

基于网络药理学和细胞实验探讨参附方对心力衰竭能量代谢的改善作用

张可滢^{1,2,3}, 万世英^{1,2,3}, 张 恺^{1,2,3*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市中医方证转化研究重点实验室, 天津 300193; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193; 3. 天津中医药大学组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

摘要: **目的** 探讨参附方对心力衰竭能量代谢的改善作用。**方法** 数据库检索参附方化学成分及心力衰竭相关靶点, 对交集靶点进行 KEGG 信号通路富集分析, Cytoscape 软件构建药物-成分-靶点”网络, 分子对接验证有效成分与核心靶点的结合能力。建立氧糖剥夺 (OGD) H9C2 心肌细胞模型, 设置正常组, 模型组, 曲美他嗪组 (10 $\mu\text{mol/L}$), 参附方化学成分高、低剂量组, 其中人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3 高、低剂量分别为 20、5 $\mu\text{mol/L}$, 宋果灵高、低剂量分别为 2、0.5 $\mu\text{mol/L}$, 次乌头碱高、低剂量分别为 0.4、0.1 $\mu\text{mol/L}$, 检测心肌细胞活性及 ATP、ROS 水平, Western blot 法检测 p-AMPK α 、p-AKT1、PGC1 α 、p-mTOR 蛋白表达。**结果** 数据库中筛选得到 348 个参附方治疗心衰的潜在靶点, 能量代谢网络中筛选得到 10 个核心靶点与 23 种化学成分。参附方化学成分与能量代谢核心靶点可较好地结合。与模型组比较, 人参皂苷 Rg1、Rg3 及宋果灵、次乌头碱可升高 OGD 心肌细胞活性及 ATP 水平 ($P<0.05$, $P<0.01$), 降低 ROS 水平 ($P<0.01$); 人参皂苷 Rg1、Rb3 可上调 p-AMPK α 蛋白表达 ($P<0.05$), 人参皂苷 Rg1 与宋果灵可上调 p-AKT1 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$); 人参皂苷 Rg3 可上调 PGC1 α 蛋白表达 ($P<0.01$); 次乌头碱可下调 p-mTOR 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 本研究揭示了参附方调节心衰能量代谢的药效物质基础, 可为其在心衰治疗中的应用提供科学依据。

关键词: 参附方; 心力衰竭; 能量代谢; 网络药理学; 细胞实验

中图分类号: R285.5; R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3444-07
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.041

参附方源于宋代《济生续方》, 是防治心血管疾病的经典名方, 由人参和附子 2 味中药配伍而成, 可上助心阳, 中补脾土, 下温肾命, 共奏益气、温阳、固脱功效^[1-4]。目前, 以参附注射液为代表的参附方制剂已被广泛应用于心力衰竭等心血管疾病的临床治疗^[5-6], Meta 分析表明, 参附方可显著改善心衰患者射血分数、BNP 及 NT-proBNP, 在心衰治疗中展现出较好的临床应用价值^[7-9]。

近年来, 心衰逐渐被认为是一种代谢性疾病, 心肌能量代谢障碍贯穿本病发展过程, 与心衰严重程度密切相关^[10]。课题组前期研究发现, 参附方具有增强心肌收缩力、提高心脏射血效率、促进抗氧化活性等药理活性, 并可调节心衰能量代谢关键环节^[4], 但其改善心衰能量代谢的药效物质基础尚不明确, 仍有待进一步研究。

本研究运用网络药理学筛选参附方治疗心衰的潜在作用靶点, 并基于核心靶点蛋白质互作 (PPI) 网络分析, 构建其调节心衰能量代谢的“药物-成分-靶点”关联网络。此外, 通过氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD)

诱导建立 H9C2 心肌细胞能量代谢障碍模型, 系统考察参附方化学成分对心肌细胞活性、ATP 及 ROS 水平的影响, 并验证其化学成分对能量代谢核心靶点蛋白表达的调控作用, 以期进一步阐释该方改善心衰能量代谢的物质基础与作用机制。

1 材料

1.1 试剂与药物 人参皂苷 Rg1 (纯度 99.8%, 批号 G30N10Y104330)、人参皂苷 Rg3 (纯度 98.3%, 批号 Z14J10X90607)、人参皂苷 Rb3 (纯度 98.5%, 批号 P05M10F87444) 对照品均购自上海源叶生物科技有限公司; 次乌头碱对照品 (纯度 98%, 批号 PRF10111822) 购自成都普瑞法科技开发有限公司; 宋果灵对照品 (纯度 98%, 批号 AFCC2252) 购自成都埃法生物科技有限公司。盐酸曲美他嗪片 (20 mg, 批号 2021783) 购自施维雅 (天津) 制药有限公司。

DMEM 细胞培养基 (货号 C11965500BT)、青霉素与链霉素 (货号 15140-122) 均购自美国 Gibco 公司; VivaCell

收稿日期: 2025-05-07
基金项目: 国家自然科学基金项目 (82374294, 82004209)
作者简介: 张可滢 (1999—), 女, 硕士生, 从事中药药效物质基础研究。Tel: (022) 27987796, E-mail: keying.zhang@hotmail.com
* 通信作者: 张 恺 (1990—), 男, 博士, 副研究员, 从事中药药效物质基础研究。Tel: (022) 27987796, E-mail: kennyfind@sina.com

胎牛血清（货号 C04001）购自上海逍鹏生物科技有限公司；CCK-8 试剂盒（货号 MA0218）购自大连美仑生物技术有限公司；ATP 检测试剂盒（货号 S0026）、ROS 检测试剂盒（货号 S0033S）均购自上海碧云天生物技术研究；AMPK α （PRKAA1）、PGC1 α （PPARGC1A）、mTOR、p-mTOR 抗体（货号 10929-2-AP、66369-1-Ig、66888-1-Ig、67778-1-Ig）均购自武汉三鹰生物技术有限公司；p-AMPK α 抗体（货号 50081S）购自美国 CST 公司；p-AKT1、AKT1 抗体（货号 BM4744、BM4390）均购自武汉博士德生物工程有限公司； β -actin 抗体（货号 TA-09）购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 仪器 HERAcell 150i 细胞培养箱、Varioskan Lux 多功能微孔板读数仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；IX73 倒置荧光显微镜（日本 Olympus 公司）；Mini-Protean Tetra Coll 凝胶电泳系统（美国 Bio-Rad 公司）；GenoSens 2000 凝胶成像系统（上海勤翔科学仪器有限公司）。

1.3 细胞 H9C2 心肌细胞由国家生物医学实验细胞资源库提供。

2 方法

2.1 网络药理学

2.1.1 参附方化学成分相关靶点采集 基于 TCMSP（<https://www.91tcmsp.com/>）、TCMID（<http://www.megabionet.org/tcmid/>）数据库，以“人参”“附子”为关键词搜集化学成分，同时结合 PubMed 数据库进行补充，并通过课题组前期自建的 UPLC-MS/MS 指纹图谱进一步确证。化学成分对应的靶点采用 TCMSP、CTD（<http://ctdbase.org>）、Symmap（<http://www.symmap.org>）数据库进行检索搜集，同时结合 BATMAN-TCM（<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm>）、SwissTargetPrediction（<http://www.swisstargetprediction.ch>）、TargetNet（<http://targetnet.scbdd.com>）数据库靶点预测结果，合并去重，获得相关靶点。

2.1.2 心衰相关靶点采集 以“heart failure”为关键词，采用 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org>），以 relevance score>10 为标准，同时结合 OMIM（<https://omim.org>）、PharmGKB（<https://www.pharmgkb.org>）、TTD（<http://db.idrblab.net/ttd>）、DrugBank（<https://go.drugbank.com>）、DisGeNET（<https://www.disgenet.org>）数据库检索结果，合并去重，获得相关靶点。

2.1.3 参附方治疗心衰潜在靶点筛选及 KEGG 通路富集分析 对参附方化学成分、心衰相关靶点取交集，得到参附方治疗心衰潜在靶点，采用 KEGG Pathway 数据库进行信息注释，R 语言平台进行通路富集，FDR（false discovery rate）校正 P 值，对靶点参与的信号通路进行分析。

2.1.4 “药物-成分-靶点”网络构建及网络拓扑结构分析 将参附方治疗心衰的关键靶点导入 STRING 数据库（<https://cn.string-db.org>），以 highest confidence ≥ 0.9 为条件获取靶点蛋白之间的互作关系，Cytoscape 软件构建

PPI 网络，CytoHubba 程序包进行网络拓扑结构分析，挖掘前 10 位核心靶点，并基于上述核心靶点绘制关联网 Sankey 图。

2.1.5 分子对接 采用 ChemBio 3D 获得化学成分的三维结构，MM2 力场进行构象优化，RCSB PDB 数据库（<https://www.rcsb.org>）获取核心靶点的蛋白晶体结构，PyMol 软件去除配体小分子及溶剂分子，AutoDock 软件对靶点蛋白进行加氢处理，AutoDock Vina 程序包将化学成分与核心靶点蛋白进行半柔性对接，以小分子-靶蛋白结合强度评分 ≤ -5 kcal/mol 为标准，分析两者相互作用关系，PyMol 软件对结果进行可视化处理。

2.2 细胞实验

2.2.1 心肌细胞培养 H9C2 心肌细胞加入含 10% 胎牛血清、1% 青霉素与链霉素的 DMEM 高糖培养基，在 37℃、5% CO₂ 条件下常规培养。

2.2.2 造模、分组与给药 采用 OGD 法诱导 H9C2 心肌细胞能量代谢障碍，设置正常组，模型组，曲美他嗪组（10 μ mol/L），参附方化学成分高、低剂量组，其中人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3 高、低剂量分别为 20、5 μ mol/L，果糖灵高、低剂量分别为 2、0.5 μ mol/L，次乌头碱高、低剂量分别为 0.4、0.1 μ mol/L。取对数生长期 H9C2 细胞，接种于培养皿，常规培养 24 h，OGD 诱导细胞，更换 DMEM 无糖培养基，置于 5% CO₂、92% N₂、3% O₂ 缺氧培养箱中培养 24 h^[11-12]，同时给予相应药物干预，而正常组细胞于常氧条件下继续培养 24 h。

2.2.3 心肌细胞活性检测 采用 CCK-8 比色法检测细胞活性，每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液，37℃ 孵育 1 h，在 450 nm 波长处测定吸光度。

2.2.4 心肌细胞 ATP 检测 细胞充分裂解后，4℃、12 000 $\times g$ 离心 5 min，取上清液，检测孔中加入 ATP 检测工作液，室温放置 5 min，加入细胞裂解上清液，化学发光法测定 RLU 值，标准曲线计算各组细胞 ATP 水平。

2.2.5 心肌细胞 ROS 水平检测 细胞原位装载 DCFH-DA 探针，37℃ 孵育 20 min，洗涤 3 次，在荧光显微镜下观察并拍照，采用 Image J 软件进行半定量分析。

2.2.6 Western blot 法检测 p-AMPK α 、p-AKT1、PGC1 α 、p-mTOR 蛋白表达 细胞加入 RIPA 裂解液提取总蛋白，BCA 法测定浓度，经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳，转至 PVDF 膜，室温封闭 1 h，加入一抗，4℃ 孵育过夜，加入二抗，室温孵育 1 h，最后加入 ECL 试剂，置于凝胶成像系统中曝光显影，Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

2.2.7 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，正态分布、方差齐性数据以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析；偏态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学

3.1.1 参附方治疗心衰潜在靶点 共纳入化学成分 81 种，

见表 1，其中 48 种来源于人参，33 种来源于附子。在 TC MSP、CTD、Symmap、BATMAN-TCM、SwissTargetPrediction、TargetNet 数据库中分别检索获得 26、1 000、281、277、1 339、505 个潜在靶点，经整合去重后获得 1 123 个，见图 1A。同时，通过 GeneCards、OMIM、PharmGKB、TTD、DrugBank、DisGeNET 数据库分别检索获得 1 204、151、24、75、85、736 个心衰相关靶点，经整合去重后获得 1 750 个，见图 1B。最后，将化学成分靶点与心衰靶点取交集，得到 348 个参附方治疗心衰潜在靶点，见图 1C。

表 1 参附方化学成分

名称	来源	名称	来源	名称	来源
20(R)-人参皂苷 Rg2 [*]	人参	人参皂苷 Rh4 [*]	人参	爱康诺辛	附子
20(R)-人参皂苷 Rg3 [*]	人参	人参皂苷 Rk1	人参	beiwutinine	附子
20(R)-人参皂苷 Rh1 [*]	人参	人参皂苷 Rk3	人参	苯甲酰乌头原碱 [*]	附子
20-葡萄糖基-人参皂苷 Rf	人参	人参皂苷 Ro [*]	人参	苯甲酰次乌头原碱 [*]	附子
5,6-脱氢人参皂苷 Rd	人参	人参皂苷 Rs1 [*]	人参	苯甲酰新乌头原碱 [*]	附子
竹节人参皂苷 IV A [*]	人参	人参皂苷 Rs2 [*]	人参	carmichaeline A [*]	附子
人参皂苷 F1 [*]	人参	人参皂苷 Rs3	人参	查斯马宁 [*]	附子
人参皂苷 F2	人参	七叶胆皂苷 IX [*]	人参	光翠雀碱 [*]	附子
人参皂苷 F3	人参	koryoginsenoside R1	人参	deoxyaconine	附子
人参皂苷 F4 [*]	人参	丙二酰基人参皂苷 Rb1	人参	附子灵 [*]	附子
人参皂苷 Ra1 [*]	人参	丙二酰基人参皂苷 Rb2 [*]	人参	hetisine [*]	附子
人参皂苷 Ra2 [*]	人参	丙二酰基人参皂苷 Rc [*]	人参	次乌头原碱 [*]	附子
人参皂苷 Ra3 [*]	人参	malonyl-ginsenoside Rd [*]	人参	次乌头碱 [*]	附子
人参皂苷 Rb1 [*]	人参	三七皂苷 Fa	人参	isodelphinine [*]	附子
人参皂苷 Rb2 [*]	人参	三七皂苷 Fc	人参	isotalatizidine [*]	附子
人参皂苷 Rb3 [*]	人参	三七皂苷 Fe	人参	多根乌头定碱	附子
人参皂苷 Rc [*]	人参	三七皂苷 N	人参	多根乌头碱 [*]	附子
人参皂苷 Rd [*]	人参	三七皂苷 R1 [*]	人参	ludaconitine	附子
人参皂苷 Re [*]	人参	三七皂苷 R2 [*]	人参	新乌头原碱 [*]	附子
人参皂苷 Rf [*]	人参	西洋参皂苷 R1 [*]	人参	中乌头碱 [*]	附子
人参皂苷 Rg1 [*]	人参	姜状三七皂苷 R1	人参	napelline	附子
人参皂苷 Rg2 [*]	人参	14-acetyl-delcosine	附子	雪上一枝蒿乙素 [*]	附子
人参皂苷 Rg3 [*]	人参	14-acetyl-talatisamine [*]	附子	salsolinol [*]	附子
人参皂苷 Rg5 [*]	人参	14-O-anisoyleoline [*]	附子	senbusine A [*]	附子
人参皂苷 Rg6	人参	3-脱氧乌头碱 [*]	附子	准葛尔乌头胺 [*]	附子
人参皂苷 Rh1 [*]	人参	乌头原碱 [*]	附子	宋果灵 [*]	附子
人参皂苷 Rh2 [*]	人参	乌头碱 [*]	附子	塔拉萨敏 [*]	附子

注：^{*}表示源自 TC MSP/TCMID 数据库。

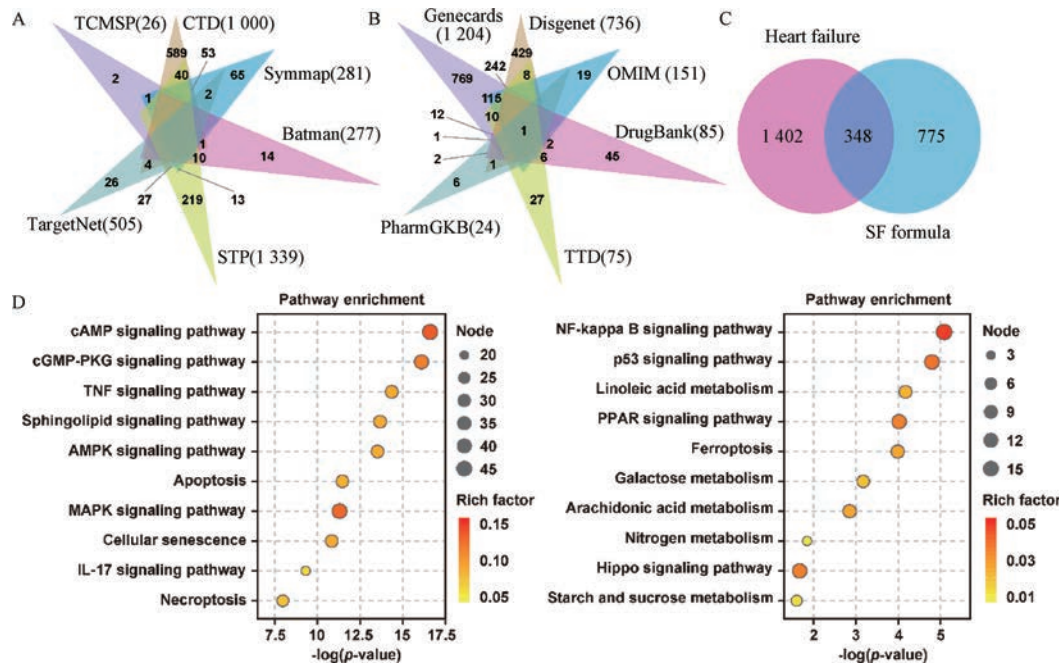


图 1 参附方治疗心衰的网络药理学图

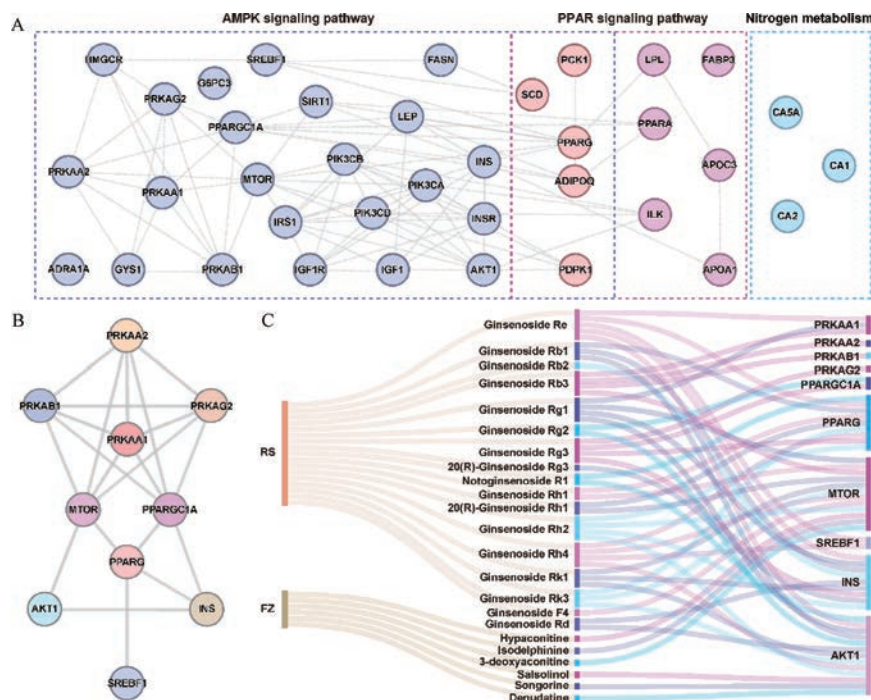


图 2 参附方调节心衰能量代谢的关键靶点

3.1.2 KEGG 通路富集分析 对 348 个参附方治疗心衰潜在靶点进行分析，结果见图 1D，可知涉及环核苷酸信号传导（cAMP 信号通路、cGMP-PKG 信号通路）、炎症相关信号通路（TNF 信号通路、IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路）、能量代谢相关通路（AMPK 信号通路、PPAR 信号通路、氮代谢通路）、糖脂代谢相关通路（鞘脂信号通路、亚油酸代谢通路、半乳糖代谢通路、花生四烯酸代谢通路、淀粉与蔗糖代谢通路），以及细胞增殖与凋亡相关通路（p53 信号通路、MAPK 信号通路、Hippo 信号通路、细胞凋亡、细胞衰老、铁死亡等通路）。

3.1.3 能量代谢核心靶点 提取整合 AMPK 信号通路、PPAR 信号通路、氮代谢通路中 37 个靶点，基于 Cytoscape、STRING 数据库构建 PPI 关联网络，见图 2A，其中 AMPK、PPAR 信号通路的相关靶点蛋白显示出潜在相互作用。再运用 CytoHubba 插件进行网络拓扑结构分析，在能量代谢网络中筛选得到 10 个核心靶点，并建立 PPI 关联网络，见图 2B。同时，基于网络核心靶点筛选得到 23 种化学成分，其中 17 种来源于人参，6 种来源于附子，并构建了参附方调节心衰能量代谢的“药物-成分-靶点”关联网络，见图 2C。

3.1.4 分子对接 通过 RCSB PDB 数据库获取靶点蛋白的晶体结构 PRKAA1（6C9F）、PPARGC1A（6NWL）、AKT1（3O96）、mTOR（4DRI），发现化学成分与能量代谢核心靶点具有较好的结合活性（图 3），“成分-靶点”结合强度评分均小于 -5 kcal/mol。其中，人参中人参皂苷 Rg1 与 PRKAA1（ -6.4 kcal/mol）、AKT1（ -7.3 kcal/mol）具有较强亲和力，人参皂苷 Rb3 与 PRKAA1（ -7.4 kcal/mol）具有较强亲和力，人参皂苷 Rg3 与 PPARGC1A（ -8.1

kcal/mol）具有较强亲和力，而附子中宋果灵与 AKT1（ -8.9 kcal/mol）、次乌头碱与 mTOR（ -9.4 kcal/mol）亲和性较好。

3.2 细胞实验

3.2.1 参附方化学成分对 OGD 心肌细胞的影响 综合考虑参附方化学成分与能量代谢核心靶点的网络连接度、分子对接结合活性，以及细胞实验的可行性，本研究重点针对人参中人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3，以及附子中宋果灵、次乌头碱进行考察。由图 4 可知，与正常组比较，模型组 H9C2 心肌细胞活性、ATP 水平降低（ $P<0.01$ ），ROS 水平升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3、宋果灵及曲美他嗪能不同程度升高心肌细胞活性（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），人参皂苷 Rg1、Rg3 及宋果灵、次乌头碱、曲美他嗪可升高 ATP 水平（ $P<0.05$ ），人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3 及宋果灵、次乌头碱可降低 ROS 水平（ $P<0.01$ ）。

3.2.2 参附方化学成分对能量代谢核心靶点蛋白表达的影响 由图 5 可知，与正常组比较，模型组心肌细胞 p-AMPK α 、p-AKT1、PGC1 α 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），p-mTOR 蛋白表达升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，人参中人参皂苷 Rg1 可升高 p-AMPK α 、p-AKT1 蛋白表达（ $P<0.05$ ），人参皂苷 Rb3 可升高 p-AMPK α 蛋白表达（ $P<0.05$ ），人参皂苷 Rg3 可升高 PGC1 α 蛋白表达（ $P<0.01$ ），而附子中宋果灵可升高 p-AKT1 蛋白表达（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），次乌头碱可降低 p-mTOR 蛋白表达（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。

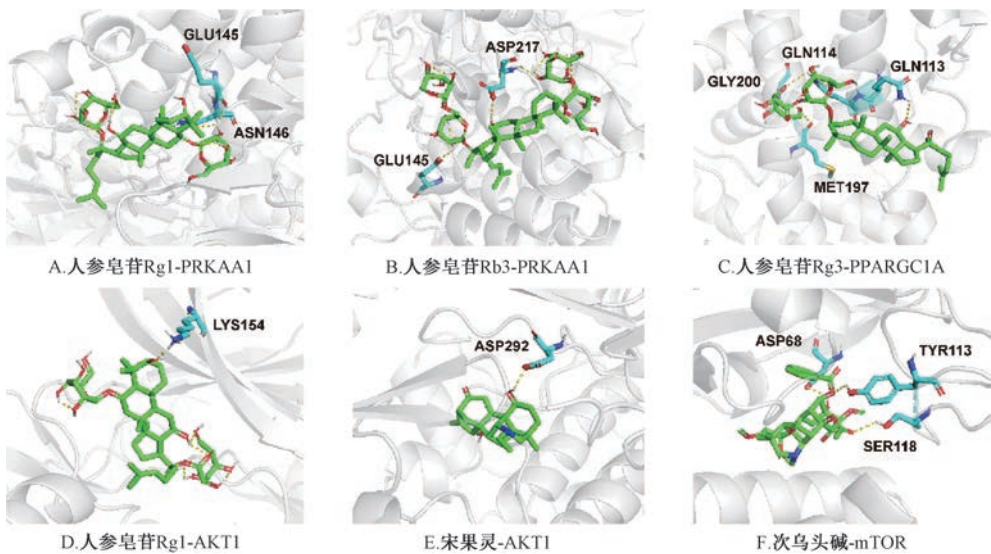
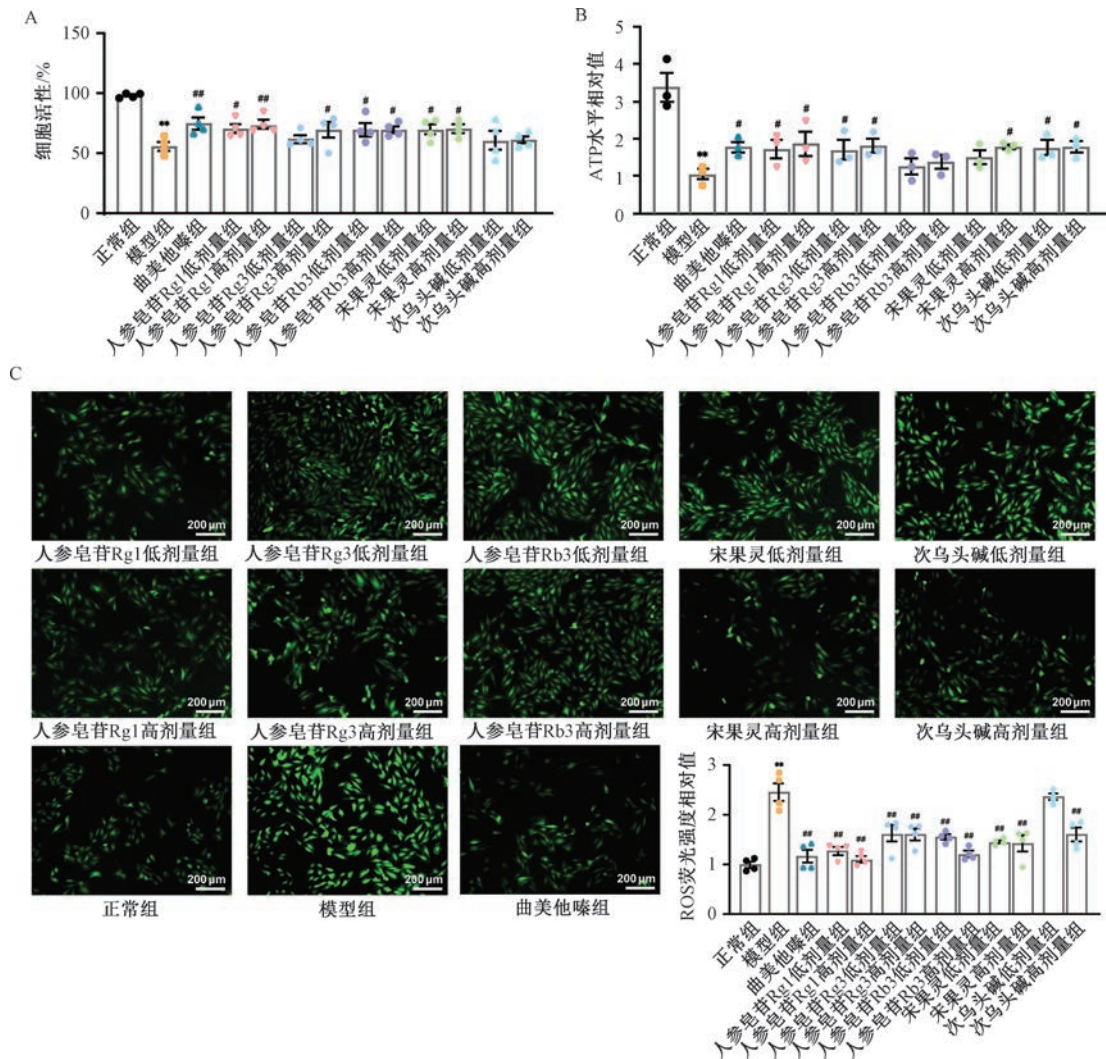
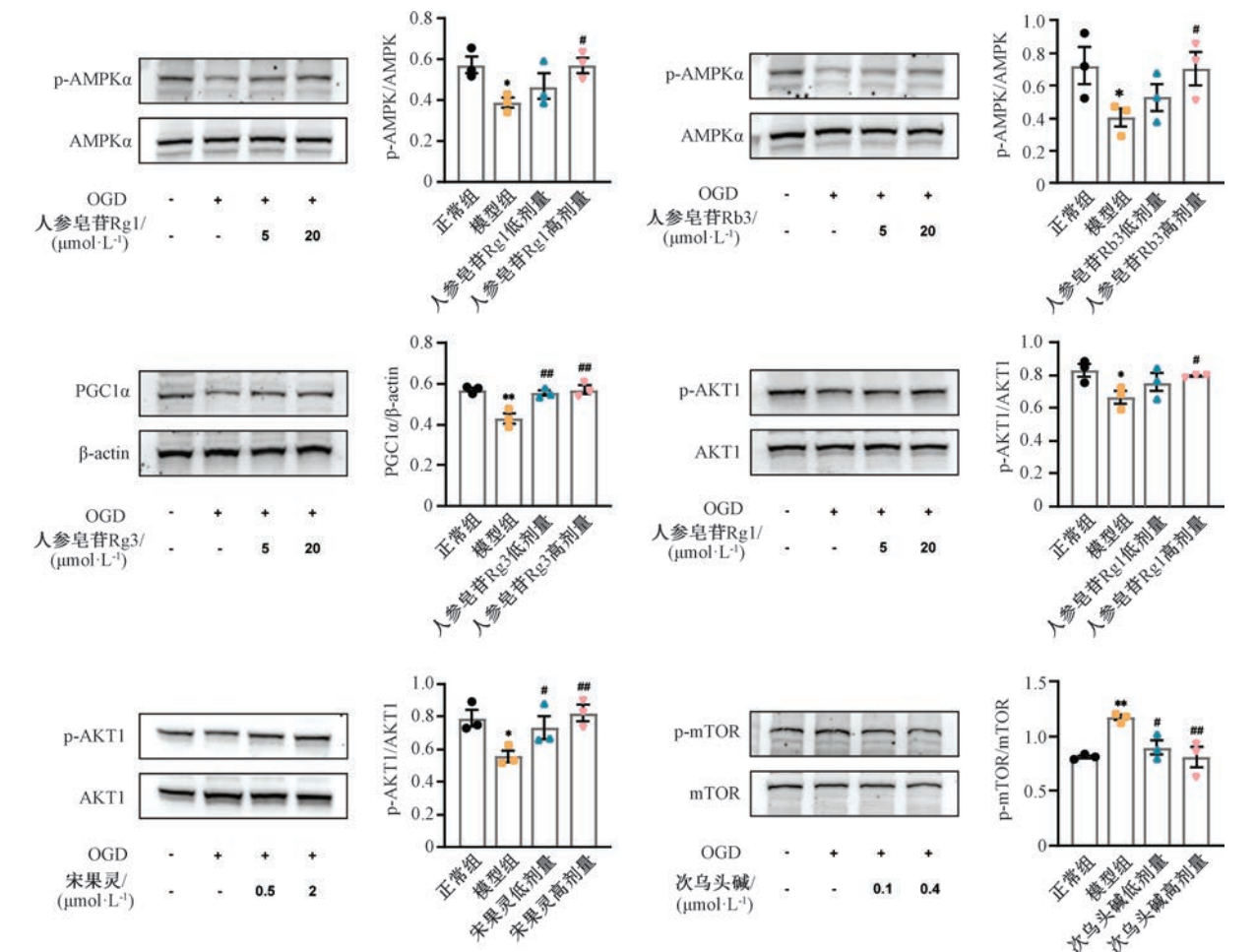


图 3 参附方化学成分与能量代谢核心靶点的分子对接图



注：图 A、C 中 $n=4$ ，图 B 中 $n=3$ 。与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 4 参附方化学成分对 OGD 心肌细胞的影响 ($\times 100, \bar{x} \pm s$)



注：与正常组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。
图 5 参附方化学成分对能量代谢核心靶点蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

4 讨论

本研究基于网络药理学，聚焦心衰能量代谢关键环节，筛选得到 10 个核心靶点与 23 种参附方化学成分。为进一步验证参附方化学成分对心肌能量代谢的调控作用，本研究建立了 OGD 诱导的 H9C2 心肌细胞模型，发现心肌细胞活性与 ATP 水平降低，ROS 水平升高，细胞能量代谢功能受损^[13]；人参中人参皂苷 Rg1、Rb3、Rg3 与附子中宋果灵、次乌头碱能不同程度改善 OGD H9C2 细胞活性，升高 ATP 水平，降低 ROS 水平，对 OGD 诱导的能量代谢异常具有调控作用。

为进一步探讨参附方改善心衰能量代谢的作用机制，本研究分析了能量代谢核心靶点蛋白的表达情况，发现人参皂苷 Rg1、Rb3 可上调 OGD 诱导的 H9C2 细胞 p-AMPK α 蛋白表达。AMPK 作为线粒体能量代谢经典通路 AMPK/PGC-1 α 与 AMPK/mTOR 的上游信号分子，是调节机体能量平衡的总开关^[14]，其活性降低与线粒体功能障碍、胰岛素抵抗及能量代谢紊乱密切相关^[15]。随着心衰病程的发展，磷酸肌酸急剧消耗，肌酸激酶活性受损，导致胞质内 ADP 蓄积，ATP 运出量减少，AMP/ATP 比值下降，AMPK 活性受到抑制，进一步影响 ATP 的生成，导致能量代谢障碍加

重^[16]。此外，心衰患者与动物模型中 PGC-1 α 蛋白表达降低^[13]，而本研究发现，人参皂苷 Rg3 可上调 PGC1 α 蛋白表达。PGC-1 α 在调控能量代谢和细胞应激等生物过程中发挥重要作用，是线粒体生物发生的重要转录共调控因子，AMPK 可通过直接磷酸化该因子，激活 SIRT1 促进其去乙酰化修饰，从而诱导线粒体生物发生^[13,17]；另一方面，人参皂苷 Rg1 与附子中宋果灵可促进 p-AKT1 蛋白表达，附子中次乌头碱可抑制 p-mTOR 蛋白表达。作为 PI3K/AKT/mTOR 信号通路核心节点，AKT1 可影响葡萄糖转运蛋白的表达与膜易位，并调节关键糖酵解酶的磷酸化^[18]；mTOR 是细胞内重要的能量调节因子，与 AMPK 在细胞内交互调控能量平衡^[19]，故调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可对心衰过程中葡萄糖利用与线粒体功能发挥积极作用^[20]。上述针对核心靶点的验证结果进一步证明，参附方化学成分对能量代谢相关通路具有多靶点调节作用，并为本研究构建的参附方“药物-成分-靶点”关联网络提供了实验证据。

综上所述，本研究以心肌能量代谢为切入点，对参附方改善心衰的药效物质基础与作用机制进行分析，构建并验证了该方在心衰治疗中针对能量代谢关键环节发挥的多靶点作用网络。但仅验证了人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb3 及宋

果灵、次乌头碱对心肌细胞能量代谢的影响，后续仍需针对参附方其他化学成分开展系统考察，以期进一步阐释其治疗心衰的作用机制。

参考文献：

[1] 曾德金. 参附注射液的药理研究及临床应用进展[J]. 中西医结合研究, 2019, 11(3): 159-161.

[2] 舒莹莹, 李海针, 刘红宁, 等. UPLC-Q-TOF-MS 结合网络药理学探究参附汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 644-650.

[3] Chen Y F, Yu R Y, Jiang L, *et al.* A comprehensive and rapid quality evaluation method of traditional Chinese medicine decoction by integrating UPLC-QTOF-MS and UFLC-QQ-MS and its application[J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 374.

[4] Huang Y T, Zhang K, Jiang M M, *et al.* Regulation of energy metabolism by combination therapy attenuates cardiac metabolic remodeling in heart failure[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(16): 3133-3148.

[5] 王子豪, 王 瑾, 张 乔, 等. 参附注射液联合西药治疗慢性充血性心力衰竭的 Meta 分析[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(1): 11-17.

[6] 张赤道, 黄金雨, 王永霞, 等. 中成药治疗急性心肌梗死后心力衰竭的临床研究证据图分析[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1673-1682.

[7] Tao L T, Mo Z F, Li Z J, *et al.* Efficacy and safety of Shenfu Injection on acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154641.

[8] Wu Y H, Li S, Li Z J, *et al.* Efficacy and safety of Shenfu Injection for the treatment of post-acute myocardial infarction heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1027131.

[9] Luo Z Q, Jiang M, Liu S, *et al.* Shenfu Injection alleviates the clinical symptoms of heart failure patients combined with conventional treatment: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Medicine*

(*Baltimore*), 2021, 100(15): e23736.

[10] 王新陆, 李 彬, 谢世阳, 等. 参附益心方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能及能量代谢相关因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2521-2525.

[11] Cai Q Q, Li Y, Zhang Y, *et al.* Xinshubao Tablet ameliorates myocardial injury against heart failure *via* the DCN/PPAR α /PGC-1 α /P300 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115285.

[12] Chen C H, Hsu S Y, Chiu C C, *et al.* MicroRNA-21 mediates the protective effect of cardiomyocyte-derived conditioned medium on ameliorating myocardial infarction in rats[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 935.

[13] 冯 禾, 徐 强. 心肌能量代谢治疗在慢性心力衰竭发展进程的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(1): 15-19.

[14] 陈 翊, 林凯旋, 李雪山, 等. 益气温阳逐水方通过调控水通道蛋白和心肌能量代谢改善心力衰竭的作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 48-52; 263-264.

[15] Shu H Y, Hang W J, Peng Y Z, *et al.* Trimetazidine attenuates heart failure by improving myocardial metabolism *via* AMPK[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707399.

[16] 张 煜, 宋 雷. 肥厚型心肌病的分子遗传学基础与代谢改变[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(4): 342-348.

[17] 边晓红, 刘晓娜, 冯利民. 中药干预心肌能量代谢重编程防治心衰的研究进展[J]. 中国中医急症, 2024, 33(2): 344-348.

[18] Chen T Q, Xie S Y, Cheng J, *et al.* AKT1 phosphorylation of cytoplasmic ME2 induces a metabolic switch to glycolysis for tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 686.

[19] 肖 昊, 谭碧娥, 吴苗苗, 等. mTOR 信号通路调节细胞能量代谢的机制[J]. 中国科学 (生命科学), 2015, 45(11): 1124-1131.

[20] Geng H Y, Zhang H B, Cheng L F, *et al.* Corrigendum to “Sivelestat ameliorates sepsis-induced myocardial dysfunction by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway” [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111466.