·实验研究·

抗纤益心方调控 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴抑制 H9c2 心肌细胞凋亡的作用机制*

强祎彤[1]，黑炫鼎[1]，禹笑阳[1]，薛祎锟[1]，武圆圆[1]，刘舜禹[2]，常红波[1]，王振涛[2]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院，河南 郑州 450002

摘要：目的：观察抗纤益心方对 H9c2 心肌细胞凋亡的影响，并基于 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴探讨相关作用机制。方法：以去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）诱导心肌细胞肥大模型，并分为正常组、模型组、抗纤益心方组、卡托普利组。采用流式细胞术检测细胞凋亡率，荧光素酶法检测细胞 ATP 含量，JC－1 荧光探针检测细胞线粒体膜电位（ΔΨm），Rhod－2 AM 钙离子探针检测细胞 Ca^{2+} 浓度。采用 qRT－PCR 法与 Western blot 法检测细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* 基因和蛋白表达水平。结果：与正常组比较，模型组细胞凋亡率与 Ca^{2+} 浓度升高、ATP 含量与 ΔΨm 降低（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组、卡托普利组细胞凋亡率与 Ca^{2+} 浓度降低、ATP 含量与 ΔΨm 升高（$P<0.05$）。与正常组比较，模型组细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* mRNA 和蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* mRNA 和蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。结论：抗纤益心方可减少肥大心肌细胞凋亡，其机制可能与抑制 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴相关。

关键词：抗纤益心方；IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴；H9c2 细胞；细胞凋亡；线粒体；钙稳态

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.283

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)08－1757－07

Action Mechanism of Kangxian Yixin Formula in Regulating Calcium Regulatory Axis of IP3R－GRP75－VDAC1 to Inhibit Apoptosis of H9c2 Cells

QIANG Yitong[1]，HEI Xuanding[1]，YU Xiaoyang[1]，XUE Yikun[1]，WU Yuanyuan[1]，LIU Shunyu[2]，CHANG Hongbo[1]，WANG Zhentao[2]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450006；2. The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450002

Abstract：Objective：To observe the effect of anti－fibrous formula on the apoptosis of H9c2 cardiomyocytes，and to explore the related mechanism of action based on the IP3R－GRP75－VDAC1 calcium regulatory axis. Methods：Norepinephrine（NE）induced cardiomyocyte hypertrophy and divided into normal group，model group，Kangxian Yixin Formula group and captopril group. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate，luciferase was used to detect the ATP content of cells，JC－1 fluorescent probe was used to detect the mitochondrial membrane potential（ΔΨm），and Rhod－2 AM calcium ion probe was used to detect Ca^{2+} concentration. The expression levels of *IP3R*，*GRP75*，*VDAC1* and *Caspase－3* genes and proteins were detected by qRT－PCR and Western blot. Results：Com-

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目（81573920）；河南省中医药科学研究专项课题项目（20－21ZY2009）

pared with the normal group, the apoptosis rate and Ca^{2+} concentration, ATP content and ΔΨm decreased in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the apoptosis rate and Ca2 concentration in the Kangxian Yixin Formula group and captopril group decreased, and the ATP content and ΔΨm increased ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the mRNA and protein expression levels of *IP3R*, *GRP75*, *VDAC1* and *Caspase - 3* in the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the mRNA and protein expression levels of *IP3R*, *GRP75*, *VDAC1* and *Caspase - 3* in the Kangxian Yixin Formula group decreased ($P < 0.05$). Conclusion: Kangxian Yixin Formula can reduce apoptosis of hypertrophic cardiomyocytes, and its mechanism may be related to the inhibition of the IP3R - GRP75 - VDAC1 calcium regulatory axis.

Key words: Kangxian Yixin Formula; IP3R - GRP75 - VDAC1 calcium adjustment shaft; H9c2 cell; apoptosis; mitochondria; calcium homeostasis

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以心室扩大和心肌收缩能力减退为主要特征的非缺血性心肌病[1]。该病涉及心肌细胞肥大样变、心肌纤维化、心室重构、能量代谢紊乱等多种病理变化。其中,心肌细胞凋亡是参与 DCM 病程的重要机制之一[2-3],干预心肌细胞凋亡可有效缓解 DCM 进展。因此,深入研究心肌细胞凋亡的分子机制,并探索有效的干预策略,对于防治 DCM 患者心室重塑具有重要的临床意义。

王振涛教授认为,气虚血瘀是 DCM 的基本病机[4],据此创立抗纤益心方,该方具有益气升陷、活血利水的功效。临床研究表明,抗纤益心方可明显改善 DCM 患者临床症状,延缓心室重塑进程,提高心功能[5-6]。基础研究显示,抗纤益心方通过调控线粒体质量控制、心肌能量代谢、心肌免疫功能[7-10]等多种途径发挥心肌保护作用。此外,抗纤益心方中黄芪[11]、丹参[12]、红参[13]等中药的有效成分可通过多靶点改善心肌细胞凋亡。但抗纤益心方抗心肌细胞凋亡的作用机制有待进一步研究。

IP3R - GRP75 - VDAC1 钙调节轴是位于线粒体 - 内质网结构偶联中调控 Ca^{2+} 转运的复合结构[14]。该调节轴过度激活会破坏线粒体与内质网之间的 Ca^{2+} 稳态,进而介导线粒体途径的细胞凋亡过程[15]。使用 IP3R - GRP75 - VDAC1 钙调节轴的拮抗剂则可有效抑制线粒体钙超载及细胞凋亡的发生[16]。临床研究发现,在 DCM、慢性心力衰竭、心房颤动等心血管疾病患者的心肌组织中,IP3R、VDAC1 的表达水平升高[17-18]。因此,调控 IP3R - GRP75 - VDAC1 钙调节轴,从而发挥抗心肌细胞凋亡作用,可能是 DCM 的潜在治疗途径。本研究利用去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)诱导 H9c2 心肌细胞肥大模型,从 IP3R - GRP75 - VDAC1 钙调节轴角度探讨抗纤益心方抑制心肌细胞凋亡的作用机制,为临床治疗 DCM 提供新思路。

1　材料

1.1　细胞　H9c2 心肌细胞株来自中国科学院细胞库。

1.2　试剂与药物　高效 RIPA 快速裂解液(北京索莱宝科技有限公司,批号:20201209);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:112720201223);GAPDH 多克隆鼠抗体、IP3R 多克隆兔抗体、GRP75 多克隆兔抗体、VDAC1 多克隆兔抗体、Caspase - 3 多克隆兔抗体(美国 Proteintech 公司,批号:10008047、00019135、00091621、00091536、00085677);柱式组织 RNA 提取试剂盒(上海生工生物有限公司,批号:EA29KA9990);抗纤益心方(红参 12 g,黄芪 30 g,白术 15 g,麦冬 10 g,丹参 15 g,益母草 15 g,升麻 9 g,泽兰 15 g,茯苓 15 g,四川新绿药业科技发展有限公司);卡托普利片(上海信谊天平药业有限公司,规格:25 mg)。

1.3　主要仪器　二氧化碳培养箱、荧光定量 PCR 仪(美国赛默飞世尔科技公司,型号:3111、7500Fast);全自动高级酶标仪(美国热电公司,型号:Multiskan FC);流式细胞仪(碧迪医疗器械有限公司,型号:JAZZ);激光共聚焦显微镜(美国 THORLABS 公司,型号:CLS - 4SS);蛋白垂直电泳仪、化学发光凝胶成像仪(美国 Bio - Rad 公司,型号:164 - 5070、HOD11);小型高速冷冻离心机(德国艾本德公司,型号:5424R);超微量核酸蛋白测定仪(美国 One Drop 公司,型号:OD - 2000 +)。

2　方法

2.1　分组与给药　抗纤益心方与 NE 的浓度、配制方法参考本课题组前期研究[10]。H9c2 细胞常规培养 24 h，饥饿 8 h 后分为正常组、模型组（200 μmol·L^{-1}NE）、抗纤益心方组（200 μmol·L^{-1} NE + 0.25 g·L^{-1} 抗纤益心方）、卡托普利组（200 μmol·L^{-1} NE + 10 μmol·L^{-1}卡托普利）。

2.2　流式细胞术检测细胞凋亡率　收集各组细胞至离心管中，2 000 r·min^{-1}室温离心 5 min，加入 4 ℃ 预冷的 PBS 重悬细胞，离心后吸出上清。使用 1 × Annexin - binding buffer 重悬细胞，调整细胞浓度为 1 ×10^6 mL^{-1}。取 100 μL 细胞悬液于 5 mL 流式管中，加入 5 μL eGFP Annexin Ⅴ和 2 μL PI 反应 15 min，加入 400 μL 缓冲液，立即在流式细胞仪上检测细胞凋亡率。

2.3　荧光素酶法检测细胞 ATP 含量　各组细胞干预 24 h 后，使用 PBS 清洗 2 次，转移至 6 孔板中。每孔加入 400 μL 裂解液，收集细胞于 1.5 mL EP 管中，离心后取上清。冰上融解待用试剂，将 ATP 标准溶液用裂解液稀释成不同浓度梯度。按照说明书配制 ATP 工作液，每孔加入 100 μL ATP 检测工作液，室温静置 5 min，以清除本底性的 ATP。在待检测孔中加入 20 μL 待测样品溶液，迅速混匀后使用化学发光仪测定 ATP 含量。

2.4　JC - 1 荧光探针检测细胞线粒体膜电位水平　提前将 JC - 1 试剂于室温下解冻，按照 JC - 1：培养基 = 1：10 的比例配制适量 JC - 1 工作液，注意避光保存。细胞干预 24 h 后，使用 PBS 清洗 2 次，转移至 6 孔板中。每孔加入 500 μL JC - 1 工作液，置于细胞培养箱中孵育 15 min，在激光共聚焦显微镜下观察，使用 Image J 软件分析各组细胞红/绿荧光比值。ΔΨm 正常时，JC - 1 通过线粒体膜极性进入线粒体，形成发射红色荧光的多聚体；凋亡细胞中，线粒体跨膜电位去极化，JC - 1 从线粒体内释放，浓度降低，逆转为发射绿色荧光的单体形式，故以红、绿荧光强度比值表示线粒体膜电位。

2.5　Rhod - 2AM 钙离子探针检测细胞线粒体内 Ca^{2+} 浓度　收集各组细胞，加入 Rhod - 2AM 工作液，37 ℃孵育 20 min。吸去染色工作液，HHBS 清洗细胞 2 次，以去除残留探针。室温孵育 30 min，以保证细胞内 AM 完全去酯化。使用激光共聚焦显微镜于激发/发射波长：549/578 nm 处进行检测。

2.6　qRT - PCR 法检测细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase - 3* 基因表达水平　在 NCBI 数据库中查找目的基因，设计并合成 qPCR 引物，引物序列见表 1。采用柱式组织 RNA 提取试剂盒提取 RNA，逆转录为 cDNA，反转录条件：37 ℃ 15 min，85 ℃ 5 s，4 ℃。按照 SYBR Green qPCR 试剂盒反应体系进行 qPCR 扩增，反应条件：94 ℃预变性 30 s，94 ℃变性 3 s，60 ℃ 退火 30 s，扩增 40 个循环，反应结束后得出各组 Ct 值。以 *GAPDH* 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因的相对表达量。

表 1　引物序列

基因	引物序列（5′ - 3′）	扩增长度/bp
GAPDH	F：GCTCTCTGCTCCTCCCTGTT R：TCACACCGACCTTCACCATC	91
IP3R	F：CCTTGCTACACAACAACCGC R：CGGGGCTCAGCATGAATTTG	189
GRP75	F：TGTCCAGCCGCCATGATAAG R：TAAGGCCATTCCAGCCATCC	112
VDAC1	F：AGAACGTCAATGCGGGTGG R：AAGCCGAGTCATCCTTAGCC	200
Caspase - 3	F：GGAGCTTGGAACGCGAAGAA R：ACACAAGCCCATTTCAGGGT	169

2.7　Western blot 法检测细胞 IP3R、GRP75、VDAC1、Caspase - 3 蛋白表达水平　将 H9c2 细胞充分裂解后提取总蛋白，采用 BCA 法检测蛋白浓度。配制 SDS - PAGE 凝胶，电泳、转膜后使用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h。加入一抗 GAPDH（1：4 000）、IP3R（1：500）、GRP75（1：500）、VDAC1（1：2 000）、Caspase - 3（1：2 000），4 ℃孵育过夜。洗膜后加入 HRP 标记羊抗兔二抗（1：4 000）孵育 1 h，ECL 发光液显影、曝光。采用 Image Lab 软件分析蛋白条带的灰度值。

2.8　统计学方法　采用 Graphpad Prism 9.0 软件进行数据分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据服从正态分布且方差齐，多组间比较采用单因素方差分析，组间比较采用 *Student - Newman - Keuls* 检验；若数据不服从正态分布，采用非参数秩和检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　抗纤益心方对心肌细胞凋亡的影响　与正常组比较，模型组细胞凋亡率升高（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组与卡托普利组细胞凋亡率降低（$P<0.05$）。见表 2、图 1。

3.2　抗纤益心方对心肌细胞 ATP 含量的影响　与正常组比较，模型组细胞 ATP 含量降低（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组与卡托普利组细胞 ATP 含量升高（$P<0.05$）。见表 2。

3.3　抗纤益心方对心肌细胞线粒体膜电位（ΔΨm）的影响　与正常组比较，模型组细胞绿色荧光强度增加，线粒体膜电位降低（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组与卡托普利组细胞红色荧光强度增加，线粒体膜电位升高（$P<0.05$）。见表 2、图 2。

表 2　各组细胞凋亡率、ATP 含量、ΔΨm 及 Ca^{2+} 浓度比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	凋亡率（$n=3$，%）	ATP 含量（$n=4$）	ΔΨm（$n=3$）	Ca^{2+} 浓度（$n=3$）
正常组	6.46±0.39	13.32±0.25	2.22±0.14	4.92±1.18
模型组	61.66±1.95#	9.85±0.90#	0.47±0.04#	21.80±1.22#
抗纤益心方组	45.49±1.69*	15.10±0.57*	2.37±0.11*	7.29±1.48*
卡托普利组	50.52±0.16*	14.31±0.58*	2.01±0.10*	6.85±0.88*

注：与正常组比较，#$P<0.05$；与模型组比较，*$P<0.05$。

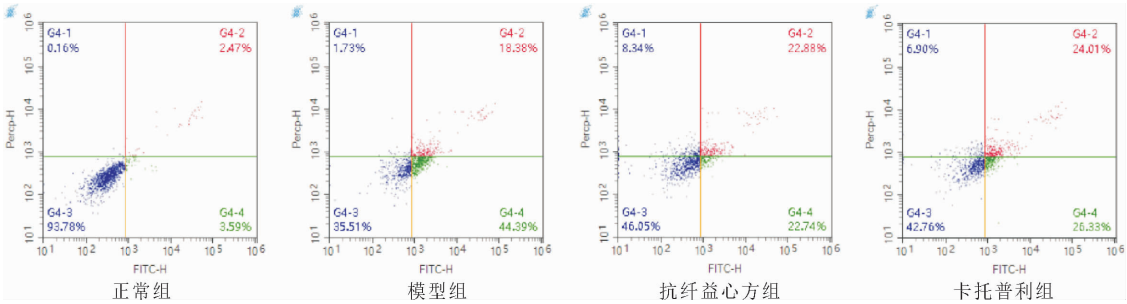


图 1　各组心肌细胞凋亡流式图

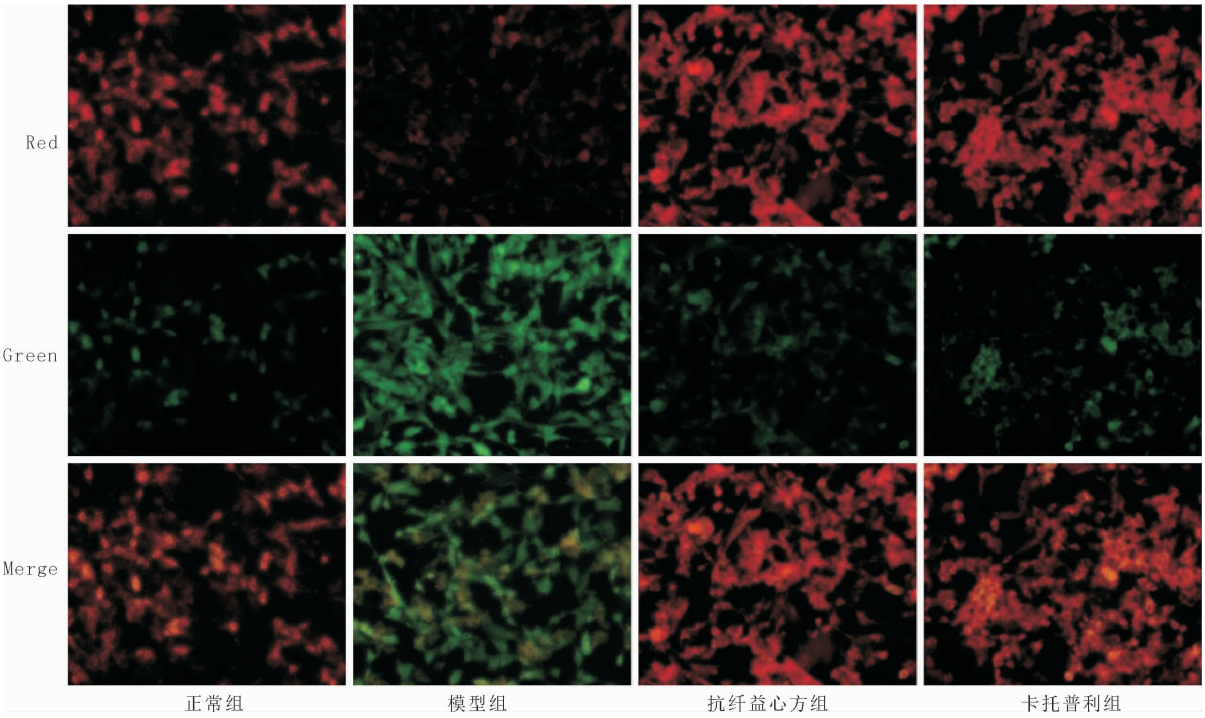


图 2　各组心肌细胞 JC－1 染色图

3.4　抗纤益心方对心肌细胞线粒体内 Ca^{2+} 浓度的影响　与正常组比较，模型组细胞线粒体内 Ca^{2+} 浓度升高（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组与卡托普利组细胞线粒体内 Ca^{2+} 浓度降低（$P<0.05$）。见表 2、图 4。

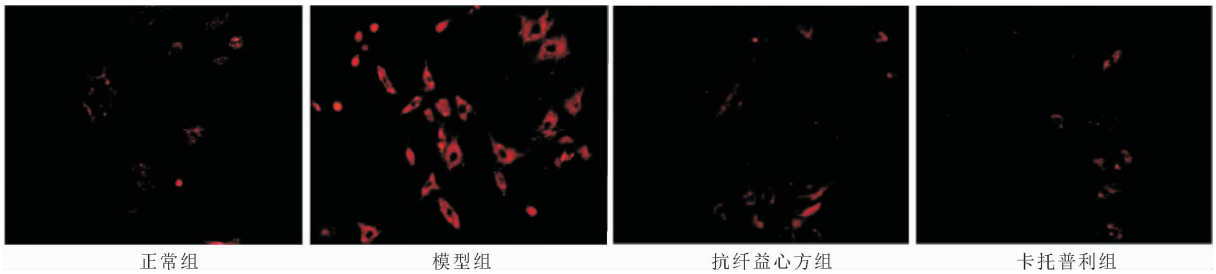


图 3　各组心肌细胞 Rhod－2AM 染色图

3.5　抗纤益心方对 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴相关蛋白的影响　qRT－PCR 显示，与正常组比较，模型组细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* mRNA 水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组和卡托普利组细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* mRNA 水平降低（$P<0.05$）。见表 3。

Western blot 显示，与正常组比较，模型组细胞 IP3R、GRP75、VDAC1、Caspase－3 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，抗纤益心方组和卡托普利组细胞 IP3R、GRP75（卡托普利组除外）、VDAC1、Caspase－3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。见表 4、图 4。

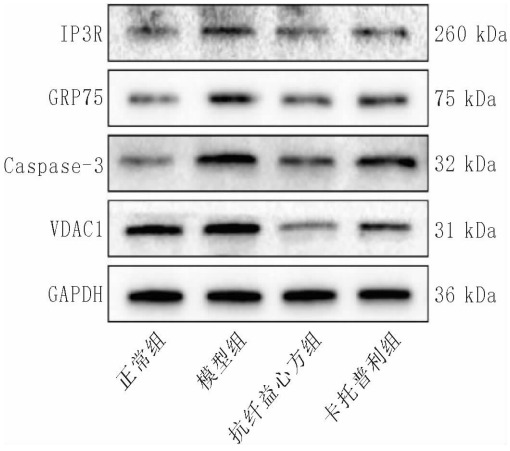


图 4　各组心肌细胞 IP3R、GRP75、VDAC1、Caspase－3 蛋白条带图

表 3　各组细胞 *IP3R*、*GRP75*、*VDAC1*、*Caspase－3* mRNA 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	*IP3R* mRNA	*GRP75* mRNA	*VDAC1* mRNA	*Caspase－3* mRNA
正常组	3	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	3	2.25±0.04#	3.15±0.19#	2.79±0.17#	3.42±0.26#
抗纤益心方组	3	0.81±0.12*	1.78±0.14*	1.20±0.08*	1.07±0.12*
卡托普利组	3	0.98±0.10*	2.06±0.30*	1.69±0.13*	1.54±0.22*

注：与正常组比较，#$P<0.05$；与模型组比较，*$P<0.05$。

表 4　各组细胞 IP3R、GRP75、VDAC1、Caspase－3 蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IP3R	GRP75	VDAC1	Caspase－3
正常组	3	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	3	2.62±0.45#	2.26±0.17#	1.77±0.34#	1.71±0.03#
抗纤益心方组	3	1.10±0.07*	0.98±0.14*	0.61±0.04*	0.74±0.21*
卡托普利组	3	1.04±0.12*	1.08±0.12	0.78±0.14*	0.82±0.23*

注：与正常组比较，#$P<0.05$；与模型组比较，*$P<0.05$。

4　讨论

DCM 是导致心力衰竭、恶性心律失常甚至猝死的主要原因之一。在 DCM 进程中，主要包括细胞内环境失衡、心脏结构损伤及心脏舒缩功能进行性降低等病理变化[1]。根据临证表现，DCM 归属于中医“心水”“水肿”“心悸”等范畴。本病多由心病日久，心气不足所致，血行不利而生瘀血，“血不利”则为水饮，故以心气亏虚为本，瘀血、水饮内停为标[19-20]。本研究团队认为，“大气下陷”是 DCM 的

核心病机，治宜益气升陷、活血利水，故以升陷汤为基础方化裁，拟定抗纤益心方。方中重用黄芪以益气升陷，红参大补元气，二者共为君药；茯苓、白术健脾益气，助君补气为臣药；佐以丹参、益母草、泽兰活血利水，麦冬滋阴养心，升麻引药上行、助气升陷。

心肌细胞钙稳态失衡是触发心肌细胞凋亡的重要机制[21]。研究发现，DCM 患者存在心肌细胞凋亡，且随着病情进展，心肌细胞凋亡率呈上升趋势[22-24]。线粒体是调控细胞凋亡的关键结构，在应激因素刺激下，线粒体结构受损，膜通透性转换孔持续开放，膜电位下降或消失，ATP 生成减少，凋亡因子 Caspase－3 表达增加[25]。本研究中，肥大心肌细胞凋亡率升高、ATP 生成减少、线粒体膜电位降低，Caspase－3 表达上调；经抗纤益心方干预后，心肌细胞凋亡率降低、ATP 生成增加、线粒体膜电位升高，从而发挥抑制心肌细胞凋亡的作用。

在刺激因素作用下，IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴被激活，内质网流向线粒体的 Ca^{2+} 增加，引起钙超载并释放凋亡因子[26]。在 DCM 大鼠心肌组织中发现，心肌细胞凋亡率升高，IP3R 蛋白表达水平升高[27]。褪黑素能下调 H/R 诱导的 H9c2 细胞中 IP3R 表达，抑制细胞内钙超载[28]。黄芪注射液通过下调 GRP75、VDAC1 表达，改善线粒体 Ca^{2+} 转运，抑制心肌细胞凋亡[29]。本研究发现，肥大心肌细胞的线粒体 Ca^{2+} 浓度增加，IP3R、GRP75、VDAC1 蛋白及 mRNA 表达水平升高，Caspase－3 表达上调，共同促进心肌细胞凋亡。因此，IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴激活可能是触发心肌细胞凋亡的关键机制。抗纤益心方可明显降低心肌细胞中 Ca^{2+} 浓度，下调 IP3R、GRP75、VDAC1、Caspase－3 蛋白及 mRNA 表达水平。由此提示，抗纤益心方可能通过调控 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴，从而抑制心肌细胞凋亡。

综上，抗纤益心方可减少肥大心肌细胞凋亡，增加 ATP 含量，减少线粒体膜电位丢失，维持钙稳态，其机制可能与抑制 IP3R－GRP75－VDAC1 钙调节轴有关。

参考文献：

[1] HEYMANS S, LAKDAWALA N K, TSCHOPE C, et al. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches [J]. Lancet, 2023, 402 (10406): 998－1011.

[2] LIU D, WANG M, MURTHY V, et al. Myocardial recovery in recent onset dilated cardiomyopathy: role of CDCP1 and cardiac fibrosis[J]. Circ Res, 2023, 133(10): 810－825.

[3] PANG X F, GUAN Q G, LIN X, et al. Knockdown of HDAC6 alleviates ventricular remodeling in experimental dilated cardiomyopathy via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and promotion of cardiomyocyte autophagy[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(5): 2365－2379.

[4] 张心爱，郭维琴，赵勇，等. 郭维琴教授从气、血、水理论辨治扩张型心肌病经验总结[J]. 时珍国医国药，2023，34(12)：3001－3003.

[5] 王振涛，刘舜禹，柴松波，等. 抗纤益心方治疗扩张型心肌病的队列研究[J]. 时珍国医国药，2020，31(2)：378－380.

[6] 李习婉，贾鲁姣，王振涛. 抗纤益心方联合不同剂量美托洛尔对扩张型心肌病患者心室重构的影响[J]. 时珍国医国药，2021，32(9)：2203－2205.

[7] 冯尧伟，刘舜禹，黑炫鼎，等. 抗纤益心方调控线粒体质量控制对大鼠心肌细胞肥大模型的影响[J]. 中药新药与临床药理，2023，34(7)：929－935.

[8] 常红波，王振涛，黑炫鼎，等. 抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌能量代谢和解偶联蛋白 2 的影响[J]. 中药药理与临床，2021，37(3)：166－170.

[9] 李巧稚，刘嫄淑，王振涛，等. 基于 Th17/Treg 细胞平衡探讨抗纤益心方对自身免疫损伤小鼠免疫调节的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(4)：26－33.

[10] 王振涛，任雪萍，吴鸿，等. 抗纤益心方干预线粒体通透性转换孔抑制心肌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(18)：42－48.

[11] 吕易珊，王碧旭，赵梦佳，等. 黄芪甲苷减轻异丙肾上腺素诱导 H9c2 细胞肥大损伤的机制研究[J]. 中药材，2023，46(3)：730－735.

[12] 徐勤，王朝华，游三丽，等. 丹参酮ⅡA 减轻氧糖剥夺诱导心肌细胞损伤的机制[J]. 中南大学学报：医学版，2023，48(3)：369－375.

[13] 李佳奇. 红参总皂苷的提取分离及其改善大鼠心肌肥厚的保护作用研究[D]. 吉林：长春中医药大学，2023.

[14] KUMAR V, MAITY S. ER stress－sensor proteins and ER－mitochondrial crosstalk－signaling beyond (ER) stress response[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 173.

[15] LUAN Y, LUAN Y, YUAN R X, et al. Structure and function of mitochondria－associated endoplasmic reticulum

membranes (MAMs) and their role in cardiovascular diseases[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:4578809.

[16]XU H,GUAN N,REN Y L,et al. IP3R - Grp75 - VDAC1 - MCU calcium regulation axis antagonists protect podocytes from apoptosis and decrease proteinuria in an Adriamycin nephropathy rat model[J]. BMC Nephrol,2018,19(1):140.

[17]KLAPPER - GOLDSTEIN H,VERMA A,ELYAGON S,et al. VDAC1 in the diseased myocardium and the effect of VDAC1 - interacting compound on atrial fibrosis induced by hyperaldosteronism[J]. Sci Rep,2020,10(1):22101.

[18]SIGNORE S,SORRENTINO A,FERREIRA - MARTINS J,et al. Inositol 1,4,5 - trisphosphate receptors and human left ventricular myocytes[J]. Circulation,2013,128(12):1286 - 1297.

[19]孙语男,李军. 扶阳活血法治疗扩张型心肌病理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(7):1060 - 1063,1146.

[20]张会超,王振涛,韩丽华,等. 扩张型心肌病中医证候及用药规律文献研究[J]. 新中医,2021,53(23):13 - 17.

[21]CHEN J,XUE R,LI L,et al. Panax notoginseng saponins protect cardiac myocytes against endoplasmic reticulum stress and associated apoptosis through mediation of intracellular calcium homeostasis[J]. Front Pharmacol,2019,10:1013.

[22]TSURU H,YOSHIHARA C,SUGINOBE H,et al. Pathogenic roles of cardiac fibroblasts in pediatric dilated cardiomyopathy[J]. J Am Heart Assoc,2023,12(13):e029676.

[23]SHENG S Y,LI J M,HU X Y,et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy[J]. Acta Pharmacol Sin,2023,44(8):1521 - 1535.

[24]LI W P,LIU P L,LIU H L,et al. Integrative analysis of genes reveals endoplasmic reticulum stress - related immune responses involved in dilated cardiomyopathy with fibrosis[J]. Apoptosis,2023,28(9/10):1406 - 1421.

[25]MA T Y,HUANG X H,ZHENG H X,et al. SFRP2 improves mitochondrial dynamics and mitochondrial biogenesis,oxidative stress,and apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:9265016.

[26]PATERGNANI S,DANESE A,BOUHAMIDA E,et al. Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis,autophagy,cell proliferation,and cancer[J]. Int J Mol Sci,2020,21(21):8323.

[27]王振涛,常红波,郭宗耀,等. 基于扩张型心肌病大鼠模型研究内质网应激介导细胞凋亡和相关信号转导通路的时相性变化[J]. 中华中医药杂志,2020,35(4):1705 - 1708.

[28]HU S Y,ZHU P J,ZHOU H,et al. Melatonin - induced protective effects on cardiomyocytes against reperfusion injury partly through modulation of IP3R and SERCA2a via activation of ERK1[J]. Arq Bras Cardiol,2018,110(1):44 - 51.

[29]柯双桥,张婷,庞瑞明. 黄芪注射液对血管紧张素Ⅱ诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(4):914 - 919.

收稿日期:2025 - 02 - 19

作者简介:强祎彤(1997 -),女,河北保定人,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。

通信作者:王振涛(1962 -),男,河南安阳人,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病。E - mail:19333713018@163.com

编辑:刘凯歌