

基于网络稳健性探讨灯盏生脉胶囊对心肌梗后 心肌纤维化大鼠的调控作用

欧菲菲^{1,2}, 张博^{2,3}, 潘福竺^{2,4,5}, 卫军营², 吴宏伟², 贤明华^{1*}, 许静^{2*}

(1. 广东药科大学 中药学院, 广州 510006; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
3. 中国中医科学院 中医药健康产业研究所, 南昌 330115;
4. 遵义医科大学 药学院, 贵州 遵义 563000; 5. 盘州市中医医院, 贵州 盘州 553000)

[摘要] 目的: 基于网络稳健性算法, 探讨灯盏生脉胶囊对心肌梗死后心肌纤维化大鼠的改善作用及潜在分子机制。方法: 采用左冠状动脉前降支结扎法建立大鼠心肌梗死模型。将造模成功的SD大鼠随机分为模型组、依那普利组($3.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、灯盏生脉胶囊高及低剂量组(226.8 、 $113.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 另设假手术组。给药组连续干预4周后, 通过超声心动技术评估心功能, 天狼星红染色评价心肌胶原沉积。采用网络稳健性算法, 对灯盏生脉胶囊关键调控环节进行分析。并利用酶联免疫吸附测定法(ELISA)及免疫荧光(IF)对其机制进行验证。结果: 与假手术组比较, 模型组大鼠左心室射血分数、短轴缩短率显著降低($P < 0.01$), 心肌胶原容积分数显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 灯盏生脉胶囊高剂量组及依那普利组能显著提高左心室射血分数、短轴缩短率($P < 0.01$); 灯盏生脉胶囊高、低剂量组均能明显降低心肌胶原容积分数($P < 0.05$, $P < 0.01$)。网络分析表明灯盏生脉胶囊调控中性粒细胞浸润及相关炎症通路发挥作用, 实验验证表明, 灯盏生脉胶囊能够显著降低心脏组织中核转录因子- κB (NF- κB)、Janus激酶2(JAK2)及信号转导及转录激活因子3(STAT3)蛋白表达($P < 0.01$), 及明显降低血浆中趋化因子(C-X-C基序)配体1(CXCL1)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、中性粒细胞弹性蛋白酶-DNA复合物(NE-DNA)及髓过氧化物酶-DNA复合物(MPO-DNA)水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 灯盏生脉胶囊可能通过抑制中性粒细胞浸润及胞外诱捕网形成, 并调控NF- κB /JAK2/STAT3信号通路, 从而改善心肌纤维化。

[关键词] 心肌梗死; 灯盏生脉胶囊; 心肌纤维化; 网络稳健性; 中性粒细胞

[中图分类号] R289; R256; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0164-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260108

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260212.1034.003>

[网络出版日期] 2026-02-12 14:09:04 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Molecular Mechanism Analysis of Dengzhan Shengmai Capsules Against Myocardial Fibrosis After Myocardial Infarction Based on Network Robustness Algorithm

OU Feifei^{1,2}, ZHANG Bo^{2,3}, PAN Fuzhu^{2,4,5}, WEI Junying², WU Hongwei², XIAN Minghua^{1*}, XU Jing^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Institute of TCM Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang 330115, China; 4. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 5. Panzhou TCM Hospital, Panzhou 553000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the potential therapeutic effects of Dengzhan Shengmai capsules (DZSM) on

[收稿日期] 2025-10-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82204973); 北京市自然科学基金项目(7242249); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B015); 中国中医科学院优秀青年人才项目(ZZ15-YQ-034); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZXKT21030, ZXKT25045)

[第一作者] 欧菲菲, 在读硕士, 从事中药复杂作用机制解析研究, E-mail: HuaLian9999off@163.com

[通信作者] * 许静, 博士, 助理研究员, 从事中药协同作用解析研究, E-mail: jxu0930@icmm.ac.cn;

* 贤明华, 博士, 副教授, 从事心脑血管药理和中药组方优化技术研究, E-mail: xmh360@163.com

myocardial fibrosis after myocardial infarction and decipher the underlying molecular mechanisms by virtue of network robustness algorithm. **Methods:** A rat model of myocardial infarction was established by ligating the left anterior descending coronary artery. Successfully modeled Sprague-Dawley rats were randomly allocated into a model group, an enalapril group ($3.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and high- and low-dose DZSM groups ($226.8, 113.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). In addition, a sham group was set up. After four consecutive weeks of intervention, the cardiac function was assessed via echocardiography, and myocardial collagen deposition was observed through Sirius red staining. The key regulatory pathways of DZSM were analyzed by the network robustness algorithm. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunofluorescence assay were employed to validate the mechanisms. **Results:** Compared with the sham group, the model group exhibited decreased left ventricular ejection fraction (LVEF%) and fractional shortening (FS%) ($P < 0.01$) and increased myocardial collagen volume fraction (CVF%) ($P < 0.01$). Compared with the model group, high-dose DZSM and enalapril improved LVEF% and FS% ($P < 0.01$). Both high- and low-dose DZSM reduced the CVF% ($P < 0.05$, $P < 0.05$,). Network analysis indicated that DZSM exerted its effects by regulating neutrophil infiltration and related inflammatory pathways. Experimental validation showed that DZSM significantly reduced the protein levels of nuclear factor (NF)- κ B, Janus kinase 2 (JAK2), and signal transduction activator and transducer 3 (STAT3) in the cardiac tissue, as well as the levels of chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1), interleukin (IL)- 1β , neutrophil elastase-DNA complex (NE-DNA), and myeloperoxidase-DNA complex (MPO-DNA) in the plasma. **Conclusion:** DZSM may ameliorate myocardial fibrosis by inhibiting neutrophil infiltration and extracellular trap formation and regulating the NF- κ B/JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Keywords] myocardial infarction; Dengzhan Shengmai capsules; myocardial fibrosis; network robustness; neutrophil

心肌纤维化是心脏重构过程中一种常见的病理改变,指心肌组织发生过量的胶原蛋白沉积和心肌间质结构异常。心肌纤维化是心肌梗死后心力衰竭发展的关键病理过程,多项临床研究和荟萃分析已证实其与患者预后密切相关^[1-2]。其发生机制复杂多样,主要包括心肌细胞坏死后免疫细胞浸润引发的炎症反应与组织修复过程失衡,细胞外基质金属蛋白酶(MMPs)与其组织抑制因子之间平衡的破坏,白细胞介素(IL)- 1β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-6等炎症因子的持续释放等,均可导致胶原蛋白的异常沉积。这些病理机制彼此交织,形成恶性循环,导致心室重构和心功能持续恶化^[3-4]。目前,现有药物展现出潜在的抗纤维化效果,如血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)、醛固酮受体拮抗剂等。尽管这些治疗药物提升了患者的生存率,但心肌纤维化的长期预后仍具有挑战性^[5]。

心肌纤维化与免疫细胞浸润密切相关。心梗后,心肌组织缺血坏死释放损伤相关分子模式(DAMPs),激活补系统和固有免疫反应,引发炎症级联反应。多种免疫细胞(如巨噬细胞、T淋巴细胞和中性粒细胞)浸润至损伤部位,通过分泌细胞因子和生长因子参与纤维化调控^[6]。巨噬细胞在纤维化中发挥双重作用,M1型促炎加剧损伤,M2型通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)等促纤维化因子直接参与组织修复和纤维化形成^[7]。T淋巴细胞通过分泌IL-17和TGF- β 等激活心脏成纤维细胞,促进细胞外基质沉积^[8]。中性粒细胞除释放MMPs外,还可形成中性

粒细胞胞外诱捕网(NETs)放大纤维化反应^[9]。NETs由DNA和颗粒蛋白组成,能通过髓过氧化物酶(MPO)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)等成分直接损伤细胞并激活成纤维细胞,促进胶原合成^[10]。有研究表明,核转录因子- κ B(NF- κ B)、Janus激酶2(JAK2)与信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号通路与NETs的形成存在复杂的双向调控网络^[11]。NF- κ B的活化是诱导NETs形成的关键上游信号事件^[12],而NETs通过NE等激活IL-6/JAK2/STAT3轴,STAT3磷酸化后正向反馈增强炎症和成纤维细胞分化,加速细胞外基质(ECM)异常沉积,形成恶性循环^[13]。免疫细胞通过复杂网络共同调控心肌纤维化进程,但药物作用仍有待研究^[14]。

灯盏生脉胶囊源于生脉饮,是益气活血方的代表,由人参、麦冬、五味子和灯盏细辛组成,具有益气养阴、活血通络功效,临床用于治疗缺血性心脑血管疾病^[15]。研究表明,灯盏生脉胶囊对慢性心力衰竭等心血管疾病有较好疗效,能改善心脏收缩功能,对不稳定型心绞痛也有治疗作用^[16-23]。已有研究表明,灯盏生脉胶囊能够减少心肌梗死大鼠心脏的胶原沉积、改善心室重构、提高左心室射血分数等。其机制涉及调节转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多条信号通路,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I型胶原蛋白(Collagen I)等纤维化标志物表达,并下调基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9等^[24-27]。然而,其具体的作用靶点和调控网络尚需进一步验证。

因此,本研究构建了心肌梗死大鼠模型,利用

超声心动技术、酶联免疫吸附测定法(ELISA)、天狼星红染色、免疫荧光(IF)等技术,评价了灯盏生脉胶囊对心功能及心肌纤维化损伤的改善作用。在此基础上,基于网络稳健性分析对灯盏生脉胶囊和疾病环节进行关联分析,检测大鼠心脏组织中NF- κ B、JAK2与STAT3的表达水平,揭示灯盏生脉胶囊缓解心肌梗死后纤维化的潜在作用机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级雄性SD大鼠36只,体质量(290 ± 20)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号SYXK(京)2023-0077。饲养于中国中医科学院中药研究所动物房,饲养温度为(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度为(50 ± 10)%,光照12 h明暗交替,自由饮食饮水,适应性喂养3 d后开始进行实验。

1.2 伦理 所有动物实验操作均遵循中国中医科学院动物伦理委员会规定,伦理证号2023B286。

1.3 药物与试剂 灯盏生脉胶囊(云南生物谷药业股份有限公司,批号Z20026439,规格180 mg);异氟烷(瑞沃德生命科技有限公司,货号22090301);依那普利片(扬子江药业有限公司,货号23061412,规格5 mg);非吸收性外科缝合线(上海浦东金环医疗用品股份有限公司,货号11X0338);4%细胞组织固定液、天狼星红染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为P1110、G1472);C-X-C基序趋化因子配体1(CXCL-1)、IL-1 β 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号分别为E-EL-R0003、E-EL-R0012);中性粒细胞弹性蛋白酶-脱氧核糖核酸复合物(NE-DNA)、髓过氧化物酶-脱氧核糖核酸复合物(MPO-DNA) ELISA试剂盒(江苏酶免实验有限公司,货号分别为MM-72016R1、MM-71053R1);NF- κ B p65多克隆抗体、CoraLite488标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG, H+L)(武汉三鹰技术有限公司,货号分别为10745-1-AP、SA00013-2);JAK2多克隆抗体、STAT3多克隆抗体(南京赛戈巍生物科技有限公司,货号分别为41081-1、21045-1)。

1.4 仪器 ALC-V8S型小动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司), Vevo3100高分辨率小动物超声影像系统(加拿大VisualSonics公司), Matrix麻醉机(美国Matrx公司), Spectra Max多功能酶标仪(美国Thermo Fisher公司), HistoCore AUTOCUT硬组织切片机(上海徕卡仪器有限公司), I类组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司), Nikon Eclipse E100正置光学显微镜、Nikon DS-U3

成像系统(日本尼康公司)。

2 方法

2.1 动物分组 36只雄性SD大鼠适应性喂养3 d后,其中30只用于构建心肌梗死模型,24只存活且结扎成功大鼠随机分为4组,分别为模型组($n=6$)、阳性药依那普利组(后简称依那普利组, $n=6$)、灯盏生脉胶囊高(后简称灯盏生脉高剂量组, $n=6$)及低剂量组(后简称灯盏生脉低剂量组, $n=6$)。另设未结扎大鼠为假手术组($n=6$)。

2.2 模型制备与给药 心肌梗死模型的建立^[28]:大鼠称重后利用2%异氟烷进行麻醉。麻醉后以仰卧位固定大鼠进行气管插管,并连接呼吸机及心电图仪器。大鼠固定好后,在第3~4肋间作约1 cm的横行切口,依次分离筋膜与肌肉组织,暴露肋骨后,于3~4肋间作一个约0.5 cm的切口,钝性分离肋骨上的肌肉组织后暴露心脏。撕开心包膜,用一个湿润的小棉球轻轻推开肺叶,并于左心耳下缘2 mm处进针,入针的深度约为2 mm,肉眼观察到左室前壁变白及心电图ST段抬高后迅速结扎,并将肋间、肌肉及皮肤依次缝合,最后去掉呼吸机及心电图仪器,将大鼠置于电热毯上待其苏醒。假手术组大鼠进行相同操作,但只穿线不结扎。

给药:模型建立24 h后,灯盏生脉高、低剂量组分别以226.8、113.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量灌胃(其中灯盏生脉高剂量组为2倍临床等效剂量,灯盏生脉低剂量组为临床等效剂量),依那普利组以3.15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量灌胃(临床等效剂量)。连续给药4周,1次/d。假手术组和模型组灌胃等体积的纯净水。

2.3 样本的收集 利用1%戊巴比妥钠(W/V%)对大鼠进行麻醉,通过抗凝真空采血管从腹主动脉对各组大鼠进行血液采集,室温静置30 min后进行离心(4°C , $3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 min,离心半径10 cm),随后将上清液吸出、分装,并贮存于 -80°C 冰箱待用,取血结束后,迅速摘下心脏置于预冷的生理盐水中洗去余血,并将多余组织等剔除。心脏于滤纸上滤干,后沿其最大横径处切开,从最大横径向心底取6 mm的心脏组织置于4%的细胞组织固定液中固定72 h,剩下心脏组织保存于 -80°C 冰箱中待用。所有大鼠在采血前禁食不禁水12 h。

2.4 超声心动分析 采用2%异氟烷对大鼠进行吸入麻醉,将其仰卧位固定于恒温加热台上。待心跳、呼吸等生命体征稳定后,于胸部均匀涂抹耦合剂,利用小动物超声影像系统,对大鼠乳头肌水平胸骨旁短轴和长轴的M-mode及B-mode超声图像

进行测量,并从M-mode的超声图像计算各组大鼠左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(FS)、左心室舒张末期前壁厚度及左心室收缩末期前壁厚度,从B-mode的超声图像计算各组大鼠的左心室整体纵向应变及左心室整体径向应变。

2.5 ELISA检测目标分子的含量 设置标准孔、样品孔及空白孔,参照试剂盒说明书,加入标准品或样品后,37℃温育90 min。温育后甩尽孔内液体,每孔依次加入生物素化抗体及辣根过氧化物酶(HRP)结合物并进行温育,洗板后避光加底物显色15 min,450 nm读取吸光度 A 并计算目标分子的含量。

2.6 天狼猩红染色 将固定好的组织制成5 μm 的石蜡切片,脱蜡复水后将切片放入铁苏木素染液中染色10 min,用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗多余染液,并用自来水流水冲洗5 min。随后利用天狼猩红染液滴加于切片组织上,染色20 min,并用PBS冲洗多余染液。最后,将脱水透明后的切片晾干并滴加中性树胶封固盖玻片,置于显微镜下观察。

2.7 IF染色检测心脏组织NF- κ B p65、JAK2、STAT3相关表达 心脏组织固定后脱水包埋制石蜡切片,脱蜡至水并抗原修复,加入NF- κ B p65(1:300)、JAK2(1:200)、STAT3(1:80)一抗4℃过夜,PBS洗后CoraLite488标记山羊抗兔二抗室温避光孵育1 h,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染核封片,荧光显微镜采集图像并用Image J软件统计荧光强度。

2.8 灯盏生脉胶囊潜在作用靶点的收集及聚类分析 基于课题组前期获得的灯盏生脉胶囊的入血成分,基于中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/#/home>)、中药综合分析平台(TCMsuite, <http://tcm-suite.aimicrobiome.cn/>)及本草组鉴2.0(Herb 2.0, <http://47.92.70.12/Search/herb2.0>)网站中,收集灯盏生脉胶囊中人参、麦冬、五味子及灯盏细辛入血成分的对应靶点,将所有靶点汇总后根据靶点相似性、成分功能相似性及成分结构相似性,对所有入血成分进行聚类分析。

2.9 基于网络稳健性算法确定灯盏生脉胶囊及其成分群最佳作用疾病模块及细胞群

2.9.1 ScRNA-seq单细胞数据收集及分析 本研究从Synapse数据库(标识号syn26282495)收集正常与心衰大鼠心室的非心肌细胞的共2个样本的10×单细胞测序数据。基于单细胞数据分析所获得的

7种主要细胞类型,以 $\log_2$ Fold Change>0.5且FDR<0.05为筛选标准,选取各细胞类型的标志基因用于后续分析。基于基因/蛋白质相互作用检索工具数据库(String)数据库中高置信度的蛋白互作信息分别构建每种细胞类型的标志基因蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。

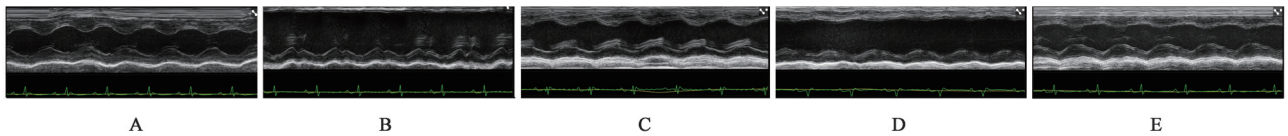
2.9.2 基于网络稳健性算法确定灯盏生脉胶囊及其成分群最佳作用疾病模块及细胞群 药物作用于疾病网络通常会扰动其拓扑结构,导致网络鲁棒性下降。这一特性可用于预测多靶点药物(如灯盏生脉胶囊相关成分)的治疗潜力。本研究通过从疾病网络中模拟性移除药物靶点,量化治疗干预对网络拓扑结构的扰动程度,进而评估药物效果。网络鲁棒性的变化通过鲁棒性指数(RI)进行度量,相关算法细节可参考前期研究^[29]。在本研究中,选择4个拓扑指标作为衡量网络鲁棒性的核心参数,分别为平均最短路径长度(ASPL)、平均度(AD)、度中心性(DC)和接近中心性(CC),通过计算扰动得分,可识别灯盏生脉胶囊相关成分对疾病网络中最易受扰动的功能模块及细胞群,从而确定其潜在调控机制。

2.10 统计学分析 所有分析均使用SPSS 26.0软件完成,所有数据均经Shapiro-Wilk检验验证,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布,因此采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行组间比较,事后检验使用最小显著性差异法(LSD)法或Tamhane's T^2 法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心梗导致的心功能下降的影响 利用超声心动技术对各组大鼠心功能进行检测。与假手术组比较,模型组大鼠心脏左室射血分数、短轴缩短率、左心室舒张期前壁厚度及左心室收缩期前壁厚度均显著降低($P<0.01$),表明模型组大鼠在心梗后其心脏收缩能力降低。与模型组比较,依那普利组及灯盏生脉高、低剂量组给药后均能明显增加心脏左室射血分数及短轴缩短率($P<0.05$, $P<0.01$);依那普利组及灯盏生脉高剂量组给药后均能明显增加左心室舒张期前壁厚度和左心室收缩期前壁厚度($P<0.05$, $P<0.01$),低剂量组大鼠有升高趋势但无统计学差异。见图1和表1。

3.2 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠全局纵向应变率及全局径向应变率的影响 利用超声心动技术对各组大鼠全局纵向应变率及全局径向应变率进



注:A.假手术组;B.模型组;C.灯盏生脉高剂量组;D.灯盏生脉低剂量组;E.依那普利组(图2和图3同)

图1 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠超声心动的影响

Fig.1 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on echocardiography in rats with myocardial infarction

表1 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心脏LVEF、FS及左心室前壁厚度的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	LVEF/%	FS/%	左心室舒张期前壁厚/mm	左心室收缩期前壁厚/mm
假手术组		66.21±9.82	38.31±7.44	1.53±0.15	2.53±0.27
模型组		25.41±8.08 ¹⁾	12.51±4.18 ¹⁾	0.75±0.19 ¹⁾	0.73±0.18 ¹⁾
灯盏生脉高剂量组	226.8	56.30±15.47 ²⁾	31.41±10.43 ³⁾	1.30±0.20 ³⁾	1.39±0.63 ²⁾
灯盏生脉低剂量组	113.4	50.38±18.41 ³⁾	27.72±12.12 ²⁾	0.99±0.30	1.13±0.72
依那普利组	3.15	60.33±12.62 ²⁾	33.98±9.48 ³⁾	1.44±0.24 ³⁾	1.74±0.52 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$

行检测,其中左心室全局纵向应变率反映心肌纵向缩短程度,左心室全局径向应变率反映心肌径向增厚程度。与假手术组比较,模型组大鼠的左心室全局纵向应变率显著升高、左心室全局径向应变率显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,依那普利组及灯盏生脉高、低剂量组给药后均能显著降低左心室全局纵向应变率、提高其左心室全局径向应变率($P<0.01$)。见表2。

3.3 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心梗导致的心肌纤维化损伤的影响 利用天狼星红染色技术对各组大鼠心脏组织中胶原容积分数进行检测。与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织胶原容积分数显著增加($P<0.01$);与模型组比较,依那

表2 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠全局纵向应变率及全局径向应变率的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on global longitudinal strain and global radial strain in rats with myocardial infarction ($\bar{x}\pm s, n=6$) %

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	全局纵向应变	全局径向应变
假手术组		-16.31±2.51	21.17±5.26
模型组		-5.79±1.90 ¹⁾	5.52±2.99 ¹⁾
灯盏生脉高剂量组	226.8	-13.44±2.36 ²⁾	23.24±8.78 ²⁾
灯盏生脉低剂量组	113.4	-15.70±3.02 ²⁾	21.54±5.61 ²⁾
依那普利组	3.15	-15.23±4.81 ²⁾	28.42±2.34 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.01$ (表3同)

普利组及灯盏生脉高剂量组、低剂量组能够显著降低胶原容积分数($P<0.01$)。见图2和表3。

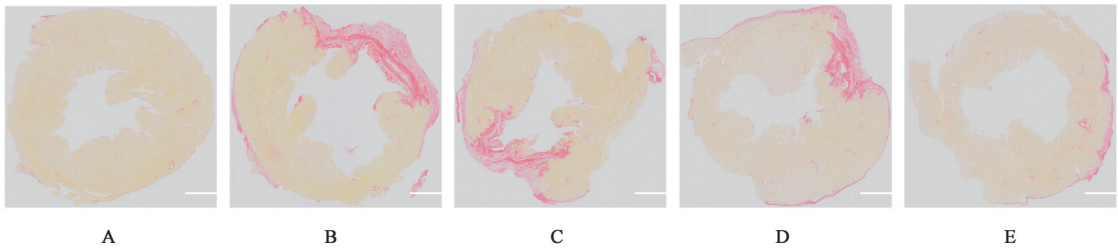


图2 各组大鼠心脏组织天狼猩红染色代表性图片(天狼猩红,×20)

Fig.2 Representative images of Sirius red staining in cardiac tissues from each group of rats (SR,×20)

3.4 灯盏生脉胶囊对疾病网络扰动分析结果 根据前期课题组获得的灯盏生脉胶囊入血成分,共收集得到对应靶点1188个,成分聚类分析及通路富集分析结果见增强出版附加材料。根据入血成分潜在作用靶点的相似性、入血成分的功能相似性和结构相似性,成分被分为6类,其中Cluster 1主要涉

及炎症反应,Cluster 2涉及免疫反应、脂肪酸代谢,Cluster 3涉及应激反应、PI3K/Akt信号通路和MAPK信号通路,Cluster 4涉及脂质代谢,Cluster 5涉及细胞连接,Cluster 6涉及磷酸化。

基于STRING数据库中高置信度的蛋白互作信息构建出的每种细胞类型的标志基因PPI网络,心

表3 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心脏组织胶原容积分数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on collagen volume fraction in cardiac tissue of rats with myocardial infarction ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	胶原容积分数/%
假手术组		2.26±1.10
模型组		17.12±2.13 ¹⁾
灯盏生脉高剂量组	226.8	9.35±2.27 ²⁾
灯盏生脉低剂量组	113.4	10.74±1.78 ²⁾
依那普利组	3.15	11.42±2.46 ²⁾

梗后的损伤机制主要与线粒体功能、氨基酸代谢、脂质代谢、肌肉结构和纤维化、血管生成及细胞外基质有关。通过灯盏生脉胶囊及其6类入血成分对细胞群的扰动率评价药物的干预环节。从对疾病网络的干扰率来看,灯盏生脉胶囊中人参主要影响的疾病环节是脂质代谢,麦冬主要影响的疾病环节是细胞外基质,灯盏细辛和五味子主要影响肌肉结构与纤维化;入血成分中第6类成分主要影响的是氨基酸代谢,第2类和第4类成分主要影响的是肌肉结构和纤维化,第1类和第3类成分主要影响的

是脂质代谢。从对细胞群的干扰率来看,灯盏生脉胶囊中麦冬主要影响的细胞群是心肌细胞,五味子主要影响的细胞群是内皮细胞,灯盏细辛和人参主要影响的细胞群是中性粒细胞。入血成分中第3、5类成分主要影响的细胞群是中性粒细胞,第1、2、4类成分主要影响的细胞群是心肌细胞,第6类成分主要影响的是巨噬细胞。见增强出版附加材料。

3.5 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠 IL-1 β 、CXCL1、NE-DNA 及 MPO-DNA 的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血浆中 CXCL1、IL-1 β 表达明显升高($P<0.05$)。与模型组比较,依那普利组及灯盏生脉高剂量组大鼠血浆中 CXCL1、IL-1 β 表达水平明显降低($P<0.05, P<0.01$)。为评估中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成程度,检测 NETs 标志物 NE-DNA 和 MPO-DNA 的表达水平。与假手术组比较,模型组大鼠血浆中 NE-DNA 和 MPO-DNA 显著升高($P<0.01$)。依那普利组及灯盏生脉高剂量组、低剂量组大鼠血浆中的 NE-DNA 和 MPO-DNA 水平明显降低($P<0.05, P<0.01$),提示灯盏生脉胶囊通过调控中性粒细胞的浸润及 NETs 的形成,改善心梗导致的心肌纤维化损伤。见表4。

表4 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠血浆中 IL-1 β 、CXCL1、NE-DNA 及 MPO-DNA 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on IL-1 β , CXCL1, NE-DNA, and MPO-DNA in plasma of rats with myocardial infarction ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	CXCL1/ng·L ⁻¹	NE-DNA/ μ g·L ⁻¹	MPO-DNA/ μ g·L ⁻¹
假手术组		6.12±2.72	12.50±2.69	11.79±3.45	1 229.39±507.44
模型组		57.73±7.19 ¹⁾	24.23±8.34 ¹⁾	29.99±5.55 ²⁾	1 914.26±921.82 ²⁾
灯盏生脉高剂量组	226.8	30.18±5.69 ³⁾	10.75±4.01 ⁴⁾	19.65±4.59 ⁴⁾	1 094.93±535.53 ⁴⁾
灯盏生脉低剂量组	113.4	48.62±4.88	15.64±6.90	24.14±4.63 ³⁾	731.02±243.36 ³⁾
依那普利组	3.15	29.40±6.49 ³⁾	4.62±3.02 ⁴⁾	14.89±1.52 ⁴⁾	1 133.10±402.11 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

3.6 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心脏组织 NF- κ B/JAK2/STAT3 信号通路活化的影响 与假手术组比较,模型组大鼠心脏组织中 NF- κ B、JAK2 及 STAT3 荧光强度明显增强($P<0.05, P<0.01$),表明心梗后 NF- κ B/JAK2/STAT3 信号通路被激活。与模型组比较,灯盏生脉胶囊高、依那普利组均能显著降低上述蛋白的荧光强度($P<0.01$)。见图3和表5。

4 讨论

心肌纤维化是心梗到心衰发展过程中的核心因素,在心力衰竭的演变中具有重要的预后意义^[30]。胶原纤维过度沉积是心肌纤维化的特点之一^[31],在病理状态下,纤维化区域的扩大表明胶原

蛋白过度沉积,其导致心肌组织变得僵硬和顺应性降低,从而影响心脏的收缩和舒张功能^[32]。天狼星红染色能够特异性结合 I 型和 III 型胶原等胶原蛋白,揭示心肌组织中胶原纤维的沉积情况^[33]。在本研究中,天狼星红染色结果显示左冠状动脉前降支结扎的大鼠胶原容积分数显著增加,表明其心肌组织胶原纤维过度沉积。灯盏生脉胶囊干预后,能够显著降低心脏组织胶原容积分数,减轻心肌组织胶原纤维过度沉积。

免疫系统的激活与心肌纤维化反应密切相关。当心脏发生急性或慢性损伤时,免疫系统被激活,释放多种炎症因子,激活心肌成纤维细胞,导致胶

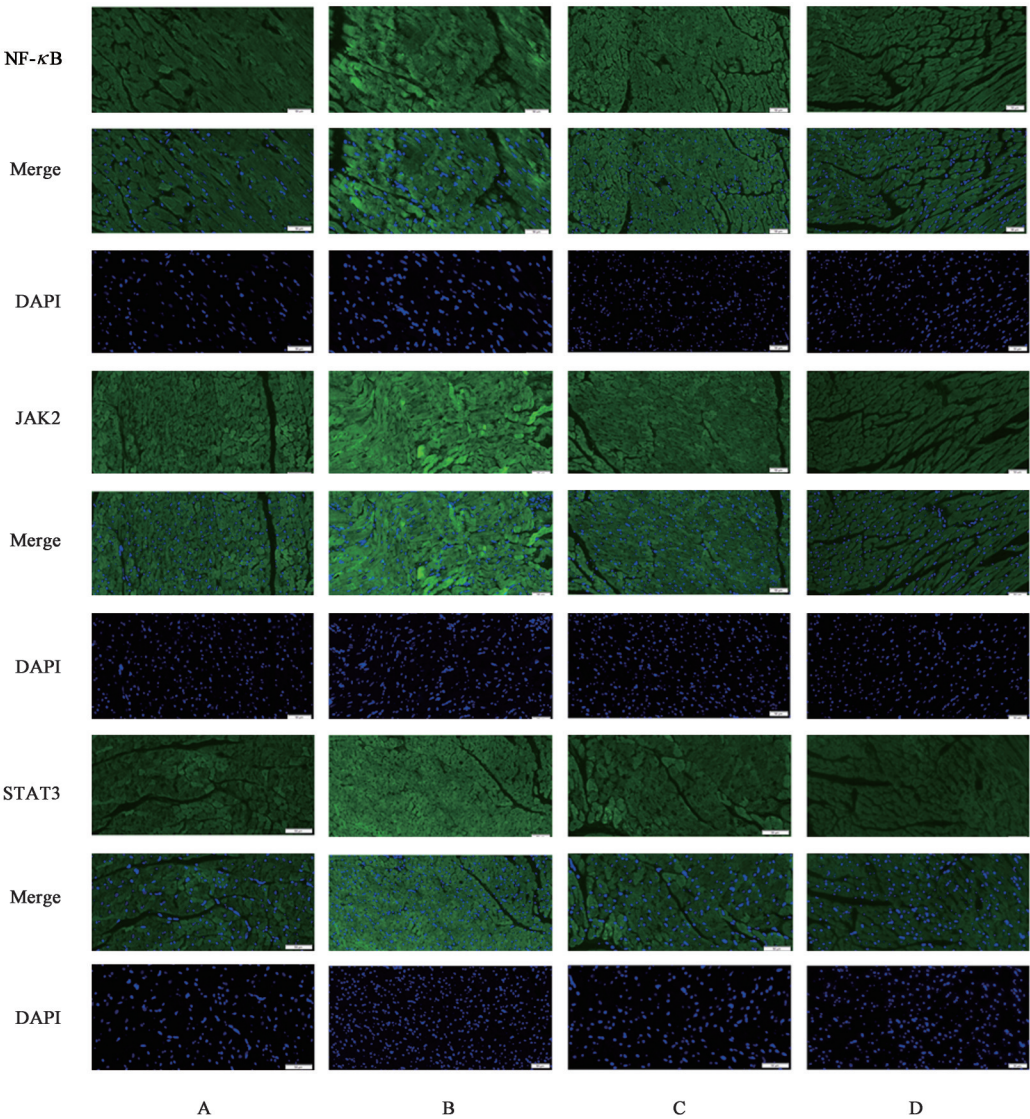


图3 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心脏组织中NF-κB、JAK2及STAT3表达的影响(IF,×50)
Fig. 3 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on expression of NF-κB, JAK2, and STAT3 in cardiac tissue of rats with myocardial infarction(IF,×50)

表5 灯盏生脉胶囊对心肌梗死大鼠心脏组织NF-κB、JAK2及STAT3荧光强度的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 5 Effect of Dengzhan Shengmai capsules on NF-κB, JAK2, and STAT3 in cardiac tissue of rats with myocardial infarction ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	NF-κB	JAK2	STAT3
假手术组		15.70±6.32	13.48±2.18	13.58±2.19
模型组		22.15±2.68 ¹⁾	24.60±5.28 ²⁾	21.32±2.67 ²⁾
灯盏生脉高剂量组	226.8	13.38±2.91 ³⁾	13.09±2.21 ³⁾	13.31±2.74 ³⁾
依那普利组	3.15	13.88±3.35 ³⁾	15.38±2.73 ³⁾	11.58±3.72 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01;与模型组比较³⁾P<0.01

原代谢异常,心肌细胞出现变性、坏死,从而引发心肌纤维化等病理变化。心梗发生后,免疫细胞的浸润是引发心肌纤维化的重要环节。在心肌梗死后,受损的心肌组织迅速释放 DAMPs,吸引中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞浸润到心脏组织。这些免

疫细胞通过释放炎症因子、趋化因子和生长因子,进一步激活成纤维细胞,促进 ECM 的过度沉积,从而引起心肌纤维化的发生和发展^[34-35]。通过对收集到的单细胞测序数据进行网络鲁棒性分析,结果表明人参、五味子及灯盏细辛主要参与中性粒细胞的

调控,麦冬主要参与心肌细胞的调控作用。通过对不同的成分群进行分析,发现除了cluster4以外,其他的成分群主要参与调控中性粒细胞、内皮细胞及心肌细胞。基于上述结果,笔者首先验证了中心粒细胞浸润的相关标志物。CXCL1作为CXC亚家族趋化因子,通过与其受体CXCR2结合,特异性地募集中性粒细胞到炎症或损伤部位。已有研究表明,CXCL1在心肌损伤(如心肌梗死)中表达上调,与中性粒细胞浸润密切相关^[36]。IL-1 β 通过激活NF- κ B等信号通路,驱动下游炎症细胞因子(如TNF- α 、IL-6)的大量表达与释放,同时直接或间接增强中性粒细胞的活化、募集和组织浸润。研究显示,IL-1 β 在心肌炎症和纤维化中起关键作用^[37]。结果显示,模型组大鼠血浆中CXCL1显著升高,IL-1 β 有升高趋势但无统计学差异,以上结果表明模型组大鼠免疫炎症反应增强,中性粒细胞的浸润相关的分子含量显著增加。中性粒细胞在心肌梗死(MI)向心力衰竭(HF)演变中通过释放NETs加剧病理进程。NETs由DNA、组蛋白及酶(如NE、MPO)组成,可通过激活TLR4/NF- κ B信号通路诱导促炎因子(如IL-1 β)释放,降解细胞外基质,并促进纤维化,导致心肌重塑和心室功能障碍。抑制NETs形成可减轻心肌梗死后心力衰竭的进程^[41]。为了探索NETs的形成,笔者后续检测了大鼠血浆中NE-DNA、MPO-DNA复合物的水平。研究结果表明,模型组中血浆的NETs标志物含量显著升高;在灯盏生脉胶囊干预后,血浆中CXCL1、IL-1 β 、NE-DNA及MPO-DNA含量显著下降。综上所述,灯盏生脉胶囊能够调控中性粒细胞的浸润及NETs的形成。

在心肌梗死后的病理重塑中,NF- κ B/JAK2/STAT3信号通路的异常激活与NETs的形成构成一个相互促进的正反馈循环,是驱动心肌持续性炎症与纤维化的核心环节^[38]。一方面,该通路的激活上调促炎因子如IL-6、TNF- α 的表达,进而强烈激活中性粒细胞并诱导NETs的释放;另一方面,NETs及其组分(如组蛋白、抗菌肽)可作为损伤相关分子模式,反馈性地进一步增强NF- κ B与JAK2/STAT3信号通路的活化,从而形成恶性循环,加剧组织损伤^[39]。在压力负荷诱导的心脏肥大模型中,STAT3与NF- κ B p65信号在心脏微血管内皮细胞中被协同激活,直接触发了内皮细胞的焦亡及线粒体功能障碍^[40],进而释放大量的损伤信号与促炎因子(如IL-1 β),从而强力募集中性粒细胞至心脏组织并促进其形成NETs。本研究通过IF技术证实,模型组

大鼠心脏组织中NF- κ B、JAK2及STAT3的荧光强度均较假手术组显著增强。经灯盏生脉胶囊干预后,上述蛋白的荧光强度被显著抑制。综上所述,灯盏生脉胶囊能够改善心梗大鼠心功能降低,减少胶原沉积、减轻心梗导致的心肌纤维化损伤。此外,利用网络稳健性算法对灯盏生脉胶囊和疾病环节进行关联分析并对中性粒细胞浸润及NETs形成相关的生物标志物进行检测,结果表明灯盏生脉胶囊可能通过抑制中性粒细胞浸润及胞外诱捕网形成,并调控NF- κ B/JAK2/STAT3信号通路,从而改善心肌纤维化。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] RAVASSA S, LÓPEZ B, QUEREJETA R, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome[J]. J Hypertens, 2017, 35(4):853.
- [2] 刘亦伟,周静,高峰. 心肌梗死后心肌纤维化的发生机制、诊断及治疗的相关研究进展[J]. 智慧健康, 2022, 8(5): 21-25.
LIU Y W, ZHOU J, GAO F. Research progress on mechanisms, diagnosis, and treatment of myocardial fibrosis after myocardial infarction[J]. Smart Health, 2022, 8(5): 21-25.
- [3] 丁雯,李文静,廖海含,等. NADPH氧化酶在心肌纤维化中的作用机制及研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(8):1517-1522.
DING W, LI W, LIAO H, et al. Mechanism and research progress of NADPH oxidase in myocardial fibrosis[J]. Med Recapitulate, 2021, 27(8):1517-1522.
- [4] 刘英,廖玉华,程翔,等. 大鼠心肌梗塞后心肌炎症反应和细胞因子表达[J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(12):858-861.
LIU Y, LIAO Y H, CHENG X, et al. Myocardial inflammatory response and cytokine expression after myocardial infarction in rats[J]. Chin J Immunol, 2004, 20(12):858-861.
- [5] 曾敏,王华. 心肌纤维化的诊治现状及展望[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2023, 15(3):64-71.
ZENG M, WANG H. Current status and prospects of diagnosis and treatment of myocardial fibrosis[J]. Chin J Front Med Sci:Electron Ed, 2023, 15(3):64-71.
- [6] FRANGOGIANNIS N G. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6):1450-1488.
- [7] WYNN T A, RAMALINGAM T R. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease[J]. Nat Med, 2012, 18(7):1028-1040.
- [8] ZHANG M, ZHANG S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11:1142.
- [9] MA Y, YABLUCHANSKIY A, LINDSEY M L. Neutrophil

- roles in left ventricular remodeling following myocardial infarction[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*,2013,6(1):11.
- [10] GUERRA M, HALLS V S, SCHATTERNY J, et al. Protease FRET reporters targeting neutrophil extracellular traps[J]. *J Am Chem Soc*,2020,142(48):20299-20305.
- [11] KESHARI R S, JYOTI A, DUBEY M, et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: Implication for the inflammatory disease condition[J]. *PLoS One*,2012,7(10):e48111.
- [12] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2018,18(2):134-147.
- [13] CHEN X, JIANG C, CHEN M, et al. SYK promotes the formation of neutrophil extracellular traps by inducing PKM2 nuclear translocation and promoting STAT3 phosphorylation to exacerbate hepatic ischemia-reperfusion injury and tumor recurrence[J]. *Mol Med (Camb)*,2024,30(1):146.
- [14] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, et al. Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens[J]. *Circ Res*,2016,118(6):1021-1040.
- [15] MU X M, MI N, ZU X P, et al. Research advance in chemical compounds, pharmacological action and clinical application of Dengzhan Shengmai capsules [J]. *China J Chin Mater Med*,2019,44(18):3917-3923.
- [16] 李雪,杨涛. 灯盏生脉胶囊联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. *现代药物与临床*,2022,37(7):1517-1521.
- LI X, YANG T. Clinical study of Dengzhan Shengmai capsule combined with levosimendan in treatment of chronic heart failure[J]. *Drugs Clin*,2022,37(7):1517-1521.
- [17] 刘世杰,吴磊,郭亚荣,等. 灯盏生脉胶囊对不稳定型心绞痛经皮冠状动脉介入术后血液流变学、心肌保护、血小板功能的影响[J]. *中华中医药学刊*,2022,40(2):198-201.
- LIU S J, WU L, GUO Y R, et al. Effects of Dengzhan Shengmai capsule on hemorheology, myocardial protection and platelet function in patients with unstable angina pectoris after percutaneous coronary intervention[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*,2022,40(2):198-201.
- [18] 蒋惠波,吕佳妮,钱健. 生脉胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭临床研究[J]. *新中医*,2021,53(14):71-74.
- JIANG H B, LYU J N, QIAN J. Clinical study on Shengmai capsule in treatment of chronic heart failure of coronary heart disease[J]. *New Chin Med*,2021,53(14):71-74.
- [19] 包红,黄善慧,李爽,等. 灯盏生脉胶囊联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. *现代药物与临床*,2024,39(7):1773-1779.
- BAO H, HUANG S H, LI S, et al. Clinical study of Dengzhan Shengmai capsule combined with ivabradine in treatment of chronic heart failure[J]. *Drugs Clin*,2024,39(7):1773-1779.
- [20] 朱琪,贾海波. 灯盏生脉胶囊对冠心病患者冠脉血流储备分数的影响及心肌保护作用研究[J]. *中药材*,2020,43(5):1236-1239.
- ZHU Q, JIA H B. Effect of Dengzhan Shengmai capsule on coronary flow reserve fraction and myocardial protection in patients with coronary heart disease[J]. *J Chin Med Mater*,2020,43(5):1236-1239.
- [21] 周大维. 灯盏生脉胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病伴慢性心力衰竭的效果观察[J]. *心血管病防治知识*,2024,14(12):29-32.
- ZHOU D W. Effect observation of Dengzhan Shengmai capsule combined with sacubitril/valsartan in treatment of coronary heart disease with chronic heart failure[J]. *Knowl Prev Treat Cardiovasc Dis*,2024,14(12):29-32.
- [22] LU S, YU Y, DAI S, et al. Efficacy and safety of Dengzhan Shengmai capsule in the treatment of chronic heart failure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*,2025,12:1385061.
- [23] KANG Z, WU Y, DING Y, et al. Investigation of the efficacy of Dengzhan Shengmai capsule against heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Ethnopharmacol*,2024,333:118419.
- [24] DING Y, WEI J, JI E, et al. Improvement of myocardial fibrosis injury by Shengmai injection in ischemia-induced heart failure in a rat model[J]. *Sci Tradit Chin Med*,2024,2(3):245-253.
- [25] WANG M, WANG M, ZHAO J, et al. Dengzhan Shengmai capsule attenuates cardiac fibrosis in post-myocardial infarction rats by regulating LTBP2 and TGF- β_1 /Smad3 pathway[J]. *Phytomedicine*,2023,116:154849.
- [26] XIE X, WANG F, GE W, et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt-mediated Nrf2 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*,2023,957:175979.
- [27] 穆雪梅,米楠,祖先鹏,等. 灯盏生脉胶囊化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国中药杂志*,2019,44(18):3917-3923.
- MU X M, MI N, ZU X P, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Dengzhan Shengmai capsule[J]. *China J Chin Mater Med*,2019,44(18):3917-3923.
- [28] XU J, LI X, ZHANG F, et al. Integrated UPLC-Q/TOF-MS technique and MALDI-MS to study of the efficacy of YiXinshu capsules against heart failure in a rat model[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:1474.
- [29] ZHANG B, XI Y, HUANG Y, et al. Integration of single-nucleus RNA sequencing and network disturbance to elucidate crosstalk between multicomponent drugs and trigeminal ganglia cells in migraine[J]. *J Ethnopharmacol*,2024,319(Pt 3):117286.
- [30] 姚德山,张振刚,龚开政. 心肌梗死后心肌纤维化的研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*,2018,12(2):103-106.
- YAO D S, ZHANG Z G, GONG K Z. Research progress of myocardial fibrosis after myocardial infarction [J]. *Chin J Clinicians:Electron Ed*,2018,12(2):103-106.
- [31] 杨小溪,魏玲. 心肌梗死后心肌纤维化发病机制及其防治研

- 究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(3): 239-243.
- YANG X X, WEI L. Research progress on pathogenesis, prevention and treatment of myocardial fibrosis after myocardial infarction[J]. J Xinxiang Med Univ, 2018, 35(3): 239-243.
- [32] KUROSE H. Cardiac fibrosis and fibroblasts[J]. Cells, 2021, 10(7): 1716.
- [33] 黎小间, 雷涛, 高建华. 苦味酸-天狼星红偏振光法检测增生性瘢痕组织胶原[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(3): 217-219.
- LI X J, LEI T, GAO J H. Detection of collagen in hypertrophic scar tissue by picosirius red-polarization method [J]. J First Mil Med Univ, 2002, 22(3): 217-219.
- [34] RAO W, LI D, ZHANG Q, et al. Complex regulation of cardiac fibrosis: Insights from immune cells and signaling pathways[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 242.
- [35] SHEN J, LIANG J, REJIEPU M, et al. Analysis of immunoinfiltration and EndoMT based on TGF- β signaling pathway-related genes in acute myocardial infarction[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5183.
- [36] FRANGOGIANNIS N G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling [J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(5): 255-265.
- [37] TASSELL B W V, TOLDO S, MEZZAROMA E, et al. Targeting interleukin-1 in heart disease[J]. Circulation, 2013, 128(17): 1910-1923.
- [38] TANG Y, JIAO Y, AN X, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular disease: Associations and potential therapeutic approaches[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117476.
- [39] SAPAROV A, OGAY V, NURGOZHIN T, et al. Role of the immune system in cardiac tissue damage and repair following myocardial infarction [J]. Inflamm Res, 2017, 66(9): 739-751.
- [40] EL-ADAWI H, DENG L, TRAMONTANO A, et al. The functional role of the JAK-STAT pathway in post-infarction remodeling[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(1): 129-138.
- [41] LI X, WU J, LIN B, et al. Oleonic acid attenuates cardiac hypertrophy by improving endothelial mitochondrial function and inhibiting pyroptosis [J]. J Pharm Pharmacol, 2025, 78(1): rgaf092.
- [责任编辑 周冰冰]