

## ·综述·

本文引用: 李伟军, 甘子杰, 林雪峰, 廉 坤, 孟骊冲, 胡志希. 中医药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(7): 1378–1385.

中医药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗慢性心力衰竭的作用机制

李伟军, 甘子杰, 林雪峰, 廉 坤, 孟骊冲, 胡志希\*

湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

**[摘要]** 慢性心力衰竭(CHF)作为终末期心血管疾病,具有复杂的病理机制,其发病过程不仅涉及心肌细胞结构和功能的改变,还包括炎症反应、氧化应激、神经内分泌系统失调以及血管功能异常等多个环节。其中,中医药在调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路方面展现出独特优势,为 CHF 的治疗提供了多层次、多途径的干预手段。本研究基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,通过解析其异常活化,促进心肌纤维化、抑制心肌再生及加剧氧化应激的级联机制,阐明该通路驱动 CHF 发展的病理学本质。系统阐释中医药干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关键靶标,为基于该通路干预 CHF 的治疗策略提供实验依据,同时为今后进一步深入研究 CHF 提供理论依据和实践基础。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 心肌纤维化; 炎症反应; 氧化应激

**[中图分类号]** R256.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.07.028

## Mechanism of action of Chinese medicine in regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway for the treatment of chronic heart failure

LI Weijun, GAN Zijie, LIN Xuefeng, LIAN Kun, MENG Lichong, HU Zhixi\*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** Chronic heart failure (CHF), as an end-stage cardiovascular disease, has a complex pathological mechanism. Its pathogenesis involves not only changes in the structure and function of cardiomyocytes, but also multiple processes such as inflammatory response, oxidative stress, neuroendocrine system dysregulation, and vascular dysfunction. Among them, Chinese medicine has demonstrated unique advantages in regulating this signaling pathway, providing multi-level and multi-pathway intervention approaches for the treatment of CHF. Based on the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, the present study elucidated the pathological nature of CHF progression driven by its abnormal activation, which promotes myocardial fibrosis, inhibits myocardial regeneration, and exacerbates oxidative stress through a cascade mechanism. The study systematically elucidates the key targets of TCM intervention in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, providing experimental evidence for the development of therapeutic strategies targeting this pathway in CHF. Meanwhile, it offers a theoretical foundation and practical basis for further in-depth research on CHF in the future.

**[Keywords]** chronic heart failure; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway; myocardial fibrosis; inflammatory response; oxidative stress

**[收稿日期]** 2025-02-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82274412); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023147)。

**[通信作者]**\* 胡志希,男,博士,教授,博士研究生导师, E-mail: 003405@hnuem.edu.cn。

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是因心脏结构或功能异常致使心室充盈和(或)射血能力出现异常而引发的一组复杂临床综合征<sup>[1]</sup>。其病理特征为进行性心肌重构和纤维化,主要临床表现为胸闷乏力、呼吸困难、体力活动受限以及体液潴留,发病机制复杂,是各种心血管疾病的终末阶段<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示,2022年我国CHF患者近890万,其中CHF住院患者病死率约为4.1%,至2023年全球CHF的发病比例升至3.0%<sup>[3-4]</sup>。近年来,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路被证实是CHF病理进程的核心调控枢纽,该通路通过双重机制参与疾病演进:一方面通过调控心肌细胞周期蛋白表达抑制心肌细胞增殖分化;另一方面激活成纤维细胞转分化促进胶原沉积,最终导致心室重构和心脏功能衰竭<sup>[5-10]</sup>。心肌纤维化作为心肌梗死向CHF转化的关键环节,其病理特征表现为成纤维细胞异常活化、肌成纤维细胞转化以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构,而Wnt/ $\beta$ -catenin通路是这一病理过程的核心调控者<sup>[11]</sup>。

中医药干预CHF展现出独特优势,体现在通过多靶点调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路从而实现保护心肌的作用。本文对中药调控Wnt/ $\beta$ -catenin通路干预CHF进行分析总结,为CHF的治疗提供新的思路和方法,尤其是在抗纤维化方面,分析中药提取物、中药复方等通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin通路改善心肌细胞损伤的作用机制。

## 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

*wg*基因首次在果蝇胚胎中被发现,并命名为Wnt基因家族<sup>[12-13]</sup>。Wnt通路包括依赖 $\beta$ -catenin的经典通路及不依赖 $\beta$ -catenin的非经典通路,其中Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是研究者研究的热点通路<sup>[14-16]</sup>。其中,Wnt经典信号通路参与多种生理过程,在调控细胞增殖、迁移等事件中发挥关键功能<sup>[17-18]</sup>。

$\beta$ -catenin的磷酸化或稳定积累并精准进入细胞核是Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路持续活化的基础<sup>[19-20]</sup>。 $\beta$ -catenin蛋白是其重要组成部分,主要维持细胞间黏附和临近组织的形态结构<sup>[21-22]</sup>。在未激活状态下, $\beta$ -catenin被复合物包裹,该复合物包括支架蛋白(axin inhibitor, Axin)、糖原合成激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、腺瘤样聚类多蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)以及酪蛋白激酶(casein kinase1, CK1)等<sup>[23]</sup>。GSK-3 $\beta$ 是该通路的主要抑制剂,参与许多病理生理过程,如细胞膜信号传导、

细胞极性和炎症<sup>[24]</sup>。在未激活状态下,细胞内的 $\beta$ -catenin水平相对较低;在激活状态下,复合物裂解, $\beta$ -catenin积累进入细胞核, $\beta$ -catenin水平升高,在细胞核中和T细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)结合,促进基因转录<sup>[14,25]</sup>。

Wnt蛋白是该信号通路的起始因子,由细胞分泌并且在细胞间隙中形成浓度差,Wnt蛋白分为多种亚型,不同的Wnt蛋白亚型诱导不同的信号通路<sup>[23,26-27]</sup>。

当Wnt蛋白与细胞膜上的结合蛋白(frizzled, Frz)受体及其共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)5/6结合时,激活了Wnt信号通路,Axin与受体结合,阻断了复合物的形成,抑制 $\beta$ -catenin磷酸化,致使细胞内的 $\beta$ -catenin浓度升高<sup>[28]</sup>。由于 $\beta$ -catenin的降解受到抑制,在细胞内逐渐积累,并与其TCF/LEF转录因子结合,形成复合物,激活特定基因转录<sup>[29]</sup>。 $\beta$ -catenin从细胞质到细胞核的运动被认为是激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的关键性标志<sup>[30-31]</sup>。活化的TCF/LEF复合物促进一系列靶基因的转录,包括Axin2、I型胶原蛋白(collagen type I, Col-I)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)等。这些基因调控细胞增殖、分化相关蛋白的表达,如细胞周期蛋白、生长因子和转录因子等<sup>[32]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活过程,详见图1。

## 2 Wnt 信号通路与 CHF 的关系

进一步研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的异常激活是心肌纤维化的驱动力,通过多维度调控参与CHF的病理网络,包括心肌结构和功能的改变、炎症反应、神经内分泌系统的失衡等<sup>[33]</sup>。以心肌纤维化和炎症反应为例,Wnt信号通路与CHF的关系见图2,并指出其中中医药潜在的干预靶点。

### 2.1 心肌结构和功能改变

近年来,多项研究深入揭示Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在CHF心肌组织结构和功能改变中的核心调控作用,其分子机制的多样性与复杂性为CHF的靶向治疗提供了新视角。CHF心肌组织结构和功能的改变,包括心肌细胞肥大和增生、心肌纤维化、心室扩张等病理表现,导致心脏泵血功能减弱,无法满足身体的需求,最终形成CHF<sup>[33]</sup>。

研究表明,果蝇基因*Pygo1*作为Wnt/ $\beta$ -catenin通路的关键互作因子,在小鼠心脏中特异性过表达

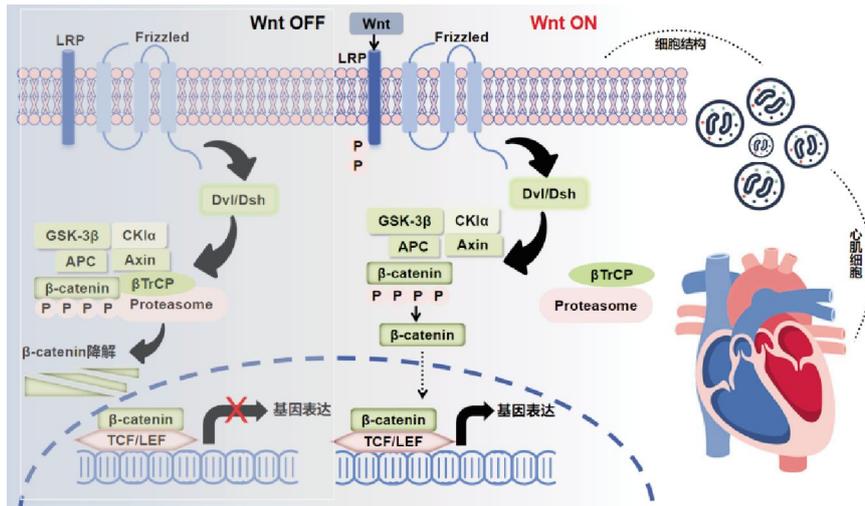


图 1 Wnt/β-catenin 信号通路 (经典信号通路)

Fig.1 Wnt/β-catenin signaling pathway (classical signaling pathway)

注:βTrCP.β-转导重复蛋白。

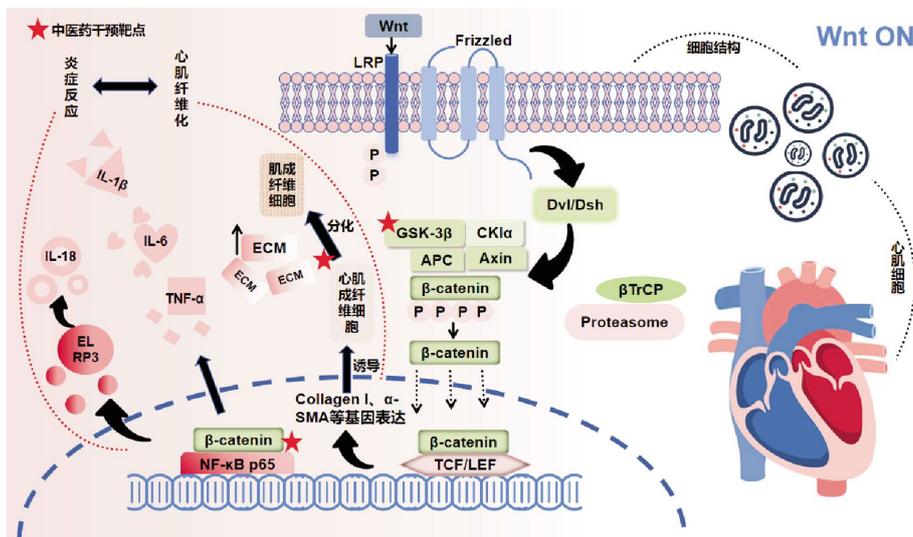


图 2 Wnt 信号通路与慢性心力衰竭炎症反应和纤维化的关系及中医药干预靶点

Fig.2 The relationship between Wnt signaling pathway and inflammatory response and fibrosis in CHF, as well as intervention targets of Chinese medicine

可自发诱导病理性心肌肥大,且这一过程依赖 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号级联反应<sup>[34]</sup>,证实了该通路在心肌肥厚中的直接驱动作用,也提示 *Pygo1* 可能成为干预心脏重构的潜在靶点。其次,*Frz2* 作为内源性通路抑制剂,其过表达能有效拮抗 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导,减轻心肌细胞肥大和间质纤维化<sup>[35]</sup>。此外,长链非编码 RNA *MAGI1-IT1* 通过靶向 miR-302e/*DKK1* 轴抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路活性,显著抑制心肌肥厚<sup>[36]</sup>。

心肌纤维化作为 CHF 的核心病理特征之一,主要表现为心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)过度增殖及 ECM 异常沉积,最终导致心脏结构与功能的进行性恶化<sup>[37]</sup>。近年研究提示,Wnt/ $\beta$ -catenin信

号通路在此过程中扮演关键调控角色,其异常激活可通过多维度机制驱动纤维化进程<sup>[38-40]</sup>。研究表明,特异性抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin/*GSK-3 $\beta$*  信号通路可显著减轻大鼠心肌损伤并减少 ECM 沉积,提示该通路的靶向干预对缓解纤维化具有直接效应<sup>[41]</sup>。进一步机制探索发现,转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB)通过负向调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号活性,能抑制心肌梗死后纤维化的发展,为利用内源性调控分子干预纤维化提供新思路<sup>[42]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的过度激活是心肌纤维化的重要驱动因素,其作用贯穿于 CFs 活化、ECM 重构及炎症微环境形成等多个环节。

心室重塑是 CHF 的重要病理基础,Wnt/ $\beta$ -catenin

信号通路的异常激活在此过程中显示出双重破坏性作用。研究发现,β-catenin 可以加强心室重构而导致心肌梗死后心脏的室性快速性心律失常<sup>[43]</sup>。研究表明,血清硬化蛋白作为 Wnt 信号通路的负调控因子,能抑制心脏微血管内皮细胞的血管生成能力,间接促进 CFs 增殖与 ECM 沉积,从而加剧梗死后病理性心肌重塑<sup>[44]</sup>。Wnt/β-catenin 通路的激活通过“结构-功能”双重机制深度参与心室重塑进程。

## 2.2 炎症反应

在 CHF 的发生发展过程中,炎症反应不仅是关键的始动因素,更是推动病理进程恶性循环的核心要素,其与 Wnt/β-catenin 信号通路之间的双向交互作用构成了 CHF 病理进展的核心机制<sup>[45]</sup>。而心肌细胞缺血缺氧时,会在数小时乃至数天内出现凋亡,受损的组织会引发炎症反应,形成肉芽组织,同时出现免疫细胞浸润,最后释放促炎细胞因子和趋化因子<sup>[46]</sup>。研究表明,糖尿病性心脏病患者的炎症反应与代谢失调密切相关,联合抑制 NF-κB 和 Wnt/β-catenin/GSK-3β 通路不仅能改善糖脂代谢紊乱,还可显著降低肿瘤坏死因子-α 等炎症因子水平,提示该通路在代谢-炎症交叉调控中的枢纽作用<sup>[41]</sup>。进一步研究显示,长链非编码 RNA-p21 通过激活 Wnt/β-catenin 通路,可同步调控心肌细胞增殖、凋亡与炎症反应,其作为“分子开关”的特性为靶向干预提供了新方向<sup>[47]</sup>。天然产物如姜黄素和生姜提取物能通过抑制 Wnt/β-catenin 通路活性,阻断炎症信号传导,从而减轻心肌损伤并延缓纤维化进程<sup>[48-49]</sup>。由此可见,Wnt/β-catenin 通路是连接心肌损伤、炎症反应与纤维化的关键桥梁。

## 2.3 神经内分泌系统的失衡

CHF 进程中,神经内分泌系统的持续激活与 Wnt/β-catenin 信号通路的异常调控形成复杂的交互网络,共同驱动心肌纤维化与心室重塑。研究发现,Wnt/β-catenin 信号通路与肾素-血管紧张素 (renin-angiotensin system, RAS) 共同调控某些慢性疾病的病理生理过程,Wnt/β-catenin 信号通路可能是 RAS 的上下游系统,可以作为治疗 CHF 的靶点<sup>[50]</sup>。Wnt 在体外诱导原代心肌细胞和 CFs 中 RAS 的多种成分,而靶向 Wnt/β-catenin 信号通路治疗可能可以同时保护心脏与肾脏<sup>[51]</sup>。靶向干预 Wnt/β-catenin 通路可能实现对 RAS 激活的“上游截断”,从而干预 CHF 的发生发展。

## 2.4 氧化应激和细胞凋亡

氧化应激作为 CHF 病理进程中的关键驱动因素,通过过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累引发心肌细胞损伤与凋亡,进而形成“损伤-氧化应激-心功能恶化”的恶性循环<sup>[52]</sup>。Wnt/β-catenin 信号通路的激活会引起氧化应激反应,导致心肌细胞损伤或凋亡,进一步加重氧化应激反应,CFs 能激活 TGF-β 和 Wnt/β-catenin 信号以逃避凋亡并提高存活率<sup>[53]</sup>。姜黄素能抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,减弱氧化应激反应,从而减少心肌细胞的损伤和凋亡<sup>[48,54]</sup>。生姜同样有类似作用,能减弱氧化应激反应、减少细胞凋亡<sup>[49]</sup>。因此,Wnt/β-catenin 信号通路的激活能导致氧化应激反应。

## 2.5 血管功能异常

血管功能异常也是 CHF 的一个重要机制,血管舒张功能受损、内皮功能异常等会导致血管阻力增加,心脏负荷增加,加重心脏功能不全<sup>[55]</sup>。Wnt 信号通路在心肌梗死区域新形成和先前存在的脉管系统内皮细胞中被激活,促进血管生成,从而减轻心肌梗死引起的并发症<sup>[56]</sup>。Wnt 细胞信号通路被认为是调节心肌梗死后血管生成的关键靶点,可以通过靶向信号通路以促进血管生成达到治疗 CHF 的临床目的<sup>[57-58]</sup>。因此,该信号通路能激活血管平滑肌细胞增殖迁移,引起血管功能异常。

## 3 中医药基于 Wnt/β-catenin 信号通路防治 CHF

现代药理学研究表明,中医药在疾病治疗领域展现出独特的系统调控优势,其作用特点主要体现在多层次干预、多途径协同、多靶点整合等维度,充分体现了“整体观”指导下的治疗理念<sup>[59-61]</sup>。随着研究技术的革新,中医药已突破传统方剂的应用形式,逐步发展出包括中药单体提取物、中成药制剂在内的新型药物体系。Wnt/β-catenin 信号通路作为调控心肌细胞增殖与纤维化进程的关键通路,已成为中医药治疗 CHF 的重要作用靶点。

### 3.1 中药复方的作用机制及应用

中药复方作为中医药临床治疗体系中的核心组成部分,是被应用最为广泛的中药剂型。研究发现,苓桂术甘汤能上调心肌组织 GSK-3β 蛋白、α-SMA 蛋白及细胞质 Wnt-1、Wnt-3a、β-catenin、p-GSK-3β 蛋白和细胞核 β-catenin 表达,降低心肌组织 β-catenin、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase,

MMP)-9 mRNA 表达,具有抑制心肌纤维化、改善心室重构和延缓心肌肥大的作用<sup>[7,9,62]</sup>。王冰等<sup>[63]</sup>研究发现,抗纤益心方也能够调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而抑制心肌纤维化。详见表 1。

### 3.2 中药单体提取物的作用机制及应用

中药提取物如槲皮素、姜黄素等均能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善 CHF。韩雪等<sup>[6]</sup>发现,槲皮素能抑制心肌纤维化,从而抑制心力衰竭的进展。研究发现,姜黄素能刺激心肌组织 GSK-3 $\beta$  活性,从而抑制氧化应激反应和炎症反应<sup>[48,54]</sup>。WANG 等<sup>[64]</sup>研究表明,用葛根素预处理可下调 AC16 细胞相关蛋白的磷酸化水平,进而延缓心肌肥大。研究发现,人参皂苷能够抑制氧化应激反应、防止氧化损伤<sup>[52]</sup>。高嘉等<sup>[8]</sup>研究发现,川芎提取物下调心肌组织 Dishevelled 家族成员 3(dishevelled family member 3, Dvl3)、GSK- $\beta$  和  $\beta$ -catenin 表达水平,有助于改善心肌细胞损伤。详见表 2。

### 3.3 中成药制剂的作用机制及应用

蒲参胶囊、参附注射液及复方血栓通等中成药能抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路以改善 CHF。谢方方等研究发现<sup>[65]</sup>,蒲参胶囊能下调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  蛋白的表达水平,上调心肌组织中  $\beta$ -catenin 等蛋白的表达水平,从而改善心室重构。郭瑾等<sup>[66]</sup>研究表明,参附注射液下调心肌组织 Wnt-3a、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  等蛋白以及 mRNA 表达,上调 miR-139 表达,发挥抑制心肌纤维化和炎症反应的作用。黄潇扬等<sup>[67]</sup>研究发现,参仙升脉口服液抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达水平,从而达到抑制纤维化的效果。PENG 等<sup>[68]</sup>研究表明,复方血栓通能下调心肌组织中 Wnt-2、 $\beta$ -catenin、p-GSK-3 $\beta$  等蛋白表达水平,从而抑制心肌纤维化。WANG 等<sup>[69]</sup>研究发现,活心丸是抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活的强效剂,可抑制氧化应激反应和改善心室重构。详见表 3。

表 1 中药复方调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的作用机制

Table 1 Mechanism of action of Chinese medicine compounds in regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

中药复方	研究对象	造模方法	药物组成	作用机制	文献
苓桂术甘汤	大鼠	冠状动脉左前降支结扎法	茯苓、桂枝、白术、甘草	上调心肌组织 GSK-3 $\beta$ 蛋白、 $\alpha$ -SMA 蛋白及胞质 Wnt-1、Wnt-3a、 $\beta$ -catenin、p-GSK-3 $\beta$ 蛋白和细胞核 $\beta$ -catenin 表达,降低心肌组织 $\beta$ -catenin、MMP-9 mRNA 表达。	[7,9,62]
抗纤益心方	大鼠 CF	Ang II 诱导 CF 转分化	红参、黄芪、丹参、升麻、泽兰、益母草、白术、茯苓、麦冬	下调 $\alpha$ -SMA、collagen I 蛋白及 mRNA 的表达以及心肌组织 $\beta$ -catenin 及 TGF- $\beta$ 1 表达。	[63]

表 2 中药提取物调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的作用机制

Table 2 Mechanism of action of Chinese medicine extracts in regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

成分名称	研究对象	造模方法	成分来源	作用机制	文献
槲皮素	小鼠	主动脉弓缩窄术	石斛皮	下调 Bax、Caspase-3、Wnt-3a、 $\beta$ -catenin 蛋白的表达,上调 Bcl-2 的表达。	[6]
姜黄素	/	/	姜黄	刺激 GSK-3 $\beta$ 活性,降低核 $\beta$ -catenin 水平,使细胞周期蛋白 D1 失活。	[48,54]
葛根素	人 AC16 细胞	异丙肾上腺素刺激	葛根	葛根素预处理下调 AC16 细胞 LRP6、 $\beta$ -catenin、Wnt-5a/b、c-Myc 的表达以及 p65 和 GSK-3 $\beta$ 的磷酸化水平。此外,与异丙肾上腺素组相比,葛根素预处理显著上调了 GSK-3 $\beta$ 的表达。	[64]
人参皂苷	/	/	人参	上调心肌组织 SOD 和 GSH-Px 表达,下调 ROS 和 MDA 水平。	[52]
川芎提取物	大鼠	腹主动脉缩窄法结合耐力式游泳	川芎	下调心肌组织 Dvl3、GSK- $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 表达水平。	[8]

注: Bax. 促凋亡蛋白; Caspase-3. 半胱氨酸天冬酶-3; Bcl-2. B 细胞淋巴瘤 2; c-Myc. 原癌基因; SOD. 超氧化物歧化酶; GSH-Px. 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA. 丙二醛。

表 3 中成药制剂调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的作用机制Table 3 Mechanism of action of Chinese patent medicine preparations in regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

中成药	研究对象	造模方式	药物组成	作用机制	文献
蒲参胶囊	大鼠	冠脉动脉结扎法	蒲黄、何首乌、丹参、赤芍等	下调 PPAR $\gamma$ 蛋白的表达水平,上调心肌组织中 VEGF、bFGF、SIRT3、 $\beta$ -catenin 蛋白的表达水平。	[65]
参附注射液	大鼠	异丙肾上腺素注射	人参、附子等	下调 Wnt-3a、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、Col-I、Col-III、 $\alpha$ -SMA、MMP-2、MMP-9 蛋白和 mRNA 表达,上调 miR-139 表达。	[66]
参仙升脉口服液	小鼠	颈部皮下泵注血管紧张素 II	红参、淫羊藿、补骨脂、枸杞子、麻黄、细辛、丹参、水蛭等	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达水平。	[67]
复方血栓通	大鼠	腹腔注射链脲佐菌素诱发糖尿病	三七、丹参等	下调心肌组织中 Wnt-2、 $\beta$ -catenin、WISP1、c-Myc 和 p-GSK-3 $\beta$ 蛋白表达水平。	[68]
活心丸	小鼠	左冠状动脉前降支近端结扎	人参、灵芝、附子、红花、熊胆等	Wnt/ $\beta$ -catenin 信号在用 Wnt 配体 Wnt-3a、Wnt 激动剂 LiCl 和 Wnt 受体 LRP6 刺激后显著激活;活心丸给药以剂量依赖性方式对 TOPFlash 的激活表现出有效和特异性的抑制作用。	[69]

注:PPAR $\gamma$ .过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ ;VEGF.血管内皮生长因子;bFGF.碱性成纤维细胞生长因子;SIRT3.沉默信息调节因子 3;Col-I、III. III型胶原蛋白;WISP1.分泌型糖蛋白;LiCl.氯化锂;TOPFlash.萤光素酶报告基因。

基于现阶段研究,中药复方、中药单体提取物及中成药制剂通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,在 CHF 治疗中展现出独特的治疗优势。这些治疗策略为 CHF 病理机制的干预提供了新的视角。

## 4 讨论

CHF 是心脏在经历长期应激后功能逐渐衰竭的最终表现,其病理进程不仅限于单一器官损伤,而是多系统相互作用的结果。心肌细胞肥大、纤维化及心室重构是 CHF 的主要特征,其中心肌纤维化尤为关键。纤维化的过程主要由 CFs 的异常增殖及分化引起,导致 ECM 大量沉积,破坏了正常的心肌结构,进一步削弱了心脏的收缩功能。与此同时,炎症反应、氧化应激以及神经内分泌系统的失衡不断加剧心肌损伤,使得病程呈现出“损伤-修复-再损伤”的恶性循环。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在心血管系统的发育与疾病过程中发挥了关键调控作用。大量实验研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的异常激活与心肌细胞肥大、纤维化和心室重构密切相关。

综上所述,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 CHF 的发生和进展中具有核心调控作用,而中医药在调控这一信号通路方面展现出独特的优势。通过深入解析其分子机制、优化中药制剂配方及开展高质量临床试验,未来有望实现对 CHF 全方位、多层次的精准干预,进而改善患者预后和生活质量。基于当前

研究成果,进一步整合多学科、多技术的研究模式,将为治疗 CHF 提供新的思路和策略,推动心血管疾病的精准治疗进入新阶段。

## 参考文献

- [1] ADAMO L, ROCHA-RESENDE C, PRABHU S D, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure[J]. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17(5): 269-285.
- [2] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2023(4): 215-311.
- [3] 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 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [4] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American heart association[J]. Circulation, 2023, 147(8): e93-e621.
- [5] 高雅婷, 邱对鑫, 高磊, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在心肌纤维化中的作用研究进展[J]. 广州医药, 2024, 55(1): 85-90, 105.
- [6] 韩雪, 陈丽杰, 马麟, 等. 槲皮素通过 Wnt3a/ $\beta$ -catenin 信号通路改善小鼠压力负荷性心力衰竭[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(5): 506-508, 512.
- [7] 李向阳, 姚娟, 汤同娟, 等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ $\beta$ -catenin 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2023, 46(6): 1501-1506.
- [8] 高嘉, 黄冀娜, 李珍. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨川芎提取物对慢性心力衰竭大鼠的干预作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 199-202.
- [9] 杨铭铭. 苓桂术甘汤通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路延缓心梗后慢性心衰大鼠的心室重构[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2023.

- [10] 李姗姗, 孙倩, 周荣, 等. 中医药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路防治肾间质纤维化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 275–282.
- [11] ZHANG Q J, HE Y, LI Y N, et al. Matricellular protein Cilp1 promotes myocardial fibrosis in response to myocardial infarction[J]. *Circulation Research*, 2021, 129(11): 1021–1035.
- [12] LORIES R J, MONTEAGUDO S. Review article: Is Wnt signaling an attractive target for the treatment of osteoarthritis?[J]. *Rheumatology and Therapy*, 2020, 7(2): 259–270.
- [13] 李远栋, 杨琨, 王平, 等. 中药基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6717–6723.
- [14] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 3.
- [15] GAJOS-MICHNIEWICZ A, CZYZ M. WNT signaling in melanoma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 4852.
- [16] AKOUMIANAKIS I, POLKINGHORNE M, ANTONIADES C. Non-canonical WNT signalling in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic implications[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2022, 19(12): 783–797.
- [17] 陈柳洁, 陈俊, 谭凤华, 等. RAB26 通过激活  $\beta$ -catenin 信号促进鼻咽癌细胞增殖[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(3): 456–465.
- [18] CHOI B R, CAVE C, NA C H, et al. GDE2-dependent activation of canonical Wnt signaling in neurons regulates oligodendrocyte maturation[J]. *Cell Reports*, 2020, 31(5): 107540.
- [19] 张艳萍, 王鑫, 宋晓军. 后生动物 Wnt 蛋白家族系统演化分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(S4): 3377–3386.
- [20] 王钢, 周孟茹, 李平顺, 等. 中医药干预 RA 性骨病中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 1041–1046.
- [21] 李灵, 陈健, 张梁坤, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路以半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎探究寒热错杂证病机本质[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2947–2951.
- [22] LI Q Y, LAI Q H, HE C C, et al. RUNX1 promotes tumour metastasis by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway and EMT in colorectal cancer[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 334.
- [23] LIN J T, SONG T, LI C, et al. GSK-3 $\beta$  in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2020, 1867(5): 118659.
- [24] VALLÉE A. Neuroinflammation in schizophrenia: The key role of the WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2810.
- [25] WANG Z, LI Z L, JI H T. Direct targeting of  $\beta$ -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(4): 2109–2129.
- [26] DUDA P, AKULA S M, ABRAMS S L, et al. Targeting GSK3 and associated signaling pathways involved in cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1110.
- [27] YU J H, LIU D, SUN X J, et al. CDX2 inhibits the proliferation and tumor formation of colon cancer cells by suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via transactivation of GSK-3 $\beta$  and Axin2 expression[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(1): 26.
- [28] CONG X, KONG W. Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 66: 109485.
- [29] ZHANG Q, WANG L, WANG S Q, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 78.
- [30] REYES M, FLORES T, BETANCUR D, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in oral carcinogenesis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(13): 4682.
- [31] MUÑOZ-CASTAÑEDA J R, RODELO-HAAD C, PENDON-RUIZ DE MIER M V, et al. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease[J]. *Toxins*, 2020, 12(3): 185.
- [32] DOUMPAS N, LAMPART F, ROBINSON M D, et al. TCF/LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin target genes[J]. *EMBO Journal*, 2019, 38(2): e98873.
- [33] FU W B, WANG W E, ZENG C Y. Wnt signaling pathways in myocardial infarction and the therapeutic effects of Wnt pathway inhibitors[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2019, 40(1): 9–12.
- [34] LIN L, XU W, LI Y Q, et al. Pygo1 regulates pathological cardiac hypertrophy via a  $\beta$ -catenin-dependent mechanism [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2021, 320(4): H1634–H1645.
- [35] WEI W Y, ZHAO Q, ZHANG W Z, et al. Secreted frizzled-related protein 2 prevents pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 472(1/2): 241–251.
- [36] ZHANG Q H, WANG F S, WANG F H, et al. Long noncoding RNA MAGI1-IT1 regulates cardiac hypertrophy by modulating miR-302e/DKK1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(1): 245–253.
- [37] JIANG W Y, XIONG Y Y, LI X S, et al. Cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular pathways, and exosomal roles [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, 8: 715258.
- [38] CUNNINGHAM J W, CLAGGETT B L, O'MEARA E, et al. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(5): 503–514.
- [39] CUI S Y, LIU Z B, TAO B, et al. miR-145 attenuates cardiac fibrosis through the AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway by directly targeting SOX9 in fibroblasts[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2021, 122(2): 209–221.
- [40] WU X K, REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(5): 1257–1273.
- [41] LIU J J, SHENTU L M, MA N, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B and Wnt/ $\beta$ -catenin/GSK3 $\beta$  signaling pathways ameliorates cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis in streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetic rats[J]. *Current Medical Science*, 2020, 40(1): 35–47.
- [42] LIU C, ZHOU D W, ZHANG Q, et al. Transcription factor EB (TFEB) improves ventricular remodeling after myocardial infarction

- tion by inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15841.
- [43] WANG J, XIA Y, LU A Z, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of  $\beta$ -catenin protects mouse hearts from ventricular arrhythmias after myocardial infarction[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 17722.
- [44] ZHENG S X, WEI J Y, CHEN P P, et al. Sclerostin aggravates cardiac remodeling after myocardial infarction by inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2022, 14(5): 1563-1577.
- [45] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, VALLÉE J N. Possible actions of cannabidiol in obsessive-compulsive disorder by targeting the WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 27(1): 230-248.
- [46] VIOLA M, DE JAGER S C A, SLUIJTER J P G. Targeting inflammation after myocardial infarction: A therapeutic opportunity for extracellular vesicles?[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 7831.
- [47] LIU F J. LncRNA-P21 suppresses apoptosis of myocardial cells in rats with acute myocardial infarction via regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(19): 10078-10085.
- [48] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, VALLÉE J N. Curcumin: A therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 323.
- [49] ALSHERBINY M A, ABD-ELSALAM W H, EL BADAWY S A, et al. Ameliorative and protective effects of ginger and its main constituents against natural, chemical and radiation-induced toxicities: A comprehensive review[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 123: 72-97.
- [50] 李文雄, 丁凡, 王拥军, 等. 组织肾素-血管紧张素系统、维生素D受体和Wnt/ $\beta$ -catenin在慢性病中交互作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(10): 1338-1341.
- [51] ZHAO Y, WANG C, HONG X, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling mediates both heart and kidney injury in type 2 cardiorenal syndrome[J]. *Kidney International*, 2019, 95(4): 815-829.
- [52] HE B, CHEN D Y, ZHANG X C, et al. Oxidative stress and ginsenosides: An update on the molecular mechanisms[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022(1): 9299574.
- [53] FAN D, KASSIRI Z. Modulation of cardiac fibrosis in and beyond cells[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 750626.
- [54] PATEL S S, ACHARYA A, RAY R S, et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(6): 887-939.
- [55] 李宁, 韩吉祥. MHR、RDW、D-二聚体/Fib与慢性心衰血管内皮功能的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022(6): 5828-5836.
- [56] CHEN C, WANG J, LIU C, et al. Pioneering therapies for post-infarction angiogenesis: Insight into molecular mechanisms and preclinical studies[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 166: 115306.
- [57] BELLIËN H, EVENS L, HENDRIKX M, et al. Combining stem cells in myocardial infarction: The road to superior repair?[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2022, 42(1): 343-373.
- [58] WANG Y, CHEN J H, COWAN D B, et al. Non-coding RNAs in cardiac regeneration: Mechanism of action and therapeutic potential[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2021, 118: 150-162.
- [59] YAO C L, ZHANG J Q, LI J Y, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) as a source of new anticancer drugs[J]. *Natural Product Reports*, 2021, 38(9): 1618-1633.
- [60] LI B L, FAN S S, HU J N, et al. Phytochemical analysis using UPLC-MS/MS combined with network pharmacology methods to explore the biomarkers for the quality control of lingguzhugan decoction[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021(1): 7849032.
- [61] BU L, DAI O, ZHOU F, et al. Traditional Chinese medicine formulas, extracts, and compounds promote angiogenesis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 132: 110855.
- [62] YANG M M, WU H Y, QIAN H, et al. Linggui Zhugan decoction delays ventricular remodeling in rats with chronic heart failure after myocardial infarction through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155026.
- [63] 王冰, 李巧稚, 芮浩森, 等. 抗纤益心方对Ang II诱导大鼠心肌成纤维细胞转分化及SIRT3/ $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$ 信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2817-2821.
- [64] WANG X Y, HE K, MA L L, et al. Puerarin attenuates isoproterenol-induced myocardial hypertrophy via inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2022, 26(4): 306.
- [65] 谢方方, 张念志. 基于SIRT3/ $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$ 信号通路探讨蒲参胶囊对急性心肌梗死模型大鼠血管新生及心室重构的影响及作用机制[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(2): 196-202.
- [66] 郭瑾, 王梓仪, 张倩, 等. 基于miR-139/Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路探讨参附注射液对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(2): 197-205.
- [67] 黄潇扬, 刘浩, 姚辉, 等. 参仙升脉口服液通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路改善小鼠窦房结纤维化[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(4): 417-420.
- [68] PENG M Z, LIU H Y, JI Q X, et al. Fufang Xueshuantong improves diabetic cardiomyopathy by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 2022(1): 3919161.
- [69] WANG Q, MA E, WO D, et al. Huoxin pill prevents acute myocardial ischaemia injury via inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(24): 11053-11062.

(本文编辑 田梦妍)