DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.022

真武汤通过LC3B－p62串话增强心肌细胞自噬作用改善扩张型心肌病

于磊[1,2],李峥[1,2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 通过观察真武汤对心肌细胞自噬作用的影响,探讨真武汤治疗扩张型心肌病(DCM)的机制。方法 将$cTnT^{R141W}$转基因DCM小鼠30只随机分为模型组和真武汤治疗组,每组15只,C57BL/6J野生型小鼠15只作为空白对照组,真武汤治疗组以剂量18.2 g·kg^{-1}·d^{-1}每天灌胃2次,空白对照组与模型组均以等量生理盐水灌胃,疗程4周。麦胚凝集素染色法(FITC－WGA)检测小鼠的心肌肥厚情况;实时荧光定量PCR(RT－PCR)与蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关指标心房利尿钠肽(ANP)、p62、LC3的mRNA及蛋白表达。结果 ①与空白对照组相比,模型组心肌细胞增大且排列紊乱,细胞核与细胞间隙均增宽且大小不等,细胞大小不一致,间质少许纤维化;真武汤治疗组心肌肥厚程度及心肌细胞形态明显改善。②与空白对照组相比,模型组中的ANP、p62、LC3B的mRNA表达量极显著性提高($P<0.01$)。真武汤治疗组ANP的mRNA表达量显著性降低($P<0.01$),p62的mRNA表达量明显降低($P<0.05$),LC3B的mRNA表达量明显提高($P<0.05$)。③与空白对照组相比,模型组ANP、p62、LC3Ⅱ/Ⅰ的蛋白表达量显著性提高($P<0.01$),真武汤治疗组中ANP、p62的蛋白表达量显著性降低($P<0.01$),LC3Ⅱ/Ⅰ的蛋白表达量显著性提高($P<0.01$)。结论 真武汤可以有效改善转基因扩张型心肌病小鼠心脏结构及功能;真武汤通过调节自噬作用改善扩张型心肌病。

关键词:真武汤;扩张型心肌病;自噬作用;改善
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0103-06

Zhenwu Decoction(真武汤) Improves Dilated Cardiomyopathy by Enhancing Autophagy of Cardiomyocytes Through LC3B－p62 Crosslick

YU Lei[1,2], LI Zheng[1,2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: *Objective* To explore the mechanism of Zhenwu Decoction(真武汤) in the management of dilated cardiomyopathy (DCM) by watching the effect of Zhenwu Decoction on autophagy of cardiomyocytes. *Methods* Thirty $cTnT^{R141W}$ transgenic DCM mice were randomly divided into a model group and a Zhenwu Decoction treatment group, with 15 mice in each group. Fifteen C57BL/6J wild－type mice were used as the blank control group. The Zhenwu Decoction group was given Zhenwu Decoction (18.2 g·kg^{-1}·d^{-1}) by intragastric administration twice a day. Both the blank control group and the model group were given the equal amounts of saline by gavage, and the course of treatment was 4 weeks. Myocardial hypertrophy was detected by FITC－WGA. The mRNA and protein expressions of ANP, p62 and LC3 were detected by reverse transcription－polymerase chain reaction(RT－PCR) and Western blot. *Results* ①Compared with those in the control group, the cardiomyocytes in the model group were enlarged and disordered, the space between nuclei and cells was enlarged and the size varied, the cell size was inconsistent, and the interstitial fibrosis was a little. The degree of myocardial hypertrophy and the morphology of myocardial cells were significantly improved in Zhenwu Decoction group. ②Compared with those in the control group, the mRNA expressions of ANP, p62 and LC3B in the model group were highly significant($P<0.01$). The mRNA expression of ANP in Zhenwu Decoction group was significantly decreased($P<0.01$). The mRNA expression of p62 was significantly decreased($P<0.05$), and the mRNA expres-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173184);辽宁省自然科学基金计划面上项目(2024－MS－123);辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(LJKMZ20221332);辽宁省教育厅高校基本科研项目储备项目(2024－JYTCB－005)
作者简介:于磊(1998－),男,辽宁朝阳人,医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。
通讯作者:李峥(1981－),男,辽宁沈阳人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。E-mail:goldkey_ren@sohu.com。

sion of LC3B was significantly increased($P<0.05$). ③In comparison with those in the control group, the protein expressions of ANP, p62 and LC3 Ⅱ/I were highly significantly increased in the model group($P<0.01$), and the protein expressions of ANP and p62 were highly significantly decreased in the Zhenwu Decoction group($P<0.01$), and the protein expression levels of LC3 Ⅱ/I were significantly increased($P<0.01$). *Conclusion* Zhenwu Decoction can effectively improve the cardiac structure and function of transgenic mice with DCM. Zhenwu Decoction can relieve DCM by regulating autophagy.

Keywords: Zhenwu Decoction(真武汤); dilated cardiomyopathy; autophagy; improve

扩张型心肌病(DCM)是一种以心室扩大和心肌收缩功能降低为主要特征的异质性心肌病,是引起心力衰竭、心律失常和猝死的常见心血管疾病之一[1]。由于发病具体机制仍在探索,近年来,虽然治疗方案在逐步进步与改善,但是DCM患者预后的5年生存率仍不足一半,且DCM仍是心脏移植与心力衰竭的重要因素[2]。研究表明,自噬与DCM的发生及进展密切相关[3]。与健康者相比,DCM患者心肌细胞中的自噬结构明显增加[4]。自噬作为一种进化保守的机制,当心脏在压力应激下,心肌细胞可以通过自噬清除错误折叠蛋白质和受损的线粒体,以减少心肌损伤,是心脏功能和稳态的主要调节剂[5-6]。

真武汤作为《伤寒论》温阳利水的经典方剂,很早便开始用于心水病的治疗,现代临床研究表明,真武汤可以治疗扩张型心肌病和心力衰竭,有效改善患者左心室射血分数和生活质量,并减少一定的不良事件发生率[7]。本研究旨在通过观察真武汤对转基因DCM小鼠心肌肥厚情况,同时根据小鼠自身心房利尿钠肽(ANP)水平与自噬水平标志物p62、LC3 Ⅱ/Ⅰ mRNA和蛋白表达的影响,探讨真武汤通过调节自噬作用改善扩张型心肌病的可能性。

1 实验材料

1.1 动物

本实验所选用的α-myosin heavy chain(MHC)-cTnT^{R141W}转基因DCM小鼠和正常C57BL/6J WT小鼠均购买于中国医学科学院实验动物研究所,且均为雌鼠,饲养于SPF级小动物饲养房(已通过辽宁中医药大学动物实验伦理委员会批准,编号:21000042023215)。

1.2 主要试剂及药品

真武汤,药用:附子15 g,白术30 g,生姜45 g,茯苓45 g,芍药45 g。以上5种中药购于辽宁中医药大学附属医院中药房。麦胚凝集素染色法(FITC-WAG)染色试剂盒,0.1 mol/L PBS,全蛋白提取试剂盒,BCA蛋白浓度测定试剂盒,ANP、p62、LC3 Ⅱ/Ⅰ抗体,羊抗兔IgG-HRP,内参抗体β-actin均购买于wanleibio公司;All-in-One First-Strand SuperMix(BioTeke,货号:MD80101);SYBR Green(Solarbio,货号:SR4110);2×Taq PCR MasterMix(Solarbio,货号:PC1150);引物序列均由沈阳万类生物科技有限公司合成。

1.3 主要仪器

NW10LVF超纯水系统(Heal Force);荧光显微镜;超速冷冻离心机(货号:H-2050R);紫外分光光度计(Thermo,货号:NanoDrop One);Exicycler 96荧光定量PCR仪(BIONEER);ELX-800酶标仪(BIOTEK);DYCZ-24DN双垂直蛋白电泳仪(北京六一);DYY-7C电泳仪(北京六一);电热恒温培养箱(天津泰斯特公司,型号:DH36001B)。

2 实验方法

2.1 动物饲养及分组

将C57BL/6的WT野生型小鼠和cTnT^{R141W}转基因扩张型心肌病小鼠按1∶1合笼,25 ℃恒温饲养,在小鼠月龄达到4个月时行DNA检测,确定DCM转基因鼠及野生型鼠。C57BL/6小鼠15只为空白对照组,cTnT^{R141W}转基因小鼠30只随机分为等数量的模型组和真武汤治疗组。

2.2 给药

真武汤治疗组予真武汤灌胃,根据小鼠与人之间的等效剂量换算公式,可计算出小鼠服用剂量,即以剂量18.2 g·kg^{-1}·d^{-1}每天灌胃2次,持续给药1个月。空白对照组与模型组均以等量生理盐水灌胃。

2.3 取材

结束灌胃后,小鼠禁食24 h,应用10%水合氯醛进行麻醉,取腹主动脉血,并取出心脏组织,放置于高温灭菌EP管中,在-80 ℃的环境中冻存。

2.4 指标检测

2.4.1 FITC-WGA检测小鼠心肌肥厚情况 心脏组织样本在OCT中冷冻之后,进行包埋冰冻切片(5 μm),在4% PFA固定后进行冲洗。进行FITC-WGA切片染色,之后将组织玻片放入PBS中清洗3次,每次5 min,依次取出切片,擦干周围液体,滴加抗荧光淬灭剂,盖玻片封片后于荧光显微镜下观察染色效果。

2.4.2 实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测小鼠心脏组织中ANP、p62、LC3B的mRNA表达水平 运用Primer-BLAST设计引物[8],见表1。Trizol法提取空白对照组、模型组、真武汤治疗组小鼠的心脏组织总mRNA,使用紫外分光光度计NanoDrop One测定各组样本中RNA的浓度,之后用反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA,再用Exicycler 96荧光定量仪进行qRT-PCR法逆转录PCR,反应结束后记录各组的Ct值。

表1 引物序列

引物	序列	长度/(bp)
ANP	F:TGGGCTTCTTCCTCGTC	125
	R:CTTCTCCTCCAGGTGGTCTA	
p62	F:CTCTAGGCATTGAGGTTGA	122
	R:GCTGCTTGGCTGAGTGTTA	
LC3B	F:AACCAAGCCTTCTTCCTCC	141
	R:TGCTGTCCCGAATGTCTCC	
β-actin	F:CATCCGTAAAGACCTCTATGCC	171
	R:ATGGAGCCACCGATCCACA	

2.4.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测各组小鼠心肌组织中ANP、p62、LC3 Ⅱ/Ⅰ的蛋白表达 实验流程包括蛋白质

抽提、蛋白质定量、SDS－PAGE、转印至 PVDF 膜、封闭、孵育一抗、孵育二抗、ECL 底物发光、图像保存。

所有胶片编码后进行扫描，分析目标条带的光密度值（凝胶图像处理系统：Gel－Pro－Analyzer 软件）。

3 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计学软件进行处理，所得数据均以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间的比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD 法，非正态分布均采用秩和检验法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 真武汤对小鼠心肌肥厚水平影响

FITC－WGA 免疫荧光染色结果显示，与空白对照组相比，模型组心肌细胞排列紊乱，心肌细胞核与心肌细胞间隙均增宽且大小不等，细胞大小不一致，间质少许纤维化、心肌细胞增大。与模型组相比，真武汤治疗组心肌细胞核与心肌细胞间隙减小，排列更整齐紧密且细胞大小相对一致，心肌肥厚程度有所改善。见插页Ⅸ图 1。

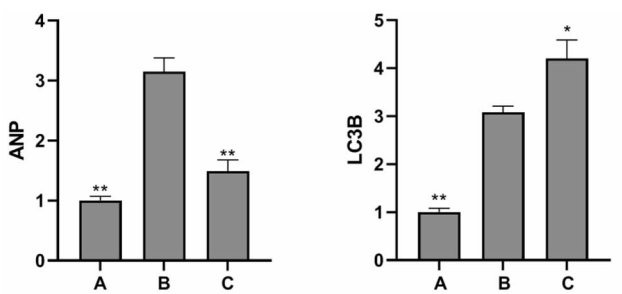
4.2 真武汤对小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3B mRNA 表达影响

Real－time PCR 结果提示，与空白对照组相比，模型组心肌组织中 ANP、p62、LC3B 的 mRNA 表达量显著性提高（$P<0.01$）。与模型组相比，真武汤治疗组心肌组织中的 ANP mRNA 表达量显著性降低（$P<0.01$），p62 的 mRNA 表达量明显降低（$P<0.05$），LC3B 的 mRNA 表达量明显提高（$P<0.05$）。见表 2、图 2。

表 2 各组小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3B mRNA 表达比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	ANP mRNA	p62 mRNA	LC3B mRNA
空白对照组	3	1.00±0.07**	1.00±0.02**	1.00±0.08**
模型组	3	3.15±0.23	3.00±0.15	3.08±0.13
真武汤治疗组	3	1.49±0.19**	1.56±0.18*	4.20±0.39*

注：* 与模型组比较，$P<0.05$；** 与模型组比较，$P<0.01$。



注：A. 空白对照组，B. 模型组，C. 真武汤治疗组；* 与模型组比较，$P<0.05$；** 与模型组比较，$P<0.01$。

图 2 各组小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3B mRNA 表达比较

4.3 真武汤对小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3BⅡ/Ⅰ蛋白表达影响

Western blot 结果表明，与空白对照组相比，模型组小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3BⅡ/Ⅰ的蛋白表达量显著性提高（$P<0.01$）；与模型组相比，真武汤治疗组小鼠心肌组织中 ANP、p62 的蛋白表达量显著性降低（$P<0.01$），LC3BⅡ/Ⅰ的蛋白表达量显著性提高（$P<0.01$）。见表 3、图 3。

表 3 各组小鼠心肌组织中 ANP、p62、LC3BⅡ/Ⅰ蛋白表达比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	ANP/β－actin	p62/β－actin	LC3 Ⅱ/Ⅰ
空白对照组	3	1.00±0.02**	1.00±0.03**	1.00±0.01**
模型组	3	7.57±0.06	2.76±0.04	2.46±0.03
真武汤治疗组	3	2.97±0.03**	1.63±0.02**	5.00±0.06**

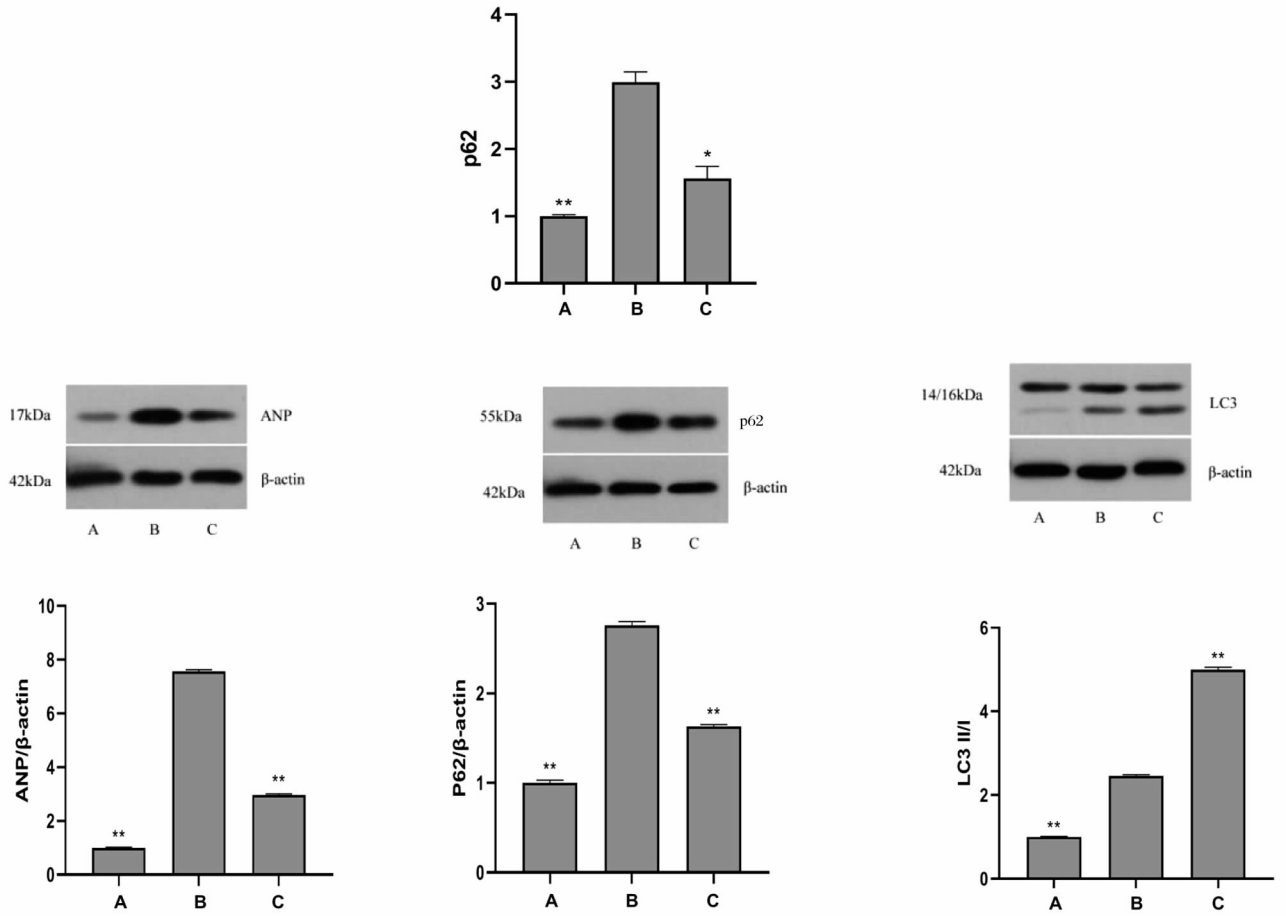
注：** 与模型组比较，$P<0.01$。

5 讨论

扩张型心肌病是指心肌在没有如高血压和瓣膜疾病等异常负荷的情况下，以心肌肥厚、左心室扩张和收缩功能障碍为主要特征的一类非缺血性心肌病[9－10]。DCM 的患病率近年来呈持续升高趋势，男性患病率约为女性 3 倍，平均发病年龄为 40 岁[11]。

扩张型心肌病在中医古籍中并未提及，据其临床症状及表现，中医学认为扩张型心肌病属“心悸”“心痹”“喘证”“水肿”“怔忡”等范畴，其病机特点以本虚标实为主，本虚为阳虚、气虚，标实为痰湿、水饮。其病位在心，累及脾、肾。心主血脉，心的阳气虚衰使血液运行迟缓，阳虚则不能温化水液、温养心脉；脾为后天之本，脾主运化，脾虚则水湿不运，则湿聚成痰，正如《素问·至真要大论篇》所云：“诸湿肿满，皆属于脾”；肾为先天之本、主水液的蒸腾气化，肾阳虚衰，则水液气化无权，水液内停，甚者水气凌心，正如《医方论》所言：“水中之火，是为真火，此火一衰，则肾水泛滥。”因此，阳气虚衰日久，推动无力，阳虚不能温化水液则水饮内生，此本虚标实之证，故立温阳利水治法，此乃阳光普照，阴霾自散。真武汤是《伤寒论》温阳利水的经典方剂，“太阳病篇”第 82 条云[12]：“太阳病，发汗，汗出不解，其人仍发热，心下悸，头眩，身瞤动，振振欲擗地者，真武汤主之。”表证虽解，但发汗太过，也会导致阳气虚衰，从而形成变证。“少阴病篇”第 316 条云：“少阴病二三日不已，至四五日，腹痛，小便不利，四肢沉重疼痛，自下利者，此为有水气，其人或咳，或小便利，或下利，或呕者，真武汤主之。”82 条太阳病与 316 条少阴病辨证，此两条虽表现不同，但其病机同为阳虚水泛证，从症状表现看与现代医学的扩张型心肌病类似。《伤寒明理论》云：“真武，北方水神也，而属肾，用以治水焉”，也可知真武汤温阳利水之功，故可同选真武汤用于治疗心力衰竭者小便不利，肢体沉重或浮肿，头重脚轻等症状。真武汤的组成为茯苓、芍药、白术、生姜、附子，方中附子大辛大热，温肾阳以益心阳；白术、茯苓甘淡渗利，健脾渗湿，使湿从小便而出；生姜辛温以发散水气；白芍酸甘，利小便。诸药共奏温阳利水之功。李峥等[13]前期研究发现，真武汤可降低 cTnT^{R141W}转基因扩张型心肌病小鼠 cTnT^{R141W}基因表达，从而改善扩张型心肌病小鼠的心脏结构及心肌细胞的超微结构。原艺等[14]通过对真武汤加减治疗扩张型心肌病临床疗效的 Meta 分析显示，真武汤加减联合西药治疗可更有效地提高 DCM 患者左室射血分数及临床症状。鞠静等[15]研究表明，真武汤能够明显改善病人心脏功能，减轻临床症状及并发症，提高生活质量，且优于单纯西药治疗。

DCM 的病理生理过程是由于各种损害引起心肌细胞损伤、坏死，从而导致心肌弥漫纤维化，导致心脏形态失常与功能受损[16]。在临床心血管病中，ANP 常作为检测心力衰竭的指



注：A. 空白对照组，B. 模型组，C. 真武汤治疗组；＊与模型组比较，$P<0.05$；＊＊与模型组比较，$P<0.01$。

图3 各组小鼠心肌组织 ANP、p62、LC3 Ⅱ/Ⅰ 蛋白表达

标，主要在心房肌细胞胞浆中产生，有实验表明，ANP 具有广泛地降低血压和心脏前负荷的全身功能，且成为测量心力衰竭的重要生物标志物，相比正常状态下，心力衰竭时 ANP 升高 10～30 倍[17]。在临床上，ANP 可以作为评价冠心病、扩张型心肌病等多种心血管疾病预后的重要指标，具有较高的价值[18]。现代药理研究表明，真武汤可使心肌收缩力、冠脉血流量增加，具有扩张血管的作用，特别是促进血液循环，改善缺血心肌的血氧供应及末梢循环；促进电解质排钠利尿的作用，也可强心扩血管；兴奋肾上腺皮质，以便温肾助阳[19]。目前中医药辨证治疗扩张型心肌病，提高射血分数、降低血浆脑利尿钠肽水平、增强心肌收缩力、逆转心肌纤维化等方面有显著疗效，可减轻临床症状，降低病死率，改善心功能，提高生活质量且疗效稳定[20]。本实验所选 DCM 小鼠在饲养 4 个月后，心肌细胞肥厚且明显受损，出现了一定程度的纤维化，ANP 的 mRNA 与蛋白量表达均明显升高。而真武汤治疗组小鼠，其心肌受损程度、心肌肥厚状况均得到了明显改善，ANP 的 mRNA 与蛋白量表达也很大程度地降低，说明真武汤对于 DCM 小鼠具有改善相关病理的作用。

自噬与心肌细胞的肥厚密切相关，自噬是指选择性地靶向自身衰老或损伤功能障碍的细胞器，并将其包裹形成自噬体，与溶酶体融合，进而降解内容物被循环再利用的过程[21]。基础自噬是心肌细胞中普遍存在的，在缺血性心肌病、心力衰竭和心脏肥大过程中，其显著上调以保护心脏；但过高或者过低水平的自噬，也将导致细胞水平的代谢紊乱，使细胞及各个器官系统的调控和修复水平失控，导致相关疾病的发生[22]。而一定程度诱导自噬能改善扩张型心肌病大鼠心功能[23]。LC3B 作为自噬水平的检测指标，LC3B 分为 LC3I 和 LC3 Ⅱ 两种形式，其活性形式 LC3 Ⅱ 参与自噬体的延伸，细胞质上的 LC3I 水解成 LC3 Ⅱ 后定位于自噬体膜上，进一步与溶酶体融合而启动自噬，LC3 Ⅱ/LC3I 与自噬水平呈正相关[24-26]。p62 作为研究广泛的一个自噬底物，通过与 LC3B 相互作用渗入到自噬体并通过自噬溶酶体有效降解，从而抑制自噬，即 p62 与自噬水平负相关[27]。因此，p62 的表达量变化也可以用于监测自噬变化。本实验模型组中 DCM 小鼠相对于空白对照组，LC3 Ⅱ/Ⅰ、p62 的 mRNA 与蛋白量表达均升高，表明了自噬起始正常，但下游不通，吞噬体和溶酶体不能融合，LC3B 不能降解，自噬受到了损伤。而真武汤治疗组对于模型组来说，LC3 Ⅱ/Ⅰ 升高，p62 降低，表明自噬下游相比之前更为通畅，更多的吞噬体与溶酶体相互融合，自噬作用较前增加。这些结果都进一步验证了真武汤是可以通过调节扩张型心肌病小鼠体内自噬作用而改善相关症状。

目前已有研究发现扩张型心肌病自噬作用之间存在相互关联。GU R 等[28]对大鼠注射阿霉素建立 DCM 动物模型，结果显示心功能受损、心肌细胞中有大量自噬泡堆积，在接受整

合素连接酶 ILK 的治疗后，促进了自噬泡的清除，恢复自噬流，从而抑制心肌细胞凋亡，显著改善心脏功能。常红波等[29]对 DCM 大鼠进行 8 周抗纤益心方治疗，治疗后 DCM 大鼠心肌细胞自噬水平上调，心脏功能得到改善。史默怡等[30]构建高血压型心肌肥厚小鼠模型，应用祛风养心法证明，其可以提高 Sirt3 相关表达，从而抑制 SHR 大鼠心肌肥厚，改善心肌细胞自噬功能。SAITO T 等[31]研究发现，扩张型心肌病心力衰竭患者心肌细胞自噬与心力衰竭预后呈正相关。当自噬过度激活时，会促进心力衰竭的发展[32]。这些研究提示，自噬作用与 DCM 相关，已经成为治疗方向之一。

以上结论表明，真武汤可以有效改善转基因扩张型心肌病小鼠心脏结构及功能；真武汤可以通过调节自噬作用改善扩张型心肌病。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会，中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志，2018，34(5)：421－434.

[2] REICHART D，MAGNUSSEN C，ZELLER T，et al. Dilated cardiomyopathy：from epidemiologic to genetic phenotypes：a translational review of current literature[J]. J Intern Med，2019，286(4)：362－372.

[3] LUO J R，YAN D，LI S S，et al. Allopurinol reduces oxidative stress and activates Nrf2/p62 to attenuate diabetic cardiomyopathy in rats[J]. J Cell Mol Med，2020，24(2)：1760－1773.

[4] GIL－CAYUELA C，LÓPEZ A，MARTÍNEZ－DOLZ L，et al. The altered expression of autophagy－related genes participates in heart failure：NRBP2 and CALCOCO$_2$ are associated with left ventricular dysfunction parameters in human dilated cardiomyopathy[J]. PLoS One，2019，14(4)：e0215818.

[5] SCIARRETTA S，MAEJIMA Y，ZABLOCKI D，et al. The role of autophagy in the heart[J]. Annu Rev Physiol，2018，80：1－26.

[6] LI L F，XU J，HE L，et al. The role of autophagy in cardiac hypertrophy[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)，2016，48(6)：491－500.

[7] TANG Q，WANG Y P，LI K Y. Zhenwu decoction for chronic heart failure：Protocol for a systematic review and meta－analysis[J]. Medicine(Baltimore)，2018，97(29)：e11559.

[8] PFAFFL M W. A new mathematical model for relative quantification in real－time RT－PCR[J]. Nucleic Acids Res，2001，29(9)：e45.

[9] MAZZAROTTO F，TAYAL U，BUCHAN R J，et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy[J]. Circulation，2020，141(5)：387－398.

[10] 霍晓丽. 个体化护理对扩张型心肌病合并心力衰竭患者心脏康复效果的影响[J]. 实用医技杂志，2021，28(11)：1372－1374.

[11] 梁华生，张黔桓，陈泗林. 扩张型心肌病致病基因的研究进展[J]. 国际心血管病杂志，2016，43(1)：22－24.

[12] 黄丽芳，陈明.《伤寒论》真武汤证理论探讨[J]. 中华中医药学刊，2016，34(1)：30－32.

[13] 李峥，李文杰，于凯洋. 真武汤对转基因扩张型心肌病小鼠心脏结构及 cTnT^{R141W} 基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊，2018，36(1)：118－121.

[14] 原艺，李峥，李文杰. 真武汤加减治疗扩张型心肌病临床疗效的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志，2024，19(3)：457－461，471.

[15] 鞠静，杜武勋. 真武汤药效物质基础及温阳利水机制研究[J]. 吉林中医药，2016，36(7)：719－723.

[16] 乔献伟. 血清 IMA、Gal－3、Hcy 与扩张型心肌病患者 NYHA 分级、预后的关系分析[J]. 实验与检验医学，2021，39(1)：126－128，136.

[17] 王莹，丁岚，宋戈，等. 利尿钠肽系统在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志，2024，24(2)：6034－6044.

[18] 郭治彬，付金国. 心脏的内分泌功能与 Tei 指数的研究[C]//中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 第十次中国中西医结合学会心血管病学术大会暨第五次江西省中西医结合学会心血管病学术大会论文汇编. 南昌：南昌大学第一附属医院，2010：7.

[19] 董美乔，孙洪涛.《伤寒论》真武汤治疗阳虚水泛心衰分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2020，20(58)：174－176.

[20] 宋丽，付丹，田飞，等. 中西药联合治疗扩张型心肌病疗效的系统评价 Meta 分析[J]. 中医临床研究，2021，13(31)：143－148.

[21] LEVINE B，KROEMER G. Biological functions of autophagy genes：a disease perspective[J]. Cell，2019，176(1－2)：11－42.

[22] 田昕淼，陈思充，张杰，等. 泛素化和自噬在心肌肥厚中作用的研究新进展[J]. 解剖科学进展，2022，28(3)：359－363.

[23] 谢坤. 调控自噬水平对扩张型心肌病大鼠心功能的影响及其机制探讨[D]. 上海：复旦大学，2013.

[24] 刘琴，周赛男，刘杰民，等. 基于自噬探讨健脾益肠散对溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜保护的作用机制[J]. 中药新药与临床药理，2024，35(6)：814－821.

[25] ESCLATINE A，CHAUMORCEL M，CODOGNO P. Macroautophagy signaling and regulation[M]//Autophagy in Infection and Immunity. Berlin，Heidelberg：Springer Berlin Heidelberg，2009：33－70.

[26] MIZUSHIMA N，LEVINE B，CUERVO A M，et al. Autophagy fights disease through cellular self－digestion[J]. Nature，2008，451(7182)：1069－1075.

[27] YOSHII S R，MIZUSHIMA N. Monitoring and measuring autophagy[J]. Int J Mol Sci，2017，18(9)：1865.

[28] GU R，BAI J，LING L，et al. Increased expression of integrin－linked kinase improves cardiac function and decreases mortality in dilated cardiomyopathy model of rats[J]. PLoS One，2012，7(2)：e31279.

[29] 常红波，王振涛，刘舜禹，等. 抗纤益心方通过 AMPK/mTOR 通路改善扩张型心肌病大鼠心功能的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2021，44(1)：54－59.

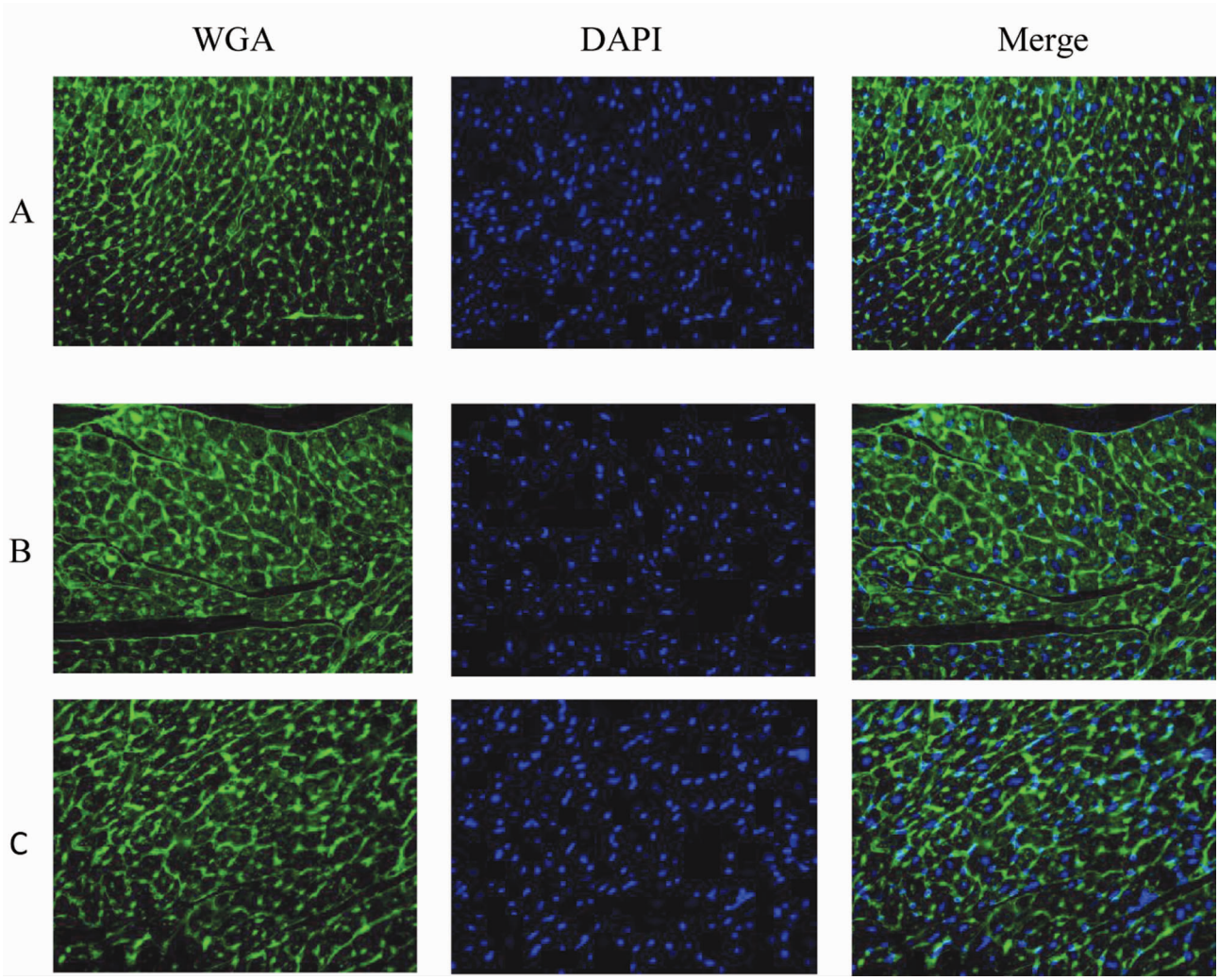
[30] 史默怡，黄瑶，王羽，等. 祛风养心法对自发性高血压大鼠心肌肥厚及细胞自噬的影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2024，26(7)：21－25.

[31] SAITO T，ASAI K，SATO S，et al. Autophagic vacuoles in cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure predict improved prognosis[J]. Autophagy，2016，12(3)：579－587.

[32] SCHIATTARELLA G G，HILL J A. Therapeutic targeting of autophagy in cardiovascular disease[J]. J Mol Cell Cardiol，2016，95：86－93.

真武汤通过 LC3B－p62 串话增强心肌细胞自噬作用改善扩张型心肌病

（正文见 103－107 页）



注：A. 空白对照组；B. 模型组；C. 真武汤治疗组。

图 1 FITC－WGA 染色检测各组小鼠的心肌肥厚情况（×400）