

# 丹红注射液干预 Sirt1/Nrf2/HO-1 信号通路介导氧化损伤对慢性心力衰竭大鼠的作用及机制

张焱<sup>1</sup>, 叶嘉豪<sup>2</sup>, 廉坤<sup>2</sup>, 孟骊冲<sup>2</sup>, 吴子政<sup>2</sup>, 林雪娟<sup>1</sup>, 胡志希<sup>2\*</sup>

(1. 福建中医药大学 中医学院, 福州 350003;

2. 湖南中医药大学 中医学院, 长沙 410208)

**[摘要]** 目的: 基于沉默信息调节因子1(SIRT1)/核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路探讨丹红注射液诱导慢性心力衰竭氧化应激的作用机制。方法: SPF级雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、卡托普利(8.8 mg·kg<sup>-1</sup>)组及丹红注射液(6.0 mL·kg<sup>-1</sup>)组。模型经腹主动脉缩窄术制备, 假手术组仅行开腹不结扎, 给药15 d后, 用超声心动图检测心脏彩超; 用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定各组血清中N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)含量, 并检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)及总抗氧化能力(T-AOC)水平; 经苏木素-伊红(HE)、马松(Masson)染色检测心肌组织病理改变并计算纤维化率; 原位末端标记法(TUNEL)计数凋亡阳性核; 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织GPX、Nrf2、HO-1、GPX、CAT、SOD、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)的表达水平; 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)分析SIRT1、Nrf2、HO-1 mRNA表达水平。结果: 与假手术组比较, 心肌HE、Masson染色显示心肌代偿性肥大及纤维化, 大量炎性细胞浸润; 左心室射血分数(LVEF)与左心室短轴缩短率(LVFS)显著下调( $P<0.01$ ), 而左心室舒张末期径(LVIDd)、左心室收缩末期径(LVIDs)显著上调( $P<0.01$ ); 血清NT-proBNP、MDA和T-AOC含量显著升高( $P<0.01$ ), SOD、CAT和GPX活性显著降低( $P<0.01$ ); 细胞凋亡率显著上调( $P<0.01$ ); 心肌Bax、Caspase-3蛋白表达显著升高( $P<0.01$ ), GPX、CAT、SOD、Bcl-2蛋白与SIRT1、Nrf2、HO-1的蛋白和mRNA均显著降低( $P<0.01$ )。与模型组比较, 丹红注射液组大鼠LVIDd、LVIDs明显下调( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), LVEF、LVFS明显上调( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 血清NT-proBNP、MDA和T-AOC含量明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), SOD、CAT和GPX活性显著升高( $P<0.01$ ); 心肌HE、Masson染色显示心肌代偿性肥大有所缓解及纤维化减少; TUNEL阳性细胞数显著减少( $P<0.01$ ); 心肌GPX、CAT、SOD、Bcl-2蛋白与SIRT1、Nrf2、HO-1的蛋白和mRNA均明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Bax、Caspase-3蛋白表达显著降低( $P<0.01$ )。结论: 丹红注射液可通过激活SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路实现其调控效应, 抑制氧化应激水平, 发挥保护心肌组织、提高心功能的作用。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 氧化应激; 沉默信息调节因子1(SIRT1)/核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路; 丹红注射液

[中图分类号] R541;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)12-0190-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260411

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260319.1846.006>

[网络出版日期] 2026-03-20 11:17:49



## Effect and Mechanism of Danhong Injection in Mediating Oxidative Damage in Chronic Heart Failure Rats by Intervening SIRT1/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway

ZHANG Yao<sup>1</sup>, YE Jiahao<sup>2</sup>, LIAN Kun<sup>2</sup>, MENG Lichong<sup>2</sup>, WU Zizheng<sup>2</sup>, LIN Xuejuan<sup>1</sup>, HU Zhixi<sup>2\*</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Fujian University of TCM, Fuzhou 350003, China;

2. School of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[收稿日期] 2025-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82574922, 82274412); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023147); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4062, 2020JJ5408)

[第一作者] 张焱, 在读博士, 从事心血管疾病证本质与诊治规律研究, E-mail: 2627488760@qq.com

[通信作者] \* 胡志希, 博士, 教授, 从事心血管疾病证本质与诊治规律研究, E-mail: 515800272@qq.com

**[Abstract] Objective:** This paper aims to explore the mechanism of action of Danhong injection inducing oxidative stress in chronic heart failure based on silent information regulator 1 (SIRT1)/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway. **Methods:** SPF male SD rats were randomly divided into a sham operation group, a model group, a captopril group ( $8.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and a Danhong injection group ( $6.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The model group was prepared by abdominal aortic coarctation, and the sham operation group was only operated by laparotomy without ligation. After 15 days of administration, echocardiography was used to detect the cardiac color Doppler ultrasound. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the content of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the serum of each group, and the contents of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), and total antioxidant capacity (T-AOC) were detected. The pathological changes of myocardial tissue were detected by hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining, and the fibrosis rate was calculated. Terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling assay (TUNEL) method was used to count apoptotic positive nuclei. The expression levels of SIRT1, Nrf2, HO-1, GPX, CAT, SOD, B lymphocyte tumor-2 (Bcl-2), B-cell lymphoma-2 associated protein X (Bax), and cysteine protease 3 (Caspase-3) were detected by Western blot. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was used to analyze the mRNA expression levels of SIRT1, Nrf2, and HO-1. **Results:** Compared with those in the sham operation group, HE and Masson staining of the myocardium showed compensatory hypertrophy and fibrosis of the myocardium, and a large number of inflammatory cells were infiltrated. Left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), while left ventricular internal end-diastolic diameter (LVIDd) and left ventricular internal end-systolic diameter (LVIDs) were significantly increased ( $P < 0.01$ ). The contents of NT-proBNP, MDA, and T-AOC in serum were increased significantly ( $P < 0.01$ ), while the activities of SOD, CAT, and GPX were decreased significantly ( $P < 0.01$ ). The apoptosis rate was significantly increased ( $P < 0.01$ ). The protein expressions of Bax and Caspase-3 in myocardium were significantly increased ( $P < 0.01$ ), while the protein and mRNA expressions of GPX, CAT, SOD, Bcl-2, SIRT1, Nrf2, and HO-1 were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with those in the model group, LVIDd and LVIDs in the Danhong injection group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and LVEF and LVFS were significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The contents of NT-proBNP, MDA, and T-AOC in serum were significantly decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The activities of SOD, CAT, and GPX were increased ( $P < 0.01$ ). HE and Masson staining of the myocardium show that compensatory hypertrophy of the myocardium was relieved, and the fibrosis was reduced. The number of TUNEL positive cells was decreased ( $P < 0.01$ ). The protein and mRNA expressions of GPX, CAT, SOD, Bcl-2, SIRT1, Nrf2, and HO-1 in myocardium were increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), while the protein expressions of Bax and Caspase-3 were decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Danhong injection can achieve its regulatory effect by activating the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway, inhibit the level of oxidative stress, and play a role in protecting myocardial tissue and improving cardiac function.

**[Keywords]** chronic heart failure; oxidative stress; silent information regulator 1 (SIRT1)/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway; Danhong injection

慢性心力衰竭(CHF)由原发性心肌损伤触发心脏结构重塑与功能减退临床综合征<sup>[1-2]</sup>。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》<sup>[3]</sup>显示,登记我国心血管病患者逾3亿,CHF占1370万,构成心力衰竭患病的主要形式。其发病机制是多因素的参与过程,如心肌梗死、氧化应激、心肌纤维化、肺动脉高压等<sup>[4-5]</sup>。氧化应激源于过氧化-抗氧化天平倾斜,过氧化活性骤升及脂质过氧化物异常堆积,最终诱发细胞内稳态紊乱成为心血管疾病的危险因素,在CHF过程中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。临床研究已将氧化应激损伤程度量化为CHF进展的严重程度指标<sup>[8-9]</sup>。沉默信息调节因子1(SIRT1)通过去乙酰化途径减轻心肌氧化损伤,维持线粒体膜电位稳定,调节凋亡蛋白表达<sup>[10]</sup>;核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)以氧化还原波动为触发信号转录激活多基因维持线粒体功能,转入细胞核启动抗氧化基因,重建氧化还原稳态并促进细胞存活;其作用部分经由血红素加氧

酶-1(HO-1)等内源性抗氧化剂实现,协同构成机体防御系统<sup>[11-12]</sup>。

SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路是维持细胞氧化还原稳态的关键内源性通路。已有研究表明SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路在氧化应激加剧的CHF心脏功能障碍中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,然而二者在CHF发病过程中的交互机制仍有待进一步研究。丹红注射液为丹参、红花组方精制的中药制剂,具活血散瘀、通脉舒络的效果<sup>[14-16]</sup>。现代临床研究显示,该方可有效改善CHF大鼠心功能、病理组织变化及血清糖脂代谢等<sup>[17]</sup>,丹红注射液对CHF的干预作用是否涉及SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路介导的线粒体功能改善与氧化损伤缓解尚缺乏系统探讨,尚缺乏系统研究。本研究旨在通过构建CHF大鼠模型,解析丹红注射液调控SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路活化水平与心肌能量代谢修复间的量效规律,从而为该方治疗CHF的现代药理学作用提供实验证据。

## 1 材料

**1.1 动物** 6周龄SPF级雄性SD大鼠60只,体重(280±20)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,生产合格证号SCXK(湘)2019-0004及动物质量合格证号430727231103151135,于湖南中医药大学实验动物中心屏障环境内实施标准化饲养,动物饲养于温度(23±2)℃,湿度(56±4)%的环境中,自由进水进食。

**1.2 伦理** 实验程序均经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审核通过(批准号LLBH-202311240004)。

**1.3 药物与试剂** 卡托普利片(湖南湘雅制药有限公司,批号H43020880,规格25 mg/片);丹红注射液(山东丹红制药有限公司,批号Z20026866,规格10 mL/支);注射用青霉素钾(河南双实商贸有限公司,批号140051253,规格0.48 g/瓶);异氟烷(山东安特牧业科技有限公司,批号151987015);过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(厦门仑昌硕生物科技有限公司,批号分别为ED-35798、ED-34817、ED-30639、ED-35362);N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)ELISA试剂盒、SIRT1、Nrf2、HO-1、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、GPX、SOD、CAT抗体(湖南艾方生物科技有限公司,批号分别为AF3205-A、AF14577、AF02883、AF11845、AF11892、AF01639、AF06646、AF301012、AFW0274、AFW11780);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(美国Immunoway公司,批号YM3029);苏木素-伊红(HE)染液套装(北京索莱宝科技有限公司,货号G1120);马松(Masson)染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司,批号DC0032);原位末端标记法(TUNEL)试剂盒(瑞士罗氏制药有限公司,批号11684817910)。

**1.4 仪器** MB-530型多功能酶标分析仪、VINNO6型便携式数字化彩色超声诊断仪(苏州飞依诺科技有限公司);H1650R型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器有限公司);GOWEF680型小动物呼吸麻醉机(长沙临科仪器设备有限公司);HM325型轮转式切片机[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司];KD-BM II型包埋机(浙江金华科迪仪器设备有限公司);DYY-7C型电泳仪电源、DYCZ-24DN型垂直电泳槽、DYCZ-40型电转仪(北京六一仪器厂);ABI 7500型实时荧光定量聚合酶链式反应

(Real-time PCR)仪(美国Applied Biosystems公司);RT-6100型酶标仪(深圳市辐射计生命科学有限公司)。

## 2 方法

**2.1 模型制备及评价** 60只SPF级雄性SD大鼠适应性喂养7 d,随机数字表划定15只为假手术组,其余45只纳入模型制备。大鼠术前禁食12 h,使用异氟烷诱导麻醉后,假手术组只开腹不缩窄,造模组参照文献[18-20]运用腹主动脉缩窄术建立CHF心血瘀阻证大鼠模型。术后3 d腹腔注射青霉素预防感染,造模8周后行超声心动图检测并测定血清NT-proBNP水平,结果显示造模组大鼠左心室射血分数(LVEF)与左心室短轴缩短率(LVFS)明显低于假手术组,NT-proBNP浓度显著升高,提示CHF模型复制成功<sup>[21]</sup>。

**2.2 分组及给药** 将造模成功的大鼠随机分为模型组、卡托普利组、丹红注射液组。给药剂量遵循本课题组前期给药方法,因腹腔注射的药物吸收效果与静脉给药接近,且操作相对简便,故中药注射液采用腹腔注射给药方式<sup>[22-24]</sup>。卡托普利组与中药注射液组的给药方法为前者灌胃给予8.8 mL·kg<sup>-1</sup>药液并腹腔注射6 mL·kg<sup>-1</sup>生理盐水<sup>[25]</sup>;后者腹腔注射6 mL·kg<sup>-1</sup>丹红注射液并灌胃4 mL·kg<sup>-1</sup>生理盐水<sup>[26]</sup>,连续干预15 d。

**2.3 标本采集与保存** 干预结束后禁食12 h,异氟烷麻醉,腹主动脉取血,4℃、3 500 r·min<sup>-1</sup>离心10 min(离心半径14 cm,下同)后分离血清,分装并于-80℃保存待测;每组随机选取3只大鼠的部分心肌组织置入4%多聚甲醛固定,其余样本经液氮速冻后转移至-80℃冰箱储存备用。

## 2.4 指标检测

**2.4.1 彩超** 大鼠麻醉固定后行左胸区脱毛,经左胸骨旁切面采用彩色超声诊断仪获取左心室长轴M型图像,记录连续3个心动周期的左心室舒张末期内径(LVIDd)、左心室收缩末期内径(LVIDs)数据,连续测量3次取均值,计算LVEF及LVFS。

**2.4.2 ELISA检测** 按照ELISA试剂盒说明书检测血清中NT-proBNP、T-AOC、SOD、CAT、GPX活性和MDA含量。

**2.4.3 病理组织学观察** 左心室沿长轴五等分后取中段,4%多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,连续冠状切片4~5 μm,脱蜡水化后行HE及Masson染色,光镜下随机取3个视野,Image J测算胶原容积分数。

**2.4.4 TUNEL染色进行细胞凋亡检测** 按照TUNEL试剂盒说明书操作,并在荧光显微镜下观察绿色荧光和蓝色荧光下的发光情况,计算细胞凋亡率。

**2.4.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路和氧化应激相关指标蛋白表达** 冰上取心室组织 100 mg,液氮研磨后加放射免疫沉淀法(RIPA)裂解,4 °C,12 000 r·min<sup>-1</sup>离心 5 min)取上清,蛋白定量法(BCA)定量;蛋白煮沸变性,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离并转膜,封闭 2 h, SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX、CAT、SOD、Bcl-2、Bax、Caspase-3 一抗(1:1 000)4 °C过夜,二抗(1:10 000)室温孵育 1 h,化学发光显影,Image J读取目标条带与 GAPDH 灰度比值。

**2.4.6 Real-time PCR 检测 SIRT1、Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 表达** 取心肌组织 100 mg,加 TRIzol 冰上匀浆,静置 5 min,经三氯甲烷抽提、异丙醇沉淀、75%乙醇洗涤后用 DEPC 水复溶,测定 A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> 值验证 RNA 纯度;按 65 °C 5 min, 25 °C 5 min, 42 °C 60 min, 70 °C 5 min 程序进行逆转录, cDNA 置于 -20 °C 备用。SYBR Green 体系 95 °C 预变性 2~5 min,继以 40~48 个循环(95 °C 5~15 s, 60 °C 30~60 s),循环结束后进行熔解曲线分析验证扩增特异性;采用 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup> 法,以 GAPDH 为内参基因计算 SIRT1、Nrf2、HO-1 的相对表达量,引物由生工生物工程(上海)有限公司合成,引物序列见表 1。

**2.5 统计学分析** 应用 SPSS 26.0 分析并采用 GraphPad Prism 8.0 绘图;计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较行单因素方差分析,方差齐用最小显著性差异法(LSD),方差不齐用 Tamhane's T2 法,以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 丹红注射液对 CHF 大鼠血清 NT-proBNP 的影响** 与假手术组比较,模型组血清 NT-proBNP 含量显著上调(P<0.01);与模型组比较,丹红注射液组与卡托普利组血清 NT-proBNP 水平显著下调(P<

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
SIRT1	上游 GGG AACCTCTGCCTCATCTAC	97
	下游 GCATACTCGCCACCTAACCT	
Nrf2	上游 AAGATGCCTTGTACTTTGAAGACTGT	223
	下游 GGAAAATAGCTCCTGCCAAACTT	
HO-1	上游 AGCACAGGGTGACAGAAGAG	186
	下游 AACTCTGTCTGTGAGGGACT	
GAPDH	上游 CGTATCGGACGCCTGGTT	83
	下游 AGGTCAATGAAGGGGTCGTT	

0.01)。见表 2。

表 2 丹红注射液对 CHF 大鼠 NT-ProBNP 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 2 Effect of Danhong injection on NT-ProBNP levels in CHF rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>
假手术组		398.30±55.65
模型组		738.20±60.29 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	634.50±65.73 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	561.70±60.40 <sup>3)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.05,<sup>3)</sup>P<0.01(表 3-表 10同)

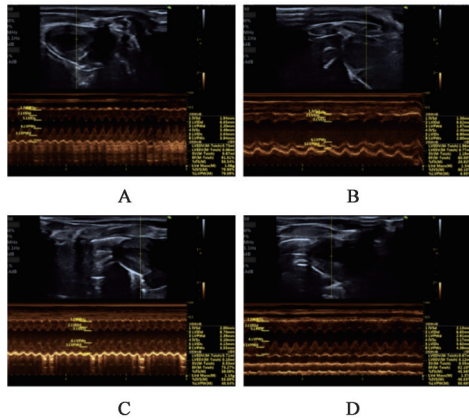
**3.2 丹红注射液对 CHF 大鼠心功能相关指标的影响** 与假手术组比较,模型组 LVEF、LVFS 值显著下调(P<0.01), LVIDd、LVIDs 值显著上调(P<0.01),提示模型组小鼠出现心腔扩大、心脏收缩功能障碍等心力衰竭的结构变化。与模型组比较,丹红注射液组和卡托普利组 LVEF、LVFS 值明显上调(P<0.05, P<0.01), LVIDd、LVIDs 值明显下调(P<0.05, P<0.01)。各组大鼠心功能见表 3,超声心动图见图 1。

**3.3 丹红注射液对 CHF 大鼠血清氧化指标的影响** 与假手术组比较,模型组 MDA 和 T-AOC 水平显著上调(P<0.01), SOD、CAT 和 GPX 活性显著下调(P<0.01);与模型组比较,丹红注射液组与卡托普利组 MDA 和 T-AOC 水平明显降低(P<0.05, P<0.01),

表 3 丹红注射液对 CHF 大鼠心功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of Danhong injection on cardiac function in CHF rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量	LVEF/%	LVFS/%	LVIDd/mm	LVIDs/mm
假手术组		90.32±2.18	53.52±4.40	6.08±0.45	2.96±0.51
模型组		65.94±2.52 <sup>1)</sup>	31.68±2.04 <sup>1)</sup>	7.92±0.54 <sup>1)</sup>	5.31±0.41 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	76.86±1.66 <sup>2)</sup>	39.72±1.15 <sup>3)</sup>	6.76±0.35 <sup>2)</sup>	4.29±0.39 <sup>2)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	78.87±3.05 <sup>3)</sup>	42.06±4.03 <sup>3)</sup>	6.73±0.67 <sup>2)</sup>	3.85±0.33 <sup>3)</sup>



注: A. 假手术组; B. 模型组; C. 丹红注射液组; D. 卡托普利组 (图2和图3同)

图1 丹红注射液对CHF大鼠左心室结构与功能变化的影响  
Fig. 1 Effect of Danhong injection on left ventricular structure and function in CHF rats

SOD、CAT及GPX活性显著升高( $P < 0.01$ )。见表4。

表4 丹红注射液对CHF大鼠血清MDA、T-AOC、SOD、CAT和GPX水平的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 4 Comparison of serum MDA, T-AOC, SOD, CAT and GPX levels of CHF rats by Danhong injection ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量	T-AOC/ $U \cdot mL^{-1}$	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	CAT/ $U \cdot mL^{-1}$	GPX/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	MDA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
假手术组		1.11±0.23	1.54±0.18	13.57±1.42	2.96±0.26	0.39±0.06
模型组		1.67±0.19 <sup>1)</sup>	0.93±0.17 <sup>1)</sup>	8.14±1.30 <sup>1)</sup>	1.88±0.29 <sup>1)</sup>	0.66±0.07 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	1.34±0.14 <sup>2)</sup>	1.26±0.10 <sup>3)</sup>	11.15±1.16 <sup>3)</sup>	2.41±0.28 <sup>3)</sup>	0.50±0.07 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	1.10±0.20 <sup>3)</sup>	1.46±0.15 <sup>3)</sup>	11.43±1.47 <sup>3)</sup>	2.83±0.32 <sup>3)</sup>	0.46±0.07 <sup>3)</sup>

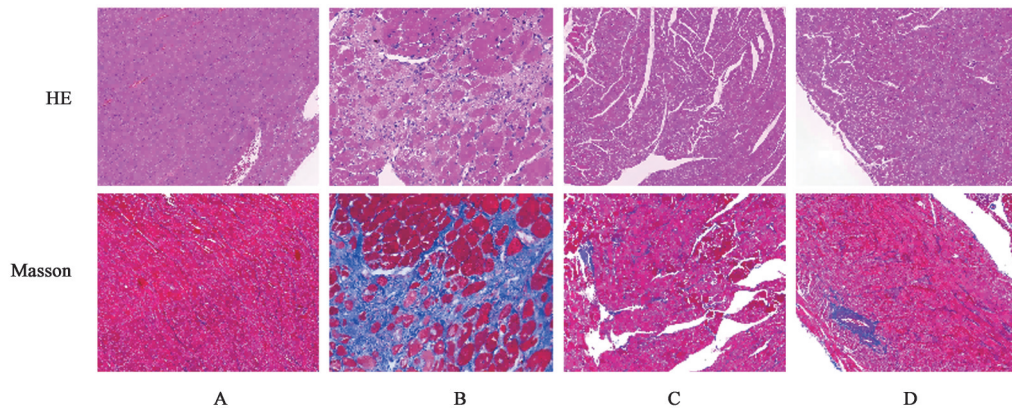


图2 丹红注射液对CHF大鼠心肌组织形态的干预( $\times 200$ )

Fig. 2 Intervention of Danhong injection on myocardial tissue morphology in CHF rats ( $\times 200$ )

3.5 丹红注射液对CHF大鼠心肌组织细胞凋亡情况的影响 TUNEL染色显示,模型组大鼠心肌组织中绿色荧光信号及阳性细胞数量较假手术组显著增多( $P < 0.01$ );与模型组比较,丹红注射液组与卡托普利组干预后该现象显著减轻,细胞凋亡水平显著下降,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图3、表6。

3.4 丹红注射液对CHF大鼠心肌组织病理改变的影响 HE染色显示,假手术组心肌细胞分布均匀,肌纤维形态正常,结构完整,排列有序,蓝染的细胞核密度适中,细胞外基质较少,无突出纤维组织增生及炎性浸润。模型组呈体积缩小、轮廓模糊,肌纤维排列紊乱及形态异常等改变,并伴突显的纤维组织增生及炎性浸润。丹红注射液组与卡托普利组心肌细胞布散均匀,排列规整,炎性浸润及间质纤维组织增生均缓解。

Masson染色显示,假手术组心肌纤维排列整齐,间质仅见少量血管及结缔组织且胶原沉积稀少。模型组心肌细胞密度下降,肌纤维排列紊乱伴断裂及波浪状融合,广泛区域被蓝色胶原纤维填充,纤维化率较假手术组显著上升( $P < 0.01$ )。丹红注射液组、卡托普利组则可见肌层结构趋于完整,细胞分布连续,间质纤维增生及炎性浸润减轻,纤维化程度显著降低( $P < 0.01$ )。见图2、表5。

3.6 丹红注射液对CHF大鼠心肌SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路相关蛋白水平表达的影响 与假手术组比较,模型组心肌组织Bax、Caspase-3蛋白表达水平显著上调( $P < 0.01$ ),SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX、CAT、SOD及Bcl-2蛋白表达水平显著下调( $P < 0.01$ );与模型组比较,丹红注射液组、卡托普利组SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX、CAT、SOD、Bcl-2蛋白表

表5 丹红注射液对CHF大鼠CVF的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 5 Effect of Danhong injection on CVF in CHF rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量	CVF/%
假手术组		3.07±0.69
模型组		38.84±6.91 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	21.71±4.17 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	16.91±2.26 <sup>3)</sup>

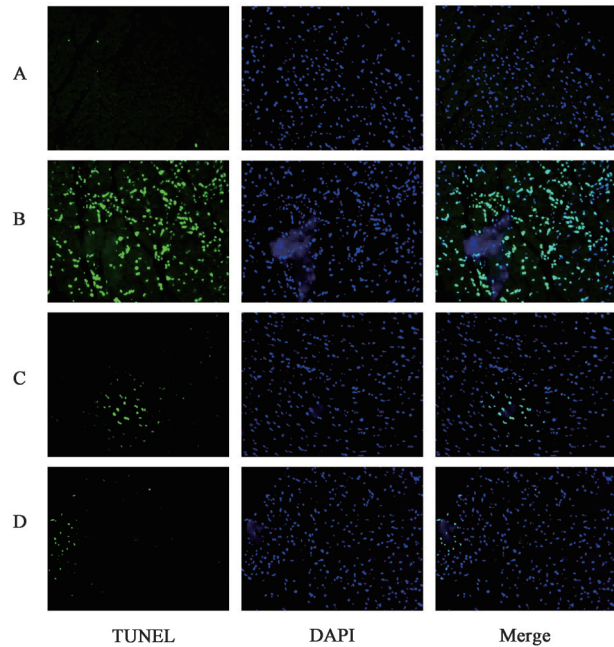


图3 丹红注射液对CHF大鼠心肌组织荧光表达的影响 (TUNEL, ×200)

Fig. 3 Effect of Danhong injection on myocardial fluorescence expression in CHF rats (TUNEL, ×200)

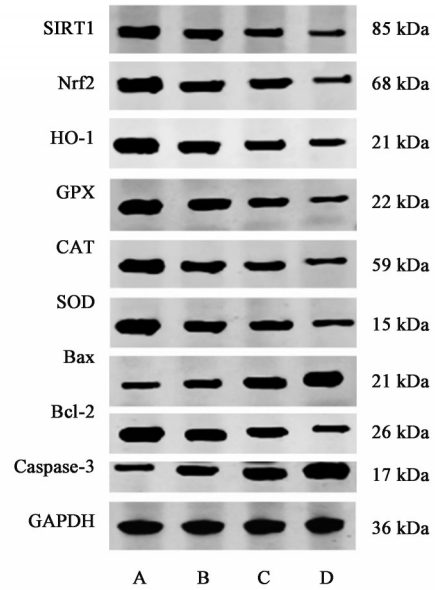
表6 丹红注射液对CHF大鼠心肌细胞凋亡率的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 6 Effect of apoptosis rate of Danhong injection on myocardial cells in rats with chronic heart failure ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量	凋亡率/%
假手术组		4.76±1.69
模型组		56.84±3.91 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	18.82±2.17 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	12.69±2.66 <sup>3)</sup>

达明显升高 ( $P<0.05, P<0.01$ ), Bax、Caspase-3 蛋白表达显著下调 ( $P<0.01$ )。见图4、表7-表9。

**3.7 丹红注射液对CHF大鼠心肌SIRT1/Nrf2/HO-1通路相关mRNA水平表达的影响** Real-time PCR结果显示,与假手术组比较,模型组SIRT1、Nrf2及HO-1 mRNA表达显著降低 ( $P<0.01$ );与模型组比较,丹红注射液组与卡托普利组SIRT1、Nrf2及HO-



注:A.假手术组;B.丹红注射液组;C.卡托普利组;D.模型组

图4 CHF大鼠心肌组织SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX、CAT、SOD、Bax、Bcl-2、Caspase-3蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of SIRT1, Nrf2, HO-1, GPX, CAT, SOD, Bax, Bcl-2, Caspase-3 protein expression in myocardial tissue of CHF rats

表7 丹红注射液对CHF大鼠SIRT1、Nrf2、HO-1蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 7 Effect of Danhong injection on SIRT1, Nrf2 and HO-1 protein expression in CHF rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量	SIRT1 /GAPDH	Nrf2 /GAPDH	HO-1 /GAPDH
假手术组		1.39±0.05	1.67±0.05	1.74±0.07
模型组		0.33±0.10 <sup>1)</sup>	0.59±0.20 <sup>1)</sup>	0.78±0.14 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	1.16±0.05 <sup>3)</sup>	1.46±0.14 <sup>3)</sup>	1.50±0.10 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	0.87±0.06 <sup>3)</sup>	1.04±0.08 <sup>2)</sup>	1.12±0.14 <sup>2)</sup>

表8 丹红注射液对CHF大鼠GPX、CAT、SOD蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 8 Effect of Danhong injection on GPX, CAT and SOD protein expression in CHF rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量	GPX /GAPDH	CAT /GAPDH	SOD /GAPDH
假手术组		1.93±0.03	1.71±0.06	1.75±0.08
模型组		0.63±0.06 <sup>1)</sup>	0.63±0.03 <sup>1)</sup>	0.63±0.06 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	1.52±0.05 <sup>3)</sup>	1.50±0.09 <sup>3)</sup>	1.37±0.05 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	1.14±0.06 <sup>3)</sup>	1.14±0.14 <sup>3)</sup>	1.11±0.05 <sup>3)</sup>

1 mRNA表达显著升高 ( $P<0.01$ )。见表10。

#### 4 讨论

CHF归属中医学“喘证”“水肿”范畴,其核心病机属本虚标实:心气、心阳、心阴亏虚为发病基础,

表9 丹红注射液对CHF大鼠Bax、Bcl-2、Caspase-3蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 9 Effect of Danhong injection on Bax, Bcl-2 and Caspase-3 protein expression in CHF rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量	Bax /GAPDH	Bcl-2 /GAPDH	Caspase-3 /GAPDH
假手术组		0.66±0.04	1.83±0.12	0.66±0.09
模型组		1.77±0.04 <sup>1)</sup>	0.78±0.07 <sup>1)</sup>	1.91±0.09 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	1.10±0.09 <sup>3)</sup>	1.60±0.06 <sup>3)</sup>	1.11±0.12 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	1.38±0.16 <sup>3)</sup>	1.21±0.03 <sup>3)</sup>	1.40±0.15 <sup>3)</sup>

表10 丹红注射液对CHF大鼠心肌SIRT1/Nrf2/HO-1相关信号通路mRNA表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 10 Effect of Danhong injection on mRNA expression of SIRT1/Nrf2/HO-1 related signal pathway in myocardium of CHF rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量	SIRT1	Nrf2	HO-1
假手术组		1.05±0.06	1.01±0.04	1.06±0.05
模型组		0.44±0.03 <sup>1)</sup>	0.41±0.01 <sup>1)</sup>	0.39±0.06 <sup>1)</sup>
丹红注射液组	6 mL·kg <sup>-1</sup>	0.72±0.04 <sup>3)</sup>	0.67±0.02 <sup>3)</sup>	0.69±0.02 <sup>3)</sup>
卡托普利组	8.8 mg·kg <sup>-1</sup>	0.80±0.07 <sup>3)</sup>	0.76±0.03 <sup>3)</sup>	0.78±0.01 <sup>3)</sup>

瘀血、痰凝、水湿内停为病理表现<sup>[27-28]</sup>。本病初起多以气虚为主,渐次转向阳虚,终末期常呈现阴阳两虚证候,各阶段兼夹痰浊、瘀血、水饮或气滞等实邪交错显现,临床症状随病机推移而递变<sup>[29]</sup>。元气虚、元阳虚鼓动气血循行乏力,敦促瘀血、痰浊、水饮等内生毒邪生成。积蓄久蕴促使“瘀、痰、水”质变化“毒”,毒邪内犯伤形害腑,毒瘀搏结,痹阻心脉发为CHF<sup>[30]</sup>。正如《医林改错》所云:“久病入络为瘀。”毒瘀互结构成CHF的核心病理枢纽,毒随瘀深,瘀因毒固,循环递进。

丹红注射液由丹参和红花按3:1比例配伍制成,丹参苦微寒,功擅祛瘀止痛,活血通经;红花辛温,主效活血通经、散瘀止痛,双因素耦合增效,发挥祛瘀活血,通经舒络之功<sup>[31-32]</sup>。现代研究证明,其有效成分如丹参酮、丹酚酸、红花黄色素等具有抗炎、改善血管内皮功能、调节神经内分泌系统等作用,为其干预CHF抗氧化损伤奠定了生物学基础<sup>[33-34]</sup>。研究发现,丹红注射液干预糖原合成酶激酶3β(GSK3β)磷酸化位点,截断氧化应激信号级联,心肌调亡率缩减<sup>[35]</sup>。

氧化应激可致H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、超氧阴离子等活性氧(ROS)过量生成与蓄积,成为诱发心肌损伤的关键病理因子<sup>[36]</sup>。ROS是细胞代谢的正常组分,细胞损伤(如CHF)所致ROS过量产生超越机体清除阈值,

将引发膜脂类、蛋白质、碳水化合物和DNA的氧化损伤<sup>[37-38]</sup>。抑制氧化应激是缓解CHF所致心肌损伤的重要干预策略<sup>[39]</sup>。SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路是体内维持氧化还原平衡的一条重要途径,经由上下游级联反应调节氧自由基水平并纠正线粒体功能紊乱起心室保护作用<sup>[40-42]</sup>。已有研究证实,激活该通路可缓解心肌纤维化、改善心室重构,提示其可能是干预CHF的关键靶点<sup>[43-45]</sup>。

本研究结果显示,丹红注射液对AAC诱导的CHF大鼠表现出明确干预效应,其治疗后LVEF、LVFS显著升高,LVIDd、LVIDs明显降低,心功能指标呈改善趋势;组织病理显示心肌代偿性肥大有所缓解及纤维化减少;同时降低CHF大鼠血清中MDA和T-AOC含量,提高SOD、CAT及GPX活性,说明其可以清扫CHF大鼠血清中不良的氧化毒物,提高抗氧化能力;其SIRT1、Nrf2、HO-1蛋白及mRNA表达值均明显上调,且心肌组织GPX、CAT、SOD、Bcl-2蛋白释放水平明显上升,协同线粒体生物合成及能量代谢的正常进程。这表明丹红注射液可以通过SIRT1/Nrf2/HO-1通路减少CHF中氧化应激损伤,进而改善心肌功能。

综上所述,丹红注射液的干预机制涵盖代谢失衡调节、炎症抑制与缓解氧化损伤,并涉及SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路的调控,显著改善了CHF大鼠的心肌损伤和微循环障碍,为其作为CHF心肌功能保护的潜在中药疗法提供了实验依据。受限于氧化应激复杂性及动物模型而未能深入细胞机制,本研究仍初步验证了干预有效性,为后续靶点与通路的系统解析奠定基础。后续课题组将开展相应的体内外实验,结合动态氧化还原状态追踪等多种方法,深入研究SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路与其他信号通路的交互机制,通过细胞实验验证药物的直接调控作用,为CHF的治疗提供实验依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] OLANO-LIZARRAGA M, WALLSTRÖM S, MARTÍN-MARTÍN J, et al. Causes, experiences and consequences of the impact of chronic heart failure on the person's social dimension: A scoping review [J]. Health Soc Care Community, 2022, 30(4): e842-e858.
  - [2] 欧阳吉, 廉坤, 廖晓倩, 等. 参附注射液调控HIF-1α/PFKFB3通路介导的糖酵解途径改善慢性心力衰竭的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 136-145.
- OUYANG J, LIAN K, LIAO X, et al. Effect of Shenfu injection in ameliorating chronic heart failure by regulating

- HIF-1 $\alpha$ /PFKFB3 pathway-mediated glycolysis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(16):136-145.
- [ 3 ] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3):235-275.  
Chinese Society of Cardiology, Chinese College of Cardiovascular Physicians, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024 [J]. *Chin J Cardiol*, 2024, 52(3):235-275.
- [ 4 ] CHOKSEY A, CARTER R D, THACKRAY B D, et al. AICAR confers prophylactic cardioprotection in doxorubicin-induced heart failure in rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 191:12-22.
- [ 5 ] REN H, HU W, JIANG T, et al. Mechanical stress induced mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases: Novel mechanisms and therapeutic targets [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116545.
- [ 6 ] CHAI R, XUE W, SHI S, et al. Cardiac remodeling in heart failure: Role of pyroptosis and its therapeutic implications [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:870924.
- [ 7 ] PALAZZUOLI A, TRAMONTE F, BELTRAMI M. Laboratory and metabolomic fingerprint in heart failure with preserved ejection fraction: From clinical classification to biomarker signature [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1):173.
- [ 8 ] FANG X, CAI Z, WANG H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):486-501.
- [ 9 ] WANG J, DENG B, LIU Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):574.
- [ 10 ] TANG J, LU L, LIU Y, et al. Quercetin improve ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis *in vitro* and *in vivo* study via SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):9747-9757.
- [ 11 ] LI J, JIA Y C, DING Y X, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9):2756-2771.
- [ 12 ] ZHANG X, YU Y, LEI H, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: A ray of hope in cardiovascular diseases [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020:5695723.
- [ 13 ] 张继红, 卢超, 石孟琼, 等. 芪苈参黄益心方对心力衰竭大鼠 Sirt1/FoxO1/Pgc-1 $\alpha$  和 Nrf2/抗氧化通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2):108-115.  
ZHANG J H, LU C, SHI M Q, et al. Effects of Qilishenyu Yixin formula on Sirt1/FoxO1/PGC-1 $\alpha$  and Nrf2/antioxidant pathways in rats with heart failure [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2019, 35(2):108-115.
- [ 14 ] 顾宇重, 周晓兰, 常波. 丹红注射液联合环磷腺苷葡胺治疗老年人心力衰竭的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(12):1481-1483.  
GU Y Z, ZHOU X L, CHANG B. Clinical observation of Danhong injection combined with meglumine adenosine cyclophosphate in the treatment of heart failure in the very elderly [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2014, 12(12):1481-1483.
- [ 15 ] 杨志霞, 林谦, 马利. 丹参对心血管疾病药理作用的文献研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(2):93-96, 114.  
YANG Z X, LIN Q, MA L. Literature research on pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* on cardiovascular diseases [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2012, 7(2):93-96, 114.
- [ 16 ] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 等. 红花化学成分及药理活性研究进展 [J]. *成都中医药大学学报*, 2021, 44(1):102-112.  
LI X R, LIU J, PENG C, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Carthami Flos* [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(1):102-112.
- [ 17 ] 钟森杰, 熊霞军, 张倩, 等. 基于“方证对应”理论探讨主动脉弓缩窄致心力衰竭大鼠模型的中医证型与代谢标志物 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16):130-139.  
ZHONG S J, XIONG X J, ZHANG Q, et al. Exploring on syndrome types and metabolic markers of rat model with heart failure caused by transverse aortic constriction based on theory of corresponding prescriptions and symptoms [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(16):130-139.
- [ 18 ] 叶嘉豪, 吴子政, 张焱, 等. 基于“以方测证”理论探讨腹主动脉缩窄致慢性心力衰竭大鼠模型的中医证型 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(5):787-794.  
YE J H, WU Z Z, ZHANG Y, et al. Exploring TCM syndrome types of chronic heart failure rat models induced by abdominal aortic constriction based on the theory of determining syndrome by prescription [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2025, 45(5):787-794.
- [ 19 ] 谭巍, 任澎. 腹主动脉缩窄法建立大鼠心衰模型的研究 [J]. *实验动物科学*, 2020, 37(3):19-24.  
TAN W, REN P. Study on the establishment of heart failure model in rats by abdominal aortic constriction [J]. *Lab Anim Sci*, 2020, 37(3):19-24.
- [ 20 ] 吴怡茹. 利水强心方治疗非射血分数保留的心力衰竭疗效及改善心室重构的机制探讨 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.  
WU Y R. Exploration on the efficacy of Lishui Qiangxin formula in treating heart failure with non-preserved ejection fraction and its mechanism of improving ventricular remodeling [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2024.
- [ 21 ] DOGHEIM G M, AMRALLA M T, WERIDA R H. The clinical significance of neopterin and NT-pro BNP in chronic heart failure: A systematic review [J]. *Acta Cardiol*, 2024, 79(6):720-729.
- [ 22 ] 叶嘉豪, 吴子政, 张焱, 等. 基于 AMPK/Drp1 通路探讨丹红

- 注射液对慢性心力衰竭大鼠线粒体动力学的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16):126-135.
- YE J H, WU Z Z, ZHANG Y, et al. Exploring the mechanism of Danhong injection on mitochondrial dynamics in rats with chronic heart failure based on AMPK/Drp1 pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16):126-135.
- [23] 李欣春, 王菲, 赵振宇, 等. 基于“以方测证”探讨阿霉素诱导慢性心衰小鼠模型中医证候属性与鸢尾素表达特点[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(10):74-79.
- LI X C, WANG F, ZHAO Z Y, et al. Exploring TCM syndrome attributes and irisin expression characteristics in adriamycin-induced chronic heart failure mouse model based on the theory of determining syndrome by prescription [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(10):74-79.
- [24] 杨梦, 胡思远, 李琳, 等. 基于“以方测证”探讨异丙肾上腺素诱导慢性心衰小鼠模型的中医证型及证候本质[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(2):101-108.
- YANG M, HU S Y, LI L, et al. Exploring TCM syndrome types and essence of syndrome in isoproterenol-induced chronic heart failure mouse model based on the theory of determining syndrome by prescription [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(2):101-108.
- [25] 郭瑾, 王梓仪, 张倩, 等. 基于 miR-139/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨参附注射液对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2):197-205.
- GUO J, WANG Z Y, ZHANG Q, et al. Protective effect of Shenfu injection on myocardial fibrosis in rats with chronic heart failure based on miR-139/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2024, 44(2):197-205.
- [26] 王梓仪, 张倩, 郭瑾, 等. 基于铁死亡介导的氧化应激探讨慢性心力衰竭大鼠的发病机制及参附注射液的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19):5285-5293.
- WANG Z Y, ZHANG Q, GUO J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure in rats and intervention effect of Shenfu injection based on ferroptosis-mediated oxidative stress [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(19):5285-5293.
- [27] 卢健棋, 李苏依, 卢俊燊, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):145-148.
- LU J Q, LI S Y, LU J S, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic heart failure[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(12):145-148.
- [28] 夏健宁, 彭哲. 中医分期治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(17):2123-2125.
- XIA J N, PENG Z. Research progress on staged treatment of heart failure with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2017, 15(17):2123-2125.
- [29] 张晓华, 刘淑荣, 尹雪. 心力衰竭中医病机及证候演变研究进展[J]. 中国中医急症, 2013, 22(10):1747-1748.
- ZHANG X H, LIU S R, YIN X. Research progress on TCM pathogenesis and syndrome evolution of heart failure [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22(10):1747-1748.
- [30] 黄淑敏, 王梓仪, 张倩, 等. 基于“毒邪学说”探讨炎症在慢性心力衰竭发展中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18):198-204.
- HUANG S M, WANG Z Y, ZHANG Q, et al. Exploring the role of inflammation in the development of chronic heart failure based on the theory of toxic pathogen [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(18):198-204.
- [31] 刘旭, 吴宿慧, 陈小菲, 等. 基于 vWF/GPIb-IX-V 信号通路的丹红注射液对急性血瘀大鼠模型活血化瘀作用及机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(4):1173-1183.
- LIU X, WU S H, CHEN X F, et al. Study on effect and mechanism of Danhong injection in promoting blood circulation and removing blood stasis in acute blood stasis rat model based on vWF/GPIb-IX-V signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(4):1173-1183.
- [32] 郝月姣, 邵静, 董会, 等. 丹红注射液治疗慢性心力衰竭有效性及安全性系统评价[J]. 西部中医药, 2023, 36(1):55-61.
- HAO Y J, SHAO J, DONG H, et al. Systematic evaluation of efficacy and safety of Danhong injection in the treatment of chronic heart failure [J]. West J Tradit Chin Med, 2023, 36(1):55-61.
- [33] 陈寅莹, 李华, 吴萍, 等. 丹红注射液治疗心脑血管疾病的药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15):188-196.
- CHEN Y Y, LI H, WU P, et al. Research progress on pharmacological mechanisms of Danhong injection in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(15):188-196.
- [34] ZHUO Y, YUAN R, CHEN X, et al. Tanshinone I exerts cardiovascular protective effects *in vivo* and *in vitro* through inhibiting necroptosis via Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. Chin Med, 2021, 16(1):48.
- [35] 赵筱萍, 余韞如, 李雪, 等. 中药脑心同治药理学研究平台构建及丹红注射液脑心同治机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24):4905-4912.
- ZHAO X P, YU Y R, LI X, et al. Construction of pharmacological research platform for simultaneous treatment of brain and heart with traditional Chinese medicine and study on mechanism of Danhong injection in simultaneous treatment of brain and heart [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(24):4905-4912.
- [36] 李娜, 贾林, 谭猛, 等. 通心舒胶囊通过降低铁超载和氧化应激改善心肌梗死大鼠心功能[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(17):4906-4912.
- LI N, JIA L, TAN M, et al. Tongxinshu capsule improves cardiac function in rats with myocardial infarction by reducing iron overload and oxidative stress [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(17):4906-4912.
- [37] WU Z, ZHONG M, LIU Y, et al. Application of natural products for inducing ferroptosis in tumor cells [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2022, 69(1):190-197.
- [38] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging

- mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421.
- [39] MORIS D, SPARTALIS M, TZATZAKI E, et al. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(16):324.
- [40] HUANG G, HAO F, HU X. Downregulation of microRNA-155 stimulates sevoflurane-mediated cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury by binding to SIRT1 in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):15494-15505.
- [41] PU Q, GUO X X, HU J J, et al. Nicotinamide mononucleotide increases cell viability and restores tight junctions in high-glucose-treated human corneal epithelial cells via the SIRT1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112659.
- [42] LIU W, TAN Z, ZHAO Y, et al. Panaxadiol saponin ameliorates ferroptosis in iron-overload aplastic anemia mice and Meg-01 cells by activating Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118:110131.
- [43] 王鑫赫, 史晓梅, 肖钰雪, 等. 乌头赤石脂丸方对急性心肌梗死后心肌肥厚模型大鼠心肌组织氧化应激及 Keap1/Nrf2/HO-1/NQO-1 通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(10): 1036-1043.
- WANG X H, SHI X M, XIAO Y X, et al. Effects of Wutou Chishizhi pill formula on myocardial oxidative stress and Keap1/Nrf2/HO-1/NQO-1 pathway in rats with myocardial hypertrophy model after acute myocardial infarction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(10):1036-1043.
- [44] 吴曼殊, 李治君, 杨健睿, 等. 非瑟酮通过调节 Sirt1/Nrf2/HO-1 信号通路对缺氧/复氧诱导的大鼠心肌细胞铁死亡的影响及作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(9):2266-2271.
- WU M S, LI Z J, YANG J R, et al. Effect and mechanism of fisetin on hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes by regulating Sirt1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Chin J Gerontol*, 2025, 45(9):2266-2271.
- [45] 董莉, 杨燕玲, 郑钰凡, 等. 益心方调控 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路改善大鼠心肌缺血再灌注后损伤 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(3):316-323.
- DONG L, YANG Y L, ZHENG Y F, et al. Yixin formula improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2024, 44(3):316-323.

[责任编辑 顾雪竹]