

# 活血潜阳祛痰方调控线粒体-内质网膜钙稳态对肥胖高血压大鼠心肌肥厚的改善作用

曹博莹, 马玉龙, 符德玉, 赵好修, 李云凤, 侯春蕾, 张艳芝, 芦波\*  
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心病科, 上海 200437)

**摘要:** **目的** 观察活血潜阳祛痰方对肥胖高血压大鼠心肌细胞肥大的影响。**方法** 自发性高血压大鼠 (SHR) 给予高脂饮食建立肥胖高血压模型, 随后随机分为模型组、缬沙坦组 (30 mg/kg) 和中药低、高剂量组 (19.35、38.7 g/kg 活血潜阳祛痰方), 另取 WKY 和 SHR 大鼠给予普通饲料作为对照。给药干预 10 周后, 评估大鼠血压、Lee's 指数、心腔比、心肌细胞形态、线粒体钙浓度及线粒体-内质网膜相关基因 (FUNDC1、IP3R2、MFN2 和 PACS2) mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 中药高剂量组大鼠血压、心腔比及 Lee's 指数均降低 ( $P < 0.01$ ), 心肌组织水肿情况改善, 心肌细胞横截面积缩小 ( $P < 0.01$ ), 线粒体钙水平降低 ( $P < 0.01$ ), FUNDC1、IP3R2、PACS2 mRNA 和蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ), MFN2 mRNA 和蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ )。**结论** 活血潜阳祛痰方可通过调控线粒体-内质网膜相关蛋白表达改善肥胖高血压大鼠心肌肥厚。

**关键词:** 活血潜阳祛痰方; 高血压; 肥胖; 心肌肥厚; 线粒体-内质网膜

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)06-2016-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.034

高血压是全球死亡的首要危险因素, 肥胖高血压 (obesity hypertension, OBH) 显著增加心肌重构进程。尽管高血压药物应用广泛, 一定程度提高了降压的疗效, 但仍有相当的残余心血管风险。亚细胞器线粒体-内质网膜 (mitochondria-endoplasmic reticulum membrane, MAM) 功能紊乱, 可干扰线粒体钙稳态, 引发线粒体损伤, 是防治心肌重构的关键上游靶点。活血潜阳祛痰方是符德玉教授临床经验方, 临床用于高血压治疗二十余年, 可降低肥胖高血压患者血压, 改善心肌肥厚<sup>[1]</sup>。本研究拟探讨活血潜阳祛痰方对肥胖高血压大鼠心肌肥厚的作用, 以期为其改善心肌损伤提供一定的科学依据。

## 1 材料

**1.1 实验动物** 78 只 5 周龄雄性 SPF 级自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 及 6 只周龄/性别相匹配的 Wistar-Kyoto 大鼠 (WKY) 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0006], 均饲养于上海中医药大学附属岳阳中西医

结合医院实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (沪) 2018-0040], 适应性喂养 1 周后开始实验, 本实验经上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院动物伦理委员会批准 (伦理批号 YYLAC-2022-172)。出生后 24 h 的乳鼠用于原代心肌细胞的提取。

**1.2 药物与试剂** 活血潜阳祛痰方由丹参、川芎、钩藤、石决明等组成, 各药按一定比例称取、煎煮、沉淀、过滤、浓缩、干燥、粉碎后过筛, 制备成浸膏干粉备用; 对照药为缬沙坦 (北京诺华制药有限公司, 货号 X3230)。Rhod-2AM、BCA 蛋白定量试剂盒、磷酸化酸性簇分选蛋白 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS2) 抗体 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 货号 R1244、PICPI23223、PA5-100167); 总 RNA 提取试剂、SYBR Green Master Mix、Hifair II 1st Strand cDNA Synthesis Kit、DEPC 水 (翌圣生物科技股份有限公司, 货号 10606ES60、11203ES03、11119ES60、10602ES25); Tween-20 (上海碧云天生物技术股份有限公司, 货号 ST825); 含 FUN14

**收稿日期:** 2025-08-10

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (82274262, 82174130); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyzdsk-2023065); 上海市白玉兰人才计划浦江项目资助 (24PJJD113); 上海市卫生健康委员会科研项目 (202240053); 上海市医院中药制剂产业化协同创新中心项目 (2022 年); 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目 (24ZR1467300)

**作者简介:** 曹博莹 (2000—), 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: 1532308202@qq.com

\* **通信作者:** 芦波 (1987—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: lubo200609@126.com

结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing 1, FUNDC1) 抗体 (美国 Cell Signaling Technology 公司, 货号 49240); 肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体 2 (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, type 2, IP3R2) 抗体 (美国 Santa Cruz 公司, 货号 sc-398434); 丝裂融蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 抗体 (英国 Abcam 公司, 货号 ab124773); GAPDH 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号 60004-1-Ig)。

1.3 仪器 荧光显微镜、显微图像分析系统 (日本尼康公司, 型号 ECLIPSE Ni、DS-Ri2); 荧光定量 PCR 仪 (上海宏石医疗科技有限公司, 型号 SLAN-965); 台式高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司, 型号 5417R); 掌上离心机 (上海碧云天生物技术股份有限公司, 型号 E1515); 涡旋混合器 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司, 型号 VORTEX-5); 超微量分光光度计 (南京五义科技股份有限公司, 型号 OneDrop); 冷冻切片机 (德国 Leica 公司, 型号 CM1900)。

## 2 方法

2.1 造模、分组及给药 随机筛选 72 只 SHR 大鼠喂食高脂饲料 (普通饲料 60%、猪油 12.5%、蔗糖 10%、蛋黄粉 10%、奶粉 5%、胆固醇 2%、胆盐 0.5%, 委托江苏美迪森生物医药有限公司制备), 作为 SHR-HFD 组; 剩余 6 只 SHR 大鼠喂食普通饲料, 作为 SHR 组; 6 只 WKY 大鼠喂食普通饲料, 作为 WKY 组, 10 周后将 SHR-HFD 组中体质量位于上游前 1/3 的大鼠 (24 只) 判定为造模成功的 OBH 大鼠<sup>[2]</sup>。将 24 只 OBH 大鼠随机分为

模型组、缬沙坦组和中药低、高剂量组, 分别灌胃给予生理盐水、30 mg/kg 缬沙坦和 19.35、38.7 g/kg 活血潜阳祛痰方, 持续 10 周。

2.2 血压测量 使用 BP-98A 智能无创血压仪测定大鼠清醒状态时心率和尾动脉血压, 包括收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。测量前, 将大鼠置于 37 °C 环境下适应 5 min, 待其安静后, 在大鼠尾根放置感应器, 开始测量, 每次测量重复 3 次, 取其平均值, 每 2 周测量 1 次

2.3 取材 末次给药后, 大鼠禁食 12 h, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠进行麻醉, 腹主动脉取血, 暴露胸腔后取出心脏, 预冷生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 心肌组织剪碎、分装, 于 -80 °C 保存。

2.4 组织病理学检查 按照标准程序对左心室组织样本进行固定、脱水和石蜡包埋。切片按照标准方案进行苏木精-伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色和小麦胚芽凝集素 (wheat germ agglutinin, WGA) 染色, 于光镜下进行组织学检查, 以观察和分析组织细胞形态。

2.5 线粒体钙离子 (Ca<sup>2+</sup>) 浓度测定 按照试剂盒说明书, 使用 Rhod-2AM 测量线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平, 于光镜下观察和捕捉图像。

2.6 RT-qPCR 法检测心脏组织 FUNDC1、IP3R2、MFN2、PACS2 mRNA 表达 提取心脏组织总 RNA, 经过 DNA 酶处理后, 将 RNA 反转录为 cDNA, 进行扩增反应。使用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算 mRNA 相对表达, 以 GAPDH 为内参进行标准化分析。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向序列	反向序列
FUNDC1	5'-CCCCCTCCCAAGACTATGA-3'	5'-CAGTCACGCCACCCATTACT-3'
IP3R2	5'-ACCACGTGGCCTATGTCTTG-3'	5'-GAACCCCGTCGTTACCTGTG-3'
MFN2	5'-AGCCTGCTGAGTGTGATGTG-3'	5'-AGAAGTCTTCTCCGTCTGC-3'
PACS2	5'-CCCATGAACCTGTTGCCAC-3'	5'-CACGTTTGAAACCCTGCATC-3'
GAPDH	5'-GGAGTCTACTGGCGTCTTCAC-3'	5'-ATGAGCCCTTCCACGATGC-3'

2.7 Western blot 法心脏组织 FUNDC1、IP3R2、MFN2、PACS2 蛋白表达 取适量待测心脏组织样本, 加含 PMSF 的 RIPA 裂解液裂解蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 8% 或 10% SDS-PAGE 凝胶电泳后转膜, 5% 脱脂牛奶封闭 10 min, 加入一抗 FUNDC1、IP3R2、MFN2、PACS2, 4 °C 摇床孵育过夜, 次日加入二抗室温孵育 1.5 h, 加入 ECL 发光液避光处理 5 min。使用成像系统进行扫描和分

析, 采用 Image J V1.54f 软件进行半定量分析。

2.8 统计学分析 采用 GraphPad 9.0.0 软件进行处理, 计量资料符合正态分布及方差齐性时以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析及 SNK 多重比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 造模前后各组大鼠血压变化 造模前, 与

WKY组比较, SHR组和SHR-HFD组大鼠SBP和DBP均升高 ( $P < 0.01$ )。高脂饲料喂养10周后, 与WKY组比较, SHR组大鼠SBP和DBP均升高

( $P < 0.01$ ); 与SHR组比较, SHR-HFD组大鼠SBP和DBP均升高 ( $P < 0.01$ )。结果见表2。

表2 造模前后大鼠血压比较 (1 mmHg=0.133 kPa,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	造模前		高脂饲料喂养10周	
		SBP/mmHg	DBP/mmHg	SBP/mmHg	DBP/mmHg
WKY组	6	105.17±9.37	75.33±9.65	127.33±14.80	81.33±9.14
SHR组	6	139.37±8.59**	98.83±7.22**	172.00±17.22**	114.83±9.42**
SHR-HFD组	72	140.03±11.39**	99.26±9.85**	197.04±13.46##	142.08±13.41##

注: 与WKY组比较, \*\* $P < 0.01$ , 与SHR组比较, ## $P < 0.01$ 。

造模成功后, 与WKY组比较, SHR组大鼠SBP和DBP均升高 ( $P < 0.01$ ); 与SHR组比较, 模型组大鼠SBP和DBP均升高 ( $P < 0.01$ ), 见表3。

坦组DBP低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 干预10周, 中药高剂量组DBP低于OBH组 ( $P < 0.01$ ), 见表5。

表3 造模成功后各组大鼠血压比较 (1 mmHg=0.133 kPa,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	SBP/mmHg	DBP/mmHg
WKY组	6	127.33±14.80	81.33±9.14
SHR组	6	172.00±17.22**	114.83±9.42**
模型组	24	193.79±11.23##	133.42±11.85##

注: 与WKY组比较, \*\* $P < 0.01$ , 与SHR组比较, ## $P < 0.01$ 。

3.2 活血潜阳祛痰方对OBH大鼠血压的影响 干预6周, 中药高剂量组和缬沙坦组SBP低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 干预8周和10周, 中药各剂量组和缬沙坦组SBP均低于模型组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见表4。干预8周, 中药高剂量组和缬沙

表4 干预期间各组大鼠SBP比较 (1 mmHg=0.133 kPa,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

组别	0周	2周	4周	6周	8周	10周
WKY组	127.33±14.80	132.17±8.93	129.33±10.86	128.50±8.12	126.00±5.10	126.17±9.09
SHR组	175.33±7.69**	176.67±11.17**	185.67±7.28**	189.83±6.68**	184.67±8.52**	181.83±5.42**
模型组	195.00±13.19##	204.17±9.87##	211.00±7.48#	211.50±8.85#	219.17±8.98	214.83±10.70##
中药低剂量组	191.33±14.76	198.83±9.81	204.00±17.29	210.33±12.37	201.83±10.76▲	198.17±9.72▲
中药高剂量组	196.67±8.69	198.83±13.18	197.33±15.53	198.83±10.55▲	195.00±9.61▲▲	188.67±5.01▲▲
缬沙坦组	195.50±7.20	200.67±10.35	203.83±11.02	196.67±9.35▲	196.17±12.09▲▲	190.17±5.85▲▲

注: 与WKY组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与SHR组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ 。

表5 干预期间各组大鼠DBP比较 (1 mmHg=0.133 kPa,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

组别	0周	2周	4周	6周	8周	10周
WKY组	81.33±9.14	88.50±7.09	92.00±9.34	87.83±10.19	85.33±9.29	82.00±7.13
SHR组	114.83±9.41**	120.17±8.42**	121.50±11.04**	121.83±11.05**	122.67±10.98**	119.50±7.06**
模型组	134.17±12.02##	136.83±9.81#	137.67±8.62##	138.83±6.79#	136.17±12.98#	130.33±6.15#
中药低剂量组	130.17±16.19	139.67±14.12	141.50±8.69	141.33±12.63	136.50±11.15	132.33±8.16
中药高剂量组	133.67±7.84	132.67±11.41	130.17±12.25	127.33±13.23	120.67±11.81▲	114.83±4.88▲▲
缬沙坦组	135.67±12.56	135.67±15.36	130.00±9.27	124.83±11.84▲	118.83±12.19▲	121.17±6.18

注: 与WKY组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与SHR组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ 。

3.3 活血潜阳祛痰方对OBH大鼠体质量、Lee's指数和心脏/胫骨比的影响 与SHR组比较, 模型组大鼠体质量、Lee's指数和心脏/胫骨比升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 中药高剂量组大鼠体

质量降低 ( $P < 0.05$ ), 中药各剂量组和缬沙坦组大鼠Lee's指数降低 ( $P < 0.01$ ), 中药高剂量组和缬沙坦组大鼠心脏/胫骨比降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见表6。

表6 各组大鼠体质量、Lee's指数和心脏/胫骨比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

组别	体质量/g	Lee's指数	(心脏/胫骨比)/(mg·mm <sup>-1</sup> )
WKY组	378.08±16.91	297.58±5.58	23.76±1.61
SHR组	350.33±28.77	305.09±8.39	26.95±1.12*
模型组	428.33±13.62##	326.46±6.36##	32.35±1.84##
中药低剂量组	415.67±23.26	308.53±4.88▲▲	29.23±1.57
中药高剂量组	389.17±20.86▲	297.93±5.59▲▲	28.25±0.83▲▲
缬沙坦组	418.00±19.40	307.96±11.96▲▲	28.74±4.43▲

注: 与SHR组比较, ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ 。

3.4 活血潜阳祛痰方对 OBH 大鼠心肌组织形态的影响 如图 1 所示, SHR 组大鼠心肌呈现轻度水肿、变性; 模型组大鼠心肌细胞水肿、变性程度更加严重, 伴有炎症细胞浸润; 活血潜阳祛痰方组心肌细胞水肿减轻, 炎症细胞浸润减少。

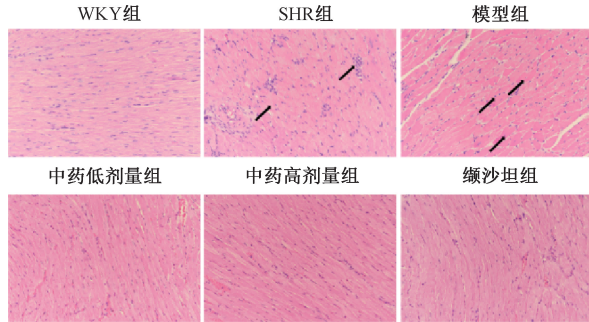


图 1 各组大鼠心肌组织 HE 染色 (×200)

3.5 活血潜阳祛痰方对 OBH 大鼠心肌细胞横截面积和心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平的影响 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌细胞横截面积增大 ( $P < 0.01$ ), 心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 与 SHR 组比较, 模型组大鼠心肌细胞横截面积增大 ( $P < 0.01$ ), 心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 中药各剂量组和缬沙坦组大鼠心肌细胞横截面积缩小 ( $P < 0.01$ ), 心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平降低 ( $P < 0.01$ ), 见图 2、表 7。

3.6 活血潜阳祛痰方对 OBH 大鼠心肌组织 MAM 相关基因 mRNA 表达的影响 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌组织 MFN2 mRNA 表达降低 ( $P <$

表 8 各组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2、MFN2 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	FUNDC1	IP3R2	MFN2	PACS2
WKY 组	1.01±0.15	1.00±0.05	1.02±0.25	1.06±0.40
SHR 组	2.39±0.74	2.09±0.22	0.71±0.14**	3.44±0.57
模型组	7.66±1.83 <sup>##</sup>	6.37±1.96 <sup>##</sup>	0.27±0.03 <sup>##</sup>	22.84±6.46 <sup>##</sup>
中药低剂量组	4.22±0.93 <sup>▲▲</sup>	3.33±0.87 <sup>▲▲</sup>	0.40±0.04	9.47±3.80 <sup>▲▲</sup>
中药高剂量组	2.45±0.74 <sup>▲▲</sup>	2.03±0.32 <sup>▲▲</sup>	0.58±0.05 <sup>▲▲</sup>	3.57±1.01 <sup>▲▲</sup>
缬沙坦组	2.04±0.58 <sup>▲▲</sup>	2.12±0.76 <sup>▲▲</sup>	0.58±0.09 <sup>▲▲</sup>	3.14±1.26 <sup>▲▲</sup>

注: 与 WKY 组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 SHR 组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ 。

3.7 活血潜阳祛痰方对 OBH 大鼠心肌组织 MAM 相关蛋白表达的影响 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌组织 FUNDC1、PACS2 蛋白表达升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), MFN2 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ); 与 SHR 组比较, 模型组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 中药低剂量组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2 蛋白表达升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), MFN2 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ), 中药高剂量组和缬沙坦组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2 蛋白表

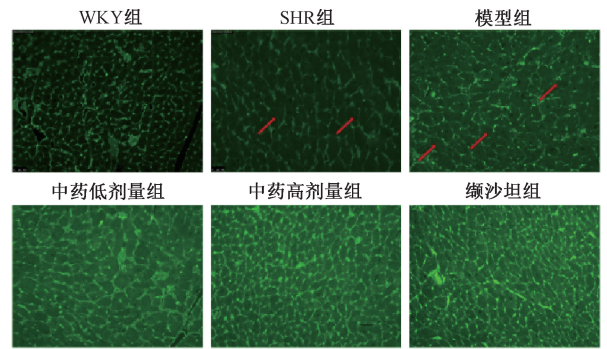


图 2 各组大鼠心肌组织 WGA 染色 (×200)

表 7 各组大鼠心肌细胞横截面积和心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	心肌细胞横截面积 (Fold)	Ca <sup>2+</sup> (平均荧光强度)
WKY 组	1.00±0.05	45.21±2.14
SHR 组	2.14±0.49**	90.85±3.18**
模型组	3.27±0.31 <sup>##</sup>	126.12±3.23 <sup>##</sup>
中药低剂量组	2.01±0.18 <sup>▲▲</sup>	86.93±7.03 <sup>▲▲</sup>
中药高剂量组	1.64±0.19 <sup>▲▲</sup>	60.26±8.02 <sup>▲▲</sup>
缬沙坦组	1.93±0.39 <sup>▲▲</sup>	52.57±3.21 <sup>▲▲</sup>

注: 与 WKY 组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 SHR 组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ 。

达降低 ( $P < 0.01$ ), 模型组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2 mRNA 表达升高 ( $P < 0.01$ ), MFN2 mRNA 表达降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 中药各剂量组和缬沙坦组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2 mRNA 表达降低 ( $P < 0.01$ ), 中药高剂量组和缬沙坦组大鼠心肌组织 MFN2 mRNA 表达升高 ( $P < 0.01$ ), 见表 8。

达降低 ( $P < 0.01$ ), MFN2 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ), 见图 3、表 9。

#### 4 讨论

活血潜阳祛痰方由丹参、川芎、钩藤、石决明等药物组成, 具有活血化瘀、平肝潜阳、祛痰化湿的作用。丹参中丹酚酸 B 可以抑制细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的水平来改善心肌收缩功能和内质网应激<sup>[3]</sup>。丹参总酚酸可以抑制心肌组织通道复合物 IP3R1-VDAC1-Grp75 介导的钙超载, 从而改善缺血再灌注大鼠的心肌损伤<sup>[4]</sup>。川芎中的川芎嗪能够抑制

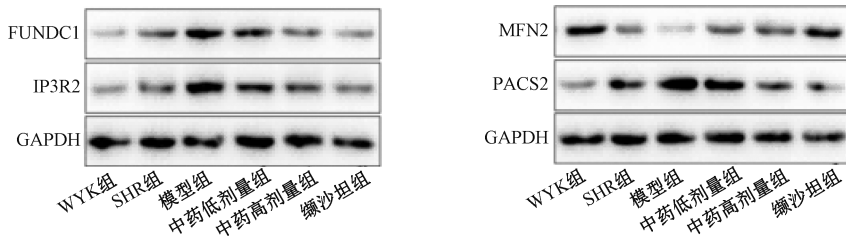


图3 各组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2、MFN2 蛋白条带图

表9 各组大鼠心肌组织 FUNDC1、IP3R2、PACS2、MFN2 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组别	FUNDC1	IP3R2	MFN2	PACS2
WKY 组	0.16±0.06	0.19±0.05	0.68±0.04	0.12±0.02
SHR 组	0.47±0.04*	0.46±0.14	0.24±0.06**	0.49±0.08**
模型组	1.03±0.22 <sup>##</sup>	0.99±0.30 <sup>#</sup>	0.12±0.02	0.89±0.22 <sup>##</sup>
中药低剂量组	0.59±0.05 <sup>▲▲</sup>	0.55±0.08 <sup>▲</sup>	0.40±0.04 <sup>▲▲</sup>	0.61±0.05
中药高剂量组	0.40±0.05 <sup>▲▲</sup>	0.40±0.11 <sup>▲▲</sup>	0.49±0.05 <sup>▲▲</sup>	0.42±0.04 <sup>▲▲</sup>
缙沙坦组	0.28±0.03 <sup>▲▲</sup>	0.31±0.09 <sup>▲▲</sup>	0.67±0.09 <sup>▲▲</sup>	0.31±0.04 <sup>▲▲</sup>

注：与 WKY 组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ ；与 SHR 组比较，<sup>#</sup>  $P < 0.05$ ，<sup>##</sup>  $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>▲</sup>  $P < 0.05$ ，<sup>▲▲</sup>  $P < 0.01$ 。

CaN/NFAT 信号通路阻滞钙通道从而降低细胞内钙超载，从而减轻心肌肥厚<sup>[5]</sup>。钩藤中主要成分钩藤碱能抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞  $Ca^{2+}$  的升高，抑制 CaN 的表达从而改善心肌肥厚<sup>[6]</sup>。现代药理研究提示，活血潜阳祛痰方在调节 MAM 结构和功能稳态中发挥协同作用。

线粒体约占成年心肌细胞体积的 30%，对心脏正常功能至关重要<sup>[7]</sup>，其功能高度依赖于线粒体质量控制，任一环节失衡均可导致线粒体功能障碍<sup>[8]</sup>。线粒体内钙稳态的维持对能量代谢至关重要，高浓度  $Ca^{2+}$  可诱导线粒体膜电位转移孔道开放，导致膜通透性增加、膜电位丧失及活性氧爆发，最终触发线粒体损伤和心肌细胞死亡<sup>[9]</sup>。课题组前期研究发现，OBH 心肌重塑与线粒体功能障碍及钙离子失衡密切相关<sup>[10-11]</sup>。本研究发现，OBH 大鼠表现出血压和 Lee's 指数升高，心肌细胞横截面积增大以及心肌重构加剧，同时心肌线粒体  $Ca^{2+}$  水平升高；活血潜阳祛痰方干预后，大鼠血压和 Lee's 指数均降低，心肌细胞形态得到改善，心肌线粒体  $Ca^{2+}$  水平降低。

MAM 是内质网和线粒体外膜间的动态连接结构，通过调节钙信号、自噬和线粒体生物发生等功能，在心肌细胞稳态中发挥核心作用<sup>[12-13]</sup>。FUNDC1 定位于线粒体外膜，与内质网中 IP3R2 蛋白相互结合形成蛋白连接桥<sup>[14]</sup>。另一项研究表明，FUNDC1 的缺失会降低 IP3R2 水平导致 MAM 消融，减少线粒体分裂蛋白表达，进而改善线粒体动力学失衡<sup>[15]</sup>。IP3R2 作为 IP3R 亚型中钙转运效率最高的通道蛋白，其过度表达可引起线粒体钙超

载，进而激活线粒体膜电位转移孔道开放导致线粒体肿胀和活性氧爆发<sup>[16-18]</sup>。此外，MFN2 作为线粒体融合的关键调控因子，通过 MFN2/MFN1 蛋白形成同源或异质复合物共同促进 MAM 的形成<sup>[19]</sup>。线粒体泛素连接酶诱导 MFN2 泛素化，进而破坏 MAM 结构稳定性，加剧钙超载<sup>[20]</sup>。有证据表明，PACS2 参与调节 MAM 的结构和功能，从而调控细胞钙信号传导、线粒体自噬等生命活动<sup>[21-22]</sup>。PACS2 还可通过调控钙连接蛋白在 MAM 中的分布，影响内质网和线粒体之间的钙交换效率<sup>[23]</sup>。线粒体钙浓度的升高可能进一步激活钙调神经磷酸酶及其转录因子信号，使活化 T 细胞核因子 3 磷酸化进入细胞核，启动 ANP/BNP 等心肌肥大相关的基因的转录<sup>[24]</sup>。MAM 相关蛋白的功能失衡可通过“钙超载-线粒体损伤”的恶性循环，在心肌肥厚中发挥关键作用。Shen 等<sup>[25]</sup>发现，在 H9c2 心肌细胞肥厚模型中 PACS2 表达上调，产生大量碎片化线粒体，PACS2 的敲除能够阻断钙信号异常传导，改善线粒体氧化应激及自噬失调。Luo 等<sup>[26]</sup>研究发现，心肌特异性 MFN2 敲除小鼠表现出线粒体功能障碍和心脏肥大，而过表达 MFN2 可以恢复线粒体动力学，减少活性氧过量产生。本研究结果显示，OBH 大鼠 FUNDC1、IP3R2、PACS2 mRNA 和蛋白表达升高，而 MFN2 mRNA 和蛋白表达降低；活血潜阳祛痰方干预后，大鼠 FUNDC1、IP3R2、PACS2 表达降低，MFN2 表达升高。

综上所述，活血潜阳祛痰方可能通过调控 MAM 相关基因和蛋白表达，改善心肌结构和功能，维持线粒体  $Ca^{2+}$  稳态，从而发挥改善心肌肥厚的作

用。这些发现为活血潜阳祛痰方在心血管疾病预防和治疗中的潜在应用提供了重要支持。

### 参考文献:

[ 1 ] Xie J, Ma Y, Gui M, *et al.* Efficacy of Huoxue Qianyang Qutan Recipe on essential hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Integr Med*, 2024, 22 ( 4 ): 484-492.

[ 2 ] Wang J, Dong Z, Gui M, *et al.* HuoXue QianYang QuTan Recipe attenuates left ventricular hypertrophy in obese hypertensive rats by improving mitochondrial function through SIRT1/PGC-1 $\alpha$  deacetylation pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20192909.

[ 3 ] Chen R C, Sun G B, Ye J X, *et al.* Salvianolic acid B attenuates doxorubicin-induced ER stress by inhibiting TRPC3 and TRPC6 mediated Ca<sup>2+</sup> overload in rat cardiomyocytes[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 276: 21-30.

[ 4 ] 温 静. 基于肌浆网-线粒体相互作用调控的丹参总酚酸抗心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.

[ 5 ] 邓 江, 吴 芹, 黄燮南. 川芎嗪对大鼠压力超负荷型心肌肥厚的保护作用[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(9): 785-788.

[ 6 ] 何 娜, 孙安盛, 吴 芹, 等. 钩藤碱对血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2010, 24(4): 255-260.

[ 7 ] Sun N, Finkel T. Cardiac mitochondria: A surprise about size[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82: 213-215.

[ 8 ] Zhuang L, Jia K, Chen C, *et al.* DYRK1B-STAT3 drives cardiac hypertrophy and heart failure by impairing mitochondrial bioenergetics[J]. *Circulation*, 2022, 145(11): 829-846.

[ 9 ] Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, *et al.* Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(9): 566-578.

[ 10 ] Ren J, Wu N N, Wang S, *et al.* Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1745-1807.

[ 11 ] Gui M, Yao L, Lu B, *et al.* Huoxue Qianyang Qutan recipe attenuates Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy by regulating reactive oxygen species production[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1446.

[ 12 ] Ma L, Chen C, Hai S, *et al.* Inhibition of mitochondrial fission alleviates zearalenone-induced mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane dysfunction in piglet sertoli cells[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(4): 253.

[ 13 ] Szymański J, Janikiewicz J, Michalska B, *et al.* Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and

mitochondrial structure[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1576.

[ 14 ] Wu S, Lu Q, Wang Q, *et al.* Binding of FUN14 domain containing 1 with inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes maintains mitochondrial dynamics and function in hearts *in vivo*[J]. *Circulation*, 2017, 136(23): 2248-2266.

[ 15 ] Wu S, Lu Q, Ding Y, *et al.* Hyperglycemia-driven inhibition of AMP-activated protein kinase  $\alpha$ 2 induces diabetic cardiomyopathy by promoting mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes *in vivo*[J]. *Circulation*, 2019, 139(16): 1913-1936.

[ 16 ] Bartok A, Weaver D, Golenár T, *et al.* IP3 receptor isoforms differently regulate ER-mitochondrial contacts and local calcium transfer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3726.

[ 17 ] Xiao W, Zhang J, Chen S, *et al.* Alleviation of palmitic acid-induced endoplasmic reticulum stress by augment of liver regeneration through IP3R-controlled Ca<sup>2+</sup> release[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 6148-6157.

[ 18 ] Namba T. BAP31 regulates mitochondrial function *via* interaction with Tom40 within ER-mitochondria contact sites[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(6): eaaw1386.

[ 19 ] Mao H, Chen W, Chen L, *et al.* Potential role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane proteins in diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199: 115011.

[ 20 ] Sugiura A, Nagashima S, Tokuyama T, *et al.* MITOL regulates endoplasmic reticulum-mitochondria contacts *via* mitofusin2[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(1): 20-34.

[ 21 ] Yang J, Sun M, Chen R, *et al.* Mitochondria-associated membrane protein PACS2 maintains right cardiac function in hypobaric hypoxia[J]. *iScience*, 2023, 26(4): 106328.

[ 22 ] Li C, Li L, Yang M, *et al.* PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2022, 71(5): 1034-1050.

[ 23 ] Li C, Li L, Yang M, *et al.* PACS-2: A key regulator of mitochondria-associated membranes (MAMs) [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105080.

[ 24 ] Yuan Y, Zhao L, Cao H, *et al.* BST-1 aggravates aldosterone-induced cardiac hypertrophy *via* the Ca<sup>2+</sup>/CaN/NFATc3 pathway[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2023, 42(4): 349-360.

[ 25 ] Shen Z, Zhang Y, Bu G, *et al.* Renal denervation improves mitochondrial oxidative stress and cardiac hypertrophy through inactivating SPI1/BACH1-PACS2 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112778.

[ 26 ] Luo F, Fu M, Wang T, *et al.* Down-regulation of the mitochondrial fusion protein Opa1/Mfn2 promotes cardiomyocyte hypertrophy in Su5416/hypoxia-induced pulmonary hypertension rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 747: 109743.