

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘、网络药理学及实验验证探究清毒稳心方治疗扩张型心肌病的用药规律及作用机制

赵江峰<sup>1,2,3</sup>, 徐江林<sup>4</sup>, 何佳乐<sup>2,3</sup>, 杨智<sup>2,3</sup>, 王军<sup>2,3</sup>, 岳建伟<sup>5</sup>, 道力根<sup>5</sup>, 李春<sup>3,6</sup>, 王伟<sup>1,3,6\*</sup>

1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006
2. 中医药广东省实验室, 广东 横琴 519031
3. 广州中医药大学中药学院方证研究所, 广东 广州 510006
4. 广东省中医院心血管科, 广东 广州 510006
5. 包头医学院第二附属医院, 内蒙古 包头 014030
6. 北京中医药大学中医药研究院中药现代研究中心, 北京 100029

**摘要:** 目的 基于中医药治疗扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 的临床文献, 分析其用药规律, 并利用网络药理学及实验验证探讨清毒稳心方治疗 DCM 的作用机制。方法 在中国知网、万方和维普数据库中搜索与中医药治疗 DCM 相关的文献, 经过筛选后建立中药处方数据库。采用 SPSS Modeler 及 SPSS Statistics 等软件工具, 通过频数分析、关联规则及聚类分析等方法, 总结中医药治疗 DCM 的用药规律, 并得到核心方。借助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)、Swiss Target Prediction 和 Swiss ADME 数据库筛选药物活性成分及作用靶点, 使用 InteractiVenn 获取相应药物与疾病靶点的交集, 构建蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并筛选核心靶点, 构建“药物-有效成分-靶点”相互作用网络。采用 Metascape 数据库进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析; 并基于以上分析借助阿霉素诱导的小鼠 DCM 模型展开体内实验验证。结果 共纳入 124 篇文献, 涵盖 131 个处方和 166 味中药, 用药频次总计 1 424 次。其中高频药物 (频次 $\geq 10$  次) 32 味, 前 5 位的中药分别为黄芪、茯苓、丹参、甘草、桂枝; 其中具有解毒作用的中药为益母草、升麻、黄连。在益气温阳、活血化瘀的基础上, 优化配伍得到清毒稳心方, 对清毒稳心方进行网络药理学分析, 得到 177 个药物-疾病交集靶点以及 10 个药物核心活性成分, 通过 PPI 网络分析, 确定了 7 个核心靶点。KEGG 通路分析主要富集在 Apelin 信号通路、钙信号通路等。实验验证发现, 清毒稳心方可以明显改善心功能, 治疗阿霉素诱导的 DCM。结论 目前中医药治疗 DCM 主要以益气温阳、活血化瘀为主, 基于毒邪理论及数据挖掘结果分析得到清毒稳心方。其主要活性成分可作用于酪氨酸蛋白激酶 Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、MAPK3 等潜在靶点; 并且在 Apelin 和钙离子等信号通路发挥治疗作用。清毒稳心方可改善阿霉素诱导的 DCM, 其机制可能与调控 SRC/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 信号通路有关。

**关键词:** 扩张性心肌病; 清毒稳心方; 数据挖掘; 网络药理学; SRC/AKT/ERK 信号通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)19-7118-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.022

## Exploration of medication rules and mechanism of Qingdu Wenxin Formula in treatment of dilated cardiomyopathy based on data mining, network pharmacology and experimental verification

ZHAO Jiangfeng<sup>1, 2, 3</sup>, XU Jianglin<sup>4</sup>, HE Jiale<sup>2, 3</sup>, YANG Zhi<sup>2, 3</sup>, WANG Jun<sup>2, 3</sup>, YUE Jianwei<sup>5</sup>, DAO Ligen<sup>5</sup>, LI Chun<sup>3, 6</sup>, WANG Wei<sup>1, 3, 6</sup>

收稿日期: 2025-08-03

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC3500105); 广东省方证研究重点实验室 (2022B1212010012); 国家科技重大专项 (2023ZD0502601); 中医药广东省实验室科技培植项目 (HQL2024PZ045); 国家自然科学基金重点项目 (82230262); 国家自然科学基金重点项目 (U24A2074)

作者简介: 赵江峰, 硕士研究生, 从事中西医防治心血管疾病研究。E-mail: zhaojiangfeng@stu.gzucm.edu.cn

\*通信作者: 王伟, 博士, 教授, 从事中西医防治心血管疾病研究。E-mail: wangwei26960@126.com

1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
2. Chinese Medicine Guangdong Laboratory, Hengqin 519031, China
3. Institute of Formula and Syndrome, School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
4. Department of Cardiovascular Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
5. The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, China
6. Modern Research Center for TCM, Beijing Academy of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** Based on clinical literature on traditional Chinese medicine (TCM) treatment of dilated cardiomyopathy (DCM), this study analyzed the medication rules and explored the mechanism of action of Qingdu Wenxin Formula (QD-WXF) in the treatment of DCM through network pharmacology and experimental validation. **Methods** Relevant literature related to the treatment of DCM with traditional Chinese medicine was retrieved from China national knowledge infrastructure (CNKI), Wanfang and VIP databases, establishing a database of traditional Chinese medicine prescriptions after screening. SPSS Modeler and SPSS Statistics were employed for frequency analysis, association rules and cluster analysis to summarize the medication rules and identify the core formula. Active ingredients and corresponding targets of QD-WXF were screened via traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), Swiss Target Prediction and Swiss ADME. InteractiVenn was used to obtain the intersection of the corresponding drugs and disease targets, construct protein-protein interaction (PPI) networks, and screen core targets to build a “drug-ingredient-target” interaction network. The Metascape database was used for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses. Based on the above analysis, an in-vivo model of doxorubicin-induced DCM in mice was used for experimental verification. **Results** A total of 124 articles were included, covering 131 prescriptions and 166 flavors of TCM, with a total of 1 424 drug use frequencies. A total of 32 herbs occurred  $\geq 10$  times. The top five TCMs were Huangqi (*Astragali Radix*), Fuling (*Poria*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), and Guizhi (*Cinnamomi Ramulus*), among them, the TCM with detoxification effects were Yimucao (*Leonuri Herba*), Shengma (*Cimicifugae Rhizoma*), and Huanglian (*Coptidis Rhizoma*). On the basis of replenishing *qi*, warming *yang*, activating blood circulation and removing blood stasis, the QD-WXF was obtained by optimizing the compatibility. Network pharmacological analysis of QD-WXF resulted in 177 drug-disease intersection targets and ten core active ingredients of the drug, and seven core targets were identified through PPI network analysis. KEGG analysis showed significant enrichment in the Apelin signaling pathway, calcium signaling pathway, etc. *In-vivo* experiments confirmed that QD-WXF markedly improved cardiac function and treat DCM induced by doxorubicin. **Conclusion** Current TCM in treatment of DCM mainly focuses on replenishing *qi*, warming *yang*, and promoting blood circulation to resolve stasis. QD-WXF was obtained based on the analysis of the theory of toxic pathogen and data mining results. Its major active ingredients act on potential targets such as proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (SRC), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1) and MAPK3 and other potential targets, and it plays a therapeutic role in signaling pathways such as Apelin and Calcium ion. QD-WXF can improve doxorubicin-induced DCM, and its mechanism may be related to the regulation of SRC/protein kinase B (AKT)/extracellular regulated kinase (ERK) signaling pathway.

**Key words:** dilated cardiomyopathy; Qingdu Wenxin Formula; data mining; network pharmacology; SRC/AKT/ERK signaling pathway

扩张性心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是引起心力衰竭的常见疾病之一, 以左室或双心室扩张或收缩功能障碍为主要特征。根据流行病学调查显示, 早在 2013 年 DCM 的患病率就从 0.04% 上升至 0.4%, DCM 正在成为日益严重的健康问题<sup>[1-2]</sup>。目前, DCM 的发病机制尚未完全阐明, 常有家族性发病趋势, 遗传方式多为常染色体显性, 少数为常染色体隐性或 X 连锁遗传。病毒感染和自身免疫等获得性病因也参与致病<sup>[2]</sup>。目

前现代医学治疗方案主要包括药物治疗如血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、 $\beta$  受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 等, 以延缓心室重构、改善心功能; 非药物治疗则包括心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 和心脏移植等。然而, 部分患者仍面临疗效

不足、药物不良反应或器械禁忌症等挑战<sup>[3]</sup>。临床研究证实,中医在改善患者心功能、改善生活质量等方面具有一定优势<sup>[4-6]</sup>。中医强调整体观念和辨证论治,通过中药调理机体的气血阴阳平衡,以增强体质、缓解症状。对于 DCM 的中医治疗,目前仍以各家经验为主,如抗纤益心方以益气活血为根本治法<sup>[7-8]</sup>。目前研究发现扩心病与致病毒邪密切相关,上述复方中药并未强调其解毒作用。本团队前期根据毒邪理论创制的芪参颗粒对心力衰竭有着良好疗效,其能改善缺血心肌的氧化应激水平,降低促炎因子生成,抑制心室重构,从而改善心脏功能<sup>[9-12]</sup>。因此,基于“毒邪”理论和前期研究基础,通过对有效方剂芪参颗粒进行优化,研制出中药复方清毒稳心方,其通过抗心肌炎症与保护心脏功能的协同作用,实现心脏双重防护,但其对阿霉素诱导的 DCM 的作用规律和分子机制尚不明确。因此,本研究旨在揭示清毒稳心方治疗 DCM 的潜在关系,运用数据挖掘,筛选中药组合,通过分析中药配伍规律并加以实验验证,为临床优化 DCM 的治疗提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据挖掘

**1.1.1 文献来源** 以“扩张型心肌病”及“中药”“中医药”“中草药”“中医治疗”等为关键词,检索中国知网、万方、维普数据库建库至 2025 年 3 月的中医药治疗 DCM 的临床研究。

**1.1.2 纳入标准** (1)符合 DCM 临床诊断标准<sup>[1]</sup>; (2)研究类型为临床试验研究或名老中医经验; (3)治疗方法为中药治疗或联合西医常规治疗,中药治疗可为饮片、颗粒剂、胶囊、丸剂等; (4)文献中方药组成完整,含随证加减的方药仅录入基本方,基本方完全相同的文献仅录入 1 次; (5)对不同文献采用相同方剂的,纳入最新发表的文献; (6)疗效确切,无明显不良反应。

**1.1.3 排除标准** (1)综述、医案、理论探讨及基础实验等非临床研究类文献; (2)重复发表的文献; (3)数据遗失、缺漏或雷同,无法获取原文或前后矛盾的文献; (4)方药组成不明或仅研究单味药的文献; (5)中药处方不完整的文献。

**1.1.4 数据库建立及整理** 采用 Microsoft Excel 2019 软件,按照纳排标准筛选文献处方,建立中药治疗 DCM 的处方数据库。依据《中国药典》2020 年版<sup>[13]</sup>,规范化录入的中药名称,如将“生地”“生

地黄”统一为“地黄”,“云苓”统一为“茯苓”,“丹皮”“牡丹皮”统一为“牡丹皮”等。

**1.1.5 数据分析** 利用 Microsoft Excel 2019 对药物的使用频率、四气、五味、归经和功效等进行统计分析,探讨其用药规律。使用 IBM SPSS Modeler 18.1 的 Apriori 算法,对高频药物进行关联规则分析。使用 IBM SPSS Statistics 24.0 对高频药物进行系统聚类分析,得到药物组合及聚类树状图。进一步使用 Cytoscape 3.7.1 对网络图进行可视化。

### 1.2 网络药理学

**1.2.1 清毒稳心方活性成分与作用靶点筛选** 利用 TCMSP、Swiss Target Prediction 和 Swiss ADME 分析平台构建黄芪、丹参、附子、益母草、升麻、甘草的活性成分及靶点数据库,通过 UniProt 数据库校对靶点,获得清毒稳心方活性成分及潜在靶点。

**1.2.2 DCM 相关靶点筛选** 以“dilated cardiomyopathy”为检索关键词,从 Gene Cards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org>) 和 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 中收集 DCM 相关靶点。

**1.2.3 交集靶点获取** 将药物活性成分靶点和 DCM 疾病靶点导入 InteractiVenn 绘制韦恩图获得二者共同靶点。

**1.2.4 药物-活性成分-靶点网络构建** 在 Cytoscape 3.7.2 中构建药物-活性成分-靶点可视化网络,通过 Network Analyzer 进行拓扑分析,并预测主要成分。

**1.2.5 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建** 将共同靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),隐藏游离节点得到 PPI 网络,通过 Network Analyzer 和 CytoNCA 插件进行分析预测主要靶点并进行可视化。

**1.2.6 富集分析** 利用 Metascape 数据库对共同靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析,GO 富集分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 3 个模块。结果显示,GO 和 KEGG 的前 20 位通路和 BP、CC、MF 的前 20 位条目。

### 1.3 实验验证

**1.3.1 动物** 健康 C57BL/6J 雄性小鼠 24 只,8 周龄,体质量 18~20 g,SPF 级,由广东维通利华实

验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK(粤)2024-0202。动物饲养于广州中医药大学中药学院实验动物房, 恒温 25 °C, 每 12h 明暗交替, 湿度(40±5)%, 小鼠自由摄食饮水。本研究通过广州中医药大学中药学院实验动物伦理委员会批准(ZYD-2024-121)。

**1.3.2 药物与试剂** 芪参颗粒、清毒稳心方参照课题组前期工作进行制备, 并采用 HPLC 法进行质量控制<sup>[14-15]</sup>。芪参颗粒由黄芪 30 g、附子 9 g、丹参 15 g、玄参 10 g、金银花 10 g、炙甘草 6 g 组成; 清毒稳心方由黄芪 30 g、附子 9 g、丹参 15 g、益母草 30 g、升麻 10 g、炙甘草 6 g 组成。阿霉素(doxorubicin, DOX)购自上海源叶生物科技有限公司(批号 JS239325); TRIzol 购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司(批号 999400); EvoM MLV 反转录预混型试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司(批号 A6A4099); SYBR Green Pro Taq HS 预混型定量聚合酶链式反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司(批号 A6A3723); BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司(批号 240008023); 酪氨酸蛋白激酶 Src(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)抗体(批号 8), 磷酸化 SRC 抗体(批号 7), 蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)抗体(批号 15), 磷酸化 AKT 抗体(批号 15), 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated kinase, ERK)抗体(批号 18), 磷酸化 ERK 抗体(批号 14)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司; 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号 00081952)购自美国 Proteintech 公司; HRP 标记的山羊抗兔二抗购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司(批号 03802/31023); Omni-Easy 速溶型蛋白上样缓冲液购自上海雅酶生物医药科技有限公司(批号 018637000); eCL Western blotting(WB) kit 购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司(批号 05024); WB 抗体快速剥离缓冲液购自上海雅酶生物医药科技有限公司(批号 03891295)。

**1.3.3 仪器** 动物超声成像系统 VINNO 6(飞依诺科技股份有限公司); Scientz-48L 冷冻型高通量组织研磨器(宁波新芝生物科技股份有限公司); 734BR7580 凝胶成像仪及图像分析系统(美国 Bio-Rad 公司); SYNERGYH1 microplate 酶标仪(美国伯

腾仪器有限公司); VS200 全破片扫描系统 Olympus SLIDEVIEW VS200(奥林巴斯科技有限公司)。

**1.3.4 动物分组、造模及给药** 将 24 只雄性 C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1 周后随机分为对照组、模型组、芪参颗粒组、清毒稳心方组, 每组 6 只。通过给予小鼠 iv DOX(5 mg/kg, 1 次/周, 共 3 周, 累积剂量 15 mg/kg)构建 DCM 模型, 3 周后, 超声心动图结果提示心脏扩大, 左室壁运动减弱、室壁变薄, 左室收缩功能下降、左室射血分数和短轴缩短率降低, 表明模型建立成功<sup>[16-17]</sup>。根据体表面积换算法得出给药剂量, 芪参颗粒组为 5.66 g/kg、清毒稳心方组为 5.2 g/kg, 对照组及模型组给予生理盐水, 连续 ig 28 d(10 mL/kg), 期间观察并记录小鼠体质量变化及死亡情况。

**1.3.5 超声心动图检测** 末次给药结束后, 采用 1%异氟烷吸入麻醉小鼠, 仰卧固定于工作台, 超声检测小鼠心功能, 对各组小鼠进行经胸超声心动图检查。通过胸骨旁短轴和长轴视图获得二维和 M 型超声心动图图像, 测量小鼠左心室舒张末期内径(left ventricular internal diameter at end-diastole, LVIDd)和左心室收缩末期内径(left ventricular internal diameter at end-systole, LVIDs), 并计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)。

**1.3.6 苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色** 超声心动图检测后将小鼠脱颈处死, 开胸分离心脏, 4%多聚甲醛固定 24 h。常规脱水包埋。进行 HE 染色, 封片后在光学显微镜下观察心脏组织。采用 Image J 软件随机统计 5 个视野内炎性细胞浸润、坏死面积的百分比, 并进行评分: 无为 0 分; 1 分, 0<坏死面积百分比≤25%; 2 分, 25%<坏死面积百分比≤50%; 3 分, 50%<坏死面积百分比≤75%; 4 分, 75%<坏死面积百分比≤100%。

**1.3.7 RT-qPCR 检测** 取小鼠心脏组织 40~60 mg, 剪碎, 加入 1 mL TRIzol, 提取总 RNA, 测定 RNA 浓度, 根据 Prime Script™ RT 逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录成 cDNA。按照 SYBR Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒提供的说明书制备, 按预变性、高温变性、退火和延伸设置程序。荧光定量 PCR 引物见表 1, 以 GAPDH 为参照基因, 按照 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因的相对表达量。

**1.3.8 WB 检测** 将小鼠心脏组织剪切成细小的碎

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

引物	引物序列 (5'-3')
GAPDH	F: TGTGTCCGTCGTGGATCTGA R: TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG
TNF- $\alpha$	F: ACTCCAGGCGGTGCCTATGT R: GTGAGGGTCTGGGCCATAGAA
IL-1 $\beta$	F: TCCAGGATGAGGACATGAGCAC R: GAACGTCACACACCAGCAGGTTA
IL-6	F: CCACTTCACAAGTCGGAGGCTTA R: CCAAGTTTGGTAGCATCCATCATTTCC

片, 加入裂解液、蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂的混合物, 后于匀浆机中研磨, 充分裂解后离心取上清, 然后应用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度, 浓度确定后经凝胶电泳后转膜、封闭, 后加入一抗 (1:1 000) 4 °C 孵育过夜, 滴加二抗 (1:2 000) 室温孵育 2 h。滴加化学发光检测试剂反应后上机显色。最后蛋白条带灰度值使用 Image J 软件进行分析, 计算各组蛋白的相对表达水平。

#### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计分析,

组间比较在进行方差齐性检验之后, 再采用单因素方差分析, 所有数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 用药规律分析

**2.1.1 性味、归经频次分析** 初步检索得到文献 1 175 篇, 按照纳排标准筛选出文献 124 篇, 涵盖处方 131 个, 中药 166 味。用药频次总计 1 446 次, 高频药物 (频次  $\geq 10$  次) 有 32 味; 黄芪、茯苓、丹参、甘草、桂枝位居前 5 位, 具有解毒作用的中药为益母草、升麻、黄连; 高频药物中包含芪参颗粒中黄芪、丹参、附子、甘草等主要药物, 见表 2。对上述高频药物进行功效归类, 主要为补虚药、利水渗湿药、活血化瘀药; 解表药、清热药也占有一定比重<sup>[18]</sup>, 见表 3。对用药性味归经分析显示, 药性以温、平为主, 其次为微寒、微温等 (图 1-A); 药味以甘、辛为主, 其次为苦、淡等 (图 1-B); 归经以肺、心 2 经为主, 其次为脾经、肝经、肾经 (图 1-C)。

**2.1.2 药物关联规则分析** 应用 SPSS Modeler 软

表 2 高频药物 (频次  $\geq 10$  次)

Table 2 High-frequency drugs (frequency  $\geq 10$ )

中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%
黄芪	99	75.57	党参	41	31.30	升麻	15	11.45
茯苓	84	64.12	葶苈子	40	30.53	白芍	15	11.45
丹参	82	62.60	川芎	32	24.43	半夏	13	9.92
甘草	72	54.96	当归	30	22.90	泽兰	13	9.92
桂枝	68	51.91	赤芍	27	20.61	三七	12	9.16
白术	53	40.46	红花	26	19.85	大枣	12	9.16
附子	48	36.64	猪苓	18	13.74	陈皮	12	9.16
泽泻	43	32.82	柴胡	17	12.98	红参	10	7.63
麦冬	43	32.82	益母草	17	12.98	黄连	10	7.63
人参	42	32.06	车前子	17	12.98	桔梗	10	7.63
五味子	42	32.06	桃仁	16	12.21			

表 3 高频药物功效分布

Table 3 Efficacies distribution of high-frequency drugs

功能分类	频数/次	占比/%
补虚药	10	32.26
利水渗湿药	5	16.13
活血化瘀药	4	12.90
化痰止咳平喘药	4	12.90
清热药	3	9.68
解表药	3	9.68
祛风湿药	1	3.23
温里药	1	3.23

件, 以最小支持度为 20%, 最小置信度为 80%, 最大前项数为 2 的条件下, 共得到符合条件的规则 28 项, 均为有意义的规则。其中最大支持度为 59.70%, 最大置信度为 96.43%。其中 2 味药物组合的规则共有 5 条, 黄芪-丹参支持度最高, 为 59.70%, 说明该药对在治疗 DCM 中应用广泛, 其次为黄芪-桂枝、茯苓-白术, 见表 4。3 味药物组合的规则总计 23 条, 支持度最高的是黄芪-甘草-茯苓, 为 38.06%。其次为黄芪-丹参-茯苓, 黄芪-白术-茯苓, 结果见表 5。对中药使用关联网状图分析, 线条粗细显示药物

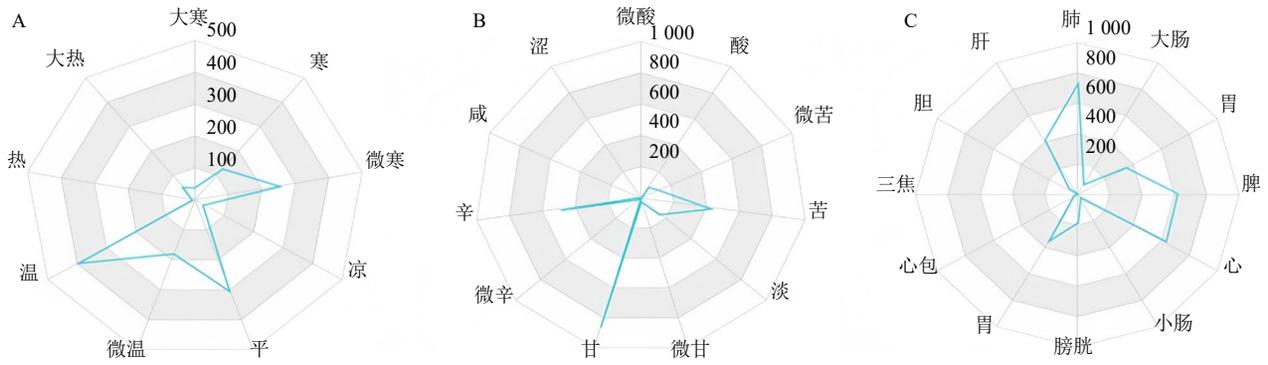


图1 高频药物四气 (A)、五味 (B)、归经 (C) 统计

Fig. 1 Statistics on four properties (A), five flavors (B), and meridian tropism (C) of high-frequency drugs

表4 2味药物组合的关联规则

后项	前项	支持度/%	置信度/%
黄芪	丹参	59.70	80.00
黄芪	桂枝	50.75	82.35
茯苓	白术	39.55	90.57
黄芪	白术	39.55	86.79
黄芪	党参	30.60	87.80

表5 3味药物组合的关联规则

后项	前项	支持度/%	置信度/%
黄芪	甘草、茯苓	38.06	82.35
黄芪	丹参、茯苓	36.57	83.67
黄芪	白术、茯苓	35.82	87.50
黄芪	桂枝、茯苓	35.82	87.50
茯苓	白术、黄芪	34.33	91.30
黄芪	桂枝、丹参	28.36	84.21
茯苓	白术、甘草	26.87	88.89
黄芪	白术、甘草	26.87	88.89
茯苓	白术、桂枝	25.37	91.18
黄芪	白术、桂枝	25.37	91.18
丹参	五味子、麦冬	24.63	81.82
五味子	麦冬、丹参	23.88	84.38
黄芪	党参、丹参	23.88	87.50
麦冬	五味子、丹参	23.13	87.10
丹参	麦冬、黄芪	23.13	80.65
麦冬	五味子、黄芪	22.39	80.00
丹参	党参、茯苓	21.64	82.76
黄芪	党参、茯苓	21.64	93.10
麦冬	五味子、甘草	20.90	85.71
茯苓	附子、白术	20.90	96.43
黄芪	附子、白术	20.90	82.14
茯苓	白术、丹参	20.90	92.86
黄芪	白术、丹参	20.90	85.71

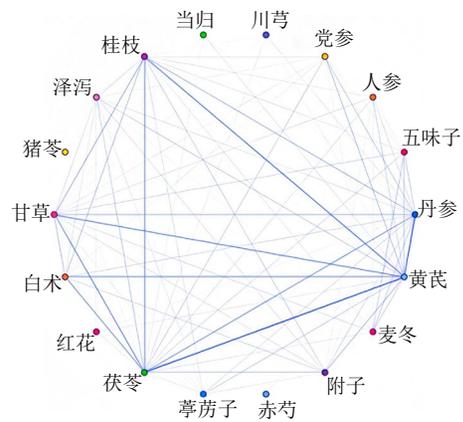


图2 关联规则可视化网络

Fig. 2 Visualization network of association rules

之间关联度强弱。由图中可以看出黄芪、丹参、茯苓、桂枝和甘草节点之间的链接较多，为治疗 DCM 的常用组合，见图 2。

**2.1.3 中药聚类分析** 应用 SPSS Statistics 24.0 软件对高频药物进行系统聚类分析，得到聚类树形图 (图 3)。通过聚类分析得到 4 个聚类分析核心药物组合，见表 6。

**2.1.4 核心方筛选** 根据数据挖掘结果，选定黄芪、附子、丹参、益母草、升麻、炙甘草为核心中药组合，将以上药物组合称为清毒稳心方。

**2.2 网络药理学结果**

**2.2.1 中药活性成分与作用靶点筛选** 检索 TCMSP、Swiss Target Prediction 和 Swiss ADME 3 个数据库，并去除重复项后，得到清毒稳心方有效成分 159 个，潜在靶点 1 069 个。

**2.2.2 DCM 疾病靶点筛选** 检索 Gene Cards、DisGeNET、OMIM 3 个数据库，并去除重复项后，得到 DCM 相关靶点 1 467 个。

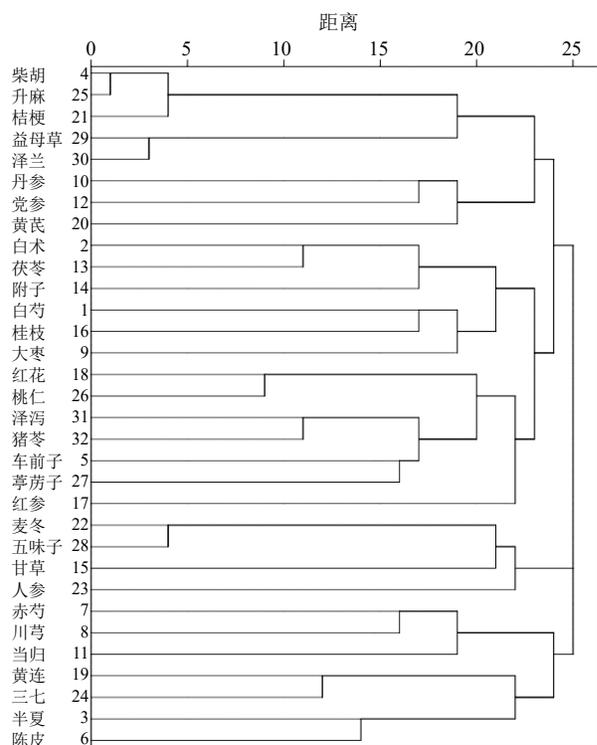


图3 聚类树形图

Fig. 3 Clustering dendrogram

2.2.3 交集靶点筛选 将筛选出的活性成分靶点和疾病靶取交集，得到共同靶点 177 个，见图 4。

2.2.4 药物-活性成分-靶点网络构建 利用 Cytoscape 3.7.2 构建“药物-活性成分-靶点”网络图。应用 Network Analyzer 进行分析，根据度值、介数和自由度得到清毒稳心方治疗 DCM 的核心活性成分 10 个，见图 5 和表 7。

2.2.5 PPI 网络构建及分析 利用相关靶点构建 PPI 网络。该网络共有 152 个节点，470 条边。对 PPI 网

表 6 药物聚类分析

Table 6 Drug clustering analysis

聚类	药物组合	主要功效
1	柴胡、升麻、桔梗、益母草、泽兰、丹参、党参、黄芪	升阳益气、活血利水解毒
2	白术、茯苓、附子、白芍、桂枝、大枣、红花、桃仁、泽泻、猪苓、车前子、葶苈子、红参	温阳益气、活血利水
3	麦冬、五味子、甘草、人参	益气生津敛阴
4	赤芍、川芎、当归、黄连、三七、半夏、陈皮	活血化痰、清热化痰解毒

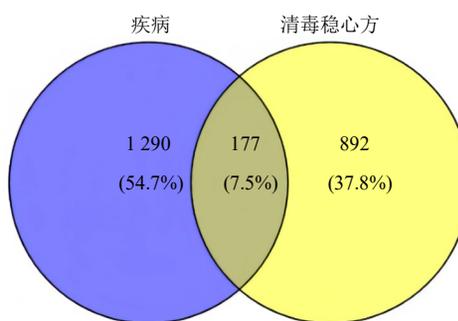


图4 药物靶点与疾病靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of drug targets and disease targets

络进行分析，结果显示 Src、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase-1, MAPK1)、MAPK3、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、原癌基因 (JUN proto-oncogene gene, JUN)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 居前 7 位，见图 6。

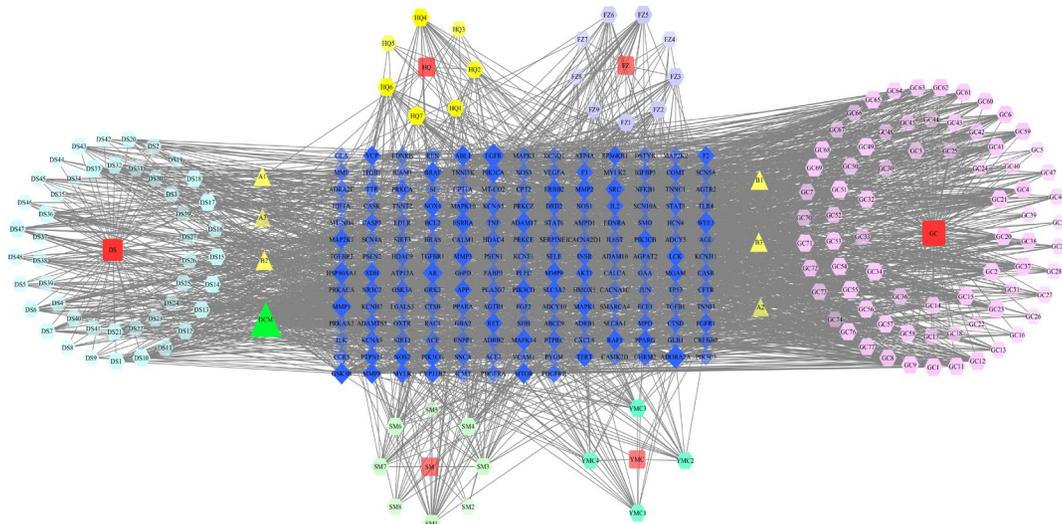


图5 药物-活性成分-靶点网络

Fig. 5 Drug-active ingredient-target network

表 7 核心药物主要活性成分

Table 7 Major active ingredients of core drugs

MOLID	化合物英文名称	化合物中文名称	OB/%	DL
MOL004808	glyasperin B	粗毛甘草素 B	65.22	0.44
MOL004835	glypallichalcone	刺果甘草查耳酮	61.60	0.19
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol	(3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基)色满-7-醇	67.67	0.26
MOL002398	karanjin	水黄皮素	69.56	0.34
MOL000497	licochalcone a	甘草查耳酮 A	40.79	0.29
MOL004993	8-prenylated eriodictyol	8-异戊烯基圣草酚	53.79	0.40
MOL005007	glyasperins M	粗毛甘草素 M	72.67	0.59
MOL000398	isoflavanone	异黄酮酮	52.47	0.54
MOL000483	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl) ethyl] acrylamide	(Z)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]丙烯酰胺	118.35	0.26
MOL004328	naringenin	柚皮素	59.29	0.21

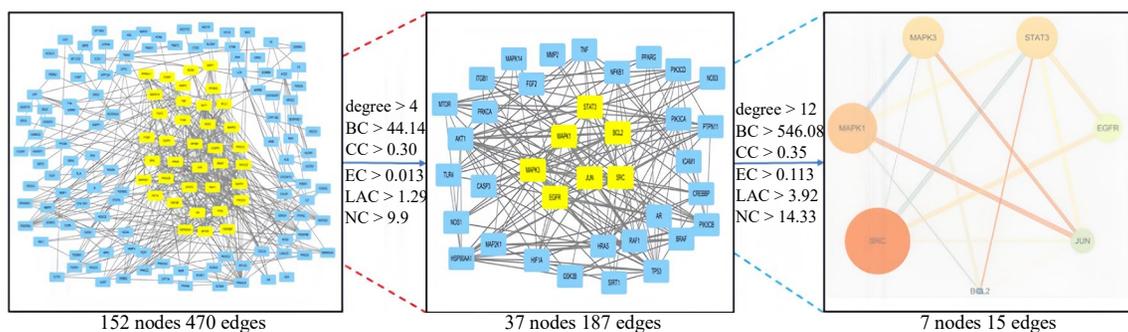


图 6 PPI 及关键靶点网络图

Fig. 6 Network diagram of PPI and key target

**2.2.6 富集分析** GO 功能富集分析中生物学过程 BP 主要包括系统进程的调节、磷酸化的正向调节、运动的正向调节等；CC 主要包括膜筏、细胞核周围、受体复合物等；MF 主要包括蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、支架蛋白结合等。KEGG 结果显示，癌症、Apelin 信号通路、糖尿病心肌病、阿尔兹海默症、钙信号通路等可能是与清毒稳心方改善 DCM 相关的重要信号通路，见图 7。

**2.3 动物实验结果**

**2.3.1 对 DOX 诱导 DCM 小鼠心功能的影响** 与对照组比较，模型组小鼠 LVEF、LVFS 水平显著降低，LVIDd、LVIDs 水平显著升高。与模型组比较，芪参颗粒组和清毒稳心方组 LVEF、LVFS 水平显著升高，LVIDd、LVIDs 水平显著降低，且清毒稳心方疗效更显著，见表 8。

**2.3.2 对 DOX 诱导 DCM 小鼠心肌病理学的影响** 采用 HE 染色评估心肌组织的组织学变化。对照组心肌细胞排列均匀，形态正常，未见异常形态细胞。

与对照组相比，模型组出现心肌细胞受损明显，结构排列紊乱。与模型组比较，给药组的炎症细胞明显减少，心肌细胞排列改善。病理组织学评分显示，与对照组比较，模型组小鼠心肌组织病理评分显著升高；与模型组比较，芪参颗粒组和清毒稳心方组心肌组织病理评分明显降低，且清毒稳心方组效果更显著。见图 8 和表 9。

**2.3.3 对 DOX 诱导小鼠 DCM IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 水平的影响** 与对照组比较，模型组 IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 水平升高，与模型组比较，芪参颗粒组、清毒稳心方组 IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 水平降低，见表 10。

**2.3.4 对 DOX 诱导小鼠 DCM 相关蛋白表达的影响** 与对照组比较，模型组 p-AKT 表达显著降低，而 p-SRC 和 p-ERK 的表达显著升高。与模型组比较，芪参颗粒组和清毒稳心方组均能显著升高 p-AKT 表达，同时降低 p-SRC 和 p-ERK 的表达，表明清毒稳心方可通过调控 SRC/AKT/ERK 信号通路

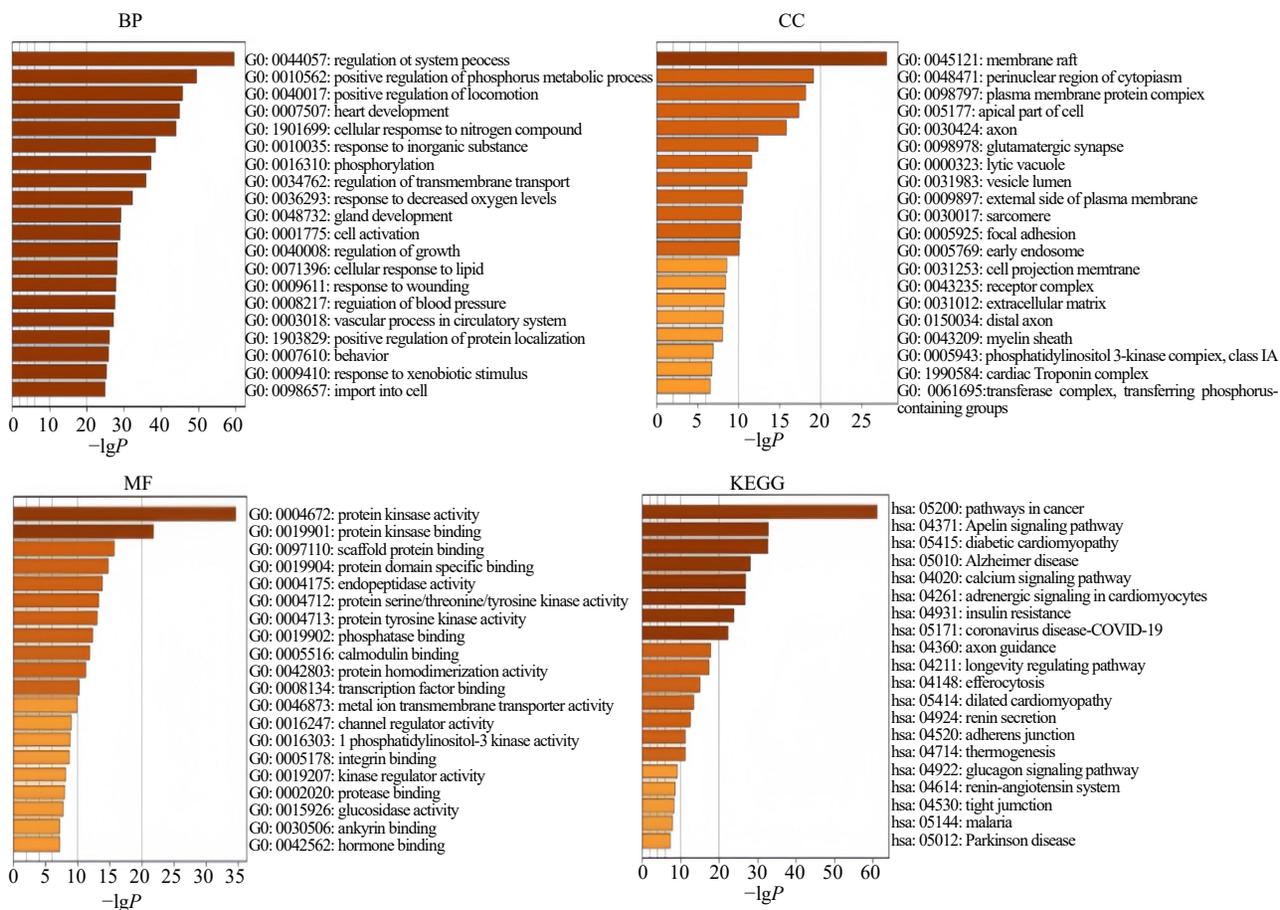


图 7 GO 和 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 Enrichment analysis of GO and KEGG pathways

表 8 清毒稳心方减轻 DCM 小鼠的心功能 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 8 QD-WXF alleviates cardiac function in mice with DCM ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	LVEF/%	LVFS/%	LVIDd/mm	LVIDs/mm
对照	—	80.02 ± 2.44	47.81 ± 2.59	3.14 ± 0.32	1.58 ± 0.34
模型	—	41.12 ± 4.33**	19.97 ± 2.42**	4.28 ± 0.26**	3.42 ± 0.27*
芪参颗粒	5.66	62.00 ± 1.83##	32.83 ± 1.24##	3.67 ± 0.08#	1.64 ± 0.86#
清毒稳心方	5.20	69.90 ± 2.63##	38.66 ± 2.22##	3.46 ± 0.28#	1.50 ± 0.66#

与对照组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01; 与模型组比较: #P<0.05 ##P<0.01, 表 9~11 同。

\*P<0.05 \*\*P<0.01 vs control group; #P<0.05 ##P<0.01 vs model group, same as figures 9—11.

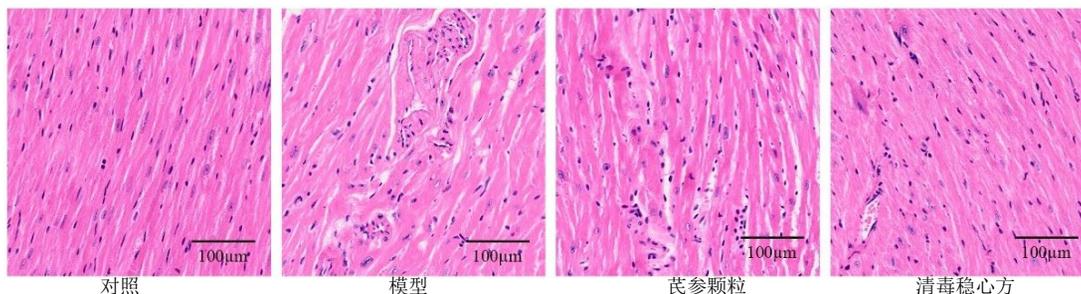


图 8 清毒稳心方对 DCM 小鼠病理改变的影响 (HE, ×200, n = 5)

Fig. 8 Effect of QD-WXF on pathological changes in mice with DCM (HE, ×200, n = 5)

表9 各组小鼠心肌组织病理评分 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 9 Pathological score of myocardial tissue in mice of each group ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	病理评分
对照	—	0.16±0.06
模型	—	3.53±0.16**
芪参颗粒	5.66	1.60±0.20##
清毒稳心方	5.20	1.32±0.14##

表10 清毒稳心方对DCM小鼠心脏组织IL-6、IL-1β、TNF-α的mRNA表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 10 Effect of QD-WXF on mRNA expression of IL-6, IL-1β, and TNF-α in cardiac tissue of mice with DCM ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	mRNA 表达水平		
		IL-6	IL-1β	TNF-α
对照	—	1.01±0.18	1.00±0.08	1.01±0.19
模型	—	3.07±0.16**	3.66±0.60*	3.64±0.31**
芪参颗粒	5.66	2.27±0.34#	2.32±0.09#	1.86±0.07#
清毒稳心方	5.20	1.43±0.19##	1.26±0.05#	1.54±0.12##

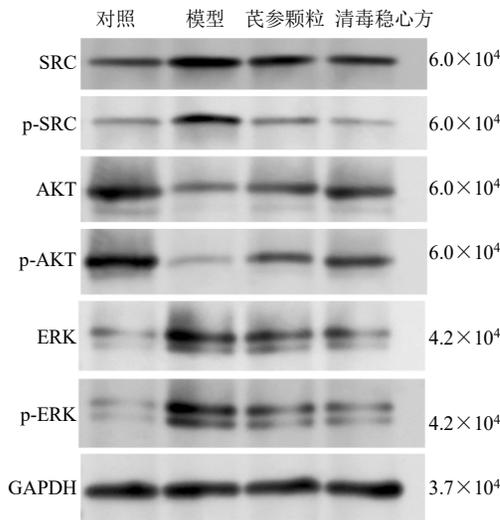


图9 清毒稳心方对DCM小鼠心脏组织p-SRC/SRC、p-AKT/AKT、p-ERK/ERK蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 9 Effect of QD-WXF on protein expression of p-SRC/SRC, p-AKT/AKT, and p-ERK/ERK in cardiac tissue of mice with DCM ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

表11 清毒稳心方对DCM小鼠心脏组织p-SRC/SRC、p-AKT/AKT、p-ERK/ERK蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 11 Effect of QD-WXF on protein expression of p-SRC/SRC, p-AKT/AKT, and p-ERK/ERK in cardiac tissue of mice with DCM ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	p-SRC/SRC	p-AKT/AKT	p-ERK/ERK
对照	—	0.34±0.05	0.92±0.06	0.48±0.04
模型	—	0.82±0.04**	0.41±0.02*	1.16±0.09**
芪参颗粒	5.66	0.51±0.08#	0.79±0.04##	0.82±0.08#
清毒稳心方	5.20	0.47±0.05##	0.85±0.04##	0.71±0.05#

改善阿霉素诱导的DCM。见图9和表11。

### 3 讨论

DCM属中医学“心胀、心痹、喘证、水肿”等范畴<sup>[19-20]</sup>，是一个慢性过程。在中医看来，其病机多为虚实夹杂，本虚标实，以气虚为主；而标实则血瘀为主，兼夹水饮停滞等。标实因素与气血阴阳的虚损相互作用。DCM的中医病机以心气虚为本，

或兼阴虚、阳虚，并与血瘀、水停等标实因素相互作用<sup>[21]</sup>。

根据数据挖掘结果显示，在使用频次≥10次的中药中，使用频率最高的中药为黄芪、茯苓、丹参、甘草、桂枝。其中黄芪味甘，性温，既善补气，又善升气；丹参活血化瘀、益气摄血。高频药物主要为补虚药、利水渗湿药、活血化瘀药、解表药和清热药，体现DCM益气温阳、活血化瘀的治疗原则。所用药性以温、平为主，药味以甘、辛为主。甘善补益，辛能发散，结合温、平2种药性，甘温可益气温补、补虚扶正，辛温可行气止痛、温通经脉，契合DCM的病机。归经以肺、心经为主。肺主气，朝百脉，助心行血。心脏推动血液运行，而肺将清气与水谷精微布散到全身，为心脏提供充足的气血营养物质，维持血液正常运行。心为五脏六腑之大主，心藏神、主血脉，血液在脉道中正常运行，赖以心气的鼓动，同时也离不开心阴心阳的调节作用。若肺气亏虚或肺卫受邪致使肺之宣降功能失调，不能助心行血，影响心主血脉之功能，进而发为心力衰竭<sup>[22]</sup>。

根据关联规则分析可知，黄芪-丹参为最常用药对；黄芪-丹参二者相合，共奏益气活血化瘀之效，黄芪以其补气升阳、扶正固本的作用为基础，而丹参则以其活血化瘀、疏通血脉的专长相辅相成。通过高频药物聚类分析得到4个组合，组合1为柴胡、升麻、桔梗、益母草、泽兰、丹参、党参、黄芪；益母草与臣药丹参二者合用既能活血化瘀，又能利

水消肿,对水瘀互结的水肿尤为适宜<sup>[23]</sup>。黄芪与升麻联用,使下陷大气自左右而生,增强益气及托毒外出。这些组合具有温阳化气、补益利水的多重效果,对于改善和治疗 DCM 具有重要意义。

芪参颗粒主要由黄芪、丹参、附子、玄参、甘草、金银花组成<sup>[24]</sup>。本方黄芪益气固表、促进水饮排泄;附子补火助阳、散寒止痛;丹参活血祛瘀;玄参、金银花同用,则滋阴液,解热毒;甘草调和诸药,且中和附子之毒。诸药合用,共奏益气温阳、活血解毒之功<sup>[25]</sup>。本团队前期根据毒邪理论创制的芪参颗粒治疗心力衰竭安全有效。心力衰竭病因繁多,机制复杂,辨证繁多,不同原发性心衰致病毒邪的不同,因此需要对芪参颗粒治疗 DCM 进一步优化。

根据数据挖掘结果显示,治疗 DCM 的高频解毒中药为益母草和升麻。相关研究表明瘀毒水毒互结为扩心病致心衰的中心环节<sup>[26-28]</sup>。原方中具有解毒作用的药物为金银花、玄参,结合数据挖掘结果分析,以益母草、升麻替代金银花、玄参,进而得到新的中药组合——清毒稳心方。益母草性寒,辛散苦泄,归心、肝、膀胱经;具有清热解毒、活血利水消肿之效,其药理作用包括降压、强心增加冠脉流量、抗心肌缺血等<sup>[29]</sup>。益母草与臣药丹参二者合用在利水的同时,温阳活血,既治血瘀,又治水停。升麻性辛、味苦、微寒,归肺、脾、胃、大肠经;具有发表透疹,清热解毒,升举阳气的功效,具有抑制心脏、减慢心率降低血压等作用<sup>[30]</sup>。黄芪升麻二药合用,借升麻辛散解毒和黄芪补托之性,具有托透邪毒之功。在原方益气温阳、活血化瘀的基础上,加大解毒力度,注重活血清利、利水消肿,将“瘀”“水”毒出体外。

PPI 网络分析表明,潜在靶点有 177 个,主要包括 SRC、MAPK1、MAPK3、STAT3、EGFR、JUN、BCL2。这些潜在靶点主要在系统进程调节、磷酸化正向调节、运动正向调节等生物学过程中发挥作用,同时对蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、支架蛋白结合等方面产生影响,而且在膜筏、细胞核周围以及受体复合物等处也有作用。清毒稳心方治疗 DCM 的作用机制可能是通过癌症、Apelin 信号、糖尿病心肌病、阿尔茨海默症、钙信号等多条信号通路来发挥作用。有研究表明,Apelin/APJ 信号通路可通过 SRC/AKT/ERK 调控心肌细胞反应,基于此,选择 SRC/AKT/ERK 信号通路探究清毒稳心方治疗

DCM 的作用机制。

实验结果显示,与对照组相比,模型组 LVEF、LVFS 降低, LVIDs、LVIDd 升高, *IL-6*、*IL-1 $\beta$* 、*TNF- $\alpha$*  水平升高, HE 染色发现心肌细胞形态破碎,排列疏松,出现大量炎性细胞浸润,表明 DCM 小鼠左心室扩张,收缩功能降低,且心肌组织伴有炎症损伤,符合以往 DCM 模型典型特征,提示 DCM 模型复制成功。与模型组相比,清毒稳心方组 LVEF、LVFS 升高, LVIDs、LVIDd 降低, *IL-6*、*IL-1 $\beta$* 、*TNF- $\alpha$*  降低, HE 发现心肌细胞坏死数量减少,炎性细胞浸润明显减少。以上结果提示清毒稳心方可缓解小鼠心肌损伤,改善小鼠心功能保护心肌组织,疗效显著优于芪参颗粒组。

网络药理学预测及实验验证表明, SRC/AKT/ERK 信号通路在清毒稳心方治疗 DCM 中发挥关键作用。多组学研究表明, DOX 干预可抑制 Apelin 表达,从而导致 SRC/AKT/ERK 信号轴功能失调<sup>[31]</sup>。其中, SRC 的异常激活会促进促纤维化因子的释放和炎症反应,加剧 DCM 的心肌损伤。AKT 是调控细胞代谢与增殖的关键分子,研究发现 DOX 诱导后心肌组织 p-AKT 表达下调,而上调 AKT 活性则有助于改善心肌损伤<sup>[32]</sup>。另一方面, ERK1/2 的持续激活可上调 *TGF- $\beta$*  等促纤维化因子表达,进而加速病理性心肌肥厚和纤维化进程<sup>[31]</sup>。结果显示,清毒稳心方能显著上调 DCM 心肌中 p-AKT 的表达,同时下调 p-SRC 和 p-ERK 的表达。基于此,推测清毒稳心方的作用靶点可能位于该通路的上游。阿霉素可能通过异常激活某些受体,而引起 SRC 和 ERK 的异常激活,这种持续激活可能通过负反馈机制抑制 AKT 的生存信号<sup>[33]</sup>。清毒稳心方中的活性成分可能有效抑制了这一病理性的上游激活信号,从而阻断了该通路对 AKT 信号的抑制,使 AKT 的促生存功能得以恢复。同时, ERK 激活水平的降低也减轻了其促进病理性肥厚和纤维化的作用。综上,清毒稳心方可能通过抑制异常激活的 SRC/ERK 信号和恢复保护性 AKT 信号的双重机制,协同改善 DCM 的心脏损伤。

清毒稳心方在改善心功能、减轻心肌病理损伤、抑制炎症因子表达以及调控 SRC/AKT/ERK 信号通路方面,其效果均优于芪参颗粒。这表明用“益母草-升麻”替换“玄参-金银花”的配伍优化是有效的。芪参颗粒长于益气活血、清热滋阴,而清毒稳心方在益气温阳活血的基础上,加强了活血利水解

毒的功效。本研究通过数据挖掘、网络药理学及实验验证,证实了清毒稳心方能够改善阿霉素诱导的DCM,保护心功能。其作用机制可能与SRC/AKT/ERK信号通路相关,为临床用药和处方研发提供了参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会、中国心肌炎心肌病协作组,杨杰孚,廖玉华,袁璟,等.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [2] Heymans S, Lakdawala N K, Tschöpe C, et al. Dilated cardiomyopathy: Causes, mechanisms, and current and future treatment approaches [J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 998-1011.
- [3] Brownrigg J R, Leo V, Rose J, et al. Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study [J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1383-1391.
- [4] 宋丽,付丹,田飞,等.中西药联合治疗扩张型心肌病疗效的系统评价 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(31): 143-148.
- [5] 谭雨晴,李军,陈恒文,等.中医药治疗扩张型心肌病效果的系统评价再评价 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 83-88.
- [6] 吴琼,董艺丹,王佑华,等.益气养阴活血方联合常规治疗对扩张型心肌病患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(9): 2830-2833.
- [7] 曹骏,徐惠梅,王雅,等.徐惠梅从虚、毒、瘀、水理论标本辨治扩张型心肌病 [J]. 江西中医药, 2025, 56(4): 23-26.
- [8] 郭怡雯,陈振翼,王冰,等.王振涛基于“大气下陷”辨治扩张型心肌病 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(14): 2229-2231.
- [9] 于黎爽,郭淑贞,黄梦莹,等.基于 HSP27-TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的芪参颗粒对大鼠心肌梗死后炎症反应的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(10): 95-100.
- [10] Lu W J, Wang Q Y, Sun X Q, et al. Qishen granule improved cardiac remodeling via balancing M1 and M2 macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1399.
- [11] Li Y Q, Sun X Q, Liu X N, et al. P2X7R-NEK7-NLRP3 inflammasome activation: A novel therapeutic pathway of qishen granule in the treatment of acute myocardial ischemia [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5309-5326.
- [12] Li C, Wang J, Wang Q Y, et al. Qishen granules inhibit myocardial inflammation injury through regulating arachidonic acid metabolism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36949.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-404.
- [14] 杨智,王军,高升,等.清毒稳心方通过抑制cGAS/STING/NF- $\kappa$ B通路介导的炎症反应减轻阿霉素诱导的心脏毒性 [J/OL]. 中国中药杂志 [2025-09-22]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250609.703>.
- [15] 王俊岩,董鑫,庄皓文,等.芪参颗粒调控 SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 通路介导的线粒体稳态防治心力衰竭心室重构的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2292-2298.
- [16] 施洋,侯宝林,樊官伟,等.芪参益气滴丸通过调控TLR-4/NF- $\kappa$ B信号通路对阿霉素所致小鼠心脏毒性的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(8): 1689-1696.
- [17] 陶诗怡,于林童,李军,等.基于中西医临床病证特点的扩张型心肌病动物模型分析 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1482-1492.
- [18] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 1-896.
- [19] 陈宏丽. 林谦教授对扩张型心肌病的认识 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(23): 109-110.
- [20] 李靖,李荣. 扩张型心肌病与中医“心胀”关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 3010-3011.
- [21] 陶诗怡,于林童,李军,等.中医药干预扩张型心肌病作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8222-8234.
- [22] 刘文锐,周华,瞿惠燕,等.基于五脏相关理论论治心力衰竭 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(19): 125-128.
- [23] 陶诗怡,杨德爽,姚睿祺,等.黄力教授从“气、血、水”论治慢性心力衰竭经验 [J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(4): 245-246.
- [24] 魏小棋,李帅,于江,等.慢性心力衰竭“虚-瘀-毒”病机探析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(12): 2309-2313.
- [25] 于黎爽,郭淑贞,黄梦莹,等.芪参颗粒及其拆方对压力负荷所致心肌肥厚作用的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(4): 681-686.
- [26] 邸东,孙焱,刘瑞亿,等.吴颢昕教授运用补气活血法治疗心系疾病经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(8): 28-31.
- [27] 田晨佳,杨凤鸣,冯尧伟,等.从虚、瘀、水选用对药治疗扩张型心肌病经验 [J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1631-1635.
- [28] 邸东,孙焱,刘瑞亿,等.吴颢昕运用补气活血法治疗心系疾病经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(8): 28-31.
- [29] 李艳,苗明三.益母草药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 102-106.
- [30] 陈李乙,李佳欣,张美晴,等.升麻药材化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1685-1704.
- [31] 涂玉洁,蔡英,程雪怡,等.基于转录组学和蛋白质组学研究银杏黄酮苷元减轻多柔比星心脏毒性的作用机制 [J]. 中国药房, 2024, 35(21): 2596-2602.
- [32] Ghafouri-Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussien B M, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9767-9781.
- [33] Liu X, Lin L, Li Q, et al. ERK1/2 communicates GPCR and EGFR signaling pathways to promote CTGF-mediated hypertrophic cardiomyopathy upon Ang-II stimulation [J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 14.

[责任编辑 潘明佳]