

本文引用: 陶翠宁, 罗春玉, 李忠霄, 钟聪璐, 周婉莹, 卜献春, 谭 军, 袁春云. 滋脾通脉饮通过调控促炎脂肪因子 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(2): 240-247.

滋脾通脉饮通过调控促炎脂肪因子 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响

陶翠宁^{1,2}, 罗春玉^{1,2}, 李忠霄¹, 钟聪璐¹, 周婉莹¹, 卜献春², 谭 军^{2*}, 袁春云^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省中西医结合医院/湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙 410006

[摘要] **目的** 探讨滋脾通脉饮调控促炎脂肪因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响。**方法** SD大鼠40只,随机选10只作为空白对照组,其余30只采用高糖高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素(STZ)建立糖尿病心肌病(DCM)模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、滋脾通脉饮组(17.6 g·kg⁻¹)、依那普利组(0.53 mg·kg⁻¹),每组9只。各组给予对应药物灌胃,每天1次,连续6周。治疗前后定期监测各组体质量及空腹血糖(FBG);采用生化法测定大鼠血清葡萄糖(GLU)、糖化血清蛋白(GSP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、乳酸脱氢酶(LDH)含量;ELISA检测空腹胰岛素(FINS)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛素敏感指数(ISI);ELISA检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、I型胶原蛋白(COL-I)、TNF- α 、MCP-1、PAI-1含量。通过HE染色、Masson染色和天狼星红染色观察DCM大鼠心肌组织病理形态学变化,并计算大鼠心肌组织心肌胶原容积分数(CVF)水平。**结果** 与空白对照组比较,模型组体质量减轻($P<0.01$),FBG、GLU、GSP、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、LDH、CK-MB、cTnT、COL-I、TNF- α 、MCP-1、PAI-1均升高($P<0.01$),FINS、ISI降低($P<0.01$),大鼠心肌组织结构排列紊乱,心肌纤维间隙增宽伴胶原沉积,心肌细胞出现脂肪变性,存在炎症细胞浸润,CVF升高($P<0.01$)。与模型组比较,滋脾通脉饮组体质量增加($P<0.05$),FBG、GLU、GSP、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、LDH、CK-MB、cTnT、COL-I、TNF- α 、MCP-1、PAI-1均降低($P<0.05$, $P<0.01$),FINS、ISI均升高($P<0.05$, $P<0.01$),大鼠心肌纤维排列趋于整齐,心肌细胞形态趋于正常,炎症浸润改善,CVF降低($P<0.01$)。**结论** 滋脾通脉饮可改善DCM大鼠心肌纤维化,其作用机制可能与下调促炎脂肪因子TNF- α 、MCP-1、PAI-1的释放,抑制心肌纤维化有关。

[关键词] 糖尿病心肌病;心肌纤维化;滋脾通脉饮;促炎脂肪因子;肿瘤坏死因子- α ;单核细胞趋化蛋白-1;纤溶酶原激活物抑制因子-1

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.02.004

Effects of Zicui Tongmai Drink on myocardial fibrosis in diabetic rats by regulating proinflammatory adipokines TNF- α , MCP-1, and PAI-1

TAO Cuining^{1,2}, LUO Chunyu^{1,2}, LI Zhongxiao¹, ZHONG Conglu¹, ZHOU Wanying¹, BU Xianchun²,
TAN Jun^{2*}, YUAN Chunyun^{2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Hospital of Integrated

[收稿日期]2025-09-22

[基金项目]湖南省自然科学基金青年基金项目(2022JJ40240);湖南省卫生健康委科研计划项目一般资助课题(B202303067962);湖南省中医药研究院联合基金项目(202126)。

[通信作者]*袁春云,女,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,E-mail:68403685@qq.com;谭 军,男,硕士,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:393786506@qq.com。

*Traditional Chinese and Western Medicine / The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine,
Changsha, Hunan, 410006, China*

[Abstract] Objective To investigate the effects of Zicui Tongmai Drink (ZCTMD) on myocardial fibrosis in diabetic rats by regulating the pro-inflammatory adipokines tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). **Methods** Forty SD rats were selected, with 10 randomly assigned as the blank control group. The remaining 30 rats were used to establish a diabetic cardiomyopathy (DCM) model through a high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). The successfully modeled rats were randomly divided into model group, ZCTMD group ($17.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and enalapril group ($0.53 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), with 9 rats in each group. Rats in each group were gavaged with the corresponding drugs once daily for 6 consecutive weeks. Body weight and fasting blood glucose (FBG) were regularly monitored before and after treatment. Biochemical methods were used to measure the levels of serum glucose (GLU), glycated serum protein (GSP), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and lactate dehydrogenase (LDH) in rats. ELISA was employed to determine fasting insulin (FINS) levels, and the insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI) were calculated. ELISA was also used to measure the levels of creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), type I collagen (COL-I), TNF- α , MCP-1, and PAI-1. Pathological and morphological changes in the myocardial tissue of DCM rats were observed through HE staining, Masson staining, and Sirius red staining, and the myocardial collagen volume fraction (CVF) level in the myocardial tissue of rats was calculated. **Results** Compared with the blank control group, the model group showed a decrease in body weight ($P<0.01$), and increases in FBG, GLU, GSP, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR, LDH, CK-MB, cTnT, COL-I, TNF- α , MCP-1, and PAI-1 levels ($P<0.01$), while FINS and ISI decreased ($P<0.01$). The myocardial tissue structure of rats in the model group was disorganized, with widened myocardial fiber gaps accompanied by collagen deposition, fatty degeneration of myocardial cells, infiltration of inflammatory cells, and an increased CVF ($P<0.01$). Compared with the model group, the ZCTMD group showed an increase in body weight ($P<0.05$) and decreases in FBG, GLU, GSP, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR, LDH, CK-MB, cTnT, COL-I, TNF- α , MCP-1, and PAI-1 ($P<0.05$, $P<0.01$), while FINS and ISI increased ($P<0.05$, $P<0.01$). The myocardial fibers in rats in the ZCTMD group were arranged more neatly, myocardial cell morphology tended to be normal, inflammatory infiltration alleviated, and CVF decreased ($P<0.01$). **Conclusion** ZCTMD can improve myocardial fibrosis in DCM rats, and its mechanism of action may be related to down-regulating the release of pro-inflammatory adipocytokines TNF- α , MCP-1, and PAI-1, thereby inhibiting myocardial fibrosis.

[Keywords] diabetic cardiomyopathy; myocardial fibrosis; Zicui Tongmai Drink; proinflammatory adipokines; tumor necrosis factor- α ; monocyte chemoattractant protein-1; plasminogen activator inhibitor-1

2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是一种以胰岛素分泌进行性缺陷或组织对胰岛素抵抗导致高血糖水平为特征的复杂慢性代谢性疾病,影响全球超过5亿成年人^[1]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是T2DM患者心肌功能障碍的一种独特表型^[2]。2024年欧洲心脏协会、心力衰竭协会联合心肌和心包疾病工作组发表共识重新定义DCM,即在糖尿病存在的情况下出现心肌收缩功能和/或舒张功能障碍的病理状态^[3]。心肌纤维化是DCM的重要病理生理特征。在糖尿病并发症中,以心肌纤维化和心肌细胞丢失为特征的DCM是导致

患者发病和死亡的主要原因之一,进行性心脏纤维化发生在糖尿病动物模型和糖尿病患者中^[4]。糖尿病中观察到的心脏纤维化的机制包括基因表达异常、肌成纤维细胞分化和增殖以及炎症细胞的募集^[5]。越来越多的证据表明,脂肪因子可以调节心脏纤维化的进展,以内分泌及旁分泌的方式在各种代谢和心血管疾病中发挥重要作用^[6]。在心脏胰岛素抵抗或高胰岛素血症的状态下,细胞摄取葡萄糖减少,氧化葡萄糖的能力降低或丧失,游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)利用增加,导致脂毒性积累,胰岛素信号传导受阻,抑制三磷酸腺苷生成并损害线粒体功

能,降低心脏效率^[7]。随着代谢性疾病的发展,心脏启动反向代谢适应,转变为以脂肪酸作为主要能量来源的底物,持续高血糖和脂肪酸 β 氧化过度使用^[8],引发心肌氧化应激,心脏会释放可转移的介质,这些介质扩散到心外膜脂肪组织,随着巨噬细胞极化向促炎激活状态的转变和浸润免疫细胞的增加,刺激促炎脂肪因子释放^[6],如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)及纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等。这些促炎脂肪因子激活炎症信号通路,可使细胞凋亡、心肌纤维化,从而出现收缩和舒张功能障碍,最终导致心力衰竭^[9]。故调控促炎脂肪因子平衡是预防和/或治疗与代谢相关的心血管疾病的一个潜在治疗靶点。

滋脾通脉饮是湖南省中西医结合医院名老中医卜献春教授基于DCM疾病特点,从“虚、毒、瘀”论治,在张锡纯“滋脾饮”基础上化裁而来的经验方。前期研究显示,其可减轻DCM大鼠心肌细胞自噬和凋亡及心肌组织病理损伤,改善糖脂代谢及氧化应激反应^[10-11],同时能减轻DCM患者机体炎症、氧化应激并改善其心功能^[12]。但其具体抗炎机制目前尚未完全阐释,故本研究旨在进一步探讨滋脾通脉饮对DCM大鼠促炎脂肪因子TNF- α 、MCP-1、PAI-1表达水平的影响,明确滋脾通脉饮调控促炎脂肪因子抗DCM心肌纤维化的机制,为其治疗DCM提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

6~8周龄SPF级SD雄性大鼠40只,体质量120~150g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证编号SCXK(湘)2019-0004。大鼠饲养于湖南中医药大学动物实验中心,饲养条件:温度(24 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度50% \pm 10%,12h/12h明暗交替,自由摄食饮水,适应性喂养1周后开始实验。本实验通过湖南中医药大学动物实验伦理审查(伦理批号:HNUCM21-2311-04)。

1.2 药物及试剂

滋脾通脉饮由黄芪、生地黄、鬼箭羽、麦冬、玄参、山茱萸、天花粉、地龙、生蒲黄、丹参、川芎、全蝎、水蛭、僵蚕、山楂组成,均为配方颗粒,购于四川新绿药业科技发展有限公司(批号分别为:21090158、

21080006、21090070、21060012、21070001、21080128、21090071、21030065、21080070、21070163、21100182、21060001、21100279、21030124、21080191)。制备方法:使用时称量相应颗粒药物溶于蒸馏水,水浴加热至完全溶解,4 $^{\circ}$ C保存备用。马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,国药准字:H32026568,规格:5mg/片)。高糖高脂饲料(1%胆固醇、10%蔗糖、10%猪油、79%普通饲料,购于北京科奥协力实验动物技术有限公司,已辐照消毒)。

链脉佐菌素(streptozotocin, STZ)(北京索莱宝科技有限公司,批号:2231030007);葡萄糖(glucose, GLU)测定试剂盒(上海荣盛生物药业公司,批号:240313);糖化血清蛋白(glycated serum protein, GSP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为:20240507、20240404、20240404、20240421、20240507);大鼠胰岛素(insulin, INS)ELISA试剂盒(美国Crystal Chem公司,批号:DUR841A);大鼠TNF- α ELISA试剂盒(上海冠泰生物科技有限公司,批号:240123);肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、大鼠I型胶原蛋白(collagen type-I, COL-I)、大鼠心肌肌钙蛋白T(myocardial troponin T, cTnT)、大鼠PAI-1 ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为:WO27424V1645、WO23ZZ0H4756、WO248V4T7110、WO22FN802723);大鼠MCP-1 ELISA试剂盒(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:40001874),苏木素染液、伊红染液、Masson染色试剂盒、天狼星红染色试剂盒(长沙艾碧维生物公司,批号分别为:13C20240411、14A20240105、06C240418、12D240205)。

1.3 主要仪器

血糖仪、血糖试纸(北京华益精点生物技术有限公司,型号:EZ-7 Lite、H1);电子天平(德安特传感技术有限公司,型号:ES120);水平摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司,型号:TS-1);切片机(浙江金华益迪医疗设备有限公司,型号:YD-315);包埋机(常州中威电子仪器有限公司,型号:BMJ-A);精密pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司(雷磁),型号:E-201-C);酶标仪(上海市沛欧分析仪器有限公司,型号:318C+)。

2 方法

2.1 动物造模、分组及给药

SD大鼠按随机数字表法分为空白对照组(10只)和模型组(30只)。空白对照组给予普通饲料喂养。模型组采取连续高糖高脂饲料喂养联合STZ腹腔注射建立DCM模型^[13-14],具体操作如下。采用高糖高脂饲料喂养7周后,大鼠均禁食不禁水12h,第8周按 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ STZ腹腔注射,建立糖尿病模型(大鼠2次非同日测随机血糖 $\geq 16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 提示造模成功,未达标者补打 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ STZ);继续喂养6周建立DCM模型,6周后在模型组随机抽取1只大鼠,HE染色观察大鼠存在心肌组织纤维化视为DCM造模成功。采用随机数字表法将造模成功的大鼠分为模型组、滋蔴通脉饮组(根据课题组前期研究^[15]选用 $17.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为最佳干预浓度)及依那普利组($0.53\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),每组9只;空白对照组、模型组灌服同等容积生理盐水,1次/d,灌胃容量为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量,干预6周。实验期间,2只大鼠造模未成功予以剔除,考虑与STZ溶液不稳定、失效相关;由于DCM模型存在高糖高脂等因素,具有引发微血管、大血管病变以及感染的潜在风险,模型组、滋蔴通脉饮组及依那普利组各有3只大鼠死亡。最终每组6只大鼠纳入实验统计及检测。

2.2 体质量及空腹血糖监测

实验期间每2周检测大鼠体质量。用血糖仪尾尖采血,造模成功后每2周测1次空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),药物干预后每周测FBG。

2.3 标本采集

第20周末,大鼠禁食不禁水12h后称取体质量,予以腹腔注射麻醉,取腹主动脉血3mL, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 静置2h后, $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15min(离心半径为8cm)取血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。取血后,摘取心脏,部分迅速放于冻存管中, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干冰中冷藏备用;部分心脏置于4%多聚甲醛溶液中固定。

2.4 糖脂代谢指标及LDH含量测定

根据各试剂盒说明书操作,采用全自动生化分析仪分别测定大鼠血清糖脂代谢相关指标(GLU、GSP、TC、TG、LDL-C)及LDH含量。

2.5 ELISA检测血糖水平、胰岛素水平、心肌损伤标志物及炎症因子含量

严格按照相应ELISA试剂盒说明书操作方法

测定大鼠空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,心肌损伤标志物CK-MB、cTnT、COL-I含量及血清中炎症脂肪因子PAI-1、MCP-1、TNF- α 含量。并计算胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR): $\text{HOMA-IR}=(\text{FINS}\times\text{FBG})/22.5$ 和胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI): $\text{ISI}=1/(\text{FINS}\times\text{FBG})$ 。

2.6 DCM大鼠心肌组织形态学观察

4%多聚甲醛溶液固定心脏组织、石蜡包埋、切片($5\text{ }\mu\text{m}$)、脱蜡水化后,对心肌组织分别进行HE染色、Masson染色及天狼星红染色,在光学显微镜下观察心脏病理形态变化。并使用ImageJ图像软件分析胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF),每个切片随机选取5个视野,计算CVF, $\text{CVF}(\%)=\text{平均胶原面积}/\text{总视野面积}\times 100\%$ 。

2.7 统计学方法

使用IBM SPSS 30.0软件进行数据统计和分析,所有数据用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间比较若符合正态性且方差齐性时,采用ANOVA单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐时,各组间比较采用LSD检验,方差不齐时,各组间比较采用塔姆黑尼检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用GraphPad Prism 10.1.2软件对数据进行统计图的绘制。

3 结果

3.1 滋蔴通脉饮对DCM大鼠体质量的影响

与空白对照组比较,模型组体质量在10周后减轻($P<0.01$)。与模型组比较,14周后,滋蔴通脉饮组及依那普利组体质量增加($P<0.05$)。详见图1。

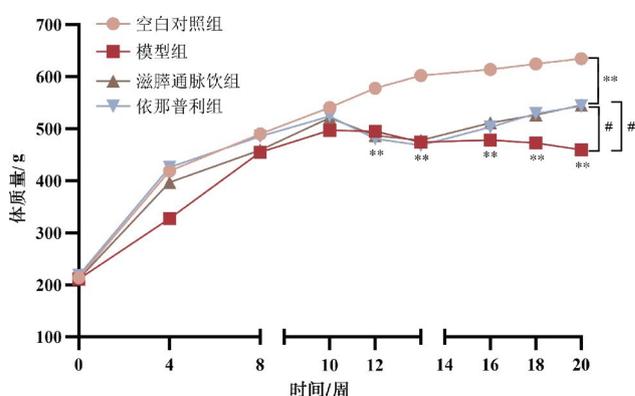


图1 各组大鼠体质量比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

Fig.1 Comparison of body weights among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

3.2 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠血糖的影响

与空白对照组比较,模型组 10 周后 FBG 升高 ($P<0.01$)。与模型组及依那普利组比较,滋腴通脉饮组 14 周后 FBG 降低 ($P<0.05, P<0.01$)。详见图 2。

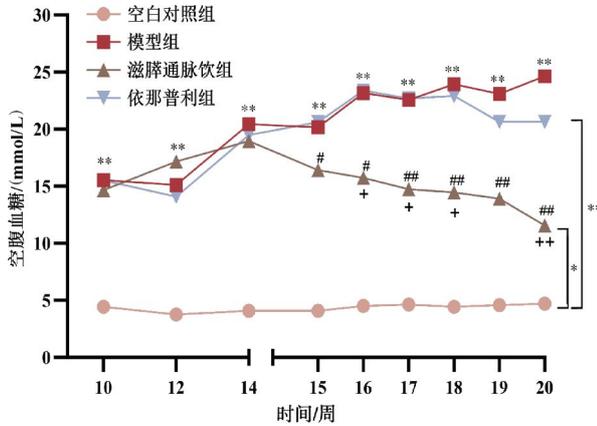


图 2 各组大鼠血糖比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Fig.2 Comparison of blood glucose levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

注:与空白对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与依那普利组比较, † $P<0.05$, †† $P<0.01$ 。

3.3 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠糖脂代谢水平的影响

与空白对照组比较,模型组 GLU、GSP、TC、TG、LDL-C 均升高 ($P<0.01$)。与模型组及依那普利组比较,滋腴通脉饮组 GLU、GSP、TC、TG、LDL-C 均降低 ($P<0.05, P<0.01$)。详见表 1—2。

表 1 各组大鼠 GLU、GSP 比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 1 Comparison of GLU and GSP levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	GLU/(mmol/L)	GSP/(mmol/L)
空白对照组	5.05±0.72	2.75±0.13
模型组	24.16±5.07**	4.70±0.66**
依那普利组	21.14±5.29**	4.35±0.92**
滋腴通脉饮组	12.17±3.2**###	3.58±0.17**##

注:与空白对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$;与依那普利组比较, † $P<0.05$, †† $P<0.01$ 。

表 4 各组大鼠 CK-MB、LDH、cTnT、COL-I 比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Comparison of CK-MB, LDH, cTnT, and COL-I levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	CK-MB/(pg/mL)	LDH/(U/L)	cTnT/(pg/mL)	COL-I/(ng/mL)
空白对照组	4 694.90±501.18	210.33±19.73	35.09±3.65	40.80±4.74
模型组	9 063.51±758.87**	359.45±13.81**	76.03±4.04**	127.28±9.43**
依那普利组	6 600.37±554.53**##	265.30±18.68**##	61.37±5.77**##	94.30±9.64**##
滋腴通脉饮组	6 897.10±739.53**##	281.29±26.02**##	67.11±5.25**##	84.63±5.49**##

注:与空白对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$;与依那普利组比较, † $P<0.05$ 。

表 2 各组大鼠 TC、TG、LDL-C 比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Comparison of TC, TG, and LDL-C levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
空白对照组	2.03±0.05	0.69±0.08	1.12±0.12
模型组	5.16±0.62**	2.42±0.26**	2.45±0.24**
依那普利组	4.89±0.64**	2.24±0.17**	2.50±0.44**
滋腴通脉饮组	3.25±0.11**###	1.63±0.14**###	1.53±0.11**###

注:与空白对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$;与依那普利组比较, † $P<0.05$, †† $P<0.01$ 。

3.4 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠 FINS、HOMA-IR、ISI 的影响

与空白对照组比较,模型组 HOMA-IR 升高, FINS、ISI 降低 ($P<0.01$)。与模型组比较,滋腴通脉饮组 HOMA-IR 降低 ($P<0.05$), FINS、ISI 升高 ($P<0.05, P<0.01$)。与依那普利组比较,滋腴通脉饮组 HOMA-IR 降低 ($P<0.05$), FINS 升高 ($P<0.01$)。详见表 3。

表 3 各组大鼠 FINS、HOMA-IR、ISI 比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Comparison of FINS, HOMA-IR, and ISI levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	FINS/(mIU/L)	HOMA-IR	ISI
空白对照组	6.11±0.76	1.29±0.18	0.035±0.004
模型组	2.52±0.52**	2.64±0.33**	0.017±0.001**
依那普利组	2.97±0.71**	2.77±0.43**	0.017±0.002**
滋腴通脉饮组	4.53±0.54**###	2.21±0.39**##	0.020±0.004**##

注:与空白对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与依那普利组比较, † $P<0.05$, †† $P<0.01$ 。

3.5 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠心肌损伤指标 CK-MB、LDH、cTnT、COL-I 表达的影响

与空白对照组比较,模型组 CK-MB、LDH、cTnT、COL-I 均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,依那普利组及滋腴通脉饮组 CK-MB、LDH、cTnT、COL-I 均降低 ($P<0.01$)。与依那普利组比较,滋腴通脉饮组 cTnT 升高、COL-I 降低 ($P<0.05$)。详见表 4。

3.6 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠促炎脂肪因子 MCP-1、TNF- α 、PAI-1 的影响

与空白对照组比较,模型组 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 均升高($P<0.01$)。与模型组及依那普利组比较,滋腴通脉饮组 MCP-1、TNF- α 、PAI-1 均降低($P<0.01$)。详见表 5。

表 5 各组大鼠 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 比较($\bar{x}\pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

Table 5 Comparison of TNF- α , MCP-1, and PAI-1 levels among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	MCP-1	TNF- α	PAI-1
空白对照组	127.72 \pm 5.84	82.28 \pm 5.89	5 634.39 \pm 226.72
模型组	210.16 \pm 3.94**	232.67 \pm 13.15**	14 854.43 \pm 892.81**
依那普利组	193.27 \pm 8.14**#	192.81 \pm 9.91***	12 235.20 \pm 597.87***
滋腴通脉饮组	164.50 \pm 4.08***#	139.16 \pm 5.5***#	10 430.74 \pm 794.87***#

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,# $P<0.01$;与依那普利组比较,# $P<0.01$ 。

3.7 滋腴通脉饮对 DCM 大鼠心肌组织病理学的影响

与空白对照组比较,模型组 HE 染色显示,大鼠心肌纤维排列显著紊乱,肌间隔明显增宽;间质可见充血及中等量炎症细胞浸润,心肌细胞可见少量圆形空泡;Masson 染色和天狼星红染色显示胶原纤维广泛沉积,呈条索状分布于心肌间质和血管周围, CVF 升高($P<0.01$)。与模型组比较,滋腴通脉饮组

HE 染色显示大鼠心肌纤维排列相对较规整,纤维束间隔增宽不明显,间质呈现轻度充血与水肿,且炎症细胞浸润较少;Masson 染色和天狼星红染色显示心肌纤维排列趋于整齐,CVF 降低($P<0.01$)。详见表 6、图 3。

表 6 各组大鼠 CVF 比较($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Comparison of CVF among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	Masson 染色心肌 CVF/%	天狼星红染色心肌 CVF/%
空白对照组	13.66 \pm 1.03	6.56 \pm 1.01
模型组	36.52 \pm 3.38**	14.14 \pm 1.33**
依那普利组	24.19 \pm 3***#	11.79 \pm 1.12***#
滋腴通脉饮组	25.03 \pm 2.39***#	12.42 \pm 1.05***#

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.01$ 。

4 讨论

DCM 归属于中医学“消渴心病”“消渴胸痹”等范畴。卜献春教授从“虚、毒、瘀”论治 DCM,认为 DCM 以“虚”为始动因素,以“毒、瘀”为主要病理表现。气阴两虚对应代谢紊乱下的线粒体功能障碍及能量代谢失衡^[16],进而激活炎症通路,启动慢性低度炎症^[17]。“糖毒”与慢性炎症中的持续高血糖对应,“浊毒”与慢性炎症中的脂毒性积累相对应。高糖高脂环境激活巨噬细胞,释放 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 等促炎脂肪因子,形成“内毒”。脂质代谢紊乱损伤

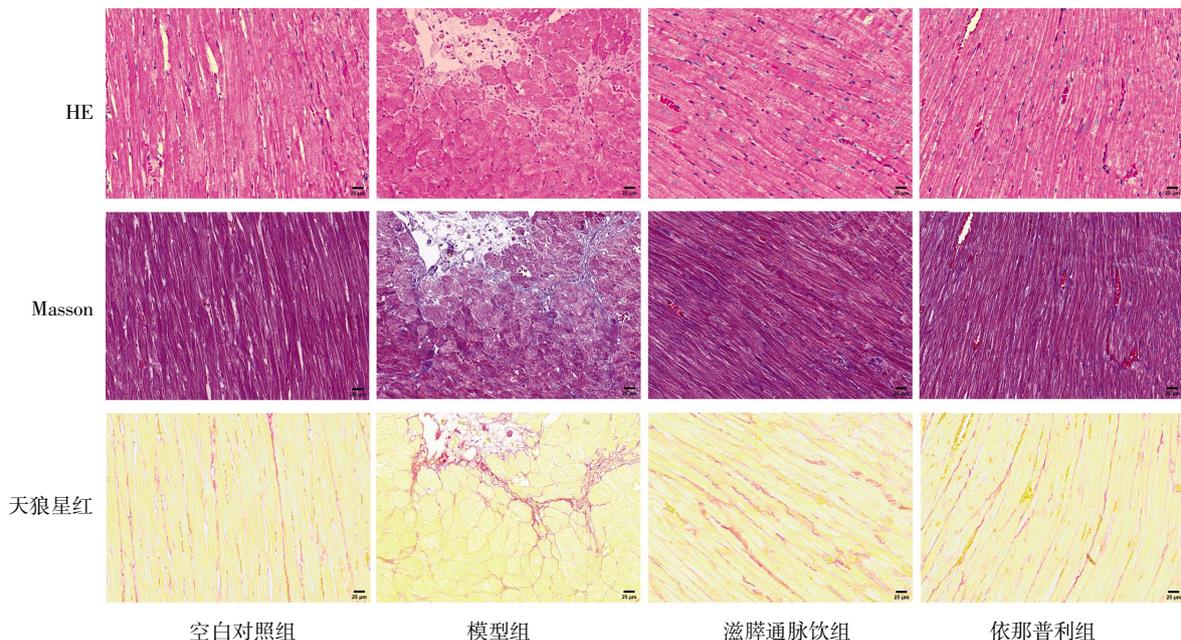


图 3 各组大鼠病理染色图($\times 400, n=3$)

Fig.3 Pathological staining images of rats in different groups ($\times 400, n=3$)

血管内皮,激活凝血系统,致血液高凝、微循环障碍,与中医学“瘀”病理产物相符。挟糖毒耗损气血,挟浊毒黏滞缠绵,则脉管失养,脉络不畅,致使心脉瘀阻,脏腑受损,而发为 DCM^[12,18]。故在张锡纯滋脾饮的基础上,以扶正补虚、清化解毒、活血通瘀为治疗原则,精心配制滋脾通脉饮,用于 DCM 治疗。其组方中黄芪、生地黄、麦冬、玄参、天花粉、山茱萸共奏益气养阴、固护脾肾之功,针对“虚”之本,改善 DCM 气阴两虚本质;鬼箭羽、山楂、僵蚕三药协同清解糖毒、脂毒、炎毒,透达“浊毒内蕴”核心;加之丹参、川芎、地龙、生蒲黄、全蝎、水蛭破瘀通络、畅利心脉。

STZ 是一种氨基葡萄糖-亚硝基胍类抗生素。腹腔注射后,低剂量的 STZ 会导致胰岛素分泌轻度损害;单独过量高脂饲料可导致高胰岛素血症、肥胖和胰岛素抵抗的发展,但不会发生明显的高血糖或糖尿病^[19]。因此,根据相关研究,选用低剂量 STZ 腹腔注射联合连续高糖高脂饮食诱导 DCM 模型^[20]。本研究结果证实,滋脾通脉饮能改善 DCM 大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗水平,提高胰岛素敏感性,降低心肌损伤水平,减轻 DCM 大鼠心肌病理损伤,表明滋脾通脉饮在改善糖脂代谢水平、血清胰岛素水平、心肌损伤方面具有良好疗效。

DCM 是糖尿病患者的严重并发症,对其健康造成极大威胁。在胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症状态下,心肌细胞摄取葡萄糖受阻,葡萄糖内化受抑制,加剧胰岛素抵抗;细胞膜上的脂肪酸转运蛋白增加,促使脂质进入细胞,细胞内脂肪酸积累,引发脂毒性,抑制三磷酸腺苷生成并损害线粒体功能,降低心肌效率,使舒张/收缩功能障碍,代谢紊乱刺激血清促炎脂肪因子(MCP-1、TNF- α 、PAI-1)释放,促进心肌纤维化,最终推动 DCM 的发生^[7,21]。TNF- α 通过抑制脂肪生成和胰岛素信号传导以及诱导脂肪分解和炎症导致脂肪细胞功能障碍^[22],是加剧心力衰竭进展的介质,可通过诱导其他炎症细胞因子的产生来加剧炎症反应,从而导致左心室重塑和功能障碍^[23]。MCP-1 通过与单核细胞膜上的 CC 趋化因子受体 2 相互作用,有效触发单核细胞向炎症部位的趋化性和跨内皮迁移,增强慢性炎症和胰岛素抵抗^[24]。MCP-1 及其介导的炎症环境能够降低脂肪细胞的

脂肪合成能力,导致循环中 FFA 的水平升高,过量的 FFA 在外周组织(如肝脏、肌肉等)蓄积,进而发挥脂毒性作用^[25]。PAI-1 在代谢综合征和肥胖中增加^[26]; PAI-1 的心脏保护和抗纤维化作用与改善内皮间充质转化、增强基质金属蛋白酶活性、增加血管通透性、抑制纤溶酶原激活和调控转化生长因子- β 含量有关^[27]。在高糖条件下,脂肪细胞会分泌大量 PAI-1,抑制脂肪细胞分化,干扰胰岛素传递,让细胞对胰岛素反应迟钝,使细胞对葡萄糖摄取减少,导致血糖持续升高,并加速 TNF- α 诱导的脂肪细胞去分化和胰岛素抵抗^[28]。过量和持续的 PAI-1 活性会促进纤维蛋白的过度积累,并降低细胞外基质降解,从而导致胶原蛋白过度积累,发生心肌纤维化^[29]。本研究结果发现,促炎脂肪因子 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 含量经滋脾通脉饮干预后降低,血清中 COL-I 含量降低,Masson 染色及天狼星红染色显示间质纤维化面积、胶原面积减少,提示滋脾通脉饮通过减少 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 含量的释放改善 DCM 炎症,从而发挥抗心肌纤维化的作用。

综上所述,滋脾通脉饮可改善 DCM 大鼠心肌纤维化,其作用机制可能与调控促炎脂肪因子 TNF- α 、MCP-1、PAI-1 的释放,减轻 DCM 心肌脂肪炎症有关,其具体作用的信号通路机制尚不清楚,有待于进一步实验研究。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022, 183: 109119.
- [2] BELLEMARE M, BOURCIER L, IGLESIES-GRAU J, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy: Focus on inflammation[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2025, 27(5): 2326-2338.
- [3] SEFEROVIĆ P M, PAULUS W J, ROSANO G, et al. Diabetic myocardial disorder. a clinical consensus statement of the heart failure association of the ESC and the ESC working group on myocardial & pericardial diseases[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2024, 26(9): 1893-1903.
- [4] ZHANG M S, ZHANG Y F, HE J G, et al. Gastrodin attenuates diabetic cardiomyopathy characterized by myocardial fibrosis by

- inhibiting the KLK8-PAR1 signaling axis[J]. Chinese Medicine, 2024, 19(1): 164-183.
- [5] KARWI Q G, HO K L, PHERWANI S, et al. Concurrent diabetes and heart failure: Interplay and novel therapeutic approaches[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(3): 686-715.
- [6] HAN X Y, ZHANG Y, ZHANG X Y, et al. Targeting adipokines: A new strategy for the treatment of myocardial fibrosis [J]. Pharmacological Research, 2022, 181: 106257.
- [7] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence[J]. Nature reviews Cardiology, 2020, 17(9): 585-607.
- [8] CHEN M Y, MENG X F, HAN Y P, et al. Profile of crosstalk between glucose and lipid metabolic disturbance and diabetic cardiomyopathy: Inflammation and oxidative stress[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 983713.
- [9] ZHANG C Y, YU H F, YE J X, et al. Ginsenoside Rg3 protects against diabetic cardiomyopathy and promotes adiponectin signaling via activation of PPAR- γ [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(23): 16736.
- [10] 吴刚强, 袁春云, 毛叶, 等. 滋脾通脉饮对高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞自噬和凋亡的影响及机制[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(6): 507-514.
- [11] 李汶珊, 易晓利, 卜献春, 等. 滋脾通脉饮对糖尿病心肌病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J]. 中医药导报, 2023, 29(1): 12-18.
- [12] 谭军, 易晓利, 任迪, 等. 滋脾通脉饮治疗糖尿病心肌病疗效研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(6): 715-719.
- [13] 黄昶荃, 肖谦, 赵柯湘, 等. 2型糖尿病心肌病变模型建立方法的实验研究[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(1): 15-17, 36.
- [14] TIAN J J, ZHANG M J, SUO M Y, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(16): 7642-7659.
- [15] 吴刚强, 毛叶, 谭军, 等. 滋脾通脉饮对糖尿病大鼠骨骼肌 PI3K 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6): 711-716.
- [16] 李斌, 纪立金, 闵寅, 等. 从《黄帝内经》的思维方法探讨“气”和能量的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5033-5036.
- [17] 任静, 刘珊珊, 杨德宝, 等. 基于“火热论”探讨气、血、水与高血压的关系[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(9): 1704-1709.
- [18] 姚宥如. 卜献春教授辨治老年糖尿病学术经验及滋脾通脉饮的网络药理学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [19] GHEIBI S, KASHFI K, GHASEMI A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95: 605-613.
- [20] 王春艳, 田晶, 崔万丽, 等. 实验性大鼠 2 型糖尿病心肌病模型的建立[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(2): 97-99.
- [21] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. Diabetologia, 2018, 61(1): 21-28.
- [22] CARPI S, QUARTA S, DOCCINI S, et al. Tanshinone II A and cryptotanshinone counteract inflammation by regulating gene and miRNA expression in human SGBS adipocytes[J]. Biomolecules, 2023, 13(7): 1029-1049.
- [23] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2020, 34(6): 849-863.
- [24] PARK S, LEE D H, LEE S, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518 A/G polymorphism with obesity in Korean type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2024, 17: 3917-3924.
- [25] HIGA J K, LIU W Y, BERRY M J, et al. Supplement of bamboo extract lowers serum monocyte chemoattractant protein-1 concentration in mice fed a diet containing a high level of saturated fat[J]. British Journal of Nutrition, 2011, 106(12): 1810-1813.
- [26] KIM J E, KIM J S, JO M J, et al. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome[J]. Molecules, 2022, 27(2): 334-353.
- [27] BAUMEIER C, ESCHER F, ALESHCHEVA G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy[J]. Basic Research in Cardiology, 2021, 116(1): 1-9.
- [28] LIANG X B, KANJANABUCH T, MAO S L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2006, 290(1): E103-E113.
- [29] SILLEN M, DECLERCK P J. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: To target or not to target?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2721-2737.

(本文编辑 周旦)