

[综 述]

三萜类化合物防治心肌纤维化作用机制研究进展

李佳欣¹, 李傲寒¹, 李 烨², 张成浩^{3*}, 陈颖卿^{1*}

(1. 大连大学医学院, 慢性病研究中心大连市重点实验室, 辽宁 大连 116622; 2. 大连双迪科技股份有限公司, 辽宁 大连 116600; 3. 延边大学医学院口腔学教研部, 吉林 延吉 133000)

摘要: 心肌纤维化是心肌重构的关键原因之一, 主要病理表现为心肌收缩力差, 心肌僵硬, 冠脉血流储备低以及恶性心律失常甚至猝死。心肌纤维化是多种心脏疾病过程的相同病理结果, 会导致心脏功能减退, 已经成为全球健康问题之一。既往研究发现, 人参皂苷、熊果酸、川续断皂苷、黄芪甲苷、雷公藤甲素等从中药中分离得到的三萜类化合物可通过调控转化生长因子 β (TGF- β) /Smad 信号通路、核转录因子 (NF- κ B)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、细胞外信号调节激酶 (ERK) /酪氨酸激酶 (MAPK) 等信号通路, 降低 TGF- β 1、结缔组织生长因子 (CTGF)、内皮缩血管肽 1 (ET-1) 等细胞因子水平, 抑制炎症反应, 抑制活性氧生成等机制防治心肌纤维化。本文对三萜类化合物防治心肌纤维化作用机制进行综述, 以期在三萜类药物临床治疗心肌纤维化提供新的突破点。

关键词: 中药; 三萜类化合物; 心肌纤维化; 防治机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)12-4049-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.023

心肌纤维化是由各种原因引起的正常心肌组织中胶原纤维过量聚积, 胶原浓度和胶原容积分数明显增高导致的病理变化^[1]。心肌纤维化是心血管疾病的主要原因之一。世界卫生组织的数据显示, 全球每年约有 1 700 万人死于心血管疾病, 其中包括心肌纤维化所致的心脏疾病。心肌纤维化能够影响心脏正常收缩和舒张的功能, 进而引发心律失常、心力衰竭、心源性猝死等^[2]。近年来研究中医药对心肌纤维化的抑制作用的文献数量呈增加趋势, 其中研究中药复方或单味药对心肌纤维化作用的居多, 补虚药、活血化瘀药、清热药、化痰止咳药等为热点^[3]。中药成分的多样性和复杂性是中药抵抗心肌纤维化的物质基础, 但这也为单独研究其中的某种成分及作用机制增加了难度, 这也正是研究中药有效成分的文章相比于单味药和复方制剂相对较少的原因^[2]。中药有效成分中的三萜类具有抗炎、抗菌、抗病毒、降血糖、防治疾病等作用^[4]。多项研究发现, 三萜类化合物中的人参皂苷、熊果酸、川续断皂苷、黄芪甲苷、雷公藤甲素等成分都具有抗心肌纤维化的作用, 其机制可能与降低肝素结合性表皮生长因子 (heparin binding epidermal growth factor, HB-EGF) 表达, 抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路的活化, 减轻心肌细胞排列紊乱以及间

质纤维化, 抑制转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 表达, 抗氧化等有关。本文就抗心肌纤维化中药的三萜类成分及其作用机制的研究进行综述, 以期为其进一步研究提供参考。

1 概述

1.1 心肌纤维化致病机制 心肌纤维化是心脏疾病的一种类型, 是指心肌细胞外周出现大量的胶原纤维沉积, 导致心肌结构和功能的异常改变。心肌纤维化的发病机制复杂, 涉及多种不同类型的细胞和分子信号的相互作用。在心肌纤维化的发病过程中, 主要参与的细胞包括心肌细胞、成纤维细胞、免疫细胞等^[5]。其中, 成纤维细胞的活化及其向肌成纤维细胞的转化是心肌纤维化发生发展的重要因素, 肌成纤维细胞可合成和分泌大量的细胞外基质, 导致心肌细胞周围形成和异常沉积胶原纤维。此外, 炎症反应和免疫细胞的活化也会促进心肌纤维化的发生。

心肌纤维化的发生是由多种不同的信号通路和分子机制相互作用引起的, 其相关信号通路包括 TGF- β /Smad、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) /酪氨酸激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[6] 等。此外, TGF- β 1、结缔组织生长因子 (connective tissue

收稿日期: 2024-01-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82000074); 辽宁省教育厅科学研究经费项目 (jyt-dldxc202005); 大连市青年科技之星基金项目 (2020RQ080); 大连大学学科交叉项目 (DLUXK-2023-QN-002); 延边大学科技发展计划项目 (ydkj202317)

作者简介: 李佳欣 (1998—), 女, 硕士生, 从事三萜类化合物对心肌纤维化的作用及机制研究。E-mail: 972351637@qq.com

* **通信作者:** 张成浩 (1980—), 男 (朝鲜族), 博士, 讲师, 从事过敏性口腔炎症与纤维化治研究。E-mail: 53105632@qq.com

陈颖卿 (1986—), 男 (朝鲜族), 博士, 副教授, 从事纤维化疾病机制及其活性药物筛选研究。Tel: (0411) 87403861, E-mail: chenylq1211@163.com

growth factor, CTGF)、内皮素-1 (endothelin1, ET-1) 等细胞因子和免疫炎症反应、氧化应激也与心肌纤维化的发生密切相关^[7]。而这些信号通路的激活以及相关生长因子水平的升高都可促进成纤维细胞转化为活跃的肌成纤维细胞, 并且大量增殖异常分泌胶原蛋白, 纤连蛋白等细胞外基质, 导致心肌重构及纤维化的发生^[8]。

1.2 三萜的结构与分类 三萜是一种基本母核由 30 个碳原子所组成的萜类化合物, 由异戊二烯定则可知, 大多三萜类成分由 6 个异戊二烯单位缩合而成^[9]。三萜类化合物分子结构不同, 其骨架有一百多种^[10], 少数为链状、单环、双环、三环, 最常见的为四环三萜和五环三萜。根据结构特点, 四环三萜化合物主要分为达玛烷型、羊毛脂烷型、环阿屯烷型、葫芦烷型等^[11], 结构见图 1。五环三萜主要分为齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型、木栓烷型^[12], 结构见图 2。

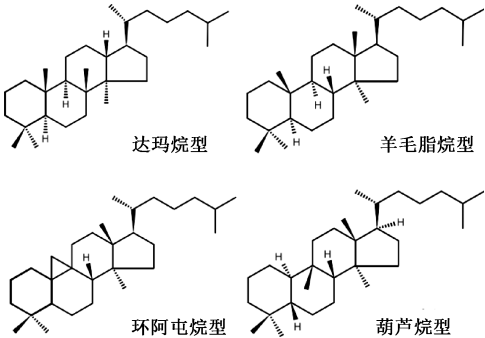


图 1 四环三萜化合物结构类型

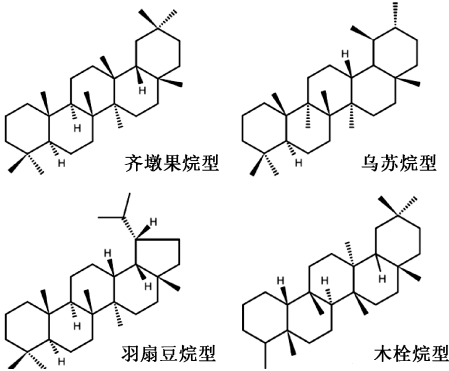


图 2 五环三萜化合物结构类型

2 三萜类成分防治心肌纤维化的作用机制

三萜类化合物具有多种生物活性, 包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等。其中三萜类化合物的抗纤维化作用与其化学结构中的苯环、羟基、羧基等功能团有关。例如, 三七总皂苷中的桂皮酸和丹皮酚酸具有明显抗纤维化作用, 这可能与它们含有的羟基、苯环等功能团有关^[13]。而丹参总黄酮中的丹酚酸 B 和丹酚酸 A 也显示出抗纤维化的效果, 这可能与它们的羟基、苯环、羧基等功能团有关^[14]。另外, 人参皂苷、熊果酸、黄芪甲苷、川续断皂苷、雷公藤甲素等三萜类成分也被证明能够在一定程度上抑制心肌纤维化和心肌重构、心肌肥大等心脏疾病, 延缓疾病的发

展^[15-19], 其作用机制主要包含以下几个方面。

2.1 干预促纤维信号通路及降低靶向蛋白表达

2.1.1 抑制 Smad2/3、Smad4 表达, 阻断 TGF-β/Smad 信号通路 TGF-β 超家族是调节细胞生长、分化以及多种生理病理过程的一种蛋白多肽生长因子^[13], 其中 TGF-β1 在该蛋白家族成员 TGF-β 中含量最丰富、活性最强、分布范围最广的二聚体之一, 同时也是和器官纤维化最密切相关的细胞因子^[20], 从上世纪 90 年代开始它的主要生物学效应才逐渐被证实, 主要包括增加胶原的合成, 调节细胞外基质的合成, 提高组织修复能力, 诱使纤维蛋白过度表达, 引起心肌细胞肥大^[21-22]。作为 TGF-β 中下游信号通路的主要效应成分, Smads 蛋白在 TGF-β 信号从细胞膜表面受体到细胞核内信号传递的过程中起着介导作用, 且在病理状态下能与核转录因子 (nuclear transcription factor-κB, NF-κB) 和 MAPK 等通路互相作用。TGF-β 可将 Smads 蛋白磷酸化, 进而促进心肌成纤维细胞的增殖和胶原合成^[17], 因此 TGF-β/Smad 信号通路与多种因素引起的心肌纤维化密切相关。

心肌纤维化是慢性病毒性心肌炎和扩张型心肌病的代表性特征^[23]。I 型和 III 型胶原蛋白是心脏中主要的纤维蛋白, TGF-β1 水平升高能促进胶原蛋白的积累, 其下游传导通过 Smad2/3 表达升高和 Smad7 表达降低来实现。当与 Smad4 配对时, Smad2/3 促进 TGF-β1 的信号转导, 但 Smad7 抑制传导。Chen 等^[24]对黄芪甲苷在扩张型心肌病中的抗纤维化作用机制进行研究, 证实扩张型心肌病小鼠在口服 15 mg/L 黄芪甲苷后心肌组织 Smad2/3、Smad4、Collagen I 表达降低, 这些分子在 TGF-β1 信号通路中也扮演着重要的角色。提示黄芪甲苷可能通过抑制 TGF-β1 信号通路以及相关分子表达来减轻心肌纤维化的程度。

2.1.2 干预 PI3K/Akt 和 ERK/MAPK 信号通路 PI3K/Akt、ERK/MAPK 信号通路参与了许多生物学过程, 包括细胞增殖、生长、分化、凋亡等^[25-26]。PI3K/Akt 信号通路主要参与细胞的生长和存活, ERK/MAPK 信号通路主要参与细胞的增殖和分化, 还可以参与细胞凋亡等过程。PI3K/Akt 信号通路和 ERK/MAPK 信号通路相互作用, 可以一定程度上影响彼此的调节作用。例如, PI3K/Akt 信号通路能够抑制 ERK/MAPK 信号通路的活化, 从而抑制细胞凋亡, 而 ERK/MAPK 信号通路也能够通过调节 PI3K/Akt 信号通路中的一些关键分子来影响细胞的增殖和生长^[27]。

人参皂苷 Rg1 在急性心肌梗死后的血管新生中发挥重要作用。它通过升高血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平来刺激心肌梗死区域的血管生成^[28-29]。此外, 它还通过减少细胞内活性氧和抑制细胞内的 Ca²⁺水平来维持细胞内钙稳态, 从而保护大鼠心肌在缺氧/复氧期间免受氧化损伤的影响^[30]。冷雪等^[31]通过大鼠急性心肌缺血模型研究人参皂苷 Rg1 对心肌纤维化的影响, 发现 10 mg/kg 人参皂苷 Rg1 可以对急性心肌缺血大鼠起到保护作用, 给予 20 mg/kg 人参皂苷 Rg1 后,

PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达升高，表明人参皂苷 Rg1 可能通过 PI3K-Akt 通路来促进内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）mRNA 表达，增加 NO 生成，达到抗心肌缺血保护心肌的作用。此外，杨杭等^[32]研究表明，静脉注射 4 mg/kg 人参皂苷 Rg1 使重症急性胰腺炎引发的 NADPH 氧化酶 2 型（NADPH oxidase type 2, NOX2）、NOX4、p-ERK1/2、p-p38、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶（p-Jun N-terminal kinase, p-JNK）蛋白表达升高的情况被逆转，表明人参皂苷 Rg1 对重症急性胰腺炎大鼠心脏的保护作用与 NOX 及其下游信号分子 MAPK 家族有关。

2.2 降低 TGF-β1、CTGF、ET1 等细胞因子水平 TGF-β1 是细胞外间质的关键调控因子，与心肌纤维化程度密切相关。其作用机制主要涉及旁分泌或自分泌方式刺激成纤维细胞的增殖；促进胶原等蛋白的合成，同时抑制金属蛋白酶的分泌并刺激蛋白酶抑制物的表达，从而减少胶原的降解；引起心肌细胞的肥大；调节下游信号蛋白，如 Smad2 表达等^[33]。CTGF 是一种细胞因子，对纤维化过程起重要作用，尤其在细胞外基质蛋白沉积中发挥作用。它不仅特异地介导 TGF-β1 的促纤维化作用，还直接刺激细胞增殖，促进心肌成纤维细胞合成和分泌细胞外基质，在心肌纤维化过程中具有重要的调节作用^[34]。ET-1 是体内一种缩血管物质，有稳定机体内环境和调节局部血流的作用，经目前研究证实，ET-1 能促进心肌纤维化、刺激心肌细胞肥大以及升高 CTGF 表达进而恶化心肌重构^[35]。

孔宏亮等^[36]研究人参皂苷 Rb1 对阿霉素引起的心力衰竭大鼠体内致使心脏纤维化因子水平的影响，发现在阿霉素致慢性心力衰竭心肌重构进程中，TGF-β1 可能起着重要作用，而人参皂苷 Rb1 可能通过抑制 TGF-β1 表达实现改善心肌重构效应。同时研究结果显示阿霉素还能促进心肌组织 CTGF、ET-1 水平升高，而口服 70 mg/kg 人参皂苷 Rb1 能通过抑制这些因子水平来延缓慢性心力衰竭心肌重构的进程。然而，人参皂苷 Rb1 如何产生这种抑制效应以及如何帮助改善心肌重构目前尚不清楚。因此，进一步的研究是必要的，以了解这种药物在慢性心力衰竭治疗中的潜在作用机制。

2.3 阻断氧化应激，抑制活性氧生成 机体在正常的生理条件下含有少量的活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS），其具有维持细胞基本功能的作用，但当氧化应激等生理条件发生改变时，体内出现大量 ROS，而 ROS 的生成增加会导致氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、细胞转化、胶原蛋白合成等一系列反应的发生，最终导致心肌纤维化^[37-38]。当机体受到氧化应激刺激时，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、过氧化氢酶（catalase, CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）等抗氧化物酶的活性可能会发生变化，保护心肌细胞免受氧化应激引起的损伤，从而减轻心肌纤维化的程度。阻止氧化应激生成 ROS 可成为延缓或抑制心肌纤维化的重要靶点^[39-40]。

Li 等^[41]研究发现，心肌梗死大鼠心肌组织中存在明显的氧化应激现象，其中 CAT、SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性降低，导致胶原纤维合成增加、炎细胞浸润、炎症因子水平升高，最终导致心肌纤维化。研究结果表明，长期口服 80、160 mg/kg 川续断皂苷 VI 能够降低心肌梗死大鼠心肌成纤维细胞调控的胶原合成，阻止和延缓心肌纤维化的发生发展。同时，该药物还可抑制心肌组织中氧化应激和炎症反应，升高心肌组织 CAT、SOD、GSH-Px 活性，降低丙二醛（malondialdehyde, MDA）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）等炎症因子水平。

熊果酸具有镇静、抗感染、抗菌、抗糖尿病、抗溃疡、降低血糖等作用。杨灼杰等^[42]在研究熊果酸对实验性糖尿病小鼠心肌纤维化作用时发现，灌胃给予 35 mg/kg 熊果酸后，小鼠心肌组织 SOD 活性升高，MDA、羟脯氨酸（hydroxyproline, HYP）水平和 TGF-β1 蛋白表达降低。这些效应是通过抑制 TGF-β1 表达和抗氧化作用实现的。此外，熊果酸还可以通过抑制 p47phox 通路发挥作用，减少心肌成纤维细胞增殖、胶原分泌和合成速率。

2.4 抑制炎症反应，调控免疫细胞因子水平 炎症反应是机体对于外来物质、细胞损伤等刺激的一种保护性反应，但过度的炎症反应会导致组织损伤和疾病的发生。免疫细胞因子是介导炎症反应的重要因素，包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子。促炎细胞因子如 TNF-α、白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）、IL-6 等，可以引起炎症反应和组织损伤。抗炎细胞因子，如 IL-10 等，则可以抑制炎症反应，保护组织不受损伤。

NF-κB 是核转录因子家族中的一种，它在细胞内起着重要的作用，参与调控细胞增殖、分化、炎症反应等多种生理和病理过程。在心肌纤维化中，炎症反应与 NF-κB 的激活密切相关。当心肌细胞受到刺激时，会引起 NF-κB 的激活，从而促进炎症反应的发生。NF-κB 被激活后能调控 IL-6、TNF-α、IL-1β 等多种炎症因子水平。因此，抑制 NF-κB 的激活可能有助于减轻炎症反应，从而减缓或抑制心肌纤维化的发生^[43]。

Zhang 等^[44]首次证明了心脏压力过重的大鼠腹腔注射 0.009 mg/kg 雷公藤甲素后有可能减轻心脏纤维化和改善心脏舒张功能。慢性压力过载不仅升高循环和心脏组织 Ang II 水平，还引起心肌 NF-κB 的激活和 IL-1β、IL-6 水平升高，表明在慢性压力过载的应激状态下引起了持续的炎症激活状态。而降低 IL-1β、IL-6 细胞因子水平，减少炎症损伤，抑制 NF-κB 活化，可能是雷公藤甲素在压力过重心脏中抗纤维化作用的关键机制。

黄芪甲苷能增强心肌收缩力，抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡，且对异丙肾上腺素引发的肥厚型心肌损伤具有保护作用^[45-49]。杨娟等^[50]在研究黄芪甲苷对异丙肾上腺素致大鼠心肌细胞肥大的影响及其机制中发现，30 μmol/L

黄芪甲苷可以有效对抗模型组大鼠心肌肥厚基因心钠肽（atrial natriuretic peptide, ANP）表达升高和心肌细胞体积总蛋白的积累，同时具有保护心肌肥厚的作用。研究还发现，黄芪甲苷可以抑制异丙肾上腺素引起的 NF- κ B 抑制蛋

白（inhibitor of NF- κ B, I κ B α ）降解，从而阻止 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）/NF- κ B 信号通路的激活，进而抑制心肌肥厚的发生^[51]。

三萜类药物抑制心肌纤维化的相关研究见表 1。

表 1 三萜类药物抑制心肌纤维化的相关研究

三萜类药物	疾病模型	用药剂量/方式	作用机制	文献
黄芪甲苷Ⅳ	BALB/C 小鼠 扩张型心肌病	15 mg/L,口服	与 TGF- β 1/Smad 信号通路中的重要蛋白相互作用,从而抑制 Smad2/3/4 表达,并降低 Collagen I 表达,从而减轻心肌纤维化的程度	[24]
人参皂苷 Rg1	SD 大鼠急性心 肌缺血	10、20 mg/kg, 腹腔注射	升高 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达,通过 PI3K-Akt 通路促进 eNOS mRNA 表达,增加 NO 生成,达到抗心肌缺血保护心肌的作用	[31]
	重症急性胰腺 炎 SD 大鼠心脏 损伤	4 mg/kg,静脉 注射	降低 NOX2、NOX4、p-ERK1/2、p-p38、p-JNK 表达,通过 MAPK 信号通路保护重症急性胰腺炎大鼠的心脏	[32]
人参皂苷 Rb1	Wistar 大鼠慢 性心力衰竭	70 mg/kg,口服	降低 TGF- β 1、CTGF、ET1 表达,从而延缓慢性心力衰竭心肌重构的进程	[35]
川续断皂苷Ⅵ	SD 大鼠慢性心 肌梗死	80、160 mg/kg, 口服	升高心肌组织 CAT、SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性,降低 MDA、TNF- α 、IL-6、IL-10 等炎症因子水平;降低心肌梗死大鼠心肌成纤维细胞调控的胶原合成,阻止和延缓心肌纤维化的发生和发展	[40]
熊果酸	昆明鼠糖尿病 心肌病	35 mg/kg,灌胃	升高 SOD 活性,降低 MDA、HYP 水平,通过抑制 TGF- β 1 表达和抗氧化作用减缓心肌纤维化;通过抑制 p47phox 通路从而降低心肌成纤维细胞增殖、胶原分泌和合成速率	[41]
雷公藤甲素	SD 大鼠心脏压 力超负荷	0.009 mg/kg, 腹腔注射	降低 IL-1 β 、IL-6 水平,减少炎症损伤,抑制 NF- κ B 活化,从而减缓压力超负荷心脏的纤维化	[43]
黄芪甲苷	乳鼠心肌细胞 肥大	30 μ mol/L	抑制 I κ B α 的降解,从而阻止 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,进而抑制心肌肥厚的发生	[49]

3 小结与展望

心肌纤维化以心脏中非收缩性细胞外基质异常沉积在心肌中为主要特征，在各种病理生理条件下可造成心脏收缩和舒张功能障碍，是多种心血管疾病发生发展到某一阶段的主要病理表现。虽然许多治疗心肌纤维化的纤维化疗法在临床前模型中前景很好，但临床应用有限。目前仍缺乏有效的治疗方法来逆转各种心血管疾病患者的心脏纤维化，近年来研究发现中药中的三萜类成分对治疗纤维化有显著成效。

多种三萜类成可分别通过干预信号通路、细胞因子水平、炎症反应、氧化应激等机制治疗心肌纤维化（图 3），本文对这些机制进行了深入的研究和探讨，发现已证明具有抗心肌纤维化作用的三萜类成分主要有黄芪甲苷Ⅳ、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1、川续断皂苷Ⅵ、熊果酸、雷公藤甲素、黄芪甲苷。目前研究最多的是人参皂苷，包括人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1，其主要机制是干预 PI3K/Akt、ERK/MAPK 信号通路以及降低 TGF- β 1、CTGF、ET1 等细胞因子水平。从分子机制来看，通过干预信号通路抑制心肌纤维化的三萜类成分最多，主要有人参皂苷 Rg1、黄芪甲苷Ⅳ、雷公藤甲素，干预了 PI3K/Akt、ERK/MAPK、TGF- β 1/Smads、TLR4/NF- κ B 信号通路，表明这些信号通路及其相关作用蛋白可作为探究其他中药单体成分防治心肌纤维化的重要靶点。近年来关于三萜类化合物针对心肌纤维化的治疗主要集中在对其防治机制的研究，虽然已经

有了较多显著成果和进展，但实验大多拘泥于动物实验或基础阶段，对临床上的实际应用鲜有发现。

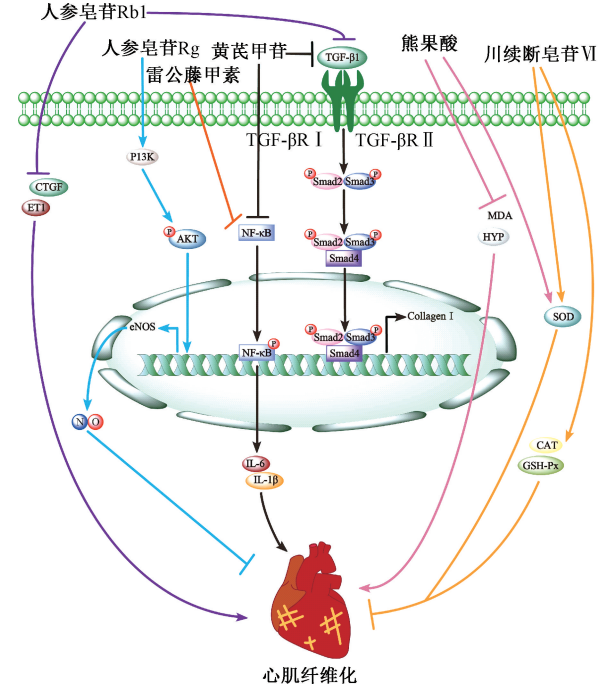


图 3 三萜类化合物防治心肌纤维化的分子机制

当前三萜类成分防治心肌纤维化的机制大体来源于研

究学者的个人研究经验，而缺乏对这些机制相互关联的系统的探索，这可能是三萜类药物难以应用到临床阶段的主要原因。因此，随着对三萜类化合物防治心肌纤维化的系统机制的不断深入研究，其临床应用也会更加广泛。此外，作用于 RNA 代谢、细胞器应激以及细胞凋亡以抑制心肌纤维化的三萜类药物尚未被发现，这也可作为继续关注的重点进而为三萜类治疗心肌纤维化提供新的有效靶点。

参考文献：

[1] 高 磊. 基于 RIP1/RIP3/MLKL 通路调控心肌成纤维细胞程序性坏死在房颤心肌纤维化中的机制及人参皂苷 Rg1 干预研究[D]. 南京：南京中医药大学，2022.

[2] 孙佳欢，于 琨，刘 玉，等. 中药单体成分抗心肌纤维化的药效物质基础[J]. 中国老年学杂志，2017，37(21)：5459-5462.

[3] 龙凤来，赵珍东，朱 艳，等. 实用中药学[M]. 重庆：重庆大学出版社，2016：327.

[4] 贺一凡，周子烨，崖壮举，等. 中药单体成分防治糖尿病心血管并发症研究进展[J]. 中草药，2022，53(19)：6213-6226.

[5] Ma Y G, de Castro Brás L E, Toba H, *et al.* Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466 (6) : 1113-1127.

[6] 白 羽，李傲寒，刘丽萍，等. 人参皂苷治疗纤维化疾病的分子作用机制研究进展[J]. 中草药，2022，53(9)：2902-2911.

[7] 杨晓利，瞿惠燕，戎靖枫，等. 心肌纤维化发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(14)：2255-2258.

[8] 常 娟. 当归红芪提取物对 X 线诱导乳鼠心肌成纤维细胞纤维化的相关机制及干预作用研究[D]. 兰州：甘肃中医药大学，2022.

[9] 张光杰，杜 磊，袁 超，等. 三萜类化合物生物活性及应用研究进展[J]. 粮食与油脂，2017，30(10)：1-5.

[10] 范炳芝，王一鑫，廉霄甜，等. 三萜类化合物抗病毒的构效关系及其作用机制研究进展[J]. 化工学报，2020，71(9)：4071-4101.

[11] 杨素梅，梅佳辉，姜 睿，等. 四环三萜化合物在神经系统疾病中的研究进展[J]. 天然产物研究与开发，2021，33(12)：2157-2167.

[12] 刘 蒲，王国权. 五环三萜类化合物的药理作用研究进展[J]. 海峡药学，2018，30(10)：1-6.

[13] 吕艳杭. 基于 PKCα/Nrf2/ROS 通路探讨柔肝化纤颗粒抗肝纤维化大鼠的作用[D]. 南宁：广西中医药大学，2021.

[14] 罗 丹，赵艳霞，张彦惠，等. 丹酚酸 B 对鼻息肉成纤维细胞的增殖抑制及诱导凋亡的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2018，32(3)：179-184.

[15] 郭丹丹，于思明，李佳卓，等. 燧心胶囊对心力衰竭大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 世界中医药，2022，17(12)：

1703-1707.

[16] Sen A. Prophylactic and therapeutic roles of oleanolic acid and its derivatives in several diseases[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(10)：1767-1792.

[17] Yang Y, Hong M, Lian W W, *et al.* Review of the pharmacological effects of astragaloside IV and its autophagic mechanism in association with inflammation[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(28)：10004-10016.

[18] 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.

[19] 熊纭辉，邓海华，王 娟. 雷公藤内酯醇调控 Nrf2/ARE 通路对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. 新疆医科大学学报，2022，45(11)：1274-1282.

[20] Kyritsi K, Kennedy L, Meadows V *et al.* Mast cells induce ductular reaction mimicking liver injury in mice through mast cell-derived transforming growth factor beta 1 signaling [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6)：2397-2410.

[21] Liu T T, Xu P L, Ke S R *et al.* Histone methyltransferase SETDB1 inhibits TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis by regulating SNAI1 expression and the ferroptosis signaling pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 715：109087.

[22] 张秀娟，李菊红，李 亮，等. TGF-β/Smads 信号通路对心肌纤维化进展的临床意义[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2018，6(6)：36-38.

[23] 于 瑞，王幼平，崔 琳，等. 心肌纤维化的发病机制及其研究进展[J]. 中国现代医生，2015，53(13)：157-160.

[24] Chen P, Xie Y Q, Shen E *et al.* Astragaloside IV attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658：168-174.

[25] 王梦华，卢均坤. PI3K/Akt 信号通路及其抑制剂的研究进展[J]. 医学信息，2018，31(10)：34-36.

[26] 祝盼盼，商亚珍. MAPK 信号通路介导细胞凋亡的研究进展[J]. 承德医学院学报，2021，38(3)：243-246.

[27] 余小华. 心肌营养素 1 促进人脐血间充质干细胞神经分化及 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的交互作用[D]. 遵义：遵义医学院，2016.

[28] 金 岩，刘闰男. 人参皂苷 Rg1 对急性心肌梗死大鼠血管新生的作用[J]. 中国医科大学学报，2007，36(5)：517-519.

[29] 金 岩，刘闰男，朱鲜阳. 人参皂苷 Rg1 对急性心肌梗死后 VEGF 和 HIF-1α 的作用[J]. 解放军医学杂志，2006，31(11)：1079-1081.

[30] Zhu D, Wu L, Li C R, *et al.* Ginsenoside Rg1 protects rat cardiomyocyte from hypoxia/reoxygenation oxidative injury via antioxidant and in-tracellular calcium homeostasis [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(1)：117-124.

[31] 冷 雪，臧安缘，李其芳. 人参皂苷 Rg1 通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路调控丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠心肌的抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(11)：145-150.

[32] 杨 杭，陈佳祺，王首寒，等. 人参皂苷 Rg1 对重症急性

胰腺炎大鼠心脏损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报 (医学版), 2022, 48(5): 1175-1181.

[33] 汪 沙, 段 华, 黄俊花, 等. 结缔组织生长因子与器官纤维化的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(12): 2289-2294.

[34] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4430.

[35] 王 欣, 任卫东. 与心肌纤维化相关的细胞因子和生长因子[J]. 医学综述, 2019, 25(9): 1694-1698; 1704.

[36] 孔宏亮, 宋丽杰, 李占全, 等. 人参皂甙 Rb1 对阿霉素心力衰竭大鼠致心脏纤维化因子表达的影响[J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2012, 32(1): 26-29.

[37] Zhang Y, Li T, Pan M X, *et al.* SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism[J]. *J Transl Med*, 2022, 20: 222.

[38] 谢静文, 苏天德, 魏雨亭, 等. 抗氧化药物在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 药科学报, 2021, 56(7): 1845-1855.

[39] Ayoub K F, Pothineni N V K, Rutland J, *et al.* Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(5-6): 593-608.

[40] Zhao Y Y, Li S H, Quan E X, *et al.* Trimetazidine inhibits cardiac fibrosis by reducing reactive oxygen species and downregulating connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(2): 1477-1485.

[41] Li C M, Gao Y L, Tian J W, *et al.* Longterm oral asperosaponin IV attenuates cardiac dysfunction, myocardial fibrosis in a rat model of chronic myocardial infarction[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(5): 1432-1438.

[42] 杨钧杰, 宫 燕, 史 杰, 等. 熊果酸对实验性糖尿病小鼠心肌纤维化作用的研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(4): 353-356.

[43] 黄牧华, 周 华. 中医药干预心肌纤维化机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1): 81-86.

[44] Zhang Z G, Qu X K, Ni Y, *et al.* Triptolide protects rat heart against pressure overloadinduced cardiac fibrosis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2498-505.

[45] Xu X L, Ji H, Gu S Y, *et al.* Modification of alterations in cardiac function and sarcoplasmic reticulum by astragaloside IV in myocardial injury *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1-3): 203-212.

[46] 贾伟伟, 赵 宇, 李清禹, 等. 黄芪甲苷对缺血性心脏病保护作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6168-6171.

[47] Zhang Z C, Li S J, Yang Y Z, *et al.* Effect of astragaloside on cardiomyocyte apoptosis in murine coxsackievirus B3 myocarditis [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(2): 145-151.

[48] 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.

[49] 王焕珍, 柴艺汇, 高 洁, 等. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素诱导的 H9C2 心肌细胞维生素 D 受体 mRNA 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1454-1456.

[50] 杨 娟, 王洪新, 张英杰, 等. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素致乳鼠心肌细胞肥大的影响及其机制[J]. 中草药, 2013, 44(21): 3018-2023.

[51] 张尚祖, 刘永琦, 李洋洋, 等. 黄芪防治心血管疾病的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(10): 115-124.