

中药通过调控内皮间质转化改善心肌纤维化的研究进展

田雄雄¹, 王卓颜², 刘宇熙¹, 李彩章¹, 王少兰^{1*}, 于远望^{2#} (¹陕西中医药大学基础医学院组织胚胎学教研室, 咸阳 712046; ²陕西省中西医结合心血管病防治重点实验室; *通讯作者, E-mail: wangshaolan13@163.com; #共同通讯作者, E-mail: yuyw2003214@163.com)

关键词: 内皮间质转化; 心肌纤维化; 中药; 心肌梗死; 糖尿病心脏病

中图分类号: R542.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-6611(2026)03-0338-06 DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.013

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是缺血、炎症、代谢异常等多种病理因素导致的心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)胶原纤维合成与降解失衡,过量沉积的胶原不仅破坏心脏正常结构、减少微循环,更会损害心脏舒缩功能,最终引发心力衰竭、心律失常甚至猝死,是心肌梗死、糖尿病心脏病等多种心脏疾病进展的共同病理进程^[1]。近年来,内皮间质转化(endothelial mesenchymal transition, EndMT)被证实是MF发生发展的核心病理机制,多种病理刺激会促使内皮细胞失去血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1/CD31)和血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)等特征性分子标志,转而高表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、成纤维细胞特异性蛋白1(FSP-1)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)等间质表型标志,并通过促进胶原异常沉积、破坏心肌灌注稳态,加剧心肌损伤与纤维化进程^[2,3]。

传统中药以多成分、多靶点的独特优势,在心脏疾病防治中积累了丰富经验。研究证实,中药复方及活性成分可通过直接靶向转化生长因子- β (TGF- β)/Smad、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB/Akt)、Notch等关键信号通路,进而抑制EndMT进程,延缓MF发展^[4,5]。因此,明确EndMT介导MF的核心机制,系统梳理中药调控EndMT干预MF的研究进展,对于挖掘MF治疗新靶点、拓展中药临床应用具有重要意义。本文围绕“中药-EndMT-MF”的核心逻辑,综述EndMT在MF中的病理作用机制,以及中药通过调控EndMT改善MF的最新进展,为临床MF治疗提供新策略。

1 EndMT的核心调控信号通路

EndMT的异常激活是MF病理进程的关键驱动环节,其发生依赖多条信号通路的协同调控及转录因子的级联激活。TGF- β 通路是EndMT进程的核心驱动轴。TGF- β 可与内皮细胞表面TGF- β 受体结合,激活下游Smad2/3磷酸化,进而与Smad4形成复合物转位入核,启动锌指转录因子Snail、Slug、锌指E盒结合同源框蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)等EndMT相关转录因子表达,最终抑制CD31、VE-cadherin等内皮标志物,上调 α -SMA、纤连蛋白等间质标志物,完成内皮细胞向间质细胞的转化^[2]。

Notch信号通路也在EndMT中发挥重要调控作用。Notch受体(Notch1-4)与其配体(如Jagged、Delta-like)结合,经水解切割释放Notch胞内结构域并转移至核内,与重组信号结合蛋白J κ 相互作用上调Snail、Slug等转录因子,进而促使EndMT发生^[6]。Notch通路还可通过与TGF- β 通路交互影响,协同调控EndMT, TGF- β 可上调Notch配体DLL4的表达,而Notch通路又能增强TGF- β 信号活性,二者协同促进EndMT进展^[7]。

Wnt通路的异常激活同样是EndMT的重要调控因素。当Wnt信号通路的核心蛋白 β -连环蛋白(β -catenin)发生磷酸化时,会破坏VE-cadherin/ β -catenin的结合稳定性,削弱细胞的黏附力,最终介导EndMT进程^[8]。此外,骨形态发生蛋白(BMP)、受体酪氨酸激酶、Hedgehog、核因子 κ B(NF- κ B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路也通过相互交

基金项目:国家自然科学基金项目(81904038);陕西省自然科学面上项目(2024JC-YBMS-669);陕西省教育厅重点实验室项目(23JS011);国家级大学生创新创业项目(S202410716043)

作者简介:田雄雄,男,2004-05生,在读本科, E-mail: 2940837497@qq.com

收稿日期:2026-01-13

又调控,共同参与EndMT的发生发展^[9-11],最终在组织纤维化、肿瘤微环境形成及血管重塑等病理生理过程中发挥关键作用。

2 EndMT介导MF参与多种心脏疾病的病理进程

心肌纤维化(MF)多见于心肌梗死(myocardial infarction, MI)、糖尿病和心律失常等多种疾病的病理进程,缺血、压力负荷过重和代谢紊乱等病理刺激会促使静息的心肌成纤维细胞活化、增殖、迁移、转分化,表达 α -SMA,同时产生大量胶原蛋白,引发心肌ECM的异常沉积^[12]。研究显示,在心肌梗死、糖尿病心肌病等疾病模型中,心肌组织中发生EndMT,导致心脏僵硬增加、顺应性降低,从而加速MF的进展^[13]。因此,抑制EndMT有望成为防治MF的有效策略。

2.1 心肌梗死:EndMT通过多通路加速梗死后MF

MI后不良的心脏重塑是导致心力衰竭的主要原因。MI后,EndMT通过调控TGF- β /Smad、Wnt等关键通路及相关分子机制,加速MF与心脏重构,是梗死后心功能恶化的重要推手^[5]。Alvandi等^[14]研究证实,MI后血浆中分泌型卷曲相关蛋白3水平降低,可通过上调转录因子FOXO1促进二尖瓣内皮细胞发生EndMT。胃肠道产生的胃饥饿素可上调Smad7抑制TGF- β 1/Smad2/3通路,进而阻断EndMT,从而减轻急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后的MF^[15]。Fan等^[16]证明MI后乳酸可通过诱导Snail1乳酸化修饰,激活TGF- β 1/Smad2通路促进EndMT,加剧MF与心功能损伤,而抑制Snail1可削弱这一病理进程。此外,非典型趋化因子受体4在MI边缘区/梗死区的表达上调,可通过促进心肌成纤维细胞增殖及白细胞介素-6分泌,以旁分泌方式诱导EndMT,加速MF与心脏重构^[17];而补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6、 α 7烟碱型乙酰胆碱受体、孤儿核受体Nur77等分子则通过抑制NF- κ B通路或直接调控EndMT,发挥抗纤维化作用^[18-20]。此外,通心络、复方丹参滴丸等中成药可抑制心脏微血管EndMT,下调梗死周边心室组织 α -SMA表达,上调CD31的表达,从而减轻梗死后MF^[21]。上述研究表明,EndMT是梗死后MF的关键驱动因素,靶向EndMT可改善梗死后心脏重构和功能。

2.2 糖尿病心肌病:高糖诱导的EndMT是MF的关键诱因

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)指的是糖尿病患者独立于高血压、显著瓣膜疾病及

冠状动脉疾病而发生的心肌结构异常与功能障碍,被认为是增加患者心脏衰竭风险最常见的并发症之一。在DCM的病理过程中,高血糖诱导的内皮细胞损伤引发EndMT激活,是MF发生的核心机制之一^[22]。通过高脂饮食联合链脲佐菌素注射构建的II型糖尿病大鼠模型显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂达格列净可激活腺苷酸活化蛋白激酶 α (adenosine monophosphate-activated protein kinase α , AMPK α),抑制TGF- β /Smad通路及氧化应激,进而抑制EndMT,减轻心脏重构程度^[23]。在糖尿病小鼠心脏组织中,大型多功能肽酶7(large multifunctional peptidase 7, LMP7)表达显著上调;应用LMP7特异性抑制剂ONX0914可显著抑制糖尿病小鼠心脏的EndMT进程,减轻MF并改善心功能^[24]。Wang等^[25]证实NOD样受体家族成员NLRC5缺失可通过抑制Smad2/3信号通路及相关转录因子介导的EndMT,改善DCM诱发的MF。微小RNA(microRNA, miRNA)作为重要的转录后调控因子,可通过靶向调控相关通路参与EndMT过程,进而影响DCM的发生发展。高糖可通过miR-200b-p300通路诱导EndMT,加速DCM进展^[26];而DCM大鼠心肌组织及高糖诱导的内皮细胞中miR-195-5p表达升高,沉默miR-195-5p可通过靶向Smad7抑制TGF- β 1/Smads/Snail信号通路,从而抑制EndMT并减轻MF^[27]。此外,内皮特异性沉默信息调节因子6(Sirt6)敲除可加重糖尿病小鼠血管周围纤维化、心肌细胞肥大及心功能下降并加速DCM进展,Sirt6是糖尿病心肌病的关键保护因子,其通过抑制Notch1信号通路激活,调控心肌微血管EndMT进展^[28]。亦有研究证实,EndMT受非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)的表观遗传调控,揭示了DNA甲基化修饰与ncRNA在DCM-EndMT中的相互作用机制^[29]。Wu等^[30]研究显示,西格列汀可通过上调基质衍生因子-1 α 表达,抑制蛋白激酶A/细胞外调节蛋白激酶(PKA/ERK)及TGF- β 1通路,逆转人主动脉内皮细胞的EndMT及糖尿病大鼠心功能异常。Ma等^[31]指出,鸢尾素可通过调控脂联素受体1/AMPK信号通路抑制EndMT,显著减轻DCM小鼠MF并改善心功能障碍。因此,EndMT是DCM进展的关键驱动环节,其调控涉及TGF- β /Smad、Notch、AMPK等多条通路及表观遗传修饰。

2.3 心力衰竭(heart failure, HF):EndMT通过胶原沉积加剧心室重塑与功能恶化

HF发生时,左心室重塑常伴随心肌损伤及

ECM的异常改变;EndMT通过调控Smad3、晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)等分子机制,促进MF进展。Zhang等^[32,33]通过构建横向主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)诱导的压力超负荷HF小鼠模型,证实晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)/RAGE-自噬-EndMT轴参与MF进展,敲除RAGE基因可通过抑制EndMT改善MF。使用胱硫醚 γ -裂解酶(cystathionine γ -lyase, CSE)基因敲除和内皮过表达小鼠,经TAC诱导HF模型,证实硫化氢(H₂S)可通过CSE-H₂S轴及一氧化氮相关机制调控EndMT进程,减轻MF进而改善压力超负荷诱导的HF严重程度^[34]。抑制溴结构域蛋白4可减轻TAC诱导的MF及TGF- β 诱导的EndMT,其机制可能与下调EndMT特异性转录因子(Snail、Twist、Slug)、抑制Smads通路及TGF- β 受体I表达相关^[35]。泛素特异性蛋白酶7在射血分数保留型HF小鼠中可与SMAD3结合,通过去除K63泛素链稳定SMAD3蛋白并促进其磷酸化及核转位,进而加剧EndMT与MF^[36]。Wilhelmi等^[37]在两种小鼠压力超负荷模型(升主动脉缩窄术和渗透微量泵输注血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)中证实重组人激素松弛素-2通过组蛋白修饰的表观遗传调控,上调松弛素/胰岛素样家族肽受体1表达并激活Notch通路,抑制TGF- β 诱导的EndMT,并剂量依赖性减轻MF。通过主动脉结扎术建立慢性HF模型证实,吡格列酮可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ),抑制TGF- β /Smad信号通路及压力超负荷诱导的EndMT,进而减轻MF,发挥心脏保护作用^[38]。综上,在HF的进程中,EndMT是MF的关键驱动因素,可通过多条信号通路被调控,进而影响HF的发生发展。

2.4 高血压:EndMT介导的血管重构与MF相互促进

长期高血压可引发心肌细胞肥大、心肌组织内纤维结缔组织异常增生,进而代偿性引起左心室肥厚和扩张,促使MF的发生。EndMT是肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)中肺血管重构的重要病理基础^[39]。Wu等^[40]在自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)模型中发现,血压升高会加剧MF和EndMT,而氯沙坦和哌唑嗪可通过调控TGF- β /Smad通路抑制EndMT,进而减轻MF。在SU5416+缺氧诱导的PH小鼠模型和缺氧诱导的人肺动脉内皮细胞中,研究证实缺氧不仅能诱导慢性缺氧PH大鼠的肺血管重构,还会触发EndMT的

发生^[41]。芪参六味方则可通过抑制EndMT减轻SHR大鼠MF,并有效改善其心脏舒张功能^[42]。此外,肠系膜血管发生的EndMT及硬化与高血压的形成亦存在紧密关联,抑制这一进程有望缓解高血压的持续恶化^[43],提示EndMT在高血压相关MF中具有“血管-心肌”联动调控的病理特征。

综上所述,TGF- β /Smad通路介导的内皮细胞表型转化是多种心脏疾病中EndMT的共同核心机制,决定了EndMT在MF发生中的关键作用。EndMT的诱发因素(缺血、高糖、压力超负荷、缺氧等)与特异性调控通路(AMPK α 、Notch、AGEs/RAGE-自噬、miRNA调控等)则因疾病类型而异,与不同疾病的独特病理特征(如MI后的缺血微环境、DCM的高糖代谢紊乱)密切相关。这种“共性机制,个性触发”的特征,既为靶向EndMT防治不同类型心脏疾病相关MF提供了统一的核心靶点,同时也提示需结合疾病个性化特征制定精准调控策略。

3 中药调控EndMT干预MF的作用机制

目前临床常用血管紧张素转换酶抑制剂或Ang II受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂、SGLT2抑制剂等药物改善心肌重构和纤维化,然而,部分患者疗效不佳常需联合用药,易造成低血压、高血钾、肝肾功能损伤等风险的叠加。此外,目前针对MF的特异性治疗药物仍较为缺乏,临床需求仍未满足。中药凭借其多成分、多靶点的特性,在MF防治领域展现出独特的优势^[44],多种中药复方和活性成分能够通过调控TGF- β /Smad、AKT/糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)/Snail等信号通路抑制EndMT进程,减少心肌胶原沉积与纤维化重构,进而改善MF相关心功能障碍。

3.1 中药复方:多通路协同调控EndMT改善MF

复方中药通心络具有益气活血、通络止痛的功效,被广泛应用于心血管疾病的治疗。通心络可通过多重机制抑制EndMT:一方面通心络可降低缺氧诱导的人心脏微血管内皮细胞缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/Snail表达,另一方面激活神经调节蛋白-1(NRG-1)/ErbB-PI3K/AKT级联通路,减少AMI大鼠梗死周边组织 α -SMA表达、增加CD31表达,从而减轻MF^[45,46]。通心络还可通过PI3K/AKT通路抑制EndMT,缓解小鼠心肌缺血再灌注损伤后MF进展^[47]。

补肾活血益气方通过调控SIRT1/Notch1通路抑制EndMT,进而改善HF大鼠的心功能和心肌损伤,

减轻MF^[4]。复方丹参滴丸则可降低梗死周边心室组织 α -SMA,上调CD31的表达抑制EndMT,减少缺血再灌注后MF^[48]。芪参六味方具有益气活血、补益肝肾的功效,可通过抑制EndMT减轻SHR大鼠的MF,改善心脏舒张功能^[42]。中药复方心阴片可以上调SIRT1、抑制TGF- β /Smad通路及EndMT,减少胶原蛋白I/III沉积,进而改善TAC诱导的HF小鼠心功能^[49]。芪蒴强心胶囊则通过下调miR-21表达,抑制心肌组织EndMT,同时增加BMP7表达、降低TGF- β 1和Smad2表达,改善HF小鼠心功能并减轻MF^[50]。

3.2 单味中药及活性成分:靶向EndMT关键分子

精准干预作用

黄芪甲苷作为黄芪的核心活性成分,可通过双重机制抑制EndMT改善MF:一是靶向AKT/GSK3- β /Snail信号通路,抑制EndMT^[51];二是直接与Ras同源基因家族成员A(ras homolog family member A, RhoA)蛋白结合,抑制TGF- β 1诱导的内皮细胞及心肌组织EndMT,改善MF与小鼠HF^[52]。丹参提取物丹参酮II A可通过阻断Smad信号通路,抑制TGF- β 1诱导的EndMT^[53]。柴胡皂苷A是柴胡发挥药效的关键物质,可阻断TGF- β 介导的心脏内皮EndMT,保护心脏免受压力超负荷诱导的纤维化^[54]。葛根素是葛根中提取的一种主要活性成分,葛根素能上调PPAR- γ 、抑制TGF- β 1/Smad2介导的EndMT,进而改善TAC诱导的MF^[55]。杜仲、车前草、地黄等中药材的活性成分桃叶珊瑚苷可促进压力负荷诱导的小鼠心肌组织CD31和CD34的表达,抑制 α -SMA和波形蛋白的表达,通过抑制EndMT改善压力负荷诱导的MF^[56]。五味子提取物五味子乙素通过抑制NF- κ B与活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,抑制Ang II诱导的血管内皮EndMT及纤维化表型,进而改善炎症与氧化应激诱导的血管重构^[57]。网络药物水蛭素可以改善缺氧诱导的人心脏微血管内皮细胞发生EndMT,其机制可能与调控HIF- α /TGF- β 1/smadsnail通路有关^[58]。车前子苷可通过阻断RAGE-自噬-EndMT通路,有效阻断EndMT进程,进而减轻AGEs诱导的MF,发挥心脏保护作用^[33]。生姜提取物姜酮可通过上调心脏组织CD31和CD34、下调 α -SMA等的表达抑制EndMT,进而发挥抗心肌纤维化的作用^[59]。

综上所述,多种中药复方、单味中药及活性成分可通过靶向调控TGF- β /Smad、SIRT1/Notch、PI3K/Akt、HIF-1 α 等信号通路,同时发挥抗炎、抗氧化、改善微循环等作用,共同抑制EndMT,进而延缓MF进

展(见图1)。中药复方凭借多成分协同效应,呈现“多通路、多靶点”的调控优势,可同时作用于缺氧应答、信号通路激活、表型转化等EndMT关键环节,适配MF复杂的病理网络,如通心络、芪蒴强心胶囊等均可通过多条通路协同抑制EndMT。单味中药及活性成分则具有“精准靶向”的特点,直接作用于EndMT核心分子或通路(如黄芪甲苷调控AKT/GSK3- β /Snail、丹参酮II A阻断Smad通路),作用机制清晰,便于精准干预。

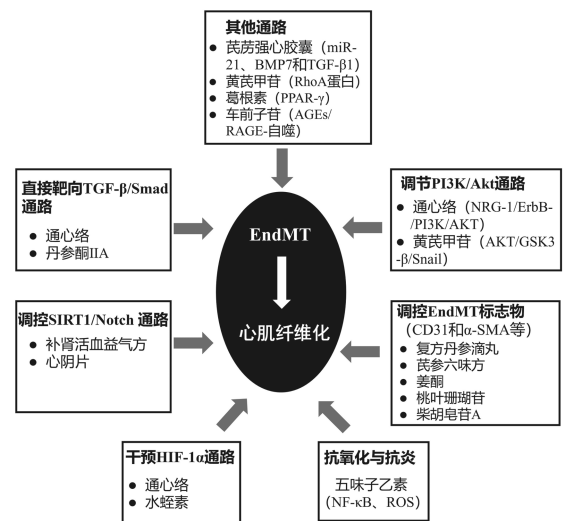


图1 中药干预EndMT改善MF的多靶点多途径机制示意图

4 结语与展望

MF作为各类心血管疾病进展的关键病理进程,EndMT是其核心驱动机制,靶向调控EndMT成为改善MF的重要突破口。中药凭借多靶点、多途径、低毒副作用的独特优势,在干预EndMT、减轻心肌胶原异常沉积方面展现出显著潜力。现有研究已明确,单味中药活性成分、中药复方及中成药不仅能直接靶向核心通路(TGF- β /Smad、SIRT1/Notch、PI3K/Akt)抑制EndMT进程,还能通过抗炎、抗氧化、调节自噬等多重环节协同调控EndMT,为MF的防治提供了多维度策略,推动心血管疾病治疗从“宏观症状控制”向“微观病理逆转”转变。

尽管目前中药调控EndMT改善MF的研究取得了一定进展,但仍存在诸多不足亟待解决:一方面,中药活性成分的作用机制缺乏系统性探索,网络药理学与多组学整合分析不足;另一方面,中药复方由于其多成分、多靶点的特性,调控EndMT的过程可能涉及多条信号通路的交叉对话,药效物质基础

不清、配伍机制复杂,限制了其整体疗效的充分发挥。此外,基础研究成果如何有效转化为临床应用仍是一个亟待解决的问题。未来需加强中药干预EndMT的分子机制研究,结合网络药理学、单细胞测序等技术挖掘关键靶点;开展高质量临床研究,明确中药调控EndMT的临床疗效与安全性;探索中药复方的配伍规律与药效物质基础,为中药MF防治提供更充分的科学依据。

参考文献:

- [1] Ghazal R, Wang M, Liu D, *et al.* Cardiac fibrosis in the multi-omics era: implications for heart failure [J]. *Circ Res*, 2025, 136(7):773-802.
- [2] Zhang Z, Fang Z, Ge J, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2025, 31(11):992-1007.
- [3] Mimouni M, Lajoix AD, Desmetz C. Experimental models to study endothelial to mesenchymal transition in myocardial fibrosis and cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):382.
- [4] Chen C, Wang J, Hou C, *et al.* Bushen Huoxue Yiqi formula alleviates cardiac fibrosis in ischemic heart failure through SIRT1/Notch1 pathway-mediated EndMT [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156252.
- [5] 罗云菲, 梅志刚, 张文丽. 内皮间质转化与心肌梗死后心室重构及中医药干预研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12):3168-3177.
- [6] Wang J, Zhao R, Xu S, *et al.* NOTCH1 mitochondria localization during heart development promotes mitochondrial metabolism and the endothelial-to-mesenchymal transition in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9945.
- [7] Hall IF, Kishta F, Xu Y, *et al.* Endothelial to mesenchymal transition: at the axis of cardiovascular health and disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(3):223-236.
- [8] Kim R, Chang W. Endothelial-to-mesenchymal transition in health and disease: molecular insights and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(23):11724.
- [9] Docshin P, Bairqdar A, Malashicheva A. Interplay between BMP2 and Notch signaling in endothelial-mesenchymal transition: implications for cardiac fibrosis [J]. *Stem Cell Investig*, 2023, 10:18.
- [10] Fang Z, Zhao G, Zhao S, *et al.* GTF2H4 regulates partial EndMT via NF- κ B activation through NCOA3 phosphorylation in ischemic diseases[J]. *Innovation (Camb)*, 2024, 5(2):27-41.
- [11] Dong R, Zhang X, Liu Y, *et al.* Rutin alleviates EndMT by restoring autophagy through inhibiting HDAC1 via PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic kidney disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112:154700.
- [12] Liu W, Yuan Q, Cao S, *et al.* Review: acetylation mechanisms and targeted therapies in cardiac fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193:106815.
- [13] Singh A, Bhatt KS, Nguyen HC, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):6180.
- [14] Alvandi Z, Nagata Y, Passos LSA, *et al.* Wnt site signaling inhibitor secreted frizzled-related protein 3 protects mitral valve endothelium from myocardial infarction-induced endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7):e023695.
- [15] Chen H, Liu Y, Gui Q, *et al.* Ghrelin attenuates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction via inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in rat model [J]. *Peptides*, 2019, 111:118-126.
- [16] Fan M, Yang K, Wang X, *et al.* Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5):eadc9465.
- [17] Zhang M, Zhang M, Zhou T, *et al.* Inhibition of fibroblast IL-6 production by ACKR4 deletion alleviates cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 547:139-147.
- [18] 向家培, 雷玉华. CTRP6在心脏纤维化和内皮向间质转化中的作用研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(5):298-304.
- [19] Li X, Zhu X, Li B, *et al.* Loss of α 7nAChR enhances endothelial-to-mesenchymal transition after myocardial infarction via NF- κ B activation [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1):113300.
- [20] Chen J, Jia J, Ma L, *et al.* Nur77 deficiency exacerbates cardiac fibrosis after myocardial infarction by promoting endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1):495-506.
- [21] 曾滇梅, 彭旷. 基于内皮间质转化治疗心肌纤维化的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(11):61-64.
- [22] Wang E, Wang H, Chakrabarti S. Endothelial-to-mesenchymal transition: an underappreciated mediator of diabetic complications [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1050540.
- [23] Tian J, Zhang M, Suo M, *et al.* Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16):7642-7659.
- [24] Wang M, Liu Y, Dai L, *et al.* ONX0914 inhibition of immunoproteasome subunit LMP7 ameliorates diabetic cardiomyopathy via restraining endothelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(16):1297-1309.
- [25] Wang B, Wu Y, Ge Z, *et al.* NLR5 deficiency ameliorates cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy by regulating EndMT through Smad2/3 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(3):545-553.
- [26] Feng B, Cao Y, Chen S, *et al.* miR-200b mediates endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):768-779.
- [27] Ding H, Yao J, Xie H, *et al.* MicroRNA-195-5p downregulation inhibits endothelial mesenchymal transition and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting smad7 and inhibiting transforming growth factor beta 1-smads-snail pathway [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:709123.
- [28] Zhang Y, Dong Y, Xiong Z, *et al.* Sirt6-mediated endothelial-to-mesenchymal transition contributes toward diabetic cardiomyopathy via the notch1 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:4801-4808.
- [29] Wang E, Chen S, Wang H, *et al.* Non-coding RNA-mediated endothelial-to-mesenchymal transition in human diabetic cardio-

- myopathy, potential regulation by DNA methylation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):303.
- [30] Wu Y, Xu M, Bao H, *et al.* Sitagliptin inhibits EndMT *in vitro* and improves cardiac function of diabetic rats through the SDF-1 α /PKA pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 841-848.
- [31] Ma YL, Xu M, Cen XF, *et al.* Tectorigenin protects against cardiac fibrosis in diabetic mice heart via activating the adiponectin receptor 1-mediated AMPK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116589.
- [32] Zhang L, He J, Wang J, *et al.* Knockout RAGE alleviates cardiac fibrosis through repressing endothelial - to - mesenchymal transition (EndMT) mediated by autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):470.
- [33] Zhang L, Guo YN, Liu J, *et al.* Plantamajoside attenuates cardiac fibrosis via inhibiting AGEs activated - RAGE/autophagy/EndMT pathway[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(3):834-847.
- [34] Li Z, Xia H, Sharp TE 3rd, *et al.* Hydrogen sulfide modulates endothelial-mesenchymal transition in heart failure[J]. *Circ Res*, 2023, 132(2):154-166.
- [35] Song S, Liu L, Yu Y, *et al.* Inhibition of BRD4 attenuates transverse aortic constriction- and TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127:83-96.
- [36] Yuan S, Wang Z, Yao S, *et al.* Knocking out USP7 attenuates cardiac fibrosis and endothelial-to-mesenchymal transition by destabilizing SMAD3 in mice with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Theranostics*, 2024, 14(15):5793-5808.
- [37] Wilhelmi T, Xu X, Tan X, *et al.* Serelaxin alleviates cardiac fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition via RXFP1[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9):3905-3924.
- [38] Wei WY, Zhang N, Li LL, *et al.* Pioglitazone alleviates cardiac fibrosis and inhibits endothelial to mesenchymal transition induced by pressure overload[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1):26-36.
- [39] Gorelova A, Berman M, Al Ghoulch I. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary arterial hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(12):891-914.
- [40] Wu M, Peng Z, Zu C, *et al.* Losartan attenuates myocardial endothelial-to-mesenchymal transition in spontaneous hypertensive rats via inhibiting TGF- β /smad signaling[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155730.
- [41] Peng B, Zhou Y, Fu X, *et al.* THBS1 mediates hypoxia driven EndMT in pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2024, 14(4): e70019.
- [42] 黄丽君, 董菲, 高群, 等. 芪参六味方抑制内皮-间质转化改善自发性高血压大鼠心肌纤维化的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(3):452-458.
- [43] 都昌乐, 王瑜, 付计锋, 等. 可诱导共刺激分子参与自发性高血压大鼠肠系膜血管内皮-间质转化及硬化[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(2):308-316.
- [44] Ren C, Liu K, Zhao X, *et al.* Research progress of traditional chinese medicine in treatment of myocardial fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:853289.
- [45] Yin Y, Zhang Q, Zhao Q, *et al.* Tongxinluo attenuates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via inhibition of endothelial -to- mesenchymal transition [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:6595437.
- [46] Li Z, Yin YJ, Wei YR, *et al.* Protective role of Tongxinluo in mitigating myocardial fibrosis in mice with acute myocardial infarction via neuregulin-1 upregulation and Inhibition of endothelium-interstitial transition[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(2):103-115.
- [47] Wei YR, Hou YL, Yin YJ, *et al.* Tongxinluo activates PI3K/AKT signaling pathway to inhibit endothelial mesenchymal transition and attenuate myocardial fibrosis after ischemia-reperfusion in mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(7):608-615.
- [48] 马有刚, 康峰光, 徐如林, 等. 复方丹参滴丸减少心肌微血管内皮-间质转化保护缺血-再灌注大鼠的心功能[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(3):355-363.
- [49] Li Q, Ye T, Chu Q, *et al.* Biotechnological elucidation of Xinyin Tablet's mechanism: SIRT1 activation attenuates cardiac fibrosis via suppressing endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Iran J Biotechnol*, 2025, 23(2):90-103.
- [50] 王峰蕾, 赵阳阳, 于金玲, 等. 芪苈强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌内皮间充质作用及机制研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(22):2789-2794.
- [51] 魏澜, 王陵军, 何嘉琪, 等. 基于 AKT/GSK3- β /SNAIL 通路探讨黄芪甲苷对心力衰竭心肌纤维化小鼠的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(9):1231-1237.
- [52] Wang Q, Zhang R, Li N, *et al.* Astragaloside IV binds with RhoA, inhibits EndMT and ameliorates myocardial fibrosis in mice[J]. *Am J Chin Med*, 2025, 53(7):2199-2221.
- [53] 齐鸿飞, 葛腾, 王少兰, 等. 丹参酮 II A 减轻 TGF- β 1 诱导内皮间质转化的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(4):73-78.
- [54] Liu Y, Gao L, Zhao X, *et al.* Saikosaponin A protects from pressure overload - induced cardiac fibrosis via inhibiting fibroblast activation or endothelial cell endMT[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(13):1923-1934.
- [55] Jin YG, Yuan Y, Wu QQ, *et al.* Puerarin protects against cardiac fibrosis associated with the inhibition of TGF- β 1/Smad2-mediated endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *PPAR Res*, 2017, 2017:2647129.
- [56] 蔡珠兰, 吴青青, 唐其柱. 桃叶珊瑚苷对压力负荷诱导的小鼠心肌纤维化的影响及机制研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(6):1025-1029.
- [57] You S, Qian J, Wu G, *et al.* Schizandrin B attenuates angiotensin II induced endothelial to mesenchymal transition in vascular endothelium by suppressing NF- κ B activation[J]. *Phytomedicine*, 2019, 62:152955.
- [58] 刘依, 尹玉洁, 韩宁馨, 等. 水蛭素对缺氧诱导心脏微血管内皮细胞间质分化的作用及机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9):1120-1126.
- [59] 胡童童, 吴青青, 蔡珠兰, 等. 姜酮抑制压力负荷诱导的小鼠心肌纤维化及机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(7):755-758.