

基于Apriori算法、网络药理学及分子对接分析含黄芪-知母药对方剂治疗慢性心力衰竭的作用机制



张梦牵¹, 庞建英¹, 王超慧¹, 侯佳豪¹, 张亚京^{1,2}, 李菁^{1,2}, 宋永兴^{1,2}, 马东来^{1,2}

1. 河北中医药大学药学院 (石家庄 050200)
2. 河北省中药组方制剂技术创新中心 (石家庄 050091)

【摘要】目的 探讨黄芪-知母药对治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的潜在物质基础、作用靶点及分子机制。**方法** 以《中医方剂大辞典》为数据库筛选含黄芪-知母药对的方剂, 利用 Apriori 算法分析其配伍规律; 利用网络药理学筛选黄芪-知母治疗 CHF 的活性成分、核心靶点及关键通路, 并通过分子对接验证核心成分与靶点的结合活性。**结果** 共筛选出 232 首含黄芪-知母的方剂, 其中与 CHF 核心病机相符的方剂 61 首; 其配伍以补虚、清热为主, 多归肺、脾、肾经; 核心配伍药物主要为甘草、人参、茯苓、当归, 与 CHF 的气血阴阳亏虚病机相符。网络药理学分析得出黄芪-知母有效成分 28 个, 药物活性成分与 CHF 疾病靶点交集靶点共 214 个, 主要通过作用于蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-6 等核心靶点, 调控脂质与动脉粥样硬化通路、晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE)、IL-17、TNF 等信号通路。GO 和 KEGG 富集分析结果提示, 上述通路涉及炎症反应、细胞凋亡负调控、缺氧应答等生物过程。分子对接结果进一步证实, 槲皮素、山柰酚、薯蓣皂苷元等核心成分与关键靶点具有稳定的结合能力。**结论** 黄芪-知母药对可通过发挥抗炎、抗凋亡、保护血管内皮及改善心功能的作用治疗 CHF, 为阐释其治疗 CHF 的现代科学内涵提供了理论依据。

【关键词】 慢性心力衰竭; 黄芪-知母; 药对; Apriori 算法; 网络药理学; 分子对接

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A

Mechanism of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair in treating chronic heart failure based on Apriori algorithm, network pharmacology, and molecular docking

ZHANG Mengqian¹, PANG Jianying¹, WANG Chaohui¹, HOU Jiahao¹, ZHANG Yajing^{1,2}, LI Jing^{1,2}, SONG Yongxing^{1,2}, MA Donglai^{1,2}

1. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Hebei Technology Innovation Center of TCM Formula Preparations, Shijiazhuang 050091, China

Corresponding authors: MA Donglai, Email: madonglai@hebcm.edu.cn; SONG Yongxing, Email: songyx@hebcm.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512064

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2023118); 河北中医药大学燕赵医学项目 (YZZZ2023008); 河北省三期现代农业产业技术体系创新团队 (HBCT2024110201、HBCT2024110205)

通信作者: 马东来, 博士, 教授, Email: madonglai@hebcm.edu.cn

宋永兴, 博士, 副教授, Email: songyx@hebcm.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the potential material basis, targets and molecular mechanisms of the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair in the treatment of chronic heart failure (CHF). **Methods** Formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair were screened from the *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine Prescriptions*, and their compatibility rules were analyzed using the Apriori algorithm. Network pharmacology was used to screen active components, core targets, and key pathways of *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* for CHF, and molecular docking was performed to assess the binding affinity between core components and key targets. **Results** A total of 232 formulas containing *Astragali Radix* and *Anemarrhenae Rhizoma* were collected, of which 61 were consistent with the core pathogenesis of CHF. These formulas were mainly characterized by tonifying deficiency and clearing heat, and mostly distributed to the lung, spleen and kidney meridians. The core compatible herbs were *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Poria Cocos* and *Angelicae Sinensis Radix*, which were consistent with the pathogenesis of qi, blood, yin and yang deficiency in CHF. Network pharmacology identified 28 active components of the herb pair and 214 overlapping targets between drugs and CHF. These targets mainly included AKT1, TNF, IL-6, etc., regulating pathways such as lipid and atherosclerosis, AGE-RAGE, IL-17 and TNF signaling pathways. GO and KEGG enrichment analyses indicated the above signaling pathways were involved in inflammatory response, negative regulation of apoptosis, response to hypoxia and other biological processes. Molecular docking further confirmed that core components including quercetin, kaempferol and diosgenin showed strong binding stability with key targets. **Conclusion** The *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair exerts therapeutic effects on CHF through anti-inflammatory, anti-apoptotic, vascular endothelial protective activities and improvement of cardiac function, which provides a theoretical basis for revealing its modern scientific connotation in treating CHF.

【Keywords】 Chronic heart failure; *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma*; Herb pair; Apriori algorithm; Network pharmacology; Molecular docking

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是多种心脏疾病进展至严重阶段所引发的临床综合征, 其核心病理特征为心脏结构或功能异常导致心室射血和 (或) 充盈功能受损, 临床常表现为呼吸困难、乏力、体液潴留等症状, 具有高致残率与高死亡率的特点^[1]。中药及复方在临床上对 CHF 具有明显疗效, 如可缓解 CHF 导致的呼吸困难、乏力、水肿以及改善心功能指标等^[2-4]。

黄芪与知母均为中医经典药材, 首载于《神农本草经》, 其中黄芪“味甘, 微温”, 可“主痈疽, 久败疮……补虚, 小儿百病”; 知母“味苦寒, 无毒”, 能“主治消渴热中……补不足, 益气”^[5]。在中医理论中, 黄芪长于补气升阳, 知母功擅滋阴润燥, 二者配伍可实现“补气而不燥, 滋阴而不滞”, 调和单味药之偏性。黄芪-知母药对在方剂中应用广泛, 如玉液汤、升陷汤等方。在玉液汤中, 该药对具有益气补阴之效,

适用于气阴两虚型消渴病所致的乏力、烦热、口渴; 在升陷汤中, 其功效为益气升陷、调节气机, 可改善大气下陷所致的“气短不足以息”, 这与 CHF “气短、呼吸困难”的典型临床症状相吻合^[6-7]。

据文献^[8-9]报道, 黄芪和知母可通过抑制免疫球蛋白 G 的产生、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路等发挥对 CHF 的治疗与保护作用。

为进一步明确黄芪-知母药对在 CHF 治疗中的配伍规律与作用机制, 本研究首先以《中医方剂大辞典》为数据源, 筛选出含黄芪-知母药对的方剂。在此基础上, 结合前期研究基础^[6], 运用 Apriori 算法进行数据挖掘, 深入分析黄芪-知母药对的配伍规律与核心药物组合, 构建黄芪知母药对的“药物-成分-靶点”网络, 结合网络药理学与分子对接技术, 探讨黄芪-知母药对治疗 CHF 的潜在作用机制, 以期为其临床应用及现代药理学研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源

以《中医方剂大辞典》^[10]作为数据源,通过筛选含有“黄芪-知母药对”的中药方剂剂型,构建包含方剂名称、组方、用量、记载古籍以及功效等信息的数据库。《中医方剂大辞典》作为汇集古今方剂的大型著作,兼具统计、考证与查阅等功能,可为方剂查询、验证及临床应用提供参考依据。

1.1.2 纳入与排除标准

纳入标准:含黄芪-知母药对的方剂。排除标准:中药方剂药物缺失、无明确剂量、同名同方或组成相同剂型不同、外用方剂、主治病症不明确以及方剂中不含黄芪和知母的方剂。

1.1.3 方剂主治病症分类标准

为明确含黄芪-知母药对方剂与 CHF 的关联性,本研究对筛选出的方剂主治病症进行分类统计。分类依据如下:方剂主治为“虚劳”“气虚”等,且其功效主治与 CHF 的核心病机(气阴两虚,本虚标实)相符。符合上述标准者,计为与 CHF 相关方剂。

1.1.4 数据规范

依据《中国药典(2025年版)》^[11]、《中华本草》^[12]的规范名称,对方剂中所用中药材名称进行规范统一,包括药物的炮制名称、民间名称等,均以标准名称为准。例如,“黄耆”规范为“黄芪”及“地参”规范为“知母”。此外,对中药药性归经的表述也进行规范处理,如将“微涩”统一为“涩”及“微温”统一为“温”等。

1.1.5 古今计量单位换算规范

依据《中医方剂大辞典》附录中的“古今度量衡对照”表^[10],对古今计量单位进行统一换算。唐代至清代期间:1斤=16两,1两≈37.30g,其中,唐宋以前沿用旧制,1两=24铢;宋代改制后至明清,1两=10钱。清代以后:1两=50g,斤和两采用十进制。关于“分”的换算:唐宋以前,1两=4分(1分=6铢);宋以后,1两=10钱=100分。同时,参照《中国药典(2025年版)》^[11]中黄芪(9~30g)、知母(6~12g)的用量范围,对中药计量进行统计分析。在方剂的配方分析中,对于用量的描述应明确区分:若方中记载为“等分”或“等量”,则

纳入配比分析;若描述为“适量”“少量”或未明确注明用量,则不纳入配比统计。

1.1.6 数据分析

利用 Excel 软件将筛选出的方剂建立数据库,统计方剂数量、年代、剂型、中药药性,以及黄芪-知母药对的配伍特点。中药性味归经参照《中国药典(2025年版)》^[11]进行统计,若《中国药典》未记载,则参照《中华本草》^[12]等资料进行补充。

采用 SPSS Modeler 18.0 软件对规范后的中药进行关联规则分析,筛选出关联度高的中药,确定关键药物组成,并绘制网络图。运用关联规则 Apriori 算法,获取黄芪-知母药对的高频配伍中药,绘制黄芪-知母药对与配伍关联网络图,并利用 Cytoscape 3.9.1 进行美化。同时,统计黄芪-知母药对的高频配伍中药的剂量配比。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 黄芪-知母活性成分与靶点筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSp, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),以类药性 ≥ 0.18 和口服生物利用度 $\geq 30\%$ 为筛选条件,检索黄芪和知母的活性成分。合并活性成分并去重后,获取对应的蛋白靶点。将获得的蛋白靶点数据导入 UniProt 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org/>),筛选物种为“Homo sapiens”,对靶点名称及其写法进行统一规范,剔除无对应人类基因名称的蛋白。将上述各步骤所得结果合并,即获得“黄芪-知母”药对组合活性成分对应靶点数据集。

1.2.2 CHF 疾病靶点筛选

以“Chronic Heart Failure”“CHF”为关键词,通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>)、治疗靶点数据库(Therapeutic Target Database, TTD, <https://idrblab.org/ttd/>)搜索疾病靶基因,构建 CHF 疾病靶点,并对基因名称进行去重和标准化处理,建立 CHF 基因数据集。采用 Venny 2.1.0 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)获取活性成分的靶点与 CHF 靶点的交集靶点。

1.2.3 “药物-活性成分-靶点”网络构建及蛋白质-蛋白质相互作用网络筛选

将疾病靶点和核心药物组合的有效成分导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建“药物-活性成分-靶点”网络, 并进行可视化。运用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 设置相互作用分数 ≥ 0.4 、物种为“Homo sapiens”, 进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析^[13]。下载蛋白质相互作用关系表格, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 利用 Centiscape 模块分析网络中靶点的节点度值, 并进行拓扑分析与可视化展示。

1.2.4 GO功能和KEGG通路富集分析

将活性成分与 CHF 交集靶点导入注释、可视化与整合发现数据库 (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 功能和 KEGG 通路分析, 并通过微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果数据进行可视化处理。

1.2.5 分子对接分析

基于“药物-活性成分-靶点”网络的拓扑分析, 选取度 (degree) 值、中介中心性、接近中心性综合排名前 8 的活性成分作为配体; 基于 PPI 网络分析, 选取 degree 值排名前 3 的核心靶点作为受体。

从结构生物信息学研究合作组织蛋白质数据库 (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank, RCSB PDB, <https://www.rcsb.org/>) 获取靶蛋白的 2D 晶体结构, 从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载关键化合物的 3D 结构。小分子配体经 Chem 3D 软件导入, 进行力学结构优化后保存为 mol2 格式; 进一步通过 AutoDockTools 软件确定配体 root 并设定配体可旋转键, 最终导出为 PDBQT 格式。使用 PyMOL-3.1.4 软件去除蛋白水分子及原配体, 经 AutoDockTools 加氢、计算电荷后保存为 PDBQT 格式。采用 AutoDock Vina 进行分子对接, 并用 PyMOL 2.5.0 进行三维可视化, 展示结合口袋、关键氨基酸残基及氢键相互作用。

2 结果

2.1 含黄芪-知母药对方剂的年代与剂型分析

从《中医方剂大辞典》中筛选出 232 首含黄芪-

知母药对的方剂, 年代跨度自南北朝至近现代。其中, 以宋代收录的方剂数量最多, 明朝次之。具体见表 1。

对筛选出的 232 首含黄芪-知母药对的方剂进行剂型统计分析。结果显示, 剂型以汤剂为主 (124 首, 53.45%), 其次为丸剂 (66 首, 28.45%) 和散剂 (36 首, 15.52%), 另有少量膏、丹、锭等剂型, 具体见表 2。这一分布特点符合中医临床治疗慢性病、虚证及复杂病证时“汤者荡也, 丸者缓也, 散者散也”的传统剂型选用原则。其中, 汤剂吸收迅速、便于随证加减, 适用于 CHF 气阴两虚、本虚标实之证的动态调理; 丸剂作用持久, 利于长期服用以巩固疗效; 散剂则兼具服用方便与起效较快的优势。

表1 含黄芪-知母药对方剂的朝代分布

Table 1. Dynasty distribution of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

朝代	方剂数量 (首)	占比 (%)
南北朝	2	0.86
唐	5	2.16
宋	92	39.66
金	4	1.72
元	14	6.03
明	56	24.14
清	44	18.97
清后	15	6.47

表2 含黄芪-知母药对方剂的剂型分布

Table 2. Dosage form distribution of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

朝代	方剂数量 (首)	占比 (%)
汤剂	124	53.45
丸剂	66	28.45
散剂	36	15.52
膏剂	4	1.72
丹剂	1	0.43
锭剂	1	0.43

2.2 含黄芪-知母药对方剂与CHF的关联性分析

与 CHF 核心病机相关的方剂共 61 首, 见表 3。虚劳作为中医慢性虚损性疾病的统称, 其“脏腑亏损、气血阴阳不足”的核心病机与 CHF “本虚标实”的病理特征高度一致; 气虚是 CHF 最常见的核心病机之一, 与 CHF 的心气不足证直接对应。上述结果表明, 含黄芪-知母药对的方剂在 CHF 治疗中具有潜在临床应用价值, 为本研究进一步探讨其作用机制提供了方剂学依据。

2.3 含黄芪-知母药对方剂的临床常用中药配伍频次分析

232 首含黄芪-知母药对的方剂包含 381 味中药，其中频次 ≥40 的有 20 味中药，见表 4。黄芪-知母药对多与补虚药（甘草、人参、当归）和清热药（地黄、黄柏、黄芩）配伍使用。在图 1 中，直线段的粗细表示关联强度，点的大小及颜色深浅表示中药的出现频次，二者与关联程度的高低相吻合。

2.4 含黄芪-知母药对方剂的中药药性分析

对 232 首含有黄芪-知母药对的方剂进行统

计分析，结果显示：寒性药物累计出现 1 536 次（占比 43.57%），温性药物出现 1 243 次（占比 35.26%），二者频次较为接近，体现了治疗过程中的互补作用。甘味药物与苦味药物占据主导地位，该发现与药对的核心药物高度契合。补气药黄芪，其甘温之性可升阳固表，提高机体抵抗外邪的能力；清热药知母，其苦寒之性能滋阴降火，调和体内阴阳平衡；含黄芪-知母药对方剂中所用中药主要归经于肺、脾、肾经，具体见表 5、表 6 和图 2。

表3 含黄芪-知母药对方剂与CHF核心病机关联性分析

Table 3. Analysis of the correlation between formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair and the core pathogenesis of CHF

主治病症分类	方剂数量（首）	占比（%）	与CHF关联说明
虚劳	56	91.80	病机相符（气血阴阳亏虚）
气虚	5	8.20	病机相符（CHF核心病机）

表4 含黄芪-知母药对方剂临床常用中药配伍频次分析（频次 ≥ 40）

Table 4. Analysis on compatibility frequency of common clinical TCM in formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair (frequency ≥40)

序号	药物	频次	频率（%）	序号	药物	频次	频率（%）
1	黄芪	232	100.00	11	黄柏	74	31.89
2	知母	232	100.00	12	黄芩	67	27.58
3	甘草	146	62.93	13	白术	65	28.01
4	人参	133	57.32	14	熟地黄	53	22.84
5	茯苓	102	43.97	15	地骨皮	52	22.41
6	当归	101	43.53	16	防风	45	19.39
7	麦冬	92	39.65	17	陈皮	43	18.53
8	地黄	89	38.36	18	五味子	43	18.53
9	白芍	76	32.75	19	桔梗	40	17.24
10	柴胡	76	32.75	20	升麻	40	17.24

表5 含黄芪-知母药对方剂的中药药性分析

Table 5. Analysis of TCM properties of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

药性	频数	频率（%）
四气		
温	1 243	35.26
寒	1 536	43.57
凉	70	1.98
平	615	17.45
热	61	1.73
性味		
甘	2 273	39.35
苦	1 834	31.75
酸	246	4.26
辛	1 015	17.57
咸	179	3.10
涩	58	1.00
淡	172	2.98

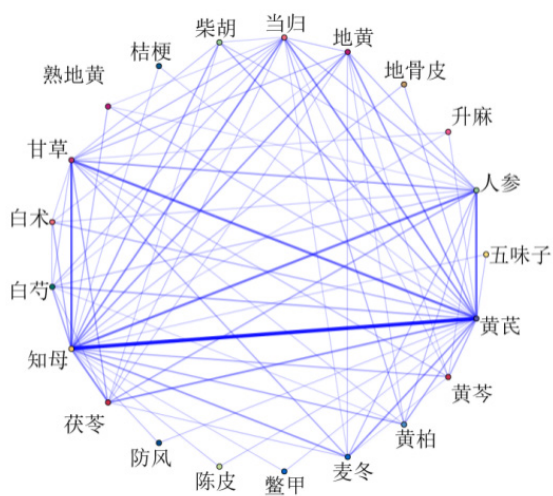


图1 黄芪-知母药对与高频中药关联规则的可视化

Figure 1. Visualization of association rules between the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair and high-frequency herbs

表6 含黄芪-知母药对的方剂中药归经分析

Table 6. Analysis of TCM meridian of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

归经	频率 (%)	归经	频率 (%)
肺经	20.04	胆经	3.14
脾经	15.80	肾经	14.86
心经	12.40	心包经	0.64
肝经	13.86	小肠经	1.23
膀胱经	2.97	大肠经	3.45
胃经	11.14	三焦经	0.46

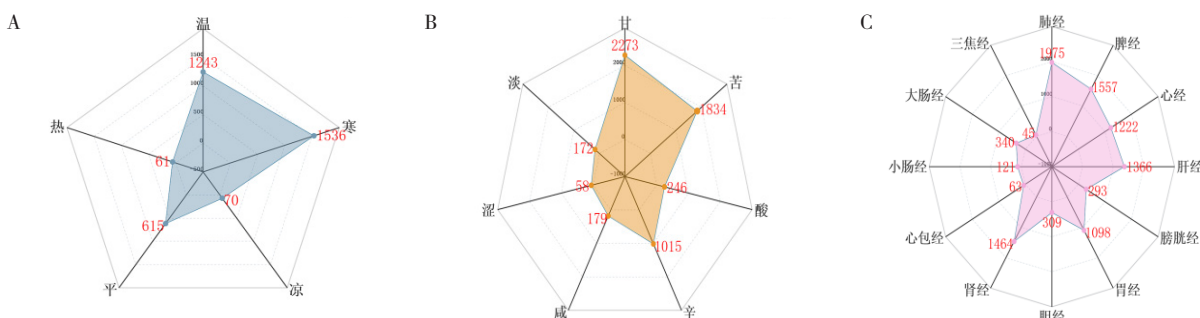


图2 黄芪-知母药对方剂的四气、性味与归经分析

Figure 2. Analysis of four properties, flavors and properties, and meridian tropism in formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

注：A. 四气；B. 性味；C. 归经。

2.5 含黄芪-知母药对方剂的配伍剂量分析

通过比较分析，黄芪与知母的使用量均显著增加，超出《中国药典》规定剂量的方剂比例分别达 55.17% 和 71.98%。该现象可能源于现代制剂方法的优化与提取技术的革新，亦可能与疾病谱系变迁、药材质量波动等因素有关。

对所收集方剂中黄芪-知母药对的剂量比例进行统计分析，结果显示黄芪用量大于知母的方剂数量最多。该分布特征印证了《医学衷中参西录》^[14] 中“黄芪温升补气，乃将雨时上升之阳气也；知母寒润滋阴，乃将雨时四合之阴云也。二药并用，大具阳升阴应，云行雨施之妙”的配伍思想，反映临床实践中更侧重发挥黄芪补气固表的君药作用，而将知母作为滋阴润燥的佐使药应用，具体见表 7。

2.6 含黄芪-知母药对方剂功效分析

对筛选出的 232 首含黄芪-知母药对方剂中

的 381 味中药进行中药功效统计分析（除部分药物药性未知），见图 3。结果显示，方剂中主要为补虚药（34.72%）和清热药（22.10%），补虚药以甘温平和之性为主，归经多为脾、肺经，与黄芪补气升阳、知母滋阴润燥之效形成协同作用。清热药多苦寒，具有清解里热的功效，既能抑制黄芪温燥之性，又能增强知母清透虚热的功效，体现了“补而不滞、清而不损”的配伍智慧。

2.7 含黄芪-知母药对用药规律分析

利用关联规则 Apriori 算法^[15]对用药规律进行分析。采用控制变量法，在保持置信度为 90% 的前提下，分别设定支持度为 27%、37%、45% 3 个梯度阈值，展示不同支持度下中药关联关系，见图 4。当支持度提升至 45% 时，主要药物为黄芪、知母、甘草、人参、茯苓 5 味中药，这与《医学衷中参西录》^[14] “补气当参芪并重，滋阴需知苓相佐”的组方思想相印证，见表 8。

表7 含黄芪-知母药对方剂的配伍剂量分析

Table 7. Analysis of compatibility dosage in formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

中药	与《中国药典》用量比较 [n (%)]		
	大于	小于	等于
黄芪	128 (55.17)	43 (18.53)	61 (26.29)
知母	167 (71.98)	40 (17.24)	25 (10.78)

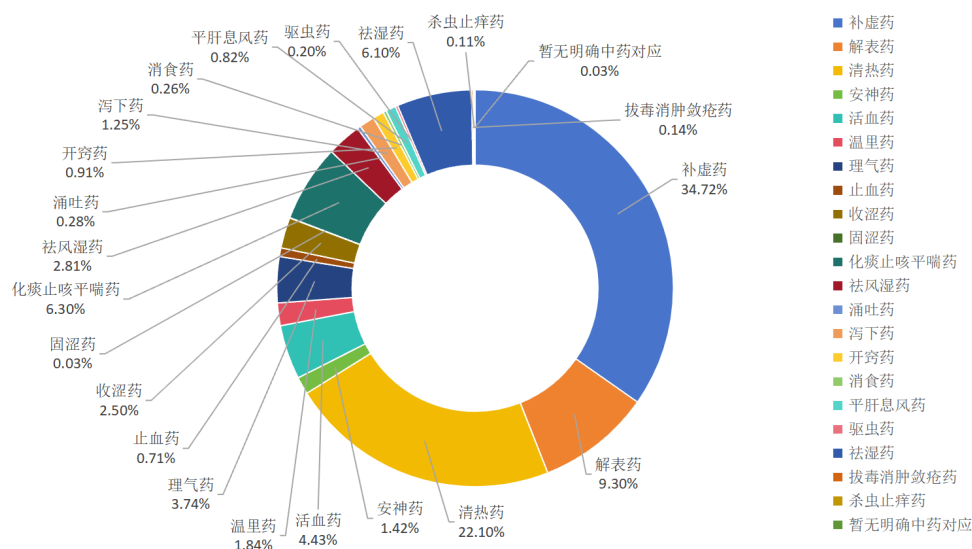


图3 中药功效分类
Figure 3. Classification of TCM efficacy

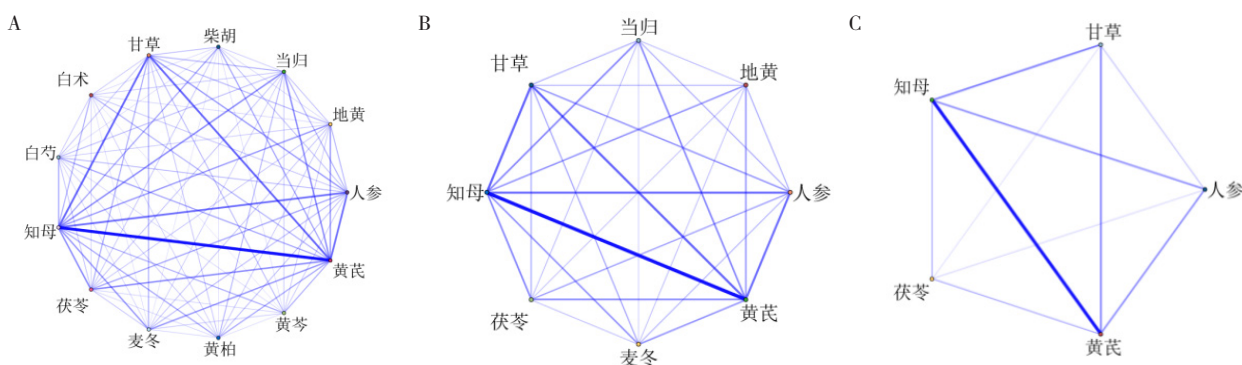


图4 含黄芪-知母药对方剂核心药物关联网络

Figure 4. Correlation network of core drugs in formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair
注：A. 置信度27%；B. 置信度37%；C. 置信度45%。

表8 含黄芪-知母药对方剂的核心药物组合
Table 8. Core drug combinations of formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
知母	黄芪	100.00	100.0
黄芪	甘草	61.21	100.0
知母	甘草	61.21	100.0
黄芪	人参	57.32	100.0
知母	人参	57.32	100.0
黄芪	茯苓	49.73	100.0
知母	茯苓	49.73	100.0
黄芪	当归	43.96	100.0
知母	当归	43.96	100.0
黄芪	甘草-知母	61.21	100.0
知母	人参-黄芪	57.32	100.0
黄芪	茯苓-知母	44.39	100.0
知母	当归-黄芪	43.96	100.0

对含黄芪-知母药对方剂核心药物组合配比进行分析。为突出核心配伍规律，仅对出现3次及以上的配比组合进行单独统计，其余频次较低的配比均归入“其他配比”类别，百分比保留两位小数。结果表明，在黄芪-知母与甘草、人参、茯苓、当归的组合中，1:1:1均为最常见配比，占比均超过20%，提示这是黄芪-知母药对与核心药物配伍的基础模式，体现了“等量相伍、协同增效”的用药思路。此外，1.5:1:1、0.5:1:0.5、2:1:1等配比也较为常见，反映了临床根据病情灵活调整药物剂量的实践。各组“其他配比”占比均接近或超过40%，提示黄芪-知母药对与核心药物的配伍存在丰富的个体化调整空间，体现了中医“辨证论治”的特点，见图5。

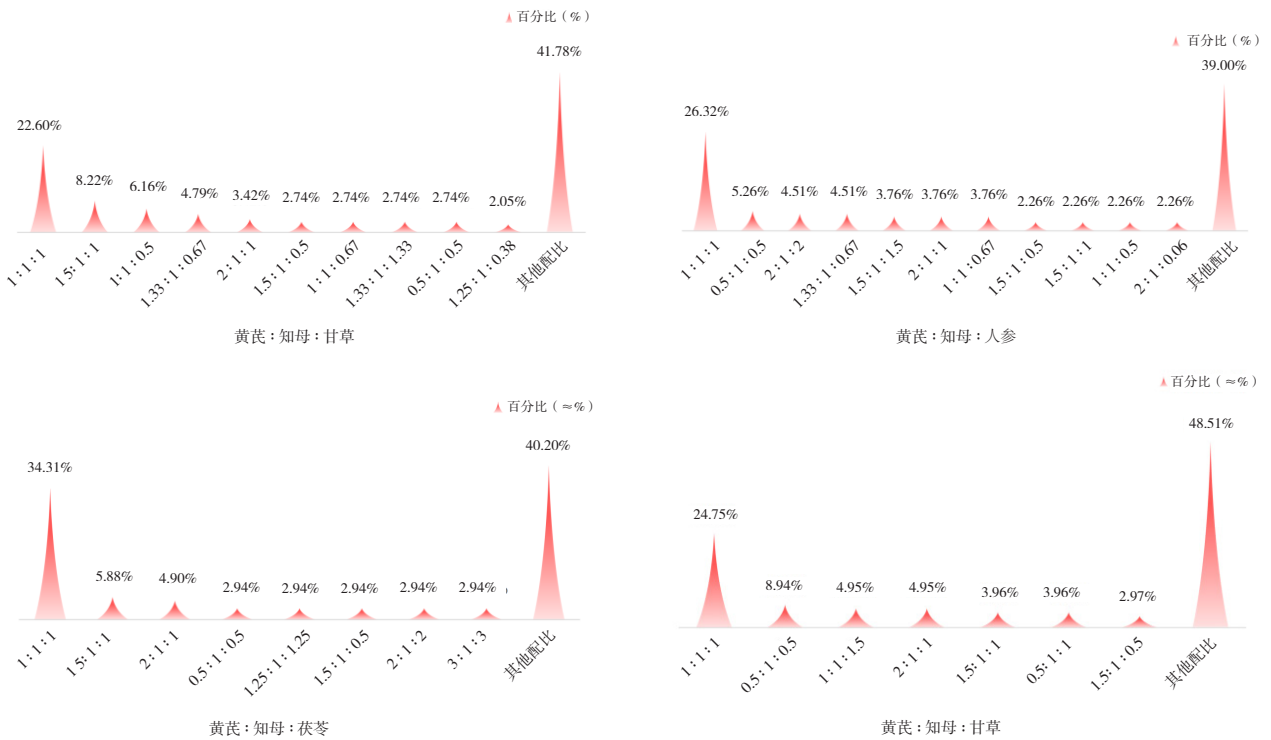


图5 含黄芪-知母药对的方剂核心药物组合剂量配比

Figure 5. Dosage ratios of core drug combinations in formulas containing the *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair

2.8 网络药理学分析

2.8.1 黄芪-知母核心药物组合的有效成分和作用靶点筛选

从 TC MSP 中检索黄芪-知母的药物有效成分并进行筛选后，得到黄芪活性成分 17 个，知母活性成分 12 个，见表 9。

表9 黄芪-知母活性成分 Mol ID

Table 9. Mol ID of active components in *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma*

Mol ID	代号	Mol ID	代号
MOL000211	HQ1	MOL000442	HQ15
MOL000239	HQ2	MOL000098	HQ16
MOL000296	HQ3	MOL000422	A1
MOL000033	HQ4	MOL001677	ZM1
MOL000354	HQ5	MOL004373	ZM2
MOL000371	HQ6	MOL004489	ZM3
MOL000378	HQ7	MOL004497	ZM4
MOL000379	HQ8	MOL004514	ZM5
MOL000380	HQ9	MOL000449	ZM6
MOL000387	HQ10	MOL004528	ZM7
MOL000392	HQ11	MOL004540	ZM8
MOL000417	HQ12	MOL000483	ZM9
MOL000433	HQ13	MOL000546	ZM10
MOL000439	HQ14	MOL000631	ZM11

注：A1为黄芪和知母的共同活性成分。

2.8.2 CHF相关靶点筛选

通过疾病靶标数据库，获得与 CHF 相关的靶标有 14 139 个。将黄芪-知母所对应的靶点与 CHF 的相关靶点取交集，得到 214 个潜在靶点，见图 6。

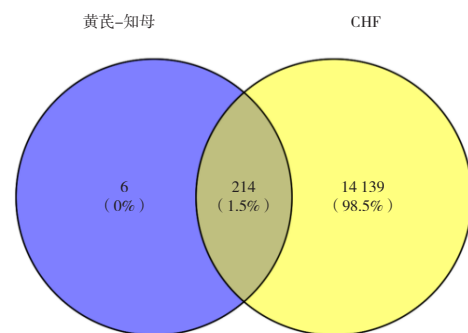


图6 黄芪-知母药对与CHF疾病靶点韦恩图

Figure 6. Venn diagram of *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma* herb pair and CHF disease targets

2.8.3 PPI网络构建

运用 STRING 数据库，将核心靶点导入并进行 PPI 网络分析，默认置信度阈值 (>0.4) [16]，以此构建 PPI 拓扑网络。利用 Cytoscape 3.9.1 导入 PPI 网络图，结果显示包含 210 个节点和 4 545 条边，

节点间相互连接呈现复杂关系。绘制可视化网络拓扑图，节点颜色深浅与大小随 degree 值增大而相应变化。degree 值排名前 10 的靶点依次为蛋白激酶 B (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、TNF、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、IL-1B、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、转录因子 Jun (Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit, JUN)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3, CASP3)，这些靶点可能为黄芪-知母药对治疗 CHF 的关键靶点，见图 7 和表 10。

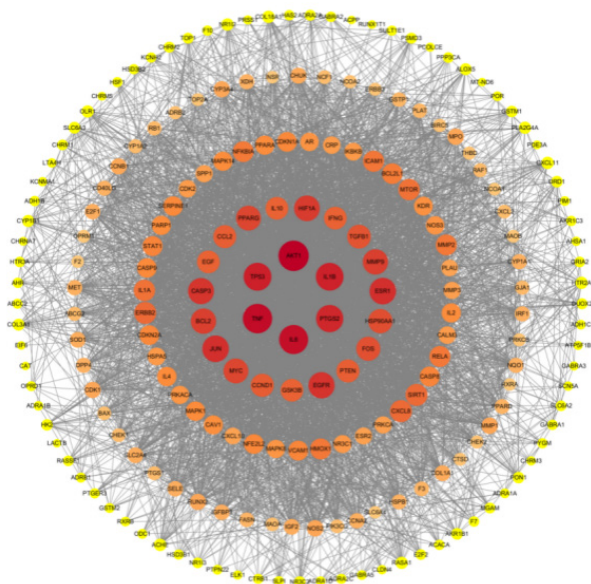


图7 黄芪-知母核心靶点图

Figure 7. Core target network diagram of *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma*

表10 黄芪-知母-CHF 核心靶点网络节点参数

Table 10. Core target network node parameters of *Astragali Radix-Anemarrhenae Rhizoma*-CHF

靶点	degree值	靶点	degree值
AKT1	141	PTGS2	121
TNF	135	JUN	117
IL6	133	ESR1	117
TP53	125	EGFR	115
IL1B	124	CASP3	114

2.8.4 黄芪-知母治疗CHF富集分析可视化

通过 DAVID 数据库对 214 个共同靶基因进行 GO 功能富集分析。结果显示，共得 1 144 个富集条目 ($P < 0.05$)，并对候选基因的生物学术

性进行系统富集分析，并选择分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC)、生物过程 (biological process, BP) 3 个本体，对前 10 项进行可视化。其中 MF 主要富集于酶结合、相同的蛋白质结合等；CC 主要富集与细胞外间隙、膜筏等；BP 主要富集与基因表达正向调控、对外源性刺激反应，见图 8。选取前 20 个 KEGG 通路富集分析进行分析，共得到通路为 189 条，见图 9。结果可直观观察到癌症发病途径相关通路、脂质与动脉粥样硬化通路和炎症反应相关通路在富集程度上的显著关联性，这为揭示疾病发病机制提供了重要线索。

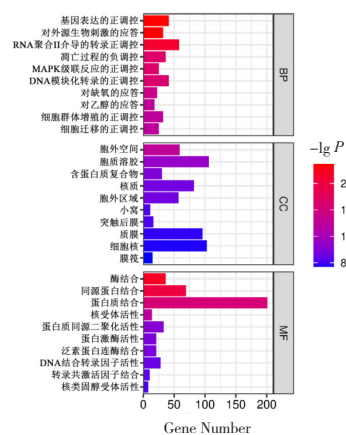


图8 黄芪-知母作用靶点GO功能分析

Figure 8. GO Functional analysis of action targets of *Astragalus Radix-Anemarrhena Rhizoma*

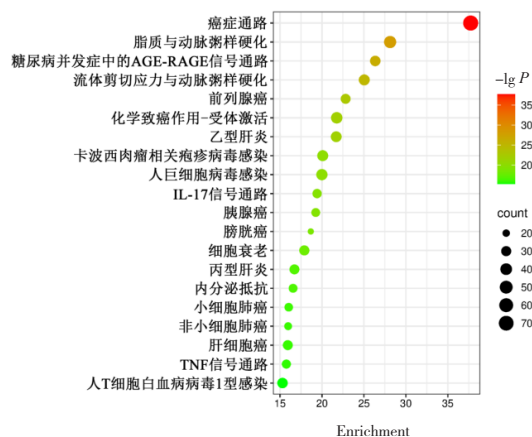


图9 黄芪-知母作用靶点KEGG通路分析

Figure 9. KEGG pathway analysis of action targets of *Astragalus Radix-Anemarrhena Rhizoma*

2.8.5 黄芪-知母药物-有效成分-靶点网络图

将“药物-成分-靶点-通路”相关数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件，其中节点代表药物、成分、

靶点及通路，边代表各节点之间的相互作用，构建“黄芪-知母-活性成分-靶点-信号通路”网络图。该网络共包含 250 个节点和 595 条边，见图 10 和表 11。

2.9 黄芪-知母治疗CHF活性成分分子对接结果分析

在分子热力学中，配体-受体结合构象的结合自由能越低（负值越大），其热力学稳定性越强，自发结合概率越高，配体-受体特异性相互作用的可能性及亲和力也越大，发生的作用可能性越大。若结合能低于 -5 kcal/mol，表明配体与受体的结合作用较强，结合效果良好（负值越大，结合稳定性越强）。由表 12 可知，核心成分与 AKT1、TNF、IL-6 的结合能均低于 -5 kcal/mol，表明这些成分均可与目标靶点形成稳定的相互作用。在与 AKT1 的结合中，脱水淫羊藿素的结合能最低，提示其与 AKT1 的结合稳定性最优；

与 TNF 的结合体系中，异鼠李素与该靶点结合较好；薯蓣皂苷元与 IL-6 的结合作用力较强。此外，槲皮素、山柰酚、刺芒柄花素等成分也与 AKT1、TNF、IL-6 表现出较强的结合作用。选取部分结合能较低结果进行分子对接可视化，见图 11。

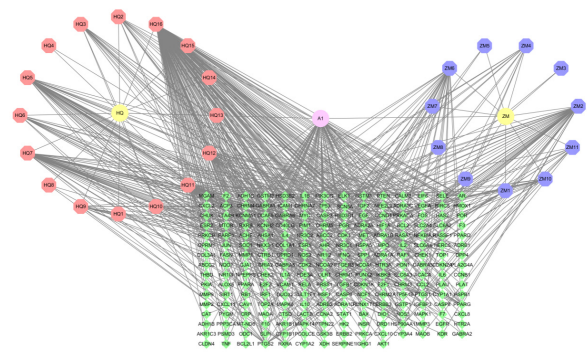


图10 药物-成分-靶点网络图

Figure 10. Drug-component-target network diagram

表11 网络节点参数

Table 11. Network node parameters

名称	名称代号	degree值	中介中心性	接近中心性
槲皮素 (quercetin)	HQ16	153	0.676 745 68	0.581 775 70
山柰酚 (kaempferol)	A1	64	0.147 045 65	0.419 191 92
7-O-甲基异微凸剑叶莎醇 (7-O-methylisomucronulatol)	HQ7	46	0.085 506 08	0.390 282 13
刺芒柄花素 (formononetin)	HQ11	40	0.084 544 55	0.381 901 84
脱水淫羊藿素 (anhydroicaritin)	ZM2	38	0.051 016 51	0.384 259 26
异鼠李素 (isorhamnetin)	HQ5	37	0.054 443 75	0.378 419 45
豆甾醇 (stigmasterol)	ZM6	32	0.076 029 66	0.377 272 73
毛蕊异黄酮 (calycosin)	HQ12	30	0.010 083 18	0.364 035 09
前列腺素内过氧化物合酶2 (PTGS2)	PTGS2	18	0.049 905 46	0.498 000 00
薯蓣皂苷元 (diosgenin)	ZM10	17	0.048 693 20	0.360 869 57

表12 黄芪-知母核心活性成分与关键靶点的蛋白配体结合能 (kcal/mol)

Table 12. Binding energies of protein-ligand interactions between core active ingredients of *Astragalus Radix-Anemarrhena Rhizoma* and key targets (kcal/mol)

活性成分	AKT1	TNF	IL-6
槲皮素	-6.9	-6.8	-6.6
山柰酚	-6.1	-6.7	-6.1
7-O-甲基异微凸剑叶莎醇	-5.8	-5.7	-5.4
刺芒柄花素	-6.4	-6.1	-5.6
豆甾醇	-6.8	-6.0	-6.2
异鼠李素	-6.7	-7.6	-5.8
脱水淫羊藿素	-7.2	-6.1	-6.3
薯蓣皂苷元	-6.6	-7.5	-6.9

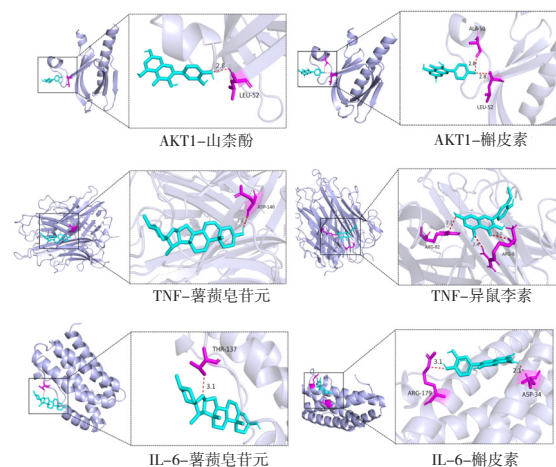


图11 核心活性成分与关键靶蛋白的分子对接结果
Figure 11. Molecular docking results of core active ingredients with key target proteins

通过对接构象图可见,不同活性成分与靶点形成了明确的分子间作用:山柰酚与 AKT1 的 LEU52 残基形成氢键(键长 2.3Å);槲皮素与 AKT1 的 LEU52 残基形成氢键(键长 2.3Å);薯蓣皂苷元与 IL-6 的 THR137 残基形成氢键(键长 3.1Å);槲皮素与 IL-6 的 ARG179、ASP34 残基分别形成氢键(键长 3.1Å、2.1Å);薯蓣皂苷元与 TNF 的 LYS140 残基形成氢键(键长 2.2Å);异鼠李素与 TNF 的 ARG62、TYR59 等残基形成氢键(键长 3.1Å 等)。上述明确的氢键作用位点与键长,进一步验证了成分-靶点结合的稳定性与特异性。

3 讨论

CHF 是一种复杂的心血管综合征,常涉及多方面的病理改变。从中医角度来看,CHF 因其久病迁延导致五脏受累,气血阴阳俱虚,其中“气阴两虚”为关键病机。黄芪-知母药对恰可针对此病机发挥治疗作用:黄芪补益心气,增强心肌收缩力,改善心脏泵血功能,缓解乏力、气短等“本虚”症状^[17];知母清脏腑之热、滋脏腑之阴,针对虚热内扰所致心烦、口干等症^[18],且其寒性可制约黄芪的温性,避免补气时助热生火。“甘温-苦寒”相制的配伍,形成了应对 CHF “气阴两虚、虚热内生”证候亚型的独特治法,体现了“补气不燥、滋阴不滞”的配伍精髓。

3.1 方剂数据挖掘与配伍规律分析

本研究以《中医方剂大辞典》为数据源,共纳入含黄芪-知母药对的方剂 232 首,其中主治“虚劳”“气虚”等与 CHF 核心病机相符的方剂 61 首(占比 26.3%),包括虚劳 56 首、气虚 5 首,为本研究提供了方剂学依据。

对纳入的 232 首方剂进一步分析其组方规律,结果显示:在配伍上,重在补虚与清热相结合;在药性上,以甘味、寒性为主体,“甘温-苦寒”配伍所体现的“益气养阴、清热护脉”治法,精准针对 CHF “气阴两虚、虚热内生”这一关键证候亚型;在归经上,主要趋向了肺、脾、肾三经。该系列特征共同指向了“甘寒清热、益气养阴”的甘苦合化治法^[19],深刻揭示了该药对适用于气阴两虚型 CHF 的中医证治原理。

剂量分析表明,在 232 首含黄芪-知母药对的方剂中,黄芪的用量普遍高于知母,且二者剂

量均显著超出《中国药典(2025 年版)》规定范围;剂型分析显示,含黄芪-知母药对的方剂以汤、丸、散为主流剂型,符合 CHF 病程长、需长期调理和随证论治的临床需求;此剂量差异可能与现代中药制备工艺的进步与剂型的优化有关。《医学衷中参西录》中“黄芪升补大气为主,知母滋阴制燥为辅”的经典配伍结构,印证其在方剂配伍实践中的科学性。

利用 Apriori 算法对用药规律分析结果表明,以黄芪、知母的核心药物组合,主要配伍药物为甘草、人参、茯苓、当归 4 味中药,在剂量配比上趋于“等量相伍、协同增效”的用药思路,该配伍以益气养阴、利水渗湿为功效,既契合《医学衷中参西录》等经典医籍倡导的“阴阳相济”经方配伍原则^[20],亦与现代药理学对中药配伍协同增效机制的认知相呼应。

3.2 网络药理学与分子对接机制阐释

网络药理学结果表明,黄芪-知母药对治疗 CHF 的潜在活性成分主要包括槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、刺芒柄花素、豆甾醇与异鼠李素等,核心靶点包括 AKT1、TNF、IL-6 等。其中,槲皮素可通过清除活性氧并抑制 NF-κB 通路,减轻氧化应激与炎症反应,降低 TNF-α、IL-6 水平^[21-22];山柰酚可激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 信号通路,抑制心肌细胞凋亡^[23]。在作用靶点层面,AKT1 作为 PI3K/AKT 通路的核心蛋白,其活化可显著增强细胞抗凋亡能力,改善心功能。在心脏中,AKT1 信号的短期或适度激活可促进生理性心脏生长;而 AKT1 信号的长期、持续过度激活(例如,在转基因模型中过表达持续激活的豆蔻酰化 AKT1 蛋白),会强力驱动心肌细胞的蛋白质合成与病理性肥大,这种异常生长伴随心肌结构紊乱、间质纤维化等心脏的病理性重构,最终可发展为心力衰竭^[24-25]。研究证实,TNF-α 和 IL-6 作为 CHF 进展中的关键炎症介质,不仅直接参与心肌损伤与心室重构,其水平升高也与疾病严重程度密切相关,抑制 TNF 与 IL-6 水平可显著改善心脏功能^[26]。黄芪-知母药对可能通过上述成分协同调节 AKT1 介导的细胞存活通路与 TNF、IL-6 相关的炎症网络,在多环节共同发挥抗 CHF 作用。分子对接结果也验证了核心成分与关键靶点的相互作用。各成分与关

键蛋白结合能力较强,其中槲皮素、薯蓣皂苷元与 AKT1 结合能较低,或可显著调节 AKT1 信号通路;薯蓣皂苷元与 TNF 结合能提示其强抗炎抑制潜力,且对 AKT1、TNF 均有良好结合活性,槲皮素与 IL-6 亦存在结合能力,提示二者可能通过多靶点参与抗炎过程。

GO 与 KEGG 富集分析结果显示,黄芪-知母药对治疗 CHF 的机制涉及多层次的生物学过程与信号通路调控。GO 分析表明,该药对主要参与基因表达的正向调控、促进细胞增殖与迁移、应激反应、RNA 聚合酶 II 转录调控以及负向调控细胞凋亡等关键过程,提示其可能通过影响基因转录、增强细胞存活能力、抑制凋亡及促进组织修复等途径改善心功能。KEGG 通路分析揭示,其作用机制与脂质与动脉粥样硬化、晚期糖基化终末产物及其受体信号通路 (advanced glycation end-products and their receptor for advanced glycation end-products signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway)、IL-17 信号通路及 TNF 信号通路等密切相关,这些通路分别关联动脉粥样硬化形成、炎症反应激活、胰岛素抵抗及血管内皮功能障碍等多个心力衰竭发生发展的核心病理环节^[27]。其中,AGE-RAGE 信号通路是 CHF 病理进程的关键驱动通路之一。AGE-RAGE 轴会引发细胞氧化应激和线粒体功能障碍,进而加剧活性氧的产生,从而形成恶性循环,最终导致细胞死亡。而线粒体功能障碍还会引发钙超载,加重心肌自噬和坏死。此外还可加重心肌炎症反应及纤维化^[28]。而黄芪知母靶点富集于该通路,提示其可能通过抑制 AGE-RAGE 通路的异常激活减轻心肌重构;同时,脂质代谢、动脉粥样硬化相关通路的富集,也与 CHF 常伴的代谢紊乱、血管损伤等危险因素的改善密切相关^[29]。

分子对接结果显示,各成分与关键蛋白均表现出较强的结合能力,其中槲皮素与 AKT1 的结合能较低,表示其可能对调节 AKT1 信号通路具有显著影响。薯蓣皂苷元对 AKT1 和 TNF 均表现出极强的结合活性,这表明薯蓣皂苷元可能是该药对实现“抗炎-抗凋亡”双重精准调节的特色物质基础。槲皮素与 IL-6 亦显示出一定的结合能力,提示其可能通过多靶点参与抗炎过程。因此可得知黄芪-知母药可能通过调控 AKT1、TNF、IL-6 等多个与 CHF 相关的关键靶点,这种多环

节、多靶点的同步调节模式,协同发挥抗炎、抗凋亡及心脏保护作用,这为其在 CHF 治疗中的应用提供了分子层面的依据^[30]。这些结果提示黄芪-知母药对可能通过协同调控细胞增殖与凋亡、抑制炎症反应以及减轻血管病变等多重机制,在 CHF 的治疗中发挥综合性的心功能保护作用。

3.3 研究总结与局限性

综上,本研究整合 Apriori 算法、网络药理学与分子对接技术,系统阐释了黄芪-知母药对治疗 CHF 的物质基础与分子机制,证实该药对可通过槲皮素、山柰酚、薯蓣皂苷元等核心活性成分,靶向 AKT1、TNF、IL-6 等关键靶点,调控脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、TNF、IL-17 等多条信号通路,协同发挥抗炎、抗凋亡、保护血管内皮及改善心功能的作用,展现了一种“多成分-多靶点-多通路”的协同作用模式,与 CHF 气阴两虚的核心病机高度契合。

本研究存在一定局限性:数据来源仅为《中医方剂大辞典》,较为单一,难以完全模拟临床动态辨证思维;且研究仅基于计算层面的机制预测,尚未开展体内外实验验证。后续可开展动物实验与临床研究,验证该药对的实际疗效与作用机制,为其临床转化与精准应用提供更充分的实验依据,也为中医药防治 CHF 提供新的思路与方向。

参考文献

- 1 庄锐,张立晶,范宗静,等.益气活血利水方治疗气虚血瘀水停证慢性心力衰竭患者的临床疗效研究[J].中国中医基础医学杂志,2025,31(11):2038-2042. [Zhuang R, Zhang LJ, Fan ZJ, et al. Clinical research on the efficacy of YiqiHuoxue Lishui prescription in the treatment of chronic heart failure patients with qi deficiency, blood stasis and water retentionsyndrome[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2025, 31(11): 2038-2042.] DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20250814.001.
- 2 张莉,仇媛,白强,等.升陷汤治疗慢性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J].时珍国医国药,2020,31(4):1016-1019. [Zhang L, Qiu Y, BAI Q, et al. Meta-analysis of the clinical efficacy of Shengxian decoction in the treatment of chronic heart failure[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2020, 31(4): 1016-1019.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2025.26.011.
- 3 尼苦王康,张娜,赵英利,等.炙甘草颗粒对慢性射血分数保留的心力衰竭患者舒张功能及运动耐量的影响[J].时珍国医国药,2025,36(17):3311-3315. [Niku WK, Zhang N, Zhao YL, et al. The effect of Zhigancao Tang granule on diastolic function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure with

- preserved ejection fraction[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2025, 36(17): 3311–3315. DOI: [10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1717](https://doi.org/10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1717).
- 4 刘国华, 宫丽鸿, 张艳. 益气活血复方联合西医常规疗法治疗慢性心衰气虚血瘀证患者 87 例临床观察[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(5): 1171–1174. [Liu GH, Gong LH, Zhang Y. Treatment for 87 cases of chronic heart failure with qi deficiency and blood stasis syndrome using Yiqi Huoxue compound combined with routine therapy[J]. *Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine*, 2024, 35(5): 1171–1174.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.33](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.33).
 - 5 马继兴, 主编. 神农本草经辑注[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 261, 378.
 - 6 高卉, 杨泽祺, 高凡, 等. 升陷汤对慢性心力衰竭大鼠心功能及心肌线粒体能量代谢影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(5): 593–602. [Gao H, Yang ZQ, Gao F, et al. Effects of Shengxian decoction on cardiac function and myocardial mitochondrial energy metabolism in chronic heart failure rats[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2025, 45(5): 593–602.] DOI: [10.7661/j.cjim.20250328.130](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20250328.130).
 - 7 Zannad F, Macari S. Drug treatment with empagliflozin was beneficial in people with heart failure with preserved ejection fraction: plain language summary of the EMPEROR–preserved study[J]. *Future Cardiol*, 2023, 19(14): 671–677. DOI: [10.2217/fca-2023-0091](https://doi.org/10.2217/fca-2023-0091).
 - 8 Dai Q, Zhao S, Li W, et al. Pharmacodynamics and mechanism of *Astragali Radix* and *Anemarrhenae Rhizoma* in treating chronic heart failure by inhibiting complement activation[J]. *Rejuven Res*, 2024, 27(2): 61–74. DOI: [10.1089/rej.2023.0068](https://doi.org/10.1089/rej.2023.0068).
 - 9 Alyavi A, Tulyaganova D, Nazarova G, et al. Study of the effect of TNF- α on the course and progression of chronic heart failure[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(5): e9. DOI: [10.1016/j.jacl.2021.08.022](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.08.022).
 - 10 郭瑞华, 李莹, 唐肖. 《中医方剂大辞典》的利用[J]. *山东中医药大学学报*, 2003, (5): 370–371. [Guo RH, Li Y, Tang X. Utilization of the *Comprehensive Dictionary of Traditional Chinese Medicine Formulas*[J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2003, (5): 370–371.] DOI: [10.16294/j.cnki.1007-659x.2003.05.023](https://doi.org/10.16294/j.cnki.1007-659x.2003.05.023).
 - 11 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 229, 323
 - 12 国家中医药管理局中华本草编委会, 编. 中华本草: 第 4 册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 341.
 - 13 Wang XW, Madeddu L, Spirohn K, et al. Assessment of community efforts to advance network-based prediction of protein-protein interactions[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1582. DOI: [10.1038/s41467-023-37079-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37079-7).
 - 14 张锡纯, 主编. 医学衷中参西录[M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 148.
 - 15 赵萱, 陈云慧, 郑明月, 等. 基于数据挖掘的含人参-附子药对方剂的组方规律分析[J]. *中草药*, 2021, 52(4): 1083–1091. [Zhao X, Chen YH, Zheng MY, et al. Analysis on composition rules of *Ginseng Radix et Rhizoma-Aconiti Lateralis Radix Praeparata* pairs based on data mining method[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52(4): 1083–1091.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.022](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.022).
 - 16 叶嘉豪, 钟森杰, 王菲, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨参麦注射液治疗慢性心力衰竭的作用[J]. *中成药*, 2024, 46(5): 1693–1699. [Ye JH, Zhong SJ, Wang F, et al. Exploring the mechanism of Shenmai injection in the treatment of chronic heart failure based on network pharmacology and experimental verification[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2024, 46(5): 1693–1699.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.047](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.047).
 - 17 Yang QY, Lu S, Sun HR. Clinical effect of *Astragalus granule* of different dosages on quality of life in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(2): 146–149. DOI: [10.1007/s11655-011-0647-9](https://doi.org/10.1007/s11655-011-0647-9).
 - 18 张子东, 白浩东, 曾元宁, 等. 知母及其药对研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 98–101. [Zhang ZD, Bai HD, Zeng YN, et al. Research progress of Zhimu (*Anemarrhenae Rhizoma*) and its couplet medicines[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 41(10): 98–101.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.020](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.020).
 - 19 宫鸣, 余秋慧, 于峥, 等. 甘苦化合法的理论探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(3): 361–364. [Gong M, Yu QH, Yu Z, et al. Theoretical exploration of Gan Ku He Hua method[J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2024, 30(3): 361–364.] DOI: [10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2024.03.002](https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2024.03.002).
 - 20 赵刚, 张望. 基于数据挖掘技术分析《医学衷中参西录》治疗心悸的用药规律[J]. *山西中医药大学学报*, 2025, 26(10): 1063–1068. [Zhao G, Zhang W. Analysis of medication rules in treating palpitations in Yixue Zhongzhong Canxi Lu based on data mining techniques[J]. *Journal of Shanxi University of Chinese Medicine*, 2025, 26(10): 1063–1068.] DOI: [10.19763/j.cnki.2096-7403.2025.10.02](https://doi.org/10.19763/j.cnki.2096-7403.2025.10.02).
 - 21 Lu XL, Zhao CH, Yao XL, et al. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 658–671. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.11.077](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.077).
 - 22 Granado-Serrano AB, Martín MÁ, Bravo L, et al. Quercetin attenuates TNF-induced inflammation in hepatic cells by inhibiting the NF- κ B pathway[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4): 588–598. DOI: [10.1080/01635581.2012.661513](https://doi.org/10.1080/01635581.2012.661513).
 - 23 Feng Z, Wang C, Jin Y, et al. Kaempferol-induced GPER upregulation attenuates atherosclerosis via the PI3K/AKT/Nrf2 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1104–1114. DOI: [10.1080/13880209.2021.1961823](https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1961823).
 - 24 Schiekofer S, Shiojima I, Sato K, et al. Microarray analysis of Akt1 activation in transgenic mouse hearts reveals transcript expression profiles associated with compensatory hypertrophy and failure[J]. *Physiol Genomics*, 2006, 27(2): 156–170. DOI: [10.1152/physiolgenomics.00234.2005](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00234.2005).

- 25 Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2108–2118. DOI: [10.1172/JCI24682](https://doi.org/10.1172/JCI24682).
- 26 徐颖, 石蕊. 伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. *武警后勤学院学报 (医学版)*, 2019, 28(3): 40–42. [Xu Y, Shi R. Effect of ivabradine on IL-6 and TNF- α in patients with chronic heart failure[J]. *Journal of Logistics University of PAP (Medical Sciences)*, 2019, 28(3): 40–42.] DOI: [10.16548/j.2095-3720.2019.03.009](https://doi.org/10.16548/j.2095-3720.2019.03.009).
- 27 王继儒, 杨桦, 殷春霞, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨五参汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(3): 392–404. [Wang JR, Yang H, Yin CX, et al. Study on the mechanism of Wushen decoction in the treatment of chronic heart failure based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification[J]. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*, 2025, 36(3): 392–404.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2025.03.009](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2025.03.009).
- 28 Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE axis and cardiovascular diseases: pathophysiologic mechanisms and prospects for clinical applications[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025, 39(6): 1489–1506. DOI: [10.1007/s10557-024-07639-0](https://doi.org/10.1007/s10557-024-07639-0).
- 29 Nikolov A, Tzekova M, Kostov K, et al. Atherogenic indices, angiotensin imbalance and the development of left ventricular hypertrophy in chronic heart failure[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 331: e286. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.879](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.879).
- 30 Huang H, Xu J, Zhang S, et al. A network pharmacology-based approach to explore the active ingredients and molecular mechanism of Shen-Kui-Tong-Mai granules on a rat model with chronic heart failure[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(6): 764–783. DOI: [10.1093/jpp/rgad009](https://doi.org/10.1093/jpp/rgad009).

收稿日期: 2025 年 12 月 18 日 修回日期: 2026 年 03 月 29 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳