

中医药调控线粒体质量控制治疗心脏纤维化的研究现状

Research status of traditional Chinese medicine on mitochondrial quality control in the treatment of cardiac fibrosis

刘杰, 金华, 杜婕,
包璇

(甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州
730000)

LIU Jie, JIN Hua,
DU Jie, BAO Xuan

(Clinical College of Chinese Medicine,
Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目:国家自然科学基金地区基金资助项目(82160886); 甘肃省省级重点人才基金资助项目(2023RCXM28); 甘肃省省级科技计划基金资助项目(23JRRA1524)

作者简介:刘杰(1999-), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治心脑血管疾病的研究

通信作者:金华, 教授, 博士生导师

MP: 13893406996

E-mail: lanzhoujinhua@126.com

摘要:心脏纤维化是多种心血管疾病的共同病理基础, 其核心特征是心脏成纤维细胞过度活化与细胞外基质沉积, 最终导致心脏结构重塑。研究显示, 线粒体功能障碍是心脏纤维化发生发展的重要驱动因素。线粒体质量控制是细胞内一套精密的动态调控系统, 涉及线粒体动力学、线粒体生物发生和线粒体自噬等过程, 负责维持线粒体稳态, 故线粒体质量控制紊乱介导心脏纤维化病理进程。中医药具有多途径、多靶点和毒副作用小等优势, 在调控线粒体质量控制和治疗心脏纤维化方面展现出巨大潜力。基于此, 本文就线粒体质量控制与心脏纤维化的关系以及中医药调控线粒体质量控制治疗心脏纤维化的作用机制展开系统综述, 旨在为临床治疗心血管疾病提供理论依据与新靶点。

关键词: 中药; 心脏纤维化; 线粒体质量控制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.014

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)22-3241-07

Abstract: Cardiac fibrosis is a common pathological basis for a variety of cardiovascular diseases, and its core feature is cardiac fibroblast overactivation and extracellular matrix deposition, which ultimately leads to cardiac structural remodeling. Studies have shown that mitochondrial dysfunction is an important driver of the occurrence and development of cardiac fibrosis. Mitochondrial quality control is a set of precise dynamic regulatory systems in cells, involving mitochondrial dynamics, mitochondrial biogenesis and mitochondrial autophagy, which are responsible for maintaining mitochondrial homeostasis. Traditional Chinese medicine has the advantages of multiple pathways, multiple targets and small toxic side effects, and shows great potential in regulating mitochondrial quality control and treating cardiac fibrosis. Based on this, this paper systematically reviews the relationship between mitochondrial quality control and cardiac fibrosis and the mechanism of traditional Chinese medicine to regulate mitochondrial quality control in the treatment of cardiac fibrosis, aiming to provide a theoretical basis and new targets for the clinical treatment of cardiovascular diseases.

Key words: traditional Chinese medicine; cardiac fibrosis; mitochondrial quality control

心脏纤维化(cardiac fibrosis, CF)本质上是心脏间质病理性重塑

的过程,表现为心脏间质成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,活化的肌成纤维细胞大量合成和分泌细胞外基质,主要为I型胶原蛋白(collagen type I, Col I)和III型胶原蛋白(collagen type III, Col III),其过度沉积,逐渐代替正常心肌组织,使心肌弹性下降、心脏功能受损^[1]。CF是多种心血管疾病发展至一定阶段的共同病理性改变,如心肌梗死、糖尿病心肌病和心力衰竭等疾病。随着全球人口老龄化的加剧,CF相关的心血管疾病发生率和死亡率正在逐年上升,给全球公共卫生造成了沉重的负担。然而,由于CF发病机制复杂,目前尚未发现针对性的治疗药物。线粒体是细胞的“动力工厂”,在能量生产、代谢调节、Ca²⁺储存、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成以及细胞凋亡等生理过程中发挥关键作用,研究证实,线粒体在CF病理生理过程中扮演重要角色^[2]。线粒体质量控制是一种复杂的内源性防御程序,其核心机制主要为线粒体动力学、线粒体生物发生和线粒体自噬等,对于监测和维持细胞内线粒体网络的完整性和功能的稳定至关重要,故探索线粒体质量控制如何调控线粒体稳态对治疗CF尤为必要。中医药具有多靶点、多层次、多途径等独特优势,诸多证据显示,中药活性成分和中药复方可通过调节线粒体质量控制相关信号通路和靶点干预CF,进而达到治疗心血管疾病的目的。因此,本文探讨了线粒体质量控制与CF的关系,并归纳总结了中医药调控线粒体质量控制干预CF的作用机制,以期为中西医协同治疗心血管疾病提供新的思路与策略。

1 线粒体质量控制与CF的关系

1.1 线粒体动力学与CF

线粒体动力学是指线粒体通过持续的融合与分裂过程,实现结构重塑与功能调控的生物学现象^[3]。生理状态下,线粒体融合与分裂在相关蛋白调控下保持平衡。线粒体融合包括内膜与外膜的融合,其中,视神经萎缩蛋白1(optical atrophy 1, OPA1)参与线粒体内膜融合,线粒体融合蛋白(mitofusin 1/2, Mfn1/2)参与线粒体外膜融合,2者共同维持线粒体的完整性^[4]。线粒体分裂的启动因子是动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1),其经翻译修饰后与线粒体分裂蛋白1(fission protein 1, Fis1)、线粒体动力学蛋白49/51(mitochondrial dynamics proteins 49/51, MiD49/51)和线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)等受体结合而被募集到线粒体外膜,进而在三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)驱动下寡聚化,形成围绕和收缩线粒体的环状结构,导致2个

子线粒体产生^[5]。研究表明,线粒体融合减少与过度分裂造成线粒体损伤和心功能障碍^[6]。DING等^[7]将阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的小鼠模型分为非转基因(NTg)组和心脏特异性Mfn2转基因(Tg-Mfn2)组,Tg-Mfn2组与NTg组相比,心肌细胞凋亡指数和胶原蛋白体积分数均减小(均 $P < 0.001$),平均线粒体大小增加($P < 0.001$),Mfn2表达和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性均上调($P < 0.01$, $P < 0.001$),ROS、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(cysteine aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)活性均下调(均 $P < 0.001$),表明Mfn2过表达恢复了线粒体融合,抑制氧化应激和细胞凋亡,从而减轻CF,改善DOX诱导的心脏毒性。DING等^[8]构建心肌梗死小鼠模型,研究发现,模型组较假手术组梗死区域Col I、肌成纤维细胞活化的标志 α 平滑肌激动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和Drp1在丝氨酸616位点的磷酸化(p-Drp1-S616)表达均升高(均 $P < 0.01$),而加入线粒体分裂抑制剂组较MI组Col I、 α -SMA和p-Drp1-S616表达均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),DHE染色显示ROS水平下降,表明抑制Drp1介导的线粒体过度分裂可以改善线粒体功能,减弱氧化应激,从而抗心肌梗死后CF,发挥心脏保护作用。可见,维持线粒体融合-分裂的动态平衡,有望成为干预CF的潜在策略。

1.2 线粒体生物发生与CF

线粒体生物发生是指在线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和核DNA(nuclear DNA, nDNA)的协同调控下,产生新的线粒体以取代功能障碍或受损的线粒体,从而维持线粒体稳态的过程^[9]。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)是线粒体生物发生的核心上游调节因子,其通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK)介导的磷酸化和沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)介导的脱乙酰化两种翻译后修饰被激活并易位至细胞核,继而作用于下游核呼吸因子1/2(nuclear respiratory factor 1/2, Nrf1/2),激活线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM),最终启动mtDNA转录与复制^[10]。越来越多研究显示,线粒体生物发生与CF息息相关。HE等^[11]研究发现大鼠经内质网应激诱导剂处理后,处理组较对照组PGC-1 α 和Mfn2表达水平下降($P < 0.05$),CF核心驱动介质转化生长因子-

$\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$, TGF - $\beta 1$) 表达水平提高 ($P = 0.0159$), 左心室纤维化比例增加 ($P = 0.001$), 线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 与呼吸速率下降, 差异有统计学意义, 表明内质网应激触发大鼠 CF 的机制与下调线粒体生物发生和线粒体融合导致线粒体功能紊乱有关。PHAM 等^[12]研究发现用依格列汀干预 2 型糖尿病 db/db 小鼠模型后, 依格列汀组与 db/db 组相比, PGC - 1α 、Nrf1 和 TFAM 表达水平均升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), Col I、TGF - $\beta 1$ 和另一 CF 标志物胰岛素样生长因子结合蛋白 - 7 (insulin - like growth factor - binding protein 7, IGFBP7) 表达水平均下降 (均 $P < 0.05$), 线粒体电子传递链复合物 I、II、III、IV 表达水平及线粒体耗氧率均提高 (均 $P < 0.05$), 纤维化比例减小 ($P < 0.05$), 表明依格列汀通过促进 PGC - 1α /Nrf1/TFAM 信号通路介导的线粒体生物发生, 恢复线粒体功能, 从而缓解 CF, 改善糖尿病心肌病。由此可见, 线粒体生物发生在 CF 病理过程中发挥重要作用, 诱导线粒体生物发生恢复正常水平可能是治疗 CF 的有效途径。

1.3 线粒体自噬与 CF

线粒体自噬是指通过自噬机制选择性清除或降解受损的线粒体, 以此来维持线粒体健康和细胞稳态^[13]。目前被广泛接受的线粒体自噬机制主要分为泛素依赖性途径与非泛素依赖性途径^[14]。磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的激酶 1 (PTEN - induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin) 信号通路是泛素依赖性途径中研究最深入的经典通路。在正常线粒体中, PINK1 被转运到线粒体内膜降解。当 MMP 损伤时, PINK1 无法进入线粒体内膜而在线粒体外膜积累并激活 Parkin, 进而将泛素分子连接到线粒体外膜的靶蛋白上, 形成延伸的多聚泛素链, 继而募集 p62 等自噬衔接蛋白至线粒体表面, 并与微管相关蛋白轻链 3 (microtubule - associated protein light chain 3, LC3) 结合, 介导自噬体包裹线粒体, 完成线粒体自噬^[15]。而非泛素依赖性途径则直接募集自噬受体蛋白, 包括 B 淋巴细胞瘤 - 2 相互作用蛋白 3 (B - cell lymphoma - 2 interacting protein 3, BNIP3)、NIP3 样蛋白 X (NIP3 - like protein X, NIX) 和 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 等, 此类受体可直接与 LC3 结合, 启动线粒体自噬^[16]。诸多证据表明, 线粒体自噬异常是 CF 的重要发病机制。ZHANG 等^[17]建立主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 小鼠模型, 研究发

现, TAC 组较假手术组左心室组织中的 Col I、Col III 和 α - SMA 水平均升高 (均 $P < 0.01$); 体外心脏成纤维细胞经血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 处理后, Ang II 组与对照组相比, Col I、Col III 和 α - SMA 水平均上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), LC3 - II/LC3 - I 比值以及 PINK1 和 Parkin 表达水平均显著提高 (均 $P < 0.01$), p62 表达水平下调 ($P < 0.05$), 提示 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬过度激活可促进心脏成纤维细胞活化, 纤维化和胶原蛋白沉积。REN 等^[18]研究发现野生型 (wild type, WT) 小鼠和 FUNDC1 敲除 (FUNDC1^{-/-}) 小鼠经高脂肪饮食喂养后, FUNDC1^{-/-} 组与 WT 组比较, 自噬相关蛋白 Beclin - 1、Atg5、Atg7 与 LC3 - II/LC3 - I 比值均降低 (均 $P < 0.05$), p62 表达水平升高 ($P < 0.05$), 线粒体内 Ca^{2+} 水平、线粒体凋亡水平和心脏的纤维化区域均上调 (均 $P < 0.05$), 表明线粒体自噬缺陷导致线粒体功能失调, 促进线粒体 Ca^{2+} 超载和凋亡, 从而介导 CF 病理性改变, 加剧肥胖诱导的心脏损伤。综上, 线粒体自噬具有双重性, 适度线粒体自噬有助于保护心脏健康, 而线粒体自噬过度激活与缺陷均可诱导 CF 进程。

2 中医药靶向调控线粒体质量控制治疗 CF

2.1 调节线粒体动力学

槲皮素是一种广泛存在于多种植物中的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗纤维化等作用^[19]。CHANG 等^[20]构建 TAC 诱导的心力衰竭小鼠模型, 用 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 槲皮素进行腹腔注射, 槲皮素组与 TAC 组相比, 心肌的纤维化面积减小 ($P < 0.05$), TGF - β mRNA、ROS、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、白细胞介素 - 13 (interleukin - 13, IL - 13)、IL - 18、Col I 和 Col III 水平均降低 (均 $P < 0.05$), SIRT5 和异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 表达水平均提高 (均 $P < 0.05$); 体外采用 $30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 高糖诱导的 HL - 1 心肌细胞模型, 经 $150 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 槲皮素干预后, 槲皮素组与高糖组相比, Drp1 和 Fis1 mRNA 水平下调 (均 $P < 0.05$), SIRT5、IDH2、Mfn1/2、PGC - 1α 和 TFAM mRNA 及 IDH2 去琥珀酰化水平均上调 (均 $P < 0.05$), ROS、Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLR family, pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体和细胞凋亡水平均下降 (均 $P < 0.05$), 而敲除 SIRT5 会消除槲皮素的保护作用, 揭示槲皮素通过上调 SIRT5, 促进 IDH2 去琥珀酰化, 调节线粒体融合、分裂和生物发生, 维持线粒体稳态, 从而抑制氧化应

激、炎症反应和细胞凋亡,减轻CF,改善心功能。香草酸是从当归、木瓜、绿茶等植物中提取出的酚类化合物,具有抗氧化、抗炎和心脏保护等作用^[21]。贺海波等^[22]建立异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)致小鼠CF模型,分别用 $100\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 香草酸和 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Drp1抑制剂治疗后,与ISO组比较,小鼠心脏组织中Col I、Col III、 α -SMA mRNA和蛋白表达,促炎因子IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α mRNA表达及p-Drp1、NLRP3、Caspase-1、Gasdermin D(GSDMD)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Cleaved-Caspase-3/9蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.01$),抗炎因子IL-4、IL-10 mRNA表达显著升高(均 $P < 0.01$);血清中ROS、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平均显著降低(均 $P < 0.01$),IL-4、IL-10水平显著升高(均 $P < 0.01$);心肌中胶原纤维沉积减少,胶原容积分数显著降低(均 $P < 0.01$),且经香草酸和Drp1抑制剂联合治疗后,上述指标进一步好转,提示香草酸通过抑制线粒体分裂,减轻氧化应激、炎症反应、细胞焦亡和线粒体凋亡,进而改善ISO诱导的小鼠CF病理损伤。苓桂术甘汤由茯苓、桂枝、白术、甘草组成, XIANG等^[23]在此方基础上加入黄芪、人参、丹参、当归和槟榔,用 $19.95\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 加味苓桂术甘汤对心肌梗死大鼠进行灌胃,持续4周后发现,加味苓桂术甘汤组较模型组p-Drp1、NLRP3、IL-1 β 、Bax、细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)和Cleaved-Caspase-3表达均降低($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$),SIRT3、Mfn2、SOD2和Bcl-2表达及MMP水平均提高($P < 0.05$, $P < 0.01$),心肌的纤维化面积减小($P < 0.001$),同时,在体外以氧糖剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)H9c2心肌细胞为研究对象,实验结果发现,SIRT3抑制剂阻断了加味苓桂术甘汤对线粒体的保护作用,表明加味苓桂术甘汤可促进线粒体融合-分裂动态平衡,恢复受损的线粒体功能,抑制炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,从而改善CF,逆转心肌梗死后心室重塑,其机制可能与靶向SIRT3有关。

2.2 促进线粒体生物发生

黄芪甲苷IV是从黄芪的根中提取出的皂苷类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等作用^[24]。CONG等^[25]研究发现用 $80\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 黄芪甲苷IV处理Ang II诱导的心房颤动小鼠模型后,黄芪甲苷IV组与Ang II组相比,SIRT1、PGC-1 α 和含III型纤连蛋白结构域蛋白5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)蛋白表达均提高[(0.57 ± 0.08) vs.

(0.22 ± 0.02), (0.72 ± 0.05) vs. (0.28 ± 0.04), (0.68 ± 0.06) vs. (0.38 ± 0.03), 均 $P < 0.001$],氧化应激水平下降[ROS水平(2.63 ± 0.22)% vs. (9.20 ± 0.92)%, MDA含量(504.07 ± 25.62) vs. (701.78 ± 85.01), SOD活性(29.54 ± 2.45) vs. (13.82 ± 1.25), 均 $P < 0.001$],心房纤维化改善[纤维化面积(8.62 ± 1.83)% vs. (26.25 ± 3.81)%, α -SMA阳性肌成纤维细胞比例(17.25 ± 1.78)% vs. (65.62 ± 10.63)%, α -SMA表达(1.41 ± 0.20) vs. (3.32 ± 0.53), Col III表达(1.48 ± 0.18) vs. (3.41 ± 0.55), Col I表达(0.99 ± 0.17) vs. (2.34 ± 0.55), 均 $P < 0.001$],房颤减轻[诱发率(15.13 ± 2.16)% vs. (58.00 ± 5.86)%, 持续时间(5.50 ± 0.59) vs. (14.45 ± 1.99), 均 $P < 0.001$],说明黄芪甲苷IV通过激活SIRT1/PGC-1 α /FNDC5信号通路,促进线粒体生物发生,抑制氧化应激和心房纤维化,改善心房重构,从而缓解Ang II诱导的房颤。铁锈醇是一种来自丹参的二萜类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤和心脑血管保护等作用^[26]。LI等^[27]构建DOX诱导的心脏毒性小鼠模型,经 20 mg/kg 铁锈醇干预后,铁锈醇组较DOX组CF减轻,肌纤维排列紊乱减弱;体外用铁锈醇处理DOX诱导的H9c2心肌细胞,铁锈醇组较DOX组ROS和PGC-1 α 乙酰化水平下降($P < 0.001$, $P < 0.05$),MMP、ATP含量、mtDNA拷贝数及SIRT1与PGC-1 α 在细胞核中的共定位均上调($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$);体内外SIRT1、PGC-1 α 、Nrf1、TFAM及脂肪酸氧化标志物白细胞分化抗原36(cluster of differentiation 36, CD36)、肉碱棕榈酰转移酶2(carnitine palmitoyltransferase 2, CPT2) mRNA和蛋白表达均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),凋亡水平下降($P < 0.05$, $P < 0.001$),线粒体数量增加($P < 0.05$),而SIRT1与PGC-1 α 的抑制剂可以逆转铁锈醇的保护作用,进一步表明铁锈醇通过调节SIRT1/PGC-1 α 轴,恢复线粒体生物发生和脂肪酸氧化,从而减轻氧化损伤和心肌细胞凋亡,改善CF,发挥心脏保护作用。升陷汤由黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻组成,具有升阳举陷、益气补虚之功效,对心血管疾病有显著的治疗效果。YANG等^[28]构建TAC诱导的慢性心力衰竭大鼠模型,用 5.1 、 10.2 、 $20.4\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 升陷汤治疗后,治疗组与模型组相比,血清中SOD水平升高($P < 0.01$),乳酸(lactic acid, LA)和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平降低($P < 0.01$);心肌组织中ATP合酶亚基ATP 5D、CPT1、葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)、p-AMPK、AMPK、

PGC-1 α 、Nrf1 和 TFAM 表达水平及 ATP 含量均提高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 心肌细胞凋亡指数下降 ($P < 0.01$), Masson 染色显示胶原纤维面积和 CF 程度显著下调, 表明升陷汤通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 促进线粒体生物发生, 协同改善线粒体功能和糖脂代谢, 恢复心肌 ATP 供应, 从而减轻 CF, 维持心肌结构的完整性。

2.3 调节线粒体自噬

小檗碱是一种从黄连中提取出的生物碱类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤和抗纤维化等作用^[29]。ABUD-UREYIMU 等^[30]研究发现用 50 mg · kg⁻¹ 小檗碱干预 TAC 诱导的心力衰竭小鼠模型后, 小檗碱组与 TAC 组相比, PINK1、Parkin 和 LC3-II 蛋白表达均升高 (均 $P < 0.05$), p62 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), ROS 和心肌细胞凋亡水平均降低 (均 $P < 0.05$), 心脏间质的纤维化比例下降 ($P < 0.05$), 线粒体结构损伤减轻, 且在体外验证了敲低 PINK1 可以逆转小檗碱的保护作用, 表明小檗碱通过促进 PINK1/Parkin 泛素依赖性途径介导的线粒体自噬, 改善线粒体结构和功能, 继而减轻 CF, 发挥心脏保护作用。人参皂苷 Rg3 作为人参的主要活性成分之一, 具有抗氧化、抗凋亡和心脏保护等作用^[31]。WANG 等^[32]在体内通过结扎冠状动脉左前降支构建大鼠心力衰竭模型, 用低、中、高剂量 (10、20、30 mg · kg⁻¹) 人参皂苷 Rg3 治疗后, 治疗组与模型组比较, Col I 和 Col III 表达、心脏间质的纤维化程度均下降 ($P < 0.001$), FUNDC1 和 LC3 共定位增加 ($P < 0.001$); 体外用 10 μ m 人参皂苷 Rg3 处理氧糖剥夺再灌注 (oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) H9c2 细胞, 人参皂苷 Rg3 组较 OGD/R 组 MMP 提高 ($P < 0.01$); 体内外自噬关键酶 Ulk1 两种活性形式³¹⁷p-Ulk1 和⁵⁵⁵p-Ulk1 表达、线粒体自噬体数量均上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), ROS 和心肌细胞凋亡水平均下降 ($P < 0.001$, $P < 0.05$), 而敲低 Ulk1 会抵消人参皂苷 Rg3 的有益作用, 表明人参皂苷 Rg3 通过激活 Ulk1, 触发 FUNDC1 介导的线粒体自噬, 维持线粒体稳态, 从而减轻 CF, 改善心脏病理性重塑和心功能障碍。益心泰颗粒是湖南中医药大学研发的临床科研方, 由黄芪、丹参、红花、人参、泽泻、葶苈子、茯苓组成, 在心力衰竭的治疗中疗效明显^[33]。刘承鑫^[34]用低、中、高剂量 (1.4、2.8、5.6 g · kg⁻¹) 益心泰颗粒对 DOX 诱导的心力衰竭大鼠模型进行灌胃, 研究结果发现, 益心泰颗粒组与模型组相比, 大鼠心肌钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)、

Drp1、PINK1、Parkin、LC3 mRNA 和蛋白表达及 ROS 水平均下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), p62 mRNA 和蛋白表达、ATP 含量、Ca²⁺-ATP 酶活性和 MMP 均升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 线粒体膜与嵴的断裂及空泡化程度减轻, 线粒体自噬小体减少, Masson 染色提示蓝色胶原纤维显著减少, 心肌纤维损伤减轻, 表明益心泰可下调线粒体自噬水平, 减轻心肌线粒体损伤, 从而缓解 CF, 改善心力衰竭, 其机制可能与抑制 CaMK II/Drp1/PINK1 信号通路有关。

3 小结与展望

CF 发生率日益上升, 已成为心血管领域当下亟需解决的主要问题。CF 的发病机制尚未完全阐明, 导致 CF 发病的主要病因之一在于线粒体稳态失衡, 故靶向调控负责维持线粒体稳态的线粒体质量控制是治疗 CF 的重要方向。中医药具有多成分、多途径、多靶点的独特优势, 在 CF 治疗中潜力巨大。本文阐述了中医药调控线粒体动力学、线粒体生物发生和线粒体自噬三方面以达到抗 CF 的目的。其机制可以概括为调节 Mfn1/2、Drp1 和 Fis1 水平, 促进线粒体融合与分裂的动态平衡; 上调 SIRT1、AMPK、PGC-1 α 、Nrf1 和 TFAM 水平, 促进线粒体生物发生; 调节 PINK1、Parkin、p62、LC3 和 FUNDC1 等水平, 促进线粒体自噬平衡, 从而恢复能量供应, 抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等, 最终改善 CF。

虽然目前中药活性成分和中药复方调控线粒体质量控制治疗 CF 已取得阶段性进展, 但仍存在一定局限性。第一, 线粒体质量控制各机制间不是独立存在, 而是相互串扰, 互为因果, 正是这种既协同又制衡的关系, 才得以维持线粒体网络的动态平衡, 故针对单一机制的治疗策略可能在临床中疗效有限, 日后应多机制、多层次、多维度挖掘中医药的治疗潜力; 第二, 现有研究多集中在动物和细胞实验, 缺乏相应的临床研究, 需要更多的临床试验验证中医药安全性和有效性, 同时, 对比不同中医药调控同一靶点的作用强度、时效差异等, 提升研究深度; 第三, 关于中药复方发挥作用的有效成分及各成分间的协同作用研究尚少, 有必要借助计算机辅助药物设计、多组学等现代技术明晰中药复方发挥疗效的物质基础, 开发更加精准的治疗药物。因此, 未来应该继续深入探索中医药靶向调控线粒体质量控制防治 CF 的分子机制, 为心血管疾病的精确治疗提供科学依据与新方法。

参考文献:

- [1] MAO Q, ZHANG X, YANG J, et al. HSPA12A acts as a scaffolding protein to inhibit cardiac fibroblast activation and cardiac

- fibrosis[J/OL]. *J Adv Res*, 2025, 67: 217—229. 2024 - 01 - 14 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38219869/>.
- [2] LIU B H, XU C Z, LIU Y, *et al.* Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 32.
- [3] INFERRERA F, MARINO Y, GENOVESE T, *et al.* Mitochondrial quality control: Biochemical mechanism of cardiovascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(3): 119906.
- [4] ZHENG Y, YANG J, LI X, *et al.* Mitochondria at the crossroads: Quality control mechanisms in neuronal senescence and neurodegeneration[J/OL]. *Neurobiol Dis*, 2025, 208: 106862. 2025 - 03 - 04 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40049539/>.
- [5] LI W, ZHANG Y, WEI Y, *et al.* New insights into mitochondrial quality control in anthracycline - induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, therapeutic targets, and natural products[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(2): 507—523.
- [6] KRESTININ R, BABURINA Y, ODINOKOVA I, *et al.* The effect of astaxanthin on mitochondrial dynamics in rat heart mitochondria under ISO - induced injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6): 1247.
- [7] DING M, SHI R, CHENG S, *et al.* Mfn2 - mediated mitochondrial fusion alleviates doxorubicin - induced cardiotoxicity with enhancing its anticancer activity through metabolic switch[J/OL]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102311. 2022 - 04 - 05 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413642/>.
- [8] DING J, ZHANG Z, LI S, *et al.* Mdivi - 1 alleviates cardiac fibrosis post myocardial infarction at infarcted border zone, possibly via inhibition of Drp1 - Activated mitochondrial fission and oxidative stress[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 718: 109147. 2022 - 03 - 30 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35143784/>.
- [9] GE T, ZOU R, ZHANG M, *et al.* Natural products alleviate atrial fibrillation by modulating mitochondrial quality control[J/OL]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156555. 2025 - 02 - 21 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40056631/>.
- [10] HE Y, REN S, LIU C, *et al.* Targeting mitochondrial quality control for myocardial ischemia - reperfusion injury[J/OL]. *Mitochondrion*, 2025, 84: 102046. 2025 - 05 - 24 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40419068/>.
- [11] HE J, GONG M, WANG Z, *et al.* Cardiac abnormalities after induction of endoplasmic reticulum stress are associated with mitochondrial dysfunction and connexin43 expression[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(10): 1371—1381.
- [12] PHAM T K, NGUYEN T, YI J M, *et al.* Evogliptin, a DPP - 4 inhibitor, prevents diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity in db/db mice[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 767—778.
- [13] ROCCA C, SODA T, DE FRANCESCO E M, *et al.* Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 635.
- [14] ZHOU Y, SUO W, ZHANG X, *et al.* Targeting mitochondrial quality control for diabetic cardiomyopathy: Therapeutic potential of hypoglycemic drugs[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115669. 2023 - 10 - 09 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37820568/>.
- [15] D'ARCY M S. Mitophagy in health and disease. Molecular mechanisms, regulatory pathways, and therapeutic implications[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9 - 10): 1415—1428.
- [16] 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.
- [17] ZHANG Y, WANG Z, LAN D, *et al.* MicroRNA - 24 - 3p alleviates cardiac fibrosis by suppressing cardiac fibroblasts mitophagy via downregulating PHB2[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106124. 2022 - 02 - 09 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149188/>.
- [18] REN J, SUN M, ZHOU H, *et al.* FUNDC1 interacts with FBX12 to govern mitochondrial integrity and cardiac function through an IP3R3 - dependent manner in obesity[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(38): eabc8561. 2020 - 09 - 16 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938669/>.
- [19] MUSTAFA N H, SITI H N, KAMISAH Y. Role of quercetin in diabetic cardiomyopathy[J]. *Plants (Basel)*, 2024, 14(1): 25.
- [20] CHANG X, ZHANG T, WANG J, *et al.* SIRT5 - related desuccinylation modification contributes to quercetin - induced protection against heart failure and high - glucose - prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5876841. 2021 - 09 - 23 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34603599/>.
- [21] YALAMEHA B, NEJABATI H R, NOURI M. Cardioprotective potential of vanillic acid[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(3): 193—204.
- [22] 贺海波, 吴勉, 许杰, 等. 基于 Drp1/HK1/NLRP3 和线粒体凋亡信号通路研究香草酸改善异丙肾上腺素致小鼠心脏纤维化的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2193—2208.
- [23] XIANG M, ZHAO X, LU Y, *et al.* Modified linggui zhugan decoction protects against ventricular remodeling through ameliorating mitochondrial damage in post - myocardial infarction rats[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9: 1038523. 2023 - 01 - 10 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36704451/>.
- [24] ZHANG S, LI S, LI X, *et al.* Anti - fibrosis effect of astragaloside IV in animal models of cardiovascular diseases and its mechanisms: A systematic review[J]. *Pharm Biol*, 2025, 63(1): 250—263.
- [25] CONG X, ZHU X, ZHANG X, *et al.* Astragaloside IV inhibits angiotensin II - induced atrial fibrosis and atrial fibrillation by SIRT1/PGC - 1 α /FNDC5 pathway[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e30984. 2024 - 05 - 09 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803993/>.
- [26] LEE H J, KIM C, HEO Y B, *et al.* Bacterial biosynthesis of abietane - type diterpene ferruginol from glucose[J]. *Microb Cell Fact*, 2025, 24(1): 67.
- [27] LI W, CAO J, WANG X, *et al.* Ferruginol restores SIRT1 - PGC - 1 α - mediated mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation for the treatment of DOX - induced cardiotoxicity[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773834. 2021 - 11 - 24 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37820568/>.

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34899332/.
- [28] YANG Z Q, HAN Y Y, GAO F, *et al.* Shengxian decoction protects against chronic heart failure in a rat model *via* energy regulation mechanisms[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023,23(1):200.
- [29] LIU X, LIANG Q, WANG Y, *et al.* Advances in the pharmacological mechanisms of berberine in the treatment of fibrosis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1455058. 2024 - 09 - 20 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39372209/>.
- [30] ABUDUREYIMU M, YU W, CAO R Y, *et al.* Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/Parkin - mediated mitophagy in heart failure [J/OL]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751. 2020 - 09 - 25 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101051/>.
- [31] YAO Z W, ZHU H. Pharmacological mechanisms and drug delivery systems of ginsenoside Rg3: A comprehensive review [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2025, 216: 107799. 2025 - 05 - 23 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40414584/>.
- [32] WANG X, LING G, WEI Y, *et al.* Activation of ULK1 to trigger FUNDC1 - mediated mitophagy in heart failure: Effect of Ginsenoside Rg3 intervention [J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155042. 2023 - 08 - 19 [2025 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37659296/>.
- [33] 施敏, 魏佳明, 袁惠, 等. 基于代谢组学研究益心泰颗粒剂对慢性心力衰竭大鼠粪便代谢产物的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(03): 522—527.
- [34] 刘承鑫. 基于 CaMK II - DrP1 - Pink1 通路研究益心泰调节心衰大鼠线粒体自噬的作用机制[D]. 湖南长沙: 湖南中医药大学, 2024. (收稿日期 2025 - 08 - 01)

· 科学文摘 ·

磷脂化姜黄素制剂美瑞瓦(Meriva)对非酒精性脂肪性肝炎 患者肝组织形态及肾脏病变的影响:一项随机 双盲安慰剂对照试验

引自: MUSSO G, *et al.* Effect of phospholipid curcumin Meriva on liver histology and kidney disease in nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Hepatology*, 2025, 81(2): 560 - 575.

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)导致肝脏相关和肾脏发病率增加。磷脂姜黄素美瑞瓦(Meriva)是一种磷脂制剂,可改善姜黄素的全身吸收和递送。本研究评估了Meriva在NASH中的安全性和有效性。在这项双盲试验中,52名经活检证实的NASH患者(71%为 $\geq$ F2期纤维化,58%为A2-G2/A2-G3a期慢性肾病)按1:1随机分配接受Meriva $2\text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 或安慰剂治疗72周。主要终点是NASH消退且纤维化无恶化。次要终点包括肝纤维化改善 $\geq$ 1期且NASH无恶化;显著(即 $\geq$ F2期)纤维化和CKD的消退;以及肾功能、血糖、血脂和炎症参数的改善。本研究还探索了治疗对肝脏核因子- κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)激活的影响,NF- κ B是关键的促炎转录因子,也是姜黄素的主要靶点。51名患者(Meriva组26名,安慰剂组25名)完成了试验。Meriva组16名(62%)患者*vs.* 安慰剂组3名(12%)患者获得NASH消退(RR=5.33 [95% CI=1.76 - 12.13]; $P=0.003$)。Meriva组13名(50%)患者*vs.* 安慰剂组2名(8%)患者纤维化改善 $\geq$ 1期(RR=6.50 [1.63 - 21.20]; $P=0.008$)。Meriva组11名(42%)患者*vs.* 安慰剂组0名(0%)患者显著肝纤维化消退(RR=18.01 [1.43 - 36.07]; $P=0.02$)。肝脏NF- κ B抑制可预测NASH消退(AUC=0.90, 95% CI=0.84 - 0.95)和纤维化改善(AUC=0.89, 95% CI=0.82 - 0.96)。Meriva组13名(50%)患者*vs.* 安慰剂组0名(0%)患者慢性肾病消退(RR=10.71 [1.94 - 17.99]; $P=0.004$)。与安慰剂相比,Meriva改善了eGFR(调整后eGFR变化差异: $+3.59$ [2.96 - 4.11] $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{ m}^2 \cdot \text{年}^{-1}$, $P=0.009$)、空腹血糖($-17\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; 95% CI = -22, -12)、HbA1c (-0.62% ; 95% CI = -0.87%, -0.37%)、LDL-C ($-39\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; 95% CI = -45, -33)、甘油三酯 ($-36\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 95% CI = -46, -26)、HDL-C ($+10\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; 95% CI = +8, +11)和炎症标志物。不良事件罕见、轻微且分布均匀。综上,在NASH患者中,Meriva治疗72周是安全的、耐受性良好的,并可能通过NF- κ B抑制改善肝脏组织学、肾脏疾病和代谢谱。