

基于多组织 eQTL-MR 研究“归经理论”下丹参治疗心力衰竭的器官作用偏好

郭俊池^{1,2}, 张明妍², 王启隆², 徐 强¹, 路美娟^{1*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

2. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 目的 基于中医“归经理论”, 从遗传调控、因果推断及转录组学等多层证据出发, 系统解析丹参治疗心力衰竭的器官作用偏好及其关键分子机制。方法 通过 TCMSP、ETCM、HERB 及文献资料筛选丹参主要活性成分, 并预测潜在靶基因。随后整合基因型-组织表达 (genotype-tissue expression, GTEx) 数据库的多组织表达数量性状位点 (expression quantitative trait loci, eQTL) 与心力衰竭全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据, 采用两样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 评估靶基因在心脏、肝脏、肺组织及肾组织中的组织特异性因果效应, 并构建器官作用偏好指数 (volume of interest, VOI) 量化其器官定向特征, 结合心力衰竭转录组数据分析关键基因的表达特征。结果 多组织 MR 显示, 丹参靶基因在心脏、肝脏及肺组织中均呈现一定的遗传效应特征。VOI 分析提示乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)、丙酮酸脱氢酶 E1 β 亚基 (pyruvate dehydrogenase E1 beta subunit, PDHB)、胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 等靶基因在心脏和肝脏中贡献较高, 而蛋白激酶 C α (protein kinase C alpha, PRKCA) 等靶基因在肺组织中亦表现出较强的组织偏好。跨器官一致受保护的关键基因半胱氨酸蛋白酶-7 (Caspase-7, CASP7) 在 MR 分析中表现为降低心力衰竭风险的方向性效应, 且在心力衰竭转录组中显著下调。结论 构建了“归经-器官调控-疾病因果效应”一体化分析框架。丹参相关靶基因表现出以心、肝为主并涉及肺组织的多器官作用特征, 为丹参传统归经理论提供了新的量化研究线索且提出 CASP7 可能是其发挥跨器官抗心力衰竭作用的重要候选靶点。

关键词: 丹参; 心力衰竭; 归经理论; 孟德尔随机化; 器官作用偏好

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)16-6450-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.019

Study on organ-specific action preference of *Salvia miltiorrhiza* in treatment of heart failure under theory of meridian tropism based on multi-tissue eQTL-MR

GUO Junchi^{1,2}, ZHANG Mingyan², WANG Qilong², XU Qiang¹, LU Meijuan¹

1. Second Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory of meridian tropism, this study aimed to systematically elucidate the organ-specific therapeutic preference of *Salvia miltiorrhiza* in heart failure (HF) and its key molecular mechanisms by integrating multi-level evidence from genetic regulation, causal inference, and transcriptomics. **Methods** Major active components of *S. miltiorrhiza* were screened through TCMSP, ETCM, HERB, and document literature, and potential target genes were predicted. Genotype-tissue expression (GTEx) multi-tissue expression quantitative trait loci (eQTL) data and heart failure genome-wide association study (GWAS) data were then integrated, and a two-sample Mendelian randomization (MR) framework was applied to evaluate the tissue-specific causal effects of target genes in the heart, liver, lung, and kidney. The volume of interest (VOI) was further constructed to quantify organ-oriented characteristics, and HF transcriptomic data were used to analyze the expression patterns of key genes. **Results** Multi-tissue MR showed that *S. miltiorrhiza* target genes exhibited certain genetic effect patterns in the heart, liver,

收稿日期: 2026-03-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374195); 国家自然科学基金面上项目 (82374619); 天津市卫健委中医中西医结合科研课题 (2023027)

作者简介: 郭俊池 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治心血管疾病临床与基础。E-mail: Guo_Junchi20010723@163.com

*通信作者: 路美娟 (1983—), 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治心血管疾病临床与基础。

Tel: (022)60637002 E-mail: lmj830127@163.com

and lung. VOI analysis indicated that genes such as aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), pyruvate dehydrogenase E1 beta subunit (PDHB), and cholesteryl ester transfer protein (CETP) contributed more prominently in the heart and liver, whereas genes such as protein kinase C alpha (PRKCA) also showed relatively strong tissue preference in the lung. The cross-organ consistently protective key gene Caspase-7 (CASP7) showed a directional effect associated with reduced HF risk in MR analysis and was significantly downregulated in HF transcriptomic data. **Conclusion** This study established an integrated framework linking meridian tropism, organ regulation, and disease-related causal effects. The results suggest that *S. miltiorrhiza*-related target genes exhibit a multi-organ action pattern dominated by the heart and liver while also involving lung tissue, providing new quantitative clues for the traditional meridian tropism theory of *S. miltiorrhiza* and suggesting that CASP7 may be an important candidate target mediating its cross-organ anti-HF effects.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; heart failure; meridian tropism; Mendelian randomization; organ-specific action preference

心力衰竭 (heart failure, HF) 是各种心血管疾病发展的终末阶段,也是全球范围内导致死亡和致残的重要公共卫生问题^[1]。尽管现代医学在药物干预和器械治疗方面取得显著进展,但 HF 患者的长期预后仍不理想,复发率高、病程迁延,提示其病理机制复杂且尚未被充分阐明^[2-3]。中医药在防治 HF 方面积累了丰富的经验,其中“活血化瘀法”被认为是治疗“心痹”“真心痛”“心衰”等病证的重要治则之一^[4]。

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 是活血化瘀类常用药,首载于《神农本草经》,味苦、性微寒,归心、肝经,具有活血祛瘀、养血安神、清心除烦之功。现代药理学研究表明,丹参及其主要活性成分丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹酚酸 B 等具有改善心肌缺血、抗氧化应激、抑制心肌重构、调节钙离子稳态和抗血小板聚集等多重作用,对 HF 的病理环节具有系统干预潜力^[5-6]。然而,丹参作用的组织/器官特异性仍缺乏系统研究,其归心经、肝经的理论内涵尚未获得分子层面的证据支持。中医“归经理论”认为药物的疗效与其作用部位存在一定对应关系,即“药有所主,入于某经”,体现了药物在机体中的定向作用规律^[7]。传统经验丹参以心、肝为主要归经,反映其在心血管系统及血液循环调控中的特异性^[8]。若从现代分子生物学角度来看,这种“归经”可能与药物靶基因在不同组织中的表达差异、遗传调控强度以及与疾病风险之间的因果关系密切相关^[9]。因此,探索丹参靶基因在不同组织层面的遗传调控与 HF 风险之间的联系,有助于揭示其“归心经、肝经”的现代生物学基础。

近年来,表达数量性状位点 (expression quantitative trait loci, eQTL) 分析和孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法在药物靶基因验证及因果推断领域得到广泛应用^[10-11]。eQTL 研

究揭示了遗传变异对基因表达的调控模式,而 MR 则通过遗传变异构建“天然随机对照”,用于评估基因表达与疾病之间的因果关系^[12-13]。若进一步结合多组织 eQTL 数据,可以比较同一基因在不同器官组织中的调控特征及其对疾病的因果效应差异,从而实现“组织特异性因果推断”,这种分析思路与中医“归经-定向作用”理念高度契合,为传统理论提供了新的验证路径。

基于此,本研究基于中医“归经理论”,结合系统药理学、遗传流行病学、转录组学与结构生物学方法,系统解析丹参治疗 HF 的分子机制及其器官作用偏好。研究总体设计包括 4 个步骤:(1) 丹参活性成分与候选靶基因筛选;(2) 多组织 eQTL 调控特征构建与组织特异性因果推断;(3) 器官作用偏好指数 (volume of interest, VOI) 计算与归经规律验证;(4) 转录组数据支持性分析关键基因的表达特征。本研究拟构建从活性成分筛选、遗传因果推断到转录组支持性分析的多层证据链,为丹参“归心经、肝经”的器官定向作用提供系统化、多维度的现代研究框架,为中药归经规律的实证化研究和中医药精准用药提供新的科学证据。

1 资料与方法

1.1 丹参活性成分与潜在靶基因筛选

首先,基于系统药理学方法识别丹参的主要活性成分及其潜在作用靶基因。通过 TCMSP、ETCM、HERB 等中药数据库及相关文献获取丹参的化学成分信息,并以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选标准,以确保纳入的成分具有良好的成药特征^[14]。随后,利用 SwissTargetPrediction 平台对每个活性成分进行人源靶基因预测,并将所有基因统一校正为 UniProt 官方人类基因符号,去除重复项与非人源靶点后构建丹参的候选靶基因集^[15]。

1.2 丹参靶基因的组织特异性表达与 MR 分析

为了深入分析丹参靶基因在不同组织中的遗传调控特征,基于 GTEx V10 数据库提取靶基因在心脏、肝脏、肾脏和肺脏等关键器官中的 eQTL 数据,根据“clump_kb=100, clump_r2=0.1”参数剔除连锁不平衡,并过滤掉强度低($F < 10$)的工具变量,以此作为 MR 分析的暴露数据^[16]。HF 的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据作为结局数据,来源于 GWAS Catalog 数据库,具体编号为 GCST009541,包含对照组 930 014 例与 HF 患者 47 309 例。在本研究中,两样本 MR 分析主要采用 2 种因果推断模型:逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)模型和沃尔德比率(Wald ratio)模型,MR-Egger、加权中位数等模型作为辅助。IVW 模型是最常用的 MR 分析模型之一,该模型通过加权的线性回归方法,将每个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的效应按其标准误进行加权,以减少较低效应量 SNP 的影响^[17]。Wald ratio 模型则适用于评估单一 SNP 对暴露与结局之间因果关系的贡献。鉴于本研究在多个组织中对多个靶基因分别进行了独立 MR 检验,为控制多重比较带来的假阳性风险,对主要 MR 检验结果进一步采用 Benjamini-Hochberg(BH)方法进行假发现率校正,以 $q < 0.05$ 作为校正后具有统计学意义的判定标准,并对 SNP 数量($n > 2$)的 MR 分析进行异质性检验与水平多效应性检验,根据 $P > 0.05$ 以确保结果的稳健性^[18]。

1.3 VOI 计算与归经规律验证

为进一步探索丹参靶基因在不同器官中的组织特异性作用,本研究基于 MR 分析结果,计算了每个靶基因在心脏、肝脏、肾脏和肺脏等器官中的 VOI,并结合“归经理论”对丹参靶基因的器官定向作用进行遗传学验证^[19]。VOI 是用于量化基因在特定器官中遗传效应贡献的指数,计算公式如下。

$$VOI = \frac{\left| \frac{\beta}{SE} \right|}{\sum_{\text{all organs}} \left| \frac{\beta}{SE} \right|}$$

β 表示基因与 HF 间的因果效应,SE 为靶基因在特定器官中的效应标准误,表示效应估计值的变异性; $|\beta/SE|$ 表示计算效应强度的统计量,称为 Z-score,用于衡量基因在特定器官中的效应大小与不确定性的比值。Z-score 越高,表示该基因在该器官

中的效应越显著。VOI 表示靶基因在某个特定器官中的效应与标准误的比值相对于该基因在所有器官中效应的比例。VOI 越大,表示该基因在该器官中的作用越具有特异性。

1.4 转录组数据支持性分析关键基因的表达特征

为进一步考察关键靶基因在心力衰竭中的表达特征,利用 GEO 数据库中的转录组数据进行分析。数据集 GSE16499 包含 15 个终末期心力衰竭患者心脏移植时获取的左心室样本和 15 个正常供体左心室样本。采用 limma 包分析 2 组间的基因表达差异,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.5 统计分析

所有数据分析均使用 R 4.5.2 与 Rstudio 2025.09.2 完成,采用 TwoSample MR 0.6.8 进行 MR 分析和因果推断。Cochran's Q 检验评估异质性,并通过 MR-Egger 截距识别潜在水平多效应性。使用 limma 3.62.1 过滤转录组学测序数据,并使用 ggplot 2 3.5.1 进行可视化。所有 MR 效应值以比值比(odds ratio, OR)表示,并给出 95%置信区间(confidence interval, CI)。所有统计检验均为双侧检验,显著性水平设为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 丹参活性成分筛选及靶基因的多器官分布

基于 TCMSP 等数据库及已发表文献,锁定了丹参的 51 种活性成分,包括丹参醇、丹参素、丹参球菌素、前紫草酸、新隐丹参酮、新隐丹参酮 II、丹参酮 II 等,并通过查找及预测确定了相关的 2 075 个候选靶基因。根据 2 075 个候选靶基因在 GTEx 数据库中提取其在心脏、肝脏、肺脏、肾脏中的 eQTL 数据,结果显示 122 个基因在心脏中表达、72 个基因在肝脏中表达、160 个基因在肺脏上表达以及 19 个基因在肾脏上表达。以“clump_kb=100, clump_r2=0.1”进行连锁不平衡剔除后,86 个相关基因在心脏上表达,51 个相关基因在肝脏上表达,118 个相关基因在肺脏上表达,15 个相关基因在肾脏上表达。

2.2 “丹参,入心肝,行血中之滞”的遗传学证据

依据《本草纲目》:“丹参入心肝,行血中之滞”之论,进一步从遗传因果关系层面验证其在心、肝关键组织中的作用特征。以丹参目标靶基因在心脏表达的 eQTL 数据为暴露,HF GWAS 数据为结局,两样本 MR 分析显示,乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)、天冬酰胺合成酶

(asparagine synthetase, ASNS)、铜转运蛋白 A (copper transporter A, CUTA)、天冬氨酰氨肽酶 (aspartyl aminopeptidase, DNPEP)、丙酮酸脱氢酶 E1 β 亚基 (pyruvate dehydrogenase E1 beta subunit, PDHB)、特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 6 个基因在心脏表达后增加 HF 风险, α 2B-肾上腺素能受体 (alpha-2B adrenergic receptor, ADRA2B)、胰腺 α -淀粉酶 2A (pancreatic alpha-amylase 2A, AMY2A)、半胱氨酸蛋白酶 7 (caspase 7, CASP7)、蛋白激酶 C α (protein kinase C alpha, PRKCA)、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 及血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1) 6 个基因在心脏表达后降低 HF 风险, 见图 1。经 BH 校正后, ALDH2、CASP7、SP1、STAT3 4 个基因结果仍具有统计学意义 ($q < 0.05$)。以丹参目标靶基因在肝脏表达的 eQTL 数据为暴露, HF 的

GWAS 数据为结局, 两样本 MR 分析显示, 胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP)、肉碱棕榈酰转移酶 2 (carnitine palmitoyltransferase 2, CPT2)、天冬氨酰氨肽酶 (aspartyl aminopeptidase, DNPEP)、外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 7 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 7, ENPP7)、丝氨酸羟甲基转移酶 1 (serine hydroxymethyltransferase 1, SHMT1)、SP1 6 个基因在肝脏表达后增加 HF 风险, 而 CASP7、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3B) 2 个基因在肝脏表达后则降低 HF 风险, 见图 2。经 BH 校正后, CASP7、CETP、DNPEP 3 个基因结果仍具有统计学意义 ($q < 0.05$)。

2.3 多组织 MR 分析揭示丹参相关靶基因的肺、肾组织效应特征

在丹参归心经、肝经传统认识的基础上, 进一步分析了其相关靶基因在肺、肾组织中的潜在作用

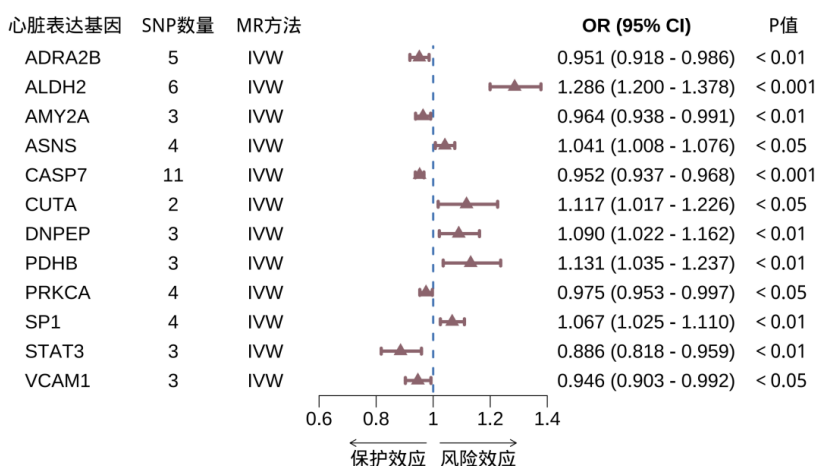


图 1 丹参相关靶基因在心脏表达与 HF 的 MR 风险分析结果

Fig. 1 Results of MR risk analysis on cardiac expression of *S. miltiorrhiza*-related target genes and HF

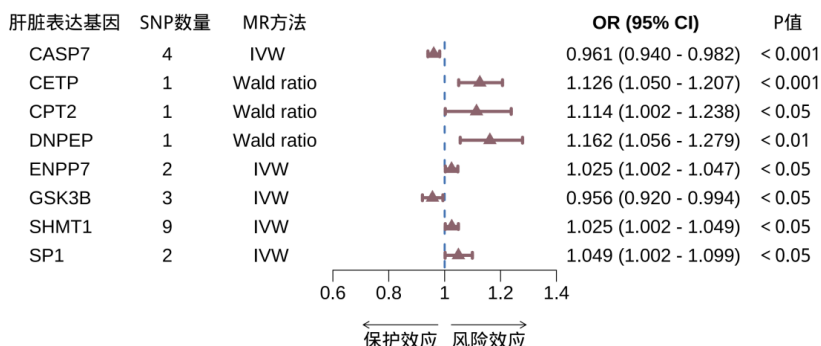


图 2 丹参相关靶基因在肝脏表达与 HF 的 MR 风险分析结果

Fig. 2 Results of MR risk analysis on liver expression of *S. miltiorrhiza*-related target genes and HF

特征。结果显示,以肺组织 eQTL 数据为暴露、HF GWAS 数据为结局进行两样本 MR 分析后, ALDH2、CASP8、CETP、CUTA、DNPEP、PDHB、PRKCA、琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚基 (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, SDHA)、SP1 9 个基因在肺组织中的表达与 HF 风险升高相关,而 α 及 γ 适配蛋白结合蛋白 (α and γ adaptin binding protein, AAGAB)、醛酮还原酶家族 1 成员 C3 (aldo-keto reductase family 1 member C3, AKR1C3)、天冬酰胺连接糖基化 5

(dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase, ALG5)、胰腺 α -淀粉酶 2A (pancreatic alpha-amylase 2A, AMY2A)、CASP7、脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 及解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 7 个基因在肺组织中的表达与 HF 风险降低相关,经 BH 校正后,ALDH2、CASP7、CETP、SDHA、SP1、AAGAB、CUTA、LPL 8 个基因结果仍具有统计学意义 ($q < 0.05$)。肾组织中仅 CASP7 表现出降低 HF 风险的效应,BH 校正后仍具有统计学意义 ($q < 0.05$),见图 3。

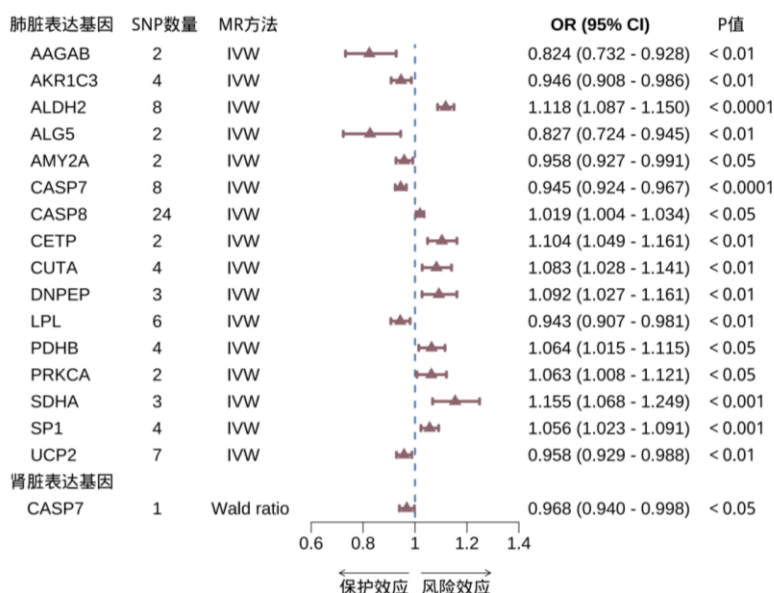


图 3 丹参相关靶基因在肺脏和肾脏表达与 HF 的 MR 风险分析结果

Fig. 3 Results of MR risk analysis on lung and kidney expression of *S. miltiorrhiza*-related target genes and HF

2.4 丹参靶基因的器官作用偏好分析

为评估丹参靶基因在不同组织中的作用偏好,本研究进一步计算了具有多器官表达基因的 VOI。结果显示,丹参靶基因在不同组织中存在明显的组织特异性效应,其中心脏和肺组织的偏好特征尤为突出。在心脏中,ALDH2、PDHB 和 CUTA 表现出较强的心脏偏好作用;在肺组织中,AMY2A、PRKCA 和 CETP 等基因亦显示出较高的肺组织偏好,其中 PRKCA 的 VOI 达到 0.706,为所有组织-基因组合中较高值之一,提示其在肺组织中的效应具有较强特异性。肝组织中 DNPEP 和 CETP 亦表现出一定偏好作用。上述结果表明,丹参相关靶基因的器官作用模式并非单一集中于心、肝,而是表现为以心、肝为重要作用部位,同时伴随较突出的肺组织效应,见表 1 和图 4。

2.5 转录组数据支持 CASP7 可能为丹参多器官效应的候选关键靶基因

利用转录组数据评估具有多器官效应候选基因在心力衰竭左心室组织中的表达特征。结果显示, CASP7 在心衰组织中呈下调表达,而 ALDH2、CETP、CUTA、DNPEP、PDHB、PKCA 和 SP1 未见显著差异。CASP7 的表达变化方向与 MR 分析中其在心脏、肝脏、肺组织和肾组织中呈降低 HF 风险的方向一致,提示其可能是丹参多器官效应中的候选关键靶基因,见图 5。

3 讨论

本研究立足于中医“归经理论”,综合运用网络药理学、多组织 eQTL-MR、VOI、转录组学等多维技术,系统揭示了丹参治疗 HF 的器官偏好性与分子基础。结果显示丹参主要靶基因在心脏与肝脏具

表 1 具有多器官表达的丹参靶基因的 VOI
Table 1 VOI of *S. miltiorrhiza* target genes with multi-organ expression

丹参靶基因	组织器官	单组织效应	总体效应	VOI
ALDH2	心脏	0.251	0.363	0.692
ALDH2	肺脏	0.112	0.363	0.308
AMY2A	心脏	0.036	0.079	0.460
AMY2A	肺脏	0.042	0.079	0.540
CASP7	心脏	0.049	0.177	0.275
CASP7	肝脏	0.040	0.177	0.225
CASP7	肺脏	0.057	0.177	0.319
CASP7	肾脏	0.032	0.177	0.181
CETP	肝脏	0.119	0.217	0.546
CETP	肺脏	0.099	0.217	0.454
CUTA	心脏	0.111	0.190	0.582
CUTA	肺脏	0.079	0.190	0.418
DNPEP	心脏	0.086	0.324	0.265
DNPEP	肝脏	0.150	0.324	0.463
DNPEP	肺脏	0.088	0.324	0.272
PDHB	心脏	0.123	0.185	0.666
PDHB	肺脏	0.062	0.185	0.334
PRKCA	心脏	0.025	0.086	0.294
PRKCA	肺脏	0.061	0.086	0.706
SP1	心脏	0.064	0.167	0.385
SP1	肝脏	0.048	0.167	0.287
SP1	肺脏	0.055	0.167	0.328

有更强的遗传调控效应，与丹参传统所述“入心肝”高度契合；同时，CASP7 被多重证据链共同指向为丹参影响多器官 HF 病理的关键调控靶点。本研究首次提出可利用 MR 因果推断与跨器官调控网络来量化归经规律，为传统经验理论向现代可验证体系转化提供了范式意义。

首先，从归经理论与现代多器官遗传调控的一致性角度来看，本研究发现丹参靶基因在心脏与肝脏呈现显著组织特异性效应，VOI 进一步确认这些基因在心、肝两脏具有高贡献度，这与丹参“味苦、性微寒，入心肝经”的中医药性理论高度一致。中医认为“心主血脉”“肝藏血、主疏泄”，心、肝关系密切，而现代医学已明确 HF 与能量代谢障碍、胆固醇代谢紊乱、心肺与心肝循环异常等密不可分^[20-21]。结合既往研究，本研究结果提示 ALDH2、PDHB 等可能与心肌能量代谢密切相关，CETP、DNPEP 潜在参与脂质与氨基酸代谢，PRKCA 在肺组织具有显著作用偏好，这些均表明丹参的作用靶点确实集中于心、肝及相关脏腑网络^[22-23]。归经理论强调“药有所归”，从现代理论来看，本研究以组织表达调控与因果效应为证，为传统理论提供了可量化的科学依据。

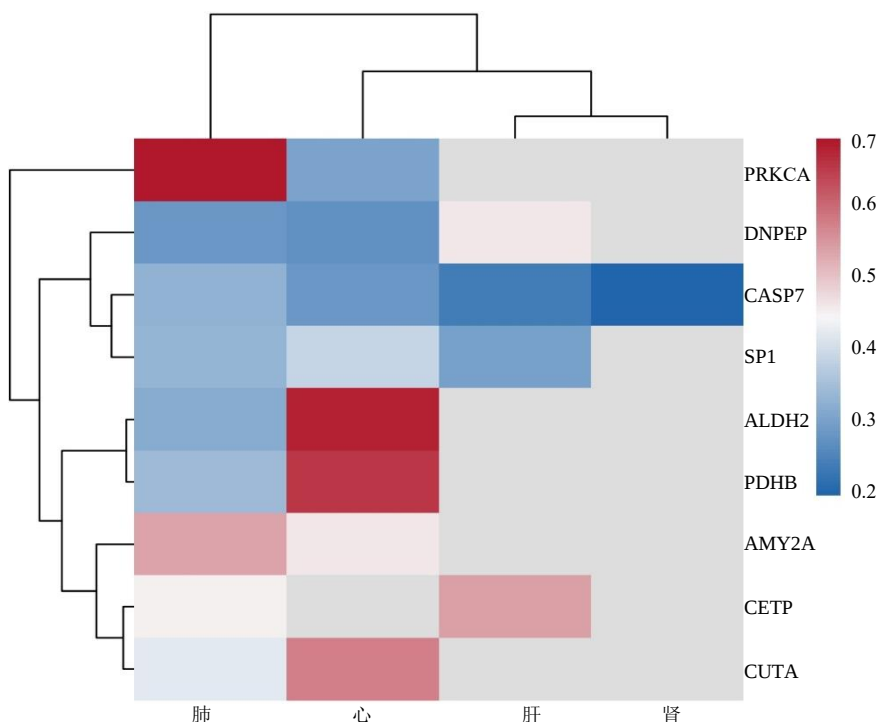
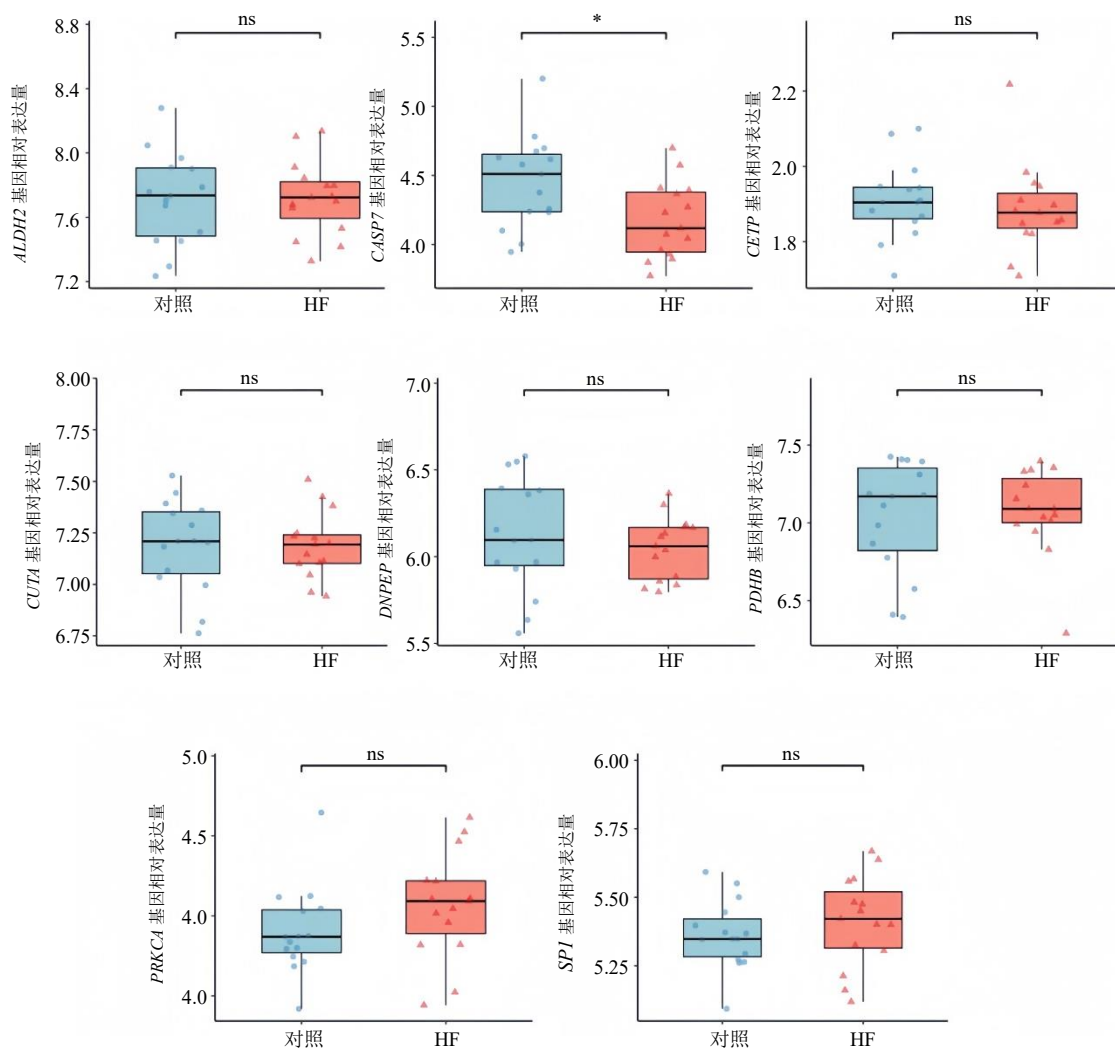


图 4 丹参相关多表达靶基因在不同器官中的作用偏好热图

Fig. 4 Heatmap of functional preference of *S. miltiorrhiza*-related multi-expressed target genes in different organs



* $P < 0.05$; ns-无显著性; HF-心力衰竭。

* $P < 0.05$; ns-not significant; HF-heart failure.

图 5 丹参相关多表达靶基因在 HF 组织中的表达差异

Fig. 5 Differential expression of *S. miltiorrhiza*-related multi-expressed target genes in HF tissues

值得注意的是,本研究结果并不仅支持丹参在心脏和肝脏中的作用偏好,也提示其在肺组织中存在不可忽视的遗传效应信号。首先,从MR结果来看,肺组织中检出的相关靶基因数量较多,且既包含与HF风险升高相关的基因,也包含与HF风险降低相关的基因,提示肺组织可能是丹参影响HF系统病理网络的重要参与部位。其次,从VOI分析来看,PRKCA、AMY2A、CETP等基因在肺组织中表现出较高的偏好值,尤其PRKCA在肺组织中的VOI最高,提示部分丹参相关靶基因在肺组织中的作用强度甚至不弱于传统所强调的心、肝组织。现代医学认为,HF并非局限于心脏本身的疾病,而是涉及心肺耦联、肺循环压力改变、气体交换障碍及全

身炎症反应等多器官联动过程;从这一角度看,肺组织相关信号的出现具有合理的病理生理基础^[24]。中医理论中亦有“肺朝百脉”“心肺同治”等认识,提示肺在气血运行及宗气生成中具有重要作用。因此,本研究结果更适合被理解为丹参可能呈现出以心、肝为主,同时涉及肺组织调控的多器官作用特征,而非对“入心肝”进行单一、封闭式验证。

其次,本研究揭示丹参调控机制与现代HF病理生物学高度一致。当前基础研究认为HF涉及线粒体能量障碍、脂代谢紊乱、炎症反应与程序性细胞死亡等多途径^[25]。本研究识别的多个丹参靶基因恰落于这些核心通路,如ALDH2对线粒体毒性代谢物清除至关重要^[22],PDHB参与枢纽代谢

通路^[26], CETP 调控胆固醇转运^[23], PRKCA 影响心肺循环耦联^[27], 而这些病理过程在中医理论中亦常被描述为“心失所养、气滞血瘀、心肺不交”^[28]。丹参“活血祛瘀、理气通络”的传统功效与现代发现的抗氧化、抗凋亡、调控炎症反应等机制高度一致, 说明其多靶点、多通路综合调节具有坚实的生物学基础^[29]。CASP7 是本研究最为重要的发现之一, CASP7 属于关键执行性半胱天冬酶, 在细胞凋亡调控中占有中心位置, 而 HF 发展过程中心肌细胞凋亡与炎症激活被视为重要的致病环节^[30-31]。本研究发现 CASP7 在 4 个组织均呈降低 HF 风险的方向性效应, 提示其可能是系统性病理网络的交叉枢纽。

本研究仍存在一定局限性: 其一, 本研究所采用的 eQTL 数据及 GWAS 数据主要来源于欧美人群, 其遗传背景与东亚人群存在一定差异, 可能影响遗传效应估计的外推性。其二, VOI 作为一种基于遗传因果效应构建的器官作用偏好量化指标, 主要反映靶基因在不同组织中的遗传调控强度及其与疾病风险之间的相对贡献, 但尚未充分纳入药物体内过程相关因素, 如药物吸收、分布、代谢、排泄、组织微环境差异以及中医经络系统的结构与功能特征。其三, 本研究用于表达支持分析的 GSE16499 数据集仅包含 15 例终末期 HF 患者左心室样本和 15 例正常供体样本, 样本量相对有限, 且所代表的是心脏移植阶段的重症心衰状态, 其表达谱特征可能与一般阶段 HF 患者存在差异。因此, 该部分结果更适合作为与 MR 方向一致的支持性转录组证据, 而不宜视为广泛外推的独立验证依据, 未来仍需在更大样本、不同病程阶段及不同来源的心衰队列中进一步验证。

4 结论

本研究从遗传调控、基因表达及结构生物学层面, 初步揭示了丹参在 HF 中的多器官作用特征。结果提示, 其作用可能以心、肝为主, 同时伴随一定肺组织调控信号; CASP7 可能是丹参跨器官干预 HF 的重要候选靶点。上述发现为中医归经理论的现代诠释提供了新的量化思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Beggs S A S, Petrie M C, Wright S, *et al.* Why do people with heart failure die? Rationale and design of the RHYTHM-HF study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(10):

1918-1926.

- [2] Güder G, Reiter T, Bauer W R, *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging vs coronary angiography as primary strategy in newly diagnosed heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2025, 13(9): 102528.
- [3] Zeder K, Mak S, Galie N, *et al.* Right heart catheterization in heart failure: Indications, interpretation, and pitfalls [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(34): 3354-3372.
- [4] 孙静, 梁雪娟. 基于中医疗血理论探讨线粒体自噬与心力衰竭的关系 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11): 2718-2720.
- [5] 王晶, 李莉, 刘冰, 等. 基于网络药理学和实验验证研究丹参饮治疗心衰的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(9): 1773-1780.
- [6] 杨溶海, 方长庚, 梁建光. 丹参多酚酸盐对冠心病心力衰竭患者左心功能及血清心型脂肪酸结合蛋白的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9): 2323-2324.
- [7] 曹灿, 董肖, 田颐, 等. 中药归经理论的历史沿革、研究现状与思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 38-45.
- [8] 于小刚, 辛二旦, 卢玉俊, 等. 黄芪-丹参药对防治心血管病的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2025, 40(1): 105-109.
- [9] 刘川杨, 曹昊妹, 付怡茗, 等. 基于现代药理学研究进展的西洋参归经探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2022(5): 1185-1187.
- [10] Wong Z Q, Deng L, Cengnata A, *et al.* Expression quantitative trait loci (eQTL): From population genetics to precision medicine [J]. *J Genet Genom*, 2025, 52(4): 449-459.
- [11] 蒋先伟, 王明航, 李慧茹, 等. 基于孟德尔随机化和 GEO 数据库识别支气管哮喘的潜在靶点及干预中药预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 919-932.
- [12] Mudappathi R, Patton T, Chen H, *et al.* Reg-eQTL: Integrating transcription factor effects to unveil regulatory variants [J]. *Am J Hum Genet*, 2025, 112(3): 659-674.
- [13] Leyden G M, Sobczyk M K, Richardson T G, *et al.* Distinct pathway-based effects of blood pressure and body mass index on cardiovascular traits: Comparison of novel Mendelian randomization approaches [J]. *Genome Med*, 2025, 17(1): 54.
- [14] 古丽加马力·卡哈尔, 谢汶辰, 潘思润, 等. 基于网络药理学、分子对接及细胞实验探究高良姜素诱导肝细胞癌凋亡的作用机制 [J]. *中草药*, 2026, 57(2): 564-573.
- [15] 李涛, 葛银芳, 陈洪晓, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨六味地黄丸治疗乳腺癌的作用机制 [J]. *药物评价研究*, 2026, 49(1): 156-165.

- [16] Li D, Lin J, Yang H X, *et al.* Causal association of modifiable factors with cardiometabolic multimorbidity: An exposome-wide Mendelian randomization investigation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 241.
- [17] Wang X H, Cheng W M, Xu T T, *et al.* Glucokinase activator, circulating metabolites, and cardio-cerebrovascular diseases: A Mendelian randomization study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 308.
- [18] Gudicha D W, Schmittmann V D, Vermunt J K. Statistical power of likelihood ratio and Wald tests in latent class models with covariates [J]. *Behav Res Meth*, 2017, 49(5): 1824-1837.
- [19] Brion M A, Shakhbazov K, Visscher P M. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(5): 1497-1501.
- [20] 汪阳, 刘晓婷, 刘广野, 等. 基于“心合小肠”和小肠“泌别清浊”探析中医治疗心力衰竭的作用 [J]. 世界中医药, 2025, 20(16): 2915-2921.
- [21] 张艺琳, 卫靖靖, 王澳龙, 等. 慢性心力衰竭阳虚血瘀证疗效评价要素 [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(11): 1336-1342.
- [22] Pang J J, Wang J L, Zhang Y M, *et al.* Targeting acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in heart failure: Recent insights and perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1933-1941.
- [23] Martinelli A E M, Maranhão R C, Carvalho P O, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein (CETP), HDL capacity of receiving cholesterol and status of inflammatory cytokines in patients with severe heart failure [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 242.
- [24] Fragasso G, Stolfo D, *et al.* The crosstalk between immune activation and metabolism in heart failure. A scientific statement of the heart failure association of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(9): 1700-1719.
- [25] Leahy M G, Wakeham D J, MacNamara J P, *et al.* Heart-lung interactions in HFpEF dynamic hyperinflation and exercise PCWP [J]. *JACC Heart Fail*, 2025, 13(8): 1025-23.
- [26] Chen Y Z, Chen H, Zhang L T, *et al.* Mechanism of Jianxin granules in the treatment of heart failure based on proteomics and metabolomics [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 165.
- [27] Li L, Zhang L Z, Binkley P F, *et al.* Regulatory variants modulate protein kinase C α (PRKCA) gene expression in human heart [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(8): 1648-1657.
- [28] 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.
- [29] 母伟林, 邵欣欣, 弭志成, 等. 丹参及其药对的药理研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 158-163.
- [30] Teixeira V H, Jacq L, Lasbleiz S, *et al.* Genetic and expression analysis of CASP7 gene in a European Caucasian population with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(10): 1912-1918.
- [31] Li S H, Qu X, Qin Z X, *et al.* Lncfos/miR-212-5p/CASP7 axis-regulated miR-212-5p protects the brain against ischemic damage [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2767-2785.

[责任编辑 潘明佳]