

·实验研究·

本文引用: 彭丽琪, 欧长莹, 王贤颖, 陈梦婷, 魏子涵, 陈新宇, 唐燕萍. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(1): 7-13.

基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响

彭丽琪¹, 欧长莹², 王贤颖², 陈梦婷², 魏子涵², 陈新宇³, 唐燕萍^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

[摘要] **目的** 基于调控无翅型 MMTV 整合位点家族 (Wnt)/ β -catenin 信号通路探讨温阳振衰颗粒 (WZG) 对慢性心力衰竭 (CHF) 大鼠心室重构的影响。**方法** 采用腹腔注射阿霉素 (DOX) 建立 CHF 大鼠模型。造模成功后, 将大鼠随机分为模型组 (CHF 组)、WZG 低剂量组 (WZG-L 组, 0.72 g/kg)、WZG 中剂量组 (WZG-M 组, 1.44 g/kg)、WZG 高剂量组 (WZG-H 组, 2.88 g/kg)、依那普利组 (ENP 组, 1.8 mg/kg), 每组 10 只; 另取 10 只为正常对照组 (NC 组)。NC 组与 CHF 组给予等体积蒸馏水, 其余各组按剂量灌胃相应药物, 均连续干预 4 周。超声心动图检测心功能; ELISA 测定血清 N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平; 测算左心室重量指数 (LVMI) 评估心室重构; Masson 染色观察心肌组织病理及胶原容积分数 (CVF); Western blot 检测心肌组织中蓬乱蛋白 1 (DVL1) 及 β -catenin 蛋白的表达。**结果** 与 NC 组比较, CHF 组大鼠左心室舒张末期内径 (LV1Dd)、左心室收缩末期内径 (LV1Ds) 及 LVMI 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 射血分数 (EF) 及左心室缩短分数 (FS) 降低 ($P < 0.01$), 心肌纤维排列紊乱, CVF 增加 ($P < 0.01$), 血清 NT-proBNP 水平升高 ($P < 0.01$), 心肌组织中 DVL1、 β -catenin 表达上调 ($P < 0.01$)。与 CHF 组比较, WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 LV1Dd、LV1Ds、LVMI 降低 ($P < 0.01$), EF、FS 提高 ($P < 0.01$), 心肌病理损伤改善, CVF 降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 NT-proBNP 水平下调 ($P < 0.01$), 心肌组织中 DVL1、 β -catenin 的表达下调 ($P < 0.05$)。**结论** WZG 可有效改善 DOX 诱导的 CHF 大鼠心肌损伤, 减轻心肌纤维化, 抑制心室重构, 其作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中关键蛋白的异常表达有关。

[关键词] 慢性心力衰竭; 温阳振衰颗粒; 心肌纤维化; 心室重构; Wnt/ β -catenin 信号通路

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.01.002

Effects of Wenyang Zhenshuai Granules on ventricular remodeling in rats with chronic heart failure via the Wnt/ β -catenin signaling pathway

PENG Liqi¹, OU Changying², WANG Xianying², CHEN Mengting², WEI Zihan²,

CHEN Xinyu³, TANG Yanping^{2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of Wenyang Zhenshuai Granules (WZG) on ventricular remodeling in rats with chronic heart failure (CHF) based on the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods** A CHF rat model was established

[收稿日期] 2025-08-15

[基金项目] 湖南省自然科学基金高校联合基金项目 (2025JJ90051); 湖南省中医药科研课题 (B2023026); 湖南省卫生健康委员会科研计划项目 (202203015711); 国家级大学生创新训练计划项目 (S202410541043); 湖南省大学生创新创业训练计划项目 (2024-2864); 湖南中医药大学本科科研创新基金项目 (2023BKS036, 2024BKS139); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20230806)。

[通信作者] * 唐燕萍, 女, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: 290881559@qq.com。

via intraperitoneal injection of doxorubicin (DOX). After successful modeling, rats were randomly assigned to model group (CHF group), WZG low-dose group (WZG-L group, 0.72 g/kg), WZG medium-dose group (WZG-M group, 1.44 g/kg), WZG high-dose group (WZG-H group, 2.88 g/kg), and enalapril group (ENP group, 1.8 mg/kg), with ten rats per group. An additional ten rats served as normal control group (NC group). The NC and CHF groups received equal volumes of distilled water, while the remaining groups received corresponding drugs by gastric gavage at their respective doses for four consecutive weeks. Echocardiography was used to evaluate cardiac function. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were measured by ELISA. Left ventricular mass index (LVMI) was calculated to evaluate ventricular remodeling. Myocardial tissue pathology and collagen volume fraction (CVF) were examined using Masson's trichrome staining. Western blot was performed to determine the Dishevelled-1 (DVL1) and β -catenin protein expressions in myocardial tissues. **Results** Compared with the NC group, rats in the CHF group exhibited increased left ventricular internal diameter at end-diastole (LVIDd), left ventricular internal diameter at end-systole (LVIDs), and LVMI ($P<0.05$, $P<0.01$), decreased ejection fraction (EF), and left ventricular shortening fraction (FS) ($P<0.01$), disorganized myocardial fiber arrangement, increased CVF ($P<0.01$), higher serum NT-proBNP levels ($P<0.01$), and up-regulated expressions of DVL1 and β -catenin in the myocardial tissues ($P<0.01$). Compared with the CHF group, the WZG-L, WZG-M, and WZG-H groups exhibited reduced LVIDd, LVIDs, and LVMI ($P<0.01$), increased EF and FS ($P<0.01$), alleviated myocardial pathological injury with decreased CVF ($P<0.05$, $P<0.01$), lower serum NT-proBNP levels ($P<0.01$), and downregulated DVL1 and β -catenin expressions in the myocardial tissues ($P<0.05$). **Conclusion** WZG can effectively ameliorate myocardial injury in rats with DOX-induced CHF, mitigate myocardial fibrosis, and inhibit ventricular remodeling. Its mechanism of action may be associated with the suppression of the abnormal expression of key proteins in the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

[**Keywords**] chronic heart failure; Wenyang Zhenshuai Granules; myocardial fibrosis; ventricular remodeling; Wnt/ β -catenin signaling pathway

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由心脏结构或功能异常引起心室充盈和(或)射血功能受损的临床综合征^[1],是全球心血管疾病防治领域的重大挑战之一。流行病学数据显示,发达国家 CHF 的总体患病率为 1%~2%^[2],我国 35 岁及以上人群的患病率为 1.3%^[3]。目前,临床治疗 CHF 虽能改善症状、延缓疾病进展,但对于心室重构的逆转作用有限。尤其是在分子水平上,尚缺乏能够通过精确调控关键信号通路以抑制心肌纤维化、保护心功能的有效干预策略。因此,明确如何安全、有效地阻断心室重构进程,是当前 CHF 防治领域亟须解决的临床关键科学问题。

心室重构贯穿 CHF 的发生、发展全过程,是心功能持续恶化的重要病理基础^[4]。早期识别并逆转心室重构是改善 CHF 患者预后的关键环节。在这一过程中,无翅型 MMTV 整合位点家族(wingless-type MMTV integration site family, Wnt)信号通路作为调控心脏发育及心肌损伤修复的重要信号网络,在心肌纤维化及结构重塑中发挥关键作用^[5]。经典 Wnt/ β -catenin 通路是其中最具代表性的分支。当 Wnt 蛋白与细胞膜上的 Frizzled 受体及其共受体 LRP5/6 结合后,会抑制 β -catenin 的降解复合体的活性,导致细胞质内 β -catenin 稳定积累并转位入核,进而与 T 细胞因子/淋巴增强因子结合,启动下游靶基因的

转录,参与细胞增殖、分化及纤维化等过程^[6]。包括心肌梗死、心肌炎、心肌病等在内的多种心脏疾病均可激活该信号通路,而其过度激活与 CHF 的发生密切相关^[7]。Wnt 信号通路持续激活可促进心肌细胞肥大和胶原纤维蛋白沉积,导致心脏收缩及舒张功能受损,最终加重 CHF 病情^[8]。因此,针对临床上心室重构难以逆转这一关键问题,探明 Wnt 信号通路异常激活在 CHF 发病中的作用,并寻找能够有效调控该通路的干预手段,是目前 CHF 防治领域的核心科学问题之一。

在中医学中,CHF 可归属于“心痹”“水肿”“喘证”等范畴。其核心病机在于阳气衰微,无力温运血脉与水液,从而导致水凌心脉。中医药因其多靶点、多途径及整体调节优势,在防治 CHF 方面积累了丰富的经验。温阳振衰颗粒(Wenyang Zhenshuai Granules, WZG)是湖南中医药大学第一附属医院研制的院内制剂,化裁自张仲景经方“茯苓四逆汤”,由黑顺片、红参、干姜、麦冬、茯苓、五味子及甘草 7 味药物组成。全方融温阳、益气、滋阴、利水之法于一体,主治 CHF 之阳气衰微、水凌心脉证。临床与实验研究均表明,WZG 可改善 CHF 患者及动物模型的心功能,能有效缓解心悸、气短、水肿等核心症状,延缓心室重构,发挥心肌保护作用^[9-10]。然而,其改善 CHF 的分子机制尚未被充分揭示。

本研究以阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的CHF大鼠为模型,从Wnt/ β -catenin信号通路角度探讨WZG改善心功能、减轻心肌损伤及抑制心室重构的潜在机制,旨在从现代分子生物学层面阐释“温阳”法干预CHF心室重构的科学内涵,为中医药防治CHF提供实验依据与理论支撑。

1 材料

1.1 实验动物

选取SPF级6周龄雄性SD大鼠60只,体质量(180±10)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2019-0004。所有动物在实验开始前进行1周适应性饲养,饲养条件为室温20~25℃、相对湿度40%~70%,12h光/暗交替循环。所有实验方案经湖南中医药大学伦理委员会批准(伦理审批号:LL2022092102)。

1.2 药物制备

WZG(湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,规格:8g/袋,批号:201705)。该制剂由黑顺片、红参、干姜、麦冬、茯苓、五味子及甘草7味药物组成,具体制备工艺如下。红参单独提取,经两次水煎煮(第一次2h、第二次1.5h),合并煎液并滤过,滤液备用;其余黑顺片等6味药材混合后,同样加水煎煮两次(每次2h),合并煎液并滤过。将上述两种滤液合并,于60℃下减压浓缩至相对密度为1.20~1.25的稠膏,再加入适量糊精混匀,制粒,干燥后制成1000g颗粒,分装即得。

1.3 主要试剂

盐酸阿霉素(深圳万乐药业有限公司,规格:10mg/盒,国药准字:H44024359)。氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:E-EL-R3023);蛋白定量BCA检测试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G2026);Masson染色液(北京索莱宝科技有限公司,批号:G1340);ECL化学发光底物(美国Bio-Rad公司,批号:170-5060);蛋白酶抑制剂(上海碧云天生物技术股份有限公司,批号:P1030);蓬乱蛋白1(dishevelled protein 1, DVL1)(美国Thermo Scientific公司,批号:PA535116); β -catenin(美国Proteintech公司,批号:51067-2-AP);GAPDH、山羊抗兔IgG(H+L)(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:GB11002-100、G1213)。

1.4 主要仪器

小动物超声影像系统(加拿大VisualSonics公

司,型号:Vevo 2100);电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司,型号:ME203E/02];精密pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司,型号:PHS-3C);高速组织研磨仪(中国Servicebio公司,型号:KZ-II);酶标检测仪(美国BioTek公司,型号:Epoch);高速离心机(江苏科析仪器有限公司,型号:TGL-16);台式冷冻离心机(美国SCIOLOGEX公司,型号:CF1524R);光学显微镜(日本Olympus公司,型号:BX60)。

1.5 造模、分组及给药

将注射用盐酸阿霉素用0.9%氯化钠注射液稀释配制成1.0mg/mL溶液,进行腹腔注射,每次剂量2mg/kg,每周1次,连续6周,累积剂量为12mg/kg^[11]。每次注射前称量大鼠体质量,并据此计算实际给药剂量。造模结束后(第6周末)进行超声心动图检测以评估心功能,以左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50%作为CHF模型构建成功的标准。

60只大鼠按随机数字表法抽取10只作为正常对照组(NC组),其余50只大鼠按照上述造模方法进行CHF模型复制。造模至第6周末,根据心功能分层后采用随机数字表法分为5组,分别为模型组(CHF组)、WZG低剂量组(WZG-L组)、WZG中剂量组(WZG-M组)、WZG高剂量组(WZG-H组)及依那普利组(ENP组),每组10只。

实验第7周开始灌胃给药,WZG-L组、WZG-M组、WZG-H组分别给予0.72、1.44、2.88g/kg WZG溶液灌胃^[12],其中0.72g/kg为临床等效剂量。ENP组给予1.8mg/kg依那普利溶液灌胃^[13],NC组与CHF组给予等体积蒸馏水灌胃。均每日灌胃1次,连续4周。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 超声心动图检测大鼠心功能 称量大鼠体质量后,经腹腔注射给予2%戊巴比妥钠溶液(40mg/kg)麻醉。麻醉充分后,将大鼠取仰卧位固定,剃除心前区毛发并行常规备皮处理。将探头置于胸骨左缘,于左心室长轴最大直径处获取图像,采用M型超声标记室间隔与左心室后壁在收缩末期和舒张末期的心内膜位置,测量并计算射血分数(ejection fraction, EF)、左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、左心室舒张末期内径(left ventricular internal dimension at end-diastole, LVIDd)及左心室收缩末期内径(left ventricular internal dimension at end-systole, LVIDs),用于评估心功能。每项指标均取连续5个心动周期的平均值。

1.6.2 ELISA检测大鼠血清NT-proBNP含量 经腹主动脉取血后,立即加入肝素钠抗凝剂处理。全血

于室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 12 cm),分离血清。血清样本置于-80 ℃ 冰箱保存。所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.6.3 评估心室肥厚程度 麻醉大鼠后,迅速打开胸腔,取出心脏,使用蒸馏水冲洗以去除心腔内残留的血液,并用滤纸轻轻吸干表面水分。沿房室沟切除双侧心房,再沿室间隔切除右心室,仅保留左心室及室间隔。称重后计算左心室心肌重量与体质量之比以评估左心室肥厚程度。左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)=[LVM(mg)/体质量(g)]。

1.6.4 Masson 染色观察心肌纤维化情况 取大鼠左心室心肌组织,置于 4%多聚甲醛溶液中固定,经常规脱水、石蜡包埋,切成 4 μm 厚连续切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水后,按照 Masson 三色染色试剂盒说明书的步骤进行染色。每张切片随机选取 3 个不同视野进行分析,使用 ImageJ 软件(版本 1.53)测定胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF),即胶原阳性(蓝色)面积占视野组织总面积的百分比。

1.6.5 Western blot 测定心肌组织 DVLI、β-catenin 的蛋白表达水平 取各组大鼠心肌组织 100 mg,加入组织裂解液,分离并提取总蛋白。将蛋白样品经 SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜。采用 5%脱脂牛奶室温封闭,于 4 ℃摇床中加入一抗孵育过夜(DVLI 稀释比例为 1:2 000,β-catenin 稀释比例为 1:20 000),PBS 洗膜 3 次。以稀释比例 1:15 000 的二抗孵育 1.5 h,PBS 洗膜 3 次。使用 ECL 化学发光试剂盒进行

显影。采用 ImageJ 软件(版本 1.53)进行图像分析,计算目标蛋白条带灰度与内参 GAPDH 条带灰度比值。

1.7 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WZG 对大鼠心功能的影响

与 NC 组比较,CHF 组大鼠心脏收缩及舒张功能明显受损,LVIDd、LVIDs 升高($P < 0.01$),EF、FS 下降($P < 0.01$),提示 CHF 模型构建成功。与 CHF 组比较,ENP 组、WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 EF、FS 升高($P < 0.01$),LVIDd、LVIDs 降低($P < 0.01$)。与 ENP 组比较,WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 LVIDd、LVIDs 降低 ($P < 0.01$),WZG-L 组 FS 及 WZG-M 组、WZG-H 组 EF、FS 升高($P < 0.01$)。详见图 1、表 1。

2.2 WZG 对大鼠血清 NT-proBNP 含量的影响

与 NC 组比较,CHF 组 NT-proBNP 含量升高($P < 0.01$)。与 CHF 组比较,ENP 组、WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 NT-proBNP 含量均降低($P < 0.01$)。与 ENP 组比较,WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 NT-proBNP 含量下降($P < 0.01$)。详见表 2。

2.3 WZG 对大鼠 LVMI 的影响

与 NC 组比较,CHF 组 LVMI 升高($P < 0.01$)。与 CHF 组比较,ENP 组、WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 LVMI 均下降($P < 0.01$)。与 ENP 组比较,WZG-L 组、WZG-M 组、WZG-H 组 LVMI 降低($P < 0.05, P < 0.01$)。详见表 3。

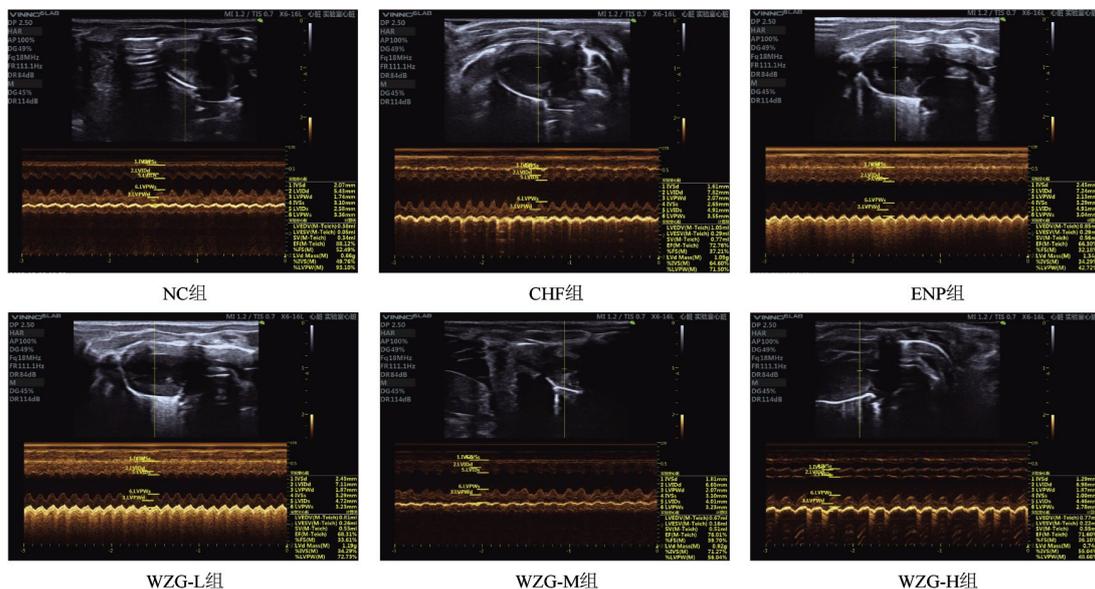


图 1 各组大鼠心脏彩色多普勒超声图

Fig.1 Color Doppler echocardiograms of rats in different groups

表1 各组大鼠心功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of cardiac function of rats in different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVIDd/mm	LVIDs/mm	EF/%	FS/%
NC组	10	5.41±0.08	2.71±0.11	85.03±1.20	56.59±0.73
CHF组	9	8.79±0.07 [#]	6.68±0.11 [#]	47.11±1.65 [#]	35.31±0.79 [#]
ENP组	10	7.81±0.06 ^{#**}	5.91±0.12 ^{#**}	62.09±1.19 ^{#**}	41.49±1.00 ^{#**}
WZG-L组	10	7.47±0.09 ^{#**$\Delta\Delta$}	5.17±0.08 ^{#**$\Delta\Delta$}	63.12±1.10 ^{#**}	46.48±0.51 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-M组	10	6.76±0.07 ^{#**$\Delta\Delta$}	3.88±0.12 ^{#**$\Delta\Delta$}	78.13±1.55 ^{#**$\Delta\Delta$}	50.92±0.83 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-H组	10	7.07±0.07 ^{#**$\Delta\Delta$}	4.19±0.08 ^{#**$\Delta\Delta$}	69.52±1.67 ^{#**$\Delta\Delta$}	48.47±0.70 ^{#**$\Delta\Delta$}

注:与NC组比较,[#] $P<0.01$;与CHF组比较,^{**} $P<0.01$;与ENP组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P<0.01$ 。

表2 各组大鼠血清 NT-proBNP 含量比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum NT-proBNP levels of rats in different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NT-proBNP/(pg/mL)
NC组	10	84.50±7.64
CHF组	9	779.83±5.41 [#]
ENP组	10	285.68±7.74 ^{#**}
WZG-L组	10	224.23±10.68 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-M组	10	209.71±6.84 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-H组	10	216.03±8.34 ^{#**$\Delta\Delta$}

注:与NC组比较,[#] $P<0.01$;与CHF组比较,^{**} $P<0.01$;与ENP组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P<0.01$ 。

表3 各组大鼠 LVMI 比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of LVMI of rats in different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVMI/(mg/g)
NC组	10	1.98±0.11
CHF组	9	2.89±0.10 [#]
ENP组	10	2.62±0.06 ^{#**}
WZG-L组	10	2.48±0.08 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-M组	10	2.12±0.11 ^{#**$\Delta\Delta$}
WZG-H组	10	2.50±0.08 ^{#**$\Delta\Delta$}

注:与NC组比较,[#] $P<0.01$;与CHF组比较,^{**} $P<0.01$;与ENP组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P<0.05$, ^{$\Delta\Delta\Delta$} $P<0.01$ 。

2.4 WZG 对大鼠心肌纤维化的影响

Masson 染色结果显示,NC组大鼠心肌组织结构完整、形态规则,心肌纤维排列整齐,未见明显胶原沉积。与NC组相比,CHF组大鼠心肌纤维排列紊乱,细胞间隙明显增大,胶原纤维及胶原沉积增多($P<0.01$)。与CHF组比较,ENP组、WZG-L组、WZG-M组、WZG-H组心肌组织病理损伤均有不同程度改善,心肌纤维排列较为规则,胶原纤维及胶原沉积减少($P<0.01$)。与ENP组比较,WZG-L组、WZG-M组、WZG-H组CVF降低($P<0.05$, $P<0.01$)。详见图2、表4。

2.5 WZG 对大鼠心肌组织 DVL1、 β -catenin 蛋白表达的影响

与NC组比较,CHF组DVL1、 β -catenin蛋白表达水平升高($P<0.01$)。与CHF组比较,ENP组、WZG-L组、WZG-M组、WZG-H组DVL1、 β -catenin蛋白表达水平均下降($P<0.01$)。与ENP组比较,WZG-M组及WZG-H组DVL1、 β -catenin蛋白表达水平下降($P<0.05$, $P<0.01$)。详见图3、表5。

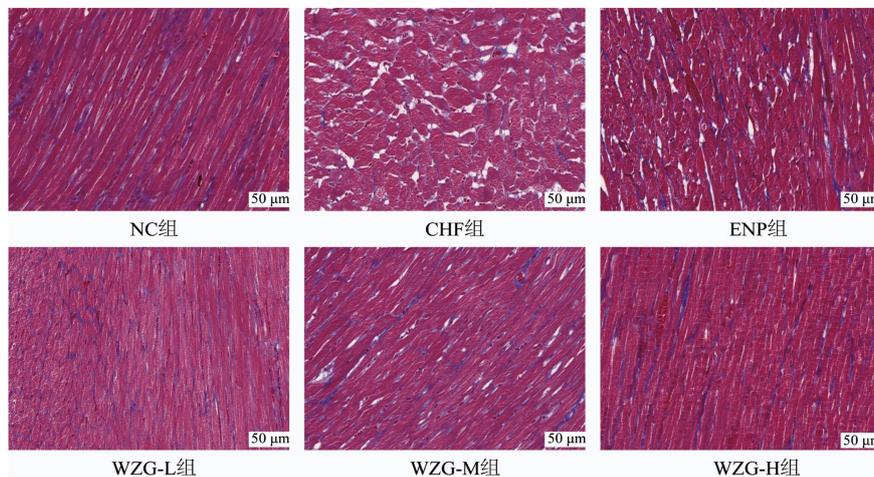
图2 各组大鼠心肌组织 Masson 染色图($\times 400$)Fig.2 Masson's staining of myocardial tissue of rats in different groups ($\times 400$)

表 4 各组大鼠 CVF 比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of CVF of rats in different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CVF/%
NC 组	10	7.51±0.80
CHF 组	9	53.05±0.74 [#]
ENP 组	10	32.69±0.79 ^{#**}
WZG-L 组	10	26.92±0.53 ^{#**^Δ}
WZG-M 组	10	25.29±0.49 ^{#**^Δ}
WZG-H 组	10	26.25±0.40 ^{#**^Δ}

注:与 NC 组比较,[#] $P<0.01$;与 CHF 组比较,^{**} $P<0.01$;与 ENP 组比较,^Δ $P<0.05$,^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

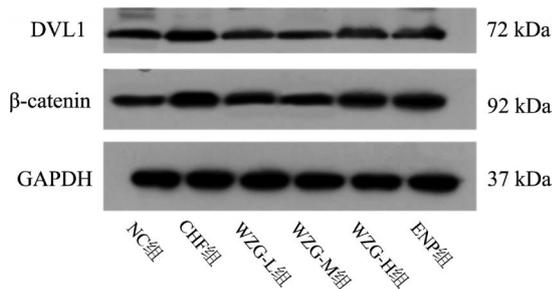


图 3 各组大鼠心肌组织蛋白电泳图

Fig.3 Protein electrophoresis profiles of myocardial tissue of rats in different groups

表 5 各组大鼠心肌组织 DVL1、β-catenin 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of DVL1 and β-catenin protein expression levels in myocardial tissues of rats in different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DVL1/GAPDH	β-catenin/GAPDH
NC 组	10	0.18±0.05	0.51±0.05
CHF 组	9	0.93±0.07 [#]	1.26±0.11 [#]
ENP 组	10	0.77±0.07 ^{#**}	0.97±0.09 ^{#**}
WZG-L 组	10	0.73±0.05 ^{#**}	0.89±0.05 ^{#**}
WZG-M 组	10	0.52±0.06 ^{#**^Δ}	0.71±0.05 ^{#**^Δ}
WZG-H 组	10	0.67±0.06 ^{#**^Δ}	0.82±0.05 ^{#**^Δ}

注:与 NC 组比较,[#] $P<0.01$;与 CHF 组比较,^{**} $P<0.01$;与 ENP 组比较,^Δ $P<0.05$,^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

3 讨论

CHF 是心血管疾病恶化的最终慢性阶段,可由高血压、冠状动脉疾病、心肌梗死等多种因素引发。CHF 已成为当前备受关注的重大公共卫生问题之一,然而,CHF 的发病机制尚未完全阐明。目前普遍认为,心室重构是 CHF 发生和发展的核心机制,同时也是患者心功能逐渐恶化的重要原因。心室重构主要表现为心肌细胞肥大、成纤维细胞增殖和胶原纤维增多等病理改变^[14]。大量胶原纤维沉积于心肌细胞间质,使心肌顺应性降低,破坏心脏正常的舒张

和收缩功能^[15]。因此,抗心肌纤维化和延缓心室重构成为临床防治 CHF 的关键策略。

中医药治疗 CHF 历史悠久,在改善心功能、减轻症状、提高生活质量等方面具有独特优势。中医学认为,CHF 属于本虚标实之证。心阳亏虚为本,痰饮、瘀血交阻为标实。治疗以益气温阳、活血利水为根本。WZG 是湖南省名中医陈新宇教授的经验方,临床应用已逾十余年。方中黑顺片辛热,峻补元阳、破阴寒;红参甘温,大补元气、复脉固脱。二者共为君药,以奏温阳益气之功。干姜温中散寒,助黑顺片增强温阳之效;茯苓健脾渗湿利水,以消水肿。二者共为臣药。麦冬滋阴润肺,五味子敛气滋阴,二者合用,既可防温燥之药伤阴,又体现了“阳得阴助而生化无穷”(《景岳全书·新方八略引》)的配伍思想。甘草为使药,调和药性、益气和缓。全方配伍精当,力专效宏,共奏益气温阳、敛阴利水之功效。研究证实,WZG 可通过调控多条信号通路发挥预防和治疗 CHF 的作用,其机制涉及微小 RNA-155/丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)轴、长链非编码 RNA BIC/miR-155 轴以及线粒体自噬等^[16-18]。

延续课题组前期研究成果,本研究通过 DOX 诱导的 CHF 大鼠模型,进一步探讨以“阳化气,阴成形”(《素问·阴阳应象大论篇》)理论为指导的 WZG 治疗 CHF 的潜在作用机制。本研究通过超声心动图、ELISA 法、Masson 染色、Western blot 等多种方法,系统评价了 WZG 对 CHF 大鼠的治疗效果。结果显示,WZG 能显著改善 CHF 大鼠的心功能指标,减轻心肌组织病理损伤,提高 EF 和 FS,降低 LVIDd、LVIDs、LVMI;同时降低血清 NT-proBNP 含量,下调心肌组织 DVL1 和 β-catenin 蛋白表达水平,减轻心肌纤维化程度,显著改善 CHF 大鼠的心肌肥厚及心室重构。

Wnt 信号通路在心肌组织的发育和生长过程中发挥着重要作用,并参与心室重构及心肌纤维化的病理过程^[19]。β-catenin 是经典 Wnt 信号通路中的核心因子,负责介导 Wnt 信号从细胞膜向细胞核的传递^[20]。而 DVL1 作为 Wnt 信号通路的正向调控枢纽,能够抑制 β-catenin 的降解,从而促进 Wnt 信号通路的激活^[21]。Wnt/β-catenin 信号通路的激活在病理性心脏重塑中发挥关键作用。相关研究表明,长期过度耐力运动诱导的大鼠右心室重构,是通过上调 Wnt/β-catenin 信号通路实现的^[22]。此外,转录因子 EB、血清硬化蛋白及分泌型卷曲相关蛋白 2 等可通

过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善心肌梗死后心室重构^[23-25]。

综上所述,本研究证实 WZG 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中关键蛋白的异常表达,有效改善 CHF 大鼠的心室重构进程,并显著逆转心肌纤维化病理改变。这一发现不仅为 WZG 治疗 CHF 的分子机制提供了实验依据,也为开发靶向 Wnt 通路的 CHF 治疗策略奠定了基础。后续研究需通过体外细胞实验验证其直接作用靶点,并进一步开展临床转化研究以评估其临床应用价值。

参考文献

- [1] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [2] GREENE S J, BAUERSACHS J, BRUGTS J J, et al. Worsening heart failure: Nomenclature, epidemiology, and future directions JACC review topic of the week[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023, 81(4): 413-424.
- [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] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZ-MENGER J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies[J]. *European Heart Journal*, 2022, 43(27): 2549-2561.
- [5] HU H H, CAO G, WU X Q, et al. Wnt signaling pathway in aging-related tissue fibrosis and therapies[J]. *Ageing Research Reviews*, 2020, 60: 101063.
- [6] 李伟军, 甘子杰, 林雪峰, 等. 中医药调控 Wnt/ β -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.
- [7] EDWARDS J J, BRANDIMARTO J, HU D Q, et al. Noncanonical WNT activation in human right ventricular heart failure[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020, 7: 582407.
- [8] 周仕轶, 王 林, 尤耀东, 等. 中药复方调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗多系统疾病的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 251-256.
- [9] 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.
- [10] 唐燕萍, 林兴丽, 蔡虎志, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭大鼠的保护作用及 sST2、GDF-15 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2590-2592.
- [11] 王 楠, 皮亚兰, 唐燕萍, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心功能及血浆外泌体的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(5): 1025-1028.
- [12] 何 玲, 孙桂波, 孙 潇, 等. 木犀草苷对阿霉素诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(9): 1229-1234.
- [13] 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.
- [14] DHALLA N S, MOTA K O, ELIMBAN V, et al. Role of vasoactive hormone-induced signal transduction in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Cells*, 2024, 13(10): 856.
- [15] 刘 颜, 刘孟楠, 杨廷富, 等. 中药防治心肌纤维化的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(2): 101-109.
- [16] 蔡虎志, 陈新宇, 徐则林, 等. 温阳振衰颗粒对 miR-155/P38MAPK 调控心肌细胞损伤的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(2): 257-260.
- [17] 徐则林, 陈新宇, 陈青扬, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心肌 LncRNA BIC/miR-155 调控 P38MAPK 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(16): 3496-3499.
- [18] PENG L Q, WU X X, CHEN G, et al. Effects of Wenyang Zhenshuai Granules on the expression of key mitochondrial autophagy proteins in the doxorubicin-induced model of H9c2 cardiomyocyte injury[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2022, 173(3): 335-340.
- [19] RIM E Y, CLEVERS H, NUSSE R. The Wnt pathway: From signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2022, 91: 571-598.
- [20] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 3.
- [21] PRULLER J, FIGEAC N, ZAMMIT P S. DVL1 and DVL3 require nuclear localisation to regulate proliferation in human myoblasts[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 8388.
- [22] MALEKI F, MEHRABANI J. Right ventricular remodeling induced by prolonged excessive endurance exercise is mediated by upregulating Wnt/ β -catenin signaling in rats[J]. *International Journal of Cardiology*, 2024, 413: 132316.
- [23] LIU C, ZHOU D W, ZHANG Q, et al. Transcription factor EB (TFEB) improves ventricular remodeling after myocardial infarction by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15841.
- [24] ZHENG S X, WEI J Y, CHEN P P, et al. Sclerostin aggravates cardiac remodeling after myocardial infarction by inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2022, 14(5): 1563-1577.
- [25] 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/ β -catenin pathway[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 472(1/2): 241-251.