本文引用: 林泉成, 陈青扬, 陈广, 李琰, 姚昆鹏, 牟昱廷, 蔡雄, 陈嘉滢. 温阳振衰颗粒联合骨髓间充质干细胞对AMI大鼠心肌细胞凋亡、心室重构及SDF-1、CXCR4蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 1973-1982.

温阳振衰颗粒联合骨髓间充质干细胞对AMI大鼠心肌细胞凋亡、心室重构及SDF-1、CXCR4蛋白表达的影响

林泉成[1],陈青扬[1],陈广[1],李琰[1],姚昆鹏[2],牟昱廷[2],蔡雄[3],陈嘉滢[1]*
1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学第一中医临床学院,湖南 长沙 410208;
3.湖南中医药大学中医药科学院,湖南 长沙 410208

〔摘要〕**目的** 基于基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其特异性受体趋化因子受体4(CXCR4)信号轴探讨温阳振衰颗粒联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌细胞凋亡及心室重构的影响,以期揭示二者协同保护心肌的潜在机制。**方法** 结扎左冠状动脉前降支建立AMI大鼠模型,将造模成功的大鼠随机分为模型组(Model组)、BMSCs移植组(BMSCs组)、温阳振衰颗粒组(WYZS组)、温阳振衰颗粒联合BMSCs组(WYZS+BMSCs组),每组10只;另取10只作为假手术组(Sham组)。BMSCs组于造模成功后第2天通过尾静脉注射1次BMSCs(原代培养);WYZS组于第2天开始灌胃温阳振衰颗粒溶液(1.44 g/kg),连续28 d;WYZS+BMSCs组联合进行相应处理;Sham组和Model组予等体积蒸馏水。TTC染色观察大鼠心肌梗死面积;HE染色观察大鼠心肌组织病理形态变化;Masson染色观察大鼠心肌纤维化情况;免疫组化检测大鼠心肌组织SDF-1、CXCR4蛋白表达;免疫荧光检测大鼠心肌组织血小板内皮细胞黏附分子(CD31)、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)蛋白表达;TUNEL染色检测大鼠心肌细胞凋亡;Western blot检测大鼠心肌组织B细胞淋巴瘤/白血病-2基因相关X蛋白(Bax)、B细胞淋巴瘤/白血病-2基因(Bcl-2)、胱天蛋白酶(Caspase)-3和Caspase-9蛋白表达。**结果** 与Sham组比较,Model组大鼠心肌梗死面积增加($P<0.01$),心肌细胞坏死及心肌纤维化程度增加,心肌组织SDF-1、CXCR4、CD31、α-SMA蛋白表达均降低($P<0.01$),心肌细胞凋亡率增加($P<0.01$),凋亡相关蛋白Bax、Bax/Bcl-2比值、Caspase-3、Caspase-9表达均升高($P<0.01$),Bcl-2表达降低($P<0.01$)。与Model组比较,BMSCs组、WYZS组、WYZS+BMSCs组大鼠心肌梗死面积均减少($P<0.05$,$P<0.01$);BMSCs组、WYZS组、WYZS+BMSCs组大鼠心肌细胞凋亡率均降低($P<0.05$,$P<0.01$);BMSCs组大鼠心肌组织SDF-1、CXCR4、CD31、α-SMA、Bcl-2蛋白表达均升高($P<0.05$,$P<0.01$),Bax/Bcl-2比值和Caspase-3蛋白表达均降低($P<0.05$,$P<0.01$);WYZS组、WYZS+BMSCs组大鼠心肌组织SDF-1、CXCR4、CD31、α-SMA、Bcl-2蛋白表达均升高($P<0.01$),Bax、Bax/Bcl-2比值及Caspase-3、Caspase-9蛋白表达均降低($P<0.01$)。与BMSCs组比较,WYZS+BMSCs组大鼠心肌组织Bcl-2蛋白表达升高($P<0.01$),Bax/Bcl-2比值及Caspase-3、Caspase-9蛋白表达均降低($P<0.05$,$P<0.01$);与WYZS组比较,WYZS+BMSCs组大鼠心肌组织Bax/Bcl-2比值和Caspase-3蛋白表达均降低($P<0.05$)。**结论** 温阳振衰颗粒联合BMSCs治疗可有效改善Bax/Bcl-2蛋白平衡,并抑制下游执行凋亡通路(Caspase级联反应),进而抑制心肌细胞凋亡,显著减轻心肌纤维化和心肌细胞坏死,其作用机制可能与WYZS调控心肌局部SDF-1/CXCR4信号轴,改善缺血微环境,进而协同发挥心肌保护作用有关。

〔关键词〕温阳振衰颗粒;骨髓间充质干细胞;SDF-1/CXCR4信号轴;急性心肌梗死;心肌细胞凋亡;心室重构
〔中图分类号〕R285.5 〔文献标志码〕A 〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.002

Effects of Wenyang Zhenshuai Granules combined with bone marrow mesenchymal stem cells on cardiomyocyte apoptosis, ventricular remodeling, and SDF-1 and CXCR4 protein expression in AMI rats

〔收稿日期〕2026-06-15
〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81704061,81173213);湖南省自然科学基金项目(2023JJ60042);全国名老中医药专家陈新宇传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号);湖南省科学技术厅重点领域研发计划(2019SK2321);湖南省教育厅科学研究项目(25A0284);湖南省卫生健康科研课题(20256490);湖南省科技人才托举工程项目(2020TJ-N01);湖南省发改委创新引导专项(湘发改投资2019-412号);心病"四时调阳"重点研究室建设专项(湘中医药函〔2020〕51号);"四时调阳"治未病湖南省工程研究中心(湘发改高技〔2020〕1006号);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2022ZYX01,2022ZYX11,2021ZYX41)。
〔通信作者〕* 陈嘉滢,女,硕士,主治医师,E-mail:1215553132@qq.com。

LIN Quancheng[1], *CHEN Qingyang*[1], *CHEN Guang*[1], *LI Yan*[1], *YAO Kunpeng*[2], *MOU Yuting*[2], *CAI Xiong*[3], *CHEN Jiaying*[1]*

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. The First Clinical School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Academy of Chinese Medical Sciences, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔**Abstract**〕 **Objective** To investigate the effects of Wenyang Zhenshuai Granules combined with bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) on cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction (AMI) based on the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) signaling axis, aiming to reveal the potential mechanism of their synergistic myocardial protection. **Methods** An AMI rat model was established by ligating the left anterior descending coronary artery. Rats with successful modeling were randomly divided into the Model group, BMSCs transplantation group (BMSCs group), Wenyang Zhenshuai Granules (WYZS) group, and WYZS combined with BMSCs group (WYZS+BMSCs group), with 10 rats in each group; another 10 rats were assigned to the sham-operated group (Sham group). In the BMSCs group, primarily cultured BMSCs were injected once via the tail vein on the second day after successful modeling. In the WYZS group, Wenyang Zhenshuai Granules solution (1.44 g/kg) was administered by intragastric gavage starting on the second day for 28 consecutive days. The WYZS+BMSCs group received the corresponding combined treatment. The Sham and Model groups received an equal volume of distilled water. TTC staining was used to observe myocardial infarct size; HE staining was used to observe histopathological changes in myocardial tissue of rats; Masson staining was used to observe myocardial fibrosis; immunohistochemistry was used to determine the protein expression of SDF-1 and CXCR4 in myocardial tissue; immunofluorescence was used to examine the protein expression of platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31) and α-smooth muscle actin (α-SMA) in myocardial tissue; TUNEL staining was used to determine cardiomyocyte apoptosis; Western blot was used to measure the protein expression of Bcl-2-associated X protein (Bax), B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2), Caspase-3, and Caspase-9 in myocardial tissue. **Results** Compared with the Sham group, the Model group showed increased myocardial infarct size ($P<0.01$), increased cardiomyocyte necrosis and myocardial fibrosis, decreased protein expression of SDF-1, CXCR4, CD31, and α-SMA in myocardial tissue ($P<0.01$), an increased cardiomyocyte apoptosis rate ($P<0.01$), elevated expression levels of apoptosis-related proteins Bax, Caspase-3, and Caspase-9, as well as an increased Bax/Bcl-2 ratio ($P<0.01$), and decreased Bcl-2 expression ($P<0.01$). Compared with the Model group, myocardial infarct size was reduced in the BMSCs, WYZS, and WYZS+BMSCs groups ($P<0.05$, $P<0.01$); cardiomyocyte apoptosis rates decreased in the BMSCs, WYZS, and WYZS+BMSCs groups ($P<0.05$, $P<0.01$); in the BMSCs group, the protein expression of SDF-1, CXCR4, CD31, α-SMA, and Bcl-2 in myocardial tissue increased ($P<0.05$, $P<0.01$), while the Bax/Bcl-2 ratio and Caspase-3 protein expression decreased ($P<0.05$, $P<0.01$); in the WYZS and WYZS+BMSCs groups, the protein expression of SDF-1, CXCR4, CD31, α-SMA, and Bcl-2 in myocardial tissue was elevated ($P<0.01$), while the protein expression of Bax, Caspase-3, and Caspase-9, as well as the Bax/Bcl-2 ratio, were reduced ($P<0.01$). Compared with the BMSCs group, Bcl-2 protein expression in myocardial tissue increased ($P<0.01$), and the Bax/Bcl-2 ratio and Caspase-3 and Caspase-9 protein expression decreased ($P<0.05$, $P<0.01$) in the WYZS+BMSCs group. Compared with the WYZS group, the Bax/Bcl-2 ratio and Caspase-3 protein expression in myocardial tissue decreased in the WYZS+BMSCs group ($P<0.05$). **Conclusion** Wenyang Zhenshuai Granules combined with BMSCs can effectively restore the Bax/Bcl-2 balance and inhibit the downstream execution apoptosis pathway (Caspase cascade reaction), thereby inhibiting cardiomyocyte apoptosis and significantly alleviating myocardial fibrosis and cardiomyocyte necrosis. Its mechanism may be related to Wenyang Zhenshuai Granules regulating the local myocardial SDF-1/CXCR4 signaling axis, improving the ischemic microenvironment, and thereby exerting a synergistic myocardial protective effect.

〔**Keywords**〕 Wenyang Zhenshuai Granules; bone marrow mesenchymal stem cells; SDF-1/CXCR4 signaling axis; acute myocardial infarction; cardiomyocyte apoptosis; ventricular remodeling

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种由冠状动脉急性闭塞导致心脏血流急剧减少或中断的缺血性心脏病,具有起病急骤、致残率高及致死率高的特点[1]。我国每年新发 AMI 病例 70 余万例,且发病率呈逐年上升趋势,给社会带来巨大的医疗负担[2]。目前,临床治疗 AMI 以早期血流重建

(如经皮冠状动脉介入治疗)为主,但再灌注损伤及随后发生的心室重构仍是导致患者后期心力衰竭甚至死亡的重要原因[3]。因此,探寻保护梗死心肌、延缓心室重构的新策略具有重要的临床意义。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有多向分化潜能及强大的旁分泌作用,其移植替代坏死心肌、促进微血管新生已成为 AMI 再生医学治疗领域的研究热点,并在多项基础研究中展现出一定潜力[4-5]。然而,当前 BMSCs 治疗 AMI 仍面临巨大挑战:AMI 发生后,梗死区严重的缺血缺氧与炎症风暴构成了恶劣的"组织微环境",导致移植后的 BMSCs 归巢率低,存活极差,成为制约干细胞疗效的核心瓶颈[6]。现代研究表明,基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其特异性受体趋化因子受体 4(C-X-C-motif chemokine receptor 4, CXCR4)构成的 SDF-1/CXCR4 信号轴,是介导干细胞向缺血损伤区定向趋化与归巢的关键通路[7]。在改善缺血微环境方面,中医药具有多靶点、整体调节的独特优势。在中医学中,AMI 属"真心痛""胸痹"范畴。AMI 急性期后心肌坏死,心肾阳气暴脱,局部阴寒凝滞、瘀血痹阻,"阳微阴弦"是其核心病机。西医学描述的"梗死区恶劣微环境"与中医学理论中的"局部阴寒血瘀阻络"在病理状态上相契合。因此,运用中药温通心脉、改善局部微环境,进而激活关键归巢信号轴,有望成为突破干细胞移植疗效瓶颈的新思路。

温阳振衰颗粒(湖南中医药大学第一附属医院院内制剂)是基于经典名方四逆汤化裁而成,由熟附片、红参、茯苓、干姜、麦冬、五味子和炙甘草配伍组成,全方共奏温阳、益气、通络之功效,在缺血性心脏病的临床治疗中展现出独特疗效。前期临床研究发现,温阳振衰颗粒能显著提升慢性心力衰竭(阳虚水泛证)患者的综合临床疗效,有效改善其心功能指标,并显著降低血清基质金属蛋白酶-2、N-末端脑钠肽前体及 C 反应蛋白水平,且未观察到明显不良反应[8]。实验研究也证实,温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心肌细胞具有明确的保护作用:显著改善大鼠心功能,减轻心肌组织炎症浸润,有效抑制心肌细胞凋亡进程,从而延缓甚至逆转心室重构,最终实现对心肌组织的结构性保护[9-11]。然而,温阳振衰颗粒能否通过改善 AMI 后局部缺血微环境,进而调控 SDF-1/CXCR4 信号轴以协同增强 BMSCs 的抗凋亡与抗心室重构效应,目前尚不清楚。

基于上述 BMSCs 治疗 AMI 的瓶颈,结合中药改善局部微环境的理论依据,探索中药与干细胞的联合疗法具有突出的科学必要性与临床转化价值。本研究旨在深入探讨温阳振衰颗粒与 BMSCs 联合应用的协同效应与潜在机制。本研究通过建立 AMI 大鼠模型,观察温阳振衰颗粒是否能通过调控 SDF-1/CXCR4 信号轴,发挥"温阳通络以改善微环境"的作用,进而协同 BMSCs 发挥抗心肌细胞凋亡与抗心室重构的功效。本研究不仅有望揭示一种全新的"药物-干细胞"协同治疗模式,更将推动中医药与现代再生医学的深度融合,为中西医结合治疗 AMI 提供坚实的理论基础和实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 62 只,8 周龄,体质量180~220 g,用于制备 AMI 大鼠模型;SPF 级雄性 SD 大鼠 10 只,6~8 周龄,体质量 150~180 g,用于提取大鼠骨髓间充质干细胞。以上动物均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物合格证号为 SCXK(湘)2021-0002。本实验经湖南中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会审查通过(批准号ZY-FY-20240309-105)。

1.2 药物

温阳振衰颗粒由熟附片、红参、茯苓、干姜、麦冬、五味子和炙甘草 7 味中药组成,其为湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,并由湖南中医药大学第一附属医院制剂中心提供(规格:8 g/袋,批号:201305)。

1.3 主要试剂

TTC 染色液、HE 染色试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(江苏碧云天生物科技有限公司,批号:C0652、C0105M、P0012);Masson 染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司,批号:DC0032);CXCR4 抗体(美国 Affinity Biosciences 公司,批号:AF5279);SDF-1 抗体(成都正能生物技术有限责任公司,批号:340918);CD31 抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab222783);α-SMA 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司,批号:19245S);Cy3 标记山羊抗兔 IgG(美国 Invitrogen 公司,批号:A27039);HRP 标记山羊抗兔 IgG(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,批号:31460);细胞凋亡染色试剂盒(瑞士 Roche 公司,批号:12156792910);Bax 抗体、Bcl-2 抗体、Caspase-3 抗体、Caspase-9 抗体、β-actin 抗体(沈阳万类生物科技有限公司,批号:WL01637、WL01556、WL02117、

WL03421、WL01114)；CD90 抗体、CD44 抗体、CD34 抗体(美国 BD Pharmingen 公司，批号：567736、571732、567304)。

1.4 主要仪器

石蜡切片机(德国 Leica 公司，型号：RM2235)；免疫荧光显微镜(日本 Olympus 公司，型号：BX53)；电泳仪(北京六一生物科技有限公司，型号：DYY-7C)；酶标仪(美国 BioTek 公司，型号：ELX-800)；电热恒温培养箱(天津市泰斯特仪器有限公司，型号：DH36001B)；智能组织切片成像系统(美国PerkinElmer 公司，型号：Vectra)；超高分辨率激光共聚焦显微镜(德国 Carl Zeiss 公司，型号：LSM800)；蛋白质印迹系统(美国 Bio-Rad 公司，型号：MPTC)；流式细胞仪(美国 BD Biosciences 公司，型号：BD LSRFortessa)。

1.5 方法

1.5.1 大鼠 BMSCs 的分离、培养、鉴定 参照文献[12-13]中的方法，选用 10 只 6~8 周龄的雄性 SD大鼠，按50 mg/kg 腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉后处死，无菌取出胫骨、股骨，剪去两端骨骺，用含 10% FBS 的 DMEM 培养基反复冲洗骨髓腔至骨干变白，将细胞悬液以 1 000 r/min 离心 5 min(离心半径13.5 cm)获得 BMSCs；PBS 洗涤后，采用含 10% FBS、1%双抗(P/S)的 DMEM 培养基对 BMSCs 进行常规培养，3 d 后 PBS 清洗去除未贴壁的细胞，加入新鲜培养基，随后每 2~3 天进行一次换液；当 BMSCs 达到80%~90%融合度时，用 0.25%胰酶消化传代，取第 3代的 BMSCs，用倒置显微镜观察细胞形态，并采用流式细胞术检测其表面标志物(CD90、CD44、CD34)进行鉴定。取第 3 代的 BMSCs，重悬至5×10^6~10×10^6/mL，分别加入荧光标记 CD90、CD44、CD34 及同型对照抗体，混合均匀孵育30 min，PBS 洗涤后重悬，上流式细胞仪检测。

1.5.2 大鼠 AMI 造模、分组及给药 参照文献[14-15]中的方法，选用 52 只成年雄性SD 大鼠建立 AMI 模型。大鼠经 50 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后，连接呼吸机，常规消毒后做左侧胸部切口，向两侧牵拉胸部肌群，在第四肋间进胸，沿纵轴剪开心包暴露心脏，用 6-0 无菌缝合线结扎左冠状动脉前降支；假手术组(Sham 组)大鼠仅穿线无结扎。结扎后观察到左室前壁变白，心电图显示 ST 段显著抬高即为造模成功。剔除死亡和造模失败的大鼠 12 只，将造模成功的 40 只大鼠随机分为 4 组：模型组(Model 组)、BMSCs 组、温阳振衰颗粒组(WYZS 组)、温阳振衰颗粒联合 BMSCs 组(WYZS+BMSCs 组)，每组 10 只。另取 10 只大鼠设为 Sham 组，仅行开胸、穿线但不结扎左冠状动脉前降支，其余手术操作与 Model 组相同。为排除给药途径及溶剂体积差异的干扰，本实验对所有组别均进行了等效容量干预。其中，BMSCs 组于造模成功后第 2 天通过尾静脉注射 1 次悬浮于无菌 PBS 溶液中的 BMSCs(5×10^6个细胞)悬液 0.5 mL，并于第 2 天起连续灌胃 28 d 等体积蒸馏水。WYZS 组于第 2 天通过尾静脉注射 0.5 mL 无菌 PBS 溶液，并连续灌胃给药 28 d 温阳振衰颗粒溶液(1.44 g/kg)；WYZS+BMSCs 组在尾静脉注射 1 次 BMSCs 的同时，连续灌胃给药 28 d 同剂量温阳振衰颗粒溶液[16]。Sham 组和 Model 组大鼠于造模后第 2 天均通过尾静脉单次注射 0.5 mL 无菌PBS 溶液，并同样连续灌胃给药 28 d 等体积蒸馏水。

1.5.3 TTC 染色观察大鼠心肌梗死面积情况 戊巴比妥钠过量麻醉处死大鼠，迅速开胸，取出心脏，置于预冷 PBS 中冲洗残留血液，去除心房及大血管残端，保留左、右心室。使用预冷刀片沿冠状面将新鲜大鼠心脏组织连续横切成片，加入 2%TTC染液中，于 37 ℃避光孵育 0.5 h。染色结束后取出标本，使用 10%多聚甲醛溶液固定，用照相机拍照并采用 ImageJ 软件分析梗死面积。

1.5.4 HE 染色观察大鼠心肌组织病理形态变化情况 完整取出大鼠心脏，用 10%多聚甲醛固定大鼠心肌组织，经梯度脱水、透明、包埋、切片后，再行脱蜡、水化、HE 染色，中性树胶封片，最后置于显微镜下观察各组大鼠心肌细胞病理形态变化情况。

1.5.5 Masson 染色观察大鼠心肌纤维化情况 取材、固定并制备心肌组织切片。严格按照 Masson 试剂盒说明书对各组切片进行 Masson 胶原染色，最后置于显微镜下观察并拍照，使用 ImageJ 软件计算胶原纤维面积百分比。

1.5.6 免疫组化检测大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达 取各组 PBS 灌注后的大鼠心脏组织，经包埋、切片、抗原修复、灭活内源性过氧化物酶、血清封闭等操作后，分别孵育兔抗大鼠 SDF-1(1∶100)和 CXCR4(1∶50)一抗稀释液，4 ℃避光孵育过夜。加入 HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗稀释液(1∶800)，37 ℃避光孵育 45 min。加入 DAB 显色液，室温避光孵育 15~30 min，显微镜下动态观察阳性反应。随后进行苏木素复染、脱水、透明处理，中性树胶封片。置于显微镜下观察并拍照，使用 ImageJ 软件计算蛋白阳性表达相对积分光密度值。

1.5.7　免疫荧光检测大鼠心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白表达　制备大鼠心脏组织切片，经抗原修复、封闭后，分别孵育兔抗大鼠 CD31、α-SMA 一抗（稀释比例均为 1∶100），4 ℃避光孵育过夜。加入 Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 二抗（稀释比例 1∶400），37 ℃避光孵育 60 min。加入含 DAPI 的抗荧光淬灭剂封片液。采用激光共聚焦显微镜拍照分析，以相对荧光强度值表示各组蛋白表达情况。

1.5.8　TUNEL 染色检测大鼠心肌细胞凋亡情况　制备切片并处理后，加入预先配制的 TUNEL 工作液（TdT 与荧光素标记的 dUTP 比例为 1∶9），37 ℃湿盒避光孵育 1 h，弃液，PBS 洗 3 次。加入含 DAPI 的封片液复染，室温避光孵育 20 min，PBS 洗 3 次，于激光共聚焦显微镜下观察细胞凋亡情况，计算细胞凋亡率。

1.5.9　Western blot 检测大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达　取各组大鼠心脏组织，加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 蛋白裂解液，采用 BCA 法进行蛋白定量。经变性、电泳、转膜和封闭等处理后，分别加入兔抗大鼠 Bax（1∶1 200）、Bcl-2（1∶1 000）、Caspase-3（1∶1 000）、Caspase-9（1∶1 000）及 β-actin（1∶2 000）一抗稀释液，4 ℃孵育过夜。加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG（1∶5 000），室温摇床孵育 60 min。最后进行 ECL 显色，采用超灵敏多色荧光成像分析系统进行曝光及灰度值分析，以目的蛋白与内参 β-actin 的灰度比值计算各组 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9 蛋白的相对表达水平。

1.6　统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理，实验数据用“$\bar{x}\pm s$”表示。多组间比较采用单因素方差分析。事后两两比较根据方差齐性检验结果选择方法：若方差齐，采用 *LSD* 检验；若方差不齐，采用 *Dunnett's T3* 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义，以 $P<0.01$ 表示差异具有显著统计学意义。

2　结果

2.1　大鼠 BMSCs 的体外形态学观察和纯度鉴定

第 3 代 BMSCs 均贴壁生长，呈成纤维细胞样，大小均匀，形态单一，未见明显圆形杂细胞（图 1A）。流式细胞术检测结果显示，CD90 阳性率为 98.2%（图 1B），CD44 阳性率为 93.3%（图 1C），CD34 阳性率为 2.6%（图 1D），表明所获细胞 CD44、CD90 为阳性，CD34 为阴性，符合 BMSCs 表面标志物特征，可与造血干细胞相鉴别。

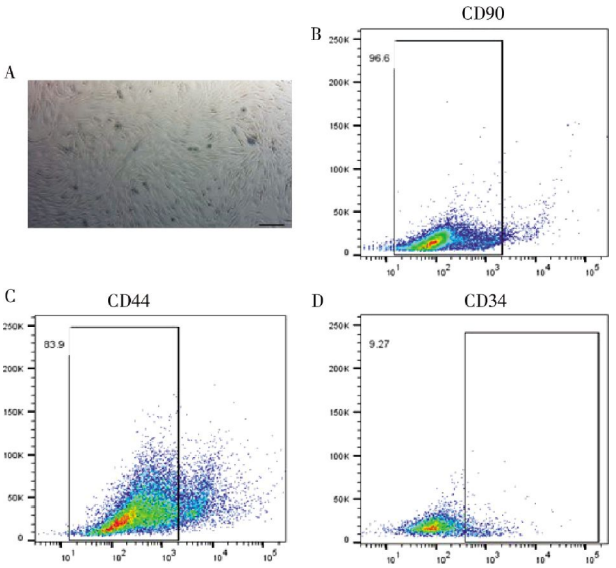


图 1　大鼠 BMSCs 的形态学观察及表面标志物鉴定

Fig.1　Morphological observation and surface marker identification of rat BMSCs

注：A.BMSCs 生长形态图（×200）；B~D.BMSCs 表面标志物（CD90、CD44、CD34）流式细胞术分析图。

2.2　温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌梗死面积的影响

实验期间，除造模阶段因手术创伤及 AMI 后恶性心律失常死亡而被剔除的 12 只大鼠外，在随后的 28 d 给药干预周期内，各组均无大鼠意外死亡。宏观体征方面，Sham 组大鼠活动自如，毛发浓密有光泽，摄食饮水正常，体质量稳步增加；与 Sham 组比较，Model 组大鼠普遍表现出倦怠懒动、毛发枯暗杂乱、进食饮水量明显减少以及体质量增长滞缓等心力衰竭体征。而在经过治疗后，BMSCs 组、WYZS 组以及 WYZS+BMSCs 组大鼠的上述不良体征均得到不同程度的改善，其中 WYZS+BMSCs 组大鼠的毛发色泽、活动量及进食饮水的恢复情况最为显著。整个给药周期内，WYZS 组及 WYZS+BMSCs 组大鼠均未出现腹泻、呕吐等异常情况，提示该给药方案具有良好的基础安全性。

TTC 染色结果显示，与 Sham 组比较，Model 组大鼠心肌梗死面积增加（$P<0.01$）。与 Model 组比较，BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌梗死面积均减少（$P<0.05$，$P<0.01$）；与 BMSCs 组比较，WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌梗死面积均减少（$P<0.05$，$P<0.01$）。与 WYZS 组比较，WYZS+BMSCs 组大鼠心肌梗死面积减少（$P<0.05$）。详见图 2、表 1。

2.3　温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌组织病理形态的影响

HE 染色结果显示，与 Sham 组比较，Model 组大

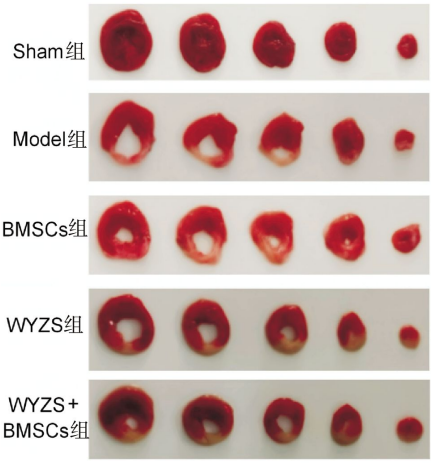


图 2 各组大鼠心肌组织 TTC 染色结果(n=5)

Fig.2 TTC staining of myocardial tissue in each group of rats (n=5)

表 1 各组大鼠心肌梗死面积比较($\bar{x}\pm s$,n=5)

Table 1 Comparison of myocardial infarct size among rat groups ($\bar{x}\pm s$, n=5)

组别	梗死面积/%
Sham 组	0.00±0.00
Model 组	44.77±5.10**
BMSCs 组	33.83±2.03$^{\#}$
WYZS 组	26.07±2.55$^{\#\#\blacktriangle}$
WYZS+BMSCs 组	19.18±1.64$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$

注:与 Sham 组比较,**P<0.01;与 Model 组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01;与 BMSCs 组比较,$^{\blacktriangle}P$<0.05,$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01;与 WYZS 组比较,$^{\triangle}P$<0.05。

鼠可见明显的心肌细胞损伤与坏死,肌纤维排列紊乱、断裂、溶解,并伴有明显的水肿和炎症细胞浸润;与 Model 组比较,BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌细胞损伤与坏死情况均不同程度减轻,心肌纤维排列紊乱和炎症细胞浸润情况有显著改善;与 BMSCs 组、WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组上述损伤情况被进一步改善,心肌纤维排列相对整齐,炎症浸润程度最轻。详见图 3。

2.4 温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌纤维化程度的影响

Masson 染色结果显示,与 Sham 组比较,Model 组大鼠心肌可见大量蓝色胶原纤维沉积,提示心肌纤维化程度显著增加;与 Model 组比较,BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌胶原纤维沉积情况均明显减轻;与 BMSCs 组、WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组大鼠心肌胶原纤维沉积程度进一步减轻。详见图 4。

2.5 温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌组织中 CD31、α-SMA 蛋白表达的影响

免疫荧光染色结果显示,与 Sham 组比较,Model 组心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白表达降低(P<0.01);与 Model 组比较,BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白表达均升高(P<0.05,P<0.01);与 BMSCs 组比较,WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白表达均升高(P<0.01)。与 WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白表达均升高(P<0.05,P<0.01)。详见图 5—6、表 2。

2.6 温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌细胞凋亡的影响

TUNEL 染色结果显示,与 Sham 组比较,Model 组大鼠心肌细胞凋亡率升高(P<0.01);与 Model 组比较,BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌

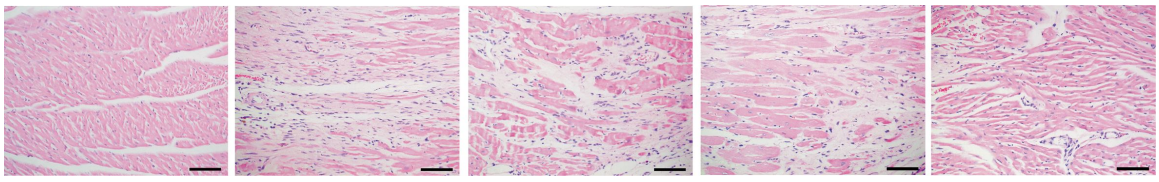


图 3 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果(×400,比例尺=100 μm)

Fig.3 HE staining of myocardial tissue in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

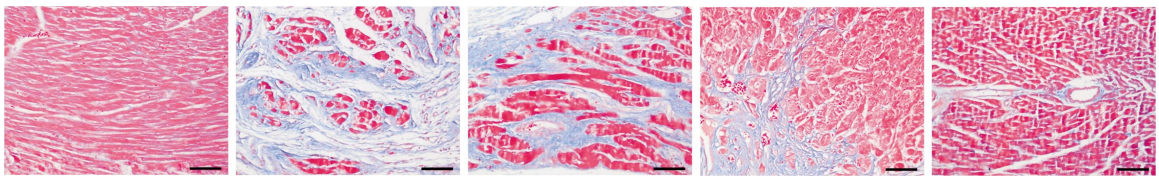


图 4 各组大鼠心肌组织 Masson 染色结果(×400,比例尺=100 μm)

Fig.4 Masson staining of myocardial tissue in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

注:蓝色为胶原纤维,红色为肌纤维。

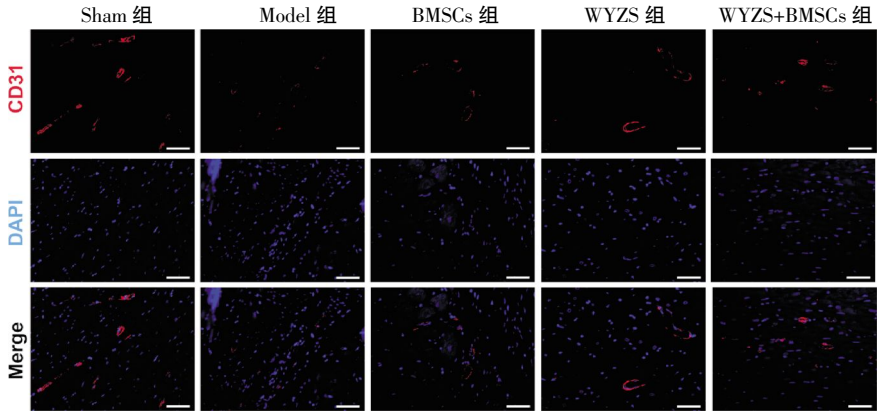


图 5　各组大鼠心肌组织 CD31 蛋白免疫荧光染色结果(×400,比例尺=100 μm)

Fig.5　Immunofluorescence staining of CD31 protein in myocardial tissue in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

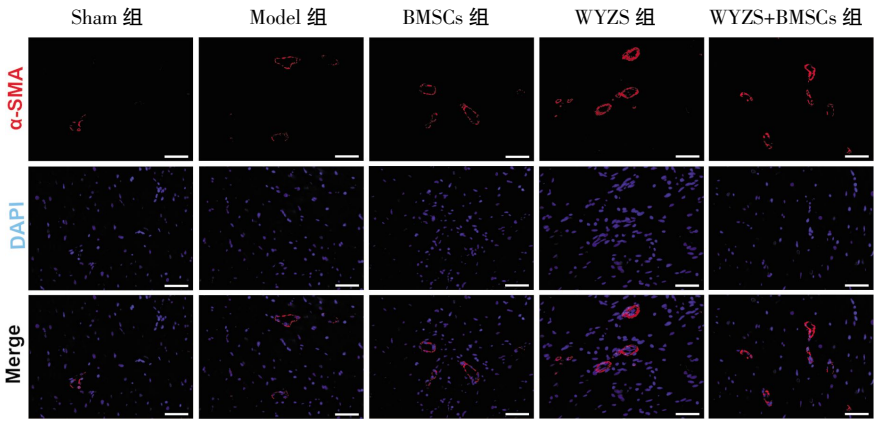


图 6　各组大鼠心肌组织 α-SMA 蛋白免疫荧光染色结果(×400,比例尺=100 μm)

Fig.6　Immunofluorescence staining of α-SMA protein in myocardial tissue in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

表 2　各组大鼠心肌组织 CD31、α-SMA 蛋白相对荧光强度值比较($\bar{x}\pm s$,n=3)

Table 2　Comparison of relative fluorescence intensity values of CD31 and α-SMA proteins in myocardial tissue among rat groups ($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	CD31	α-SMA
Sham 组	78.15±6.34	35.67±4.02
Model 组	19.76±2.41**	16.18±1.09**
BMSCs 组	25.94±3.86$^{\#}$	25.34±2.96$^{\#\#}$
WYZS 组	61.39±7.55$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle}$	76.19±6.72$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle}$
WYZS+BMSCs 组	81.62±9.13$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle\triangle}$	85.37±7.14$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$

注:与 Sham 组比较,**P<0.01;与 Model 组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01;与 BMSCs 组比较,$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01;与 WYZS 组比较,$^{\triangle}P$<0.05,$^{\triangle\triangle}P$<0.01。

细胞凋亡率均降低(P<0.01);与 BMSCs 组比较,WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌细胞凋亡率均降低(P<0.01)。与 WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组大鼠心肌细胞凋亡率降低(P<0.05)。详见表 3、图 7。

2.7　温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,与 Sham 组比较,Model 组大鼠心肌组织促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达升高,Bax/Bcl-2 比值升高,抗凋亡蛋白Bcl-2 蛋白表达降低(P<0.01)。与 Model 组比较,BMSCs 组大鼠心肌组织 Bcl-2 蛋白表达升高,Bax/Bcl-2 比值及 Caspase-3 表达降低(P<0.05);WYZS组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达及 Bax/Bcl-2 比值均降低,Bcl-2 蛋白表达升高(P<0.05,P<0.01)。与 BMSCs 组比较,WYZS+BMSCs 组

表 3　各组大鼠心肌细胞凋亡率比较($\bar{x}\pm s$,n=4)

Table 3　Comparison of the cardiomyocyte apoptosis rate among rat groups ($\bar{x}\pm s$, n=4)

组别	心肌细胞凋亡率/%
Sham 组	5.69±0.37
Model 组	68.15±4.62**
BMSCs 组	48.36±5.25$^{\#\#}$
WYZS 组	21.92±3.19$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle}$
WYZS+BMSCs 组	12.08±1.04$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$

注:与 Sham 组比较,**P<0.01;与 Model 组比较,$^{\#\#}P$<0.01;与 BMSCs 组比较,$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01;与 WYZS 组比较,$^{\triangle}P$<0.05。

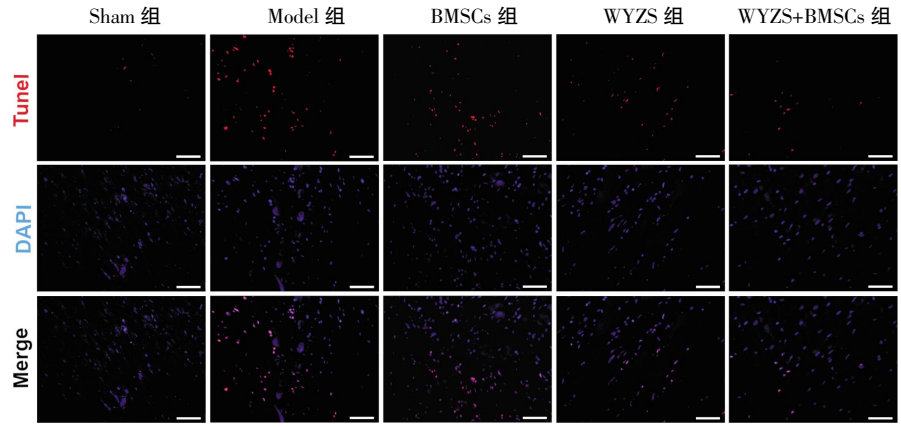


图 7 各组大鼠心肌细胞 TUNEL 染色结果(×400,比例尺=100 μm)

Fig.7 TUNEL staining of cardiomyocyte apoptosis in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

大鼠心肌组织中 Bcl-2 蛋白表达升高,Bax/Bcl-2 比值及 Caspase-3、Caspase-9 表达均降低(P<0.05,P<0.01)。与 WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 Bax/Bcl-2 比值、Caspase-3 表达均降低(P<0.05)。详见图 8和表 4。

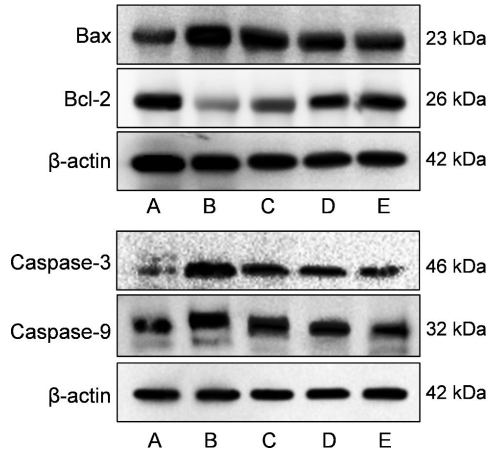


图 8 各组大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达条带图(n=3)

Fig.8 Band images of Bax, Bcl-2, Caspase-3, and Caspase-9 protein expression in myocardial tissue in each group of rats (n=3)

注:A.Sham 组;B.Model 组;C.BMSCs 组;D.WYZS 组;E.WYZS+BMSCs 组。

2.8 温阳振衰颗粒联合 BMSCs 对 AMI 大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达的影响

免疫组化染色结果显示,与 Sham 组比较,Model 组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达降低(P<0.01)。与 Model 组比较,BMSCs 组、WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达均升高(P<0.05,P<0.01)。与 BMSCs 组比较,WYZS 组、WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达均升高(P<0.01)。与 WYZS 组比较,WYZS+BMSCs 组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达升高(P<0.05,P<0.01)。详见图 9、表 5。

3 讨论

AMI 属于中医学“真心痛”“卒心痛”范畴。本病多发生于中老年人,发作时心脉卒然闭塞,致使心肌坏死,心阳随之暴脱,形成“心肾阳微,阴寒凝滞,络脉瘀阻”之危候。现代医学认为,AMI 后梗死区严重的缺血、缺氧及炎症级联反应构成了恶劣的“组织微环境”,这与中医学认为的“阴寒成聚、局部气血不通”相对应。这种恶劣的微环境正是导致移植 BMSCs 存活率低、归巢困难的关键原因。因此,单纯补充外源性干细胞犹如“寒冬播种”,难以扎根;必须辅以

表 4 各组大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$,n=3)

Table 4 Comparison of protein expression of Bax, Bcl-2, Caspase-3, and Caspase-9 in rat myocardial tissue among rat groups ($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	Bax/β-actin	Bcl-2/β-actin	Bax/Bcl-2	Caspase-3/β-actin	Caspase-9/β-actin
Sham 组	0.498±0.215	0.988±0.207	0.50±0.24	0.101±0.058	0.510±0.213
Model 组	1.511±0.502**	0.155±0.090**	9.75±6.52**	2.350±0.703**	1.620±0.390**
BMSCs 组	1.100±0.320	0.465±0.122$^{\#}$	2.37±0.93$^{\#}$	1.598±0.366$^{\#}$	1.212±0.065
WYZS 组	0.835±0.199$^{\#}$	0.602±0.100$^{\#\#}$	1.39±0.40$^{\#\#}$	1.172±0.254$^{\#\#}$	0.908±0.153$^{\#\#}$
WYZS+BMSCs 组	0.601±0.157$^{\#\#}$	0.894±0.133$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$	0.67±0.20$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$	0.405±0.097$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$	0.601±0.012$^{\#\#\blacktriangle}$

注:与 Sham 组比较,**P<0.01;与 Model 组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01;与 BMSCs 组比较,$^{\blacktriangle}P$<0.05,$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01;与 WYZS 组比较,$^{\triangle}P$<0.05。

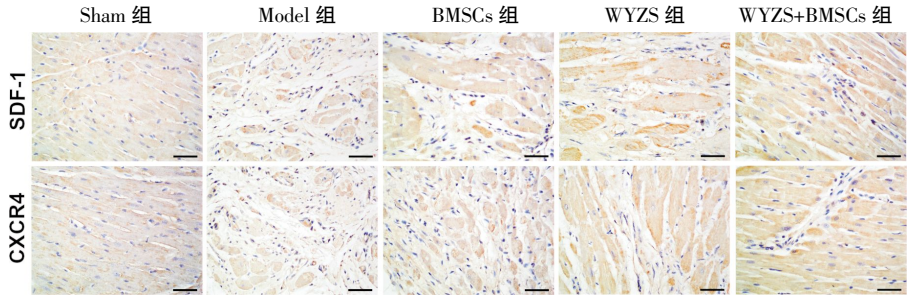


图 9　各组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达免疫组化图(×400,比例尺=100 μm)

Fig.9　Immunohistochemistry images of SDF-1 and CXCR4 protein expression in myocardial tissue in each group of rats (×400, scale bar=100 μm)

表 5　各组大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4 蛋白积分光密度值比较($\bar{x}\pm s$,n=3)

Table 5　Comparison of integrated optical density values of SDF-1 and CXCR4 proteins in myocardial tissue among rat groups ($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	SDF-1	CXCR4
Sham 组	96.74±8.17	103.42±12.09
Model 组	43.26±6.92**	65.11±7.63**
BMSCs 组	58.07±5.15$^{\#}$	76.08±8.69$^{\#}$
WYZS 组	103.92±13.48$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle}$	116.43±15.74$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle}$
WYZS+BMSCs 组	128.53±14.67$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle}$	142.07±10.36$^{\#\#\blacktriangle\blacktriangle\triangle\triangle}$

注:与 Sham 组比较,**P<0.01;与 Model 组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01;与 BMSCs 组比较,$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01;与 WYZS 组比较,$^{\triangle}P$<0.05,$^{\triangle\triangle}P$<0.01。

“温煦暖土”之法,方能提高细胞定植与修复效能[17]。

温阳振衰颗粒是我院陈新宇教授辨治缺血性心脏病的经验方,全方立足于破阴回阳、温通心脉之法。前期研究已证实其能有效改善心力衰竭模型大鼠的心功能与组织炎症。本研究进一步将视角转向其与 BMSCs 的联合应用。本研究宏观结果显示,单用BMSCs 或单用温阳振衰颗粒虽能在一定程度上缩小 AMI 大鼠梗死面积和改善心肌纤维化,但联合治疗组的改善程度显著优于任何单一干预组。联合用药优于单药及单纯 BMSCs 的核心原因,可能在于两者实现了“改善微环境”与“补充修复细胞”的优势互补。单用 BMSCs 存在“无本之木”的困境,恶劣的缺血微环境导致大量干细胞在定植前即发生凋亡;而单用温阳振衰颗粒虽能发挥内源性的心肌保护作用,但缺乏干细胞强大的旁分泌与微血管再生潜能。联合给药则有效打破了这一僵局。

本研究进一步从细胞层面证实了这种优势互补带来的协同保护作用,主要体现在促进血管新生与拮抗细胞凋亡两个方面。一方面,在恢复微血管网络方面,联合治疗组局部心肌 CD31(血管内皮标志物)与 α-SMA(平滑肌细胞标志物)蛋白表达呈现协同性显著升高,证实联合疗法在改善血流灌注方面显著优于单药,高度契合中医学“温通心脉”理论。另一方面,改善的血流灌注与干细胞共同拮抗了缺血缺氧诱导的凋亡级联反应[18-19];相较于各单药组,联合治疗组最大程度地逆转了 Bax/Bcl-2 的表达失衡,显著降低了促凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-9 的表达,以及心肌细胞 TUNEL 凋亡率。这表明,联合用药能显著挽救濒死心肌。

为深入剖析上述“药物-干细胞”协同增效的可能机制,本研究进一步探讨了 SDF-1/CXCR4 信号轴的作用。SDF-1/CXCR4 被公认为是介导干细胞向损伤组织定向趋化与归巢的核心分子轴[20-21]。既往研究表明,SDF-1/CXCR4 轴在心肌缺血损伤后的组织保护、干细胞募集及心肌修复过程中发挥重要作用[22]。本研究动物实验进一步证实,温阳振衰颗粒能显著升高缺血心肌局部的 SDF-1 及 CXCR4 表达。上述结果提示,温阳振衰颗粒可能通过上调 SDF-1/CXCR4轴,促进 BMSCs 向缺血心肌归巢,从而增强其血管生成与抗凋亡效应,改善缺血微环境,形成有利于心肌修复的良性循环。

基于上述协同增效机制,本研究结果具有一定的临床转化意义。目前,临床治疗 AMI 多依赖早期血流重建(如经皮冠状动脉介入治疗),但仍难以有效遏制严重缺血引发的后期心室重构与心力衰竭。干细胞移植作为再生医学的重要策略,在基础研究中显示出良好的心肌修复潜力,但其在缺血微环境中细胞存活率低,临床转化效果受到明显限制。温阳振衰颗粒作为长期应用于缺血性心脏病且安全性明确的临床经验方,可作为干细胞疗法的微环境增效剂。构建“中药改善局部微环境+干细胞提供修复基础”的中西医结合再生医学模式,有望为突破当前干细胞移植临床疗效不佳的转化难题提供新的思路,也为预防和治疗 AMI 后心力衰竭提供了一种极具潜力的综合干预新策略。

综上所述，本研究从整体动物水平证实温阳振衰颗粒联合 BMSCs 能发挥显著的协同增效作用，其机制可能与 SDF-1/CXCR4 信号轴的激活有关，从而改善缺血微环境，进而促进 BMSCs 归巢、微血管新生并抑制心肌细胞凋亡。然而，本研究尚存在一定局限性。本研究立足于体内药效学宏观评价，证实了疗效与 SDF-1/CXCR4 信号轴的相关性，未来需进一步采用 SDF-1 和 CXCR4 拮抗剂或基因敲减技术，明确其因果靶向关系；受限于实验条件和实验设计，本研究未能采用活体荧光示踪技术直观定量 BMSCs 在心肌组织中的定植数量，缺乏超声心动图对心室重构的动态监测，同时未采用双重免疫荧光共染技术直观评估新生微血管的成熟度与完整空间构型。后续课题组将逐步完善上述实验，以期为中西医结合治疗 AMI 提供更严密的证据链。

参考文献

[1] Do Carmo J M, Omoto A C M, Hall J E, et al. Parental obesity predisposes male and female offspring to exacerbated cardiac dysfunction and increased mortality after myocardial infarction[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2025, 328(5): H1039-H1050.

[2] Briones-Valdivieso C, Salerno P R V O, Navarrete-Muñoz E M, et al. Metabolic and behavioural risk factors for cardiovascular diseases in Southern Latin America: analysis of the Global Burden of Disease 1990-2019[J]. Public Health, 2024, 235: 211-218.

[3] 廖鹏达, 李慧, 郭力恒, 等. 《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》制定的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 873-876.

[4] Lu D H, Liao Y, Zhu S H, et al. Bone-derived Nestin-positive mesenchymal stem cells improve cardiac function via recruiting cardiac endothelial cells after myocardial infarction[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2019, 10(1): 127.

[5] Wei X, Zheng Y, Zhang W L, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated Galectin-7-siRNA promotes the homing of bone marrow mesenchymal stem cells to alleviate acute myocardial infarction in rats[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2021, 47(2): 677-687.

[6] 卢文燕, 张明. 骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(5): 93-97.

[7] Schaun M I, Kristochek M, Dias L D, et al. Physical training prior to myocardial infarction potenti alizes stem cell therapy, SDF-1/CXCR4 axis activation and inhibits the vasoconstrictor response in hypertensive rats[J]. Cytokine, 2020, 126: 154912.

[8] 林泉成, 陈新宇, 戴飞跃, 等. 温阳振衰颗粒治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证的临床研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(6): 82-85, 94.

[9] 王楠, 唐燕萍, 蔡虎志, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭大鼠的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2456-2459.

[10] 姚昆鹏, 刘起立, 石静, 等. 基于生物信息学及分子对接研究温阳振衰颗粒治疗慢性心力衰竭的潜在分子机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1365-1371.

[11] 陈广, 吴晓霞, 蔡虎志, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞线粒体自噬关键蛋白的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 16-18.

[12] Hou J Y, Wu H, Li S M, et al. ELABELA promotes the migration and homing of bone marrow mesenchymal stem cells to myocardial injury sites through the ERK1/2/miR-299a-5p/Exo70 pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1541869.

[13] Lin Q C, Liu J, Chen Q Y, et al. Mechanisms of myocardial ischemic injury repair by bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-183-5p targeting FOXO1[J]. Cellular and Molecular Biology, 2023, 69(4): 94-100.

[14] 周帅, 彭亚杰, 吕露露, 等. 亮氨酸通过促进 NLRP3 炎症通路激活加重急性心肌梗死致心肌损伤[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(10): 1922-1931.

[15] 马艺杰, 张由建, 王记培, 等. 黄芪生脉饮调控 P2X7R/NLRP3 通路对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. 解剖学报, 2025, 56(6): 713-720.

[16] 林泉成. 基于阴阳气化理论研究温阳振衰颗粒调控 BMSCs 增殖及归巢并修复心肌细胞缺氧损伤的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.

[17] 舒华, 孙安会, 王笑莹, 等. 陈新宇运用“阳化气，阴成形”论治内科杂病经验[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(4): 13-16.

[18] Pesse B, Levrand S, Feihl F, et al. Peroxynitrite activates ERK via Raf-1 and MEK, independently from EGF receptor and p21Ras in H9C2 cardiomyocytes[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2005, 38(5): 765-775.

[19] Rao T C, Tong H, Li J, et al. Exploring the role and mechanism of hyperoside against cardiomyocyte injury in mice with myocardial infarction based on JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155319.

[20] Song Y L, Jiang H, Jiang N G, et al. Mesenchymal stem cell-platelet aggregates increased in the peripheral blood of patients with acute myocardial infarction and might depend on the stromal cell-derived factor 1/CXCR4 axis[J]. Stem Cells and Development, 2019, 28(24): 1607-1619.

[21] Tian X Q, Yang Y J, Li Q, et al. Combined therapy with atorvastatin and atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cells enhances cardiac performance after acute myocardial infarction by activating SDF-1/CXCR4 axis[J]. American Journal of Translational Research, 2019, 11(7): 4214-4231.

[22] Hu X, Dai S, Wu W J, et al. Stromal cell derived factor-1 alpha confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of the cardiac stromal cell derived factor-1 alpha CXCR4 axis[J]. Circulation, 2007, 116(6): 654-663.

（本文编辑 周 旦）