DOI:10.11656/j.issn.1673-9043.2026.07.11

益肾化湿颗粒改善肺源性心脏病心肌纤维化机制研究*

石书霞[1],郭文昊[2],王艳[3],潘俊伟[4],张焕芳[4],乔德峰[5]
(1.石家庄市第八医院医教科,石家庄 050081;2.衡水市第四人民医院心血管内二科,衡水 053000;3.石家庄市第八医院精神三科,石家庄 050081;4.临城县人民医院神经内科,邢台 054399;5.石家庄市第八医院中医科,石家庄 050081)

摘要:[目的] 探究益肾化湿颗粒对肺源性心脏病(简称肺心病)大鼠心肌纤维化的影响及机制。**[方法]** 建立肺心病模型大鼠,分为模型组、益肾化湿颗粒低(3.125 g/kg)、高(6.250 g/kg)剂量组,另取正常大鼠作为对照,每组10只。药物干预4周后,检测大鼠右心功能及动脉血气;酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠血清白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;苏木精-伊红(HE)和Masson染色观察心肌损伤情况;免疫组织化学染色观察心肌组织血小板内皮细胞黏附分子31(CD31)和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)表达水平;透射电镜观察心肌细胞自噬情况;蛋白免疫印迹(Western blot)法检测心肌组织微管相关蛋白1轻链3 Ⅱ/Ⅰ(LC3 Ⅱ/Ⅰ)、Beclin-1、冷诱导RNA结合蛋白(CIRBP)及阿片生长因子受体(OGFR)蛋白表达水平。**[结果]** 与对照组比较,模型组大鼠呼吸频率、呼气峰流速值(PEF)、50%肺活量时最大呼气流量(FEF_{50})、动脉氧分压(PaO_2)、氧饱和度(SaO_2)降低,呼气阻力、动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)、右心指数升高($P<0.05$);血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高($P<0.05$);心肌组织病理损伤严重,胶原纤维沉积率、α-SMA阳性率、OGFR蛋白表达水平升高,CD31阳性率、LC3 Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1及CIRBP蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与模型组比较,益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠呼吸频率、PEF、FEF_{50}、PaO_2、SaO_2升高,呼气阻力、$PaCO_2$、右心指数降低($P<0.05$);血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低($P<0.05$);心肌组织病理损伤减轻,胶原纤维沉积率、α-SMA阳性率、OGFR蛋白表达水平降低,CD31阳性率、LC3 Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1及CIRBP蛋白表达水平升高($P<0.05$),且益肾化湿颗粒治疗效果呈剂量相关性($P<0.05$)。**[结论]** 益肾化湿颗粒可以抑制肺心病大鼠炎症反应及心肌纤维化,其作用机制可能与激活心肌细胞自噬、调控CIRBP-OGFR通路相关。

关键词:肺源性心脏病;益肾化湿颗粒;自噬;炎症因子;纤维化;CIRBP-OGFR通路
中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A
文章编号:1673-9043(2026)07-0840-07

肺源性心脏病(简称肺心病)是一种心血管疾病,由慢性肺脏疾病引起肺血管重塑和肺动脉高压,最终导致右心室肥厚和功能障碍[1]。肺心病的主要病理特征之一是心肌纤维化,即心肌间质中胶原纤维过多积累,导致心肌变硬、顺应性下降,从而引发心功能障碍和心律失常[2]。心肌纤维化在肺心病中既是主要致死原因,也显著影响患者预后[3]。目前,西医治疗肺心病主要针对基础疾病和并发症,如抗感染、氧疗、扩血管、利尿等,但不能有效逆转心肌纤维化[4]。中医药因其多成分、多靶点特性,在心血管疾病防治、机体调节及症状改善方面具有独特优势。益肾化湿颗粒是一种基于中医理论研制的复方制剂,由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、清半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣共16味中药组成,具有益气温阳、化瘀利水功效[5]。现代药理学研究表明,益肾化湿颗粒具有抗炎、抗氧化和免疫调节等作用[6]。然而,

*基金项目:河北省中医药类科学研究课题计划项目(2022195)。
作者简介:石书霞(1973-),女,主治医师,主要从事益肾化湿颗粒治疗肺源性心脏病急性发作合并心力衰竭方向研究。
引用格式:石书霞,郭文昊,王艳,等.益肾化湿颗粒改善肺源性心脏病心肌纤维化机制研究[J].天津中医药大学学报,2026,45(7):840-846.

肺心病心肌纤维化的具体机制尚不清楚。自噬通过溶酶体降解受损结构，维持细胞平衡，可能在其中发挥作用[7]。研究表明，自噬的激活可以清除受损线粒体，阻止氧化应激和炎症反应，进而防止心肌纤维化[8]。冷诱导RNA结合蛋白（CIRBP）是一种在寒冷应激下高度表达的RNA结合蛋白，已经被证明是维持心脏功能所必需的[9-10]。阿片生长因子受体（OGFR）是细胞表面受体，参与细胞增殖、分化和存活等多种生物学过程[11]。最新研究发现，OGF-OGFR轴也参与调控心肌细胞凋亡和心脏功能障碍[12]。基于此，本研究旨在探讨益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌纤维化的影响及其潜在机制，重点研究其是否通过调控CIRBP-OGFR通路激活心肌细胞自噬进而发挥改善心肌纤维化的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40只6周龄雄性SPF级SD大鼠，体质量（200±20）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，生产许可证号：SCXK京2024-0017。大鼠饲养于动物房，环境温度17~25 ℃、相对湿度（50±10）%，12 h循环光照，自由喂养。本研究经石家庄市第八医院动物中心委员会审查并批准（批号：2024012442）。

1.2 主要试剂与仪器 益肾化湿颗粒（规格10 g/袋，国药准字Z20090250，批号：20240214）购自广州康臣药业公司；野百合碱（MCT，货号：C2401）购自美国Sigma公司；白细胞介素-1β（IL-1β，货号：H002-1-2）、白细胞介素-6（IL-6，货号：H007-1-2）和肿瘤坏死因子-α（TNF-α，货号：H052-1-2）检测试剂盒购自南京建成生物研究所；苏木精-伊红（HE，货号：C0105M）和Masson（货号：C0189M）染液购自上海碧云天公司；兔抗血小板内皮细胞黏附分子31（CD31，货号：AF6191）、α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA，货号：AF1032）、微管相关蛋白1轻链3（LC3）Ⅰ/Ⅱ（货号：AF5402）、Beclin-1（货号：AF5128）、CIRBP（货号：DF2643）、OGFR（货号：DF4267）、GAPDH（货号：AF7021）抗体购自美国Affintiy Biosciences公司。HRH-LFM20小动物肺功能检测仪购自北京慧荣和公司；蛋白免疫印迹（Western blot）成像系统购自美国Bio-Rad公司；ECLIPSE型倒置式生物显微镜购自日本Nikon公司；JEM-1400型透射电镜购自日本电子株式会社。

1.3 方法

1.3.1 动物造模及分组 大鼠适应性饲养1周，利用MCT诱导建立肺心病模型[13]：按体积比2∶8配制无水乙醇与生理盐水的溶剂，避光充分溶解MCT至1%浓度。以60 mg/kg的剂量腹腔给药1次。14 d后，形成肺心病大鼠模型，分为模型组、益肾化湿颗粒低、高剂量组，每组10只，另取10只正常大鼠作为对照组。模型建立成功后，按照文献剂量给药[14]：益肾化湿颗粒溶解于40 ℃生理盐水，配制成质量浓度为0.5 g/mL的混悬液，益肾化湿颗粒低、高剂量组依据“动物体表面积折算法”进行换算（人与大鼠为1∶6.3）分别以6.3、12.6倍的临床等效剂量施以3.125、6.250 g/kg灌胃，其余组灌胃相应体积生理盐水，每日1次，共给药4周。

1.3.2 肺功能及动脉血气检测 末次干预12 h后，肺功能检测仪测定各组大鼠呼吸频率、呼气阻力、呼气峰流速（PEF）和用力呼气50%流速（FEF_{50}）。肺功能检测结束后，麻醉大鼠，股动脉采血，离心（6 000 r/min，半径10 cm）15 min后取血清，一部分血清经全自动血气分析仪检测动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血氧饱和度（SaO_2）及动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）。其余-20 ℃保存。

1.3.3 右心室肥厚情况检测 取血后，处死大鼠，迅速开胸，取出心脏，经生理盐水清洗，分离并测量质量残气量（RV）与左心室射血分数（LVS），计算RV/LVS质量比作为右心指数（%）。一部分心肌组织常规固定后脱水，石蜡包埋，制备5 μm厚石蜡切片。剩余心肌组织-80 ℃保存。

1.3.4 血清炎症因子检测 取-20 ℃保存的血清，依照ELISA试剂盒说明书，测定IL-1β、IL-6和TNF-α吸光度，并计算细胞因子浓度。

1.3.5 HE和Masson染色 取心肌组织切片，脱蜡后按照相关常规程序进行HE和Masson染色处理，HE和Masson染色评估病理损伤及胶原分布，并借助Image J软件分析其沉积程度。

1.3.6 免疫组织化学染色 取心肌组织切片脱蜡后，抗原修复及酶消除后，5% BSA阻断1 h，4 ℃一抗CD31（1∶200）、α-SMA（1∶200）孵育过夜，室温孵育二抗（1∶500）2 h，复染后封片于数字全景扫描仪下观察组织中CD31、α-SMA蛋白变化，Image J软件对其阳性面积进行定量分析。

1.3.7 电子显微镜观察自噬情况 取新鲜心肌组织，修整至1 mm^3，经电子显微镜固定液及锇酸固定、漂洗、室温下进行脱水和渗透包埋，70 nm切片经2%醋酸铀染色，在透射电子显微镜下观察线粒

体结构。

1.3.8 Western blot检测 取-80 ℃保存的心肌组织，低温充分研磨后提取蛋白质，经过SDS-PAGE分离后，转膜后封闭。4 ℃孵育一抗LC3 Ⅰ/Ⅱ(1∶1 000)、Beclin-1(1∶1 000)、CIRBP(1∶1 000)、OGFR(1∶1 000)过夜，室温下二抗(1∶10 000)孵育2 h。凝胶成像系统用于完成显影步骤，采用Image J软件对条带进行灰度量化分析，结果以相对GAPDH的比值形式表示。

1.3.9 统计学分析 利用GraphPad Prism 10.0软件进行数据分析，数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用单变量方差分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠肺功能的影响 与对照组比较，模型组呼吸频率、PEF、FEF_{50}降低，呼气阻力升高($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组呼吸频率、PEF、FEF_{50}升高，呼气阻力降低($P<0.05$)，并呈剂量相关性($P<0.05$)。见表1。

表1 各组大鼠肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	呼吸频率(次/min)	呼气阻力[cmH_2O(/L·s)]	PEF(L/s)	FEF_{50}(L/s)
对照组	10	93.32±5.01	1.10±0.23	45.43±4.29	42.85±5.23
模型组	10	54.37±3.63*	2.55±0.17*	28.99±2.00*	23.80±1.20*
低剂量组	10	65.43±9.48#	1.79±0.18#	34.86±5.05#	30.34±2.33#
高剂量组	10	80.60±7.73#△	1.42±0.11#△	39.92±2.62#△	40.68±3.15#△

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$；与低剂量组比较，△$P<0.05$。

2.2 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠血气及右心指数的影响 与对照组比较，模型组PaO_2、SaO_2降低，$PaCO_2$、右心指数升高($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组PaO_2、SaO_2升高，$PaCO_2$降低($P<0.05$)，并呈剂量相关性($P<0.05$)。见表2。

表2 各组大鼠血气指标与右心指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)	SaO_2(%)	右心指数(%)
对照组	5	144.48±9.84	30.93±4.42	92.81±2.50	30.00±2.24
模型组	5	70.39±5.10*	48.69±6.08*	71.26±5.49*	41.15±2.41*
低剂量组	5	88.07±4.58#	40.60±1.41#	81.55±3.61#	36.60±2.18#
高剂量组	5	110.98±9.43#△	32.34±3.58#△	90.85±3.91#△	31.45±2.93#△

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$；与低剂量组比较，△$P<0.05$。1 mmHg≈0.133 kPa。

2.3 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠血清炎症因子水平的影响 与对照组比较，模型组血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低($P<0.05$)，并呈剂量相关性($P<0.05$)。见表3。

表3 各组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	5	26.34±3.55	75.03± 8.28	61.77± 4.23
模型组	5	71.75±1.45*	150.92±24.65*	111.97±11.05*
低剂量组	5	46.41±4.73#	106.68±10.43#	91.82± 7.35#
高剂量组	5	32.45±1.08#△	80.15± 8.52#△	74.23±13.35#△

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$；与低剂量组比较，△$P<0.05$。

2.4 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌病理损伤及纤维化的影响 HE染色结果显示，对照组心肌细胞排列匀称，细胞核清晰可见，细胞间质较少；模型组心肌细胞排列失调，细胞核变形，细胞间质增生；益肾化湿颗粒低、高剂量组心肌损伤得到改善，其中高剂量组心肌细胞排列近乎正常，细胞间质进一步减少。Masson染色显示，与对照组比较，模型组大鼠心肌胶原纤维沉积率升高($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠心肌胶原纤维沉积率降低($P<0.05$)，并呈剂量相关性($P<0.05$)。见图1、表4。

2.5 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌CD31、α-SMA蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组大鼠CD31阳性率降低，α-SMA阳性率升高($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠CD31阳性率升高，α-SMA阳性率降低($P<0.05$)，并呈剂量相关性($P<0.05$)。见图2、表5。

2.6 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌细胞自噬的影响 对照组大鼠心肌线粒体双层膜完整，嵴清晰，核膜完整平滑，可见部分自噬小体和自噬溶酶体；模型组大鼠较对照组心肌线粒体嵴断裂，膜破碎；益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠较模型组心肌线粒体大多完整，部分肿胀，嵴紊乱，视野内可见多个自噬小体和自噬溶酶体。见图3。

2.7 益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌组织自噬相关蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组大鼠心肌LC3Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1蛋白表达水平降低($P<0.05$)；与模型组比较，益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠心肌LC3Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1蛋白表达水平升高($P<0.05$)，

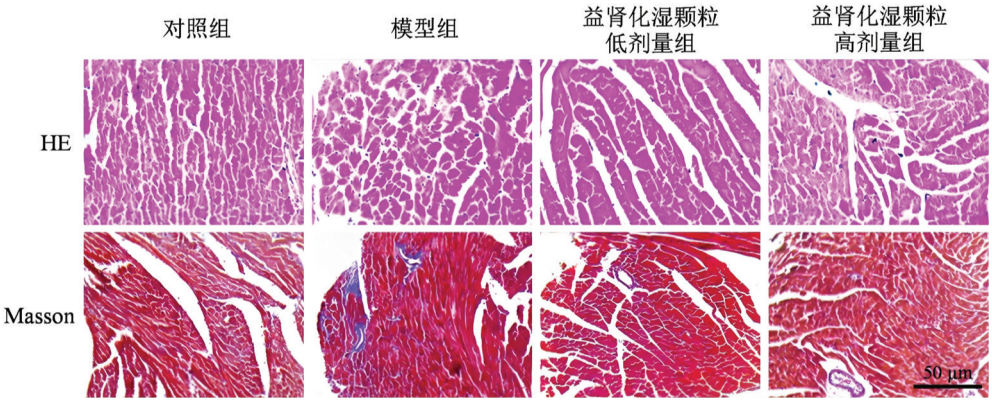

图1　各组大鼠心肌组织HE和Masson染色情况(×200)

表4　各组大鼠心肌胶原纤维沉积率比较($\bar{x}\pm s$)　%

组别	动物数	胶原纤维沉积
对照组	5	4.70±0.75
模型组	5	37.75±3.49*
低剂量组	5	21.50±1.22#
高剂量组	5	12.74±1.58#△

注:与对照组比较,*P<0.05;与模型组比较,#P<0.05;与低剂量组比较,△P<0.05。

并呈剂量相关性(P<0.05)。见图4、表6。

2.8　益肾化湿颗粒对肺心病大鼠心肌组织CIRBP-OGFR通路蛋白表达的影响　与对照组比较,模型组大鼠心肌CIRBP蛋白表达水平降低,OGFR蛋白表达水平升高(P<0.05);与模型组比较,益肾化湿颗粒低、高剂量组大鼠心肌CIRBP蛋白表达水平升高,OGFR蛋白表达水平降低(P<0.05),并呈剂量相关性(P<0.05)。见图5、表7。

3　讨论

肺心病系临床常见呼吸系统疾病,由肺循环阻力增加致肺动脉高压,进而引起右心室肥厚、扩张及衰竭。心肌纤维化作为心室重构的核心病理改变,是导致心功能恶化及预后不良的关键因素[15]。本研究中,模型组大鼠出现了明显的右心功能减退、动脉血气异常以及心肌组织病理损伤,包括胶原纤维沉积增加和α-SMA阳性率升高,证实了肺心病心肌纤维化模型建立成功。

炎症反应是心肌纤维化的核心,通过损伤心肌细胞、激活成纤维细胞及促进细胞外基质沉积驱动病程[16]。现代临床研究表明,基于"肠-肾-肺轴"理论,益肾化湿颗粒在调节肾脏功能的同时,可能通过改善肠道菌群环境,间接对肺部疾病产生积极影响[17]。孙源博等[18]研究显示,益肾化湿颗粒可能通过上调miR-339-5p靶向抑制TGF-β1/Smad通路,从而对慢性肾小球肾炎模型大鼠发挥肾脏保护作用。在本研究中,模型组大鼠表现出符合肺心病特征的呼吸、血气及右心指数异常,伴有促炎因子IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高及心肌组织胶原沉积、α-SMA表达上调,证实心肌纤维化存在。益肾化湿颗粒干预后,上述炎症及纤维化指标改善显著,心肺功能好转。该药通过抗炎和抗纤维化作用,阻断"炎症-纤维化"恶性循环,延缓肺心病病理进程。

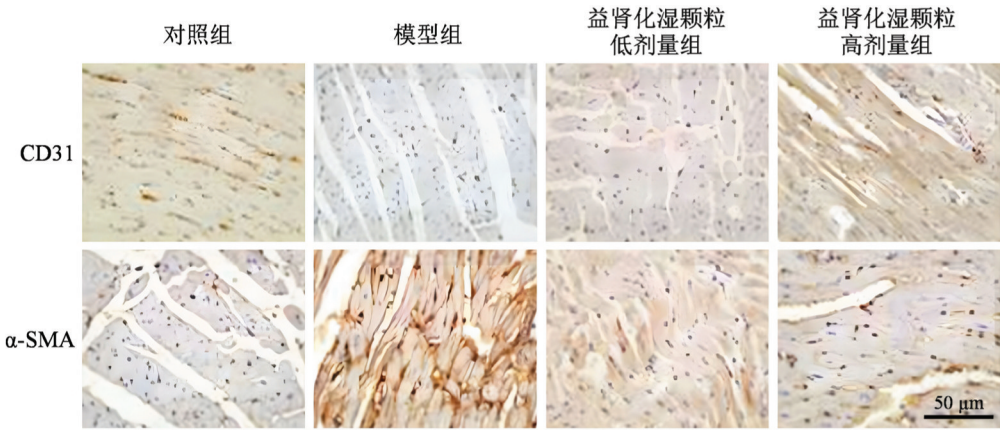

图2　各组大鼠心肌组织CD31、α-SMA免疫组织化学染色情况(×200)

表5 各组大鼠心肌CD31、α-SMA阳性率比较($\bar{x}\pm s$) %

组别	动物数	CD31	α-SMA
对照组	5	43.63±7.89	4.64±1.82
模型组	5	14.66±2.02*	36.31±3.94*
低剂量组	5	23.90±2.49#	27.23±1.98#
高剂量组	5	40.77±3.25#△	16.25±0.77#△

注：与对照组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与低剂量组比较，△P<0.05。

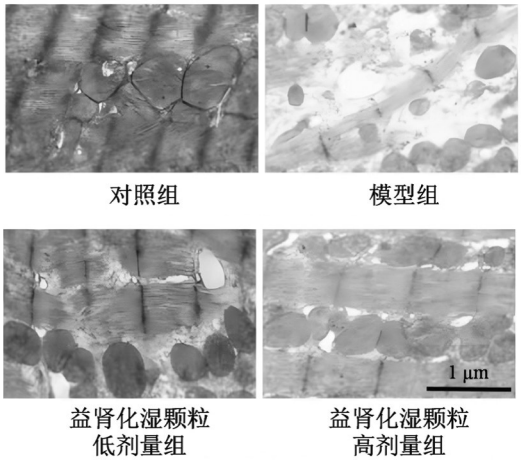

图3 各组大鼠心肌线粒体超微结构(×10 000)

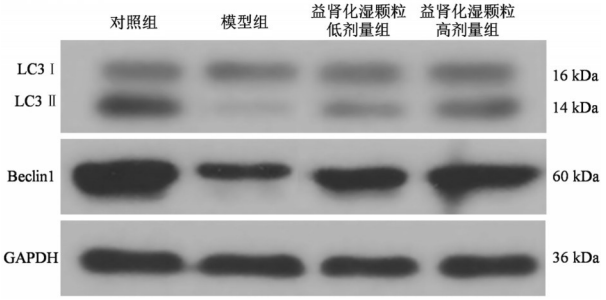

图4 各组大鼠心肌组织LC3 Ⅰ/Ⅱ、Beclin-1蛋白表达条带图

表6 各组大鼠心肌LC3Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	LC3Ⅱ/Ⅰ	Beclin-1
对照组	5	3.70±0.24	2.79±0.49
模型组	5	0.15±0.01*	0.63±0.07*
低剂量组	5	0.65±0.03#	1.12±0.09#
高剂量组	5	1.04±0.09#△	1.99±0.15#△

注：与对照组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与低剂量组比较，△P<0.05。

自噬是维持细胞稳态的关键防御机制[7]。LC3-Ⅱ/Ⅰ和Beclin-1可以指示自噬状态，LC3-Ⅱ/Ⅰ通过监测自噬体的形成和成熟来评估自噬水平，而Beclin-1蛋白则参与自噬体的成核过程，调控自噬活性[19]。研究表明，线粒体自噬失衡通过损伤肺血管细胞促进肺动脉高压发展。在转化生长因子-β(TGF-β)诱导的肺纤维化中，LC3-Ⅱ水平增加，而Beclin-1沉默可以增强纤维化[20]。此外，自噬上游调控复杂，尤其是CIRBP与OGFR的相互作用备受关注。现有研究虽然对两者功能存在一定认知，但它们在心肌纤维化及自噬调控中的具体联系尚待阐明。Liu等[21]研究显示，CIRBP可以阻断OGF-OGFR信号通路，从而减少心肌细胞凋亡并减轻化学治疗诱导的心脏毒性及功能障碍。本研究发现，模型组大鼠心肌组织中CIRBP与OGFR蛋白表达异常升高，且与自噬水平呈负相关，提示在肺心病状态下，CIRBP-OGFR信号轴可能过度激活，进而抑制心肌细胞保护性自噬，促进纤维化。益肾化湿颗粒干预后，CIRBP与OGFR表达下降，同时LC3Ⅱ/Ⅰ、Beclin-1水平及自噬体数量显著回升，表明该药物可能通过抑制CIRBP-OGFR通路，恢复自噬流，增强有害物质清除，从而减轻心肌纤维化。本研究揭示了CIRBP-OGFR通路对自噬的潜在负调控作用，为肺心病治疗提供了新的分子靶点，并从信号通路与细胞器水平系统阐释了药物作用机制。

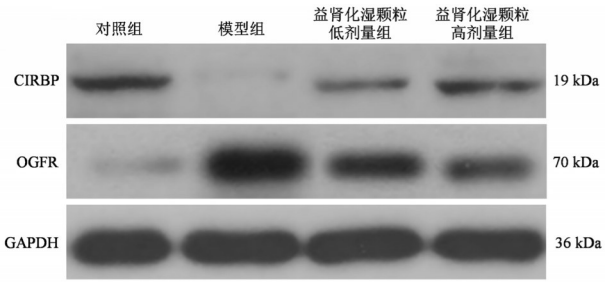

图5 各组大鼠心肌组织CIRBP、OGFR蛋白表达条带图

表7 各组大鼠心肌CIRBP、OGFR蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	CIRBP	OGFR
对照组	5	0.32±0.02	0.11±0.02
模型组	5	0.08±0.01*	0.83±0.10*
低剂量组	5	0.18±0.01#	0.50±0.05#
高剂量组	5	0.23±0.02#△	0.39±0.03#△

注：与对照组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与低剂量组比较，△P<0.05。

在病理过程中，CD31减少反映心肌微血管密度降低和内皮损伤，加剧缺血及缺氧；α-SMA升高标志成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，直接导致胶原沉积和纤维化[22]。王静等[23]研究表明，益肾化湿颗粒可以呈剂量依赖性地降低慢性肾功能衰竭大鼠肾组织中TGF-β1和α-SMA的表达，改善肾间质

纤维化。此外，Jiao等[24]研究表明，敲低eIF3a可以通过调节TGF-β1/SMAD信号通路抑制肺动脉内皮细胞的内皮-间质转化，从而显著缓解MCT诱导的肺动脉高压大鼠的血管重构及血流动力学改变。在本研究中，益肾化湿颗粒通过显著上调CD31表达，下调α-SMA水平，显示其既能改善微循环，又可以抑制成纤维细胞活化。结合对CIRBP-OGFR通路及自噬的影响，表明该药物通过多通路协同作用，综合调控炎症、自噬、微血管功能及成纤维细胞转化，从而逆转心肌重构。中医认为肺心病病位在肺、心，根源在肾，属“肺肾气虚、肾不纳气”。该方基于“补肾纳气、化湿利水”治则，标本兼治。研究结果证实其具有改善缺氧及心功能的作用，生物学层面的恢复自噬、保护心肌与“扶正”对应，抑制炎症、减轻胶原与“祛邪”契合。因此，益肾化湿颗粒的治疗作用既符合现代分子机制，又体现了中医“肺肾相关”的整体观，是中西医结合理论的有效例证。

综上所述，益肾化湿颗粒通过下调CIRBP-OGFR通路，激活保护性自噬并抑制炎症与纤维化，证实了“肺肾同治”的科学性。研究揭示了该通路与自噬的潜在负向联系，但其具体分子调控机制尚待深入验证。

参考文献：

[1] 于雪琪，蔡成森，彭召云，等. 慢性阻塞性肺疾病并肺心病急性加重期肺动脉高压的机制研究进展[J]. 临床肺科杂志，2025，30(1)：131-137.

[2] 付颖文，刘粉虾. 肺心病合并呼吸衰竭患者凝血功能及心电图的变化特点[J]. 血栓与止血学，2022，28(3)：612-613.

[3] 王丹，刘璐，柳仕博，等. 右心声学造影定量分析技术评价肺心病患者右心室收缩功能对预后的预测效能[J]. 海南医学，2024，35(14)：2050-2055.

[4] 李晋，江柏华. 慢阻肺的中西医治疗进展[J]. 中医学，2024，13(8)：1828-1833.

[5] 张瑞霞，左来孟，宋琼. 益肾化湿颗粒联合达格列净治疗糖尿病肾病脾肾气虚证临床研究[J]. 新中医，2024，56(5)：90-94.

[6] 吴玲玲，陈勇，李彩蓉，等. 益肾化湿颗粒药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国当代医药，2022，29(22)：25-28.

[7] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. Cell Death and Disease, 2023, 14(10): 648.

[8] YANG T, YANG Q, LAI Q, et al. AP39 inhibits ferroptosis by inhibiting mitochondrial autophagy through the PINK1/parkin pathway to improve myocardial fibrosis with myocardial infarction[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 165: 115195.

[9] GAO H, XIE R, HUANG R, et al. CIRBP regulates pancreatic cancer cell ferroptosis and growth by directly binding to p53[J]. Journal of Immunology Research, 2022, 2022: 2527210.

[10] ZHU Y, JIANG C, HE J, et al. Cirbp suppression compromises DHODH-mediated ferroptosis defense and attenuates hypothermic cardioprotection in an aged donor transplantation model[J]. Journal of Clinical Investigation, 2024, 134(9): e175645.

[11] 陈齐，刘尊海，任泽宇，等. 甲硫氨酸脑啡肽对猪前体脂肪细胞凋亡的调控机理[J]. 农业生物技术学报，2024，32(10)：2332-2343.

[12] CHEN X, JIAN D, XING J, et al. Targeting OGF/OGFR signal to mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2024, 223: 398-412.

[13] 李紫东，方晓艳，苗明三. 基于中西医临床病证特点的肺动脉高压动物模型分析[J]. 中药药理与临床，2024，40(12)：100-104.

[14] 许晓刚，张春江，付彦杰，等. 益肾化湿颗粒对MsPGN大鼠肾组织TGF-β1信号通路和ERK1/2磷酸化的影响[J]. 中成药，2023，45(12)：4137-4142.

[15] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZ-MENGER J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies[J]. European Heart Journal, 2022, 43(27): 2549-2561.

[16] 王伟潼，陆林肯，卢嘉骏，等. 早期炎症和心室重构在急性心肌梗死后作用机制的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志，2024，47(2)：188-193.

[17] 艾珊珊，崔涛，周乐，等. 基于“肠-肾轴”理论探讨益肾化湿颗粒改善糖尿病肾病的临床疗效及作用机制[J]. 南京中医药大学学报，2022，38(12)：1103-1109.

[18] 孙源博，张洋，李桂芹，等. 益肾化湿颗粒通过miR-339-5p靶向调控TGF-β1/Smad通路对慢性肾小球肾炎模型大鼠的肾脏保护作用及其机制研究[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(17)：1907-1913.

[19] PIPER B, BOGAMUWA S, HOSSAIN T, et al. RAB7 deficiency impairs pulmonary artery endothelial function and promotes pulmonary hypertension[J]. Journal of Clinical Investigation, 2024, 134(3): e169441.

[20] ZHU H, WANG W, LI Y. Molecular mechanism and regulation of autophagy and its potential role in epilepsy[J]. Cells, 2022, 11(17): 2621.

[21] LIU C, CHENG X, XING J, et al. CIRBP-OGFR axis safeguards against cardiomyocyte apoptosis and cardiotoxicity induced by chemotherapy[J]. International Journal of Bio-

logical Sciences, 2022, 18(7): 2882-2897.
[22] 胡海亮,刘炬.转化生长因子β信号通路调控血管衰老的作用机制研究进展[J].山东医药,2023,63(5):92-95.
[23] 王静,丁红.益肾化湿颗粒对慢性肾衰竭大鼠肾组织转化生长因子-β1、α-平滑肌肌动蛋白表达的影响[J].中华肾病研究电子杂志,2024,13(3):161-165.
[24] JIAO Q, XU X, XU L, et al. Knockdown of eIF3a alleviates pulmonary arterial hypertension by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition via TGFβ1/SMAD pathway[J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 524.

（收稿日期:2026-01-31）
（本文编辑:高树明）

A study on the ameliorative effect and mechanisms of Yishen Huashi Granules on myocardial fibrosis in pulmonary heart disease

SHI Shuxia[1], GUO Wenhao[2], WANG Yan[3], PAN Junwei[4], ZHANG Huanfang[4], QIAO Defeng[5]
(*1. Department of Medical Education, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050081, China; 2. Second Department of Cardiovascular Medicine, Hengshui Fourth People's Hospital, Hengshui 053000, China; 3. Third Department of Psychiatry, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050081, China; 4. Department of Neurology, Lincheng County People's Hospital, Xingtai 054399, China; 5. Department of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050081, China*)

Abstract: [Objective] To investigate the effect and mechanism of Yishen Huashi Granules (YSHS) on myocardial fibrosis in rats with pulmonary heart disease (PHD). **[Methods]** A rat model of PHD was established and divided into model group, YSHS low (3.125 g/kg)- and high-dose (6.250 g/kg) groups; normal rats served as control (n=10 per group). After 4-week drug intervention, right-heart function and arterial blood gases were measured; serum IL-1β, IL-6 and TNF-α levels were determined by ELISA; myocardial injury was evaluated by HE and Masson staining; CD31 and α-SMA expression was detected by immunohistochemistry; cardiomyocyte autophagy was observed by transmission electron microscopy; and protein levels of LC3-Ⅱ/Ⅰ, Beclin-1, CIRBP and OGFR in myocardium were quantified by Western blot. **[Results]** Compared with control, PHD model rats exhibited decreased respiratory rate, PEF, FEF_{50}, PaO_2 and SaO_2, increased expiratory resistance, $PaCO_2$ and right-heart index (P<0.05), elevated serum IL-1β, IL-6 and TNF-α (P<0.05), severe myocardial pathological damage, higher collagen deposition rate, α-SMA positivity and OGFR expression, and lower CD31 positivity, LC3-Ⅱ/Ⅰ ratio, Beclin-1 and CIRBP levels (P<0.05). Relative to model group, YSHS low- and high-dose groups showed reversed changes in respiratory and hemodynamic parameters, reduced serum inflammatory cytokines, attenuated myocardial injury, decreased collagen deposition, α-SMA and OGFR expression, and increased CD31 positivity, LC3-Ⅱ/Ⅰ ratio, Beclin-1 and CIRBP levels (P<0.05), with dose-dependent efficacy (P<0.05). **[Conclusion]** YSHS can suppress inflammation and myocardial fibrosis in PHD rats, presumably by activating cardiomyocyte autophagy and modulating the CIRBP-OGFR pathway.

Keywords: pulmonary heart disease; Yishen Huashi Granule; autophagy; inflammatory cytokines; fibrosis; CIRBP-OGFR pathway