

DOI: 10.13376/j.cbls/2025106

文章编号: 1004-0374(2025)09-1085-08

绿原酸治疗心力衰竭作用机制的研究进展

薛文轩¹, 王 征², 武 雪^{3*}

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 陕西省中药资源产业化协同创新中心, 咸阳 712046; 3 陕西中医药大学医学科研中心, 咸阳 712046)

摘 要: 心力衰竭 (heart failure, HF) 作为心血管疾病的终末阶段, 是导致人类死亡的主要因素之一。尽管当前临床上治疗心力衰竭的药物已趋于标准化, 但患者死亡率仍居高不下, 亟需突破性治疗策略。绿原酸 (chlorogenic acid, CGA) 作为金银花的主要活性成分, 对多种心血管系统疾病具有治疗潜力。本文旨在从调节心肌细胞代谢、降低炎症反应、减轻氧化应激反应、抗心肌纤维化、自噬调节、抗凋亡、抑制铁死亡等方面综述绿原酸治疗心力衰竭的潜在机制, 以期为心血管疾病的治疗及新药研发提供科学依据。

关键词: 绿原酸; 心力衰竭; 心肌细胞代谢; 炎症反应; 氧化应激; 心肌纤维化; 自噬; 凋亡

中图分类号: R285; R541 **文献标志码:** A

Advances in the mechanisms of chlorogenic acid against heart failure

XUE Wen-Xuan¹, WANG Zheng², WU Xue^{3*}

(1 School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2 Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Xianyang 712046, China; 3 Medical Research Center of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: As the end stage of cardiovascular disease, heart failure (HF) remains one of the leading causes of human mortality. Although current pharmacological therapies for HF have been largely standardized in clinical practice, patient mortality rates persist at elevated levels, necessitating breakthrough advancements in therapeutic strategies. Chlorogenic acid (CGA), the principal bioactive constituent of *Lonicera japonica*, has demonstrated therapeutic potential for various cardiovascular disorders. This review aims to comprehensively summarize the potential mechanisms underlying CGA's cardioprotective effects against HF, focusing on its multifaceted actions including modulation of myocardial cell metabolism, attenuation of inflammatory responses, alleviation of oxidative stress, inhibition of cardiac fibrosis, autophagy regulation, anti-apoptotic effects, and ferroptosis suppression. These mechanistic insights may provide a scientific foundation for optimizing cardiovascular disease management and facilitating novel drug development.

Key words: chlorogenic acid; heart failure; cardiomyocyte metabolism; inflammatory response; oxidative stress; myocardial fibrosis; autophagy; apoptosis

心血管疾病是全球范围内导致死亡的主要原因, 也是一个重要的全球健康问题。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》显示, 我国心血管疾病患病人数达 3.3 亿, 且发病率和死亡率呈现持续增高趋势^[1]。心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末阶段, 诊断后 5 年存活率约为 50%^[2], 造成了巨大的医疗卫生负担。心力衰竭是由于各种器质性或功能性心脏疾病引起的心室充盈、心室泵血功能低下,

常伴有左、右心室功能障碍的一组复杂的临床综合征。目前西药治疗心力衰竭的药物有利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、

收稿日期: 2025-03-25; 修回日期: 2025-05-15

基金项目: 陕西省科技厅项目(2022SF-139)

*通信作者: E-mail: wuxue0820@163.com

β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等^[3],主要通过抑制神经内分泌、改善血流动力学、调节体内电解质平衡和延缓心肌重构来发挥作用,但是西药在治疗心力衰竭的过程中存在药物耐受、电解质紊乱、脏器功能受损等不良反应^[4],因而找到针对心力衰竭关键病理环节的药物,提高治愈率,减少不良反应,是目前治疗心力衰竭疾病的重中之重。中药在治疗心力衰竭方面具有多靶点、副作用小、药物耐受性高等优势。绿原酸是四妙勇安汤中中药金银花的主要活性成分,具有显著的抗菌消炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等作用^[5]。研究表明^[6-8],绿原酸可明显改善高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死等多种疾病,提示绿原酸在心血管疾病领域展现出广泛而显著的治疗潜力,但目前绿原酸与心力衰竭的研究仍然较少。因此本文综述了绿原酸在治疗心力衰竭过程中的作用机制,以期绿原酸在心力衰竭治疗中的临床应用提供理论依据。

1 绿原酸

绿原酸又称 5-O-咖啡酰奎宁酸(5-O-caffeoylquinic acid, 5-CQA), 分子式为 $C_{16}H_{18}O_9$ (图 1)^[9], 是酚酸类天然产物的代表性化合物, 广泛存在于金银花、咖啡等常见植物中, 并具备良好的生物活性与口服可及性^[10]。绿原酸最早因其抗氧化与抗炎特性被报道^[11-12], 近年来, 凭借其多靶点、多途径的药理特性, 在心血管疾病治疗中显示出巨大的潜力^[13]。特别是在心力衰竭模型中, 绿原酸能够通过改善心室重构、减轻心肌纤维化、改善心功能来延缓疾病发展进程^[14-15]。

2 绿原酸治疗心力衰竭的作用机制

2.1 调节心肌细胞代谢

心脏作为人体持续运转的“动力泵”, 时刻进行着高强度的代谢活动, 以维持正常的收缩和舒张

功能^[16]。正常情况下, 心肌细胞主要利用脂肪酸和葡萄糖进行有氧氧化产生能量^[17]。病理状态下, 代谢底物利用发生显著改变。脂肪酸氧化代谢受限, 葡萄糖有氧氧化也受损, 转向低效的无氧糖酵解途径, 导致能量生成不足, 无法满足心脏工作需求。同时, 代谢紊乱还引发一系列代谢产物的堆积和信号通路的异常激活, 进一步损害心肌细胞功能和心脏结构。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α) 是一种核受体, 能够调节脂肪酸代谢相关基因的表达, 促进脂肪酸的氧化和利用。Wan 等^[18]通过监测 Sprague-Dawley 大鼠血脂谱来探究膳食中绿原酸的降胆固醇作用, 发现绿原酸能上调肝脏中 PPAR- α 的 mRNA 表达, 增加脂肪酸利用率, 显著降低高胆固醇血症大鼠血浆总胆固醇和低密度脂蛋白, 升高高密度脂蛋白。还有研究报道, 绿原酸通过激活 PPAR γ -肝脏 X 受体 α -ATP 结合盒转运蛋白 A 1 (PPAR γ -LXR α -ABCA1) 途径, 促进胆固醇从巨噬细胞流出至载脂蛋白, 减少了高胆固醇饮食载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠动脉粥样硬化损伤面积^[19]。高胆固醇血症是动脉粥样硬化的主要病因, 提示绿原酸可以通过提高脂肪酸代谢来改善动脉粥样硬化指数, 进而发挥其心脏保护作用。此外, Ping 等^[14]在 H9c2 和 AC16 心肌细胞模型中发现, 绿原酸可显著降低异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 诱导的心脏肥大标志物心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、 β -肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 的 mRNA 和蛋白表达水平, 且以剂量依赖性方式抑制 ISO 诱导的细胞肥大。联合使用 AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 激动剂 GSK621 可协同增强绿原酸的抗肥大效果。AMPK 作为调节性激酶, 可以调控多种代谢途径^[20], 能够促进葡萄糖转运蛋白 4 (glucose

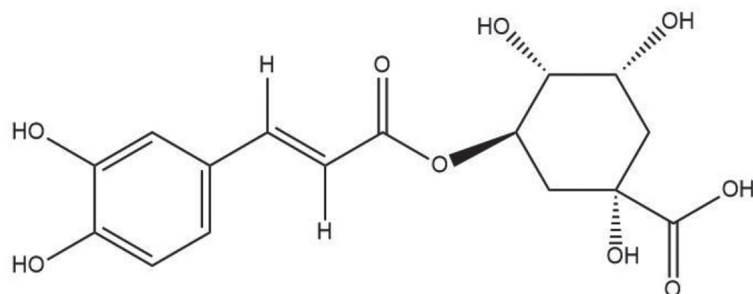


图1 绿原酸结构式^[9]

transporter-4, GLUT-4) 转移到细胞质膜^[21], 提升葡萄糖转运效率, 进而改善细胞能量代谢。以上研究提示, 绿原酸可能通过激活 AMPK 信号通路增强葡萄糖代谢, 从而在心肌细胞肥大中发挥保护作用。以上提示, 绿原酸可能通过提高脂肪酸和葡萄糖的代谢发挥心脏保护作用, 但是否通过其他代谢途径仍需进一步探究。

2.2 降低炎症反应

2.2.1 抑制NF- κ B信号通路

心力衰竭过程常常伴随炎症反应。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 作为广泛存在的转录调节因子, 在炎症反应中起着核心作用, 也可协同其他特异性通路发挥作用^[22]。正常情况下, NF- κ B 在细胞质与核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor- κ B, I κ B) 结合, 呈无活性状态。当心肌细胞受炎症因子刺激时, I κ B 激酶 (inhibitor of nuclear factor- κ B kinase, IKK) 被激活, 使 I κ B 发生磷酸化修饰并被泛素化降解, NF- κ B 得以被释放并呈现活化状态^[23]。而 NF- κ B 的活化会促进炎症因子释放, 加剧心肌损伤和纤维化。Li 等^[24]在 ISO 诱导的新生大鼠心肌细胞中发现, 绿原酸预处理后, 大鼠心肌细胞面积减小, 肥大标志物 (ANP、BNP 和 β -MHC) 水平降低, NF- κ B 核转位被阻断, 而 NF- κ B 抑制剂 I κ B α 相应地上调, 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量降低。Tang 等^[25]研究发现, 在 H9c2 心肌细胞中, 绿原酸能抑制 NF- κ B p65 和 p-NF- κ B p65 的表达, 进而降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等促炎症因子的表达, 从而减轻血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的心肌细胞肥大和炎症反应, 有望减轻心力衰竭早期炎症和改善晚期心脏功能。在鼠主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 心力衰竭模型中, Tian 等^[26]发现绿原酸可通过降低 p-NF- κ B p65、TNF- α 蛋白表达水平, 减轻心肌损伤, 进而改善 TAC 诱导的心力衰竭小鼠左心室功能。还有研究表明, 绿原酸在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 预处理的人静脉内皮细胞中通过抑制 NF- κ B 相关因子的表达发挥抗炎作用, 为动脉粥样硬化相关疾病的治疗提供了理论基础^[27]。综上, 绿原酸可以通过抑制 NF- κ B 信号通路减少炎症因子释放, 进而延缓心力衰竭进程。

2.2.2 抑制NLRP3炎症小体

NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) 炎症小体介导的炎症反应与 NF- κ B 通路的转录调控不同, 其更侧重于调控促炎细胞因子的翻译后加工与释放。在炎症反应过程中, 激活的 NF- κ B 可以在转录水平上调 NLRP3 及白细胞介素-1 β 前体 (interleukin-1 β precursor, pro-IL-1 β) 的基因表达^[28]。NLRP3 炎症小体是天然免疫系统中的关键炎症传感器, 由 NLRP3 蛋白招募接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) 和 caspase-1 前体 (pro-caspase-1) 组成^[29]。当细胞感知到病原体入侵或细胞损伤后, NLRP3 蛋白通过激活 caspase-1 促进炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放, 引发炎症反应^[30]。Chai 等^[15]在心肌缺血/再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 小鼠模型中发现, 绿原酸处理后心肌梗死面积减小, 血清心肌损伤标志物乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 (creatine kinase-myocardial band, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 水平降低, 并且 NLRP3 与 ASC 的结合明显减弱, ASC 寡聚体形成受到抑制, 从而阻断 NLRP3 炎症小体的完整组装, 减轻炎症反应; 此外, 杨韵琪等^[31]在利用 ApoE^{-/-} 小鼠构建的动脉粥样硬化模型中发现, 绿原酸能够明显下调 NLRP3、caspase-1 和 ASC 的 mRNA 及蛋白表达, 遏制 NLRP3 炎症小体活化, 减少促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生, 从而改善动脉粥样硬化。由此推测, 绿原酸可以通过抑制 NLRP3 炎症小体通路来治疗心力衰竭。

2.2.3 抑制MEK/ERK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK/ERK) 信号通路广泛参与对炎症反应的调控^[32]。在丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族中, MEK 和 ERK 是关键成员^[33]。ERK 可被上游分子 MEK 磷酸化激活, 将胞膜表面接收的外界刺激转化为核内调控信号, 在细胞生命周期调控中扮演枢纽角色^[34]。ERK 通过激活 IKK β 促进 I κ B 降解, 从而释放 NF- κ B, 使其进入细胞核发挥转录调控作用^[35]。耿晶等^[36]在 MIRI 大鼠模型中发现, 经绿原酸干预后, 实验组大鼠心肌梗死范围显著缩小, CK-MB 和 LDH 活性呈现下降趋势, 促炎因子 IL-6 及 TNF- α 的释放量同步下降; 同时, MEK/ERK 信号通路相关激酶活性受到显著抑制, 且 ERK 蛋白磷酸化程

度明显减弱。以上研究提示,绿原酸通过 MEK/ERK 信号通路抑制炎症反应,进而减轻心肌缺血/再灌注损伤。

2.3 抑制氧化应激

心力衰竭发病机制与氧化应激密切相关。病理状态下,心肌组织 ROS 生成与清除失衡导致线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡及纤维化进程加快。绿原酸作为天然酚酸类化合物富含酚羟基^[37],这些酚羟基能够敏锐地捕捉细胞内过剩的 ROS,通过提供氢原子与之结合,将其转化为相对稳定且无害的物质,从而显著降低细胞内 ROS 的浓度。线粒体是细胞内产生能量的主要场所,也是 ROS 生成的主要部位之一^[38]。线粒体膜电位的稳定有助于减少 ROS 的生成,绿原酸可通过调节沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 2-related enzyme 1, SIRT1) 和 AMPK 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 -1 (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1), 增强线粒体质量控制,提高线粒体膜电位,抑制氧化应激和线粒体功能障碍,维持线粒体的正常结构和功能^[39]。绿原酸还能激活核因子 E2 相关因子 2/ 血红素加氧酶 -1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 信号轴^[40],也可以作为 PPAR α/γ 双重激动剂^[41],从而发挥其抗氧化作用。Suzuki 等^[42]提出绿原酸可降低自发性高血压大鼠的血压并改善其血管功能,其机制是通过抑制 ROS 的生成来抑制氧化应激以及 NO 的生成和生物利用度,从而促进血管舒张,降低血压。Wang 等^[43]建立的心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 大鼠模型提示,绿原酸预处理后抗氧化酶活性升高,细胞抗氧化能力增强,ROS 被清除,炎症水平下降,心肌纤维化程度降低。这些研究充分表明,绿原酸可通过抑制氧化应激治疗心力衰竭。

2.4 抑制心肌纤维化

2.4.1 抑制 TGF- β /Smad 信号通路

转化生长因子 - β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种多功能的细胞因子,参与调节细胞增殖、分化、凋亡以及免疫等生理过程^[44]。在心肌纤维化的发生发展过程中,TGF- β 通过作用于心肌成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 发挥关键作用^[45]。Smad 蛋白 (drosophila mothers against decapentaplegic protein) 是 TGF- β 的直接作用底物,也是其信号通路的主要下游效应分子;TGF- β 不仅能激活 Smad 蛋白,还能促进胶原蛋白等细胞外基质成分的合成,

从而诱导纤维化^[46]。牛丕莲等^[47]利用 TGF- β 1 诱导小鼠 CFs 构建心肌纤维化细胞模型,发现绿原酸干预能显著抑制 I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col I)、III 型胶原蛋白 (collagen type III, Col III) 及 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等纤维化标志蛋白的表达,抑制 Smad4 表达及其磷酸化,并同步下调 α -平滑肌肌动蛋白 2 (α -smooth muscle actin 2, Acta2)、Twist 家族转录因子 1 (twist family bhlh transcription factor 1, Twist1) 等转录调控因子及 S100 钙结合蛋白 A4 (S100 calcium-binding protein A4, S100A4) 的 mRNA 水平。以上提示,绿原酸可能通过阻滞 TGF- β /Smad 信号通路级联反应,抑制纤维化相关基因的转录激活,从而在细胞水平和分子水平发挥抗纤维化效应。该发现为心力衰竭的治疗提供了新的药物作用靶点和理论依据。

2.4.2 激活 cGMP/PKG 信号通路

环磷酸鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 是一种由鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase, GC) 合成的细胞内第二信使分子,可通过其受体蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 调控细胞生长和存活、间质纤维化、内皮通透性、心肌收缩力和心血管重塑^[48]。在正常情况下,cGMP/PKG 信号通路能够通过调节心肌细胞收缩功能、抑制心肌细胞凋亡以及减少心肌纤维化,维持心脏的正常功能。然而该信号通路在病理状态下可能会出现过度激活或功能障碍,导致心肌细胞损伤和心脏功能恶化^[49]。Qin 等^[50]利用链脲佐菌素构建 1 型糖尿病小鼠模型,给予绿原酸治疗后,高血糖引起的心肌纤维化明显减轻,心功能得到改善。进一步检测发现,绿原酸可通过激活 cGMP/PKG 通路,阻断高糖诱导的 p-Smad2/3 核转位,进而抑制心肌成纤维细胞纤维化相关基因的表达。此外,绿原酸还通过提高内皮型一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性促进 NO 生成,提高心肌成纤维细胞 cGMP 水平,激活 PKG,从而发挥其抗心肌纤维化作用。

2.4.3 抑制 Wnt 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在心力衰竭中发挥着关键性的调控作用^[51-52]。在静息状态下, β -连环蛋白 (β -catenin) 通过与轴蛋白 (axon-inhibiting protein, Axin)、腺瘤性结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 及糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 构成的降解复合体结合,在 GSK-3 β 介导的持续性磷酸化作用下发生泛素化降解^[53]。当 Wnt 配体与膜表面的 Frizzled 受体及低密度脂蛋白

受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6) 共受体特异性结合后^[54], 通过级联信号转导抑制降解复合体功能, 导致 β -catenin 磷酸化受阻并发生核转位。在核内, β -catenin 与 T 细胞因子 / 淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF) 转录因子家族形成复合物, 进而激活靶基因转录, 调控细胞增殖、分化等生物学过程^[55]。He 等^[56] 利用 ISO 处理 AC16 细胞建立了心肌肥大病理模型, 通过免疫荧光染色检测发现绿原酸预处理后的细胞表面积显著降低, 心肌肥大标志物 (ANP、BNP、 β -MHC) 在 mRNA 和蛋白质水平上均显著降低。此外, 他们还观察到绿原酸预处理可抑制 Wnt 信号通路相关核心蛋白 β -catenin、p-GSK-3 β 和骨髓细胞瘤癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc) 的表达, 同时促进 GSK-3 β 的表达。以上研究表明, 绿原酸可能通过 Wnt 信号通路参与调节心肌肥大, 抑制心肌纤维化, 进而缓解心力衰竭。

2.5 调节细胞自噬

自噬是真核生物从酵母到哺乳动物中高度保守的降解系统^[57]。近年研究表明, 心肌细胞中的自噬在血流动力学应激以及衰老过程中都发挥保护作用^[58]。血流动力学应激和衰老会导致线粒体损伤, 从而促进氧化应激并降低 ATP 生成。受损的线粒体通常通过自噬降解, 这对于治疗心力衰竭有重要意义^[59]。PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在动脉粥样硬化发展过程中扮演关键角色, 通过调节这一过程能够有效抑制动脉粥样硬化^[60]。巨噬细胞也在动脉粥样硬化过程中起关键作用, 它们能够从脂蛋白中摄取脂质并转化为泡沫细胞, 而泡沫细胞的积聚是动脉粥样硬化病变的重要特征^[61]。于红红等^[62] 在小鼠泡沫细胞模型中发现, 经过不同浓度的绿原酸处理后, 细胞内的线粒体损伤状况得到了显著的改善, 自噬体的数量也明显增多, 增强了线粒体自噬相关因子 PINK1、Parkin、p-Parkin、抗增殖蛋白 2 (prohibitin 2, PHB2)、微管相关蛋白 1 轻链 3II (microtubule-associated protein 1 light chain 3II, LC3II) 的表达。以上研究表明, 绿原酸能通过激活 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬, 从而减少线粒体损伤, 这可能是绿原酸抗动脉粥样硬化的机制之一。动脉粥样硬化是心力衰竭的病理学基础和常见病因, 通过调控线粒体自噬, 绿原酸可能对心力衰竭起到积极的预防与治疗作用。

2.6 抑制细胞凋亡

磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是一种具有双重功能的胞内酶, 兼具丝氨酸 / 苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶活性和磷脂酰肌醇激酶活性。蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶^[63]。PI3K/Akt 信号通路在细胞存活、增殖和代谢等方面起重要作用。当发生心力衰竭时, 心肌细胞处于氧化应激、炎症等不良微环境中, PI3K/Akt 信号通路活性降低, 心肌细胞功能受损。绿原酸能够与细胞膜上的特定靶点结合^[64], 间接激活细胞膜上的受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 促进 PI3K 调节亚基与 RTK 的结合, 从而激活 PI3K, 使其催化底物磷脂酰肌醇 -4,5- 二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP₂) 生成磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP₃), 为后续 Akt 的激活提供结合位点^[65]。杨洋等^[66] 在 ISO 诱导的心肌肥大模型中发现, 绿原酸干预后, PI3K 和 p-Akt 的表达水平显著升高, 表明绿原酸能够有效促进 Akt 的磷酸化, 抑制促凋亡蛋白 Bcl-2 相关死亡促进因子 (Bcl-2-associated death promoter, Bad)、半胱天冬酶 -9 (caspase-9) 的磷酸化, 促进 B 细胞淋巴瘤 -2 (B-cell lymphoma-2, Bcl2) 的表达, 从而抑制心肌细胞凋亡。Ping 等^[14] 发现, 绿原酸处理可以使细胞凋亡相关因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、裂解的半胱天冬酶 -12 (cleaved caspase-12)、裂解的半胱天冬酶 -9 (cleaved caspase-9) 和裂解的半胱天冬酶 -3 (cleaved caspase-3) 的表达显著降低, 而 Bcl-2 的表达显著升高, 进而抑制 ISO 处理的 H9c2 心肌细胞的凋亡。综上, 绿原酸可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制细胞凋亡, 进而拮抗心力衰竭。

2.7 抑制铁死亡

在心力衰竭的复杂病理进程中, 铁死亡 (ferroptosis) 作为一种新型的程序性细胞死亡方式逐渐成为研究热点。越来越多的证据表明, 铁死亡参与了心力衰竭的发生发展^[67]。铁死亡的发生机制较为复杂, 其核心特征是细胞内铁过载和脂质过氧化^[68]。Huang 等^[69] 在 ISO 诱导的 H9c2 心肌细胞模型中发现, 绿原酸显著提高细胞活力, 降低 ROS 水平、Fe 含量和脂质过氧化水平; 同时, 绿原酸还上调铁死亡相关蛋白溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达,

抑制心肌细胞铁死亡，进而改善心力衰竭。目前利用绿原酸抑制铁死亡治疗心力衰竭的研究仍处于初级阶段，需要进一步的实验研究和临床验证来明确其具体的作用机制和应用前景。

表 1 对绿原酸治疗心力衰竭的作用机制进行了总结。

3 结语与展望

绿原酸作为金银花的核心活性成分，在心力衰竭的治疗中展现出多靶点、多通路的干预潜力。现有研究揭示，其通过调控 AMPK 通路增强心肌细胞能量代谢；通过抑制 NF-κB、NLRP3 炎症小体及 MEK/ERK 通路降低炎症反应；通过清除 ROS 并调节 Nrf2/HO-1、AMPK/PGC-1 轴以缓解氧化应激；通过抑制 TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin 通路以及激活 cGMP/PKG 等信号通路抑制心肌纤维化；通过激活 PI3K/Akt 通路抑制心肌细胞凋亡；通过增强线粒体自噬、抑制铁死亡等改善心肌代谢与功能。以上机制为绿原酸在心力衰竭治疗中的应用提供了坚实的分子细胞生物学基础。

尽管绿原酸在心力衰竭治疗中展现出广阔的应用前景，但仍有诸多关键问题亟待解决。(1) 绿原

酸在上述通路中的特异性分子靶点仍然难以捉摸，需结合分子对接模拟技术揭示其与靶分子的直接互作机制，并通过功能实验验证。此外，需采用高通量测序及多组学联合分析(组织/单细胞层面)，系统阐明绿原酸在转录、翻译、表观遗传及分子互作网络中的全局效应。(2) 由于口服生物利用度较低(15%~20%)，绿原酸的药代动力学数据不足。口服后，很大一部分绿原酸在结肠中被代谢和吸收到循环系统，因此观察到的药理作用很可能是由绿原酸及其生物活性代谢物引起的，这为其机制研究带来了干扰。此外，修改绿原酸结构或开发新型有效的药物递送系统(如用于绿原酸的脂质体、胶束和纳米颗粒)也可以提高其利用度，需进一步验证其组织分布及疗效提升效果。(3) 现有研究多基于体外或动物模型，难以真实反映患者病理状态，且部分实验使用超生理浓度绿原酸，易导致效应误判。(4) 含绿原酸的天然产物(如绿咖啡豆粉、果蔬)若以日常摄入量补充，或许可以普惠大众健康。膳食补充剂行业仍需创新原料加工技术，最大限度保留绿原酸的活性成分并提升其释放和吸收效率。(5) 探索绿原酸与现有心力衰竭药物的协同效应，尤其在糖尿病合并心力衰竭患者中，其代谢调节与抗炎特性

表1 绿原酸治疗心力衰竭的作用机制

中药单体	药理作用	作用机制	参考文献
绿原酸	调节心肌细胞代谢	AMPK↑ PPAR-α↑ GLUT-4↑ 脂肪酸↑	[14, 18-21]
	降低炎症反应	NF-κB↓ IL-1β↓ IL-6↓ TNF-α↓ MCP-1↓ JNK↓ IκBa↑ ROS↓ NLRP3炎症小体↓ IL-8↓ ASC↓ caspase-1↓ LDH↓ CK-MB↓ cTnT↓ MEK/ERK↓ JNK↓	[15, 24, 25] [26, 31, 36]
	减轻氧化应激	ROS↓ AMPK/PGC-1↑ SIRT1↑ Nrf2/HO-1↑ PPARα/γ↑	[39-41] [42, 43]
	抑制心肌纤维化	TGF-β/Smad↓ Col I↓ Col III↓ α-SMA↓ Acta2↓ Twist1↓ S100a4↓ Smad4↓ cGMP/PKG↑ NOS↑ NO↑ Wnt/β-catenin↓ p-GSK-3β↓ GSK-3β↑ c-Myc↓	[47, 50, 56]
	抑制细胞自噬	PINK1/Parkin↑ p-Parkin↑ PHB2↑ LC3II↑	[62]
	抑制细胞凋亡	PI3K/Akt↑ PIP2↑ PIP3↑ Bcl-2↑ Bad↓ Bax↓ cleaved caspase-3↓ caspase-9↓ cleaved caspase-9↓ cleaved caspase-12↓	[14, 64, 65] [66]
	抑制铁死亡	SLC7A11↑ GPX4↑ Fe↓	[69]

注：↑，上调或激活；↓，下调或抑制。

或可弥补传统治疗的不足。

总之,绿原酸在心力衰竭治疗中兼具“多通路协同”与“低毒性”的优势,但仍需通过精心设计的临床试验与前瞻性研究推动其从实验室向临床的跨越,最终完成科学证据向临床价值的转化。

[参 考 文 献]

- [1] 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.中华心血管病杂志, 2024, 52: 235-75
- [2] Ponikowski P, Anker SD, Alhabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail, 2014, 1: 4-25
- [3] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. JAMA, 2020, 324: 488-504
- [4] Butzner M, Riello RJ 3rd, Sarocco P, et al. Adverse drug effects across patients with heart failure: a systematic review. Am J Manag Care, 2022, 28: e113-20
- [5] 王庆华,杜婷婷,张智慧,等.绿原酸的药理作用及机制研究进展.药科学报, 2020, 55: 2273-80
- [6] Nguyen V, Taine EG, Meng D, et al. Chlorogenic acid: a systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. Nutrients, 2024, 16: 924
- [7] Li L, Su C, Chen X, et al. Chlorogenic acids in cardiovascular disease: a review of dietary consumption, pharmacology, and pharmacokinetics. J Agric Food Chem, 2020, 68: 6464-84
- [8] Kozuma K, Tsuchiya S, Kohori J, et al. Antihypertensive effect of green coffee bean extract on mildly hypertensive subjects. Hypertens Res, 2005, 28: 711-8
- [9] Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA, et al. Chlorogenic acid: recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. Molecules, 2017, 22: 358
- [10] Del Rio D, Stalmach A, Calani L, et al. Bioavailability of coffee chlorogenic acids and green tea flavan-3-ols. Nutrients, 2010, 2: 820-33
- [11] Hwang SJ, Kim YW, Park Y, et al. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. Inflamm Res, 2014, 63: 81-90
- [12] Sato Y, Itagaki S, Kurokawa T, et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid. Int J Pharm, 2011, 403: 136-8
- [13] Miao M, Xiang L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. Adv Pharmacol, 2020, 87: 71-88
- [14] Ping P, Yang T, Ning C, et al. Chlorogenic acid attenuates cardiac hypertrophy via up-regulating Sphingosine-1-phosphate receptor 1 to inhibit endoplasmic reticulum stress. ESC Heart Fail, 2024, 11: 1580-93
- [15] Chai X, Liang Z, Zhang J, et al. Chlorogenic acid protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by inhibiting Lnc Neat1/NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. Sci Rep, 2023, 13: 17803
- [16] Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. Exp Cell Res, 2017, 360: 12-8
- [17] Bugger H, Byrne NJ, Abel ED. Animal models of dysregulated cardiac metabolism. Circ Res, 2022, 130: 1965-93
- [18] Wan CW, Wong CN, Pin WK, et al. Chlorogenic acid exhibits cholesterol lowering and fatty liver attenuating properties by up-regulating the gene expression of PPAR- α in hypercholesterolemic rats induced with a high-cholesterol diet. Phytother Res, 2013, 27: 545-51
- [19] Wu C, Luan H, Zhang X, et al. Chlorogenic acid protects against atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and promotes cholesterol efflux from RAW264.7 macrophages. PLoS One, 2014, 9: e95452
- [20] Kim TT, Dyck JR. Is AMPK the savior of the failing heart? Trends Endocrinol Metab, 2015, 26: 40-8
- [21] 庞美蓉,刘零怡,高汪磊,等.绿原酸调节糖脂代谢的作用机制研究进展.中草药, 2015, 46: 305-12
- [22] Kaszycki J, Kim M. Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling pathways. Front Immunol, 2025, 16: 1529756
- [23] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8: 49-62
- [24] Li Y, Shen D, Tang X, et al. Chlorogenic acid prevents isoproterenol-induced hypertrophy in neonatal rat myocytes. Toxicol Lett, 2014, 226: 257-63
- [25] Tang J, Li X, Yu X, et al. Downregulation of cardiac inflammation via the CaMKII δ /NF- κ B pathway in heart failure by *Lonicerae Japonicae* Flos and *Angelicae Sinensis* Radix. Phytomedicine, 2025, 136: 156326
- [26] Tian L, Su CP, Wang Q, et al. Chlorogenic acid: a potent molecule that protects cardiomyocytes from TNF- α -induced injury via inhibiting NF- κ B and JNK signals. J Cell Mol Med, 2019, 23: 4666-78
- [27] 王柏森.绿原酸通过抑制TLR4/MAPK/NF- κ B通路激活自噬抑制炎症和氧化应激[D].长春:吉林大学, 2021
- [28] Seok JK, Kang HC, Cho YY, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules. Front Immunol, 2021, 11: 618231
- [29] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. Cell Mol Immunol, 2021, 18: 1141-60
- [30] Feng S, Wierzbowski MC, Hrovat-Schaele K, et al. Mechanisms of NLRP3 activation and inhibition elucidated by functional analysis of disease-associated variants. Nat Immunol, 2025, 26: 511-23
- [31] 杨韵琪,王艳,余丹凤,等.绿原酸调控NLRP3炎症小体改善动脉粥样硬化的机制研究.中医药信息, 2024, 41: 1-5
- [32] Ling XP, Yan W, Yang F, et al. Research progress of chlorogenic acid in improving inflammatory diseases. J Cent South Univ Med Sci, 2023, 48: 1611-20
- [33] Shin YC, Cho M, Hwang JM, et al. Imaging the Raf-

- MEK-ERK signaling cascade in living cells. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 10587
- [34] Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 1997-2007
- [35] Zhao Q, Lee FS. Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinases 2 and 3 activate nuclear factor- κ B through I κ B kinase- α and I κ B kinase- β . *J Biol Chem*, 1999, 274: 8355-8
- [36] 耿晶, 张秋, 李玮. 绿原酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用. *中国现代应用药学*, 2019, 36: 682-5
- [37] 杨凯舟. 绿原酸抗氧化活性及其自协同抗氧化机理研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2016
- [38] Suski JM, Lebiedzinska M, Bonora M, et al. Relation between mitochondrial membrane potential and ROS formation. *Methods Mol Biol*, 2012, 810: 183-205
- [39] Tsai KL, Hung CH, Chan SH, et al. Chlorogenic acid protects against oxLDL-induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction by modulating SIRT1 in endothelial cells. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62: e1700928
- [40] Ye Z, Cheng L, Xuan YJ, et al. Chlorogenic acid alleviates the development of severe acute pancreatitis by inhibiting NLPR3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151: 114335
- [41] Sanchez MB, Miranda-Perez E, Verjan JCG, et al. Potential of the chlorogenic acid as multitarget agent: insulin-secretagogue and PPAR α/γ dual agonist. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 169-75
- [42] Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, et al. Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 2006, 24: 1065-73
- [43] Wang D, Tian LY, Lv H, et al. Chlorogenic acid prevents acute myocardial infarction in rats by reducing inflammatory damage and oxidative stress. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110773
- [44] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal*, 2019, 12: eaav5183
- [45] Ceccato TL, Starbuck RB, Hall JK, et al. Defining the cardiac fibroblast secretome in a fibrotic microenvironment. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e017025
- [46] Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, et al. Pivotal role of TGF- β /Smad signaling in cardiac fibrosis: non-coding RNAs as effectual players. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 7: 588347
- [47] 牛丕莲, 周学章, 白明生. 枸杞中绿原酸对转化生长因子- β 1诱导心肌成纤维细胞纤维化的影响. *食品科学*, 2022, 43: 158-64
- [48] Nakamura T, Tsujita K. Current trends and future perspectives for heart failure treatment leveraging cGMP modifiers and the practical effector PKG. *J Cardiol*, 2021, 78: 261-8
- [49] Numata G, Takimoto E. Cyclic GMP and PKG signaling in heart failure. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 792-8
- [50] Qin LH, Zang MX, Xu Y, et al. Chlorogenic acid alleviates hyperglycemia-induced cardiac fibrosis through activation of the NO/cGMP/PKG pathway in cardiac fibroblasts. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65: e2000810
- [51] Morita H, Komuro I. Heart failure as an aging-related phenotype. *Int Heart J*, 2018, 59: 6-13
- [52] Rao WT, Li D, Zhang QH, et al. Complex regulation of cardiac fibrosis: insights from immune cells and signaling pathways. *J Transl Med*, 2025, 23: 242
- [53] Azhdari M, Zur Hausen A. Wnt/ β -catenin and notch signaling pathways in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutics approaches. *Pharmacol Res*, 2025, 211: 107565
- [54] Janda CY, Dang LT, You C, et al. Surrogate Wnt agonists that phenocopy canonical Wnt and β -catenin signalling. *Nature*, 2017, 545: 234-7
- [55] Doumpas N, Lampart F, Robinson MD, et al. TCF/LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin target genes. *EMBO J*, 2019, 38: e98873
- [56] He K, Wang XY, Li TT, et al. Chlorogenic acid attenuates isoproterenol hydrochloride-induced cardiac hypertrophy in AC16 cells by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Molecules*, 2024, 29: 760
- [57] Yamamoto H, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91: 2-9
- [58] Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, et al. The role of autophagy in the heart. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 1-26
- [59] Yamaguchi O. Autophagy in the heart. *Circ J*, 2019, 83: 697-704
- [60] Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiol Rev*, 2023, 103: 2349-422
- [61] Blagov AV, Markin AM, Bogatyreva AI, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cells*, 2023, 12: 522
- [62] 于红红, 杨韵琪, 罗培, 等. 基于PINK1/Parkin途径探究绿原酸对泡沫细胞线粒体自噬-炎症反应的作用机制. *中国药理学通报*, 2024, 40: 914-20
- [63] Yang Q, Jiang W, Hou P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 112-24
- [64] 熊刚, 邹华, 胡承莲, 等. 绿原酸基于PI3K/Akt信号通路对结肠癌细胞增殖和凋亡的调控作用. *西部中医药*, 2020, 33: 71-4
- [65] Qin WM, Li HC, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 4045-59
- [66] 杨洋, 李觉. 绿原酸通过PI3K/Akt信号通路抑制异丙肾上腺素诱导的心肌肥大. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40: 184-9
- [67] Wang ZY, Wu C, Yin D, et al. Ferroptosis: mechanism and role in diabetes-related cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24: 60
- [68] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*, 2021, 31: 107-25
- [69] Huang K, Li FH, Tang JY, et al. Chlorogenic acid ameliorates heart failure by attenuating cardiomyocyte ferroptosis. *J Tradit Chin Med Sci*, 2024, 11: 191-8