

引用:陈颖,曹辉,王仲建,王允吉,钱志强.参附仙苓汤治疗心衰的临床疗效及网络药理学研究[J].中医药导报,2025,31(12):155-162.

参附仙苓汤治疗心衰的临床疗效及网络药理学研究^{*}

陈 颖¹,曹 辉¹,王仲建¹,王允吉¹,钱志强²

(1.南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院,江苏 南京 210003;

2.泰州市姜堰中医院,江苏 泰州 225500)

[摘要] 目的:通过临床研究结合网络药理学方法探讨参附仙苓汤治疗心衰的临床疗效和作用机制。方法:将100例心功能分级Ⅱ~Ⅲ级的心衰患者,随机分为对照组和试验组,每组50例。对照组采用常规西药方案治疗,试验组在常规西药治疗的基础上加用参附仙苓汤,疗程为15 d。治疗结束后观察两组患者治疗前后相应指标的变化情况以及临床有效率。(1)心功能指标:左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF);(2)血清指标:脑钠肽(BNP)、N端前脑钠肽(NT-proBNP)、白细胞介素-6(IL-6);(3)6 min步行距离(6MWD)。运用网络药理学方法,从TCMSP数据库中获得参附仙苓汤活性成分及其潜在靶点,利用GeneCards及OMIM数据库筛选心衰的靶点,将共同靶点通过String数据库构建出蛋白质相互作用网络(PPI),利用Cytoscape 3.9.1软件,构建药物-成分-靶点-疾病互作网络;最后进行基因本体(GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路的富集研究。结果:(1)治疗后,两组患者心功能指标LVEF水平较治疗前均升高,且试验组明显高于对照组($P<0.05$),心功能指标LVESV、LVEDV水平较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(2)治疗后,两组患者6MWD较治疗前均提高,且试验组明显高于对照组($P<0.05$)。(3)治疗后,两组患者血清指标BNP、NT-proBNP、IL-6值较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗后,试验组有效率为94.00%(47/50),高于对照组的78.00%(39/50)($P<0.05$)。(5)筛选出了符合标准的多种活性成分(如Neokadsuranic acid B,Icariside A7等),确定109个药物与HF的交集靶点,构建了相关网络。(6)PPI网络中,IL-6、半胱氨酸蛋白酶-3(CASP3)、6号染色体基因(ESR1)、表皮生长因子受体(EGFR)、B淋巴细胞瘤-2基因(BCL2)等为关键靶点。(7)GO富集显示涉及细胞对化学刺激等多种生物学过程、膜筏等细胞成分及DNA结合转录因子活性等分子功能。(8)KEGG分析富集出化学致癌-受体激活、脂质代谢与动脉粥样硬化等多条信号通路。结论:参附仙苓汤通过多成分、多靶点、多信号通路的作用机制来发挥抑制炎性因子IL-6表达,降低血清中BNP、NT-proBNP值,改善患者心功能指标,提高运动耐力,临床疗效明显。

[关键词] 心衰;参附仙苓汤;网络药理学;心功能;运动耐力;临床疗效;作用机制

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)12-0155-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.025

Clinical Efficacy and Network Pharmacology Study of Shenfu Xianling Decoction (参附仙苓汤) in Treating Heart Failure

CHEN Ying¹, CAO Hui¹, WANG Zhongjian¹, WANG Yunji¹, QIAN Zhiqiang²

(1.Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/The Second Hospital of Nanjing, Nanjing Jiangsu 210003, China; 2.Taizhou Jiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou Jiangsu 225500, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy and mechanism of Shenfu Xianling Decoction (参附仙苓汤, SFXLD) in treating heart failure (HF) through clinical study and network pharmacology. Methods: 100 HF patients (NYHA II - III) were randomly divided into control and experimental groups (50 each). The control group received conventional Western medicine; the experimental group received SFXLD plus conventional medicine for 15 days. Cardiac function (LVEDV, LVESV, LVEF), serum markers (BNP, NT-proBNP, IL-6), 6-

*基金项目:江苏省中医药管理局面上项目(MS2023154);泰州市科技局项目(TS201935)

通信作者:钱志强,男,主管药师,研究方向为药理学

minute walk distance (6MWD), and clinical efficacy were observed. Using network pharmacology methods, the active ingredients of SFXLD and their potential targets were obtained from the TCMSP database. Targets related to HF were screened using the GeneCards and OMIM databases. The common targets were used to construct a protein–protein interaction (PPI) network via the STRING database. Subsequently, a drug–component–target–disease interaction network was built using Cytoscape software (version 3.9.1). Finally, Gene Ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment studies were performed. Results: (1) After treatment, the levels of the cardiac function index LVEF increased in both groups compared to pre-treatment levels, and the increase was significantly greater in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). Conversely, the levels of the cardiac function indices LVESV and LVEDV decreased in both groups compared to pre-treatment levels, and the decreases were significantly greater in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). (2) After treatment, the 6MWD improved in both groups compared to pre-treatment, and the improvement was significantly greater in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). (3) After treatment, the serum levels of BNP, NT-proBNP, and IL-6 decreased in both groups compared to pre-treatment levels, and the decreases were significantly greater in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). (4) After treatment, the effective rate in the experimental group was 94.00% (47/50), which was significantly higher than the 78.00% (39/50) in the control group ($P<0.05$). (5) Multiple active ingredients meeting the criteria (such as Neokadsuranic acid B and Icariside A7) were screened, 109 intersecting targets between the drug and HF were identified, and relevant networks were constructed. (6) In the PPI network, key targets included IL-6, Caspase-3 (CASP3), Estrogen Receptor 1 (ESR1) located on chromosome 6, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), and B-cell Lymphoma 2 (BCL2). (7) GO enrichment analysis revealed involvement in various biological processes such as cellular response to chemical stimuli, cellular components like membrane rafts, and molecular functions including DNA-binding transcription factor activity. (8) KEGG analysis enriched multiple signaling pathways, including Chemical carcinogenesis–receptor activation, Lipid metabolism and atherosclerosis. Conclusion: SFXLD can improve cardiac function, exercise tolerance, and reduces BNP, NT-proBNP, IL-6 through multi-component, multi-target, multi-pathway mechanisms, showing significant clinical efficacy.

[Keywords] heart failure; Shenfu Xianling Decoction; network pharmacology; cardiac function; exercise tolerance; clinical efficacy; mechanism of action

心衰(heart failure, HF)是临床中复杂的临床症状群之一,多表现为呼吸困难、乏力、水液潴留等^[1]。发病因素包括冠心病、生活方式的改变、人口老龄化加重等其他心血管系统疾病^[2]。一项大型流行病学调查研究显示,HF在我国成年人总人群中、男性和女性中的发病率分别为0.9%、0.7%和1.0%^[3]。HF患者的治疗多以延长患者生存时间、提高患者生活质量为目的,从目前临床的治疗现状来看,常规西药治疗效果欠佳,会出现不良反应。中医学中“心衰”属于“胸痹”“喘证”“心悸”“水肿”等范畴,从古至今积累了丰富的经验^[4]。大量循证医学证实,使用中医药治疗HF,能有效改善患者的临床症状,提高患者生活质量,降低药物的毒副作用^[4]。

参附仙苓汤属于中药方剂,成分复杂,虽临床疗效显著,但作用机制尚不明确。因此,本研究运用网络药理学方法,深入探究人参、附子、淫羊藿、茯苓治疗HF的潜在作用机制,挖掘其中药活性成分、作用靶点及相关信号通路,以期为中药治疗HF提供科学依据,为临床治疗HF提供新的思路和策略。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《中国心力衰竭诊断和治疗

指南2018》^[5]。主要标准:阵发性夜间呼吸困难;颈静脉怒张或搏动增强;肺部啰音/呼吸音减弱;急性肺水肿;静脉压升高(>1.57 kPa)。次要标准:踝部水肿/尿量减少而体质量增加;无上呼吸道感染的夜间咳嗽;劳力性呼吸困难;瘀血性肝肿大,有时表现肝区疼痛或不适;心动过速(心率>120次/min)。同时存在2个主要标准或1个主要标准加2个次要标准即可确诊。

1.1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中心肾阳虚型的辨证标准^[6]。主症:喘息气促,水肿现象,心悸怔忡,身体乏力;次症:咳嗽咳痰,腹部胀满,小便量少,口唇青紫,四肢发冷;舌象:舌质通常比较淡,甚至出现紫暗,舌苔多为白腻或者滑腻;脉象:沉细、结代或者细数。符合2项主症或主症1项加次症2项者即可辨证。

1.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断与中医辨证标准;(2)心功能分级Ⅱ~Ⅲ级;(3)年龄18~80岁;(4)已进行2周固定剂量的西药治疗;(5)临床相关状况稳定或其他并发症在可控范围之内;(6)患者自愿参与并积极配合治疗,签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)孕妇及哺乳期女性;(2)合并严重的基础性疾病;(3)合并严重认知障碍和既往有其他精神疾病;(4)对口服中药过敏;(5)临床资料不全;(6)依从性差;

(7)近3个月内或正在参与其他临床药物试验;(8)研究者判断不适合参加试验。

1.4 研究对象 选取2019年6月至2020年6月符合纳入标准的住院或门诊心衰患者100例。采用随机数字表法将患者分为对照组50例和试验组50例。本研究已通过泰州市姜堰中医院医学伦理委员会的审核批准,伦理审批号:2019—010—005。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 采用常规西药治疗:呋塞米片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,规格:20 mg/片,批号:1911086),1次/d,20 mg/次;螺内酯片(江苏正大丰海制药有限公司,规格:20 mg/片,批号:1908121),1次/d,40 mg/次;酒石酸美托洛尔片(无锡阿斯利康制药有限公司,规格:25 mg/片,批号:1911A50),2~3次/d,6.25 mg/次,后续根据患者实际情况进行动态调整,最大剂量2次/d,50~100 mg/次;厄贝沙坦片(浙江华海药业股份有限公司,规格:75 mg/片,批号:0000094613),1次/d,75 mg/次。以上片剂均口服,连续服用15 d。

1.5.2 试验组 在常规西药治疗的基础上加服参附仙苓汤。参附仙苓汤药物组成:附片5 g(批号:0060983),人参20 g(批号:20190901),淫羊藿10 g(批号:20200701),茯苓20 g(批号:200616)。所有药物均由泰州市姜堰中医院提供,由医院中药煎药室煎制。操作方法:根据泰州市姜堰中医院中药煎煮标准化操作规程实施,加入常温饮用水没过药物1 cm左右,浸泡30 min后放入煎药机中煮沸。第1次煎煮后倒出药液,再加入适量常温水刚好没过药物进行第2次煎煮,再次倒出药液并与第1次药液混匀。服用方法:煎煮的药液均分为两份,早晚饭后各温服1份,连续服用15 d。

1.6 观察指标

1.6.1 心功能指标 用全数字心脏彩色多普勒超声诊断仪测量两组患者治疗前后的左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume,LVESV)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。

1.6.2 6 min步行试验 根据2002年美国胸科协会的《6 min步行试验指南》^[7]进行试验。试验仪器:计时器、血压计、可移动椅子、氧气、除颤仪等。试验方法:患者在长约30 m的走廊内来回行走,尽可能快步走完6 min,必要时可稍作休息,如果患者在步行当中通过检测或者观察出现恶性心律失常、心绞痛、严重呼吸困难、昏厥等状况时,应立即停止试验。步行结束后,测量记录6 min内走过的最长距离,并记录步行过程中产生的特殊情况,如昏厥、呼吸困难、心律失常等。6 min步行距离(6-minute walk distance,6MWD)<150 m,表明为重度心功能不全;150~425 m为中度心功能不全;426~550 m为轻度心功能不全。

1.6.3 血清指标测定 分别于治疗前后抽取两组患者的清晨空腹静脉血,检测患者的血清脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)、N端前脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)。BNP、NT-proBNP采用放射免疫法检测,IL-6采用酶联免疫吸附试验进行检测。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中相关标准评估患者疗效。显效:患者呼吸困难、咳嗽等症状完全消失,心功能指标恢复至正常水平;有效:患者症状及心功能指标明显改善,心功能分级提高1级;无效:患者症状及心功能指标无明显变化,心功能分级无变化,甚至加重。总有效率(%)=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.8 统计学方法 数据分析采用SPSS 27.0统计学软件。计量资料符合正态分布且方差齐,用“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验,组内比较采用配对t检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义^[8]。

1.9 收集药物中的活性成分及其潜在靶点 运用中药系统药理数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TCMSP),以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(drug-likeness,DL)≥0.18为条件^[9],对人参、附子、淫羊藿和茯苓中的活性成分进行筛选,从而确定这些药材中的有效成分^[10~11]。通过整合这些中药的活性成分与其作用靶点,构建出中药有效成分与相应靶点基因之间的关联网络。

1.10 药物治疗HF靶点的相关基因筛选 利用GeneCards及OMIM数据库,以“Heart failure”为关键词进行搜索,搜集疾病相关靶点基因。借助R语言的Venn包功能,对药物作用靶点基因与心衰关联基因进行去重处理,并计算两者的交集,从而确定治疗心衰的药物具体作用靶点基因。

1.11 蛋白互作网络构建及核心靶点基因的筛选 为深入探究中药成分在治疗心衰过程中各蛋白质间的相互作用机制,将中药作用靶点与心衰相关基因的交集部分输入至String数据库中进行分析。在此过程中,选取参数如下:将生物种类限定为“人类(Homosapiens)”;互作评分阈值设定为0.7;隐藏所有孤立蛋白节点,构建用于治疗心衰的蛋白质相互作用网络(protein–protein interaction network,PPI)。

1.12 药物–成分–靶点–疾病互作网络的构建 将药物–有效活性成分–靶点基因–疾病形成数据输入Cytoscape 3.9.1平台,通过该平台的Network Analyzer功能模块对网络结构特征进行分析,经过优化处理,绘制出“有效活性成分–靶点基因–HF”网络调控关系图。

1.13 GO和KEGG富集分析 利用R软件中的clusterProfiler 4.6.2插件,分别对中药涉及的HF靶点进行基因本体(gene ontology,GO)功能及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路的富集研究。在GO功能富集过程中,以 $P < 0.05$ 作为筛选标准,并从筛选结果中挑出 $P < 0.05$ 的生物学过程前10项,进而制作成条形图以直观展示。在KEGG通路富集分析中,同样采用 $P < 0.05$ 作为显著性的判定阈值,并选取 $P < 0.05$ 的信号通路前20个,利用气泡图进行可视化呈现。

2 结 果

2.1 临床研究部分

2.1.1 基线资料 两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。(见表1)

表1 两组患者基线资料比较

组别	n	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	心功能/例	
		男	女		Ⅱ级	Ⅲ级
对照组	50	22	28	68.65±4.63	24	26
试验组	50	20	30	67.87±4.59	23	27
检验统计量		$\chi^2=0.016$		$t=0.846$		$\chi^2=0.040$
P		0.899		0.400		0.841

2.1.2 两组患者治疗前后LVEF水平比较 治疗前,两组患者的心功能指标LVEF比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的心功能指标LVEF水平较治疗前均升高,且试验组明显高于对照组($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者治疗前后 LVEF 值比较 ($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	37.04±3.60	43.49±4.30	-8.133	0.000
试验组	50	37.47±3.76	46.34±5.27	-9.688	0.000
t		-0.573	-2.957		
P		0.568	0.004		

2.1.3 两组患者治疗前后LVESV比较 治疗前,两组患者的心功能指标LVESV比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的心功能指标LVESV较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患者治疗前后 LVESV 比较 ($\bar{x}\pm s$,mL)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	152.72±10.86	145.59±9.18	3.545	0.001
试验组	50	151.38±11.06	139.40±7.61	6.310	0.000
t		0.612	3.673		
P		0.542	0.000		

2.1.4 两组患者治疗前后LVEDV比较 治疗前,两组患者的心功能指标LVEDV比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的心功能指标LVEDV较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(见表4)

表4 两组患者治疗前后 LVEDV 比较 ($\bar{x}\pm s$,mL)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	106.65±8.66	98.26±6.89	5.361	0.000
试验组	50	105.79±8.50	89.05±5.68	11.579	0.000
t		0.504	7.291		
P		0.615	0.000		

2.1.5 两组患者治疗前后6MWD比较 治疗前,两组患者6MWD比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者6MWD较治疗前均提高,且试验组明显高于对照组($P<0.05$)。(见表5)

表5 两组患者治疗前后 6MWD 比较 ($\bar{x}\pm s$,m)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	266.42±23.33	327.81±28.70	-11.737	0.000
试验组	50	262.94±21.78	371.42±32.92	-19.433	0.000
t		0.771	-7.061		
P		0.443	0.000		

2.1.6 两组患者治疗前后血清BNP值比较 治疗前,两组患者血清BNP值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组

患者血清BNP值较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(见表6)

表6 两组患者治疗前后血清 BNP 值比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	516.65±42.55	402.92±56.29	11.397	0.000
试验组	50	512.69±37.55	371.41±35.77	19.263	0.000
t		0.493	3.341		
P		0.623	0.001		

2.1.7 两组患者治疗前后血清NT-proBNP值比较 治疗前,两组患者血清NT-proBNP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清NT-proBNP值较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(见表7)

表7 两组患者治疗前后血清 NT-proBNP 值比较

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	2439.34±67.70	1387.37±39.18	95.098	0.000
试验组	50	2439.16±66.26	968.74±48.40	126.714	0.000
t		0.013	47.537		
P		0.989	0.000		

2.1.8 两组患者治疗前后血清IL-6值比较 治疗前,两组患者血清IL-6值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清IL-6值较治疗前均降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。(见表8)

表8 两组患者治疗前后血清 IL-6 值比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	5.08±0.54	4.45±0.49	6.109	0.000
试验组	50	5.10±0.51	3.17±0.37	21.659	0.000
t		-0.190	14.741		
P		0.849	0.000		

2.1.9 两组患者临床疗效比较 试验组总有效率为94.00%(47/50),高于对照组的78.00%(39/50),差异有统计学意义($P<0.05$),表明参附仙苓汤具有一定的临床疗效。(见表9)

表9 两组患者临床疗效 [例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	8(16.00)	31(62.00)	11(22.00)	39(78.00)
试验组	50	12(2.00)	35(70.00)	3(6.00)	47(94.00)
χ^2					5.316
P					0.021

2.2 网络药理学研究部分

2.2.1 中药活性成分的筛选 利用传统中医药数据库(TCMSP)筛选药材中的活性成分,依据口服生物利用度(OB)≥30%,类药性指数(DL)≥0.18的标准进行挑选,具体有效成分列表。(见表10)

2.2.2 活性成分及疾病相关靶点收集 经过PERL脚本处理后的中药作用靶基因,与GeneCards和OMIM数据库中筛选出的心脏衰竭相关靶基因进行比对并剔除重复项,最终确定出112个独特的药物作用靶基因以及16 661个特有的疾病相关靶基因。通过比较分析,发现共有109个靶点同时为药物与心脏衰竭所影响,绘制的韦恩图见图1。

表10 参附仙苓汤类药性指数排名前20的活性成分表

活性成分ID	英文全称
MOL002401	新南五味子酸B(Neokadsuranic acid B)
MOL004427	淫羊藿次苷A7(Icariside A7)
MOL000300	去氢依布里克酸(dehydroeburicoic acid)
MOL005357	五味子乙素(Gomisin B)
MOL000787	延胡索碱(Fumarine)
MOL000285	猪苓酸A[(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid]
MOL005317	去氢高三尖杉酯碱(Deoxyharringtonine)
MOL000273	茯苓酸[2(R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid]
MOL000276	7,9(11)-去氢茯苓酸[7,9(11)-dehydropachymic acid]
MOL000280	去氢土莫酸[2(R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid]
MOL000283	过氧化麦角甾醇(Ergosterol peroxide)
MOL000289	茯苓酸(pachymic acid)
MOL000275	雷丸酸(trametenolic acid)
MOL000287	3β-羟基-24-亚甲基-8-羊毛脂烯-21-酸(3beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid)
MOL005376	人参二醇(Panaxadiol)
MOL002434	肉苁蓉苷I_qt(CarnosiflosideI_qt)
MOL005401	人参皂苷Rg5_qt(ginsenoside Rg5_qt)
MOL005348	人参皂苷Rh4_qt(Ginsenoside-Rh4_qt)
MOL000279	啤酒甾醇(Cerevisterol)
MOL004382	淫羊藿A(Yinyanghuo A)

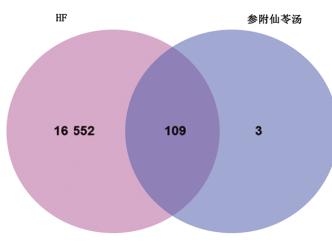


图1 药物-疾病交集靶点韦恩图

2.2.3 “药物-成分-主要靶点-通路-疾病”网络 利用Cytoscape 3.9.0软件,将参附仙苓汤的核心作用靶点、相关病证以及信号通路数据进行可视化操作,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图。其中某一特定活性成分可能连接多个作用靶点,而多个活性成分亦可能指向同一作用靶点,揭示了参附仙苓汤通过多靶点途径对HF发挥治疗作用。(见图2)

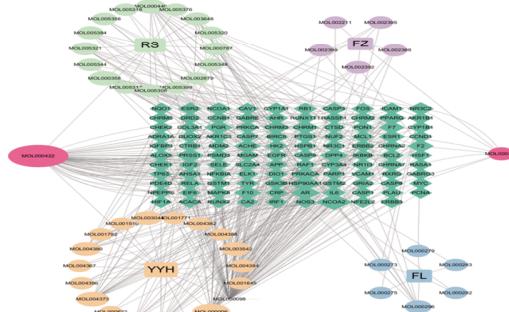


图2 药物-疾病网络图

2.2.4 PPI网络图构建及关键靶点筛选 将筛选出的109个共有靶点输入至String数据库进行深入分析,进而构建PPI蛋白互作图(见图3)。从图3所示,该网络由109个节点构成,并拥有1 196个连接边,计算出节点的平均连接度为21.9。在此网络图中,IL6、CASP3、ESR1、EGFR、BCL2这5个节点的度值最高,显示出它们在网络中占据了关键地位,其与其他节点的联系十分紧密,暗示这些基因可能与药物效能的发挥及其作用机制有着紧密的联系。(见图4)

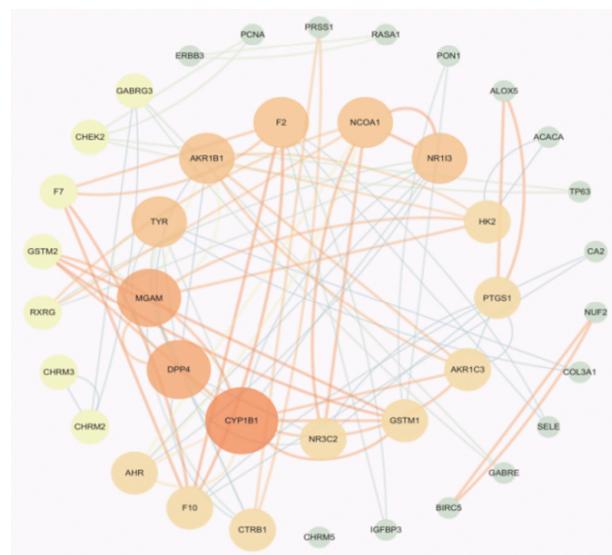


图3 药物-疾病网络图

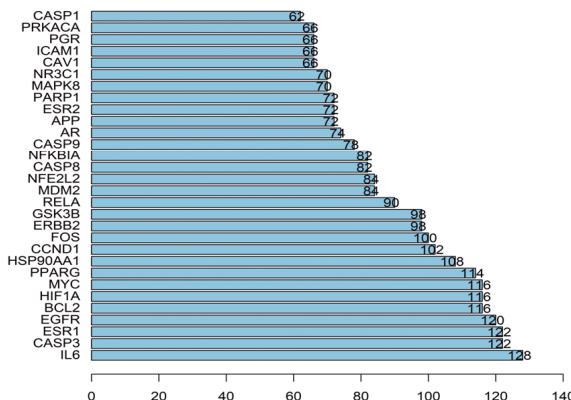


图4 药物-疾病核心靶蛋白

2.2.5 GO分析结果 经过R语言处理,将关键靶标基因转换成ID,随后导入R环境中,执行GO功能富集分析,生成了相应的GO富集图,纵坐标代表的是GO各个条目,横坐标代表富集到与该条目的靶点数目。对图进行分析可知,共计1 483个GO富集条目被识别出来,其中1281个条目属于生物学过程(biological process,BP)类别,主要包括了细胞对化学刺激的响应、对低氧环境的适应、对氧气浓度降低的反应、对放射线的响应及神经元凋亡等过程。另外,有67个条目属于细胞成分(cellular component,CC)类别,如膜筏、膜小域、突触后膜、内切酶复合体和突触膜等。而分子功能(molecular function,MF)类别下有135个条目,主要涵盖DNA结合转录因子活性、RNA聚合酶II专一性DNA结合转录因子活性、核受体功能、配体激活的转录因子活性及神经递质受体活性等方面。(见图5)

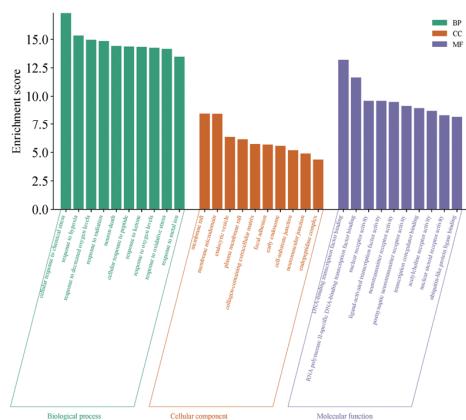


图5 GO富集分析

2.2.6 KEGG代谢通路富集分析 执行针对特定靶点的KEGG通路富集分析,其中Y轴代表各类KEGG路径,气泡的直径与涉及基因数量成正比,X轴则代表富集倍数,而色彩的浓淡代表着 $-\lg(P)$ 值的大小。通过分析,共发现142个信号通路被富集,从中挑选了最重要的20个通路,并通过气泡图形式进行了可视化展示。这些通路主要包括化学致癌过程中的受体激活作用、脂质代谢与动脉粥样硬化的关系、前列腺癌相关路径、乙型肝炎的路径、细胞程序性死亡、流体剪切力在动脉粥样硬化中的作用,以及甲状腺激素的信号传导等。(见图6)

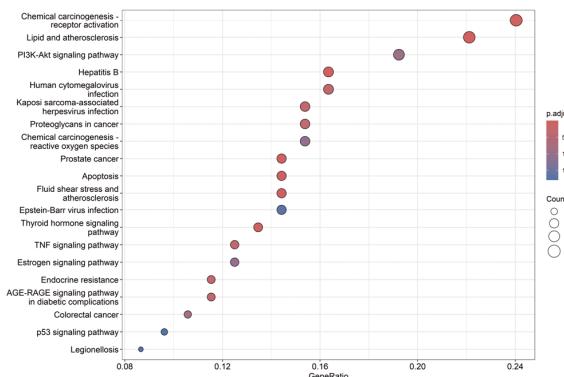


图6 KEGG富集分析气泡图

3 讨论

HF的治疗是心血管领域的一大挑战,攻克它迫在眉睫。有研究发现,心衰患者出院3个月左右,死亡患者大约占15%,出院3个月后再次入院的患者大约占30%,出院6个月后再次入院的心衰患者有43%~52%。近年来,在治疗心衰方面,虽西医的技术不断完善,但长期使用西药,会出现许多不良反应,从而导致治疗效果不佳^[12]。相关研究显示,中医药在抗炎、抗凋亡、抗纤维化、调节代谢能力等方面具有显著作用。中医药还能改善心衰患者的心脏功能,降低再入院率与病死率^[13]。本研究中的验方组成为附片、人参、淫羊藿和茯苓。方中人参能大补元气,补中益气;淫羊藿能补肾壮阳,祛风除湿;茯苓能宁心健脾,利水消肿;附子则回阳救逆,补火助阳,散寒止痛。现代药理学研究表明,人参中的人参皂苷Rg₁具有广泛的药理作用,可抑制心肌肥大、减少心肌细胞凋亡、调节心肌细胞线粒体功能,是治疗心衰的潜在有效物质^[14];附子可以增强心脏的收缩力、增加心室的压力,提高心输出量,同时附子既可促进血栓形成,也可抗血栓,具有双重作用^[15];茯苓则能增加心肌收缩力,保护心脏功能^[16];淫羊藿中的淫羊藿苷可抑制细胞增殖、降低氧化应激反应,通过改善血管重塑,起到抗动脉粥样硬化作用^[17]。

心衰多为心阴阳两虚,心阳虚则周身易冷,入附片以补火,回阳散寒。心阴虚则血少,臣药人参加阴养血,治其缺血所致心悸头晕。而心衰者,多为久病,火居心不旺则反克其敌之肾水,肾水既衰,肝水随枯,风邪入身无处脱出,故加淫羊藿,可祛风除湿,强筋健骨。最后使茯苓入方,以其平性缓和全方热燥之弊。心阴虚久则于胃及心包生痰饮,故入茯苓可利水渗湿。心衰久者,因心藏神明,心败则神不固,常半夜失眠,故入茯苓有安神助眠之功。

临床研究结果显示,在常规西药治疗的基础上加用参附仙苓汤,治疗总有效率达到94%,效果显著。参附仙苓汤能调节机体神经内分泌功能,抑制心肌炎症损伤、心肌细胞凋亡、心肌细胞自噬及氧化应激损伤等,从而发挥药效。与治疗前相比,HF患者的LVEF显著提高,LVESV、LVEDV显著缩小,表明参附仙苓汤能有效改善心功能,减轻患者心脏负荷。6 min步行试验可以用于评价心脏的储备功能,从而测评出心力衰竭治疗的效果。6MWD越短,脑钠肽的水平越高。结果显示:用药前患者的步行距离很短,使用了西药后,步行距离大大增加,而加用了参附仙苓汤后,6MWD大幅度提高,表明患者的

运动耐力有所提高。BNP和NT-proBNP是评价心衰的重要指标之一。炎症因子IL-6能参与机体多种炎症反应,可损伤心肌细胞^[18]。IL-6水平的变化,在临幊上可用于判断治疗方案的有效性。本研究中,患者使用参附仙苓汤后,BNP和NT-proBNP值明显降低,炎症因子IL-6的表达也有效减少。这些指标的变化说明HF患者症状有所缓解,生活质量大大提高,表明参附仙苓汤具有一定的临床疗效。

在网络药理学研究中,筛选得到109个药物与HF的交集靶点,揭示了中药治疗HF可能的作用位点。这些靶点涉及多个生理过程和信号通路,暗示了中药通过多靶点协同作用发挥治疗效果的可能性。其中,PPI网络中度值排名前五的核心靶点IL-6、CASP3、ESR1、EGFR、BCL2,在药物发挥药效过程中可能起到关键作用。IL-6作为一种重要的炎症因子,在心力衰竭的发生发展中具有重要影响。抑制其表达或活性可能有助于减轻炎症反应,改善心脏功能^[19-20]。CASP3参与细胞凋亡过程,调控该靶点可能减少心肌细胞的凋亡,保护心脏组织^[21]。ESR1作为雌激素受体,可能通过调节激素信号通路,对心脏产生保护作用;EGFR与细胞的增殖、分化和修复密切相关,对其的调节或许有助于促进心肌细胞的修复和再生^[22];BCL2是细胞凋亡的关键调控因子,影响其表达可调节心肌细胞的存活与死亡平衡。

GO富集分析结果显示,生物学过程主要涉及细胞对化学应激、缺氧、辐射等的反应。这提示中药可能通过调节细胞的应激反应机制,帮助心肌细胞在恶劣环境下维持正常功能^[23-25]。细胞组成成分和分子功能相关条目也反映出中药可能对心肌细胞的结构和功能产生多方面的影响,例如调节膜筏的组成以影响信号传导,通过调节核受体活性以调控基因表达等^[26-28]。KEGG通路富集分析表明,中药治疗HF可能与多个信号通路相关,如化学致癌作用-受体激活、脂质和动脉粥样硬化、细胞凋亡等通路。化学致癌作用-受体激活通路的参与可能暗示中药通过调节受体功能,影响细胞的增殖和分化,从而对心脏疾病产生治疗作用^[29];脂质和动脉粥样硬化通路与HF的发生发展密切相关,中药或许通过调节脂质代谢、抑制动脉粥样硬化的进展,改善心脏的供血和功能^[30];细胞凋亡通路的富集进一步支持了中药可能通过调控细胞凋亡来保护心肌细胞的观点^[31]。

尽管本研究取得了一定的成果,但仍存在一些局限性:首先,选取的样本量有限,数据分析可能存在偏倚现象。其次,本研究在筛选活性成分和靶点时,采用了一些既定的标准和数据库,这些标准和数据库可能存在一定的局限性和不完整性。基于本研究的局限性,未来的研究可以从以下几个方面展开:首先,加大临床样本量,使结果更完善更具有说服力;其次,不断完善数据库和筛选标准,整合更多的研究数据,提高活性成分和靶点筛选的准确性和全面性。同时,可以结合现代分析技术,如代谢组学、蛋白质组学等,从多个层面深入研究中药治疗HF的机制,挖掘更多潜在的活性成分和作用靶点。综上,本研究通过网络药理学方法对参附仙苓汤治疗HF的作用机制进行了初步探索,并结合临床研究数据,证实了参附仙苓汤的实际治疗效果,具有临床推广意义。

参考文献

- [1] 郭慧.真武汤联合强心利尿贴治疗慢性心衰阳虚水泛证临床观察[J].光明中医,2024,39(4):708-710.
- [2] 温玉,胡琨建,邓林华,等.《金匮要略》气血水三分论治心力衰竭探究[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(8):1217-1219,1228.
- [3] 邓元江,梁伟雄,张卫,等.生脉胶囊对压力超负荷慢性心衰大鼠心室重构的影响[J].广州中医药大学学报,2008,25(2):142-146.
- [4] 李中政,郭进建.真武汤合桂枝茯苓丸治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭的疗效及网络药理学研究[J].广州中医药大学学报,2024,41(7):1701-1713.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.
- [7] PRZYBYŁOWSKI T, TOMALAK W, SIERGIEJKO Z, et al. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT) [J]. Pneumonol Alergol Pol,2015,83(4):283-297.
- [8] 曾朝辉,文成,周全,等.地龙散联合中药热奄包治疗血瘀型腰椎间盘突出症的疗效及其对血清炎症因子水平的影响[J].中医药导报,2025,31(2):71-74.
- [9] 李倩,吴雍真,柴艺汇,等.基于网络药理学研究淫羊藿改善心肌重塑的有效成分和作用机制[J].辽宁中医杂志,2021,48(7):187-191.
- [10] 赵苗青,李丰,石彬彬,等.系统药理学(VI):TCMSP数据库及其应用[J].中医药信息,2020,37(3):22-29.
- [11] 马璐,田国祥,耿辉,等.中药系统药理数据库TCMSP及其分析应用简介[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(12):1413-1416.
- [12] 梁涛,吴露.桃红四物汤合五苓散加减辅治心衰水肿疗效观察[J].实用中医药杂志,2023,39(12):2414-2416.
- [13] 高飞,付强,包书茵,等.中医药治疗慢性心力衰竭机制的研究进展[J].中医药信息,2022,39(05):85-89.
- [14] LI S G, YAN M Z, ZHANG D, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on the senescence of vascular smooth muscle cells[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(3):gmr8409.
- [15] 李庆玲,赵帅,孙乐婷,等.人参附子有效成分强心作用的研究[J].长春中医药大学学报,2015,31(3):463-465.
- [16] 张开泰,丁明罡,周景想,等.加味四君子汤治疗射血分数降低性心衰气虚血瘀证的临床观察[J].实用医学杂志,2023,39(15):1982-1986.
- [17] 郭英杰,许锦荣,林俊颜,等.基于网络药理学探讨淫羊藿昔治疗动脉粥样硬化的机制[J].广东医科大学学报,2022,40(5):508-514.
- [18] 张玉焕,李争,刘薇.升陷汤隔药灸治疗气虚血瘀型慢性

- 心力衰竭的疗效及对患者血清NT-proBNP、炎症因子的影响[J].中医药导报,2021,27(2):63-67.
- [19] 刘文锐,瞿惠燕,杨天舒,等.基于网络药理学探讨丹参饮治疗心力衰竭的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(4):581-591.
- [20] 杨琳,王振裕,范德宇,等.基于网络药理学探讨心衰合剂治疗心力衰竭的分子机制[J].河北中医,2022,44(10):1727-1735.
- [21] 石志坚,鲁文涛,张军鹏,等.基于转录组学与网络药理学研究补阳还五汤治疗心力衰竭的机制[J].中成药,2022,44(10):3354-3360.
- [22] 吴洋,王宇,王显.基于网络药理学探究络风宁2号方治疗慢性心力衰竭的作用机制[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(1):17-22.
- [23] 杨冬梨,李玉红,张文将,等.中药对心肌细胞线粒体功能障碍的调节作用[J].中医学报,2022,37(3):529-534.
- [24] 杨萍,吴迪,敖杰男.心脉通抗氧化应激所致心肌细胞凋亡的机制探讨[J].中药新药与临床药理,2007,(4):279-282.
- [25] 张一伟,刘宏岩.中医方药抑制心肌细胞凋亡调控通路的研究进展[J].吉林中医药,2019,39(2):278-280.
- [26] TSUCHIYA H, MIZOGMAI M. Interaction of drugs with lipid raft membrane domains as a possible target[J]. Drug Target Insights,2020,14:34-47.
- [27] NAIR A, CHAUHAN P, SAHA B, et al. Conceptual Evolution of Cell Signaling [J]. Int J Mol Sci,2019,20(13):3292.
- [28] BAGAM P, SINGH D P, INDA M E, Unraveling the role of membrane microdomains during microbial infections[J]. Cell Biol Toxicol,2017,33(5):429-455.
- [29] BAGAM P, SINGH D P, INDA M E, et al. AMPK Signalling Pathway: A Potential Strategy for the Treatment of Heart Failure with Chinese Medicine[J]. J Inflamm Res,2023,16:5451-5464.
- [30] 蔡莹,都晓辉,张爱华,等.脂质组学:中药调脂效应及其作用机制研究的有效途径[J].中医药学报,2021,49(12):5-10.
- [31] 杨梦,李琳,钟森杰,等.中药干预慢性心力衰竭心肌细胞凋亡的研究进展[J].生命的化学,2021,41(4):724-733.

(收稿日期:2025-02-16 编辑:时格格)

(上接第137页)

- [19] 李鹏英,李斌,刘红霞.依巴斯汀联合马齿苋治疗特应性皮炎的临床观察[J].中国现代应用药学,2020,37(6):736-740.
- [20] 楼丽红,吴晖.当归四逆汤联合依巴斯汀治疗慢性荨麻疹临床研究[J].新中医,2025,57(1):1-5.
- [21] FACHERIS P, JEFFERY J, DEL DUCA E, et al. The translational revolution in atopic dermatitis: The paradigm shift from pathogenesis to treatment[J]. Cell Mol Immunol,2023,20(5):448-474.
- [22] 刘炽,温晓文,黄楚君,等.古代中医对特应性皮炎疾病特征的认识钩玄[J].新中医,2011,43(4):127-128.
- [23] 李斌,陈达灿.中西医结合皮肤性病学[M].3版.北京:中国中医药出版社,2017.
- [24] 孙坤坤,韩学超,孙孝凤,等.中医药防治特应性皮炎研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(5):266-273.
- [25] 余双烨,陈烈昆,郭岱炯.基于真实世界数据中药治疗特应性皮炎用药规律分析[J].山西中医,2025,41(6):59-61,71.
- [26] 孙玉杰,王顺喜,刘学伟,等.基于数据挖掘分析河南地区治疗特应性皮炎中医证型及用药规律[J].中国医药导报,2025,22(3):149-155.
- [27] 曲剑华,刘清.陈彤云中医皮科经验集要[M].北京:人民卫

生出版社,2016:117-123.

- [28] AHN H J, SHIN M K, SEO J K, et al. Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2019,15:1469-1478.
- [29] 杨岚,姜春燕,李伯华,等.清热除湿汤在皮肤病治疗中的辨证应用[J].世界中医药,2019,14(12):3321-3324.
- [30] 梁华,刘茜茜,李奇玮,等.从方-证-药-症相关角度探讨《伤寒论》中茯苓应用特点[J].辽宁中医杂志,2023,50(10):59-62.
- [31] 邱隆树,张毅.论重镇药在皮肤病治疗中的效用[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(11):111-112.
- [32] 花玥,郭盛,朱悦,等.酸枣仁对失眠大鼠HPA轴功能的干预作用研究[J].中国现代中药,2022,24(12):2400-2407.
- [33] 陈潇,刘红梅,赵文灏,等.慢性主观性头晕中药药对常用配伍探析[J].陕西中医,2022,43(11):1628-1631.
- [34] 李玉娟,刘雯,杨静玉,等.酸枣仁汤的镇静催眠作用[J].沈阳药科大学学报,2002,19(2):115-117.
- [35] 杨巧芳,孟庆刚.黄芩抗炎作用的药理研究述评[J].中华中医药学刊,2008,26(7):1443-1445.
- [36] 陈禹竹,徐晓敏,刘树民,等.白鲜皮及其有效成分的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2024,47(2):409-418.

(收稿日期:2025-04-06 编辑:蒋凯彪)