

基于网络药理学和实验验证探讨芪参益心颗粒改善慢性心力衰竭大鼠心肌细胞损伤的作用

张晓刚¹, 刘凯², 杨丽霞¹, 张小强¹, 刘亮亮³, 文林林^{2*}

(1. 甘肃医学院附属医院, 甘肃平凉 744000; 2. 甘肃医学院, 甘肃平凉 744000; 3. 庄浪县南湖中心卫生院, 甘肃庄浪 744600)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨芪参益心颗粒对慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 大鼠心肌细胞损伤的改善作用。**方法** 从 TCMSp 数据库中检索芪参益心颗粒有效成分和关键靶点, GeneCards、OMIM 数据库中检索 CHF 靶点, 使用 PERL 软件筛选交集靶点, 并构建 PPI 网络, 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。通过腹腔注射阿霉素构建 CHF 大鼠模型, 考察芪参益心颗粒对心功能及相关靶点、通路蛋白表达的影响。**结果** 芪参益心颗粒治疗 CHF 潜在靶点有 216 个, 其可能通过调控 AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1 β 、PTGS2、JUN、ESR1、CASP3、BCL2 等核心靶点及 PI3K/AKT 信号通路发挥作用。与模型组比较, 各给药组大鼠心肌细胞充血、断裂、肿胀和心肌细胞核固缩、碎裂等情况改善, 心肌细胞凋亡率降低 ($P < 0.01$), 血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnT 水平降低 ($P < 0.01$), 心肌组织 Bax、Caspase-3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), Bcl-2、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 盐酸贝那普利组和芪参益心颗粒中、高剂量组心肌组织 Caspase-9 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 芪参益心颗粒通过激活并调控 PI3K/AKT 信号通路进而抑制心肌细胞凋亡, 最终改善心肌损伤。

关键词: 芪参益心颗粒; 慢性心力衰竭; 网络药理学; PI3K/AKT 通路; 心肌细胞凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-1031-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.046

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是各种原因导致心脏结构或功能改变, 使心室收缩或舒张功能发生障碍, 影响心脏的充盈和射血功能的一组临床综合征^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2021 概要》显示, 我国心力衰竭患者达 890 万, 5 年死亡率高达 50%^[2], 增加了社会负担^[3]。现代医学虽在 CHF 治疗中取得了一定进展, 但发病率和死亡率仍较高^[4]。因此, 探索安全有效的治疗方法尤为重要。研究发现, 中药联合常规西药治疗 CHF 比单用西药可更好地缓解症状, 提高生活质量, 减少副作用^[5]。

中医将 CHF 划归为“惊悸”“怔忡”“水肿”“喘证”等范畴^[6]。“元气既虚, 必不能达于血管, 血管无气, 必停留而瘀”^[7]。气虚推动无力导致血瘀, 瘀血阻滞导致气络病变。因此, “气虚血瘀”是 CHF 的基本病机特点。芪参益心颗粒是李应东教授在古方“补阳还五汤”和“桂枝茯苓丸”基

础上总结而成, 全方由黄芪、党参、赤芍、泽兰、云苓、桂枝、葶苈子、枳实、益母草、川芎、当归、炒白术和泽泻 13 味中药组成, 具有益气活血、利水消肿的功效, 对 CHF 疗效良好, 但其机制尚不明确。本研究采用网络药理学挖掘芪参益心颗粒干预 CHF 的关键靶点及通路, 结合动物实验进行验证, 进一步探讨其机制, 以期为芪参益心颗粒防治 CHF 的临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 网络药理学研究

1.1.1 软件和数据库 中药系统药理学平台 (TCMSp) 数据库、通用蛋白质数据库 (UniProt)、人类基因数据库 (GeneCards)、人类孟德尔遗传数据库 (OMIM)、R 语言软件、Perl 软件、蛋白质互作平台 (STRING 11.0)、Cytoscape 3.8.0、Bioconductor 和 Venny 平台。

1.1.2 芪参益心颗粒有效成分筛选及作用靶点预

收稿日期: 2025-06-09

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目-教育揭榜挂帅基金资助项目 (2021jyjbgs-03); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 岐黄学者项目 (2018 年); 甘肃省“双一流”科研重点基金资助项目 (GSSYLXM-05); 2025 年甘肃省教育科技创新项目 (2025A-263); 甘肃中医药大学科学研究与创新基金资助项目 (2023 年)

作者简介: 张晓刚 (1990—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究

* **通信作者:** 文林林 (1989—), 女, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail: 1115693269@qq.com

测 在 TCMSp (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 数据库中检索黄芪、党参、赤芍、当归、泽兰、川芎、茯苓、桂枝、炒白术、盐泽泻、葶苈子、益母草、麸炒枳实的有效成分和关键靶点。药物进入人体后进入循环系统的量被称为口服生物利用度 (OB)。药代动力学数据的筛选条件设置为 $OB \geq 30\%$ 和药物相似性 (DL) ≥ 0.18 。

1.1.3 CHF 疾病靶点检索 在 GeneCards、OMIM 数据库中以“chronic heart failure”为关键词检索 CHF 靶点。GeneCard 数据库中根据“relevance score”值进行过滤, 过滤标准为 $relevance\ score > 30$ 。

1.1.4 “芪参益心颗粒-CHF”交集靶点筛选 使用 PERL 软件将选择的芪参益心颗粒靶点与 CHF 靶点合并, 筛选出交集靶点, 得到“芪参益心颗粒-CHF”交集靶点数据库, 并制成韦恩图。

1.1.5 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建 将交集靶点导入 STRING 数据库中, 选择“*Homo sapiens*”, 将可靠性设置为 0.4, 可隐藏断开连接的节点以获取 PPI 网络图。用 Cytoscape 3.8.0 软件优化 PPI 网络图, 选择度值 (Degree) 前 30 的目标作为核心靶点。

1.1.6 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组学百科全书 (KEGG) 通路富集分析 使用 Bioconductor 数据库和对靶标进行 GO 和 KEGG 富集分析 (阈值 $P \leq 0.05$), 获取生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC) 及 KEGG 富集通路。

1.2 动物验证实验

1.2.1 动物和药物 SPF 级健康 Wistar 雄性大鼠 (体质量 180~220 g) 72 只, 于甘肃中医药大学实验动物中心饲养 [实验动物生产许可证号 SCXK (北京) 2019-0010, 实验动物使用许可证号 SYXK (甘) 2020-0009]。动物实验经甘肃中医药大学伦理委员会审批通过 (伦理审批号 2023-44)。芪参益心颗粒购自甘肃兰药药业有限公司, 规格 18 g/袋, 批号 20211001。阿霉素购自北京索莱宝科技有限公司, 规格 500 mg/瓶, 货号 D8740-500 mg, 批号 213S023。盐酸贝那普利片购自深圳信立泰药业股份有限公司, 规格 10 mg/片, 批号 B230013。

1.2.2 仪器 载玻片、盖玻片 (江苏世泰实验器材有限公司); 显微拍照系统 (型号 BX43+sc50, 日本奥林巴斯公司); 高速冷冻离心机 (型号 TGL-1850, 四川蜀科仪器有限公司); 酶标仪 (型号

HBS-1096A, 南京德铁实验设备有限公司); 全自动样品研磨仪 (型号 JXFSTPRP-24L, 上海净信实业发展有限公司) 等。

1.2.3 分组与造模 将 72 只 Wistar 大鼠随机分为空白组、模型组、盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒低、中、高剂量组, 每组 12 只, 空白组大鼠给予普通饲料, 其余各组大鼠参照文献 [8] 方法采用高脂饲料喂养。大鼠每天进行 1 次力竭游泳, 持续 14 d, 期间继续保持高脂饲料喂养。游泳水温 19~21 °C, 每次游泳至大鼠出现动作欠协调、鼻尖被水淹没, 自然下沉持续 10 s, 立即捞出, 且大鼠游泳后不予以保温措施。参考文献 [9] 方法, 采用无菌生理盐水制备 1 mg/mL 阿霉素, 腹腔注射 (2.5 mg/kg), 2 周内给药 6 次, 累计剂量 15 mg/kg, 建立 CHF 大鼠模型。在建模过程中, 在给药前测定体质量, 根据其变化调整给药量。

1.2.4 给药 参照徐淑云主编的《药理实验方法学》, 人和动物间按照体表面积折算等效剂量, 以成人每天临床常用量 (每次 2 袋, 每天 2 次) 72 g/d 进行折算, 盐酸贝拉普利组给予 1 g/kg 盐酸贝那普利, 芪参益心颗粒低、中、高剂量组给予 3.24、6.48、12.96 g/kg 芪参益心颗粒, 于造模完成后第 2 天开始给药, 空白组不给药, 模型组灌胃等量 0.9% 生理盐水, 每天 1 次, 连续 4 周, 灌胃量为 1 mL/100 g。

1.2.5 超声心动图检测大鼠心功能 各组大鼠给药结束并禁食 24 h, 3% 戊巴比妥钠 (1 mL/kg) 腹腔麻醉后, 采用心脏彩超检测各组大鼠左室射血分数 (LVEF)、左室短轴缩短率 (LVFS)、左心室收缩末期直径 (LVDS) 及左心室舒张末期直径 (LVDD), 观察各组大鼠心功能情况。

1.2.6 ELISA 法检测血清 N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶 MBCK-MB) 及心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 水平 心动超声检测结束后, 打开胸腔, 从心脏抽取 3 mL 血液, 凝固后, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清。根据试剂盒说明书进行操作, 检测 450 nm 波长处的吸光度, 计算 NT-proBNP、CK-MB 和 cTnT 水平。

1.2.7 苏木精-伊红 (HE) 染色观察心肌组织病理形态 采血结束后, 解剖心脏, 取心肌组织用 4% 多聚甲醛固定, 用纱布包好, 置流水下冲洗 12 h, 使用梯度乙醇进行脱水处理, 将组织从无水乙醇中取出, 使用二甲苯进行透明处理。石蜡包埋, 切片, 染色, 于显微镜下观察并拍照。

1.2.8 TUNEL 染色观察大鼠心肌细胞凋亡情况 取各组大鼠心肌组织石蜡切片，按照 Tunel 试剂盒说明书进行染色，于荧光显微镜下观察心肌细胞凋亡情况，选取3个不同的视野计算心肌细胞凋亡率。凋亡细胞核显示绿色荧光，正常细胞核显示蓝色荧光，细胞凋亡率 = 凋亡细胞数/总细胞数×100%。

1.2.9 免疫组化法检测心肌组织 Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达 用4%多聚甲醛固定心肌组织48 h后，制备普通石蜡切片，在水中脱蜡，用3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶，高压热修复3 min。滴加一抗，4℃孵育过夜，滴加二抗，37℃孵育1 h。进行DAB染色，然后使用苏木精染色液进行再染色并脱水、透明及密封。细胞质中的阳性信号为棕色或黄色，对心肌组织的每个切片随机选取其中5个高倍视野，使用Image J-pro 软件分析灰度值，最终以平均光密度值表示，Graphpad 软件进行统计并绘制柱状图。

1.2.10 Western blot 法检测心肌组织 PI3K、AKT、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达 提取心脏组织蛋白质，BCA 法检测蛋白浓度，根据结果将蛋白质加入凝胶孔中，进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离，电转至 PVDF 膜上，置于脱脂奶粉溶液中37℃封闭2 h，分别加入 PI3K、AKT、p-PI3K、p-AKT 一抗，4℃孵育过夜，洗膜5次，加入二抗，37℃温浴2 h，再洗膜5次，用 ECL 发光液显影，曝光。采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值，计算目的蛋白相对表达量。

1.2.11 统计学分析 通过 SPSS26.0 软件进行处理，计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，服从正态分布的多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *q* 检验，采用析因设计方差分析其协同作用，不服从正态分布则采用秩和检验，计数资料采用卡方检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 芪参益心颗粒的有效成分及作用靶点 在 TCMS 数据库检索得到芪参益心颗粒13味中药的潜在活性成分155种，作用靶点1875个，见表1。

2.2 “芪参益心颗粒-CHF” 交集靶点 对表1中各成分的靶点进行整合，通过 UniProt 数据库进行标准化注释并剔除重复靶点后，共得到224个药物相关靶点。同时，从 GeneCards 和 OMIM 数据库中收集到11195个与 CHF 相关的疾病靶点。将上述224个芪参益心颗粒作用靶点与11195个

表 1 芪参益心颗粒潜在活性成分和作用靶点

中药	有效成分	作用靶点	中药	有效成分	作用靶点
白术	7	23	赤芍	29	158
川芎	7	42	当归	2	69
党参	21	214	茯苓	15	27
桂枝	7	74	黄芪	20	462
泽兰	2	62	泽泻	10	9
益母草	8	330	枳实	15	84
葶苈子	12	321			

CHF 疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台，获取交集靶点216个，并绘制韦恩图进行可视化展示，结果见图1。

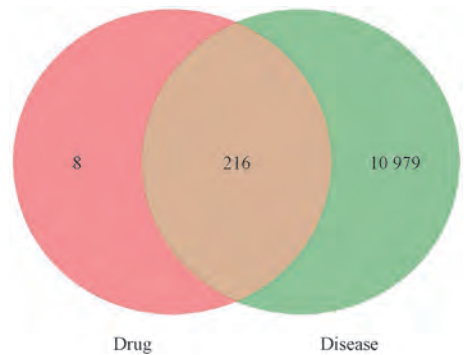


图 1 “中药-疾病” 韦恩图

2.3 PPI 网络分析 PPI 网络图中共有216个节点、4121条边，平均节点大小为32.8，平均本地聚类系数为0.619，见图2。根据度值 (Degree > 152) 大小，将排名前30位的靶点作为核心靶点，见图3、表2。

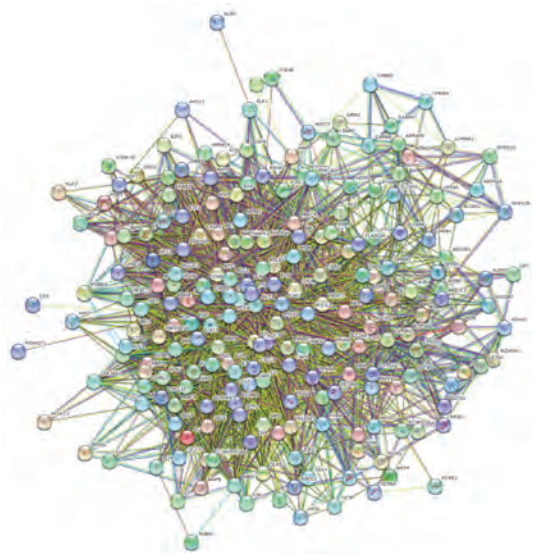


图 2 PPI 网络图

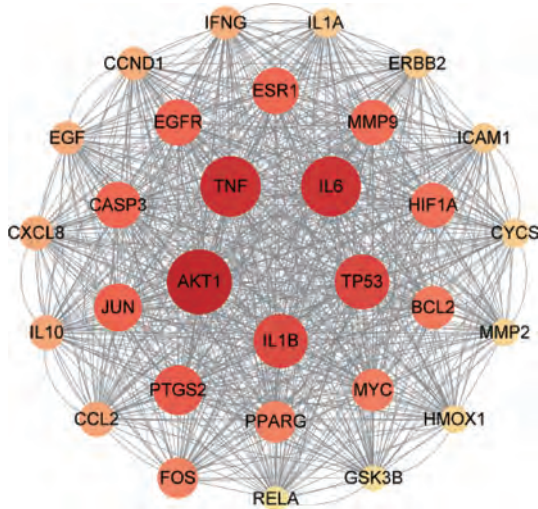


图3 前30个核心靶点图

表2 核心靶点拓扑分析

序号	基因名	度值	序号	基因名	度值	序号	基因名	度值
1	AKT1	276	11	MMP9	214	21	EGF	176
2	TNF	262	12	HIF1A	212	22	IFNG	176
3	IL-6	260	13	EGFR	206	23	IL1A	164
4	TP53	244	14	MYC	204	24	ERBB2	164
5	IL-1β	242	15	PPARG	202	25	ICAM1	164
6	PTGS2	228	16	FOS	200	26	CYCS	162
7	JUN	222	17	CCL2	182	26	MMP2	158
8	ESR1	218	18	IL-10	180	28	HMOX1	158
9	CASP3	218	19	CXCL8	178	29	GSK3B	154
10	Bcl2	218	20	CCND1	176	30	RELA	152

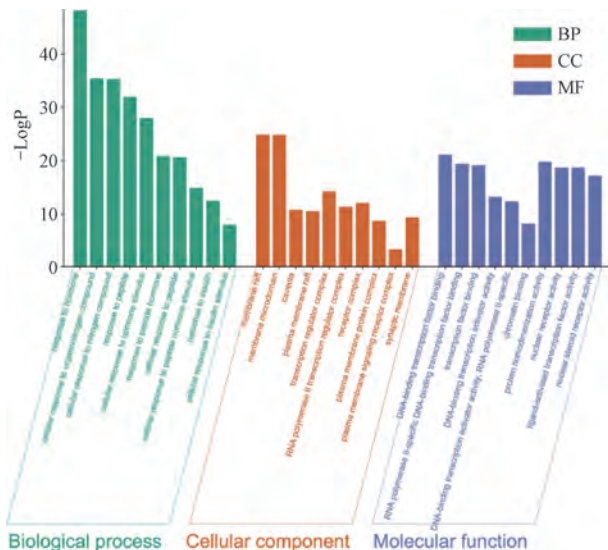


图4 GO功能富集分析

2.4 GO及KEGG通路富集分析 GO功能富集分析显示，芪参益心颗粒治疗CHF在BP中富集了1524个条目，主要包括细胞对氮化合物的反应等；在CC中富集了74个条目，主要包括膜微区等；在MF中富集了129个条目，主要包括转录因子结合等，见图4。KEGG富集分析显示，芪参益心颗粒治疗CHF主要涉及211条通路，主要包括PI3K/AKT、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）、肿瘤坏死因子（TNF）通路，见图5，这表明芪参益心颗粒治疗CHF的作用可能与PI3K/AKT信号通路密切相关。

2.5 CHF大鼠模型构建成功率 适应性喂养阶段，72只大鼠无死亡。因力竭游泳溺亡4只，因

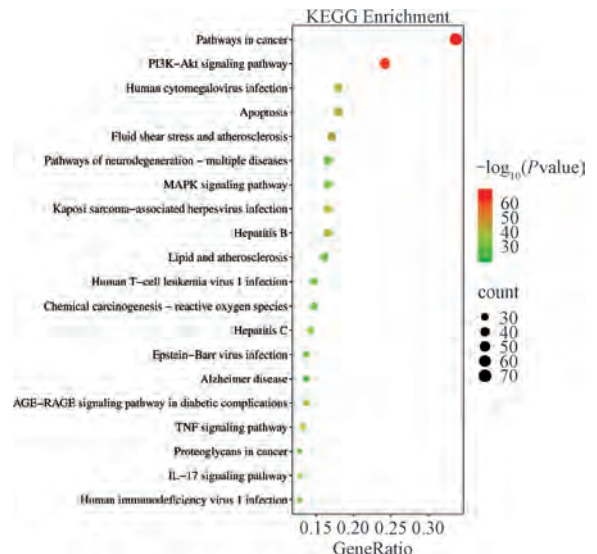
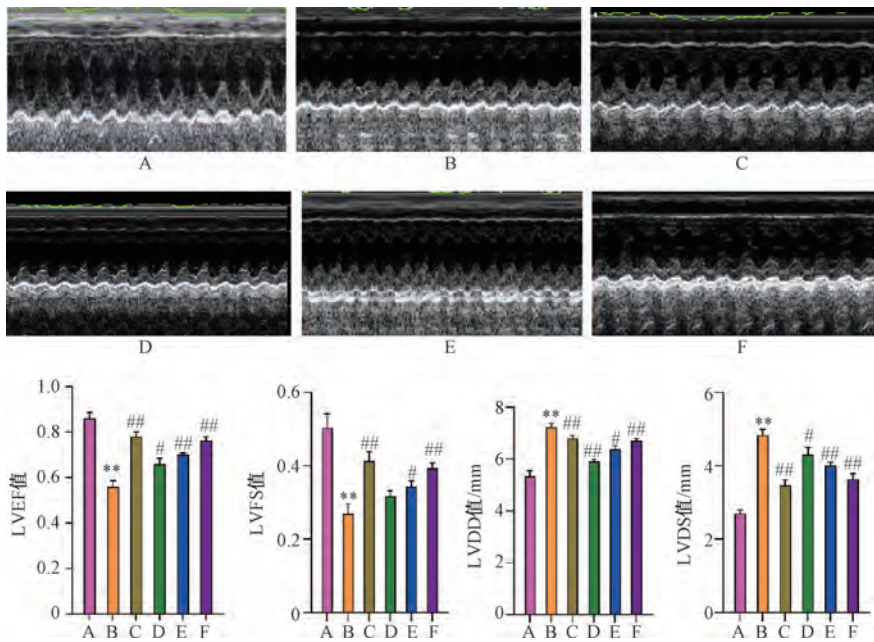


图5 KEGG通路富集分析

盐酸阿霉素毒性作用死亡19只，将存活的37只大鼠分为模型组（ $n=8$ ）、盐酸贝拉普利组（ $n=8$ ）及芪参益心颗粒低、中、高剂量组（ $n=7$ ）。在灌胃给药过程中，模型组大鼠死亡2只，盐酸贝拉普利组大鼠死亡2只，芪参益心颗粒低、中、高剂量组大鼠各死亡1只，模型成功率为61%。

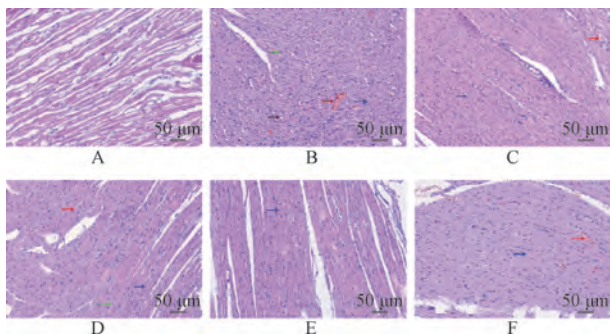
2.6 芪参益心颗粒对CHF大鼠心功能的影响 由图6可知，与空白组比较，模型组LVEF、LVFS降低（ $P<0.01$ ），LVDD、LVDS伸长（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒中、高剂量组LVEF、LVFS升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），LVDD、LVDS缩短（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。



注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

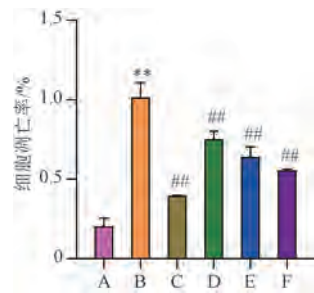
图6 芪参益心颗粒对CHF大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.7 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌组织形态学的影响 由图7可知，空白组心肌纤维排列整齐，心肌细胞结构基本完整，无明显病理损伤；模型组心肌纤维排列紊乱，并伴有间质充血（红色箭头所示），心肌细胞断裂（绿色箭头所示），心肌细胞核固缩、碎裂（蓝色箭头所示），部分心肌细胞肿胀（黑色箭头所示）；盐酸贝拉普利组心肌纤维排列较整齐，但存在间质充血，心肌细胞核固缩、碎裂；芪参益心颗粒中、高剂量组心肌纤维排列整齐，少量心肌细胞核固缩；芪参益心颗粒低剂量组心肌纤维较模型组损伤减轻，但存在少量间质充血，核固缩、断裂。



注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。

图7 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌组织形态学的影响 ($n=6, \times 200$)

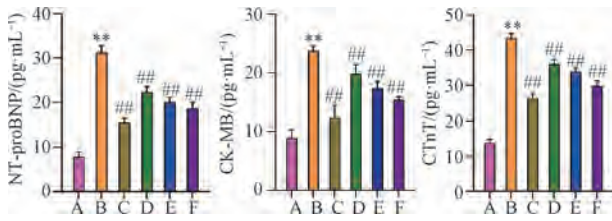


注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图8 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.8 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌细胞凋亡的影响 由图8可知，与空白组比较，模型组大鼠心肌细胞凋亡率升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒低、中、高剂量组大鼠心肌细胞凋亡率降低 ($P < 0.01$)，且芪参益心颗粒的作用呈剂量依赖性。

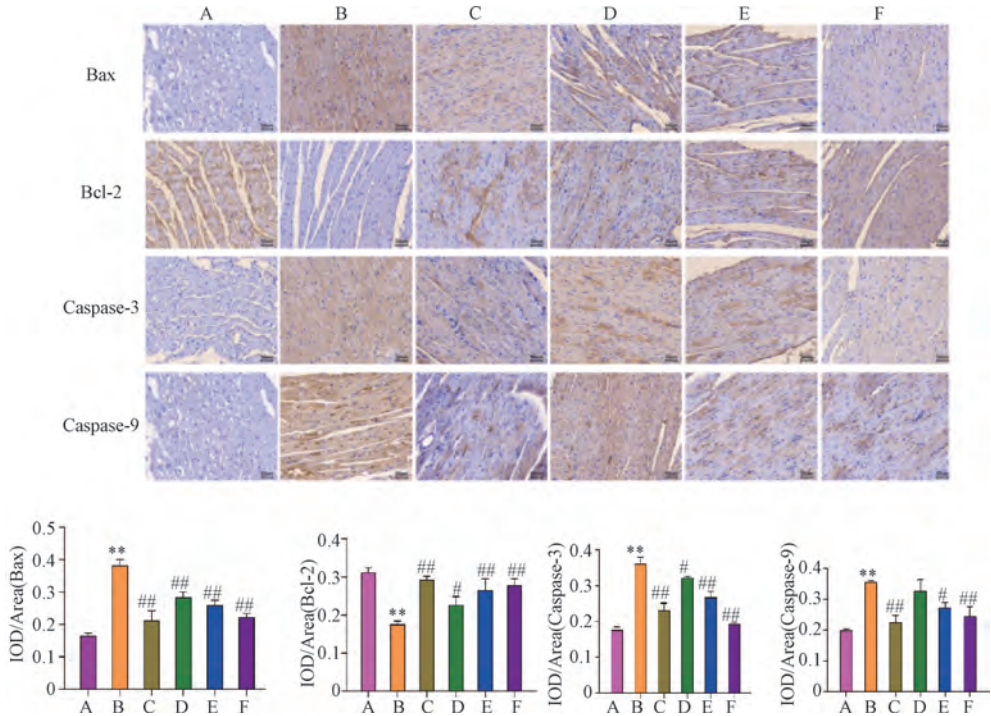
2.9 芪参益心颗粒对CHF大鼠血清NT-proBNP、CK-MB和cTnT水平的影响 由图9可知，与空白组比较，模型组大鼠血清NT-proBNP、CK-MB和cTnT水平均升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒低、中、高剂量组大鼠血清NT-proBNP、CK-MB和cTnT水平均降低 ($P < 0.01$)。



注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图9 芪参益心颗粒对CHF大鼠血清NT-proBNP、CK-MB和cTnT水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.10 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌组织Bcl-2、Bax、Caspase-3和Caspase-9蛋白表达的影响 由图10可知，与空白组比较，模型组大鼠心肌组织Bcl-2蛋白表达降低 ($P < 0.01$)，Bax、Caspase-3、Caspase-9蛋白表达升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒低、中、高剂量组大鼠心肌组织中Bcl-2蛋白表达升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)，Bax、Caspase-3蛋白表达降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒中、高剂量组大鼠心肌组织中Caspase-9蛋白表达降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。



注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，### $P < 0.01$ 。

图10 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌组织Bcl-2、Bax、Caspase-3和Caspase-9蛋白表达的影响 ($\times 200, \bar{x} \pm s, n=6$)

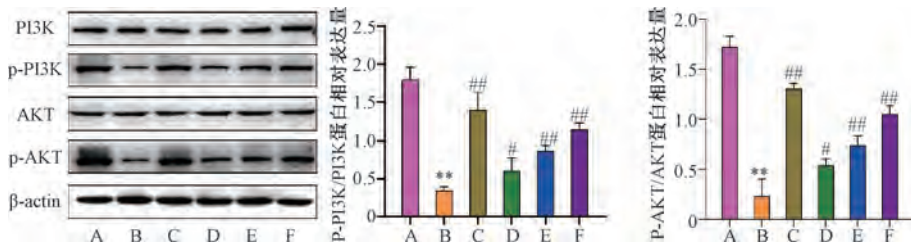
2.11 芪参益心颗粒对CHF大鼠心肌组织PI3K、AKT、p-PI3K和p-AKT蛋白表达的影响 由图11可知，与空白组比较，模型组大鼠心肌组织p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，盐酸贝拉普利组及芪参益心颗粒低、中、高剂量组大鼠心肌组织p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

3 讨论

CHF是心脏疾病的终末阶段，心室重构是CHF发生发展的基本机制，心肌细胞凋亡是其重要的病理因素^[10]。细胞凋亡在生理条件下是人体

的自我保护机制，当机体受到缺血缺氧等损伤刺激时，氧化应激和炎症因子增多，可引起细胞凋亡^[11]。心肌细胞的过度凋亡，使心肌细胞数量急剧减少，收缩功能异常，导致心肌重构的病理表现^[12]。因此，有效抑制心肌细胞凋亡对CHF的防治具有重大意义。

CHF属于中医“喘证”“水肿”“心悸”等范畴^[13]，为本虚标实之证，本虚以心气虚、心阳虚为主，标实以血瘀、水饮、痰浊为主^[14]。以“虚”“瘀”“水”为其病机，治疗以“益气活血、利水消肿”为主^[15]。芪参益心颗粒重用黄芪大补



注：A为空白组，B为模型组，C为贝那普利组，D~F分别为芪参益心颗粒低、中、高剂量组。与空白组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 11 芪参益心颗粒对 CHF 大鼠心肌组织 PI3K、AKT、p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

脾胃之元气；党参健脾益肺；益母草活血调经；川芎能活血祛瘀；当归功效养血、活血、调经；赤芍养血活血；白术健脾益气；泽兰功效活血调经；泽泻活血祛瘀；茯苓功效利水渗湿；葶苈子泻肺行水；枳实破气消积；桂枝温通心肾，化气利水；诸药合用共奏益气活血、利水消肿之功。

本研究通过力竭游泳及腹腔注射阿霉素构建 CHF 大鼠模型，EF、FS 降低，LVDD、LVDS 升高，血清 NT-proBNP、CK-MB 和 cTnT 水平升高，表明模型构建成功，成功率为 61%。芪参益心颗粒能够改善模型大鼠心肌组织病理损伤、降低血清 NT-proBNP、CK-MB 和 cTnT 水平，并呈现出量效关系，以芪参益心颗粒高剂量组最明显。

网络药理学筛选出芪参益心颗粒治疗 CHF 潜在靶点 216 个。PPI 网络分析发现，芪参益心颗粒治疗 CHF 的关键靶点为 AKT1、TNF、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤蛋白 53 (TP53) 等。研究表明，AKT、CASP3、Bcl-2 参与了 CHF 的疾病进展^[16-17]。KEGG 富集分析发现，PI3K/AKT 信号通路富集程度较高，是芪参益心颗粒治疗 CHF 的关键通路。

PI3K/AKT 信号通路是心肌细胞凋亡的重要通路^[18]，近年来被证实是促心肌细胞增殖及抗凋亡信号通路之一，在程序性死亡的过程中发挥着关键的调控作用^[19]。Bcl-2 家族参与细胞凋亡调控，该家族中的 Bax 和 Bcl-2 分别具有促凋亡和抗凋亡的作用^[20]，活化的 AKT 可使 Bcl-2 游离，发挥抗凋亡作用^[19]；此外，AKT 还可使 Caspase-9 磷酸化而导致其失活，从而抑制 Caspase-3 的级联活化发挥抗凋亡作用^[21]。本研究结果表明，芪参益心颗粒可降低 CHF 大鼠心肌细胞凋亡率，降低血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnT 水平及心肌组织 Bax、Caspase-3 蛋白表达，升高 Bcl-2、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 表达，尤以芪参益心颗粒高剂量组较为显著。

综上所述，芪参益心颗粒能有效改善 CHF 大鼠心肌损伤，其机制可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路，抑制心肌细胞凋亡，减轻心肌损伤，进而延缓 CHF 的病程进展。

参考文献：

- [1] Wang H, Shi J J, Shi S Q, et al. Bibliometric analysis on the progress of chronic heart failure[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 101213.
- [2] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022, 30(7): 481-496.
- [3] Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, et al. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem[J]. *Folia Med Cracov*, 2018, 58(4): 47-56.
- [4] 曾清华, 魏佳明, 王子焱, 等. 基于“虚气留滞”理论探讨慢性心力衰竭“微炎症状态”病机及中药防治[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(2): 11-15.
- [5] Jia Q J, Wang L R, Zhang X N, et al. Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104552.
- [6] 陈晖. 益气活血方联合增强型体外反搏治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *心血管病防治知识*, 2022, 12(29): 7-11.
- [7] 张志敏, 杨硕. 气虚血瘀型慢性心力衰竭病因病机及治疗的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(6): 56-58.
- [8] 张伟健, 刘宏, 苏薇薇, 等. 高脂饲料结合力竭游泳的气虚血瘀证动物模型的构建及评价[J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 2020, 59(2): 131-136.
- [9] 王新强, 赵信科, 蒋虎刚, 等. 当归红芪超滤物对阿霉素致心力衰竭大鼠炎症因子及 PI3K、Akt 蛋白的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1601-1604.
- [10] Zhou P, Zhang M, Zhao X N, et al. Exploring the mechanism of Ling-Gui-Zhu-Gan Decoction in ventricular remodeling after acute myocardial infarction based on UPLC and *in vivo* experiments[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022,

- 2022; 8593176.
- [11] 黄荣, 孔春燕, 沈鐳钰, 等. CTRP6对阿霉素诱导的心肌细胞损伤的保护作用[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(6): 23-28.
- [12] 梁国庆, 夏冉, 王银燕, 等. 基于NLRP3/Caspase-1信号通路探讨参芪健心方对慢性心力衰竭模型大鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(1): 94-102.
- [13] 陈佳斌, 秦佳枫, 赵钢. 慢性心力衰竭的中西医发病机制及其治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 378-380.
- [14] 周扬海, 李南夷. 基于现代医学理论的心力衰竭中医辨证三部曲[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 10-12.
- [15] 鞠春晓, 李逸雯, 赵俊男, 等. 中药治疗慢性心力衰竭用药规律及可能机制的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(9): 1307-1316.
- [16] 王娟娟, 李珍珍, 戴求龙, 等. 亚精胺通过激活PI3K/AKT通路改善小鼠慢性心力衰竭[J]. 山西医科大学学报, 2025, 56(8): 887-896.
- [17] 张贤儒, 祁青明, 祁永福, 等. 基于miR-126/PI3K/Akt轴探讨温阳益气活血方治疗慢性心力衰竭作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(10): 41-50.
- [18] Brand C S, Lighthouse J K, Trembley M A. *et al.* Protective transcriptional mechanisms in cardiomyocytes and cardiac fibroblasts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132: 1-12.
- [19] Qin W, Cao L, Massey I Y. *et al.* Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045-4059.
- [20] 陈文鹏, 卢健棋, 庞延, 等. 强心汤对OMA1封闭心力衰竭大鼠心肌组织Caspase-3、Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(22): 4101-4106.
- [21] Araya L E, Soni I V, Hardy J A, *et al.* Deorphanizing caspase-3 and caspase-9 substrates in and out of apoptosis with deep substrate profiling[J]. *ACS Chem Biol*, 2021, 16(11): 2280-2296.

基于古代文献的海藻药性功效衍变与配伍应用规律研究

刘思鸿¹, 李想^{2#}, 徐浩洋¹, 董燕¹, 张伟娜¹, 李斌¹, 佟琳^{1*}

(1. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

摘要: **目的** 基于古代文献探讨海藻药性功效的衍变与配伍应用规律。**方法** 系统收集整理古代文献中关于海藻的记载和含海藻的古代方剂, 结合关联规则分析等方法, 探讨其药性、归经与功效的历史衍变情况, 分析海藻的古代配伍规律及不同朝代用药与主治疾病的特点。**结果** 药性方面, 海藻自古就被认为是咸寒之药, 古代医家对海藻归经和毒性认识并不统一, 现代则以肝、肾、胃三经为关键归经, 多认为不可长期服用。功能主治方面, 海藻治疗瘰疬及癭病、水肿或浮肿及癥瘕积聚的功效得到后世医家的广泛认可, 起男子阴、治疗胥气或胥豚及五膈的功效则关注较少。配伍方面, 海藻多与半夏、昆布合用, 主治瘰疬、癭病、疝病、水肿、阴颓等疾病, 不同朝代用药与主治疾病略有差异; 海藻反甘草的争议由来已久, 但临床上该药物组合使用频率颇高, 需谨慎使用。已上市含海藻的中成药较少, 其主治疾病多集中在乳癖和乳腺增生方面, 在男科等疾病的治疗中仍有较大的开发潜力。**结论** 海藻药用价值明确、应用历史悠久, 在瘰疬癭病、水肿积聚等疾病的治疗中具有重要地位, 不同朝代的配伍应用特点为现代临床用药提供了参考; 海藻与甘草配伍的争议仍需进一步深入研究, 同时其在男科等疾病治疗中的开发潜力值得重视, 本研究结果可为海洋药用资源的拓展利用提供理论依据。

关键词: 海藻; 古代文献; 功效主治; 配伍应用; 药性

中图分类号: R289.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-1038-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.047

我国是世界上最早开发利用海藻的国家之一, 其相关记载可追溯到我国的第一部辞书《尔雅》。

海藻入药则始载于《神农本草经》^[1], 被列为草部中品。自1963年版起, 历版《中国药典》均收载

收稿日期: 2025-10-14

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(ZZ15-YQ-072, ZZ170321, XY202313); 科技部基础性资源调查专项(2018FY100705); 中华中医药学会联合攻关项目(2023DYPLHGG-16)

作者简介: 刘思鸿(1989—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向中医古籍数据挖掘与利用。E-mail: 442513589@qq.com

共同第一作者: 李想(1994—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向中医古籍数据挖掘与利用。E-mail: 313150450@qq.com

***通信作者:** 佟琳(1985—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向为中医古籍数据挖掘与利用。E-mail: 13521339700@163.com