

· 中医药治疗心血管疾病的临床与基础研究专题 ·

[编者按] 心血管系统疾病对患者的健康和生活质量造成了严重影响,流行病学数据显示,近年来心血管疾病的患病率呈不断上升的趋势,这与世界人口老龄化和慢性病的高发率密切相关。辽宁中医药大学第一附属医院张艳团队长期致力于探究中医药在心血管系统疾病治疗中的作用与机制,张艳教授提出“心肾相关”“心脑同治”等理念,其相关经验方长期应用于临床,并验证于实验。该团队进行中医药治疗心血管系统疾病的相关专题研究,从以下方面进行探讨:①从相关信号通路介导自噬的作用机制出发,阐释该机制在治疗心力衰竭过程中的关键作用,同时对中医药通过相关信号通路调控自噬治疗心力衰竭进行了综述。②基于“心肾相关”理论探讨了温阳活血利水之法在慢性心力衰竭利尿剂抵抗临床治疗中的优势所在,同时通过临床试验证明了张艳教授自拟补肾活血复方可以有效缓解慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者的临床症状,改善炎症反应,延缓心室重构,提高患者的生活质量。③观察补肾活血复方对慢性心力衰竭大鼠心肌及脑组织相关因子的调控作用,发现其能够改善对应靶器官的水液转运及能量变化,并证明了“心脑同治”的重要性。④观察黄金双参加味颗粒干预冠心病术后焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对炎症因子的影响,为中医药干预冠心病术后焦虑抑郁障碍提供新思路。

基于 AMPK/mTOR 信号通路介导自噬探讨中医药治疗心力衰竭的机制研究进展

毛文君¹, 张艳^{2*}, 张伟³, 王雅琴¹, 袁子阳¹

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032;
3. 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

[摘要] 心力衰竭(HF)是一种由心脏功能障碍引起心室泵血功能受损的一组综合征,严重影响患者的健康和生活质量。HF的发病机制复杂,包括心肌收缩力减退、心肌细胞纤维化和心室重构等多个方面,并与神经内分泌调节、炎症反应及心肌细胞自噬等多种因素有关。自噬是一种细胞通过自我降解的方式,以维持机体稳态的重要调节机制。在HF的进程中,适度的自噬能够清除老化和受损的心肌细胞、维持心肌能量代谢平衡,而异常的自噬则可能会导致心肌细胞的功能减退和病理性改变。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素哺乳靶蛋白(mTOR)则是调控自噬的经典通路之一,可以通过调控 AMPK/mTOR 信号通路介导心肌细胞自噬过程,起到保护心脏功能,延缓 HF 进程的作用。中医药在历史长河中不断发展和创新,有着独特的理论体系,并在与现代医学的交汇下表现出卓越的疗效与广泛的应用前景。临床实践中,中医药在治疗心血管疾病方面有着丰富经验,大量国内外研究表明,许多中药有效成分、中药复方及中成药可以通过调节 AMPK/mTOR 信号通路介导自噬以达到治疗 HF 的目的。笔者从 AMPK/mTOR 信号通路介导自噬的作用机制出发,阐释该机制在治疗 HF 过程中的关键作用,并基于中医相关理论探讨对自噬、AMPK/mTOR 信号通路和 HF 的理解,同时对中医药通过 AMPK/mTOR 通路调控自噬治疗 HF 进行了综述,以期深入挖掘中医药在心血管疾病治疗中的潜力,为后续实验研究提供理论支持,并在临床上展现中医优势,实现更加精准化的治疗。

[关键词] 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素哺乳靶蛋白(mTOR)信号通路; 自噬; 中医药; 心力衰竭; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R541 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2024)21-0112-11
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240924 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>
[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240311.1548.006>
[网络出版日期] 2024-03-12 09:55:47

Traditional Chinese Medicine Treats Heart Failure by Regulating Autophagy via AMPK/mTOR Signaling Pathway: A Review

MAO Wenjun¹, ZHANG Yan^{2*}, ZHANG Wei³, WANG Yaqin¹, YUAN Ziyang¹

[收稿日期] 2023-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774157,82174241);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2022-304)

[第一作者] 毛文君,在读硕士,从事中西医结合心血管疾病研究,E-mail:2062375692@qq.com

[通信作者] *张艳,博士,博士生导师,从事中西医结合心血管研究,E-mail:yanzhang1016@126.com

- (1. *Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;*
2. *The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China;*
3. *Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)*

[Abstract] Heart failure (HF) is a group of syndromes caused by cardiac dysfunction with impaired ventricular pumping, seriously affecting patients' health and quality of life. The pathogenesis of HF is complex, including myocardial contractility decline, myocardial fibrosis, and ventricular remodeling, and it is related to neuroendocrine regulation, inflammation, and cardiomyocyte autophagy. Autophagy is a key regulatory mechanism by which cells degrade themselves to maintain body homeostasis. In the process of HF, moderate autophagy can remove aging and damaged cardiomyocytes and maintain the balance of myocardial energy metabolism, while abnormal autophagy may lead to functional decline and pathological changes of cardiomyocytes. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is one of the classical pathways regulating autophagy. This pathway can mediate the autophagy of cardiomyocytes and play a role in protecting the cardiac function and delaying HF progression. Traditional Chinese medicine (TCM) with a long history has a unique theoretical system and shows satisfactory therapeutic effects and wide application prospects amid the integration with modern medicine. The clinical practice of TCM has accumulated rich experience in the treatment of cardiovascular diseases. A large number of studies have shown that the active components and compound prescriptions of TCM and Chinese patent medicines can mediate autophagy by regulating the AMPK/mTOR signaling pathway to treat HF. This article explains the role of AMPK/mTOR signaling pathway-mediated autophagy in the treatment of HF, introduces the understanding of autophagy, AMPK/mTOR signaling pathway, and HF based on TCM theories, and reviews the research progress in the regulation of autophagy by TCM in the treatment of HF via the AMPK/mTOR pathway. This review is expected to tap the potential of TCM in the treatment of cardiovascular diseases, provide theoretical support for subsequent experimental studies, and demonstrate the advantages of TCM in clinical practice to achieve more accurate treatment.

[Keywords] adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway; autophagy; traditional Chinese medicine; heart failure; research progress

心力衰竭(HF)是一种由于心脏功能障碍引起心室泵血功能受损的一组综合征,是各种心脏疾病的终末阶段^[1]。HF对患者的健康和生活质量造成了严重影响,亟待在临床上采取有效措施以改善这种状况。流行病学数据显示,心血管疾病的患病率呈不断上升的趋势^[2],至2030年将达到2 330万人,这与世界人口老龄化和慢性病的高发率密切相关^[3]。HF的发病机制复杂,包括心肌收缩力减退、心肌细胞纤维化和心室重构等多个方面,并与神经内分泌调节、炎症反应及心肌细胞自噬等多种因素有关^[4]。在HF的相关研究中,自噬作为一种细胞自我降解以维持稳态重要的调节机制而备受关注,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素哺乳靶蛋白(mTOR)则是调控自噬的经典通路^[5]。因此,可以通过调控AMPK/mTOR信号通路介导心肌

细胞自噬,进而起到保护心脏功能,延缓HF进程的作用。尽管目前已有多种治疗手段可供选择,但HF的治疗仍然是具有挑战性的,近年来中医药治疗HF的方法在临床上取得明显疗效,得到国内外的广泛关注。较多研究表明,中医药可通过AMPK/mTOR信号通路介导自噬减缓HF的进展。鉴于此笔者通过对国内外相关文献的系统查阅和整理,就自噬、AMPK/mTOR信号通路及HF之间的相互关系进行了总结并探讨中医相关理论对该机制的认识,同时对中医药通过AMPK/mTOR通路调控自噬治疗HF进行了综述,以期后续研究提供理论支持,丰富对于HF的临床诊疗思路。

1 自噬

“自噬”是指在相关基因的调控下,将某些细胞内可溶性大分子、细胞器和侵入机体内的病原体等

物质运送至溶酶体进行降解,以维持细胞稳态的生命过程^[6],该过程参与着细胞的生长、发育、存活和代谢等重要活动。根据自噬的属性,可以将其分为2种类型:选择性自噬和非选择性自噬。选择性自噬包括线粒体自噬和内质网自噬等,而非选择性自噬则包括了巨自噬和微自噬等^[7]。选择性自噬是一种维持细胞内稳态的重要机制,通过针对受损或多余的细胞内物质进行有选择性地降解,从而维持细胞内环境的平衡^[8]。自噬受体在该过程中扮演着关键角色,能够正确地识别并隔离待分解物质,是维持选择性自噬功能的重要条件。非选择性自噬是一种细胞在感受外界刺激后,随机地包裹部分细胞质,并形成自噬体的过程。该过程并非有意识地选择某些特定的细胞成分,而是一种较为原始的自我清理方式,对细胞的生存和适应能力具有重要意义^[9]。当细胞处于饥饿状态时,能够将其内部的有机物质降解为氨基酸等小分子的营养物质为细胞提供营养物质,以供细胞利用^[10-11]。

自噬如同一把“双刃剑”,生理状态下的细胞自噬是一种细胞内的平衡机制,有助于维持细胞健康和适应不同的生理环境。自噬通过清除垃圾物质、提供能量和营养、调节免疫应答及参与发育和分化等方式,确保细胞能够正常运作并适应外界的变化;当细胞自噬的调控水平失衡时,会导致细胞死亡的抑制或增加、炎症反应的增加,及蛋白质的聚集和异常物质的积累。因此,深入研究细胞自噬调控机制,有助于揭示相关疾病发生和进展的机制,以维护细胞的稳态和整个机体的健康。许多神经退行性疾病、免疫系统疾病和心血管系统疾病都与细胞自噬功能的异常有关。研究表明,自噬高度地参与调节心血管系统的功能^[12],在HF中,适度的自噬参与心脏适应性反应,有助于清除结构异常的蛋白质和受损变异的细胞器,有效地促进心肌细胞的修复和再生,并调节能量代谢和炎症反应,维持细胞内稳态。当自噬失衡时,过度的自噬可能会导致心肌纤维化,并影响心肌能量代谢^[13],研究发现,在心肌缺血再灌注损伤模型中,自噬通路的过度激活会加速心肌细胞的凋亡,破坏心肌组织的结构和功能,从而进一步加重HF的严重程度^[14]。而自噬不足时,则会导致心肌细胞内氧化应激的增加,异常蛋白质在心肌细胞内聚集,影响心肌细胞的正常功能。

2 AMPK/mTOR信号通路介导自噬

自噬是一个受到多种途径的调控的机制,PINK1/Parkin、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B

(PI3K/Akt)、AMPK/mTOR等信号通路均具有调节自噬水平的作用^[15]。而AMPK、mTOR作为自噬启动的关键分子靶点^[16],在心血管系统的调节中发挥着重要作用。AMPK可以通过抑制炎症反应、减少氧化应激和抑制血小板聚集等机制来保护心血管系统的功能^[17-18]。mTOR有助于维持心脏的稳态,并能对心脏的生理和病理过程进行调节,对心肌重塑进行抑制,减少HF的形成并延缓其进展^[19],同时其构成的AMPK/mTOR信号通路对细胞的自噬与凋亡具有双向调节作用,因此对AMPK/mTOR信号通路调控心肌细胞自噬可能成为保护心脏的有效手段之一^[20]。

AMPK作为一种广泛存在于多种组织和细胞中的能量代谢调节酶,细胞内AMP/ATP比例的调控直接影响到AMPK的激活程度。mTOR是一种重要的细胞信号调节蛋白,在细胞的生长、代谢和增殖等方面发挥重要作用,其主要包括两种蛋白质复合物,分别是mTOR复合物1(mTORC1)和mTOR复合物2(mTORC2)。mTORC1主要负责参与调控蛋白质合成,并受多种信号通路的调控,如AMPK、PI3K/Akt、MAPK等。mTORC2主要参与细胞的生存、运动和代谢调节,并被Akt、sgk1、PKC等信号通路调控^[21-22]。AMPK是mTOR的上游分子,在细胞处于应激状态时,细胞内ATP水平的下降会激活AMPK。AMPK则可以抑制mTORC1的活性,从而抑制蛋白质合成和生长,上调自噬^[23-24]。

AMPK/mTOR作为自噬启动过程中的关键通路,在细胞内环境稳态的维持中扮演着重要角色,同时还与多种疾病的发生和发展密切相关,因此通过调控AMPK/mTOR信号通路介导自噬,有望为疾病的预防和治疗提供新的途径。AMPK在细胞能量耗竭或低营养状态下被激活,通过直接磷酸化形成p-AMPK,p-AMPK能够调控多个自噬相关蛋白,如自噬相关蛋白UNC-51样激酶1(ULK1)的激活,从而促进相关分子如微管相关蛋白轻链3(LC3)、p62、Beclin1的表达,增强自噬的形成^[25]。mTOR作为下游信号调控因子,与AMPK作用相反,mTOR在高能状态下被激活,形成p-mTOR,p-mTOR能够抑制ULK1的活性,阻碍自噬囊泡的形成,从而抑制细胞的自噬过程^[26-27]。

AMPK/mTOR通路在HF的发生和发展中扮演着重要的角色,被认为是治疗HF的关键靶点之一。HF患者的心肌细胞中多出现AMPK的活性降低,而mTOR的活性升高的表现。此时,AMPK低活性

会导致自噬的降低,使心肌细胞无法充分清除损伤的细胞器和蛋白质聚集物,加剧心肌细胞的死亡和心肌组织的炎症反应;mTOR的高活性则可能会促进心肌细胞的代谢紊乱和炎症反应。研究表明,通过激活 AMPK 或抑制 mTOR,可以减轻心肌细胞中异位蛋白质的聚集和氧化应激,改善 HF 患者的心肌功能^[28]。AMPK/mTOR 通路的活化状态直接影响着细胞自噬的进行,有助于对抗各种生理和病理刺激,清除细胞内的“垃圾”,维持内环境稳态。因此,对 AMPK/mTOR 通路的干预不仅可以调节心肌细胞的自噬水平,还可能影响 HF 的发生和发展过程。

3 中医对 AMPK/mTOR 通路介导自噬治疗 HF 的认识

中医认为人体是一个有机整体,强调阴阳平衡、气血流通、脏腑协调。在中医传统理论中,自噬的概念并不直接存在,但中医强调通过调整阴阳、气血、正邪等多方面因素来维护机体内的稳定状态,这与 AMPK/mTOR 通路介导的自噬以维持细胞内环境稳态的过程是一致的,即通过调节这一通路可以达到促进机体的自我修复和平衡状态的目的。

3.1 阴阳学说与自噬 阴阳学说是中医理论体系中的重要哲学基础之一,不仅是对自然界万物相互关系的描述,更蕴含着古代医学家对人体健康与疾病的深刻洞察^[29]。《黄帝内经·素问·宝命全形论》指出:“人生有形,不离阴阳”,“阴阳”代表着事物间相互联系又相互对立的两面,而人体生命活动正是在这种阴阳消长平衡的基础上进行的^[30]。细胞内的阴阳平衡则可以通过细胞对其内部精微物质的自噬体现。阴是相对静止内敛的,构成机体形态,故细胞内的线粒体、内质网、氨基酸等细胞器及精微物质属阴。阳是相对活跃外露的,赋予功能活动,当机体环境变化时,细胞通过降解细胞内物质的自噬过程以补充能量,生成 ATP 以适应环境,故能量属阳。

阴阳之间是相互依存、相互转化又相互制约的。精微物质的消耗过程与能量的产生密切相关,而能量的产生过程伴随着精微物质的消耗,这一细胞自噬的过程体现着阴阳之间相互转化、动态平衡。该过程的过度或者不足都会导致细胞内的这种稳态被打破,即“太过”与“不及”,该理论在治疗 HF 中则体现为细胞层面的阴阳失衡。

中医认为 HF 的基本病机为“阳微阴弦”,即阳化气不足、阴成形太过^[31]。“阳微”即为心阳不足,推动乏源,血脉不畅,临床表现为心悸、乏力、气喘等症状^[32];微观层面则是 ATP 生成不足,导致自噬机

制紊乱,心肌能量代谢异常^[33]。“阴弦”则是形成痰浊、瘀血、水湿等在 HF 进程中的致病因子,导致 HF 的发生发展^[31];在微观层面即为自噬不足,导致有害物质和病理产物的逐渐堆积,致使心肌功能障碍。《黄帝内经·素问·至真要大论篇》曰:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,强调了阴阳平衡在中医治疗疾病中的重要地位,同时也表明了细胞自噬在细胞的稳态和微观层面的代谢调节等方面有着十分重要的作用^[34]。

3.2 气血理论与 AMPK/mTOR 通路 中医学认为气血是天地万物相互交汇的重要途径,也是维持人体正常生命活动的物质基础。《景岳全书·血证》有言:“人有阴阳,即为血气。阳主气,故气全则神旺;阴主血,故血盛则形强。”气属阳,主煦之,是动力来源^[35],发挥着推动、调控等作用。AMPK/mTOR 通路介导自噬则参与人体的新陈代谢、防御性清除和信息传递等生命活动^[36]。AMPK 作为细胞能量感应器,在机体内环境变化时被激活,将信号通过级联反应传递,最终启动自噬,这一过程与“气”作为中介物质在人体中传递信息的功能同符合契^[37]。血属阴,主濡之,是物质基础^[35],发挥着滋润、濡养等作用,为机体的生长发育及正常运作提供不可或缺的营养物质,这与自噬受缺血缺氧等营养因素影响的特点密切相连^[38-39]。AMPK/mTOR 信号通路影响的下游调节因子如 Beclin1、LC3、p62 等则具有调节自噬活性、参与自噬体膜形成^[38]及为自噬提供导向等作用^[40],为机体自噬的正常运行和效应产生发挥重要作用。该过程与“血”受到气的推动以运行,并为机体产生能量提供物质基础的过程相吻合。因此,气血作为精微物质调节机体阴阳平衡在现代医学分子机制上,则表现为 AMPK/mTOR 通路调控自噬的相关机制。

中医对 HF 从气血理论角度的病机认识为心体受损,心气衰耗,血脉失养,血行瘀滞,进而生成痰浊瘀血等病理产物^[41]。在此过程中,心气的损伤在微观层面表现为 AMPK 的激活减弱,导致机体能量的缺乏;而心血的失养则为 AMPK/mTOR 通路下游调节因子的减少,导致相关自噬小体、溶酶体、结构蛋白无法正常地生成及发挥作用的过程,最终影响自噬的正常调节,不能及时回收有害物质,损伤心肌细胞^[37]。

3.3 正邪理论与 HF 正邪理论是中医学的核心理论之一,《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”。“正气”具有维持机体正常生命活

动及自我调节的作用;“邪气”则与“正气”相对,是引起机体发病的外在或内在因素,如外感六淫邪气或痰、饮、瘀、毒等可由内而生的致病因素^[42]。正气不足是疾病发生的基础,而HF病机多为正虚邪盛,本虚标实,其病起初期主要为正气不足,心阳不振;随着病情发展,正气愈虚,邪气愈实,阴阳失衡,中期出现心阳亏虚导致机体无力运行血液,产生瘀血;后期脾阳受损,水湿停聚;肾阳虚衰,水饮泛滥^[43];导致瘀血、水湿、痰饮等病理伴随HF的发展逐渐产生。细胞自噬作为一种代谢过程,能够及时清除细胞内的“垃圾”,并将其分解成为可供机体使用的新能量产物^[44]。

在机体心阳不足的病理状态下,正气作用减弱,无法抵御炎症因子等邪气侵袭心脏。此时自噬则会被高度激活,积极清除机体在发病过程中产生的坏死物质,这一过程类似于邪气初袭人体,正气得到指令,奋起抗邪,以维护机体稳定;随着HF病程的发展,自噬长期被过度激活,使细胞内正常的蛋白质和细胞器等被错误降解,引起线粒体受损,最终导致细胞损伤,病理产物堆积,此过程则属于正气耗伤日久,机体失去自我调节的能力,致使邪毒堆积,生成瘀血、水湿、痰饮,进一步加重心衰程度^[45]。因此HF是一个在阴阳、脏腑、气血等多个层次发生变化的复杂疾病,通过AMPK/mTOR通路介导自噬治疗HF的过程,则类似于在中医正邪理论指导下,通过调节气血等精微物质来平衡阴阳,进而达到治疗疾病的目的。

4 中药基于AMPK/mTOR信号治疗HF

中医药在源远流长的历史中不断发展和创新,有着独特的理论体系,并在与现代医学的交汇下表现出卓越的疗效与广泛的应用前景。临床实践中,中医药在治疗心血管疾病方面有着丰富经验,大量国内外研究表明,许多中药有效成分、中药复方及中成药可以通过调节AMPK/mTOR信号通路介导自噬以达到治疗HF的目的。因此,笔者在中国知网(CNKI)数据库、中国生物医学文献(CBM)数据库、PubMed等数据库中,以“心力衰竭、Heart failure、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、冠心病心力衰竭、心肌病心力衰竭”和“自噬、AMPK/mTOR、信号通路、AMPK、mTOR”等为关键词,检索2013年11月至2023年11月的相关研究,以期对中药基于AMPK/mTOR信号治疗HF进行综述。

中医在HF的治疗方面,可针对病理产物通过活血化瘀、通脉、解毒等方式进行治疗;而在病机方

面,则集中于扶正补虚以强心,达到对HF治疗作用。故将通过AMPK/mTOR信号治疗HF的中药有效成分和中药复方总结归纳为活血通经、补益虚损及解毒强心三类。活血通经类主要具有抗血小板聚集和扩张血管等功效;补益虚损类则主要通过调补阴阳气血以改善心功能;解毒强心类则多具有抗炎,减少心肌炎症标志物的作用。

4.1 中药有效成分及复方

4.1.1 活血通经 丹参归心、肝经,能够活血祛瘀、通经止痛。丹参酮Ⅱ_A是丹参中的一种脂溶性成分^[46]。现代药理学研究证实,丹参酮Ⅱ_A有着保护心脏功能和抗血小板聚集的作用^[47],能够减少心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化、改善心肌重构,故在治疗HF中发挥重要作用^[48]。ZHANG等^[49]研究发现,丹参酮Ⅱ_A能够增强细胞自噬,并调节了自噬相关分子LC3、p62和Beclin-1等的表达。表明丹参酮Ⅱ_A可以通过激活AMPK/mTOR信号通路,诱导细胞自噬,以增加冠状动脉血流量,改善心肌代谢紊乱,提升心脏功能,以达到治疗HF的作用。葛根味辛能行,具有通经活络的功效。葛根素是一种从葛根中提取出的黄酮类单体,具有扩张血管、降血压等作用^[50]。研究表明,葛根素能够通过扩张血管、改善微循环,以达到增强心肌收缩力、减轻心肌肥厚、保护心脏的作用^[51]。而心肌肥厚作为影响HF的独立危险因素,对HF的发生发展及预后有着重要影响。自噬在心肌肥厚至HF的过程中则呈现出时序性的变化,在心肌肥厚的后期至发展为HF的阶段则表现为激活状态。刘北^[52]研究发现,葛根素在心肌肥厚大鼠的病程后期能够显著激活AMPK,并抑制mTOR表达;而对AMPK的基因表达进行干扰之后,葛根素对于心肌细胞的自噬调节作用及心肌保护作用均呈现出明显的减弱。

附萸汤主要是由制附子、山萸肉和炙甘草组成。其中山萸肉流通血脉;制附子温阳散寒;炙甘草则能调和诸药^[53]。既往研究表明,HF与心肌细胞的凋亡密切相关,心肌细胞凋亡则受HF中缺血、炎症、纤维化及心室重构等多重因素影响^[54-55]。且在HF的病程中,心肌细胞的凋亡与自噬同时存在,两者之间相互制约以发挥保护HF心肌细胞的作用^[56]。当HF心肌细胞中自噬水平明显增加时,则会发生心室重构,抑制细胞自噬的水平能够明显改善此过程^[57]。马金苗等^[58]研究发现,HF大鼠心肌组织中AMPK/mTOR通路被显著激活。给予附萸汤干预后可明显抑制AMPK/mTOR信号通路的活

化,降低心肌细胞自噬水平。血府逐瘀汤是用于治疗“胸中血府血瘀之证”的方剂^[59],由桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、柴胡、甘草等药物组成,具有抗炎^[60]、抗氧化和调节体内药物代谢等作用^[61],被广泛地用于治疗多种心血管系统疾病,如心肌纤维化^[62]、高血压^[63]、不稳定型心绞痛^[64]、动脉粥样硬化^[65]、心肌缺血再灌注^[66]等。SHI等^[67]研究发现,血府逐瘀汤能够有效地抑制缺氧/复氧诱导的自噬,提升心肌细胞的活力,同时降低了Beclin-1、LC3 II和AMPK的磷酸化水平,并增加了mTOR的磷酸化水平。

4.1.2 补益虚损 冬虫夏草是调补诸虚劳损的要药,虫草素是从冬虫夏草中提取的一种重要生物活性成分^[68],现代医学认为虫草素具有抗癌、保护神经功能等作用^[69]。在心血管疾病方面,虫草素已被证明具有增加血流量,改善心功能,延缓动脉粥样硬化和HF的进程,防止心肌缺血再灌注等作用^[70]。此外,研究证明,虫草素能够调节促进AMPK的磷酸化^[71],并抑制mTOR的磷酸化^[72],以此调节细胞中的自噬活性。HE等^[73]研究发现,虫草素可减少心肌损伤小鼠的心肌细胞凋亡,以保留心功能。同时通过对AMPK/mTOR通路表达的检测,发现虫草素组对AMPK和mTOR的磷酸化分别被显著地促进和抑制。竹节参总皂苷为竹节参的一种主要活性成分。《本草纲目拾遗》中将竹节参称作“人参三七”,认为其能补气养血。现代药理学研究表明,竹节参总皂苷是一种具有自由基清除能力的抗氧化剂^[74],能够显著地减轻心肌细胞凋亡,并改善心功能^[75]。心肌细胞自噬能力与心脏相关疾病易感性和心功能关系密切^[76]。当心肌细胞的自噬能力下降时,导致细胞内的“垃圾”逐渐堆积,进一步破坏心肌细胞的正常结构和功能,最终导致心功能障碍,引发HF^[77-78]。HUANG等^[79]对衰老大鼠给予竹节参总皂苷,结果表竹节参总皂苷通过激活AMPK调节自噬,进而增加了ULK1的磷酸化,从而抑制了mTOR,使大鼠心功能得到明显改善,心肌纤维化程度减轻。黄芪具有补气养血之功,黄芪多糖是作为黄芪的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等作用^[80]。在心血管疾病方面,黄芪多糖能够调节血脂血压、减轻动脉炎症^[81],以达到治疗动脉粥样硬化、心肌肥厚和HF的作用。阿霉素(DOX)作为一种有效的抗癌药物,由于在癌症和恶性血液病治疗过程中对病人产生急性或慢性心脏损伤^[82],目前研究表明DOX增加了自噬小体的形

成,阻断了正常的自噬通量,从而导致自噬小体的过度积累和自噬细胞死亡,而导致心功能障碍,引发HF。CAO等^[83]通过DOX处理的小鼠建立HF模型,研究发现经黄芪多糖预处理的小鼠可恢复DOX诱导的心脏损伤反应,并显著降低AMPK的激活,促进mTOR的激活,使自噬通量回到正常水平,改善心脏功能。

生脉散是益气养阴的经典名方,由人参、麦冬、五味子组成。研究表明,生脉散具有改善心功能及抗休克等作用,常被应用于HF、急性心肌梗死和冠心病等疾病的治疗^[84]。唐稳主^[85]研究发现,生脉散可以通过干预小鼠心肌ATP、ADP的含量以改善其心脏舒张功能,并检测到自噬相关蛋白Beclin1和LC3 II/I表达的增加。同时,受损的心肌细胞内p-AMPK表达增加,p-mTOR的表达则降低,生脉散的干预则逆转了这种蛋白水平的表达情况。

4.1.3 解毒强心 槲皮素作为一种天然类黄酮,具有抗氧化和清除自由基的作用^[86-87],能够通过减少炎症反应及氧化应激,以起到解毒强心的作用^[88],在HF、心肌缺血再灌注、冠心病、心肌炎等心血管系统疾病上均显示出了明显的治疗效果^[89]。吴倩等^[90]研究发现,经槲皮素治疗的HF大鼠,其心肌肥厚、纤维化等病理变化得到明显改善。并检测到通过AMPK/mTOR通路调控的LC3、Beclin1、Atg3、Atg7等自噬相关分子的表达水平明显提升,这表明槲皮素可以通过调控AMPK/mTOR介导自噬的途径发挥其治疗HF的作用。黄芩味苦,具有解毒,抗炎、抗凋亡和改善慢性炎症等作用^[91-93],黄芩苷作为从黄芩中提取的类黄酮活性物质,被广泛用于治疗多种疾病,如癌症^[94]、胃肠道炎症^[95]及肝胆疾病^[96]等。越来越多的研究表明,黄芩苷在治疗动脉粥样硬化、高血压、HF和缺血性心脏病等心血管系统疾病中有着显著疗效^[97-98]。刘宇等^[99]通过对HF大鼠予黄芩苷治疗,结果显示黄芩苷能够抑制心肌细胞的凋亡,减轻心肌损伤。同时HF大鼠的AMPK及mTOR的表达水平上升,提示黄芩苷能够通过上调AMPK/mTOR等信号通路表达治疗HF。《汤液本草》言:“黄连苦燥,故入心”,小檗碱作为一种存在于黄连等小檗属植物中的异喹啉类生物碱,具有抗癌、抗炎等作用。在治疗心血管系统疾病方面,小檗碱能够改善心血管的血流动力学,抑制缺血性心律失常,减缓动脉粥样硬化的发展等^[100-101]。YAO等^[102]研究发现小檗碱能够降低细胞自噬,调节p-AMPK和p-mTOR的含量,并能够显著降低血浆

中的炎症标志物,如CRP、TNF- α 和IL-6的水平。可见小檗碱可以通过AMPK/mTOR通路介导自噬来减轻心肌细胞的损伤。AI等^[103]的研究表明小檗碱可正向上调心肌成纤维细胞AMPK的磷酸化,下调mTOR的磷酸化水平,以达到对心肌成纤维细胞的保护作用。而心肌纤维化已被证实与HF的发病的关键病理机制^[4]。

中药有效成分及复方调控AMPK/mTOR信号通路治疗HF的机制总结分别见增强出版附加材料。

4.2 中成药 养心康片具有养阴益气,活血利水的作用,主要用于治疗气阴两虚型的HF^[104]。前期研究表明,养心康能够提高HF模型中心肌细胞的ATP和ADP含量,同时减少AMP的含量,从而降低AMP/ATP^[105]。REN等^[106]研究发现,养心康能够显著抑制心肌梗死后心肌细胞凋亡,并通过抑制AMPK/mTOR信号通路减弱心肌梗死诱导的自噬,且该自噬参与了养心康对心功能障碍和心肌纤维化的改善作用。芪苈强心胶囊主要功效为活血通络、益气温阳^[107]。现代药理学的研究表明,其具有保护心肌细胞的作用,可以减轻心脏负荷,有助于改善心室重构,在临床上主要应用于治疗HF^[108]。FAN等^[109]研究发现,在缺氧/复氧条件下,H9C2细胞中p-AMPK水平升高,p-mTOR水平下降。经芪苈强心处理后,p-AMPK水平下调,p-mTOR水平升高。这表明芪苈强心通过抑制AMPK/mTOR通路来减轻细胞凋亡和自噬,从而发挥心脏保护作用。通心络胶囊具有活血化瘀、通络益气的作用^[110],可改善血液循环,减少血管内皮损伤^[111]。前期研究表明,通心络能够通过延缓心肌细胞凋亡、抑制心肌纤维化等方式达到治疗HF的作用^[112]。但俊等^[113]在高糖环境下,心肌细胞的自噬被明显抑制;经通心络干预后,该心肌细胞的自噬相关因子Beclin-1、LC3 II/I的表达增加,同时p-AMPK表达显著上调,p-mTOR的表达则下调。综上,通过AMPK/mTOR通路,通心络可以激活心肌细胞的自噬,从而实现对心肌细胞的保护作用。丹芪丸主要功效为补益心气,活血化瘀^[114]。既往研究表明,丹芪丸能通过调节血小板聚集,抗炎,改善微循环和能量代谢途径等方式治疗HF^[115]。WANG等^[114]研究发现,丹芪丸能够显著改善HF大鼠的心功能和心肌损伤,并促进自噬活性,加强自噬体的形成。并能够提高p-AMPK的水平,降低p-mTOR和p-ULK1的水平。说明丹芪丸可以通过恢复自噬通

量,通过AMPK/mTOR途径促进自噬小体的形成,加强心肌细胞自噬,改善HF大鼠的心功能。中成药调控AMPK/mTOR信号通路治疗HF的机制总结见增强出版附加材料。

5 小结与展望

综上所述,自噬在维持心肌细胞稳态和保护心脏功能方面有着重要作用,AMPK/mTOR信号通路作为关键的调节机制对该过程起到至关重要的作用。在HF的进程中,适度的自噬能够清除老化和受损的心肌细胞、维持心肌能量代谢平衡,而异常的自噬则可能会导致心肌细胞的功能减退和病理性改变。因此,研究探讨AMPK/mTOR的介导作用、自噬程度的调控及自噬在HF中的作用机制,对于疾病的治疗有着重要意义。目前,中医药干预自噬以预防和治疗心血管相关疾病已成为科研领域的研究热点。然而,大部分研究仍限于实验研究层面,对于临床上不同证型HF的诊疗思路、具体用药剂量和配伍等方面仍需进一步研究和完善。

本文对中医药调控AMPK/mTOR信号通路介导自噬治疗HF的相关研究进行总结,并整理归纳了基于该机制的药物有效成分、中药复方和中成药治疗HF的方法。同时,创新性地运用阴阳、气血及正邪理论探讨了中医对自噬、AMPK/mTOR信号通路和HF的理解。笔者认为,AMPK/mTOR通路介导自噬治疗HF的过程与中医通过调节阴阳平衡以祛邪扶正的理论相契合。因此,基于中医理论运用中药调节自噬治疗疾病也可能成为一个有价值的研究方向。

【参考文献】

- [1] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128 (16): 1810-1852.
- [2] 李炳龙,刘鹏程,刘翠云. 线粒体功能障碍与心力衰竭的关系研究进展[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(2): 126-129.
- [3] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3 (11): e442.
- [4] LIN X, FANG L. Pharmaceutical treatment for heart failure[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1177: 269-295.
- [5] 李正飞,张任,赵国瑞,等. 电针通过增强AMPK/

- mTOR通路介导的自噬治疗神经源性尿潴留[J]. 中南大学学报:医学版,2022,47(4):488-496.
- [6] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J, 2021, 40(19):e108863.
- [7] XU W, ZHU Q, ZHANG B, et al. Protective effect of calretinin on testicular Leydig cells via the inhibition of apoptosis[J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(4):1269-1279.
- [8] 齐静. 黄药子水提物对小鼠肝脏毒性及其线粒体途径损伤机制的研究[D]. 大连:辽宁师范大学,2018.
- [9] 王欣. 雄黄微生物转化液对K562/ADM细胞的耐药性逆转作用及SirT1的调控作用[D]. 兰州:兰州大学,2019.
- [10] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY D J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2018,20(3):233-242.
- [11] LAMARK T, JOHANSEN T. Mechanisms of selective autophagy[J]. Annual Rev Cell Develop Bio, 2021, 37: 143-169.
- [12] LI A, GAO M, LIU B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5):444.
- [13] ITO J, OMIYA S, RUSU M C, et al. Iron derived from autophagy-mediated ferritin degradation induces cardiomyocyte death and heart failure in mice[J]. Elife, 2021, 10: e62174.
- [14] YAN L, VATNER D E, KIM S J, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(39):13807-13812.
- [15] 周家谭,卢健棋,罗文宽,等. 中医药调控线粒体自噬相关信号通路防治心力衰竭的研究进展[J]. 广西中医药大学学报,2023,26(4):66-70.
- [16] 李钰佳,李定祥,彭殉,等. 基于AMPK/mTOR/ULK1自噬相关通路探讨左归降糖通脉方对AGEs合并缺糖缺氧星形胶质细胞炎性损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16):90-99.
- [17] CARLING D, SANDERS M J, WOODS A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases[J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32 (Suppl 4):S55-S59.
- [18] STEINBERG G R, KEMP B E. AMPK in health and disease[J]. Physiol Rev, 2009, 89 (3): 1025-1078
- [19] 于晓芳. mTOR介导的温阳益气方调控氧糖剥夺诱导的心肌细胞自噬作用[D]. 郑州:河南中医药大学,2022.
- [20] 任培华,王鹏,廖东江,等. 养心康片通过(Akt/AMPK)-mTOR通路抑制心梗后心力衰竭模型兔心肌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(16):124-130.
- [21] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293.
- [22] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 169 (2):361-371.
- [23] 代鑫,李柔,胡洋,等. 基于AMPK/mTOR自噬通路探讨芍药苷保护溃疡性结肠炎小鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(3):45-53.
- [24] INOKI K, KIM J, GUAN K L. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2012, 52:381-400.
- [25] 任梦涵,杨丽霞,梁永林,等. 中药单体调控AMPK/mTOR通路介导自噬防治糖尿病肾脏病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(18):277-282.
- [26] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. Ampk and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of ulk1[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13 (2):132-141.
- [27] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. Science, 2011, 331 (6016): 456-461.
- [28] SINGH S, MEENA A, LUQMAN S. Baicalin mediated regulation of key signaling pathways in cancer[J]. Pharmacol Res, 2021, 164:105387.
- [29] 薛公佑,程旺. 中医阴阳学说的本质是关系认识论[J]. 医学与哲学,2020,41(17):20-22.
- [30] 陈金鑫,彭红梅,屈艳秦,等. 从阴阳学说浅析小胶质细胞极化在阿尔茨海默病中的作用[J]. 中华中医药杂志,2021,36(8):4522-4525.
- [31] 蔡海荣,张为章,庄杰钦,等. 基于“阳微阴弦”论治慢性心力衰竭急性加重探析[J]. 新中医,2022,54 (22):161-166.
- [32] 王优,王锦,张世川,等. 基于“阳微阴弦”论治慢性心力衰竭[J]. 四川中医,2022,40(8):14-16.
- [33] 刘承鑫,魏佳明,王子焱,等. 基于“阴阳理论”探讨线粒体稳态在心力衰竭中的作用[J]. 中国中医药信息杂志,2024,31(4):10-15.
- [34] 隋吉峰,原艺,李铮,等. 真武汤通过AMPK/mTOR通路改善转基因扩张型心肌病小鼠心功能的作用机制[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):41-47,266.
- [35] 吴正波,吴旻,谢连娣,等. 基于气血理论探讨心肌纤维化与气虚血瘀水停证的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(16):3071-3074.
- [36] 黄海,陈丽,金劲松. 基于“气血”思想浅谈针灸对自

- 噬的影响[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(9): 1-5.
- [37] 智猛, 那俊夫, 曹奇等. 基于中医气血理论探究 AMPK/mTOR 信号通路自噬的关系[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 80-84.
- [38] 黄海, 陈丽, 李必保等. 从中医气、血浅议细胞自噬[J]. 中医学报, 2021, 36(10): 2035-2040.
- [39] 赵晶晶, 任路, 陈海洋. 基于“气血理论”探析针灸调控线粒体自噬治疗缺血性脑卒中相关机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 47-51.
- [40] 王福民. 电针大肠俞募穴对慢传输型便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞自噬相关蛋白 Beclin1、LC3、p62 表达的影响研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [41] 王艳蕾, 颜旭, 杨军辉. 从《血证论》气血水理论谈慢性心力衰竭的中医辨证[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 36-39.
- [42] 廖焰, 徐浩东, 刘瑞华, 等. 正邪论之风湿痰瘀对免疫稳态的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(28): 120-123.
- [43] 李立志. 诊治心力衰竭学术思想及临证经验总结[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1130-1134.
- [44] 黄淑敏, 李书楠, 钟森杰, 等. 基于“正邪理论”探讨自噬在慢性心力衰竭发展中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 233-239.
- [45] 王财东, 陈玉, 苟涛, 等. 中医药基于“扶正祛邪”理论调节自噬防治恶性肿瘤研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 190-195.
- [46] YIN Y, GUAN Y, DUAN J, et al. Cardioprotective effect of danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9C2 cardiomyocytes via Akt and ERK1/2 phosphorylation[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 699(1/3): 219-226.
- [47] HUANG X, DENG H, SHEN Q K, et al. Tanshinone II_A: Pharmacology, total synthesis, and progress in structure-modifications[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(11): 1959-1989.
- [48] BEI-BEI Z, HUI C. Research advances of tanshinone II_A in improving ventricular remodeling[J]. Anhui Med Pharm J, 2014, 18(12): 2230-2233.
- [49] ZHANG X, WANG Q, WANG X, et al. Tanshinone II_A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108599.
- [50] 曹盼, 张樱山, 魏学明, 等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2130-2134.
- [51] 孔令娟, 计小清, 刘岩, 等. 葛根素通过调控 AMPK/GSK-3 β /catenin 信号通路缓解糖尿病大鼠心肌损伤[J]. 中药材, 2023, 46(2): 474-478.
- [52] 刘北. 葛根素通过 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬发挥对心肌肥厚的保护作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [53] 杜永波, 杨建伟, 王梅梅, 等. 基于心功能及氧化应激指标探析附黄汤治疗慢性心力衰竭的有效性[J]. 现代中医药, 2023, 43(5): 74-79.
- [54] 邢冬梅, 王亚宽, 刘新灿, 等. 心力衰竭中医临床研究结局指标的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2161-2165.
- [55] GAO G, CHEN W, YAN M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 195-209.
- [56] WU C, ZHOU X X, LI J Z, et al. Pretreatment of cardiac progenitor cells with bradykinin attenuates H₂O₂-induced cell apoptosis and improves cardiac function in rats by regulating autophagy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 1-15.
- [57] LIN H, LI H F, CHEN H H, et al. Activating transcription factor 3 protects against pressure-overload heart failure via the autophagy molecule Beclin-1 pathway[J]. Mol Pharmacol, 2014, 85(5): 682-91.
- [58] 马金苗, 项志兵, 朱杰, 等. 附黄汤改善心力衰竭大鼠的心室重构: 基于抑制 AMPK/mTOR 通路介导的细胞自噬[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(3): 466-473.
- [59] 吴浩南, 李盈盈, 刘思鸿, 等. 血府逐瘀汤治疗冠心病可视化分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 250-255.
- [60] XING Z, XIA Z, PENG W, et al. Xuefu Zhuyu decoction, a traditional Chinese medicine, provides neuroprotection in a rat model of traumatic brain injury via an anti-inflammatory pathway[J]. Scientific reports, 2016, 6(1): 20040.
- [61] 樊星花, 石卫州, 程允相, 等. 血府逐瘀汤对大鼠肝脏抗氧化酶及药物代谢酶的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4453-4458.
- [62] 沈雁, 韦红, 靳春兰. 血府逐瘀汤对血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞增殖及细胞外基质的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(3): 313-319.
- [63] WANG P, XIONG X, LI S. Efficacy and safety of a traditional Chinese herbal formula Xuefu Zhuyu decoction for hypertension: A systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine, 2015, 94(42): e1850.
- [64] YANG X, XIONG X, YANG G, et al. Chinese patent medicine Xuefu Zhuyu capsule for the treatment of unstable angina pectoris: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2014, 22(2): 391-399.

- [65] LEE J J, HSU W H, YEN T L, et al. Traditional Chinese medicine, Xue-fu-zhu-yu decoction, potentiates tissue plasminogen activator against thromboembolic stroke in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(3):824-830.
- [66] 唐丹丽,刘寨华,张华敏,等. 血府逐瘀汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22):3077-3079.
- [67] SHI X, ZHU H, ZHANG Y, et al. XuefuZhuyu decoction protected cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1):325.
- [68] LIU Y, WANG J, WANG W, et al. The Chemical constituents and pharmacological actions of cordyceps sinensis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:575063.
- [69] OLATUNJI O J, TANG J, TOLA A, et al. The genus Cordyceps: An extensive review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. Fitoterapia, 2018, 129: 293-316.
- [70] 林慧榕,朱鹏立. 虫草素防治年龄相关性心血管病研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(6): 704-707.
- [71] MARCELO A, BRITO F, CARMO-SILVA S, et al. Cordycepin activates autophagy through ampk phosphorylation to reduce abnormalities in machado-joseph disease models [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(1):51-63.
- [72] LI T, WEN L, CHENG B. Cordycepin alleviates hepatic lipid accumulation by inducing protective autophagy via PKA/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(3):632-638.
- [73] HE H, XU J, XU Y, et al. Cardioprotective effects of saponins from *Panax japonicus* on acute myocardial ischemia against oxidative stress-triggered damage and cardiac cell death in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(1):73-82.
- [74] 王今今,曹德云,王璐璐,等. 竹节参总皂苷调控 TRPC6 表达对高糖诱导的内皮细胞损伤的影响[J]. 中医学报, 2022, 37(7):1496-1502.
- [75] WEI N, ZHANG C, HE H, et al. Protective effect of saponins extract from *Panax japonicus* on myocardial infarction: involvement of NF- κ B, Sirt1 and mitogen-activated protein kinase signalling pathways and inhibition of inflammation [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66(11):1641-1651.
- [76] GE Y, ZHOU M, CHEN C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging [J]. Biochimie, 2022, 195: 100-113.
- [77] HIRAKABE A, IKEDA Y, SCARRETTA S, et al. Aging and autophagy in the heart [J]. Circ Res, 2016, 118(10):1563-1576.
- [78] 王烙佩. 竹节参总皂苷通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 介导的自噬改善衰老大鼠心功能的作用研究[D]. 宜昌:三峡大学, 2021.
- [79] HUANG H, WANG T, WANG L, et al. Saponins of *Panax japonicus* ameliorates cardiac aging phenotype in aging rats by enhancing basal autophagy through AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. Exp Gerontol, 2023, 182:112305.
- [80] 陈双兰,刘青松,张怡,等. 黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 江苏中医药, 2021, 53(9):72-76.
- [81] 杜雪洋,梁建庆,何建成,等. 黄芪多糖的药理作用研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(6):152-155.
- [82] 张梦瑶,张咪,韩彦弢,等. 丹参葛根提取物对阿霉素引发小鼠心力衰竭的作用[J]. 青岛大学学报:医学版, 2023, 59(6): 894-897.
- [83] CAO Y, SHEN T, HUANG X, et al. *Astragalus polysaccharide* restores autophagic flux and improves cardiomyocyte function in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 4837-4848.
- [84] 莫惠晴,丘琴,覃春萍,等. 生脉散化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及其质量标志物的预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-24 [2024-09-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20231114.1524.006.html>.
- [85] 唐稳主. 生脉散对2型糖尿病心肌自噬障碍的影响及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2021.
- [86] CHO J Y, KIM I S, JANG Y H, et al. Protective effect of quercetin, a natural flavonoid against neuronal damage after transient global cerebral ischemia [J]. Neurosci Lett, 2006, 404(3):330-335.
- [87] YANG T, KONG B, GU J W, et al. Anti-apoptotic and anti-oxidative roles of quercetin after traumatic brain injury [J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34(6): 797-804.
- [88] 吴柳,蒋永艳,刘微,等. 槲皮素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3):238-243.
- [89] TAN X, XIAN W, CHEN Y, et al. exploring the therapeutic mechanism of quercetin for heart failure based on network pharmacology and molecular docking [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2021, 41(8):1198-1206.
- [90] 吴倩,黄光银,杨桂香,等. 槲皮素在心肌梗死后心力衰竭中的作用及其相关机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(9):974-978.

- [91] BAUMANN S, FAS S C, GIAISI M, et al. Wogonin preferentially kills malignant lymphocytes and suppresses T-cell tumor growth by inducing PLCgamma1- and Ca^{2+} -dependent apoptosis. [J]. Blood, 2008, 111(4):2354-2363.
- [92] TAI M C, TSANG S Y, CHANG L Y, et al. Therapeutic potential of wogonin: A naturally occurring flavonoid [J]. CNS Drug Rev, 2005, 11(2):141-50.
- [93] IKEMOTO S, SUGIMURA K, YOSHIDA N, et al. Antitumor effects of Scutellariae Radix and its components baicalein, baicalin, and wogonin on bladder cancer cell lines[J]. Urology, 2000, 55(6):951-955.
- [94] SINGH S, MEENA A, LUQMAN S. Baicalin mediated regulation of key signaling pathways in cancer[J]. Pharmacol Res, 2021, 164:105387.
- [95] WEN Y, WANG Y, ZHAO C, et al. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11).
- [96] YANG J Y, LI M, ZHANG C L, et al. Pharmacological properties of baicalin on liver diseases: A narrative review [J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(5):1230-1239.
- [97] 靳宜静,李堪董,詹智晖,等. 黄芩苷介导PI3K/Akt通路减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡及炎症反应[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(9):1293-1301.
- [98] XIN L, GAO J, LIN H, et al. Regulatory mechanisms of baicalin in cardiovascular diseases: A review[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:583200.
- [99] 刘宇,高玲. 黄芩苷对慢性心肌衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关信号通路表达的影响[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(6):577-581.
- [100] 林青薇,李沛波,吴灏,等. 盐酸小檗碱的心血管药理活性研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(2):117-121.
- [101] CAO R Y, ZHENG Y, ZHANG Y, et al. Berberine on the prevention and management of cardiometabolic disease: Clinical applications and mechanisms of action [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(7):1645-1666.
- [102] YAO Q, DONG X, LI H, et al. Berberine promoted myocardial protection of postoperative patients through regulating myocardial autophagy [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105:1050-1053.
- [103] AI F, CHEN M, YU B, et al. Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10):12509-12516.
- [104] 洗绍祥,黄衍寿,刘小虹,等. 养心康对心功能不全动物模型的血流动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2):91-94.
- [105] 周凤娇. 养心康片干预慢性心力衰竭心气虚证的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2008.
- [106] REN P H, ZHANG Z M, WANG P, et al. Yangxinkang tablet protects against cardiac dysfunction and remodelling after myocardial infarction in rats through inhibition of AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1):321-327.
- [107] 甘雄,王文茜,潘国洪,等. 芪苈强心胶囊治疗慢性射血分数减少心衰的成本-效果分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(1):185-189.
- [108] 臧广波. 芪苈强心胶囊用于慢性心力衰竭治疗中的临床效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(10):49-51.
- [109] FAN C L, CAI W J, YE M N, et al. Qili Qiangxin, a compound herbal medicine formula, alleviates hypoxia-reoxygenation-induced apoptotic and autophagic cell death via suppression of ROS/AMPK/mTOR pathway *in vitro* [J]. J Integr Med, 2022, 20(4):365-375.
- [110] 张永勇,姚海英. 通心络胶囊治疗冠心病的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(9):7-9.
- [111] 蔡婷婷. 通心络胶囊在老年慢性心力衰竭患者中的效果[J]. 中外医学研究, 2023, 21(31):13-17.
- [112] 薛晶鑫. 基于网络药理-分子对接技术和关联研究探讨通心络胶囊治疗心力衰竭的作用机制[D]. 太原:山西医科大学, 2023.
- [113] 但俊,王小梅. 基于 AMPK-mTOR 信号通路探讨通心络胶囊通过调节自噬改善高糖环境下 H9c2 心肌细胞损伤的机制[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3):322-327.
- [114] WANG X, JIANG Y, ZHANG Q, et al. Autophagy as a novel insight into mechanism of Danqi pill against post-acute myocardial infarction heart failure [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266:113404.
- [115] WANG Y, LI C, WANG Q, et al. Danqi pill regulates lipid metabolism disorder induced by myocardial ischemia through FATP-CPTI pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:28.

[责任编辑 张丰丰]