

芍药苷抗心肌纤维化作用及其机制研究进展

刘铭岐 任珊 王玉阁 杨帆 肖薇 颜沛梅 张艳艳 贾伟伟*

齐齐哈尔医学院 黑龙江省药食同源资源与代谢性疾病防治重点实验室, 中国·黑龙江 齐齐哈尔 161006

摘要: 心肌纤维化以成纤维细胞持续活化及细胞外基质过度沉积为主要特征, 是心室重构和心功能下降的重要病理基础。芍药苷为芍药中的单萜苷类活性成分, 具有抗炎、抗氧化及调节细胞死亡等药理作用。细胞和动物实验显示, 芍药苷可减轻高血压、压力超负荷、糖尿病心肌病及心肌梗死模型中的纤维化改变, 其作用涉及 TGF- β /Smads、MAPK、NF- κ B 及 AMPK/Nrf2/NLRP3 等信号通路, 并可能与补体调节及 AKT1 相关。本文围绕心肌纤维化的发生机制、芍药苷在不同模型中的作用及相关分子机制进行综述, 并讨论现有证据的局限, 为后续研究提供参考。

关键词: 芍药苷; 心肌纤维化; 心室重构; 炎症反应; 信号通路

Progress in the Study of Paeoniflorin's Anti-Myocardial Fibrosis Effects and Mechanisms

Liu Mingqi, Ren Shan, Wang Yuge, Yang Fan, Xiao Wei, Yan Peimei, Zhang Yanyan, Jia Weiwei*

Key Laboratory of Heilongjiang Province for Medicinal-Food Homology Resources and Prevention and Treatment of Metabolic Diseases, Qiqihar Medical University, China Heilongjiang Qiqihar 161006

Abstract: Myocardial fibrosis, characterized primarily by persistent activation of fibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix, is a key pathological basis for ventricular remodeling and impaired cardiac function. Paeoniflorin, a monoterpene glycoside active component derived from peony, exhibits pharmacological effects including anti-inflammatory, antioxidant, and regulation of cell death. Both cellular and animal studies have shown that paeoniflorin can alleviate fibrotic changes in models of hypertension, pressure overload, diabetic cardiomyopathy, and myocardial infarction. Its mechanisms involve multiple signaling pathways such as TGF- β /Smads, MAPK, NF- κ B, and AMPK/Nrf2/NLRP3, and may also be associated with complement regulation and AKT1. This review summarizes the mechanisms underlying myocardial fibrosis, the effects of paeoniflorin across various disease models, and the related molecular pathways, while discussing limitations of current evidence to provide insights for future research.

Keywords: Paeoniflorin; Myocardial fibrosis; Ventricular remodeling; Inflammatory response; Signal pathway

0 引言

心肌纤维化是高血压、缺血性心脏病与糖尿病心肌病等多种心血管疾病共有的病理特征。持续机械负荷、代谢稳态失衡及心肌细胞损伤, 能够诱导成纤维细胞活化, 进而引发胶原合成与降解之间的稳态失衡。胶原过量沉积会增加心肌组织僵硬, 一方面损害心室舒张功能, 另一方面影响心室收缩功能与心脏电信号传导。纤维化并非单纯的病理改变。它可介导心肌损伤后的修复反应, 而持续病理刺激会促使心室重构不断加重。因此, 干预心肌纤维化应甄别修复性基质沉积与病理性基质蓄积, 不能将所有胶原沉积视作有害改变。

芍药苷为芍药主要活性成分之一。多项实验证实, 它能够缓解心肌炎症、氧化损伤与细胞死亡, 同时减少胶原沉积并改善心功能^[1-4]。但是, 心肌保护效应和直接抗纤维

化作用存在差异, 解读现有结果需要结合疾病模型与实验条件。本文归纳了不同动物模型中的药效数据, 重点阐述芍药苷对成纤维细胞活化、炎症反应、氧化应激及细胞死亡的调控作用。

1 心肌纤维化的主要发生机制

1.1 成纤维细胞活化与基质代谢失衡

心肌成纤维细胞通过调节细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的合成和降解维持组织结构。心肌受损后, 机械应力、炎症介质及生长因子可诱导其向肌成纤维细胞转化, 增加 I 型、III 型胶原和纤维连接蛋白等基质成分的生成。当修复反应不能及时终止时, 持续的胶原沉积使心肌顺应性下降; 基质硬度增加又可加强机械刺激, 维持成纤维细胞活化, 形成纤维化持续进展的条件。

转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,

TGF- β)/Smads 通路是调节胶原生成的重要途径。TGF- β 促进 Smad2/3 磷酸化,进而调节胶原及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等的表达。MAPK 及机械转导相关信号也参与成纤维细胞增殖和基质代谢。不同信号之间的相互作用,使纤维化难以归因于单一分子的变化。

1.2 炎症与氧化应激

心肌损伤后,单核细胞、巨噬细胞等参与坏死组织清除及修复。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 等介质持续释放,可改变成纤维细胞的活化状态,增强促纤维化信号。急性期炎症具有修复作用,而持续炎症则可能使正常愈合转为过度基质沉积。

压力负荷、缺血或高糖环境均可诱发线粒体功能紊乱,同时上述刺激也会升高活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,过量 ROS 可损伤心肌细胞,还能激活炎症与 TGF- β 通路,促进胶原合成。炎症与氧化应激之间存在交互调控,二者共同促进心肌损伤与纤维化进展。因此,减轻氧化损伤可缓解组织损伤并抑制炎症反应,这一作用能够间接抑制心肌纤维化进展。

1.3 心肌细胞死亡

心肌细胞丢失后,胶原瘢痕维持着组织结构的完整性,持续的细胞损伤会扩大替代性纤维化范围。凋亡、焦亡等细胞死亡类型对局部微环境具有不同的影响,NLRP3 炎症小体促进 Caspase-1 的活化及 IL-1 β 、IL-18 成熟。该复合物经由 gasdermin D (GSDMD) 介导焦亡,放大炎症。抑制病理性细胞死亡能够降低组织的代偿修复负荷,但二者之间的因果联系仍需借助多种模型予以解析。

2 芍药苷在不同心肌纤维化模型中的作用

2.1 高血压及压力超负荷模型

长期的压力负荷会导致心肌肥厚、间质及血管周围胶原沉积,进而造成心功能下降。Liu 等^[1]用自发性高血压大鼠做实验,在芍药苷的作用下可以改善心肌重构,减缓肥厚和纤维化的进程,这些改变伴随着 MAPK 信号被抑制。在这些模型当中,血流动力学改变自身也会对纤维化程度产生影响,评价药效的时候需要将负荷减小和心肌局部作用区分开来。

周等^[2]用主动脉缩窄建立压力超负荷小鼠模型,发现芍药苷可以减少胶原沉积和 TGF- β 、CTGF、I 型和 III 型胶原相关表达,抑制 Smad2/3 磷酸化;减轻炎症细胞浸润和心肌细胞凋亡,改善左室功能。这些结果表明,在持续的机械负荷下,芍药苷的作用涉及基质生成、炎症、细

胞损伤等各个方面,各个方面的贡献还不清楚。

2.2 糖尿病心肌病模型

长期高糖状态会破坏心肌氧化还原平衡,使炎症小体活化,加重心肌损伤和 ECM 堆积。张等^[3]在 I 型糖尿病小鼠和高糖处理的 H9c2 细胞中发现,芍药苷可以改善心功能和 I 型胶原相关表达,降低 NLRP3、caspase-1、GSDMD 等焦亡相关指标,减少 IL-1 β 、IL-18 的释放。其保护作用与 AMPK/Nrf2/NLRP3 通路调节有关。

该研究显示,减少高糖引发的炎症、焦亡是芍药苷改善糖尿病心肌病的重要途径。但是 H9c2 细胞不能完全体现成年心肌细胞和成纤维细胞的特点,I 型胶原表达下降也不能单独证明基质代谢恢复正常。后续应该结合组织学、胶原代谢、细胞间相互作用来评价它的抗纤维化作用。

2.3 心肌梗死及缺血相关模型

心肌梗死之后,坏死组织的清除以及胶原的形成有时间上的先后。适当的修复可以保持心室结构,过度或者持续的纤维化会加重重构。Fang 等^[4]在低压低氧环境下对大鼠急性心肌梗死进行了研究,用芍药苷治疗大鼠后发现,大鼠左心室功能得到改善,左心室重构得到改善,大鼠的炎症、凋亡、纤维化水平下降,铜死亡相关分子 FDX1、DLAT 表达水平降低。由于本研究存在低氧背景,因此不能直接推广到所有的缺血性心脏病上。

另外,冠心病小鼠的研究显示芍药苷的保护作用与补体有关^[5]。这些发现充实了芍药苷调节损伤微环境的证据,但是缺血损伤减轻和纤维化直接抑制之间还需要区分。评价梗死后的药效时,应该同时观察梗死范围、瘢痕结构和心室功能,不能只看胶原减少来判断治疗效果。

3 芍药苷抗心肌纤维化的作用机制

3.1 抑制促纤维化信号及基质生成

压力超负荷模型中,芍药苷干预后胶原沉积减少,与 TGF- β 、CTGF 表达下降和 Smad2/3 磷酸化受抑一致^[2]。TGF- β /Smads 通路可以调节成纤维细胞活化以及胶原相关基因的表达,所以它被抑制可能会参与芍药苷的抗纤维化作用。MAPK 信号也参与机械刺激和炎症信号的传递当中,高血压模型的相关结果给这一解释提供了一些补充^[1]。

心肌组织中纤维化蛋白表达降低,既可以是由于成纤维细胞功能改变引起的,也可以是由于心肌损伤和炎症减轻后产生的继发性改变。仅仅从组织水平上检测,还不能确定芍药苷是否直接作用于成纤维细胞。需要在原代细胞中采用通路阻断和功能恢复实验来考察其对于细胞活化、胶原合成以及降解的影响。

3.2 减轻炎症反应

芍药苷干预之后,炎症细胞浸润和促炎介质减少,可以降低成纤维细胞受到的持续刺激。在压力超负荷的小鼠中,芍药苷可以减少 CD68 阳性细胞、TNF- α 、IL-1 β 的含量,降低 I κ B α 和 NF- κ B p65 的磷酸化水平^[2]。高血压模型显示 MAPK 信号调节参与它的心肌保护作用^[1]。因此,炎症减轻和纤维化改善在多个模型中同时存在,但是两者先后关系以及依赖程度还需要进一步证实。

Luan 等^[6]认为 AKT1 是芍药苷改善心肌重构的靶点,它的效果和 AKT/NF- κ B 炎症轴抑制有关。该研究给解释上游信号调节提供了一些线索。由于 AKT 参与多种细胞功能,相关结果还需要在不同的疾病模型和细胞类型中进行验证,不能据此将其确定为芍药苷全部抗纤维化作用的共同靶点。

3.3 改善氧化应激

氧化应激可以加强炎症和促纤维化的信号,所以保持氧化还原平衡有利于减少持续性的损伤。糖尿病心肌病研究显示,芍药苷经由调节 AMPK/Nrf2 相关信号来减小高糖状况下的炎症及焦亡^[3]。Nrf2 属于抗氧化蛋白,它的功能加强会削减 ROS 引发的损害,从而削减损伤信号对周围细胞产生的影响。

在低压低氧的心肌梗死模型中,芍药苷可以改善氧化应激相关的指标,并且伴随着纤维化的改善以及心功能的改善^[4]。但是抗氧化指标的变化不能单独证明它有抗纤维化的作用,还需要证明氧化应激的调节是否是胶原沉积减少所必需的,以及这种作用主要发生在心肌细胞还是成纤维细胞上。

3.4 调节焦亡、凋亡及铜死亡相关过程

芍药苷在糖尿病模型中可以降低 NLRP3、caspase-1、GSDMD 及其活化相关指标,减少 IL-1 β 、IL-18 的释放^[3],说明它可以抑制炎症小体相关焦亡。焦亡减轻可以减少炎症扩散和组织损伤,进而减小纤维化的刺激。压力超负荷研究发现凋亡减少,说明保留心肌细胞可以参与改善心室重构的作用。

在低氧环境下对心肌梗死的治疗中,芍药苷可以降低 FDX1、DLAT 的表达以及血清铜水平,并且可以改善凋亡、纤维化相关指标^[4]。这些改变表明铜死亡相关过程参与药效,但是相关蛋白改变与细胞死亡方式之间不能简单等同。目前的证据更多地说明了芍药苷可以减轻损伤,不同的死亡方式在抗纤维化效应中所起的作用还需要通过特异性干预来加以区分。

3.5 补体调节及不同通路的联系

多组学以及实验验证显示,芍药苷对于冠心病小鼠的保护效果同 C3-Cfd-C3aR 轴受抑有关,牵涉到炎症、凋亡以及血小板活化这些方面^[5]。补体调节可以影响损伤后炎症环境,但是它对心肌纤维化的直接支持还比较少。补体是否与芍药苷一起作用于成纤维细胞,还需要在纤维化模型中加以验证。

TGF- β /Smads 主要与基质生成有关,NF- κ B 和 MAPK 参与炎症和应激反应,AMPK/Nrf2/NLRP3 联系代谢、氧化应激和焦亡。上述信号的同步变化可以解释芍药苷的多方面保护作用,但是不能确定通路间的先后次序。后续的研究应该明确关键环节之间的依赖关系,不能只用多种蛋白表达的变化来概括作用机制。

4 现有研究的局限

4.1 临床证据与药代研究不足

现有的证据主要是细胞和动物实验。人类心血管疾病常常伴随着多种危险因素以及长期用药,而且其病程也比实验模型要复杂得多。因此,芍药苷的适用人群、有效剂量、长期安全性还需要临床研究来评价。心功能改善不能直接等同于临床获益,应该结合纤维化程度、症状、疾病结局来判断。

给药方式以及体内暴露水平都会影响到药效的解释。动物剂量不能直接作为人体用量的依据,实验所用的浓度是否能在心肌组织中达到也需要加以验证。后续应把药代动力学和药效评价结合起来,确定吸收、组织分布和有效暴露范围,考察与常用心血管药物合用时的影响。

4.2 模型差异与因果证据不足

高血压、压力超负荷主要是机械负荷,糖尿病模型主要是代谢和氧化损伤,梗死模型是坏死后修复。这些不同之处可以解释各个研究所得到的通路不一致,也可以解释不同的实验结果不能直接比较。给药时机、疗程、终点的选择不同,都会影响到对芍药苷抗纤维化作用大小的判断。

大多数研究把通路蛋白的变化同组织学改善联系起来,但是不能代替因果证据。即使提出候选靶点,也需要通过靶点结合、基因干预、药效恢复等证据来加以验证。同时要区分心肌细胞保护、成纤维细胞直接作用和炎症细胞调节,不能把不同的细胞来源的变化归结到同一个机制上。

4.3 成熟纤维化的治疗证据有限

疾病发生期开始用药,主要是观察预防或者延缓的作用。成熟纤维化常伴有胶原交联和 ECM 结构的改变,抑

制新生胶原并不一定可以清除已经形成的基质。因此之后应该在纤维化已经形成之后开展治疗性实验，结合胶原合成和降解、组织结构、心功能来判断芍药苷能否改善既存纤维化。梗死后研究还要注意治疗时机，不能影响必要的瘢痕修复。

5 总结与展望

芍药苷在高血压、压力超负荷、糖尿病心肌病、低压低氧心肌梗死等模型中可以减轻纤维化、改善心室重构。已有研究认为其作用机理和促纤维化信号抑制、炎症减轻、氧化损伤减少、细胞死亡调节有关，AKT1、补体相关研究也给出了新的机制线索。上述结果主要是反映实验条件下保护作用，并不能说明临床治疗效果。今后的研究应围绕直接作用靶点、细胞类型及给药时机展开，并以成熟纤维化的治疗性实验补充现有证据。结合药代动力学明确合理剂量和给药方式，再开展规范的临床评价，才能判断芍药苷在心肌纤维化干预中的实际价值。

参考文献：

- [1] LIU X, CHEN K, ZHUANG Y, et al. Paeoniflorin improves pressure overload-induced cardiac remodeling by modulating the MAPK signaling pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 695-704.
- [2] ZHOU H, YANG H X, YUAN Y, et al. Paeoniflorin attenuates pressure overload-induced cardiac remodeling via

inhibition of TGF β /Smads and NF- κ B pathways[J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(3): 357-367.

- [3] ZHANG H, YANG X, WANG Y, et al. Paeoniflorin suppresses cardiomyocyte pyroptosis and ameliorates diabetic cardiomyopathy by AMPK/Nrf2/NLRP3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 171: 116122.

- [4] FANG X, JI Y, LI S, et al. Paeoniflorin attenuates cuproptosis and ameliorates left ventricular remodeling after AMI in hypobaric hypoxia environments[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(3): 664-676.

- [5] YANG Y, LI X, ZONG W, et al. Multi-Omics and Experimental Validation Reveal the Protective Effect of Paeoniflorin Against Coronary Heart Disease in Mice via Inhibiting the C3-Cfd-C3aR Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(14): 6236.

- [6] LUAN H, LI J, GAO L, et al. Paeoniflorin attenuates cardiac remodeling by targeting AKT1 and suppressing the AKT/NF- κ B inflammatory axis[J]. *Mol Biol Rep*, 2026, 53(1): 1271.

基金项目：齐齐哈尔医学科学院项目（QMSI2022 M-02）；齐齐哈尔市科技局（LSFGG-2023045）；大学生创新创业训练计划项目（S202311230010）。

作者简介：刘铭岐（2002-），男，在读硕士。

* 通讯作者：贾伟伟（1984-），女，硕士。