

· 综述 ·

中药基于TGF- β /Smad信号通路改善糖尿病心肌病的研究进展

杨鹏¹, 刘铜华^{2*}, 秦灵灵², 吴丽丽², 张程斐², 彭川³, 张秋娥²

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室, 科技部中医药防治糖尿病国际联合研究中心, 北京 100029;
3. 成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病最常见的心血管病变之一。DCM的发生、发展与心肌纤维化密切相关,研究表明心肌纤维化是DCM重要的病理特征,因此针对心肌纤维化的治疗有助于延缓DCM的进程。在DCM进展的过程中,转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路的异常转导是高血糖诱导心肌纤维化的重要机制,TGF- β 是心肌纤维化的关键因子,在DCM心肌纤维化过程中处于过度表达状态,Smad是TGF- β 下游的主要效应因,TGF- β /Smad信号通过诱导心肌细胞凋亡,刺激肌成纤维细胞的过度产生,增加心肌细胞外基质(ECM)的沉积,在糖尿病心脏心肌纤维化的发病机制中发挥复杂作用。近年来中药在DCM的防治中发挥愈发重要的作用,基于TGF- β /Smad信号探寻中药干预DN进程的研究也逐渐增多。诸多药理研究表明,中药在防治DCM方面具备安全、高效等优势,具有明确的抑制心肌胶原沉积、抗心肌纤维化、改善心脏功能、保护心肌等功效,TGF- β /Smad信号通路是中药、中药单体和中药复方发挥DCM心肌保护作用的关键通路之一。鉴基于此,该篇将对近约10年以来中医药干预TGF- β /Smad信号通路治疗DCM现有的药理和实验研究成果进行综述,以期能为中药治疗DCM的进一步深入研究、开发和应用提供参考。

[关键词] 转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路; 糖尿病心肌病(DCM); 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0215-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221603

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220809.1035.001.html>

[网络出版日期] 2022-08-09 15:07

Improvement of Diabetic Cardiomyopathy by Chinese Medicine Based on TGF- β /Smad Pathway: A Review

YANG Peng¹, LIU Tonghua^{2*}, QIN Lingling², WU Lili², ZHANG Chengfei²,
PENG Chuan³, ZHANG Qiue²

(1. *The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;*
2. *Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Health Science, Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, International Joint Research Center for Prevention and Treatment of Diabetes by TCM, Ministry of Science and Technology, Beijing 100029, China;*
3. *Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China*)

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the most common cardiovascular lesions in diabetes mellitus. The development and progression of DCM is closely related to myocardial fibrosis, which has been shown to be an important pathological feature of DCM. Therefore, the treatment targeting myocardial

[收稿日期] 2022-05-19

[基金项目] 科技部中医药防治糖尿病国际联合研究中心(国家级国际联合研究中心)项目(2015B01022);国家中医药管理局中医药国际合作专项(GZYYGJ2019034)

[第一作者] 杨鹏,在读硕士,从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:2455813106@qq.com

[通信作者] *刘铜华,博士,教授,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:thliu@vip.163.com

fibrosis can help slow down the DCM progress. In the DCM progress, abnormal transduction of transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway is an important mechanism of hyperglycemia-induced myocardial fibrosis. TGF- β is a key factor of myocardial fibrosis and is overexpressed during myocardial fibrosis in DCM, and Smad is a major effector in the downstream of TGF- β . By inducing myocardial apoptosis, TGF- β /Smad signal stimulates the overproduction of myofibroblasts, increase the deposition of extracellular matrix (ECM), and plays a complex role in the pathogenesis of myocardial fibrosis in diabetic hearts. In recent years, Chinese medicine has played an increasingly important role in the prevention and treatment of DCM, and there has been an increase in the number of studies exploring the effects of Chinese medicine on the intervention of DN progress based on TGF- β /Smad signal. Various pharmacological studies have shown that Chinese medicine is safe and effective in the prevention and treatment of DCM, which has clear effects such as inhibiting the deposition of collagen, anti-myocardial fibrosis, improving cardiac function, and protecting myocardium, and TGF- β /Smad signaling pathway is one of the key pathways in which Chinese medicine, Chinese medicine monomers, and Chinese medicine compounds exert the myocardial protective effect in DCM. Based on this, this paper reviewed the existing pharmacological and experimental research results of Chinese medicine intervention in the TGF- β /Smad signaling pathway to treat DCM in the past decades, hoping to provide references for further in-depth research, development, and application of Chinese medicine in the treatment of DCM.

[Keywords] transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway; diabetic cardiomyopathy (DCM); Chinese medicine

糖尿病心肌病(DCM)是指在没有其他心血管疾病的情况下(如冠状动脉疾病、高血压、瓣膜病和先天性心脏病等)的糖尿病患者出现的心脏功能障碍。DCM分为2个阶段:早期以左心室肥厚和舒张功能受损为特征,晚期以心肌纤维化和收缩功能障碍为特征,其主要机制是心脏组织对胰岛素代谢作用的抵抗(例如胰岛素抵抗)、代偿性高胰岛素血症和高血糖症导致的代谢异常,导致心脏基质代谢和脂肪毒性的改变、晚期糖基化终产物(AGE)沉积、内皮和微血管功能障碍、神经激素反应不当、氧化应激和亚细胞成分异常等导致心肌耗氧量增加、代谢压力增加、心肌纤维化、心脏效率和功能显著降低^[1]。2021国际糖尿病联盟(IDF)发布的《全球糖尿病地图(第10版)》显示,糖尿病(DM)患病率为4.63亿,相当于世界人口的9.3%^[2]。世界卫生组织(WHO)曾对64岁以上成年人的糖尿病相关死亡的研究表明,其中2/3以上的人死于心脏病^[3]。因此对于糖尿病性心脏病,寻找中医药的干预具有积极意义,近年来,中药改善DCM的动物实验取得了显著的进步和发展,转化生长因子- β (TGF- β)/Smad是中药在DCM中发挥改善糖代谢、抑制心肌胶原纤维沉积、抗心肌纤维化、改善心肌功能等方面发挥重要作用。故本文对中药调控TGF- β /Smad信号通路改善DCM的研究进展进行总结,以期防治DCM进一步研究和相关中药的开发提供佐证和思路。

1 TGF- β /Smad 信号通路

1.1 TGF- β /Smad 信号通路的构成与信号传递

TGF- β 在人体内所有细胞均有表达,在正常发育和体内平衡中发挥重要作用。TGF- β 分为(TGF- β_1 、TGF- β_2 和TGF- β_3)3种形式,他们的受体配体,具有相似的生物活性,在调节增殖、迁移、分化和凋亡等过程中具有非常重要的作用。还有3种TGF- β 受体(TGFBR1、2和3)。当3个配体中的一个与TGFBR2结合时,就会发生典型的TGF- β 信号传导,然后TGFBR2招募并磷酸化TGFBR1。反过来,磷酸化的TGFBR1磷酸化下游Smad2和Smad3,然后招募Smad4并转移到细胞核,在那里调节TGF- β 靶基因的转录。另一方面,Smad7可以被激活的TGFBR或磷酸化(p)-Smad2/3C复合物招募,通过Smads特异性E3连接酶开始降解。根据被招募到配体-受体复合物的蛋白质,TGF- β 与其受体结合可通过刺激多种激酶激活非规范的TGF- β 信号传导,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(PKB)或RhoA相关蛋白激酶(ROCK),这些激酶能够磷酸化Smad2/3的连接区^[4]。

1.2 TGF- β_1 信号通路与组织损伤和纤维化的关系

TGF- β_1 是一种key细胞因子,参与几乎所有的早期组织损伤反应。哺乳动物中有28种胶原蛋白,其

中最丰富的是I型胶原蛋白,是骨骼、大多数肌肉骨骼结构、眼睛、肺和血管系统的主要成分。I型胶原蛋白属于原纤维胶原组,包括胶原I、II、III和IV,他们基本上是三螺旋结构,损伤后,胶原I和III是主要的胶原,其表达被诱导以恢复拉伸强度和组织的完整性。TGF- β_1 是组织损伤后诱导这些胶原所需的细胞因子。TGF- β_1 信号在纤维形成中的复杂本质是通过参与I型胶原的表达和组织积累的机制完成的。TGF- β 与其受体TbR I和TbR II结合,激活Smad依赖和非Smad依赖的通路,导致促纤维化基因的表达,如编码 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、心肌细胞外基质(ECM)蛋白、分泌的细胞因子和生长因子的基因,这些基因进一步改变了纤维原性效应细胞的反应^[5]。

2 TGF- β /Smad信号通路与时DCM的联系

DCM的发病机制十分复杂。糖尿病诱导的心肌纤维化在与DCM相关的几种病理变化中起着至关重要的作用,导致左心室肥厚(LVH)、舒张功能障碍和收缩功能障碍。TGF- β 是参与纤维发生过程的分子介质之一。在糖尿病中,高血糖会引起微小RNA(miRNA)、长非编码RNA(lncRNAs)、TGF- β 基因、TGF- β 蛋白及其受体的表达变化。活化的TGF- β 进一步导致心肌纤维化,进而通过Smad依赖和独立的途径诱导DCM。TGF- β 信号通过诱导心肌细胞凋亡,刺激肌成纤维细胞的过度产生,增加心肌细胞外基质(ECM)的沉积,在糖尿病心脏心肌纤维化的发病机制中发挥复杂作用。此外,血管紧张素II与血管紧张素I型受体的结合也可能通过Smad2和Smad3磷酸化促进TGF- β 信号传导,并导致心脏纤维化。TGF- β 除了参与典型的Smad信号通路外,还参与Smad非依赖性信号通路,这也涉及MAPK家族的一些成员。3种已知的MAPK途径,即ERK途径、JNK途径和p38 MAPK途径都可以被TGF- β 刺激。然后,作为活化MAPK共同靶点的转录因子被刺激,这导致许多下游信号通路的启动。下游许多信号通路在心肌纤维化的发展中发挥关键作用^[6]。TGF- β /Smad信号是与心血管疾病相关的关键途径。TGF- β_1 通过其受体介导的Smad2和Smad3激活发挥其生物学效应,Smad2和Smad3由其下游抑制性Smad7负调节。在心血管疾病中,Smad3具有致病性,因为Smad3的缺失可以在高血压、心肌梗死和肥胖糖尿病等各种病理条件下防止心血管炎症和纤维化。相比之下,Smad7具有心脏保护作用,因为Smad7的缺失增强了血管紧张素II

诱导的、Smad3介导的心血管纤维化和核转录因子- κ B(NF- κ B)驱动的炎症,而心肌Smad7的过度表达可逆转这些炎症。研究发现db/db小鼠中删除Smad3基因后具有保护心脏Smad7免受Smad泛素化调节因子2(Smurf2)介导的泛素蛋白酶体降解,从而诱导NF- κ B抑制蛋白(IB α)抑制NF- κ B驱动的心脏炎症。此外,Smad3的缺失还通过上调心脏miR-29b,同时抑制miR-21来改变Smad3依赖性miRNA,从而对Smad3基因敲除(Smad3-KO)-db/db小鼠表现出心脏保护作用。Smad3是DCM发病机制中的关键介质^[7]。另外学者研究发现TGF- β 途径配体在内分泌腺发育、 β 细胞增殖、分化和凋亡中发挥重要作用^[8]。WANG等^[9]研究表明TGF- β 信号在 β 细胞的发育、分化、生物学功能、凋亡和去分化中具有重要和多样的调节作用,调控TGF- β 信号通路的转导可以降低血糖、改善胰岛素抵抗;另外Smad3的缺失可以改善胰岛素合成和分泌,对胰岛 β 细胞具有保护作用。有学者研究发现TGF- β_1 /Smad3信号通路转导可以抑制肝激酶B1-腺苷酸活化蛋白激酶(LKB1-AMPK)轴,促进转录因子叉头框蛋白1(FoxO1)的核移位和激活葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶蛋白的表达,促进肝糖异生,这表明TGF- β_1 /Smad3信号通路肝脏糖异生密切相关^[10]。张宏等^[11]实验研究发现TGF- β_1 /Smad3通路的激活与高糖心肌细胞缺血再灌注损伤密切相关。

3 中药基于TGF- β /Smad信号通路改善DCM

中医学认为DCM属于“消渴病”“心悸”“怔忡”“胸痹”等疾病范畴。基本病机演变为气阴两虚-痰瘀互结-阴阳两虚的转化,其中虚、痰、瘀、水是4个重要致病因素,治法以益气、养阴、行气、活血、化痰、利水为主。中医药具有未病先防、既病防变、病后防复的治疗特色,对DCM采取辨证分型,病证结合,分型论治,在延缓DCM的治疗中发挥重要作用^[12]。

研究表明,糖尿病引起的心肌纤维化在许多与DCM相关的病理变化中起着至关重要的作用,TGF- β 是与纤维化进程有关的分子介质之一,活化的TGF- β 进一步导致心脏纤维化,进而通过Smad依赖和独立途径诱导DCM^[6]。中医药对TGF- β /Smad信号通路干预和调节对DCM的预防和治疗具有重要意义。

3.1 中药有效成分对DCM TGF- β /Smad信号通路的调控 中药有效成分按照化学结构的不同可分为黄酮类、萜类、多糖类、皂苷类、酚类、生物碱类

等。越来越多的实验研究发现,中药有效成分通过调控 TGF- β /Smad 信号通路改善 DCM 心肌损伤。

3.1.1 萜类化合物 梓醇是从中药地黄中提取出来的小分子环烯醚萜类化合物。现代药理学研究发现,梓醇具有改善糖代谢、抗炎、抗氧化等作用^[13]。闫金慧等^[14]研究发现梓醇能抑制高糖高脂饮食联合 STZ 诱导建立的 DCM 大鼠心肌组织中 TGF- β_1 蛋白的表达,抑制心肌纤维化,改善心功能。梔子苷是从梔子中提取出来的一种环烯醚萜苷类活性成分,具有抗氧、抗氧化、调节免疫等多种药理作用^[15]。向家培等^[16]研究表明梔子苷可以抑制高糖体外诱导的乳鼠心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化,下调 TGF- β 、乙酰化的 Smad3 (ac-Smad3) 及 α -SMA 表达水平。银杏内酯 B 是从中药银杏叶中提取出来的内酯类化合物,药理研究发现其具有抗血小板聚集,抗血管通透性改变,抑制动脉硬化、改善心脑血管循环等现代药理作用^[17]。JIANG 等^[18]研究发现银杏内酯 B 通过调控 TGF- β /Smad 信号通路转导,下调腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 诱导建立的糖尿病大鼠心肌 TGF- β_1 、 α -SMA、p-Smad2 和 p-Smad3 蛋白表达水平,降低心肌炎症细胞因子、减轻血管内皮障碍、改善血流动力学,保护心功能。白芍总苷是从中药白芍中分离出的有效成分,主要包括芍药内酯苷、芍药苷、氧化芍药苷等成分。药理研究发现其具有抗细胞增殖、抗炎、调节免疫、保护心脑血管、护肾等多种作用^[19]。王振贤等^[20]研究发现白芍总苷调控 STZ 诱导建立的 DCM 大鼠心肌 TGF- β /Smad 信号通路的转导,下调 I 型胶原蛋白 (Col-I)、III 型胶原蛋白 (Col-III)、TGF- β 、p-Smad2 蛋白表达水平,改善糖脂代谢、提高心肌收缩力、抗心肌纤维化。

3.1.2 多糖类化合物 红芪多糖是从红芪药材的中分离出来的活性成分之一,许多研究显示红芪多糖具抑制炎症反应、抑制肿瘤、抑制氧化反应、调节免疫及改善糖尿病并发症等多种的药理作用^[21]。金智生等^[22]采用红芪多糖治疗 db/db DCM 小鼠,结果显示,与模型组比较,红芪多糖组心肌组织中 TGF- β_1 与 Col-I 表达量均显著下降,马松 (Masson) 染色可见,红芪多糖组心肌细胞亮绿色胶原纤维较模型组明显降低,这表明红芪多糖对 DCM 小鼠具有抗纤维化的作用,其机制可能是通过调控 TGF- β_1 信号通路实现的。黄芪多糖来源于中药黄芪的化合物之一,其具抑制氧化、抑制肿瘤、改善糖代谢、抗菌、保护心血管等药理作用^[23]。陈红霞等^[24]采用

黄芪多糖治疗高糖高脂联合 STZ 诱导建立的糖尿病大鼠,结果显示,与模型组比较,黄芪多糖组血糖降低,血清及心肌组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、丙二醛 (MDA) 含量、TGF- β_1 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平降低。黄精多糖是从中药黄精中分离出来的活性成分,现代药理学研究表明,黄精多糖具有降糖、抗氧化、抗炎、调节免疫、保护心肌等药理作用^[25]。张忠英等^[26]利用黄精多糖干预 STZ 诱导建立的 DCM 大鼠模型发现,显著下调心肌组织中 TGF- β_1 、Smad2/3 蛋白表达水平,上调心肌骨形态发生蛋白-7 (BMP-7)、Smad7 蛋白表达水平,降低空腹血糖、心脏质量指数、左心室质量指数,这表明黄精多糖可能通过调控 TGF- β_1 /Smads 信号通路的转导,改善 DCM 大鼠糖代谢、抑制心肌纤维化、改善心功能。

3.1.3 生物碱类化合物 苦参素是从中药苦参等豆科植物的根中分离出来的活性成分之一,其大部分有效活性成分是氧化苦参碱。现代研究表明具有抑炎、抑制纤维化、抑制肿瘤作用以及保护心肌的药理作用等^[27]。赵娜等^[28]研究发现苦参素对 DCM 大鼠模型具有显著下调 TGF- β_1 及 p-Smad2/3 蛋白表达水平,显著提高左心室心肌收缩力,降低左心室舒张期末压,明显降低 Col-I 蛋白表达,这表明苦参素可能通过调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制 DCM 大鼠心肌纤维化,改善心功能。苦参碱也是来源于中药苦参等豆科植物根部,现代药理研究证实其具有抗动脉粥样硬化、保护心肌、抑制纤维化、抑制肿瘤、抗炎、调节免疫、保护神经等现代药理作用^[29]。ZHANG 等^[30]研究发现苦参碱通过调控 TGF- β_1 /R-Smad 信号通路降低 STZ 诱导建立的 DCM 大鼠模型及高糖孵育的 DCM 心肌纤维化细胞胶原合成,抗心肌细胞纤维化,保护心肌顺应性,改善心功能。甲基莲心碱是从莲子中分离出的一种双苄基异喹啉类生物碱类化合物,药理学研究发现抑制动脉粥样硬化、降压、保护血管、抑制血栓、改善糖尿病血管病变、纠正心律失常等药理作用^[31]。LIU 等^[32]采用甲基莲心碱干预腹腔注射 STZ 诱导建立的 DCM 小鼠模型和高糖培养的心肌成纤维细胞,发现其能够抑制心肌细胞的增殖、迁移和分化为肌成纤维细胞、胶原蛋白产生,抗心肌纤维化,并抑制 TGF- β_1 /Smad、ERK/p38 MAPK 信号通路的激活。葎苈酰胺属一种从葎苈中提取出来生物碱类化合物,现代药理研究表明,其具有抗炎、抗细胞增殖、抗血小板聚集、调节脂代谢等药理作用^[33]。

庄飞等^[34]使用苳麦酰胺分别干预STZ诱导建立的DCM小鼠模型和高糖诱导下的H9C2细胞,结果显示,苳麦酰胺分别下调了心肌和H9C2细胞TGF- β 、IV型胶原蛋白(Col-IV)表达水平,抑制心肌炎症,抗心肌纤维化,减少心肌损伤。小檗碱是从黄连、黄檗等植物中提取出的一种异喹啉生物碱,现代药理学研究表明其具有保护心肌、调节心律失常、降压、抑制动脉粥样硬化、改善糖尿病性心血管病变等药理作用^[35]。芦琨等^[36]发现小檗碱可通过介导TGF- β 1信号通路,降低心肌间质心肌组织Col-I、心肌组织Col-III的沉积,抑制STZ诱导的糖尿病大鼠的心肌纤维化。

3.1.4 黄酮类化合物 水飞蓟素是从菊科药用植物水飞蓟种子中分离出来的黄酮类化合物,现代药理学表明具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、胰腺细胞保护等药理作用^[37]。MENG等^[38]研究发现水飞蓟素对STZ诱导建立的DCM大鼠具有心肌保护作用,可以降低血糖,减少心肌胶原沉积,抑制心肌纤维化,改善心脏功能,抑制TGF- β 1、Smad2/3、p-Smad2/3的表达和促进Smad7蛋白的表达,这表明水飞蓟素可能通过调控TGF- β /Smad信号通路的转导,对DCM大鼠心肌产生保护作用。灯盏花素来源于短葶飞蓬提取物,其主要部分为黄酮类化合物,现代药理学研究表明具有抑制氧化、抑制纤维化、抗炎、抗血小板凝聚、降低血脂、改善微循环等药理作用,广泛应用于糖尿病及糖尿病并发症的防治中^[39]。杨颖婷等^[40]研究发现灯盏花素通过调控STZ诱导建立的DCM大鼠心肌组织TGF- β 1/Smad7信号通路的转导,下调心肌TGF- β 1蛋白的表达水平,上调Smad7蛋白的表达水平,抑制心肌纤维化,降低心脏指数,改善心功能,减少心肌损伤。银杏总黄酮是从中药银杏叶中提取出来的活性成分,现代药理学研究证实银杏黄酮具有改善血液循环、抗氧化、抗衰老等药理作用,广泛应用于糖尿病、心肌缺血、高血压、高血脂等多种疾病^[41]。张翠等^[42]研究发现银杏总黄酮可以降低STZ诱导建立DCM大鼠血糖、升高血清及心肌组织SOD活性、降低心肌组织中MDA含量,抑制心肌氧化应激、降低心肌损伤,下调心肌TGF- β 1蛋白表达水平。葛根素是来源于中药葛根的主要活性成分,现代药理学研究表明,降糖、降压、保护神经、护心等药理作用^[43]。刘晓健等^[44]研究发现葛根素可以抑制STZ诱导建立DCM大鼠心肌组织TGF- β 1蛋白的表达水平,改善糖脂代谢,保护心功能,抑制心肌微血管基底膜增厚。

荞麦花叶总黄酮是从草本植物荞麦中提取的活性成分,现代药理学研究表明具有保护改善糖脂代谢、改善胰岛素抵抗,保护心血管等药理作用^[45]。勾向博等^[46]采用荞麦花叶总黄酮干预STZ联合高脂饲料诱导建立的DCM大鼠模型发现,能显著降低大鼠血糖、改善心脏功能,抑制心肌纤维化,降低心肌组织中TGF- β 1蛋白的表达水平。染料木素是从大豆中提取的异黄酮类化合物,现代药理学研究发现具有改善糖脂代谢、调节胰岛素、抑制肿瘤等多种药理作用^[47]。贺宝灵等^[48]研究发现染料木素可以调控STZ联合高脂饲料诱导建立的DCM大鼠心肌组织中TGF- β 1信号通路的转导,下调心肌组织中TGF- β 1的表达,降低血糖,抑制心肌纤维化。

3.1.5 酚类化合物 白藜芦醇存在于自然界多种常见植物中的多酚类化合物,现代药理学研究发现,抑炎、保护神经、保护心血管等药理作用^[49]。WU等^[50]研究发现白藜芦醇调控STZ诱导建立的DCM小鼠心肌活性氧(ROS)/ERK/TGF- β 信号通路转导产生抑制心肌氧化应激、抗心肌纤维化、保护心肌等作用。姜黄素是从中药姜黄中分离出的一种多酚类活性成分,现代药理学研究表明,具有抑制肿瘤、抑炎、抑制氧化、抑制纤维化及保护心肌等药理作用^[51]。GUO等^[52]研究发现姜黄素明显减少STZ联合高脂饲料建立的DCM大鼠模型心肌组织中Col-I和Col-III的沉积,显著下调心肌组织中TGF- β 1、转化生长因子- β II型受体(T β R II)水平和Smad2/3磷酸化蛋白的表达水平,上调Smad7的蛋白表达水平,这表明姜黄素具有调控TGF- β /Smad信号通路转导,产生抑制心肌纤维化的作用。现代药理学研究表明阿魏酸具有抑制氧化、改善循环、促进脂代谢、保护心肌等多项药理作用^[53]。徐慧琳等^[54]使用阿魏酸干预高脂联合STZ诱导建立的糖尿病小鼠模型发现,阿魏酸能够下调心肌组织TGF- β 1和Col-III蛋白的表达,降低心肌胶原纤维沉积,抑制心肌间质纤维化,降低心肌炎症因子,这表明阿魏酸可能通过抑制TGF- β 1信号通路,产生抑制心肌纤维化,减少心肌损伤的作用。松果菊苷是从中药肉苁蓉中提取出来的天然化合物,现代药理学研究发现其具有改善糖脂代谢、抗凋亡、抗衰老、调节免疫等药理作用^[55]。廖敏等^[56]研究发现松果菊苷调控db/db DCM糖尿病小鼠心肌TGF- β 1/Smads信号通路转导,抑制心肌组织中TGF- β 1、p-Smad2和p-Smad3蛋白的表达水平,抑制心脏纤维化、抗心肌肥厚,改善心脏功能。红景天苷是来源于中药红景

天中分离出的天然酚类次生代谢产物,现代药理表明:其具有抑制细胞凋亡、抗肿瘤、抑炎、抗衰老、抗缺氧、护心,广泛应用于糖尿病、骨质疏松等疾病的治疗中^[57]。岳星星等^[58]采用红景天苷干预DCM大鼠模型发现,红景天苷通过调控大鼠心肌JNK/转录激活蛋白-1(AP-1)/TGF- β_1 信号通路,抑制TGF- β_1 mRNA的异常表达,发挥保护心肌作用。

3.1.6 其他类化合物 虎杖苷是来源于虎杖等中药的活性成分,现代药理学研究证实,虎杖苷具有抗氧化、抗血小板聚集、改善血管内皮功能、改善脂代谢、改善血液循环、保护心肌等药理学作用^[59]。陈瑞敏等^[60]采用虎杖苷干预STZ诱导建立的DCM小鼠模型发现,虎杖苷下调心肌组织TGF- β_1 、Smad3蛋白表达水平,降低心肌组织中Col-I、Col-III、 α -SMA、纤维连接蛋白(FN)水平。现代药理学研究表明,红参皂苷具有改善糖代谢、抗衰老、抗肿瘤、改善心肌缺血等药理作用^[61]。曲萌等^[62]采用发酵红参总皂苷干预高糖培养大鼠心肌间质纤维细胞模型发现,红参总皂苷调节TGF- β_1 /Smads传导通路,下调心肌组织人尾加压素II(U II)、TGF- β_1 、Smad3 mRNA和蛋白表达水平,抑制心肌细胞纤维化。

综上所述,黄酮类化合物通过抑制TGF- β_1 发挥抗纤维化作用的研究最多,其次是酚类、萜类、生物碱类和多糖类化合物。有些化合物在调控TGF- β_1 的作用机制上还具有自己的特点,通过ROS/ERK、JNK/AP-1、ERK/p38 MAPK等多个信号因子或信号通路的调控TGF- β_1 。

3.2 中药提取物对DCM TGF- β /Smad信号通路的调控 银杏叶提取物的主要活性成分是银杏黄酮和银杏内酯,现代药理学研究证实,其具有抗血小板聚集、抑制氧化、抑炎、提高记忆、改善脂代谢、护心、护脑等药理学作用^[63]。刘根林等^[64]发现在STZ诱导建立的DCM大鼠模型和葡萄糖诱导的大鼠乳鼠心肌细胞,银杏叶提取物能够降低大鼠血糖、糖化血红蛋白、左心室重量指数、心肌间质胶原纤维含量而升高血清胰岛素水平及心脏每搏射血量,下调心肌组织内TGF- β_1 、瘢痕疙瘩成纤维细胞I型前胶原(procollagen I)和Col-III基因及蛋白的表达,这表明银杏叶提取物可能通过调控TGF- β_1 信号通路改善DCM大鼠模型糖代谢,抑制心肌纤维化,改善心功能。现代药理学研究发现生姜具有抑炎、止痛、抑制氧化损伤、抑瘤、改善糖脂代谢^[65]。有学者使用生姜提取物干预STZ诱导建立的DCM大鼠模型发现,生姜提取物能降低天冬氨酸氨基转移酶、

乳酸脱氢酶血清水平,降低心肌组织胶原含量,抑制心肌炎症细胞浸润,纠正心肌组织紊乱,进一步的机制研究揭示其能够调控TGF- β /Smad信号通路的转导,抑制心肌血管紧张素II 1型受体、TGF- β_1 和TGF- β_3 基因的表达^[66]。竹叶提取物中包含多种活性成分,包括碳苷黄酮、多糖、氨基酸等,现代药理学研究表明其具有抗炎、抗氧化损伤、抗菌、降压、改善脂代谢、护心等多种作用^[67]。ZHANG等^[68]研究发现使用竹叶提取物干预STZ诱导建立的DCM大鼠模型发现,可以降低心肌歧化酶活性和MDA水平,下调心肌组织中TGF- β_1 、白细胞介素-6(IL-6)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和NF- κ B蛋白水平的表达,这表明竹叶提取物可能通过调控TGF- β_1 /NF- κ B信号通路转导,抑制DCM大鼠心肌氧化应激、细胞凋亡,抑制炎症反应,抗心肌纤维化。现代药理学研究表明瓜蒌提取物具有保护血管、改善循环、抑炎、调节免疫、抗氧化等药理作用^[69]。厉娜等^[70]研究发现瓜蒌提取物具有治疗STZ诱导建立的DCM小鼠,可以降低心肌 α -SMA和TGF- β_1 蛋白的表达,抑制心肌肥大、降低心肌胶原纤维,这说明瓜蒌提取物可能通过TGF- β_1 信号通路,抑制DCM小鼠心肌纤维化。

综上所述,银杏叶提取物、生姜提取物、竹叶提取物、瓜蒌提取物均通过抑制TGF- β_1 的转导,产生抑制炎症反应、抗氧化应激、抗纤维化,从而减少DCM心肌损伤。

3.3 中药对DCM TGF- β /Smad信号通路的调控

现代药理研究发现化橘红主要含有黄酮、多糖、香豆素等活性成分,其具有明显的抗炎、抑制氧化损伤、调节免疫、改善糖尿病心肌损伤等药理功效^[71]。杨澄等^[72]利用化橘红干预STZ诱导建立的DCM大鼠模型发现,化橘红能显著下调TGF- β_1 、Smad、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1) mRNA及蛋白的表达,并具有降低血糖、显著降低心肌胶原总量及各型胶原,抗心肌纤维化,抑制心肌肥厚,改善心脏收缩和舒张功能。冬虫夏草含有虫草多糖、虫草素等多种活性成分,现代药理发现其具有抑制氧化损伤、调节免疫、改善糖代谢等药理作用^[73]。谷优优等^[74]研究发现人工虫草对STZ诱导的糖尿病大鼠心肌具有保护作用,可以抑制NF- κ B、TGF- β_1 蛋白和mRNA的异常表达。现代药理学研究发现云芝含有萜类、生物碱类、糖类、糖肽类等29个活性成分,还有丰富的氨基

酸和微量元素,其具有抑制氧化损伤、减缓衰老、改善脂代谢、抑制动脉硬化等药理作用^[75]。WANG等^[76]采用云芝干预STZ诱导的DCM大鼠模型发现,云芝具有降低大鼠血糖、改善胰岛素抵抗,抑制心脏纤维化,改善心脏功能,下调心肌组织中TGF- β_1 、p-Smad2和p-Smad3蛋白水平和上调心肌组织中Smad7表达,这表明云芝可能通过调控TGF- β /Smad信号通路转导,产生保护DCM大鼠心肌保护作用。现代药理学研究表明丹参注射液具有抗氧化、抗血小板聚集、促进微循环、改善血流变学、改善脂代谢和抑制动脉粥样硬化等多种功效^[77]。YU等^[78]研究发现丹参注射液能抑制STZ诱导的DCM大鼠心肌组织TGF- β_1 信号通路转导,降低左室收缩末期压力、改善心肌功能。

综上所述,化橘红、冬虫夏草、云芝、丹参注射液通过抑制TGF- β_1 通路的转导,抑制心肌纤维化,保护DCM心肌。

3.4 中成药及中药复方对DCM TGF- β /Smad信号通路的调控

3.4.1 中成药 复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片三种中药组合而成,其具有活血化瘀、理气止痛之功。范雅雯等^[79]研究发现复方丹参滴丸对高糖高脂饲料+高糖高脂乳制品+蔗糖水联合STZ诱导的糖尿病大鼠心肌具有降低大鼠心脏质量指数(HMI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,改善心功能,降低心肌胶原纤维沉积,保护心肌,能够下调心肌组织中TGF- β_1 和Col- I蛋白的表达。复荣通脉胶囊药物由穿山龙、甘草、玄参、水蛭、地龙、全蝎、黄芪、当归、葛根、首乌藤、川牛膝共同组成。王立新等^[80]采用复荣通脉胶囊干预STZ诱导的DCM大鼠,发现其通过上调心肌Smad7蛋白的表达介导对DCM小鼠心肌的保护作用。屈会云等^[81]研究发现复荣通脉胶囊通过调控TGF- β_1 、结缔组织生长因子(CTGF)蛋白表达对STZ诱导的糖尿病大鼠心肌产生保护作用。糖心乐由人参、麦冬、生石膏、田三七、绞股兰共同组成。研究发现糖心乐对STZ诱导的DCM大鼠具有抑制心肌组织中TGF- β_1 的表达,降糖、改善心肌能量代谢,抗心肌纤维化,减少心肌损伤,抑制心肌重构等作用^[82-83]。参松养心胶囊组成药物为人参、麦冬、桑寄生、山萸肉、丹参、黄连、酸枣仁、五味子、赤芍、土鳖虫、甘松等,现代药理学研究表明,其具有广谱抗心律失常、双向调节心脏自主神经,促进心脏传导功能,抗心肌重构等

作用^[84]。SHEN等^[85]研究发现参松养心胶囊具有降低STZ联合高脂饮食诱导的DCM大鼠模型心脏重量/体质量比值、降低胶原沉积、减轻心脏纤维化,下调心肌组织中TGF- β_1 、Col- I、Col- III、MMP-2、MMP-9和 α -SMA的mRNA异常表达,降低TGF- β_1 、p-Smad2/3的蛋白的表达水平,这说明参松养心胶囊可能通过调控DCM大鼠模型TGF- β /Smad信号通路的转导,抑制心肌纤维化,保护心脏功能。丹蛭降糖胶囊组成药物为丹皮、水蛭、太子参、生地、黄、菟丝子、泽泻,有益气养阴活血之功,药理研究发现其具有改善糖代谢、保护心肌等功效。汪四海等^[86]研究发现使用丹蛭降糖胶囊干预高糖高脂饮食联合STZ诱导的DCM糖尿病模型可以降低心肌晚期糖基化终末产物(AGEs)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、CTGF表达水平,抑制心肌纤维化、保护心肌,下调TGF- β_1 、Smad3、p-Smad3基因和蛋白表达水平。糖脂安由黄连素、川芎嗪、女贞子叶提取物组成。柯淑红等^[87]使用糖脂安干预STZ联合高糖高脂饲料诱导的DCM大鼠发现,糖脂安可以降低心肌胶原蛋白含量、抑制心肌细胞间质生成,抑制心肌组织中TGF- β_1 mRNA表达水平。芪蛭降糖片组成为黄芪、水蛭、地黄和黄精,广泛用于糖尿病血管并发症的防治中。闫桂溪等^[88]采用芪蛭降糖片治疗STZ诱导的DCM大鼠,结果显示,与模型组相比,芪蛭降糖片组饮水量、饮食量、尿量明显改善,空腹血糖值明显降低,心电图心律不齐、主波异常明显减少,心脏组织Col- I、TIMP-2、TGF- β_1 、NF- κ B、Caspase-3蛋白表达水平下降,抑制心肌炎症、心肌纤维化,发挥保护DCM大鼠心肌的作用。复方鱼腥草合剂以鱼腥草和牛蒡子加辅料组成。房芸等^[89]研究发现复方鱼腥草合剂介导DCM小鼠心肌组织TGF- β_1 信号通路,下调TGF- β_1 、FN蛋白表达水平,促进胰高血糖素样肽分泌,抑制心肌纤维化,减少心肌损伤。

3.4.2 中药复方 滋脾通脉饮组成为黄芪、生地黄、麦冬、玄参、全蝎、水蛭、僵蚕、生蒲黄、丹参、川芎、鬼箭羽、山楂、山茱萸、天花粉、地龙等药物,具有补气养阴,化瘀通络之效。吴刚强等^[90]研究证实了滋脾通脉饮对高脂高糖饲料喂养联合STZ诱导的DCM大鼠具有保护作用,且明确了滋脾通脉饮能够通过调控TGF- β_1 /Smads3信号通路,下调TGF- β_1 、Smads3 mRNA及TGF- β_1 、Smads3蛋白表达,上调Smads7 mRNA及Smads7蛋白表达,抗心肌纤维化,抑制心肌重塑,减轻心肌损伤的功效。益气

养阴活血通络方组成为黄芪、茯苓、党参、白术、麦冬、山茱萸、五味子、当归、川芎、丹参、葛根、薤白、木香、甘草。吴媛等^[91]研究发现益气养阴活血通络方对高糖高脂饲料喂养联合STZ诱导的DCM大鼠有很好的疗效,具有降低空腹血糖,降低心肌间质胶原纤维,抑制心肌纤维化,可能与其降低TGF- β_1 、Smad3、Col-I、Col-III蛋白的表达相关。抗纤益心方组成为党参、茯苓、黄芪、赤芍、泽兰、红花、丹参、白术、川芎、益母草。张会超等^[92]研究表明抗纤益心方对STZ诱导的DCM大鼠具有降低心肌组织Col-I水平,抑制心肌纤维化,改善心功能,下调TGF- β_1 、Smad2及Smad3蛋白的表达。通络玉液汤组成为生晒参、生黄芪、生山药、麦冬、知母、葛根、五味子、鸡内金、花粉等。李淑贞等^[93]研究发现通络玉液汤对高糖高脂饲料喂养联合STZ诱导的DCM大鼠具有保护心肌、抑制心肌纤维化,提高射血分数,改善心功能,显著下调TGF- β_1 蛋白的表达。生脉散由人参、麦冬、五味子组成。倪青等^[94]研究发现生脉散对高脂高热量饮食联合STZ诱导的DCM大鼠具有明显的降低血糖血脂的作用,可以减轻心肌损伤,抑制心肌纤维化,下调心肌血小板反应蛋白1(tsp-1)、A-TGF β_1 和L-TGF- β_1 蛋白表达水平。归芪方由黄芪、当归组成。柯浩亮等^[95]研究发现归芪方降低STZ诱导的糖尿病大鼠心肌组织TGF- β_1 mRNA的表达,显著降低血糖、血脂、抑制心肌肥厚,抗心肌重构,保护心肌功能。黄芪葛根汤组成为黄芪、葛根、桑白皮。CHEN等^[96]使用黄芪葛根汤干预高脂饮食和STZ联合诱导的糖尿病大鼠模型发现,黄芪葛根汤通过抑制TGF- β_1 /Smad3信号通路的转导,降低DCM大鼠空腹血糖、改善胰岛素抵抗、抑制心肌纤维化。参芪复方组成为人参、黄芪、天花粉、丹参、制大黄、山药、山茱萸、生地黄等。殷丽平等^[97]研究表明,参芪复方可以通过抑制DCM大鼠心肌TGF- β_1 信号转导,下调心肌TGF- β_1 mRNA表达及其蛋白水平,保护心肌。抵当汤出《伤寒杂病论》,其组成为桃仁、大黄、水蛭、虻虫,有逐瘀攻下、通络活血之效。储全根等^[98]发现抵当汤降低STZ诱导的DCM大鼠心肌TGF- β_1 、TGF- β R II蛋白表达水平,升高心肌Smad7蛋白表达水平,抑制心肌细胞肥大、减少炎性细胞浸润,这表明抵当汤可能通过调控DCM大鼠心肌TGF- β /Smad信号通路转导,发挥抑制心肌细胞炎症反应、减少心肌损伤、抑制心肌肥厚、保护心肌功能的作用。胡艳红等^[99]使用人参-三七-川芎提取物治疗DCM小鼠,

结果显示,与模型组相比,人参-三七-川芎提取物组降低了DCM小鼠心肌组织中Col-I、Col-III和TGF- β_1 蛋白的表达水平,抑制心肌纤维化,这表明人参-三七-川芎提取物可能通过介导TGF- β_1 信号通路,发挥保护DCM小鼠心肌作用。丹参饮是由丹参、檀香、砂仁组成。倪青等^[100]使用丹参饮干预高脂高热量饮食联合STZ诱导的DCM大鼠模型发现,丹参饮可能通过调控TGF- β_1 信号转导,下调心肌组织中TSP-1、A-TGF- β_1 和L-TGF- β_1 蛋白的表达水平,显著降低血糖、血脂,减少心肌胶原纤维,抑制心肌损伤,发挥保护心肌的作用。益气化瘀汤由田七、红景天、丹参、五爪龙和仙鹤草组方而成,具有补气化瘀之效。郑永钊等^[101]研究发现益气化瘀汤可以调控STZ诱导的DCM大鼠心肌TGF- β_1 信号转导,降低心肌TGF- β_1 蛋白的表达,升高MMP-9/TIMP-1值,抑制心肌纤维化。糖肾方由黄芪、炙黄芪、地黄、枳壳、山茱萸、大黄和三七共通过组成。HU等^[102]研究发现糖肾方不但可以改善糖尿病肾病,对高脂肪饮食诱导的DCM大鼠心肌和TGF- β 刺激诱导C57BL/6J新生小鼠心脏成纤维细胞也具有保护作用,抑制心肌纤维化,下调 α -SMA、Col-I、Col-III、TGF- β_1 和p-Smad2/3基因及蛋白的表达,上调Smad7基因及蛋白的表达,糖肾方对DCM大鼠心肌的作用可能与调控TGF- β /Smad信号通路的转导相关。

由此可知,中医药通过调控TGF- β /Smad信号通路,降低心肌胶原纤维沉积,调节糖脂代谢等方面延缓心肌纤维化,改善心功能,揭示中药具有多成分、多靶点、多途径、多效应的作用优势。同时配伍组合、系统调治的中药复方在治疗糖尿病及其并发症中具有一定的优势,尤其是临床实践中治疗DCM效果明确的中药方剂更值得学者进一步研究关注。因此中药复方通过多组分组合协同调控TGF- β /Smad信号通路治疗DCM将具有广阔的研究和创新空间。围绕中药方剂中的组分学、药效学、药代动力学、毒理学、结合DCM的病理学过程,揭示复方不同成分以及整复方协同、拮抗的作用机制也有待深入挖掘研究。

4 中药干预DCM的疗效

在所参考的文献中,发现许多中药干预DCM对各项指标调节作用明显,有的效果优于西药干预组,如白芍总苷高中剂量组能显著改善DCM大鼠糖脂代谢、提高心功能、抑制心脏纤维化,与二甲双胍组比较,白芍总苷高剂量组除在空腹血糖(FBG)

和左心室舒张末期径(LVIDd)外,其余各项功能指标均有统计学意义^[21];与DCM模型组相比,丹蛭降糖组能明显降低心肌细胞的纤维化病变及显著下调心肌组织TGF- β_1 、Smad3、p-Smad3蛋白和基因表达水平,效果优于二甲双胍治疗组^[86]。另外许多中药干预DCM效果显著,如荞麦花叶总黄酮干预DCM大鼠,与模型组相比,荞麦花叶总黄酮组大鼠FBG和左心室舒张末压(LVEDP)水平显著下降,大鼠心肌组织形态明显好转,心肌胶原水平显著降低^[47];复方丹参滴丸干预DCM大鼠,与模型组相比,复方丹参滴丸组大鼠血脂水平显著下降,显著降低心肌胶原纤维沉积面积,改善心功能^[80];芪蛭降糖片干预DCM大鼠,与模型组比较,芪蛭降糖片组明显改善三消症状,改善糖代谢,抑制心肌纤维化^[88]。综上,中药干预DCM,抑制心肌纤维化、改善心肌病理损伤和心功能效果显著。

5 总结与展望

综上所述,TGF- β /Smad信号通路是DCM心肌病变进程的关键环节,因此TGF- β /Smad信号通路有望成为防治DCM的关键靶点。DCM是糖尿病最常见的心血管并发症之一,近年来DCM的发病率逐年升高。现代医学多采用降糖、降脂稳定斑块保护血管内皮、抗血小板聚集、营养心肌等策略治疗DCM,但由于DCM病因及发病机理极为复杂、西医治疗不能阻止糖尿病患者的`心肌血管病变的发生、发展、变化。而中医药系统调节、整体兼顾和标本并治的防治作用,不仅可以改善糖脂代谢,保护心肌,未病先防、已病防变的中医药提前的干预和长期的调治还可以抑制DCM的发生、发展和恶化。调控TGF- β /Smad信号通路干预DCM已成为国内外学者科研研究的热点。文中的相关研究表明中药基于TGF- β /Smad信号通路干预DCM进程已经取得初步的进展和成果。文中提及的中药单体、提取物、中成药及中药复方均可通过调控TGF- β /Smad信号转导通路,减轻心肌胶原沉积、抑制心肌纤维化,改善心肌收缩舒张功能,从而抑制糖尿病状态下的心肌损伤,以调控TGF- β /Smad信号通路转导为靶向的治疗DCM的现代中药具有一定的开发前景。但现今的研究仍存在一定的局限性:①研究深度不足:文中中药均是通过TGF- β /Smad信号通路发挥干预DCM的作用,但是中药是和哪个分子靶点进行分子对接作用进而又产生了哪些分子生物学变化,进而又是如何产生调控TGF- β /Smad信号通路的机制的研究缺乏。②文中相关信号通路研

究单一,未能反映TGF- β /Smad参与DCM的复杂机制,比如上下游通路靶点研究过少,比如和TGF- β /Smad通路相互串扰影响共同参与DCM的机制过少等。③研究基本上都偏重于动物实验,体外实验偏少,另外无临床研究,实验研究的目的是为了`更好的促进临床进步。具有调控TGF- β /Smad的中药还需要高级别的循证医学研究。

综上所述,中药对调控TGF- β /Smad的研究虽仍`存在的问题,但相信随着研究的进一步完善,中药调控TGF- β /Smad信号通路转导有望为DCM的治疗提供新的方向。基于当前新兴技术的发展,虽然中药单体及中药复方成分的药理学研究、药效实验研究不断全面深入,运用中医药干预TGF- β /Smad信号通路治疗DCM变的研究不断系统完善,但是基于中药多成分、多靶点的复杂性、中药成分之间错综复杂的相互作用之间的复杂性以及中药传统理论的特殊性,中药干预TGF- β /Smad治疗DCM变的研究仍然处于初步阶段,未来应更着重于从分子学、细胞学、基因学、物理学(量子力学)、数学等多学科多层次多角度等进一步深入探讨中医药调控TGF- β /Smad信号通路治疗DCM的精确机制。而在中药的药代动力学、药物毒理学、循证学等方面,还需更全面、更深入的实验研究和临床试验。

〔参考文献〕

- [1] PAOLILLO S, MARSICO F, PRASTARO M, et al. Diabetic cardiomyopathy: Definition, diagnosis, and therapeutic implications[J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(3):341-347.
- [2] RAJBHANDARI J, FERNANDEZ C J, AGARWAL M, et al. Diabetic heart disease: A clinical update[J]. World J Diabetes, 2021, 12(4):383-406.
- [3] New WHO statistics highlight increases in blood pressure and diabetes, other noncommunicable risk factors[J]. Cent Eur J Public Health, 2012, 20(2): 134, 149.
- [4] VANDER ARK A, CAO J, LI X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling[J]. Cell Signal, 2018, 52: 112-120.
- [5] KIM K K, SHEPPARD D, CHAPMAN H A. TGF- β , signaling and tissue fibrosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4)
- [6] YUE Y, MENG K, PU Y, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 133:124-130.

- [7] DONG L, LI J C, HU Z J, et al. Deletion of Smad3 protects against diabetic myocardiopathy in db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4860-4869.
- [8] LEE J H, LEE J H, RANE S G. TGF- β signaling in pancreatic islet β cell development and function [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(3): 233.
- [9] WANG H L, WANG L, ZHAO C Y, et al. Role of TGF- β signaling in beta cell proliferation and function in diabetes [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 373.
- [10] YADAV H, DEVALARAJA S, CHUNG S T, et al. TGF- β_1 /Smad3 pathway targets PP2A-AMPK-FoxO1 signaling to regulate hepatic gluconeogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(8): 3420-3432.
- [11] 张宏,唐跃,崔永春,等. TGF- β_1 -Smad3通路在心肌细胞高糖缺氧复氧损伤中的作用[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(z1): 38-38.
- [12] 钱秋海,倪青,杨文军. 糖尿病心肌病病证结合诊疗指南(2021-12-31)[J]. *世界中医药*, 2022, 17(12): 1641-1653.
- [13] 许瑞,刘莉,毕艳平,等. 梓醇对糖尿病及其并发症作用的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(9): 1082-1085.
- [14] 闫金慧,邹国良. 梓醇对糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌组织 TGF- β_1 表达的影响[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(5): 573-575.
- [15] 卜妍红,陆婷,吴虹,等. 栀子化学成分及药理作用研究进展[J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(6): 89-93.
- [16] 向家培,雷玉华. 栀子苷抑制高糖诱导的乳鼠心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(9): 699-704.
- [17] 蔡晓蕾,陈卫东. 银杏内酯B剂型研究进展[J]. *安徽中医学院学报*, 2013, 32(1): 86-90.
- [18] JIANG YX, LI W, WANG J, et al. Cardiac dysfunction is attenuated by ginkgolide B via reducing oxidative stress and fibrosis in diabetic rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(8): 1078-1084.
- [19] 杨山景,封安杰,孙越,等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(13): 1627-1633.
- [20] 王振贤,王立哲. 白芍总苷对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响及机制研究[J]. *中国药师*, 2021, 24(1): 42-45.
- [21] 贾妙婷,李成义,孙天雄,等. 红芪多糖药理作用研究新进展[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 235-239.
- [22] 金智生,王东旭,和彩玲,等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌组织 TGF- β_1 与 I 型胶原蛋白表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 74-77.
- [23] 马秀,刘少静,张婉莹,等. 黄芪多糖的分离纯化及药理作用研究进展[J]. *化学工程师*, 2019, 33(8): 50-53.
- [24] 陈红霞,曹霞,卢红,等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠心肌的保护作用[J]. *山东医药*, 2015, 55(7): 31-33.
- [25] 杨迎,侯婷婷,王威,等. 黄精多糖的药理作用研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(3): 659-665.
- [26] 张忠英,王国贤,陈婷婷,等. 黄精多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化影响[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(6): 807-810.
- [27] 吴甜甜,刘雪珂,刘妙华,等. 苦参素的免疫药理作用途径研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 234-238.
- [28] 赵娜,潘硕,张勇,等. TGF- β /Smads 信号通路参与苦参素抑制糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化及改善心功能作用[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(11): 1056-1060.
- [29] 智信,陈晓,苏佳灿. 苦参碱药理作用研究进展[J]. *成都中医药大学学报*, 2017, 40(1): 123-127.
- [30] ZHANG Y, CUI L, GUAN G, et al. Matrine suppresses cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad pathway in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1775-1781.
- [31] 程禄萍,赵玥,周康钰,等. 甲基莲心碱治疗心血管疾病的药理作用及其机制研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(9): 1983-1987.
- [32] LIU X, SONG X, LU J, et al. Neferine inhibits proliferation and collagen synthesis induced by high glucose in cardiac fibroblasts and reduces cardiac fibrosis in diabetic mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61703-61715.
- [33] 李连健,陈春雷. 葎苈酰胺药理学作用机制及研究进展[J]. *海南医学*, 2015, 26(14): 2113-2115.
- [34] 庄飞,梁广,钱建畅,等. 葎苈酰胺通过抗炎作用缓解糖尿病心肌病小鼠的心肌病变[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(6): 988-993.
- [35] 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.
- [36] 芦琨,沈永杰,赫金凤,等. 小檗碱抑制糖尿病大鼠心肌纤维化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1352-1355, 1361.
- [37] 李青权,周强,牛俊奇,等. 水飞蓟素药理机制新进展及临床价值再探讨[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(2): 315-317.
- [38] MENG S, YANG F, WANG Y, et al. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF- β_1 /Smad signaling [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(1): 65-72.
- [39] 徐丽娇,张旭,陈荣昌,等. 灯盏花素防治糖尿病并发症的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7): 218-224.

- [40] 杨颖婷,王晓梅. 灯盏花素对糖尿病大鼠心肌转化生长因子- β_1 和Smad7表达的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(20):2629-2632.
- [41] 权明春,苏振宏,方大维,等. 银杏黄酮的提取与功能研究进展[J]. 今日药学, 2020, 30(11):789-792.
- [42] 张翠,张根葆,朱海龙. 银杏总黄酮对糖尿病大鼠心肌转化生长因子- β_1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16):3467-3469.
- [43] 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.
- [44] 刘晓健,崔秀玲,齐志敏,等. 葛根素对糖尿病大鼠心肌微血管改变和TGF- β_1 表达的影响[J]. 中成药, 2010, 32(5):739-741.
- [45] 曹良顺,张英,张赛航,等. 荞麦花叶有效成分及药理作用研究现状[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(4):64-66.
- [46] 勾向博,郭静,白静. 荞麦花叶总黄酮对2型糖尿病大鼠心肌纤维化的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版, 2016, 42(4):694-698, 844.
- [47] 徐梓轩,杨杨,边鑫,等. 染料木素的代谢转化及功能活性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(5):1359-1366.
- [48] 贺宝灵,王美,郭瑞华. 染料木素对2型糖尿病心脏病大鼠心肌细胞纤维化的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(1):33-35.
- [49] 张琪,苏兰,何龙希,等. 白藜芦醇的药理作用及其临床应用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2022, 37(2):214-217.
- [50] WU H, LI G N, XIE J, et al. Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- β /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16:5.
- [51] 宋莉平,王宇. 姜黄素药理作用及机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(20):29-33.
- [52] GUO S, MENG X W, YANG X S, et al. Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(2):195-204.
- [53] 张欣,高增平. 阿魏酸的研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(1):138-147.
- [54] 徐慧琳,徐郭王君,姚君,等. 阿魏酸对糖尿病小鼠心肌病变的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(3):238-241.
- [55] 唐凤娟,李青云,郝亚荣. 松果菊苷药理学作用的新进展[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(12):1300-1303, 1308.
- [56] 廖敏,杨洛,王珍,等. 松果菊苷对db/db糖尿病小鼠心肌的保护作用[J]. 生物技术进展, 2022, 12(1):129-134.
- [57] 韩雪娇,郭娜,朱美宣,等. 红景天苷药理作用及其作用机理研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1):171-175.
- [58] 岳星星,谢春毅. 红景天苷对糖尿病大鼠心肌组织中JNK/AP-1信号通路和TGF- β_1 mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10):4722-4726.
- [59] 王亚运,张琪. 虎杖苷的药理作用研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(5):989-991, 996.
- [60] 陈瑞敏,陈伟,李建耿,等. 虎杖苷对糖尿病小鼠心肌纤维化的保护作用及机制[J]. 山东医药, 2021, 61(22):47-50.
- [61] 樊伟旭,詹志来,侯芳洁,等. 红参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1):137-149.
- [62] 曲萌,翁诗雅,郑鸿,等. 发酵红参总皂苷对高糖培养大鼠心肌间质成纤维细胞的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版, 2021, 47(5):1201-1208.
- [63] 肖斯婷,曹春然,刘红艳,等. 银杏叶提取物的药学研究进展[J]. 中国药事, 2022, 36(4):429-443.
- [64] 刘根林,袁凤菊,陆慈漂,等. 银杏叶提取物对I型糖尿病心脏病大鼠心肌TGF- β_1 和collagen表达及间质纤维化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(11):2017-2023.
- [65] 王欢欢,孔巧丽,郭琴,等. 生姜的古代文献沿革分析及现代药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10):1582-1590.
- [66] ABDI T, MAHMOUDABADY M, MARZOUNI H Z, et al. Ginger (Zingiber Officinale Roscoe) extract protects the heart against inflammation and fibrosis in diabetic rats [J]. Can J Diabetes, 2021, 45(3):220-227.
- [67] 乔蕊,毛绒,张金玲,等. 竹叶黄酮药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2020, 39(11):1516-1519.
- [68] ZHANG L, MAO Y, PAN J, et al. Bamboo leaf extract ameliorates cardiac fibrosis possibly via alleviating inflammation, oxidative stress and apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:808-817.
- [69] 和焕香,郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19):4808-4820.
- [70] 厉娜,黄志刚,梁春,等. 瓜蒌提取物治疗链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠心肌纤维化的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(4):355-357.
- [71] 梁文琳,林泳仪,吴彩霞,等. 化橘红有效成分提取、检测及药理作用的研究进展[J]. 广州化工, 2022, 50(4):18-19, 29.
- [72] 杨澄,刘历威. 化橘红对糖尿病心脏病心肌细胞TGF- β_1 /Smad信号通路的干预作用[J]. 分子影像学杂志, 2017, 40(2):170-174.
- [73] 漆伟,雷伟,严亚波,等. 冬虫夏草药理学作用的研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(3):227-232.

- [74] 谷优优,高桦,吴梅筠,等. 人工发酵虫草菌丝体干粉对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠心脏NF- κ B和TGF- β_1 表达影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(4):357-362.
- [75] 李玲艳,包海鹰. 云芝的化学成分及药理活性研究概况[J]. 菌物研究,2011,9(3):180-186.
- [76] WANG Y, LI H, LI Y, et al. Coriolus versicolor alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting cardiac fibrosis and NLRP3 inflammasome activation [J]. Phytother Res,2019,33(10):2737-2748.
- [77] 赵媛媛,任一冉,刘兆薇,等. 基于UHPLC-LTQ-Orbitrap MSⁿ的苦碟子醇提取物不同洗脱部位化学成分分析[J]. 中南药学,2022,20(3):482-493.
- [78] YU J, FEI J, AZAD J, et al. Myocardial protection by Salvia miltiorrhiza Injection in streptozotocin-induced diabetic rats through attenuation of expression of thrombospondin-1 and transforming growth factor- β_1 [J]. J Int Med Res,2012,40(3):1016-1024.
- [79] 范雅雯,梁丽嫦,张天奉,等. 复方丹参滴丸通过miR-200b调控VEGF/TGF- β_1 影响糖尿病心肌病大鼠心脏的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(17):34-42.
- [80] 王立新,王元松,苏阳,等. 复荣通脉胶囊对糖尿病大鼠心肌Smad7蛋白表达的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(26):17-20,181.
- [81] 屈会云,王立新. 复荣通脉胶囊对糖尿病大鼠心肌TGF- β_1 及CTGF表达水平的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(14):1495-1498.
- [82] 赵莉平,安荣,丁雯,等. 糖心乐对糖尿病心肌病大鼠心肌酶及心肌转化生长因子 β_1 的影响[J]. 中国医药导报,2014,11(22):16-19.
- [83] 安荣,孔维,丁延平. 糖心乐对糖尿病心肌病大鼠心肌转化生长因子 β_1 的影响[J]. 现代中医药,2012,32(4):81-85.
- [84] 马柳一,尹玉洁,刘焕,等. 参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况[J]. 中医杂志,2016,57(9):794-797.
- [85] SHEN N, LI X, ZHOU T, et al. Shensong Yangxin capsule prevents diabetic myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β_1 /Smad signaling [J]. J Ethnopharmacol,2014,157:161-170.
- [86] 汪四海,方朝晖,储俊,等. 基于TGF- β_1 /Smad3通路和AGEs/RAGE分子研究丹蛭降糖胶囊干预糖尿病大鼠心肌纤维化的作用[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(1):1-6,18.
- [87] 柯淑红,郑承红,曹萍. 糖脂安对糖尿病大鼠心肌TGF- β_1 mRNA的影响[J]. 中国中医急症,2011,20(2):267-269.
- [88] 闫桂溪,李海云,周琳,等. 芪蛭降糖片对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的心脏保护作用[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(1):57-67.
- [89] 房芸,王海颖. 复方鱼腥草合剂对db/db小鼠心肌损伤的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(20):2362-2366.
- [90] 吴刚强,熊春红,毛叶,等. 滋脾通脉饮对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化和转化生长因子 β_1 /Smads信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(1):29-35.
- [91] 吴媛,张贺芳,牛明明. 基于TGF- β_1 /Smad3通路探讨益气养阴活血通络方对糖尿病模型大鼠心肌纤维化的影响[J]. 国际中医中药杂志,2020,42(11):1088-1093.
- [92] 张会超,聂恒,芮浩森,等. 抗纤益心方通过TGF- β /Smads信号通路改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化和心功能的研究[J]. 东南大学学报:医学版,2018,37(3):415-419.
- [93] 李淑贞,杨艳梅,杨晓晖,等. 通络玉液汤对2型糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌纤维化的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(13):3227-3230.
- [94] 倪青,王阶,赵安斌,等. 生脉散对2型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(7):572-576.
- [95] 柯浩亮,张莹雯. 归芪方对糖尿病大鼠心肌组织TGF- β_1 mRNA表达的影响[J]. 中西医结合研究,2009,1(2):69-71.
- [96] CHEN Y F, WANG C Y, LI W M, et al. Effect of Huangqi gegen decoction (HGD) on TGF-beta1/Smad3 pathway in diabetic cardiomyopathy rats [J]. J Chin Med Mat,2012,35(11):1809-1813.
- [97] 殷丽平,谢春光,张红敏,等. 参芪复方对自发性糖尿病GK大鼠心肌TGF- β_1 表达的影响[J]. 福建中医药,2009,40(3):38-40.
- [98] 储全根,刘新萍,张凯,等. 抵当汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌TGF- β_1 ,TGF- β R II及Smad7蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):93-97.
- [99] 胡艳红,王雪,方靖漪,等. 人参-三七-川芎提取物对糖尿病小鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):30-37.
- [100] 倪青,王阶,赵安斌,等. 丹参饮对2型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(8):680-684.
- [101] 郑永钿,缪英年,林泽宏. 益气化痰汤对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞纤维化的影响[J]. 中国医药指南,2014,12(15):67-68.
- [102] HU L, WANG Y, WAN Y, et al. Tangshen formula improves diabetes-associated myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β /Smads and Wnt/ β -catenin pathways [J]. Front Med (Lausanne),2021,8:732042.

[责任编辑 周冰冰]