

引用:翟雪芹,高玉,王晓峰.芪红胶囊对慢性心力衰竭大鼠胸主动脉基因表达的调控机制[J].中医导报,2026,32(1):64-70.

# 芪红胶囊对慢性心力衰竭大鼠胸主动脉基因表达的调控机制\*

翟雪芹,高玉,王晓峰

(新疆医科大学第四临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** 目的:探讨芪红胶囊对慢性心力衰竭(CHF)大鼠主动脉基因表达模式的调控作用及其机制。方法:将18只大鼠随机分为假手术组、模型组和芪红胶囊干预组,每组6只。模型组和芪红胶囊干预组通过胸主动脉缩窄术构建CHF大鼠模型,芪红胶囊干预组给予芪红胶囊(0.648 g/kg)灌胃,假手术组、模型组给予等体积生理盐水(10 mL/kg)灌胃,连续干预28 d。末次给药8 h后,留取胸主动脉组织,提取总RNA进行转录组测序(RNA-seq)并获取数据。利用生物信息学分析识别差异表达基因(DEGs),并对其进行基因本体(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集,探讨潜在的功能机制。利用MSigDB数据库进行基因集变异分析,进一步构建蛋白质互作(PPI)网络。整合CHF相关基因及芪红胶囊活性成分,构建“芪红胶囊-中药活性成分-靶点-CHF”互作网络。结果:DEGs显著富集于B细胞受体信号通路、B细胞分化、T细胞增殖正调控及红细胞稳态通路,提示芪红胶囊可能通过免疫调控改善CHF。神经嵴细胞迁移、自噬的正向调控及雌二醇反应基因集在治疗中发挥关键作用。靶点基因(Ryr1、Ca<sub>v</sub>1d、Gpx1、Txnip、Ptgs2、Dusp1、ErbB4、Rock1、Lrrk2)与上述生物学过程密切相关,Gpr35和Fgg是芪红胶囊调控CHF的关键靶点。结论:芪红胶囊可通过多靶点、多通路(如炎症反应、免疫功能、自噬、氧化应激等)干预CHF进展,其核心成分(醇类、酸类、氨基酸衍生物等)可通过Gpr35和Fgg等关键靶点发挥治疗作用。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;芪红胶囊;转录组测序;差异表达基因;大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)01-0064-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.010

## Regulatory Mechanism of Qihong Capsule (芪红胶囊) on Gene Expression in the Thoracic Aorta of Rats with Chronic Heart Failure

ZHAI Xueqin, GAO Yu, WANG Xiaofeng

(Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the regulatory effect and mechanism of Qihong capsule on the gene expression profile in the aorta of rats with chronic heart failure (CHF). Methods: A total of 18 rats were randomly divided into the sham-operated group, model group, and Qihong capsule intervention group, with 6 rats in each group. The CHF model was established by thoracic aortic constriction in the model group and Qihong capsule intervention group. The Qihong capsule intervention group was administered Qihong capsule (0.648 g/kg) by gavage, while the sham-operated group and model group received an equal volume of normal saline(10 mL/kg) for 28 consecutive days. Eight hours after the last administration, thoracic aortic tissues were collected, and total RNA was extracted for transcriptome sequencing (RNA-seq). Differentially expressed genes (DEGs) were identified through bioinformatics analysis, followed by Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis to explore potential functional mechanisms. Gene set variation analysis was performed using the MSigDB database, and a protein-protein interaction (PPI) network was constructed. An interaction network of "Qihong capsule-active components-targets-

\*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C558);国家自然科学基金项目(82360902);“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(TSYC202401B114)

通信作者:王晓峰,女,教授,主任医师,研究方向为中医药防治心血管疾病

CHF" was built by integrating CHF-related genes and the active components of Qihong capsule. Results: DEGs were significantly enriched in pathways such as the B cell receptor signaling pathway, B cell differentiation, positive regulation of T cell proliferation, and erythrocyte homeostasis, suggesting that Qihong capsule may improve CHF through immunomodulation. Gene sets related to neural crest cell migration, positive regulation of autophagy, and cellular response to estradiol played key roles in the treatment. Target genes (Ryr1, Cacna1d, Gpx1, Txnip, Ptgs2, Dusp1, Erbb4, Rock1, Lrk2) were closely associated with the aforementioned biological processes. and Gpr35 and Fgg were key targets through which Qihong capsule regulates CHF. Conclusion: Qihong capsule may intervene in the progression of CHF through multiple targets and pathways (inflammatory response, immune function, autophagy, oxidative stress, etc.). Its core components (alcohols, acids, amino acid derivatives, etc.) likely exert therapeutic effects by acting on key targets such as Gpr35 and Fgg.

[Keywords] chronic heart failure; Qihong capsule; transcriptome sequencing; differentially expressed genes; rat

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种复杂且危及生命的临床综合征,以高发病率、高死亡率为显著特征,严重损害患者的躯体运动能力和生活质量,给社会和家庭造成巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。随着全球人口老龄化进程加快、心血管危险因素的增加以及心血管疾病生存率的提高,CHF患病率持续上升<sup>[2]</sup>。因此,CHF的防治已成为当前公共卫生领域的重点议题。近年来药物治疗的循证依据不断更新,介入技术快速发展,但CHF患者仍面临病情反复、预后不佳的困境。中医药在CHF的防治中形成了独特的理论体系和丰富的临床诊疗经验,尤其在延缓疾病进展、改善心脏功能及提升患者生存质量等方面优势显著。

芪红胶囊是王晓峰教授传承国医大师沈宝藩“痰瘀同治”理论研发的中药复方制剂。其组方包括黄芪、桂枝、红景天、丹参、葶苈子、泽泻,具有通瘀化痰、扶正祛邪的功效。前期研究显示,芪红胶囊能够改善心力衰竭患者的心功能及临床症状,增加6 min步行距离,延缓疾病进程<sup>[3]</sup>。动物实验进一步证实,芪红胶囊能够抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌纤维化,降低冠脉及外周阻力,改善血流动力学<sup>[4-5]</sup>。然而,该药治疗CHF的具体作用机制及关键靶点尚未完全阐明。近年来,转录组学与网络药理学的结合为揭示中药复方的作用机制提供了新思路。本研究拟通过整合这两种技术,筛选芪红胶囊治疗CHF的潜在靶点,以期后续机制研究提供分子层面的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 18只健康雄性SD大鼠,6~8周龄,体质量210~230 g,购于新疆医科大学实验动物中心。动物生产许可证号:SYXK(新)2021-0003;动物质量合格证号:20230327Aazz0100018609。大鼠饲养于新疆医科大学动物实验中心,12 h/12 h明暗交替,光照柔和、均匀,温度(22±2)℃,相对湿度60%~80%,自由进食、饮水,适应性饲养1周。本实验操作程序严格遵循实验动物照料和使用原则,已通过新疆医科大学实验动物伦理委员会审核批准(伦理号:IACUC-20230227-22)。

**1.2 药物与试剂** 芪红胶囊(新疆维吾尔药业有限责任公司,批号:9220409);舒泰50(法国维克有限公司,批号:8SKGA);盐酸赛拉嗪注射液(圣达动物药品有限公司,批号:20220301);RQ1 RNase-Free DNase[普洛麦格(北京)生物技术有限公

司,批号:M6101]。

**1.3 主要仪器** 无创小动物人工呼吸机(成都泰盟软件有限公司,型号:HX-300S);-80℃低温冰箱(合肥美菱公司,型号:DW-HL388);包埋机(常州市中威电子仪器有限公司,型号:BMJ-A);组织摊片机(常州市中威电子仪器有限公司,型号:PHY-III);成像系统(湖北百奥斯生物科技有限公司,型号:BP0211)。

**1.4 分组、造模及给药** 按随机数字表法将18只大鼠分为假手术组、模型组和芪红胶囊干预组,每组6只。模型组和芪红胶囊干预组大鼠根据现行文献方法<sup>[6-7]</sup>,通过胸主动脉缩窄术建立CHF模型。术前大鼠禁食禁水12 h,麻醉采用腹腔注射混合液[0.9%氯化钠溶液22.5 mL,舒泰50(60 mg/kg)及盐酸赛拉嗪(0.5 mg/kg)]。麻醉生效后,腹部术区剃毛消毒,行无创气管插管并连接小动物呼吸机辅助通气。于第3、4肋间开胸暴露心脏,以4-0缝合线牵开肋骨固定。随后,使用无齿显微镊分离胸腺组织以显露主动脉弓。在右颈总动脉起始部分离出约0.3 cm长的主动脉段,利用27G针头作为垫扎物,使用5-0缝合线进行环扎结扎,完成后撤除针头。之后,以5-0缝合线缝合肌肉层。手术过程中,使用1 mL注射器抽吸胸腔内气体。关闭胸腔后,待大鼠恢复稳定自主呼吸,拔除气管插管,并维持其体温恒定。模型验证:术后8周大鼠出现呼吸急促、对外界刺激反应迟钝、尾巴发绀和轻度水肿等心力衰竭体征,且模型组、芪红胶囊干预组超声心动图检测提示左心室壁厚度增加、室间隔增厚且射血分数(EF)小于50%,表明造模成功。假手术组大鼠仅实施开胸操作,不进行主动脉缩窄结扎。术后大鼠仰卧位单笼饲养,提供保温措施直至苏醒,然后归笼。苏醒后连续3 d,每日给予腹腔注射青霉素(40×10<sup>4</sup> U/只),进行预防性抗感染治疗。造模成功后,芪红胶囊干预组大鼠每日按0.648 g/kg剂量灌胃给药。该给药剂量依据体表面积折算,参照人和动物按体表面积折算的等效剂量比值表,折算公式: $D_{\text{大鼠}}(\text{g/kg})=6.3 \times D_{\text{成人}}(\text{mg/kg})$ 。已知芪红胶囊成人临床日给药剂量为7.2 g,按成人标准体质量70 kg代入折算公式,可得大鼠等效给药剂量约为0.648 g/kg。假手术组和模型组大鼠则给予等体积生理盐水(10 mL/kg)灌胃,干预持续28 d。实验结束时处死所用大鼠,剖腹取胸主动脉组织,分离后立即投入液氮速冻,并于-80℃超低温冰箱中保存,备后续转录组测序分析。

## 1.5 提取数据

1.5.1 胸主动脉组织样本RNA提取 每组随机取3只大鼠的胸主动脉组织并等量混合,构成1个测序样本。将连接的产物扩增、纯化、定量,−80℃储存。使用RQ1 RNase-Free DNase酶去除DNA污染,并进行总RNA提取。

1.5.2 转录组数据预处理 丢弃含有超过2-N碱基的原始读段,使用FASTX-Toolkit(版本0.0.13)从原始测序读数中修剪衔接子和低质量碱基。同时丢弃小于16 nt的短读段,运用HISAT 2基因组索引与mRatBN 7.2基因组进行比对,允许4个错配。

1.5.3 文库的构建及测序 运用VAHTS® Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina(NR605,Vazyme,China)构建转录组测序技术(RNA sequencing,RNA-seq)测序文库。通过含有Oligo(dT)的磁珠富集具有polyA结构的真核生物mRNA,采用离子打断的方式使mRNA碎片化,随后逆转录合成cDNA,纯化、末端加接头以及PCR扩增后建立文库,文库质检合格后基于DNBSEQ-T7系统进行高通量测序。标记有dUTP(第二条cDNA链)的链不被扩增,允许链特异性测序。该项工作委托武汉瑞兴生物科技有限公司完成。

## 1.6 观察指标

1.6.1 胸主动脉组织差异表达基因 利用R Bioconductor软件包DESeq 2筛选出差异表达基因(differentially expressed-genes, DEGs),筛选DEGs条件为: Fold Change>1.5或<0.67作为判定DEGs的临界值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6.2 DEGs富集分析 将筛选出的3组DEGs取交集后,通过对基因本体论(Gene Ontology,GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)通路富集分析,探索主要基因功能注释与中药通路,系统阐释其生物学意义及潜在的协同作用机制。

1.6.3 基因集变异分析 基于从GEO数据库获取基因表达矩阵,采用R语言中的基因集变异分析(Genetic variation analysis,GSVA)软件包(v1.50.5)进行分析,所采用的基因集来自MSigDB公共数据库。为筛选出具有生物学意义的基因集,设定显著性阈值( $P<0.05$ ),并重点关注与心力衰竭及芪红胶囊作用机制相关的通路。将显著富集的基因集与转录组测序数据鉴定出的3组DEGs进行对比分析。

1.6.4 基因表达聚类分析 结合GSVA分析,通过聚类可视化(cluster GVispacc)实现RNA-seq实验时间序列基因表达数据的聚类,将表达模式相似的基因分组,揭示芪红胶囊可调控的基因或功能模块,生成可视化结果。

1.6.5 蛋白质-蛋白质相互作用 网络构建与分析使用STRING数据库对候选基因进行蛋白质-蛋白质相互作用(protein-proteininteraction,PPI)分析,获取芪红胶囊活性成分相关靶点基因与CHF相关靶点的交集基因。设定medium confidence>0.4作为候选基因相互作用阈值。使用Cytoscape的clue GO插件,分析PPI中连接性排名前20的关键(Hub)基因,构建Hub基因共表达网络及富集通路。

1.6.6 潜在生物标记物的调控及靶点 深入分析基因簇DEGs与CHF、芪红胶囊主要成分的相互关系,利用BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/#/home>)搜索芪红胶囊中草药(黄芪、桂枝、红景天、丹参、葶苈子、泽泻)的活性成分和靶基因,将靶基因与基因簇中的DEGs交叉

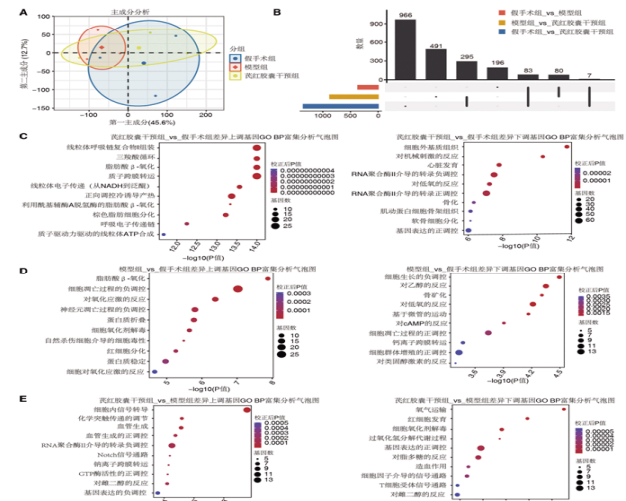
取交集。使用DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>)检索CHF的治疗靶点,治疗靶点与先前获得的交集相交,构建“芪红胶囊-中药活性成分-靶基因-CHF”网络图。

1.7 统计学方法 生物信息学分析在R编程环境(版本4.2.3)中进行了所有统计分析和数据可视化。使用DESeq2包进行差异表达分析,并使用Benjamini-Hochberg调整的P值阈值<0.05,且log2倍变化|>1的基因被认为具有统计学意义。使用clusterProfiler包进行功能富集分析,从STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络。使用ggplot2生成RStudio包生成散点图、箱式图,使用Biorender.com创建示意图,并在Microsoft Excel中组装堆叠条形图和模式图。

## 2 结 果

2.1 芪红胶囊对CHF大鼠胸主动脉组织DEGs分析 对3组样本DEGs及定量分析。(1)主成分(principal component analysis,PCA)分析:3组样本在基因表达水平存在一定的交叉(见图1A);(2)对3组DEGs数量进行两两比较。芪红胶囊干预组和模型组间DEGs有196个,模型组和假手术组间DEGs有491个,芪红胶囊干预组和假手术组间DEGs有966个。(见图1B)

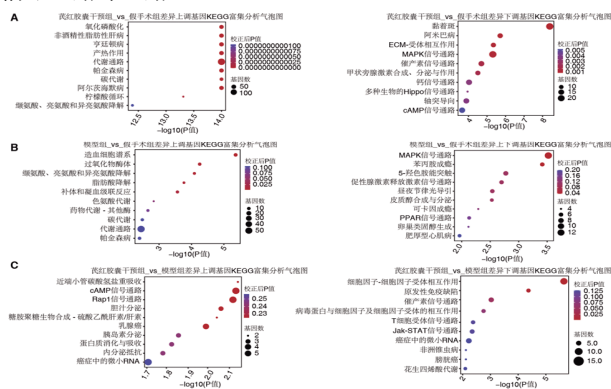
2.2 GO功能富集分析 芪红胶囊干预组和假手术组中966个DEGs:上调基因显著富集在线粒体呼吸链复合体I组装、三羧酸循环、脂肪酸β-氧化等通路,下调基因显著富集在对机械刺激的反应、心脏发育、对缺氧的反应等通路(见图1C)。模型组和假手术组中491个DEGs:上调基因显著富集在脂肪酸β-氧化、细胞凋亡过程的负调控、对氧化应激的反应等通路,下调基因显著富集在细胞生长的负调控、对乙醇的反应、对低氧的反应等通路(见图1D)。芪红胶囊干预组和模型组中196个DEGs:上调基因显著富集在细胞内信号转导、化学性突触传递调节、血管生成等通路,下调基因显著富集在氧气运输、基因表达的正调控、对脂多糖的反应等通路(见图1E)。选择各组中富集程度前10绘制气泡图。芪红胶囊干预后影响HF大鼠DEGs的功能主要富集在调控细胞内信号传导、血管生成通路上,协助机体适应缺氧环境。



注:A.所有检测基因的PCA分析;B.比较3组DEGs的重叠部分;C.芪红胶囊干预组和假手术组中上调/下调的DEGs显著富集前10的GO功能;D.模型组和假手术组中上调/下调的DEGs显著富集前10的GO功能;E.芪红胶囊干预组和模型组中上调/下调的DEGs显著富集前10的GO功能。

图1 差异表达基因转录组分析

**2.3 KEGG通路富集分析** (1) 芪红胶囊干预组和假手术组中966个DEGs: 上调基因显著富集在氧化磷酸化、代谢通路、亨廷顿病等通路, 下调差异基因主要富集在黏着斑、MAPK信号通路、细胞外基质(ECM)-受体相互作用等通路(见图2A)。(2) 模型组和假手术组中491个DEGs: 上调基因显著富集在造血细胞谱系、过氧化物酶体、缬氨酸、亮氨酸与异亮氨酸降解等通路; 下调基因富集在丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、苯丙胺成瘾、5-羟色胺能突触等通路(见图2B)。(3) 芪红胶囊干预组和模型组196个DEGs: 上调基因显著富集在cAMP信号通路、Rap1信号通路等通路; 下调基因显著富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用、原发性免疫缺陷催产素信号通路等通路(见图2C)。综上, 芪红胶囊干预后CHF大鼠差异基因主要富集在介导氧化磷酸化进程、细胞外基质-受体相互作用、激活cAMP-Rap1信号通路等通路上。

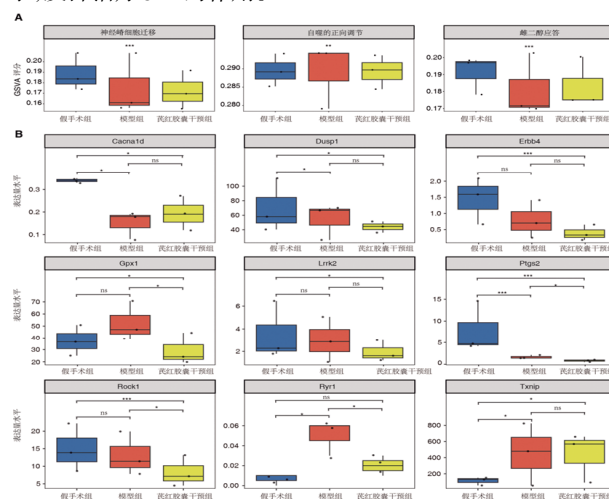


注: A. 芪红胶囊干预组和假手术组中上调/下调DEGs显著富集前10的KEGG; B. 模型组和假手术组中上调/下调DEGs显著富集前10的KEGG; C. 芪红胶囊干预组和模型组中上调/下调DEGs显著富集前10的KEGG。

图2 DEGs的KEGG富集分析

**2.4 GSVA分析** 进一步评估基因表达水平在样本间的整体活性, 对以上DEGs的富集结果进行量化。最终得到了3个基因集: 神经嵴细胞迁移(neural crest cell migration)、自噬的正向调控(positive regulation of autophagy)和雌二醇反应(response to estradiol), 并对其活性打分展示(见图3A)。兰尼碱受体1(Ryr1)、钙电压门控通道 $\alpha 1D$ 亚基(Cacna1d)、谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, Gpx1)、硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, Txnip)、前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin peroxide synthase 2, Ptg2)、双特异性磷酸酶1(dual specificity phosphatase 1, Dusp1)、成红细胞白血病病毒癌基因同源物4(erythroblastic leukemia virus oncogene homolog 4, Erbb4)、Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(rho-related coiled-coil forming protein kinase 1, Rock1)、富亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat 2, Lrrk2), 以上基因可能与上述3个基因集所涉及的生物学过程密切相关(见图3B)。芪红胶囊可能通过调节神经嵴细胞迁移相关基因的表达, 改善心脏功能; 利用正调控自噬相关基因表达, 增强心肌细胞的自噬功能, 清除细胞内的有害物质, 从而改善心肌细胞功能; 通过调节与雌二醇反应相关基因表达, 调节靶基因转

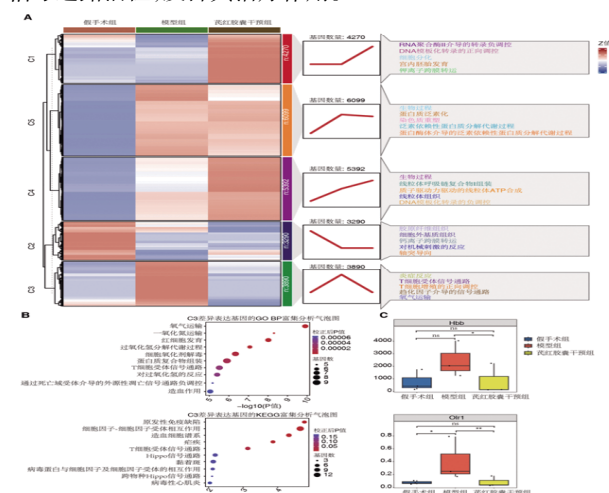
录, 发挥治疗CHF的作用。



注: A. 3个基因集路径GSVA分数框图; B. HUB基因表达框图。

图3 3组基因集变异分析

**2.5 基因表达聚类及ClusterGVis** 对3组样本的基因表达进行聚类与可视化分析, 揭示数据中隐藏的生物学模式或功能关联。结果显示: 共获得5类具有不同表达趋势变化的基因簇(Clusters)(见图4A), 其中Cluster 3是经芪红胶囊治疗后的效应基因簇。Cluster 3中的GO功能显著富集于氧气运输、炎症反应、T细胞受体信号通路、T细胞增殖的正调控等信号通路; KEGG通路主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的互作、造血细胞谱系等过程(见图4B)。此外, C-X-C基序趋化因子配体1(C-X-C motif chemokine ligand 1, Cxcl1)、叉头框蛋白P3(forkhead box protein P 3, Foxp3)为Cluster 3通路中的关键作用靶点(Fig 4C)。由此推断, 芪红胶囊可能通过影响Cxcl1、Foxp3的生物学进程, 参与调控炎症反应、T细胞受体信号通路、T细胞增殖的正调控等信号通路活性, 发挥其治疗作用。



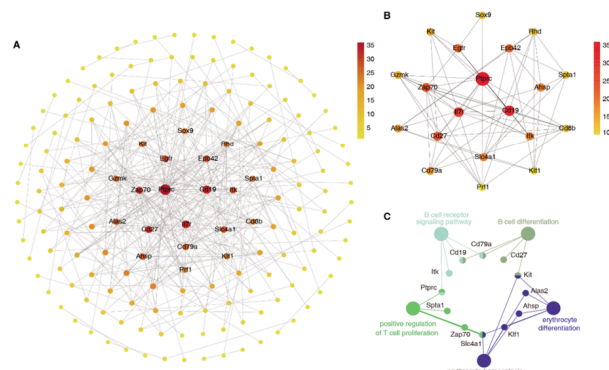
注: A. 聚类图: 特征基因表达量聚类, 特征基因趋势图, 特征基因GO\_P top5; B. 散点图: Cluster 3中的DEGs富集的GO/KEGG通路; C. 箱式图: Cluster 3通路中DEGs(Cxcl1、Foxp3)。

图4 基因表达聚类图及ClusterGVis散点图、箱式图

**2.6 PPI网络** 使用STRING数据库对候选基因构建PPI(见图5A), 筛选PPI中连接性最强的排名前20的Hub基因(见图5B),



发现Hub基因生物学功能显著富集在B细胞受体信号通路、B细胞分化、T细胞增殖的正调控、红细胞分化及红细胞稳态通路上(见图5C)。结果表明:芪红胶囊可能参与调节免疫细胞的活性和功能,纠正免疫失衡,改善红细胞携氧能力及血液微环境,发挥治疗CHF的作用。



注:A.cluster 3基因的蛋白-蛋白互作网络(PPI)分析, medium confidence>0.4作为筛选基因相互作用的阈值;BCytoscape 筛选top20 hub基因共表达网络;C.top20 hub基因GO\_BP富集通路。

图5 芪红胶囊-CHF交集靶点PPI网络

2.7 潜在生物标记物的调控及靶点 研究发现主要有效成分包括:醇类、酸类、氨基酸及衍生物、其他有机化合物及复杂结构化合物。构建芪红胶囊-中药活性成分-靶点-CHF网络,潜在作用靶点为G蛋白偶联受体35(G protein-coupled receptor 35,Gpr35)和纤维蛋白原 $\gamma$ 链基因(fibrinogen gamma chain gene,Fgg)(见图6)。结果表明:芪红胶囊以多种有效成分,发挥协同效应,潜在药物靶点为Gpr35和Fgg。

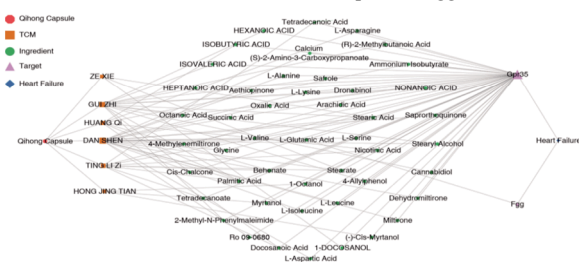


图6 芪红胶囊-中药-中药有效成分-靶点-相互作用网络图

### 3 讨论

芪红胶囊主要用于CHF的临床治疗。前期研究结果表明,芪红胶囊能够有效地减少巨噬细胞CD86<sup>+</sup>型分化,抑制核因子 $\kappa$ 轻链增强子结合蛋白(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells,NF- $\kappa$ B)的激活,从而减轻炎症反应<sup>[8]</sup>,激活腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (AMP-activated protein kinase/peroxisome proliferator-activated receptor alpha,AMPK/PPAR $\alpha$ )信号通路,优化CHF大鼠心肌细胞能量供应,改善心脏功能<sup>[9]</sup>。近期研究发现,主动脉结构和功能的改变会影响血流动力学改变,进而促进CHF的发生和发展<sup>[10]</sup>。因此,改善主动脉功能可能成为CHF治疗的新策略。随着对中医药研究的深入,中药复方的复杂成分和作用机制成为研究难点。传统研究方法难以全面解析其作用机制,而转录组学提供了新的研究视角。本研究

通过分析基因表达谱识别芪红胶囊的关键调控靶点(基因/非编码RNA),并结合网络药理学阐明其分子机制,以期为该复方的疗效评价提供客观分子依据。

本研究表明芪红胶囊可能激活了环磷酸腺苷-Ras相关的蛋白1(cyclic adenosine monophosphate-Ras-related protein1, cAMP-Rap1)信号通路。cAMP激活环磷酸腺苷可直接激活交换蛋白-Ras相关蛋白1A(exchange protein directly activated by cAMP-Ras-related protein 1A,Epac-Rap1A)和Ras同源基因家族成员A-Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶-丝状肌动蛋白(Ras homolog gene family, member A-Rho-associated coiled-coil containing protein kinase-Filamentous actin,RhoA-ROCK-F-actin),从而增加功能性 $\alpha$ 2C-肾上腺素受体(alpha 2 C-a-drenergic receptors, $\alpha$ 2C-ARs)的表达和细胞表面转运,发挥收缩血管的作用。相关研究表明cAMP-Rap1信号通路的激活,能够舒张血管<sup>[11]</sup>。因此,芪红胶囊可能在治疗CHF的过程中通过调控细胞内cAMP的水平,激活下游Rap1蛋白,参与调控细胞内的信号转导,不同程度的调控血管舒缩功能。本研究发现芪红胶囊可能通过影响神经嵴细胞迁移(neural crest cell migration)基因集,对心脏血管再生或心肌修复发挥正向调控作用,从而改善心功能;芪红胶囊可能通过自噬的正向调节(positive regulation of autophagy)基因集增强自噬调控作用,清除受损的细胞成分,减少氧化应激,从而对心肌细胞起到保护作用。然而过度自噬也可能导致细胞死亡,加剧CHF的病理进程。此外,芪红胶囊可能通过调节雌激素对雌二醇的反应(response to estradiol)基因集的相关信号通路、调节基因表达,影响心肌细胞功能和改善心肌重构,通过多种机制对心脏产生保护作用。本研究进一步表明以上3个生物进程可能与Ryr1、Cacna1d、Gpx1、Txnip、Ptgs2、Dusp1、Erbp4、Rock1、Lrrk2基因表达具有相关性。研究表明,Ryr1的高表达可能通过干扰心肌细胞钙稳态促进CHF的发生。Ryr1和Ryr2的应激性重塑引发慢性舒张期肌浆网钙泄漏,进而耗竭肌浆网钙储备,削弱心肌收缩力并诱发心律失常<sup>[12]</sup>。而Cacna1d是一种电压门控钙通道,其功能异常也可能通过影响钙信号传导加剧心律失常风险<sup>[13]</sup>。Gpx1通过清除过氧化氢和减少组织活性氧积累,减轻心肌细胞凋亡,从而改善CHF的病理进程<sup>[14-15]</sup>。Txnip则通过活性氧簇/沉默调节蛋白1/叉头框蛋白O1(reactive oxygen species/Sirtuin 1/forkhead box protein O1,ROSSIRT1/FoxO1)通路促进自噬障碍和细胞凋亡,显著增加糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy,DCM)患者的心力衰竭风险<sup>[16]</sup>。Ptgs2与丝裂原活化蛋白激酶14(mitogen-activated protein kinase 14,Mapk14)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit,Hif1 $\alpha$ )、DNA损伤诱导转录物3(DNA-damage inducible transcript 3,Ddit3)、Toll样受体4(toll-like receptor 4,Tlr4)等基因可能通过调节铁死亡参与CHF的发展,成为潜在治疗靶点<sup>[17]</sup>。Dusp1作为负向调节MAPK活性的诱导型环氧合酶,参与炎症反应,并与脓毒性心肌病的发生密切相关<sup>[17]</sup>。RhoA/Rock1信号通路的激活可促进心肌纤维化和成纤维细胞分化<sup>[18]</sup>,而抑制该通路能够减轻心肌梗死后的心肌纤维化进程<sup>[19]</sup>。此外,Erbp4信号通路的激活可减少心肌

细胞死亡、肥大和成纤维细胞胶原合成,其小分子激动剂可为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)提供了新的治疗策略<sup>[20]</sup>。Lrrk2作为帕金森病相关线粒体蛋白(Parkin/PINK1/DJ-1/LRRK2/α-突触核蛋白),可通过调控线粒体自噬、抗氧化应激及抑制凋亡等机制,预防CHF的发生<sup>[21]</sup>。综上所述,基因表达的异常或功能紊乱可通过钙稳态失衡、氧化应激、凋亡、纤维化及线粒体功能障碍等多种机制共同促进CHF的发展。目前,针对部分关键靶点(如Rock1抑制剂、ErbB4激动剂等)的干预策略已展现出治疗潜力。未来,需结合临床研究及动物模型进一步验证芪红胶囊的作用靶点及其具体调控机制,为CHF的精准治疗提供理论依据。

本研究证实芪红胶囊可通过调控炎症反应和免疫功能改善CHF的作用机制,其核心作用靶点主要涉及C-X-C基序趋化因子配体1(C-X-C motif chemokine ligand 1, Cxcl1)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)标志物叉头框蛋白P3(forkhead box P3, Foxp3)。在CHF病程中,心肌细胞分泌的趋化因子Cxcl1和Cxcl5表达显著上调,同时循环系统中中性粒细胞趋化因子水平升高,共同促进中性粒细胞向心脏组织的趋化和浸润<sup>[22]</sup>。这一病理过程对缺血性CHF的左心室功能障碍和心脏结构重塑具有关键调控作用。实验表明,芪红胶囊可通过降低促炎细胞因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、Cxcl-1和Cxcl-2]的表达,上调抗炎细胞因子[转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)]的表达,减少心肌梗死后心脏中CD3<sup>+</sup>T细胞浸润,并增强M2巨噬细胞极化,从而进一步抑制炎症反应<sup>[23]</sup>。Foxp3是一种多功能炎症转录因子,CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CD73<sup>+</sup>Treg细胞在心肌梗死后的心脏修复中发挥重要作用。研究表明,Treg细胞可通过抑制炎症反应、减轻心室重塑来促进心脏功能恢复<sup>[24]</sup>。芪红胶囊可能通过调控Foxp3表达,增强Treg细胞的免疫调节功能,从而改善CHF的病理进程。CD19是与免疫反应密切相关的基因,其表达产物[如T细胞白血病/淋巴瘤蛋白1A(T-cell leukemia/lymphoma protein 1A, TCL1A)、CD8、CD200等]在乳腺癌合并心力衰竭的病理过程中具有一定诊断价值<sup>[25]</sup>。此外,白细胞介素家族成员[如白细胞介素-7受体(interleukin-7 receptor, IL-7R)和白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)]参与调节心脏免疫微环境,其中IL-7/IL-7R通路可通过促进炎症重编程和T效应细胞极化,影响巨噬细胞和T细胞浸润<sup>[26-27]</sup>。芪红胶囊可能通过调节这些免疫相关基因的表达,改善CHF的免疫失衡状态。本研究发现,芪红胶囊的作用靶点还聚焦于Gpr35和Fgg。Gpr35是一种在心脏和血管组织中高表达的G蛋白偶联受体。研究表明,在缺氧条件下,Gpr35基因可通过缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)依赖性途径被显著激活,进而促进心脏重塑<sup>[28]</sup>。因此,芪红胶囊中的有效成分可能通过抑制HIF-1α或Gpr35活性,减轻缺氧相关心肌损伤。此外,在高血压诱导的心肌重塑(hypertensive cardiomyopathy, HTN-CM)中,Fgg-

鞘脂-炎症轴是心肌重塑向CHF进展的关键通路,靶向该通路可能为改善心脏功能提供新策略<sup>[29]</sup>。

中药的优势在于多渠道、多靶点和整体调节<sup>[30-31]</sup>。芪红胶囊也可能通过多靶点、多途径调控炎症反应和免疫功能,改善CHF的病理进程。其作用机制包括:(1)抑制趋化因子介导的中性粒细胞浸润;(2)增强Treg细胞的抗炎和心脏修复功能;(3)调节免疫相关基因的表达;(4)干预Gpr35和Fgg介导的心肌重塑通路。上述发现为芪红胶囊治疗CHF奠定了理论基础,但其确切分子机制尚待实验阐明。结合生物信息学分析与传统中药筛选,有助于更深入地揭示CHF的关键致病基因,并优化中药干预策略。芪红胶囊通过多途径调控炎症和免疫功能,为CHF的治疗提供了新的理论依据和潜在药物候选。

### 参考文献

- [1] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [2] KHAN M S, SHAHID I, BENNIS A, et al. Global epidemiology of heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(10): 717-734.
- [3] 翟雪芹, 范辉, 汤菲菲, 等. 芪红胶囊治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭随机对照临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(9): 1056-1062.
- [4] 翟雪芹, 朱鹏程, 王晓峰, 等. 芪红胶囊对缺血性心力衰竭大鼠心肌线粒体能量代谢及AKT/AMPK-mTOR信号通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(12): 2150-2158.
- [5] 郭浩, 任建勋, 李磊, 等. 芪红胶囊对心衰模型比格犬血流动力学及血氧含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 67-73.
- [6] 阮志敏, 朱国富, 武力勇, 等. I型糖尿病对主动脉缩窄大鼠结构和功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(12): 1307-1311.
- [7] 薛载耀. Wnt3a/β-catenin信号传导通路在Survivin诱导心力衰竭心肌细胞凋亡抵抗中的作用[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2017.
- [8] 姜海兵, 杨毅, 翟雪芹, 等. 芪红散对巨噬细胞分化及炎症水平的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(7): 1019-1023.
- [9] 范辉, 翟雪芹, 李江, 等. AMPK/PPARα信号通路探讨芪红散对心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025, 17(1): 74-77, 82.
- [10] LIU X, HUANG C X, CHEN Q, et al. A study on the mechanism of heart failure caused by valve defects based on hemodynamic analysis [C]//Proceedings of the 2024 International Conference on Biomedicine and Intelligent Technology. Zhuhai China. ACM, 2024: 130-135.

- [11] MOTAWEA H K B, JEYARAJ S C, EID A H, et al. Cyclic AMP -Rap1A signaling mediates cell surface translocation of microvascular smooth muscle  $\alpha 2C$  -adrenoceptors through the actin-binding protein filamin-2[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(8): C829-C845.
- [12] MARKS A R. Targeting ryanodine receptors to treat human diseases[J]. J Clin Invest, 2023, 133(2): e162891.
- [13] GUERRA L A, LTEIF C, HUANG Y M, et al. Genetic variation in RYR1 is associated with heart failure progression and mortality in a diverse patient population[J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1529114.
- [14] ZHU H L, WANG X, MENG X Y, et al. Selenium supplementation improved cardiac functions by suppressing DNMT2-mediated GPX1 promoter DNA methylation in AGE-induced heart failure[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5402997.
- [15] BHATTARAI U, XU R, HE X C, et al. High selenium diet attenuates pressure overload-induced cardiopulmonary oxidative stress, inflammation, and heart failure[J]. Redox Biol, 2024, 76: 103325.
- [16] ZHANG Y T, LI B, FU Y, et al. Txnip promotes autophagic apoptosis in diabetic cardiomyopathy by upregulating FoxO1 and its acetylation[J]. Cell Signal, 2024, 124: 111469.
- [17] GUJ J, DUT J, ZHANG L N, et al. Identification of ferroptosis-related genes in heart failure induced by transverse aortic constriction[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 4899-4912.
- [18] XIE L L, WANG T Y, LIN S, et al. *Uncaria Rhynchophylla* attenuates angiotensin II-induced myocardial fibrosis via suppression of the RhoA/ROCK1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112607.
- [19] ZHENG M C, LI S X, XU J, et al. Nonylphenol exposure induces myocardial fibrosis via the RhoA/ROCK1/MLC-signaling pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2025, 299: 118423.
- [20] COOLS J M T, GOOVAERTS B K, FEYEN E, et al. Small-molecule-induced ERBB4 activation to treat heart failure[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 576.
- [21] MUKHERJEE U A, ONG S B, ONG S G, et al. Parkinson's disease proteins: Novel mitochondrial targets for cardioprotection[J]. Pharmacol Ther, 2015, 156: 34-43.
- [22] ANTIPENKO S, MAYFIELD N, JINNO M, et al. Neutrophils are indispensable for adverse cardiac remodeling in heart failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 189: 1-11.
- [23] WANG Y G, WANG D H, WEI W H, et al. Myeloid-derived suppressor cells alleviate adverse ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(4): 2437-2454.
- [24] ZHUANG R L, MENG Q S, MA X X, et al. CD4<sup>+</sup> FoxP3(+)CD73<sup>+</sup>regulatory T cell promotes cardiac healing post-myocardial infarction[J]. Theranostics, 2022, 12(6): 2707-2721.
- [25] XIONG D Q, YANG J H, LI D F, et al. Exploration of key immune-related transcriptomes associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. Cardiovasc Toxicol, 2023, 23(9-10): 329-348.
- [26] LUO X, WANG R, ZHANG X, et al. Identification of key genes associated with heart failure based on bioinformatics analysis and screening of traditional Chinese medicines for the prevention and treatment of heart failure[J]. Medicine, 2023, 102(49): e35959.
- [27] SUN Z Y, LIN J G, SUN X N, et al. Bioinformatics combining machine learning and single-cell sequencing analysis to identify common mechanisms and biomarkers of rheumatoid arthritis and ischemic heart failure [J]. Heliyon, 2025, 11(2): e41641.
- [28] DIVORTY N, MILLIGAN G, GRAHAM D, et al. The orphan receptor GPR35 contributes to angiotensin II-induced hypertension and cardiac dysfunction in mice [J]. Am J Hypertens, 2018, 31(9): 1049-1058.
- [29] QU Y W, MA D F, WU T, et al. A multi-omics approach identifies the key role of disorders of sphingolipid metabolism in Ang II-induced hypertensive cardiomyopathy myocardial remodeling[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 30379.
- [30] 朱炳睿, 陈静, 仝李玥, 等. 中药调节肠道菌群防治慢性心力衰竭的研究概述[J]. 中医药导报, 2022, 28(3): 124-130.
- [31] 赵鹏, 王洲力, 熊鹏, 等. 基于TGF- $\beta 1$ /Smad3信号通路探究真武汤对风湿性心脏病大鼠心肌纤维化和免疫紊乱的影响[J]. 中医药导报, 2025, 31(1): 20-26.

(收稿日期: 2025-07-09 编辑: 时格格)