

# 振阳救心汤治疗慢性心力衰竭的药效物质基础研究<sup>Δ</sup>

赵忠楷<sup>1\*</sup>, 王旭<sup>1</sup>, 杨佳<sup>1</sup>, 赵丹彤<sup>1,2</sup>, 吴艳秋<sup>3</sup>, 曹培镇<sup>3</sup>, 容蓉<sup>1,4,5</sup>, 孙启慧<sup>1,4,5#</sup> (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 菏泽医学专科学校中医药系, 山东菏泽 274000; 3. 菏泽市中医医院心内科, 山东菏泽 274000; 4. 中医药经典理论教育部重点实验室, 济南 250355; 5. 山东省数字中药重点实验室, 济南 250355)

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)13-1679-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.04



**摘要** **目的** 分析振阳救心汤的化学成分及入血原型成分,挖掘其治疗慢性心力衰竭(CHF)的潜在活性物质。**方法** 将SD大鼠分为空白组(蒸馏水)以及给药0、15、30、60 min组(14.96 g/kg,以生药量计),每组2只。每12 h灌胃1次,连续3 d。末次给药后,采集大鼠血液并制备含药血清。采用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱结合全球天然产物社群分子网络技术鉴定振阳救心汤的化学成分及含药血清中入血原型成分,并结合网络药理学、分子对接及分子动力学模拟预测其治疗CHF的潜在活性成分及作用靶点。**结果** 从振阳救心汤中共鉴定出化学成分116种,包括黄酮类(29种)、萜类(26种)、皂苷类(22种)等多种成分;在含药血清中共鉴定出淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、白术内酯Ⅰ等20种入血原型成分。通过网络药理学筛选,得到淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、白术内酯Ⅰ、十六酰胺等6个关键活性成分,以及糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)、淀粉样前体蛋白(APP)、表皮生长因子受体(EGFR)等6个关键核心靶点。分子对接结果显示,关键活性成分与关键核心靶点间均具有一定结合活性,其中以淫羊藿苷与APP的结合能力最强;分子动力学模拟表明,淫羊藿苷与APP形成的复合物具有良好的稳定性。**结论** 振阳救心汤治疗CHF的潜在活性成分为淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、白术内酯Ⅰ等,作用靶点为APP、EGFR、GSK-3β等;其中APP可能为淫羊藿苷的重要作用靶点之一。

**关键词** 振阳救心汤;慢性心力衰竭;入血成分;分子网络;网络药理学;淫羊藿苷

## Study on the material basis of efficacy of Zhenyang jiuxin decoction for the treatment of chronic heart failure

ZHAO Zhongkai<sup>1</sup>, WANG Xu<sup>1</sup>, YANG Jia<sup>1</sup>, ZHAO Dantong<sup>1,2</sup>, WU Yanqiu<sup>3</sup>, CAO Peizhen<sup>3</sup>, RONG Rong<sup>1,4,5</sup>, SUN Qihui<sup>1,4,5</sup> (1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Heze Medical College, Shandong Heze 274000, China; 3. Dept. of Cardiology, Heze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Heze 274000, China; 4. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Jinan 250355, China; 5. Shandong Key Laboratory of Digital Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To analyze the chemical constituents and absorbed prototype components in blood of Zhenyang jiuxin decoction, and explore its potential active substances in the treatment of chronic heart failure (CHF). **METHODS** SD rats were divided into a blank group (distilled water) and administration groups with blood collection at 0, 15, 30 and 60 min after dosing (14.96 g/kg calculated by crude drug), with 2 rats in each group. Intragastric administration was conducted once every 12 hours for 3 consecutive days. After the last administration, rat blood was collected to prepare drug-containing serum. UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS combined with the Global Natural Products Social Molecular Networking technology was adopted to identify the chemical constituents of Zhenyang jiuxin decoction and the absorbed prototype components in blood in drug-containing serum.

Moreover, network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation were used to predict the potential active components and action targets for CHF treatment. **RESULTS** A total of 116 chemical constituents were identified from Zhenyang jiuxin decoction, including flavonoids (29 species), terpenoids (26 species), saponins (22 species) and other compounds. Twenty absorbed prototype

<sup>Δ</sup> **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82274397);国家中医药管理局中药药剂重点学科(No.zyyzdxk-2023119);山东省技术创新引导计划(No.YDZX2023044)

\* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:中药及复方活性成分与质量控制。E-mail:zzk15620114327@163.com

# **通信作者** 讲师,博士。研究方向:中药及复方活性成分与质量控制。E-mail:sunqihui1214@163.com

components in blood were detected in drug-containing serum, including icariin, ginsenoside Rg<sub>1</sub> and atractylenolide I. Six key active components (icariin, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, atractylenolide I, hexadecanamide, etc.) and six core key targets such as glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), amyloid precursor protein (APP) and epidermal growth factor receptor (EGFR) were screened out via network pharmacology. Molecular docking results showed that all key active components had favorable binding activity with core targets; among them, icariin had the strongest binding capacity to APP. Molecular dynamics simulation verified that the complex formed by icariin and APP possessed excellent stability. **CONCLUSIONS** The potential active substances of Zhenyang jiuxin decoction against CHF are icariin, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, atractylenolide I and other ingredients, which act on APP, EGFR, GSK-3 $\beta$  and other targets. APP may serve as one of the important action targets of icariin.

**KEYWORDS** Zhenyang jiuxin decoction; chronic heart failure; components in blood; molecular network; network pharmacology; icariin

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种器质性心脏疾病发展至终末阶段的复杂临床综合征,具有高患病率、高死亡率及高再住院率的特点<sup>[1]</sup>。根据2023年全球疾病负担研究数据,我国约有1 430万名CHF患者,较30年前增加了208.4%<sup>[2]</sup>。目前CHF主要采用血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂及钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂等标准药物治疗,但部分CHF患者在治疗后仍存在心功能持续下降、反复住院及预后欠佳等问题。

中医药在改善CHF患者症状体征、提高运动耐力、改善心功能方面具有明显疗效与优势<sup>[3]</sup>。振阳救心汤由炙淫羊藿、人参、黄芪等13味中药组成,是菏泽市中医医院内科临床常用有效验方。该方以炙淫羊藿、人参为君药,黄芪、肉桂、茯苓、麸炒白术为臣药,冬瓜皮、丹参、泽兰、白芍、炒葶苈子、醋五味子为佐药,炙甘草为使药,诸药协同,共同发挥“益气温阳、活血利水”的功效。临床随机对照试验表明,振阳救心汤联合地高辛、呋塞米等一线治疗药物,可有效改善慢性充血性心力衰竭患者心功能,降低炎症水平,并使临床总有效率提升至90%以上<sup>[4-5]</sup>。然而,目前振阳救心汤的化学成分及其药理活性研究存在不足,限制了其质量标准提升和深度开发,也影响了其质量稳定性。

超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS)具有高分辨率、高质量精度及宽质量扫描范围等优势,已被广泛应用于中药复方化学成分分析<sup>[6-7]</sup>。全球天然产物社群分子网络(Global Natural Products Social Molecular Networking, GNPS)采用“分子聚类-碎片匹配”策略,可依据已知“种子节点”快速推断同簇未知化合物结构,从而显著提高复杂体系化学成分的鉴定效率<sup>[8-9]</sup>。网络药理学结合分子对接和分子动力学模拟,可从系统层面及分子水平预测活性成分、作用靶点及其结合稳定性,为阐释中药复方药效物质基础提供理论依据<sup>[10]</sup>。基于此,本研究采用UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS结合GNPS技术,对振

阳救心汤的化学成分及入血原型成分进行分析,并结合网络药理学、分子对接及分子动力学模拟预测其治疗CHF的潜在活性成分及作用靶点,旨在阐明其药效物质基础,进而为其质量控制及临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有:Vanquish-Orbitrap Ex型超高效液相色谱高分辨质谱联用仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)、KQ-500DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)、Centrifuge 5418 R型冷冻离心机(德国Eppendorf公司)、MTN-2800D型氮气吹干仪(天津奥特塞恩斯仪器有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

人参、炙淫羊藿、黄芪、肉桂、炒葶苈子、泽兰、茯苓、麸炒白术、丹参、冬瓜皮、白芍、醋五味子、炙甘草饮片(批号分别为YP06-2409233、YP06-2403260、YP06-2405222、YP06-2312323、2240701、YP06-2407355、YP06-2307215、YP06-2403273、YP06-2404306、231129、YP06-2308288、YP06-2403235、YP06-2408203)均购自山东一方制药有限公司,经山东中医药大学药学院徐凌川教授鉴定均为真品。

本研究所用主要对照品与试剂有:绿原酸对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号A22GB158496,纯度不低于98%),槲皮素、木犀草素、山柰酚对照品(上海诗丹德标准技术服务有限公司,批号分别为16864、16107、14958,纯度均不低于98%),白术内酯I、白术内酯II对照品(成都瑞芬思生物科技有限公司,批号分别为B-033-170620、B-034-160325,纯度均不低于98%),甘草苷、人参皂苷Re、淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、人参皂苷Rb<sub>1</sub>、黄芪甲苷、丹参酮II<sub>A</sub>对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110610-202209、110754-202330、110737-202418、110703-202436、110704-202331、110781-202219、110766-202323,纯度均不低于98%),1.25%阿佛丁(湖北普美生物科技有限公司,批号2505130001)。

### 1.3 实验动物

本研究所用动物为10只SPF级SD雄性大鼠(IGS品系,CD<sup>®</sup>),10周龄,体重200~250 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物购入后,饲养于山东省高校中医药抗病毒协同创新中心[实验动物使用许可证号:SYXK(鲁)2022-0009]。饲养环境温度为(25±1)℃、相对湿度为(55±5)%、12 h光照/12 h黑暗交替。适应性喂养1周后开展实验,饲养期间大鼠自由进食、饮水。本研究实验动物操作符合《实验动物护理与使用指南》要求,实验方案已通过山东中医药大学实验动物伦理委员会审查(伦理审查批号:SDUTCM20250911241)。

## 2 方法

### 2.1 药液制备

按振阳救心汤处方组成称取炙淫羊藿、人参、黄芪等13味中药饮片,置于圆底烧瓶中,加入10倍量水浸泡30 min,再煎煮60 min,纱布过滤;滤渣再次加入8倍量水,煎煮60 min,过滤;合并2次滤液,减压浓缩成生药质量浓度为2 g/mL的药液,4℃冰箱保存,备用。

### 2.2 动物分组与给药

将大鼠以简单随机化方式分为空白组和给药0、15、30、60 min组,每组2只。给药组大鼠每日灌胃振阳救心汤药液14.96 g/kg(以生药量计,为临床等效剂量),每隔12 h灌胃1次,连续3 d;空白组大鼠同步灌胃等体积蒸馏水。

### 2.3 振阳救心汤化学成分及入血原型成分分析

#### 2.3.1 供试品溶液制备

精密量取“2.1”项下药液1 mL,加甲醇定容至10 mL,称定质量;超声(功率500 W,频率40 kHz)处理15 min后放冷至室温,再次称定质量,并用甲醇补足减失的质量;经0.22 μm微孔滤膜过滤,收集滤液,即得。

#### 2.3.2 对照品溶液制备

精密称定绿原酸、槲皮素、木犀草素、山柰酚、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、甘草苷、人参皂苷Re、淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、人参皂苷Rb<sub>1</sub>、黄芪甲苷、丹参酮ⅡA对照品各适量,制成质量浓度均为1 mg/mL的单一对照品母液。分别吸取各对照品母液适量于同一容量瓶中,加甲醇稀释,制备成各对照品质量浓度均在40~50 μg/mL范围内的混合对照品溶液。

#### 2.3.3 血清样品溶液制备

末次给药前12 h大鼠禁食、禁水。空白组大鼠在末次灌胃蒸馏水后,立即腹腔注射1.25%阿佛丁将其麻醉,腹主动脉取血约5 mL置于EP管中;给药组大鼠分别于末次给药后0、15、30、60 min,腹腔注射1.25%阿佛丁将其麻醉,腹主动脉取血约5 mL置于EP管中。将血样静置90 min后,在4℃下以623×g离心15 min,取上层

血清,置于-80℃冰箱中冻存。分别精密吸取空白组大鼠血清及给药不同时间点组大鼠的混合血清各200 μL,加甲醇800 μL,涡旋振荡3 min后,在4℃下以9 980×g离心10 min,吸取上清液,氮气吹干。残渣加200 μL甲醇溶解,过0.22 μm微孔滤膜,收集滤液,即得。

### 2.3.4 色谱条件

采用HALO 90Å C<sub>18</sub>色谱柱(100 mm×2.1 mm,2.7 μm),以0.1%甲酸溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0~2 min,5%B→7%B;2~10 min,7%B→20%B;10~25 min,20%B→45%B;25~35 min,45%B→65%B;35~40 min,65%B→95%B;40~41 min,95%B→5%B;41~43 min,5%B);流速为0.3 mL/min;柱温为30℃;进样量为3 μL。

### 2.3.5 质谱条件

采用电喷雾离子源在正、负离子模式下检测,喷雾电压分别为3.5 kV(正离子模式)和3.0 kV(负离子模式);离子传输管温度为350℃,辅助气加热温度为320℃;鞘气和辅助气均采用高纯氮气,压力均为10 psi。

### 2.3.6 样品进样及成分分析

采用UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS和GNPS技术相结合的方式,对振阳救心汤的化学成分及入血原型成分进行分析。取“2.3.1~2.3.3”项下溶液,分别按“2.3.4”“2.3.5”项下条件进样分析,收集质谱数据。通过将获得的质谱数据与对照品及本课题组前期搜索方中各饮片成分信息所构建的数据库比对,对振阳救心汤中化学成分和入血原型成分进行鉴定与归属。随后将原始质谱数据经MSConvert软件转换为mzXML格式,并上传至GNPS平台(<https://gnps.ucsd.edu/>)进行分子网络分析;设置“precursor ion mass tolerance”为0.02 Da,“fragment ion mass tolerance”为0.02 Da,“minimum cosine score”为0.7,“minimum matched peaks”为6。将获得的网络分析结果导入Cytoscape 3.10.2软件进行可视化处理,根据特征母核碎片离子进行分子簇归类后,通过分析不同结构类型化合物的裂解规律对分子网络中未知节点(化合物)进一步进行鉴定。

## 2.4 振阳救心汤治疗CHF的关键活性成分筛选及关键核心靶点预测

### 2.4.1 入血原型成分-作用靶点网络构建及关键活性成分筛选

将“2.3.6”项下鉴定得到的入血原型成分全部导入SwissTargetPrediction数据库(<https://swisstargetprediction.ch/>)进行作用靶点预测,合并、去除重复项后,获得药物作用靶点。以“chronic heart failure”为关键词,分别在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)和OMIM数据

库(<https://www.omim.org/>)检索CHF相关靶点,合并、去除重复项后获得疾病靶点。将药物作用靶点与疾病靶点取交集,获得共同靶点,构建“入血原型成分-作用靶点”网络,并依据节点“Degree”值大小进行排序,筛选出排名前6位的入血原型成分作为关键活性成分。

#### 2.4.2 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建及核心靶点筛选

将共同靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org/>),构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,物种限定为“Homo sapiens”,“最低互作评分”设为0.9。将PPI网络导入Cytoscape 3.10.2软件,利用软件中的CytoNCA插件进行拓扑分析,以Betweenness>229.481 9、Degree>32.721 8、Closeness>0.004 17为条件获取核心靶点,用于功能及通路富集分析,并选取上述指标综合排名前6位的核心靶点作为关键核心靶点,用于分子对接分析。

#### 2.4.3 功能及通路富集分析

将“2.4.2”项下得到的核心靶点导入DAVID数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。以 $P<0.05$ 为筛选条件,对显著富集结果进行可视化分析,进而预测振阳救心汤治疗CHF的关键靶点涉及的生物功能与信号通路。

#### 2.4.4 分子对接分析

选取筛选得到的6个关键活性成分与6个关键核心靶点分别作为分子配体与受体蛋白进行分子对接。受体蛋白三维结构下载自Protein Data Bank数据库(<https://www.rcsb.org/>)。采用PyMOL 3.0.3软件去除受体蛋白原有配体和水分子,利用AutoDockTools 1.5.6软件完成加氢及电荷处理,并生成对接所需文件。采用AutoDock Vina软件完成配体-受体的分子对接,以结合能大小评价配体与受体的结合能力。

#### 2.4.5 分子动力学模拟

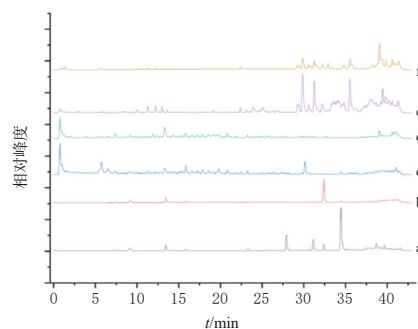
选取“2.4.4”项下结合能最低的配体-受体复合物进行分子动力学模拟。采用GROMACS软件建立模拟体系,经能量最小化、体系平衡后进行动力学模拟。通过分析均方根偏移、均方根波动、回转半径及氢键数等指标评价复合物稳定性。

### 3 结果

#### 3.1 振阳救心汤化学成分及入血原型成分分析结果

本研究共从振阳救心汤中鉴定出化学成分116种,包括黄酮类成分29种、皂苷类成分22种、萜类成分26种、脂肪酸及其衍生物类成分10种、酚酸类成分10种、其他类成分19种。在给药大鼠血清中共鉴定出20种入

血原型成分,主要包括淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、白术内酯I等。混合对照品、振阳救心汤及含药血清的总离子流图见图1(成分鉴定信息请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”板块查看附表1)。



a:混合对照品(正离子模式);b:混合对照品(负离子模式);c:振阳救心汤(正离子模式);d:振阳救心汤(负离子模式);e:含药血清(正离子模式);f:含药血清(负离子模式)。

图1 混合对照品、振阳救心汤及含药血清的总离子流图

#### 3.2 振阳救心汤的关键活性成分筛选及作用靶点预测结果

##### 3.2.1 关键活性成分、核心靶点筛选及富集分析结果

本研究共获得药物与疾病的共同作用靶点207个,构建的“入血原型成分-作用靶点”网络见图2。按节点Degree值排序,白术内酯I、硬脂酰胺、十六酰胺、棕榈酰乙醇酰胺、淫羊藿苷及人参皂苷Rg<sub>1</sub>为排名前6位的关键活性成分;PPI网络拓扑分析共筛选出41个核心靶点,其中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、纤溶酶原(plasminogen, PLG)、淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、热休克蛋白90 $\alpha$ 家族A类成员1(heat shock protein 90 $\alpha$  family class A member 1, HSP90AA1)、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )为排名前6位的关键核心靶点。GO功能富集分析结果显示,核心靶点主要参与丝裂原活化蛋白激酶级联正调控(positive regulation of MAPK cascade)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号转导(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction)、细胞凋亡负调控(negative regulation of apoptotic process)等生物过程;主要分布于细胞核(nucleus)、细胞质(cytoplasm)等细胞组分;主要发挥组蛋白H2AX第142位酪氨酸激酶活性(histone H2AXY142 kinase activity)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)等分子功能。KEGG通路富集分析结果显示,核心靶点显著富集于磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK signaling pathway)、

Ras 信号通路(Ras signaling pathway)等。GO 功能富集及KEGG通路富集分析结果请扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图1、附图2。

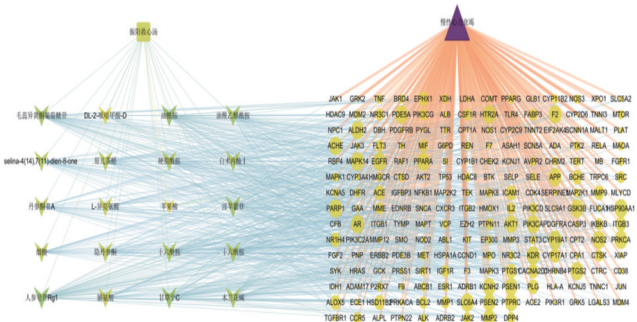


图2 “入血原型成分-作用靶点”网络

3.2.2 分子对接及分子动力学模拟结果

6个关键活性成分与6个关键核心靶点的分子对接结果显示,各配体-受体的整体结合活性良好,结合能均小于0 kcal/mol。其中淫羊藿苷与APP的结合能力最强,结合能为-9.2 kcal/mol。各关键活性成分与关键核心靶点间的结合能热图见图3(结合能<-8 kcal/mol的复合物的分子对接结果请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”板块查看附图3)。

100 ns内分子动力学模拟结果显示,淫羊藿苷-APP复合物的均方根偏移波动较小并逐步趋于平稳,蛋白残基均方根波动处于合理范围,回转半径保持稳定,配体与受体间可维持数量稳定的氢键相互作用,提示复合物整体构象具有良好的稳定性。淫羊藿苷-APP复合物100 ns内构象变化见图4(分子动力学模拟、自由能地貌及静电式区域观察结果请扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图4~附图6)。

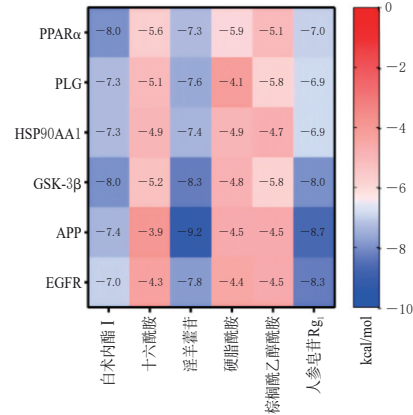


图3 关键活性成分与关键核心靶点间的结合能热图



图4 淫羊藿苷-APP复合物100 ns内的构象变化

4 讨论

CHF是一类以心功能进行性减退为特征的复杂临床综合征,具有高发病率、高再住院率及高死亡率等特点,现有西医治疗虽可改善症状,但仍难以阻断疾病进展<sup>[1]</sup>。中医药在整体调节、改善症状及延缓心室重塑方面具有一定优势,但其多成分、多靶点作用机制尚缺乏系统阐释。本研究基于“化学成分-入血成分-靶点预测-分子作用验证”的研究策略,采用UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS结合GNPS技术,对振阳救心汤进行了系统的化学成分解析,共鉴定出116种化学成分,并在含药血清中检出20种入血原型成分,为阐释其体内药效物质基础提供了依据。

相较于既往仅依赖质谱数据库匹配的方法,GNPS技术通过碎片离子相似性进行分子聚类分析,可显著提高复杂体系中同源化合物的识别效率,从而提升中药复方成分解析的系统性与准确性<sup>[12]</sup>。网络药理学分析发现,淫羊藿苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>等为振阳救心汤的关键活性成分,PPARα、APP、EGFR、HSP90AA1等为关键核心靶点。现有药理研究证实,淫羊藿苷可通过抑制Toll样受体4信号传导<sup>[13]</sup>、下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性,减轻心肌细胞凋亡并延缓心室重塑,进而改善心功能<sup>[14]</sup>;同时其可通过调节维生素D轴对抗肾素-血管紧张素系统激活,抑制心肌肥厚<sup>[15]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>、白术内酯I等关键活性成分则分别通过抗炎、抗氧化等途径发挥抗CHF作用<sup>[16-17]</sup>。现有研究表明,通过敲低或阻断HSP90AA1来抑制β-连环蛋白/转录因子7信号通路,可减轻CHF症状<sup>[18]</sup>;PLG可通过激活MMP-2和MMP-9,调控心肌细胞重塑<sup>[19]</sup>;APP可通过调控KIT介导的血管生成,参与心脏修复过程<sup>[20]</sup>;此外,PPARα、GSK-3β和EGFR等关键核心靶点可通过改善脂肪酸代谢及线粒体障碍<sup>[21]</sup>、调控Desmin蛋白聚集<sup>[22]</sup>等多种调控机制发挥抗CHF的作用。

分子对接结果表明,所筛选的6个关键活性成分与6个关键核心靶点间的结合能均小于0 kcal/mol,提示其均可稳定结合。其中,淫羊藿苷与APP的结合能力最强,结合能为-9.2 kcal/mol。淫羊藿苷与APP的分子动力学模拟结果显示,淫羊藿苷与APP结合可形成稳定的复合物,且该复合物具有优势构象,提示APP可能为淫羊藿苷的重要作用靶点之一。现有研究表明,APP经β/γ分泌酶剪切后生成的Aβ多肽在心肌间质与血管周围蓄积,通过抑制神经营养信号、激活胱天蛋白酶3凋亡通路、诱导成纤维细胞活化,驱动不良心室重塑,促进CHF发展<sup>[23]</sup>。

综上所述,振阳救心汤治疗CHF的潜在活性成分为

淫羊藿苷、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、白术内酯 I 等,作用靶点为 APP、EGFR、GSK-3 $\beta$  等;其中 APP 可能为淫羊藿苷的重要作用靶点之一。本研究从整体到分子水平初步阐明了振阳救心汤治疗 CHF 的潜在药效物质基础及作用网络特征,其可能通过多成分协同调控能量代谢、炎症反应及心室重塑等多条途径发挥治疗 CHF 的作用。后续本课题组将深入解析该复方的作用机制,并开展体内外药效实验进行验证。

## 参考文献

- [1] 赵博雅,王耀健,郭亚鑫,等. 真武汤治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2026, 42(6): 739-745.
- [2] Yang X, Zhao Z P, Shi Y, et al. The evolving burden of heart failure in China: a 34-year subnational analysis of trends and causes from the Global Burden of Disease Study 2023[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 65.
- [3] 王永霞,毋领娟,李彬,等. 中医药治疗慢性心力衰竭系统评价现状分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 687-689.
- [4] 范平,康兴霞. 振阳救心汤治疗慢性充血性心力衰竭临床观察[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(1): 15-18.
- [5] 康兴霞,范平. 振阳救心汤治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(1): 32-34.
- [6] Chen B, Liu S S, Li X C, et al. Database-aided ultrahigh-performance liquid chromatography Q-Exactive-Orbitrap tandem mass spectrometry putatively identifies 16 unexpected compounds and three anticounterfeiting pharmacopoeia quality markers for *Perillae Fructus*[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(13): e9762.
- [7] 姚维一,王春,龚弟鸿,等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 快速鉴定补阳还五汤及其在人血浆和尿液中药物化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1719-1725.
- [8] 孙嘉文,李广涛,陈斌,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合分子网络技术的浙江红山茶花成分分析及其抗炎活性评价[J]. 中草药, 2025, 56(12): 4187-4205.
- [9] 王宇,郑媛,任雪阳,等. 基于 HPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 和特征分子网络技术快速鉴定滇白珠水提物化学成分[J]. 中草药, 2024, 55(11): 3620-3634.
- [10] 叶林霜,鲁婷,张美玲,等. 基于网络药理学和分子对接探讨左归丸“异病同治”阿尔茨海默病和骨质疏松的作用机制[J]. 药物评价研究, 2025, 48(12): 3613-3626.
- [11] Tedeschi A, Barocelli F, Gerra L, et al. Advancing heart failure care: breakthroughs and emerging strategies[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(20): 7253.

- [12] Peng J, Ge C Y, Shang K Q, et al. Comprehensive profiling of the chemical constituents in Dayuanyin decoction using UPLC-QTOF-MS combined with molecular networking [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 480-498.
- [13] 张彤瑜. 淫羊藿苷对慢性心力衰竭小鼠心功能及 Toll 样受体 4 信号传导通路基因表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(5): 1161-1168.
- [14] Song Y H, Cai H, Gu N, et al. Icariin attenuates cardiac remodelling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4): 541-549.
- [15] 陈伟,柴艺汇,王焕珍,等. 淫羊藿苷对 H9C2 细胞心肌肥厚模型 CYP24A、肾素 RENIN、脑钠肽 BNP 基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2852-2854.
- [16] Peng L Q, Li S D, Cai H Z, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> treats chronic heart failure by downregulating ERK1/2 protein phosphorylation[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(9): 1085-1098.
- [17] 郭宋丹,郑嫻. 补中益气汤组方单体对心力衰竭影响机制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(1): 165-171.
- [18] Pan L, Huang C X, Jin X J, et al. Cardiac secreted HSP90 $\alpha$  exacerbates pressure overload myocardial hypertrophy and heart failure[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103466.
- [19] Creemers E, Cleutjens J, Smits J, et al. Disruption of the plasminogen gene in mice abolishes wound healing after myocardial infarction[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(6): 1865-1873.
- [20] Kawase H, Liu S M, Kurz S, et al. Endothelial soluble APP/APLP2 promote heart repair through KIT-mediated angiogenesis[J]. *Sci Adv*, 2026, 12(21): ead0301.
- [21] Zhu X X, Wang X, Jiao S Y, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(11): 2184-2200.
- [22] Bouvet M, Dubois-Deruy E, Turkieh A, et al. Desmin aggregation in rat and human ischemic heart failure through PKC $\zeta$  and GSK3 $\beta$  as upstream signaling pathways[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 153.
- [23] Elia A, Parodi-Rullan R, Vazquez-Torres R, et al. Amyloid  $\beta$  instigates cardiac neurotrophic signaling impairment, driving Alzheimer's associated heart disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2026, 13(20): e11924.

(收稿日期:2026-03-14 修回日期:2026-06-28)

(本文责编:林 静)