

金合欢素调节 GAS6/Axl 信号通路减轻慢性心力衰竭大鼠心肌损伤

郝雨辉¹, 贾亿卿^{1*}, 张志刚²

1. 中国人民解放军总医院第六医学中心 急诊医学科, 北京 100048

2. 中国人民解放军总医院第三医学中心 心内科, 北京 100048

摘要: **目的** 探究金合欢素调节生长停滞特异性蛋白 6 (GAS6) /Axl 受体酪氨酸激酶 (Axl) 信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的影响。**方法** 采用 ip 阿霉素的方法构建慢性心力衰竭大鼠模型, 将大鼠随机分为对照组、模型组、金合欢素 (5、10、20 mg/kg) 组、卡托普利 (100 mg/kg) 组、金合欢素+R428 (20 mg/kg 金合欢素+75 mg/kg GAS6/Axl 信号通路抑制剂 R428) 组, 每组 12 只。心脏超声检测大鼠心功能指标; 生化仪检测大鼠心肌损伤指标; ELISA 检测大鼠心力衰竭指标; HE 染色观察心肌组织病理变化; TUNEL 检测心肌组织细胞凋亡; Western blotting 检测 GAS6/Axl 信号通路相关蛋白表达。**结果** 金合欢素各剂量组、卡托普利组较模型组心肌细胞损伤程度依次得到改善; 相较于金合欢素 20 mg/kg 组, 金合欢素+R428 组心肌细胞损伤程度有所加剧。相比于模型组, 金合欢素各剂量组、卡托普利组 FS、LVEF、GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 值升高, LVDs、LVDd、cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平, 心肌细胞凋亡率降低 ($P<0.05$); 相比于金合欢素 20 mg/kg 组, 金合欢素+R428 组 FS、LVEF、GAS6 蛋白表达及 p-Axl/Axl 值降低, LVDs、LVDd、cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平及心肌细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)。**结论** 金合欢素可能通过激活 GAS6/Axl 信号通路减轻慢性心力衰竭大鼠心肌损伤。

关键词: 金合欢素; 慢性心力衰竭; 生长停滞特异性蛋白 6; Axl 受体酪氨酸激酶; 心肌损伤

中图分类号: R285.5; R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)10-2420-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.002

Acacetin alleviates myocardial injury in rats with chronic heart failure by regulating the GAS6/Axl signaling pathway

HAO Yuhui¹, JIA Yiqing¹, ZHANG Zhigang²

1. Department of Emergency Medicine, The Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The three Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: Objective To explore the effect of acacetin on myocardial injury in rats with chronic heart failure by regulating the GAS6/Axl signaling pathway. **Methods** The rat model of chronic heart failure was constructed by the method of ip doxorubicin. Rats were randomly divided into the control group, the model group, the acacetin (5, 10, 20 mg/kg) group, the captopril (100 mg/kg) group, and the acacetin + R428 (20 mg/kg acacetin + 75 mg/kg GAS6/Axl signaling pathway inhibitor R428) group, with 12 rats in each group. Cardiac ultrasound was used to detect cardiac function indicators in rats. The biochemical analyzer was performed to measure indicators of myocardial injury in rats. ELISA was performed to detect indicators of heart failure in rats. HE staining was conducted to assess pathological alterations in myocardial tissues. TUNEL was used to measure apoptosis of myocardial tissue cells. Western blotting was utilized to assess proteins involved in the GAS6/Axl signaling axis. **Results** The degree of myocardial cell injury in each dose group of acacetin and the captopril group was improved successively compared with the model group. Compared with the acacetin 20 mg/kg group, the degree of myocardial cell damage in the acacetin + R428 group was exacerbated. Compared with the model group, FS, LVEF, GAS6 protein, p-Axl/Axl ratio were increased, but LVDs, LVDd, cTnT, cTnI, CK-MB, NT-proBNP, and myocardial cell apoptosis rate were decreased in the acacetin group and captopril group ($P<0.05$). Compared with the acacetin 20 mg/kg group, FS, LVEF, GAS6 protein, p-Axl/Axl ratio were decreased, LVDs, LVDd, cTnT, cTnI, CK-MB, NT-proBNP, and myocardial cell apoptosis rate were increased in the acacetin + R428 group ($P<0.05$). **Conclusion** Acacetin may alleviate myocardial injury in rats with chronic

投稿日期: 2025-08-12

基金项目: 北京市科技计划课题 (Z221100007422106)

作者简介: 郝雨辉, 男, 住院医师, 研究方向为心血管疾病。E-mail: haoyuhui199@163.com

*通信作者: 贾亿卿, 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为急诊医学。E-mail: hanyan301bd@163.com

heart failure by activating the GAS6/Axl signaling pathway.

Key words: acacetin; chronic heart failure; GAS6; Axl; myocardial injury

慢性心力衰竭是以心肌结构损伤及收缩/舒张功能障碍为病理基础,导致心排血量不足、循环淤血,继而引发劳力性呼吸困难、持续性疲乏及体液潴留的临床综合征^[1]。研究发现,大多数心血管疾病最终会发展至慢性心力衰竭阶段,其发病机制较为复杂,涉及多个层面的生理及病理因素,其中心肌细胞凋亡是造成其发生的核心机制^[2-3]。在临床治疗中, β 受体阻滞剂和利尿剂是治疗慢性心力衰竭的常用药物,然而长期使用这些药物,会引发患者不良反应的发生,降低患者生活质量^[4]。因此,积极寻找新的有效治疗药物具有重要意义。金合欢素是一种从传统中药材天山雪莲中提取得到的可用于治疗心血管疾病的黄酮类化合物^[5]。已有研究证实,金合欢素可通过激活自噬保护心肌细胞免受缺氧复氧损伤^[6]。此外,在心肌缺血再灌注损伤模型中,金合欢素可显著减少心肌梗死面积,抑制心肌细胞凋亡相关蛋白的激活,上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达^[7],这些研究均提示金合欢素具备改善心肌损伤的多靶点作用特性,为其干预慢性心力衰竭提供了重要的前期理论支撑。生长停滞特异性蛋白 6 (GAS6)/Axl 受体酪氨酸激酶 (Axl) 对维持心脏正常功能至关重要,激活 GAS6/Axl/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路能够有效抑制过氧化氢引发的心肌细胞氧化应激损伤,以及减少心肌细胞凋亡,进而对心脏起到保护作用^[8]。已有研究报道,银杏内酯 B 可通过激活 GAS6/Axl 通路减轻心肌缺血再灌注损伤^[9]。本研究旨在探究金合欢素对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的影响,并分析其机制是否与调控 GAS6/Axl 信号通路有关。

1 材料与方法

1.1 动物来源

SD 雄性健康大鼠,SPF 级,6 周龄,购自成都达硕实验动物有限公司[SCXK(川)2020-0030],体质量 190~240 g。本研究中的动物实验经中国人民解放军总医院第六医学中心动物伦理委员会审核批准(2024 伦审第 283 号)。

1.2 主要材料

金合欢素(抚生实业公司,质量分数 $\geq 98\%$,货号 A130627); GAS6/Axl 信号通路抑制剂 R428(英国 Abcam 公司,质量分数 $> 98\%$,货号

ab141364); N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) ELISA 试剂盒(百奥莱博科技公司,货号 ARB11995); TUNEL 凋亡检测试剂盒(吉至生化科技公司,货号 AT2190-50T); GAS6、p-Axl、Axl、GAPDH、HRP 标记的 IgG 二抗(英国 Abcam 公司,货号 ab198027、ab279744、ab313946、ab8245、ab6789); HC-3018R 离心机(中科中佳科学公司); GIS-500 凝胶成像分析仪(米欧仪器公司)。

1.3 慢性心力衰竭大鼠模型建立及分组

本研究采用 ip 阿霉素的方法进行慢性心力衰竭大鼠模型构建^[10]:对大鼠进行 ip 阿霉素 2 mg/kg,注射 6 周,每周注射 2 次,大鼠心功能降低、左心室短轴缩短率 (FS)、脑钠肽 (BNP) 含量显著升高被认为是造模成功的标志^[11]。

采用随机数字表法将大鼠进行分组,分为模型组、金合欢素 (5、10、20 mg/kg) 组、卡托普利组、金合欢素+GAS6/Axl 信号通路抑制剂 (R428) 组,每组 12 只。另取 12 只大鼠进行同样操作 ip 生理盐水作为对照组。在第 7 周开始进行药物干预,金合欢素组分别尾 iv 5、10、20 mg/kg 金合欢素^[12],1 次/d,连续 4 周;卡托普利组 ig 100 mg/kg 卡托普利^[13],1 次/d,连续 4 周;金合欢素+R428 组尾 iv 20 mg/kg 金合欢素和 ip 75 mg/kg R428^[14],1 次/d,连续 4 周。对照组、模型组分别给予等量的生理盐水。

1.4 心脏超声检测大鼠心功能指标

实验结束后,ip 40 mg/kg 1%戊巴比妥钠麻醉大鼠,将其固定于鼠板上,在心脏超声机作用下检测 FS、左室射血分数 (LVEF)、左室收缩末期内径 (LVDs)、左室舒张末期内径 (LVDd)。

1.5 全自动生化仪及 ELISA 检测血清指标

心功能指标检测完成后,对大鼠进行腹主动脉采血,经离心操作后,得到上清,利用全自动生化仪检测心肌损伤指标心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、水平;ELISA 试剂盒检测心力衰竭指标 NT-proBNP 水平。

1.6 苏木精-伊红 (HE) 染色观察心肌组织病理变化

采血完成后,处死大鼠并开胸取出心脏,分成 2 份,每份 6 只大鼠心脏,1 份放置于冰箱中

保存。1 份通过预冷生理盐水冲洗以清除杂质，置于 4%多聚甲醛溶液中完成固定，随后依次执行脱水、石蜡包埋及切片操作，进行 HE 染色以分析组织形态。

1.7 TUNEL 检测心肌组织细胞凋亡

取 1.6 项下的切片，在 TUNEL 凋亡检测试剂盒的作用下对各组大鼠心肌细胞凋亡情况进行检测，并对其细胞凋亡率计算。

1.8 Western blotting 检测 GAS6/Axl 信号通路相关蛋白表达

取冰箱保存的心脏，充分研磨，在冰上添加蛋白裂解液使其裂解充分，完成总蛋白的提取与定量操作后，沸水浴对蛋白进行变性处理，取变性后的蛋白进行电泳、转膜以及封闭液封闭后，将膜与 GAS6、p-Axl、Axl、GAPDH 一抗共同孵育，4 ℃孵育过夜，洗膜，将转移后的蛋白膜与 HRP 偶联二抗于 37 ℃孵育 1 h，随后使用 Image Lab™软件对蛋白条带进行灰度值定量分析。

1.9 统计学处理

在 SPSS 25.0 软件中处理数据时，计量资料符

合正态分布结果以 $\bar{x} \pm s$ 形式报告，经 Bartlett 检验，若满足方差齐性，多组间差异检验采用单因素方差分析，若存在显著差异，则进一步使用 SNK-q 检验执行两两比较分析；若不满足方差齐性，多组比较用 Welch 方差分析，进一步使用 Dunnett's T3 检验执行两两比较。

2 结果

2.1 金合欢素对各组大鼠心功能指标的影响

相较于模型组，金合欢素各剂量组、卡托普利组 FS、LVEF 均显著升高，LVDs、LVDd 显著降低 ($P<0.05$)；相较于金合欢素 20 mg/kg 组，金合欢素+R428 组 FS、LVEF 显著降低，LVDs、LVDd 显著升高 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 金合欢素对各组大鼠心肌损伤、心力衰竭指标的影响

相较于模型组，金合欢素各剂量组、卡托普利组 cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平均降低 ($P<0.05$)；相较于金合欢素 20 mg/kg 组，金合欢素+R428 组 cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平显著升高 ($P<0.05$)，见表 2。

表 1 金合欢素对各组大鼠心功能指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of acacetin on cardiac function indicators in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	FS/%	LVEF/%	LVDs/mm	LVDd/mm
对照	—	51.26±5.37	82.14±8.53	2.32±0.25	4.73±0.51
模型	—	17.35±1.81*	33.29±3.52*	6.20±0.58*	7.51±0.78*
金合欢素	5	27.86±2.92 [#]	47.91±4.95 [#]	5.00±0.47 [#]	6.63±0.69 [#]
	10	38.52±4.03 ^{#&}	62.55±6.51 ^{#&}	3.90±0.36 ^{#&}	5.76±0.61 ^{#&}
	20	49.17±5.11 ^{#&@}	78.21±8.06 ^{#&@}	2.40±0.23 ^{#&@}	4.82±0.52 ^{#&@}
卡托普利	100	49.20±5.13 ^{#&@}	78.24±8.09 ^{#&@}	2.39±0.24 ^{#&@}	4.81±0.51 ^{#&@}
金合欢素+R428	20+75	21.73±2.20 [^]	38.24±4.11 [^]	5.80±0.54 [^]	7.02±0.73 [^]

与对照组比较：* $P<0.05$ ；与模型组比较：[#] $P<0.05$ ；与金合欢素 5 mg·kg⁻¹ 组比较：[#] $P<0.05$ ；与金合欢素 10 mg·kg⁻¹ 组比较：[@] $P<0.05$ ；与金合欢素 20 mg·kg⁻¹ 组比较：[^] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [#] $P<0.05$ vs acacetin 5 mg·kg⁻¹ group; [@] $P<0.05$ vs acacetin 10 mg·kg⁻¹ group; [^] $P<0.05$ vs acacetin 20 mg·kg⁻¹ group.

表 2 金合欢素对各组大鼠心肌损伤、心力衰竭指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of acacetin on myocardial injury and heart failure indicators in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	cTnT/(pg·mL ⁻¹)	cTnI/(pg·mL ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	146.23±15.26	71.22±8.02	26.51±2.96	80.23±8.32
模型	—	267.18±27.64*	162.35±17.83*	117.35±12.78*	298.71±32.05*
金合欢素	5	225.16±23.14 [#]	131.27±14.32 [#]	85.07±9.31 [#]	251.32±26.77 [#]
	10	183.72±19.78 ^{#&}	107.89±11.24 ^{#&}	60.25±6.72 ^{#&}	197.53±21.03 ^{#&}
	20	156.83±16.35 ^{#&@}	79.56±8.93 ^{#&@}	30.74±3.65 ^{#&@}	134.18±14.38 ^{#&@}
卡托普利	100	156.85±16.39 ^{#&@}	79.53±8.91 ^{#&@}	30.75±3.67 ^{#&@}	134.21±14.40 ^{#&@}
金合欢素+R428	20+75	241.15±25.69 [^]	145.07±15.27 [^]	95.63±10.03 [^]	273.20±29.26 [^]

与对照组比较：* $P<0.05$ ；与模型组比较：[#] $P<0.05$ ；与金合欢素 5 mg·kg⁻¹ 组比较：[#] $P<0.05$ ；与金合欢素 10 mg·kg⁻¹ 组比较：[@] $P<0.05$ ；与金合欢素 20 mg·kg⁻¹ 组比较：[^] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [#] $P<0.05$ vs acacetin 5 mg·kg⁻¹ group; [@] $P<0.05$ vs acacetin 10 mg·kg⁻¹ group; [^] $P<0.05$ vs acacetin 20 mg·kg⁻¹ group.

2.3 金合欢素对各组大鼠心肌组织病理变化的影响

对照组大鼠心肌细胞排列紧密有序，结构清晰完整，符合正常心肌组织学标准；模型组大鼠心肌细胞水肿、变性坏死伴排列混乱，反映典型心肌损伤病理进程；金合欢素各剂量组、卡托普利组较模型组心肌细胞损伤程度依次得到改善；相较于金合欢素 20 mg/kg 组，金合欢素+R428 组心肌细胞损伤程度有所加剧，见图 1。

2.4 金合欢素对各组大鼠心肌细胞凋亡的影响

相较于模型组，金合欢素各剂量组、卡托普利

组心肌细胞凋亡率降低 ($P<0.05$)；相较于金合欢素 20 mg/kg 组，金合欢素+R428 组心肌细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)，见图 2、表 3。

2.5 金合欢素对各组大鼠 GAS6/Axl 信号通路相关蛋白表达的影响

相较于模型组，金合欢素组、卡托普利组 GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 值显著升高 ($P<0.05$)；相较于金合欢素 20 mg/kg 组，金合欢素+R428 组 GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 值显著降低 ($P<0.05$)，见图 3、表 4。

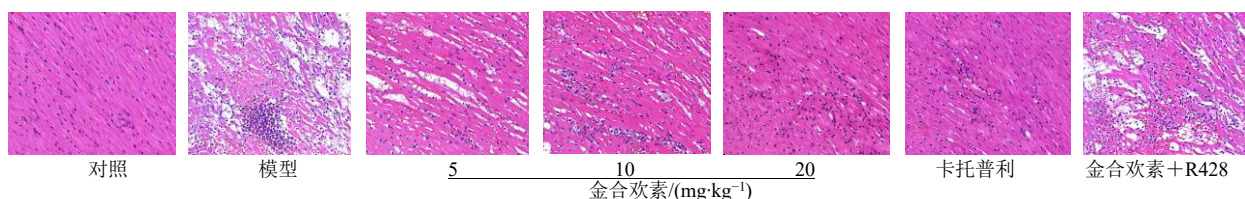


图 1 HE 染色观察心肌组织病理变化 (×200)

Fig. 1 Pathological changes of myocardial tissue were observed by HE staining (×200)

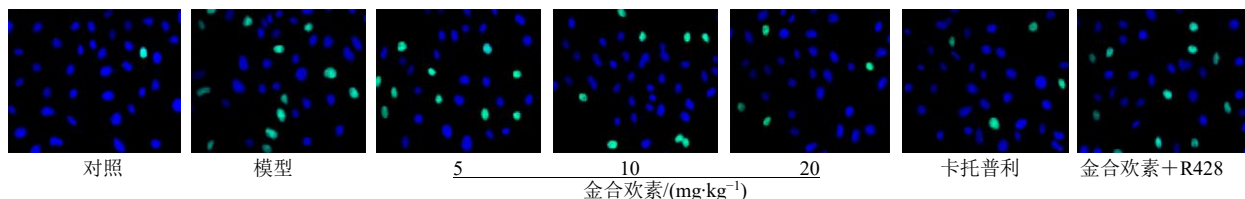


图 2 TUNEL 染色观察心肌细胞凋亡观察图 (×400)

Fig. 2 Observation graph of myocardial cell apoptosis observed by TUNEL staining (×400)

表 3 金合欢素对各组大鼠心肌细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 3 Effect of acacetin on the apoptosis of myocardial cells in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心肌细胞凋亡率/%
对照	—	2.56±2.81
模型	—	31.07±3.37*
金合欢素	5	25.16±2.81 [#]
	10	19.28±2.10 ^{#&}
	20	11.73±12.55 ^{#&@}
卡托普利	100	11.75±12.56 ^{#&@}
金合欢素+R428 组	20+75	27.04±3.05 [^]

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与金合欢素 5 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P<0.05$; 与金合欢素 10 mg·kg⁻¹ 组比较: [@] $P<0.05$; 与金合欢素 20 mg·kg⁻¹ 组比较: [^] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs acacetin 5 mg·kg⁻¹ group; [@] $P<0.05$ vs acacetin 10 mg·kg⁻¹ group; [^] $P<0.05$ vs acacetin 20 mg·kg⁻¹ group.

3 讨论

慢性心力衰竭是一种常见的心血管疾病，具有

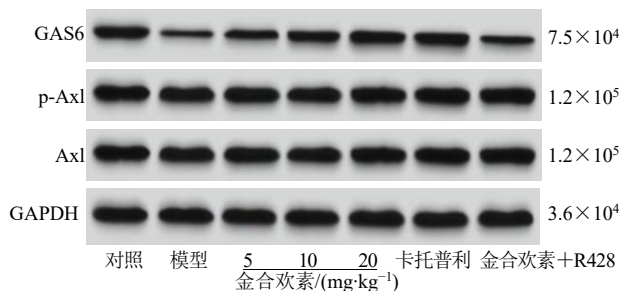


图 3 Western blotting 检测 GAS6/Axl 信号通路相关蛋白表达

Fig. 3 Detection of the expression of proteins related to the GAS6/Axl signaling pathway by Western blotting

发病隐匿、病程长的特点，对中老年群体生命健康安全造成严重威胁，在中国具有较高的发病率^[15]。目前，药物治疗仍是其常用方法，但会存在不良反应明显等弊端。因此，寻找新的治疗药物，对改善慢性心力衰竭治疗现状意义重大。

研究发现，在急性心肌梗死的治疗中，金合欢

表 4 金合欢素对各组大鼠 GAS6/Axl 信号通路相关蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 4 Effects of acacetin on the GAS6/Axl signaling pathway-related proteins in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	GAS6/GAPDH	p-Axl/Axl
对照	—	1.25 ± 0.15	0.86 ± 0.09
模型	—	0.46 ± 0.06*	0.21 ± 0.03*
金合欢素	5	0.67 ± 0.09#	0.46 ± 0.05#
	10	0.92 ± 0.11#&	0.67 ± 0.07#&
	20	1.19 ± 0.13#&@	0.83 ± 0.09#&@
卡托普利	100	1.21 ± 0.14#&@	0.85 ± 0.09#&@
金合欢素+R428	20+75	0.53 ± 0.07^	0.33 ± 0.04^

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与金合欢素 5 mg·kg⁻¹ 组比较: & $P < 0.05$; 与金合欢素 10 mg·kg⁻¹ 组比较: @ $P < 0.05$; 与金合欢素 20 mg·kg⁻¹ 组比较: ^ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs acacetin 5 mg·kg⁻¹ group; @ $P < 0.05$ vs acacetin 10 mg·kg⁻¹ group; ^ $P < 0.05$ vs acacetin 20 mg·kg⁻¹ group.

素可降低心梗面积以及改善心功能^[16]。已有研究表明,在肾缺血再灌注小鼠模型中,金合欢素可降低体内丙二醛水平,抑制细胞凋亡,缓解肾脏损伤^[17]。王倩文等^[12]研究显示,金合欢素能够减少心肌梗死大鼠心律失常的诱发率,缩短心律失常的持续时间。临床上,常用 FS、LVEF 衡量心脏的泵血能力,LVDs、LVDd 反映心室大小,它们是反映心功能的重要指标。心肌损伤标志物 cTnT、cTnI、CK-MB 以及心力衰竭标志物 NT-proBNP 分别可以反映出心肌损伤以及心力衰竭程度。本研究构建慢性心力衰竭大鼠模型,发现对照组大鼠心肌细胞呈现规则排列、结构致密且形态完整的特征;而模型组则出现心肌细胞水肿伴变性坏死,并伴有排列显著紊乱及间质异常,表明模型组大鼠心肌组织病理方面出现异常,提示其心肌损伤。使用不同剂量金合欢素、卡托普利对大鼠进行干预处理后,大鼠 FS、LVEF 升高,LVDs、LVDd、cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平、心肌细胞凋亡率降低,说明金合欢素具有改善心功能,进而减轻慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的作用,且金合欢素 20 mg/kg 作用效果与卡托普利相似。

研究显示,GAS6/Axl 信号通路作为多功能调控枢纽,广泛参与心肌保护、神经炎症缓解及免疫调节等多种病理生理进程,如当 GAS6 被激活时,会进一步诱导 Axl 磷酸化发生,之后激活下游一系列效应通路,对炎症反应以及细胞凋亡形成有效抑制,进而降低心肌损伤程度^[18]。Lei 等^[19]研究显示,在脓毒症小鼠中,激活 GAS6/Axl/AMPK 信号通路,炎症因子释放和细胞凋亡得到有效控制,进而减轻由于脓毒症引发的心肌损伤。Zhao 等^[20]研究发

现,在心肌缺血再灌注损伤小鼠中,芒果苷对心肌缺血再灌注损伤的减轻作用是通过激活 GAS6/Axl/AMPK 信号通路发挥的。本研究显示,模型组 GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 比值降低,说明慢性心力衰竭大鼠 GAS6/Axl 通路被抑制。经过金合欢素干预后,GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 比值升高,提示金合欢素可能具有激活 GAS6/Axl 通路的作用。进一步深入研究金合欢素和 GAS6/Axl 信号通路抑制剂 R428 共同处理大鼠,结果发现 FS、LVEF、GAS6 蛋白表达、p-Axl/Axl 比值降低,LVDs、LVDd、cTnT、cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平、心肌细胞凋亡率升高,提示 R428 逆转了金合欢素对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的改善作用,进而证实金合欢素对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的改善作用,可能是通过激活 GAS6/Axl 通路实现。

综上所述,金合欢素通过激活 GAS6/Axl 通路发挥对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤的改善作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [2] Hao M, Li S Y, Sun C K, *et al.* Amelioration effects of berberine on diabetic microendothelial injury model by the combination of high glucose and advanced glycation end products *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 654(3): 320-325.

- [3] Tschöpe C, Kherad B, Klein O, *et al.* Cardiac contractility modulation: Mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(1): 14-22.
- [4] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读 [J]. *中国全科医学*, 2025, 28(1): 20-38.
- [5] Wu Y, Song F, Li Y D, *et al.* Acacetin exerts antioxidant potential against atherosclerosis through Nrf2 pathway in apoE^{-/-} mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 521-534.
- [6] Liu C, Zhang M M, Ye S Y, *et al.* Acacetin protects myocardial cells against hypoxia-reoxygenation injury through activation of autophagy [J]. *J Immunol Res*, 2021, 29: 9979843.
- [7] Wu C, Chen R L, Wang Y, *et al.* Acacetin alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis via the Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 553-561.
- [8] Liang Z X, Yang Y, Wu X, *et al.* GAS6/Axl is associated with AMPK activation and attenuates H₂O₂-induced oxidative stress [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3): 485-497.
- [9] Liu H, Lei W R, Ren Y Q, *et al.* Protective effects of Ginkgolide B on myocardial ischemia reperfusion injury: Role of the GAS6/Axl signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 418: 111607.
- [10] Tan C J, Zeng J W, Wu G W, *et al.* Xinshuitong Capsule extract attenuates doxorubicin-induced myocardial edema via regulation of cardiac aquaporins in the chronic heart failure rats [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2021, 144: 112261.
- [11] Fan Y W, Liang L C, Tang X Z, *et al.* Changes in the gut microbiota structure and function in rats with doxorubicin-induced heart failure[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1135428.
- [12] 王倩文, 李剑怡, 王龙. 金合欢素对心肌梗死大鼠诱导的室性心律失常影响 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2021, 35(2): 168-172.
- [13] 胡亚丽, 张鹏鹏, 冯超, 等. 藏红花素对慢性心力衰竭大鼠心肌损伤和能量代谢的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(12): 1364-1368.
- [14] 孟王桃, 崔冬玲, 吴冬景, 等. 益母草碱调节 GAS6/Axl 信号通路对冠心病大鼠心肌损伤的影响 [J]. *中国药房*, 2025, 36(1): 51-56.
- [15] 孙君怡, 薛睿聪, 梁玮昊, 等. 慢性心力衰竭的诊疗现状 [J]. *自然杂志*, 2022, 44(2): 126-148.
- [16] Liu H, Yang L, Wu H J, *et al.* Water-soluble acacetin prodrug confers significant cardioprotection against ischemia/reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36435.
- [17] Shiravi A, Jalili C, Vaezi G, *et al.* Acacetin attenuates renal damage-induced by ischemia-reperfusion with declining apoptosis and oxidative stress in mice [J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 22.
- [18] Lu C X, Song Y B, Wu X P, *et al.* Pleiotropic role of GAS6 in cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 481-497.
- [19] Lei W R, Xu X Z, Lu N, *et al.* Isopropyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl) 2-hydroxypropanoate protects septic myocardial injury via regulating GAS6/Axl-AMPK signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 221: 116035.
- [20] Zhao A Z, Lei W R, Tian J Y, *et al.* Mangiferin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by regulating the GAS6/Axl signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(3): 1388-1402.

[责任编辑 高源]