

基于数据挖掘与网络药理学的慢性心力衰竭中医证型、用药规律及相关药理分析

魏佳明^{1,4}, 刘承鑫¹, 李雅², 郭志华^{3,4*}

¹湖南中医药大学第一中医临床学院; ²湖南中医药大学药学院; ³湖南中医药大学中医学院; ⁴湖南中医药大学慢病中医智能诊断与治未病湖南省普通高等学校重点实验室, 长沙 410208

摘要: 基于数据挖掘及网络药理学技术, 研究慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 中医证型及用药规律特点, 并对出现频率最高的药组进行相关药理分析。通过检索中国知网、万方及维普数据库自建库以来至 2022 年 2 月发表在核心期刊的关于中医药治疗慢性心衰的文献, 对其中有效处方的中医证型及用药规律进行研究, 并分析高频药组治疗 CHF 的成分、靶点、作用通路等。共筛选出方剂 214 首, 中药 148 味, 其中黄芪、丹参、茯苓、甘草、附子、葶苈子等使用频次最高; 中医证型主要为阳虚水泛证及气虚血瘀证; 药物性味以温、平、微寒及甘、辛、苦为主, 主要归肺、脾、心经, 功效以补虚、活血化瘀、利水渗湿为主; 关联规则分析获得 11 对药组, 其中黄芪-丹参出现频次最高; 聚类分析得到 4 个聚类方; 网络药理学分析得到高频药组黄芪-丹参治疗 CHF 的主要活性成分 5 种, 核心靶点 10 个, 涉及的主要信号通路 6 条。通过数据挖掘发现慢性心力衰竭的中医证型以阳虚水泛证及气虚血瘀证为主, 中医药治疗以补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药居多, 常与药性温、平、微寒, 药味甘、辛、苦, 归肺、脾、心经的药物配伍使用。其中高频药组黄芪-丹参可能通过 VEGF 信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路、ErbB 信号通路、FoxO 信号通路等发挥抗心衰的作用机制, 为进一步中医治疗 CHF 的临床用药及机制研究提供了参考。

关键词: 慢性心力衰竭; 数据挖掘; 网络药理; 中医证型; 用药规律; 作用机制

中图分类号: R256.2

文献标识码: A

Traditional Chinese medicine syndrome, medication rules and related pharmacological analysis of chronic heart failure based on data mining and network pharmacology

WEI Jia-ming^{1,4}, LIU Cheng-xin¹, LI Ya², GUO Zhi-hua^{3,4*}

¹First Clinical College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine; ²College of medicine, Hunan University of Chinese Medicine; ³College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine; ⁴Hunan Key Laboratory of Colleges and Universities of Intelligent Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Preventive Treatment of Chronic Diseases of Hunan Universities of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Based on data mining and network pharmacology technology, this study explored the Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome and medication rules in the treatment of chronic heart failure (CHF), and analyzed the drug group with the highest frequency of occurrence through network pharmacology. The literatures on the treatment of CHF with Chinese Medicine published in the core journals from the establishment of the database to February 2022 were searched, then the TCM syndrome and medication rules of effective prescriptions were analyzed; meanwhile, the components, targets and signaling pathways of the highest frequency drug group in treating CHF were analyzed. A total of 214 related prescriptions and 148 Chinese medicines were selected, Among which Astragali Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Poria, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Descurainiae Semen were most frequently used; the main TCM syndrome was Yang deficiency with water flooding syndrome and Qi deficiency with blood stasis syndrome; the medicinal flavor was mainly warm, calm, slightly cold, and sweet, pungent, bitter, which mainly belonged to the lung, spleen and heart meridians; the drugs efficacy was mainly classified as restorative Chinese herbal medicines (CHMs), CHMs for invigorating circulation and removing blood stasis, CHMs for promoting water and dampness. Through association rule analysis, 11 pairs of drug groups were obtained, in which Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma showed the highest frequency; and 4 cluster prescriptions were obtained by cluster analysis. The results of network pharmacological analysis showed that there were 5 main active compounds, 10 core targets, 6 signaling pathway of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma to treat CHF. Through data mining, we find that the TCM syndrome of CHF are mainly Yang deficiency with water flooding syndrome and Qi deficiency with blood stasis syndrome, and the commonly used medicines in TCM treatment were restorative CHMs, CHMs for invigorating circulation and removing blood stasis, CHMs for promoting water and dampness, which were often used in combination with warm, calm, slightly cold, and sweet, pungent, bitter, and belonging to the lung, spleen and heart meridians. VEGF signaling pathway, Lipid and atherosclerosis, Relaxin signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, ErbB signaling pathway, FoxO signaling pathway were the main ways of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma to treat CHF. It provides a reference for further clinical medication and mechanism research of TCM in the treatment of CHF.

Keywords: chronic heart failure; data mining; network pharmacology; TCM syndrome; medication rules; mechanism research

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 作为多种心血管疾病的终末阶段, 在世界范围内造成了严重影响^[1]。有研究发现, 全球心衰患者已超过 6 430 万, 且其平均发病年龄正在下降^[2]。据估计^[3], 2030 年美国将有超过 800 万人罹患心衰, 且每名患者每年的花费接近 3 万美元。在我国, 目前已逾 890 万心衰患者^[4], 且患病人数仍在不断增长。目前心衰的常规治疗药物包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、醛固酮拮抗剂等, 具有长期服用副作用大、后期复发率高等弊病。中医

药治疗慢性心衰历史悠久,在改善心肌纤维化、抗氧化和缓解炎症反应、调节线粒体能量代谢、抑制细胞凋亡等方面均具有一定优势^[5],且具有安全可靠、副作用少、简便实惠等特点,其防治 CHF 的效用越发得到重视。核心期刊是我国学术评价体系的重要组成部分,是期刊中公认的学术水平较高的刊物,因此也更具参考意义。故本文基于数据挖掘与网络药理学技术,对近 20 余年来发表在核心期刊上的中医药治疗慢性心衰的组方进行归纳分析,深入探索 CHF 的中医证型、用药规律特点及其中高频药组治疗 CHF 的作用机制,以便为进一步临床和科学研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源

选取“慢性心衰”“慢性心力衰竭”“慢性充血性心力衰竭”“慢性心功能不全”“中医药”“中医”“中药”作为检索词,采用主题词+自由词结合形式,系统检索中国知网、万方、维普三大数据库自建库以来至 2022 年 2 月的全部文献,根据纳入标准及排除标准得到最终入选文献。

1.1.2 纳入标准

①文献来源于核心期刊,包括北京大学图书馆“中文核心期刊”、南京大学“中文社会科学引文索引(CSSCI)来源期刊”、中国科学技术信息研究所“中国科技核心期刊”、中国科学院文献情报中心“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”;②文献涉及的慢性心力衰竭诊断符合 Framingham 的心力衰竭诊断标准(1971 年),心功能分级标准参照美国纽约心脏病学会(NYHA)提出的心功能分级法;③文献必须是临床研究文献;④文献涉及的中药处方必须是内服处方,且用药用量明确,治疗有效。

1.1.3 排除标准

①排除不以慢性心力衰竭为唯一治疗对象的文献;②排除中药处方与其他治疗手段联合使用,而未与其他治疗手段单独治疗组比较的文献;③排除中药处方随症加减类文献;④排除综述、理论、实验研究类文献;⑤如有重复文献或同一处方出现在不同文献则只计入 1 首。

1.1.4 数据标准化处理

依据《中医内科学》^[6]将 CHF 证型归纳为气虚血瘀证、气阴两虚证、阳虚水泛证等基本证型,如将“气阳不足、瘀阻证”规范为气虚血瘀证,“气阴两亏证”规范为气阴两虚证,“心肾阳虚、水邪泛滥证”规范为阳虚水泛证。参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)^[7]和《中药学》^[8]对涉及到的中药名称进行规范处理,如将“生黄芪”规范为“黄芪”,“制附子”规范为“附子”,“炒白术”规范为“白术”,“麦门冬”规范为“麦冬”,“赤芍药”规范为“赤芍”等。

1.1.5 数据录入与分析

经双人分别录入 Microsoft Excel 2019 软件并核对无误后,采用 Microsoft Excel 2019 软件进行中医证型分布情况、药物频次、性味归经、功效分类统计,运用 SPSS Statistics 23.0 软件对高频药物进行系统聚类分析,运用 SPSS Modeler 18.0 软件对高频药物进行关联规则运算。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 成分与疾病靶点的筛选

以数据挖掘结果中出现频率最高的药组作为网络药理学分析对象，采用 TCMSP 分析平台 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 构建相应药组活性成分及靶点数据库，对于缺少靶点信息的成分在 PharmMapper 网站 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 进行补充，并在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行规范化校正。以“慢性心衰”“慢性心力衰竭”“慢性充血性心力衰竭”“慢性心功能不全”为关键词，采用 OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 数据库预测疾病相关的靶点基因。使用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 取相应药组与疾病靶点的交集。

1.2.2“药物-有效成分-靶点-疾病”网络的构建

将 1.2.1 中交集靶点导入 STRING 数据库 (<http://string-db.org/>) 构建蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络，并将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.9.0 软件筛选核心靶点，同时构建“药物-有效成分-靶点-疾病”相互作用网络，并运用 CytoNCA 插件分析拓扑参数以筛选主要活性成分。

1.2.3 富集分析

采用 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析，并在微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化处理。

2 结果

2.1 数据挖掘

2.1.1 中医证型分布情况

共纳入符合要求的病例 19 504 例，其中阳虚水泛证 8 034 次 (41.19%)，气虚血瘀证 7 934 (40.68%)，气阴两虚证 2 143 次 (10.99%)，其他证型 1 393 次 (7.14%)，详见表 1。

表 1 慢性心力衰竭证型分布情况

Table 1 Distribution of traditional Chinese syndrome in CHF

| 证型 Syndrome type | 频数 Count | 频率 Frequency (%) |
|---|-------------|---------------------|
| 阳虚水泛证 Yang deficiency and water flooding syndrome | 8 034 | 41.19 |
| 气虚血瘀证 Qi deficiency and blood stasis syndrome | 7 934 | 40.68 |
| 气阴两虚证 Qi and Yin deficiency syndrome | 2 143 | 10.99 |
| 其他证型 Other syndromes | 1 393 | 7.14 |

2.1.2 使用频次分析

共获得有效处方 214 首，涉及中药 148 味，总使用频次为 2 203 次。筛选出使用频数 ≥ 20 的高频药物共 27 味，其中黄芪 (167 次，78.04%)、丹参 (137 次，64.02%)、茯苓 (132 次，61.68%)、甘草 (114 次，53.27%)、附子 (113 次，52.80%)、葶苈子 (107 次，50.00%) 的使用频率最高，详见表 2。

表 2 中药治疗慢性心力衰竭高频药物使用频数、性味、归经、功效分类情况 (频数 ≥ 20)

Table 2 Count of use, drug property and taste, channel tropism and efficacy of high frequency Chinese medicine in treatment of CHF (Count ≥20)

| 药名 Drug name | 频数 Count | 频率 Frequency (%) | 药性 Drug Property | 药味 Taste | 归经 Channel tropism | 功效 Efficacy |
|---|-------------|---------------------|---------------------|-------------|-----------------------|----------------|
| 黄芪 Astragali Radix | 167 | 78.04 | 微温 | 甘 | 肺、脾 | 补虚药 |
| 丹参 Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma | 137 | 64.02 | 微寒 | 苦 | 心、肝 | 活血化瘀药 |
| 茯苓 Poria | 132 | 61.68 | 平 | 甘、淡 | 心、肺、脾、肾 | 利水渗湿药 |
| 甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma | 114 | 53.27 | 平 | 甘 | 心、肺、脾、胃 | 补虚药 |
| 附子 Aconiti Lateralis Radix Praeparata | 113 | 52.80 | 大热 | 辛、甘 | 心、肾、脾 | 温里药 |
| 葶苈子 Descurainiae Semen | 107 | 50.00 | 大寒 | 辛、苦 | 肺、膀胱 | 化痰止咳平喘药 |
| 白术 Atractylodis Macrocephalae Rhizoma | 94 | 43.93 | 温 | 苦、甘 | 脾、胃 | 补虚药 |
| 人参 Ginseng Radix et Rhizoma | 93 | 43.46 | 微温 | 甘、微苦 | 脾、肺、心、肾 | 补虚药 |
| 桂枝 Cinnamomi Rammulus | 87 | 40.65 | 温 | 辛、甘 | 心、肺、膀胱 | 解表药 |
| 川芎 Chuanxiong Rhizoma | 74 | 34.58 | 温 | 辛 P | 肝、胆、心包 | 活血化瘀药 |
| 麦冬 Ophiopogonis Radix | 65 | 30.37 | 微寒 | 甘、微苦 r | 心、肺、胃 | 补虚药 |
| 当归 Angelicae Sinensis Radix | 55 | 25.70 | 温 | 甘、辛 | 肝、心、脾 | 补虚药 |
| 党参 Codonopsis Radix | 54 | 25.23 | 平 | 甘 | 脾、肺 | 补虚药 |
| 泽泻 Alismatis Rhizoma | 52 | 24.30 | 寒 | 甘、淡 | 肾、膀胱 | 利水渗湿药 |
| 五味子 Schisandrae Chinensis Fructus | 49 | 22.90 | 温 | 酸、甘 | 肺、心、肾 | 收涩药 |
| 赤芍 Paeoniae Radix Rubra | 47 | 21.96 | 微寒 | 苦 | 肝 | 清热药 |
| 红花 Carthami Flos | 47 | 21.96 | 温 | 辛 | 心、肝 | 活血化瘀药 |
| 白芍 Paeoniae Radix Alba | 40 | 18.69 | 微寒 | 苦、酸 | 肝、脾 | 补虚药 |
| 桃仁 Persicae Semen | 36 | 16.82 | 平 | 苦、甘 | 心、肝、大肠 | 活血化瘀药 |
| 车前子 Plantaginis Semen | 27 | 12.62 | 寒 | 甘 | 肝、肾、肺、小肠 | 利水渗湿药 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|----|-------|----|------|-----------|---------|
| 益母草 Leonuri Herba | 26 | 12.15 | 微寒 | 苦、辛 | 肝、心包、膀胱 | 活血化瘀药 |
| 干姜 Zingiberis Rhizoma | 24 | 11.21 | 热 | 辛 | 脾、胃、肾、心、肺 | 温里药 |
| 生姜 Zingiberis Rhizoma Recens | 23 | 10.75 | 微温 | 辛 | 肺、脾、胃 | 解表药 |
| 三七 Notoginseng Radix et Rhizoma | 22 | 10.28 | 温 | 甘、微苦 | 肝、胃 | 止血药 |
| 桑白皮 Mori Cortex | 21 | 9.81 | 寒 | 甘 | 肺 | 化痰止咳平喘药 |
| 泽兰 Lycopi Herba | 20 | 9.35 | 微温 | 苦、辛 | 肝、脾 | 活血化瘀药 |
| 猪苓 Polyporus | 20 | 9.35 | 平 | 甘、淡 | 肾、膀胱 | 利水渗湿药 |

2.1.3 药性分析

处方所涉及中药的药性以温性药（554次，25.15%）最多、其次是平性药（455次，20.65%），再次是微寒性药（378次，17.16%），见表3。

表3 中药治疗慢性心力衰竭药物药性情况

Table 3 Drug property of Chinese medicine in treatment of CHF

| 药性 Drug property | 频数 Count | 频率 Frequency (%) | 药性 Drug property | 频数 Count | 频率 Frequency (%) |
|---------------------|-------------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|
| 温 Warm | 554 | 25.15 | 大热 Great heat | 124 | 5.63 |
| 平 Calm | 455 | 20.65 | 大寒 Great cold | 107 | 4.86 |
| 微寒 Slightly cold | 378 | 17.16 | 热 Hot | 27 | 1.23 |
| 微温 Slightly warm | 347 | 15.75 | 凉 Cool | 23 | 1.04 |
| 寒 Cold | 188 | 8.53 | | | |

2.1.4 药味分析

处方所涉及中药的药味主要以甘味药（1404次，39.90%）、辛味药（772次，21.94%）、苦味药（695次，19.75%）为主，见表4。

表4 中药治疗慢性心力衰竭药物药味情况

Table 4 Taste of Chinese medicine in treatment of CHF

| 药味 Taste | 频数 Count | 频率 Frequency (%) | 药味 Taste | 频数 Count | 频率 Frequency (%) |
|--------------------|-------------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|
| 甘 Sweet | 1404 | 39.90 | 酸 Sour | 138 | 3.92 |
| 辛 Pungent | 772 | 21.94 | 咸 Salty | 40 | 1.14 |
| 苦 Bitter | 695 | 19.75 | 涩 Astringent | 20 | 0.57 |
| 淡 Tasteless | 222 | 6.31 | 微甘 Slightly sweet | 8 | 0.23 |
| 微苦 Slightly Bitter | 219 | 6.22 | 微辛 Slightly pungent | 1 | 0.03 |

2.1.5 归经分析

处方所涉及中药的归经主要归属肺经（1 170 次，19.60%）、脾经（1 120 次，18.76%）以及心经（1 065 次，17.84%），见表 5。

表 5 中药治疗慢性心力衰竭药物归经情况

Table 5 Channel tropism of Chinese medicine in treatment of CHF

| 归经 Channel tropism | 频数 Count | 频率 Frequency (%) | 归经 Channel tropism | 频数 Count | 频率 Frequency (%) |
|-----------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|
| 肺 Lung | 1 170 | 19.60 | 膀胱 Bladder | 323 | 5.41 |
| 脾 Spleen | 1 120 | 18.76 | 心包 Pericardium | 110 | 1.84 |
| 心 Heart | 1 065 | 17.84 | 大肠 Large intestine | 109 | 1.83 |
| 肝 Liver | 730 | 12.23 | 胆 Biliary | 107 | 1.79 |
| 肾 Kidney | 665 | 11.14 | 小肠 Small intestine | 44 | 0.74 |
| 胃 Stomach | 517 | 8.66 | 三焦 Triple warmer | 9 | 0.15 |

2.1.6 功效分类分析

处方所涉及中药的功效分类主要为补虚药（771 次，35.00%）、活血化瘀药（381 次，17.29%）以及利水渗湿药（253 次，11.48%），见表 6。

表 6 中药治疗慢性心力衰竭药物功效分类情况

Table 6 Efficacy of Chinese medicine in treatment of CHF

| 功效 Efficacy | 频数 Count | 频率 Frequency (%) | 功效 Efficacy | 频数 Count | 频率 Frequency (%) |
|---|-------------|---------------------|---|-------------|---------------------|
| 补虚药 Restorative CHMs | 771 | 35.00 | 止血药 Hemostatic CHMs | 29 | 1.32 |
| 活血化瘀药 CHMs for invigorating circulation and removing blood stasis | 381 | 17.29 | 祛风湿药 CHMs for dispelling wind and dampness | 26 | 1.18 |
| 利水渗湿药 CHMs for promoting water and dampness | 253 | 11.48 | 安神药 Tranquillizers | 18 | 0.82 |
| 化痰止咳平喘药 Phlegm resolving, antitussive and antiasthmatic CHMs | 176 | 7.99 | 化湿药 CHMs for removing dampness | 15 | 0.68 |
| 温里药 Warming interior CHMs Warming interior CHMs | 149 | 6.76 | 平肝息风药 CHMs for calming the liver and stopping endogenous wind | 15 | 0.68 |
| 解表药 CHMs for relieving exterior syndromes | 148 | 6.72 | 泻下药 Cathartic CHMs | 8 | 0.36 |
| 清热药 CHMs for clearing | 83 | 3.77 | 消食药 CHMs for relieving food retention | 7 | 0.32 |
| 收涩药 Astringent CHMs | 63 | 2.86 | 开窍药 Resuscitative CHMs | 2 | 0.09 |
| 理气药 CHMs for regulating qi | 58 | 2.63 | 驱虫药 Anthelmintic CHMs | 1 | 0.05 |

2.1.7 聚类分析

对治疗 CHF 高频中药进行聚类分析（见图 1），可分为以下 4 类。I 类：麦冬、五味子、丹参、人参；II 类：红花、桃仁、川芎、当归、赤芍；III 类：党参、三七、益母草、泽兰、葶苈子、桑白皮、车前子、泽泻、黄芪、猪苓；IV 类：茯苓、白术、白芍、生姜、附子、甘草、桂枝、干姜。

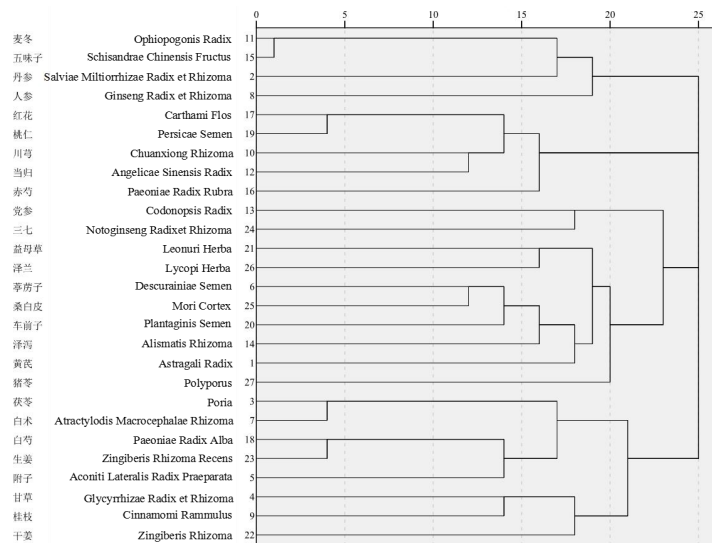


图 1 中药治疗慢性心力衰竭高频药物聚类分析树状图

Fig. 1 Cluster analysis tree of high frequency drug of Chinese medicine in treatment of CHF

2.1.8 关联规则分析

对高频中药进行关联规则分析，网络化展示如图 2，线条的粗细提示支持度的大小，线条越粗提示支持度越大，线条越细提示支持度越小。设置支持度 $\geq 30.00\%$ ，置信度 $\geq 80.00\%$ ，提升度 ≥ 1.00 ，最大前项数为 5，获得核心药物组成 11 组，依次为黄芪-丹参、黄芪-葶苈子、茯苓-白术、黄芪-茯苓-丹参、黄芪-葶苈子-丹参、黄芪-甘草-丹参、黄芪-川芎、茯苓-白术-黄芪、黄芪-葶苈子-茯苓、黄芪-麦冬、黄芪-桂枝-茯苓，见表 7。

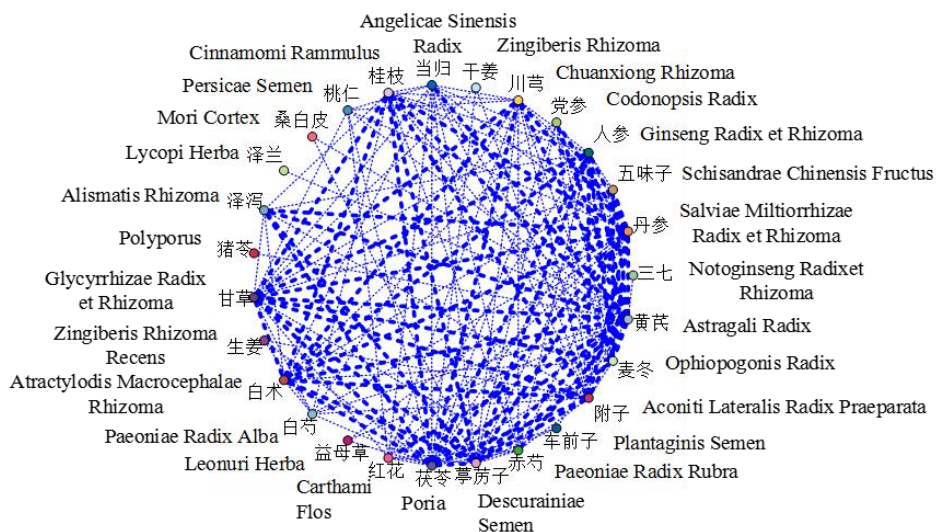


图 2 中药治疗慢性心衰高频药物关联网络化展示图

Fig. 2 Association network display of high-frequency Chinese medicine in treatment of CHF

表 7 中药治疗慢性心力衰竭核心药物组合

Table 7 Core drug combination of Chinese medicine in treatment of CHF

| 药物组合 Drug combination | 频数 Count | 支持度 Support degree (%) | 置信度 Confidence degree (%) | 提升度 Upgrade degree (%) |
|---|-------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 黄芪-丹参 Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma | 137 | 64.02 | 82.48 | 1.06 |
| 黄芪-葶苈子 Astragali Radix-Descurainiae Semen | 107 | 50.00 | 87.85 | 1.13 |
| 茯苓-白术 Poria-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma | 94 | 43.93 | 90.43 | 1.49 |
| 黄芪-茯苓-丹参 Astragali Radix-Poria-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma | 89 | 41.59 | 80.90 | 1.04 |
| 黄芪-葶苈子-丹参 Astragali Radix-Descurainiae Semen-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma | 80 | 37.38 | 90.00 | 1.16 |
| 黄芪-甘草-丹参 Astragali Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma | 78 | 36.45 | 82.05 | 1.06 |
| 黄芪-川芎 Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma | 74 | 34.58 | 85.14 | 1.10 |
| 茯苓-白术-黄芪 Poria-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Astragali Radix | 70 | 32.71 | 91.43 | 1.51 |
| 黄芪-葶苈子-茯苓 Astragali Radix-Descurainiae Semen-Poria | 66 | 30.84 | 89.39 | 1.15 |
| 黄芪-麦冬 Astragali Radix-Ophiopogonis Radix | 65 | 30.37 | 84.62 | 1.09 |
| 黄芪-桂枝-茯苓 Astragali Radix-Cinnamomi Rammulus-Poria | 65 | 30.37 | 80.00 | 1.03 |

2.2 网络药理学分析

根据数据挖掘结果显示, 黄芪-丹参出现频次为 137 次, 使用频率最高, 因而继续运用网络药理学方法对黄芪-丹参治疗 CHF 的具体作用机制进行深层次分析。

2.2.1 黄芪-丹参活性成分筛选及靶点预测

通过 TCMSP 数据库中得到黄芪 87 个成分、丹参 202 个成分, 按照口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 药物相似度 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的条件筛选, 补充《中国药典》2020 年版及文献检索的活性成分, 去除重复项后, 得到黄芪-丹参活性成分 88 个。进一步在 TCMSP 和 PharmMapper 数据库获得每一中药活性成分对应的活性靶点, 去除重复项后筛选出黄芪-丹参活性靶点 316 个。

2.2.2 黄芪-丹参与 CHF 共有靶点的筛选

通过 OMIM、TTD 和 GeneCards 数据库检索去重得到 CHF 相关疾病靶点 2 306 个, 将 316 个黄芪-丹参靶点与 2 306 个 CHF 相关疾病靶点通过 Venny 取交集 (见图 3), 获得黄芪-丹参与 CHF 共有靶点 175 个。

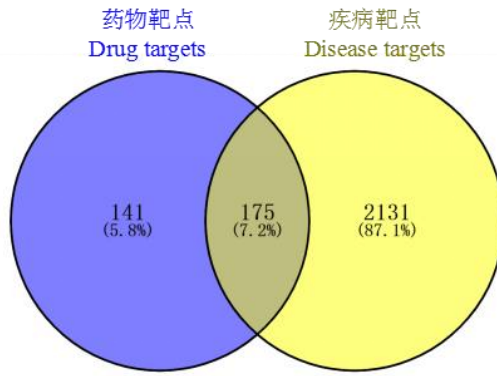


图 3 黄芪-丹参和慢性心力衰竭靶点的韦恩图

Fig. 3 The venny diagram of targets for Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and CHF

2.2.3 黄芪-丹参治疗 CHF 的成分-靶点网络及主要活性成分分析

应用 Cytoscape 3.9.0 软件构建“药物-活性成分-靶点-慢性心力衰竭”网络（见图 4），该网络由 406 个节点和 1 690 条边组成，图中节点大小和透明度与网络中的靶点的度值成正比。运用“CytoNCA”插件筛选出黄芪-丹参治疗 CHF 的 5 个主要活性成分：槲皮素（quercetin），6-O-丁香基-8-O-乙酰基山柽苷甲酯（6-O-syringyl-8-O-acetyl shanzhiside methyl ester），木犀草素（luteolin），山柽酚（kaempferol），丹酚酸 B（salvianolic acid B），主要活性成分结构见图 5。

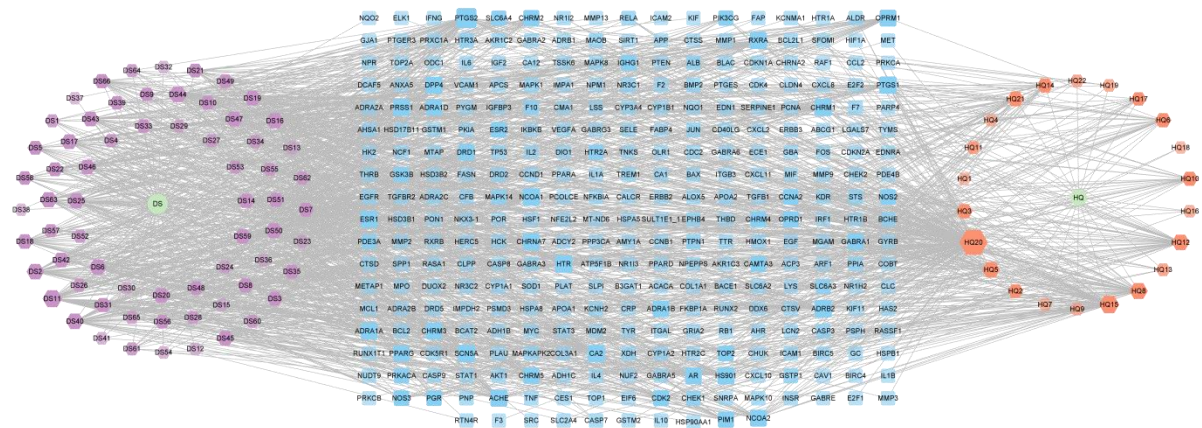


图 4 “黄芪丹参-活性成分-靶点-慢性心力衰竭”网络

Fig. 4 “Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-active ingredients-targets-chronic heart failure” network
注：蓝色正方形代表基因，绿色圆形代表中药，橙色六边形代表黄芪活性成分，紫色六边形代表丹参活性成分。

Note: The blue square represents the gene, the green circle represents the Chinese medicine, the orange hexagon represents the active ingredient of Astragali Radix, and the purple hexagon represents the active ingredient of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma.

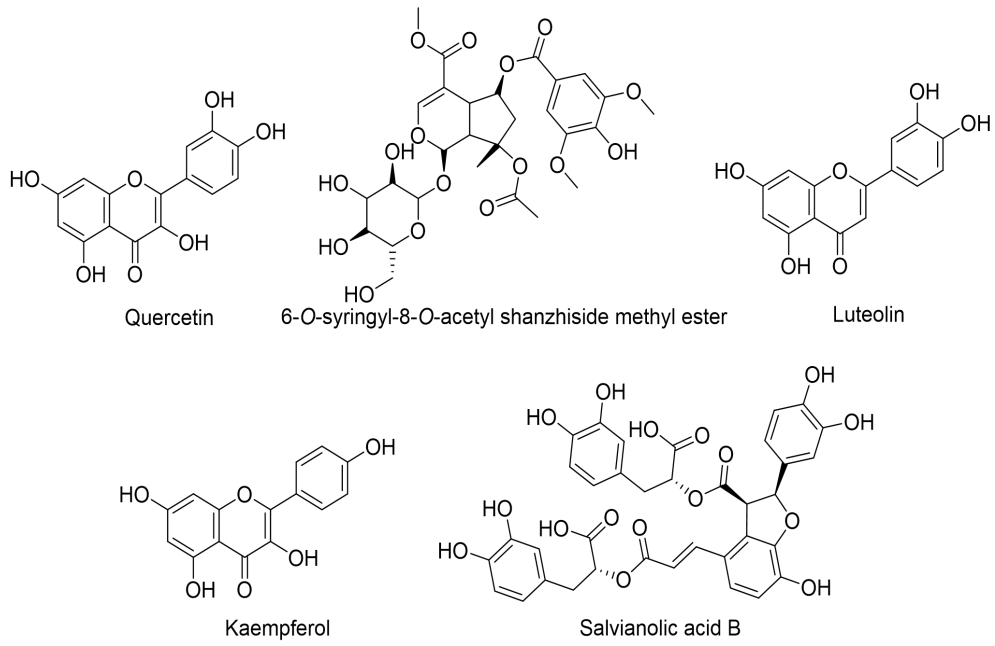


图5 黄芪-丹参治疗慢性心力衰竭的主要活性成分

Fig. 5 The main active compounds of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma in the treatment of CHF

2.2.4 PPI 网络与核心靶点分析

将 175 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 相互作用网络（见图 6），根据 D、CC、BC 三个拓扑学参数筛选出黄芪-丹参治疗 CHF 排名前 10 的核心靶点分别为：IL1B、ALB、AKT1、TNF、CASP3、IL6、EGFR、SRC、TP53、VEGFA，筛选过程见图 7。

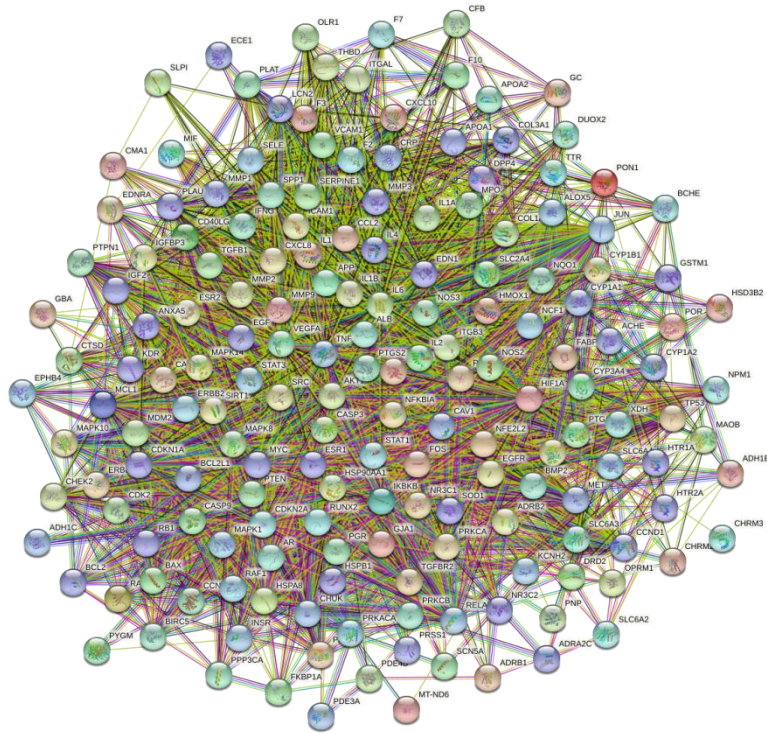


图6 黄芪-丹参与慢性心力衰竭交集靶点的 PPI 网络

Fig. 6 PPI network of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on intersection targets with CHF

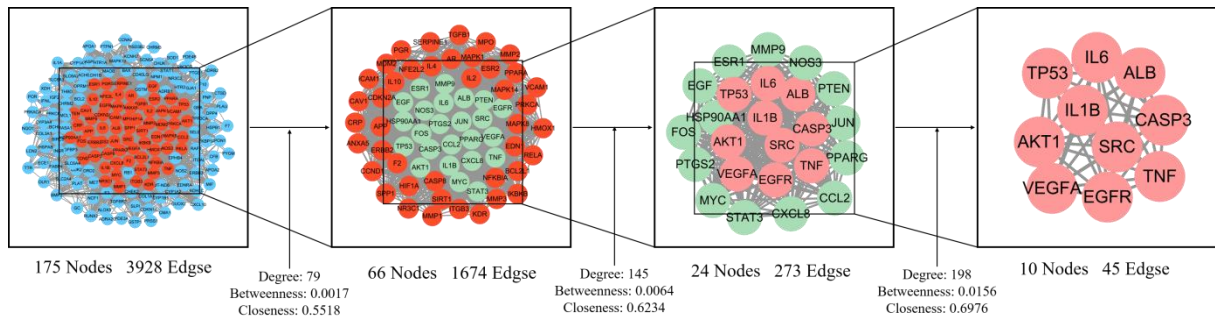


图 7 黄芪-丹参治疗慢性心力衰竭核心靶点筛选过程

Fig. 7 Screening process of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on the key targets for the treatment of CHF

2.2.5 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析

根据 175 个交叉点靶点，采用 Metascape 进行 GO 和 KEGG 路径的富集分析。我们根据 P 值 ($P \leq 0.01$) 筛选了其 BP、CC、MF 的前 10 位和 KEGG 通路的前 20 位。结果可知，黄芪-丹参治疗 CHF 主要通过参与对氧气水平的反应、对外来刺激的反应等生物过程（见图 8），以及 VEGF 信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路、ErbB 信号通路、FoxO 信号通路等信号通路（见图 9）。

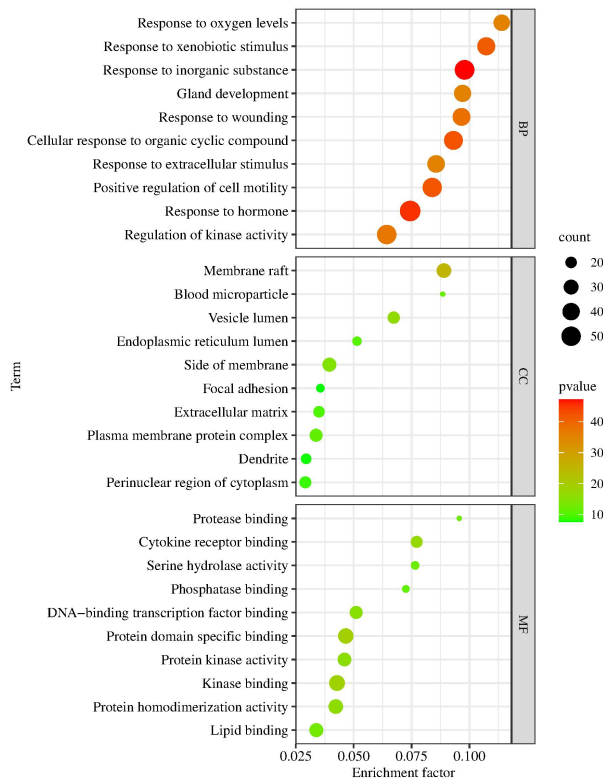


图 8 GO 功能富集分析气泡图

Fig. 8 The bubble diagram of GO functional enrichment analysis

注：圆圈的大小代表靶点的数量；颜色表示 P 值的大小。

Note: The size of the circle represents the number of targets; the color represents the size of the P value.

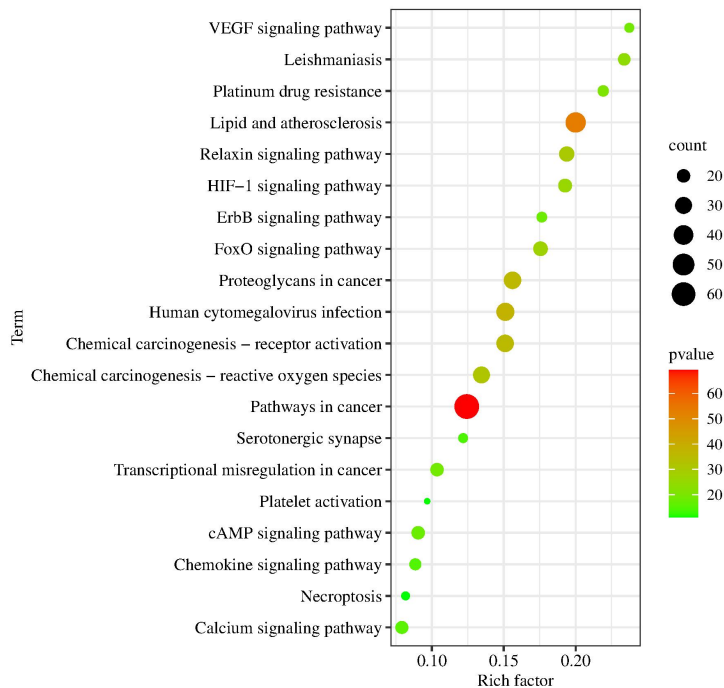


图9 KEGG 富集通路分析气泡图

Fig. 9 The bubble diagram of KEGG enrichment pathway analysis

3 讨论与结论

中医古籍并无对慢性心力衰竭的专门记载，由于其心悸、气喘、肢体水肿等主要症候特点可将其归属于中医学“心悸”“喘证”“水肿”等疾病范畴。中医学对其描述可追溯至《黄帝内经》，如《灵枢》指出：“心胀者，烦心短气，卧不安”，又如《素问》：“心痹者，脉不通，烦则心下鼓，暴上气而喘”。历代医家对其多有论述，为中医药治疗慢性心衰积累了宝贵经验。如今，当代医家对其治疗基本达成了补气温阳，活血利水，标本同治等共识^[6]。目前西医治疗 CHF 虽有一定疗效，但不良反应较多，而中医药治疗 CHF 安全有效，在改善症状、提高生活质量等方面均具有一定优势，中医药疗法已成为目前治疗 CHF 的重要手段之一。

通过数据挖掘发现，CHF 的中医证型主要为阳虚水泛证及气虚血瘀证，使用频次最高的中药分类属补虚药、活血化瘀药和利水渗湿药，与 CHF 的中医主要证型特点相符。药性则以温、平、微寒为主，药味以甘、辛、苦居多，主要归肺、脾、心经。其中黄芪、丹参、茯苓、甘草、附子、葶苈子等 6 味药使用频数最高。黄芪药性偏温，味甘，能补气摄血、利水消肿，现代药理研究表明其可降低心脏负荷，提高摄血能力^[9]。丹参归心、肝二经，善活血化瘀，祛瘀生新，研究发现其可改善冠脉循环、抗心肌缺血^[10]。茯苓甘平，具有健脾利水、宁心安神的功效，药理研究表明其可利尿、增强心肌收缩力^[7]。甘草能补益心气、益气复脉，具有抗心律失常的作用^[10]。附子作为温里药，补火助阳，具有明显强心效能^[11]。葶苈子行水消肿，《中华本草》载其善“心力衰竭之喘肿”，可增加

心脏输出量、减轻心脏负荷、利尿^[12]。中医学认为 CHF 病机为本虚标实，而标实主要为瘀血和水湿之邪，故常用补虚药、活血化瘀药和利水渗湿药以达到补其虚，化其瘀，利其水的目的。其病位本于心，与肺脾二脏密切相关。心为火脏，依靠火性宣通主持血脉运行，心肺同居上焦，心主血脉与肺司呼吸互为影响，心衰时火气弱而宣通不及，心脉瘀阻则肺失收敛，肺之宣降失常则不能正常助心行血。心、脾同司血液化生，脾之水谷精微贯心脉而化赤生血，且心主血而脾统血，火为土母，心衰时母虚子弱，火不暖土，脾土运化失司，气血难生，血不循经，痰饮内聚，进一步加重心衰。肺主一身之气，脾为气血之源，补益肺脾则生化有源，气血复位，故用辛温之物通于肺，甘平之品补于脾，苦而微寒之药归于心经本经，如此心强气壮，火气得宣，血脉得通，大明归位，则瘀血水湿尽祛，心衰则止。

聚类分析可将治疗 CHF 高频中药聚为 4 类。I 类为麦冬、五味子、丹参、人参，此为生脉散加味丹参成方。慢性心衰早期往往为心肺气虚为主，若气虚长久不复，血瘀日久，心脏化生心血不足，则形成气阴两虚之证，方用生脉散益气养阴，加味丹参可增益活血化瘀之力。现代研究表明，生脉散可通过抗炎、提高线粒体功能、改善心室重塑等起到抗心衰作用^[13]。II 类包括红花、桃仁、川芎、当归、赤芍，为桃红四物汤的加减方，方中桃红活血化瘀，配四物补血和血。研究发现，桃红四物汤可降低心衰大鼠心肌中基质金属蛋白酶 2（MMP-2）的表达，抑制心肌重构，提高心功能，改善心衰^[14]。III 类为党参、三七、益母草、泽兰、葶苈子、桑白皮、车前子、泽泻、黄芪、猪苓，兼具益气活血、宣肺利水之功，而以利水为主，适用于以水肿为主症的心衰。V 类包括茯苓、白术、白芍、生姜、附子、甘草、桂枝、干姜，此为真武汤合桂枝甘草汤的加减方。慢性心衰日久，心肾阳气俱虚，水湿泛滥，则用真武汤合桂枝甘草汤上资心阳、下温肾阳，达到温阳利水的作用效果。有研究表明二方合用可明显改善心功能，减轻临床症状及心室重构^[15]。

关联规则分析得到黄芪-丹参、黄芪-葶苈子、茯苓-白术、黄芪-川芎、黄芪-麦冬、黄芪-茯苓-丹参、黄芪-葶苈子-丹参、黄芪-甘草-丹参、茯苓-白术-黄芪、黄芪-葶苈子-茯苓、黄芪-桂枝-茯苓 11 对药组。其中黄芪与丹参配伍支持度最高，黄芪为补气药，性善补气生气，丹参为活血药，功长活血化瘀，二药合用，则气行血行，瘀去新生，大益心肌。现代研究表明，黄芪-丹参能改善心肌收缩力，逆转心肌肥厚^[16]。黄芪与葶苈子搭配，二药均能强心，且同入肺经，黄芪益肺气而助葶苈子增强行水消肿之功。药理研究发现，黄芪-葶苈子可调节心衰大鼠心肌组织线粒体动力学^[17]，进而起到抗心衰作用。茯苓、白术相须合用，茯苓利水渗湿，白术健脾燥湿，二药燥渗相济，运利相合，可治因脾虚导致的水饮内停诸证^[18]。有研究表明健脾利水法是心血管疾病的重要治法^[19]，而依据“心脾同治”调治心衰也具有较好效果^[20]。黄芪配伍川芎，黄芪旺气生血，川芎为气中血药，如此气行血和，二药合用可维持川芎的主要成分藁本内酯在心肌缺血大鼠体内的血药浓度^[21]，延长心肌保护。黄芪

搭配麦冬，黄芪益气养血，麦冬既能补气，复能养阴^[22]，而黄芪可助麦冬发挥补气作用^[23]。综合以上药组的配伍，其主要是对益气、健脾、活血、利水等功效的偏重组合。

对使用频率最高的黄芪-丹参进行网络药理学分析，结果显示槲皮素、6-*O*-丁香基-8-*O*-乙酰基山萘苷甲酯、木犀草素、山柰酚、丹酚酸 B 等成分可以同时作用多个 CHF 靶点，关联度较高，表明其可能是黄芪-丹参治疗 CHF 的主要效能物质。研究发现，槲皮素具有降压、抗炎、抗氧化等作用，其可减轻自发性高血压大鼠的心肌纤维化程度，改善心室重构^[24]。木犀草素可通过调节 SERCA2a 的表达改善心衰大鼠的心功能不全^[25]。山柰酚可通过抑制炎症反应和氧化应激减轻 Ang II 诱导的小鼠心脏纤维化和功能障碍^[26]。丹酚酸 B 可抑制 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞增殖及胶原合成，抑制 TGF- β /smad 通路表达^[27]。通过蛋白互作网络的构建以及进一步的核心靶点的筛选，发现 IL1B、ALB、AKT1、TNF、CASP3、IL6、EGFR、SRC、TP53、VEGFA 在网络中处于核心位置并且在较多通路中都得到了显著的富集，其中 IL1B 在脂质与动脉粥样硬化、ErbB 信号通路中富集；ALB 在血清神经突触，甲状腺激素合成通路中富集；AKT1 在脂质和动脉粥样硬化、松弛素信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路中富集；TNF 在脂质与动脉粥样硬化、FoxO 信号通路、ErbB 信号通路中富集；CASP3 在脂质和动脉粥样硬化信号通路中富集；IL6 在脂质和动脉粥样硬化、FoxO 信号途径、HIF-1 信号通路中富集；EGFR 在脂质和动脉粥样硬化、松弛素信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路中富集；SRC 在脂质和动脉粥样硬化、松弛素信号通路、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路中富集；TP53 在脂质和动脉粥样硬化、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路中富集；VEGFA 在脂质和动脉粥样硬化、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路、VEGF 信号通路中富集。因此推测它们是黄芪-丹参治疗 CHF 所调控的核心靶点。富集的关键通路主要包括 VEGF 信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路、ErbB 信号通路、FoxO 信号通路等。其中 VEGF 信号通路可维持血管内皮细胞活性，促进心脏淋巴管的生成，在心脏肥大向心衰进展过程中起到保护作用。脂质沉积是动脉粥样硬化的主要病理特点之一，而冠状动脉粥样硬化与心力衰竭的发生发展关系密切。松弛素作为一种多效激素，可调节炎症、纤维化和心律失常发生，在缺血性心力衰竭的动物模型中被证明具有心脏保护作用^[28]。HIF-1 信号通路是重要的缺氧调控通路，具有促进血管新生、抗缺氧、改善代谢等功能，有利于缓解心力衰竭心肌的缺血缺氧状态。ErbB 信号通路可参与胚胎期心脏的发育，并维持成年后心脏的正常结构和功能。FoxO 信号通路是体内抗氧化的重要信号通路，通过调节其可改善心衰大鼠的氧化应激^[29]。

综上，本研究通过数据挖掘及网络药理学发现，近 20 余年来慢性心力衰竭相关临床研究病例的中医证型以阳虚水泛证及气虚血瘀证为主，中医药治疗以补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药居多，

常与药性温、平、微寒，药味甘、辛、苦，归肺、脾、心经的药物配伍使用。其中高频药组黄芪-丹参可能通过 VEGF 信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路、ErbB 信号通路、FoxO 信号通路等发挥抗心衰的作用机制，为进一步中医治疗 CHF 的临床用药及机制研究提供了参考。

参考文献

- 1 Nedkoff L, Weber C. Heart failure: not just a disease of the elderly[J]. *Heart*, 2022, 108(4): 249-250.
- 2 Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 1342-1356.
- 3 Heidenreich PA, Fonarow GC, Opsha Y, et al. Economic issues in heart failure in the United States[J]. *J Card Fail*, 2022, 28: 453-466.
- 4 Metra M, Lucoli P. Corrigendum to 'Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015'[*Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1329-1337][J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 759.
- 5 Wang Y, Wang Q, Li C, et al. A Review of Chinese herbal medicine for the treatment of chronic heart failure[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23: 5115-5124.
- 6 Wu MH, Shi Y. *Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine(中医内科学)*[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2021: 117-123.
- 7 Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I(中华人民共和国药典: 第一部)*[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 8-382.
- 8 Zhong GS. *Traditional Chinese medicine*[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press(中国中医药出版社), 2016: 54-432.
- 9 Yu M, Guo SL, Yang KJ, et al. Research progress on Radix Astragali and its preparations in treating heart failure[J]. *Acta Chin Med Pharm(中医药学报)*, 2021, 49(06): 94-99.
- 10 Sun JN, Peng C. *Monograph on pharmacology of traditional Chinese medicine*[M]. Beijing: People's Health Press(人民卫生出版社), 2017: 252-322.
- 11 Xu XL, Yang J, Zhao YQ. Clinical application progress of warming yang effect of Fuzi in the treatment of heart failure[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志)*, 2021, 3: 3520-3525.
- 12 Zhang GS, Bai YP, Wang XL, et al. Effective fractions and mechanism of *Descurainiae Semen Lepidii Semen* in chronic heart failure rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2017, 23(4): 118-125.
- 13 Yin KK, Guo XB, Wan MX, et al. Research progress on pharmacological effects of Shengmai prescription on heart failure[J]. *Drug Eval Res(药物评价研究)*, 2020, 43: 1501-1505.
- 14 Zhang Y, Wang ZJ, Zhang Y, et al. Effects of different Huoxue Huayu recipes on cardiac function and MMP-2 in rats with heart failure[J]. *J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志)*, 2019, 25: 754-757.
- 15 Liu HM. Clinical study of using Zhenwu Decoction and Guizhi Gancao Decoction in the treatment of chronic heart failure[J]. *J Sichuan Tradit Chin Med(四川中医)*, 2016, 34(12): 62-65.
- 16 Zhang D, Li AP, Li K, et al. Research progress on compatibility mechanism of *Astragalus* and *Salvia*[J]. *J Shanxi Univ Chin Med(山西中医药大学学报)*, 2021, 22(1): 70-74.
- 17 Li Y, Liu Y, Shi XY, et al. Effect of Astragali Radix-*Descurainiae Semen Lepidii Semen* on mitochondrial dynamics in myocardial tissue of heart failure rat[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药)*, 2021, 32: 520-523.
- 18 Wang SH, Gao CY, Jing CH. Analysis of the compatibility and application of Fuling(*Poria*) in treatise on febrile and miscellaneous diseases[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报)*, 2021, 23(12): 126-130.
- 19 Liu X, Tang ZR, Qi X, et al. The experience of using the four formulas of energy meridians to treat double heart disease[J]. *Global Tradit Chin Med(环球中医药)*, 2021, 14: 1881-1884.

- 20 Tang YC. A part of research on the inheritance of women doctors' academic thought and medication law in the treatment of heart failure[D]. Nanjing: Nanjing University Of Chinese Medicine(南京中医药大学), 2020.
- 21 Wang L, Cheng L, Li H, et al. Determination of ligustilide concentration and its pharmacokinetics in rats with myocardial ischemia by using Chuanxiong Rhizoma and Astragali Radix[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2010, 16(15): 158-161.
- 22 Wu SH, Du JX. A discussion on the energy Ophiopogonis Radix on Qi replenishment[J]. Beijing J Tradit Chin Med(北京中医药), 2016, 35(3): 264-266.
- 23 Ding YQ. LU Shangling's Experience and theoretical explanation of clinical application of maidong (Ophiopogonis Radix)[J]. Shandong J Tradit Chin Med(山东中医杂志), 2020, 39(2): 95-98.
- 24 Zhou X, Liu J, Li JF. Effects and mechanism of quercetin on blood pressure, intestinal flora and ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2020, 32: 1449-1455.
- 25 Hu W, Xu T, Wu P, et al. Luteolin improves cardiac dysfunction in heart failure rats by regulating sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 41017.
- 26 Du Y, Han J, Zhang H, et al. Kaempferol prevents against Ang II-induced cardiac remodeling through attenuating Ang II-induced inflammation and oxidative stress[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(4): 326-335.
- 27 Sun RR. The influence of Huangqibaoxin Decoction and the effective components salvianolic acid B on myocardial fibrosis and TGF- β /smad signal of rats with dilated cardiomyopathy[D]. Nanjing Univ Chin Med (南京中医药大学), 2017.
- 28 Devarakonda T, Valle Raleigh J, Mauro AG, et al. Chronic treatment with serelaxin mitigates adverse remodeling in a murine model of ischemic heart failure and modulates bioactive sphingolipid signaling[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 8897.
- 29 Zhang JH, Lu C, Shi MQ, et al. Effects of Qilishenyuyixinfang on Sirt1/FoxO1/Pgc-1alpha and Nrf2/antioxidant pathways in rats with congestive heart failure[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35(2): 108-115.

收稿日期: 2022-08-01 接受日期:

基金项目: 国家自然科学基金(82174343); 湖南省研究生科研创新项目(CX20210693); 湖南中医药大学湖南省“国内一流建设学科”中医学开放基金项目(2021ZYX14); 湖南中医药大学大学生创新创业训练计划项目(S202010541013)

*通信作者 E-mail: guozhijia112@163.com