

# 液相色谱-质谱技术结合网络药理学研究 附子-葶苈子药对的抗心力衰竭作用机制

胡健楠<sup>1</sup>, 顾晶业<sup>1</sup>, 段瑶<sup>1</sup>, 庞博<sup>2</sup>, 刘佳柠<sup>1</sup>, 赵秋禄<sup>1</sup>,  
林喆<sup>1</sup>, 郑飞<sup>1</sup>, 皮子凤<sup>1</sup>, 越皓<sup>1</sup>

(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 吉林大学第一医院, 吉林 长春 130023)

**摘要:** 采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup>)技术, 结合 UNIFI 软件对附子-葶苈子药对水煎液中的化学成分进行分析鉴定。首先, 在 UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> 正、负离子模式下采集质谱数据, 使用 UNIFI 软件对化合物精确相对分子质量和串联质谱数据进行辅助解析, 结合对照品的质谱信息及相关参考文献, 从附子-葶苈子共煎液中共鉴定出 142 个化合物。以这些成分为候选化合物, 采用网络药理学方法, 构建了“药物-成分-靶点”关键网络, 筛选出附子-葶苈子药对治疗心力衰竭的 10 个关键靶点, 分别为 BCL2、IL6、STAT3、CASP3、PPARG、ESR1、EGFR、AKT1、MMP9、PTGS2, 它们主要参与调控糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、表皮生长因子受体信号通路以及缺氧诱导因子信号通路等; 活性成分包括水黄皮素、山柰酚、异鼠李素等黄酮类和甾碱、德尔妥因等生物碱类以及穿心莲内酯类化合物。该研究揭示了附子-葶苈子配伍抗心力衰竭的潜在作用机制, 为该药对的临床应用提供了科学依据。

**关键词:** 附子; 葶苈子; 药对; 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup>); 网络药理学; 心力衰竭

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2024)06-0861-13

DOI: 10.7538/zpxb.2024.0062

CSTR: 32365.14.zpxb.2024.0062

## Study on the Mechanism of Aconiti Lateralis Radix Praeparata and Descurainiae Semen Lepidii Semen Herb Pairs Against Heart Failure Based on UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> Combined with Network Pharmacology

HU Jian-nan<sup>1</sup>, GU Jing-ye<sup>1</sup>, DUAN Yao<sup>1</sup>, PANG Bo<sup>2</sup>, LIU Jia-ning<sup>1</sup>, ZHAO Qiu-lu<sup>1</sup>, LIN Zhe<sup>1</sup>,  
ZHENG Fei<sup>1</sup>, PI Zi-feng<sup>1</sup>, YUE Hao<sup>1</sup>

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. First Hospital of Jilin University, Changchun 130023, China)

**Abstract:** The ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup>) technology with UNIFI software was used to analyze and identify the chemical compositions of Aconiti Lateralis Radix Praeparata (FZ) and Descurainiae Semen Lepidii Semen (TLZ) herb pairs (FZ-TLZ). The UPLC separation was performed on a Waters ACQUITY UPLC BEH C18 column (1.7  $\mu\text{m}$   $\times$  2.1 mm  $\times$  150 mm), and the column temperature was

30 °C, the injection volume was 2  $\mu$ L. The mobile phase was consisted of 0.1% formic acid acetonitrile (A) and 0.1% formic acid aqueous solution (B) with the flow rate of 0.2 mL/min. UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> was used to collect mass spectrum data under positive and negative ion modes. Then, the precise relative molecular mass and tandem mass spectrum information of the compounds were analyzed by UNIFI software. Combined with the mass spectrum information of standard and relevant references, a total of 142 compounds are identified from water extraction of FZ-TLZ, in addition to 3 common components, 96 components are identified in FZ, and 43 components are identified in TLZ, the identified compounds are mainly alkaloids in FZ and flavonoids in TLZ. On this basis, the mechanism and active components of FZ-TLZ in treating heart failure were studied by network pharmacology technology. Using these components as candidate compounds, potential targets for active ingredients and heart failure targets were identified using databases, such as TCMSP, SwissADME, DisGeNET, Drugbank, OMIM, TTD, TTD, and GeneCards. A total of 99 active ingredients are screened, involving 133 intersecting targets. Protein-protein interaction network was performed using the STRING database. The key network of “drug-component-target” was constructed using Cytoscape software, and 10 key targets (BCL2, IL6, STAT3, CASP3, PPARG, ESR1, EGFR, AKT1, MMP9, PTGS2) are screened using the CytoHubba plugin. Using topological parameters, 19 key active compounds are screened, including flavonoids (such as Karanjin, Kaempferol, Isohamnetin), alkaloids (such as ignavine, Deltoin) and andrographolide compounds. The DAVID database was used to predict the intersection target anti heart failure pathway, which are mainly involved in the regulation of AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance and HIF-1 signaling pathway. This study not only provides data support for comprehensive understanding of the chemical composition of the compatibility of FZ and TLZ, but also is a preliminary research basis for clarifying the potential mechanism of FZ and TLZ in treating heart failure.

**Key words:** Aconiti Lateralis Radix Praeparata; Descurainiae Semen Lepidii Semen; herb pair; ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup>); network pharmacology; heart failure

心力衰竭(heart failure, HF)简称心衰,是各种心脏疾病导致心功能不全的一种临床综合症,被看作“心脏癌症”,以高发病率、高致死率、低治愈率成为世界难题。美国每 8.6 例死亡病人中就有 1 例为心衰患者,约 50%的严重心衰患者在确诊后 5 年内死亡。在传统中医理论中,心衰最根本的病机属“本虚标实”。因此,治疗时当以标本兼顾,以益气温阳、利水消肿、活血化瘀为常用治法。在临床上,越来越多的中医经典方剂用于治疗心衰,并取得了较好疗效。中药在纠正心衰症状的同时,还可以起到营养心肌等作用,具有安全性高、不易产生耐药性等优点,受到越来越多的关注。近 20 年来,通过分析治疗心衰的中医方剂,附子和葶苈子是使用频率较高的药物,其中附子居第 4 位,葶苈子为第 6 位<sup>[1]</sup>。

附子味辛、甘,大热,有毒,其药效作用与心

脏毒性并存,主要活性成分和毒性成分为乌头类二萜生物碱,包括双酯型、单酯型和脂型生物碱,其中双酯型生物碱毒性最大,但经过炮制、配伍后可转变为毒性较小的单酯型和脂型生物碱<sup>[2-3]</sup>。附子是治疗阳虚诸证及寒凝痛证之要药,药效卓著,一般中药无法替代<sup>[4]</sup>。葶苈子为十字花科植物播娘蒿或独行菜的干燥成熟种子<sup>[5]</sup>,始载于《神农本草经》。现代药理研究表明,葶苈子除泻肺定喘、利水强心<sup>[6]</sup>功效外,还有抗心衰<sup>[7]</sup>、抗肿瘤<sup>[8]</sup>、治疗哮喘<sup>[9]</sup>的作用。附子温阳固脱;葶苈子味辛苦,性寒,功在开泄,上行入肺,行水消肿<sup>[10]</sup>。二药相伍,温阳、益气、化饮,虚实兼顾,标本同治,治疗肺心病阳气不足者,疗效突出<sup>[11-12]</sup>。药对,又称对药或姐妹药,相互依赖、相互制约,多以增强疗效的两味药进行组方治病,是中药复方组成中的核心<sup>[13]</sup>。附子-葶苈

子作为中医治疗心衰方剂中的经典配伍,在复方制剂,如芪苈强心胶囊、复心汤、参附强心丸、强心通脉饮等中均有应用。薛一涛教授总结的治疗心衰的所有药物中均包含附子和葶苈子<sup>[14]</sup>。

目前,对附子和葶苈子的研究多集中于附子、葶苈子单味药所含的化学成分及作用机制,未能体现中药配伍多成分、多靶点的特点。网络药理学以整体性、系统性为特点,与中医药整体观念、辨证论治、方剂配伍等原则不谋而合<sup>[15]</sup>。网络药理学主导的“多成分、多靶点”研究策略可将中药成分与疾病靶点联系起来,多方位阐释药物治疗疾病的作用机制,筛选中药药效成分、潜在靶点和生物功能,能够更加全面、系统地体现中药复杂的作用机制。

本研究将采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup>)技术对附子-葶苈子配伍前后的化学成分进行定性分析,基于这些化学成分,利用网络药理学方法对其靶点进行预测及功能分析,深入探讨二者配伍治疗心衰的药效物质基础和作用机制,以期为临床上更安全、有效地应用附子-葶苈子提供理论依据,为治疗心衰以及开发新药提供参考。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与软件

Waters Q TOF SYNAPT G2-Si 高分辨液相色谱-质谱联用仪、Mass Lynx V4.1 工作站、UNIFI 科学信息系统:美国 Waters 公司产品;KQ-500DE 数控超声波清洗器:昆山市超声仪器有限公司产品;电子分析天平:瑞士梅特勒-托利多公司产品。

### 1.2 试剂与药品

葶苈子(批号 210801)、附子(批号 D01021005):安国市安兴中药饮片有限公司产品,经长春中医药大学王淑敏教授鉴定;利血平(批号 M25GB142917)、槲皮素-3-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖-7-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷对照品(LOT:P10A10U94985):上海源叶生物科技有限公司产品;甲醇、乙腈、甲酸:均为色谱纯;其他试剂均为分析纯。

## 2 实验方法

### 2.1 附子-葶苈子共煎液和附子单煎液的制备<sup>[16-17]</sup>

称取 10 g 粉碎后过 40 目筛的附子与 10 g 葶苈子,混合,置于 500 mL 圆底烧瓶中,加入 10 倍

量蒸馏水浸泡 20 min,分别煮沸提取 40、20 min,合并滤液;减压浓缩至一定体积后加入 95%乙醇,使乙醇浓度达到 50%,24 h 后抽滤,滤液减压浓缩,定容至 25 mL;用 10%氨试液调节 pH 9.50~9.99,用等量乙醚萃取 3 次,合并乙醚萃取液后蒸干(50 °C),用甲醇-乙醚溶液(1:1, V/V)定容至 10 mL。

称取 10 g 粉碎过筛后的附子,置于 500 mL 圆底烧瓶中,方法同上。取 1 mL 附子-葶苈子共煎液和附子单煎液,分别与 20  $\mu$ L 利血平溶液(0.1 g/L)混合,漩涡振荡 1 min,过 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜,供 UPLC-Q TOF MS 正离子模式分析。

### 2.2 葶苈子单煎液和共煎液的制备<sup>[18]</sup>

分别称取 15 g 葶苈子和附子于 500 mL 圆底烧瓶中,用 8 倍量水煎煮 3 次,每次煮沸 30 min,合并滤液并浓缩至 10 mL(含生药 1.5 g/mL),备用,临用前配成适当浓度。

称取 15 g 葶苈子于 500 mL 圆底烧瓶中,方法同上。分别取 200  $\mu$ L 葶苈子单煎液与附子-葶苈子共煎液,加入甲醇稀释至 1 mL,与 20  $\mu$ L 利血平溶液(0.1 g/L)混合,漩涡振荡 1 min,过 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜,供 UPLC-Q TOF MS 负离子模式分析。

### 2.3 实验条件

**2.3.1 色谱条件** Waters ACQUITY UPLC BEH C18 柱(1.7  $\mu$ m $\times$ 2.1 mm $\times$ 150 mm);流动相:A 为 0.1%甲酸-乙腈溶液,B 为 0.1%甲酸水溶液;梯度洗脱程序:0~3 min(20%~30%A),3~15 min(30%~34%A),15~30 min(34%~40%A),30~42 min(40%~52%A),42~43 min(52%~55%A),43~45 min(55%~57%A),45~48 min(57%~72%A),48~55 min(72%~85%A),55~59 min(85%~20%A),59~60 min(20%A);柱温 30 °C;流速 0.2 mL/min;进样量 2  $\mu$ L。

**2.3.2 质谱条件** 电喷雾离子源(ESI),在分辨率模式下对正、负离子模式进行 MS<sup>E</sup> 全扫描分析;质量扫描范围  $m/z$  50~1 500;正、负离子模式下毛细管电压分别为 3.0、2.5 kV,锥孔电压 40 V,锥孔气流速 50 L/h;低能通道碰撞能量 6 V,高能通道碰撞能量 30~60 V;离子源温度 110 °C,脱溶剂气温度 400 °C,脱溶剂气流速 800 L/h;采用甲酸钠校正质谱仪,使用亮氨酸脑啡肽(正、负离子模式下分别为  $m/z$  556.277 1、554.261 5)校正实时质量,流速 10  $\mu$ L/min。

## 2.4 成分分析鉴定

通过中国知网、TCMSP数据库(<https://www.tcm-sp.com/>)、PubChem数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)等途径获取附子和葶苈子的化学成分信息,包括分子式、精确分子质量、化学结构、二级质谱碎片离子等,建立附子-葶苈子化合物信息库;使用MassLynx V4.1软件采集数据,导入UNIFI平台,与所建数据库进行匹配,参照匹配结果,通过对比对照品、查阅文献、结合化合物质谱裂解规律等方法鉴定化合物。

## 2.5 附子-葶苈子药对抗心衰关键靶点的筛选

以“heart failure”作为检索词,利用DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)、Drugbank(<https://go.drugbank.com/>)、OMIM(<https://omim.org/>)、TTD(<https://db.idrblab.net/ttd/>)和GeneCards(<https://www.genecards.org/>)等数据库收集与心衰相关的靶点,将所得靶点合并后去重。为了明确附子-葶苈子药对主要化学成分的疾病靶点,从PubChem数据库中搜索并获得化合物的SMILES号,导入TCMSP、SwissADME(<http://www.swissadme.ch/>)平台进行活性化合物筛选,筛选标准为OB(口服利用度) $\geq 30$ ,DL(drug-likeness,类药性) $\geq 0.18$ 或GI absorption(胃肠道吸收)为“high”,Ghose、Lipinski、Egan、Veber、Muegge结果中有2个及以上为“yes”;之后将筛选到的活性化合物导入SwissTargetPrediction平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取作用靶点,去除重复项后,获得药对成分的复合靶点<sup>[19]</sup>。将药对成分的复合靶点与心衰相关靶点合并后的重叠靶点作为附子-葶苈子抗心衰的潜在靶点,并利用Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)进行可视化展示。

## 2.6 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将交集靶点基因导入STRING网站(<https://cn.string-db.org/>),选择蛋白种类为“Homo sapiens”,并删除游离节点,在线预测各基因间的相互联系。利用Cytoscape插件Cytohubba的MCC算法,从PPI网络中挖掘出10个关键靶点,通过使用另一插件MCODE构建功能模块,以预测蛋白质的功能<sup>[20]</sup>。

## 2.7 生物过程分析

将交集靶点输入David数据库(<https://david.ncicrf.gov/>),物种设置为“Homo sapiens”,富集分析的筛选阈值为 $P < 0.01$ ,选取排名前20的通路分别进行交集靶点的GO生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析以及KEGG信号通路富集分析。利用微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制GO和KEGG富集分析柱形图和气泡图<sup>[21]</sup>。

## 2.8 “药物-成分-靶点”网络构建

将附子-葶苈子成分和交集靶点导入Cytoscape 3.9.1软件,构建“药物-成分-靶点”网络图,并进行可视化展示。依据“Network Analyzer”插件相关的自由度(degree)、介数中心度(betweenness centrality, BC)、紧密中心度(closeness centrality, CC)等拓扑数据进行网络拓扑学分析,筛选出发挥作用较强的关键药物成分。

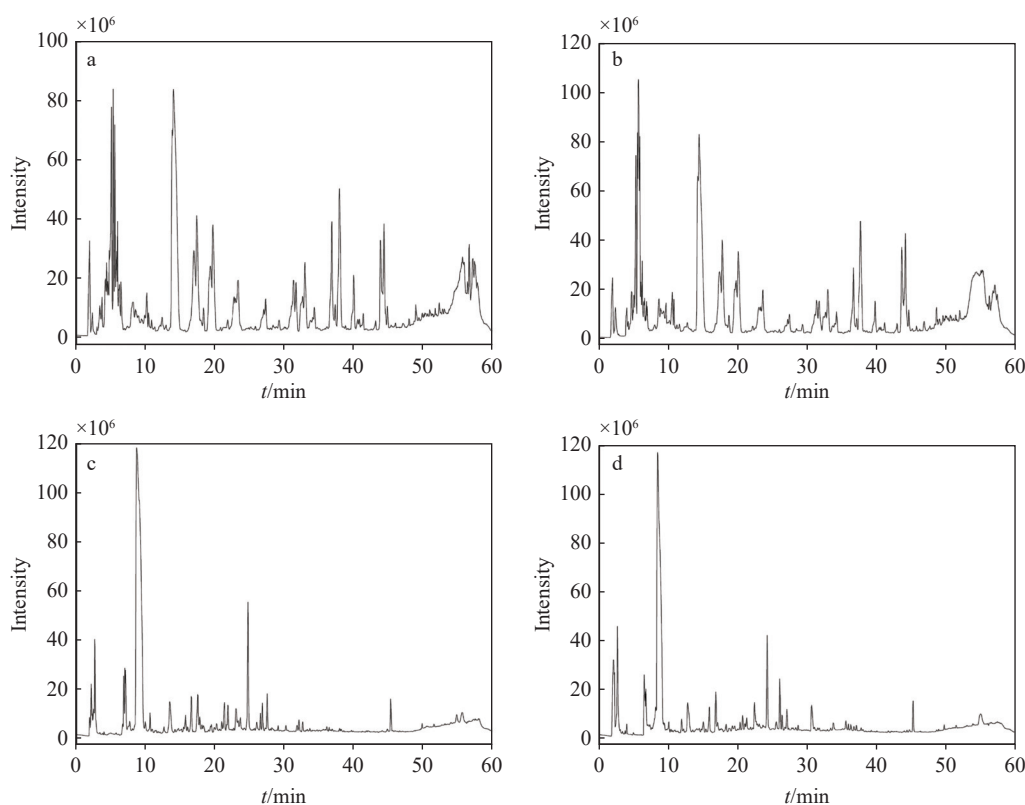
## 3 结果与讨论

### 3.1 UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> 结果分析

按照2.3.1节条件检测待测样品溶液,得到正、负离子模式下的总离子流图,示于图1。附子中主要的活性成分是生物碱,为了提取获得更多的化学成分,在前处理时调整溶液pH 9.50~9.99使生物碱游离,并通过乙醚萃取、纯化后进行分析。生物碱在正离子模式下能够被更好地检测,因此选择正离子模式分析附子。葶苈子在负离子模式下的信号较强,质谱信息更丰富,灵敏度更高,因此选择负离子模式分析。

使用UNIFI软件结合自建质谱数据库、对照品串联质谱信息等方法,在附子和葶苈子单煎液中共鉴定出172个化合物,详细信息列于附表1(请登录《质谱学报》网站<https://zpxb.xml-journal.net>下载,以下同)。其中,附子单煎液中110个化合物,葶苈子单煎液中59个化合物,存在3个共有成分。在附子-葶苈子药对共煎液中共鉴定出142个化合物,包括共有成分在内的附子中96个化合物,葶苈子中43个化合物。

鉴定出的化合物主要为附子中的生物碱类成分和葶苈子中的黄酮类成分。以化合物177为例,负离子模式下其准分子离子为 $m/z$  787.190 4[M-H]<sup>-</sup>,连续失去3分子葡萄糖残基(Glc, 162 u)分别形成 $m/z$  625.149 4[M-H-Glc]<sup>-</sup>、463.088 9[M-H-2Glc]<sup>-</sup>和301.032 4[M-H-3Glc]<sup>-</sup>离子。对照品和化合物177的串联质谱图分别示于图2a、2b,



注: a. 附子(正离子模式); b. 附子-葶苈子(正离子模式); c. 葶苈子(负离子模式); d. 附子-葶苈子(负离子模式)

图1 附子-葶苈子药对的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of FZ-TLZ

经对比,二者一致。因此,将化合物 177 鉴定为葶苈子中的槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖-7-O-β-D-龙胆双糖苷,分子式为 C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>22</sub>,其可能的质谱裂解途径示于图 2c。

### 3.2 附子-葶苈子活性成分和疾病靶点预测

通过 TCMSP 和 SwissADME 数据库对在附子-葶苈子药对共煎液中鉴定出的 142 个化合物进行筛选,共得到 99 个具有高胃肠道吸收和适当的药物相似性化合物的 SMILES 号,包括附子中 77 个,葶苈子中 25 个,其中肉豆蔻酸、11,14-二十碳二烯酸和亚油酸为二者共有成分。通过 SwissTargetPrediction 数据库 ( $P > 0.1$ ) 进行靶点预测,并对预测的相关靶点进行整理,共得到 64 个成分,595 个附子-葶苈子活性化合物靶标。利用 DisGeNET、Drugbank、OMIM、TTD 和 GeneCards 数据库,分别筛选出 111、101、447、13 和 972 个心衰相关靶点,去除重复靶点后,得到 1 606 个心衰相关靶点。对疾病靶点和预测的成分复合靶点进行交叉分析,得出 133 个交集靶点,示于图 3。

### 3.3 PPI 网络分析及其关键靶点

将 133 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络,包含 133 个节点和 1 377 条边,示于图 4a。通过 MCODE 插件进行模块划分与聚类,共获得 6 个模块,依据聚类 Score 值,将排名前 3 的模块作为核心模块,详细信息示于附图 1,列于附表 2。其中,模块 1 包含 32 个节点和 357 条边,模块 2 包含 22 个节点和 84 条边,模块 3 包含 8 个节点和 22 条边。平均得分较高的模块可能在 PPI 网络中扮演更重要的角色。模块 1 得分最高,为 23.032,所以更重要。进一步应用 cytoHubba 插件进行分析和筛选,提取前 10 的关键靶点,示于图 4b,列于附表 3,它们可能是附子-葶苈子治疗心衰的潜在核心靶点。

### 3.4 “药物-成分-靶点”网络结果分析

将附子-葶苈子药对成分以及成分和疾病的交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点”网络,示于图 5,共有 199 个节点和 630 条边连接,清晰地显示了附子-葶苈子治疗心衰的活性化合物与潜在靶点之间的关系。使用

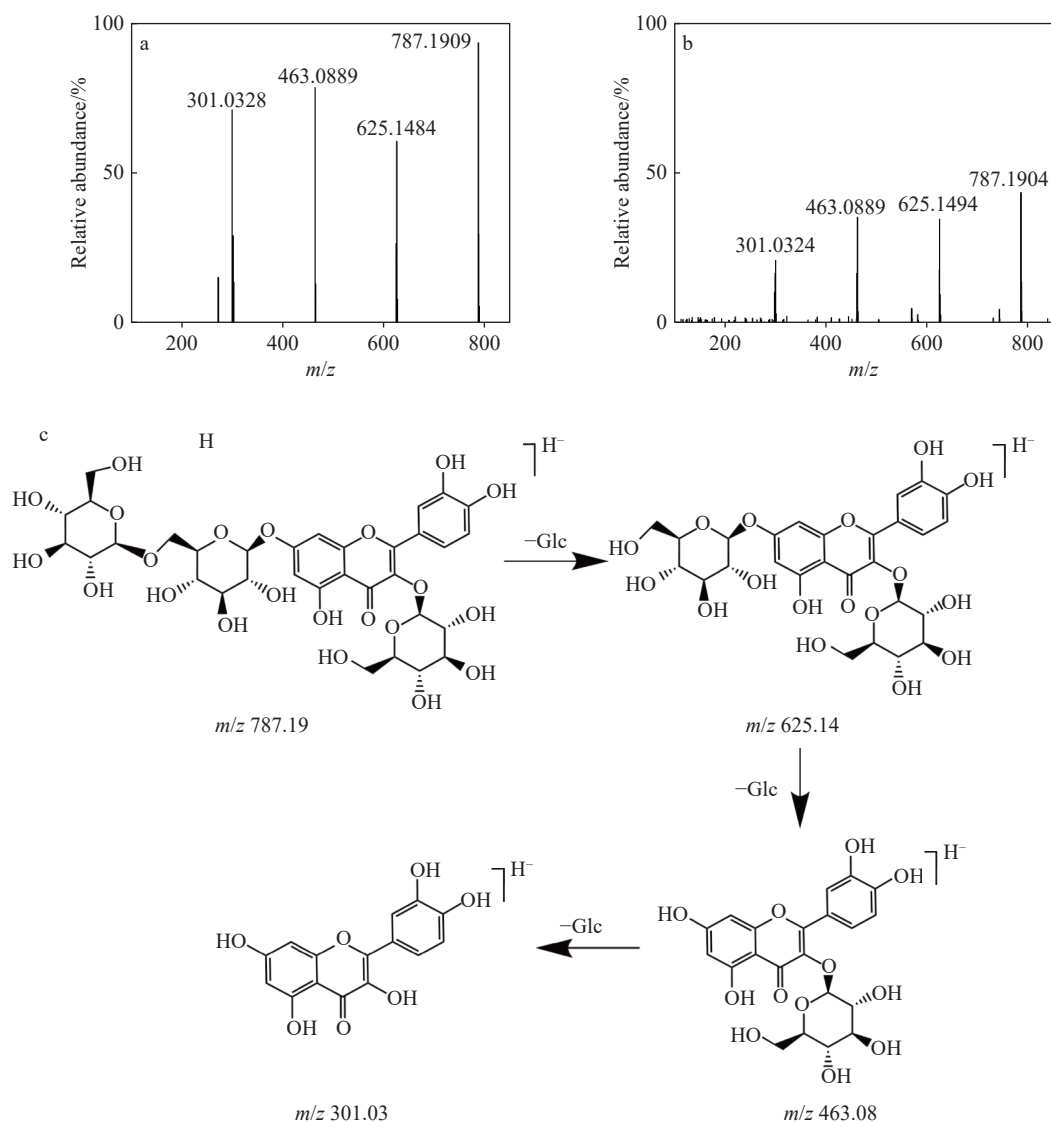


图2 槲皮素-3-*O*- $\beta$ -*D*-葡萄糖-7-*O*- $\beta$ -*D*-龙胆双糖苷对照品(a)和样品(b)的二级质谱图及可能的裂解途径(c)  
 Fig. 2 MS<sup>2</sup> spectra of reference substance (a) and sample (b), and possible fragment pathway (c) of quercetin-3-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl-7-*O*- $\beta$ -*D*-gentiobioside

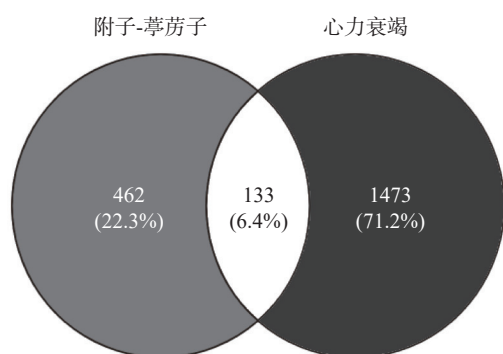


图3 附子-葶苈子药对与心衰疾病相关靶点的韦恩图  
 Fig. 3 Venn's diagram of targets of active constituents in FZ-TLZ and HF

Cytoscape 3.9.1 软件的 Network Analyzer 插件分析网络的拓扑结构, 平均自由度为 9.843 8, 平均介数中心度为 0.020 0, 平均紧密中心度为 0.345 2, 将三者全部大于平均值的 19 个交集成分作为该药对防治心衰的关键成分, 结果列于表 1, 包括附子中的水黄皮素 (degree 值 31)、去氧穿心莲内酯 (degree 值 28) 以及葶苈子中的 3-(3-甲基丁基)-1-烯-槲皮素 (degree 值 25)、山柰酚 (degree 值 24)、异鼠李素 (degree 值 24)。

### 3.5 GO 和 KEGG 通路富集分析

基于 DAVID 数据库对附子-葶苈子药对治疗心衰过程中的关键靶点进行 GO 功能富集分

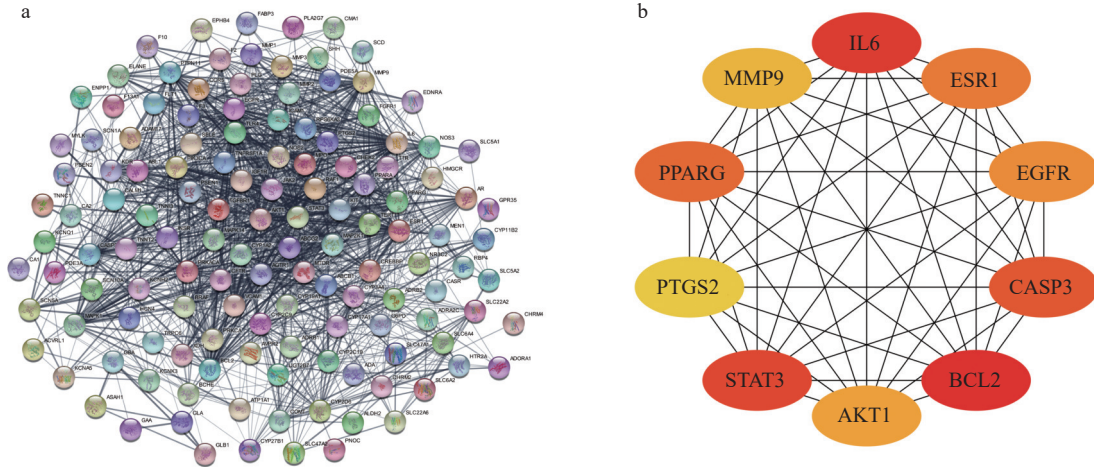
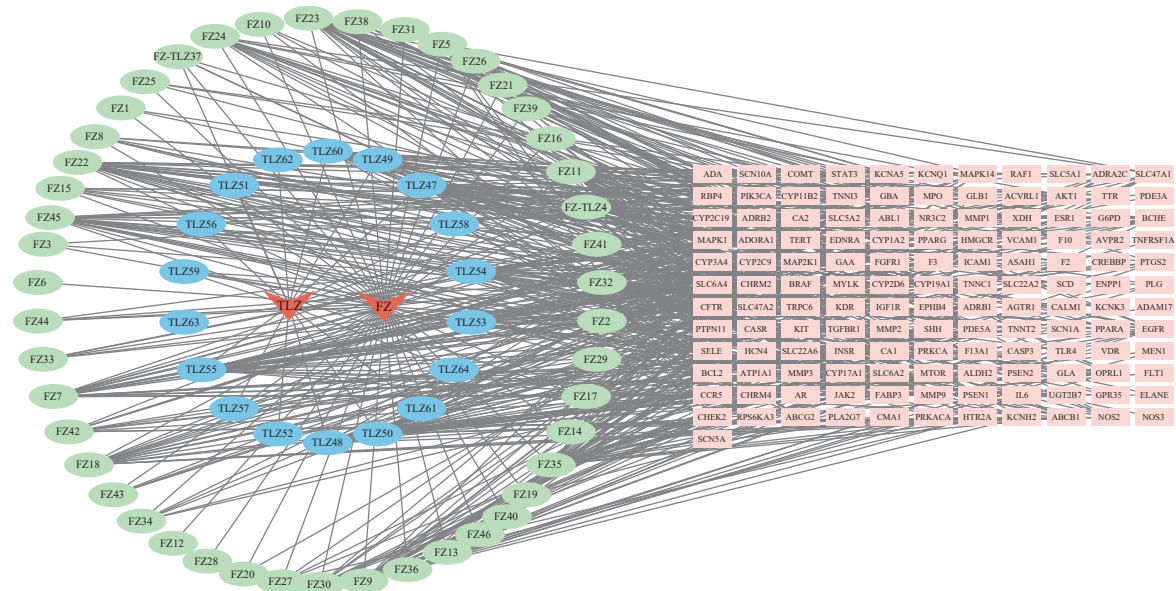


图 4 蛋白-蛋白相互作用网络图(a)及关键靶点网络图(b)

Fig. 4 Networks of protein-protein interaction (a) and hub targets (b)



注：红色代表药物，蓝色代表葶苈子成分，绿色代表附子成分，粉色代表交集靶点

图 5 附子-葶苈子治疗心衰的药物-成分-靶点网络图

Fig. 5 Drug-compound-target network diagram of FZ-TLZ for treating HF

析，共得到 540 条 GO 富集结果。其中，419 条属于生物过程，主要涉及丝裂原活化蛋白激酶级联的正向调节、胸腺发育、蛋白质自身磷酸化等；45 条属于细胞组成，主要涉及膜筏、细胞质膜、质膜穴样内陷等；76 条属于分子功能，主要涉及蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、内肽酶活性、ATP 结合等过程。以  $P < 0.01$  为条件筛选前 10 名条目，结果示于附图 2a。通过对附子-葶苈子抗心衰的潜在靶点进行 KEGG 分析，共富集得到 158 条通路。结果表明，糖尿病并发症中的

AGE-RAGE 信号通路( $4.34E-17$ )、表皮生长因子受体信号通路( $4.68E-17$ )以及缺氧诱导因子信号通路( $1.66E-16$ )更重要。此外，本研究选取的富集程度最高的 20 个富集途径上富集了 298 个潜在靶标，示于附图 2b，列于附表 4。

#### 4 讨论

本文利用 UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> 技术在附子和葶苈子单煎液中共鉴定出 172 个成分，在附子-葶苈子共煎液中鉴定出 142 个成分。有 30 个成

表1 附子-葶苈子药对中的抗心衰关键活性成分

Table 1 Key active compounds of FZ-TLZ for treating HF

序号 No.	成分 Compound	分子式 Molecular formula	自由 度值 Degree	介度 BC	中心度 CC	加合离子 Adduct ion	准分子离子峰 Molecular ion peak ( <i>m/z</i> )	误差 Error/ $\times 10^{-6}$	碎片离子 Fragment ion ( <i>m/z</i> )	药材 Herb	化学来源 Chemical source
1	水黄皮素	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	31	0.1181	0.4134	[M+H] <sup>+</sup>	293.0793	-5.3	221.0584	FZ	黄酮类
2	去氧穿心莲内酯	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	28	0.0746	0.4016	[M+H] <sup>+</sup>	335.2197	-5.8	317.2186, 281.0554, 287.2007	FZ	二萜 内酯类
3	脲碱	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub>	27	0.0692	0.3984	[M+H] <sup>+</sup>	450.2269	-1.4	432.2477, 58.0630	FZ	生物碱
4	苯甲酰欧乌头碱	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub>	26	0.0628	0.3968	[M+H] <sup>+</sup>	464.2803	1.7	342.2439, 314.2215	FZ	生物碱
5	德尔妥因	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	26	0.1228	0.3921	[M-H] <sup>-</sup>	327.1230	-2.3	229.1433, 169.1237	FZ	生物碱
6	11,14-二十碳二烯 酸	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	25	0.0844	0.4116	[M+H] <sup>+</sup>	309.2785	-1.1	71.0860, 89.0603, 93.0706	FZ, TLZ	脂肪酸
7	3-(3-甲基丁基)- 1-烯-槲皮素	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>	25	0.0535	0.3800	[M-H] <sup>-</sup>	369.1021	-2.0	351.0848, 301.0400	TLZ	黄酮类
8	山柰酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	24	0.0408	0.3687	[M-H] <sup>-</sup>	285.0400	-1.6	165.0189, 213.0556, 258.0512	TLZ	黄酮类
9	异鼠李素	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	24	0.0335	0.3687	[M-H] <sup>-</sup>	315.0506	-1.2	301.0324, 179.0367, 163.0412, 151.0025	TLZ	黄酮类
10	槲皮素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	23	0.0311	0.3673	[M-H] <sup>-</sup>	301.0351	-0.9	178.9989, 151.0025, 107.0119	TLZ	黄酮类
11	14-去氧-11,12- 二去氧穿心莲内酯	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	22	0.0597	0.3905	[M-H] <sup>-</sup>	331.1904	-3.4	235.0890, 315.2030	FZ	二萜 内酯类
12	准噶尔乌头碱	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>3</sub>	21	0.0539	0.3890	[M+H] <sup>+</sup>	358.2371	-1.6	200.1434, 214.1590, 322.2151, 340.2276	FZ	生物碱
13	常春藤皂苷元	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	21	0.0479	0.3786	[M-H] <sup>-</sup>	471.3437	-9.1	409.3471, 203.1712	TLZ	三萜皂苷
14	6-去甲氧基苯甲酰 尼奥林	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>7</sub>	19	0.0280	0.3905	[M+H] <sup>+</sup>	528.2943	-2.4	492.2784, 460.2509	FZ	生物碱
15	14-乙酰塔拉胺	C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>6</sub>	18	0.0332	0.3800	[M+H] <sup>+</sup>	464.3020	2.8	382.2416, 400.2471, 414.2654, 432.2749	FZ	生物碱
16	紫草乌碱甲	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>6</sub>	17	0.0293	0.3830	[M+H] <sup>+</sup>	498.2860	2.0	340.2276, 358.2340, 444.2579, 480.2710	FZ	生物碱
17	$\beta$ -谷甾醇	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	16	0.0463	0.3715	[M-H] <sup>-</sup>	413.3777	-2.8	91.0564	TLZ	甾醇类
18	都拉碱	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>5</sub>	15	0.0231	0.3757	[M+H] <sup>+</sup>	420.2740	-1.0	370.2372, 374.2324, 384.2556, 402.2636	FZ	生物碱
19	去甲乌药碱	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	13	0.0208	0.3729	[M+H] <sup>+</sup>	272.1278	-1.0	255.1753, 145.0994	FZ	生物碱

注: FZ为附子, TLZ为葶苈子



分未检出的原因可能是配伍后共煎液的 pH 值、某些成分的溶解度发生改变,以及发生水解、沉淀、氧化等反应,导致某些成分在共煎液中含量降低而难以检出<sup>[22]</sup>。

在此基础上,结合网络药理学方法深入探究了附子-葶苈子配伍治疗心衰的活性成分、作用靶点及作用途径。结果表明,附子-葶苈子主要通过水黄皮素、3-(3-甲基丁基)-1-烯-槲皮素、山柰酚、异鼠李素等黄酮类成分和甾碱、德尔妥因等生物碱类成分以及穿心莲内酯类成分作用于白细胞介素-6(IL-6)、B 淋巴细胞瘤-2(BCL2)、信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)、胱天蛋白酶 3(CASP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPARG)、雌激素受体 1(ESR1)、表皮生长因子受体(EGFR)、蛋白激酶 B(AKT1)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、环氧合酶-2(PTGS2)等核心靶点,通过调控糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、表皮生长因子受体信号通路以及缺氧诱导因子信号通路等在心衰治疗中发挥作用,揭示了附子-葶苈子药对用于治疗心衰的药效物质和作用机理。

KEGG 富集分析结果表明,富集度最高的通路是糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路,这条通路富集了 16 个靶点,提示了心衰的治疗可能与该通路密切相关。慢性心衰的原因可能是心室重构引起的左心室僵硬,AGE-RAGE 信号通路可激活心肌成纤维细胞,导致心肌纤维化和心室重塑<sup>[23]</sup>。糖尿病患者患心衰的风险明显高于健康成人。其中,中晚期糖基化终产物(AGE)通常出现在各种疾病病理中,包括糖尿病、心脏病、肥胖症等,其在人体内与受体 RAGE 结合,通过 NF- $\kappa$ B 等途径诱导促炎细胞因子(如 IL-6)表达<sup>[24]</sup>、动脉粥样硬化相关基因(VEGF、AKT)表达<sup>[25]</sup>、脂质代谢紊乱和氧化应激反应<sup>[26]</sup>。有研究发现<sup>[27]</sup>,以过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ , PPARG)为靶点,可抑制 AGE-RAGE 信号通路激活的氧化应激和炎症反应,改善糖尿病心肌损伤大鼠的心肌功能。药理学研究表明<sup>[28]</sup>,水黄皮素通过抑制核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)的降解来降低活性氧水平并限制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达,发挥抗氧化作用,为心肌细胞提供保护。槲皮素也可下调 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达,改善心室重构<sup>[29]</sup>,同时抑制炎症反应和氧化

应激损伤,抑制心肌纤维化并改善心功能<sup>[30]</sup>。动物实验发现,山柰酚可预防 Ang II 诱导小鼠中的心脏纤维化和功能障碍,能够通过调节 NF- $\kappa$ B/丝裂原活化蛋白激酶和 AMPK/Nrf 2 通路显著降低 Ang II 刺激的心脏成纤维细胞的炎症和氧化应激<sup>[31]</sup>,多方面保护心肌细胞<sup>[32]</sup>。

AGE 和 RAGE 结合可激活 MAPK 依赖性途径中的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,也可以诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>,通过诱导 caspase 的级联反应,增强促凋亡蛋白 Bax 的活性并降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达<sup>[34]</sup>,促进心肌细胞凋亡,甚至破坏线粒体的完整性<sup>[35]</sup>,造成心功能障碍。研究表明,槲皮素<sup>[36-37]</sup>、山柰酚可通过抑制 MAPK 通路保护心肌细胞,具有减少活性氧的产生、维持线粒体膜电位、抑制线粒体膜(mPTP)开放和减少细胞色素 C 释放等作用。此外,山柰酚还可显著增强 BCL2 的表达<sup>[38]</sup>,有效改善心功能,增强旁分泌血管生成信号,促进衰竭心肌细胞增殖和存活<sup>[39]</sup>。异鼠李素能通过抑制细胞凋亡和减轻氧化应激显著减轻对心肌缺血再灌注损伤的影响<sup>[40]</sup>。

HIF-1 是一种仅在人体缺氧条件下激活的信号通路,是人体各种生物学过程的重要调节途径,已被证明对心衰的治疗具有潜在价值<sup>[41]</sup>。HIF 及其下游基因的表达可以通过调节线粒体代谢、调节细胞功能、控制血管生成等途径,在缺氧条件下调节缺氧细胞,从而达到保护心肌细胞的作用<sup>[42]</sup>。去甲乌药碱作用于阿霉素诱导的 H9C2 心肌细胞损伤模型可显著增加细胞活性,改善线粒体功能障碍,增加线粒体耗氧率,改善心衰<sup>[43]</sup>。心衰患者的心肌处于缺氧状态,HIF-1 $\alpha$  表达增加,可通过调节 VEGFA 进一步调节 HMOX 1 水平来调节 HIF-1-VEGF 通路,促进血管新生,增加低氧局部的血流量来增加氧供,以及参与葡萄糖的摄取和糖酵解,逆转缺氧诱导的心肌损伤<sup>[44]</sup>。此外,HIF-1 $\alpha$  还能介导一氧化氮合酶、肾上腺素受体等参与血管张力的调节,发挥扩血管作用,从而实现心肌保护<sup>[45]</sup>。去氧穿心莲内酯能够抑制糖酵解,恢复线粒体氧化磷酸化,促进细胞的氧化供能<sup>[46]</sup>。研究发现,附子中的甾碱、德尔妥因等生物碱类具有抗炎镇痛、抑制心肌氧化应激等作用,一定剂量的乌头类生物碱通过调控心肌细胞的基本生理代谢和信号传导保护缺血心肌<sup>[47]</sup>。去甲乌药碱能显著抑制 BV2 细胞中

肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、活性氧(ROS)以及一氧化氮(NO)和前列素 E2 的产生,发挥抗炎作用,改善心衰<sup>[48]</sup>。

EGFR 通路的激活能够促使心肌肥大、炎症及纤维化的发生,最终发展为心衰<sup>[49]</sup>。EGFR 是一种广泛分布于人体各组织细胞膜上的重要跨膜受体,是 HIF-1 $\alpha$ -VEGF 信号通路的上游调控因子,EGFR 信号通路被抑制时 VEGF 下调,进而影响其介导的下游信号通路 PI3K-AKT 和 RAS-MAPK。EGFR、IL6 等细胞因子可以激活 STAT3,影响 JAK/STAT3、PI3K/Akt、RAS/MAPK 等信号通路,调节细胞的生长、凋亡、存活,促进血管形成、调节炎症反应<sup>[50-51]</sup>。含有附子和葶苈子的复心汤和芪苈强心胶囊可通过 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路减少氧化应激诱导的心肌细胞线粒体依赖性凋亡,改善线粒体凋亡情况,起到心肌保护作用,延缓心衰的进程<sup>[52]</sup>。

## 5 总结

本文应用 UPLC-Q TOF MS<sup>E</sup> 技术对附子-葶苈子药对水煎液中的化合物进行分析鉴定,共鉴定出 142 种成分,主要为生物碱类和黄酮类化合物。根据精确分子质量、准分子离子峰和碎片离子等信息,并结合对照品、保留时间和相关文献对槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖-7-O- $\beta$ -D-龙胆双糖苷的裂解规律进行分析。在此基础上,利用网络药理学筛选出该药对治疗心衰的 19 个关键活性成分,涉及 133 个交集靶点,并构建了“药物-成分-靶点”网络图。通过 DAVID 数据库分析,探寻了该药对治疗心衰的作用通路,为附子-葶苈子药对的药效物质基础和作用机制研究奠定了基础,也为其在心衰治疗中的应用及进一步开发提供了理论依据和科学指导。

## 参考文献:

- [1] 史君,王星,赵慧辉,王伟.近 20 年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析[J].北京中医药大学学报,2020,43(10):841-848.  
SHI Jun, WANG Xing, ZHAO Huihui, WANG Wei. Analysis of TCM prescriptions for chronic heart failure in recent 20 years[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 43(10): 841-848(in Chinese).
- [2] 董欣.中药附子与“半蒺藜蓟芩”配伍的化学研究[D].长春:长春中医药大学,2011.
- [3] 毛莹莹,栗焕焕,任晓亮.附子-甘草药对配伍研究进展[J].天津中医药大学学报,2021,40(1):119-127.  
MAO Yingying, LI Huanhuan, REN Xiaoliang. Research progress on the herb pair combination of Glycyrrhizae Radix and Radix Aconiti Lateralis Preparata[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 40(1): 119-127(in Chinese).
- [4] 鲍捷.基于古今药方纵横的附子减毒增效配伍规律研究[D].济南:山东中医药大学,2010.
- [5] 曹雅雯,汤岐梅,侯雅竹,王贤良,赵志强,毛静远.葶苈子治疗心力衰竭的药理研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3123-3126.  
CAO Yawen, TANG Qimei, HOU Yazhu, WANG Xianliang, ZHAO Zhiqiang, MAO Jingyuan. Progress in pharmacological research on the treatment of heart failure with prickly heat seeds[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2019, 17(20): 3123-3126(in Chinese).
- [6] 李志章,马俊,王皓光.黄芪、葶苈子、防己“强心利水三味”治疗慢性心力衰竭的应用[J].中医临床研究,2023,15(21):65-68.  
LI Zhizhang, MA Jun, WANG Haoguang. The application of Huangqi, Tinglizi, and Fangji “three medicinals of strengthening heart and regulating water”, in the treatment of chronic heart failure[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2023, 15(21): 65-68(in Chinese).
- [7] ZHOU Z, MA D, ZHOU Y, ZHANG K, LIU Y, WANG Z, WANG Y. The *Carthamus tinctorius* L. and *Lepidium apetalum* Willd. drug pair inhibits EndMT through the TGF $\beta$ 1/Snail signaling pathway in the treatment of myocardial fibrosis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2023, doi: 10.1155/2023/6018375.
- [8] 林雪竹,李蔚群,关永霞,张贵民.葶苈子化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代中药,2022,24(3):550-558.  
LIN Xuezhu, LI Weiqun, GUAN Yongxia, ZHANG Guimin. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Descurainiae Semen Lepidii* Semen[J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 24(3): 550-558 (in Chinese).
- [9] 周喜丹.葶苈子化学成分及饮片鉴别研究[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [10] 王萧.十枣汤合葶苈子方治疗心力衰竭的临床与实验研究[D].广州:广州中医药大学,2000.

- [11] 马梅芳, 李洁. 葶苈子临床常用配伍药对分析[J]. 中医药临床杂志, 2007(4): 343-344.  
MA Meifang, LI Jie. Analysis of the pairs of common clinical compatibility drugs of *Descurainiae Semen Lepidii Semen*[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007(4): 343-344(in Chinese).
- [12] 张培, 邵蒙苏, 赵林华. 葶苈子的临床应用及其用量探究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 843-846.  
ZHANG Pei, SHAO Mengsu, ZHAO Linhua. Exploration of the clinical dosage of pepperweed seed[J]. *Journal of Changchun University of Chinese Medicine*, 2022, 38(8): 843-846(in Chinese).
- [13] 朱思行, 秦嫣, 杨艳卓, 严世芸, 陈丽云. 严世芸“以通为要”治疗心力衰竭的理论和药对应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 312-315.  
ZHU Sixing, QIN Yan, YANG Yanzhuo, YAN Shiyun, CHEN Liyun. Yan shiyun's theory and application of drug pairs in the treatment of heart failure[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2024, 30(2): 312-315(in Chinese).
- [14] 高涛, 李梅君, 薛一涛. 复心汤治疗心衰大鼠的线粒体通透性转换孔机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 178-182, 224.  
GAO Tao, LI Meijun, XUE Yitao. Mechanism of mitochondrial permeability transition hole in rats with heart failure treated by fuxin decoction[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 48(1): 178-182, 224 (in Chinese).
- [15] ZHANG R Z, ZHU X, BAI H, NING K. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 123.
- [16] YUE H, PI Z, SONG F, LIU Z, CAI Z, LIU S. Studies on the aconitine-type alkaloids in the roots of *Aconitum Carmichaeli* Debx. by HPLC/ESI-MS/MS<sup>n</sup>[J]. *Talanta*, 2009, 77(5): 1 800-1 807.
- [17] 皮子凤, 越皓, 孟翔宇, 宋凤瑞, 刘志强, 刘淑莹. 麻黄附子甘草汤配伍过程中炮附子生物碱成分的变化研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(2): 269-273.  
PI Zifeng, YUE Hao, MENG Xiangyu, SONG Fengrui, LIU Zhiqiang, LIU Shuying. Variations of alkaloids in fuzi in preparing Mahuang-Fuzi-Gancao-Tang[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2009, 11(2): 269-273(in Chinese).
- [18] 李超. 南葶苈子提取液对慢性心力衰竭大鼠心功能的影响[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [19] HUANG H, XU J Y, ZHANG S, ZHAO J, LIU S, TIAN L, WANG H, GENG Z, YAN S. 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]. *Pharm Pharmacol*, 2023, 75(6): 764-783.
- [20] 吕雪琪, 郭聪聪, 许悦, 靳香菊, 王映红. 基于代谢组学和网络药理学方法探讨芪参益气滴丸改善心衰大鼠心脏能量代谢的作用机制[J]. 药学学报, 2022, 57(5): 1 387-1 395.  
LYU Xueqi, GUO Congcong, XU Yue, JIN Xiangju, WANG Yinghong. A proposed mechanism by which Qishen Yiqi dropping pill improves cardiac energy metabolism in rats with heart failure based on metabolomics and network pharmacology[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(5): 1 387-1 395(in Chinese).
- [21] HANG Z S, XIE J, HU H L, BAI Y Y, HU X, LI T T, CHEN J L, SHENG J, TIAN Y. Hypoglycemic effect of *Moringa oleifera* leaf extract and its mechanism prediction based on network pharmacology[J]. *Journal of Future Foods*, 2023, 3(4): 383-391.
- [22] 冯瑞敏. 中药注射液中出现配伍变化的原因分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(14): 144-145.  
FENG Ruimin. Analysis of the causes of compatibility changes in traditional Chinese medicine injection[J]. *China Practical Medicine*, 2012, 7(14): 144-145(in Chinese).
- [23] BURR S D, STEWART J A. Extracellular matrix components isolated from diabetic mice alter cardiac fibroblast function through the AGE/RAGE signaling cascade[J]. *Life Sciences*, 2020, 250: 117 569.
- [24] 赵勇, 田国忠, 钟震亚. 白细胞介素-6与慢性心衰的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2007(5): 77-78.  
ZHAO Yong, TIAN Guozhong, ZHONG Zhenya. Relationship between IL-6 and chronic heart failure[J]. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*, 2007(5): 77-78(in Chinese).
- [25] 王瑜. 晚期糖基化终末产物和骨髓间充质干细胞对血管内皮细胞 VEGF 信号通路的影响及其机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [26] BHATTACHARYA R, ALAM M R, KAMAL M A, SEO K J, SINGH L R. AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: a central road to neurodegeneration[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1 155 175.
- [27] RANI N, BHARTI S, BHATIA J, NAG T C, RAY R,

- ARYA D S. Chrysin, a PPAR- $\gamma$  agonist improves myocardial injury in diabetic rats through inhibiting AGE-RAGE mediated oxidative stress and inflammation[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2016, 250: 59-67.
- [28] 王玉玉, 张芳芳, 李雪, 王玉明, 李遇伯. 基于网络药理学和分子对接的薏苡附子散对类风湿性关节炎及慢性心力衰竭“异病同治”作用机制探讨[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 321-329.
- WANG Yuyu, ZHANG Fangfang, LI Xue, WANG Yuming, LI Yubo. Mechanism of Yiyi Fuzi Powder in homotherapy for rheumatoid arthritis and chronic heart failure based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Drug Evaluation Research*, 2023, 46(2): 321-329(in Chinese).
- [29] 周秀, 刘静, 李家富. 槲皮素对自发性高血压大鼠血压、肠道菌群及心室重构的影响及机制研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(9): 1 449-1 455.
- ZHOU Xiu, LIU Jing, LI Jiafu. Effects and mechanism of quercetin on blood pressure, intestinal flora and ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Natural Product Research and Development*, 2020, 32(9): 1 449-1 455(in Chinese).
- [30] CHANG X, ZHANG T, WANG J, LIU Y, YAN P, MENG Q, YIN Y, WANG S. SIRT5-related desuccinylation modification contributes to quercetin-induced protection against heart failure and high-glucose-prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 5 876 841.
- [31] DU Y, HAN J, ZHANG H, XU J, JIANG L, GE W. Kaempferol prevents against ang II-induced cardiac remodeling through attenuating ang II-induced inflammation and oxidative stress[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2019, 74(4): 326-335.
- [32] REN J, LU Y, QIAN Y, CHEN B, WU T, JI G. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(4): 2 759-2 776.
- [33] EL-NASR N M E A, SALEH D O, MAHMOUD S S, NOFAL S M, ABDELSALAM R M, SAFAR M M, EL-ABHAR H S. Olmesartan attenuates type 2 diabetes-associated liver injury: cross-talk of AGE/RAGE/JNK, STAT3/SCOS3 and RAS signaling pathways[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 874: 173 010.
- [34] LEE J H, PARVEEN A, DO M H, KANG M C, YUM-NAM S, KIM S Y. Molecular mechanisms of methylglyoxal-induced aortic endothelial dysfunction in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(5): 403.
- [35] LAI M C, LIU W Y, LIOU S S, LIU I M. A bibenzyl component moscatilin mitigates glycation-mediated damages in an SH-SY5Y cell model of neurodegenerative diseases through AMPK activation and RAGE/NF- $\kappa$ B pathway suppression[J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4 574.
- [36] 李敏. 槲皮素及其糖苷衍生物芦丁对心肌纤维化的抑制作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [37] ZHANG M, LI Y, WANG Y, ZHANG C. Quercetin inhibition of myocardial fibrosis through regulating MAPK signaling pathway *via* ROS[J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 32(3 Special): 1 355-1 359.
- [38] GUO Z, LIAO Z, HUANG L, LIU D, YIN D, HE M. Kaempferol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury *via* mitochondrial pathway mediated by SIRT1[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 761: 245-253.
- [39] YU Y D, XIU Y P, LI Y F, XUE Y T. To explore the mechanism and equivalent molecular group of Fuxin mixture in treating heart failure based on network pharmacology[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2 020: 8 852 877.
- [40] XU Y, TANG C, TAN S, DUAN J, TIAN H, YANG Y. Cardioprotective effect of isorhamnetin against myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury in isolated rat heart through attenuation of apoptosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(11): 6 253-6 262.
- [41] TAO Y G, HUANG X F, WANG J Y, KANG M R, WANG L J, XIAN S X. Exploring molecular mechanism of Huangqi in treating heart failure using network pharmacology[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2 020: 6 473 745.
- [42] LIU M, GALLI G, WANG Y, FAN Q, WANG Z, WANG X, XIAO W. Novel therapeutic targets for hypoxia-related cardiovascular diseases: the role of HIF-1[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 774.
- [43] WEN J, ZHANG L, LIU H, WANG J, LI J, YANG Y, WANG Y, CAI H, LI R, ZHAO Y. Salsolinol attenuates doxorubicin-induced chronic heart failure in rats and improves mitochondrial function in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1 135.
- [44] 石秀娟, 魏易洪, 唐靖一, 沈琳, 邓兵, 周忠焱, 李翠, 周端. Hif-1 $\alpha$  在中医药治疗心力衰竭中的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 118-121.
- SHI Xiujuan, WEI Yihong, TANG Jingyi, SHEN Lin,

- DENG Bing, ZHOU Zhongyan, LI Cui, ZHOU Duan. Research progress of hif-1 $\alpha$  in treatment of heart failure with traditional Chinese medicine[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(1): 118-121 (in Chinese).
- [45] 孙科远, 黄高忠. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  与缺血性心脏病、心力衰竭关系的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(13): 2 576-2 579, 2 584.
- SUN Keyuan, HUANG Gaozhong. Study on the relationship of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  with ischemic cardiomyopathy and heart failure[J]. Medical Recapitulate, 2018, 24(13): 2 576-2 579, 2 584(in Chinese).
- [46] 鹿蓓蓓, 傅鹤秀, Eric Achiborebador Okrah, 郭文洁, 高静. 穿心莲内酯对小鼠乳腺癌的抑制作用和机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 26-32.
- LU Beibei, FU Hexiu, Eric Achiborebador Okrah, GUO Wenjie, GAO Jing. The anti-tumor activity of andrographolide on breast cancer of mice and its mechanism[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2022, 38(1): 26-32(in Chinese).
- [47] 荣宝山, 黄凯丽, 袁琳嫣, 王建华, 李骁, 麻春杰. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 932-947.
- RONG Baoshan, HUANG Kaili, YUAN Linyan, WANG Jianhua, LI Xiao, MA Chunjie. Research progress on chemical composition and pharmacological action of aconitum[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2021, 35(8): 932-947(in Chinese).
- [48] YANG S, CHU S, AI Q, ZHANG Z, GAO Y, LIN M, LIU Y, HU Y, LI X, PENG Y, PAN Y, HE Q, CHEN N. Anti-inflammatory effects of higenamine (Hig) on LPS-activated mouse microglia (BV2) through NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. International Immunopharmacology, 2020, 85: 106 629.
- [49] AI W, ZHANG Y, TANG Q, YAN L, BIAN Z, LIU C, HUANG H, BAI X, YIN L, LI H. Silibinin attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis through blocking EGFR-dependent signaling[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2010, 110(5): 1 111-1 122.
- [50] KAUR S, BANSAL Y, KUMAR R, BANSAL G. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020, 28(5): 115 327.
- [51] 黄骏文, 向文丽, 李浪. STAT3 对心肌细胞调控作用机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(22): 96-99.
- HUANG Junwen, XIANG Wenli, LI Lang. Research progress on the regulatory mechanism of STAT3 on myocardial cells[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(22): 96-99(in Chinese).
- [52] ZHAO Q, LI H, CHANG L, WEI C, YIN Y, BEI H, WANG Z, LIANG J, WU Y. Qiliqiangxin attenuates oxidative stress-induced mitochondrion-dependent apoptosis in cardiomyocytes *via* PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2019, 42(8): 1 310-1 321.

(收稿日期: 2024-04-26; 修回日期: 2024-09-03)