

# 中药有效成分调节生物钟节律干预慢性心力衰竭能量代谢障碍的研究进展<sup>Δ</sup>

郭瑞齐<sup>1,2,3\*</sup>, 王苏童<sup>1</sup>, 吕朝晖<sup>1</sup>, 李 颜<sup>1</sup>, 管仁伟<sup>2</sup>, 李 晓<sup>4#</sup>(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 3. 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700; 4. 山东中医药大学附属医院心内科, 济南 250014)

中图分类号 R972;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)05-0670-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.05.21



**摘要** 慢性心力衰竭(CHF)的发生发展与心肌能量代谢障碍密切相关,这一病理过程显著影响患者预后。中医“天人相应”“子午流注”等时间医学理论与现代生物钟节律学说具有高度的内在一致性,为从时间维度理解并干预CHF提供了独特的理论框架。本文通过梳理相关文献,系统探讨生物钟对能量代谢的影响及中药有效成分干预CHF的潜在机制,并发现黄酮类(如川陈皮素)、生物碱类(如小檗碱)、多酚类(如白藜芦醇)等多种中药活性成分,能够通过调控CLOCK、BMAL1、PER、CRY等核心生物钟基因的表达与节律,改善线粒体功能,促进脂肪酸氧化,提高葡萄糖摄取和利用效率,维持代谢平衡,缓解心肌细胞的氧化应激与炎症反应,从而纠正能量代谢紊乱,改善心功能。进一步探究这些有效成分与生物钟系统之间的相互作用机制,有望为CHF的防治提供新的理论依据与潜在的干预策略。

**关键词** 生物钟;慢性心力衰竭;能量代谢;中药;有效成分

## Research progress on the intervention of energy metabolism disorders in chronic heart failure by active ingredients of traditional Chinese medicine through regulating circadian rhythms

GUO Ruiqi<sup>1,2,3</sup>, WANG Sutong<sup>1</sup>, LYU Zhaohui<sup>1</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, GUAN Renwei<sup>2</sup>, LI Xiao<sup>4</sup>(1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. State Key Laboratory for Quality Assurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Beijing 100700, China; 4. Dept. of Cardiology, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

**ABSTRACT** The onset and progression of chronic heart failure (CHF) are closely associated with myocardial energy metabolism disorders, and this pathological process significantly affects patient prognosis. Traditional Chinese medicine (TCM), grounded in time-based medical theories such as the correspondence between humans and nature and the theory of circadian flow of meridians (Zi-wu Liu-zhu), exhibits intrinsic consistency with modern circadian rhythm theory, providing a unique theoretical framework for understanding and intervening in CHF from a temporal perspective. This article systematically explores the impact of circadian rhythms on energy metabolism and the potential mechanisms by which TCM active ingredients intervene in CHF through a review of relevant literature. It is found that various TCM active ingredients, including flavonoids (such as nobiletin), alkaloids (such as berberine), and polyphenols (such as resveratrol), can improve mitochondrial function, promote fatty acid oxidation, enhance glucose uptake and utilization efficiency, maintain metabolic balance, and alleviate oxidative stress and inflammatory responses in myocardial cells by regulating the expression and rhythms of core circadian clock genes such as CLOCK, BMAL1, PER, and CRY. These actions thereby correct energy metabolism disorders and improve cardiac function. Further exploration of the interaction

<sup>Δ</sup> **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82274477);中央本级重大增减支项目(No.2060302);山东省中医药科技项目(No.M20242206)

\* **第一作者** 助理研究员,博士研究生。研究方向:心血管疾病的药理学。E-mail:1173505089@163.com

# **通信作者** 主任医师,博士生导师,博士。研究方向:心血管疾病的中西医结合诊疗、心肌微血管损伤与自主神经重构。E-mail:lixiao617@163.com

mechanisms between these components and the circadian rhythms holds promise for providing novel theoretical foundations and potential intervention strategies for the prevention and treatment of CHF.

**KEYWORDS** circadian rhythms; chronic heart failure; energy metabolism; traditional Chinese medicine; active ingredients

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种以心室收缩或舒张功能障碍、心排血量下降为主要特征的严重临床综合征,处于各类心脏疾病的终末阶段<sup>[1]</sup>。CHF的发生发展与心肌能量代谢障碍密切相关,线粒体功能障碍、脂肪酸与葡萄糖代谢异常等会导致心肌能量供应不足,进而加重心力衰竭(简称“心衰”)。生物钟作为生物体内高度保守的内源性计时系统,是细胞能量代谢的核心调控者,其通过转录-翻译反馈环路精密调控心肌的生理、代谢和行为过程,能够预测并适应外界环境的昼夜节律变化,从而优化能量利用与机体功能。生物钟基因的异常表达可诱发心肌脂质代谢失调、葡萄糖代谢障碍、线粒体功能受损以及氧化应激加剧<sup>[2]</sup>,进而加重心肌能量代谢紊乱,推动CHF的病程进展。

中药在调节生物钟节律方面具有独特的理论积累与实践优势。中医“天人相应”“子午流注”等理论<sup>[3]</sup>与现代生物钟节律学说具有内在一致性,为CHF的防治提供了理论支持与新的视角。中医将昼夜节律变化归属于“阴阳消长”“天人相应”的理论范畴,认为通过调和阴阳、疏通气血、调节脏腑功能的昼夜节律,能够维持机体的整体平衡。现代医学也指出,生物钟系统紊乱与心衰症状的波动及能量代谢障碍密切相关<sup>[2]</sup>。中药在调和阴阳、疏通气血、强化脏腑功能、改善心肌能量代谢等方面发挥作用,有助于恢复生物钟协调性。研究显示,川陈皮素、小檗碱等中药活性成分能够调控生物钟基因表达,改善线粒体功能,优化能量代谢<sup>[4]</sup>。然而,目前关于中药通过调节生物钟节律干预CHF能量代谢障碍的研究仍处于初步探索阶段,作用机制尚未完全阐明,临床应用也有待规范。本文通过梳理相关文献,系统探讨生物钟对能量代谢的影响及中药有效成分干预CHF的潜在机制,以期对CHF的治疗提供参考依据。

## 1 生物钟对能量代谢的影响

生物钟是一种以约24 h为周期的内源性时间调控系统。在哺乳动物中,它主要由下丘脑视交叉上核的中央主时钟以及分布于各组织器官的外周时钟共同组成<sup>[5]</sup>。该系统通过转录-翻译反馈环路,驱动核心生物钟基因*CLOCK*、*BMAL1*、*PER*、*CRY*等的周期性表达,从而在时间维度上精准调控机体的多层次生理功能,例如维持能量代谢稳态<sup>[6]</sup>。生物钟在能量代谢调控中处于枢纽地位,可通过调控线粒体功能和脂肪酸代谢以及介导线粒体-节律反馈机制,对心脏等高耗能器官的代谢稳态发挥重要的调节作用<sup>[2]</sup>。

### 1.1 调控线粒体功能

生物钟能够以节律性方式调控心肌线粒体相关基因的表达和功能,从而影响线粒体呼吸链活性、氧化磷酸化效率及腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成。Nakahata等<sup>[7]</sup>研究发现,*CLOCK:BMAL1*转录复合

体可通过调控氧化态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(oxidized from nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)合成通路及其下游去乙酰化酶沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)/SIRT3的活性,对线粒体蛋白的乙酰化水平、线粒体动力学及能量输出产生影响,使线粒体功能呈现明显的昼夜节律性波动。Hu等<sup>[8]</sup>在氧糖剥夺损伤的心肌细胞模型中发现,NAD<sup>+</sup>水平的节律性变化还可通过SIRT3调控视神经萎缩蛋白1等关键蛋白,参与线粒体融合/裂变过程,进而影响ATP生成效率和线粒体稳态。此外,Jacobi等<sup>[9]</sup>通过*BMAL1*<sup>OV</sup>小鼠模型发现,*BMAL1*基因功能缺失会导致线粒体结构异常、氧化磷酸化效率下降,并消除ATP的昼夜振荡,从而诱发系统性能量代谢障碍。

### 1.2 调控脂肪酸代谢

生物钟能够直接且精准地调控脂肪酸代谢的多个关键环节。Marcheva等<sup>[10]</sup>在昼夜节律突变小鼠模型中发现,*BMAL1*与*CLOCK*基因缺失或功能受损会显著扰乱脂质代谢稳态,表现为脂肪酸氧化能力下降、脂质中间代谢产物积聚,并伴随机体葡萄糖与脂肪酸代谢信号失衡,最终呈现出代谢综合征样表型。生物钟调控的核受体亚家族1D组成员1(nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, NR1D1, 又称REV-ERB $\alpha$ )是连接节律系统与脂质代谢的重要枢纽分子<sup>[2]</sup>。*REV-ERB $\alpha$* 作为*CLOCK:BMAL1*转录复合体的下游靶基因,可通过节律性抑制脂肪酸合成相关基因(如*Srebp-1c*、*Fasn*),并调控脂肪酸氧化通路相关基因(如*Cpt1b*、*Acox1*)的表达,在时间维度上实现脂肪酸合成与氧化过程的有序分离,从而避免能量代谢冲突<sup>[11]</sup>。当生物钟功能受损或昼夜节律紊乱时,脂肪酸代谢的时间节律被打破,心脏可能出现脂肪酸氧化不足与脂质中间产物异常累积并存的状态,进而诱发脂毒性、线粒体功能障碍及增强氧化应激<sup>[9]</sup>。

### 1.3 介导线粒体-节律反馈机制

线粒体不仅是生物钟调控能量代谢的重要效应器,其代谢产物还能作为关键信号分子,反向参与生物钟系统的调节,从而构成双向调控网络。Jordan等<sup>[12]</sup>研究发现,线粒体产生的NAD<sup>+</sup>、ATP及活性氧(reactive oxygen species, ROS)等代谢信号可直接或间接影响核心生物钟基因的表达与振荡特征,使细胞节律与能量代谢状态紧密关联。线粒体能量状态的改变可通过腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)/ATP比值影响AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路。AMPK作为细胞能量感受器,在能量不足时会被激活,通过磷酸化隐花色素1等核心生物钟蛋白并促进其降解,进而调节生物钟的周期长度和振荡稳定性<sup>[13]</sup>。因此,细胞能量负荷能够通过线粒体代谢

信号直接反馈至生物钟系统,实现能量状态与时间调控的精细匹配。

综上所述,生物钟可通过 *CLOCK*、*BMAL1* 等核心生物钟基因,节律性调控线粒体功能,促进 ATP 的生成;节律紊乱则会导致线粒体结构异常与功能障碍。同时,REV-ERB $\alpha$  能够协调脂肪酸合成与氧化过程在时间维度上的分离,维持脂质代谢稳态;而节律失衡则可能引发脂毒性损伤。此外,线粒体代谢信号还能通过 NAD<sup>+</sup>、AMPK、ROS 等途径反向调节生物钟系统,从而形成双向反馈网络。

## 2 能量代谢障碍对 CHF 的影响

### 2.1 线粒体功能障碍导致心肌能量供需失衡

在正常生理状态下,心肌 60%~90% 的 ATP 生成主要依赖脂肪酸 $\beta$ -氧化及线粒体氧化磷酸化过程。然而,在 CHF 状态下,心肌线粒体的结构与功能均出现明显异常,进而引发心肌能量代谢重编程和能量供需失衡<sup>[14]</sup>。Thai 等<sup>[15]</sup>通过主动脉瓣狭窄小鼠模型发现,心衰心肌中的线粒体嵴结构破坏、体积缩小,电子传递链复合体 I、III 和 IV 活性显著降低,线粒体呼吸控制率及最大氧耗率明显下降,这些改变直接削弱了氧化磷酸化效率与 ATP 合成能力。长期缺血、缺氧或神经体液因子刺激可导致心肌细胞线粒体膜电位降低、ROS 过量生成,并伴随线粒体融合与分裂相关蛋白表达失衡,这表明线粒体动力学紊乱进一步加剧了能量代谢障碍<sup>[12]</sup>。ATP 含量测定与线粒体呼吸功能分析也证实,心衰状态下,心肌能量供给持续不足,使得心肌长期处于高能磷酸化合物耗竭状态,从而限制心肌收缩与舒张功能,加速了心功能的进行性恶化<sup>[16]</sup>。

### 2.2 脂肪酸代谢紊乱导致心肌能量不足

在心衰发展过程中,能量底物利用方式的改变也是导致心肌能量供应不足的重要原因。脂肪酸是心脏重要的能量来源,但在 CHF 状态下,心肌对脂肪酸的摄取、转运及 $\beta$ -氧化能力均显著降低<sup>[16]</sup>。脂肪酸氧化受限不仅直接减少了 ATP 的生成,还会导致脂肪酸及其有毒中间代谢产物在心肌细胞内异常积累,引发脂毒性反应,进一步损伤线粒体结构与功能,并加重氧化应激,形成代谢失衡的恶性循环<sup>[13]</sup>。同时,心衰心肌常发生能量代谢重编程,表现为能量供应模式从以脂肪酸氧化为主,逐渐转变为依赖葡萄糖代谢或酮体利用。这种代偿性适应虽然能够在短期内维持部分能量供应,但难以满足长期心脏持续高负荷工作的需求,最终依旧无法缓解整体能量短缺的状况。

### 2.3 能量代谢障碍介导心肌重塑与功能衰退

心肌能量代谢障碍不仅会直接削弱心肌的收缩与舒张功能,还能通过多条病理通路参与心脏结构的重塑过程<sup>[8]</sup>。心肌能量代谢的稳态受生物钟基因(如

*BMAL1*、*CLOCK*)的昼夜节律性调控,这些基因会影响葡萄糖、脂肪酸等心肌代谢底物的利用效率。当外界环境因素(如轮班工作、夜间光照)干扰生物钟时,会导致心肌能量代谢的昼夜节律失衡<sup>[9]</sup>。具体表现为:在休息期,心肌细胞脂肪酸氧化功能受损;而在活动期,糖酵解过度激活,却与氧化磷酸化解耦联。这种代谢节律的失同步,使心肌长期处于“代谢失配”状态。在此情况下,持续的能量供应不足与代谢废物堆积会加剧氧化应激,并激活核因子 $\kappa$ B、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 等炎症信号通路,进而诱发心肌细胞凋亡、坏死以及间质纤维化<sup>[10]</sup>。同时,能量代谢失衡还会扰乱钙离子稳态、加重胰岛素抵抗,并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、胞外信号调节激酶等多种病理性信号通路,最终促使心肌出现病理性肥厚、顺应性下降,导致泵血功能进一步恶化<sup>[13]</sup>。

综上所述,能量代谢障碍通过线粒体功能紊乱、脂肪酸氧化功能受损及代谢重编程等多种机制持续降低心肌能量供给效率,诱导或加重心脏收缩功能障碍,促使 CHF 发生。

## 3 中药有效成分调节生物钟节律对 CHF 能量代谢的干预机制

### 3.1 黄酮类成分

黄酮类化合物广泛存在于中药材植物中,具有抗氧化、抗炎、调脂、降糖及改善线粒体功能等多种药理活性<sup>[17]</sup>。近年来研究显示,此类成分还可通过调控生物钟核心基因表达,改善机体能量代谢。

川陈皮素是陈皮、枳实等中药中的主要黄酮类活性成分,具有调脂、降糖及改善胰岛素敏感性等作用<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[18]</sup>研究发现,川陈皮素可能通过生物钟基因 *BMAL1* 依赖性机制,上调 *CRY*、*PER* 等生物钟基因的表达,从而改善糖脂代谢紊乱,对心血管系统疾病起到防治作用。此外,川陈皮素还能恢复 *BMAL1/CLOCK* 介导的 3T3-L1 脂肪细胞中生物钟基因的表达,激活脂肪酸氧化通路,促进脂质利用,减轻心肌细胞因脂质积聚所导致的脂毒性<sup>[19]</sup>。在转基因 *BMAL1<sup>OV</sup>* 小鼠中,川陈皮素通过 *BMAL1* 依赖性机制增强蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 $\beta$ ) 信号通路活性,改善胰岛素敏感性,促进葡萄糖摄取和糖酵解,缓解糖代谢紊乱<sup>[20]</sup>。同时,该成分还可降低心肌细胞 ROS 水平,增强抗氧化防御能力,减轻氧化应激相关的线粒体损伤,保障心肌的能量供应<sup>[21]</sup>。上述研究显示,川陈皮素能够通过改善代谢综合征样表型及能量供应不足的状况,对 CHF 产生有益影响。

槲皮素作为天然黄酮醇类化合物,同样展现出调控生物钟基因表达、改善代谢稳态的潜力。Okada 等<sup>[22]</sup>在代谢异常小鼠模型中发现,槲皮素可调控 *BMAL1*、

*CLOCK*、*PER*、*CRY*等核心生物钟基因及钟控基因 *SIRT1*、*NR1D1* 的表达,在肝脏节律失同步的情况下,改善相关基因的表达节律,这提示其有助于纠正代谢紊乱伴随的昼夜节律失调。Nakahata 等<sup>[7]</sup>研究进一步表明,槲皮素可能通过激活 *SIRT1* 信号通路参与生物钟节律的调节。*SIRT1* 作为  $\text{NAD}^+$  依赖性去乙酰化酶,能够使脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白样蛋白 1 (brain and muscle ARNT-like 1, *BMAL1*) 和周期昼夜调节因子 2 (period circadian regulator 2, *PER2*) 等蛋白去乙酰化,增强生物钟系统的稳定性并改善节律<sup>[22]</sup>。

综上所述,川陈皮素、槲皮素等黄酮类成分可通过调控 *BMAL1*、*CLOCK* 等基因,重塑生物钟节律,进而改善糖脂代谢,缓解 CHF 相关代谢紊乱,恢复心肌能量稳态与功能。

### 3.2 生物碱类成分

生物碱类化合物是广泛存在于天然植物(特别是中药材)中的含氮有机化合物,具有显著的抗氧化、抗炎、抗胰岛素抵抗以及改善线粒体功能等多种药理作用。

小檗碱作为黄连、黄柏等中药的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、调节脂质代谢和改善胰岛素抵抗等多重功效<sup>[18]</sup>。Xu 等<sup>[23]</sup>研究发现,在 C3H10T1/2 棕色脂肪细胞中,小檗碱可能通过上调 *BMAL1*、*CLOCK* 的表达,激活 AMPK 信号通路,促进脂肪酸氧化关键酶的合成,从而提高脂肪酸氧化效率,减少心肌细胞内异常脂质蓄积,减轻脂毒性损伤。此外,小檗碱还通过生物钟依赖的方式改善胰岛素敏感性,恢复胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, *PI3K*)/Akt 信号通路活性,提高葡萄糖摄取和糖酵解效率,进而缓解糖代谢异常与胰岛素抵抗,改善心肌能量代谢能力<sup>[24]</sup>。

胡椒碱是黑胡椒与荜茇等植物中的主要生物碱类成分,具有抗氧化、免疫调节及抗肿瘤等作用<sup>[25]</sup>。张玮芸等<sup>[25]</sup>研究显示,胡椒碱能够恢复高脂细胞模型中 *BMAL1* 核心基因的节律表达,上调能量代谢相关基因 *PGC-1 $\alpha$*  和 *SIRT1* 的表达,促进线粒体生物发生与动态平衡,提高氧化磷酸化效率和 ATP 生成率,从而缓解细胞能量供应不足。同时,胡椒碱还可通过 *BMAL1* 依赖性机制降低心肌细胞内 ROS 水平,抑制氧化应激与炎症反应,保护线粒体免受氧化损伤,进一步提升能量代谢效率与细胞功能<sup>[23]</sup>。

综上所述,小檗碱与胡椒碱等生物碱类成分可通过调控 *CLOCK*、*BMAL1* 等核心生物钟基因,影响 AMPK、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , *PGC-1 $\alpha$* ) 等下游能量代谢相关通路,从而改善 CHF 中的脂肪酸氧化、糖代谢紊乱、胰岛素敏感性及线粒体

功能,减轻氧化应激与脂毒性损伤,最终缓解心肌能量代谢障碍。

### 3.3 多酚类成分

多酚类化合物作为广泛存在于植物中的天然活性物质,具有抗氧化、抗炎、调脂及改善线粒体功能等多重药理作用<sup>[26]</sup>。此类成分可通过调控生物钟核心基因的表达,改善细胞能量代谢紊乱,进而有可能延缓 CHF 心脏功能的进一步恶化。

白藜芦醇是虎杖、葡萄皮及花生等植物中常见的一种天然多酚,具有抗氧化、抗炎及调节糖脂代谢等药理作用<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[27]</sup>研究进一步证实,白藜芦醇能够以 *BMAL1* 依赖的方式减轻游离脂肪酸诱导的细胞内脂代谢失衡,从而改善能量代谢异常。此外,白藜芦醇还可通过 *BMAL1* 依赖性机制激活 AMPK/*PGC-1 $\alpha$*  能量代谢信号通路,促进线粒体生物发生、提高氧化磷酸化效率并增加 ATP 的生成;同时增强脂肪酸氧化基因(如 *CPT-1*) 的节律性表达,减少心肌脂质蓄积及脂毒性,整体提升能量代谢水平<sup>[28]</sup>。

菊苣酸作为菊苣、蒲公英等药材中的主要活性成分,具有良好的调脂和抗氧化作用<sup>[29]</sup>。Guo 等<sup>[30]</sup>研究显示,菊苣酸可通过 *BMAL1*、*CLOCK* 依赖性机制,上调 *PGC-1 $\alpha$*  及 *SIRT1* 的表达;同时还发现,菊苣酸能够通过激活 Akt/*GSK-3 $\beta$*  通路,增强胰岛素敏感性,促进葡萄糖摄取与利用,从而有效纠正 CHF 状态下常见的糖代谢紊乱。

表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, *EGCG*) 是茶叶中含量最丰富的多酚类单体之一,具有抗氧化、抗炎及调脂活性<sup>[31]</sup>。Mi 等<sup>[32]</sup>研究表明, *EGCG* 能够以 *BMAL1* 依赖的方式,恢复高脂高果糖饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠中 *BMAL1* 的表达及其节律性,显著提高线粒体呼吸链复合物活性,促进 ATP 生成和脂肪酸氧化基因的表达;同时降低 ROS 水平与氧化损伤,减少脂质蓄积,从而有效缓解 CHF 相关能量代谢障碍。

综上所述,白藜芦醇、菊苣酸及 *EGCG* 等多酚类化合物,通过调控生物钟基因的表达及其节律,可在细胞与动物模型中有效改善线粒体功能、促进脂肪酸氧化及葡萄糖代谢,从而缓解心肌能量供应不足的状况。进一步深入探究多酚类成分与生物钟系统之间的相互作用机制,有望为 CHF 的防治提供新的理论依据以及潜在的干预策略。

### 3.4 其他类成分

蛇床子素是从中药蛇床子中提取的天然香豆素类成分,具有抗氧化、抗炎及调节脂质代谢等药理活性<sup>[33]</sup>。王小燕<sup>[34]</sup>研究发现,蛇床子素能够通过恢复心肌细胞中生物钟核心基因 *CLOCK*、*BMAL1*、*PER*、*CRY* 的节律性表达,改善能量代谢紊乱状况,减轻与 CHF 相关的心脏损

伤。熊果酸是夏枯草、山楂等中药中常见的五环三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎、调节糖脂代谢、改善胰岛素敏感性以及保护线粒体等功能<sup>[35]</sup>。Kwon等<sup>[36]</sup>研究发现,熊果酸可通过下调*CLOCK*、上调*PER*等基因的表达,恢复生物钟节律,进而调控脂代谢相关基因的周期性表达,促进脂肪酸氧化,减少脂质沉积与脂毒性损伤,从而改善脂质稳态,缓解因脂肪酸氧化障碍和脂代谢产物堆积导致的心肌损伤。这些机制均与CHF的代谢性心肌病变直接相关。黄芪甲苷是从豆科植物黄芪中提取的一种三萜皂苷类化合物,环黄芪醇(cycloastragenol, CAG)是一种以黄芪甲苷为先导化合物优化筛选出的小分子化合物。Li等<sup>[37]</sup>发现,黄芪甲苷可能通过激活SIRT1/AMPK信号通路发挥心脏保护作用。Liu等<sup>[38]</sup>进一步研究发现,在昼夜节律紊乱模型中,CAG可上调*BMAL1*和*CLOCK*的表达,增强脂肪酸氧化,抑制脂质堆积,从而改善心肌能量供应与利用效率。此为CHF伴随的生物钟-代谢轴紊乱提供了调控思路。人参皂苷作为另一类重要的活性成分,也被证实可通过调控生物钟基因来恢复代谢节律<sup>[39]</sup>。其在心肌细胞中能提高葡萄糖转运体蛋白4的表达与转位,协同优化能量代谢模式,改善胰岛素抵抗与脂代谢紊乱<sup>[40]</sup>,从而在细胞层面缓解CHF进程中典型的代谢重构。

综上所述,蛇床子素、熊果酸、CAG及人参皂苷等中药活性成分,可通过调控生物钟核心基因表达,改善CHF中的脂质代谢异常、线粒体功能障碍、糖代谢紊乱及胰岛素抵抗状况,并减轻氧化应激与脂毒性损伤,从而协同优化心肌能量代谢过程。这些发现从“时间药理”角度为中医药干预CHF提供了机制层面的依据。

#### 4 结语

生物钟通过调控线粒体功能、脂肪酸代谢、糖代谢、氧化应激以及炎症反应等多种途径参与能量代谢进程。黄酮类(如川陈皮素)、生物碱类(如小檗碱)、多酚类(如白藜芦醇)等中药有效成分,能够通过调控生物钟核心基因(如*CLOCK*、*BMAL1*、*PER*、*CRY*等)的表达及相关信号通路,改善线粒体功能,促进脂肪酸氧化,提高葡萄糖摄取和利用效率,维持代谢平衡,缓解心肌细胞的氧化应激与炎症反应,从而有效延缓CHF的病理进程,改善心功能。

中药具有多靶点、多途径调节生物钟节律的作用特点,但当前关于中药调节生物钟节律防治CHF能量代谢障碍的机制研究,仍缺乏系统性和深入性,从基础向临床转化仍面临诸多挑战:(1)中药调节生物钟节律改善CHF能量代谢的作用机制,尚缺乏系统性和层级化的阐释,不同活性成分、多靶点与节律网络之间的因果关系仍有待深入解析;(2)现有研究多聚焦于细胞和动物实验,缺乏高质量、大样本随机对照临床试验,生物节律调

控在降低CHF患者再住院率、死亡率以及能量代谢相关指标中的临床价值,尚未得到充分验证。未来应加强基础机制研究与临床研究的双向衔接,系统地挖掘靶向生物钟的中药有效成分及其关键分子通路,结合多组学技术和时间医学研究策略,设计以节律调控为核心机制的临床研究方案,从而推动中药调节生物钟节律防治CHF能量代谢障碍从实验研究向临床应用实现实质性跨越。

#### 参考文献

- [1] 国家心血管病中心心肌病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会,宋雷,等.中国心肌病综合管理指南2025[J].中国循环杂志,2025,40(5):420-462.
- [2] ZHANG L L, JAIN M K. Circadian regulation of cardiac metabolism[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15):e148276.
- [3] 吴佳楠,秦晓光,焦陇鑫,等.子午流注理论在内科疾病中的临床研究进展[J].实用中医内科杂志,2024,38(10):35-38.
- [4] 陈振山,张耀文,王小明,等.生物钟系统调控机体代谢的分子机制及中药干预研究进展[J].药学学报,2020,55(12):2818-2826.
- [5] TAKAHASHI J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock[J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(3):164-179.
- [6] KOLBE I, BREHM N, OSTER H. Interplay of central and peripheral circadian clocks in energy metabolism regulation[J]. J Neuroendocrinol, 2019, 31(5):e12659.
- [7] NAKAHATA Y, KALUZOVA M, GRIMALDI B, et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control[J]. Cell, 2008, 134(2):329-340.
- [8] HU J G, LIU T, FU F, et al. Omentin1 ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure via SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial dynamical homeostasis and mitophagy[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):447.
- [9] JACOBI D, LIU S H, BURKEWITZ K, et al. Hepatic BMAL1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness[J]. Cell Metab, 2015, 22(4):709-720.
- [10] MARCHEVA B, RAMSEY K M, BUHR E D, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. Nature, 2010, 466(7306):627-631.
- [11] ZHANG Y X, FANG B, EMMETT M J, et al. Discrete functions of nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  couple metabolism to the clock[J]. Science, 2015, 348(6242):1488-1492.
- [12] JORDAN S D, LAMIA K A. AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 366(2):163-169.

- [13] LAMIA K A, SACHDEVA U M, DITACCHIO L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation[J]. *Science*, 2009, 326(5951):437-440.
- [14] BROWN D A, PERRY J B, ALLEN M E, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4):238-250.
- [15] THAI P N, DAUGHERTY D J, FREDERICH B J, et al. Cardiac-specific conditional knockout of the 18-kDa mitochondrial translocator protein protects from pressure overload induced heart failure[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16213.
- [16] WANG P W, YU B H, LIU L J, et al. Role of circadian rhythms in heart failure: insights from myocardial energy metabolism[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):770.
- [17] XIN M L, BI F J, WANG C, et al. The circadian rhythm: a new target of natural products that can protect against diseases of the metabolic system, cardiovascular system, and nervous system[J]. *J Adv Res*, 2025, 69:495-514.
- [18] LI X D, ZHUANG R X, LU Z T, et al. Nobiletin promotes lipolysis of white adipose tissue in a circadian clock-dependent manner[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 132:109696.
- [19] NEBA AMBE G N N, BREDA C, BHAMBRA A S, et al. Effect of the Citrus Flavone nobiletin on circadian rhythms and metabolic syndrome[J]. *Molecules*, 2022, 27(22):7727.
- [20] MILEYKOVSKAYA E, YOO S H, DOWHAN W, et al. Nobiletin: targeting the circadian network to promote bioenergetics and healthy aging[J]. *Biochemistry*, 2020, 85(12):1554-1559.
- [21] HE B K, NOHARA K, PARK N, et al. The small molecule nobiletin targets the molecular oscillator to enhance circadian rhythms and protect against metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4):610-621.
- [22] OKADA Y, OKADA M. Quercetin, caffeic acid and resveratrol regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(2):1021-1032.
- [23] XU L Y, ZHAO W J, WANG D M, et al. Chinese medicine in the battle against obesity and metabolic diseases[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:850.
- [24] 努尔比耶·努尔艾合麦提, 地力乎马·地力木拉提, 阿乐哈尔·拜山, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨氧化小檗碱和小檗胺对心肌细胞的保护作用[J]. *中南药学*, 2025, 23(8):2290-2297.
- [25] 张玮芸, HO C T, 吕慕雯. 基于脂质组学研究胡椒碱对肥胖大鼠脂代谢基因昼夜节律的影响[J]. *食品科学*, 2024, 45(9):124-134.
- [26] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(14):4722-4731.
- [27] LI J, WEI L P, ZHAO C C, et al. Resveratrol maintains lipid metabolism homeostasis via one of the mechanisms associated with the key circadian regulator BMAL1[J]. *Molecules*, 2019, 24(16):2916.
- [28] 吕芳, 苏幼红, 张富春, 等. 植物活性成分对表观遗传调节的研究概况[J]. *中草药*, 2008, 39(10):1580-1583.
- [29] 王玉真, 高爽, 李凌军, 等. 菊苣酸生物活性及其药理作用研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(15):1729-1733.
- [30] GUO R, ZHAO B T, WANG Y J, et al. Cichoric acid prevents free-fatty-acid-induced lipid metabolism disorders via regulating BMAL1 in HepG2 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(37):9667-9678.
- [31] 程会军. EGCG通过生物钟基因BMAL1减轻高脂诱导小鼠代谢紊乱的效应和机制[D]. 合肥:安徽农业大学, 2022.
- [32] MI Y S, QI G Y, FAN R, et al. EGCG ameliorates diet-induced metabolic syndrome associating with the circadian clock[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2017, 1863(6):1575-1589.
- [33] 王丹妮, 郭晋良, 仝立国, 等. 蛇床子催眠活性组分对PCPA损伤大鼠松果体细胞的保护作用及钟基因表达调控机制[J]. *中药材*, 2021, 44(1):182-185.
- [34] 王小燕. 小鼠高脂晚餐对肝脏生物钟和脂质生成基因表达影响以及蛇床子素干预作用研究[D]. 苏州:苏州大学, 2013.
- [35] 罗乐, 黄仕芳, 李玉婷. 熊果酸对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用及机制[J]. *中南农业科技*, 2025, 46(6):79-81, 106.
- [36] KWON E Y, SHIN S K, CHOI M S. Ursolic acid attenuates hepatic steatosis, fibrosis, and insulin resistance by modulating the circadian rhythm pathway in diet-induced obese mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1719.
- [37] LI Q Y, ZHANG S Z, LI Y Y, et al. Astragaloside IV alleviates radiation-induced heart disease by regulating energy metabolism[J]. *Phytomedicine*, 2025, 146:157135.
- [38] LIU J, GAO D X, DAN J H, et al. The protective effect of cycloastragenol on aging mouse circadian rhythmic disorder induced by D-galactose[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):16408-16415.
- [39] HA H, SHIN H, MIN S, et al. Therapeutic potential of ginsenosides in circadian rhythm-based skin disorders[J]. *J Ginseng Res*, 2025, 49(4):366-375.
- [40] 刘燃, 林志, 杨帆, 等. 人参皂苷Rg<sub>3</sub>通过Sestrin2保护心肌细胞的作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(6):19-25.

(收稿日期:2025-09-02 修回日期:2026-01-04)

(编辑:邹丽娟)