

【 实验研究 】

基于 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学探究去甲乌药碱治疗心力衰竭大鼠的作用机制

谷嘉乐¹, 吴乾媛¹, 褚雅楠¹, 朱怡婵¹, 张星海¹, 段丽婷², 郝俊杰^{2*}, 文建霞^{1*}

1. 西华大学 食品与生物工程学院, 四川 成都 610039

2. 云南中医药大学 中药学院 云南省南药资源可持续利用重点实验室, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 采用代谢组学技术研究去甲乌药碱 (HG) 对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠内源代谢物的影响, 探讨其代谢途径及作用机制。**方法** 60 只 SPF 级雄性 SD 大鼠, 随机分为对照组、模型组、多巴酚丁胺组 (DH, 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组和 HG 低、中、高剂量 (2.5、5、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组, 每组 10 只。除对照组外, 对各组大鼠 ip 阿霉素至累积剂量 15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 构建心力衰竭模型, 造模成功后各组 ip 给予对应药物干预 7 d。通过检测左心室血流动力学指标、血浆心肌损伤标志物水平及观察心肌组织病理形态, 明确 HG 的抗心力衰竭药理作用; 采用 UPLC-Q/TOF-MS 技术开展血浆非靶向代谢组学分析, 筛选差异代谢物并进行代谢通路富集, 探究其作用的代谢机制。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠左心室收缩功能指标 [左心室收缩压 (LVSP)、左心室内压最大上升速率 (+dp/dt_{max})] 显著降低 ($P<0.01$), 舒张功能指标 [左心室舒张末压 (LVEDP)、左心室内压最大下降速率 (-dp/dt_{max})] 显著升高 ($P<0.01$), 血浆 B 型利钠肽 (BNP)、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平均显著上调 ($P<0.01$), 且心肌组织出现明显损伤; 与模型组相比, HG 各剂量组可不同程度逆转上述指标异常, 其中高剂量组改善效果最显著 ($P<0.05$ 、0.01), 且能明显减轻心肌纤维紊乱、炎症浸润等病理损伤。代谢组学分析共鉴定出 14 种差异代谢物, 涉及谷胱甘肽、D-果糖、磷脂酰乙醇胺等, 这些代谢物在模型组中呈现特征性紊乱, 而 HG 高剂量可显著回调其水平; 通路富集分析显示, HG 主要调控半乳糖代谢、果糖和甘露糖代谢、甘油磷脂代谢、谷胱甘肽代谢等 17 条代谢通路。**结论** HG 可通过改善左心室血流动力学、降低心肌损伤因子水平、修复心肌组织病理损伤, 同时调控糖代谢、脂代谢及抗氧化相关通路的代谢紊乱, 发挥对阿霉素诱导心力衰竭的治疗作用。

关键词: 去甲乌药碱; 心力衰竭; 代谢组学; 阿霉素; 差异代谢物

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)06-1879-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.003

Exploring mechanism of higenamine in treatment of heart failure model rats based on UPLC-Q/TOF-MS metabolomics technology

GU Jiale¹, WU Qianyuan¹, CHU Yanan¹, ZHU Yichan¹, ZHANG Xinghai¹, DUAN Liting², HAO Junjie², WEN Jianxia¹

1. School of Food and Bioengineering, Xihua University, Chengdu 610039, China

2. Yunnan Key Laboratory of Southern Medicine Sustainable Utilization, School of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: Objective This study was aimed to investigate the effect of higenamine on endogenous metabolites in doxorubicin-induced heart failure (HF) rats using metabolomics technology, and to explore its metabolic pathways and mechanism of action. **Methods** Sixty SPF-grade male SD rats were randomly divided into control group, model group, dobutamine hydrochloride group (50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),

收稿日期: 2025-12-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82304738); 四川省科技计划资助 (2024NSFSC1835); 云南省基础研究计划项目资助 (202501AT070333); 西华大学研究生科创竞赛项目 (YK20240261, YK20240271)

作者简介: 谷嘉乐, 本科生, 研究方向为天然化合物药效机制。E-mail: 19322013306@163.com

*通信作者: 郝俊杰, 讲师, 博士, 研究方向为中药药理学。E-mail: 2005102238@163.com

文建霞, 副教授, 博士, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: wenjx32@163.com

and higenamine low-, medium-, and high-dose groups (2.5, 5.0, 10.0 mg·kg⁻¹), with 10 rats in each group. Except for the control group, rats in other groups were intraperitoneally injected with doxorubicin at a cumulative dose of 15 mg·kg⁻¹ to establish a heart failure model. After successful modeling, each group was intraperitoneally administered with the corresponding drug for 7 consecutive days. The anti-heart failure pharmacological effects of higenamine were clarified by detecting left ventricular hemodynamic indexes, plasma myocardial injury marker levels, and observing myocardial histopathological morphology; UPLC-Q/TOF-MS technology was used to conduct plasma non-targeted metabolomics analysis, screen differential metabolites and perform metabolic pathway enrichment to explore the metabolic mechanism of its action. **Results** Compared with the control group, the left ventricular systolic function indicators [left ventricular systolic pressure (LVSP), maximum rate of increase of left ventricular pressure (+dp/dt_{max})] of the model group rats were significantly decreased ($P < 0.01$), and the diastolic function indicators [left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), maximum rate of decrease of left ventricular pressure (-dp/dt_{max})] were significantly increased ($P < 0.01$). The levels of plasma B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), and lactate dehydrogenase (LDH) were all significantly elevated ($P < 0.01$), and obvious myocardial damage was observed. Compared with the model group, the different doses of HG could reverse the above abnormal indicators to varying degrees, with the high-dose group showing the most significant improvement ($P < 0.05, 0.01$), and could significantly alleviate myocardial fiber disorder, inflammatory infiltration and other pathological damages. Metabolomics analysis identified a total of 14 differential metabolites, including glutathione, D-fructose, phosphatidylethanolamine, etc. These metabolites showed characteristic disorders in the model group, while higenamine high-dose could significantly restore their levels; Pathway enrichment analysis showed that higenamine mainly regulated 17 metabolic pathways such as galactose metabolism, fructose and mannose metabolism, glycerophospholipid metabolism, and glutathione metabolism. **Conclusion** Higenamine can exert a therapeutic effect on doxorubicin-induced heart failure by improving left ventricular hemodynamics, reducing myocardial injury factor levels, repairing myocardial histopathological damage, and regulating metabolic disorders of pathways related to glucose metabolism, lipid metabolism, and antioxidation.

Key words: higenamine; heart failure; metabolomics; doxorubicin; differential metabolites

心力衰竭是各类心血管疾病进展至终末期的严重综合征,其发病率与死亡率呈逐年攀升态势^[1]。2023 年医院质量监测系统 (HQMS) 数据显示,我国心力衰竭住院患者已超 1 400 万, 占所有心血管疾病住院患者的 18%, 给公共卫生体系带来沉重负担^[2]。阿霉素作为临床广谱抗肿瘤药物,其剂量相关性心肌毒性是诱发药物性心力衰竭的典型诱因,其机制与心肌线粒体损伤、氧化应激爆发、炎症反应失控及心肌细胞凋亡密切相关^[3-4], 目前临床尚缺乏兼具心肌保护与疗效协同的干预方案, 因此挖掘安全有效的抗心力衰竭药物并阐明其作用机制具有重要临床价值。

去甲乌药碱 (HG) 是从附子、乌头等传统中药材中分离得到的苜基异喹啉类生物碱, 同时也是内源性 β 受体激动剂, 兼具药理活性明确与不良反应低的优势^[5]。近年来, HG 的心血管保护作用逐渐成为研究热点: 前期基础研究证实, HG 可通过增强心肌收缩力、改善心肌能量代谢发挥抗心力衰竭的作用, 其作用机制与调控核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 通路介导的铁死亡有关^[6], 但是其深层次机制尚不完全明确。

尽管 HG 的抗心力衰竭药理作用已得到初步验

证, 但现有研究多聚焦于单一信号通路层面, 而心力衰竭作为全身性代谢紊乱性疾病, 其病理进程伴随体内多代谢网络的失衡, HG 对心力衰竭状态下整体代谢谱的调控特征、关键差异代谢物及核心代谢通路的干预机制尚未明确。代谢组学作为系统生物学的核心技术, 可精准捕捉生物体内源性代谢物的整体变化, 为阐释药物多靶点、多通路的作用机制提供全局视角^[7-9]。基于此, 本研究采用 UPLC-Q/TOF-MS 非靶向代谢组学技术, 结合血流动力学、心肌损伤标志物及病理形态学检测, 系统探究 HG 对阿霉素诱导心力衰竭大鼠的代谢调控规律, 筛选关键差异代谢物与特征通路, 以期从代谢层面揭示其治疗心力衰竭的机制, 为中医药防治心力衰竭提供新的理论与靶点参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只, 8 周龄, 雄性, 体重 (200 ± 20) g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 生产许可证号为 SCXK (川) 2025-0030; 饲养于 (25.0 ± 0.5) °C, 相对湿度 (50 ± 5) %, 光暗周期 12 h 的环境中, 饲养期间动物自由进食和饮水。本研究中所有动物护理和实验程序均经云

南中医药大学动物伦理委员会批准（批准号 R-062022059）。

1.2 药品与主要试剂

HG（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 CHB240218）购自成都克洛玛生物科技有限公司；盐酸阿霉素（批号 H44024359）购自深圳万乐药业有限公司；盐酸多巴酚丁胺注射液（DH，批号 2212301）购自上海上药第一生化药业有限公司；肝素钠注射液（批号 003230911）购自成都市海通药业有限公司；大鼠 B 型利钠肽（BNP）试剂盒（批号 02/2024）、N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP）试剂盒（批号 03/2024）、乳酸脱氢酶（LDH）试剂盒（批号 03/2024）均购自上海酶联生物科技有限公司；肌酸激酶同工酶 MB（CK-MB）试剂盒（批号 JL12296）购自江莱生物科技有限公司；4%多聚甲醛固定液（批号 G1101）购自武汉赛维尔生物科技有限公司；质谱级乙腈（批号 I1231229229）购自美国 Sigma Aldrich 公司；质谱级甲酸（批号 214911）购自美国 Fisher Scientific 公司。

1.3 主要仪器

BL-420N 型生物信号采集与分析系统（成都泰盟软件有限公司）；Agilent 6550i Funnel Q-TOFLC/MS 型超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱（美国安捷伦公司）；TripleTOF4600 型高分辨串联质谱仪（美国 ABSCIEX 公司）；HBS-ScanX 型全波长酶标分析仪（南京德铁实验设备有限公司）；JIDI-16R 型台式高速冷冻离心机（广州吉迪仪器有限公司）；DW-86L388（j）型超低温冰箱（青岛海尔特种电器有限公司）；SpeedVacTM SRF110 制冷型离心式真空浓缩仪（赛默飞世尔科技公司）；Nikon Eclipse E100 型正置光学显微镜、NIKON DS-U3 型成像系统（日本尼康株式会社）。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

将 60 只 SPF 级 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、DH（ $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组和 HG 低、中、高剂量（ 2.5 、 5.0 、 $10.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组，每组 10 只。除对照组外，对其余各组大鼠 ip 阿霉素（ $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ），1 周 2 次，共 3 周，合计 6 次，达到累积总剂量 $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 建立心力衰竭模型，对照组 ip 等体积 0.9%氯化钠注射液。造模结束后，对各给药组 ip 对应药物，对照组和模型组 ip 等体积 0.9%氯化钠注射液，连续 7 d。药物剂量设置、组别设置及造模参考文献报道方法^[6, 10-11]，在实际实验开展过程中，优化为当前实

验方法。

2.2 大鼠左心室血流动力学指标检测

药物发挥抗心力衰竭的效应与其强心作用密不可分，而左心室收缩压（LVSP）以及左室内压最大上升速率（ $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ）增加可作为强心作用的判断指标^[12-13]。本研究采用多通道生理信号采集系统评估药物对心力衰竭的治疗作用。末次给药后，对各组大鼠的血流动力学指标进行检测，主要观察并记录大鼠 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 、左室内压最大下降速率（ $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ）、LVSP 和左心室舒张末压（LVEDP）水平。

2.3 大鼠血浆心肌损伤因子水平的检测

末次给药后，大鼠禁食不禁水 12 h，腹主动脉取血后置于抗凝管中， $3\ 500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min，取上清液， $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存备用。采用 ELISA 测定法检测大鼠 BNP、NT-proBNP、CK-MB 和 LDH 水平，操作过程按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

2.4 大鼠心肌组织病理学评分

颈椎脱臼处死大鼠后，迅速取出心脏组织，将一部分大鼠心肌组织浸入 4%多聚甲醛固定，经脱水、包埋、切片、苏木素-伊红（HE）染色后制成病理切片。其余心肌组织冻存于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存备用。采用 LeicaDFC 显微拍照系统对病理切片进行观察与拍照，进行心肌组织病理学评分，评价心脏组织损伤程度。

2.5 血浆代谢组学分析

2.5.1 血浆组织代谢组学样本的制备 取大鼠血浆样本 $200 \mu\text{L}$ ，加入 $4\ ^\circ\text{C}$ 预冷的甲醇 $600 \mu\text{L}$ 后涡旋 30 s 以上，低温超声 30 min，于 $13\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取上清液，采用真空离心浓缩仪浓缩至干，残渣用 $200 \mu\text{L}$ 甲醇溶解，振荡 30 s，于 $15\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min，取上清进行检测。从每个样本中吸取等量样本至新的进样瓶，混合均匀，即可制得质控（QC）样本，用于评价代谢组学分析系统的稳定性。

2.5.2 色谱和质谱条件

（1）色谱条件：采用 Agilent ZORBAX RRHD C_{18} 色谱柱（ $100 \text{ mm}\times 2.1 \text{ mm}$ ， $1.8 \mu\text{m}$ ）进行分离；色谱柱温维持 $40\ ^\circ\text{C}$ ，进样体积设定为 $5 \mu\text{L}$ ，流动相体积流量为 $0.20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。流动相体系由 0.1% 甲酸水溶液（A 相）与乙腈（B 相）组成，梯度洗脱程序如下：0~1 min，保持 90% A 相；1~7 min，将 A 相比比例线性降至 60%；7~12 min，继续线性递减 A 相至 10%；12~20 min，进一步将 A 相降至 0%；20~24 min，维持 0% A 相洗脱，以保障不同

极性代谢物的有效分离。

(2) 质谱条件: 采用电喷雾离子源, 同时采集正、负离子模式下的质谱数据。毛细管电压正离子模式为 3 500 V、负离子模式为 3 000 V; 干燥气与鞘气均为高纯氮气, 其中干燥气流量 8 L·min⁻¹、温度 320 °C, 鞘气流量 11 L·min⁻¹、温度 350 °C; 雾化器压力为 241.32 kPa, 碎裂电压 175 V; 一级质荷比 (*m/z*) 检测范围为 80~1 500。化合物结构依托相关数据库进行匹配解析, 为保障检测系统稳定性, 每间隔 6 个样品进样 1 针 QC 样品, 用于全程监测分析系统的重复性与可靠性。

2.5.3 代谢组学数据提取与通路分析

(1) 代谢组学数据的提取与处理: 本研究先采用 MassHunter Profinder B.06.00 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) 软件对 UPLC-Q/TOF-MS 采集的代谢组学原始数据进行处理, 精准提取各代谢物的保留时间、质荷比 (*m/z*) 及峰面积等关键信息, 并将数据汇总保存为“csv”格式文件; 随后将正、负离子模式的原始数据导入 MetaboAnalyst 6.0 在线分析软件完成标准化、归一化处理与单变量统计分析, 再将归一化数据矩阵导入 SIMCA-P 14.1 软件, 开展主成分分析 (PCA) 以呈现各组样本的整体代谢轮廓与聚类趋势, 同时通过正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 强化组间代谢差异特征; 最终以 OPLS-DA 模型中变量重要性投影 (VIP) 值 ≥ 1.0、相关性系数绝对值 |*P*_{corr}| ≥ 0.58 且 *t* 检验 *P* < 0.05 为筛选标准, 界定潜在代谢生物标志物, 并同步绘制置换检验图、S-plots 曲线等以验证模型可靠性及差异代谢物分布特征。

(2) 特征代谢标志物鉴定及通路富集分析: 首先借助 MassHunter PCDL Manager B.04.00 软件对筛选出的潜在代谢标志物进行结构鉴定, 同时结合

二级质谱的碎片离子信息完成化合物结构的再次验证与确认, 确保差异代谢物的定性准确性。随后, 将经单因素统计分析与多元统计分析双重筛选得到的差异代谢标志物对应的京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 编号, 导入 MetaboAnalyst 6.0 在线分析平台开展代谢通路富集与拓扑分析, 以此挖掘 HG 干预心力衰竭过程中可能调控的核心代谢通路, 进而从代谢网络层面阐释其治疗心力衰竭的潜在作用机制。

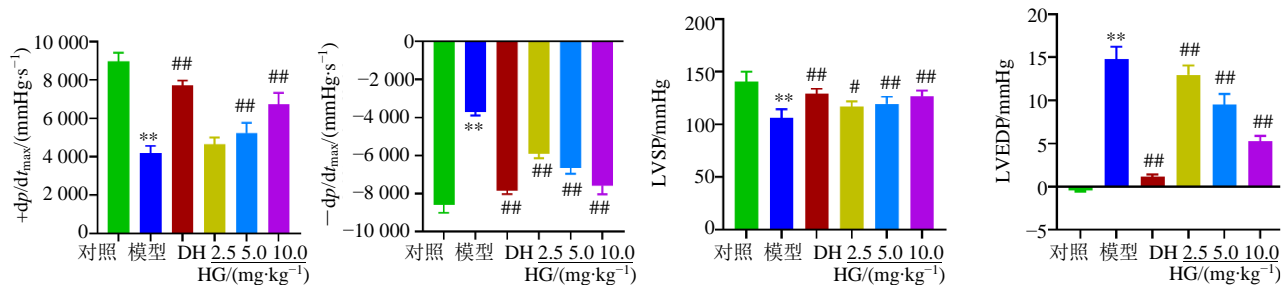
2.6 统计学分析

所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计学分析借助 IBM SPSS Statistics 26 (Chicago) 软件完成, 数据统计图采用 GraphPad Prism 9.0 软件绘制。多组间数据差异比较采用单因素方差分析, 若组间整体比较存在显著性差异, 则进一步采用 LSD-*t* 检验进行组间两两比较, 以明确具体差异组别。

3 结果

3.1 HG 对大鼠左心室血流动力学的影响

为清晰呈现 HG 对心力衰竭大鼠左心室血流动力学的调控作用, 本研究检测了 +*dp/dt*_{max}、LVSP、-*dp/dt*_{max} 及 LVEDP 等核心指标, 结果发现, 与对照组相比, 阿霉素诱导心力衰竭模型组大鼠的左心室收缩功能指标 (+*dp/dt*_{max}、LVSP) 均显著降低 (*P* < 0.01), 而舒张功能相关指标 (-*dp/dt*_{max}、LVEDP) 则显著升高 (*P* < 0.01) (图 1), 提示模型组大鼠左心室收缩与舒张功能均出现明显损伤。药物干预后, 与模型组相比, DH 及 HG 低、中、高剂量均能显著上调心力衰竭大鼠的 +*dp/dt*_{max} 与 LVSP 水平 (*P* < 0.05、0.01), 同时显著下调 -*dp/dt*_{max} 与 LVEDP 水平 (*P* < 0.01) (图 1); 其中, HG 中、高剂量组的血流动力学指标更趋近于 DH 组, 心功能改善效果更为显著。结果表明, HG 可通过优化左



与对照组比较: ***P* < 0.01; 与模型组比较: #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01; 1 mmHg = 0.133 kPa。

***P* < 0.01 vs control group; #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01 vs model group; 1 mmHg = 0.133 kPa。

图 1 HG 对大鼠左心室血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Effects of HG on left ventricular hemodynamics in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

心室血流动力学参数,有效增强心力衰竭大鼠的心肌收缩力,显著改善左心室收缩与舒张功能,发挥对心力衰竭的保护作用。

3.2 HG 对大鼠血浆心肌损伤因子水平的影响

为探究 HG 对心力衰竭大鼠的心肌保护效应,本研究检测了血浆中 BNP、NT-proBNP、CK-MB、LDH 等核心心肌损伤标志物的水平,结果见图 2。与对照组相比,阿霉素诱导的心力衰竭模型组大鼠血浆 BNP、NT-proBNP、CK-MB、LDH 水平均显著升高 ($P<0.01$),提示模型组大鼠心肌已出现严重损伤,心功能显著下降。干预后,与模型组相比,不同剂量 HG 对心肌损伤标志物的调控作用呈现明显的剂量相关性:与模型组相比,DH 和 HG 高剂量可显著降低血浆 BNP、NT-proBNP、CK-MB、LDH 的水平 ($P<0.01$);HG 中剂量仅能显著降低 BNP

和 CK-MB 水平 ($P<0.01$),对 NT-proBNP 和 LDH 的下调作用无统计学意义;而 HG 低剂量仅可显著降低 CK-MB 水平 ($P<0.05$),其余标志物水平未出现明显改善。这一结果表明 HG 对心肌损伤的改善效果随剂量升高而增强,证实 HG 高剂量可有效缓解阿霉素所致大鼠的心肌损伤,对心力衰竭具有明确的治疗作用。

3.3 HG 对心肌组织病理的影响

为评估 HG 对阿霉素致心力衰竭大鼠心肌组织的保护作用,本研究观察了各组大鼠心肌组织的形态学特征。如图 3 所示,对照组大鼠心肌组织形态完整,细胞结构正常,心肌纤维排列规则且分布均匀,无炎症浸润及损伤表现;模型组大鼠心肌组织损伤显著,心肌细胞变形、心肌纤维排列紊乱并出现波浪状收缩带坏死,伴随明显炎症细胞浸润,组

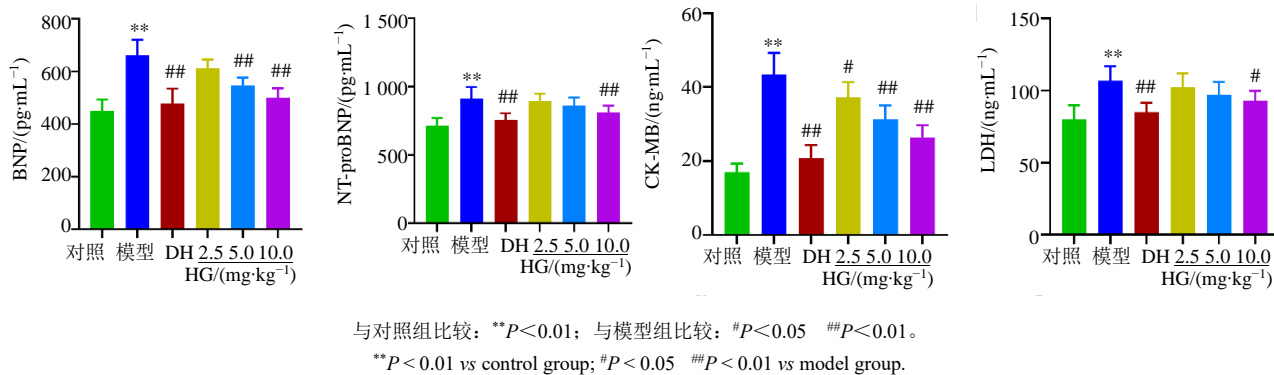


图 2 HG 对大鼠血浆心肌损伤标志物水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Effects of HG on plasma cardiac injury markers in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

织完整性严重破坏;DH 组及 HG 高剂量组心肌组织形态基本恢复正常,心肌纤维排列整齐,横纹断裂与炎症浸润显著消退,无明显细胞坏死;HG 中剂量组心肌损伤较模型组有所改善,纤维结构紊乱程度减轻,但仍存在局部纤维水肿及排列不齐,未完全恢复;HG 低剂量对心肌损伤的改善作用则十分有限,心肌纤维仍呈明显紊乱状态,局部可见横纹断裂与轻度炎症细胞浸润,部分区域甚至仍能观察到核浓缩等损伤表现,整体损伤程度与模型组相近。

3.4 血浆代谢组学分析

3.4.1 PCA PCA 是代谢组学数据预处理与质量控制环节的核心技术手段,它既能从复杂的多维度数据体系中筛选出主导性影响因子,又能有效识别数据中的整体聚类特征、变化趋势以及异常样本,还可在多维空间内直观呈现对照组、模型组、DH 组

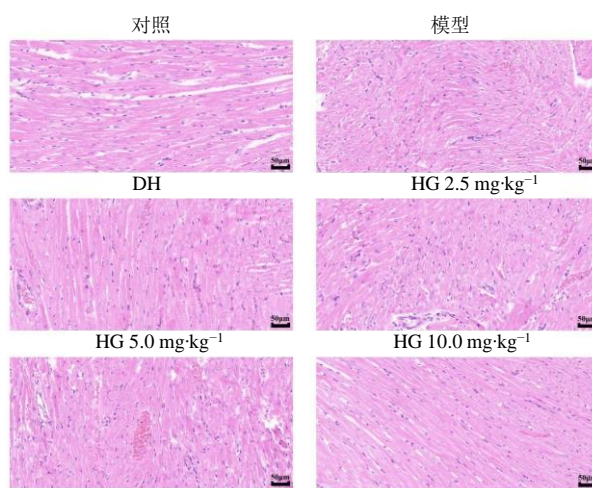


图 3 HG 对心力衰竭大鼠心肌组织病理形态的影响 ($\times 200$)

Fig. 3 Effects of HG on myocardial pathomorphology in rats with heart failure ($\times 200$)

以及 HG 低、中、高剂量组的整体分布态势。如图 4 所示，在正、负离子 2 种检测模式下，QC 样本均呈现出较为集中的分布特征，这一结果充分证明了本实验的操作条件与仪器设备运行状态具有良好的稳定性。2 种离子模式下各实验组别均能形成清晰的聚类，其中对照组与模型组可实现显著的组间

分离，提示心力衰竭模型已成功构建。HG 低剂量组的样本分布与模型组较为贴近，反映出该剂量下的 HG 对心力衰竭的改善作用相对有限；而 DH 组与 HG 高剂量组的样本则更趋近于对照组，且与模型组距离较远，这一聚类趋势表明二者对心力衰竭具有一定的治疗效果。

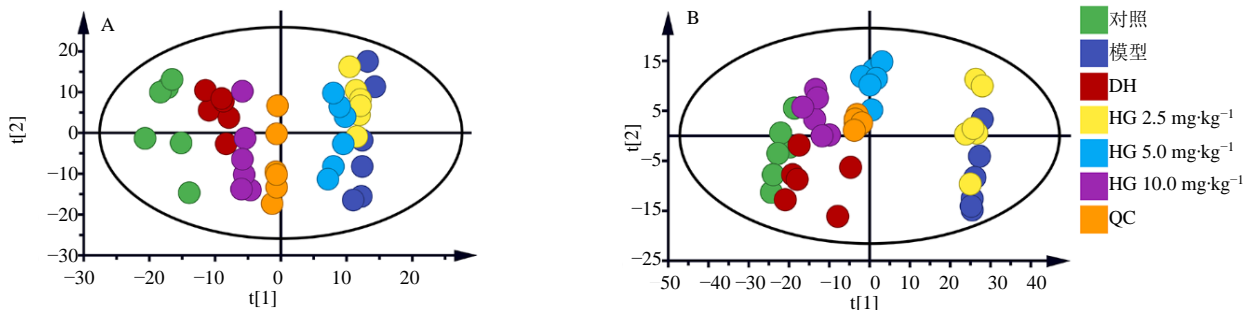


图 4 负 (A)、正 (B) 离子模式下 HG 对心力衰竭治疗作用的 PCA ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 PCA plots of therapeutic effect of HG on heart failure under negative (A) and positive (B) ion modes ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3.4.2 OPLS-DA 分析 OPLS-DA 可从大量检测变量中筛选出潜在的差异代谢物，分析结果显示，对照组与模型组、模型组与 DH 组、模型组与 HG 组的样本分别聚集于不同象限，呈现出显著的组间聚类特征，这不仅表明各组间代谢产物存在明显差异且实现了良好分离，还提示模型组大鼠心肌组织存在代谢紊乱，从侧面佐证了心力衰竭模型构建成功；而模型的解释度、预测能力及合理性可通过响应变量累积解释度 $R^2_Y(\text{cum})$ 与建模方差累积预测度 $Q^2(\text{cum})$ 2 个核心参数进行评估，具体来看，对照组与模型组的模型参数在负离子模式下 $R^2_Y(\text{cum})=0.999$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.959$ ，正离子

模式下 $R^2_Y(\text{cum})=1.000$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.994$ ；模型组与阳性药组的模型参数在负离子模式下 $R^2_Y(\text{cum})=1.000$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.956$ ，正离子模式下 $R^2_Y(\text{cum})=0.994$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.961$ ；模型组与 HG 组的模型参数在负离子模式下 $R^2_Y(\text{cum})=1.000$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.940$ ，正离子模式下 $R^2_Y(\text{cum})=0.999$ 、 $Q^2(\text{cum})=0.988$ (图 5)，上述参数均处于较高水平，表明所构建的 OPLS-DA 模型具备优异的解释能力、组间区分度与数据预测能力，模型整体可靠性良好。

为验证 OPLS-DA 模型的可靠性与预测准确度，本研究通过排列检验 (置换次数 $n=200$) 对模

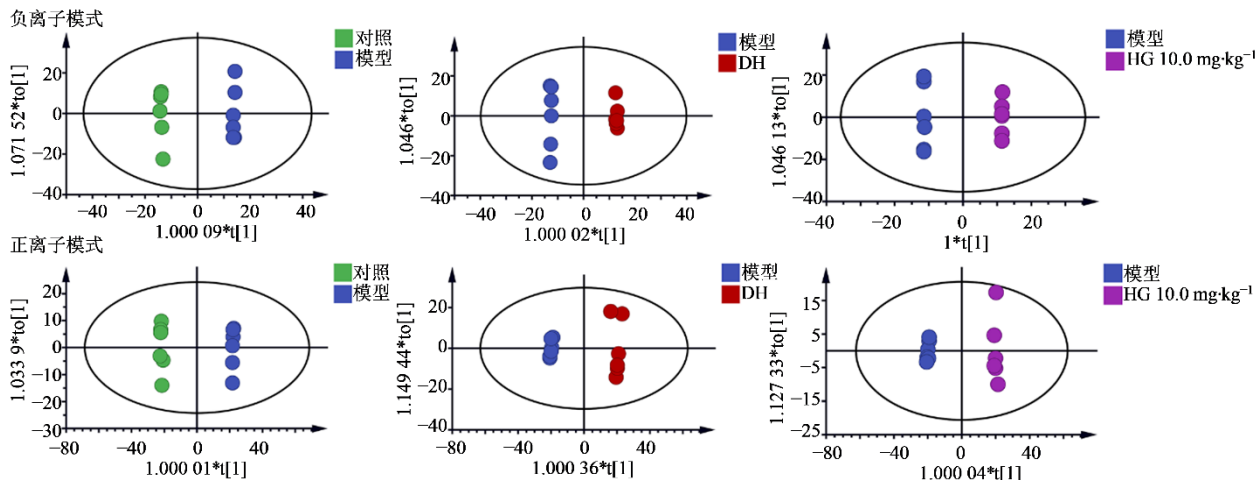
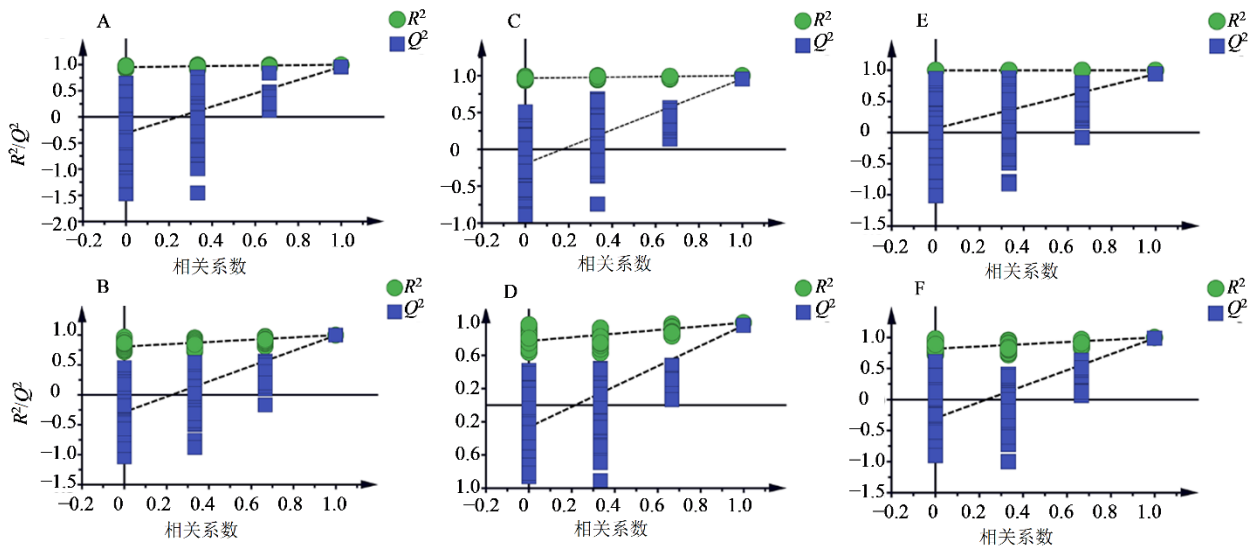


图 5 HG 对心力衰竭治疗作用的 OPLS-DA 分析图 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 OPLS-DA plot of therapeutic effect of HG on heart failure ($\bar{x} \pm s, n=6$)

型性能进行进一步验证(图 6)。结果显示,正离子模式下,所有组别对应的左侧 R^2 与 Q^2 数据点均显著低于右侧,且 Q^2 点拟合回归线与纵轴相交于原点及以下,表明该模式下构建的 OPLS-DA 模型拟合优良、预测能力稳定可靠;而负离子模式下呈现出差异化结果,除模型组与 HG 组外,其余组

别均符合上述理想检验特征,但模型组与 HG 组的右侧 R^2 与 Q^2 数据点数值显著偏高,且 Q^2 点回归线未与纵轴交于原点以下,提示该模式下二者对应的 OPLS-DA 模型存在一定过拟合倾向,其对 2 组间代谢差异的区分效能与预测稳定性相对较弱,后续需结合差异代谢物的筛选结果及其他验证方法综



A-负离子模式下对照组与模型组的置换检验; B-正离子模式下对照组与模型组的置换检验; C-负离子模式下模型组与 DH 组的置换检验; D-正离子模式下模型组与 DH 组的置换检验; E-负离子模式下模型组与 HG 组的置换检验; F-正离子模式下模型组与 HG 组的置换检验。
A-permutation test between control group and model group in negative ion mode; B-permutation test between control group and model group in positive ion mode; C-permutation test between model group and dobutamine group in negative ion mode; D-permutation test between model group and dobutamine group in positive ion mode; E-permutation test between model group and HG group in negative ion mode; F-permutation test between model group and HG group in positive ion mode.

图 6 HG 对心力衰竭治疗作用的置换检验图 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

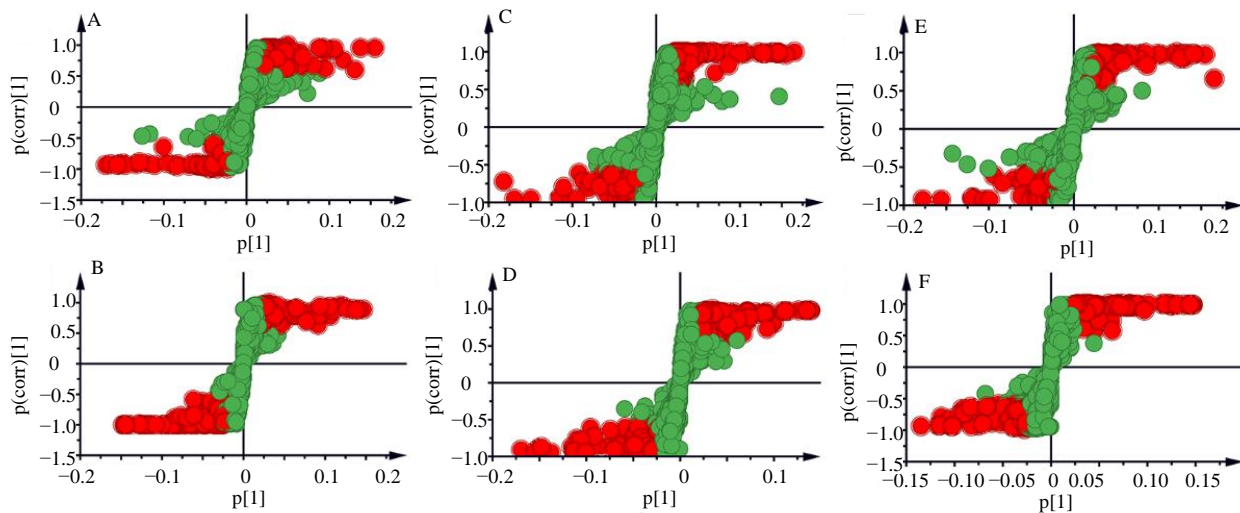
Fig. 6 Permutation test plot of therapeutic effect of HG on heart failure ($\bar{x} \pm s, n=6$)

合评估分析结论的可靠性。

为筛选具有显著差异的代谢物变量,本研究基于 OPLS-DA 模型,进一步联合 VIP 与载荷权重两种多维统计方法开展分析,同时借助 S-plots 曲线探究代谢物的固有聚类特征。S-plots 图可同时展示变量的协方差与相关可靠性,其中协方差反映变量对组间分离的贡献程度,相关可靠性反映变量贡献的可靠性。位于 S-plot 图两端的变量为组间差异贡献大且可靠性高的潜在差异代谢物^[4]。本研究设定 $VIP \geq 1.0$ 且 $|P_{corr}| \geq 0.58$ 为筛选阈值,以此界定潜在代谢生物标志物。如图 7 所示,图中红色标记的小分子物质与中心坐标轴的间距越大,代表其对整体代谢差异的贡献值越高,可判定为潜在差异代谢物。此外,对照组与模型组、模型组与阳性药组、模型组与 HG 组的样本分别分布于得分图两侧,这一分布特征提示 HG 干预可引发机体代谢谱的明显

改变。为实现对差异代谢物的全面表征,本研究分别提取正、负离子检测模式下的潜在差异代谢物,将其整合后纳入后续的代谢通路富集及功能验证分析。

3.4.3 特征代谢标志物的鉴定 在 S-plots 曲线分析中,本研究依据 $VIP \geq 1.0$ 且 $|p(corr)| \geq 0.58$ 的核心筛选原则,精准锁定了对样本聚类区分及组间判别具有关键贡献的代谢物变量。随后,从对照组、心力衰竭模型组及 HG 组中初步筛选得到的候选差异代谢物,进一步纳入单因素方差分析(ANOVA)进行统计学验证,以排除无显著差异的代谢物干扰。本研究将满足 $P < 0.05$ 统计学差异标准的代谢物界定为潜在生物标志物,继而依托 METLIN 代谢物数据库和 MetaboAnalyst 6.0 在线分析平台,对这些标志物展开精准的结构鉴定与信息注释。经多维度验证与数据库比对,最终共鉴定出 14 种与心力



A-负离子模式下对照组与模型组的 S-plots 曲线; B-正离子模式下对照组与模型组的 S-plots 曲线; C-负离子模式下模型组与 DH 组的 S-plots 曲线; D-正离子模式下模型组与 DH 组的 S-plots 曲线; E-负离子模式下模型组与 HG 组的 S-plots 曲线; F-正离子模式下模型组与 HG 组的 S-plots 曲线。

A-S-plot between control group and model group in negative ion mode; B-S-plot between control group and model group in positive ion mode; C-S-plot between model group and dobutamine group in negative ion mode; D-S-plot between model group and dobutamine group in positive ion mode; E-S-plot between model group and higenamine group in negative ion mode; F-S-plot between model group and higenamine group in positive ion mode.

图 7 HG 对心力衰竭治疗作用的 S-plots 曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 7 S-plot of therapeutic effect of HG on heart failure ($\bar{x} \pm s, n=6$)

衰竭发生及 HG 干预相关的潜在代谢生物标志物, 谱保留时间, 以及各组间的差异倍数等关键信息汇其对应的化合物名称、分子式、质荷比 (m/z)、色 总至表 1。

表 1 HG 治疗大鼠心力衰竭的代谢标志物及相关参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Metabolic markers and related parameters of HG in treating heart failure rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

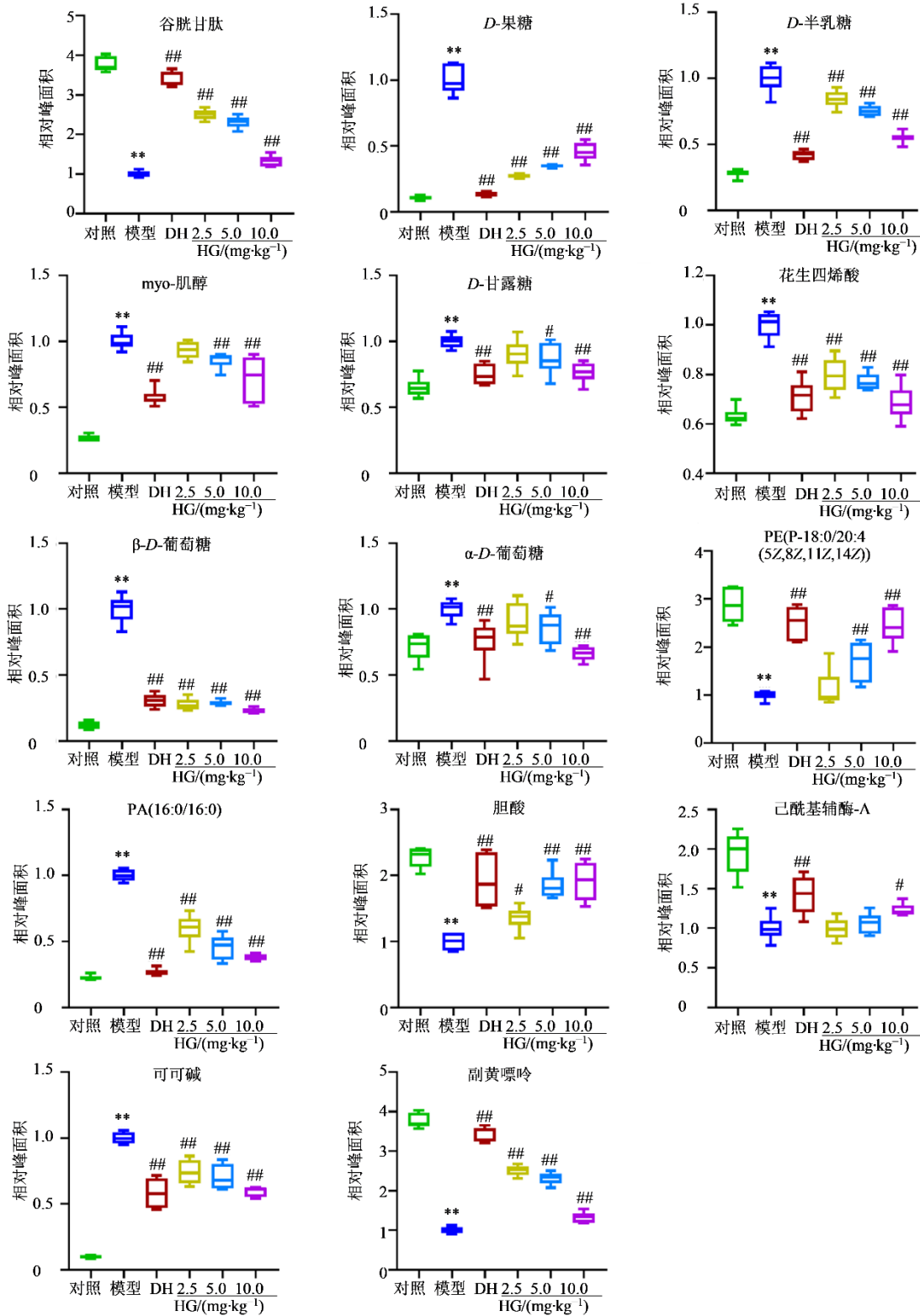
序号	英文名称	中文名称	模式	分子式	m/z	t_R/min	差异倍数	
							对照 vs 模型	HG vs 模型
1	glutathione	谷胱甘肽	正离子	$C_{10}H_{17}N_3O_6S$	307.32	2.15	3.77**	1.33##
2	D-fructose	D-果糖	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.22	0.11**	0.46##
3	D-galactose	D-半乳糖	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.18	0.28**	0.55##
4	myo-inositol	myo-肌醇	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.05	0.26**	0.72##
5	D-mannose	D-甘露糖	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.20	0.65**	0.76##
6	arachidonic acid	花生四烯酸	正离子	$C_{20}H_{32}O_2$	304.47	8.68	0.63**	0.68##
7	β -D-glucose	β -D-葡萄糖	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.15	0.12**	0.23##
8	α -D-glucose	α -D-葡萄糖	负离子	$C_6H_{12}O_6$	180.16	1.12	0.71**	0.66##
9	PE[P-18:0/20:4(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)]	磷脂酰乙醇胺	负离子	$C_{40}H_{80}NO_8P$	734.04	12.35	2.87**	2.44##
10	PA(16:0/16:0)	磷脂酸	正离子	$C_{35}H_{67}O_8P$	646.90	10.82	0.23**	0.38##
11	cholic acid	胆酸	正离子	$C_{24}H_{40}O_5$	408.57	7.95	2.27**	1.91##
12	hexanoyl-CoA	己酰基辅酶 A	正离子	$C_{27}H_{46}N_7O_{17}P_3S$	865.18	5.76	1.95**	1.23#
13	theobromine	可可碱	负离子	$C_7H_8N_4O_2$	180.16	3.02	0.10**	0.59##
14	paraxanthine	副黄嘌呤	负离子	$C_7H_8N_4O_2$	180.16	2.85	0.42**	0.51##

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

3.4.4 潜在生物标志物变化分析 为明确 HG 对心力衰竭相关代谢生物标志物的调控效应, 本研究进

一步统计分析了 14 种核心差异代谢物的组间变化规律, 结果如图 8 所示。与对照组相比, 心力衰竭



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$.

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 8 HG 治疗心力衰竭大鼠潜在生物标志物的变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 8 Changes in potential biomarkers of HG in treating heart failure in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

模型组中 *D*-果糖、*D*-半乳糖、肌醇、*D*-甘露糖、 α/β -*D*-葡萄糖、花生四烯酸、磷脂酸、可可碱水平均显著升高 ($P < 0.01$)；而谷胱甘肽、磷脂酰乙醇胺、胆酸及己酰基辅酶 A、副黄嘌呤水平显著降低 ($P < 0.01$)，提示上述代谢物与心力衰竭的病理生理进程密切相关。干预后，与模型组相比，DH 组及 HG 高剂量组的代谢物水平呈现出明显的逆转趋势：*D*-果糖、*D*-半乳糖、肌醇、*D*-甘露糖、 α/β -*D*-葡萄糖、花

生四烯酸、磷脂酸、可可碱水平均显著下调 ($P < 0.05$ 、 0.01)，而谷胱甘肽、磷脂酰乙醇胺、胆酸及己酰基辅酶 A 水平则显著回升 ($P < 0.05$ 、 0.01) (图 8)。此外，各组大鼠潜在生物标志物的整体表达模式可通过图 9 热图直观呈现，其聚类分布特征进一步证实，HG 可通过靶向调控心力衰竭相关核心代谢物的表达水平，实现对心肌损伤的改善及心功能的修复，进而发挥其治疗心力衰竭的药理作用。

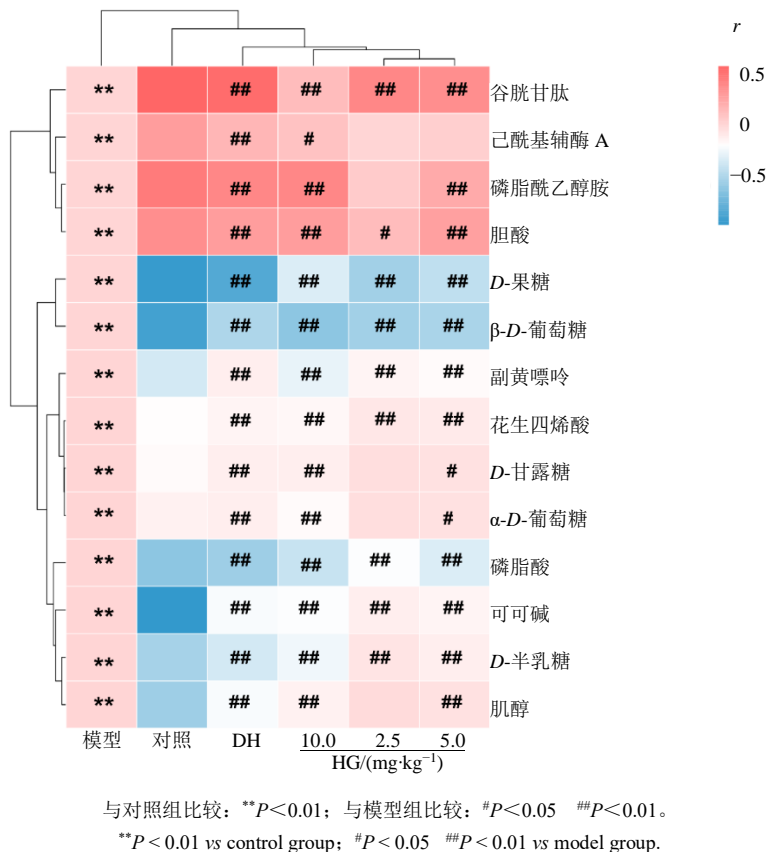


图 9 HG 治疗心力衰竭大鼠潜在生物标志物变化的热图 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 9 Heat map of potential biomarker changes associated with HG treatment in rats with heart failure ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.4.5 特征代谢组学通路分析 为明确 HG 治疗阿霉素诱导心力衰竭的潜在代谢调控通路，本研究将筛选获得的差异代谢物导入 MetaboAnalyst 6.0 在线平台进行代谢通路富集分析，结果如图 10 所示。该分析图中，纵轴以 $-\lg P$ 值表征通路富集的显著性水平。 P 值越小， $-\lg P$ 值越大，对应节点颜色越深，表明通路及药物干预的关联性越强；横轴为通路影响值，源于通路拓扑分析，其数值越大则节点半径越大，代表该通路在整体代谢网络中的核心作用及影响权重越高。

富集分析结果显示，HG 干预后共筛选出 17 条潜在在差异代谢通路，主要涉及糖代谢（半乳糖代谢、

果糖和甘露糖代谢、氨基糖和核苷酸糖代谢、糖酵解/糖异生、淀粉和蔗糖代谢等）、脂代谢（甘油磷脂代谢、甘油酯代谢、不饱和脂肪酸生物合成、脂肪酸延长与降解、花生四烯酸代谢）、谷胱甘肽代谢、肌醇磷酸代谢、糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定生物合成、抗坏血酸和醛糖酸代谢、咖啡因代谢及初级胆汁酸生物合成 (图 10)。各通路对应的参与代谢物数量、 P 值、 $-\lg P$ 值及通路影响值等信息见表 2。

4 讨论

本研究以阿霉素诱导的心力衰竭大鼠为模型，通过左心室血流动力学检测、血浆心肌损伤标志物测定、心肌组织病理形态观察，结合 UPLC-Q/TOF-

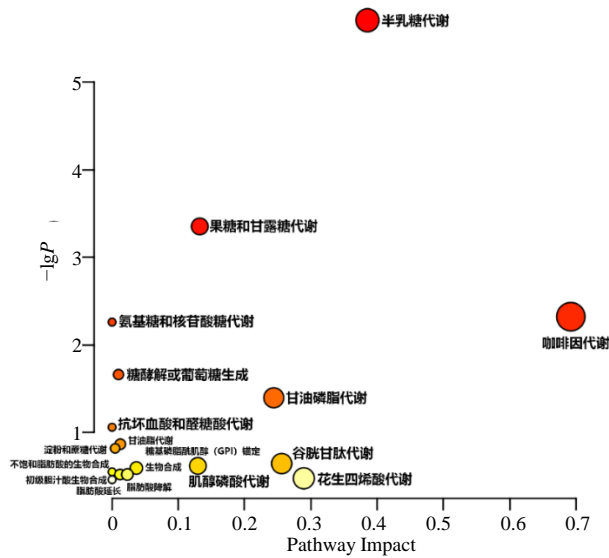


图 10 HG 治疗心力衰竭大鼠的相关代谢信号通路图
Fig. 10 Metabolic pathway map related to HG therapy in heart failure rats

MS 非靶向代谢组学技术，系统考察了 HG 对心力衰竭的治疗作用及潜在代谢调控机制。实验结果显示，HG 可剂量相关性改善心力衰竭大鼠左心室收缩及舒张功能，显著降低血浆 BNP、NT-proBNP、CK-MB、LDH 等心肌损伤标志物水平，减轻心肌纤维紊乱、炎症浸润及横纹断裂等病理损伤；代谢组学分析共鉴定出 14 种与心力衰竭病理进程及 HG 干预相关的差异代谢物，涉及谷胱甘肽、D-果糖、磷脂酰乙醇胺等，且 HG 可有效回调这些代谢物的异常表达。通路富集分析进一步揭示，其作用机制与调控半乳糖代谢、果糖和甘露糖代谢、甘油磷脂代谢、谷胱甘肽代谢等 17 条核心代谢通路密切相关。

心力衰竭是各类心血管疾病终末期的严重综合征，以心肌舒缩功能障碍、心室射血及充盈能力受损为核心特征^[15-17]，阿霉素所致心肌毒性是临床药物性心力衰竭的典型诱因，其病理机制与氧化应激爆发、线粒体损伤、炎症失控及心肌细胞死亡密

表 2 HG 治疗心力衰竭大鼠的潜在靶标代谢途径

Table 2 Target metabolic pathways of higenamine in treating heart failure in rats

序号	通路名称	参与代谢物数	P 值	-lgP	通路影响值
1	半乳糖代谢	5/27	1.97 × 10 ⁻⁶	5.705 1	0.385 38
2	果糖和甘露糖代谢	3/18	4.44 × 10 ⁻⁴	3.352 4	0.132 34
3	咖啡因代谢	2/12	0.004 762 6	2.322 2	0.692 31
4	氨基糖和核苷酸糖代谢	3/42	0.005 492 6	2.260 2	0
5	糖酵解或葡萄糖生成	2/26	0.021 814	1.661 3	0.009 65
6	甘油磷脂代谢	2/36	0.040 158	1.396 2	0.244 02
7	抗坏血酸和醛糖酸代谢	1/10	0.087 089	1.06	0
8	甘油脂代谢	1/16	0.135 91	0.866 76	0.012 46
9	淀粉和蔗糖代谢	1/18	0.151 63	0.819 21	0.004 57
10	谷胱甘肽代谢	1/28	0.226 35	0.645 22	0.255 96
11	肌醇磷酸代谢	1/30	0.240 54	0.618 81	0.129 39
12	糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定生物合成	1/32	0.254 49	0.594 33	0.036 65
13	不饱和脂肪酸的生物合成	1/36	0.281 68	0.550 25	0
14	脂肪酸延长	1/39	0.301 46	0.520 77	0.011 98
15	脂肪酸降解	1/39	0.301 46	0.520 77	0.023 04
16	花生四烯酸代谢	1/44	0.333 31	0.477 15	0.289 3
17	初级胆汁酸生物合成	1/46	0.345 67	0.461 34	0

切相关^[18-20]。目前临床针对阿霉素性心力衰竭的干预手段仍存在疗效局限、不良反应显著等问题，而中医药在心血管疾病防治中展现出多靶点、多通路的独特优势^[21-23]。HG 作为附子、乌头等传统中药的核心活性成分，兼具 β 受体激动活性与低毒性的特点^[24-25]，前期研究证实其可通过激活 Nrf2/GPX4

通路抑制铁死亡、改善线粒体功能发挥抗心力衰竭作用^[6]，但相关研究多聚焦于单一信号通路，尚未从整体代谢层面阐释其作用机制。本研究从代谢组学视角出发，系统揭示了 HG 对心力衰竭状态下机体代谢网络的多维度调控特点，为其多靶点、多通路的作用特点提供了新的科学依据。

代谢组学分析发现,心力衰竭模型大鼠体内存在显著的代谢网络失衡,而 HG 干预后可有效逆转这一紊乱状态。在糖代谢层面,模型组大鼠血浆中 D-果糖、D-半乳糖、肌醇、 α/β -D-葡萄糖等多种单糖代谢物水平显著升高,提示阿霉素诱导的心肌损伤伴随广泛的糖代谢紊乱。在心力衰竭病理状态下,心肌细胞能量代谢模式发生重编程,葡萄糖摄取与利用效率下降,导致外周血中单糖类代谢物异常堆积^[26]。此外,高糖环境可通过促进晚期糖基化终产物的生成,加剧氧化应激与炎症反应,进一步损伤心肌细胞结构与功能^[27]。HG 高剂量可显著下调上述单糖代谢物水平,其作用可能与改善心肌细胞胰岛素敏感性、增强葡萄糖氧化磷酸化效率有关。通路富集分析显示,半乳糖代谢、果糖和甘露糖代谢、糖酵解或葡萄糖生成等通路受到显著调控,提示 HG 可能通过恢复心肌能量底物的正常利用,减轻糖毒性所致的心肌损伤。

在脂代谢层面,模型组大鼠血浆中花生四烯酸、磷脂酸 [PA(16:0/16:0)] 水平显著升高,而磷脂酰乙醇胺 [PE(P-18:0/20:4)] 水平降低,提示甘油磷脂代谢及花生四烯酸代谢通路出现失衡。花生四烯酸作为膜磷脂释放的炎症介质前体,其在心肌组织中的异常累积可激活环氧化酶与脂氧合酶通路,促进前列腺素、白三烯等促炎因子生成,加剧心肌炎症损伤与纤维化进程^[28]。甘油磷脂是细胞膜双分子层的核心结构组分,其代谢稳态直接决定心肌细胞膜的完整性、流动性及膜结合蛋白的功能活性^[29]。磷脂酰乙醇胺作为线粒体膜的关键磷脂成分,其含量下降会损害线粒体呼吸链复合物的组装与功能,导致三磷酸腺苷(ATP)合成障碍与活性氧过度生成^[30]。HG 可通过调控甘油磷脂代谢通路,恢复细胞膜磷脂组分平衡,同时下调花生四烯酸水平以减轻炎症反应,进而保护心肌组织结构与功能完整性。

在抗氧化代谢层面,谷胱甘肽作为机体最重要的内源性抗氧化剂,在清除活性氧、维持细胞内氧化还原稳态中发挥关键作用^[31]。本研究中,模型组大鼠血浆中谷胱甘肽水平显著降低,提示心肌细胞清除活性氧的能力减弱,抗氧化防御系统受损。谷胱甘肽耗竭可导致线粒体通透性转换孔异常开放,触发细胞色素 C 释放与 Caspase 级联激活,最终诱发心肌细胞凋亡^[32]。HG 可显著回升谷胱甘肽水平,通过激活谷胱甘肽代谢通路增强心肌抗氧化能力。

这一发现与前期研究中 HG 激活 Nrf2/GPX4 通路的结论相互印证^[6],Nrf2 作为抗氧化应答的核心转录因子,可启动下游谷胱甘肽合成酶、谷胱甘肽过氧化物酶等一系列抗氧化基因的表达^[33-34]。代谢组学与经典通路研究的协同验证,进一步强化了 HG 通过增强内源性抗氧化防御系统缓解阿霉素心肌毒性的科学依据。

此外,模型组大鼠血浆中胆酸、己酰基辅酶 A 等代谢物水平降低,而 HG 干预后可上调其表达,提示其可能通过调控初级胆汁酸生物合成及脂肪酸降解通路,改善心肌脂质代谢与胆汁酸稳态。胆汁酸作为重要的信号分子,可通过激活法尼醇 X 受体与 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1,调节心肌能量代谢与炎症反应^[35]。己酰基辅酶 A 作为脂肪酸 β 氧化的中间产物,其水平变化直接反映心肌脂肪酸利用效率^[36]。这些代谢物的回调提示 HG 可能通过多维度代谢调控,协同改善心力衰竭状态下的能量代谢障碍与代谢毒性。

本研究证实 HG 可通过改善左心室血流动力学、降低心肌损伤因子、修复心肌病理损伤,同时靶向调控糖代谢、脂代谢及抗氧化相关代谢通路的紊乱,实现对阿霉素诱导心力衰竭的治疗作用。该研究从代谢组学层面揭示了 HG 抗心力衰竭的多通路调控机制,将前期基于单一信号通路(Nrf2/GPX4)的研究拓展至整体代谢网络层面,为中医药防治心力衰竭提供了新的理论依据与潜在靶点,也为 HG 的临床转化应用奠定了实验基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Palaniappan L P, Allen N B, Almarzooq Z I, et al. 2026 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American heart association [J]. *Circulation*, 2026, 153(9): 275-906.
- [2] 王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2024》:心律失常和心力衰竭的诊疗状况 [J]. *中国心血管病研究*, 2025, 23(9): 794-803.
Wang Z W. Report on cardiovascular health and diseases in China 2024: Diagnosis and treatment status of arrhythmia and heart failure [J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2025, 23(9): 794-803.
- [3] 张莉,卢仁睿,李静阳,等.褐色钟花树中 Avellaneine D 通过 Nrf2/Keap1 通路和线粒体凋亡通路改善阿霉素诱导的 H9c2 心肌细胞损伤 [J]. *中国现代应用药学*,

- 2025, 42(13): 2185-2194.
- Zhang L, Lu R R, Li J Y, et al. Avellaneine D from *Tabebuia avellanedae* ameliorates doxorubicin-induced damage in H9c2 cardiomyocytes via Nrf2/Keap1 pathway and mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2025, 42(13): 2185-2194.
- [4] 郑清月, 丁明月, 扈佳. 松果菊苷通过下调 *miR-221-3p* 减轻阿霉素诱导的心肌细胞损伤 [J]. *中草药*, 2025, 56(18): 6675-6682.
- Zheng Q Y, Ding M Y, Hu J. Echinacoside reduces doxorubicin-induced cardiomyocyte damage by down-regulating *miR-221-3p* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(18): 6675-6682.
- [5] Zhang N N, Zhu H B, Li Z J, et al. A novel β 2-AR agonist, Higenamine, induces β -arrestin-biased signaling [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(7): 1357-1368.
- [6] Wen J X, Li L, Ou D L, et al. Higenamine protects against doxorubicin-induced heart failure by attenuating ferroptosis via modulating the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156670.
- [7] Shrestha A, Gaustad A H, Øiaas J B, et al. Untargeted metabolomics reveals changes in boar sperm and seminal plasma metabolites associated with sexual maturity [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2025, 16(1): 123.
- [8] 谢佳辰, 杨艺, 李昆蔚, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术探究药根碱治疗溃疡性结肠炎模型小鼠的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(5): 1617-1627.
- Xie J C, Yang Y, Li K W, et al. Mechanism of jatrorrhizine in treating ulcerative colitis model mice based on UPLC-Q/TOF-MS metabolomics technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(5): 1617-1627.
- [9] 陈艳玲, 曾梦楠, 吴媛媛, 等. 基于代谢组学探究止咳化痰丸对哮喘小鼠的干预效果及潜在机制 [J]. *药物评价研究*, 2026, 49(1): 33-47.
- Chen Y L, Zeng M N, Wu Y Y, et al. Exploration of intervention effect and potential mechanism of Zhisou Huatan Pill on asthmatic mice based on metabolomics [J]. *Drug Eval Res*, 2026, 49(1): 33-47.
- [10] Wen J X, Ma X, Niu M, et al. Metabolomics coupled with integrated approaches reveal the therapeutic effects of higenamine combined with [6]-gingerol on doxorubicin-induced chronic heart failure in rats [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 120.
- [11] Wen J X, Zhang L, Wang J, et al. Therapeutic effects of higenamine combined with [6]-gingerol on chronic heart failure induced by doxorubicin via ameliorating mitochondrial function [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2020, 24(7): 4036-4050.
- [12] Wen J X, Li R S, Wang J, et al. Therapeutic effects of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* combined with *Zingiberis Rhizoma* on doxorubicin-induced chronic heart failure in rats based on an integrated approach [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(2): 279-293.
- [13] Wen J X, Zou W J, Wang R L, et al. Cardioprotective effects of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* combined with *Zingiberis Rhizoma* on doxorubicin-induced chronic heart failure in rats and potential mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111880.
- [14] 高澳, 徐晓敏, 卢柠霞, 等. 基于多脑区非靶向脂质代谢组学的刺五加提取物对 PD 小鼠的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2026, 51(2): 472-481.
- Gao A, Xu X M, Lu N X, et al. Effects of *Acanthopanax senticosus* extract on Parkinson's disease mice via untargeted lipidomics across multiple brain regions [J]. *China J Chin Mater Med*, 2026, 51(2): 472-481.
- [15] Fu M X, Shu S R, Peng Z M, et al. Single-cell RNA sequencing of coronary perivascular adipose tissue from end-stage heart failure patients identifies SPP1+ Macrophage subpopulation as a target for alleviating fibrosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(11): 2143-2164.
- [16] 赵志强, 王贤良, 毛静远. 中医药治疗心力衰竭研究述评 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(8): 4004-4006.
- Zhao Z Q, Wang X L, Mao J Y, et al. Review of research on the treatment of heart failure with traditional Chinese medicine [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 40(8): 4004-4006.
- [17] 吴娟, 龙萍, 曾露, 等. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》药物更新透视 [J]. *医药导报*, 2024, 43(11): 1718-1722.
- Wu J, Long P, Zeng L, et al. Therapy updates of 2024 guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China [J]. *Her Med*, 2024, 43(11): 1718-1722.
- [18] Zheng Y H, Xiang G J, Zeng L W, et al. miR-24-3p modulates cardiac function in doxorubicin-induced heart failure via the Sp1/PI3K signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111407.
- [19] Wu L, Wang L T, Du Y X, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(1): 34-49.
- [20] Xiong W Y, Li B, Pan J N, et al. Mitochondrial amount determines doxorubicin-induced cardiotoxicity in cardiomyocytes [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(12): 2412017.
- [21] Liu J H, Wang S W, Tan W X, et al. Dual-screening of anti-inflammatory and antioxidant active ingredients of

- Shenxiang Suhe pill and its potential multi-target therapy for coronary heart disease [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110283.
- [22] Teng Y, Li Y, Wang L, et al. Effectiveness and pharmacological mechanisms of Chinese herbal medicine for coronary heart disease complicated with heart failure [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322: 117605.
- [23] Zhao M, Feng L X, Li W H. Network pharmacology and experimental verification: SanQi-DanShen treats coronary heart disease by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Drug Des Dev Ther, 2024, 18: 4529-4550.
- [24] Shi H H, Cheng L, Li H X, et al. A narrative review on higenamine: Pharmacological properties and clinical applications [J]. Nutrients, 2025, 17: 1030.
- [25] Wu M P, Zhang Y S, Zhou Q M, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of β 2-AR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Pharmacol Res, 2016, 104: 115-123.
- [26] Lopaschuk G D, Karwi Q G, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [27] Li Z H, Wang X Y, Luo Q. The roles of advanced glycation end products in cardiovascular diseases: From mechanisms to therapeutic strategies [J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1637252.
- [28] Chen Z P, Song J W, Feng S L, et al. Arachidonic acid fuels inflammation by unlocking macrophage protein phosphatase 5 after myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2026, 47(4): 503-518.
- [29] Lind C, Pandey P, Pastor R W, et al. Functional group distributions, partition coefficients, and resistance factors in lipid bilayers using site identification by ligand competitive saturation [J]. J Chem Theory Comput, 2021, 17(5): 3188-3202.
- [30] Basu Ball W, Neff J K, Gohil V M. The role of nonbilayer phospholipids in mitochondrial structure and function [J]. FEBS Lett, 2018, 592(8): 1273-1290.
- [31] Al-Mubarak A A, Esquivel-Gaytan A, Silljé H H W, et al. Glutathione deficiency and heart failure: A systematic review of human and animal evidence [J]. Adv Redox Res, 2025, 15: 100131.
- [32] Negm A, Mersal E A, Dawood A F, et al. Multifaceted cardioprotective potential of reduced glutathione against doxorubicin-induced cardiotoxicity via modulating inflammation-oxidative stress axis [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(7): 3201.
- [33] Fiori E, Davinelli S, Ferrera A, et al. The emerging role of Nrf2 in heart failure: From cardioprotection to therapeutic approaches [J]. ESC Heart Fail, 2025, 12(6): 4000-4020.
- [34] 谭钧阳, 赵金椽, 秦嘉翼, 等. 基于抗氧化应激作用的灵芝葛根协同增效降压机制研究 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(3): 781-795.
- Tan J Y, Zhao J C, Qin J Y, et al. Exploring synergistic antihypertensive mechanism of combination of *Ganoderma lucidum* and *Pueraria Lobata* based on antioxidant stress [J]. Drug Eval Res, 2026, 49(3): 781-795.
- [35] Kumar J. Microbial metabolites and cardiovascular dysfunction: A new era of diagnostics and therapy [J]. Cells, 2025, 14(16): 1237.
- [36] Wang M, Zhu Z Q, He X, et al. The crosstalk between mitochondrial dysfunction and fatty acid metabolism in heart failure: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1679085.

[责任编辑 兰新新]