

心肌纤维化中人参皂苷Rg1和分化抑制因子-2的作用

吴艺豪^{1,2}, 张鹏³, 石开虎^{1,2*}

¹南京中医药大学附属中西医结合医院心胸外科, 江苏 南京

²江苏省中医药研究院, 江苏 南京

³南京中医药大学附属南京市中医院胸心血管外科, 江苏 南京

收稿日期: 2024年3月15日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

心血管疾病是影响全球预期寿命的重要因素, 心肌纤维化是心血管疾病终末期的基础病理表现, 也是心血管疾病的加重因素。中医药改善心肌纤维化效果显著, 人参皂苷Rg1可通过多种机制减轻心肌纤维化。分化抑制因子2 (ID2)是多脏器纤维化的负性调控因子, 其表达增高对肝、肺、肾小管等多组织纤维化起减轻作用。本文对人参皂苷Rg1改善心肌纤维化和Id2与心肌纤维化关系进行综述, 为基于Id2靶点的中药干预提供思路。

关键词

心肌纤维化, 分化抑制因子2, 人参皂苷Rg1

Role of Ginsenoside Rg1 and Inhibitor of Differentiation 2 in Myocardial Fibrosis

Yihao Wu^{1,2}, Peng Zhang³, Kaihu Shi^{1,2*}

¹Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

³Thoracic and Cardiovascular Surgery Department of Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 15th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 24th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 吴艺豪, 张鹏, 石开虎. 心肌纤维化中人参皂苷 Rg1 和分化抑制因子-2 的作用[J]. 中医学, 2024, 13(4): 772-778. DOI: 10.12677/tcm.2024.134122

Abstract

Cardiovascular disease is an important factor affecting global life expectancy, and myocardial fibrosis is the underlying pathological manifestation of end-stage cardiovascular disease and an aggravating factor of cardiovascular disease. Traditional Chinese medicine is effective in improving myocardial fibrosis, and ginsenoside Rg1 can reduce myocardial fibrosis through multiple mechanisms. Inhibitor of differentiation 2 (ID2) is a negative regulator of multi-organ fibrosis, and its increased expression plays an attenuating role in multi-tissue fibrosis such as liver, lung, and renal tubule. In this paper, ginsenoside Rg1 ameliorates myocardial fibrosis and the relationship between Id2 and myocardial fibrosis are reviewed to provide ideas for traditional Chinese medicine interventions based on Id2 targets.

Keywords

Myocardial Fibrosis, Inhibitor of Differentiation 2, Ginsenoside Rg1

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 心肌纤维化与心肌成纤维细胞

1.1. 心肌纤维化简介

心血管疾病是近年来全球死亡原因首位,死亡人数占比 31% [1],包括所有对心脏或血管产生病理影响的疾病,目前我国心血管疾病的发病率和致死率仍然高居榜首,其分别占我国农村、城市死因的 48.00% 和 45.86%,每 5 例死亡中就有 2 例死于 CVD [2]。心肌纤维化是多种心血管疾病的主要病理学组织特征,也是多种心血管疾病发生一系列病理变化导致心脏结构重塑的重要病理学基础,如孙亚欣等在心梗、顽固性心功能不全等 8 例缺血性心脏病患者心肌组织病理中均发现不同程度的心肌纤维化[3] [4]。心肌纤维化几乎发生在所有的心血管疾病中,是多种 CVD 终末期出现慢性或急性心力衰竭的共同病理表现。因此,对于心肌纤维化的有效防治是减轻多种心血管疾病临床症状的关键。

心肌纤维化是指相对于正常的心肌组织结构,ECM 胶原纤维过量积聚并且胶原浓度显著升高,同时胶原成分发生改变的病理过程[5] [6] [7] [8]。生理状态下,心肌成纤维细胞分泌的 ECM 为心肌细胞提供结构支架、协调心肌运动及介导电活动的发生。细胞外基质的网络支架以胶原为基础,成人心肌 ECM 主要组成成分为 Col-I (85%)和 Col-III (11%),前者纤维较粗,韧性较强,主要维持心肌的拉伸和变形功能,后者延展性较好,主要维持心肌的顺应性[9] [10]。心肌纤维化病理状态下,Col-I 大量表达。近年来发现 Postn 在增殖活化的心肌成纤维细胞中亦有明显表达,提示其可作为判断心肌纤维化程度的指标[11] [12]。在病变早期,纤维化作为一种心肌自身的保护机制,通过心脏成纤维细胞和肌成纤维细胞产生的纤维化瘢痕组织取代受损的组织,在保护心肌结构和功能完整性中起至关重要的作用。但是成纤维细胞和其他细胞(心肌细胞、内皮细胞及炎症细胞等)分泌的细胞因子通过旁分泌和自分泌等途径作用于成纤维细胞或心肌细胞,最终形成正反馈,引起心肌纤维化不断进展。因此,心肌纤维化不仅是心肌损伤的严重病理结果,也是心肌损伤的主要原因。

心肌纤维化的发生机制繁多复杂,包括 RAAS、免疫炎症反应、氧化应激、MMPs 系统、microRNA、细胞因子的调控、内皮功能障碍、自噬等途径[13]。其中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是已被证实最经典的参与心肌纤维化调控的细胞因子。TGF- β 广泛参与多种器官纤维化,与纤维化的发生关系最为密切,是目前已知最具特征性的多效型纤维化生长因子[14]。TGF- β 1 是 TGF- β 最重要的亚型,是心脏肥厚和纤维化重塑的核心参与者,介导心肌细胞生长、CFs 激活、炎症和 ECM 沉积,能通过促进心肌成纤维细胞的增殖活化加剧 ECM 的胶原沉积,进一步加重心肌纤维化。其经典作用机制主要体现在 TGF- β 1/Smads 信号通路,是心肌纤维化病理过程中最具关键性的信号通路,通过磷酸化细胞浆中的下游中介分子 Smad2/3,与 Smad4 结合成为功能性转录复合体,再与 DNA 转录因子结合,易位到细胞核中,作为转录因子调节靶基因的表达使 ECM 形成及降解失衡,导致 ECM 沉积[15]。TGF- β 1 还可以诱导 smad 独立的非典型信号通路,涉及多种丝裂原激活的蛋白激酶,包括细胞外信号调节激酶(ERKs)、c-Jun 氨基末端激酶(JNKs)、TGF- β 活化激酶 1 (TAK1)、和 p38 MAPK 通路[16] [17]。

1.2. 心肌成纤维细胞活化增殖是心肌纤维化发展过程中的关键

心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)是心肌细胞中的重要组成部分,是心肌纤维化发生发展的主要效应细胞,占据整个心肌细胞的 2/3。生理状态下,CFs 不断合成新胶原蛋白来维持心肌组织 ECM 的成分和结构,从而保持心脏结构和功能的稳定。当受到各种病理刺激导致心肌损伤时,成纤维细胞和其他细胞(心肌细胞、内皮细胞及炎症细胞等)分泌的细胞因子通过旁分泌和自分泌等途径作用,使各种来源的 CFs 活化、增殖逐渐向肌成纤维细胞(MFs)表型转化,表达标志性 α -SMA,并分泌以 Col-I 和 Col-III 为主要成分的胶原蛋白至 ECM [18],进行心肌损伤的修复,维持心脏结构稳定和功能完整。随着 ECM 的不断沉积,尤其是 Col-I 的过度沉积,使 ECM 中的胶原比例失调,产生持续性进展的心肌纤维化,最终导致心肌结构破坏和心脏组织功能损害[19]。

另外,增殖活化的 CFs 也会产生 TGF- β 1、Ang-II、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等生物活性因子,作用其自身,形成 CFs 活化增殖的正反馈机制,持续促进 CFs 的迁移、活化[20] [21] [22]。由于 CFs 活化增殖的多途径、复杂性,研究其机制显得尤为重要。

2. 分化抑制因子 Id2 与心肌纤维化

Id2 属于螺旋-环-螺旋家族成员之一,广泛存在于哺乳动物各组织中的核转录因子的负调控蛋白,对碱性螺旋-环-螺旋家族(Basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子活性起负性调控作用[23]。bHLH 转录因子的结合区可通过同二聚体或异二聚体的形式与 DNA 结合,调控目标基因的表达。但 Id2 蛋白缺乏与 DNA 结合的碱性区域,可与 bHLH 转录因子结合成异二聚体,竞争性抑制 bHLH 转录因子的表达,因此 Id2 可抑制 bHLH 转录因子对目标基因的调控,及起到负调控作用。

在 Id2 关于影响纤维化的报道中,已有研究表明,BMP-7 通过提高 Id2 和 Id3 的表达拮抗小鼠肺肌成纤维细胞的 TGF- β 1 依赖性肺纤维化[24];在肝纤维化中,过表达 Id2 可以减少 α -SMA、Col-I、MMP2、MMP9 等纤维化相关因子的表达,抑制肝星状细胞向肌成纤维细胞的活化增殖[25];过表达 BMP-7 在体内和体外都通过对抗 TGF- β 1/Smads 通路减轻了肝纤维化,其中 Id2 表达增高,进一步实验提示 Id2 可能参与了 TGF- β 1 的下游调控[26];过表达 Id2 可以通过抑制 Twist (一种 bHLH 家族蛋白)来阻止 TGF- β 1 介导的 Col-I 表达从而减轻肺纤维化[27];Id2 作为 BMPR1A-SMAD1/5/8 通路的下游,在肾小管急性缺血中减轻肾小管特异性纤维化[28];最近研究表明,BMP-7/Smads 诱导的 Id2 上调并与 Twist 相互作用参与减轻糖尿病肾小管间质纤维化[29];BMPR1A 促进 ID2-ZEB1 相互作用抑制肺动脉高压中过度的内皮-间充质转化,减轻肺动脉纤维化[30]。目前关于 Id2 在心肌纤维化中的报道较少,仅报道 Id2 过表达通过抑制

TGF- β 1/Smad3/HIF-1/IL-11 信号通路减轻梗死后心脏纤维化[31]。因此,明确 Id2 在心肌纤维化中的作用和具体机制具有一定的研究价值。

3. 祖国传统医学对心肌纤维化的认识与治疗思路

中医药治疗心肌纤维化历史悠久,虽无对应病名,但根据临床症状表现包括心慌、胸痛、胸闷不适、气短等症状,根据《中西医结合内科学》多从“心悸”、“胸痹”、“怔忡”、“真心痛”方面入手,宏观角度整体辨证论治。目前认为心肌纤维化的发病,多为素体亏虚,饮食劳倦,体质虚弱,七情内伤,感受外邪等引起,以致气血亏损。病位在心,病机为本虚标实,久病入络,气虚为本,血瘀、痰凝等病理产物为标阻滞心脉,又以血瘀为主。根据个体情况辨证施治,主要以益气活血、通络散结辨证论治。

气虚为本。气虚是心肌纤维化发生的根本原因,清代王清任在《医林改错》中提纲挈领:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,血液在血管中运行势必迟缓乃至瘀阻”。正如《素问·痿论》所言:“心主身之血脉”,心乃君主之官,心气亏虚,则推动无力。《难经》有云:“气为血之帅”,血行脉中,受气引导推动行至四肢百骸,滋养身体[32]。《素问·脉要精微论篇》云:“夫脉者,血之府也……细则气少,涩则心痛……”,脉中气少,血行无以推动,则血停为瘀[33],脉道不通,进一步影响气机,加重气虚乃至气滞。

血瘀为标。血瘀、痰凝等病理产物是中医对于心肌纤维化最终病理表现的理解。心肌纤维化病理基础表现为心肌细胞排列无序、心肌结构异常、大量细胞外基质沉积,这些病理表现符合中医有形之邪的积聚,结合病机则可以看作是“血瘀证”微观辨证指标[34]。血瘀、痰凝等有形之邪积聚体内,久而化热,内生邪气进一步损耗心气,心气屡遭损耗,更加无力推动血运,进一步加重实邪阻滞脉道,气血瘀滞不断加剧,病情乃至迁延不愈。

综上所述,气虚血瘀贯穿心肌纤维化始终,既是心肌纤维化中医辨证的病机,亦是心肌纤维化中医辨证的病后表现。气虚是心肌纤维化发生的本因及前提,血瘀是其病理产物亦是其加重因素。气虚与血瘀相互影响,是该病发生的关键病机。从祖国传统医学整体观念辨证论治,应以益气活血为治则,据患者情况临证加减。

目前临床采用中医药治疗心肌纤维化已明确可缓解患者临床症状,且具有副作用小、性价比高等优势。随着中医药治疗心肌纤维化的动物实验和细胞实验不断进展,已经发现多种有限治疗心肌纤维化的复方及单味药,在宏观层面逐渐进行治法和方药的统一。总结有益气活血、活血化瘀、清热解毒、温阳利水等治法。其中,益气活血法指导下的中药复方及单体应用最为广泛[35] [36],如参麦饮、益气养心汤、芪参颗粒等,其中都把人参作为重要药物使用。通过中医药不断地进行研究,采用益气活血法治疗心肌纤维化取得良好疗效,值得进一步探索其作用机制。

4. 人参皂苷 Rg1 与心肌纤维化

4.1. 人参皂苷 Rg1 简介

人参为五加科,人参属植物,入药部位为植物人参干燥的根和根茎[37]。《神农本草经》记载:“人参,味甘、微苦,微温。主补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目、开心、益智,久服轻身健体”。《中药学》释义其功效为大补元气,复脉固脱,补脾益肺,生津养血,安神益智,可以治疗心悸怔忡、胸闷气短等心血管疾病相关的症状。中医治法注重病证结合,临床常用于治疗心肌纤维化的益气活血方剂如参麦饮、益气养心汤、芪参颗粒,中成药参松养心胶囊、生脉注射液等主要成分皆含有人参,可见人参在临床治疗心肌纤维化相关疾病中起到重要作用。人参在心血管系统的保护作用已明确证

明[38] [39] [40]。

人参皂苷 Rg1 (ginsenoside rg1)是中医药传统药材人参的主要活性成分之一[37]。多项研究证实, 人参皂苷 Rg1 在心血管疾病的治疗中有抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡、抗细胞自噬等作用, 可通过不同途径、多种机制改善心肌缺血再灌注的损伤、促进心肌血管再生、改善心肌肥厚等, 其对于心脏的保护作用已得到广泛认可[41]。具有客观的临床开发及应用前景。

4.2. 人参皂苷 Rg1 在心肌纤维化中的研究

目前研究表明, 人参皂苷 Rg1 可以缓解多种心脏损伤疾病引起的心肌纤维化。对于心力衰竭的心肌纤维化, Guan 等[39]证明人参皂苷 Rg1 通过 SIRT1/PINK1/Parkin 通路促进线粒体合成, 减轻左前降冠状动脉结扎小鼠的左心室扩张和心肌纤维化。Ge 等[40]使用乙醇刺激 H9c2 细胞构建酒精性中毒心肌损伤模型, 证明人参皂苷 Rg1 可以减轻其心肌损伤, 这种效果与抑制 AMPK/mTOR 和 PERK/ATF4/CHOP 途径来抑制自噬有关。Zhen 等[42]揭示了人参皂苷 Rg1 在糖尿病性心肌病中诱导间充质干细胞分泌的外泌体, 激活 NOTCH 信号通路来诱导巨噬细胞 M2 极化来缓解糖尿病导致的心肌纤维化。在腹主动脉缩窄模型大鼠中, 人参皂苷 Rg1 抑制了心肌肥厚中的心肌纤维化, 这种作用可能是通过抑制 CaN 通路起效。后续实验继续证明人参皂苷 Rg1 也可通过抑制 CaSR 介导的 $[Ca^{2+}]$ 的增加来减轻心肌纤维化。Luo 等[43]进行了败血症心肌功能障碍小鼠的构建, 验证人参皂苷 Rg1 可以通过抗炎、抗凋亡途径减轻心肌纤维化, 其具体通路可能是 TLR4/NF- κ B/NLRP3 途径。在链脲佐菌素链构建的糖尿病大鼠模型中, 人参皂苷 Rg1 干预明显降低了 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体的表达, 也增加了线粒体的合成, 提示可通过抗炎、抗氧化应激、调节自噬减轻心肌纤维化, 后续实验表明这种作用可能是通过 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路完成[44]。Li 等[45]通过左冠状动脉前降支闭塞 30 min, 再重新灌注 90 min 构建了大鼠心肌缺血再灌注(I/R)损伤模型, 静脉给予人参皂苷 Rg1 预处理直至再灌注结束, 结果显示人参皂苷 Rg1 干预减小心肌梗死面积, 提高心肌血流, 减轻心肌纤维化, 根据 H9c2 细胞的体外研究, 验证人参皂苷 Rg1 在大鼠 I/R 中也能够促进 ATP 的表达, 提示人参皂苷 Rg1 对 I/R 的保护作用可能与结合 RhoA 调节能量代谢有关。Xu 等[46]证明人参皂苷 Rg1 通过降低 p-P70S6K、c-Jun N 末端激酶 1 和 Beclin1 的表达, 抑制内质网应激和自噬来改善多柔比星引起的心脏功能障碍。

5. 讨论与展望

人参皂苷 Rg1 已经被证明可以减轻心肌纤维化, 维持心脏正常结构和功能, 这种作用通过多种途径和机制进行。其中包括干预心肌纤维化相关炎症因子、凋亡途径和纤维化相关蛋白表达等。尽管涉及较多, 但关于人参皂苷 Rg1 干预心肌纤维化的具体作用机制仍未研究透彻, 尤其缺少分化抑制因子等纤维化负性调控蛋白相关的机制研究。Id2 在多种组织纤维化的发生和进展过程中通过不同的信号通路发挥抑制作用。因此, 深入探究 Id2 改善心肌纤维化的作用, 进一步探索人参皂苷 Rg1 改善心肌纤维化与 Id2 潜在的可能作用机制, 为人参皂苷 Rg1 的临床开发及应用提供一定理论依据, 在心血管疾病防治中增加新思路。

参考文献

- [1] Murtha, L.A., Schuliga, M.J., Mabotuwana, N.S., *et al.* (2017) The Processes and Mechanisms of Cardiac and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article 777. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00777>
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
- [3] 孙亚欣, 尹永杰, 杨文, 张树华. 缺血性心脏病心肌重构的病理基础[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(1): 56-57.

- [4] 李丽娜, 杨敏福. 心血管成纤维细胞显像的现状和展望[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(1): 46-51.
- [5] Park, S., Nguyen, N.B., Pezhouman, A., *et al.* (2019) Cardiac Fibrosis: Potential Therapeutic Targets. *Translational Research*, **209**, 121-137. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.001>
- [6] Chen, X., Yang, Q., Bai, W., *et al.* (2022) Dapagliflozin Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway in a Normoglycemic Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 873108. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.873108>
- [7] Ponikowska, B., Iwanek, G., Zdanowicz, A., *et al.* (2022) Biomarkers of Myocardial Injury and Remodeling in Heart Failure. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 799. <https://doi.org/10.3390/jpm12050799>
- [8] Gotschy, A., Jordan, S., Stoeck, C.T., *et al.* (2023) Diffuse Myocardial Fibrosis Precedes Subclinical Functional Myocardial Impairment and Provides Prognostic Information in Systemic Sclerosis. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, **24**, 373-382. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac094>
- [9] Li, X., Yang, Y., Chen, S., *et al.* (2021) Epigenetics-Based Therapeutics for Myocardial Fibrosis. *Life Sciences*, **271**, Article 119186. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119186>
- [10] López, B., Ravassa, S., Moreno, M.U., *et al.* (2021) Diffuse Myocardial Fibrosis: Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 479-498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>
- [11] Kanisicak, O., Khalil, H., Ivey, M.J., *et al.* (2016) Genetic Lineage Tracing Defines Myofibroblast Origin and Function in the Injured Heart. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12260. <https://doi.org/10.1038/ncomms12260>
- [12] Umbarkar, P., Ejantkar, S., Tousif, S., *et al.* (2021) Mechanisms of Fibroblast Activation and Myocardial Fibrosis: Lessons Learned from FB-Specific Conditional Mouse Models. *Cells*, **10**, Article 2412. <https://doi.org/10.3390/cells10092412>
- [13] 杨晓利, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 心肌纤维化发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2255-2258.
- [14] Ma, Z.G., Yuan, Y.P., Wu, H.M., *et al.* (2018) Cardiac Fibrosis: New Insights into the Pathogenesis. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 1645-1657. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28103>
- [15] Li, P.F., He, R.H., Shi, S.B., *et al.* (2019) Modulation of MiR-10a-Mediated TGF- β 1/Smads Signaling Affects Atrial Fibrillation-Induced Cardiac Fibrosis and Cardiac Fibroblast Proliferation. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20181931. <https://doi.org/10.1042/BSR20181931>
- [16] Zhang, Y.E. (2017) Non-Smad Signaling Pathways of the TGF- β Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022129. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022129>
- [17] Frangogiannis, N. (2020) Transforming Growth Factor- β in Tissue Fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [18] Maruyama, K. and Imanaka-Yoshida, K. (2022) The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
- [19] Hinderer, S. and Schenke-Layland, K. (2019) Cardiac Fibrosis—A Short Review of Causes and Therapeutic Strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **146**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011>
- [20] Mitchell, M.D., Laird, R.E., Brown, R.D., *et al.* (2007) IL-1 β Stimulates Rat Cardiac Fibroblast Migration via MAP Kinase Pathways. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **292**, H1139-H1147. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00881.2005>
- [21] Fan, D., Li, L., Wang, C., *et al.* (2011) Adiponectin Induces Interleukin-6 Production and Its Underlying Mechanism in Adult Rat Cardiac Fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology*, **226**, 1793-1802. <https://doi.org/10.1002/jcp.22512>
- [22] Yi, X., Li, X., Zhou, Y., *et al.* (2014) Hepatocyte Growth Factor Regulates the TGF- β 1-Induced Proliferation, Differentiation and Secretory Function of Cardiac Fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*, **34**, 381-390. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1782>
- [23] Jen, Y., Manova, K. and Benezra, R. (1996) Expression Patterns of Id1, Id2, and Id3 Are Highly Related but Distinct from that of Id4 during Mouse Embryogenesis. *Developmental Dynamics*, **207**, 235-252. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199611\)207:3<235::AID-AJA1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199611)207:3<235::AID-AJA1>3.0.CO;2-I)
- [24] Izumi, N., Mizuguchi, S., Inagaki, Y., *et al.* (2006) BMP-7 Opposes TGF-Beta1-Mediated Collagen Induction in Mouse Pulmonary Myofibroblasts through Id2. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **290**, L120-L126. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00171.2005>
- [25] Tajima, K., Terai, S., Takami, T., *et al.* (2007) Importance of Inhibitor of DNA Binding/Differentiation 2 in Hepatic Stellate Cell Differentiation and Proliferation. *Hepatology Research*, **37**, 647-655. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00089.x>
- [26] Kinoshita, K., Iimuro, Y., Otogawa, K., *et al.* (2007) Adenovirus-Mediated Expression of BMP-7 Suppresses the De-

- velopment of Liver Fibrosis in Rats. *Gut*, **56**, 706-714. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.092460>
- [27] Yang, J., Velikoff, M., Agarwal, M., *et al.* (2015) Overexpression of Inhibitor of DNA-Binding 2 Attenuates Pulmonary Fibrosis through Regulation of c-Abl and Twist. *The American Journal of Pathology*, **185**, 1001-1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.12.008>
- [28] Vigolo, E., Markó, L., Hinze, C., *et al.* (2019) Canonical BMP Signaling in Tubular Cells Mediates Recovery after Acute Kidney Injury. *Kidney International*, **95**, 108-122. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.028>
- [29] Xiao, Y., Jiang, X., Peng, C., *et al.* (2019) BMP-7/Smads-Induced Inhibitor of Differentiation 2 (Id2) Upregulation and Id2/Twist Interaction Was Involved in Attenuating Diabetic Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **116**, Article 105613. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105613>
- [30] Lee, H.W., Adachi, T., Pak, B., *et al.* (2023) BMPRI1 Promotes ID2-ZEB1 Interaction to Suppress Excessive Endothelial to Mesenchymal Transition. *Cardiovascular Research*, **119**, 813-825. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac159>
- [31] Yin, L., Liu, M., Li, W., *et al.* (2019) Over-Expression of Inhibitor of Differentiation 2 Attenuates Post-Infarct Cardiac Fibrosis through Inhibition of TGF- β 1/Smad3/HIF-1 α /IL-11 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1349. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01349>
- [32] 刘玉莲, 刘政, 季博, 等. 浅析“心主血脉”理论与闭塞性动脉硬化症相关性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(5): 778-781.
- [33] 张露丹, 孙艳君, 刘凡琪, 等. 心力衰竭气虚血瘀证相关生物学标志物研究述评与展望[J]. 天津中医药, 2024, 41(2): 258-263.
- [34] 周曼丽, 俞赞丰, 张宜帆, 等. 基于代谢组学的中药治疗冠心病血瘀证生物标志物分析[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(2): 17-24.
- [35] 刘颜, 刘孟楠, 杨廷富, 等. 中药防治心肌纤维化的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(2): 101-109.
- [36] 商行, 郭家娟. 中药单体及复方干预心肌纤维化的作用机制研究[J/OL]. 中国中医基础医学杂志: 1-7. <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20231115.001>, 2024-03-12.
- [37] 杨珊, 赵暖暖, 杨鑫, 等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(1): 105-107, 116.
- [38] Li, C., Gou, X. and Gao, H. (2021) Doxorubicin Nanomedicine Based on Ginsenoside Rg1 with Alleviated Cardiotoxicity and Enhanced Antitumor Activity. *Nanomedicine*, **16**, 2587-2604. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0329>
- [39] Guan, S., Xin, Y., Ding, Y., *et al.* (2023) Ginsenoside Rg1 Protects against Cardiac Remodeling in Heart Failure via SIRT1/PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy. *Chemistry & Biodiversity*, **20**, e202200730. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200730>
- [40] Tian, G., Li, J. and Zhou, L. (2023) Ginsenoside Rg1 Regulates Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress via the AMPK/mTOR and PERK/ATF4/CHOP Pathways to Alleviate Alcohol-Induced Myocardial Injury. *International Journal of Molecular Medicine*, **52**, Article No. 56. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5259>
- [41] 吕丽娜, 姜丽红. 人参皂苷 Rg1 对心血管系统的药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(6): 83-86.
- [42] Zhen, J., Bai, J., Liu, J., *et al.* (2023) Ginsenoside RG1-Induced Mesenchymal Stem Cells Alleviate Diabetic Cardiomyopathy through Secreting Exosomal CircNOTCH1 to Promote Macrophage M2 Polarization. *Phytotherapy Research*, **38**, 1745-1760. <https://doi.org/10.1002/ptr.8018>
- [43] Luo, M., Yan, D., Sun, Q., *et al.* (2020) Ginsenoside Rg1 Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Inflammation via the TLR4/NF-KB/NLRP3 Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 2994-3004. <https://doi.org/10.1002/jcb.29556>
- [44] Qin, Q., Lin, N., Huang, H., *et al.* (2019) Ginsenoside Rg1 Ameliorates Cardiac Oxidative Stress and Inflammation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **12**, 1091-1103. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S208989>
- [45] Li, L., Pan, C.S., Yan, L., *et al.* (2018) Ginsenoside Rg1 Ameliorates Rat Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating Energy Metabolism Pathways. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 78. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00078>
- [46] Xu, Z.M., Li, C.B., Liu, Q.L., *et al.* (2018) Ginsenoside Rg1 Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity through the Inhibition of Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3658. <https://doi.org/10.3390/ijms19113658>