◇ 基础研究 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1310-1319

基于心-肠轴的参芍片干预慢性心力衰竭机制研究

贾秋瑾[1]，范　鹿[2]，张浩敏[2]，王小玲[3]，张晓囡[2]，袁　鹏[2]，郝玉杰[3]，韩文宝[3]，袁　卓[2]，王云姣[2]，赵　超[4]，吕仕超[2]

[1]天津中医药大学第二附属医院，天津 300250；
[2]天津中医药大学第一附属医院/中医国家针灸临床医学研究中心，天津 300381；
[3]迁安市中医医院，迁安 064404，河北；
[4]陕西国际商贸学院，西安 712046，陕西

摘要　**目的：**从肠道菌群角度探讨参芍片干预慢性心力衰竭的作用机制。**方法：**采用异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型，随机分为对照组、模型组、参芍低/高剂量组（216/432 mg/kg）、人参茎叶皂苷组（18.72 mg/kg）及白芍总苷组（216 mg/kg）。干预 4 周后，检测心功能、心肌胶原沉积、肠屏障功能相关指标，并行 16S rDNA 测序与靶向代谢组学分析。**结果：**与对照组相比，模型组大鼠心功能下降，心肌纤维化加重，肠屏障受损。参芍片干预后，心力衰竭大鼠左室舒张末期内径（left ventricular end diastolic dimension, LVEDD）、左室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter, LVESD）、N 端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP）降低，左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；心肌胶原沉积减少，血清二胺氧化酶（diamine oxidase, DAO）、D-乳酸和内毒素水平下降，肠黏膜结构改善（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。肠道菌群分析显示，心力衰竭大鼠 Melainabacteria 菌门和 *Paraprevotella* 属丰度升高，Actinobacteria 门丰度降低，参芍片能够增加菌群多样性，促进有益菌富集，降低 Spirochaetes 门丰度，同时降低血清氧化三甲胺水平并提高短链脂肪酸含量。**结论：**参芍片能够改善慢性心力衰竭心肌重构与肠屏障功能，且整体效果优于单一成分，其心肌保护作用可能与调节肠道菌群结构及代谢产物相关，提示参芍片可能通过心-肠轴发挥心肌保护作用。

关键词　参芍片；肠道菌群；氧化三甲胺

中图分类号：R541.6；R285.5；R574
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1310-10
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.002

慢性心力衰竭（chronic heart failure, CHF）是由心脏结构和/或功能异常引起的心室收缩及充盈功能障碍[1]。目前，≥25 岁心力衰竭患者已逾 1 210 万，标准化患病率达 1.1%[2]。尽管现行治疗手段围绕水钠潴留、血流动力学紊乱和神经内分泌激活等经典机制展开，但全球防控仍面临严峻挑战，美国数据显示 2009—2014 年心力衰竭相关死亡增长 12.7%，住院率攀升 26%，我国心血管住院费用中 8.1% 用于心力衰竭治疗[3-4]。如何延缓疾病进展并改善预后，是亟待解决的重大公共卫生问题。

肠道菌群通过调控宿主生长发育、营养代谢、免疫调节及肠道稳态等生理过程发挥关键作用[5]。临床证据表明慢性心力衰竭患者普遍存在致病性肠道菌群异常增殖与肠道通透性增加，且其程度与心力衰竭进展呈显著正相关[6]。肠道屏障功能受损引发菌群易位，促进短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFA）等代谢产物异常蓄积，通过激活全身性炎症与免疫级联反应诱发心

2025-07-03 收稿　2025-12-14 修回
天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程（No.津人才〔2017〕18 号）
贾秋瑾，女，硕士，主治医师，主要从事中医药防治心肺疾病研究。
E-mail: 1261764461@qq.com
吕仕超，通信作者，男，博士，主任医师，博士研究生导师，主要从事中医药防治心血管疾病研究。
E-mail: dr_lv@foxmail.com

肌纤维化并恶化心脏功能，加速心力衰竭病程[7]。研究显示，中药通过双向调节机制作用于肠道微生态，能够上调有益菌属丰度、修复肠道屏障功能及抑制细菌易位[8]。参芍片是治疗气虚血瘀型心血管疾病的代表药物之一，一项纳入 1 915 例受试者的 Meta 分析表明，在常规治疗基础上联用参芍片能够降低冠心病患者心绞痛发生的频率和持续时间[9]。一项涉及 70 例冠心病合并心力衰竭患者的随机对照试验显示，联合应用参芍片能够降低患者左室舒张末期内径（left ventricular end diastolic dimension, LVEDD）与左室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter, LVESD），升高左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF），改善患者心功能及生存质量[10]。基础研究发现，参芍片组分人参皂苷通过调节肠道稳态与氨基酸代谢降低血清支链氨基酸水平[11]。白芍通过抗炎、抗氧化、调节脑肠轴及肠道菌群等多途径协同发挥作用[12-13]。基于此，本研究采用异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型，探究参芍片通过调控肠道菌群干预慢性心力衰竭的作用机制。

1　材料与方法

1.1　实验动物　SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量（250±20）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，许可证号：SCXK（京）2019-0010。动物饲养于中国医学科学院放射医学研究所，12 h 交替照明，自由进食水。本研究获天津中医药大学动物伦理委员会批准（No.TCM-LAEC2019025）。

1.2　试剂　参芍片（步长保定天浩制药有限公司，Z10900015），人参茎叶总皂苷（国药一心制药有限公司，H35021550），白芍总苷胶囊（宁波立华制药有限公司，H20055058），异丙肾上腺素（MCE，HY-B0468），Masson 三色染色液（上海碧云天生物技术有限公司，C0189S），苏木素-伊红染色试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，C0105S），异氟烷（PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED，H20150265），大鼠 N 端前脑钠素 ELISA 检测试剂盒（上海将来实业股份有限公司，JL36675），大鼠 D-乳酸 ELISA 试剂盒（上海雅吉生物科技有限公司，YS03830B），大鼠内毒素 ELISA 试剂盒（上海雅吉生物科技有限公司，YS03281B），大鼠二胺氧化酶 ELISA 检测试剂盒（上海将来实业股份有限公司，JL15748），大鼠Ⅰ型前胶原羧基端原肽 ELISA 检测试剂盒（上海将来实业股份有限公司，JL15704），大鼠Ⅲ型前胶原氨基端肽 ELISA 试剂盒（上海雅吉生物科技有限公司，YS03475B），大鼠Ⅰ型胶原交联羧基端肽 ELISA 试剂盒[生工生物工程（上海）股份有限公司，D731151]；甲酸（国药集团化学试剂有限公司，40023774），氧化三甲胺（trimethylamine N-oxide，TMAO）标准品[翌圣生物科技（上海）股份有限公司，53330ES03]，TMAO-d9 同位素内标（Cayman Chemical，1161070-49-0）；磷酸（国药集团化学试剂有限公司，10015408），乙醚（国药集团化学试剂有限公司，10009328），乙酸（国药集团化学试剂有限公司，C124040010），丙酸（国药集团化学试剂有限公司，81011918），丁酸（国药集团化学试剂有限公司，C108110010），异丁酸（国药集团化学试剂有限公司，81003817），戊酸（国药集团化学试剂有限公司，C149570010），异戊酸（国药集团化学试剂有限公司，XW05037426），己酸（国药集团化学试剂有限公司，TH0105100ML），异己酸（国药集团化学试剂有限公司，XW012541567201）。

1.3　模型建立及分组　SD 雄性大鼠适应性饲养 3 ~ 5 d，采用随机数表法将大鼠分为对照组、模型组、参芍低剂量组、参芍高剂量组、人参茎叶皂苷组和白芍总苷组，每组各 8 只，连续腹腔注射异丙肾上腺素（ISO 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）1 周建立慢性心力衰竭大鼠模型，后连续 4 周灌胃给药（等体积蒸馏水、参芍片、人参茎叶皂苷和白芍总苷）。具体干预措施如下：对照组（腹腔注射和灌胃等体积蒸馏水）、慢性心力衰竭组（ISO 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}+等体积蒸馏水）、参芍低剂量组（ISO 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}+参芍片 216 mg/kg）、参芍高剂量组（ISO 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}+参芍片 432 mg/kg）、人参茎叶皂苷组（ISO 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}+人参茎叶皂苷 18.72 mg/kg）和白芍总苷组（ISO+白芍总苷 216 mg/kg）。所有大鼠均以标准饲料饲养，自由饮水。每周根据大鼠体质量变化，调整给药剂量。

1.4　超声心动图　采用超高分辨率小动物超声实时影像系统 Vevo2100 进行超声心动图检测，1% 氧气+1.5% ~ 3% 异氟烷持续麻醉，选用 MS-250 探头，频率为 21 MHz，测量大鼠心脏 LVEDD、LVESD 和 LVEF，3 个心动周期取均值。

1.5　HE 染色　4% 多聚甲醛固定大鼠心肌组织，经脱水、包埋、切片和烤片后，分别用苏木精液染色和 0.5% 伊红水溶液染色，中性树胶封片，光镜下观察心肌组织形态。

1.6　Masson 染色　采用 Weigert 苏木素和 Masson 复合染液对心肌组织进行染色，梯度乙醇脱水和二甲苯透明，中性树胶固封样本，光镜下观察心肌组织纤维化情况，分析心肌胶原容积分数（collagen volume fraction, CVF）的变化。

1.7　ELISA　设置标准孔及空白孔，加入 50 μL/孔标准液、待检测样品、阴性对照及阳性对照，检测大鼠血清样本中Ⅰ型前胶原羧基端肽（carboxyterminal propeptide of procollagen type Ⅰ，PⅠCP）、Ⅲ型前胶原氨基端肽（N-terminal peptide of procollagen type Ⅲ，PⅢNP）、Ⅰ型胶原 C 端肽（C-telopeptide of type Ⅰ collagen, CTX-Ⅰ）、N 端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP）、D-乳酸（D-lactic acid, DLA）、二胺氧化酶（diamine oxidase, DAO）和内毒素（endotoxin, ET）含量。

1.8　肠道代谢物 16S 生物信息分析　粪便样品进行 16S rDNA 基因扩增子测序，并组建文库，基于 Illumina Nova Seq 测序平台对合格的文库进行双末端测序（Paired_End），对原始数据进行拼接、过滤、去嵌合体，进行操作分类单元（operational taxonomic units, OTUs）聚类和物种分类分析，对 OTUs 进行 Alpha/Beta-多样性分析，T-test 统计分析样本的物种组成和群落结构差异。

1.9　靶向代谢组学检测 TMAO 和 SCFA　TMAO：在 AB 4000 三重四极杆质谱仪（AB 4000）和 Waters UPLC 液相仪（Waters ACQUITY UPLC）平台对标准品（Choline、Betaine、TMAO、Creatinine 和 L-Carnitine）进行检测。LC-MS 方法色谱条件：ACQUITY UPLC® BEH HILIC 色谱柱，进样量 5 μL，柱温 40 ℃；质谱条件：电喷雾电离源，正离子电离模式，离子源温度 500 ℃。

SCFA：在 Thermo TRACE 1310-ISQ LT 气-质联用仪（Thermo，美国）、涡旋仪（QL-866）和冷冻离心机（湘仪，H1850R）平台对乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸及异己酸进行检测。采用 GC-MS 方法检测，色谱条件：色谱柱 Agilent HP-INNOWAX 毛细管柱（30 mm×0.25 mm ID×0.25 μm），分流进样，进样量 1 μL，分流比 10:1，进样口温度 250 ℃；离子源温度 230 ℃。质谱条件：电子轰击电离（EI）源，SIM 扫描方式，电子能量 70 eV。

1.10　统计学处理　采用 SPSS 21.0 统计软件，数据以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析以及 LSD 检验，*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　参芍片改善慢性心力衰竭大鼠心功能和心室重构　Masson 和 HE 染色结果显示：对照组大鼠心肌结构正常，模型组出现心肌细胞排列紊乱，细胞核皱缩、溶解、消失，心肌炎性细胞大量浸润和蓝色胶原纤维沉积，炎性浸润及胶原纤维沉积显著增加，心肌胶原容积分数升高（*P*<0.01）。经参芍片、人参茎叶皂苷、白芍总苷干预后心肌病理损伤减轻，胶原沉积减少（*P*<0.05 或 *P*<0.01）。与对照组相比，CHF 大鼠心脏质量指数（heart mass index, HMI）、左心室质量指数（left ventricle mass index, LVMI）、LVEDD、LVESD 均显著增加（*P*<0.05 或 *P*<0.01），LVEF 降低（*P*<0.01），血清 NT-proBNP、PⅠCP、PⅢNP 和 CTX-Ⅰ水平升高（*P*<0.05 或 *P*<0.01），提示 CHF 大鼠左心室扩大，心功能下降，心肌胶原合成和降解增加；与慢性心力衰竭组相比，参芍低/高剂量组、人参茎叶皂苷组和白芍总苷组大鼠 HMI、LVMI、LVEDD、LVESD 均降低（*P*<0.05 或 *P*<0.01），LVEF 显著升高（*P*<0.01），PⅠCP、PⅢNP、CTX-Ⅰ浓度呈下降趋势（*P*<0.05 或 *P*<0.01），提示参芍片及其有效组分可以改善大鼠心功能，降低大鼠心肌胶原合成，其中，参芍片改善大鼠心功能和心室重构效果最佳，其效应呈剂量依赖性且优于单一有效组分，表现为高剂量参芍片的心肌保护效益更显著，详见 Fig.1。

2.2　参芍片修复慢性心力衰竭大鼠肠屏障功能　光学显微镜下，对照组大鼠回肠组织黏膜光滑，绒毛纤长且排列整齐，隐窝结构规整；慢性心力衰竭大鼠回肠绒毛大量脱落，排列疏松、无序，隐窝结构破坏，间质明显充血，经参芍片及其单体成分干预后，大鼠回肠绒毛数量、完整性及排列情况得到明显改善。与对照组相比，慢性心力衰竭组大鼠血清 DLA、DAO 和内毒素水平升高（*P*<0.05 或 *P*<0.01）；参芍片及其单体成分能够下调大鼠血

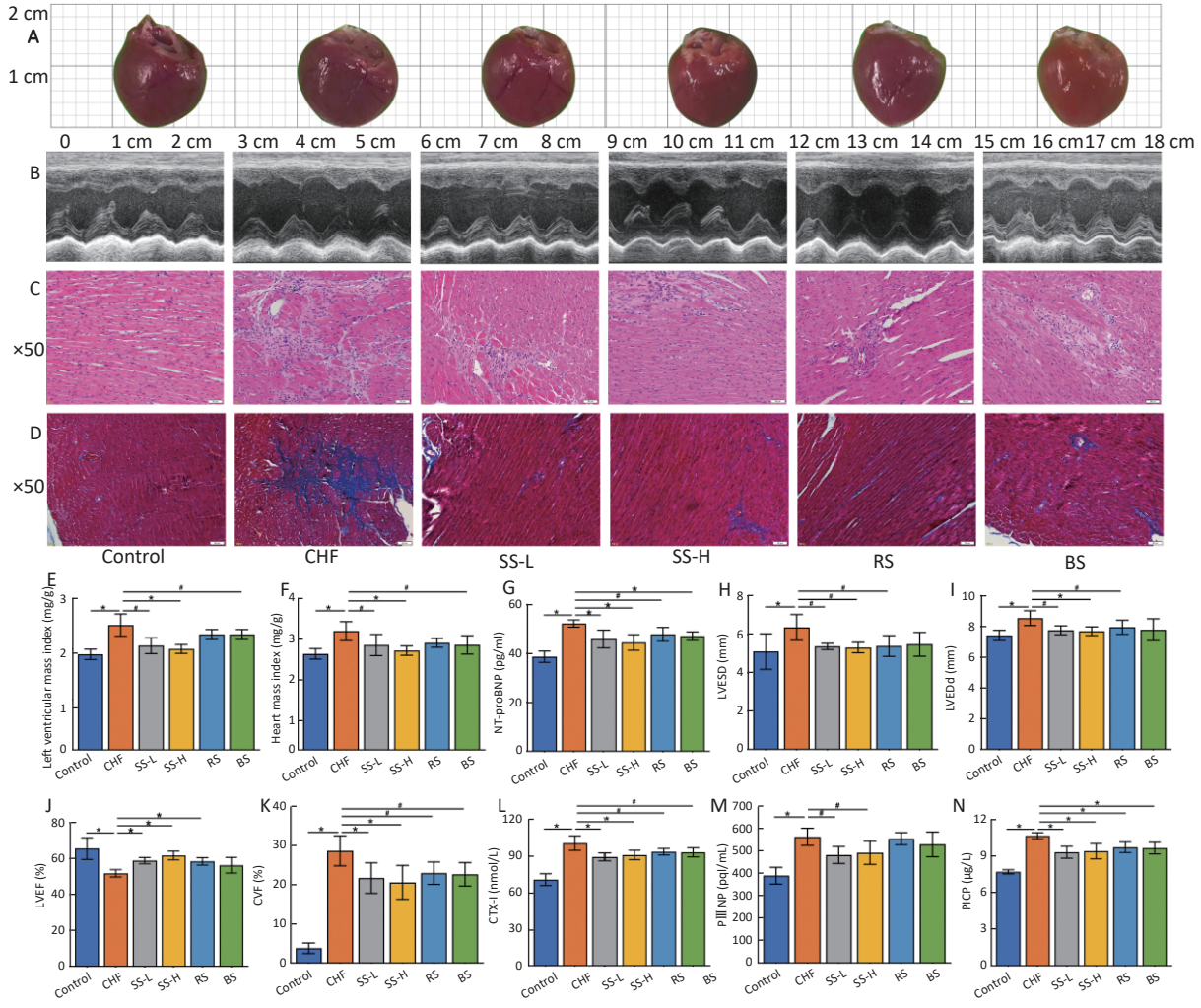


Fig.1　Effects of Shenshao tablets on cardiac function and ventricular structure in rats with chronic heart failure ($\bar{x}\pm s$, n=8)

A: gross morphology of the heart; B: cardiac ultrasound; C: HE staining; D: Masson staining; E: left ventricular mass index; F: heart mass index; G: NT-proBNP; H: left ventricular end-systolic diameter; I: left ventricular end-diastolic diameter; J: left ventricular ejection fraction; K: myocardial collagen volume fraction; L: C-terminal telopeptide of type I collagen; M: N-terminal propeptide of type III procollagen; N: C-terminal propeptide of type I procollagen. $^{\#}P$<0.05, $^{*}P$<0.01.

清 DLA、DAO 和内毒素水平（P<0.05 或 P<0.01），提示参芍片能够改善肠黏膜损伤，降低肠道通透性，减少内毒素移位，其效应呈剂量依赖性且优于单一有效组分，详见 Fig.2。

2.3　参芍片靶向肠道菌群干预慢性心力衰竭

2.3.1　Alpha 多样性　Alpha（包括 Shannon 和 Chao1 指数）多样性反映微生物群落的丰富度，与对照组相比，模型组 Shannon 及 Chao1 指数降低（P<0.01），参芍组、人参茎叶皂苷组和白芍总苷组 Shannon 及 Chao1 指数升高。本研究稀释曲线最终趋于平缓，表明测序深度足够，数据较为合理。聚类曲线显示模型组物种丰富度下降，参芍片的干预增加了 CHF 大鼠肠道菌群物种丰度，人参茎叶皂苷组及白芍总苷组未有明显改善，详见 Fig.3。

2.3.2　Beta 多样性　Beta 多样性基于微生物群落组成，用于评估不同样本间的菌群结构差异。主成分分析（principal component analysis, PCA）结果显示，模型组与对照组样本在二维空间中分布明显分离，提示慢性心力衰竭时肠道菌群结构发生改变。经参芍片及其有效组分干预后，各治疗组样本分布向对照组靠拢，上述差异得到改善，详见 Fig.4。

2.3.3　肠道菌群结构分析　在门水平，各组样本优势菌门为厚壁菌门 Firmicutes、拟杆菌门 Bacteroidetes 和螺旋体门 Spirochaetes，其中模型组 Melainabacteria 菌门显著升高，放线菌门 Actinobacteria 显著降低；参芍片与白芍总苷均能降

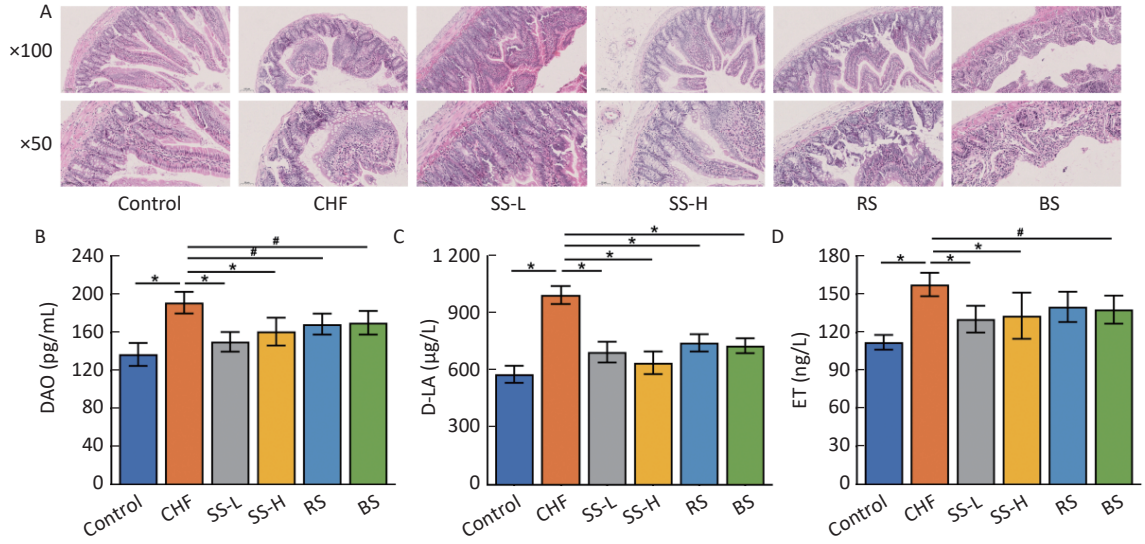


Fig.2 Effects of Shenshao tablets on intestinal barrier function in rats with chronic heart failure ($\bar{x}\pm s$, n=8)

A: HE staining of ileal tissue; B: diamine oxidase; C: D-lactate; D: endotoxin. $^{\#}P<0.05$, $^{*}P<0.01$.

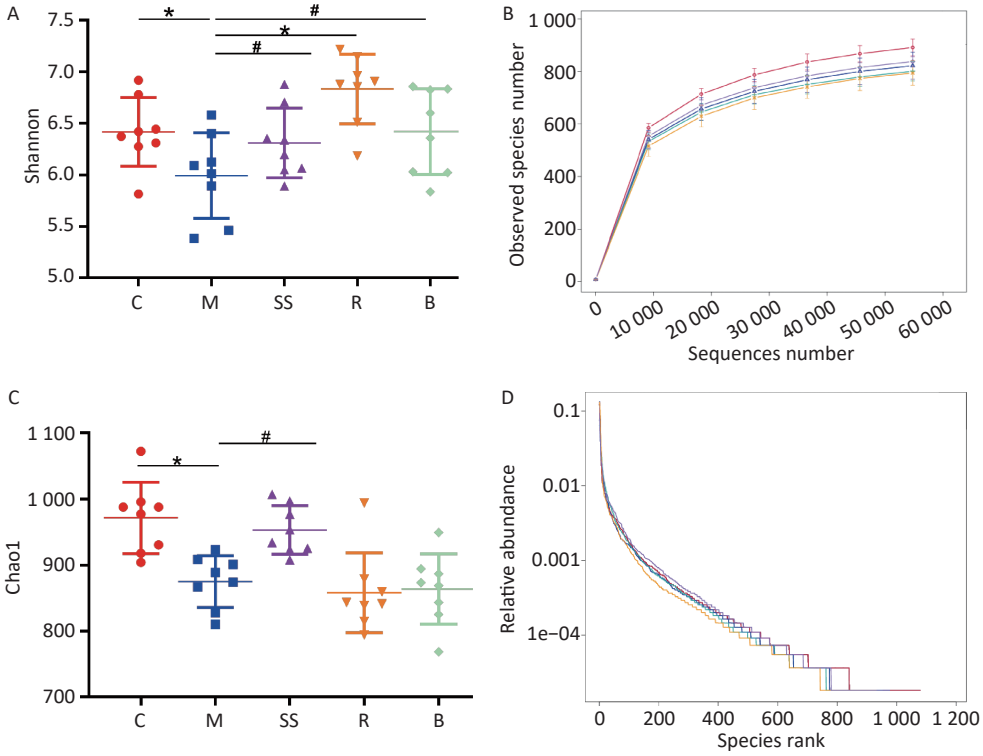


Fig.3 Effects of Shenshao tablets on the alpha diversity of gut microbiota in rats with heart ($\bar{x}\pm s$, n=8)

A: shannon index; B: rarefaction curve; C: Chao1 index; D: rank abundance curve. $^{\#}P<0.05$, $^{*}P<0.01$.

低致病菌螺旋体门(Spirochaetes)的丰度。在属水平上,参芍组乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、未分类毛螺菌属 unidentified_*Lachnospiraceae*、未分类瘤胃球菌属 unidentified_*Ruminococcaceae*、拟杆菌 *Bacteroides*、*Candidatus*_Saccharimonas、*Romboutsia*、脱硫弧菌菌属 *Desulfovibrio*、布劳特氏菌属 *Blautia* 等菌属富集,白芍总苷组丁酸弧菌属 *Butyrivibrio*、*Flavonifractor*、拟普雷沃菌属 *Alloprevotella* 等菌属富集,提示慢性心力衰竭的发生可能与 Melainabacteria 菌门、帕拉普氏菌属 *Paraprevotella* 丰度升高,放线菌门 Actinobacteria 丰度降低相关,参芍片及其有效组分的干预能够降低致病菌门螺旋体门 Spirochaetes 的丰度,富集有益菌属,详见 Fig.5。

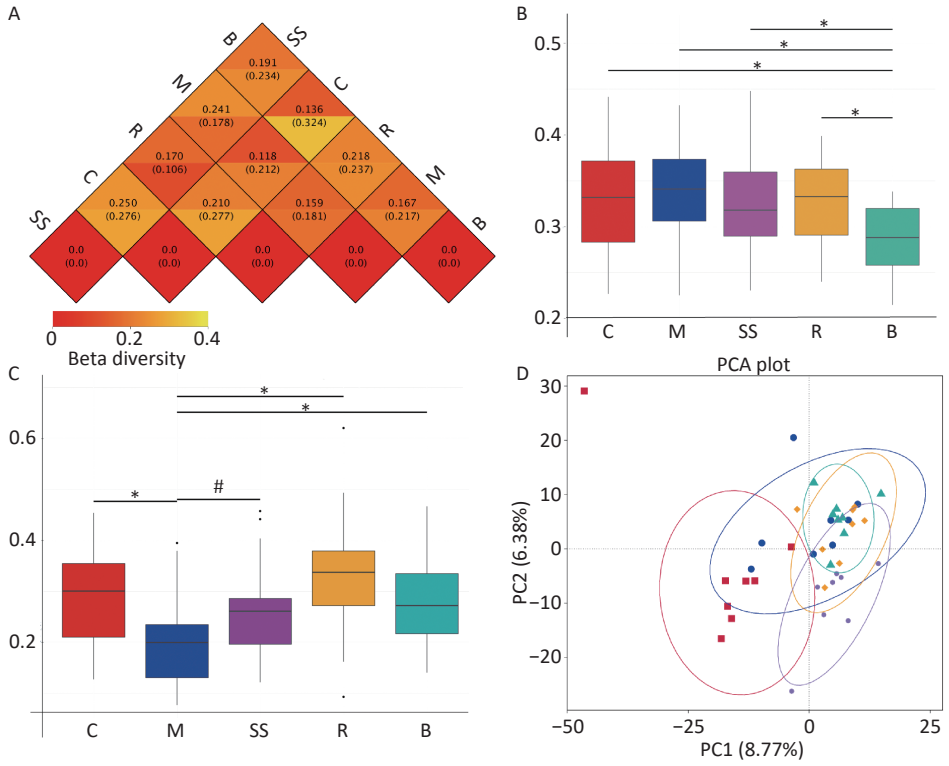


Fig.4　Effects of Shenshao tablets on the beta diversity of gut microbiota in rats with heart failure ($\bar{x}\pm s$, n=8)

A: heatmap of beta diversity indices; B: box plot based on unweighted unifrac beta diversity; C: box plot based on weighted unifrac beta diversity; D: PCA analysis. $^{\#}P$<0.05, $^{*}P$<0.01.

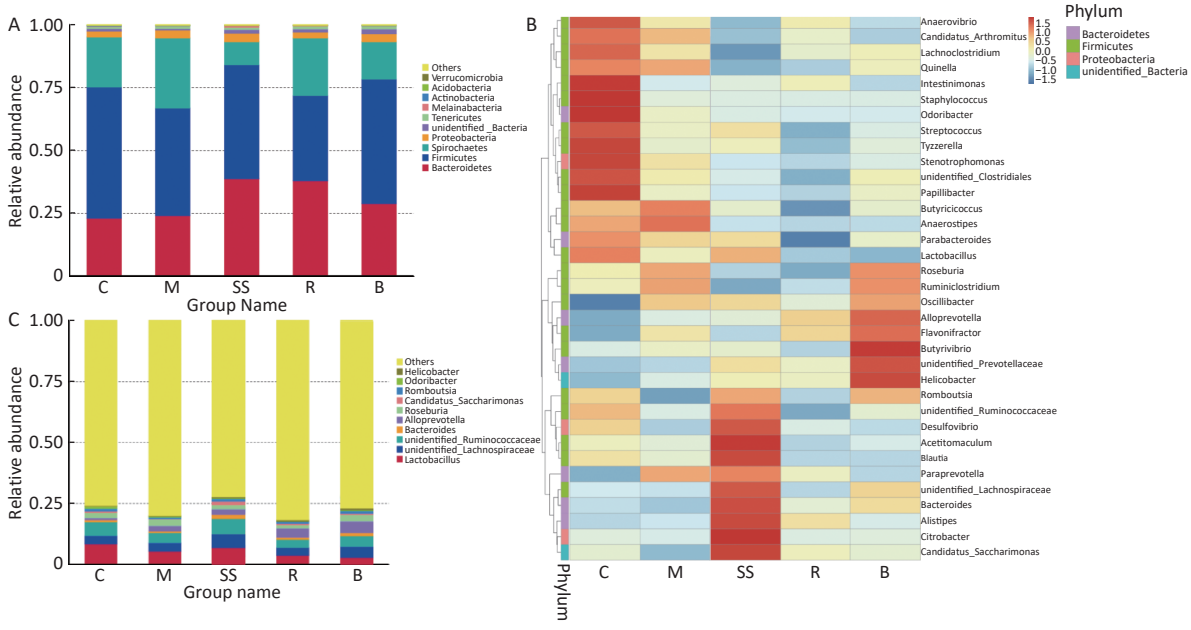


Fig.5　Effects of Shenshao tablets on the structure of gut microbiota in rats with heart failure

A: bar chart of the relative abundance of the top 10 species at the phylum level; B: heatmap of the relative abundance of the top 35 species at the genus level across groups; C: bar chart of the relative abundance of the top 10 species at the genus level.

2.3.4　*肠道菌群代谢产物 TMAO 及 SCFA 水平分析*　采用液相色谱质谱技术对大鼠血清进行靶向 TMAO 和 SCFA 的代谢组学检测，结果显示模型组 TMAO 及其前体水平升高，SCFA（乙酸、丙酸和丁酸）水平降低，经参芍片及其组分人参茎叶皂苷、白芍总苷干预后，大鼠血清 TMAO 及其前体水平下调，SCFA 水平上调，且参芍片疗效优于单一有效组分，详见 Fig.6。

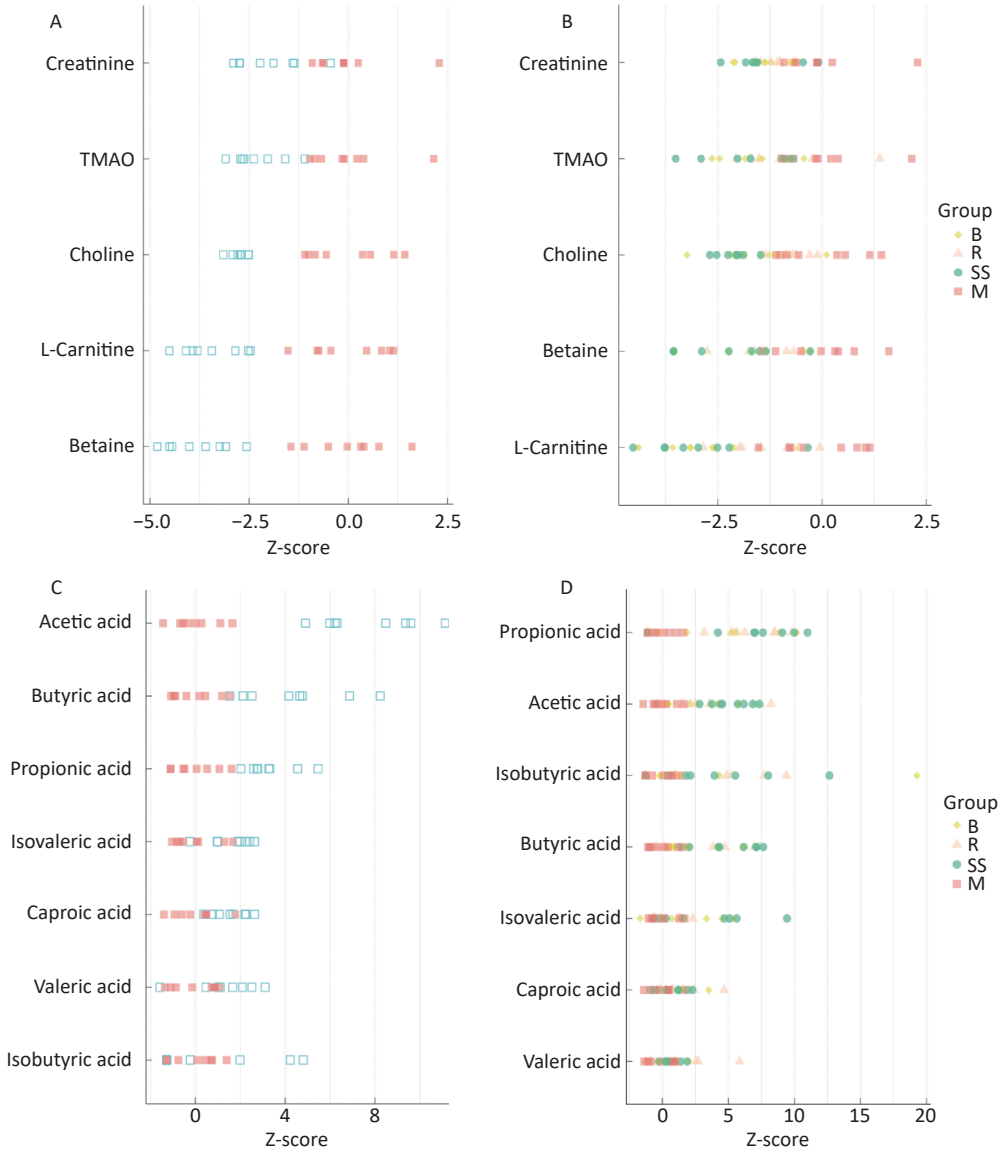


Fig.6 Effects of Shenshao tablets on intestinal metabolites in rats with chronic heart failure
A-B: Z-score plots of TMAO and its precursor levels; C-D: Z-score plots of SCFA levels.

3 讨论

慢性心力衰竭是心血管疾病的严重表现或晚期阶段，随着我国人口老龄化，以及冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病率激增，慢性心力衰竭的患病率也呈逐年上升的趋势，2018 年我国心血管病患病人数共有 2.9 亿人，其中心力衰竭达 450 万[14]。其死亡率和再住院率居高不下，前瞻性纳入 13 687 例慢性心力衰竭患者的观察研究显示，住院心力衰竭患者的病死率高达 4.1%[15]。当前，慢性心力衰竭的治疗多围绕水钠潴留、血流动力学异常、神经内分泌异常激活等经典机制展开，虽然心力衰竭的防控取得了一定的进步，但整体预后仍较差，如何延缓心力衰竭的发生发展，改善心力衰竭的不良预后，是当前以及未来面临的重大挑战。

肠道菌群是由病毒、细菌、真菌和原生动物组成的异质性微生物群落，其在慢性心力衰竭的发生发展中具有重要调控作用。慢性心力衰竭时，肠道静脉回流受阻，导致肠道壁水肿和通透性增加，从而促进细菌及其代谢产物易位并进入血液循环[16]。一项孟德尔随机化研究通过因果推断证实特定肠道微生物类群与慢性心力衰竭间存在直接相关性[17]。肠道菌群及其代谢产物通过双向调

节机制影响慢性心力衰竭进程：一方面通过刺激肠道释放抗菌化合物维持宿主生理平衡，另一方面通过代谢产物介导的病理效应破坏稳态[18-20]。其中，TMAO 是重要的肠道代谢物，在涵盖 11 768 例的多种族研究中发现其循环浓度与心力衰竭风险呈正相关，机制上通过膳食胆碱代谢促进心肌重构和心功能恶化[21]。而具有保护作用的 SCFA 通过膳食纤维发酵产生，既能增强肠道屏障完整性、调节糖脂代谢及免疫反应，又能通过激活 G 蛋白偶联受体、抑制组蛋白脱乙酰酶、恢复线粒体功能等途径改善心功能[22-24]。上述研究提示肠道菌群及其代谢产物可能通过“心-肠轴”整合肠道屏障修复、线粒体功能调控、免疫炎症平衡及氧化应激抑制等多重机制延缓慢性心力衰竭进展。

参芍片是益气活血法的经典方剂，人参性温，白芍微苦，动静结合益气活血，兼顾调和肝脾，适用于慢性心力衰竭的虚损阶段。现代药理研究证明，人参皂苷类物质具有调节抗炎、抗氧化应激、抗心肌纤维化、抑制心肌肥厚，促血管生成等作用[25-27]；单萜及其苷类化合物是白芍中主要的化学物质，其主要具有促进造血功能、抗氧化、抗炎等作用[28-30]。二者在调控慢性心力衰竭病理进程的关键环节形成药效互补，既体现气血同治的中医配伍思想，又具备干预心肌重构、改善心功能的现代药理学依据。本研究结果显示：模型组大鼠心肌组织质量和间质胶原增加，伴随心功能下降和肠屏障功能受损。经参芍片及其有效组分干预 4 周后，心力衰竭大鼠心功能指标 HMI、LVMI、LVEDD、LVESD 减少，NT-proBNP 水平降低，LVEF 升高；心肌胶原容积分数、心肌胶原合成和降解速度下降，血清 DAO、D-乳酸、ET 浓度下调，大鼠回肠肠绒毛数量、完整性及排列情况得到明显改善。16S rDNA 测序与靶向代谢组学分析进一步显示，慢性心力衰竭的发生可能与 Melainabacteria 菌门和帕拉普氏菌属 *Paraprevotella* 丰度升高、放线菌门 Actinobacteria 丰度降低相关，参芍片及其有效组分可不同程度地增加肠道菌群的多样性，促进有益菌属富集，降低致病菌门螺旋体门 Spirochaetes 的丰度，并降低心力衰竭大鼠循环 TMAO 及其前体代谢通量，升高 SCFA 水平。本研究发现参芍片能够改善慢性心力衰竭心肌重构与肠屏障功能，且整体效果优于单一成分，其心肌保护作用可能与调节肠道菌群结构及代谢产物相关，提示参芍片可能通过心-肠轴发挥心肌保护作用。

声明　本研究声明无任何利益冲突。

参考文献

[1] 中国老年医学学会心电与心功能分会，中国心衰中心联盟专家委员会，中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会. 心力衰竭早期筛查与一级预防中国专家共识 (2024 年) [J]. 中华全科医师杂志，2024, 23(1): 7-18.

[2] 心血管健康联盟，中国老年医学学会心电与心功能分会，心衰中心联盟专家委员会. 中国心衰中心联盟心力衰竭医疗质量报告 (2022 年) [J]. 中华全科医师杂志，2023, 22(6): 557-568.

[3] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032.

[4] 刘明波，何新叶，杨晓红，等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要 (心血管疾病流行及介入诊疗状况) [J]. 中国介入心脏病学杂志，2024, 32(10): 541-550.

[5] Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 625913.

[6] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(3): 220-227.

[7] Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis [J]. J Card Fail, 2015, 21(12): 973-980.

[8] Sun H, Xing ZY, Huang JY, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of Shenshao Capsules in treatment of angina pectoris in coronary heart disease [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(12): 3385-3395.

[9] 刘云霏. 参芍片对冠心病合并心衰患者心功能及生活质量的影响 [J]. 慢性病学杂志，2020, 21(2): 228-229,232.

[10] Xie B, Zu X, Wang Z, et al. Ginsenoside Rc ameliorated atherosclerosis via regulating gut microbiota and fecal metabolites [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 990476.

[11] Yang X, Dong B, An L, et al. Ginsenoside Rb1 amelio-

rates glycemic disorder in mice with high fat diet-induced obesity via regulating gut microbiota and amino acid metabolism [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 756491.

[12] Xu SY, Cao HY, Yang RH, et al. Genus Paeonia monoterpene glycosides: a systematic review on their pharmacological activities and molecular mechanisms [J]. Phytomedicine, 2024, 127: 155483.

[13] Zhan Y, Wen Y, Zhang LL, et al. Paeoniflorin improved constipation in the loperamide-induced rat model via TGR5/TRPA1 signaling-mediated 5-Hydroxytryptamine secretion [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6076293.

[14] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.

[15] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2001, 3(3): 315-322.

[16] Masenga SK, Povia JP, Lwiindi PC, et al. Recent advances in microbiota-associated metabolites in heart failure [J]. Biomedicines, 2023, 11(8): 2313.

[17] Dai H, Hou T, Wang Q, et al. Causal relationships between the gut microbiome, blood lipids, and heart failure: a Mendelian randomization analysis [J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(12): 1274-1282.

[18] Schneider E, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis [J]. Nat Metab, 2024, 6(8): 1454-1478.

[19] Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies [J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2654.

[20] Shen S, Tian B, Zhang H, et al. Heart failure and gut microbiota: what is cause and effect? [J]. Research (Wash D C), 2025, 8: 0610.

[21] Tang WHW, Lemaitre RN, Jensen PN, et al. Trimethylamine N-oxide and related gut microbe-derived metabolites and incident heart failure development in community-based populations [J]. Circ Heart Fail, 2024, 17(8): e011569.

[22] Yukino-Iwashita M, Nagatomo Y, Kawai A, et al. Short-chain fatty acids in gut-heart axis: their role in the pathology of heart failure [J]. J Pers Med, 2022, 12(11): 1805.

[23] Chulenbayeva L, Issilbayeva A, Sailybayeva A, et al. Short-chain fatty acids and their metabolic interactions in heart failure [J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 343.

[24] Poland JC, Flynn CR. Bile acids, their receptors, and the gut microbiota [J]. Physiology (Bethesda), 2021, 36(4): 235-245.

[25] Wan S, Cui Z, Wu L, et al. Ginsenoside Rd promotes omentin secretion in adipose through TBK1-AMPK to improve mitochondrial biogenesis via WNT5A/Ca2+ pathways in heart failure [J]. Redox Biol, 2023, 60: 102610.

[26] Yu T, Xu X, Wei J, et al. Ginsenoside Rg5 alleviates Ang II-induced cardiac inflammation and remodeling by inhibiting the JNK/AP-1 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110408.

[27] Peng Y, Liao B, Zhou Y, et al. Ginsenoside Rb2 improves heart failure by down-regulating miR-216a-5p to promote autophagy and inhibit apoptosis and oxidative stress [J]. J Appl Biomed, 2023, 21(4): 180-192.

[28] Zhu YL, Wang LY, Wang JX, et al. Protective effects of paeoniflorin and albiflorin on chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(8): 599-606.

[29] Luqman A, Hassan A, Ullah M, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1321395.

[30] Zhang Z, Wu G, Yang J, et al. Integrated network pharmacology, transcriptomics and metabolomics to explore the material basis and mechanism of Danggui-Baishao herb pair for treating hepatic fibrosis [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 1): 118834.

Study on the mechanism of Shenshao tablets based on heart-intestinal flora axis in the treatment of chronic heart failure

JIA Qiujin[1], FAN Lu[2], ZHANG Haomin[2], WANG Xiaoling[3], ZHANG Xiaonan[2], YUAN Peng[2], HAO Yujie[3], HAN Wenbao[3], YUAN Zhuo[2], WANG Yunjiao[2], ZHAO Chao[4], LYU Shichao[2]

[1] Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China; [2] First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine / National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; [3] Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qian'an 064404, Hebei, China; [4] Shaanxi Institute of International Trade and Commerce, Xi'an 712046, Shaanxi, China

ABSTRACT **AIM**: To investigate the mechanism of Shenshao tablet in treating chronic heart failure (CHF) from the perspective of gut microbiota. **METHODS**: The CHF model of rat was established by isoproterenol and randomly divided into control, model, low-/high-dose Shenshao tablet, ginseng stem-leaf saponin, and total glucosides of paeony groups. After 4 weeks, cardiac function, myocardial collagen deposition, and intestinal barrier function were assessed. 16S rDNA sequencing and targeted metabolomics were performed. **RESULTS**: Compared with control group, there were decreased cardiac function, aggravated myocardial fibrosis, and impaired intestinal barrier in the model group. Shenshao tablet reduced LVEDD, LVESD, and NT-proBNP levels, increased LVEF, decreased myocardial collagen deposition, and lowered serum levels of DAO, D-lactate, and endotoxin. Gut microbiota analysis revealed increased abundances of Melainabacteria phylum and *Paraprevotella* genus, and decreased Actinobacteria phylum in HF rats. Shenshao tablet increased microbial diversity, enriched beneficial bacteria, reduced Spirochaetes phylum abundance, lowered serum trimethylamine N-oxide, and elevated short-chain fatty acids. **CONCLUSION**: Shenshao tablet ameliorates myocardial remodeling and intestinal barrier dysfunction in chronic heart failure, with effects superior to its individual components. Its cardioprotective mechanism may be associated with the regulation of gut microbiota structure and metabolites.

KEYWORDS Shenshao tablets; gut microbiota; trimethylamine N-oxide