

中药调控自噬相关信号通路干预心力衰竭作用机制研究进展

步 曦^{1,2}, 刘云龙^{1,2}, 高晟玮^{1,2}, 吕春晓¹, 毛鑫羽¹, 王保和^{3*}
(1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250; 2. 天津中医药大学, 天津 301617; 3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381)

摘要:心力衰竭是一种以心肌收缩和/或舒张功能障碍为主要表现的临床综合征, 为多种心血管疾病的终末阶段, 其发病机制复杂, 严重威胁人类健康。近年来研究发现, 细胞自噬在心力衰竭进程中发挥重要调控作用, 适度时有助于清除受损细胞器, 维持心肌能量代谢稳态, 进而改善心肌结构与功能, 已成为本病干预的重要潜在靶点。中药具有多组分、整体性调节的特征, 在干预心力衰竭方面优势显著, 尤其是调控自噬信号通路层面, 其活性成分(如人参皂苷、黄芪甲苷)及复方(如芪蒺强心胶囊)可通过调控 AMPK/mTOR、PINK1/Parkin 等关键信号通路来实现对自噬水平的双向或定向调节, 从而发挥抗氧化、抗凋亡、改善心功能等多重效应。本文综述中药通过多靶点来协同调控自噬通路干预心力衰竭的研究进展, 以期对相关防治提供理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 心力衰竭; 自噬; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)09-3015-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.09.022

心力衰竭的发病率和病死率持续居高不下, 尽管目前临床上已应用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等常规治疗手段, 但仍存在疗效有限、长期用药依赖等问题, 因此深入探究其发病机制及新型治疗策略为当前研究重点。自噬在心力衰竭进展中呈双向调节作用, 适度时有助于心肌保护, 而不足或过度时均可加剧心肌损伤^[1-3], 故精准调控自噬以维持其“保护性窗口”平衡, 是心力衰竭干预的关键方向。中医将心力衰竭归属于“心悸”“喘证”“水肿”等范畴, 认为其病机特点为“本虚标实”, 即本虚以心气虚、心阳亏虚为主, 标实以血瘀、水停等为见, 临床常采用标本兼治、益气温阳、行气活血利水之法。本病病机特点与自噬的双向效应(即自噬功能低下与过度激活)相契合, 而多种益气、活血、利水中药活性成分及复方可通过调控关键自噬信号通路, 如腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶(E3 ubiquitin protein ligase,

Parkin)等来有效减轻水肿, 改善心肌重构。在此背景下, 中医药多靶点、整体调节的干预理念为相关治疗提供了新思路。本文围绕自噬调控心力衰竭的分子网络, 着重梳理中药经多靶点协同干预自噬通路的研究现状, 以期为本病防治提供新的理论支撑。

1 自噬概述

20 世纪中期, 研究者发现溶酶体能降解细胞成分, 并将其命名为“自噬”^[4-5], 即细胞通过溶酶体自我降解并循环利用细胞内成分以维持稳态的过程。巨自噬是其中研究最为广泛的形式, 其核心过程依赖于“自噬体-溶酶体”通路, 涉及自噬诱导、自噬体形成、融合及降解回收等环节, 见图 1。其中, mTOR 是核心负调控因子, 在营养充足时它抑制自噬, 而在能量匮乏时 AMPK 被激活, 进而抑制 mTOR 活性, 解除其对 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1) 复合物的抑制作用, 启动自噬。在自噬体形成过程中, 微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3) 由 LC3-I 向 LC3-II 转化, 并锚定于

收稿日期: 2025-11-11
基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyzdxk-2023012); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 [2022] 75 号); 天津市中医药重点领域科研项目 (2024004); 天津市“育才计划”科研项目 (YC-ZY202406)
作者简介: 步 曦 (1996—), 女, 博士在读, 从事中西医结合防治心血管病研究。E-mail: 1599146663@qq.com
* 通信作者: 王保和 (1964—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事心脑血管疾病中医药防治、中药临床药理研究、中药临床评价工作。E-mail: wbh3423@sina.com

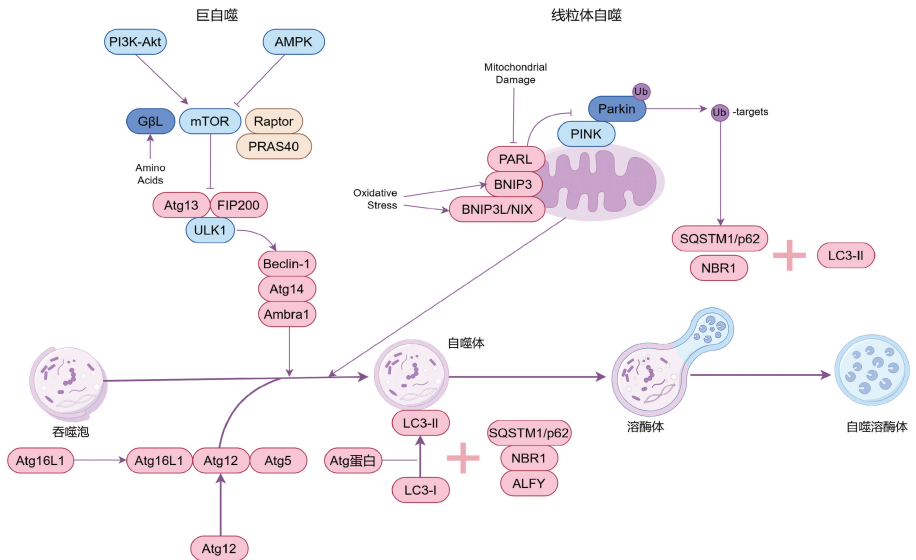


图 1 自噬机制模式

自噬体膜上，标志着其成熟。最终，成熟的自噬体融合蛋白介导与溶酶体，完成内容物降解^[6]。

2 自噬与心力衰竭

2.1 自噬在心肌细胞稳态中的作用 自噬是维持心肌细胞功能稳态的关键机制，对于心力衰竭这一典型的生物能量代谢性疾病尤为重要。心力衰竭的核心特征之一在于线粒体稳态受损，而自噬作为线粒体质量控制的核心环节，其失衡可导致活性氧（reactive oxygen species, ROS）蓄积，扰乱细胞内环境，加速心力衰竭进展。研究发现，心肌细胞内自噬相关蛋白（autophagy-related protein, Atg）5 缺失可引发肌节排列紊乱及舒张功能障碍，而敲除自噬负调控因子哺乳动物 STE20 样激酶 1（mammalian STE20-like kinase 1, Mst1）可增强自噬水平，进而改善心肌重构^[6]。此外，特异性清除受损线粒体的 PINK1/Parkin 信号通路在维持线粒体稳态中也发挥关键作用^[7]。上述证据表明，自噬通过清除受损细胞器及调节能量代谢维持心肌稳态，故维持其适度平衡是防治心力衰竭的重要策略^[8-9]。

2.2 自噬失调与心力衰竭的关联 自噬在心力衰竭进展中呈现双向调控作用，不足时可导致心肌功能紊乱，过度时则引起能量耗竭。当自噬功能受损时，心肌细胞清除受损细胞器的能力下降，ROS 水平升高，进而诱发细胞凋亡与心室重构，例如 Atg5 缺失会抑制自噬水平，诱发心肌收缩功能障碍^[10]，而 Bcl-2 相互作用蛋白 1（Bcl-2-interacting protein 1, Beclin-1）作为自噬的关键启动蛋白，其过度激活可导致病理性心肌损伤^[11]，提示过度自噬同样损害心功能。在射血分数降低型心力衰竭

中，自噬作用复杂，既可发挥保护效应，又可能加速疾病进展，例如在小鼠心肌梗死模型中，自噬通量障碍可引发坏死性细胞死亡，加重心室重构，而 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）3 信号通路可诱导持续性自噬激活，进而促进心力衰竭进展。压力超负荷模型显示，自噬水平呈阶段性变化，即早期降低，晚期升高，并伴随细胞凋亡率升高^[12]。因此，需关注自噬激活程度与疾病阶段之间的动态平衡，对于实施精准干预具有重要意义，见图 2。

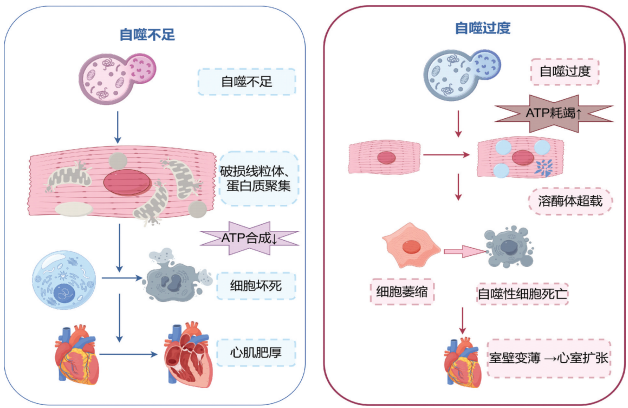


图 2 自噬不足或过度对心力衰竭的影响

3 心力衰竭相关自噬通路研究概况

调控自噬相关信号通路是心力衰竭的重要干预策略，其中磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）/mTOR 信号通路是自噬的经典负调控通路，在心肌保护中作用确切；AMPK/mTOR 信号通路与能量代谢障碍密切相关；PINK1/Parkin 信号通路介导线粒体自噬；Beclin-1/LC3 信号通路是自噬体

形成的核心环节；沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) /叉头框蛋白 O (forkhead box protein O, FoxO) 信号通路影响心肌细胞存活。上

述信号通路相互交织，共同构成自噬调控的核心网络，见图 3。

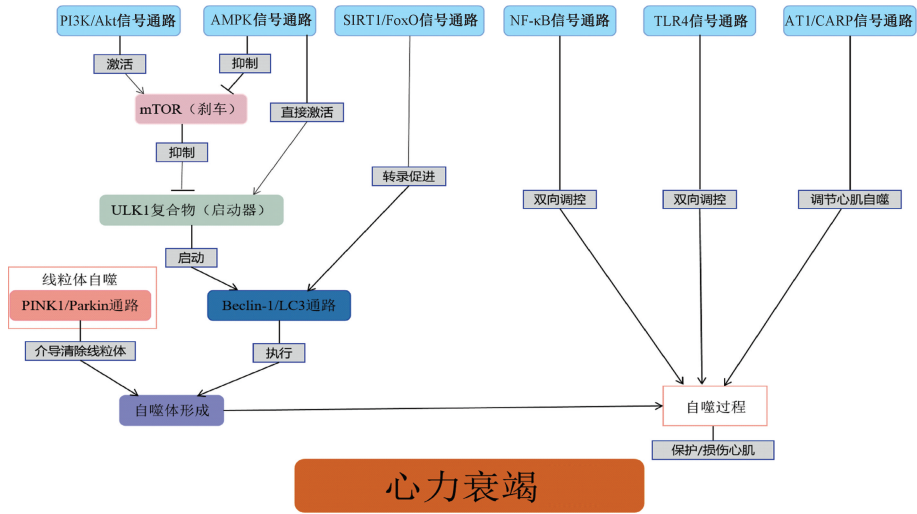


图 3 心力衰竭相关自噬信号通路模式

3.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路是自噬经典的抑制通路，PI3K 作为关键的细胞内信号转导分子，在响应胞外信号刺激激活后促使 Akt 磷酸化，进而激活下游 mTOR^[13-14]，而 mTOR 充当“刹车”角色，即通过抑制 ULK1 复合物来阻止自噬启动，中药活性成分（如人参皂苷 Rb1^[15] 等）可通过调控该通路来影响自噬进程。

3.2 AMPK/mTOR 信号通路 AMPK/mTOR 信号通路同样自噬调控的经典通路。AMPK 作为一种能量代谢调节酶，能响应细胞内 ATP 水平的变化，当能量水平下降时被激活。另外，与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路不同，AMPK 在应激状态下可抑制 mTORC1 活性，解除其对自噬的负向调控，同时它还可直接激活 ULK1 复合物，启动自噬过程^[16]。

3.3 Beclin-1/LC3 信号通路 Beclin-1 和 LC3 是细胞自噬中的关键调控因子，前者参与自噬起始阶段隔离膜的成核，后者则在自噬膜延伸、自噬体成熟过程中发挥作用。Beclin-1 与 Atg14 等蛋白构成Ⅲ类 PI3K 复合物，催化磷脂酰肌醇三磷酸（phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P）生成，在内质网、线粒体相关膜等区域启动隔离膜成核^[17]。PI3P 富集后招募识别蛋白，进而定位 Atg12-Atg5-Atg16L1 复合物至膜表面，该复合物催化胞质 LC3-I，经脂化修饰转化为 LC3-II，嵌入自噬体膜并驱动膜延伸与闭合，后者通过结合 p62 等自噬受体蛋白，从而实现特定底物的选择性识别与包裹^[18]。

3.4 SIRT1/FoxO 信号通路 SIRT1 是一种 NAD⁺

依赖性去乙酰化酶，通过脱乙酰化来修饰调节组蛋白、多种转录因子功能，参与自噬调控^[19]。在应激条件下，SIRT1 被激活并失去乙酰化 FoxO1 等转录因子，促进其核转位，核内 FoxO 通过与靶基因启动子结合，启动多个自噬相关基因的转录，进而激活自噬过程^[20-21]。研究表明，在营养能量缺乏的情况下，SIRT1/FoxO 信号通路调控的自噬对心脏具有保护作用^[22]。

3.5 NF-κB 信号通路 核因子 κB（nuclear factor kappa-B, NF-κB）通常以二聚体形式发挥作用^[23]。研究表明，NF-κB 与自噬存在复杂的双向调控关系，一方面，其信号通路可直接诱导 Beclin-1、Atg5 等自噬相关 mRNA 表达，促进自噬激活以清除受损细胞器；另一方面，它可升高 mTOR 等自噬抑制因子水平，负向调控自噬^[24-26]。自噬可通过降解 NF-κB 诱导激酶等关键组分，抑制 NF-κB 的激活，从而形成对 NF-κB 的负反馈调节^[27-29]。

3.6 PINK1/Parkin 信号通路 PINK1/Parkin 信号通路主要介导线粒体自噬。PINK1 是定位于线粒体的丝氨酸/苏氨酸激酶，负责监测线粒体功能，在生理条件下由线粒体外膜的 TOM/TIM 复合体转运至内膜，随后被蛋白酶 PARL 切割降解^[30]，但当线粒体受损时它无法内转运而积聚于外膜，磷酸化激活并招募 Parkin，形成泛素链；活化的 Parkin 对线粒体外膜蛋白进行泛素化修饰，同时 PINK1 磷酸化泛素分子以增强信号传递，两者形成的泛素链通过 p62 等接头蛋白来与 LC3 结合，启动自噬体

包裹，最终清除受损线粒体^[31]。

3.7 TLR4 信号通路 TLR4 激活与自噬密切相关，发挥双向调控作用，主要取决于下游信号通路类型。研究表明，TLR4 通过 PI3K/Akt 信号通路来激活 mTORC1，负向调控 ULK1 复合物从而抑制自噬启动^[32]，当它经丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路传导信号时，可促进 Beclin-1 与 Bcl-2 解离，诱导自噬激活，还可通过髓样分化因子 88（myeloid differentiation primary response 88, MyD88）/肿瘤坏死因子受体相关因子 6（TNF receptor-associated factor 6, TRAF6）信号通路来促进 Beclin-1 在 Lys63 位点的多聚泛素化修饰，增强Ⅲ类 PI3K 复合物的脂激酶活性，从而促进自噬体形成^[33-34]。

3.8 AT1/CARP 信号通路 血管紧张素Ⅱ1 型受体（angiotensinⅡ type 1 receptor, AT1）广泛参与血管收缩、细胞增殖等病理过程的调控，在心脏肥大、自噬中发挥重要作用^[35]，而心脏锚蛋白重复蛋白（cardiac ankyrin repeat protein, CARP）是心肌重构的关键调节因子^[36]。AT1 受体可调控 CARP 表达，两者形成 AT1/CARP 信号通路，参与心脏病理改变。研究显示，保元汤可通过调节 AT1/CARP 信号通路来改善心力衰竭^[37]；黄杞总黄酮通过抑制心肌中 AT1、CARP 表达，阻断该信号通路激活，从而抑制过度自噬，减少心肌细胞死亡^[38]。

4 中药调节自噬相关信号通路干预心力衰竭

心力衰竭的病机特点为本虚标实，本虚以气虚、阳虚为主，标实以血瘀、水停、毒损心肌为患。基于此，中医治疗心力衰竭时常以益气扶正为本，兼施活血化瘀、利水渗湿、清热解毒等法。现代研究发现，中药通过多靶点调控自噬来发挥疗效，为传统治法提供了现代科学内涵。

4.1 活性成分

4.1.1 益气扶正类 益气扶正是治疗心力衰竭等虚损性疾病的根本大法，旨在补益元气、增强脏腑，人参、红景天、黄芪等均属该类中药。人参大补元气，为治疗心气虚、心阳虚之要药，人参皂苷作为其核心活性成分，不同种类的作用机制存在差异，其中人参皂苷 Rg3 可直接与 ULK1 结合，通过诱导含 FUN14 结构域蛋白 1（FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1）磷酸化来激活线粒体自噬，改善心功能^[39]；人参皂苷 Rg1 可逆转心肌梗死后 PINK1、Parkin、LC3-Ⅱ 低表达，并加速 p62 降解，通过增强 SIRT1/PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬来

减轻心室扩张与纤维化^[40]；人参皂苷 Rb1 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来抑制过度自噬，防止心肌损伤^[15]。综上所述，在心力衰竭的某些阶段自噬可能被过度激活而转为有害，此时抑制反而成为保护性策略，人参皂苷类成分的差异化作用体现其在不同病理状态下对自噬的双向调节能力。

黄芪善益宗气、助心脉，紧扣心力衰竭“气虚”之本的病机，黄芪甲苷为其主要活性成分，在心力衰竭早期可降低 ROS 水平，减轻氧化应激对线粒体的损伤^[41]，并通过升高 PINK1、Parkin 蛋白表达来增强保护性自噬，抑制心肌纤维化^[42]；在自噬过度激活的病理条件下它可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 等上游信号通路，抑制过度线粒体自噬，从而发挥心肌保护作用^[43]，这种状态依赖性调节作用与中药应对自噬“双刃剑”特性的理念契合，即在自噬不足时（心力衰竭早期、慢性损伤伴心肌纤维化^[44]）促进保护性自噬，过度时（心肌缺血再灌注损伤^[45]）则加以抑制，从而将其水平维持在有利区间。

4.1.2 活血化瘀类 血瘀是心力衰竭发生发展关键环节，红花、姜黄、丹参等活血化瘀类中药对自噬的调节也是其实现心脏保护效应的重要途径。

红花主要活性成分羟基红花黄色素 A 可通过激活 AMPK 表达、抑制 mTOR 信号通路来增强自噬，从而减轻心肌缺血再灌注损伤^[46]。

姜黄主要活性代谢物四氢姜黄素可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，抑制细胞自噬，表现为降低 Beclin-1 表达及 LC3-Ⅱ/LC3-I 比值，升高 p62 表达，减少缺氧/复氧条件下自噬体与自噬溶酶体的形成，可改善心肌细胞凋亡，保护心脏免受缺血再灌注损伤^[47]。综上所述，在特定病理背景（如缺氧/复氧）下自噬的过度激活具有损伤效应，而姜黄活性成分能精准抑制该有害过程。

丹参主要活性成分丹酚酸 B 和丹参酮Ⅱ_A 调控自噬作用明确。在心力衰竭模型中，丹酚酸 B 可通过抑制基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）来增强心肌细胞自噬流，进而发挥减轻心脏纤维化等保护作用^[48]，该效应与激活 AMPK α 信号通路、抑制 mTOR 信号通路有关。在心力衰竭失代偿期心肌细胞自噬受到抑制，而丹参酮Ⅱ_A 可通过调控 AMPK/mTOR 信号通路，升高 LC3、Beclin-1 表达，加速 p62 降解，从而诱导自噬，减轻心肌细胞损伤^[49]。

4.1.3 利水渗湿类 该类中药不仅发挥利尿作用，

还可通过调控自噬等机制来从根本上改善心肌功能。葶苈子具有利尿消肿功效，郑晓珂等^[50]研究证实，其水提取物所得活性组分群可通过减少 ROS 生成来拮抗心肌细胞氧化应激损伤；在自噬调控方面，该组分群可升高 LC3B 蛋白表达，同时 p62 出现蓄积，可能通过影响自噬流后期降解环节来发挥作用，具体机制尚待深入探究。

4.1.4 清热解毒类 炎症反应、氧化应激等“毒性”病理因素在心力衰竭进程中扮演重要角色，而黄连、知母、栀子等清热解毒类中药具有抗炎、抗氧化作用，可通过调节自噬清除损伤细胞器，抑制炎症信号通路，从而保护心肌。

小檗碱是黄连、黄柏等清热燥湿、泻火解毒中药的主要生物碱类成分，可激活 PINK1/Parkin 信号通路，促进自噬清除受损线粒体，从而改善心脏肥大，减少心肌细胞凋亡^[51]，还可通过抑制 mTOR 及细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) /MAPK 信号通路来增强自噬，进而缓解心室重构^[52]。

芒果苷是知母活性成分。Chen 等^[53]发现，它可通过激活 SIRT1/FoxO3a 信号通路来减弱氧化应激，抑制心肌细胞凋亡，改善心功能，延缓心力衰竭进展。

栀子苷来源于栀子，具有清热解毒功效。研究表明，它可通过激活 AMPK/SIRT1/FoxO1 信号通路来调控自噬，并调节凋亡相关蛋白表达，抑制心肌细胞凋亡，从而改善心功能^[54]。

4.2 复方

4.2.1 益气温阳类 芪苈强心胶囊对心肌自噬的调控是其治疗心力衰竭的重要机制之一，但方向尚存争议。研究表明，它可通过激活 mTOR 信号通路来抑制病理性过度自噬，并可能通过激活 AMPK 信号通路来增强自噬通量，改善能量代谢。综上所述，芪苈强心胶囊具有双向调节自噬水平的潜力，在心肌保护方面具有重要价值，同时凸显了阐明其在特定病理情境下具体作用机制的必要性^[55-56]。

暖心康为治疗心力衰竭的代表方剂，可升高 LC3B-II/LC3B-I 比值和 PINK1、Parkin 表达，并促进其从细胞质向线粒体转位，增强线粒体自噬，从而延缓心肌梗死后慢性心力衰竭进展^[57]。

参附芎泽汤源于参附汤，可改善模型大鼠射血分数，减轻心肌纤维化程度，通过降低转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)、p62、p-mTOR 表达，升高 LC3、Beclin-1 表达和 AMPK

活性，经 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬水平，从而改善心功能并抑制心肌重构^[58]。

4.2.2 活血化痰类 黄芪丹参汤可通过抑制细胞外囊泡 miR-27a-3p 表达，激活 AMPK/PINK1/Parkin 信号通路介导线粒体自噬，从而改善心肌能量代谢及心力衰竭所致心功能异常^[59]。

养心血颗粒由柴胡、川芎等中药组成，临床上广泛用于慢性心力衰竭的治疗。在阿霉素诱导心力衰竭模型大鼠中，它可降低 LC3B 水平并清除 ROS，抑制阿霉素诱导的线粒体自噬，进而发挥线粒体保护作用，同时通过调节 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) /B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 比值，从而减轻心肌损伤与纤维化程度^[60]。

芪丹利心丸通过多重机制来发挥心脏保护作用，一方面，调节促炎/抗炎平衡，升高抗炎因子白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平，降低促炎因子水平；另一方面，调节 Bax/Bcl-2 比值，减少心肌细胞凋亡。进一步机制研究表明，它可抑制 mTOR 磷酸化，降低 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 及其磷酸化水平，通过抑制 mTOR/p70S6K 信号通路来增强心肌自噬，进而协同发挥抗炎、抗凋亡的心脏保护作用^[61]。

丹七片、通心络及血府逐瘀汤均通过调控 AMPK/mTOR 信号通路来发挥心脏保护作用，但调节方向不尽相同。其中，丹七片和通心络通过促进 AMPK 磷酸化，降低 mTOR 表达，恢复自噬，从而减轻心肌细胞损伤^[62-63]；血府逐瘀汤通过抑制 AMPK 磷酸化，升高 mTOR 表达，从而发挥自噬抑制作用，防止过度自噬对心肌的损伤^[64]。

4.2.3 利水渗湿类 苓桂术甘汤具有温阳化饮功效，可通过激活 SIRT1/AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α, PGC-1α) 信号通路，增强心肌抗氧化能力，改善心脏能量代谢，从而提高心力衰竭模型大鼠心功能^[65]。

真武汤为温化水饮的经典方剂。廖金花等^[66]构建心力衰竭模型大鼠，证实它可通过激活 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬，增强受损线粒体的清除效率，修复线粒体嵴结构，改善心肌能量代谢，最终缓解心肌重构并提升心功能。

鸡鸣散是治疗风湿性心脏病心力衰竭水肿的常用方剂，可提升心室收缩功能，其核心机制为激活

PINK1/Parkin 信号通路，增强自噬水平，有效减轻氧化应激与心肌纤维化，从而保护心功能^[67]。具体见表 1。

表 1 中药调控自噬相关通路干预心力衰竭作用机制

类型	品种	名称	研究对象	剂量	信号通路	作用机制	文献
单体及活性成分	益气扶正类	人参皂苷 Rg3	SD 大鼠	10、20、30 mg/kg	—	促进 FUNDC1 磷酸化水平	[39]
		人参皂苷 Rg1	C57BL/6 小鼠；H9c2 细胞	20 mg/kg;40 μmol/L	PINK1/Parkin	SIRT1、PINK1、Parkin、LC3-II 表达升高,p62 表达降低	[40]
		人参皂苷 Rb1	SD 大鼠;H9c2 细胞	—	PI3K/Akt/mTOR	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[15]
		黄芪甲苷	心肌成纤维细胞	25、50、100 μmol/L	PINK1/Parkin	PINK1、Parkin、Beclin-1、LC3 表达升高,p62 表达降低	[42]
		黄芪甲苷	H9c2 细胞	100 μmol/L	PI3K/Akt/mTOR	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[43]
		羟基红花黄 A	SD 大鼠	4、8、16 mg/kg	AMPK/mTOR	AMPK 表达升高,mTOR 表达降低	[46]
		四氢姜黄素	SD 大鼠	50 mg/kg	Beclin-1/LC3; PI3K/Akt/mTOR	Beclin-1 表达和 LC3-II/LC3-I 比值降低,p62 表达升高,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[47]
		丹酚酸 B	SD 大鼠	10 mg/kg	—	AMPK 表达升高,mTOR 表达降低	[48]
	活血化瘀类	丹参酮ⅡA	SD 大鼠	1.5 mg/kg	AMPK/mTOR; Beclin-1/LC3	AMPK、LC3、Beclin-1 表达升高,mTOR、p62 表达降低	[49]
		葶苈子水提取物	H9c2 细胞	50、100、200、400 μg/mL	—	ROS 水平降低,LC3B、p62 表达升高	[50]
		小檗碱	C57BL/6 小鼠	50 mg/kg	PINK1/Parkin	PINK1、Parkin、LC3-II 表达升高,p62 表达降低	[51]
		小檗碱	SD 大鼠	10 mg/kg	p38、ERK1/2/MAPK	抑制 mTOR、ERK1/2/MAPK 信号通路	[52]
		芒果苷	C57BL/6 小鼠	40 mg/kg	SIRT1/FoxO3a	激活 SIRT1/FoxO3a 信号通路	[53]
		栀子苷	SHR 大鼠	25、50 mg/kg	AMPK/SIRT1/FoxO1	激活 AMPK/SIRT1/FoxO1 信号通路	[54]
	复方	益气温阳类 暖心康	C57BL/6 小鼠; HL-1 心肌细胞	0.41、0.82、1.65 g/kg; 5% 含暖心康血清	PINK1/Parkin	LC3B-II/LC3B-I 比值和 PINK1、Parkin 表达升高,p62 表达降低	[57]
		参附芎泽汤	SD 大鼠	8.4、16.8、33.6 g/kg	AMPK/mTOR	LC3、Beclin-1、AMPK 表达升高,p62 表达降低,抑制 mTOR 磷酸化水平	[58]
		活血化瘀类 黄芪丹参汤	SD 大鼠;H9c2 细胞	4.69、9.38 g/kg; 200 μg/mL	AMPK/PINK1/Parkin	激活 AMPK/PINK1/Parkin 信号通路	[59]
		养心血颗粒	SD 大鼠;H9c2 和 大鼠心肌细胞	1.25、2.5、5 g/kg; 含 10% 养心血颗粒血清分别与 1、1.54 μmol/L 阿霉素联合培养	—	LC3B 表达和 ROS 水平降低	[60]
		芪丹利心丸	SD 大鼠	2.2 g/kg	mTOR/P70S6K	抑制 mTOR/P70S6K 信号通路	[61]
		通心络	SD 大鼠	4 mg/kg	AMPK/mTOR	促进 AMPK 磷酸化水平,mTOR 表达降低	[62]
		丹七片	SD 大鼠	1.5 g/kg	AMPK/mTOR	促进 AMPK 磷酸化水平,mTOR 表达降低	[63]
		血府逐瘀汤	H9c2 细胞	4.5、9、18 mg/mL	AMPK/mTOR	抑制 AMPK 磷酸化水平,mTOR 表达升高	[64]
利水渗湿类		苓桂术甘汤	SD 大鼠	5.4 g/kg	SIRT1/AMPK/PGC1α	激活 SIRT1/AMPK/PGC-1α 信号通路	[65]
		真武汤	SD 大鼠	6、12、18 g/kg	PINK1/Parkin; Beclin-1/LC3	激活 PINK1/Parkin 信号通路	[66]
		鸡鸣散	C57BL/6J 小鼠	7.2、14.3 g/kg	PINK1/Parkin; Beclin-1/LC3	Beclin-1、Parkin、PINK1 表达和 LC3-II/LC3-I 比值升高,p62 表达降低	[67]

5 结语与展望

自噬在心力衰竭进展中发挥关键调控作用，呈现双向调节效应，不足时可致受损蛋白聚集及线粒体功能障碍，而过度时可能引发细胞能量耗竭，这种失衡状态可能与疾病阶段或病理类型密切相关，与中医“扶正祛邪”治疗理念契合。另外，部分

中药对自噬通路的双向调节作用也体现了中医药整体观、个体化治疗的优势。

尽管中药通过调控自噬防治心力衰竭展现出良好前景，但仍存在诸多不足。首先，现有研究大多集中于基础实验层面，缺乏以自噬通路为核心靶点的大样本临床验证。其次，中药具有多成分、多靶点的复杂性，其组分的协同或拮抗效应有待深入阐释。再者，心力衰竭不同阶段、中医证型所对应的自噬水平及干预需求存在差异，例如，代偿期或慢性期可能以自噬不足为主，宜益气扶正以激活保护性自噬；急性损伤期则可能表现为自噬过度，需予以适当抑制。最后，当前研究大多局限于揭示中药的单向作用，忽视了其与不同病理阶段的对应关系，限制了对自噬“适度激活”或“阶段性调控”的深入理解，亦潜藏干预不当的风险。

针对上述问题，未来研究应着重从 4 个方面推进。

其一，加强临床验证、转化医学研究。应设计严格的多中心随机对照试验，建立连接基础与临床的转化桥梁，开展“临床-基础”结合性研究，可将外周血单核细胞中 LC3-II/LC3-I 比值等自噬相关指标作为次要终点，动态监测其与中医证候演变、临床疗效的相关性，从而在人体层面为“中药通过调控自噬治疗心力衰竭”的基础研究结论提供高级别的临床证据。

其二，深化药效物质基础、配伍机制研究。采用网络药理学、分子对接、高通量筛选等技术，预测并验证中药调控自噬的关键药效物质群；结合血清药理学方法，系统阐明复方配伍的协同或拮抗机制。

其三，构建“证-态-方”对应的精准干预模型。设计临床研究，系统描绘心力衰竭不同阶段、中医证候患者的自噬基线水平，建立“中医证候分型-自噬状态评估-方药精准选择”对应模型，从而指导临床实现对自噬“双刃剑”效应的精细化调控。

其四，借助多组学与真实世界数据深化靶点发现。整合真实世界数据与多组学技术，分析不同证候、疗效反应患者的生物样本，筛选与中药疗效、自噬通路相关的分子标志物网络，为发现新靶点、阐释中药整体调节作用提供数据支撑。

综上所述，自噬在心力衰竭中的作用机制日趋明晰，中医药多靶点调控自噬为本病防治提供了新策略。未来仍需在机制深化、临床验证、标准建立

等方面协同推进，以期实现中医药“守正创新”与精准化发展。

参考文献：

[1] 赵晓彬, 靳文芳, 张海峰, 等. 线粒体质量控制 in 心肌纤维化中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(8): 1419-1423.

[2] Li L J, Xi R R, Gao B, *et al.* Research progress of autophagy in heart failure[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(5): 1991-2000.

[3] D'arcy M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.

[4] Wollert T. Autophagy[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(14): R671-R677.

[5] Li W, He P C, Huang Y G, *et al.* Selective autophagy of intracellular organelles; recent research advances[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 222-256.

[6] Yamaguchi O. Autophagy in the heart[J]. *Circ J*, 2019, 83(4): 697-704.

[7] Hu J G, Liu T, Fu F, *et al.* Omentin1 ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure via SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial dynamical homeostasis and mitophagy[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 447.

[8] Brown D A, Perry J B, Allen M E, *et al.* Expert consensus document; mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4): 238-250.

[9] Xu Z F, Pan Z Z, Jin Y, *et al.* Inhibition of PRKAA/AMPK (Ser485/491) phosphorylation by crizotinib induces cardiotoxicity via perturbing autophagosome-lysosome fusion[J]. *Autophagy*, 2024, 20(2): 416-436.

[10] Dhirra R, Kirshenbaum L A. Unc51-like-kinase 1-mediated mitophagy prevents pathological cardiac remodelling and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(12): 2561-2563.

[11] Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262.

[12] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, *et al.* The role of autophagy in cardiovascular pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 118(4): 934-950.

[13] Guerau-de-arellano M, Piedra-quintero Z L, Tschlis P N. Akt isoforms in the immune system[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 990874.

[14] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7): 1946-1954.

[15] Qin G W, Lu P, Peng L, *et al.* Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8): 1913-1927.

[16] Steinberg G R, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7): 527-551.

[17] Cao Z M, Tian K, Ran Y C, *et al.* Beclin-1: a therapeutic target at the intersection of autophagy, immunotherapy, and

cancer treatment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1506426.

[18] Dooley H C, Razi M, Polson H E J, *et al*. WIP12 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1 [J]. *Mol Cell*, 2014, 55(2): 238-252.

[19] Salminen A, Kaarniranta K. SIRT1: Regulation of longevity *via* autophagy[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(9): 1356-1360.

[20] Lim C J, Lee Y M, Kang S G, *et al*. Aquatide activation of SIRT1 reduces cellular senescence through a SIRT1-FOXO1-autophagy axis[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(5): 511-518.

[21] Ge Y C, Zhou M, Chen C, *et al*. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging[J]. *Biochimie*, 2022, 195: 100-113.

[22] Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, *et al*. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1470-1482.

[23] Li Q T, Verma I M. NF- κ B regulation in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 725-734.

[24] Copetti T, Bertoli C, Dalla E, *et al*. p65/RelA modulates BECN1 transcription and autophagy[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2594-2608.

[25] Salminen A, Hyttinen J M T, Kauppinen A, *et al*. Context-dependent regulation of autophagy by IKK-NF- κ B signaling: impact on the aging process[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 849541.

[26] Sarkar S, Korolchuk V I, Renna M, *et al*. Complex inhibitory effects of nitric oxide on autophagy[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(1): 19-32.

[27] Verzella D, Pescatore A, Capece D, *et al*. Life, death, and autophagy in cancer: NF- κ B turns up everywhere[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 210.

[28] Niida M, Tanaka M, Kamitani T. Downregulation of active IKK beta by Ro52-mediated autophagy[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(14): 2378-2387.

[29] Kim J E, You D J, Lee C, *et al*. Suppression of NF-kappaB signaling by KEAP1 regulation of IKKbeta activity through autophagic degradation and inhibition of phosphorylation[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(11): 1645-1654.

[30] Yan C J, Gong L L, Chen L, *et al*. PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis[J]. *Autophagy*, 2019, 16(3): 419-434.

[31] Ajoolabady A, Chiong M, Lavandero S, *et al*. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10): 836-849.

[32] Shariq M, Quadir N, Sharma N, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis* RipA dampens TLR4-mediated host protective response using a multi-pronged approach involving autophagy, apoptosis, metabolic repurposing, and immune modulation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636644.

[33] Han S H, Korm S, Han Y G, *et al*. GCA links TRAF6-ULK1-dependent autophagy activation in resistant chronic myeloid leukemia[J]. *Autophagy*, 2019, 15(12): 2076-2090.

[34] Lee N R, Ban J, Lee N J, *et al*. Activation of RIG-I-mediated antiviral signaling triggers autophagy through the MAVS-TRAF6-beclin-1 signaling axis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2096.

[35] Lin L, Liu X B, Xu J F, *et al*. High-density lipoprotein inhibits mechanical stress-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac hypertrophy through angiotensin II type 1 receptor-mediated PI3K/akt pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 1929-1938.

[36] Zhang N, Ye F M, Zhou Y, *et al*. Cardiac ankyrin repeat protein contributes to dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. *FASEB J*, 2021, 35(4): e21488.

[37] Wang X P, Meng H, Wang Q X, *et al*. Baoyuan decoction ameliorates apoptosis *via* AT1-CARP signaling pathway in H9C2 cells and heart failure post-acute myocardial infarction rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112536.

[38] 解 娜, 王建发, 杨秀丽, 等. 黄杞总黄酮对慢性心力衰竭大鼠 AT1/CARP 信号通路及心肌自噬的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(11): 2752-2756.

[39] Wang X P, Ling G J, Wei Y, *et al*. Activation of ULK1 to trigger FUNDC1-mediated mitophagy in heart failure: Effect of ginsenoside Rg3 intervention[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155042.

[40] Guan S B, Xin Y F, Ding Y G, *et al*. Ginsenoside Rg1 protects against cardiac remodeling in heart failure *via* SIRT1/PINK1/parkin-mediated mitophagy[J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(2): e202200730.

[41] Nie Q, Zhu L P, Zhang L J, *et al*. Astragaloside IV protects against hyperglycemia-induced vascular endothelial dysfunction by inhibiting oxidative stress and calpain-I activation[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116662.

[42] 聂 佩, 顾崇怀, 乔 锐, 等. 黄芪甲苷通过调控线粒体自噬抑制血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(12): 52-58.

[43] Qi M M, Wang Q Y, Sun R M, *et al*. Astragaloside IV alleviates H₂O₂-induced mitochondrial dysfunction and inhibits mitophagy *via* PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cardiovasc Ther*, 2025, 2025: 9549175.

[44] 武菲菲, 张绉绮, 连 敬, 等. 黄芪甲苷激活 ROCK/JNK 介导自噬减轻异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌纤维化[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(8): 478-484.

[45] 李旭阳, 张东伟, 赵宏月. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞及线粒体自噬的调节作用机制研究[J]. *中医药学报*, 2020, 48(9): 27-32.

[46] Ye J X, Lu S, Wang M, *et al*. Hydroxysafflor yellow A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury *via* suppressing NLRP3 inflammasome and activating autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1170.

[47] Chen X Y, Xie Q F, Zhu Y, *et al*. Cardio-protective effect of tetrahydrocurcumin, the primary hydrogenated metabolite of curcumin *in vivo* and *in vitro*: induction of apoptosis and autophagy *via* PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021,

911; 174495.

[48] Nandi S S, Katsurada K, Sharma N M, *et al.* MMP9 inhibition increases autophagic flux in chronic heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1414-H1437.

[49] Zhang X F, Wang Q Y, Wang X P, *et al.* Tanshinone IIA protects against heart failure post-myocardial infarction *via* AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108599.

[50] 郑晓珂, 杨方方, 张 莉, 等. 南葶苈子抑制氧化应激与自噬通路抗 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞损伤作用研究[J]. *中草药*, 2019, 50(1): 157-165.

[51] Abudureyimu M, Yu W, Cao R Y, *et al.* Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/parkin-mediated mitophagy in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.

[52] Li M H, Zhang Y J, Yu Y H, *et al.* Berberine improves pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through enhanced autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 67-76.

[53] Chen L L, Li S T, Zhu J Y, *et al.* Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 2944-2955.

[54] Hou Y, Yuan P P, Fu Y, *et al.* Geniposide from *Gardenia jasminoides* var. *radicans* Makino attenuates myocardial injury in spontaneously hypertensive rats *via* regulating apoptotic and energy metabolism signalling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 949-962.

[55] Packer M. Qiliqiangxin: a multifaceted holistic treatment for heart failure or a pharmacological probe for the identification of cardioprotective mechanisms? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(12): 2130-2143.

[56] Wang T X, Hou B, Qin H R, *et al.* Qili Qiangxin (QLQX) capsule as a multi-functional traditional Chinese medicine in treating chronic heart failure (CHF): A review of ingredients, molecular, cellular, and pharmacological mechanisms[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21950.

[57] Guan Z J, Chen J, Wang L H, *et al.* Nuanxinkang prevents the development of myocardial infarction-induced chronic heart failure by promoting PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154494.

[58] 王雪晴, 钟 伟, 潘亮亮, 等. 参附芎泽方通过 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬水平干预心肌重构大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(2): 136-144.

[59] Chen Z Y, Zhang M, Xu Q Y, *et al.* Huangqi-danshen decoction improves heart failure by regulating pericardial adipose tissue derived extracellular vesicular miR-27a-3p to activate AMPK α 2 mediated mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156187.

[60] Long K L, Zhao Z Y, Chen J, *et al.* Yang-xin-xue Keli exerts therapeutic effects *via* regulating mitochondrial homeostasis and function in doxorubicin-induced rat heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 931453.

[61] Shi B H, Huang Y T, Ni J Y, *et al.* Qi Dan Li Xin pill improves chronic heart failure by regulating mTOR/p70S6k-mediated autophagy and inhibiting apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 6105.

[62] Li Q, Li N, Cui H H, *et al.* Tongxinluo exerts protective effects *via* anti-apoptotic and pro-autophagic mechanisms by activating AMPK pathway in infarcted rat hearts[J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(4): 422-435.

[63] Wang X P, Jiang Y Y, Zhang Q, *et al.* Autophagy as a novel insight into mechanism of danqi pill against post-acute myocardial infarction heart failure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113404.

[64] Shi X W, Zhu H Y, Zhang Y Y, *et al.* XuefuZhuyue decoction protected cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 325.

[65] Yu S Y, Qian H, Tian D W, *et al.* Linggui zhugan decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1074837.

[66] 廖金花, 王 兴, 王晓琳, 等. 真武汤对慢性心力衰竭大鼠 PINK1/parkin 介导线粒体自噬的作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(1): 43-48.

[67] 范昕怡, 魏小棋, 柴王静, 等. 基于 PINK1-Parkin 通路探讨鸡鸣散改善线粒体自噬治疗心肌梗死的效应机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(12): 3346-3355.