

· 综述 ·

生理及病理性心肌肥大机制及中药干预研究进展

周世国¹, 贺文杰², 陈平平², 卢 芳²

1. 哈尔滨国郎中医馆 (哈尔滨 150040)
2. 黑龙江中医药大学中医药研究院 (哈尔滨 150040)

【摘要】心脏是机体重要的器官，负责整个机体的供血、供氧以及运送营养物质。在受到外界刺激时，心脏产生不同的适应性反应。通过回顾前人研究，本文对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活因子-1 α (PGC-1 α)、雌激素受体 α (ER α)、微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)、胰岛素样生长因子-I (IGF-I)、一氧化氮 (NO) 等分子参与的调控机制进行梳理，发现运动诱导心脏产生的适应性分子调控机制与病理刺激有所不同。传统中药或中药复方可通过调节 PGC-1 α 、ER α 表达、影响 miRNA 功能、干预 mTOR 通路及 NO 水平等途径，对病理性心肌肥大发挥治疗作用。本文旨在总结相关分子机制及中药干预研究进展，为临床防治心肌肥大提供理论依据与研究思路。

【关键词】心肌肥大；生理性与病理性；分子调控机制；信号通路；中药干预；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -辅激活因子 1- α ；微小 RNA

【中图分类号】 R542.2

【文献标识码】 A

Research progress on the mechanism of physiological and pathological cardiac hypertrophy and the intervention of traditional Chinese medicine

ZHOU Shiguo¹, HE Wenjie², CHEN Pingping², LU Fang²

1. Harbin Guolang Chinese Medicine Clinic, Harbin 150040, China

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: LU Fang, Email: lufang_1004@163.com

【Abstract】The heart is an important organ of the body responsible for supplying blood, oxygen and nutrients throughout the body. When subjected to external stimuli, the heart produces different adaptive responses. By reviewing previous studies, this article reviews the regulatory mechanisms involving molecules such as peroxisome proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α (PGC-1 α), estrogen receptor α (ER α), microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA), mammalian target of rapamycin (mTOR), CCAAT/ enhancer binding protein β (C/EBP β), insulin-like growth factor-I (IGF-I), and nitric oxide (NO), and finds that the adaptive molecular regulatory mechanisms induced by exercise in the heart are different from those induced by pathological stimuli. Traditional Chinese medicine or traditional Chinese medicine compound can exert therapeutic effects on pathological cardiac hypertrophy by regulating PGC-1 α and ER α expression, affecting miRNA function, intervening in mTOR pathway and NO levels, etc. This article aims to summarize the relevant molecular mechanisms and

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202506005](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202506005)

基金项目：黑龙江省自然科学基金项目 (PL2024H239)

通信作者：卢芳，博士，研究员，博士研究生导师，Email: lufang_1004@163.com

research progress on traditional Chinese medicine intervention, providing theoretical basis and research ideas for the clinical prevention and treatment of cardiac hypertrophy.

【Keywords】 Cardiac hypertrophy; Physiological and pathological; Molecular regulation mechanism; Signaling pathway; Chinese medicine intervention; mTOR; PGC-1 α ; miRNA

心脏是机体重要的器官，负责整个机体的供血、供氧以及运送营养物质。在持续压力或容量过负荷时，心脏开始生长。心脏生长主要由两种情况引起：①由运动诱导，长期运动训练可以使心脏的体积增大，但不出现纤维化等；②由病理刺激引发，病理刺激引发的心肌肥厚，心脏长期过负荷将导致心肌进一步发生重塑，包括左心室扩张、心肌纤维化、细胞凋亡和坏死，造成心输出量降低并加速心衰^[1]。

本文系统梳理了在运动诱导与病理刺激两种条件下，心脏中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α （peroxisome proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α , PGC-1 α ）、雌激素受体 α （estrogen receptor α , ER α ）、微小 RNA（microRNA, miRNA）、长链非编码 RNA（long non-coding RNA, LncRNA）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）、CCAAT/增强子结合蛋白 β （CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β ）、胰岛素样生长因子-I（insulin-like growth factor-I, IGF-I）及一氧化氮（nitric oxide, NO）等关键分子参与的调控机制，并对心脏肥大相关分子通路进行详细阐述。通过对中药干预心脏肥大的相关文献进行回顾，发现传统中药及其复方能够通过调控 PGC-1 α 、ER α 、miRNA、mTOR 通路及 NO 等生物分子，有效预防和治疗病理性心脏肥大。这些研究结果为中医药防治心脏肥大的临床应用奠定

了理论基础，同时也为开发具有“运动模拟效应”的中药新药研究提供了科学依据。

1 分子调控机制

多项研究表明，运动训练可引起心脏转录组学的显著改变。研究结果提示，无论是运动诱导还是病理刺激所引发的心脏生长，均伴随心脏结构与功能的重编程，这一过程涉及分子生物反应及基因调控机制的级联激活。本文从基因、转录激活因子、代谢通路、激素与代谢产物等多个层面，选取对心脏肥大具有重要调控作用的关键分子标志物，系统探讨其参与心脏肥大发生发展的分子机制。

1.1 非编码 RNA

1.1.1 miRNA

miRNA 是一类长度约为 18~22 个碱基的保守单链非编码小 RNA，在心肌肥厚的发生与发展具有重要调控功能。作为分子调节网络的关键组成部分，miRNA 参与心脏对运动的适应性反应，目前已有大量研究证实多种 miRNA 是维持心脏健康及参与疾病过程的重要因子（图 1）。miRNA-29（miR-29）家族被证实能够抑制多种器官中胶原蛋白的过度表达，从而防止心脏肥大和纤维化，并改善心脏功能^[2]。基于其抗纤维化作用，miR-29 被认为可作为治疗靶点，通过抑制病理性心脏肥大中的纤维化反应，促进其向生理性肥大转化，从而实现治疗目的。

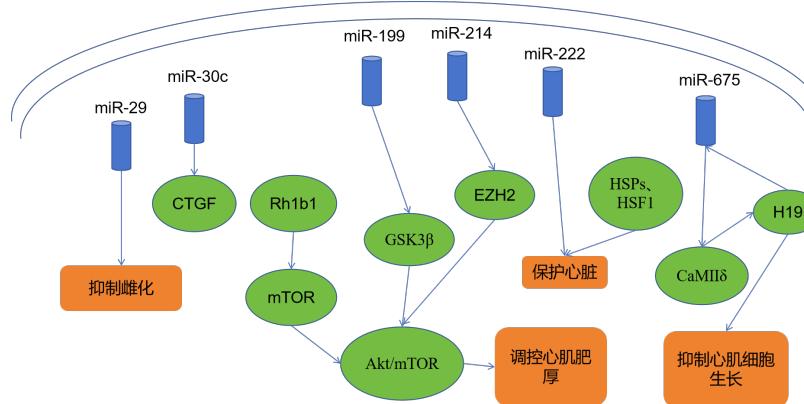


图1 miRNA调控心脏肥大机制图
Figure 1. Mechanism of miRNA regulating cardiac hypertrophy

Liu 等^[3]的研究显示, miR-222 是生理性心脏生长的关键调节因子, 在缺血性损伤后对心脏具有保护作用。无论是在运动还是病理刺激下, miR-222 表达均上调。该 miRNA 为成年哺乳动物运动诱导的心肌细胞生长与增殖所必需, 并能有效抑制心脏不良重塑。在体外实验中, miR-222 通过提高 α -主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) / β -MHC 比例, 促进心肌细胞向生理性生长表型转化, 并抑制心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 和脑钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 的表达。进一步机制研究表明, miR-222 可通过靶向同源域相互作用蛋白激酶 1 (recombinant homeodomain interacting protein kinase 1, HIPK1) 和含同源框 1 (homeobox containing 1, HMBOX1) 等靶标调控心肌细胞表型。鉴于其在生理与病理条件下均呈现上调表达, miR-222 与 miR-29 联合使用有望作为区分生理性与病理性心脏肥大的诊断标志物。Rooij 等^[4]利用微阵列芯片技术分析胸主动脉结扎小鼠模型及钙神经素过表达转基因小鼠模型, 发现两者具有相似的 miRNA 表达模式, 提示 miRNA 在调控心肌肥厚机制中具有共通性。徐同毅^[5]的研究指出, 运动诱导的心脏适应性反应可促使热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 及热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF1) 表达上调, 其中 HSP70 参与心肌保护, HSF1 的激活则有助于维持心脏功能并拮抗病理性心肌肥厚。这一机制为开发具有“运动模拟”效应的新型药物提供了思路, 即通过药物诱导 HSP 和 HSF1 上调, 模拟运动对心脏的保护作用, 从而预防和治疗病理性心肌肥厚。

此外, 运动可上调 miR-214 的表达, 该 miRNA 通过调控 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的内源性表达水平, 参与心肌肥厚相关信号通路的调节。有氧训练还能提高心室肌组织中 miRNA-30c 的表达, 抑制结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达与浓度, 从而增强运动诱导的生理性心脏肥大过程中室顺应性, 促进心脏功能的有效发挥^[6]。李振华^[7]的研究表明, miR-199a 可通过靶向糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 并激活 mTOR 信号通路, 抑制心肌细胞自噬, 进而促进

病理性心肌肥厚乃至心力衰竭的发生。在心肌细胞特异性 miR-199-sponge 转基因小鼠模型中, 过表达 miR-199 会加剧病理性肥厚, 而抑制 miR-199 则诱导生理性肥厚。因此, miR-199 有望成为病理性心肌肥厚的诊断标志物及治疗靶点。

1.1.2 LncRNA

近年来研究表明, LncRNA 在心脏生长、发育及相关疾病进程中发挥重要调控作用。通过调节 1 种或多种特定序列 (如序列号 12、8~11 和 13) 的 LncRNA 表达及其活性, 可能为心脏肥大的治疗与预防提供新策略^[8]。

刘澜涛^[9]利用转录组测序技术分析发现, 在疾病模型小鼠中, LncRNA H19 及其编码的 miR-675 表达均显著上调; 而在运动诱导的生理性心肌肥厚模型中, 二者表达则呈下降趋势。进一步研究表明, LncRNA H19 在病理状态下高表达, 并能够抑制心肌细胞肥大生长; 其编码产物 miR-675 同样具有抑制肥大的作用, 并介导了 H19 在心肌细胞中的功能。体内实验显示, 敲低内源性 miR-675 会加重主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 模型术后心肌肥厚程度。这些结果提示, H19 有望作为区分生理性与病理性心肌肥大的潜在诊断标志物。然而, H19 是否通过介导运动诱导的心脏肥大途径以拮抗病理性肥大, 其具体机制仍有待深入探索。

研究还发现, 在 H19 过表达情况下, 心钠素、BNP、骨骼肌 α -肌动蛋白、心肌 α -肌动蛋白以及 β -MHC 等胚胎期基因的表达均受到抑制, 这些基因通常在心肌肥大过程中被重新激活。此外, miR-675 及其下游靶分子—钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶 II δ 亚型, 共同参与了 H19 抑制心肌细胞肥大生长的调控机制。

此外, 陈智鸿^[10]通过染色体定位分析, 在临床检测中发现多名心力衰竭患者血液中的 miR-29、miR-214 等 miRNA 的表达水平与健康志愿者相比存在显著异常。

综上所述, 生理性与病理性心肌肥大的发生与特定 miRNA 及其下游分子的表达变化密切相关。在生理性心肌肥大中, 心肌细胞内 miR-675 及其介导的 H19 表达下降, 而 miR-29 与 miR-222 表达上调, miR-199 则受到抑制; 此外, 运动可促进 miR-214 和 miRNA-30c 的表达, 进而上调 HSP、HSF1 与 EZH2 水平, 并降低 CTGF 浓度, 共同诱

导生理性心脏生长。在病理性心肌肥大中, miR-675 表达下降而 H19 表达升高; 当心脏压力负荷增大时, 机体通过反馈机制上调 miR-675 以抵抗心肌肥大, 但此时 miR-29 表达下降, miR-222 表达升高, 同时 miR-199a 通过靶向抑制 GSK-3 β 并激活 mTOR 信号通路, 进一步促进病理性心肌肥大的发展。

1.2 转录因子

1.2.1 PGC-1 α

PGC-1 α 是心肌细胞中线粒体生物发生和代谢适应的核心调节因子, 在运动刺激下可被激活, 进而介导线粒体生物合成及心脏能量底物代谢的适应性变化^[11]。PGC-1 α 通过激活包括核受体在内的多种转录因子, 并引发下游级联反应, 发挥其在心脏中的多效调控功能^[12]。运动训练还能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α), PGC-1 α 可与其结合并共同调节脂肪酸利用相关基因的表达, 参与心脏脂质代谢的调控^[13]。此外, 转录因子 GATA6 能够介导 PPAR α 与葡萄糖转运蛋白 4 启动子区的 GATA 元件结合, 协同激活葡萄糖转运蛋白 4 表达, 从而促进线粒体功能增强和葡萄糖利用效率提升^[14]。然而, 在病理状态或心力衰竭中, PPAR α /PGC-1 α 信号通路常受到抑制^[15]。

综上所述, PGC-1 α 通过调控能量代谢在心脏肥大中发挥关键作用, 其表达水平可作为鉴别心脏肥大类型的重要参考: 表达上调通常提示为运动诱导的生理性心肌肥大, 而表达抑制则多见于病理刺激引发的心脏肥大。

1.2.2 C/EBP β

C/EBP β 在生理和病理性心脏肥大中起关键作用^[16], C/EBP β 也能够参与运动诱导心脏适应性变化, C/EBP β 在慢性游泳方案中心脏下调。敲除 C/EBP β 产生与运动观察到的基因类似的心肌细胞生长和激活, 如激活 PGC-1 α 。其中部分是由具有富含 ED 的羧基末端结构域-4 (CITED4) 的 CBP/p300 相互作用的反式激活因子的水平升高^[17], 而 CITED4 推动了心脏运动的细胞增殖反应。CITED4 在心脏中的过度表达导致在没有胚胎基因程序的活化的情况下保留生长的功能, CITED4 还保护心脏免受缺血/再灌注损伤^[18]。CITED4 能够使心脏保留生长功能而不发生心脏胚胎化重编程, 但 CITED4 保护心脏、不胚胎化

而保留生长能力的作用机制目前尚不明确, 或可对其进行进一步研究, 用来拮抗病理性刺激。

综上, 激活 C/EBP β 可以阻断心肌细胞的增殖, 同时可以抑制 CITED4, 继而抑制心肌肥大, 而运动可以抑制 C/EBP β 表达, 提高 CITED4 的表达, 使心肌细胞增殖, 心室壁增厚, 从而引起生理性心肌肥大。

1.3 蛋白激酶B/mTOR代谢通路

抗阻运动能够激活 mTOR 信号通路。Ogasawara 等^[19] 研究了雷帕霉素敏感性 mTOR 在抗阻运动诱导的心脏肥大中的作用及其对 PGC-1 α 表达的影响, 结果发现, 抑制该 mTOR 亚型仅能部分阻断慢性抗阻运动所引发的肥大效应, 表明雷帕霉素敏感性 mTOR 在运动诱导的蛋白质合成激活及生理性心肌肥大过程中具有重要作用。此外, 脑组织富集的同源物 1 (Ras homolog enriched in brain 1, Rheb1) 为小鼠心脏 mTOR 复合物 (mTOR complex, mTORC) 1 信号的激活所必需, 并通过该通路调控成年大鼠心肌细胞的生理性肥厚过程^[20]。在一项针对 7 周龄雄性 SD 大鼠的跑台训练研究中, 动物经适应性训练后被分为安静对照组、中等强度组及高强度组, 经过 7 周递增负荷训练后, 在 4 个时间点进行观察。Western blotting 检测结果显示, 长期中等强度和高强度训练均可诱导蛋白激酶 B (Akt) (Ser473) 和 mTOR (Ser2448) 位点的磷酸化表达, 并引起心肌肥大, 其肥大程度与运动负荷呈正相关。进一步研究表明, 中等强度运动通过 Akt/mTOR 信号级联调控心肌肥大, 且该通路的激活具有时间依赖性^[21]。值得注意的是, mTOR 通过 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物发挥作用, 其中 mTORC1 在调节心肌肥大过程中起主导作用: 适度激活可诱导生理性心肌肥大, 而过度激活则会加剧心脏压力超负荷, 导致心功能损害及病理性心肌肥大的发生^[22]。

1.4 雌激素与雌激素相关受体

在心肌细胞中, 雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) 直接调控线粒体能量代谢中几乎所有关键环节的基因表达, 包括三羧酸循环、电子传递链和氧化磷酸化。其中, ERR α 与 ERR γ 作为心脏能量生成与消耗的核心转录协调因子, 一方面通过直接调控线粒体功能与动力学相关基因的表达, 影响心肌细胞代谢状态; 另一

方面则通过调控关键收缩蛋白、钙稳态及电传导相关基因的转录，调节心肌细胞的能量消耗功能。研究表明，ERR α 与ERR γ 双敲除小鼠会出现严重的心动过缓、致死性心肌病及心力衰竭，并伴随代谢、收缩与传导系统的多重功能障碍^[23]，说明ERR转录通路在耦合细胞能量代谢与能量消耗过程中不可或缺，是维持正常心功能所必需的。

为进一步探讨雌激素及其受体在心脏肥大中的作用，研究者将野生型、ER α 敲除及ER β 敲除小鼠进行卵巢切除后，随机分为接受雌二醇饮食组与无大豆对照饮食组。经过3个月的雌二醇干预，发现雌激素处理的野生型与ER β 敲除小鼠体重下降，心脏与子宫重量显著高于无大豆对照饮食组，而ER α 敲除小鼠中未见明显差异。同时，雌二醇应答基因*Igfl*与*Myocd*在野生型与ER β 敲除中表达升高，在ER α 敲除中则无此现象，表明雌激素对小鼠心脏生长的调节作用主要通过ER α 介导，而非ER β ^[24]。

综上所述，雌激素及其受体系统与心脏肥大的能量调控密切相关，然而目前关于雌激素影响心脏肥大具体机制的研究仍较有限，其在运动诱导与病理刺激两种条件下所引发的心脏肥大反应机制亦有待进一步阐明。

1.5 IGF-I

IGF-I在心肌肥厚的形成过程中具有重要作用，其直接参与心肌细胞的生长与肥大过程，促进胚胎期及出生后早期心脏的生长发育。在肥厚的心肌组织中，IGF-I及其受体(IGF-IR)系统活性普遍上调^[25]。Donohue等^[26]在3种不同类型的高血压模型(包括腹主动脉狭窄所致高血压、自发性高血压及盐敏感性高血压)中均观察到心脏肥厚现象，并伴随心肌组织中IGF-I mRNA及蛋白表达的增加；在人类肥厚心肌样本中也发现IGF-IR密度显著升高。运动诱导与病理刺激均可引起IGF-I浓度上升，提示其可能作为心脏肥大的潜在治疗靶点。作为位于mTOR上游的关键生长因子，IGF-I还可通过激活mTOR信号通路进一步促进心肌肥大的发生。值得注意的是，在生理性心肌肥大过程中，机体可通过适度下调IGF-I水平，抑制心肌持续过度生长，从而避免因负荷过重而转向病理性心肌肥大。

1.6 NO

NO是介导运动对心脏有益作用的重要调节

因子。由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化生成的NO可激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)，进而提高环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)与蛋白激酶G(protein kinase G,PKG)水平，引起血管舒张；当NO生成减少或降解增加时，血管舒张能力减弱，长期血管收缩状态将增加心脏负荷，最终导致心肌肥大。sGC/PKG通路已被证实具有心脏保护作用^[27]，能够减轻氧化应激水平。研究表明，运动可增强该通路活性，从而发挥心脏保护效益，提示直接提升体内NO浓度以激活sGC/PKG通路可能成为治疗心脏肥大的潜在策略。

运动还可通过激活eNOS并提高心脏及循环NO水平^[28]，对抗缺血/再灌注损伤。在eNOS敲除动物中，心肌梗死后运动所产生的心脏保护效应消失^[29]，这些作用可能还依赖于 β 3-肾上腺素能受体的参与。因此，eNOS有望作为拮抗病理性心脏肥大的治疗靶点。运动诱导的eNOS激活能够抑制由慢性肾上腺素能刺激引发的心脏重塑^[30]，表明eNOS在运动诱导的心脏代谢重编程中发挥关键作用。例如，游泳训练后，eNOS缺陷小鼠未能出现线粒体生物发生及PGC-1 α 水平的上调^[31]。

van Deel等^[32]研究了eNOS表达水平对不同程度压力超负荷引起的心脏肥大和功能障碍的影响。该研究将eNOS缺陷型、野生型及eNOS过表达转基因(eNOS-Tg)小鼠分别建立轻度与重度TAC模型，持续8周，并从整体器官与组织层面分析心脏结构与功能变化。结果显示，eNOS缺陷在轻度和重度TAC模型中均未表现出改善作用，而eNOS过度表达反而加剧了TAC诱导的心脏重塑和功能障碍。eNOS在严重TAC中的有害作用与TAC诱导的NOS依赖性氧化应激加剧以及eNOS单体水平升高有关。在TAC模型中，使用N-乙酰半胱氨酸清除活性氧后，eNOS-Tg小鼠的eNOS S-谷胱甘肽化水平上升，eNOS单体及NOS依赖性超氧化物水平恢复至野生型水平，心脏功能随之改善，但在TAC野生型小鼠中未见类似效应。该结果表明，eNOS过度表达会加重心脏重塑与功能障碍，且该作用不依赖于TAC的严重程度。

综上所述，eNOS在心肌肥大中具有双重角色：

在生理性心肌肥大中，eNOS 催化生成 NO，舒张血管、降低血压与心脏后负荷，从而保护心肌细胞；而在病理性心肌肥大中，eNOS 功能失调，促进炎症与氧化应激反应，最终导致心肌细胞死亡与纤维化。

1.7 铁死亡

铁死亡是一种以细胞内铁超载、活性氧蓄积及脂质过氧化物大量积累为特征的新型细胞死亡方式^[33]。近年研究表明，铁死亡在心肌肥大的发生发展中起关键作用^[34]。骨形态发生蛋白 10 (bone morphogenetic protein 10, BMP10) 作为参与心脏发育的重要重组蛋白，与多种心脏疾病相关。李根芳^[35]在斑马鱼模型中发现，敲除 BMP10 会导致铁代谢紊乱，进而引发贫血与心肌肥大。

腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的激活对心脏具有保护作用。Zhao 等^[36]在腹主动脉缩窄诱导的大鼠心肌肥大模型中发现，SGLT2 抑制剂可通过激活 AMPK，改善心肌细胞增大、心脏纤维化及铁死亡等现象；而在异丙肾上腺素处理的 H9C2 细胞肥大模型中，AMPK 抑抗会降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 水平，加剧氧化应激与铁死亡，表明 SGLT2 抑制剂通过 AMPK 激活抑制铁死亡，从而发挥抗心脏肥大作用。

核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 作为 GPX4 的上游调控因子，在维持细胞氧化还原平衡中起核心作用。AMPK 信号通路可促进 Nrf2 核积累，增强其抗氧化功能。磷酸化 PGC-1 α 是 AMPK 激活的关键指标，当其表达受抑制时，可通过 AMPK/PGC-1 α /Nrf2 通路降低 Nrf2 表达，导致抗氧化系统紊乱，引发铁死亡并促进病理性心肌肥大^[37]。王婷等^[38]的实验显示，心肌肥大模型小鼠心脏中血红素加氧酶 1 与 4-羟基壬烯醛水平显著上升，GPX4 表达下降，有氧运动干预后心脏病变及铁死亡指标均明显改善，提示有氧运动可通过抑制铁死亡缓解心肌肥大与纤维化。

血管紧张素 II 可刺激心肌成纤维细胞增殖与胶原合成，诱发炎症及纤维化。Liu 等^[39]研究发现，血管紧张素 II 诱导的心肌肥大模型中，小鼠心肌细胞丙二醛、活性氧与 Fe²⁺ 水平升高，胱氨酸/谷氨酸逆转运体 (system Xc-, xCT) 与 GPX4 蛋白表达下降；经丹皮酚干预后，心肌

损伤减轻，铁死亡相关指标改善，xCT 与 GPX4 表达回升，表明丹皮酚通过上调 xCT/GPX4 通路抵抗血管紧张素 II 诱导的铁死亡，从而保护心脏。此外，mTOR 的激活亦可抑制 GPX4 表达，导致脂质过氧化物积累，诱发铁死亡并促进心肌肥大^[40]。

1.8 线粒体自噬

线粒体自噬是细胞选择性清除受损或功能异常线粒体的过程。在心肌细胞中，其不仅参与线粒体质量控制，还与心肌缺血、心力衰竭、心肌重构等多种心脏疾病的病理过程密切相关^[41]。PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) /Parkin 通路是线粒体自噬的关键调控机制：PINK1 负责监测细胞内线粒体质量，当线粒体受损时，PINK1 会在线粒体外膜上积累，进而激活 Parkin，促使线粒体膜蛋白发生泛素化，最终启动线粒体自噬以清除损伤的线粒体。若 PINK1/Parkin 功能缺陷，则会导致心肌细胞内线粒体碎片堆积，加剧氧化应激和细胞凋亡^[42]。唐伟等^[43]的研究表明，真武汤含药血清能够调节 PINK1/Parkin 通路，增强心肌肥大细胞的线粒体自噬水平，并显著降低心力衰竭过程中心肌细胞的凋亡率。

此外 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) / 腺病毒 E1B19kD 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 adenovirus E1B19kDa interacting protein 3, BNIP3) 和 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 也可直接与自噬体蛋白 LC3 结合，从而启动线粒体自噬，保护心肌细胞。禹笑阳等^[44]通过去甲肾上腺素诱导 H9C2 细胞构建体外心肌肥大模型，发现 BNIP3 和 FUNDC1 蛋白水平显著下降；而经抗纤益心方干预后，这两种蛋白的表达明显上升。这表明抗纤益心方可能通过作用于心肌线粒体，上调 BNIP3 和 FUNDC1 的表达，调节线粒体质量并改善线粒体功能，从而抑制心肌细胞肥大。

综上，线粒体自噬在区分生理性与病理性心肌肥大中具有重要作用。在生理性心肌肥大过程中，正常的线粒体自噬有助于维持线粒体质量，及时清除老化或受损的线粒体，从而保持心肌细胞在适应性肥大中的稳态，保护心功能。而在病理性心肌肥大中，线粒体自噬功能发生障碍，会进一步加剧心肌损伤与心功能恶化，最终导致心脏病变。

2 中药干预作用

传统中药及复方具有多成分、多靶点、多级联的作用特点。其不仅能够通过调控生物大分子来介导能量代谢与心脏重编程，还能干预细胞生长过程。此外，中药内源性的 miRNA 也能直接发挥生物学效应。

2.1 中药对心脏肥大的干预作用

姜黄中的姜黄素可下调 miR-199a，而延胡索中的生物碱成分则能够降低 miR-222 的表达水平^[45]。中药不仅能够通过其小分子有效成分调节 miRNA，其本身亦含有内源性 miRNA，这些 miRNA 可作为药效物质基础进入人体并发挥生物学作用。

淫羊藿、骨碎补等中药具有类雌激素样效应^[46]。尽管雌激素在心脏肥大发病机制中的具体作用尚未完全明确，但已有证据提示其与心脏肥大存在一定关联。因此，具备类雌激素样作用的传统中药或复方，或可在一定程度上对心脏肥大起到预防与治疗作用。

葛根中的葛根素则能够通过 AMPK/mTOR 信号通路，部分恢复细胞自噬功能，从而发挥抗心脏细胞肥大的效应^[47]。基于上述机制，可将中药或其复方制剂开发为一种“运动模拟药物”，通过慢性刺激（中长期用药）或急性刺激（短期大剂量用药）的方式，拮抗病理性心脏肥大，实现防治结合的治疗目标。

人参、淫羊藿能够增强 eNOS 相关蛋白的表达；山豆根、银杏叶可提高相应启动子的转录活性；而菊花、夏枯草则能促进其 mRNA 的活性^[48]。这些发现表明，中药能够通过多途径、多靶点共同上调体内 eNOS 水平，从而有效拮抗病理性心脏肥大。

厚朴中的活性成分和厚朴酚是 Sirt3 的药理学激活剂。其通过激活脱乙酰酶 Sirt3，发挥抗心肌肥厚作用，不仅能阻断由激动剂诱导及压力超负荷介导的心脏肥大反应，还能改善小鼠模型中已存在的心脏肥大^[49]。此外，和厚朴酚可适度增强培养的胚胎大鼠心肌细胞（H9c2）中 PPAR γ 的转录活性，并上调小鼠心脏组织中 PPAR γ 的表达，从而缓解心脏毒性、改善心功能，并减少心肌细胞凋亡^[50]。

黄芩中的黄芩素则通过激活 Nrf2 信号通路，减轻心肌细胞的铁死亡，进而改善小鼠心肌损

伤^[51]。而迷迭香中的迷迭香酸能够激活 Parkin 介导的线粒体自噬，减轻氧化应激反应，从而改善心肌细胞肥大^[52]。

2.2 中药复方对心脏肥大的干预作用

益气活血方（黄芪 40 g、人参 15 g、红花 15 g、益母草 20 g、丹参 30 g、茯苓 25 g、葶苈子 10 g）可显著降低心力衰竭大鼠模型中氨基末端 BNP 前体（N-terminal pro-BNP, NT-proBNP）及心肌肌钙蛋白 I（cardiac troponin I, cTnI）的含量，促进 PGC-1 α 生成，干预能量代谢重编程过程^[53]。补肾健脾化瘀方（淫羊藿、龟板胶、鹿角胶、生地、山药、骨碎补、水蛭）则能提高骨骼组织中 PGC-1 α mRNA 的表达水平，同时降低 ER α mRNA 的表达^[46]。中药复方芪苈强心通过激活 PPAR γ ，预防心肌梗死后的心脏重塑，并借助 PPAR γ 及其共激活因子 PGC-1 α 的活化，抑制去氧肾上腺素诱导的心脏肥大^[41]。上述研究表明，传统中药及复方可通过提高 PGC-1 α 水平，调控心脏能量代谢重编程，从而在预防和治疗心脏肥大、延缓心力衰竭进程中发挥作用。

在 eNOS 调控方面，中药复方当归四逆汤能直接上调体内 eNOS 表达；参麦注射液则可促进心肌缺血组织中 eNOS mRNA 的表达，并增强 eNOS 活性^[54]。这些效应均表明，传统中药及复方对病理性心脏肥大具有一定的预防与治疗作用。

中医临床常用益气温阳、活血利水法治疗心力衰竭及心肌肥大^[49]。该治法与西药联合应用时，疗效优于单纯西药治疗。其代表方剂心阳片（红参、黄芪、淫羊藿、葶苈子）可通过抑制磷酸肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/Akt/GSK-3 β 信号通路，减轻心肌细胞肥大与凋亡；同时激活下游 Nrf2，增强细胞抗氧化能力，减少氧化应激反应，改善心肌细胞铁死亡。抗纤益心方则作用于心肌线粒体，促进线粒体自噬，从而抑制心肌细胞肥大^[44]。

通过系统总结与分析，本文清晰阐述了在运动与病理状态下心脏肥大的分子水平变化及其对心脏功能的影响，并梳理了传统中药及复方对相关生物分子的干预作用。为更直观呈现心脏肥大的分子生物学反应、基因调控级联机制以及中药的干预途径，本文绘制了图 2 与表 1 以供参考。

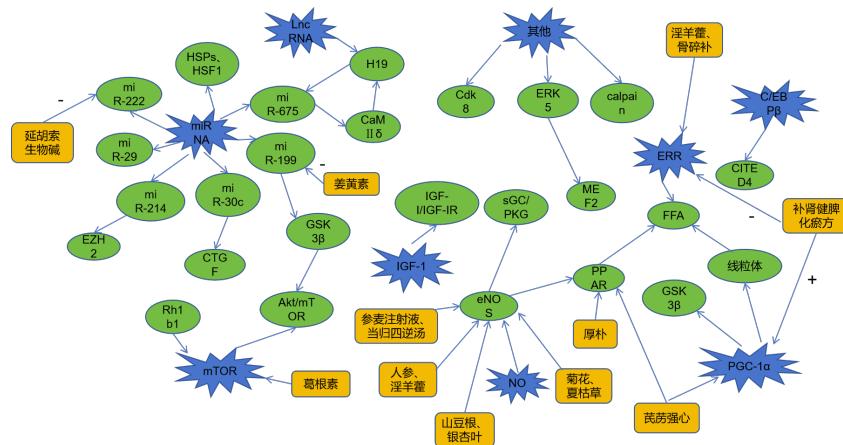


图2 心脏肥大生物分子调控机制及中药的干预作用

Figure 2. The biomolecular regulatory mechanism of cardiac hypertrophy and the intervention effect of traditional Chinese medicine

表1 心脏肥大相关分子调控机制及有效中药及复方

Table 1. Molecular regulatory mechanisms related to cardiac hypertrophy and effective traditional Chinese medicines and compound prescriptions

指标	运动	病理	产生的影响	中药及中药复方
PGC-1α	↑	↓	介导能量代谢, 激活Sirt3、上调PPARγ	厚朴、益气活血方、补肾健脾化瘀方、芪苈强心
ERα	—	—	ERα介导心脏肥大, 主要是能量代谢	淫羊藿、骨碎补、补肾健脾化瘀方
miRNA				
miR-29	↑	—	抑制纤维化	—
miR-222	↑	↑	促进心肌细胞生长, 保护心脏	姜黄
HSPs、HSF1	↑	—	保护心脏, 抗病理性肥大	—
miR-214	↑	—	介导心肌肥厚信号通路	—
miR-30c	↑	—	抑制CTGF表达	—
miR-199	↓	↑	过表达促进病理性肥大, 抑制引发生理性肥大	延胡索
LncRNA-H19	↓	↑	病理抑制心肌细胞生长	—
mTOR	↓	—	激活Akt/mTOR通路	葛根
C/EBPβ-CITED4	↓	—	不发生胚胎化既保留生长功能	—
IGF-I	↑	↑	心肌肥厚	—
NO-eNOS	↑	—	生理状态下, 舒张血管, 减轻心脏后负荷, 保护心肌细胞; 病理状态下, 增加氧化应激及炎症反应, 损伤心肌细胞	人参、淫羊藿、山豆根、银杏叶、菊花、夏枯草、当归四逆汤、参麦注射液

注：“↑”表示上调；“↓”表示下调；“—”表示未报道。

3 结语

近十年来, 随着国内外学者对心脏肥大的深入研究, 其分子调控机制逐渐明晰。研究表明, 运动可诱导 PGC-1α 和多种 miRNA 表达上调, 介导 mTOR 信号传导, 促使 C/EBPβ 下调, 并激活 IGF-I/IGF-IR 系统, 从而推动心脏生理性生长, 且不伴纤维化病变。相反, 在病理刺激下, PGC-1α 表达受到抑制, miR-199a 激活 mTOR 信号, LncRNA H19、IGF-I mRNA 及其蛋白表达均上调, 最终导致病理性心脏肥大, 甚至进展为心力衰竭。值得关注的是, 运动诱导的心脏适应性生长能够在一定程度上拮抗病理性心肌肥大, 对心脏具有

保护作用, 并可降低因心脏肥大导致的死亡风险。

在生物标志物与治疗靶点方面, PGC-1α、miR-29、miR-222、miR-199 和 LncRNA H19 有望成为心脏肥大的诊断标志物; 而 miR-29、HSPs、HSF1、miR-199、IGF-I 和 eNOS 则可能成为潜在的治疗靶点。中药复方及单体成分在此过程中发挥多途径调控作用: 如益气活血与补肾健脾类中药可促进 PGC-1α 表达; 姜黄可上调 miR-222 以保护心脏; 延胡索能下调 miR-199; 葛根通过调控 AMPK/mTOR 信号通路抑制病理性心脏肥大; 人参、淫羊藿等则可上调 eNOS, 协助心脏重编程并发挥心脏保护效应。

中医药从整体观念出发, 通过辩证施治与药

物配伍，在基因、转录因子、代谢通路、激素及代谢产物等多个层面对心脏进行系统性调控，以纠正机体失衡状态，实现对心脏肥大的预防与治疗。近年来，越来越多的证据表明，运动所诱导的心脏保护通路激活机制为药物研发提供了新思路。然而，将中药开发为“运动模拟”新药仍面临诸多挑战，包括其具体作用机制尚未完全阐明、量效关系不明确，以及潜在的心脏不良反应与功效稳定性等问题。

尽管“运动模拟”中药的作用机制复杂，但该类新药的研发具有重要的科学价值与临床前景。此外，通过减轻氧化应激、降低脂质过氧化物水平、抑制心肌细胞铁死亡，以及调节线粒体自噬等途径缓解心肌细胞异常增殖，也可作为未来治疗心肌肥大的重要研究方向。

参考文献

- 1 刘冠楠, 陈钢 . 运动性与病理性心脏肥大 [J]. 沈阳体育学院学报 , 2014, 33(2): 90–96. [Liu GN, Chen G. Exercise-induced and pathological cardiac hypertrophy[J]. Journal of Shenyang Sport University, 2014, 33(2): 90–96.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-0560.2014.02.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0560.2014.02.018).
- 2 Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1614. DOI: [10.1038/s41467-017-01737-4](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01737-4).
- 3 Liu X, Xiao J, Zhu H, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling[J]. Cell Metabolism, 2015, 21(4): 584. DOI: [10.1016/j.cmet.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.014).
- 4 Rooij EV, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(48): 18255–18260. DOI: [10.1073/pnas.0608791103](https://doi.org/10.1073/pnas.0608791103).
- 5 徐同毅 . miR-214-5p 调控 HSF1 在运动预处理减轻病理性心肌肥厚中的作用机制研究 [D]. 上海 : 第二军医大学 , 2014. DOI: [10.7666/d.Y2662169](https://doi.org/10.7666/d.Y2662169).
- 6 贾明学, 张国海, 李艳, 等 . 微小 RNA 30c 增加有氧运动训练小鼠心室顺应性的研究 [J]. 体育科学 , 2013, 33(9): 70–76. [Jia MX, Zhang GH, Li Y, et al. MicroRNA 30c involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in mice[J]. China Sport Science, 2013, 33(9): 70–76.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-677X.2013.09.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-677X.2013.09.010).
- 7 李振华 . miR-199 在心肌肥厚中的功能研究 [D]. 北京 : 中国人民解放军军事医学科学院 , 2016. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-90106-1016211547.htm>.
- 8 Viereck J, Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury[J]. Circ Res, 2017, 20, 120(2): 381–399. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308434](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308434).
- 9 刘澜涛 . H19 在心肌肥厚中的功能研究 [D]. 北京 : 中国人民解放军军事医学科学院 , 2016. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-90106-1016211539.htm>.
- 10 陈智鸿 . Exosomal miRNA 在心力衰竭患者血浆中的表达及临床意义研究 [D]. 福州 : 福建医科大学 , 2017. DOI: [10.7666/d.D01305323](https://doi.org/10.7666/d.D01305323).
- 11 Whitehead N, Gill JF, Brink M, et al. Moderate modulation of cardiac PGC-1 α expression partially affects age-associated transcriptional remodeling of the heart[J]. Front Physiol, 2018, 9: 242. DOI: [10.3389/fphys.2018.00242](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00242).
- 12 Riehle C, Wende AR, Zhu Y, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training[J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(18): 3450. DOI: [10.1128/MCB.00426-14](https://doi.org/10.1128/MCB.00426-14).
- 13 Vega RB, Horton JL, Kelly DP. Maintaining ancient organelles: mitochondrial biogenesis and maturation[J]. Circ Res, 2015, 116(11): 1820. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.305420](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305420).
- 14 Ferreira R, Nogueira-Ferreira R, Trindade F, et al. Sugar or fat: the metabolic choice of the trained heart[J]. Metabolism, 2018, 87: 98–104. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.07.004).
- 15 姚春霞 . GATA 转录因子对心肌能量代谢及细胞增殖的调控机制研究 [D]. 郑州 : 郑州大学 , 2012. DOI: [10.7666/d.y2103058](https://doi.org/10.7666/d.y2103058).
- 16 Chen Y, Yu S, Zhang N, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II induced myocardial hypertrophy *in vitro* via CCAAT/enhancer-binding protein β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 423–430. DOI: [10.1016/j.bbrc.2017.03.057](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.057).
- 17 Rogers MA, Verena K, Gemma M, et al. CITED4 gene silencing in colorectal cancer cells modulates adherens/tight junction gene expression and reduces cell proliferation[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1): 225–237. DOI: [10.1007/s00432-015-2011-5](https://doi.org/10.1007/s00432-015-2011-5).
- 18 Bezzerez VJ, Platt C, Lerchenmüller C, et al. CITED4 induces physiologic hypertrophy and promotes functional recovery after ischemic injury[J]. JCI Insight, 2016, 1(9): e85904. DOI: [10.1172/jci.insight.85904](https://doi.org/10.1172/jci.insight.85904).
- 19 Ogasawara R, Fujita S, Hornberger TA, et al. The role of mTOR signalling in the regulation of skeletal muscle mass in a rodent model of resistance exercise[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31142. DOI: [10.1038/srep31142](https://doi.org/10.1038/srep31142).
- 20 曹云山 . Rheb1 在出生后小鼠心脏生长及功能维持中的作用研究 [D]. 南京 : 南京医科大学 , 2014. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10312-1015519133.htm>.
- 21 李奕, 曾凡星, 吴迎, 等 . 不同强度运动诱导 Akt/mTOR 信号对心肌肥大的作用研究 [J]. 北京体育大学学报 , 2013, 36(6): 49–54. [Li Y, Zeng FX, Wu Y, et al. Research on regulation of cardiac hypertrophy by the Akt/mTOR signaling at different exercise intensity[J]. Journal of Beijing Sport University, 2013, 36(6): 49–54.] DOI: [10.19582/j.cnki.11-3785/g8.2013.06.010](https://doi.org/10.19582/j.cnki.11-3785/g8.2013.06.010).
- 22 Hatazawa Y, Qian K, Gong DW, et al. PGC-1 α regulates alanine metabolism in muscle cells[J]. PloS One, 2018, 13(1): e0190904. DOI: [10.1371/journal.pone.0190904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190904).
- 23 王思慧, 熊亮 . mTORC1 信号通路在心血管疾病中对

- 心肌细胞自噬、凋亡的作用机制 [J]. 赣南医学院学报 , 2023, 43(9): 936–942. [Wang SH, Xiong L. Mechanism of mTORC1 signaling pathway on autophagy and apoptosis of cardiomyocytes in cardiovascular diseases[J]. Journal of Gannan Medical University, 2023, 43(9): 936–942.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2023.09.010.
- 24 Kararigas G, Nguyen BT, Jarry H. Estrogen modulates cardiac growth through an estrogen receptor α -dependent mechanism in healthy ovariectomized mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(2): 909–914. DOI: 10.1016/j.mce.2013.11.011.
- 25 丁延峰, 何瑞荣 . 胰岛素样生长因子 I 对心脏的作用 [J]. 生理科学进展 , 2000, 31(3): 234–236. [Ding YF, He RR. Actions of insulin-like growth factor-1 on heart[J]. Progress in Physiological Sciences, 2000, 31(3): 234–236.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-SLKZ200003009.htm>.
- 26 Donohue TJ, Dworkin LD, Lango MN, et al. Induction of myocardial insulin-like growth factor-I gene expression in left ventricular hypertrophy[J]. Circulation, 1994, 89(2): 799–809. DOI: 10.1161/01.cir.89.2.799.
- 27 Rainer PP, Kass DA. Old dog, new tricks: novel cardiac targets and stress regulation by protein kinase G[J]. Cardiovas Res, 2016, 111(2): 154–162. DOI: 10.1093/cvr/cvw107.
- 28 Calvert JW, Condit ME, Aragón JP, et al. Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of $\beta(3)$ -adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols[J]. Circ Res, 2011, 108(12): 1448–1458. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.241117.
- 29 de Waard MC, Van HR, Soullié T, et al. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(6): 1041. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.005.
- 30 Yang L, Jia Z, Yang L, et al. Exercise protects against chronic β -adrenergic remodeling of the heart by activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. PloS One, 2014, 9(5): e96892. DOI: 10.1371/journal.pone.0096892.
- 31 Vettor R, Valerio A, Ragni M, et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306(5): 519–528. DOI: 10.1152/ajpendo.00617.2013.
- 32 van Deel DE, Octavia Y, Boer DM, et al. Normal and high eNOS levels are detrimental in both mild and severe cardiac pressure-overload[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 88: 145–154. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.001.
- 33 Chengfei X ,Ziling L, Jiangwei X. Ferroptosis: a double-edged sword in gastrointestinal disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12403. DOI: 10.3390/ijms222212403.
- 34 Zhang M, Guan X, Dong Z, et al. Targeting Zfp36 to combat cardiac hypertrophy: Insights into ferroptosis pathways[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(3): e70247. DOI: 10.1002/ctm2.70247.
- 35 李根芳. BMP10 通过调控系统铁稳态维持心脏功能[D]. 上海: 上海海洋大学 , 2021. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10264-1021760176.htm>.
- 36 Zhao BB ,Wang J, Zhang LL, et al. SGLT2i continuously prevents cardiac hypertrophy by reducing ferroptosis via AMPK up-regulation[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(8): 4849–4864. DOI: 10.1007/s11010-025-05294-z.
- 37 孙照阳, 王艳, 李岩岩, 等 . 黄芪皂苷 II 通过 AMPK/PGC-1 α /Nrf2 通路抑制高糖所致施万细胞铁死亡的作用机制[J]. 福建医科大学学报 , 2025, 59(1): 9–17. [Sun ZY, Wang Y, Li YY, et al. Mechanism of action of astragaloside II in inhibition of high glucose-induced ferroptosis in schwann cells via AMPK/PGC-1 α /Nrf2 pathway[J]. Journal of Fujian Medical University, 2025, 59(1): 9–17.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2025.01.004.
- 38 王婷, 邹岩, 李海燕, 等 . 有氧运动抑制心脏 Hmox-1/GPX4 介导的铁死亡缓解糖尿病小鼠心室重构 [J]. 温州医科大学学报 , 2023, 53(5): 370–378. [Wang T, Zou Y, Li HY, et al. Aerobic exercise inhibited cardiac Hmox-1/GPX4 mediating ferroptosis to alleviate cardiac remodeling in diabetic cardiomyopathy[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2023, 53(5): 370–378.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2023.05.005.
- 39 Liu C, Yi X, Yan J, et al. Paeonol improves angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by suppressing ferroptosis[J]. Heliyon, 2023, 9(9): e19149–e19149. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19149.
- 40 赵凯 . 外泌体携带 HSP90 α 通过调控 mTOR-GPx4 信号轴抑制血管肉瘤细胞自噬依赖性铁死亡机制初探[D]. 新疆石河子 : 石河子大学 , 2023. DOI: 10.27332/d.cnki.gshzu.2023.001380.
- 41 苏波, 李浪 . 线粒体自噬在心血管疾病的作用研究进展[J]. 广西医科大学学报 , 2020, 37(10): 1901–1905. [Su B, Li L. Research progress on the role of mitochondrial autophagy in cardiovascular diseases[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2020, 37(10): 1901–1905.] DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.10.026.
- 42 Anbo G, Mengie W, Xing T, et al. NDP52 SUMOylation contributes to low-dose X-rays-induced cardiac hypertrophy through PINK1/Parkin-mediated mitophagy via MUL1/SUMO2 signalling[J]. J Cell Physiol, 2023, 239(1): 79–96. DOI: 10.1002/jcp.31145.
- 43 唐伟, 郑美群, 王晓琳, 等 . 真武汤含药血清对心肌肥大细胞凋亡和线粒体自噬的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志 , 2025, 31(3): 11–21. [Tang W, Zheng MQ, Wang XL, et al. Effect of serum containing zhenwutang on apoptosis of myocardial mast cells and mitochondrial autophagy[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(3): 11–21.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241239.
- 44 禹笑阳, 王振涛, 强祎彤, 等 . 抗纤益心方调控 SIRT1 介导的线粒体自噬抑制心肌细胞肥大的机制 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2108–2111. [Yu XY, Wang ZT, Qiang YT, et al. Mechanism of Kangxian Yixin decoction regulating SIRT1 mediated mitochondrial autophagy and inhibiting cardiomyocyte hypertrophy[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2024, 35(9): 2108–2111.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.09.13.
- 45 杜佳, 张辉, 苏式兵 . MicroRNA 调节肿瘤细胞凋亡及中

- 药的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化 , 2011, 13(4): 606–610. [Du J, Zhang H, Su SB. MicroRNA involving in tumor cell apoptosis and effect of traditional chinese medicine[J]. World Science and Technology—Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2011, 13(4): 606–610.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-3849.2011.04.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3849.2011.04.004).
- 46 邓伟民, 魏秋实, 谭新, 等. 补肾健脾化瘀方对去势大鼠股骨骨髓 $ERR\alpha$ 和 $PGC-1\alpha$ mRNA 表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2014, 20(10): 1143–1147, 1158. [Deng WM, Wei QS, Tan X, et al. Effect of kidney-tonifying, spleen-strengthening, and blood stasis removing recipe on the expression $ERR\alpha$ and $PGC-1\alpha$ mRNA in the bone marrow of the femurs in ovariectomized rat model[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(10): 1143–1147, 1158.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2014.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2014.10.001).
- 47 覃华, 张琰, 王四旺, 等. 葛根素预防压力过载性心脏肥大的保护作用及机制 [J]. 西北药学杂志 , 2016, 31(5): 478–482. [Qin H, Zhang Y, Wang SW, et al. Protective effect and mechanism of puerarin prevent cardiac hypertrophy from pressure overload[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2016, 31(5): 478–482.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2407.2016.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2407.2016.05.012).
- 48 甘我挺, 孙丽, 韩欣, 等. 中药对内皮型一氧化氮合酶转录的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志 , 2012, 18(15): 323–327. [Gan WT, Sun L, Han X, et al. Effect of traditional Chinese herbs on endothelial nitric oxide synthase transcriptional regulation[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(15): 323–327.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9903.2012.15.090](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9903.2012.15.090).
- 49 康锦花 . 益气温阳活血利水法治疗慢性心力衰竭的临床分析及作用机制探讨 [D]. 广州 : 广州中医药大学 , 2022. DOI: [10.27044/d.cnki.ggzzu.2022.000069](https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzzu.2022.000069).
- 50 Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6656. DOI: [10.1038/ncomms7656](https://doi.org/10.1038/ncomms7656).
- 51 Huang L, Zhang K, Guo Y, et al. Honokiol protects against doxorubicin cardiotoxicity via improving mitochondrial function in mouse hearts[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11989. DOI: [10.1038/s41598-017-12095-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12095-y).
- 52 王伟立 . 黄芩素通过激活 Nrf2/HO-1 抑制心肌铁死亡改善小鼠心脏损伤机制研究 [D]. 辽宁锦州 : 锦州医科大学 , 2024. DOI: [10.27812/d.cnki.glnyx.2024.000839](https://doi.org/10.27812/d.cnki.glnyx.2024.000839).
- 53 王懿, 张艳, 礼海 . 益气活血方干预 $PGC-1\alpha$ 调控心衰心肌细胞能量代谢重构的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志 , 2015, 21(6): 169–173. [Wang Y, Zhang Y, Li H. Mechanism of action research on yiqi huoxue decoction intervene $PGC-1\alpha$ control heart failure myocardial cell energy metabolismrefactoring[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2015, 21(6): 169–173.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2015060169](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2015060169).
- 54 Gao RR, Wu XD, Jiang HM, et al. Traditional Chinese medicine Qiliqiangxin attenuates phenylephrine-induced cardiac hypertrophy via upregulating PPAR γ and $PGC-1\alpha$ [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(8): 153. DOI: [10.21037/atm.2018.04.14](https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.14).

收稿日期: 2025年06月03日 修回日期: 2025年08月12日

本文编辑: 钟巧妮 李阳