

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240709.1126.010\(2024-07-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240709.1126.010(2024-07-09))

强心胶囊对 SD 心力衰竭大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路导致纤维化的抑制效果研究^{*}

曲 扬,杜义斌,陈必勤,李黔云

(云南中医药大学第一附属医院,昆明 650021)

[摘要] **目的** 研究强心胶囊对 Sprague Dawley(SD)心力衰竭(心衰)大鼠 Wnt(wingless)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路导致纤维化的抑制效果及相关机制。**方法** 选取 6~8 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 15 只作为研究对象。将大鼠随机分为假手术组、模型组、给药组,每组 5 只。模型组与给药组通过手术造成腹主动脉部分狭窄。假手术组大鼠和模型组大鼠给予生理盐水 10 mL/kg 灌胃,给药组大鼠给予强心胶囊 0.8 g/kg 灌胃,各组连续灌胃给药 20 周。采用室壁运动幅度检测各组大鼠室左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末内径(LVEDs)、左心室舒张末内径(LVEDd)。20 周后处死各组大鼠,取大鼠心肌组织进行病理分析,苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织、Masson 染色观察纤维组织,Western blot 法检测 Wnt/ β -catenin、胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的蛋白表达水平。**结果** 给药组 LVEF 高于模型组,LVEDd、LVEDs 小于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组对比,给药组 Wnt/GAPDH、 β -catenin/GAPDH 降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组对比,给药组胶原蛋白 I/GAPDH、胶原蛋白 III/GAPDH 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 强心胶囊可减轻腹主动脉缩窄后 SD 心衰大鼠的心脏纤维化程度,其机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

[关键词] 强心胶囊;心力衰竭;温阳利水;心脏纤维化;Wnt/ β -catenin;心室重构

[中图法分类号] R-322 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2887-05

Study on inhibitory effect of Qiangxin Capsule on fibrosis caused by Wnt/ β -catenin signaling pathway in SD heart failure rats^{*}

QU Yang, DU Yibin, CHEN Biqin, LI Qianyun

(First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China)

[Abstract] **Objective** To study the inhibitory effect and related mechanisms of Qiangxin Capsule on fibrosis caused by Wnt(wingless)/ β -catenin signaling pathway in Sprague Dawley (SD) heart failure (HF) rats. **Methods** Fifteen SPF-grade SD male rats aged 6—8 weeks were selected as the research subjects. The rats were randomly divided into the sham operation group, model group and medication group, 5 cases in each group. The model group and medication group caused abdominal aorta partial stenosis by operation. The rats in the sham operation group and model group were gavaged by 10 mL/kg of normal saline, the rats in the medication group were gavaged by 0.8 g/kg Qiangxin Capsule, and each group was continuously administered for 20 weeks. The ventricular wall motion amplitude was used to detect the left ventricular ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic diameter (LVEDs) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) in each group. After 20 weeks, the rats in each group were executed, the rat myocardial tissues were taken for conducting the pathological analysis, the myocardial tissues were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, the fibrous tissues were observed by the Masson staining, and the protein expression levels of Wnt/ β -catenin, collagen I and collagen III were detected by Western blot. **Results** LVEF in the medication group was higher than that in the model group, LVEDd and LVEDs were smaller than those in the model group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group, the Wnt/GAPDH and β -catenin/GAPDH levels in the medication group were decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group, the collagen I/GAPDH and collagen III/GAPDH in the medication group were decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Qiangxin Capsule could alleviate the cardiac fibrosis degree in SD rats with heart failure after abdominal

^{*} 基金项目:云南省科技厅基础研究专项-青年项目(202001AU070127)。

aortal coarctation, and its mechanism may be related to the inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway.

[Key words] Qiangxin Capsule; heart failure; Wenyang Lishui; cardiac fibrosis; Wnt/ β -catenin; ventricular remodeling

心力衰竭(简称心衰)属于心脏疾病终末阶段,宏观上主要是高血压、冠心病、糖尿病、心肌病等疾病发展的终末期表现,从微观上主要是心肌细胞结构发生变化及心肌间质细胞发生重塑。导致心肌重塑经典理论为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活,在心肌细胞损伤及压力负荷作用下导致肌成纤维细胞增生,最终导致心肌间质硬化,心肌顺应性变差,心肌细胞被纤维组织填充导致纤维化,进而影响心脏收缩与舒张功能。临床改善心室重构的药物包括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 antagonist, ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等,除了 RAAS 系统外, Wnt(wingless)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路与心脏纤维化密切相关。近年来,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2I)在治疗心衰、改善心衰远期预后中发挥了重要作用,欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)2023 年心衰指南更新^[1],提出心脏代谢重构是心衰新的病理生理机制。心衰中医归属于“喘病”“水肿”范畴,与先天禀赋、外感六淫、饮食不节密切相关,病机总属于本虚标实,本虚以气血阴阳亏虚为主,标实以血瘀为主,兼有痰饮。心衰基本病理机制为气虚血瘀证,分为气虚血瘀证、气阴两虚血瘀证、阳气亏虚血瘀证^[2],中医治疗心衰方式各不相同,有学者善于从益气养阴、活血祛瘀法治疗心衰^[3],也有学者以益气温阳、活血利水治疗为主^[4],其他医家也从温阳活血的角度治疗心衰并取得良好疗效^[5]。基于此,本研究围绕温阳利水的强心胶囊展开动物研究,以期治疗提供翔实数据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 6~8 周龄 SPF 级 Sprague Dawley(SD)雄性大鼠 15 只作为研究对象。大鼠购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[许可证编号:SCXK(湘)2019-0004],电子秤称量大鼠体重,体重 200~250 g,在 22℃恒温箱饲养。将大鼠随机分为假手术组、模型组、给药组,每组 5 只。

1.2 方法

1.2.1 药物与试剂

强心胶囊(参附健心胶囊)主要由黄芪、白附片、人参、桂枝、益母草、三七、桑白皮、葶苈子、五加皮等药物组成,由云南省中医医院制剂中心提供[批号:滇药制字(Z)20082569A],安慰剂采用 0.9%氯化钠注射液。其他试剂包括苏木素(H3136,德国 Sigma 公

司)、石蜡(H22149,德国 Leica 公司)、伊红(230251,德国 Sigma 公司)、masson 三色染色液(G1340,北京索莱宝科技有限公司)、Western blot 一抗兔抗 Wnt5a(bs-1948R,北京博奥森生物技术有限公司)、 β -catenin(8480,美国 CST 公司)、胶原蛋白 I(bs-10423R,北京博奥森生物技术有限公司)、胶原蛋白 III(ab7778,英国 Abcam 公司)、通用二抗(7074,美国 CST 公司)等。

1.2.2 实验仪器

小动物呼吸机、动物彩色多普勒超声机(日本 Aloka 公司, LN5411 心脏探头)、电热鼓风干燥箱(瑞士 Thermocenter 公司)、KH-TK 组织脱水机(湖北孝感阔海医疗科技有限公司)、Pannoramic MIDI 全息扫描显微镜(匈牙利 3Dhistech 公司)、石蜡包埋机(EG1160,德国 Leica 公司)、石蜡切片机(RM2135,德国 Leica 公司)、组织漂烘仪(常州市中威医疗仪器有限公司)。

1.2.3 模型建立

所有大鼠术前禁食 12 h, 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉,仰卧位固定,经口气管插管法进行气管插管并连接呼吸机,手术区域备皮、消毒。沿腹白线逐层切开皮肤及肌肉组织至剑突,充分暴露腹腔,在左肾动脉上方钝性分离腹主动脉,假手术组分离腹主动脉但不结扎,模型组和给药组用 U 型银夹(银夹内径 0.7 mm)造成腹主动脉部分狭窄^[6]。分层关闭腹腔,采用 3 号慕斯线逐层缝合肌肉及皮肤。所有大鼠术后均给予青霉素 800 000 U/只,连续 3 d 肌肉注射,预防感染。

1.2.4 分组与给药

造模成功后,根据不同分组进行如下处理:(1)假手术组大鼠给予生理盐水 10 mL/kg 灌胃;(2)模型组大鼠给予生理盐水 10 mL/kg 灌胃;(3)给药组大鼠基于强心胶囊 0.8 g/kg,强心胶囊溶于纯水中,配置浓度为 160 mg/mL。各组连续灌胃给药 20 周。

1.2.5 心脏彩色多普勒超声观察大鼠心功能变化

各组大鼠于 20 周后进行心脏彩色多普勒超声检查,观测心脏形态;采用室壁运动幅度检测各组大鼠室左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVEDs)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDd)。

1.2.6 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察心肌组织

心脏彩色多普勒超声检查后处死大鼠,将固定好的组织放入包埋盒中,自来水冲洗 24 h 除去多余的多聚甲醛,进行石蜡切片后显微镜观察心肌组织。

1.2.7 Masson 染色观察纤维组织

将切片置于温度为 65℃ 恒温烘箱中至少 30 min。切片进行常规脱蜡、水化,用配制好的苏木素染色液染色 10 min。酸性乙醇分化液分化 5 s,稍水洗。Masson 蓝化液返蓝 3 min,稍水洗。蒸馏水洗 1 min。丽春红品红染色液染色 10 min。在上述操作过程中用弱酸溶液洗 1 min,磷钼酸溶液洗 2 min,按蒸馏水与弱酸溶液 2:1 的比例配置弱酸工作液,用弱酸工作液洗 1 min。快速用 95%乙醇、无水乙醇脱水,每次 10 s。二甲苯透明 3 次,每次 2 min。中性树胶封片,全息扫描。

1.2.8 Western blot 法检测 Wnt、β-catenin、胶原蛋白Ⅰ和胶原蛋白Ⅲ的表达水平

每 100 mg 组织中加入 500 μL 的放射免疫沉淀法(radio immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液(含 50 μL 蛋白酶抑制剂),用无菌的眼科剪充分剪碎组织后,在冰浴环境下用超声细胞破碎仪匀浆 20 s,标本于-20℃冰箱保存。调整各个标本的蛋白上样量均为 80 μg,灌胶,上样,采用湿转法转至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜,取出 PVDF 膜并置于 5%的牛血清白蛋白中,室温(20~30℃)封闭 1 h,加入一抗,放置 4℃冰箱中过夜。结合通用二抗,室温孵育 2 h。Tris borate sodium + Tween 缓冲液洗膜 3 次,每次 10 min;用吸水纸尽量吸干 PVDF 膜上的水分,将其平放于采集化学发光信号凝胶成像仪;吸取增强化学发光试剂盒中的 A 液和 B 液各 50 μL 加入 900 μL 双蒸水中,混匀,均匀滴加到膜上,开始采集图像。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 强心胶囊干预 20 周后对大鼠心功能影响

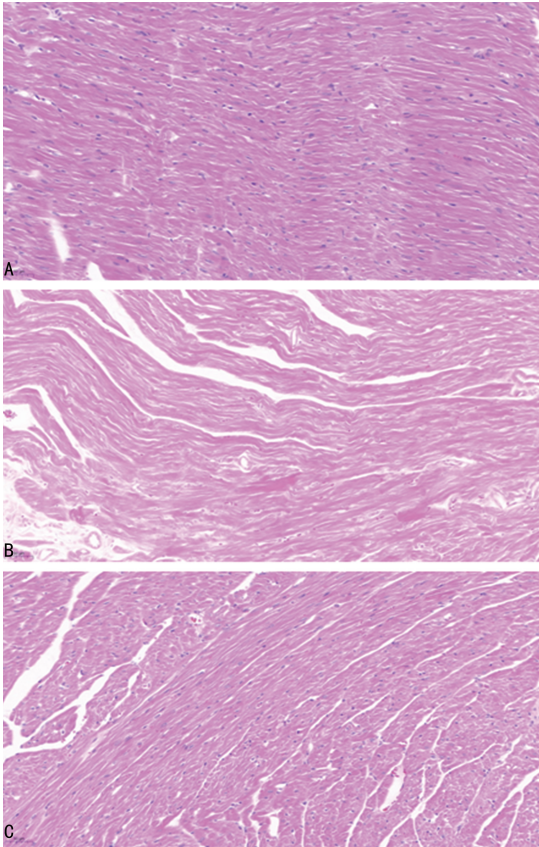
3 组 LVEF、LVEDd、LVEDs 比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05);给药组 LVEF 高于模型组, LVEDd、LVEDs 小于模型组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 强心胶囊干预 20 周后对大鼠心功能影响($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDd(mm)	LVEDs(mm)
假手术组	5	78.00 ± 1.58 ^a	5.43 ± 0.08 ^a	3.15 ± 0.04 ^a
模型组	5	42.40 ± 1.14 ^b	8.46 ± 0.02 ^b	6.52 ± 0.12 ^b
给药组	5	49.60 ± 2.07 ^{ab}	7.58 ± 0.03 ^{ab}	5.41 ± 0.09 ^{ab}

^a: *P* < 0.05,与模型组比较;^b: *P* < 0.05,与假手术组比较。

2.2 强心胶囊对大鼠心肌组织影响

各组在 20 倍镜下观察,假手术组心肌细胞形态结构大小正常,模型组心肌组织肥大,细胞间质可见大量纤维组织沉积,给药组可心肌细胞间纤维组织较模型组纤维化减轻,见图 1。



A:假手术组;B:模型组;C:给药组。

图 1 强心胶囊对大鼠心肌组织影响(HE 染色,20×)

2.3 强心胶囊对大鼠心脏纤维化的影响

各组在 20 倍镜下观察,假手术组胶原纤维较少,排列有序;模型组可见大量蓝染胶原纤维沉积,较假手术组多;给药组蓝染胶原纤维较模型组少,见图 2。

2.4 不同组大鼠 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表达比较

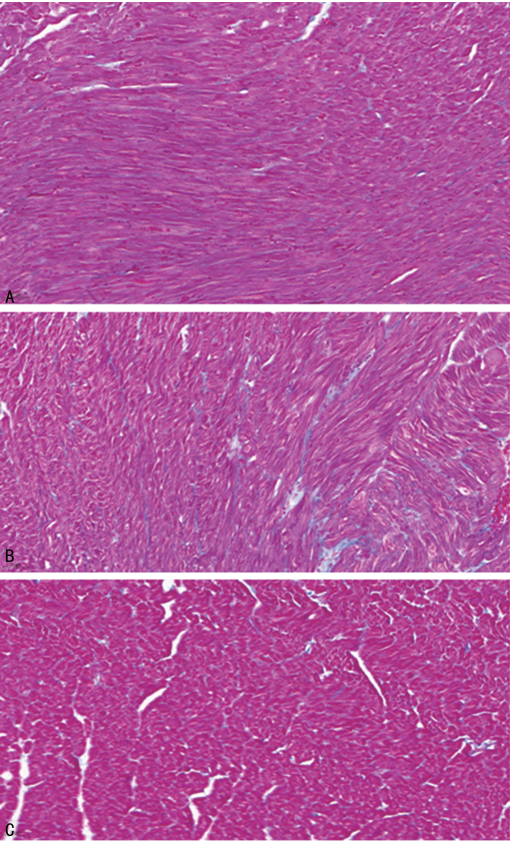
与假手术组对比,模型组和给药组的 Wnt/GAPDH、β-catenin/GAPDH 均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);与模型组对比,给药组 Wnt/GAPDH、β-catenin/GAPDH 降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 不同组大鼠 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表达比较				
组别	<i>n</i>	Wnt/GAPDH	β-catenin/GAPDH	
假手术组	5	0.27 ± 0.10 ^a	0.28 ± 0.08 ^a	
模型组	5	0.99 ± 0.20 ^b	1.18 ± 0.05 ^b	
给药组	5	0.68 ± 0.16 ^{ab}	0.73 ± 0.16 ^{ab}	

^a: *P* < 0.05,与模型组比较;^b: *P* < 0.05,与假手术组比较。

2.5 不同组大鼠胶原蛋白Ⅰ和胶原蛋白Ⅲ表达比较

与假手术组对比,模型组和给药组的胶原蛋白Ⅰ/GAPDH、胶原蛋白Ⅲ/GAPDH 均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);与模型组对比,给药组胶原蛋白Ⅰ/GAPDH、胶原蛋白Ⅲ/GAPDH 降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。



A:假手术组;B:模型组;C:给药组。

图 2 强心胶囊对大鼠心脏纤维化的影响(Masson 染色,20×)

表 3 不同组大鼠胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 表达比较			
组别	n	胶原蛋白 I /GAPDH	胶原蛋白 III /GAPDH
假手术组	5	0.24±0.09 ^a	0.30±0.06 ^a
模型组	5	1.13±0.11 ^b	1.00±0.12 ^b
给药组	5	0.65±0.11 ^{ab}	0.63±0.20 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与模型组比较;^b: $P<0.05$,与假手术组比较。

3 讨 论

心衰是多种心血管疾病的一个转归,心脏纤维化在心衰病理改变尤为重要,RAAS 过度激活是导致心肌重塑的经典机制,目前用于改善心室重构的药物大多围绕心脏纤维化展开。专家共识推荐“新四联”药物改善患者远期预后,即脑啡肽酶抑制剂或 ACEI/ARB+SGLT2I+β 受体拮抗剂+醛固酮受体拮抗剂^[7-8]。对于无糖尿病心衰患者,早期应用 SGLT2I 可改善远期预后,故建议心衰患者都应尽早使用 SGLT2I^[1]。导致心衰的分子机制较多,目前研究心衰信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路^[9]、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)/结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)信号通路^[10]、TGF-β1/Smads 及其他信号通路^[11-12]。

Wnt/β-catenin 信号通路与心脏纤维化密切相关^[13]。Wnt/β-catenin 信号在动物胚胎的早期发育、

器官形成、组织再生肿瘤生成和其他生理过程中都发挥了重要作用^[14]。Wnt 信号可以通过经典(β-catenin 依赖)和非经典(β-catenin 独立)途径传导。研究表明,Wnt/β-catenin 信号在异常伤口修复和纤维生成中发挥作用,来自不同组织来源的成纤维细胞可能对 Wnt/β-catenin 信号传导具有不同反应^[15]。Wnt/β-catenin 与转化 TGF-β 途径之间存在相互交叉与背景依赖性,并且可以通过纤维化基因靶标的共调节来促进纤维发生。心肌受损后,Wnt/β-catenin 信号重新激活与心脏重塑、心肌病有关^[16]。抑制经典 Wnt 途径下游的核 β-catenin 信号传导能降低左前降冠状动脉结扎后的心肌梗死病死率,改善心脏重构^[17]。高血压动物实验模型研究表明^[18],在经主动脉缩窄后小鼠的心肌成纤维细胞中,β-catenin 功能丧失有助于改善心脏功能,减少间质纤维化、β-catenin 的丧失和胶原蛋白的表达降低。心肌梗死后心脏成纤维细胞表达 Wnt1^[19],且 Wnt1 可能通过自分泌和旁分泌机制发挥作用以诱导心脏成纤维细胞活化、增殖和纤维化基因(如胶原蛋白和内皮素)的表达,促进心脏纤维化。成纤维细胞转换为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞由平滑肌动蛋白和非肌球蛋白组成,具有广泛内质网,可分泌大量胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III,后者在心脏纤维化过程中具有关键作用。

强心胶囊是老中医罗铨经验方,由黄芪、白附片、人参、桂枝、益母草、三七、桑白皮、葶苈子、五加皮等药物组成,该方温阳利水,活血化瘀,驱邪不伤正,补虚泻实,升清降浊的功效。研究表明,治疗心衰常用的中药包括黄芪、桂枝、白附片、葶苈子^[20-21],这 4 味药材也是强心胶囊核心用药。强心胶囊,临床治疗心衰疗效确切,可改善患者的 LVEF 和 6 min 步行距离,提高心功能与改善生活质量^[22-23]。研究表明,强心胶囊可增强心肌细胞 Ca²⁺-Mg²⁺-腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)酶的活性,增强心肌收缩力,改善心肌的能量代谢^[24];强心胶囊可通过下调导致心肌肥大的 MAPK 通路多种蛋白的表达,从而减轻心肌肥大,控制炎症,改善心衰^[25];强心胶囊通过降低血清脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)及血浆和心肌组织内多种神经内分泌因子表达水平,抑制神经内分泌系统的过度激活,从而改善心脏功能^[26];强心胶囊可改善心衰大鼠的心肌排列紊乱情况,其机制可能与增强心肌收缩力和改善心肌纤维化有关^[27]。

本研究复制高血压心衰动物模型,给予强心胶囊干预后,给药组较模型组 LVEF 升高,LVEDd、LV-EDs 降低,说明强心胶囊可改善心衰大鼠心功能。病理结果表明,给药组心肌纤维化较模型组减轻,Wnt/β-catenin 信号重新激活过表达与心脏重塑和纤维化有关,胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 与心室重塑有关。给药组 Wnt、β-catenin 蛋白、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 表达较模型组降低,说明强心胶囊通过抑制 Wnt/β-

catenin 通路减轻了心脏纤维化。随着医学技术的发展,相信未来治疗心衰的方向将从改善心肌纤维化向基因水平治疗转变。

参考文献

[1] MCDONAGH T A,METRA M,ADAMO M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2023,44(37):3627-3639.

[2] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022 年)[J]. 中医杂志,2023,64(7):743-756.

[3] 陈金锋,范虹,刘超峰,等. 国医大师雷忠义养心活血汤释义及临床应用[J]. 陕西中医药大学学报,2021,44(5):32-37.

[4] 陈勇,王洁,杨彤,等. 心衰病中西医研究进展[J]. 陕西中医,2022,43(1):134-136.

[5] 凌望,孙思明,王璐玲,等. 温阳益气活血方改善慢性心力衰竭患者生活质量临床研究[J]. 陕西中医,2020,41(5):621-624.

[6] 谭巍,任澎. 腹主动脉缩窄法建立大鼠心衰模型的研究[J]. 实验动物科学,2020,37(3):19-24.

[7] 廖玉华,余森,袁璟,等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(8):599-605.

[8] 葛均波,霍勇,杨杰孚,等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. 中国循环杂志,2022,37(8):769-781.

[9] 张欣媛,熊鑫,韩金霞,等. 黄芪甲苷对心衰模型大鼠心肌炎性因子和 MAPK 信号通路的影响[J]. 中医学报,2023,51(1):30-35.

[10] 张鹏鹏,胡亚丽,郝银平,等. 藏红花素通过 TGF- β 1/CTGF 信号通路对慢性心衰大鼠心肌纤维化的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2023,44(7):808-813.

[11] 赵研. 基于 TGF- β 1/Smads 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探究二参真武汤对心肾阳虚型慢性心衰大鼠心肌纤维化的作用[D]. 合肥:安徽中医药大学,2023.

[12] 赵地,赵添,赵卓,等. 生脉散对心衰大鼠心肌重塑及 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响[J]. 中国中医急症,2021,30(12):2099-2103.

[13] 李向阳,姚娟,汤同娟,等. 苓桂术甘汤对心梗后慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及心肌组织 Wnt1/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中药材,2023,46(6):1501-1506.

[14] 尤楠,王峥,吴柯,等. BC047440 通过 ERK1/2-

β -catenin 信号通路调控肝癌干细胞分化的分子机制研究[J]. 重庆医学,2023,53(11):1627-1632.

[15] ANNA P L,CARA J G. β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target[J]. Curr Opin Rheumatol,2011,23(6):562-567.

[16] MYONG-HO J,HYUN-JI K,JUNG-HOON P,et al. Cdon deficiency causes cardiac remodeling through hyperactivation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2017,114(8):1345-1354.

[17] BERGMANN M W. Wnt signaling in adult cardiac hypertrophy and remodeling: lessons learned from cardiac development[J]. Circ Res, 2010,107(10):1198-1208.

[18] XIANG F L,FANG M,YUTZEY K E. Loss of β -catenin in resident cardiac fibroblasts attenuates fibrosis induced by pressure overload in mice[J]. Nat Commun,2017,8(1):712.

[19] ARJUN D. Cell-cell interaction in the heart via Wnt/beta-catenin pathway after cardiac injury[J]. Cardiovasc Res,2014,102(2):214-223.

[20] 范晓艳,王元耕,陈泽涛. 黄芪桂枝五物汤治疗心衰的网络药理学机制[J]. 山东大学学报(医学版),2022,60(11):70-81.

[21] 石膏宇. 黄芪葶苈子药对治疗慢性心衰的疗效观察及对大鼠心肌线粒体 Fis1、Drp1 蛋白表达的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2023.

[22] 王雅莉,李晓. 强心胶囊治疗老年高血压并左室射血分数正常型心力衰竭临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(9):47-49.

[23] 李晓燕,万启南,杜义斌,等. 强心胶囊治疗老年慢性心力衰竭 48 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(5):522-523.

[24] 马红阳. 强心胶囊对心衰大鼠心肌细胞 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活性的影响[D]. 昆明:云南中医学院,2018.

[25] 李晓,童晓云,倪凯,等. 强心胶囊对心衰大鼠血流动力学及 MAPK 信号通路的影响[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(1):62-64.

[26] 胡孝刚. 强心胶囊对慢性心衰大鼠 BNP、ET、Ang II 的影响[D]. 昆明:云南中医学院,2015.

[27] 杨建红. 强心胶囊对心衰大鼠超声心动图及心肌病理变化的研究[D]. 昆明:云南中医学院,2015.