

紫花前胡素对抗心肌梗死后心肌纤维化的作用研究

米热努尔·艾克拜尔¹⁾, 方 玮²⁾, 赵茹娟³⁾, 郭素洁⁴⁾, 封楚凝⁵⁾, 杨 莹³⁾, 杨 克¹⁾

(1)上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管内科, 上海 200025; 2)中国人民解放军海军第九〇五医院心血管内科, 上海 200052; 3)云南大学药学院, 云南 昆明 650504; 4)上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肾内科, 上海 200437; 5)上海交通大学医学院, 上海 200025)

[摘要] **目的** 探讨紫花前胡素(decursin, DEC)对小鼠心肌梗死后心肌纤维化的作用, 及其对心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)活化的调控机制。**方法** 选用 C57BL/6J 小鼠, 行冠状动脉左前降支结扎术, 构建小鼠心肌梗死模型, 随机分组(每组 $n = 5$ 只), 假手术组(Sham 组)、心肌梗死模型组(MI 组)、紫花前胡素治疗组(DEC 组), 通过灌胃给药的方式, 给予 DEC 治疗, 术后 28 d, 通过超声心动图评估心功能, 免疫组织化学法检测心肌组织的病理形态变化, 观察心肌纤维化程度; 细胞划痕实验检测心肌成纤维细胞迁移能力; EdU 技术检测心肌成纤维细胞增殖; Western blot 检测心肌纤维化相关信号通路及关键蛋白表达水平。**结果** 超声心动图评估结果发现, DEC 治疗组与 MI 组相比, 左心室射血分数(LVEF, 升高 25%, $P < 0.001$)、左心室短轴缩短率(left ventricular ejection fraction, LVFS)升高 16%, $P < 0.001$, 二尖瓣 E/A 比值显著升高(MV E/A, $P < 0.001$)。免疫组化结果显示, MI 组心肌间质胶原沉积增多、纤维化面积扩大($P < 0.001$), 而 DEC 干预可明显抑制纤维化进程($P < 0.01$)。体外实验表明, DEC 能显著抑制心肌成纤维细胞增殖($P < 0.01$)与迁移($P < 0.05$), 使 Fibronectin($P < 0.05$)和 α -SMA、Collagen I 等蛋白表达下调($P < 0.01$), 并抑制心肌成纤维细胞的活化。**结论** 紫花前胡素具有改善心肌梗死后的心功能及抑制心肌纤维化的作用, 其机制可能与 PI3K/AKT 信号通路相关。

[关键词] 紫花前胡素; 心肌梗死; 心肌纤维化; 成纤维细胞; PI3K/AKT 信号通路

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2026)07 - 0020 - 08

Effects of Decursin on Myocardial Fibrosis Following Myocardial Infarction

Mirenuer Aikebaier¹⁾, FANG Wei²⁾, ZHAO Rujuan³⁾, GUO Sujie⁴⁾,
FENG Chuning⁵⁾, YANG Ying³⁾, YANG Ke¹⁾

(1) Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025; 2) Department of Cardiovascular Medicine, PLA Navy 905 Hospital, Shanghai 200052; 3) School of Pharmacy, Yunnan University, Department of Biology and Medicine, Kunming Yunnan 650504; 4) Department of Nephrology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437; 5) Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Decursin (DEC) on myocardial fibrosis after myocardial infarction in mice and its regulatory mechanism underlying the activation of cardiac fibroblasts (CFs). **Methods** C57BL/6J mice were subjected to ligation of the left anterior descending coronary artery to establish a mouse myocardial infarction model. The mice were randomly divided into three groups ($n = 5$ per group): sham

[收稿日期] 2026 - 03 - 12

[基金项目] 国家自然科学基金(82070401)

[作者简介] 米热努尔·艾克拜尔(1998 ~), 女, 维吾尔族, 新疆喀什人, 在读硕士研究生, 主要从事心血管研究工作。

[通信作者] 杨克, E-mail: ykkykkk@sjtu.edu.cn

operation group (Sham), myocardial infarction model group (MI), and decursin treatment group (DEC). DEC was administered by intragastric gavage. For 28 days post-surgery, cardiac function was evaluated by echocardiography; histopathological changes and the degree of myocardial fibrosis were assessed by immunohistochemistry. The migratory capacity of cardiac fibroblasts was determined by wound-healing assay; the proliferation of cardiac fibroblasts was detected by EdU assay. The expression levels of key proteins related to myocardial fibrosis signaling pathways were measured by Western blot (WB). **Results** Echocardiographic assessment revealed that compared with the MI group, the DEC treatment group exhibited significantly increased left ventricular ejection fraction (LVEF, increased by 25%, $P < 0.001$), left ventricular fractional shortening (LVFS, increased by 16%, $P < 0.001$), and mitral valve E/A ratio (MV E/A, $P < 0.001$). Immunohistochemical results showed that the MI group presented increased myocardial interstitial collagen deposition and enlarged fibrotic area ($P < 0.001$), whereas DEC intervention markedly attenuated the fibrotic process ($P < 0.01$). In vitro experiments demonstrated that DEC significantly inhibited the proliferation ($P < 0.01$) and migration ($P < 0.05$) of cardiac fibroblasts, downregulated the expression of fibronectin ($P < 0.05$), α -SMA, collagen I and other proteins ($P < 0.01$), and suppressed the activation of cardiac fibroblasts. **Conclusion** Decursin can improve cardiac function and attenuate myocardial fibrosis after myocardial infarction, and its mechanism may be associated with the PI3K/AKT signaling pathway.

[**Key words**] Decursin; Myocardial infarction; Myocardial fibrosis; Fibroblasts; PI3K/AKT signaling pathway

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是全球心血管疾病的主要死因^[1-2],与心衰的发生发展密切相关^[3-4],虽然目前通过再灌注和药物等方法心梗在治疗方面有了改善,但心梗后的心肌纤维化导致心室重构目前仍是一个治疗难题。其病理机制是心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)活化并转化为肌成纤维细胞(myofibroblasts, MyoFBs),转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)等促纤维化因子的过度表达,导致大量胶原沉积^[5-6];尽管纤维化在心脏修复过程中起着至关重要的作用,但过度纤维化会导致大面积瘢痕形成,最终改变心脏功能导致心衰^[7]。目前,针对纤维化尚无有效的临床疗法,因此,急需一个安全且有效的抑制心室重构的治疗策略和药物。

紫花前胡素(decursin, DEC)主要来源于传统中药当归和紫花前胡的根部,是其关键的生物活性成分之一^[8]。目前已有大量临床前研究发现其广谱抗肿瘤、显著的神经保护和强大的抗炎活性^[9-10],有研究表明 DEC 可阻断 TGF- β 介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH), NADPH 氧化酶的激活从而减轻肝纤维化^[11-12]。笔者在以往的研究中发现 DEC 对心肌缺血具有一定的改善效果,但其对心肌梗死后心肌纤维化的作用尚不清楚,因此,为探索紫花前胡素在心肌纤维化中的作用机制,本研究通过构建小鼠心肌梗死模型,在动物水平观察其对心肌纤维化的抑制作用,再

通过体外实验验证紫花前胡素在小鼠心肌成纤维细胞的增殖、迁移;及纤维化相关蛋白的表达和相关信号通路中的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

选用 15 只, 6~8 周龄, SPF 级 C57BL/6 雄鼠, 体重(22 ± 3)g, 由上海杰斯捷实验动物有限公司提供, 饲养环境昼夜交替(12 h 光照/12 h 黑暗), 饲养温度维持在(20 ± 5) $^{\circ}\text{C}$, 饮水进食自由。本研究由云南大学实验动物福利伦理审查委员会审核通过(YNU20230453)。

1.2 试剂

紫花前胡素(decursin)购自 MCE 公司(货号: HY-18981); 高糖 DMEM(gibco), 胎牛血清(gibco), 100 $\times$ 青霉素-链霉素双抗(gibco), TGF- β (R&D, 货号: 7666-MB), 苏木素伊红(HE)染色试剂盒(货号: C0105S), Masson 三色染色试剂盒(货号: C0189S), EdU-488 细胞增殖检测试剂盒(货号: C0071), 购买于碧云天生物技术有限公司; CCK-8 试剂盒(货号: 40203ES80), 购自翌圣生物, 一抗 Fibronectin(货号: AB2413), Collagen I(货号: ab260043), α -SMA(货号: ab7817), PI3K(货号: ab191606), AKT(货号: ab179463), p-AKT(货号: ab192623), 购自 Abcam 公司。HSP90(货号: CST4874), 二抗 Anti-rabbit IgG(货号: 7074),

Anti-mouse IgG(货号: 7076)购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 小鼠心肌梗死模型构建及分组

小鼠适应性饲养 1 周后, 制备小鼠心肌梗死模型, 麻醉选用 1.5% 异氟烷, 小鼠体位呈仰卧位, 固定在手术台上, 气管及胸前进行消毒, 气管插管, 连小动物呼吸机, 于胸骨左侧第 3/4 肋间作 1 cm 切口, 分离肌肉层。用显微剪沿胸骨旁打开胸腔, 暴露心脏。用精细镊轻提并剪开心包膜, 清晰暴露左心室及主动脉根部。在体视显微镜下, 于左心耳下缘与肺动脉之间识别左前降支(left anterior descending, LAD)。用 8-0 带针缝线, 在 LAD 发出后约 1~2 mm 处进针, 穿透心肌进行结扎。成功结扎后, 肉眼可见结扎线以下左心室前壁立即变为苍白色、搏动减弱。用 5-0 带针缝线迅速逐层缝合肌肉与皮肤切口关胸。假手术组(Sham 组)只进行开胸术但不结扎。术后第 3 天通过心超评估小鼠是否造模成功^[13], 随后对造模成功的小鼠随机分组, 假手术组(Sham 组), 心梗模型组(MI 组), 心梗模型给予紫花前胡素治疗组(DEC 治疗组), 每组 5 只, 术后第 7 天开始, DEC 治疗组以 25 mg/(kg·d)的剂量浓度灌胃。其余组给予生理盐水处理, 持续 28 d。

1.4 心脏超声检测

采用 VisualSonics Vevo 2100 超声诊断仪, 对各组小鼠进行超声心动图测定。1%~1.5% 异氟烷对小鼠进行麻醉, 测定小鼠心功能, 收缩(B 模式和 M 模式)和舒张功能(脉冲多普勒)。

1.5 心脏组织病理染色

用 4%PFA 固定小鼠心脏组织, 进行石蜡包埋连续切片, 随后按照试剂盒说明书实验步骤进行 HE 染色, 石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇(100%、95%、85%、75%)逐级水化后, 蒸馏水冲洗; 入 C0105-1 苏木素染色液浸染 8~10 min, 流水冲洗去除浮色; 1% 盐酸乙醇快速分化 1~3 s, 流水充分返蓝 5 min; 再入 C0105-2 伊红染色液复染 3~5 min; 梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 中性树胶封片。镜下细胞核呈蓝紫色, 胞浆与胶原呈红色至粉红色, 组织结构清晰可辨。在显微镜下对心脏组织病理变化观测。Masson 染色, 切片脱蜡水化后, 按试剂盒说明书依次完成苏木素核染、分化返蓝, 再分别经丽春红酸性复红液、磷钼酸溶液处理, 随后用苯胺蓝液对胶原纤维进行特异性染色; 经梯度脱水、透明封片后, 于光学显微镜下观察并采集图像, 胶原纤维呈蓝色, 肌纤维及胞质呈红色, 以此判定心肌间质胶原沉积

及纤维化程度。选取不同视野在 Masson 染色结果利用 ImageJ 软件对纤维化面积进行测算。

1.6 细胞培养

本研究使用的细胞为小鼠心肌成纤维细胞系(mouse cardiac myofibroblasts, MCFs), 由中科院上海细胞库提供, 使用高糖 DMEM+10% 胎牛血清+1×双抗, 37℃, 5%CO₂ 湿度适宜的条件下进行细胞培养。

1.7 CCK-8 实验

细胞活力与毒性检测采用翌圣生物 CCK-8 试剂盒完成。取对数生长期的小鼠心肌长纤维细胞, 消化、离心, 制备单细胞悬液。以每孔 5×10^3 个细胞、体积 100 μ L, 接种置 96 孔板中。置于培养箱中培养 24 h, 待细胞完全贴壁。弃去原培养基, 实验分组如下: 空白对照组(仅含培养基, 无细胞)、Control 组(细胞+等体积完全培养基)及 DEC 组(细胞+含不同浓度 DEC 的完全培养基)。每组设置 6 复孔。加药后, 放回培养箱, 孵育 24 h。药物孵育结束后, 弃去孔内旧培养基, 每孔加入 10 μ L CCK-8 检测液与 90 μ L 无血清培养基的混合液(总体积 100 μ L)。培养板放回培养箱, 孵育 1 h 后, 用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度, 并以 630 nm 为参考波长校正背景噪声。数据计算: 细胞活力(%) = $[(\text{实验组 OD}_{450} - \text{空白组 OD}_{450}) / (\text{Control 组 OD}_{450} - \text{空白组 OD}_{450})] \times 100\%$ 。

1.8 细胞划痕实验

将细胞接种于培养板, 带细胞融合至 95% 时, 用 200 μ L 无菌枪头垂直在细胞单层上划一直线划痕, PBS 洗掉脱落细胞。根据分组给予不同药物处理, 空白对照组(Control 组)不加任何刺激物, 用完全培养基进行培养, TGF- β 组(TGF- β : 5 ng/mL), DEC 组(TGF- β 5 ng/mL+DEC 100 μ M), 于倒置显微镜下拍摄 0 h 划痕图像, 12 h 后再次拍摄同一位置图像, 使用 ImageJ 测量划痕宽度, 统计细胞迁移率。

1.9 EdU 细胞增殖实验

以同一密度接种细胞于 96 孔板中, 24 h 后待细胞状态恢复到正常后根据分组给予不同药物/刺激物处理, 空白对照组(Control 组)不加任何刺激物, 用完全培养基进行培养, TGF- β 组(TGF- β : 5 ng/mL), DEC 组(TGF- β 5 ng/mL+DEC 100 μ M), 药物处理 24 h 后根据 EdU 细胞增殖检测试剂盒上的步骤配置工作液体, 进行后续实验操作。通过荧光显微镜检测 EdU 阳性率。

1.10 分子对接

分子对接分析结果的验证: 蛋白质结构从

PDB 数据库中检索, 前体蛋白结构从 PubChem Compound 中检索, 使用 CB-dock2 进行分子对接。

1.11 蛋白免疫印迹(Western blot)

对小鼠心肌成纤维细胞进行不同药物处理, 24 h 后弃培养基, PBS 缓冲液冲洗 3 次, 加入配制好的 RIPA 强裂解液+蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合液, 提取蛋白, 用 BCA 法测定蛋白浓度, 统一样品中蛋白浓度, 蛋白经 SDS-PAGE 电泳分离后, 转膜, 5%FBS 室温封闭 1 h, TBST 洗涤 3 次 (10 min/次), 加入一抗 4℃ 孵育过夜, TBST 洗涤 3 遍 (10 min/次), 室温下用对应的二抗孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次 (10 min/次), 用超敏 ECL 化学发光试剂盒进行显影, ImageJ 软件对目的条带进行灰度值定量分析。

1.12 统计学分析

采用 Graphpad Prism 10.5 进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。当多组间比较采用单因素方差分析结合 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 紫花前胡素可改善心肌梗死小鼠心功能

为检测 DEC 对小鼠心功能的影响, 通过超声心动图检测小鼠心功能, 结果显示, 与 Sham 组相

比 MI 组小鼠收缩功能相关指标如: LVEF (37.27 ± 2.81 vs. 79.03 ± 8.63 , $P < 0.001$)%, LVFS (17.36 ± 1.42 vs. 44.32 ± 8.13 , $P < 0.001$)% 均显著降低; LVID'd (4.37 ± 0.34 vs. 2.40 ± 0.24 , $P < 0.001$)mm, LVID's (4.65 ± 0.71 vs. 2.15 ± 0.87 , $P < 0.001$)mm, 左室收缩期和舒张期内径变大; 舒张功能相关指标: 二尖瓣 E/A 比值 (0.87 ± 0.18 vs. 1.82 ± 0.13 , $P < 0.001$) 降低。见图 1A。DEC 治疗后小鼠心功能得到改善 LVEF (62.03 ± 6.04 vs. 37.27 ± 2.81 , $P < 0.001$)%, LVFS (33.30 ± 4.07 vs. 17.36 ± 1.42 , $P < 0.001$)% 升高; LVID'd (2.83 ± 0.48 vs. 4.37 ± 0.34 , $P < 0.001$)mm, LVID's (1.72 ± 0.49 vs. 4.65 ± 0.71 , $P < 0.001$)mm, 左室收缩期和舒张期内径缩短, 二尖瓣 E/A 比值 (1.43 ± 0.11 vs. 0.87 ± 0.18 , $P < 0.001$) 增加, 见图 1B。上述结果表明紫花前胡素可改善心梗后小鼠的心功能。

2.2 紫花前胡素抑制心脏组织纤维化面积

HE 染色结果提示, Sham 组的心脏组织结构完好, 细胞排列整齐, 核仁清楚, 胞质无空泡, 碎裂。MI 组心脏组织结构破坏, 溶解, 胞质嗜酸性增强, 肌纤维断裂, 细胞核固缩。紫花前胡素治疗组上述病理变化减轻。Masson 结果显示, 与 Sham 组相比 MI 组大量肌纤维溶解, 断裂, 胶原纤维明显增生、聚集。DEC 治疗组 (22.08 ± 7.28)% 与 MI 组 (40.86 ± 2.50)% 相比小鼠心肌纤维化面积

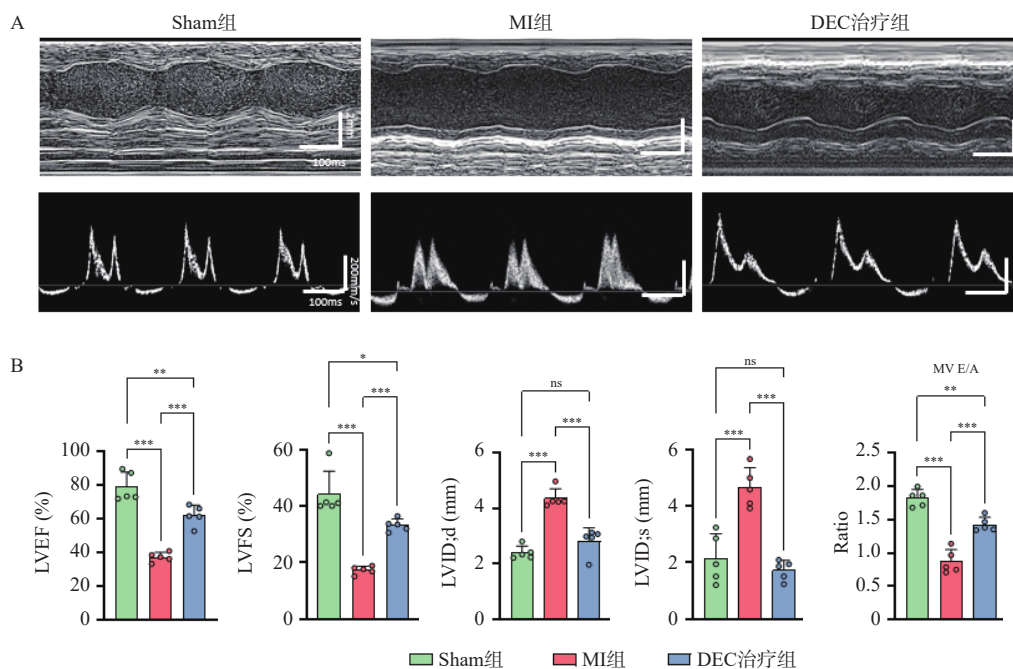


图1 紫花前胡素对心肌梗死小鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Fig. 1 Effects of decursin on cardiac function in mice with myocardial infarction ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

A: 不同组小鼠超声心动图; B: 不同组小鼠心功能指标; LVEF(%): 左室射血分数, LVFS(%): 左室短轴缩短率, LVID'd (mm): 左室舒张末期内径, LVID's (mm): 左室收缩末期内径, MV E/A: 二尖瓣 E/A 比值。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

减少($P < 0.01$),同时胶原纤维增生得到了有效的抑制,见图 2A~2B。

2.3 紫花前胡素可以对抗 TGF- β 诱导的 MCFs 增殖和迁移

CCK-8 检测结果提示,紫花前胡素对 MCFs 增殖活力的抑制作用呈浓度依赖性。结合量效关系见图 3A,100 μM 浓度显著抑制细胞增殖,且未产生显著细胞毒性,又最大程度避免高浓度所致非特异性损伤,更能体现紫花前胡素的生理药理作用。据此,本研究选择 100 μM 作为后续细胞实验的给药浓度。通过 EdU 以及划痕实验检测 DEC 对 TGF- β 诱导的 CFs 的增殖与迁移的影响。EdU 结果显示与 TGF- β 处理组相比 TGF- β +DEC 处理组细胞增殖率降低(61.33 ± 3.05 vs. 77.04 ± 5.20 , $P < 0.01$),见图 3B~3C;细胞划痕实验结果表明,与 Control 组相比 TGF- β 诱导组 MCFs 迁移能力明显增强(58.77 ± 3.12 vs. 46.73 ± 1.82 , $P < 0.01$),而紫花前胡素治疗组抑制了 TGF- β 诱导的 MCFs 的迁移(52.93 ± 1.02 vs. 58.77 ± 3.12 , $P < 0.05$),见图 3D~3E。

2.4 分子对接

为明确 DEC 的药物作用靶点,利用 CB-dock2 进行分子对接,结果发现紫花前胡素与 PI3K 相互作用,结合亲和力分值为 -8.8 kcal/mol,见图 4,且 PI3K 的活性位点保持相对稳定。

2.5 紫花前胡素通过 PI3K/AKT 通路抑制成纤维细胞活化

TGF- β 诱导心肌成纤维细胞活化及纤维化相关蛋白表达水平升高,与空白组相比,TGF- β 组 Fibronectin(Fn)蛋白表达水平平均增加($P < 0.05$)、Collagen I (Col I)、 α -SMA、蛋白表达水平平均增

加, P 值差异不显著,PI3K、AKT、P-AKT、mTOR、蛋白表达水平均显著增加($P < 0.01$)。而在 TGF- β 刺激的同时给予 DEC 治疗组较 TGF- β 组上述蛋白表达水平显著下降($P < 0.01$),见图 5。

3 讨论

本研究旨在探讨 DEC 在心肌梗死后心肌纤维化这一复杂的病理生理过程中对心肌纤维化的抑制以及心功能改善作用。结果显示,在心肌梗死小鼠模型中,从术后第 7 天开始给予 DEC 干预,维持 28 d。DEC 组 LVEF(62.03 ± 6.04)% 与 MI 组(37.27 ± 2.81)% 相比显著升高(升高 24.76%, $P < 0.001$),二尖瓣 E/A 比值较 MI 组(0.87 ± 0.18)增加(1.43 ± 0.11),差异有统计学意义($P < 0.001$)。提示 DEC 可改善心梗小鼠心脏收缩和舒张功能。心脏组织切片结果显示,DEC 抑制了心脏组织纤维化的进展,组织纤维化面积,DEC 组(22.08 ± 7.28)% 相比 MI 组(40.86 ± 2.50)%,纤维化面积减少 18.78%($P < 0.01$)。上述结果显示 DEC 在改善心梗小鼠心功能的同时抑制了心肌纤维化的进展。

研究表明在心肌纤维化的病理过程中,心肌成纤维细胞过度增殖与活化,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分布紊乱及胶原沉积,进而导致纤维化标志物如 Col I、 α -SMA、Fn 表达水平显著上调^[14-15]。在这病理过程中起着关键作用的促纤维化因子之一是 TGF- β ^[16]。在本项研究中笔者选择用 TGF- β 1 来诱导体外小鼠心肌成纤维细胞(mouse cardiac myofibroblasts, MCFs)增殖和迁移,结果发现 DEC 处理组 MCFs 增殖率减少 15.71%,迁移能力减少 5.84%,上述结果进

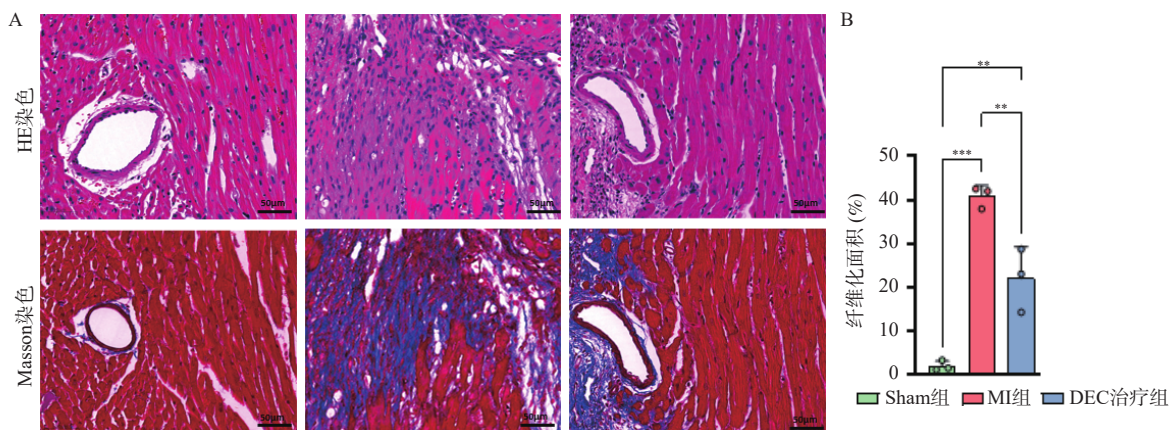


图 2 紫花前胡素对心肌梗死小鼠心肌纤维化的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 2 Effects of decursin on myocardial fibrosis in mice with myocardial infarction($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

A: HE 和 Masson 染色结果($\times 200$); B: Masson 染色心肌相对纤维化面积统计($n = 3$); ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

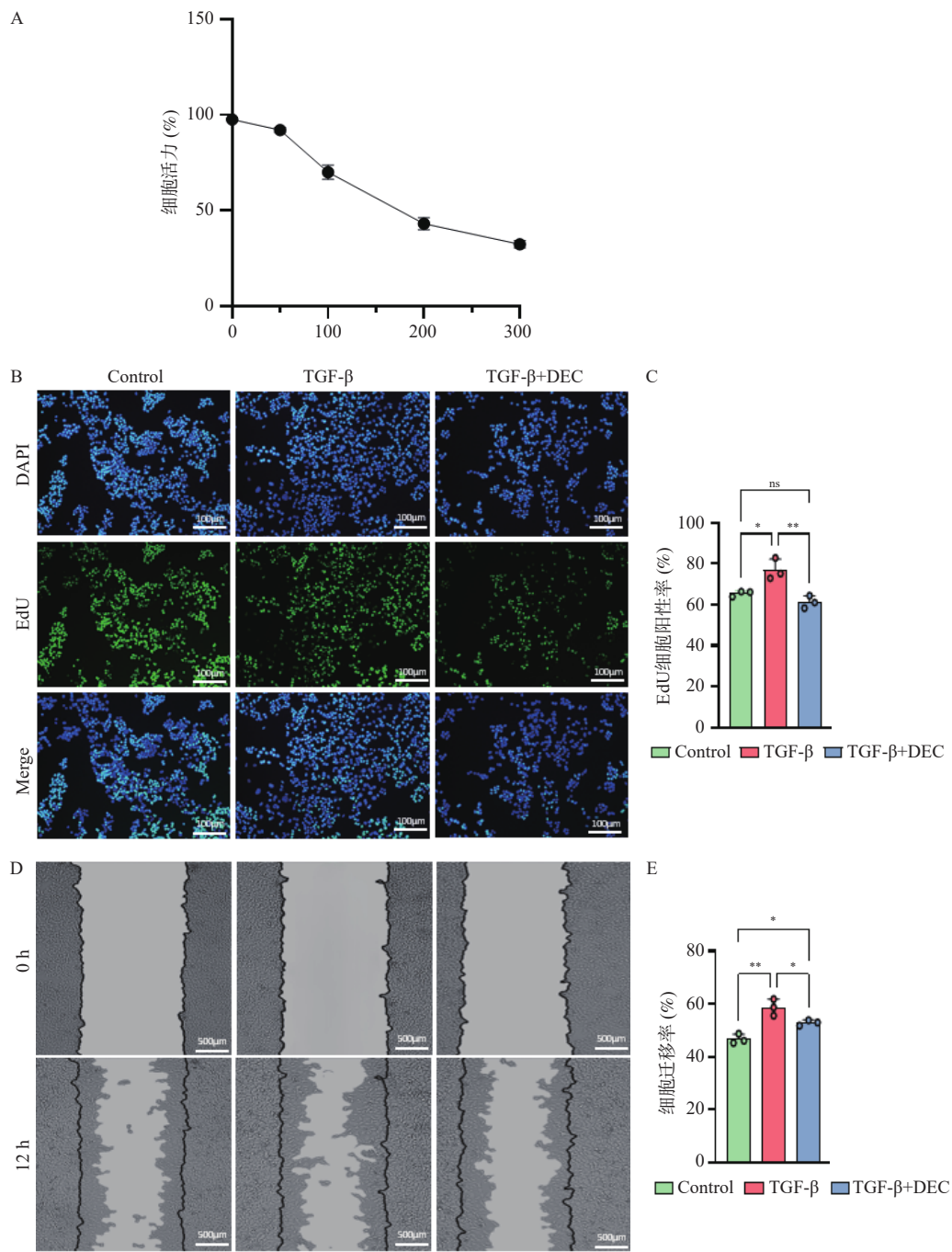


图 3 紫花前胡素对抗 TGF-β 刺激的 MCFs 的增殖和迁移($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Decursin antagonizes TGF-β-induced proliferation and migration of cardiac MCFs($\bar{x} \pm s, n = 3$)

A: CCK8 检测结果; B ~ C: EdU 细胞增殖实验结果; D ~ E: 划痕实验结果; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

一步证实 在细胞层面 DEC 能抑制 TGF-β 诱导的 MCFs 的增殖及迁移。为了验证 DEC 的药物作用靶点,进行了分子对接分析,结果显示,PI3K 蛋白与紫花前胡素具有较强的结合能,PI3K/AKT 通路是心肌纤维化过程的核心调控轴之一^[17],该信号通路异常激活或抑制均与心肌纤维化进程密切相关,该通路的激活能够促进 MCFs 向 MyoFBs 的转化且促进 MCFs 的增殖、迁移^[18];既往已有研究表明,TGF-β 能够通过多种机制激

活 PI3K/AKT 通路,TGF-β 可能通过 TGF-β II 型受体(TGF-β R2)直接激活 PI3K,或者通过 adaptor 蛋白介导间接激活^[19]。在心肌成纤维细胞中,TGF-β 诱导的 AKT 激活参与肌成纤维细胞的分化和胶原合成^[20]。笔者通过 Western blot 分析 DEC 在 PI3K/AKT 信号通路中影响,结果显示,在 TGF-β 诱导的 CFs 中,DEC 处理组显著降低了纤维化相关蛋白 Fn、Col I、α-SMA 表达水平,且抑制了 AKT 的磷酸化水平。上述结果表明 DEC 通过抑制成纤

维细胞向肌成纤维细胞转化,使 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),纤维连接蛋白(fibronectin, Fn)以及主要胶原蛋白 I (Collagen I)等纤维化标志蛋白的表达下调。从而削弱了 TGF- β 诱导的 ECM 过度沉积效应。其机制依赖于对 PI3K/AKT 信号通路的负向调控。

综上所述,本研究发现 DEC 对心肌梗死后心

肌纤维化具有心脏保护的作用,其机制主要通过调控 PI3K/AKT 信号通路,抑制 MCFs 增值、迁移以及胶原沉积,从而对抗心肌纤维化。目前临床上对心肌纤维化的治疗策略,通常使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)等药物,用于缓

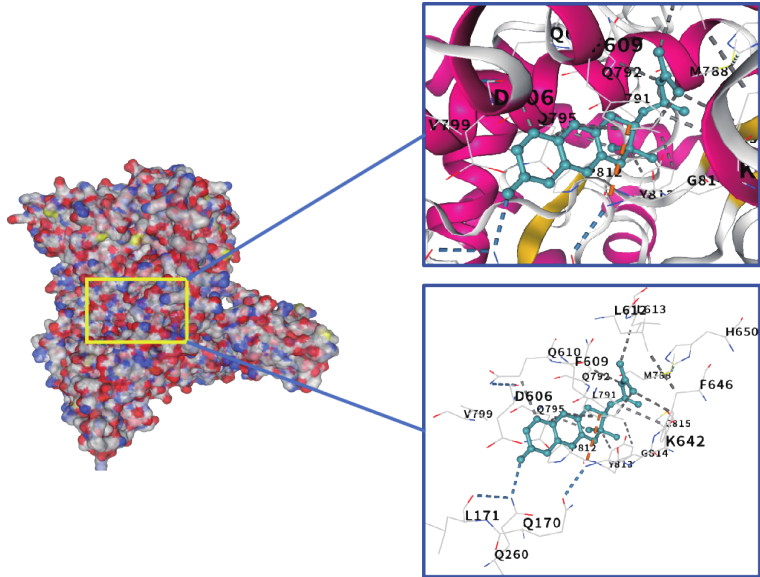


图 4 紫花前胡素与 PI3K 蛋白的分子对接

Fig. 4 Molecular docking of decursin with PI3K protein

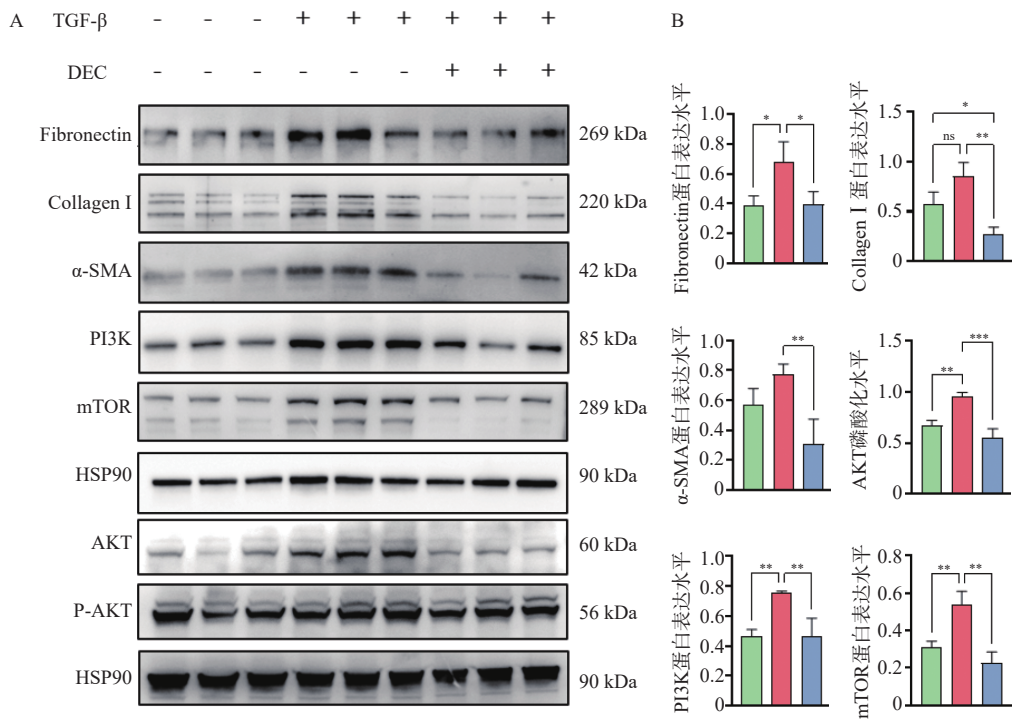


图 5 紫花前胡素可抑制 TGF- β 诱导的纤维化相关蛋白的表达($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 5 Decursin inhibits the expression of fibrosis-related proteins induced by TGF- β ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

A: Western blot 检测纤维化相关蛋白表达水平,内参为 HSP90; B: Fibronectin, Collagen I, α -SMA, PI3K, mTOR 的蛋白表达水平和 AKT 磷酸化水平统计; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

解心力衰竭相关症状间接调节 RAAS 系统从而发挥抗纤维化作用, 整体干预效果仍较为有限。心肌纤维化的病理进程涉及多种细胞类型与多条信号通路共同参与, 仅依靠单一靶点进行干预往往难以获得理想疗效, 且伴随较高的不良反应风险。从中药角度来看, DEC 作为当归根部以及紫花前胡中的活性成分, 展现出良好的安全性^[8]。中药制剂通常具有多成分、多靶点的特点, 这与心肌纤维化复杂的病理机制高度吻合, 相比单一靶点药物更能全面抑制纤维化进程, 降低耐药风险。此外, 作为天然产物, 其毒副作用相对较低, 为长期管理心血管疾病提供了安全保障。这为 DEC 在心肌重塑、心衰慢病治疗中的转化应用提供了坚实的理论和实验依据, 为心肌纤维化提供了一个全新的治疗靶点及途径。本研究仍存在一定局限性, 仅通过分子对接和体外实验初步揭示 DEC 调控 PI3K/AKT 通路抗心肌纤维化, 未开展 PI3K 敲减、过表达或抑制剂回复实验, 缺乏体内实验对该通路相关蛋白与基因的系统验证, 后续需借助 PI3K 基因敲低/过表达及抑制剂干预在体内外水平系统验证其机制, 进一步完善相关分子机制阐释。

[参考文献]

- [1] Mensah G A, Fuster V, Murray C J L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(25): 2350–2473.
- [2] Sharma A, Vidusha K, Suresh H, et al. Global awareness of myocardial infarction symptoms in general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Korean Circ J*, 2021, 51(12): 983.
- [3] Frangogiannis N G. Cardiac fibrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1450–1488.
- [4] Pesce M, Duda G N, Forte G, et al. Cardiac fibroblasts and mechanosensation in heart development, health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(5): 309–324.
- [5] Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: A review of recent progress[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2617.
- [6] Plikus M V, Wang X, Sinha S, et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3852–3872.
- [7] Ghazal R, Wang M, Liu D, et al. Cardiac fibrosis in the multi-omics era: Implications for heart failure[J]. *Circ Res*, 2025, 136(7): 773–802.
- [8] Muralikrishnan A, Sekar M, Kumarasamy V, et al. Chemistry, pharmacology and therapeutic potential of decursin: A promising natural lead for new drug discovery and development[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2024, 18: 3741–3763.
- [9] Ge Y, Yoon S H, Jang H, et al. Decursin promotes HIF-1 α proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153318.
- [10] Son D B, Choi W, Kim M, et al. Decursin alleviates mechanical allodynia in a paclitaxel-induced neuropathic pain mouse model[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 547.
- [11] Choi Y J, Kim D H, Kim S J, et al. Decursin attenuates hepatic fibrogenesis through interrupting TGF- β -mediated NAD(P)H oxidase activation and Smad signaling in vivo and in vitro[J]. *Life Sci*, 2014, 108(2): 94–103.
- [12] Que R, Cao M, Dai Y, et al. Decursin ameliorates carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis by facilitating ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Biochem Cell Biol*, 2022, 100(5): 378–386.
- [13] 刘建, 范慧敏, 汪进益, 等. 小鼠心梗模型的建立与无创评价[J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(3): 196–198.
- [14] Wang J, Ge S, Wang Y, et al. Puerarin alleviates UUO-induced inflammation and fibrosis by regulating the NF- κ B p65/STAT3 and TGF β 1/smads signaling pathways[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021, 15: 3697–3708.
- [15] 贾迎起, 张敏, 李彪. 放射性核素标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂正电子发射断层扫描在心脏疾病诊断中的研究进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2025, 24(2): 220–225.
- [16] Chen G, Xu H, Xu T, et al. Calycosin reduces myocardial fibrosis and improves cardiac function in post-myocardial infarction mice by suppressing TGFBR1 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154277.
- [17] Qin W, Cao L, Massey I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045–4059.
- [18] Yang W, Wu Z, Yang K, et al. BMI1 promotes cardiac fibrosis in ischemia-induced heart failure via the PTEN-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H61–H69.
- [19] Stempien-Otero A, Kim D H, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 153–161.
- [20] Tang Q, Markby G R, MacNair A J, et al. TGF- β -induced PI3K/AKT/mTOR pathway controls myofibroblast differentiation and secretory phenotype of valvular interstitial cells through the modulation of cellular senescence in a naturally occurring in vitro canine model of myxomatous mitral valve disease[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(6): e13435.