·论著·

紫草素调控PTEN/AKT/TFEB信号通路改善心肌梗死大鼠心室重构

徐乐[1],刘纬[2],陈伟广[2],温德惠[1]
(河北北方学院附属第一医院 1.超声医学科;2.心血管内科,河北 张家口 075000)

摘要 **目的** 探讨紫草素(SK)通过调控磷酸酶和紧张素同源物(PTEN)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)/转录因子EB(TFEB)信号通路改善心肌梗死(MI)心室重构的作用机制。**方法** 将SD大鼠随机分成Sham组、MI组、L-SK组、H-SK组和H-SK+BpV组,每组10只。采用心脏超声、组织学染色、酶联免疫吸附试验(ELISA)及Western blotting分别检测各组大鼠心功能、心肌组织病理变化、血清炎症因子水平及相关蛋白表达。**结果** 与Sham组相比,MI组大鼠心肌纤维化、炎症细胞浸润显著增加,心功能指标恶化;与MI组相比,紫草素干预组(L-SK组、H-SK组)心肌损伤减轻,纤维化程度降低,心功能显著改善,且呈剂量依赖性,同时PTEN/AKT/TFEB信号通路相关蛋白及自噬相关蛋白表达发生显著变化;H-SK+BpV组则呈现相反趋势。**结论** 紫草素可能通过调控PTEN/AKT/TFEB信号通路抑制炎症反应,激活心肌细胞自噬,从而改善MI大鼠心功能,减轻心肌损伤和纤维化。

关键词 紫草素;心肌梗死;心室重构;PTEN/AKT/TFEB信号通路;自噬;炎症
中图分类号 R972 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)08-0728-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1650.014
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.009

Shikonin modulates PTEN/AKT/TFEB signaling pathway to improve ventricular remodeling in myocardial infarction rats

XU Le[1],LIU Wei[2],CHEN Weiguang[2],WEN Dehui[1]
(1. Department of Ultrasound Medicine,The Affiliated First Hospital of Hebei North University,Zhangjiakou 075000,China; 2. Department of Cardiovascular Medicine,The Affiliated First Hospital of Hebei North University,Zhangjiakou 075000,China)

Abstract **Objective** To investigate the mechanism by which shikonin (SK) improves ventricular remodeling in myocardial infarction (MI) by modulating the phosphatase and tensin homolog (PTEN)/protein kinase B (AKT)/transcription factor EB (TFEB) signaling pathway. **Methods** SD rats were randomly divided into Sham,MI,L-SK,H-SK,and H-SK+BpV groups (n = 10 each). Cardiac function,myocardial histopathology,serum inflammatory factor levels,and protein expressions were assessed via echocardiography,histological staining,ELISA,and Western blotting. **Results** Compared with Sham group,MI group exhibited increased myocardial fibrosis,inflammatory infiltration,and deteriorated cardiac function. Compared with the MI group,SK-treated groups (L-SK,H-SK) showed reduced myocardial injury and fibrosis,and improved cardiac function in a dose-dependent manner,along with significant changes in PTEN/AKT/TFEB and autophagy-related proteins. The H-SK+BpV group demonstrated opposite trends. **Conclusion** SK may improve cardiac function and attenuate myocardial injury and fibrosis in MI rats by modulating the PTEN/AKT/TFEB signaling pathway,suppressing inflammation,and activating cardiomyocyte autophagy.

Keywords shikonin; myocardial infarction; ventricular remodeling; PTEN/AKT/TFEB signaling pathway; autophagy; inflammation

急性心肌梗死(myocardial infarction,MI)主要由冠状动脉血栓形成等因素引发,常导致心肌血流急剧中断,可能引起心力衰竭甚至死亡。恢复心肌血流是关键的治疗策略,目前临床常用治疗方法包括溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉旁路移植术[1]。虽然治疗可以显著降低患者死亡率,但仍存在出血、缺血再灌注损伤等难以预判的并发症。因此,探索创新的有效途径以保护心肌功能、防止心力衰竭进展至关重要。紫草素(shikonin,SK)具有抗炎、抗菌和免疫调节等药理活性,可通过抑制胶原沉积、调控炎症通路等发挥心脏保护作用[2]。磷酸酶和紧张素同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)/转

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20211139)
作者简介:徐乐(1990-),女,主治医师,硕士.
通信作者:徐乐,E-mail:582248107@qq.com
收稿日期:2025-05-23
网络出版时间:2026-07-17 13:18:04

录因子EB（transcription factor EB，TFEB）信号通路与心肌细胞的存活、功能以及心室重构密切相关[3]。SK能调控PTEN/AKT信号通路治疗脓毒症大鼠急性肾损伤[4]，但其是否能通过该信号通路调控MI后心室重构尚不明确。本研究构建MI大鼠模型，观察SK对MI大鼠心室重构的保护作用，并探讨其基于PTEN/AKT/TFEB信号通路的作用机制。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物：8周龄雄性SD大鼠（330 g ± 20 g）50只，购自科途（固安）生物科技有限公司，生产许可证号SYXK（冀）2023-002。大鼠饲养于SPF级动物房内，饲养环境温度严格控制在（24 ± 2）℃，相对湿度维持在50%左右，每日光照时长设定为12 h。本研究获得我院动物伦理委员会批准。

1.1.2　主要试剂：SK（纯度≥98%）购自美国Adooq-Bioscience 公司；PTEN抑制剂BpV（纯度≥95%）购自美国MedChemExpress公司；苏木素–伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色试剂盒、Masson染色试剂盒和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自上海碧云天生物技术公司；白细胞介素（interleukin，IL）–6和IL-1β的ELISA试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司；平滑肌肌动蛋白α（smooth muscle actin α，α-SMA）抗体、Ⅰ型胶原蛋白（collagen type Ⅰ，Col Ⅰ）抗体、Ⅲ型胶原蛋白（collagen type Ⅲ，Col Ⅲ）抗体、PTEN抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司；p62抗体、Bcl-2相互作用蛋白1（Bcl-2 interacting protein 1，Beclin-1）抗体、微管相关蛋白1轻链3–Ⅱ（microtubule-associated protein 1 light chain 3 Ⅱ，LC3 Ⅱ）抗体、微管相关蛋白1轻链3-Ⅰ（microtubule-associated protein 1 light chain 3 Ⅰ，LC3 Ⅰ）抗体、AKT抗体、p-AKT抗体、TFEB抗体和甘油醛–3–磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）抗体购自美国abcam公司；山羊抗兔、山羊抗鼠二抗购自成都正能生物技术有限责任公司。

1.2　方法

1.2.1　动物分组与造模：随机选取10只SD大鼠作为假手术（Sham）组，剩余40只用于构建MI模型[5]。大鼠麻醉后固定于操作台，在严格无菌条件下，胸部去毛、切开皮肤、分离组织打开胸腔，暴露心脏，用5-0丝线缝扎冠状动脉左前降支，心电图显示持续性ST段抬高即确认建模成功，随后缝合胸腔与皮肤，大鼠恢复自主呼吸后拔管。术后给予抗生素预防感染。Sham组仅切开胸廓、穿针，不缝扎血管。将40只造模成功的大鼠随机分为MI组、L-SK组（4mg/kg SK灌胃）、H-SK组（25mg/kg SK灌胃）和H-SK+BpV组（25mg/kg SK灌胃 + 2mg/kg Bpv腹腔注射），每组10只。术后给予相应治疗药物及溶剂对照进行干预，1次/d，连续给药4周，其余各组灌胃或腹腔注射等量生理盐水，剂量参考文献[6-7]。

1.2.2　超声心动图检查：药物干预结束后，借助彩色多普勒超声诊断仪测定各组大鼠射血分数（ejection fraction，EF）、左心室收缩末内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、短轴缩短率（fractional shortening，FS）以及左心室舒张末内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD），左心室的整体长轴收缩期峰值应变（global longitudinal strain，GLS）和整体面积收缩期峰值应变（global circumferential strain，GAS）。

1.2.3　组织学染色：心脏超声检查后进行大鼠眼球取血，室温静置凝固后离心分离血清。然后采集心脏组织，部分用液氮速冻，部分用4%多聚甲醛固定，经脱水、石蜡包埋、切片后，分别用HE和Masson试剂盒染色，封片观察拍照。

1.2.4　炎症因子水平检测：利用1.2.3中获得血清样本，根据试剂盒说明书分别测定血清中的TNF-α、IL-6和IL-1β含量。

1.2.5　Western blotting：冷冻组织经蛋白裂解试剂裂解后，离心取上清液进行蛋白定量。十二烷基硫酸钠–聚丙烯酰胺凝胶电泳实验中，每孔上样20 μg总蛋白，经电泳分离、转膜与封闭，依次用1 ∶ 1 000一抗4 ℃过夜孵育、1 ∶ 10 000二抗室温孵育1 h，增强化学发光显色拍照，以GAPDH为内参，用ImageJ软件定量分析条带灰度。

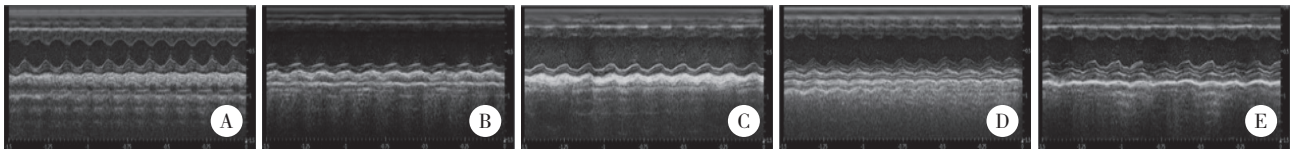
1.3　统计学分析

采用SPSS 21.0 软件进行数据处理，数据以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间进一步两两比较采用SNK-q检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　SK对MI大鼠心脏功能的影响

与Sham组相比，MI组心脏功能参数中LVESD和LVEDD显著增加，而EF、FS、GLS与GAS则显著降低（$P<0.05$）；与MI组相比，L-SK组和H-SK组的LVESD和LVEDD显著降低，EF、FS、GLS和GAS显著增加，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）；与H-SK组相比，H-SK+BpV组LVESD和LVEDD显著增加，EF、FS、GLS和GAS显著降低（$P<0.05$）。见图1、表1。



A，Sham group；B，MI group；C，L-SK group；D，H-SK group；E，H-SK+BpV group.

图1 各组大鼠的超声心动图

Fig 1 Echocardiography of rats in each group

表1　各组大鼠心脏功能指标的比较

Tab.1　Comparison of cardiac function indexes of rats in each group

Group	LVESD（mm）	LVEDD（mm）	EF（%）	FS（%）	GLS	GAS
Sham	3.08 ± 0.31	4.15 ± 0.50	77.81 ± 7.23	37.38 ± 2.94	12.29 ± 0.94	21.46 ± 1.51
MI	5.12 ± 0.49[1)]	7.63 ± 0.68[1)]	43.38 ± 4.57[1)]	19.82 ± 2.56[1)]	8.77 ± 0.61[1)]	13.59 ± 1.20[1)]
L-SK	4.36 ± 0.35[2)]	6.81 ± 0.59[2)]	55.15 ± 5.36[2)]	25.97 ± 3.11[2)]	9.45 ± 0.70[2)]	16.08 ± 1.16[2)]
H-SK	3.37 ± 0.37[2),3)]	4.49 ± 0.53[2),3)]	70.69 ± 6.71[2),3)]	31.64 ± 3.59[2),3)]	11.38 ± 0.85[2),3)]	19.73 ± 1.89[2),3)]
H-SK+BpV	4.25 ± 0.42[4)]	6.58 ± 0.67[4)]	59.16 ± 6.94[4)]	24.61 ± 2.97[4)]	9.33 ± 0.75[4)]	17.06 ± 1.23[4)]
F	42.448	65.135	46.409	49.297	37.595	51.788
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1）$P<0.05$ vs. Sham group；2）$P<0.05$ vs. MI group；3）$P<0.05$ vs. L-SK group；4）$P<0.05$ vs. H-SK group. $n=10$.

2.2　SK对MI大鼠心肌病理损伤的影响

与Sham组相比，MI组大鼠心肌组织间质内纤维组织大量积聚，伴有明显炎症细胞浸润，心肌细胞排列不规则，胶原纤维显著沉积；与MI组相比，L-SK组和H-SK组大鼠心肌组织间质纤维样改变及炎症细胞浸润减轻，心肌细胞排列趋于规则，胶原纤维沉积减少；与H-SK组相比，H-SK+BpV组大鼠心肌组织间质纤维组织增多，炎症细胞浸润明显，胶原纤维沉积增加。见图2。

2.3　SK对MI大鼠炎症因子的影响

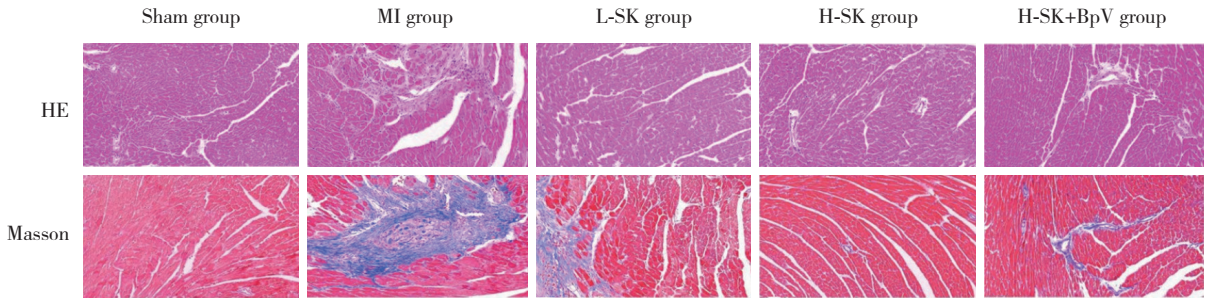


图2　SK对MI大鼠心肌病理损伤的影响　×200

Fig.2　Effect of SK on cardiac pathological injury in rats with myocardial infarction × 200

与Sham组相比，MI组大鼠血清中炎症因子IL-6、IL-1β及TNF-α的含量显著升高（$P<0.05$）。与MI组相比，L-SK组与H-SK组大鼠血清内上述炎症因子水平显著降低，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）；与H-SK组相比，H-SK+BpV组大鼠血清中IL-6、IL-1β及TNF-α的含量显著升高（$P<0.05$）。见表2。

表2　各组大鼠炎症因子水平的比较（pg/mL）

Tab.2　Comparison of inflammatory factor levels in rats of each group (pg/mL)

Group	*n*	IL-6	IL-1β	TNF-α
Sham	10	29.66 ± 3.87	65.43 ± 7.39	52.91 ± 6.29
MI	10	185.25 ± 20.34[1)]	246.89 ± 30.51[1)]	287.64 ± 37.18[1)]
L-SK	10	132.07 ± 14.67[2)]	186.35 ± 21.16[2)]	193.49 ± 19.66[2)]
H-SK	10	69.53 ± 8.25[2),3)]	91.46 ± 10.03[2),3)]	79.88 ± 6.94[2),3)]
H-SK+BpV	10	125.48 ± 14.53[4)]	179.95 ± 18.92[4)]	188.56 ± 20.30[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group; 2) $P < 0.05$ vs. MI group; 3) $P < 0.05$ vs. L-SK group; 4) $P < 0.05$ vs. H-SK group.

2.4　SK对MI大鼠α-SMA、Col Ⅰ和Col Ⅲ表达水平的影响

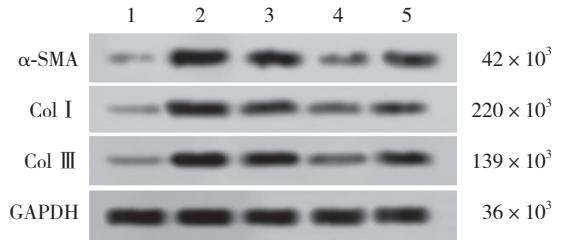
与Sham组相比，MI组大鼠组织中α-SMA、Col Ⅰ及Col Ⅲ的表达水平显著升高（$P < 0.05$）；与MI组对比，L-SK组与H-SK组上述纤维化相关蛋白的表达显著降低，且呈剂量依赖性（$P < 0.05$）；与H-SK组相比，H-SK+BpV组的α-SMA、Col Ⅰ及Col Ⅲ的表达显著升高（$P < 0.05$）。见表3、图3。

表3　各组大鼠α-SMA、Col Ⅰ和Col Ⅲ表达水平的比较

Tab.3　Comparison of the expression levels of α-SMA, Col Ⅰ, and Col Ⅲ in each group of rats

Group	*n*	α-SMA	Col Ⅰ	Col Ⅲ
Sham	10	0.14 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.02
MI	10	1.01 ± 0.07[1)]	0.92 ± 0.08[1)]	0.99 ± 0.08[1)]
L-SK	10	0.85 ± 0.05[2)]	0.64 ± 0.05[2)]	0.82 ± 0.06[2)]
H-SK	10	0.36 ± 0.03[2),3)]	0.38 ± 0.03[2),3)]	0.42 ± 0.04[2),3)]
H-SK+BpV	10	0.68 ± 0.05[4)]	0.55 ± 0.04[4)]	0.75 ± 0.06[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group; 2) $P < 0.05$ vs. MI group; 3) $P < 0.05$ vs. L-SK group; 4) $P < 0.05$ vs. H-SK group.



1, Sham group; 2, MI group; 3, L-SK group; 4, H-SK group; 5, H-SK+BpV group.

图3　各组大鼠α-SMA、Col Ⅰ和Col Ⅲ表达水平的比较

Fig.3　Comparison of the expression levels of α-SMA, Col Ⅰ, and Col Ⅲ in each group of rats

2.5　SK对MI大鼠心肌细胞自噬的影响

与Sham组相比，MI组的p62 表达水平显著增加，Beclin-1和LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ表达水平显著降低（$P < 0.05$）；与MI组相比，L-SK组和H-SK组的p62 表达水平显著降低，Beclin-1和LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ表达水平显著增加，呈剂量依赖性（$P < 0.05$）；与H-SK组相比，H-SK+BpV组的p62 表达水平显著增加，Beclin-1和LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ表达水平显著降低（$P < 0.05$）。见表4、图4。

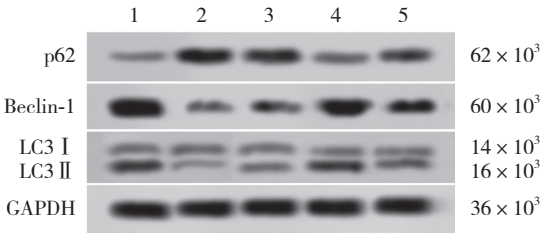
2.6　SK对MI大鼠PTEN/AKT/TFEB信号通路的影响

表4　各组大鼠自噬相关蛋白表达水平的比较

Tab.4　Comparison of the expression levels of autophagy-related proteins in rats of each group

Group	*n*	p62	Beclin-1	LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ
Sham	10	0.11 ± 0.02	1.34 ± 0.15	1.96 ± 0.17
MI	10	0.91 ± 0.07[1)]	0.31 ± 0.02[1)]	0.51 ± 0.06[1)]
L-SK	10	0.80 ± 0.06[2)]	0.44 ± 0.06[2)]	1.01 ± 0.08[2)]
H-SK	10	0.24 ± 0.03[2),3)]	0.98 ± 0.08[2),3)]	1.78 ± 0.13[2),3)]
H-SK+BpV	10	0.45 ± 0.03[4)]	0.83 ± 0.07[4)]	1.12 ± 0.10[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group; 2) $P < 0.05$ vs. MI group; 3) $P < 0.05$ vs. L-SK group; 4) $P < 0.05$ vs. H-SK group.



1, Sham group; 2, MI group; 3, L-SK group; 4, H-SK group; 5, H-SK+BpV group.

图4　各组大鼠自噬相关蛋白表达水平的比较

Fig.4　Comparison of the expression levels of autophagy-related proteins in rats of each group

与Sham组相比，MI组PTEN和TFEB表达水平显著降低，p-AKT/AKT表达水平显著增加（$P<0.05$）；与MI组相比，L-SK组和H-SK组PTEN和TFEB表达水平显著增加，p-AKT/AKT表达水平显著降低，呈剂量依赖性（$P<0.05$）；与H-SK组相比，H-SK+BpV组PTEN和TFEB表达水平显著降低，p-AKT/AKT表达水平显著增加（$P<0.05$）。见表5、图5。

3　讨论

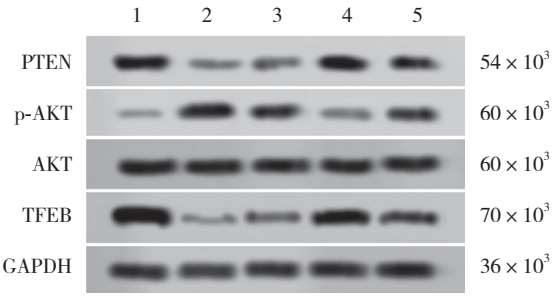
心室重构是MI后慢性心力衰竭发生发展的关键病理过程。本研究采用冠状动脉左前降支结扎术构建MI大鼠模型，造模后MI组大鼠心肌顺应性降低，心脏搏动减弱，GLS和GAS显著下降。超声心动图显示，EF和FS下降，LVESD和LVEDD增加。HE染色和Masson染色结果显示，MI组大鼠心肌纤维排列紊乱，伴有大量炎症细胞浸润和纤维组织增生。研究[8]发现，MI后心室重构及心肌纤维化过程中，α-SMA、Col Ⅰ及Col Ⅲ表达上调，本研究中MI大鼠模型亦呈现相同趋势，且外周血促炎性细胞因子水平显著升高。上述结果表明，造模后MI组大鼠出现明显的全身性炎症反应，心肌组织受损，瘢痕形成抑制了心肌正常功能。

表5　各组大鼠PTEN/AKT/TFEB信号通路相关蛋白表达水平的比较

Tab.5　Comparison of the expression levels of PTEN/AKT/TFEB signaling pathway-related proteins in each group of rats

Group	*n*	PTEN	p-AKT/AKT	TFEB
Sham	10	1.11 ± 0.09	0.09 ± 0.01	1.41 ± 0.13
MI	10	0.15 ± 0.02[1)]	1.05 ± 0.10[1)]	0.16 ± 0.02[1)]
L-SK	10	0.26 ± 0.03[2)]	0.73 ± 0.06[2)]	0.35 ± 0.04[2)]
H-SK	10	1.02 ± 0.07[2),3)]	0.18 ± 0.02[2),3)]	1.10 ± 0.09[2),3)]
H-SK+BpV	10	0.79 ± 0.06[4)]	0.44 ± 0.03[4)]	0.84 ± 0.07[4)]

1) $P<0.05$ vs. Sham group; 2) $P<0.05$ vs. MI group; 3) $P<0.05$ vs. L-SK group; 4) $P<0.05$ vs. H-SK group.



1, Sham group; 2, MI group; 3, L-SK group; 4, H-SK group; 5, H-SK+BpV group.

图5　各组大鼠PTEN/AKT/TFEB信号通路相关蛋白表达水平的比较

Fig.5　Comparison of the expression levels of PTEN/AKT/TFEB signaling pathway-related proteins in each group of rats

改善心室重构、恢复心功能是MI治疗提升患者生存预期的核心策略，但目前临床尚无特效药物。SK是从紫草根中提取的生物活性成分，具有抗炎、抗肿瘤及心血管保护等多种药理作用。研究[9]显示，SK对心血管疾病具有一定的预防作用，如可减轻阿霉素诱导的心脏毒性，并抑制血管紧张素Ⅱ所引起的心脏重构中的心肌细胞肥大和纤维化[10]。本研究发现，不同剂量SK干预后，MI大鼠心脏功能显著改善。此外，SK还能抑制炎症因子的分泌，延缓心肌纤维化进程，降低α-SMA、Col Ⅰ和Col Ⅲ表达，从而减轻心室损伤与重构。

自噬在维持细胞稳态与心脏功能中发挥重要作用。在MI中，自噬的适度激活有助于清除冗余或受损的细胞组分，但过度激活则可能加剧损伤。研究[11]表明，抑制自噬会加重MI小鼠的心肌缺血损伤与慢性心脏重构；而激活自噬可清除活性氧和炎症因子，改善心脏功能障碍[12]。本研究发现，MI大鼠的自噬相关标志物变化提示心肌细胞自噬水平不足。经SK干预后，大鼠心肌细胞自噬活动显著增强，这

提示SK可能通过增强自噬来改善心室重构。

PTEN是蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员，参与MI的病理进展。抑制PTEN能够改善心功能障碍与MI后的心脏重构[13]，PTEN可负调控AKT信号通路，而AKT磷酸化会抑制TFEB的激活，进而影响细胞自噬等生理过程[14]。TFEB作为自噬的关键调节因子，其表达异常可能促进MI的发生、发展[3]。本研究结果表明，在MI模型大鼠的心肌组织中，PTEN与TFEB蛋白表达下调，p-AKT/AKT比值上升；经SK干预后，上述变化均得到逆转。进一步通过使用PTEN抑制剂Bpv开展挽救实验，结果显示，SK可能通过调控PTEN/AKT/TFEB信号通路，对MI大鼠的心室重构发挥保护作用。

综上所述，SK可显著改善MI大鼠的心功能，减轻心肌组织损伤和纤维化程度，其机制可能与调控PTEN/AKT/TFEB 信号通路，抑制炎症、激活心肌细胞自噬水平有关。

参考文献：

[1] SAITO Y，OYAMA K，TSUJITA K，et al. Treatment strategies of acute myocardial infarction：updates on revascularization，pharmacological therapy，and beyond [J]. J Cardiol，2023，81 (2)：168-178. DOI：10.1016/j.jjcc.2022.07.003.

[2] RIHAN M，SHARMA SS. Inhibition of Pyruvate kinase M2 (PKM2) by shikonin attenuates isoproterenol-induced acute myocardial infarction via reduction in inflammation，hypoxia，apoptosis，and fibrosis [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol，2024，397 (1)：145-159. DOI：10.1007/s00210-023-02593-4.

[3] 郭俊玲，吴曼，李颖，等. miR-21通过PTEN/AKT/TFEB通路对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2023，21 (15)：2766-2772. DOI：10.12102/j.issn.1672-1349.2023.15.010.

[4] PENG YQ，LI Y，LI H，et al. Shikonin attenuates kidney tubular epithelial cells apoptosis，oxidative stress，and inflammatory response through nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4/PTEN pathway in acute kidney injury of sepsis model [J]. Drug Dev Res，2022，83 (5)：1111-1124. DOI：10.1002/ddr.21936.

[5] 徐燕梅，罗远林，吴丽虹，等. 萝卜硫素激活ERK/NRF1信号通路改善心肌梗死大鼠心室重构的研究 [J]. 中国免疫学杂志，2024，40 (4)：726-730. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2024.04.009.

[6] 王永军，张积涛，傅雪茜，等. 紫草素对心肌梗死大鼠心脏功能及MAPK/ERK1/2通路的影响 [J]. 中药材，2021，44 (12)：2947-2951. DOI：10.13863/j.issn1001-4454.2021.12.039.

[7] 姬佳妮，成娜，朱佳，等. 沙库巴曲缬沙坦调节PTEN/AKT/TFEB信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志，2024，16 (8)：986-991. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2024.08.18.

[8] 任涵，赵婉竹，王舒舒，等. 苓桂术甘汤对心肌梗死后心室重构及RhoA/ROCK信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31 (11)：1-9. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20250209.

[9] TUO H，LI WJ，ZHAO W，et al. Shikonin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via Mst1/Nrf2 pathway in mice [J]. Sci Rep，2024，14：924. DOI：10.1038/s41598-024-51675-7.

[10] ZHANG XY，ZHENG CT，GAO ZQ，et al. PKM2 promotes angiotensin-Ⅱ-induced cardiac remodelling by activating TGF-β/Smad2/3 and Jak2/Stat3 pathways through oxidative stress [J]. J Cellular Molecular Medi，2021，25 (22)：10711-10723. DOI：10.1111/jcmm.17007.

[11] LI AQ，GAO M，LIU BL，et al. Mitochondrial autophagy：molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease [J]. Cell Death Dis，2022，13 (5)：444. DOI：10.1038/s41419-022-04906-6.

[12] YANG YK，LI J，RAO TC，et al. The role and mechanism of hyperoside against myocardial infarction in mice by regulating autophagy via NLRP1 inflammation pathway [J]. J Ethnopharmacol，2021，276：114187. DOI：10.1016/j.jep.2021.114187.

[13] LI BL，LIANG CN，LV YJ，et al. miR-22 inhibits myocardial fibrosis in rats with myocardial infarction by targeting PTEN/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Cell Mol Biol，2024，70 (1)：28-33. DOI：10.14715/cmb/2024.70.1.4.

[14] FANG SH，WAN X，ZOU XY，et al. Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway [J]. Cell Death Dis，2021，12：88. DOI：10.1038/s41419-020-03357-1.

（编辑　于　溪）