

- 中成药, 2012, 34(8): 1581-1585.
- [16] 黄晓静, 朱馨, 高静. 注册视角下医疗机构中药制剂向新药转化的难点与建议[J]. 中成药, 2025, 47(5): 1769-1772.
- [17] 李思奇, 周梦悦, 杨芳芳, 等. 医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案中临床资料问题与思考[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(4): 352-357.
- [18] 仝小林, 刘文科. 君臣佐使理论的再理解及其在现代临床处方中的应用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1969-1970.
- [19] 刘慧, 马玲玲, 尹宁宁, 等. 从技术审查角度探讨山东省医疗机构中药制剂研发与申报[J]. 药学研究, 2023, 42(7): 526-530.
- [20] 孙昱, 孙国祥. 医疗机构中药制剂注册管理和技术要求的情况研究[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4816-4828.
- [21] 赵燕, 王旭, 王玉团, 等. 中成药国家标准剂量单位计量形式的探索研究(三)[J]. 中国药品标准, 2017, 18(2): 91-94.
- [22] 刘民, 孙毅. 国际单位制的基本常数综述[J]. 电子测量与仪器学报, 2021, 35(1): 1-9.
- [23] 杨重浙. 北芪药酒生产工艺研究[J]. 中成药, 1991, 13(2): 6-7.
- [24] 罗赣, 徐冰, 孙飞, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺放大[J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 535-542.

## 温胆宁心颗粒调控线粒体氧化应激对心衰大鼠房颤易感性的影响

朱婷婷<sup>1</sup>, 尚碧月<sup>1</sup>, 吕顺新<sup>2</sup>, 张芷唯<sup>1</sup>, 崔向宁<sup>1</sup>, 路迎冬<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

**摘要:** **目的** 探讨温胆宁心颗粒通过调节线粒体氧化应激改善心衰后心房颤动(简称房颤)大鼠舒张期肌浆网钙泄露的机制。**方法** 采用冠状动脉左前降支结扎构建心衰大鼠模型, 随机分为假手术组、模型组、温胆宁心颗粒组(WDNX组)和沙库巴曲缬沙坦组(SKBQ组), 给药干预4周后, 比较各组大鼠房颤持续时间、心脏结构和功能改变, 舒张期钙泄露相关蛋白表达, 心房肌细胞线粒体氧化应激相关指标。**结果** 与模型组比较, WDNX组大鼠心脏结构和功能改善, 房颤持续时间缩短, 舒张期钙泄露相关蛋白表达降低, 线粒体氧化应激改善。**结论** 温胆宁心颗粒可有效降低肌浆网舒张期钙泄露, 改善心衰后房颤易感性, 其机制可能与抑制线粒体氧化应激相关。

**关键词:** 温胆宁心颗粒; 心衰后房颤; 肌浆网舒张期钙泄露; 氧化应激

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)02-0602-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.036

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常, 表现为心房快速无序电活动伴不规则心室率, 常导致心功能下降, 并增加心力衰竭(简称心衰)、卒中及栓塞事件风险<sup>[1]</sup>。房颤是心衰患者中常见的心律失常之一, 其发病率与心衰严重程度呈正相关, 从心功能 I 级的 4.2% 升至 IV 级的 49.8%<sup>[2]</sup>。我国住院心衰患者调查显示, 约 34.3% 合并房颤, 房颤显著增加患者死亡和再住院风险<sup>[3-4]</sup>。传统抗心律失常药物可维持窦律, 但长期副作用限制了其应用; 介入治疗术后 1 年复发率在持续性房颤中高达 70%<sup>[5-6]</sup>。中医药通过调控房颤上游因素, 在改善易感性与复发方面展现出优势<sup>[7]</sup>。

房颤属中医学“心悸”“胸痹”等范畴, 病机

以心气虚为本, 痰浊、瘀血为标。明代《医学入门》提出“心与胆相通”, 为从胆治心奠定理论基础。温胆宁心颗粒源于首都国医名师高荣林主任医师经验方, 由酸枣仁、党参、半夏、陈皮、竹茹、枳实、茯苓、石菖蒲、远志、龙骨、牡蛎、炙甘草组成, 具益气安神、化痰宁心之效, 临床用于心悸、失眠等疗效显著<sup>[8-10]</sup>。前期研究提示, 线粒体氧化应激参与心衰心室重构, 并为房颤干预的重要靶点。本研究拟从心房肌细胞线粒体氧化应激入手, 探讨温胆宁心颗粒改善心衰后房颤易感性的机制。

### 1 材料

1.1 实验动物 40 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,

收稿日期: 2025-04-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82305016); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项(ZZ18-YQ-015)

作者简介: 朱婷婷(1997—), 博士在读, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail: zhutt1022@163.com

\*通信作者: 路迎冬(1988—), 主管技师, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail: yingdonglu1988@126.com

体质量 180~200 g, 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) 2020-0033], 饲养于中国医学科学院阜外医院动物实验中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (京) 2022-0020], 饲养环境温度 20~25 °C, 相对湿度 40%~60%, 自然昼夜交替光照, 并自由摄取标准饲料及饮水。本实验由中国中医科学院广安门医院伦理委员会监督, 符合动物福利及伦理准则 (伦理批号 IACUC-GAMH-2024-065)。

1.2 药物 温胆宁心颗粒 (组方药材酸枣仁 50 g、党参 12 g、半夏 9 g、陈皮 10 g、竹茹 10 g、枳实 10 g、茯苓 10 g、石菖蒲 10 g、远志 10 g、龙骨 30 g、牡蛎 30 g、炙甘草 6 g), 购于中国中医科学院广安门医院制剂中心, 京药制字 Z20063191, 生产批号 20240107, 每袋 6 g, 将颗粒剂加入纯净水溶解, 配制质量浓度为 0.189 g/mL 的混悬液。沙库巴曲缬沙坦钠片购于北京诺华制药有限公司, 国药准字 HJ20170363, 批号 THAM1, 规格 100 mg/片, 使用纯净水配制成 2.1 mg/mL 的混悬液。

1.3 试剂 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒、4% 组织细胞固定液、2.5% 戊二醛固定液 (北京索莱宝科技有限公司, 货号 G1120、P1110、P1126); 天狼猩红染色液试剂盒 (珠海贝索生物技术有限公司, 货号 BA4079A); MitoSOX™ 线粒体超氧化物指示剂、四甲基罗丹明甲酯 (tetramethylrhodamine methyl ester, TMRM) 染色试剂 (美国赛默飞世尔科技有限公司, 货号 M36008、T668); 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 抗体 (英国 Abcam 公司, 货号 ab52476); 兰尼碱受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2) 抗体、钠钙交换体 1 (sodium/calcium exchanger 1, NCX1) 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号 19765-1-AP、28447-1-AP); 肌质网/内质网钙 ATP 酶 2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase 2a, SERCA2a) 抗体 (美国 Selleck 公司, 货号 A5708)。

1.4 仪器 Power Lab 和 Lab Chart 7 捕获心电图系统 (美国 AD 仪器公司, 型号 PowerLab 4/35); 高分辨率动物专用超声影像系统 (加拿大 Visual Sonics 公司, 型号 Vevo2100); 包埋机、石蜡切片机、烤片机、荧光显微镜 (德国徕卡公司, 型号 EG1150H/EG1150C、RM2235、HI1220、DM6B); 光学显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 BX53)。

## 2 方法

2.1 造模、分组与给药 通过结扎大鼠左冠状动脉前降支制备心肌梗死 (简称心梗) 模型。大鼠适应性喂养 1 周后, 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉, 仰卧位四肢固定于鼠台上, 行气管插管术, 连接小动物呼吸机进行机械辅助通气。开胸结扎左冠状动脉, 结扎点在左冠脉主干位于主动脉圆锥与左心耳之间的连线下 1 mm 处, 经体表心电图监测显示 I 导联出现明显 ST 段抬高后, 重置心脏于胸腔, 迅速逐层缝合胸壁, 观察术后大鼠生理状态平稳后, 停止人工呼吸机, 术后注射青霉素 3 d 预防感染。假手术组在相同位置只穿线不结扎, 其余操作相同。术后 24 h 病理性 Q 波的导联  $\geq 5$  视为心梗模型制备成功; 术后 7 d 超声心动图检测显示左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 45\%$  为心衰模型成功标志。将存活且造模成功的大鼠随机分为模型组、温胆宁心颗粒组 (WDX 组)、沙库巴曲缬沙坦钠片组 (SKBQ 组), 每组 7 只, 另设假手术组 (10 只)。参照人与动物体表面积折算的等效剂量换算大鼠给药量, 并根据课题组前期研究, WDX 组灌胃给予温胆宁心颗粒混悬液 1.89 g/kg, SKBQ 组灌胃给予沙库巴曲缬沙坦钠混悬液 21 mg/kg, 假手术组和模型组灌胃等体积纯净水, 灌胃体积 10 mL/kg, 每日 1 次, 连续 4 周。

2.2 超声心动图检查 给药 4 周后, 采用 Vevo 2100 高分辨率超声成像系统进行无创经胸超声心动图检查, 检测反应心脏结构及功能的相关参数: 左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVDs)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVDd)、LVEF、左心室短轴缩短分数 (left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心房内径 (left atrial dimension, LAD), 连续取 3 个心动周期平均值。

2.3 房颤易感性评价 行超声心动检测后, 采用食道调搏技术给予各组大鼠左心房 (left atrium, LA) 一定电刺激, 记录表面肢体导联的心电图。电极通过靠近 LA 的食道引入, 用 Power Lab 和 Lab Chart 7 软件捕获心电图。采用快速起搏 (30 Hz, 10 ms) 评估起搏诱发房颤的敏感性。当心电图显示没有明显的 P 波时, 确定房颤表型, 评估诱发率。此外, 通过观察 P 波再次出现即恢复窦性心律的时间, 以此标记房颤发作的持续时间。

2.4 HE、天狼猩红染色 给药 4 周后, 各组大鼠

经腹主动脉取血后迅速开胸摘取心脏，在预冷的无菌生理盐水中冲洗残留血液，切取部分左心房组织，用4%多聚甲醛溶液固定。将固定好的组织包埋脱水后进行石蜡切片，根据试剂盒说明书行HE染色和天狼猩红染色，随机选择至少3个视野，于光学显微镜下观察心肌组织病理改变及纤维化程度，使用Image J软件量化纤维化面积百分比。

**2.5 免疫组织化学染色** 固定好的左心房组织标本经石蜡包埋后切片，脱蜡水化后进行高压抗原修复(140℃, pH 6.0 柠檬酸盐缓冲液)，3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性过氧化物酶，3%牛血清白蛋白封闭，加一抗4℃孵育过夜，磷酸盐缓冲液冲洗后，加生物素二抗室温孵育50 min，DAB显色后苏木精复染，经梯度乙醇脱水、二甲苯透明及中性树胶封片，于光学显微镜下观察胞浆棕黄色为阳性，使用Image J软件分析阳性率。

**2.6 线粒体超微结构检测** 将左心房组织切为小于1 mm<sup>3</sup>的小块，2.5%戊二醛固定24 h，磷酸盐缓冲液漂洗后使用1%锇酸二次固定，经梯度乙醇脱水、树脂包埋，制备50 nm超薄切片，染色后使用透射电镜成像，观察线粒体超微结构改变。

**2.7 线粒体活性氧 (mtROS) 和线粒体膜电位 (MMP) 检测** 采用Langerdorff灌流法分离各组心房肌细胞后，分别使用MitoSOX™超氧化物荧光探针和TMRM染色试剂进行染色，于荧光显微镜下观察各组灌流离心房肌细胞线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 和线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 荧光强度。大鼠给药4周后肝素化麻醉，

快速取心脏行主动脉插管，4℃有钙台式液冲洗后修剪结缔组织。36.7℃恒速灌流，依次以有钙台式液(2 min)、无钙台式液(5 min)及消化液(30 min)进行心脏灌流。终止消化后冲洗心脏，取左心房组织剪碎，KB液消化后经150 μm滤网过滤，500 r/min离心40 s，收集细胞，梯度复钙后静置。根据试剂盒说明书，配制MitoSOX™超氧化物和TMRM染色工作液，分别加入到灌流分离的心房肌细胞中，37℃避光孵育30 min后，于荧光显微镜下观察各组细胞荧光强度。其中，MitoSOX™超氧化物激发波长510 nm，发射波长610 nm；TMRM激发波长548 nm，发射波长574 nm。

**2.8 统计学分析** 通过SPSS 26.0软件进行处理，符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较采用单因素方差分析；非正态分布的计量资料用M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)表示，组间比较采用非参数检验；计数资料用率或构成比表示，组间比较使用C<sup>2</sup>检验或Fisher精确检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 温胆宁心颗粒对心衰大鼠心脏功能的影响** 如图1、表1所示，与假手术组比较，模型组大鼠LVEF和LVFS下降(P<0.01)，LVDs、LVDd和LAD升高(P<0.01)；与模型组比较，WDNX组LVDs、LVDd、LAD降低(P<0.05, P<0.01)，LVEF升高(P<0.05)，SKBQ组LVDs、LAD降低(P<0.01)。结果提示，温胆宁心颗粒可改善心梗后心衰大鼠的左心室和心房的

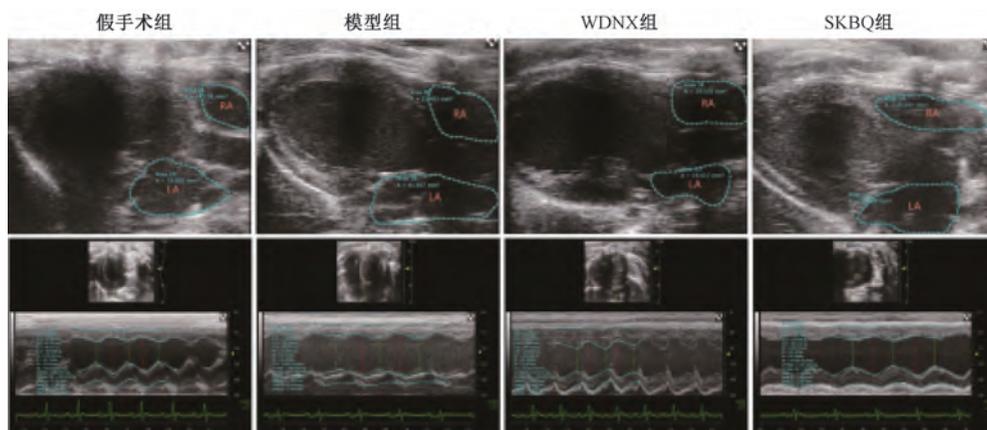


图1 各组大鼠超声心动图

**3.2 温胆宁心颗粒对心衰大鼠左心室和心房重塑的影响** 如图2~3、表2所示，模型组大鼠心脏表面不光滑，心包粘连严重，外形呈普大型，左心室

部分可见明显苍白色梗死瘢痕区，梗死区心肌变薄、塌陷。HE和天狼猩红组织病理学染色显示，模型组大鼠心室和心房心肌纤维排列紊乱，形态不

规则，纤维组织增生，纤维化区域血管扩张充血，伴少量淋巴细胞浸润；温胆宁心颗粒和沙库巴曲缬

沙坦钠给药后可使心肌梗死面积减小，心肌组织纤维化减轻，组织形态病理学改善。

表1 各组大鼠心功能比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	LVDs/mm	LVDd/mm	LVEF/%	LVFS/%	LAD/mm
假手术组	4.03±0.74	6.93±0.82	69.49±9.58	40.72±7.71	2.80±0.53
模型组	6.99±1.03**	8.23±0.92**	42.66±10.86**	22.34±7.08**	4.11±0.62**
WDNX组	6.11±0.92##	7.63±0.50#	53.79±10.58#	26.48±9.23	3.60±0.33#
SKBQ组	5.01±0.54##	8.51±1.13	51.24±16.54	28.15±10.62	3.30±0.53##

注：与假手术组比较，\*\* $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

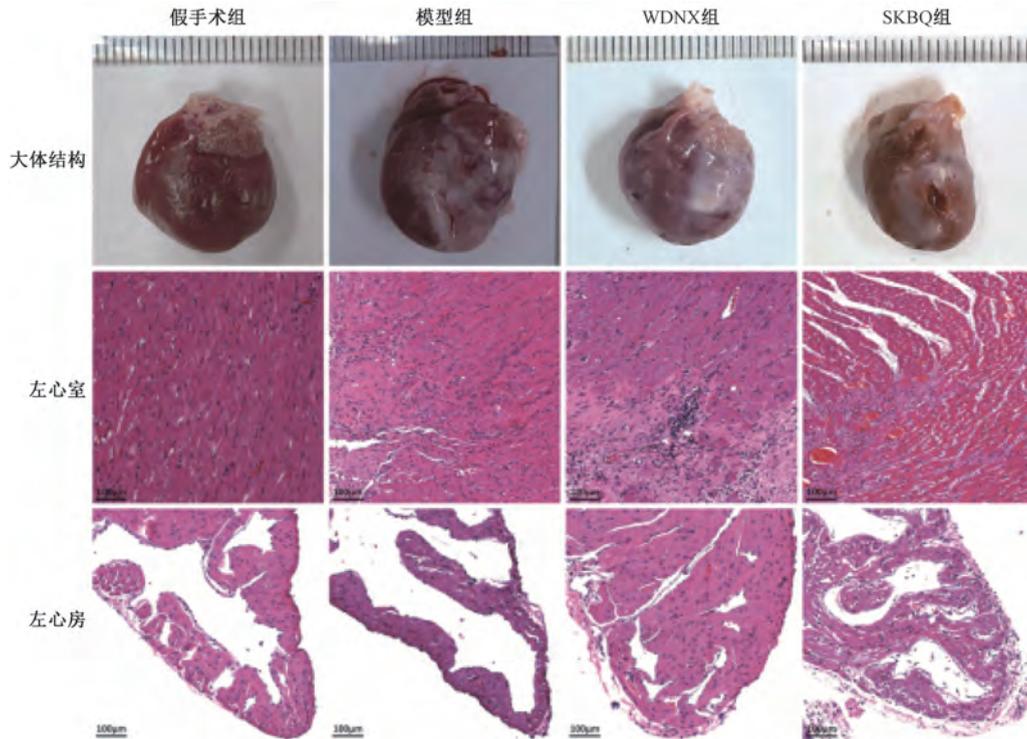


图2 各组大鼠心脏大体结果及左心室、心房组织形态 (HE染色,  $\times 100$ )

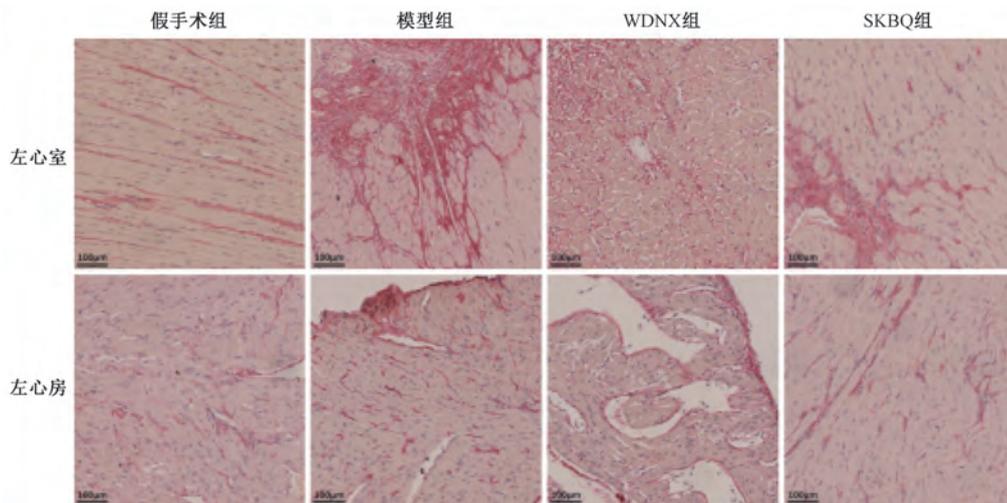


图3 各组大鼠左心室、心房纤维化程度 (天狼猩红染色,  $\times 100$ )

3.3 温胆宁心颗粒对心衰大鼠房颤易感性的影响 如图4、表3所示，与假手术组比较，模型组房颤发生

率增加，持续时间延长 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，WDNX组和SKBQ组房颤持续时间均缩短 ( $P<0.05$ )。

表2 各组大鼠左心室、心房纤维化面积比较( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	左心室纤维化面积	左心房纤维化面积
假手术组	0.15±0.04	0.17±0.02
模型组	0.23±0.01*	0.35±0.04**
WDX组	0.15±0.02#	0.23±0.03##
SKBQ组	0.16±0.04#	0.21±0.05##

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

表3 各组大鼠房颤发生率和持续时间比较

组别	房颤发生率/%	房颤持续时间/s[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ]
假手术组	1(10.0)	0(0,0)
模型组	5(71.4)*	294(0,312)**
WDX组	2(28.6)	0(0,240)#
SKBQ组	2(28.6)	0(0,240)#

注:与假手术组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

3.4 温胆宁心颗粒对心衰大鼠舒张期肌浆网钙离子泄露相关蛋白表达的影响 如图5、表4所示,与假手术组比较,模型组大鼠左心房组织 CaMKII、RyR2、NCX1 蛋白表达升高 ( $P<0.01$ ), SERCA2a 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ );与模型组比较,WDX组和 SKBQ 组大鼠左心房组织 CaMKII、RyR2 和 NCX1 蛋白表达降低 ( $P<0.05, P<0.01$ ), WDX组 SERCA2a 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ )。

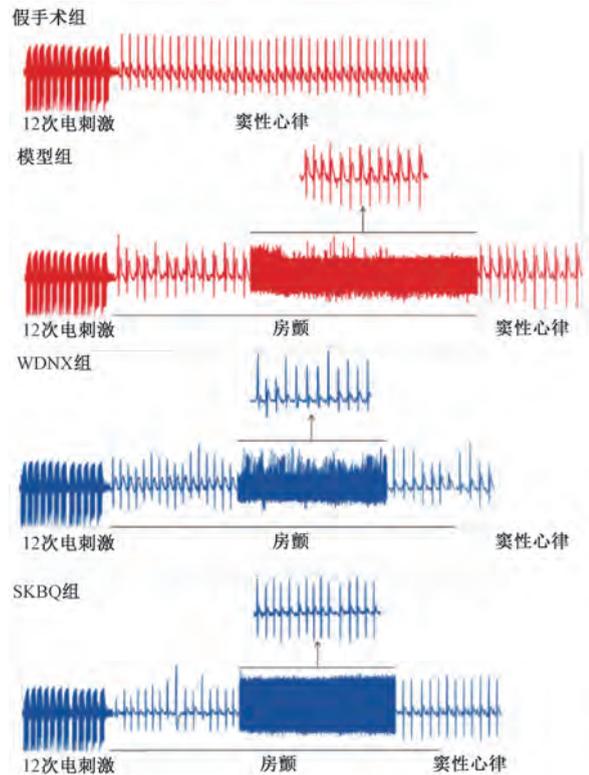


图4 各组大鼠心电图

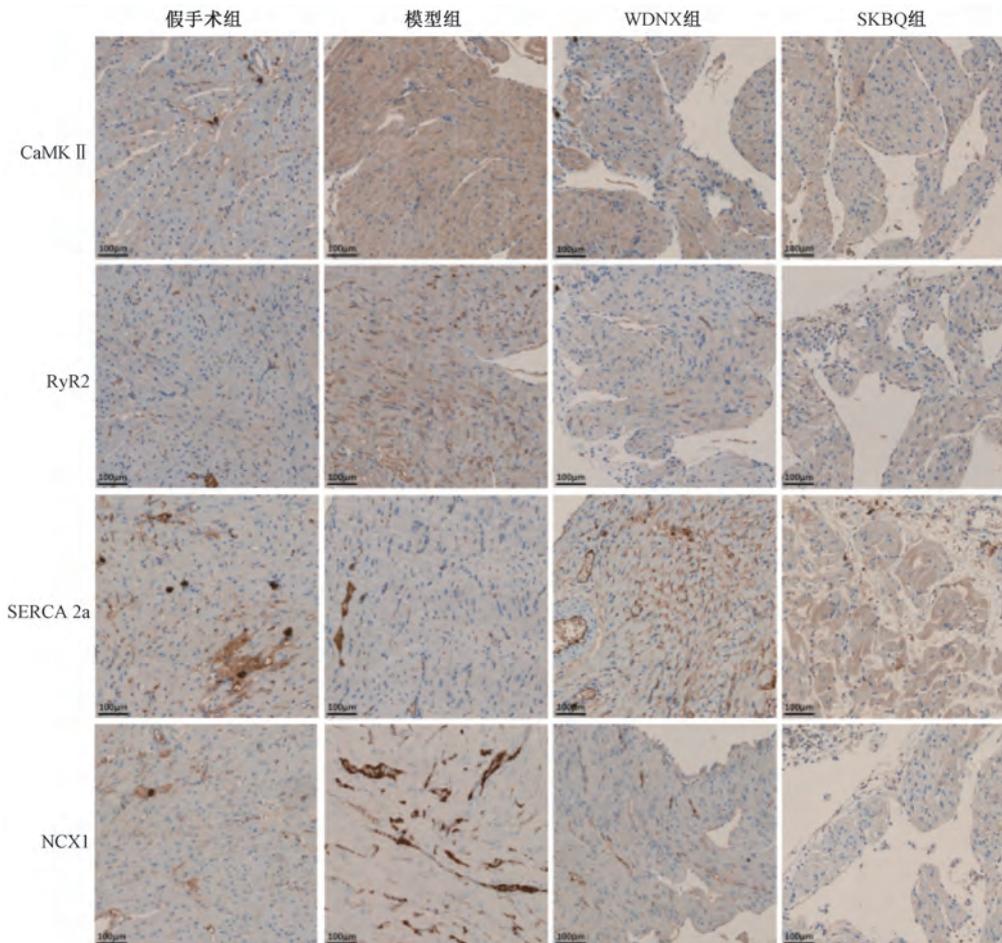
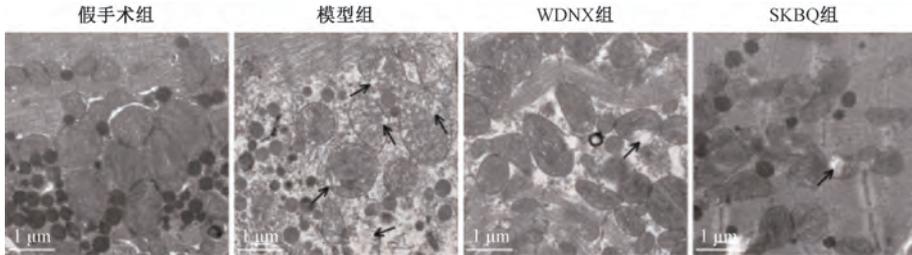


图5 各组大鼠左心房组织 CaMKII、RyR2、SERCA2a、NCX1 蛋白免疫组化染色图 ( $\times 100$ )

表4 各组大鼠左心房组织 CaMKII、RyR2、SERCA2a、NCX1 蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	CaMK II	RyR2	SERCA2a	NCX1
假手术组	0.20±0.06	0.21±0.05	0.53±0.06	0.17±0.03
模型组	0.48±0.08**	0.42±0.09**	0.27±0.04**	0.37±0.04**
WDNX组	0.19±0.04##	0.25±0.04#	0.39±0.03#	0.27±0.01#
SKBQ组	0.21±0.08##	0.26±0.06#	0.35±0.06	0.24±0.04#

注：与假手术组比较，\*\* $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。



注：黑色箭头处为线粒体基质肿胀、空泡化、嵴断裂。

图6 各组大鼠左心房组织线粒体超微结构 ( $\times 15\ 000$ )

3.6 温胆宁心颗粒对心衰大鼠心房肌细胞线粒体氧化应激相关指标的影响 如图7~8、表5所示，与假手术组比较，模型组大鼠左心房组织 mtROS 水平升高 ( $P<0.01$ )，MMP 水平降低 ( $P<0.01$ )；

3.5 温胆宁心颗粒对心衰大鼠心房肌线粒体超微结构的影响 如图6所示，假手术组大鼠左心房组织肌丝排列整齐，肌节清晰，线粒体形状大小正常，肌膜完整，嵴清晰可见；模型组大鼠左心房组织中线粒体发生肿胀，且呈明显空泡化，部分线粒体嵴断裂；温胆宁心颗粒可明显改善以上线粒体结构损伤。

WDNX组和SKBQ组大鼠左心房组织 mtROS 水平降低 ( $P<0.01$ )，WDNX组MMP水平升高 ( $P<0.05$ )。

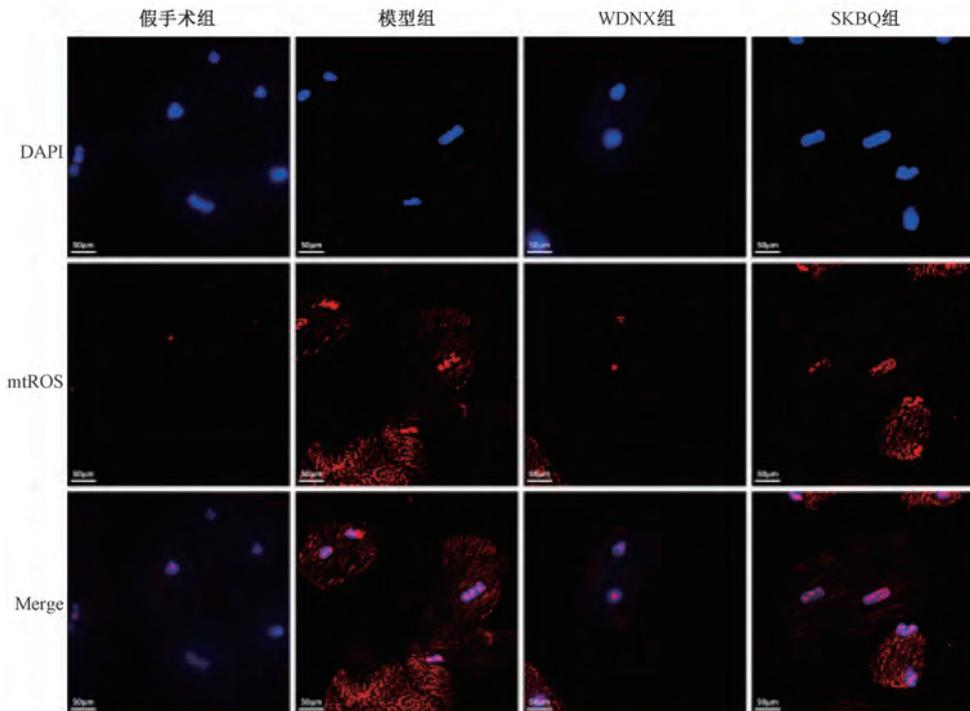


图7 各组大鼠左心房肌细胞 mtROS 荧光染色图 ( $\times 630$ )

#### 4 讨论

冠心病、心衰合并房颤在中医理论中归属于“心悸”“怔忡”“胸痹”等范畴，其病机特点多为本虚标实，以心气虚衰为本，痰浊、瘀血、水饮为标。尤其在现代社会环境下，饮食不节、劳倦过

度等不良生活方式易致中州受损，痰浊内生，上犯胸阳，痹阻心络，故临床常见心脾两虚兼痰浊痹阻之证。温胆宁心颗粒化裁于元代危亦林《世医得效方》之十味温胆汤，原方主治“心虚胆怯，气郁生涎，短气悸乏”，在冠心病、心律失常等治疗

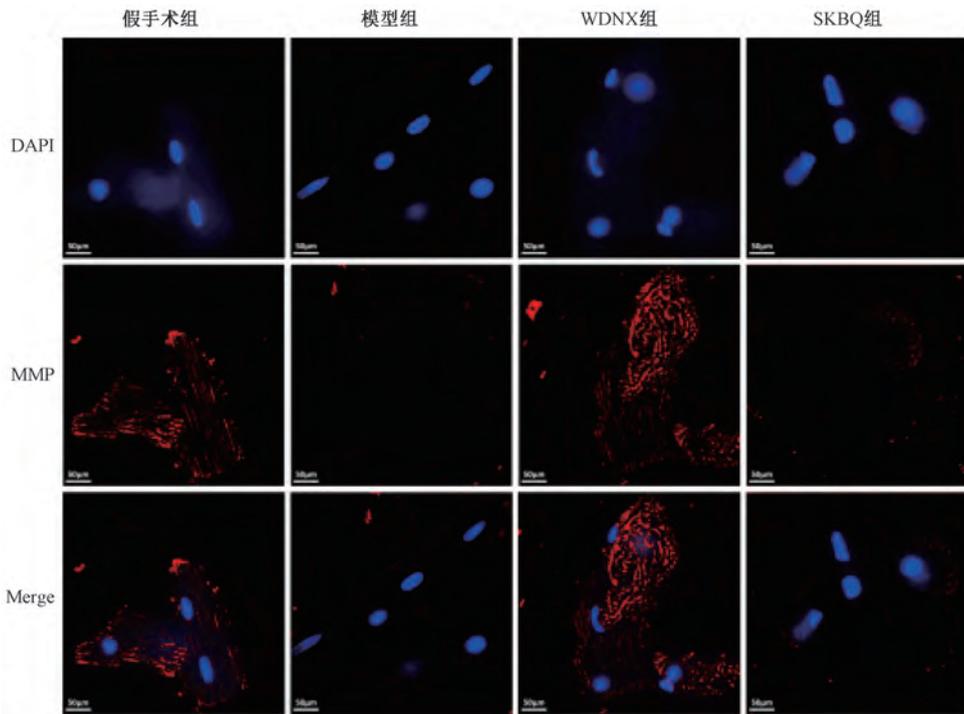


图8 各组大鼠左心房肌细胞MMP荧光染色图(×630)

表5 温胆宁心颗粒对心衰大鼠心房肌细胞线粒体氧化应激相关指标的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组别	mtROS 荧光强度	MMP 荧光强度
假手术组	0.49±0.08	1.71±0.49
模型组	2.19±0.51**	1.07±0.12**
WDNX组	1.10±0.31##	1.76±0.18#
SKBQ组	1.00±0.26##	1.60±0.35

注:与假手术组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

中疗效显著<sup>[11-12]</sup>。高荣林教授结合现代人体质及生活环境的变化<sup>[13]</sup>,在原方基础上去滋腻、酸敛之熟地和五味子,易以竹茹、石菖蒲、龙骨、牡蛎,以达化痰浊、安胆腑、定心神之效,用治心胆虚怯,痰热内扰之冠心病、心衰合并房颤恰对病机。本研究通过结扎左冠状动脉前降支构建心梗后心衰大鼠模型,在温胆宁心颗粒给药4周后,大鼠心脏结构和功能明显改善,提示温胆宁心颗粒具有心脏保护作用。

舒张期钙泄露造成电重构、结构重构的协同恶化致使钙瞬变振幅降低,持续时间延长,损害心脏传导,诱发房颤。生理条件下,心房肌细胞通过精准协调L型电压门控钙通道、肌浆网释放/再摄取(RyR2/SERCA2a)、细胞膜上的钠-钙交换通道(NCX1)及神经调节维持细胞内钙稳态。心肌舒张时,RyR2关闭,胞浆中的钙离子一部分通过SERCA2a活化将钙离子摄回肌浆网(63%);另一

部分通过细胞膜上的钠-钙交换通道(37%),将钙离子排到细胞外<sup>[14]</sup>。病理条件下,如心脏结构异常、氧化应激与炎症、心衰等,心房细胞RyR2受体异常磷酸化,使SR中大量的钙离子流入胞浆中,引发舒张期钙泄露<sup>[15-16]</sup>。心衰发生时舒张期泄露的钙离子滞留在胞浆中,SERCA2a活性降低,为保持钙离子平衡并重建生理性舒张期的钙离子水平,心肌细胞NCX1清除机制被激活以除去过多的钙离子。过多的NCX1激活引起瞬时内向电流的产生,在动作电位4相引发延迟后除极(delayed after depolarization, DAD)<sup>[17]</sup>。当DAD幅度达到激活钠通道的电压阈值时,即可产生一个“触发”动作电位。动作电位向整个心脏传播,产生一次期外收缩的搏动。这一系列反应反复发生,且多个DAD达到可以产生传播的动作电位的阈值后,便触发了连续性期外收缩活动,诱发房颤。由于舒张期钙的持续泄露,降低收缩期的钙瞬变幅度,致使心肌收缩异常,发生心房扩大和纤维化<sup>[18-19]</sup>。研究证实,在心梗后心衰大鼠模型中,由于心室充盈压升高和弥漫纤维化导致大鼠左心房增大,胶原沉积、纤维化,进一步增加房颤的发生率和持续时间<sup>[20-21]</sup>。本研究发现,心衰大鼠房颤诱发率和持续时间明显增加,心房肌胶原沉积,出现明显纤维化,舒张期肌浆网钙离子泄露相关蛋白的表达紊乱,具体表现在CaMK II、RyR2和NCX1表达上

调, SERCA2a 表达下调; 温胆宁心颗粒干预后, 降低了心衰大鼠房颤易感性, 改善了心房肌组织的病理改变和纤维化程度, 并调控钙离子泄露相关蛋白表达。

目前, 多项研究证实房颤与氧化应激的增强相关, 在永久性房颤患者中观察到活性氧相关基因表达上升和抗氧化相关基因表达下降<sup>[22]</sup>。最新研究证实, 在犬快速起搏房颤模型中, 房颤发生早期(24 h) 线粒体呈代偿性的增大、变长、mtROS 增加; 随着房颤的发展(3 d), 线粒体体积缩小且圆形化、线粒体钙离子超载、氧化还原系统失衡、线粒体膜电位丧失、mtROS 呈爆发式升高<sup>[23]</sup>。mtROS 可激活 CaMK II 蛋氨酸 281/282 氧化, 催化激活的氧化的 CaMK II (oxidized CaMK II, ox-CaMK II) 继而磷酸化心房肌细胞膜上的 RyR2 受体(丝氨酸 2814) 激活, 从而形成钙瞬变和钙火花。这一过程在房颤患者心房肌细胞中亦观察到。在依鲁替尼诱发房颤的发病机制研究中, 研究者亦证实心房肌细胞中的活性氧可增加 ox-CaMK II (Met 281/282) 氧化从而导致 RyR2 (Ser2814) 磷酸化水平提高, 导致舒张期钙离子泄漏增强, 促进小鼠心房肌的电重构和结构重构<sup>[24]</sup>。本研究结果显示, 心衰大鼠心房肌组织线粒体基质肿胀, 内部嵴模糊或消失, 心房肌细胞膜电位明显下降、mtROS 明显升高, 温胆宁心颗粒可明显改善线粒体损伤, 恢复线粒体膜电位、降低 mtROS, 表明其可通过减轻线粒体损伤, 抑制氧化应激, 进而改善心肌结构和功能, 降低房颤易感性。

综上所述, 温胆宁心颗粒可有效改善房颤过程中的心房纤维化、缩短房颤持续时间, 其机制可能与其降低线粒体氧化应激, 改善线粒体膜电位, 下调 mtROS, 降低 CaMK II 及 RyR2 的活化状态有关, 但其机制仍需进一步研究。

#### 参考文献:

[ 1 ] Joglekar J A, Chung M K, Armbruster A L, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1-e156.

[ 2 ] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.

[ 3 ] Wang H, Li Y, Chai K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: a nationwide

Cardiovascular Association Database-heart failure centre registry cohort study[J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(4): e611-e622.

[ 4 ] Reddy Y N V, Borlaug B A, Gersh B J. Management of atrial fibrillation across the spectrum of heart failure with preserved and reduced ejection fraction[J]. *Circulation*, 2022, 146(4): 339-357.

[ 5 ] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.

[ 6 ] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275-e444.

[ 7 ] Jiang X, Luo Y, Wang X, et al. Investigating the efficiency and tolerability of traditional Chinese formulas combined with antiarrhythmic agents for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153832.

[ 8 ] 史华伟, 郭蓉娟, 耿东, 等. 温胆宁心颗粒联合心理疗法治疗心胆气虚型广泛性焦虑症的随机对照临床研究[J]. *环球中医药*, 2013, 6(10): 728-732.

[ 9 ] 祁雷磊, 陈月莹, 庞然, 等. 基于数据挖掘分析高荣林教授治疗失眠的用药规律[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(31): 4-11.

[ 10 ] 吕李飞, 朱婷婷, 陈琛, 等. 温胆宁心颗粒对心肌梗死合并抑郁大鼠 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 信号通路的影响研究[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(11): 824-832.

[ 11 ] 曹宏波, 王思敏, 桂高飞. 针刺联合十味温胆汤治疗卒中后心胆气虚型失眠[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(9): 1096-1099.

[ 12 ] 袁玥, 谢雪蛟. 熊氏十味温胆汤治疗稳定型心绞痛合并下肢动脉粥样硬化斑块 48 例[J]. *湖南中医杂志*, 2024, 40(4): 1-5.

[ 13 ] 李涛, 杜辉, 洪兰, 等. 温胆宁心治疗失眠症(心胆气虚证) 临床处方优化研究[J]. *世界中医药*, 2013, 8(4): 364-366.

[ 14 ] Nattel S, Heijman J, Zhou L, et al. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 51-72.

[ 15 ] Hamilton S, Terentyeva R, Martin B, et al. Increased RyR2 activity is exacerbated by calcium leak-induced mitochondrial ROS[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(4): 38.

[ 16 ] Dobrev D, Fender A C, Wehrens X H T. Pro-arrhythmic RyR2 channels in heart failure: do their localisation and mechanism of activation really matter? [J] *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1428-1429.

- [17] Bers D M. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76: 107-127.
- [18] Sohns C, Marrouche N F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(10): 1123-1131.
- [19] Chung C C, Lin Y K, Chen Y C, et al. Empagliflozin suppressed cardiac fibrogenesis through sodium-hydrogen exchanger inhibition and modulation of the calcium homeostasis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 27.
- [20] Băghină R M, Crișan S, Luca S, et al. Association between inflammation and new-onset atrial fibrillation in acute coronary syndromes[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(17): 5088.
- [21] Liu M, Li W, Wang H, et al. CTRP9 ameliorates atrial inflammation, fibrosis, and vulnerability to atrial fibrillation in post-myocardial infarction rats[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e013133.
- [22] Wiersma M, van Marion D M S, Wüst R C I, et al. Mitochondrial dysfunction underlies cardiomyocyte remodeling in experimental and clinical atrial fibrillation[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1202.
- [23] Qi X, Xiong F, Xiao J, et al. Time-dependent mitochondrial remodeling in experimental atrial fibrillation and potential therapeutic relevance[J]. *bioRxiv [Preprint]*, 2025, 2025. 01. 29. 635508.
- [24] Yang X, An N, Zhong C, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibrutinib-induced atrial fibrillation[J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101432.

## 诺丽果延缓秀丽隐杆线虫衰老的作用

王琦<sup>1</sup>, 李丽丹<sup>2#</sup>, 肖曼<sup>3</sup>, 谢毅强<sup>3\*</sup>, 马天鹏<sup>3\*</sup>

(1. 黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036; 2. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 3. 海南医科大学, 海南海口 571199)

**摘要:** **目的** 探究诺丽果 (Noni) 延长秀丽隐杆线虫寿命的作用机制。**方法** 将线虫随机分为空白组和 50、100、200 μg/mL Noni 组, 观察其寿命、运动、咽泵频率、应激反应以及油红 O 染色; 测定线虫体内脂褐素和 ROS 水平; RT-qPCR 法检测衰老及脂代谢相关基因 mRNA 表达, 以及观察突变株 *daf-16* (CF1038)、*daf-2* (CB1370) 寿命和 *daf-16::GFP* (TJ356) 的核转移。**结果** 与空白组比较, Noni 组有效延长了线虫的寿命, 减少了脂褐素和脂滴的积累, 提高了线虫的运动和咽泵能力, 增强了抗应激能力, 并降低了体内 ROS 水平 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。此外, Noni 组还促进了 *daf-16* 转录因子的核转移, 但对突变株 *daf-2*、*daf-16* 的寿命无显著影响 ( $P > 0.05$ )。Noni 组上调了 *daf-16*、*skn-1*、*sod-3*、*gst-4*、*hsp-12.6* mRNA 表达, 同时下调了 *daf-2*、*age-1*、*sbp-1*、*fat-5*、*fat-6*、*fat-7* mRNA 表达 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 诺丽果延长寿命的作用机制与 IIS 信号通路和脂代谢相关基因的表达密切相关。

**关键词:** 诺丽果; 秀丽隐杆线虫; 衰老; 氧化应激; 脂代谢; IIS 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)02-0610-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.037

衰老是机体随时间推移自发发生结构和功能衰退的过程, 伴随细胞衰老、DNA 损伤、端粒缩短、蛋白质稳态失衡、表观遗传调控异常、线粒体功能障碍及氧化应激的积累等多种改变<sup>[1]</sup>。全球人口老龄化加剧, 导致衰老相关的慢性疾病 (如心血管疾病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病和糖尿

病) 发病率显著上升<sup>[2]</sup>。延缓衰老、提升健康寿命及防治慢性疾病已成为全球关注的焦点<sup>[3]</sup>。天然产物因多成分、多靶点、毒副作用少和作用持久等优点<sup>[4]</sup>, 成为抗衰老研究的热点。海巴戟为茜草科巴戟天属植物, 其果实俗称诺丽 (Noni), 《本草纲目》中提到: “海巴戟, 生岭南……, 强

**收稿日期:** 2025-05-30

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (82174334)

**作者简介:** 王琦 (1996—), 女, 硕士在读, 研究方向为中医药防治内分泌及代谢性疾病。E-mail: 17634008417@163.com

**#共同第一作者:** 李丽丹 (1996—), 女 (水族), 硕士在读, 研究方向为中医药防治内分泌及代谢性疾病。E-mail: 991998649@qq.com

**\*通信作者:** 谢毅强 (1972—), 男, 二级教授, 博士生导师, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的研究。E-mail: xieyiqiang@muh.edu.cn

马天鹏 (1991—), 男, 讲师, 主治医师, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的研究。E-mail: hy0113085@muh.edu.cn