

文章编号 1006-8147(2021)01-0006-05

论 著

白芍总苷调控 Sirt1/Foxo1 通路对慢性心力衰竭大鼠的保护作用研究

尹新军¹, 王贝贝¹, 李新建¹, 朱初麟², 陈鹏²

(1. 济源市中医院急诊科, 济源 459000; 2. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心, 郑州 450000)

摘要 目的: 探讨白芍总苷对慢性心力衰竭大鼠的保护作用及沉默信息调节因子 1(Sirt1)/叉头状转录因子 1(Foxo1)通路的影响。方法: 腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭大鼠模型, 建模成功后随机分为模型组、白芍总苷组、Sirt1 激活剂组, 每组 8 只; 假手术组除不缩窄腹主动脉外, 其余操作步骤相同。白芍总苷组给予 1 g/kg 白芍总苷胶囊生理盐水稀释液; Sirt1 激活剂组给予 5 mg/kg Sirt1720 生理盐水稀释液; 假手术组和模型组给予等体积生理盐水, 连续给药 28 d。无创血压测量系统读取左室舒张末期压(LVEDP)和左心室收缩压(LVSP); 苏木素-伊红(HE)、Masson 染色观察心肌组织形态; 酶联免疫吸附(ELISA)法检测心肌组织中纤维连接蛋白(FN)、血清白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平; 蛋白免疫印迹检测大鼠心肌组织中 Sirt1、Foxo1、乙酰化 Foxo1(Ac-Foxo1)蛋白水平。结果: 模型组心肌纤维化严重, 细胞破坏严重和排列紊乱, 心肌细胞增生性炎症浸润现象明显; 白芍总苷组、Sirt1 激活剂组心肌纤维化得到缓解, 细胞排列较整齐、炎症程度降低。模型组 LVEDP 水平、纤维化评分, 心肌组织中 FN 水平、Ac-Foxo1 蛋白水平, 血清 IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于假手术组, 差异有统计学意义($q=4.661, 15.058, 15.834, 17.689, 26.087, 10.157$, 均 $P<0.05$); 模型组 LVSP 水平, 心肌组织中 Sirt1 蛋白水平明显低于假手术组, 差异有统计学意义($q=9.194, 18.782$, 均 $P<0.05$)。与模型组相比, 白芍总苷组、Sirt1 激活剂组 LVEDP 水平、纤维化评分, 心肌组织中 FN 水平、Ac-Foxo1 蛋白水平, 血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平降低, 差异有统计学意义($q=4.334, 4.007, 6.472, 5.052, 11.888, 7.791, 30.120, 17.689, 20.274, 11.133, 7.136, 6.701$, 均 $P<0.05$); 而 LVSP 水平、心肌组织中 Sirt1 蛋白水平升高, 差异有统计学意义($q=7.522, 5.983, 30.130, 26.217$, 均 $P<0.05$)。结论: 白芍总苷对慢性心力衰竭大鼠的保护可能是通过激活 Sirt1/Foxo1 通路实现的。

关键词 白芍总苷; 慢性心力衰竭; 沉默信息调节因子 1/叉头状转录因子 1 通路

中图分类号 R285

文献标志码 A

Protective effect of total glucosides of paeonia regulating Sirt1/Foxo1 pathway on rats with chronic heart failure

YIN Xin-jun¹, WANG Bei-bei¹, LI Xin-jian¹, ZHU Chu-Lin², CHEN Peng²

(1. Department of Emergency, Jiyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiyuan 459000, China; 2. Heart Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the protective effect of total glucosides of paeonia on chronic heart failure rats and its influence on silent mating type information regulation 2 homolog 1(Sirt1)/forkhead box O transcription factor 1(Foxo1) pathway. **Methods:** Rat model of chronic heart failure was established by abdominal aortic coarctation. After successful modeling, the rats were randomly divided into model group, total glucosides of paeonia group and Sirt1 activator group, with 8 rats in each group; the procedure was the same except that the abdominal aorta was not narrowed in the sham operation group. 1 g/kg total glucosides of paeonia capsule normal saline diluent was given in total glucosides of paeonia group; 5 mg/kg Sirt1720 saline diluent was given in Sirt1 activator group; the same volume of saline was given in the sham operation group and the model group for 28 days consecutively. The left ventricular end diastolic pressure(LVEDP) and left ventricular systolic pressure(LVSP) were measured by noninvasive blood pressure measurement system; myocardial morphology was observed by hematoxylin eosin (HE) and Masson staining; the levels of fibronectin(FN) in myocardial tissue, interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA); and the protein levels of Sirt1, Foxo1 and acetylated Foxo1 (Ac-Foxo1) in myocardial tissue were detected by Western blotting. **Results:** The myocardial fibrosis was serious, the cell destruction was serious and the arrangement was disordered, and the proliferative inflammatory infiltration of the cardiomyocytes was obvious in the model group; myocardial fibrosis was alleviated, the cells were arranged more neatly and the degree of inflammation was reduced in total glucosides of paeonia group and Sirt1 activator group. LVEDP level, fibrosis score, FN level in myocardial tissue, Ac-Foxo1 protein level, serum IL-1 β and TNF- α levels in model group were significantly higher than those in sham operation group ($q=4.661, 15.058, 15.834, 17.689, 26.087, 10.157$, all $P<0.05$); LVSP level and Sirt1 protein level in myocardial tissue in model group were significantly lower than those in sham group ($q=9.194, 18.782$, all $P<0.05$). Compared with the model group,

作者简介 尹新军(1974-),男,副主任医师,学士,研究方向:心血管内科;E-mail:yinxinjun@163.com。

LVEDP level, fibrosis score, FN level in myocardial tissue, Ac-Foxo1 protein level, serum IL-1 β and TNF- α levels in total glucosides of paeonia group and Sirt1 activator group were significantly lower ($q=4.334, 4.007, 6.472, 5.052, 11.888, 7.791, 30.120, 17.689, 20.274, 7.136, 6.701$, all $P<0.05$); and LVSP level and Sirt1 protein level in myocardium were significantly higher ($q=7.522, 5.983, 30.130, 26.217$, all $P<0.05$). **Conclusion:** The protective effect of total glucosides of paeonia on rats with chronic heart failure may be achieved by activating Sirt1/Foxo1 pathway.

Key words total glucosides of paeonia; chronic heart failure; silent mating type information regulation 2 homolog 1/forkhead box O transcription factor 1 pathway

慢性心力衰竭是各种心脏疾病导致的心脏充盈及射血能力受损而引发的综合征,是心血管疾病患者主要的死亡原因^[1]。慢性心力衰竭出现心功能损伤,多由心肌组织心肌纤维化、炎症反应引起,减缓心肌纤维化、炎症反应对于缓解慢性心力衰竭具有重要意义^[2-3]。白芍总苷具有抗炎、益气活血、阻止胶原蛋白合成等功效^[4];在临床上已用于治疗慢性心力衰竭疾病,可改善患者心力衰竭指标、降低住院率、降低炎症水平等^[5],但其作用机制尚不清楚。沉默信息调节因子1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, Sirt1)/叉头状转录因子1(forkhead box O transcription factor 1, Foxo1)通路与心血管疾病关系密切,可通过心脏电脉冲的产生和传导调节心脏功能,实现对心律的调节^[6]。白芍总苷是否通过调节 Sirt1/Foxo1 通路实现对慢性心力衰竭的保护尚不清楚。本研究采用腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭大鼠模型,观察白芍总苷对慢性心力衰竭的影响并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,雌雄各半,大鼠清洁级,许可证号:SCXK(京)2017-0058,重量(200 \pm 20)g,所有大鼠均在温度(24 \pm 1) $^{\circ}$ C、湿度(50 \pm 10)%、(12/12)h(光照/黑暗)本院实验动物中心暂养。本实验经本院伦理委员会审核并批准(批准文号:20170526)。

1.1.2 试剂与仪器 白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,批准文号:H20155028);Sirt1 激活剂 Sirt1720(美国 topscience,编号:T5096);苏木素-伊红(hematoxylin-easine, HE)染色试剂盒、改良 Masson 三色染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为:G1120、G1340);纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒;一抗兔抗鼠 Sirt1、Foxo1、GADPH,二抗羊抗兔

(美国 Abcam 公司,货号分别为:ab179461、ab100704、ab208348、ab110304、ab39670、ab181602、ab6721);一抗兔抗鼠 Ac-Foxo1(美国 Santa Cruz 公司,货号:sc-49437)。无创血压测量系统(美国 Kent 公司,型号:Kent-CODA);光学显微镜(日本 Olympus 公司,型号:Bx53);蛋白凝胶成像仪(美国 Bio-Bad 公司,型号:K8500)。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及给药 实验前对所有大鼠进行心功能检测,检测正常进行下一步实验,参照文献^[7]中方法对 33 只大鼠建模,采用腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭大鼠模型,术前禁食但不禁水 12 h,1%戊巴比妥钠(0.04 g/kg)麻醉大鼠,将大鼠置于鼠板上,剃腹毛并消毒,腹中剪口,肾动脉分支以上钝性游离至腹主动脉,将 7 号注射器针头平行腹主动脉上,非可吸收 4 号手术线将腹主动脉和注射器针头一同结扎,缓慢取出注射器,关闭腹腔分层缝合,使腹主动脉腹腔直径缩窄至 0.7 mm,心电图检测 ST-T 段抬高为造模成功,造模成功 24 只,造模成功率 72.73%。造模成功大鼠随机分为模型组、白芍总苷组、Sirt1 激活剂组,每组 8 只。假手术组除不缩窄腹主动脉外,其余操作步骤相同。实验结束后白芍总苷组根据人与动物等效计量换算法^[8],给予 1 g/kg 白芍总苷胶囊生理盐水稀释液^[5];Sirt1 激活剂组给予 5 mg/kg Sirt1720 生理盐水稀释液;假手术组和模型组给予等体积生理盐水处理,连续给药 28 d。

1.2.2 心功能指标检测 采用无创血压测量系统读取左室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)和左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)。

1.2.3 HE 染色观察心肌组织形态 实验结束后,采集静脉血,2 000 \times g 室温离心 10 min,取上清置于-20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待用。立即处死大鼠,取心肌组织,部分置于 4%多聚甲醛中固定,部分置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待用。取出多聚甲醛中固定的心肌组织,制备常规石蜡切片后每组取部分切片经脱蜡、水化处理后,苏木精染色,盐酸乙醇分化至返蓝,乙醇伊

红复染后脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光学显微镜拍照。

1.2.4 Masson 染色观察心肌组织形态 每组取部分切片脱蜡后置于 Weigert 铁苏木素中,1%盐酸酒精分化,立春红酸性品红染色,经磷钼酸处理后直接用苯胺蓝复染,漂洗后脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光学显微镜拍照。

1.2.5 ELISA 检测心肌组织中 FN 及血清 IL-1 β 、TNF- α 水平 -80℃冰箱中取部分心肌组织,冰上研磨并裂解 30 min,ELISA 试剂盒检测心肌组织中 FN 水平。-20℃冰箱取上清,室温下解冻,ELISA 试剂盒检测血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平。

1.2.6 蛋白免疫印迹法检测大鼠心肌组织中 Sirt1、Foxo1、Ac-Foxo1 蛋白表达水平 -80℃冰箱中取部分心肌组织,冰上研磨并裂解 30 min,蛋白提取试剂盒提取总蛋白,凝胶电泳分离蛋白质后转膜;5%脱脂奶粉室温封闭 2 h;对应加入一抗 Sirt1(1:10 000)、Foxo1(1:500)、Ac-Foxo1(1:250)、GADPH(1:10 000),4℃孵育过夜;加入对应二抗,室温孵育 2 h。蛋白凝胶成像仪拍照和定量分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,多组间均数比较用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白芍总苷对大鼠心功能指标的影响 与假手术组相比,模型组 LVEDP 水平升高、LVSP 水平降低($q=4.661, 9.194$, 均 $P < 0.05$);与模型组相比,白芍总苷组、Sirt1 激活剂组 LVEDP 水平降低、LVSP 水平升高($q=4.334, 4.007, 7.522, 5.983$, 均 $P < 0.05$),见表1。

表1 各组大鼠心功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of cardiac function indexes of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDP(mmHg)	LVSP(mmHg)
假手术组	8	8.15 \pm 0.86	170.25 \pm 10.42
模型组	8	9.86 \pm 1.25 [#]	138.52 \pm 8.89 [#]
白芍总苷组	8	8.27 \pm 0.95 [*]	164.48 \pm 10.66 [*]
Sirt1 激活剂组	8	8.39 \pm 1.05 [*]	159.17 \pm 8.94 [*]
F		4.767	16.031
P		0.008	0.000

注:LVEDP:左室舒张末期压;LVSP:左心室收缩压;与假手术组相比,[#] $P < 0.05$;与模型组相比,^{*} $P < 0.05$

2.2 白芍总苷对大鼠心肌组织形态学影响 假手术组心肌细胞排列整齐,肌原纤维无破坏,细胞核和细胞结构完整;模型组心肌纤维化,细胞破坏严重和紊乱,心肌细胞增生性炎症浸润现象明显;白芍

总苷组、Sirt1 激活剂组心肌纤维化得到缓解,细胞排列较整齐、炎症现象降低。与假手术组相比,模型组心肌组织纤维化评分和 FN 水平升高($q=15.058, 15.834$, 均 $P < 0.05$);与模型组相比,白芍总苷组、Sirt1 激活剂组心肌组织纤维化评分和 FN 水平降低($q=6.472, 5.052, 11.888, 7.791$, 均 $P < 0.05$),见图1、表2。

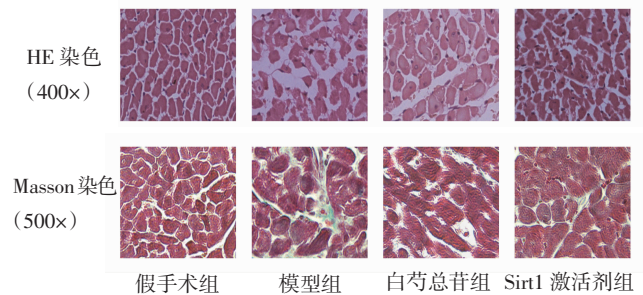


图1 各组大鼠心脏组织形态学变化

Fig 1 Histomorphological changes of heart of rats in each group

表2 各组大鼠心肌组织纤维化评分和 FN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of myocardial fibrosis scores and FN level of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	纤维化评分(分)	FN(ng/mL)
假手术组	8	1.63 \pm 0.42	18.45 \pm 2.59
模型组	8	6.19 \pm 1.34 [#]	43.65 \pm 6.58 [#]
白芍总苷组	8	4.23 \pm 0.49 [*]	24.73 \pm 3.16 [*]
Sirt1 激活剂组	8	4.66 \pm 0.85 [*]	31.25 \pm 4.59 [*]
F		39.167	45.813
P		0.000	0.000

注:FN:纤维连接蛋白;与假手术组相比,[#] $P < 0.05$;与模型组相比,^{*} $P < 0.05$

2.3 白芍总苷对大鼠血清中炎症因子的影响 与假手术组相比,模型组血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平升高($q=26.087, 10.157$, 均 $P < 0.05$);与模型组相比,白芍总苷组、Sirt1 激活剂组血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平降低($q=20.274, 11.133, 7.136, 6.701$, 均 $P < 0.05$),见表3。

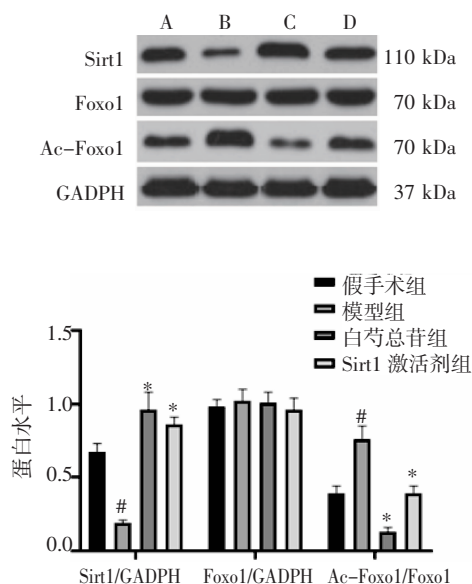
表3 各组大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum levels of IL-1 β and TNF- α of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
假手术组	8	86.66 \pm 13.48	213.19 \pm 43.59
模型组	8	256.89 \pm 25.85 [#]	456.92 \pm 84.33 [#]
白芍总苷组	8	124.59 \pm 16.86 [*]	285.68 \pm 65.18 [*]
Sirt1 激活剂组	8	184.24 \pm 15.95 [*]	296.12 \pm 71.89 [*]
F		127.281	18.352
P		0.000	0.000

注:IL-1 β :白细胞介素-1 β ;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;与假手术组相比,[#] $P < 0.05$;与模型组相比,^{*} $P < 0.05$

2.4 白芍总苷对大鼠心肌组织中 Sirt1/Foxo1 通路蛋白的影响 与假手术组相比,模型组心肌组织中 Sirt1 蛋白水平降低、Ac-Foxo1/Foxo1 蛋白水平升高($q=18.782$ 、 17.689 ,均 $P<0.05$);与模型组相比,白芍总苷组、Sirt1 激活剂组心肌组织中 Sirt1 蛋白水平升高、Ac-Foxo1/Foxo1 蛋白水平降低($q=30.130$ 、 26.217 、 30.120 、 17.689 ,均 $P<0.05$),见图2。



注:A:假手术组;B:模型组;C:白芍总苷组;D:Sirt1 激活剂组;
Sirt1:沉默信息调节因子1;Foxo1:叉头状转录因子1;Ac-Foxo1:乙酰化 Foxo1;与假手术组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,* $P<0.05$

图2 各组大鼠心肌组织中 Sirt1、Foxo1、Ac-Foxo1 蛋白水平情况

Fig 2 Protein levels of Sirt1, Foxo1 and Ac-Foxo1 in myocardium of rats in each group

3 讨论

慢性心力衰竭与中医症候怔忡、水肿、心悸、痰饮、心痹等疾病相似,孙思邈《备急千金药方·脾脏脉论第一》中提到“心衰则伏”,指出“心水者,身肿而少气,不得卧,烦而躁,其阴大肿,反瘦”,治疗上以益气温阳、益气养阴、益气活血、活血利水、活血化瘀为主^[9]。白芍具有“益阴和营、缓急止痛、养血和血、平抑肝阳、清热止痢”等功效^[10],白芍总苷作为白芍根部,是从白芍中提取的有效成分。研究发现,白芍总苷在治疗心血管疾病方面可抑制炎症因子、提高抗氧化能力、增强血管扩张从而改善脂代谢、抗心肌缺血、抗高血压,可降低全血黏稠度、降低血细胞聚集性、改善血流变性从而起到抗血栓效果^[11]。本研究发现,与假手术组相比,模型组 LVEDP 水平升高、LVSP 水平降低, LVEDP、LVSP 显示心肌收缩射血情况,提示慢性心力衰竭大鼠心肌收缩、舒张功能受损,射血功能受损。与模型

组相比,白芍总苷组 LVEDP 水平降低、LVSP 水平升高,提示白芍总苷可缓解心肌射血受损情况,实现对心肌组织的保护。

心肌纤维化是导致慢性心力衰竭的主要原因,以心肌基质细胞和细胞外基质蛋白出现沉积为主要特征,是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理结果^[12]。FN 作为细胞外基质成分,其水平升高表现为基质沉积、纤维化现象严重^[13]。心肌纤维化伴随炎症水平升高,IL-1 β 、TNF- α 作为炎症因子参与心肌细胞坏死过程,TNF- α 可诱导 IL-1 β 释放,IL-1 β 又反过来增强组织细胞对 TNF- α 的敏感性。IL-1 β 可影响心肌收缩力,TNF- α 可介导心肌重构和心肌收缩力^[14]。本研究发现,模型组心肌纤维化,细胞破坏严重和紊乱,心肌细胞增生性炎症浸润现象明显;与假手术组相比,模型组心肌组织中纤维化评分、FN 水平、血清 IL-1 β 、TNF- α 水平升高,提示慢性心力衰竭大鼠心肌组织出现细胞外基质蛋白沉积,纤维化严重,同时炎症水平升高,可能影响心肌重构,造成心肌出现病理性损伤。白芍总苷组心肌纤维化得到缓解,细胞排列较整齐、炎症现象降低;与模型组相比,白芍总苷组心肌组织纤维化评分、FN 水平、血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平降低,提示白芍总苷可减缓心肌纤维化、炎症损伤症状,可能实现对心肌的保护。

Sirt1 是依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶,参与糖脂代谢、炎症、氧化应激等过程,可通过一系列过程实现对心肌缺血、心肌肥厚、动脉粥样硬化等心血管的保护^[15]。在慢性心力衰竭中 Sirt1 水平降低,对心肌细胞的保护作用减弱导致心功能病变^[16]。Sirt1 通过调节 Foxo1 蛋白去乙酰化作用,实现 Foxo1 乙酰化,从而参与疾病的发生,而 Foxo1 乙酰化和去乙酰化修饰可决定 Foxo1 与 DNA 结合的能力,去乙酰化水平升高可促进其转录活性^[17]。炎症、缺氧缺血、代谢异常往往伴随 Foxo1 异常,在慢性心力衰竭中 Foxo1 乙酰化水平升高,可直接调控与骨骼肌萎缩相关蛋白,从而加重慢性心力衰竭导致的骨骼肌萎缩现象^[18]。据报道可通过 Foxo1 介导途径改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝疾病中以胶原蛋白沉积和 TGF- β 1、FN 等纤维化蛋白表达形式出现的肝纤维化^[19]。激活 Sirt1 可抑制炎症小体激活,从而降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平,实现对脓毒症诱导的小鼠脑损伤^[20]。本研究发现,与假手术组相比,模型组心肌组织中 Sirt1 蛋白水平降低,Ac-Foxo1/Foxo1 蛋白水平升高,提示慢性心力衰竭中 Sirt1 水平降低,对心肌组织的保护作用减弱,对炎

症信号通路抑制作用减弱,导致炎症加强;同时对 Foxo1 去乙酰化调节能力减弱, Foxo1 乙酰化水平增强,导致因子转录活性升高,从而促进 FN 等纤维化蛋白升高,促进纤维化。与模型组相比,白芍总苷组、Sirt1 激活剂组心肌组织中 Sirt1 蛋白水平升高、Ac-Foxo1/Foxo1 蛋白水平降低,提示白芍总苷与 Sirt1 激活剂功能类似,均可促进 Sirt1 水平升高,一方面加强对炎症通路的作用从而抑制炎症水平,另一方面加强 Foxo1 去乙酰化,转录活性减弱,从而降低 FN 等纤维蛋白水平,降低纤维化,实现对心肌的保护。

综上所述,白芍总苷可激活 Sirt1/Foxo1 通路,抑制炎症因子、纤维蛋白表达,从而缓解慢性心力衰竭大鼠心肌组织炎症水平过高及纤维化严重的病理现象。但由于 Sirt1/Foxo1 通路对炎症因子、纤维蛋白的直接调控作用尚未研究,也将成为本研究后续的研究重点。

参考文献:

- [1] Packer M. Major reduction in the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with the use of drug and device combinations that favourably affect left ventricular structure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):823
- [2] Pellicori P, Zhang J F, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 116(1):9
- [3] 高鹏荣, 张建, 刘俊杰, 等. 芪参颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60(13):1152
- [4] 闫凤霞, 张慧. 白芍总苷胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(7):1762
- [5] 高全彩, 吴红葵, 林小娟. 白芍总苷对稳定期慢性心力衰竭的疗效及对炎症水平的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9):87
- [6] Vikram A, Lewarchik C M, Yoon J Y, et al. Sirtuin1 regulates cardiac electrical activity by deacetylating the cardiac sodium channel [J]. *Nat Med*, 2017, 23(3):361
- [7] 王瑞, 田玺镁, 王艳, 等. 基于慢性心衰大鼠模型的附子汤药效学作用评价及机制探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4):788
- [8] 贾长恩. 医学科研基本思路方法与程序[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:156-156
- [9] 张碧华, 杨莉萍, 唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(5):633
- [10] 张廷模. 临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004:126-187
- [11] 戴淑萍, 颜勤明. 白芍总苷在心血管疾病模型动物中的药理研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(10):128
- [12] 吴美芳, 吕仕超, 张军平. 心肌纤维化中医诊疗思路探析[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(3):677
- [13] Lou L L, Li W, Zhou B H, et al. Isobicyclogermacrenol and spathulenol from *Aristolochia yunnanensis* alleviate cardiac fibrosis by inhibiting transforming growth factor β /small mother against decapentaplegic signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1):214
- [14] 井晓磊, 张勇勤, 顾亚娇, 等. 吴茱萸槟榔汤加穴位贴敷治疗慢性非萎缩性胃炎的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12):104
- [15] 杨志虹, 杨孝芳, 陈盼碧, 等. 体外适宜温热刺激对络脉相关血管内皮细胞延缓衰老物质 P53、SIRT1 含量影响的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(1):230
- [16] Feridun A, Ismail K, Ahmet Ö, et al. OP-023 Oxidative stress in chronic heart failure and elevated programmed cell death[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(1):S9
- [17] 王倩晨. FoxO1 转录因子及其与心血管疾病的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(1):18
- [18] 张聪聪, 陈博雅, 程乃萱, 等. AKT/FOXO1 信号通路在心力衰竭小鼠骨骼肌萎缩中的作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(1):60
- [19] Anuradha P, Priyank R, Santosh K G, et al. Esculetin ameliorates hepatic fibrosis in high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease by regulation of FoxO1 mediated pathway[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(4):666
- [20] 魏明豪, 曹屹东, 贾栋, 等. 和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抵抗小鼠脓毒症脑损伤[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(10):1840

(2020-07-20 收稿)