

基于SIRT3信号通路调控内皮功能探讨血府逐瘀汤对 冠心病血瘀证模型大鼠的作用机制

晏庆¹, 余永红², 田朋¹, 苏畅¹, 梁昊¹, 杨漾¹, 彭清华¹, 张秋雁^{1*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南省药品审评与不良反应监测中心, 长沙 410013)

[摘要] 目的: 该研究旨在探讨线粒体去乙酰化酶3(SIRT3)在冠心病血瘀证模型大鼠心肌及内皮功能修复中的作用机制及血府逐瘀汤的干预作用。方法: 90只SPF级雄性SD大鼠(造模后死亡16只, 存活74只)随机分为正常组10只, 假手术组(只穿线不结扎)10只, 模型组10只, 地尔硫草组($16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)11只, 血府逐瘀汤低、中、高剂量组(3.51 、 7.02 、 $14.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)各11只。大鼠冠心病血瘀证模型选用冠状动脉左前降支结扎术, 术后连续干预7 d。观察大鼠的宏观表征, 检测心电图、心脏彩超、血流变学等指标; 苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织的病理形态学; 比色法检测血清中一氧化氮(NO)含量, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、内皮缩血管肽-1(ET-1)含量; 免疫组化法检测心肌组织缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、6-磷酸果糖-2-激酶3(PFKFB3)蛋白表达水平; 蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测心肌组织SIRT3、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、 β -连环蛋白(β -catenin)和mRNA表达。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠整体状态较差, 血瘀证候明显; HE染色心肌组织结构破坏明显, 心肌细胞排列紊乱, 部分肌纤维断裂、变性, 胞核固缩或消失, 间质水肿伴大量中性粒细胞浸润; 心电图ST段持续性抬高, 部分出现异常Q波, R波振幅降低, R-R间期不规则, T波高尖或倒置; 左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)显著降低($P<0.01$), 左心室舒张末期内径(LVIDd)和左心室收缩末期内径(LVIDs)显著升高($P<0.01$); 低、中、高切全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原显著升高($P<0.01$); 血清中NO、eNOS含量显著降低($P<0.01$), iNOS、ET-1含量显著升高($P<0.01$); 心肌组织的HIF-1 α 、PFKFB3蛋白表达显著升高($P<0.01$); 心肌组织SIRT3、PPAR γ 的蛋白表达水平和mRNA表达均显著降低($P<0.01$), β -catenin的蛋白表达水平和mRNA表达均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较, 血府逐瘀汤中、高剂量组大鼠的一般情况及心电图结果有较好改善, HE染色的心肌细胞形态结构破坏有所改善, 炎症浸润减少, LVIDd显著降低($P<0.01$), 全血低切黏度显著降低($P<0.01$), 血清中eNOS含量显著升高($P<0.01$), iNOS含量显著降低($P<0.01$), 心肌组织的PFKFB3蛋白表达显著上升($P<0.01$), 心肌组织的SIRT3、PPAR γ 蛋白表达和mRNA水平均显著升高($P<0.01$), β -catenin蛋白表达水平显著降低($P<0.01$); 血府逐瘀汤低、中、高剂量组LVEF、LVFS明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), LVIDs显著降低($P<0.01$), 全血中、高切黏度、血浆黏度及纤维蛋白原均显著降低($P<0.01$), NO含量显著升高($P<0.01$), ET-1含量显著降低($P<0.01$), 心肌组织的HIF-1 α 蛋白表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), β -catenin的mRNA水平显著降低($P<0.01$)。结论: 血府逐瘀汤可能通过激活SIRT3信号通路, 协同调控HIF-1 α 、PFKFB3、PPAR γ 、 β -catenin等关键蛋白的表达, 从代谢稳态、细胞连接稳定及血管舒缩协调等多方面调节内皮功能, 从而促进冠心病血瘀证大鼠心肌的修复与功能改善。

[关键词] 冠心病; 血瘀证; 血府逐瘀汤; 线粒体去乙酰化酶3(SIRT3); 内皮功能

[中图分类号] R277; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)16-0028-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252242

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251124.1412.003>

[网络出版日期] 2025-11-24 16:10:52 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Xuefu Zhuyutang Treats Coronary Heart Disease with Blood Stasis Syndrome in Rats via SIRT3 Signaling Pathway-mediated Regulation of Endothelial Function

YAN Qing¹, YU Yonghong², TIAN Peng¹, SU Chang¹, LIANG Hao¹, YANG Yang¹,

[收稿日期] 2025-09-07

[基金项目] 湖南省自然科学基金部门联合基金项目(2024JJ8167); 国家自然科学基金面上项目(82274411); 湖南省“十四五”第二批中医药高层次人才学科带头人培养项目; 湖南中医药大学2024年度中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目(24PTKF1004)

[第一作者] 晏庆, 在读博士, 讲师, 从事心血管疾病的中医药防治研究, E-mail: 972324484@qq.com

[通信作者] * 张秋雁, 博士, 教授, 博士生导师, 从事心血管疾病的中医药防治研究, E-mail: 1746821852@qq.com

PENG Qinghua¹, ZHANG Qiuyan^{1*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Provincial Center for Drug Evaluation and Adverse Drug Reaction Monitoring, Changsha 410013, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of action of silent information regulator 3 (SIRT3) in the repair of myocardial and endothelial functions in the rat model of coronary heart disease (CHD) with blood stasis syndrome, as well as the intervention effect of Xuefu Zhuyutang. **Methods:** A total of 90 specific pathogen-free (SPF) male Sprague-Dawley (SD) rats were used. After model establishment, 16 rats died, and the survived 74 were randomly assigned into seven groups: normal ($n=10$), sham (thread passed without ligation, $n=10$), model ($n=10$), diltiazem ($16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $n=11$), and low-, medium-, and high-dose Xuefu Zhuyutang (3.51 , 7.02 , and $14.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively, $n=11$ each). The CHD model with blood stasis syndrome was induced by ligation of the left anterior descending (LAD) coronary artery, followed by 7 days of treatment. Rats were then evaluated in terms of general conditions, electrocardiogram (ECG), cardiac color Doppler ultrasonography (echocardiography, Echo), and hemorheology. Myocardial histopathology was examined by hematoxylin-eosin (HE) staining. The serum level of nitric oxide (NO) was measured by colorimetry, and inducible nitric oxide synthase (iNOS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and endothelin-1 (ET-1) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemistry (IHC) was employed to assess the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3 (PFKFB3) in the myocardial tissue. Western blot and Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) were employed to measure the protein and mRNA levels, respectively, of SIRT3, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), and β -catenin. **Results:** Compared with the normal group, the model group exhibited poor general conditions and blood stasis syndrome. HE staining showed disorganized cardiomyocytes, partial myofiber rupture and degeneration, nuclear pyknosis or loss, interstitial edema, and extensive neutrophil infiltration in the model group. ECG revealed persistent ST-segment elevation, abnormal Q waves in some rats, reduced R-wave amplitude, irregular R-R intervals, and tall or inverted T waves in the model group. Furthermore, the model group showed decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) ($P<0.01$), increased left ventricular end-diastolic dimension (LVIDd) and left ventricular end-systolic dimension (LVIDs) ($P<0.01$), elevated whole-blood viscosity at low, medium, and high shear rates, plasma viscosity, and fibrinogen ($P<0.01$), declined serum levels of NO and eNOS ($P<0.01$), raised serum levels of iNOS and ET-1 ($P<0.01$), upregulated protein levels of HIF-1 α and PFKFB3 ($P<0.01$), downregulated protein and mRNA levels of SIRT3 and PPAR γ , and upregulated protein and mRNA levels of β -catenin ($P<0.01$) in the myocardial tissue. Compared with the model group, medium- and high-dose Xuefu Zhuyutang improved general conditions and ECG, reduced the myocardial damage and inflammation, decreased the LVIDd and whole-blood viscosity at low shear rate ($P<0.01$), elevated the serum level of eNOS and reduced the serum level of iNOS ($P<0.01$), upregulated the protein level of PFKFB3 and the protein and mRNA levels of SIRT3 and PPAR γ ($P<0.01$), and downregulated the protein level of β -catenin ($P<0.01$) in the myocardial tissue. The low-, medium-, and high-dose Xuefu Zhuyutang groups showed increased LVEF and LVFS ($P<0.05$, $P<0.01$), decreased LVIDs, whole-blood viscosity at medium and high shear rates, plasma viscosity, and fibrinogen ($P<0.01$), elevated serum level of NO ($P<0.01$), declined serum level of ET-1 ($P<0.01$), upregulated protein level of HIF-1 α ($P<0.05$, $P<0.01$) and downregulated mRNA level of β -catenin ($P<0.01$) in the myocardial tissue. **Conclusion:** Xuefu Zhuyutang may promote myocardial repair and functional improvement in the rat model of coronary heart disease with blood stasis syndrome by activating the SIRT3 signaling pathway, coordinately regulating the expression of key proteins such as HIF-1 α , PFKFB3, PPAR γ , and β -catenin, and modulating endothelial function through multiple aspects including metabolic homeostasis, cell junction stability, and vascular tone coordination.

[Keywords] coronary heart disease; blood stasis syndrome; Xuefu Zhuyutang; silent information regulator 3 (SIRT3); endothelial function

冠心病(CHD)是缺血性心血管疾病,具有高发病率、致死率及致残率的特点,其主要病理基础为冠状动脉粥样硬化引起的管腔狭窄或阻塞导致心肌持续或间歇性缺血、缺氧甚至坏死^[1-2]。尽管经皮冠状动脉介入(PCI)及药物治疗应用广泛,仍有部分患者在治疗后出现心肌重构、心功能下降等不良结局^[3]。因为CHD并非单纯的机械性阻塞,还涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、能量代谢紊乱、内皮功能障碍等多种病理过程^[4]。血管内皮细胞是维

持血管稳态与心脏灌注的关键,其功能障碍不仅表现为氧化氮(NO)生成减少、内皮缩血管肽-1(ET-1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)异常增高,还伴随微循环灌注障碍与心功能恶化。因此,靶向恢复内皮功能被认为是改善CHD进程、优化心肌灌注和延缓疾病发展的重要策略。线粒体是细胞能量代谢的关键场所,其功能失衡是心肌缺血损伤的重要环节。线粒体去乙酰化酶3(SIRT3)是线粒体主要的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性去乙酰

化酶,参与氧化还原平衡、能量代谢、细胞凋亡、炎症调控等多种生理过程^[5-6]。研究表明,SIRT3表达下调可导致内皮功能受损、NO生物效应下降,而其激活有助于改善内皮型一氧化氮合酶(eNOS)偶联状态、抑制iNOS过度表达,从而恢复血管舒缩平衡与内皮依赖性舒张^[7]。SIRT3还可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、6-磷酸果糖-2-激酶3(PFKFB3)等下游分子,促进内皮细胞葡萄糖利用、能量生成、缺氧适应、血管新生及内皮功能修复^[8-10]。

血府逐瘀汤出自清代王清任《医林改错》,为治疗“瘀血内阻”之经典方剂。多项药理学研究表明,血府逐瘀汤具有抗炎、抗氧化、调节铁死亡、促进血管新生等作用,通过多靶点、多通路修复改善CHD缺血后受损心肌^[11-13]。然而,血府逐瘀汤是否通过SIRT3信号通路发挥内皮保护效应,尚不清楚。基于此,本研究以CHD血瘀证模型大鼠为研究对象,重点围绕SIRT3信号通路及其下游相关分子,探讨血府逐瘀汤在改善内皮功能中的作用机制,为中医药干预CHD提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级雄性SD大鼠90只,体质量200~220 g,由湖南斯莱克景达有限公司提供,许可证号SYXK(湘)2019-0009,动物合格证号SCXK(湘)2019-0004,动物合格证编号430727241101165452。在室温22~26℃,相对湿度35%~65%的条件下饲养,适应性喂养1周,体质量达280~300 g后纳入模型建立流程。

1.2 伦理 所有动物实验操作均依据国家相关实验动物管理规范执行,已通过湖南中医药大学动物实验伦理委员会审批(伦理批准号HNUCM21-2403-04)。

1.3 药物 血府逐瘀汤由桃仁12 g(批号221201)、当归9 g(批号TH24031102)、生地黄9 g(批号HY24032101)、牛膝9 g(批号HG23091803)、红花9 g(批号XZ24031103)、枳壳6 g(批号XZ23091203)、赤芍6 g(批号SX23082801)、醋柴胡3 g(批号XZ24022604)、甘草6 g(批号TH23090703)、桔梗4.5 g(批号SN23082103)、川芎4.5 g(批号SL23091803)组成。上述药材由湖南中医药大学第一附属医院中药房统一采购,由湖南中医药大学科技创新中心王宇红教授鉴定均符合2020年版《中华人民共和国药典》要求。经双蒸水浸泡30 min后,加10倍量水煎煮1 h后取液;再加

8倍水进行煎煮,煮沸60 min后去渣取液。将2次煎液合并,浓缩至生药质量浓度为1.404 g·mL⁻¹的药液,置于4℃冰箱冷藏。盐酸地尔硫草缓释胶囊(Ⅱ)(90 mg/粒,共10粒),由天津田边制药有限公司提供,批号H19990388,将药物充分溶解于蒸馏水中。

1.4 试剂 内皮缩血管肽-1(ET-1)、iNOS、eNOS酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒及NO比色法测试盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为E-EL-R0367、E-EL-R0520、E-EL-R1458、E-BC-K035-M);RNA提取试剂、Evo M-MLV反转录预混型试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号分别为AG21101-C、AG11728);NovoStart[®] SYBR High-Sensitivity qPCR SuperMix试剂盒(上海近岸科技有限公司,批号E099-01A);SIRT3、PPAR γ 、 β -连环蛋白(β -catenin)、PFKFB3抗体(武汉三鹰生物科技有限公司,批号分别为82210-1-RR、16643-1-AP、66379-1-Ig、13763-1-AP);HIF-1 α 抗体(杭州华安生物技术有限公司,批号HA721997); β -肌动蛋白(β -actin)抗体(武汉爱博泰克生物技术有限公司,批号AC026);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号240012006)。

1.5 仪器 ChemiDoc[™] XRS+型凝胶成像分析系统、580BRMyCycler型聚合酶链式反应(PCR)仪、164-5050型基础电泳仪电源、1703935型电泳转印芯模块、165-8001型垂直电泳槽(美国Bio-Rad公司);LightCycler480型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)系统[罗氏诊断产品(上海)有限公司];ZS9100C型自动血液血流变测试仪(北京众驰伟业科技发展有限公司);YD-A型生物组织摊片机(金华市益迪医疗设备有限公司);KD-BMⅡ型电脑生物组织包埋机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);HM325型石蜡切片机(美国Thermo Scientific公司)。

2 方法

2.1 大鼠冠心病血瘀证模型的建立和评价 参考文献[14],通过结扎左冠状动脉前降支建立大鼠CHD血瘀证模型。实验中,大鼠在异氟烷呼吸麻醉状态下固定于手术板,刮毛,暴露颈部及胸部施术部位,常规消毒。切开气管后插管,连接小动物呼吸机。自左侧腋前线剪开皮肤,钝性分离肌肉后暴露肋骨。从第4~5肋间开胸暴露心脏,剥离心包膜后使用6-0缝合线结扎左冠状动脉前降支。观察到结扎局部心肌颜色变浅或苍白,搏动明显减弱,且

心电图出现ST段弓背向上抬高即为结扎成功,结合血液流变学指标与心功能,综合评估血瘀证模型的稳定性与成功率^[14]。术后关闭胸腔并分层缝合,恢复自主心跳后撤离呼吸机。

2.2 分组及给药 造模前将90只大鼠随机分为正常组10只、假手术组(仅穿线,未结扎)10只和模型制备组70只。造模完成后,剔除在术后观察及饲养过程中因意外或手术死亡的个体(16只),剩余大鼠再随机分为模型组10只,盐酸地尔硫草缓释胶囊(Ⅱ)干预组(简称地尔硫草组)11只,血府逐瘀汤低、中、高剂量组各11只。模型建立成功后24 h开始干预,参照《药理学实验教程》第二版^[15]中人和动物按体表面积折算的等效剂量换算标准,地尔硫草为 $16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,血府逐瘀汤低、中、高剂量分别为 3.51 、 7.02 、 $14.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,其余非药物干预组给予蒸馏水作为对照。每日同一时间给药,连续干预7 d。

2.3 取材 干预7 d后麻醉大鼠开腹,暴露腹主动脉采血。一部分血液在取血2 h内立即用于血液流变学检测。另一部分在室温静置不少于30 min,随后以 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离心半径7 cm,下同),收集上清液置于冰箱在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存备用。采血完成后立即对大鼠实施心脏灌注取材。摘取心脏后,随机将一部分心脏置于4%多聚甲醛中固定,固定24 h后行石蜡包埋处理,用于HE染色及免疫组化(IHC)检测。其余心脏分装入冻存管中,经液氮速冻后转存至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,用于蛋白免疫印迹法(Western blot)、Real-time PCR及其他检测。

2.4 指标检测

2.4.1 大鼠宏观表征采集 造模及药物干预期间,密切观察各组大鼠的精神状态、唇舌、耳廓、四肢及尾部的颜色变化、毛发光泽度、情志变化。同时监测其形体、行为能力、二便及饮食情况,作为评估大鼠生理状态和造模稳定性的辅助依据。

2.4.2 心电图监测 各组大鼠于造模前后及取材前均进行心电图检查,检测时将大鼠置于仰卧位固定,连接多导心电图仪,记录Ⅱ导联心电图。

2.4.3 心脏彩超 取材前对大鼠进行心脏彩超检查,使用频率为12 MHz的超声探头。选择标准左心室长轴切面,在二维超声引导下,于乳头肌水平获取M型超声图像。测量左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、左心室舒张末期内径(LVIDd)和左心室收缩末期内径(LVIDs),取连续三周期的平均值。

2.4.4 血液流变学 采集腹主动脉全血4~5 mL,置

于预先准备的含枸橼酸钠抗凝管中,采血后立即轻轻颠倒混匀样本,放置于血流变仪中检测全血黏度值(低、中、高切)。随后以 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min分离血浆,测量血浆黏度及纤维蛋白原。

2.4.5 心肌组织HE染色 将心肌组织切片进行脱蜡处理,依次浸入二甲苯及不同浓度梯度的乙醇中脱脂、脱水。随后使用苏木素和伊红染液分别染色,完成细胞核与细胞质的显色。染色结束后,切片依次经梯度乙醇脱水及二甲苯透明处理。最后取出切片,用中性树胶封片,干燥后在显微镜下拍摄观察。

2.4.6 生化比色法检测血清中NO含量,ELISA法检测血清中iNOS、eNOS、ET-1含量 按照各试剂盒说明书操作,结果采用酶标仪进行测定。

2.4.7 IHC法测定心肌组织HIF-1 α 、PFKFB3蛋白表达 心肌组织经石蜡包埋并切片,常规脱蜡至水后进行抗原修复。滴加HIF-1 α (1:50)和PFKFB3(1:100)一抗,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h。加反应增强液孵育30 min,再加二抗于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育40 min。二氨基联苯胺(DAB)显色后,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理,用中性树脂封片。显微镜下观察阳性表达,随机选取5个高倍视野($\times 400$),利用Image J软件分析阳性染色面积及平均积分吸光度 AA ,评价蛋白表达水平。

2.4.8 Western blot检测心肌组织SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin的蛋白表达 取心肌组织匀浆,采用放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液提取总蛋白,使用蛋白定量法(BCA)测定蛋白浓度。取等量蛋白样品行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳分离后转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。封闭液封闭后,分别加入一抗SIRT3(1:5 000)、 β -catenin(1:5 000)、PPAR γ (1:1 000)、 β -actin(1:10 000), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日加入相应辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:5 000),室温孵育1 h后,使用增强化学发光法(ECL)发光液显色并成像。以 β -actin为内参,采用Image J软件进行灰度分析,计算目的蛋白相对表达量。

2.4.9 Real-time PCR检测心肌组织SIRT3、 β -catenin、PPAR γ mRNA表达 提取心肌组织总RNA,使用TRIzol法操作,测定RNA浓度及纯度后,按说明书逆转录为cDNA,逆转录条件: $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 min, $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 s。以cDNA为模板,使用SYBR Green荧光染料,在Real-time PCR仪上进行扩增反应。反应条件: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性10 min后循环43次,循

环条件为 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 60 s。采用 2^{-ΔΔC_t} 法计算各基因的相对表达水平。根据大鼠目的基因 (SIRT3、β-catenin、PPARγ) 及内参基因 (β-actin) 设计特异性引物, 具体引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	序列 (5'-3')	长度/bp
SIRT3	上游 GGGCTTGAGAGAGCATCTGG	167
	下游 ACAACGCCAGTACAGACAGG	
β-catenin	上游 GTCTGAGGACAAGCCACAGGACTAC	115
	下游 AATGTCCAGTCCGAGATCAGCA	
PPARγ	上游 GGAGCCTAAGTTTGAGTTGCTGTG	153
	下游 TGCAGCAGGTTGTCTTGATG	
β-actin	上游 GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA	146
	下游 GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG	

2.5 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。若满足正态性和方差齐性检验, 用单因素方差分析, 组间比较用最小显著性差异法 (LSD), 方差不齐用 Dunnet's T3 法检验, 不符合正态性检验的用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠宏观表征的影响 正常组及假手术组大鼠表现为活跃, 神志清, 性情安静顺从, 体形匀称, 活动自如, 唇舌、耳廓及四肢皮肤色泽鲜红, 毛发柔顺、光泽良好, 粪便成形、色泽正常, 小便量适中, 饮食摄入良好, 整体状态稳定。

模型组及血府逐瘀汤低剂量组均表现出血瘀证征象: 多出现精神萎靡、动作迟缓、性情烦躁易怒, 体质量下降明显, 形体消瘦, 部分大鼠腹部膨

隆、行动迟滞; 唇舌、耳缘及四肢末端颜色暗红, 毛发干枯、光泽减退, 皮肤弹性差, 排便稀溏、不成形, 小便量减少且色淡偏黄, 饮食减少甚至出现拒食现象, 反映出“瘀阻脉络、气血运行不畅”所致的整体虚损状态。

地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组的大鼠整体状况较模型组明显改善。大鼠精神状态逐渐恢复, 部分表现为性情温和、活动增加, 体质量略有回升, 形体偏瘦但无明显虚脱, 腹部膨胀程度减轻。唇舌等处颜色由暗转红, 毛发干枯现象有所缓解, 粪便由稀转实, 小便量增加, 色泽改善, 饮食量较前明显增加。尤其在血府逐瘀汤中、高剂量干预组中, 部分个体已接近正常状态。

3.2 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠心电图的影响 正常组及假手术组大鼠心电图 II 导联节律整齐, P 波、QRS 波群及 T 波形态正常, R-R 间期规则; 模型组 ST 段持续性抬高, 部分个体出现异常 Q 波, R 波振幅降低, R-R 间期不规则, T 波高尖或倒置; 地尔硫草组及血府逐瘀汤低、中、高剂量组 ST 段不同程度地压低, 部分可见 T 波低平。见增强出版附加材料。

3.3 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠心功能的影响 与正常组比较, 模型组大鼠的 LVEF、LVFS 显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), LVIDd、LVIDs 显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组 LVEF、LVFS 显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), LVIDd、LVIDs 显著降低 ($P < 0.01$), 血府逐瘀汤低剂量组也有相同趋势, 但在 LVIDd 的改变差异无统计学意义; 与地尔硫草组比较, 血府逐瘀汤低剂量组的大鼠心功能改善较弱, 表现为 LVEF 和 LVFS 显著降低 ($P < 0.01$), LVIDd 和 LVIDs 显著升高 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Xuefu Zhuyutang on cardiac function in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LVEF/%	LVFS/%	LVIDd/mm	LVIDs/mm
正常组		91.16±2.33	57.66±3.95	5.79±0.78	2.44±0.39
假手术组		90.19±2.94	56.27±4.78	6.03±0.61	2.63±0.37
模型组		62.86±8.08 ¹⁾	30.43±5.48 ¹⁾	8.12±0.86 ¹⁾	5.61±0.32 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	85.82±4.45 ³⁾	50.51±5.96 ³⁾	6.74±0.38 ³⁾	3.33±0.37 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	73.03±3.65 ^{3,5)}	37.61±3.06 ^{2,5)}	7.94±0.68 ⁵⁾	4.93±0.29 ^{3,5)}
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	85.78±2.26 ³⁾	50.12±2.73 ³⁾	6.69±0.35 ³⁾	3.33±0.13 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	85.17±3.83 ³⁾	49.48±4.54 ³⁾	6.78±0.27 ³⁾	3.42±0.43 ³⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与地尔硫草组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$ (表 3-表 7 同)

3.4 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠血液流变学的影响 与正常组比较,模型组大鼠的全血黏度(低、中、高切)、血浆黏度及纤维蛋白原均显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组的全血黏度(低、中、高切)、血浆黏

度及纤维蛋白原均显著降低($P<0.01$),血府逐瘀汤低剂量组也有相同趋势,但在低切的改变差异无统计学意义;与地尔硫草组比较,血府逐瘀汤低剂量组全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

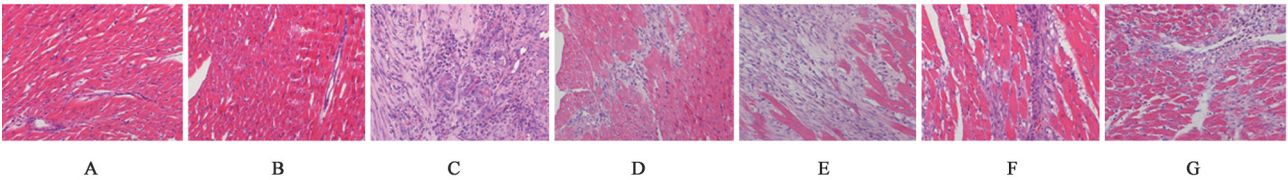
表3 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Xuefu Zhuyutang on hemorheology in rats with blood stasis syndrome of coronary heart disease ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	低切(1 s ⁻¹)/mPa·s	中切(50 s ⁻¹)/mPa·s	高切(200 s ⁻¹)/mPa·s	血浆黏度/mPa·s	纤维蛋白原/g·L ⁻¹
正常组		21.63±1.00	4.90±0.22	4.01±0.19	1.41±0.07	3.10±0.14
假手术组		22.48±1.29	5.09±0.47	4.17±0.45	1.51±0.08	3.31±0.18
模型组		40.55±3.29 ¹⁾	7.94±1.26 ¹⁾	7.02±1.22 ¹⁾	2.81±0.22 ¹⁾	6.17±0.48 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	26.36±2.64 ³⁾	5.79±0.63 ³⁾	4.62±0.39 ³⁾	1.83±0.17 ³⁾	4.02±0.38 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	34.75±2.29 ⁵⁾	6.35±0.37 ³⁾	5.03±0.29 ³⁾	2.26±0.19 ^{3,4)}	4.96±0.41 ^{3,4)}
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	26.49±4.88 ³⁾	5.48±0.30 ³⁾	4.53±0.47 ³⁾	1.80±0.37 ³⁾	3.95±0.81 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	26.50±4.04 ³⁾	5.58±0.31 ³⁾	4.86±0.43 ³⁾	1.71±0.11 ³⁾	3.76±0.23 ³⁾

3.5 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠HE染色的影响 正常组及假手术组心肌组织结构完整,心肌细胞排列整齐,细胞形态及间质结构正常;模型组及血府逐瘀汤低剂量组心肌组织结构明显破坏,心肌细胞排

列紊乱,部分肌纤维断裂、变性,胞核固缩或消失,间质明显水肿,伴大量中性粒细胞浸润;与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组心肌细胞排列较规则,心肌结构趋于修复,炎症浸润减少。见图1。



注:A.正常组;B.假手术组;C.模型组;D.地尔硫草组;E-G.血府逐瘀汤低、中、高剂量组(图2和图3同)

图1 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠心肌组织的影响(HE,×200)

Fig. 1 Effect of Xuefu Zhuyutang on myocardial tissue in rats with blood stasis syndrome of coronary heart disease (HE, ×200)

3.6 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠NO、iNOS、eNOS、ET-1含量的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清的NO、eNOS含量显著降低($P<0.01$),iNOS、ET-1含量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组血清中NO、eNOS浓度显著升高($P<0.01$),iNOS、ET-1

含量显著降低($P<0.01$),血府逐瘀汤低剂量组也有相同趋势,但其对血清iNOS、eNOS的改变差异无统计学意义;与地尔硫草组比较,血府逐瘀汤低剂量组的血清中NO、eNOS含量明显降低($P<0.05$),iNOS、ET-1含量明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表4。

表4 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠NO、iNOS、eNOS、ET-1含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Xuefu Zhuyutang on NO, iNOS, eNOS and ET-1 in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	iNOS/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	eNOS/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1/ng·L ⁻¹
正常组		65.28±1.84	3.98±0.70	18.06±3.65	28.04±3.10
假手术组		63.76±4.23	4.56±0.78	16.81±2.66	30.64±7.16
模型组		37.53±4.89 ¹⁾	7.25±0.65 ¹⁾	7.68±1.76 ¹⁾	77.69±9.35 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	55.51±4.94 ³⁾	4.55±0.96 ³⁾	14.67±2.29 ³⁾	43.05±7.92 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	47.29±2.97 ^{3,4)}	6.20±0.84 ⁴⁾	9.28±2.40 ⁴⁾	59.72±4.91 ^{3,5)}
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	53.85±2.54 ³⁾	4.71±0.63 ³⁾	14.40±2.95 ³⁾	47.63±4.44 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	57.26±3.88 ³⁾	4.68±0.70 ³⁾	14.53±1.79 ³⁾	45.43±7.23 ³⁾

3.7 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织的 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达显著升高

($P<0.01$),血府逐瘀汤低剂量组也有相同趋势,但其对 PFKFB3 的改变差异无统计学意义;与地尔硫草组比较,血府逐瘀汤低剂量组的心肌组织的 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达显著降低($P<0.01$)。见图 2、表 5。

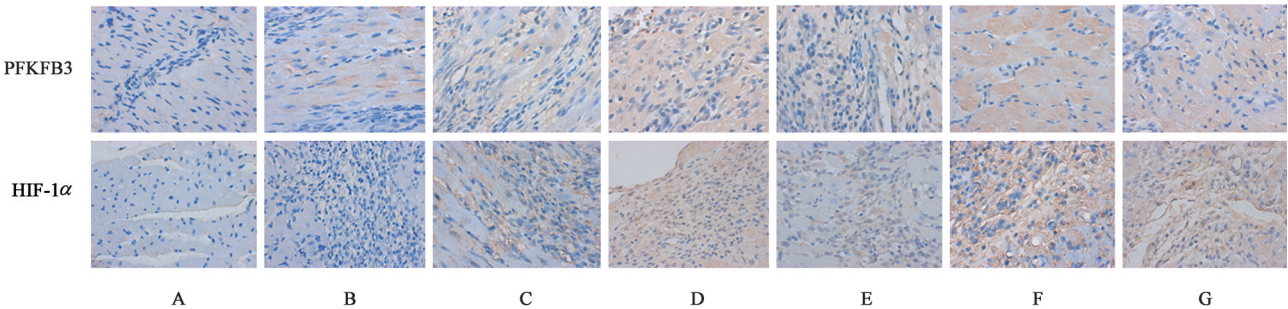


图 2 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达的影响 (IHC, $\times 400$)
Fig. 2 Effect of Xuefu Zhuyutang on expression of HIF-1 α and PFKFB3 proteins in rats with blood stasis syndrome of coronary heart disease (IHC, $\times 400$)

表 5 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 HIF-1 α 、PFKFB3 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 5 Effect of Xuefu Zhuyutang on expression of HIF-1 α and PFKFB3 proteins in rats with blood stasis syndrome of coronary heart disease ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HIF-1 α	PFKFB3
正常组		0.10 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.03
假手术组		0.13 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.03
模型组		0.22 $\pm$ 0.03 ¹⁾	0.22 $\pm$ 0.03 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	0.38 $\pm$ 0.04 ³⁾	0.37 $\pm$ 0.03 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	0.28 $\pm$ 0.01 ^{2,5)}	0.27 $\pm$ 0.02 ⁵⁾
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	0.36 $\pm$ 0.01 ³⁾	0.35 $\pm$ 0.02 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	0.34 $\pm$ 0.03 ³⁾	0.33 $\pm$ 0.03 ³⁾

3.8 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织的 SIRT3、PPAR γ 蛋白表达量显著降低($P<0.01$), β -catenin 的蛋白量显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀汤中、高剂量组心肌中 SIRT3、PPAR γ 的蛋白量显著升高($P<0.01$), β -catenin 的蛋白量显著降低($P<0.01$);与地尔硫草组比较,血府逐瘀汤低剂量组的 SIRT3 的蛋白表达明显降低($P<0.05$)。见图 3、表 6。

3.9 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin mRNA 表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织的 SIRT3、PPAR γ mRNA 表达显著降低($P<0.01$), β -catenin mRNA 表达显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫草组及血府逐瘀

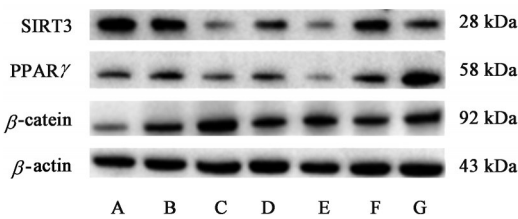


图 3 冠心病血瘀证模型大鼠 SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin 蛋白电泳

Fig. 3 Electrophoresis of SIRT3, PPAR γ and β -catenin proteins expression in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome

表 6 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠 SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 6 Effect of Xuefu Zhuyutang on expression of SIRT3, PPAR γ and β -catenin proteins in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SIRT3 / β -actin	PPAR γ / β -actin	β -catenin / β -actin
正常组		0.73 $\pm$ 0.10	0.79 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
假手术组		0.60 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.18	0.36 $\pm$ 0.07
模型组		0.23 $\pm$ 0.06 ¹⁾	0.30 $\pm$ 0.06 ¹⁾	0.90 $\pm$ 0.18 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	0.53 $\pm$ 0.15 ³⁾	0.61 $\pm$ 0.06 ³⁾	0.52 $\pm$ 0.08 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	0.28 $\pm$ 0.07 ⁴⁾	0.48 $\pm$ 0.07	0.67 $\pm$ 0.14
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	0.59 $\pm$ 0.07 ³⁾	0.71 $\pm$ 0.04 ³⁾	0.47 $\pm$ 0.10 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	0.59 $\pm$ 0.18 ³⁾	0.73 $\pm$ 0.11 ³⁾	0.50 $\pm$ 0.16 ³⁾

汤中、高剂量组心肌中 SIRT3、PPAR γ mRNA 表达显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$), β -catenin mRNA 表达显著降低($P<0.01$),血府逐瘀汤低剂量组也有相同趋势,但其对 SIRT3、PPAR γ 的 mRNA 表

达改变差异无统计学意义;与地尔硫草组比较,血府逐瘀汤低剂量组的SIRT3、PPAR γ mRNA表达显著降低($P<0.01$), β -catenin mRNA表达显著升高($P<0.01$)。见表7。

表7 血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠SIRT3、PPAR γ 、 β -catenin mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 7 Effect of Xuefu Zhuyutang on SIRT3, PPAR γ and β -catenin mRNA expression in rats with coronary heart disease and blood stasis syndrome ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SIRT3	PPAR γ	β -catenin
正常组		1.01±0.15	1.01±0.17	1.01±0.14
假手术组		1.00±0.21	0.82±0.06	1.29±0.18
模型组		0.07±0.03 ¹⁾	0.16±0.01 ¹⁾	3.07±0.31 ¹⁾
地尔硫草组	0.016	0.50±0.07 ³⁾	0.53±0.05 ³⁾	1.27±0.06 ³⁾
血府逐瘀汤低剂量组	3.51	0.24±0.03 ⁵⁾	0.27±0.07 ⁵⁾	2.15±0.26 ^{3,5)}
血府逐瘀汤中剂量组	7.02	0.51±0.06 ³⁾	0.46±0.04 ³⁾	1.66±0.21 ³⁾
血府逐瘀汤高剂量组	14.04	0.57±0.11 ³⁾	0.52±0.04 ³⁾	1.49±0.16 ³⁾

4 讨论

CHD属于中医“胸痹”“心痛”的范畴,其病机虽有气虚、气滞、痰阻、寒凝之别,但基本的病机是心脉痹阻。现代研究表明,在CHD不同发展阶段,血瘀证贯穿始终^[16],所以本研究采用CHD血瘀证大鼠模型,旨在突出血瘀病机的特点。地尔硫草为临床常用的钙通道阻滞剂,具有扩张冠脉、改善心肌缺血、抗心绞痛等作用^[17],因此作为对照药物可验证本研究动物模型的可靠性和干预效果。然而地尔硫草在长期使用中可能引起心动过缓、房室传导阻滞、低血压、胃肠道不适等不良反应。血府逐瘀汤首载于《医林改错》,是活血化瘀法的代表方,方中红花、桃仁、当归、川芎活血化瘀,生地黄、赤芍既可凉血又可补血养阴,柴胡、枳壳可疏肝理气,桔梗载药上行,牛膝既可活血化瘀又可引血下行,甘草调和诸药。有研究表明,血府逐瘀汤可通过多靶点、多通路修复改善CHD缺血后受损心肌,且更为安全^[18]。在本研究中,观察到模型组大鼠表现出唇舌、耳缘及四肢末端等处颜色暗红,毛发干枯、光泽减退等典型“血瘀”证候。且模型组大鼠全血低、中、高切黏度,血浆黏度和血清中纤维蛋白原含量显著升高,表明血液流动性降低,血液黏滞状态加重,进一步印证了血瘀的实质。HE染色提示心肌组织结构严重损伤及炎症浸润。心电图结果提示存在显著的心肌缺血。心脏超声检测表明模型组左心功能减退并存在心肌肥厚。血清NO、eNOS下调而iNOS、ET-1上调,提示血管内皮收缩-舒张失衡。经血府逐瘀汤干预后,上述失衡得到纠正,心电与超声参数改善,血液流变学指标向常态回归,NO及eNOS水平升高,iNOS与ET-1下降,指向“内

皮功能恢复-微循环灌注改善-心功能受益”的连续链条。

Sirtuin 3是一种重要的去乙酰化酶,SIRT3可通过去乙酰化多种靶蛋白,改善心肌能量代谢,降低线粒体活性氧(ROS)生成,维护内皮细胞的代谢与氧化稳态,减轻内质网应激,从而间接提升NO生物有效性,缓解内皮功能障碍^[19-21]。SIRT3缺失可导致内皮功能受损、炎症反应增强与血压升高;相反,SIRT3活性增强与NAD⁺补充可减轻血管炎症和氧化应激,改善内皮依赖性舒张^[22-23]。PPAR γ 在内皮细胞中可改善胰岛素/葡萄糖代谢,抑制黏附分子与促炎通路,间接提高NO信号并减轻内皮激活状态,并可激活eNOS并产生NO,在血管内皮功能调节中起着至关重要的作用^[24-25]。此外,PPAR γ 还可帮助修复细胞死亡,改善氧化应激、线粒体功能障碍,减轻炎症,抑制心肌肥大、纤维化,帮助修复受损心肌^[26-28]。有研究表明,PPAR γ 与SIRT3在内皮保护中具有耦合作用^[29]。在本研究中,模型组心肌组织中SIRT3及PPAR γ 的蛋白及mRNA表达同步下调,而血府逐瘀汤使其同步回升,提示其可能通过“SIRT3-PPAR γ ”在内皮代谢重整与抗炎层面形成耦联。

内皮细胞主要依赖糖酵解供能,HIF-1 α 是细胞对低氧应激的重要转录因子,其激活可上调PFKFB3,增加糖酵解酶,促进糖酵解产能,降低对线粒体氧化磷酸化的依赖,减少ROS生成,为缺血心肌提供能量,并可介导内皮萌发和内皮分化调控血管新生^[30-31]。但是,这两者如果过度激活,也会影响内皮NO/ROS平衡与组织灌注^[32]。有研究发现,SIRT3可调控HIF-1 α 、PFKFB3的表达参与调节细

胞能量代谢和血管生成^[33-34]。本实验观察到 HIF-1 α 与 PFKFB3 在模型组升高,血府逐瘀汤进一步有序上调并与 SIRT3 增强相一致。提示其并非“无序糖解”,而是在 SIRT3 统摄下的可控糖解为内皮提供能量。

β -catenin 和血管内皮-钙黏蛋白组成的黏附连接复合物的稳定性确保了内皮屏障完整性与渗透性,过度或异常定位的 β -catenin 可破坏黏附连接的表达与排布,导致屏障渗漏和炎症反应增强^[35]。 β -catenin 过度激活还可增强成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,促进胶原蛋白 I、III 及纤维连接蛋白的合成,导致心肌间质胶原沉积增加、心室壁僵硬,从而影响心功能^[36]。SIRT3 通过去乙酰化 β -catenin,抑制其核转移,可阻止心肌间质细胞成纤维样转分化及内皮功能破坏,减轻梗死后心室重构^[7],与本研究模型组 β -catenin 升高,血府逐瘀汤干预后下调的结果一致。

综上,血府逐瘀汤可能通过激活 SIRT3,构建了一个代谢稳态-氧化平衡-连接稳定-舒缩协调的多层次内皮保护网。SIRT3 恢复为基础,提升 NO 生物效应;PPAR γ 配合优化代谢与抑炎,协助维持 eNOS 通道;HIF-1 α -PFKFB3 有序激活为修复提供能量支持而不过度破坏氧化平衡; β -catenin 适度抑制稳定内皮连接与屏障功能;确保血流、心肌供氧、心功能的整体改善。该机制层级分明,并与中医“通则不痛”理念相呼应,以重构内皮稳态为核心出发,最终实现微循环与心功能的全面恢复。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025,40(6):521-559.
National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2024: An updated summary[J]. Chin Circ J, 2025,40(6):521-559.
- [2] MARTIN S S, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association[J]. Circulation, 2024,149(8):e347-e913.
- [3] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2023,44(38):3720-3826.
- [4] SHI J, YU Y, YUAN H, et al. Mitochondrial dysfunction in

- AMI: Mechanisms and therapeutic perspectives[J]. J Transl Med, 2025,23(1):418.
- [5] WEI X H, CHEN J, WU X F, et al. Salvianolic acid B alleviated myocardial ischemia-reperfusion injury via modulating SIRT3-mediated crosstalk between mitochondrial ROS and NLRP3[J]. Phytomedicine, 2025,136:156260.
- [6] GUO Z, TUO H, TANG N, et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 826-840.
- [7] GONG H, LIU J, XUE Z, et al. SIRT3 attenuates coronary atherosclerosis in diabetic patients by regulating endothelial cell function[J]. J Clin Lab Anal, 2022,36(8):e24586.
- [8] GUO X, YAN F, SHAN X, et al. SIRT3 inhibits Ang II-induced transdifferentiation of cardiac fibroblasts through β -catenin/PPAR γ signaling[J]. Life Sci, 2017, 186:111-117.
- [9] CHEN J X, LI L, CANTRELL A C, et al. High glucose activates prolyl hydroxylases and disrupts HIF- α signaling via the p53/TIGAR pathway in cardiomyocyte[J]. Cells, 2023, 12(7):1060.
- [10] LI L, ZENG H, HE X, et al. Sirtuin 3 alleviates diabetic cardiomyopathy by regulating TIGAR and cardiomyocyte metabolism[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(5):e018913.
- [11] 匡慧芳,李静,田朋,等. 基于 Keap1/Nrf2 信号通路研究血府逐瘀汤对冠心病心血瘀阻证模型大鼠氧化应激损伤的干预机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2025,32(7):104-111.
KUANG H F, LI J, TIAN P, et al. Study on mechanism of Xuefu Zhuyu decoction in interfering oxidative stress injury in rats with heart blood stasis syndrome of coronary heart disease based on Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025,32(7):104-111.
- [12] 王明韵,刘祎,杨漾,等. 基于 NPNT/JAK2/STAT3 信号通路探讨血府逐瘀汤促冠心病血瘀证模型大鼠心肌修复的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2025,45(1):6-14.
WANG M Y, LIU Y, YANG Y, et al. Mechanism of action of Xuefu Zhuyu decoction in promoting myocardial repair in a rat model of coronary heart disease with blood stasis pattern based on the NPNT/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2025,45(1):6-14.
- [13] 刘祎,杨漾,苏畅,等. 基于 ACSL4 信号通路探讨血府逐瘀汤干预冠心病血瘀证大鼠铁死亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025,31(6):27-38.
LIU Y, YANG Y, SU C, et al. Mechanism of Xuefu Zhuyutang in intervening in ferroptosis in rats with coronary heart disease with blood stasis syndrome based on ACSL4 signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(6):27-38.
- [14] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2006:320-326.
LI Y K. Experimental Methodology in Pharmacology of Traditional Chinese Medicine [M]. 2nd ed. Shanghai:

- Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2006: 320-326.
- [15] 辛勤, 王传功. 药理学实验教程[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 170.
- XIN Q, WANG C G. Experimental Tutorial of Pharmacology [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021: 170.
- [16] 王安璐, 罗静, 于美丽, 等. 基于陈可冀院士血瘀证辨证方法治疗冠心病稳定性心绞痛的实用性随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1174-1180.
- WANG A L, LUO J, YU M L, et al. Pragmatic randomized controlled trial on treating stable angina pectoris of coronary heart disease based on Chen Ke-ji's pattern identification methods of blood-stasis syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2017, 37(10): 1174-1180.
- [17] JANSEN T P J, KONST R E, DE VOS A, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD randomized clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(8): 1473-1484.
- [18] LIU D, ZENG Y, LIANG P, et al. Efficacy and safety of Xuefu Zhuyu granules combined with western medicine in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease: A study protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(43): e31235.
- [19] 张鑫俊, 肖志强, 鲁佳, 等. 基于调控 SIRT3/PGC-1 α 通路干预能量代谢探讨温胆汤防治心肌缺血机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 1-8.
- ZHANG X J, XIAO Z Q, LU J, et al. Wendantang regulates energy metabolism in treatment of myocardial ischemia via SIRT3/PGC-1 α pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(2): 1-8.
- [20] SHI J, LIU M, ZHU H, et al. SIRT3 mitigates high glucose-induced damage in retinal microvascular endothelial cells via OPA1-mediated mitochondrial dynamics [J]. Exp Cell Res, 2025, 444(2): 114320.
- [21] WANG S M, XIA Y. Baicalein modulates endoplasmic reticulum stress by activating SIRT3 to attenuate the dysfunction of retinal microvascular endothelial cells under high glucose conditions [J]. Exp Eye Res, 2025, 254: 110250.
- [22] DIKALOV S, DIKALOV A. Mitochondrial deacetylase Sirt3 in vascular dysfunction and hypertension [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2022, 31(2): 151-156.
- [23] TRINH D, AL HALABI L, BRAR H, et al. The role of SIRT3 in homeostasis and cellular health [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1434459.
- [24] MACCALLINI C, MOLLICA A, AMOROSO R. The positive regulation of eNOS signaling by PPAR agonists in cardiovascular diseases [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017, 17(4): 273-281.
- [25] MIAO L, ZHOU Y, TAN D, et al. Ginsenoside Rk1 improves endothelial function in diabetes through activating peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Food Funct, 2024, 15(10): 5485-5495.
- [26] 谭骏岚, 曹闲雅, 郑润锈, 等. 基于 PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨肺心汤调控 PASMCs 焦亡治疗低氧性肺动脉高压机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(18): 1-9.
- TAN J L, CAO X Y, ZHENG R X, et al. Feixin decoction treats hypoxic pulmonary hypertension by regulating pyroptosis in PASMCs via PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(18): 1-9.
- [27] XIONG S P, SUN H J, CAO X, et al. Polysulfide protects against diabetic cardiomyopathy through sulfhydrylation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and Sirtuin 3 [J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(1/3): 1-17.
- [28] LI L, CHEN X, SU C, et al. Si-Miao-Yong-An decoction preserves cardiac function and regulates GLC/AMPK/NF- κ B and GLC/PPAR α /PGC-1 α pathways in diabetic mice [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110817.
- [29] ZHAO Z, ZHANG X, DAI Y, et al. PPAR γ promotes p38 MAP kinase-mediated endothelial cell permeability through activating Sirt3 [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 289.
- [30] 刘雪楠, 刘向哲, 兰瑞, 等. 基于 HIF-1 α /VEGF 信号通路观察健脾补肾活血方对大鼠脑微血管内皮细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 81-89.
- LIU X N, LIU X Z, LAN R, et al. Effects of Jianpi Bushen Huoxue prescription on rat brain microvascular endothelial cells based on HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 81-89.
- [31] MIN J, ZENG T, ROUX M, et al. The role of HIF1 α -PFKFB3 pathway in diabetic retinopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(9): 2505-2519.
- [32] BATORI R K, BORDAN Z, PADGETT C A, et al. PFKFB3 connects glycolytic metabolism with endothelial dysfunction in human and rodent obesity [J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(2): 172.
- [33] IM H, MOON S, LEE D, et al. Korean Red Ginseng-induced SIRT3 promotes the Tom22-HIF-1 α circuit in normoxic astrocytes [J]. Cells, 2023, 12(11): 1512.
- [34] TANG W, ZONG S, DU P, et al. SIRT3 regulates PFKFB3-mediated glycolysis to attenuate cisplatin-induced ototoxicity both *in vivo* and *in vitro* [J]. Arch Toxicol, 2025, 99(5): 2143-2156.
- [35] KIM Y M, KRANTZ S, JAMBUSARIA A, et al. Mitofusin-2 stabilizes adherens junctions and suppresses endothelial inflammation via modulation of β -catenin signaling [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2736.
- [36] YANG M, WU H, QIAN H, et al. Linggui Zhugan decoction delays ventricular remodeling in rats with chronic heart failure after myocardial infarction through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 120: 155026.
- [责任编辑 孙丛丛]