 1506-1509.
 - [19] CHENG S, ZHANG X, FENG Q, et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2019(227): 82-93.
 - [20] NIE D, SUN H D, SHI S P, et al. The effects of compound of paeonol and PNS on expressions of collagen I and III protein and mRNA in rat model of acute myocardial infarction[J]. *Tianjin Med J(天津医药)*, 2016, 44(8): 955-958.
 - [21] RADHIGA T, SENTHIL S, SUNDARESAN A, et al. Ursolic acid modulates MMPs, collagen-I, α -SMA, and TGF- β expression in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(7): 785-793.
 - [22] WANG X T, GONG Y, ZHOU B, et al. Ursolic acid ameliorates oxidative stress, inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(97): 1461-1467.
 - [23] ZHAO W R, SHI W T, YU Q T, et al. Experimental research progress on chemical component of Tribuli Fructus and effects of its saponins on cardiovascular diseases[J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学报)*, 2018, 32(4): 105-108.
 - [24] CHEN P, WAN X, ZHAO H, et al. Study on HPLC fingerprint and simultaneous determination of three active components of dipsaci radix collected in different time[J]. *Medicinal Plant*, 2019, 10(2): 35-38.
 - [25] WANG C. Effects of asiaticoside on left ventricular function and collagen remodeling in rats after myocardial infarction[J]. *Clin J Chin Med(中医临床研究)*, 2015(4): 4-7.
 - [26] SHEN N, LI X, ZHOU T, et al. Shensongyangxin capsule prevents diabetic myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014(157): 161-170.
 - [27] BAO Z Y, LIAO J, LI X F, et al. Mechanism of triptolide inhibits renal tubular epithelial cell apoptosis in renal ischemia reperfusion rat[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(7): 1041-1045.
 - [28] ZOU J, GAO P, HAO X, et al. Recent progress in the structural modification and pharmacological activities of ligustrazine derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2018(147): 150-162.
 - [29] HU W M, GUO J L, WANG Y Q, et al. Protective effect of matrine on H9c2 cardiomyocyte injury induced by adriamycin and its relationship with mitochondrial Na⁺-K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2019, 39(9): 941-944.
 - [30] LI Q, CHANG L, SU D M, et al. Effects of tetrandrine on proliferation and activation of cardiac fibroblasts[J]. *J Peking Univ(北京大学学报)*, 2018, 50(2): 331-334.
 - [31] TENG G, SVYSTONYUK D, MEWHORT H E, et al. Tetrandrine reverses human cardiac myofibroblast activation and myocardial fibrosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(12): H1564- H1574.
 - [32] LU K, SHEN Y J, HE J F, et al. Berberine inhibits cardiac fibrosis of diabetic rats[J]. *Chin J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志)*, 2016, 32(10): 1352-1355.

- [33] CHEN P, GUO S H, SUN J. Morphological remodeling of myocardial collagen fibers of exercise induced fatigue rats and intervention effect of allicin[J]. J Shenyang Sport Univ(沈阳体育学院学报), 2017(5): 82-87.
- [34] 王惜诵, 张倩. 通心络胶囊对慢性心衰大鼠心肌纤维化及细胞凋亡影响的实验研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(S1): 269-271.
- [35] ZHAO W X, ZHANG L H, CUI J J. Research on Huatan Qushi Huoxue Recipe on inflammation and fibrosis in pathological structure of rats with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2017(9): 2229-2231.
- [36] 朱锦星, 凌望, 程大雁, 等. 中药干预心脏成纤维细胞活化防治心肌纤维化研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1971-1974.
- [37] 赵建河. 麝香保心丸联合基础对症治疗对高血压伴心肌肥厚患者心肌纤维化指标及心室功能的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(2): 108-109.
- [38] LI W L, FAN Y L, CAI M X. The intervention of Tianma Gouteng Decoction to hypertension myocardial fibrosis and its effect on S100A4[J]. J Guangzhou Med Univ(广州医科大学学报), 2015, 43(5): 45-49.
- [39] 周端, 苑素云, 顾仁樾, 等. 活血潜阳胶囊改善高血压病血管重建的临床与实验研究[J]. 中国医药学报, 2001(4): 70-72.
- [40] YANG Y, XU P, SHI Y P. Sini Decoction improves rat myocardial fibrosis by inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2017, 39(7): 1342-1347.
- [41] 宋晓龙, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 周华教授基于“治未病”理论防治心力衰竭及鹿角系列方运用经验[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 236-238.
- [42] HUANG J C. Gualou Xiebai Banxia Decoction combined with Yindan Xintai Dripping Pill in the treatment of angina pectoris of intermingled phlegm and blood stasis for 30 cases[J]. Chin Med Mod Dis Edu(中国中医药现代远程教育), 2016, 14(16): 101-102.
- [43] WEI L X, DING M P, WANG Z W, et al. Advances in research on cAMP/PKA/CREB signaling pathway regulating tissue and organ cell fibrosis and intervention effect of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(8): 1019-1024.
- [44] ZHANG H C, NIE H, BING H M, et al. Influence of Kangxian Yixin prescription on anti-cardiac fibrosis and improvement of cardiac function in diabetic cardiomyopathy rats through transforming growth factor β /Smads signal pathway[J]. J SE Univ(东南大学学报), 2018, 37(3): 415-419.
- [45] 张丽, 徐旭, 万勇, 等. 芪苈强心胶囊改善心肌纤维化及对 TGF- β 1/Smad3 信号转导通路的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6): 618-622.
- [46] 李良萍, 冯越, 杨家虎. 芪参益气滴丸对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国现代医师, 2017, 55(35): 32-34.
- [47] WU Y T, CHEN Y, LIU H T, et al. Effects of Shensong Yangxin capsule and Wenxin cranule on myocardial fibrosis in rats and its antiarrhythmic mechanism[J]. Chin J Integr Med CV Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2017, 15(8): 924-927.
- [48] LI B, LEI S S, LI H, et al. Systematic understanding the mechanisms of Ji Mai Tong tablet treatment on hypertension[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(1): 49-57.
- [49] 李峥, 李文杰. 真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心脏功能及心肌纤维化的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(8): 1747-1751.
- [50] 郎笑飞, 于万贵. 桃核承气汤加味的临床新用[J]. 中外女性健康研究, 2018(6): 30-31.
- [51] 胡瑞玲. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗冠心病室性心律失常的疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15(4): 89.
- [52] GE X, XIE M R, WANG G X. Study on the effect of herbal compound 861 on the change of myocardial fibrosis in rats with sepsis[J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2016, 15(7): 617-621.
- [53] SONG H X, LIU Y H, CHEN L, et al. Effect of Tongxinkang mixture on myocardial fibrosis in rats with experimental autoimmune myocarditis[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(6): 39-43.
- [54] 姜昌荣, 周克义. 益气活血汤治疗冠心病 80 例[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(13): 110-111.
- [55] PI W X, FENG X P, CAI B C, et al. Effect of Corni Fructus-Dioscoreae Rhizoma on the protection of the heart of diabetic mice[J]. J Chin Med Mat(中药材), 2017, (7): 1699-1703.
- [56] 董晶晶, 闫国强, 陈淑兰, 等. 淫羊藿总黄酮对 VMC 小鼠心肌细胞及血清免疫调节因子水平的影响研究[J]. 四川中医, 2017(7): 56-58.
- [57] QAN Y, MENG Q H, LIU J L. Protective effect of total coumarines from the fruits of *Cnidium monnieri* on mito-chondrial dynamics in rat myocardial infarction model[J]. NE Pharm J(西北药学杂志), 2018, 33(2): 189-192.
- [58] HUO L C, LI M L, QIAO C D. Research progress of β -blockers in the treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(7): 888-893.
- [59] 李珍一, 闫承慧, 田孝祥, 等. 黄芪水提取物对心肌纤维化的拮抗作用研究[J]. 时珍国医国药, 2016(5): 1058-1060.
- [60] 董晶晶, 葛玉梅. 丹参川芎嗪注射液联合硝酸异山梨酯对心肌缺血疾病的治疗效果分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(23): 200-201.
- [61] 薛青, 李玥, 张群英. 银杏叶提取物对急性心肌梗死大鼠心肌 I 型胶原和 III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019(11): 1058-1061.

收稿日期: 2020-03-04

(本文责编: 李艳芳)