

心阳片通过调节 RAGE 介导的自噬改善心力衰竭小鼠心功能的作用研究

何嘉琪, 高文斌, 张璐, 梁碧容, 吴晗琴, 冼绍祥, 汪朝晖, 王陵军(广州中医药大学第一临床医学院, 广州中医药大学第一附属医院, 广州中医药大学岭南医学研究中心, 广东省普通高校慢性心力衰竭中医药防治重点实验室, 广州市慢性心力衰竭中医药防治重点实验室, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 探讨心阳片通过调节晚期糖基化终产物受体(RAGE)介导的自噬改善心力衰竭小鼠心功能的作用。**方法** 将 60 只 C57BL/6J 小鼠随机分为 6 组, 分别为假手术组、模型组、3-甲基腺嘌呤组(自噬抑制剂, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)以及心阳片低、中、高剂量组(455、910、1 820 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 10 只; 另将 10 只经基因型鉴定确认为 RAGE^{-/-}的小鼠作为 RAGE 敲除组。采用主动脉弓缩窄术(TAC)建立压力负荷性心力衰竭小鼠模型。模型复制成功后, 按上述剂量对心阳片各剂量组小鼠进行灌胃给药, 3-甲基腺嘌呤组进行腹腔注射给药, 其余组别灌胃等容积生理盐水, 每天给药 1 次, 连续 4 周。采用心脏彩超检测各组小鼠心功能, 采集小鼠左室射血分数(LVEF)及左室短轴缩短率(LVFS); 使用 Masson 染色观察小鼠心肌组织纤维化程度; 采用蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测小鼠心脏左室心肌组织中的 RAGE 蛋白及自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3BII/I 的表达情况。**结果** 与假手术组比较, 模型组小鼠的 LVEF 及 LVFS 明显降低($P < 0.05$), 心肌纤维化面积明显增加($P < 0.05$), RAGE 蛋白及自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3BII/I 的表达明显上调($P < 0.05$); 与模型组比较, RAGE 敲除组、3-甲基腺嘌呤组及心阳片低、中、高剂量组小鼠的 LVEF 和 LVFS 明显升高($P < 0.05$), 心肌纤维化面积明显减少($P < 0.05$), RAGE、Beclin-1、LC3BII/I 蛋白表达明显下调($P < 0.05$)。**结论** 心阳片可能通过调节 RAGE 介导的自噬, 从而改善心力衰竭小鼠的心功能。

关键词: 心阳片; 晚期糖基化终产物受体(RAGE); 自噬; 心力衰竭; Beclin-1; LC3B II/I; 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0316-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.003

Effects of Xinyang Tablets on Improving Cardiac Function in Mice by Regulating RAGE-mediated Autophagy

HE Jiaqi, GAO Wenbin, ZHANG Lu, LIANG Birong, WU Hanqin, XIAN Shaoxiang, WANG Zhaohui, WANG Lingjun(First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Lingnan Medical Research Center of Guangzhou University of Chinese Medicine, University Key Laboratory for TCM Prevention and Treatment of Chronic Heart Failure of Guangdong Province, Guangzhou Key Laboratory for Chinese Medicine Prevention and Treatment of Chronic Heart Failure, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the possible mechanism of Xinyang tablet on improving the cardiac function in heart failure mice by regulating receptor for activated glycation end products(RAGE)-mediated autophagy. **Methods** Sixty C57BL/6J mice were randomly divided into Sham operation group, model group, 3-methyladenine group ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and low, medium, high dosages of Xinyang tablets groups(455, 910, 1 820 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). In addition, ten mice confirmed to be RAGE^{-/-} by genotyping were taken as a RAGE knock-out group. Heart failure mice model were induced by Transverse Aortic Constriction(TAC). According to the dosages above, mice were given intragastric

收稿日期: 2020-07-07

作者简介: 何嘉琪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心力衰竭。Email: 623120051@qq.com。通信作者: 王陵军, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 中医药防治心力衰竭。Email: smu868@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373570, 81673920, 81973776); 广东省自然科学基金重点项目(2016A030311030); 广州市慢性心力衰竭中医药防治重点实验室项目(201705030006)。

administration or intraperitoneal injection once a day for 4 weeks, while the Sham operation group, RAGE knock-out group and the model group were gavaged the same volume of normal saline. We evaluated the cardiac function of mice by cardiac Doppler ultrasound, and left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fraction shortening (LVFS) were measured. The degree of fibrosis in heart of mice was observed by Masson staining. The expression of RAGE and autophagy-related proteins Beclin-1 and LC3BII/I were detected by Western Blot. **Results** Compared with the Sham operation group, the LVEF and the LVFS of the model group were significantly decreased ($P < 0.05$). The degree of myocardial fibrosis was significantly aggravated ($P < 0.05$). Moreover, the expression of Beclin-1 and LC3BII/I were increased ($P < 0.05$). As compared with the model group, the cardiac function showed significant improvement in all dosage groups of *Xinyang* tablets, RAGE knock-out group and 3MA group ($P < 0.05$). The degree of myocardial fibrosis was significantly reduced ($P < 0.05$). The levels of Beclin-1 and LC3B protein expression were decreased in these groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Xinyang* tablets can effectively improve cardiac function in mice with heart failure by regulating RAGE-mediated autophagy.

Keywords: *Xinyang* tablets; receptor for advanced glycation end product (RAGE); autophagy; heart failure; Beclin-1; LC3B II/I; mice

心力衰竭(Heart Failure, HF)是由于各种病因导致心脏结构和功能发生改变,心脏排血量无法满足患者机体需求而引起的一系列临床综合征^[1]。全球大约有 50%的心力衰竭患者在确诊后 5 年内死亡^[2]。因此,积极有效地防治心力衰竭并深入研究其发病机制具有重要意义。自噬普遍存在于真核细胞中,是溶酶体对自身结构的吞噬降解,有利于维持细胞内环境的稳定^[3]。但是,对心脏而言,由压力负荷诱导的心肌自噬过度激活反而会加重心肌损害,促进心力衰竭的发展进程^[4-6]。研究^[7-9]显示,晚期糖基化终产物受体(Receptor for advanced glycation end product, RAGE)能增强细胞的自噬活动,抑制 RAGE 的表达,能有效调节自噬,减少细胞凋亡,从而起到保护心肌的作用。

“益气温阳,活血利水”是中医治疗心力衰竭的主要治法之一^[10],心阳片是在该治法的指导下,本课题组根据多年的临床用药经验,配伍组成的中药复方。临床研究^[11-12]表明,心阳片可有效防治心力衰竭,改善心功能。本课题组前期研究^[4]也表明,心阳片可有效改善心力衰竭小鼠的心功能可能与其抑制心肌组织细胞过度自噬有关。为了进一步阐释心阳片抑制过度自噬治疗心力衰竭的机制,本研究拟探讨心阳片是否通过调节 RAGE 介导的自噬,从而有效防治压力负荷性心力衰竭。

1 材料与方法

1.1 动物 2 月龄雄性 C57BL/6 小鼠,60 只,SPF

级,体质量 22~26 g,购于广州中医药大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2018-0034,动物质量合格证号:44005800010139。RAGE 基因敲除(RAGE^{-/-})小鼠,10 只,由南方医科大学黄巧冰教授馈赠。

1.2 药物 心阳片(由吉林参、黄芪、淫羊藿、益母草、毛冬青、葶苈子等组成),由广州中医药大学第一附属医院提供,批准文号:粤制字 Z20071257,产品批号:20180403;3-甲基腺嘌呤(3MA,自噬抑制剂),美国 Sigma 公司,批号:M9821。

1.3 主要试剂 RAGE 抗体(批号:ab3611)及自噬相关蛋白 Beclin-1 抗体(批号:ab63557)、LC3B 抗体(批号:ab48394),均购自英国 Abcam 公司;GAPDH 抗体,购自美国 Santa Cruz 公司,批号:sc-47724;二抗 Anti-rabbit IgG(HRP-linked Antibody),购自美国 CST 公司,批号:7074S;SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(批号:P0012A)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号:P0010)、SDS-PAGE 电泳液(批号:P0014B)、Western Blot 转膜液(批号:P0021B),均购自上海碧云天生物技术有限公司;蛋白快速提取试剂盒,购自北京英文特生物技术有限公司,批号:SD001;PVDF 膜、ECL 化学发光试剂(批号:P90720),购自美国 Millipore 公司。

1.4 主要仪器 Inspira ASVv 动物容量控制呼吸机,美国 Harvard 公司;动物恒温手术台,上海奥尔科生物技术有限公司;Vevo2100 型高分辨率小动物超声实时影像系统,加拿大 Visual Sonics 公司;高压电泳

仪、电泳装置、电转装置、全自动凝胶成像系统, 美国 Bio-Rad 公司; 低温高速台式离心机, 美国 Beckman 公司; 电子天平, 北京赛多利斯天平有限公司; 多用脱色摇床, 海门市其林贝尔仪器制造公司。

1.5 分组、模型复制及给药 将 60 只 C57BL/6 小鼠适应性饲养 1 周后, 随机分为 6 组: 假手术组、模型组、心阳片低剂量组、心阳片中剂量组、心阳片高剂量组及 3-甲基腺嘌呤组, 每组 10 只。另外, 将 10 只经基因型鉴定确认为 RAGE^{-/-} 的小鼠作为 RAGE 敲除组。

采用主动脉弓缩窄术(TAC)建立压力负荷性心力衰竭小鼠模型。小鼠称定质量后, 采用 0.5%戊巴比妥钠(50 mg·kg⁻¹)腹腔注射麻醉。麻醉成功后, 使用脱毛膏备皮, 将小鼠放置于动物恒温手术台, 仰卧并固定四肢, 手术区域用 75%乙醇消毒。随后进行气管插管并用呼吸机控制小鼠呼吸, 保持潮气量 2~3 mL, 呼吸频率 120 次/min。沿胸骨中线稍向左偏剪开至第一肋, 轻轻向上拨开胸腺, 暴露主动脉弓。在主动脉弓下穿入 5-0 缝线, 缝线使用前用生理盐水浸湿, 选择 27G 钝性针头(直径 0.4~0.5 mm)置于主动脉弓上方并结扎, 确认缝线结扎牢固后轻抽出针。观察小鼠情况, 并使用 3-0 缝线逐层缝合, 待小鼠苏醒后装笼常规饲养。假手术组进行开胸操作, 暴露主动脉弓并穿线, 但不进行主动脉弓结扎。术后 3 d 内, 给予青霉素肌注(18 000 U·kg⁻¹)预防感染。术后 4 周, 探查小鼠胸主动脉血流彩超, 检测其心功能, 以左室射血分数(LVEF)低于 50%为 TAC 模型复制成功。

造模成功后, 按照 60 kg 成人临床给药剂量(每日 2.25 g)折算, 心阳片低、中、高剂量组分别给予心阳片 455、910、1 820 mg·kg⁻¹灌胃给药; 3-甲基腺嘌呤组给予自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 15 mg·kg⁻¹腹腔注射给药; 假手术组、RAGE 敲除组和模型组灌胃等容积生理盐水。每天给药 1 次, 连续 4 周。

1.6 心脏彩超检测小鼠心功能 给药 4 周后进行小鼠心功能检测, 采用异氟烷气体麻醉后, 使用脱毛膏行胸部备皮, 仰卧并固定四肢, 采用小动物超声仪分别采集小鼠 LVEF 及左室短轴缩短率(LVFS)等指标。

1.7 心脏标本采集及 Masson 染色 小鼠过量麻醉后, 颈椎脱臼处死; 游离心脏, 用生理盐水冲洗, 去除心脏内残留血液。采集部分左心室组织样本,

置于液氮保存, 以备 Western Blot 检测。将部分心脏组织样本直接置于 4%多聚甲醛固定, 常规取材、脱水、石蜡包埋、制片、Masson 染色, 最后使用 ImageJ 软件对心肌组织纤维化面积进行分析。

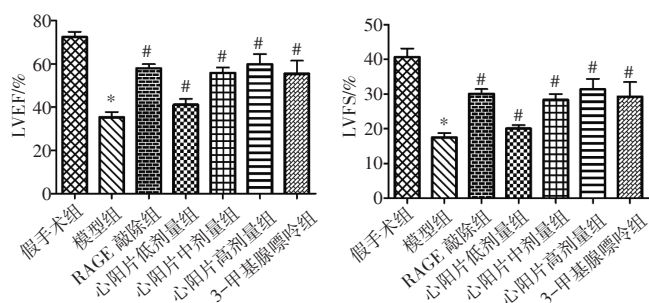
1.8 Western Blot 法检测小鼠心肌组织中 RAGE 及自噬相关蛋白的表达 采集小鼠左心室组织样本, 进行匀浆裂解后, 以 4 ℃、16 000×g 低温离心 15 min, 取上清。然后按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书步骤操作, 进行蛋白定量。随后加入上样缓冲液, 置于 100 ℃金属浴煮沸 5 min 变性, 完成样品制备。根据目的蛋白分子量配制 12%分离胶, 按 30 μg 蛋白上样量进行上样, 同时加入 3 μL 蛋白 Marker; 于恒压 80~100 V 条件下进行电泳, 直至溴酚蓝跑至底部后停止。以甲醇活化 PVDF 膜 2~3 min, 于冰浴中转膜, 转膜条件: 恒压 80 V, 1~2 h; 转膜完成后用 5%脱脂奶粉室温下封闭 1 h, 1×TBST 洗涤。然后加入一抗[Beclin-1 兔单克隆抗体(1:1 000)、LC3BII 兔单克隆抗体(1:1 000)、RAGE 兔单克隆抗体(1:1 000)、GAPDH 兔单克隆抗体(1:5 000)]孵育过夜。TBST 充分洗涤后, 加入二抗[辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体(1:5 000)], 室温孵育 1 h 后, 使用 ECL 显影液于成像仪中显影。最后, 以 GAPDH 作为内参照, 使用 ImageJ 软件进行蛋白条带灰度值分析。

1.9 统计学处理方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析; 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较采用 LSD 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心阳片对心力衰竭小鼠心功能的影响 结果见图 1。与假手术组比较, 模型组小鼠的 LVEF 及 LVFS 明显下降($P < 0.05$), 表明长期的压力负荷导致小鼠左心室收缩功能降低, 心力衰竭模型复制成功。与模型组比较, RAGE 敲除组、心阳片各剂量组及 3-甲基腺嘌呤组的 LVEF 及 LVFS 明显升高($P < 0.05$)。结果提示, 敲除 RAGE、抑制自噬及心阳片能有效改善心力衰竭小鼠的心功能。

2.2 心阳片对心力衰竭小鼠心肌组织纤维化的影响 结果见图 2。Masson 染色后在高倍镜下观察, 红色区域为正常心肌组织, 蓝染为发生间质纤维化病变区



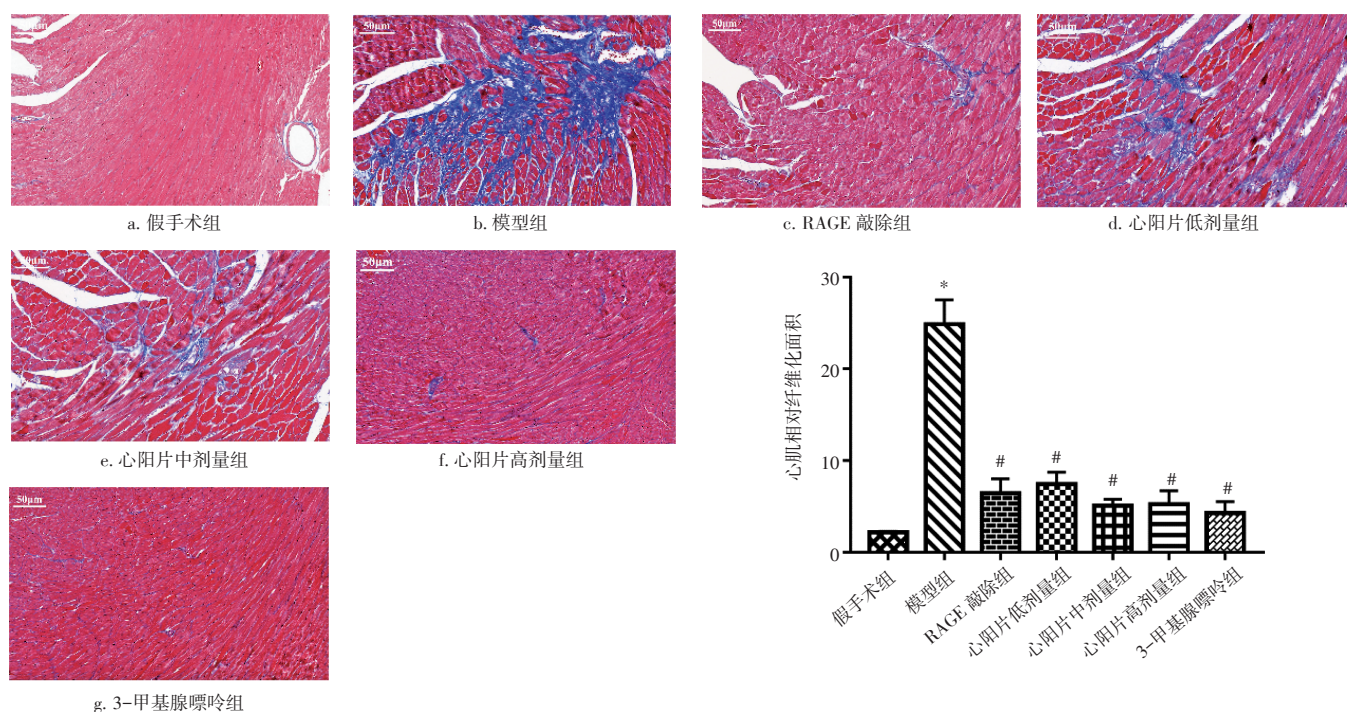
注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

图 1 心阳片对心力衰竭小鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 1 Effects of Xinyang tablets on cardiac function in heart failure mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

域。假手术组仅在血管周围有少量蓝染的胶原纤维分布，无明显胶原增生。与假手术组比较，模型组的蓝色间质纤维化阳性区域面积明显增加($P < 0.05$)；与模型组比较，RAGE 敲除组、心阳片各剂量组及 3-甲基腺嘌呤组小鼠的心肌相对纤维化面积明显减少($P < 0.05$)。结果提示，敲除 RAGE、抑制自噬及心阳片能有效改善心力衰竭小鼠的心肌纤维化。

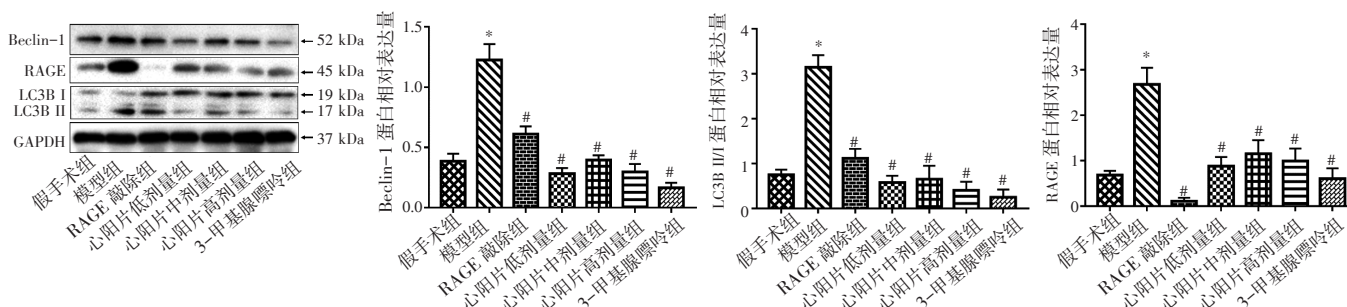
2.3 心阳片对心力衰竭小鼠心肌组织中 RAGE、Beclin-1、LC3BII/I 蛋白表达的影响 结果见图 3。与假手术组比较，模型组小鼠左心室心肌组织中的



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

图 2 心阳片对心力衰竭小鼠心肌组织纤维化的影响(Masson 染色, $\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 2 Effects of Xinyang tablets on myocardial fibrosis in heart failure mice(Masson staining, $\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n=10$)



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

图 3 心阳片对心力衰竭小鼠心肌组织中 RAGE、Beclin-1、LC3BII/I 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 3 Effects of Xinyang tablets on RAGE, Beclin-1 and LC3BII/I protein expression of myocardial tissue in heart failure mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

RAGE 表达明显上调($P<0.05$), 同时自噬活性相关蛋白 Beclin-1、LC3BII/I 表达亦明显上调($P<0.05$), 提示心力衰竭小鼠心脏的自噬活动明显增强。与模型组比较, RAGE 敲除组、心阳片各剂量组及 3-甲基腺嘌呤组小鼠的心肌组织 RAGE、Beclin-1、LC3BII/I 蛋白表达均明显下调($P<0.05$), 其中 RAGE 蛋白在 RAGE 敲除组小鼠心肌组织中几乎不表达。结果提示, 敲除 RAGE 基因可以明显抑制心力衰竭小鼠心脏中过度激活的自噬活动, 心阳片可能通过调节 RAGE 介导的自噬来改善心力衰竭小鼠心功能。

3 讨论

心力衰竭(Heart Failure, HF)是各种心血管疾病发展到终末期后, 心脏循环发生障碍的一种疾病^[1]。流行病学数据^[13]显示, 大约有 75% 的心力衰竭患者在确诊前患有高血压病, 长期的压力负荷过度可能是造成心肌损伤的重要因素之一。主动脉弓缩窄术(TAC)是通过手术将头臂干与左颈总动脉之间的主动脉弓缩窄, 可使心脏压力负荷过载。故本研究采用 TAC 小鼠模型来研究压力超负荷型心力衰竭中可能存在的病理机制。

自噬是细胞生命体中维持细胞能量平衡和细胞器更新的一种高度保守的动态变化过程^[14-16]。在正常生理情况下, 自噬具有维持细胞代谢, 实现细胞内物质再循环的作用^[17]。但过度持久且不受控制的自噬活动会破坏细胞内基本成分的降解, 造成细胞功能障碍, 从而诱导细胞自噬性死亡^[18]。多项研究^[19-20]发现, 心肌细胞长时间高激活状态的自噬是导致心力衰竭病程进展的关键因素之一。晚期糖基化终产物受体(RAGE)是一种细胞表面的多配体跨膜受体, 在正常生理情况下为低水平表达。近年来研究^[21]发现, RAGE 介导的多种病理机制与各种心血管疾病有着密切关系, 心力衰竭的严重程度与心肌组织表面 RAGE 的表达呈正相关。还有研究^[22]显示, 使用 RAGE 抗体能有效降低自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3BII 的表达, 增强心肌细胞活性。提示心脏组织中 RAGE 和自噬存在相互联系, 故本研究旨在进一步证明心阳片可能通过调节 RAGE 介导的自噬来改善心力衰竭小鼠的心功能。

中医学认为心力衰竭的发病与气虚、血瘀、水停等病理因素有关^[23-24]。心阳片由吉林参、黄芪、淫羊

藿、益母草、毛冬青、葶苈子等中药组成, 主治心气阳虚兼血瘀水停型心力衰竭^[11-12, 25]。本研究发现, 心力衰竭小鼠的心功能指标 LVEF 及 LVFS 明显下降, 心肌纤维化面积明显增加, 心肌组织中的 RAGE 蛋白及自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3BII/I 表达明显上调。特异性敲除小鼠体内 RAGE 基因、抑制自噬及给予心阳片干预治疗, 可以显著改善心力衰竭小鼠的心功能, 减少心肌纤维化面积, 下调自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3BII/I 的表达。

综上所述, 心力衰竭的病理机制与 RAGE 介导的自噬相关, 而心阳片可显著下调心力衰竭小鼠心肌组织中 RAGE 蛋白的表达, 提示心阳片可能是通过调节 RAGE 介导的自噬来改善心力衰竭小鼠的心功能。本研究结论可为心阳片在临床的应用提供理论依据和实验基础。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] DUNLAY S M, ROGER V L, REDFIELD M M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nature Reviews Cardiology, 2017, 14(10): 591-602.
- [3] KUMA A, MIZUSHIMA N. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2010, 21(7): 683-690.
- [4] 张璐, 何嘉琪, 梁碧容, 等. 心阳片通过抑制心肌细胞自噬改善心力衰竭小鼠心功能的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 276-280.
- [5] 王陵军, 高梦夕, 陈洁, 等. 心肌细胞自噬对心力衰竭大鼠心功能的影响[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(8): 1023-1026.
- [6] WANG F, JIA J, RODRIGUES B. Autophagy, metabolic disease, and pathogenesis of heart dysfunction[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(7): 850-859.
- [7] GAO W B, ZHOU Z, LIANG B R, et al. Inhibiting receptor of advanced glycation end products attenuates pressure overload-induced cardiac dysfunction by preventing excessive autophagy[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1333-1345.
- [8] HOU X, HU Z, XU H, et al. Advanced glycation endproducts trigger autophagy in cardiomyocyte via RAGE/PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 78-89.
- [9] LAZO M, HALUSHKA M K, SHEN L, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and the risk for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study[J]. American

- Heart Journal, 2015, 170(5): 961-967.
- [10] 李斯萌, 杨海燕, 金艳蓉, 等. 中医治疗慢性心衰的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(10): 53-55.
- [11] 吴辉, 吴伟, 李荣, 等. 心阳片对急性失代偿性心力衰竭患者脑钠肽、超敏C反应蛋白及心功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 220-223.
- [12] 陈冠成, 陈哲林, 方填源, 等. 心阴片和心阳片治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(2): 45-46.
- [13] DE MARCO M, GERDTS E, MANCUSI C, et al. Influence of left ventricular stroke volume on incident heart failure in a population with preserved ejection fraction (from the strong heart study) [J]. American Journal of Cardiology, 2017, 119(7): 1047-1052.
- [14] LI B, CHI R, QIN F, et al. Distinct changes of myocyte autophagy during myocardial hypertrophy and heart failure: association with oxidative stress[J]. Experimental Physiology, 2016, 101(8): 1050-1063.
- [15] SCHULZE H, KOLTER T, SANDHOFF K. Principles of lysosomal membrane degradation: cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(4): 674-683.
- [16] LI W W, LI J, BAO J. Microautophagy: lesser-known self-eating [J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2012, 69(7): 1125-1136.
- [17] ZHU H, TANNOUS P, JOHNSTONE J L, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress[J]. Journal of Clinical Investigation, 2007, 117(7): 1782-1793.
- [18] VACEK T P, VACEK J C, TYAGI N, et al. Autophagy and heart failure: a possible role for homocysteine[J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2012, 62(1): 1-11.
- [19] RIQUELME J A, CHAVEZ M N, MONDACA-RUFF D, et al. Therapeutic targeting of autophagy in myocardial infarction and heart failure[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2016, 14(9): 1007-1019.
- [20] GAO T, ZHANG S, WANG J, et al. TLR3 contributes to persistent autophagy and heart failure in mice after myocardial infarction[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 22(1): 395-408.
- [21] RAMASAMY R, SCHMIDT A M. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and implications for the pathophysiology of heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9(2): 107-116.
- [22] CHAVAKIS T, BIERHAUS A, NAWROTH P P. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response[J]. Microbes and Infection, 2004, 6(13): 1219-1225.
- [23] 王科军, 张秀荣, 苏德成. 古代医家对慢性心衰病因病机的认识 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(8): 711-712.
- [24] 杜桂琴, 刘清娥. 中医药治疗慢性充血性心力衰竭的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(9): 1831-1834.
- [25] 王陵军, 冼绍祥, 高梦夕, 等. 益气温阳活血法对心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体通透性转变的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 276-279.

(编辑: 邹元平)