

综述

中药复方及有效成分靶向microRNA调控心肌纤维化的研究进展

王菲^{1,3}, 方格², 胡思远³, 胡志希^{3*}¹南华大学附属第一医院中医科, 衡阳 421001; ²湖南中医药高等专科学校,株洲 412000; ³湖南中医药大学, 长沙 410208)

摘要: 心肌纤维化以细胞外基质沉积为主要特征, 是许多心血管疾病发展到一定阶段的共同病理变化。心肌纤维化过程中的一些微小RNA(microRNA, miRNA)表达异常, 并通过对多种信号通路的调控, 参与心肌成纤维细胞的活化和增殖过程, 从而介导心肌纤维化的发生和发展。本文综述了miRNA在心肌纤维化中的作用和机制, 并对中药复方及有效成分靶向miRNA调控心肌纤维化的研究成果进行归纳总结, 为心肌纤维化的诊治提供新的思路。

关键词: 微小RNA; 心肌纤维化; 中药复方; 中药有效成分

Research progress on targeted microRNA regulation of myocardial fibrosis by Chinese herbal compounds and active ingredients

WANG Fei^{1,3}, FANG Ge², HU Siyuan³, HU Zhixi^{3*}¹Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of University of South China,Hengyang 421001, China; ²Hunan College of Chinese Medicine, Zhuzhou 412000, China;³Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Myocardial fibrosis, characterized by extracellular matrix deposition, is a common pathological change in many cardiovascular diseases at a certain stage of development. Some microRNAs are abnormally expressed in the process of myocardial fibrosis, and participate in the activation and proliferation of myocardial fibroblasts through the regulation of a variety of signaling pathways, thus mediating the occurrence and development of myocardial fibrosis. In this paper, the role and mechanism of miRNA in myocardial fibrosis were reviewed, and the research results on the regulation of myocardial fibrosis by targeting microRNA with Chinese herbal compounds and active components were summarized, aiming to provide new ideas for the diagnosis and treatment of myocardial fibrosis.

Key Words: microRNA; myocardial fibrosis; Chinese herbal compounds; Chinese medicine effective constituents

心肌纤维化是一种表现为心肌成纤维细胞
(cardiac fibroblasts, CFs)大量增殖分化, 并合成和

分泌过多的细胞外基质(extra cellular matrix,
ECM), 进而导致心脏结构与功能异常的病理改

收稿日期: 2024-02-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(82274412); 湖南省教育厅项目(21A0230); 湖南中医药大学校级研究生创新课题项目(2023CX01)

第一作者: E-mail: 1004720959@qq.com

*通信作者: E-mail: 515800272@qq.com

变^[1]。ECM的过度沉积是心脏重构的重要病理学基础, 其最终不良结局包括心律失常、心力衰竭甚至心源性猝死等^[2]。因此, 如何抑制ECM累积、改善心肌纤维化, 成为当前心血管研究领域的热点与难点。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类高度保守的非编码短小单链RNA, 在基因调控中发挥重要作用。研究显示, miRNA是心血管发育、稳态和疾病的关键调节因子, 可直接靶向心血管疾病的靶基因^[3]。中草药可以通过靶向多种miRNA来缓解心肌纤维化。基于此, 本文全面综述了miRNA在心肌纤维化中的调控作用, 并对目前已开展的相关中药复方及有效成分研究进行归纳总结, 以期心肌纤维化的防治提供思路参考。

1 MiRNA生物合成与作用机制

MiRNA主要通过碱基互补配对结合于靶基因的3'非翻译区, 从而抑制靶基因的表达^[4,5]。大多数miRNA基因在细胞核中经RNA聚合酶II转录为初级miRNA, 随后被Drosha切割为具有茎环结构的前体miRNA。在Ran-GTP依赖的输出蛋白5作用

下, 前体miRNA从细胞核转移到细胞质^[6], 并进一步被核酸内切酶Dicer剪切为成熟的miRNA双链^[4]。最后, 双链miRNA解旋, 其中一条链(随从链)被降解, 而另一条互补链(引导链)与RNA诱导的沉默复合物结合, 形成miRNA诱导沉默复合物(miRNA-induced silencing complex, miRISC)^[7]。具体过程如图1所示。

MiRISC借助成熟的miRNA与靶基因特异性结合, 在转录后水平抑制目的基因表达^[8]。研究认为, miRNA和靶基因的互补程度决定了miRISC的调控方式。若miRNA与靶基因完全互补, 则引起靶基因降解; 若miRNA与靶基因不完全互补, 则靶基因的翻译受到抑制, 其抑制效果取决于二者的互补程度^[9]。

2 MiRNA与心肌纤维化的关系

在心血管疾病中, miRNA通过调节成纤维细胞的增殖活化、胶原合成和炎症因子分泌来影响心肌纤维化进程。MiRNA干预心肌纤维化的机制多样, 不仅能直接调控靶基因的表达, 还涉及信号通路活性的调节。目前, 已经证实miR-155、miR-

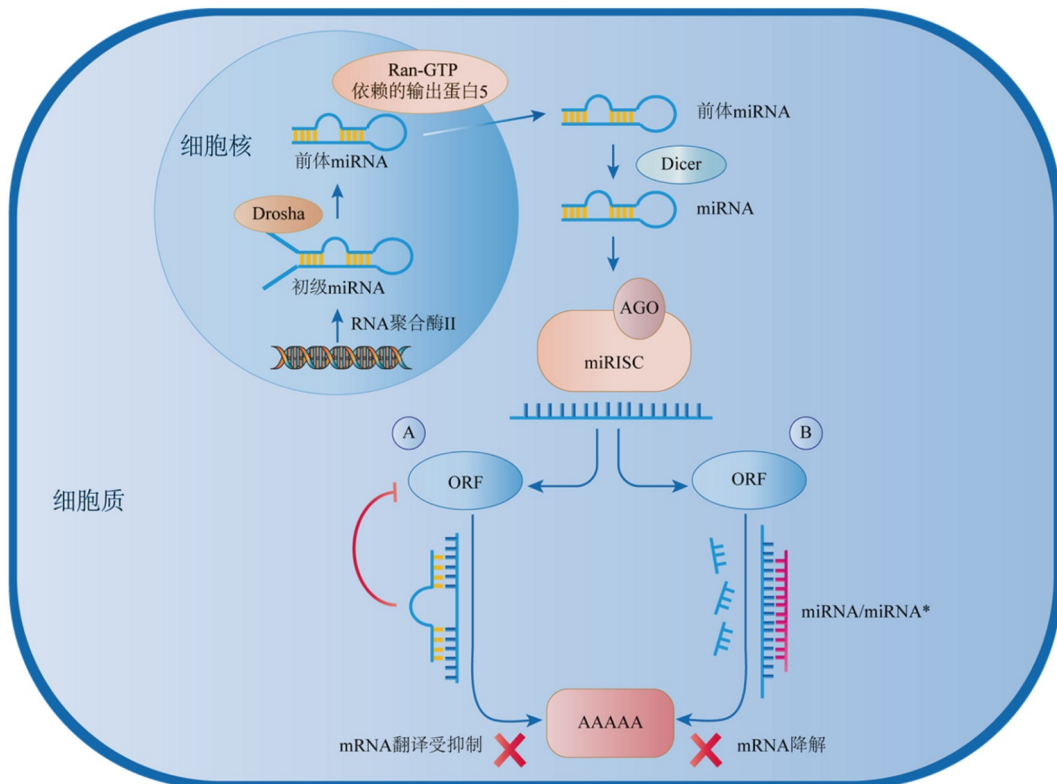


图1 MiRNA的生物合成

21、miR-29、miR-133a等多种miRNA与心肌纤维化密切相关，以下予以列举并简要阐述(表1)。

2.1 MiR-155

MiR-155在心肌纤维化的生物学机制中备受关注，其作为炎症性心脏病和纤维化疾病的调节因子已被广泛研究^[10]。然而，miR-155在心肌纤维化中的作用仍存在争议，这取决于不同的实验模型及干预手段。一方面，研究表明，miR-155的缺失能减少压力过载诱导的心脏肥厚和炎症，但对心肌纤维化无影响^[11]。心肌梗塞模型中，miR-155^{-/-}小鼠的心脏瘢痕组织纤维化无明显改变^[12]。另一方面，数据显示，miR-155缺乏能改善血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ)诱导的小鼠心肌纤维化^[13]。随着研究深入，越来越多的证据倾向于支持miR-155促进心肌纤维化这一观点。

MiR-155调控心肌纤维化的机制主要包括以下几个方面。(1)促进炎症介质、趋化因子等的释放：miR-155在心肌细胞受损环境下，诱导白细胞介素-1β、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α、CC趋化因子配体2等参与促炎反应，从而导致成纤维细胞炎症^[14]。(2)调控免疫细胞活性：miR-155可通过调节免疫细胞的分化、活化及细胞因子产生来影响心脏炎症反应，如促进促炎型M1巨噬细胞、辅助性T细胞17的激活，抑制抗炎型M2巨噬细胞、调节性T细胞的分化^[15]。(3)介导炎症等信号通路：miR-155可通过靶向炎症信号通路的关键分子来调控炎症。研究显示，抑制miR-155可减轻氧化应激反应，并通过上调核因子相关因子2/血红素加氧酶1

(nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase 1，Nrf2/HO-1)信号通路减少心肌细胞凋亡，改善心肌纤维化^[16]；同时抑制miR-155还能靶向上调细胞因子信号传导抑制蛋白1(suppressor of cytokine signaling 1，SOCS1)通路，减少Ang Ⅱ诱导的心脏重塑及炎症反应。此外，miR-155还可通过转化生长因子β1(transforming growth factor beta 1，TGF-β1)/Smad2信号通路促进CFs胶原合成^[17]；或负调控c-Ski促进TGF-β诱导的人冠状动脉内皮细胞向间充质转化，促使心肌纤维化形成^[18]。

2.2 MiR-21

MiR-21在纤维化心肌组织中高表达，且表达量随着心功能的恶化程度而增加^[19]。MiR-21通过影响CFs的活化和生长因子的分泌来调控纤维化进程，被认为是心肌纤维化的中枢调节因子^[19-21]。

MiR-21介导心肌纤维化的机制主要有以下两方面。(1)调控成纤维细胞增殖与分化^[21,22]。研究表明，miR-21通过抑制Smad7激活成纤维细胞的增殖和分化，参与心梗后心脏修复^[23]。Cao等^[21]通过细胞转染技术发现，miR-21能抑制CADM1导致信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)表达上调，从而促进成纤维细胞增殖^[21]。(2)抑制CFs凋亡^[24-26]。在衰竭心脏的成纤维细胞中，miR-21水平选择性升高。特异性沉默miR-21，可降低细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase，ERK/MAPK)活性，抑制压力超载诱导的小鼠心肌纤维

表 1 MiRNA对心肌纤维化的影响及调控机制

MiRNA	对MF的影响	调控途径	作用机制及靶点
MiR-155	↑	促进炎症递质释放	Nrf2/HO-1、SOCS1、c-Ski、TGF-β1/Smad2通路
		调控免疫细胞活性	
		介导炎症等信号通路	
MiR-21	↑	促进CFs增殖与分化	TGF-β/Smads、CADM1/STAT3通路
		抑制CFs凋亡	MAPK/ERK、PTEN/MMP-2、PDCD4/SPRY1通路
MiR-29	↓	抑制CFs增殖与分化	TGF-β/Smad、MAPK通路
		促进细胞凋亡	Wnt/β-catenin通路
		促进心肌细胞肥大及胶原合成	Wnt信号通路
MiR-208	↑	促进MHC转化	MHC
		上调endolin蛋白表达	endolin蛋白
		抑制细胞凋亡	PDCD4

化并改善心功能^[19]。磷酸酶和张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homologue, *PTEN*)是miR-21介导心肌纤维化的又一靶基因。MiR-21表达的上调会抑制*PTEN*表达, 增加基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)、*MMP-9*信号, 诱导心肌纤维化^[25,27]。程序性细胞死亡因子4(programmed cell death factor 4, *PDCD4*)和*SPRY1*可促进成纤维细胞表型的转化, 参与miR-21调节的心肌纤维化过程^[28]。MiR-21通过ERK/核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, *NF- κ B*)信号通路抑制*SPRY1*、*PDCD4*、*PTEN*表达, 阻止细胞凋亡^[29]。

2.3 MiR-29

MiR-29家族由miR-29a、miR-29b(miR-29b1、miR-29b2)和miR-29c组成, 参与多个器官纤维化过程。在心肌纤维化进程中, miR-29家族具有抗纤维化及促凋亡作用, 并涉及细胞凋亡的调控分化^[30]。研究证明, 过表达成纤维细胞中的miR-29可降低纤维化相关因子的表达水平^[31]。

病理情况下, miR-29受TGF- β 、Wnt蛋白等生物活性因子抑制, 进而导致ECM中相关胶原蛋白合成增加^[32-35], 主要参与的机制通路如下^[36,37,32,33]。

(1) TGF- β /Smad通路。研究表明, miR-29b和miR-29c可通过靶向TGF- β 2和*MMP-2*来预防心肌纤维化^[31]。Zhang等^[34]在Ang II诱导的小鼠心肌纤维化模型中发现, Ang II可能激活Smad3, 下调心脏miR-29b, 导致进行性心肌纤维化。(2) MAPK通路。由Ang II触发的ERK/MAPK的激活可以被miR-29b抑制^[35]。过表达miR-29a能直接沉默血管内皮生长因子并降低下游ERK信号传导, 抑制CFs增殖^[38]。同时, miR-29还能抑制磷酸化ERK的激活和p42/44, 阻断MAPK通路^[39]。(3) Wnt/ β -catenin通路。Wnt蛋白是一类对细胞增殖、分化和迁移具有重要调节作用的分泌型糖蛋白。MiR-29a通过直接靶向其关键抑制剂Dkkopf-1、含环蛋白的跨膜蛋白2和分泌的卷曲相关蛋白2来激活Wnt信号^[40]。Sassi等^[41]研究发现, 抑制心脏压力超负荷小鼠miR-29的表达或敲除小鼠心肌细胞miR-29基因可预防心肌纤维化, 这与之前的认识相悖。由此推断, 心肌组织环境的不同可能决定了miR-29促纤维化或抗纤维化的偏向。

2.4 MiR-208

MiR-208包含miR-208a和miR-208b两个亚家族。MiR-208在心脏中特异性表达, 参与心肌细胞肥大、心肌纤维化等心肌基因表达的调控^[42]。研究表明, 沉默miR-208a可以减轻心肌纤维化^[43]。临床试验显示, 老年慢性心力衰竭患者血清miR-208a与心室重构和预后密切相关, 可能成为预后不良的辅助预测指标^[44]。

MiR-208主要通过以下途径发挥作用。(1) 调控肌球蛋白重链(myosin heavy chain, *MHC*)转化: 在心脏压力超负荷情况下, miR-208a能调控*MHC*向 β -*MHC*转化。Montgomery等^[43]研究表明, 沉默miR-208a能阻断 β -*MHC*, 延缓高盐饮食诱导的心功能不全, 减轻心肌纤维化。张梦珍等^[45]发现, 肌球蛋白重链7基因来源的miR-208b-3p能促进CFs中纤维化相关基因表达。(2) 上调endolin蛋白表达: endolin蛋白被认为是miR-208a调控心肌纤维化的关键调节因子。Shyu等^[46]发现, miR-208a通过上调endolin蛋白的表达, 促进心梗后心肌纤维化的发生发展。这一调控作用在机械牵拉刺激的大鼠心肌细胞中也一致存在^[47]。(3) 抑制细胞凋亡: miR-208能靶向调控心肌细胞凋亡^[48]。Wang等^[49]通过结扎左冠状动脉诱导心肌梗塞模型发现, miR-208可抑制*PDCD4*的表达以减轻心梗小鼠心肌细胞凋亡。

3 中药复方及有效成分调控miRNA改善心肌纤维化

研究表明, miRNA是中药治疗心肌纤维化的重要靶点^[50]。中药因其多靶点、多层次、多途径的特点在治疗中展现出独特优势。为深入探究中医药调控miRNA改善心肌纤维化的作用, 本文对PubMed、Web of Science和CNKI数据库中截至2024年5月的相关文献进行了系统检索。以下是研究较为完备的相关药物归类与机制总结(表2、图2), 部分靶向miRNA抗心肌纤维化中药的有效成分结构式如图3所示。

3.1 中药复方

龙生蛭胶囊由黄芪、水蛭、川芎、红花等12种药物组成, 具有活血化瘀功效。研究表明, 龙生蛭胶囊具有抗动脉粥样硬化、抑制心肌肥厚等作

表 2 中药复方及有效成分调控miRNA改善心肌纤维化的作用机制总结

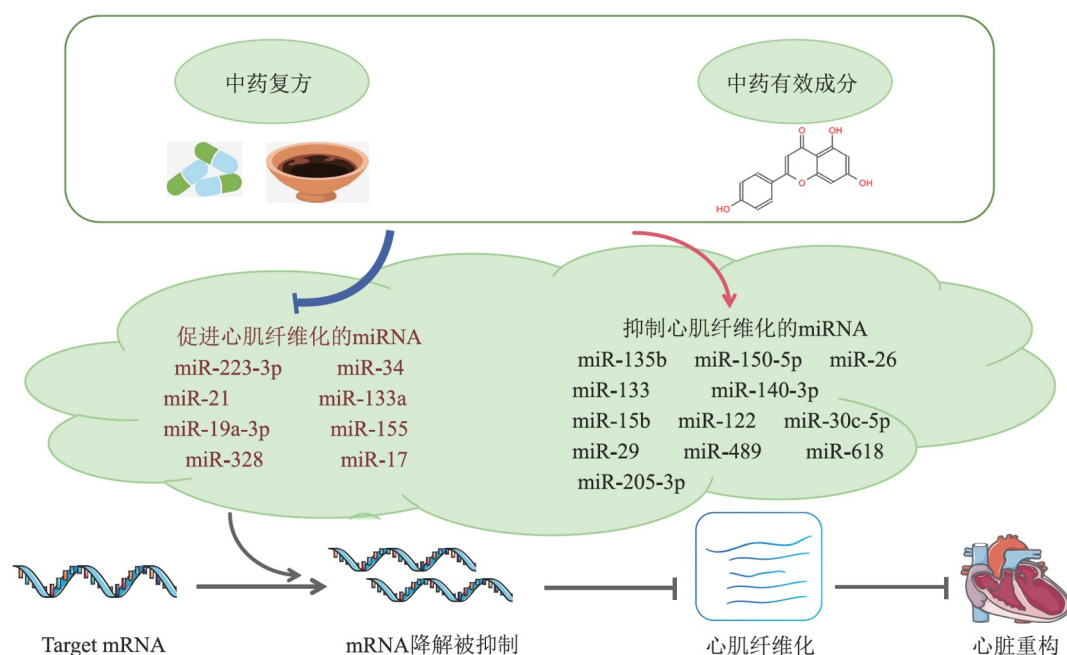
总类	成分分类	名称	对miRNA的调控作用	作用机制
中药 复方	/	龙生蛭胶囊	上调miR-150-5p	减少Ang II 处理的CFs中 I、Ⅲ型胶原和TGF-β的分泌
		芪苈强心胶囊	上调miR-133a	下调半胱天冬酶9、半胱天冬酶3, 减轻心肌细胞凋亡
		心康颗粒	下调miR-21	调节lncRNA GAS5/miR-21表达降低自噬反应, 减少ECM合成; 上调GAS5、PTEN表达, 阻止CFs增殖
中药 有效 成分	黄酮类	槲皮素	上调miR-135b	抑制TGF-β/Smads通路
			下调miR-223-3p	增强FOXO3表达, 激活自噬
		木犀草素-7-二葡萄糖醛酸苷	下调miR-21, 上调miR-30c、miR-133b、miR-29c	介导TGF-β信号转导相关的多个基因的表达调控
		芹菜素	下调miR-155-5p	抑制TGF-β1刺激的CFs分化和ECM形成
			上调miR-122-5p	抑制TGF-β1刺激的CFs胶原合成
		柚皮素	下调miR-223-3p	靶向IGF1R通路, 促进梗死后缺血性心肌血管生成
			上调miR-26	抑制细胞凋亡和炎症反应
	皂苷类	人参皂苷Re	上调miR-489	降低myd88的表达和NF-κB p65磷酸化, 抑制胶原沉积
			上调miR-135a	抑制TGF-β1, α-SMA和 I、Ⅲ型胶原表达
		黄芪甲苷	下调miR-34a	抑制氧化应激和自噬
			下调miR-34c	抑制CFs转分化和促纤维化
		三七皂苷R1	上调miR-30c-5p	抑制氧化应激
			上调miR-21	抑制心肌细胞凋亡
	萜类	丹参酮ⅡA	上调miR-29c	抑制 I、Ⅱ、Ⅲ型胶原与TGF-β表达
			上调miR-618	抑制CFs活化和α-SMA表达
			上调miR-29b	抑制TGF-β1, α-SMA和 I、Ⅲ型胶原表达
		青蒿素	上调miR-205-3p	抑制TGF-β1表达
			上调miR-29b-3p	抑制HMCN1表达, 减少心肌损伤、纤维化和细胞凋亡
	多酚类	白藜芦醇	下调miR-17	抑制TGF-β1诱导的CFs增殖和胶原分泌
			下调miR-328	抑制心肌细胞凋亡
		紫檀芪	上调miR-15b	抑制果糖诱导下p-p53依赖性TGF-β1/Smads通路激活
		鞣花酸	上调miR-140-3p	抑制MKK6通路, 抑制纤维化

用^[50,51]。Gu等^[52]发现, miR-150-5p在Ang II 诱导的心肌重构大鼠模型中表达下调, 这一现象能被龙生蛭胶囊逆转, 并改善心肌纤维化。同时, 体外细胞实验证明龙生蛭胶囊能上调miR-150-5p, 减少Ang II 处理的大鼠CFs中 I、Ⅲ型胶原和TGF-β的分泌。由此认为, 龙生蛭胶囊可通过上调miR-150-5p减轻Ang II 诱导的心肌纤维化。

芪苈强心胶囊由附子、黄芪、红花、葶苈子等多种中药加工制成, 是阳气虚衰、络瘀水停心衰患者的推荐用药^[53]。Chen等^[54]通过永久性结扎大鼠左前降支冠状动脉建立心肌梗塞模型, 随机分为模型组、卡托普利组和芪苈强心组, 与假手术组进行对照。通过检测大鼠心脏血流动力学、心脏彩超、病理组织学染色及细胞凋亡指数, 结合

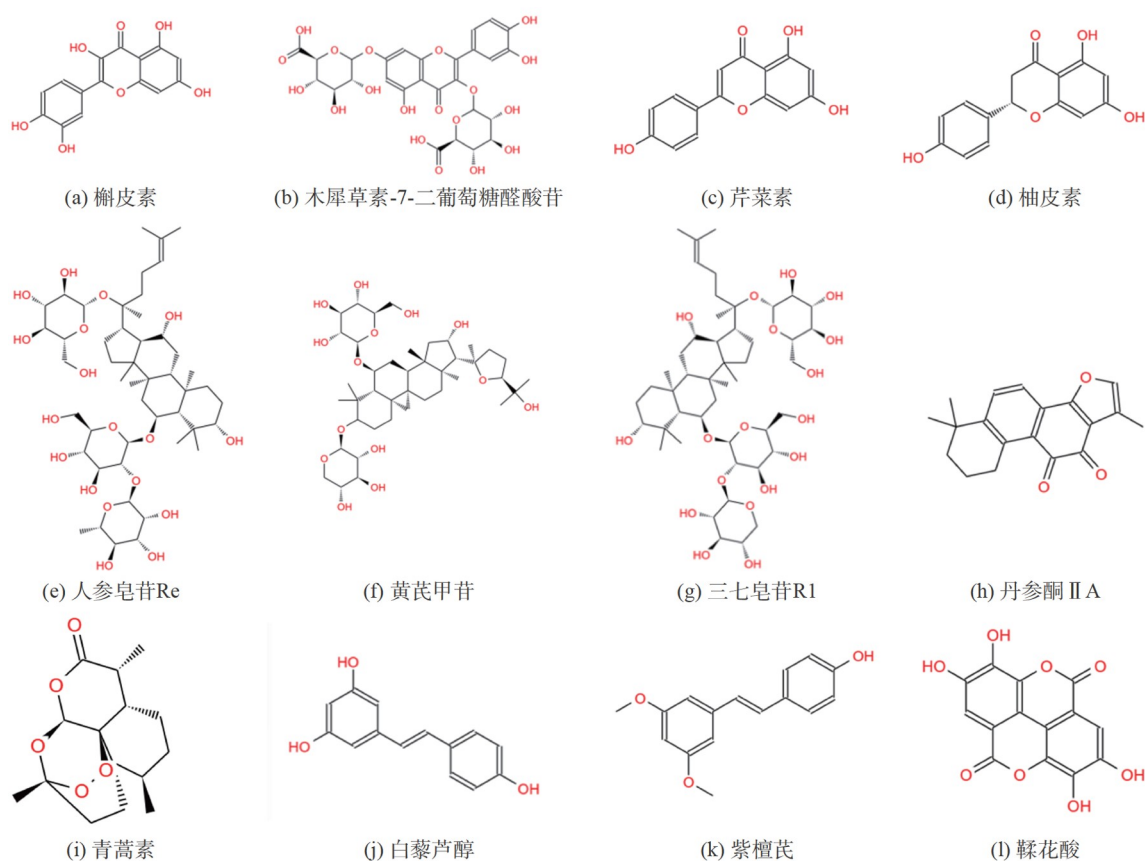
实时荧光定量PCR、蛋白质印迹法等技术, 明确芪苈强心胶囊可以通过减轻纤维化和减少细胞凋亡来改善心脏功能, 这可能与上调miR-133a及下调TGF-β1、半胱天冬酶9和半胱天冬酶3有关。

心康颗粒是由升陷汤、真武汤及参苓白术散加减组成的颗粒制剂, 具有升补宗气、健脾渗湿、温阳利水之功^[55]。临床试验表明, 心康颗粒联合西药对比单纯西药治疗, 能显著提高心衰患者左心室射血分数、脑钠肽等心功能指标, 延长六分钟步行距离, 提高患者生存质量^[56]。进一步机制研究显示, 心康颗粒可能通过调节长链非编码RNA生长抑制特异性基因5(lncRNA growth arrest-specific transcript 5, lncRNA GAS5)/miR-21表达, 减少自噬反应、ECM合成, 从而改善心肌纤维



注: “↑”示促进; “⊥”示抑制

图2 中药复方及有效成分调控miRNA改善心肌纤维化的研究进展



注: 以上化学结构式大多含有酚羟基结构, 体现该类化合物抗氧化活性的构效关系。此外, 羟基的位置和数量可影响其抗炎活性

图3 靶向miRNA表现出抗心肌纤维化活性的中药有效成分结构式

化^[56]。同时,动物实验发现,心康颗粒还能通过上调GAS5、PTEN表达,下调miR-21表达从而阻止CFs增殖以减轻纤维化病变^[57]。

3.2 中药有效成分

3.2.1 黄酮类

槲皮素(Quercetin, Que)是从药用植物果实中提取的黄酮类化合物之一,为治疗心肌纤维化的潜在临床候选药物^[58]。Wang等^[59]在体外和体内研究了Que对异丙肾上腺素诱导的心脏纤维化大鼠模型中miR-135b的调节作用及潜在分子机制。结果发现,Que通过促进miR-135b的表达抑制心脏TGF- β /Smads通路,减轻心肌纤维化。Hu等^[60]研究发现,Que能有效抑制房颤模型细胞和大鼠心肌组织中miR-223-3p的表达,同时增强叉头框蛋白O3(forkhead box protein O3, FOXO3)的表达、激活自噬通路,显著抑制心肌纤维化,改善房颤心肌重构。

木犀草素-7-二葡萄糖醛酸苷(Luteolin-7-diglucuronide, L7DG)是一种广泛存在于紫苏、薄荷、丹参等中药中的天然抗氧化剂^[61]。研究表明,L7DG在组织病理学和分子水平上能减轻异丙肾上腺素诱导的心肌损伤和纤维化^[62]。L7DG的心脏保护作用很可能涉及miRNA介导的与TGF- β 信号转导相关的多个基因的表达调控,如降低miR-21,升高miR-30c、miR-133b及miR-29c表达等^[62]。这些结果有助于增加对L7DG药理活性的理解,并值得进一步评估L7DG作为一种有前途的心脏保护剂的潜力。

芹菜素(Apigenin, APG)是一种从蒲公英、洋甘菊、芫花等植物中提取的天然类黄酮化合物,可以通过不同机制防治心血管疾病^[63]。Wang等^[64]采用体外细胞实验发现,用APG处理TGF- β 1刺激的CFs后,细胞中miR-155-5p、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原、III型胶原等表达降低。用miR-155-5p抑制剂或模拟物转染CFs后,也分别观察到相似或相反的结果。提示APG能够抑制TGF- β 1刺激的CFs分化和ECM产生,其机制可能是通过降低miR-155-5p的表达实现的。其他研究还表明,APG可能通过增加miR-122-5p表达抑制TGF- β 1刺激的CFs胶原合成及小鼠心肌纤维化^[65,66]。

柚皮素(Naringenin, NAR)是麸炒枳实中的一种二氢黄酮类化合物单体^[67],对心血管系统具有显著的保护作用。据报道,柚皮素通过抑制miR-223-3p的表达,靶向胰岛素样生长因子1型受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)通路以促进心肌梗死后缺血性心肌血管生成,减轻心肌纤维化^[68]。Guo等^[69]研究发现,柚皮素可抑制心肌缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞凋亡及白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的释放,并证实其机制是通过调节miR-26/GSK-3 β / β -catenin信号通路实现的。这些结果提示,柚皮素具有改善重大心血管疾病临床转归的潜力。

3.2.2 皂苷类

人参皂苷Re(Ginsenoside Re, G-Re)是人参的主要药理活性成分。研究表明,G-Re对心血管系统有诸多益处,如抗心律失常、保护心肌细胞等^[70]。Sun等^[71]通过构建小鼠急性心肌梗死模型和Ang II诱导的CFs活化模型来研究G-Re的抗心肌纤维化作用。采用超声、酶联免疫吸附实验、组织病理学染色、transwell实验、免疫荧光、蛋白质印迹法和实时荧光定量PCR等方法在体内外模型中研究,结果显示,G-Re能促进miR-489的转录、降低髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)的表达和NF- κ B p65的磷酸化,抑制胶原沉积和CFs迁移,改善心功能。

黄芪甲苷(Astragaloside, AS)是黄芪的一种皂苷类提取物,具有抗炎抗氧化等作用^[72]。体内外实验发现,AS-IV通过靶向miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads通路减轻异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化^[73];同时还能显著抑制高糖诱导的氧化应激和自噬,并通过miR-34a/Bcl2途径改善心肌细胞损伤^[74]。顾静等^[75]采用X线辐照CFs并与正常成纤维细胞共培养产生辐射旁效应。数据显示,X线诱导CFs中miR-34c表达升高,并通过负调控旁效应成纤维细胞跨膜受体蛋白1(transmembrane receptor protein 1, Notch1)信号促进其分化,提高其致纤维化能力。AS预处理及miR-34c inhibitor转染能有效逆转这一过程,表明AS通过调控miR-34c/Notch1介导的辐射旁效应抑制CFs转分化和促纤维化。

三七皂苷R1(Notoginsenoside R1, NG-R1)是一种从三七中分离得到的新型皂苷,具有改善心肌

缺血再灌注损伤的作用^[76]。Wang等^[77]通过缺血再灌注实验发现, miR-30c-5p在H9c2细胞损伤和凋亡中起关键作用, 并阐明了NG-R1通过上调miR-30c-5p抑制氧化应激从而减轻细胞损伤的机制。Liu等^[78]进一步研究发现, NG-R1可上调H9c2细胞中的miR-21来改善氧葡萄糖剥夺诱导的损伤, 使心肌细胞活力提高, 细胞凋亡率降低。Liu等^[79]采用异丙肾上腺素构建心肌纤维化小鼠模型, 结果发现NG-R1能升高miR-29c在心脏的表达, 从而降低I、II、III型胶原及TGF- β 水平, 以发挥心脏保护作用。

3.2.3 萜类

丹参酮II A(Tanshinone II A, TSN)为提取于活血化瘀药丹参的一种二萜类化合物, 被广泛运用于治疗心血管疾病。Yan等^[80]发现, TSN通过上调miR-618发挥对CFs和大鼠心脏组织的抗纤维化作用。Yang等^[81]采用低、中、高剂量TSN治疗心肌梗塞大鼠, 发现TSN治疗组TGF- β 1、 α -SMA和I、III型胶原的表达下降, miR-29b表达升高。进一步采用miR-29b抑制剂转染TSN处理的CFs, 发现该组I、III型胶原水平下调^[81]。由此认为, TSN可以上调miR-29b的表达, 抑制心肌纤维化。Qiao等^[82]将50例心肌梗死患者随机分为TSN组和常规治疗组, 结果显示TSN组患者血浆中miR-205-3p和TGF- β 1表达下调。接着采用细胞实验证实, TSN通过上调miR-205-3p抑制TGF- β 1诱导的CFs活化。

青蒿素(Artemisinin, ARS)是一种来源于青蒿的倍半萜类内酯化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等生物学功能^[83]。Han等^[84]采用H₂O₂处理H9c2细胞制备心肌损伤模型, 发现ARS能缓解H₂O₂诱导的心肌缺血再灌注损伤。将该细胞模型进一步分为五组: 对照组(无处理)、模型组(H₂O₂)、ARS组(H₂O₂+ARS)、ARS+miR-29b-3p抑制剂组(H₂O₂+ARS+miR-29b-3p inhibitor)、ARS+miR-29b-3p抑制剂+si-HMCN1组(H₂O₂+ARS+miR-29b-3p inhibitor+si-HMCN1), 结合体内动物实验证明, ARS通过诱导miR-29b-3p表达, 抑制HMCN1基因表达从而减少心肌损伤、纤维化和细胞凋亡^[84]。

3.2.4 多酚类

白藜芦醇(Resveratrol, RSV)是一种存在于虎

杖、决明、桑树中的活性多酚物质, 具有抗心律失常、抑制纤维化等作用。Zhang等^[85]在RSV存在或不存在的条件下, 用TGF- β 1处理新生大鼠CFs。发现RSV处理能显著降低TGF- β 1诱导的CFs增殖和胶原分泌。同时, RSV还能降低TGF- β 1处理的CFs中miR-17表达。研究认为, RSV抑制TGF- β 1诱导的CFs增殖和胶原分泌, 其机制可能是通过下调miR-17来实现的^[85]。Yin等^[86]发现, RSV能改善冷暴露处理的大鼠心肌超微结构损伤, 减轻心肌胶原蛋白累积。机制研究显示, 这可能与RSV抑制心肌组织miR-328升高、减缓小鼠心肌细胞凋亡有关^[86]。

紫檀芪(Pterostilbene, PTE)是一种主要存在于檀香紫檀、广西血竭的天然二甲基化白藜芦醇类似物, 具有抗氧化和抗炎等多效性药理作用^[87]。Kang等^[88]通过研究发现, PTE可显著改善果糖喂养大鼠和果糖暴露的H9c2细胞的心肌肥大和纤维化。PTE通过增加miR-15b表达以抑制果糖诱导下p-p53依赖性TGF- β 1/Smads信号通路的激活, 从而减轻心肌纤维化^[88]。

鞣花酸(Ellagic acid, EA)是一种来源丰富的天然多酚类小分子化合物, 广泛存在于石榴、覆盆子、板栗等果实中, 具有显著的抗氧化、清除自由基和抗凋亡等作用^[89]。研究显示, EA能明显上调急性心肌梗塞大鼠心肌组织中的miR-140-3p表达, 抑制丝裂原活化蛋白激酶6(mitogen-activated protein kinase kinase 6, MKK6)通路, 从而提高大鼠左心室功能, 减少纤维化和梗死面积, 改善梗死后心室重构^[90]。

4 中医药安全性评价

随着研究推进, 中医药的安全性问题也得到研究人员的重点关注。一些中药单体如Que、APG、ARS、RSV等已进行了较为完善的安全性评价。Que急性毒性实验表明, 其对小鼠的半数致死量明显超过10 g/kg, 表明Que在小鼠体内基本可判定为无毒物质^[91]; 同时, 多项致突变实验结果均为阴性, 说明Que不会诱导小鼠骨髓细胞与精子发生基因突变^[91]。临床研究也显示, 超重或肥胖患者在摄入较低剂量的Que(150 mg/d) 6周后, 其肝肾功能、电解质均无异常^[92]。因此, Que在低剂量使用时有较好的耐受性和安全性, 不良反应发生

率低。

一项APG急性毒性、遗传毒性及亚慢性毒性实验研究显示, APG大鼠急性毒性的最大耐受剂量大于8 g/kg BW, 属实际无毒^[93]。APG对大鼠体重、摄食量、食物利用率、血尿常规及生化等无生物学意义的影响, 无遗传毒性, 且对脏器功能无明显损害^[93]。

大量临床研究表明, ARS及其衍生物在临床应用中可能会导致头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻等可控不良反应^[94]。高剂量下, 其对实验动物的多个器官和DNA有潜在毒性^[93]。目前临床研究暂无ARS类药物严重影响肝肾功能及血生化指标等报道, 其毒性主要由长期浓度累积而非短期峰值浓度所致^[95]。因此, 联合用药或改变给药方式及时间、调整溶剂和制剂类型可减轻或消除这些毒性及不良反应。

RSV的毒性作用与剂量相关。Hebbbar等^[96]研究发现, 以0.3 g/kg干预大鼠28 d未见明显不良反应, 但1.0 g/kg和3.0 g/kg剂量下雌雄大鼠均出现脱水、呼吸困难和肾毒性, 表现为血清尿素氮和肌酐升高, 肾病理改变, 甚至贫血。临床研究表明, 患者口服RSV剂量不超过0.1 g/d时无明显不良反应, 而1.0~1.5 g/d时偶见胃肠道不适等, 超过2.5 g/d则可能出现恶心呕吐等严重反应^[94], 说明高剂量RSV具有毒性, 低剂量使用相对安全。

可见, 运用中医药治疗安全性较高, 但仍需在了解适应症和禁忌症情况下按剂量、按疗程规范使用, 同时寻找有效的减毒增效方法, 以期最大限度减少不良反应。

5 MiRNA成为心肌纤维化治疗新靶点

MiRNA可通过多种途径调控成纤维细胞增殖活化、产生ECM蛋白等病理过程, 从而影响心肌纤维化的发生发展。因此, 通过人工手段靶向miRNA调控, 有望成为抗心肌纤维化治疗的新策略。

然而, 目前尚存在诸多有待解决的问题。首先, 单个miRNA能作用于多个器官的多个靶基因, 且同一靶基因受不同miRNA调控。因此, miRNA表达大多不具备组织器官特异性, 这导致单纯调控miRNA治疗纤维化可能存在“脱靶”效

应等局限性。由此认为, 理清相关miRNA参与心肌纤维化的调控网络, 是实现靶向治疗的必要条件。其次, 借助模拟物增强某些miRNA对靶基因的调控有改善心肌纤维化的作用。但由于miRNA模拟物是与前体miRNA类似的双链复合体, 细胞摄取能力有限, 且需整合至RNA诱导的沉默复合体中才能发挥生物学活性, 因此一旦过度表达则会造成沉默复合体饱和, 扰乱内源性miRNA的正常生理功能^[97]。再次, 心肌纤维化是一个复杂网络的病理过程、影响因素繁多, 而miRNA与靶基因的调节方式以及各个miRNA之间的互作关系仍未完全阐释清楚。

靶标垂钓是一种新的科学分析方法, 通过筛分蛋白混合物识别与药物活性物质特异性相互作用的靶标蛋白, 并以其为诱饵, 从复杂中药样品中精准钓取活性成分^[98]。分子探针技术在新药靶标的发现和靶蛋白的特异性识别中扮演着重要角色。Liu等^[99]通过荧光素异硫氰酸酯成功研发了针对尿激酶型纤溶酶原激活剂的分子探针, 并建立了基于尿激酶型纤溶酶原激活剂-尿激酶型纤溶酶原受体结合抑制原理的中药混合物筛分法。该法有效分离出中药大蓟中能竞争性抑制尿激酶型纤溶酶原激活剂与尿激酶型纤溶酶原受体结合的潜在先导化合物。Ismail等^[100]则利用青蒿素衍生物构建分子探针, 该探针不仅定位于靶标蛋白, 还能捕获靶标蛋白进行质谱分析, 鉴定出124个青蒿素结合蛋白。后续研究揭示, 这些蛋白质与疟原虫生物过程相关, 表明青蒿素通过多蛋白协同作用治疗疟疾^[100]。可见, 利用靶标垂钓技术结合实验验证可以帮助探索新的靶标蛋白与药物活性成分, 通过进一步溯源有望准确衔接miRNA和中药的联系, 对于精准调控、靶向防治心肌纤维化有重要的启示意义。

6 总结与展望

综上所述, 心肌纤维化调控机制复杂。MiRNA在转录后水平作用于多条信号通路, 从而促进或抑制心肌纤维化的发展, 是心血管疾病极具前景的调控位点。中药复方及有效成分具有多靶点、多途径、多环节的特点, 在调控miRNA改善心肌纤维化方面具有独特优势。目前, 大量基

基础研究已经为调控miRNA治疗心肌纤维化提供了足够证据, 但研究过程中存在的诸多问题仍然是基础科研走向临床实践的“绊脚石”。(1)如何确保miRNA的给药安全性及提高靶向性, 实现精准治疗。(2)如何将miRNA作为疾病早期诊断及病情评估的标志物, 同时建立精准简便的临床检测方法。同时, miRNA与中医证型之间的相关性也有待研究。(3)如何扩大大样本量的循证医学证据支持, 促进科研成果转化。现有相关药物等研究主要局限于基础科研, 极少运用于临床, 且复方研究较少, 不利于中医药的远期发展。因此, 如何克服miRNA的多靶点调控作用, 运用中医药安全高效地防治心肌纤维化仍需进一步研究与探索。

参考文献

- [1] Micheletti R, Alexanian M. Transcriptional plasticity of fibroblasts in heart disease. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(5): 1247-1255
- [2] Zhu L, Wang Y, Zhao S, et al. Detection of myocardial fibrosis: where we stand. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 926378
- [3] Robinson EL, Port JD. Utilization and potential of RNA-based therapies in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(9): 956-969
- [4] Wang S, Talukder A, Cha M, et al. Computational annotation of miRNA transcription start sites. *Brief Bioinform*, 2021, 22(1): 380-392
- [5] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465
- [6] Hill M, Tran N. miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): 1-9
- [7] Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167
- [8] Ferragut Cardoso AP, Banerjee M, Nail AN, et al. miRNA dysregulation is an emerging modulator of genomic instability. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 120-131
- [9] Kargutkar N, Hariharan P, Nadkarni A. Dynamic interplay of microRNA in diseases and therapeutic. *Clin Genet*, 2023, 103(3): 268-276
- [10] Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6): 321-330
- [11] Heymans S, Corsten MF, Verheesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circulation*, 2013, 128(13): 1420-1432
- [12] Schumacher D, Curaj A, Simsekylmaz S, et al. MiR155 deficiency reduces myofibroblast density but fails to improve cardiac function after myocardial infarction in dyslipidemic mouse model. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5480
- [13] Wei Y, Yan X, Yan L, et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates cardiac fibrosis in the process of angiotensin II-induced cardiac remodeling. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7287-7296
- [14] Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-derived miR-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 192-204
- [15] 任渊, 崔戈丹, 高永翔, 等. MiR-155在糖尿病发生发展中机制的研究进展. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(6): 6
- [16] Li Y, Duan JZ, He Q, et al. miR-155 modulates high glucose-induced cardiac fibrosis via the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4003-4016
- [17] Zhang D, Cui Y, Li B, et al. MiR-155 regulates high glucose-induced cardiac fibrosis via the TGF- β signaling pathway. *Mol Biosyst*, 2016, 13(1): 215-224
- [18] Wang J, He W, Xu X, et al. The mechanism of TGF- β /miR-155/c-Ski regulates endothelial-mesenchymal transition in human coronary artery endothelial cells. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20160603
- [19] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-984
- [20] Yan M, Chen C, Gong W, et al. MiR-21-3p regulates cardiac hypertrophic response by targeting histone deacetylase-8. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(3): 340-352
- [21] Cao W, Shi P, Ge JJ. MiR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 88
- [22] Zhang Y, Yuan B, Xu Y, et al. MiR-208b/miR-21 promotes the progression of cardiac fibrosis through the activation of the TGF- β 1/Smad-3 signaling pathway: an *in vitro* and *in vivo* study. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 924629
- [23] 郭东, 张闽红, 肖清萍, 等. MicroRNA-21通过促进成纤维细胞的增殖和分化调节心肌梗死后的心脏重塑. *天津医药*, 2014, 42(5): 447-450
- [24] Lorenzen JM, Schauerte C, Hübner A, et al. Osteopontin is indispensable for AP1-mediated angiotensin II-related miR-21 transcription during cardiac fibrosis. *Eur Heart J*,

- 2015, 36(32): 2184-2196
- [25] Li K, Cui MZ, Zhang KW, et al. Effect of miR-21 on rat thoracic aortic aneurysm model by regulating the expressions of MMP-2 and MMP-9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 878-884
- [26] Cheng Y, Liu X, Zhang S, et al. MicroRNA-21 protects against the H₂O₂-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(1): 5-14
- [27] Du Y, Geng G, Zhao C, et al. LncRNA MEG3 promotes cisplatin sensitivity of cervical cancer cells by regulating the miR-21/PTEN axis. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1145
- [28] Brønnum H, Andersen DC, Schneider M, et al. MiR-21 promotes fibrogenic epithelial-to-mesenchymal transition of epicardial mesothelial cells involving programmed cell death 4 and sprouty-1. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56280
- [29] Mao XH, Chen M, Wang Y, et al. MicroRNA-21 regulates the ERK/NF- κ B signaling pathway to affect the proliferation, migration, and apoptosis of human melanoma A375 cells by targeting SPRY1, PDCD4, and PTEN. *Mol Carcinog*, 2017, 56(3): 886-894
- [30] He Y, Huang C, Lin X, et al. MicroRNA-29 family, a crucial therapeutic target for fibrosis diseases. *Biochimie*, 2013, 95(7): 1355-1359
- [31] Li C, Wang N, Rao P, et al. Role of the microRNA-29 family in myocardial fibrosis. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(3): 365-376
- [32] Jin ZQ. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105941
- [33] Zhang Y, Liu H, Zhang Q, et al. Long noncoding RNA LINC01006 facilitates cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma via targeting the microRNA 129-2-3p/CTNNB1 axis and activating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(6): e0038020
- [34] Yao Y, Song Q, Hu C, et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 196-211
- [35] Maurer B, Stanczyk J, Jüngel A, et al. MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1733-1743
- [36] Zhang Y, Huang XR, Wei LH, et al. miR-29b as a Therapeutic Agent for Angiotensin II-induced Cardiac Fibrosis by Targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Mol Ther*, 2014, 22(5): 974-985
- [37] Zhou J, Zhou Y, Wang CX. LncRNA-MIAT regulates fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) by mediating the expression of miR-29a-3p. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 7265-7275
- [38] Tao H, Chen ZW, Yang JJ, et al. MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-A/MAPK signal pathway. *Int J Biol Macromol*, 2016, 88: 414-423
- [39] Huang W, Dai B, Wen Z, et al. Molecular strategy to reduce *in vivo* collagen barrier promotes entry of NCX1 positive inducible pluripotent stem cells (iPSC^{NCX1+}) into ischemic (or injured) myocardium. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70023
- [40] Kapinas K, Kessler C, Ricks T, et al. MiR-29 modulates wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25221-25231
- [41] Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1614
- [42] Zhao Y, Zhuang L, Tian P, et al. Rapid diagnosis of acute myocardial infarction based on reverse transcription-accelerated strand exchange amplification of miR-208a. *Anal Methods*, 2023, 15(35): 4442-4451
- [43] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*, 2011, 124(14): 1537-1547
- [44] 张博成, 徐艳, 龚韧, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清 microRNA-208a、CASP3与心室重构和预后的关系. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 66-72
- [45] 张梦珍, 翟琳, 郭林林, 等. 肌球蛋白重链7基因来源的 miR-208b-3p促进心肌成纤维细胞中纤维化相关基因表达. *中山大学学报(医学科学版)*, 2023, 44(4): 642-650
- [46] Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, et al. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5): 679-690
- [47] Shyu KG, Wang BW, Wu GJ, et al. Mechanical stretch via transforming growth factor- β 1 activates microRNA208a to regulate endoglin expression in cultured rat cardiac myoblasts. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(1): 36-45
- [48] 黄晶, 雷玉华, 华晓芳, 等. 基于PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路下调miR-208a对急性心肌梗死模型大鼠的干预作用. *河北医药*, 2022, 44(23): 3530-3533, 3537
- [49] Wang Q, Zhou H, Zhu X, et al. MiR-208 inhibits myocardial tissues apoptosis in mice with acute myocardial infarction by targeting inhibition of PDCD4. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(12): e23202
- [50] 方欢乐, 姜欢欢, 周亚明, 等. 基于蛋白组学探讨龙生蛙胶囊抗动脉粥样硬化作用机制. *中药药理与临床*,

- 2023, 39(4): 13-18
- [51] 孙晓丽, 肖燕霞, 付帮泽, 等. 龙生蛭胶囊对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及机制探讨. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 86-91
- [52] Gu Y, Zhang S, Chen X, et al. LongShengZhi alleviated cardiac remodeling via upregulation microRNA-150-5p with matrix metalloproteinase 14 as the target. *J Ethnopharmacol*, 2022, 291: 115156
- [53] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年). 中医杂志, 2023, 64(7): 743-756
- [54] Chen H, Lou L, Zhang D, et al. Qiliqiangxin capsule improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling by upregulating miR-133a after myocardial infarction in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1-9
- [55] 郭冰, 毛以林, 余意, 等. 基于IncGAS5/DNMT3A通路探讨心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响. 中华中医药学刊, 2024, 42(3): 82-86, 262-263
- [56] 刘蓉芳, 权雨新, 庄洪标, 等. 心康颗粒调节IncRNA GAS5/miR-21抗慢性心力衰竭患者心肌纤维化和自噬及其安全性研究. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 38-42
- [57] 刘蓉芳, 郭冰, 余意, 等. 基于GAS5/miR-21介导的细胞增殖探讨心康冲剂抗心力衰竭大鼠心肌纤维化的作用机制. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(11): 114-119
- [58] Wang L, Tan A, An X, et al. Quercetin dihydrate inhibition of cardiac fibrosis induced by angiotensin II *in vivo* and *in vitro*. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110205
- [59] Wang H, Jiang W, Hu Y, et al. Quercetin improves atrial fibrillation through inhibiting TGF- β /Smads pathway via promoting miR-135b expression. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153774
- [60] Hu J, Wang X, Cui X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3. *Cell Cycle*, 2021, 20(13): 1253-1269
- [61] 冯爽, 姜亚玲, 刘金海, 等. 木犀草素衍生物研究进展. 化学通报, 2024, 87(3): 300-309
- [62] Ning B, Zhang Y, Wu D, et al. Luteolin-7-diglucuronide attenuates isoproterenol-induced myocardial injury and fibrosis in mice. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(3): 331-341
- [63] Shahabi Raberi V, Esmati M, Bodagh H, et al. The functionality of apigenin as a novel cardioprotective nutraceutical with emphasize on regulating cardiac micro-RNAs. *Galen Med J*, 2022, 11: e2535
- [64] Wang F, Fan K, Zhao Y, et al. Apigenin attenuates TGF- β 1-stimulated cardiac fibroblast differentiation and extracellular matrix production by targeting miR-155-5p/c-Ski/Smad pathway. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113195
- [65] Feng W, Ying Z, Ke F, et al. Apigenin suppresses TGF- β 1-induced cardiac fibroblast differentiation and collagen synthesis through the downregulation of HIF-1 α expression by miR-122-5p. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153481
- [66] Wang F, Zhang J, Niu G, et al. Apigenin inhibits isoproterenol-induced myocardial fibrosis and Smad pathway in mice by regulating oxidative stress and miR-122-5p/155-5p expressions. *Drug Dev Res*, 2022, 83(4): 1003-1015
- [67] 李诗琪, 彭云, 高原, 等. 枳术颗粒多指标成分含量测定及化学计量学分析. 药物分析杂志, 2024, 44(02): 224-232
- [68] Fu J, Niu H, Gao G, et al. Naringenin promotes angiogenesis of ischemic myocardium after myocardial infarction through miR-223-3p/IGF1R axis. *Regen Ther*, 2022, 21: 362-371
- [69] Guo X, Ji Q, Wu M, et al. Naringin attenuates acute myocardial ischemia-reperfusion injury via miR-126/GSK-3 β /catenin signaling pathway. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(1): e370102
- [70] 辛高杰, 陈原原, 刘子馨, 等. 人参皂苷Re通过Nrf2/HO-1/PGC-1 α 通路调控线粒体生物发生减轻H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤的研究. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 1064-1072
- [71] Sun J, Wang R, Chao T, et al. Ginsenoside Re inhibits myocardial fibrosis by regulating miR-489/myd88/NF- κ B pathway. *J Ginseng Res*, 2023, 47(2): 218-227
- [72] 刘啊敏, 牟幼灵, 徐紫薇, 等. 黄芪甲苷通过调节线粒体稳态减轻大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤. 药理学学报, 2020, 55(10): 2398-2404
- [73] Wei Y, Wu Y, Feng K, et al. Astragaloside IV inhibits cardiac fibrosis via miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads pathway. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112404
- [74] Zhu Y, Qian X, Li J, et al. Astragaloside-IV protects H9C2(2-1) cardiomyocytes from high glucose-induced injury via miR-34a-mediated autophagy pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4172-4181
- [75] 顾静, 韩晓斐, 舒亚妃, 等. MiR-34c介导的辐射旁效应对心肌成纤维细胞的影响及黄芪甲苷的防护. 中药药理与临床, 2024. doi: 10.13412/j.cnki.zyy1.20240320.011
- [76] Zeng J, Shi H, Ren F, et al. Notoginsenoside R1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in mice via suppressing TAK1-JNK/p38 signaling. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1366-1379
- [77] Wang L, Chen X, Wang Y, et al. MiR-30c-5p mediates the effects of panax notoginseng saponins in myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress-induced cell damage. *Biomed Pharmacother*,

- 2020, 125: 109963
- [78] Liu Z, Wang H, Hou G, et al. Notoginsenoside R1 protects oxygen and glucose deprivation-induced injury by upregulation of miR-21 in cardiomyocytes. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9181-9192
- [79] Liu L, Ning B, Cui J, et al. MiR-29c is implicated in the cardioprotective activity of Panax notoginseng saponins against isoproterenol-induced myocardial fibrogenesis. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 1-4
- [80] Yan N, Xiao C, Wang X, et al. Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* exerts anti-fibrotic effects on cardiac fibroblasts and rat heart tissues by suppressing the levels of pro-fibrotic factors: the key role of miR-618. *J Food Biochem*, 2022, 46(2): e14078
- [81] Yang F, Li P, Li H, et al. MicroRNA-29b mediates the antifibrotic effect of tanshinone IIA in postinfarct cardiac remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(5): 456-464
- [82] Qiao P, Xu J, Liu X, et al. Tanshinone IIA improves ventricular remodeling following cardiac infarction by regulating miR-205-3p. *Dis Markers*, 2021, 2021: 1-6
- [83] 谢欣辛, 喻琴, 陈增修, 等. 青蒿化学成分及其抗补体活性. *中成药*, 2023, 45(8): 2566-2571
- [84] Han J, Zhang Z, Zhang Z, et al. Artemisinin relieves myocardial ischemia-reperfusion injury via modulating miR-29b-3p and hemicentin 1. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 918966
- [85] Zhang Y, Lu Y, Ong'achwa MJ, et al. Resveratrol inhibits the TGF- β 1-induced proliferation of cardiac fibroblasts and collagen secretion by downregulating miR-17 in Rat. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-10
- [86] Yin K, Zhao L, Feng D, et al. Resveratrol attenuated low ambient temperature-induced myocardial hypertrophy via inhibiting cardiomyocyte apoptosis. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2451-2462
- [87] Yang X, Liu Z, Fang M, et al. Novel pterostilbene derivatives ameliorate heart failure by reducing oxidative stress and inflammation through regulating Nrf2/NF- κ B signaling pathway. *Eur J Med Chem*, 2023, 258: 115602
- [88] Kang LL, Zhang DM, Jiao RQ, et al. Pterostilbene attenuates fructose-induced myocardial fibrosis by inhibiting ROS-Driven Pitx2c/miR-15b pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-25
- [89] 黄宇宸, 曹晶, 代重山. 鞣花酸的生物学功能及其在动物生产中的应用. *中国饲料*, 2024(1): 12-16
- [90] Wei D, Lin C, Huang Y, et al. Ellagic acid promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction by up-regulating miR-140-3p. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 983-989
- [91] 冯香安, 李焱, 刘莹, 等. 槲皮素作为饲料添加剂的急性毒性和致突变性评价. *动物营养学报*, 2012, 24(12): 2469-2475
- [92] Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*, 2009, 102(7): 1065-1074
- [93] 刘海波, 隋海霞, 支媛, 等. 芹菜素的急性毒性、遗传毒性及亚慢性毒性试验研究. *中国食品卫生杂志*, 2011, 23(6): 489-494
- [94] Maier-Salamon A, Böhmendorfer M, Riha J, et al. Interplay between metabolism and transport of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1290(1): 98-106
- [95] Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol*, 2010, 40(5): 405-421
- [96] Hebbar V, Shen G, Hu R, et al. Toxicogenomics of resveratrol in rat liver. *Life Sci*, 2005, 76(20): 2299-2314
- [97] Khan AA, Betel D, Miller ML, et al. Transfection of small RNAs globally perturbs gene regulation by endogenous microRNAs. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(6): 549-555
- [98] 孔伟浩, 徐依桐, 徐达峰, 等. 靶向垂钓技术在中药活性成分筛选中的研究进展. *中国现代应用药理学*, 2021, 38(18): 2288-2295
- [99] Liu XF, Liu JH, Li L, et al. Screening and fishing method for active pharmaceutical ingredients with function of blocking uPA-u PAR interaction: CN108226117A[P]. 2018-06-29
- [100] Ismail HM, Barton V, Phanchana M, et al. Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites *Plasmodium falciparum* 3D7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2080-2085