

# 基于网络药理学的有关苓桂术甘汤干预治疗心力衰竭的作用机制

谢璇 王青 苏聪平 柳金英 张诗晗 王伟 郭淑贞

(北京中医药大学中医学院,北京,100029)

**摘要** 目的:根据网络药理学方法寻找苓桂术甘汤治疗心血管疾病的潜在靶点。方法:从在线的中医药生物信息学分析网站(BATMAN-TCM)筛查和预见苓桂术甘汤干预心力衰竭的可能的有效成分及其作用于心力衰竭的靶点。使用 Cytoscape 软件建立苓桂术甘汤以及其中所含的单味药针对心力衰竭的靶点-成分网络图。采取韦恩图(Venny 2.1)进一步研究苓桂术甘汤中茯苓及甘草治疗心力衰竭的机制。结果:我们从结果里发现苓桂术甘汤在治疗心力衰竭方面有79个活性成分,有18个靶点与心力衰竭是相关的,且检索到的靶点和有效成分有紧密的关系,找到的18个靶点主要是:ACE;ADRA2A;ADRA2B等。甘草在苓桂术甘汤中的靶点数最多,占全方治疗心力衰竭总靶点数的94.4%。结论:苓桂术甘汤改善心力衰竭的机制可能与降低Ang II、抑制RAS的活性、调节交感神经系统等具有相关性,其中甘草在治疗心力衰竭方面是苓桂术甘汤中最突出药物。

**关键词** 苓桂术甘汤;网络药理学;茯苓;甘草;心力衰竭;靶点

## Action Mechanism of Lingui Zhugan Decoction for the Treatment of Heart Failure Based on Network Pharmacology

Xie Xuan, Wang Qing, Su Congping, Liu Jinying, Zhang Shihan, Wang Wei, Guo Shuzhen

(School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract Objective:** To explore the potential targets of Lingui Zhugan Decoction for the treatment of heart failure by using network pharmacology. **Methods:** A bioinformatics analysis website for traditional Chinese medicine (BATMAN-TCM) was used to predict and screen the possible active components of Lingui Zhugan Decoction in the intervention of heart failure and its targets for heart failure. The Cytoscape software was used to construct a target-component network for the treatment of heart failure with Lingui Zhugan Decoction and its single medicines. Venn diagram (Venny 2.1) was used to further study the mechanism of Poria and Radix et Rhizoma Glycyrrhizae of Lingui Zhugan Decoction in the treatment of heart failure. **Results:** A total of 79 active components in the Lingui Zhugan Decoction were screened out from the results. There were 18 targets associated with heart failure, and the active components and targets were closely related. The 18 targets obtained mainly included: ACE; ADRA2A; ADRA2B and so on. The target number of Radix et Rhizoma Glycyrrhizae in Lingui Zhugan Decoction was the largest that it accounted for 94.4% of the total targets of the decoction in the treatment for heart failure. **Conclusion:** The mechanism of Lingui Zhugan Decoction in improving heart failure may be related to the decrease of AngII, the inhibition of RAS activity, and the regulation of sympathetic nervous system, etc. Among which, Radix et Rhizoma Glycyrrhizae is the most prominent in the aspect of Lingui Zhugan Decoction in treating heart failure.

**Key Words** Lingui Zhugan Decoction; Network pharmacology; Poria; Radix et Rhizoma Glycyrrhizae; Heart failure; Target  
中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.011

苓桂术甘汤出自张仲景《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》:“心下有痰饮,胸胁支满,目眩,苓桂术甘汤主之”。“夫短气有微饮,当从小便去之,苓桂术甘汤主之;肾气丸亦主之”。及《伤寒论》原文“伤寒若吐若下后,心下逆满,气上冲胸,起则头眩,

脉沉紧,发汗则动经,身为振振摇者,茯苓桂枝白术甘草汤主之”。该方具有温阳化饮,健脾利湿之功效的临床常用方剂。茯苓具有淡渗利湿的功效,可以驱逐饮邪自小便而出,因利而去,故为君药。桂枝通阳化气,使饮邪从汗而解,又兼有平冲降逆之功,故

以为臣,与茯苓相配伍,一利一温,对于寒性的水饮停滞者,有温化渗利的优点。湿生于脾,脾虚则湿气渐起,白术燥湿健脾,助脾运化,使脾阳盛而水湿自去,佐茯苓还可以消痰以除支满。甘草补中,佐桂枝培育土气以制水邪,四药合用共奏饮去脾和,湿不复起之功效。可用于治疗痰饮病,短气,眩晕,心悸,胃口差,耳鸣,耳聋,美尼尔氏综合征,心脏病中有心绞痛、水肿、喘咳、漏尿、各种神经官能症、慢性肾小球肾炎等多种疾病。其在应用上加减化痰很灵活,治病范围也很广泛,临床只要运用得当,效果非常好。

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)指由多种情况所导致的心肌损伤造成心脏功能结构的该百年,致使充盈功能低下导致心室泵血以至射血量不足,达不到器官及组织代谢所需要的血量的一种复杂的临床综合征,是一种临床多发病、常见病,是多种心血管疾病的最后结局。心力衰竭患者在寻求西医的治疗过程中会产生大量的金钱花费、疗效确有可能不是十分显著,并且由于经济原因,一部分患者往往不能遵从医生的指导用药,私有的减药,这对于疾病的治疗是十分不利的,因此我们需要在中医领域探寻治疗心功能衰竭的方法,达到在临床上愈发频繁的运用中医经典方剂的效果。自研究开始以来有许多关于苓桂术甘汤治疗心血管疾病的结果,苓桂术甘汤也从一个简单的经方转变为临床常用的治疗高血压、冠心病、心律失常、CHF等疾病方剂<sup>[1-7]</sup>。施慧等<sup>[8]</sup>运用苓桂术甘汤的含药血清,在大鼠原代心肌细胞上用脂多糖来诱导并观察 IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路上相关蛋白表达,结果表明苓桂术甘汤通过对下游靶分子的转录进行干预,可以有有效的调节 IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白表达,进一步达到减弱细胞因子的过度激活的目的。此外,苓桂术甘汤能明显降低 CHF 大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、ET-1、TNF- $\alpha$  和 Ang II 水平,抑制大鼠心室重构,大大提高 CHF 大鼠心脏舒缩能力的作用,还能使采用多柔比星造模的心力衰竭大鼠的心脏功能,结果显示苓桂术甘汤具有抗多柔比星所造成的心肌毒性作用,其机理可能是抑制脂肪酸氧化以及 AMPK 活化<sup>[9-10]</sup>。然而,中药方剂中具有多种复杂的化学成分以及其治疗疾病的多样化,导致在心力衰竭方面苓桂术甘汤的具体作用原理目前还是不明朗,所以我们采用网络药理学的方式深入发掘苓桂术甘汤主要的活性成分以及所对应的作用靶点并通过 Cytoscape 软件研究其与病种间的相关性,从而将苓桂术甘汤干预治

疗心力衰竭的作用机制完整的有条理的梳理出来,这对未来治疗心力衰竭具有深远意义<sup>[11]</sup>。

## 1 材料与方法

1.1 靶点及其相对的有效成分的预测挖掘 在 BATMAN-TCM 数据库中寻找苓桂术甘汤治疗心力衰竭的潜在靶点,进入 BATMAN-TCM 服务器(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>),分别输入苓桂术甘汤主要靶点,取得分别的靶点相对的有效成分选择的结果,应用得到的具体数据进行分析<sup>[12]</sup>。通过系统解读疾病与靶点之间的关系连接,BATMAN-TCM 可以针对活性成分与目的靶点之间的关联性进行评判(Score)。应用统计分析方法,采用最优的衍算方法得到苓桂术甘汤治疗疾病的有意义的 P 值。之后我们选择苓桂术甘汤所治疗的疾病种有统计学意义的。以  $P < 0.05$  作为“通路-药物”结构构建的基本要求。以 Score cut off = 20 为基线,得到苓桂术甘汤治疗心力衰竭的具有统计学意义的分析报告,以及其所对应的靶点,并且得到活性成分的结果。

1.2 有效成分和靶点的网络构建与分析 根据得到的活性成分与可能的靶点,我们采用 Cytoscape 软件,利用关联功能(Merge)建立一个药物-靶点网络系统。在生成的网络图里,线代表化合物-靶点的相互作用,节点代表化合物和靶点。

1.3 茯苓与甘草靶点分析 苓桂术甘汤重用茯苓为君,甘草虽为佐使药却有不可替代的意义。《医宗金鉴》:“《灵枢》谓心胞络之脉动则病胸胁支满者,谓痰饮积于心胞,其病则必若是也。目眩者,痰饮阻其胸中之阳,不能布津于上也。茯苓淡渗,遂饮出下窍,因利而去,故用以为君。桂枝通阳输水走皮毛,从汗而解,故以为臣。白术燥湿,佐茯苓消痰以除支满。甘草补中,佐桂枝建土以制水邪也。在 BATMAN-TCM 中寻找君药茯苓和佐使药甘草治疗心力衰竭的靶点。使用韦恩图(Venn diagram)深入探索茯苓与甘草治疗心力衰竭的不同作用机理。

## 2 结果

2.1 在 BATMAN-TCM 数据库中,检索苓桂术甘汤干预治疗心力衰竭的靶点,发现苓桂术甘汤治疗心力衰竭的靶点共 18 个,如表 1 所示,(其中治疗心力衰竭靶点为 14 个,另外含有充血性心力衰竭靶点 6 个,ADRBK1;TNF 为两者共有靶点,)是苓桂术甘汤治疗心力衰竭有效靶点,与心力衰竭的典型信号通路相一致( $P < 0.05$ )。

2.2 检索苓桂术甘汤的有效成分 在 BATMAN-

TCM 中我们检索出苓桂术甘汤中共有 178 个化合物,茯苓含 54 种化合物、桂枝含 32 种化合物、白术含 26 种化合物、甘草含 172 种化合物。通过人工检索得到 79 个苓桂术甘汤干预治疗心力衰竭的靶点所对应的化合物。在表 2 中,若某些靶点对应的靶成分多于 3 个,则只写出其对应的前 3 个成分,这里包括木质素、有机酸、生物碱、皂苷及萜类等 ( $P < 0.05$ )。而后,分别将 18 个心力衰竭靶点输入单味药检索中,得到各个药治疗心力衰竭做出贡献的相关成分,在表 3 中,若有某些靶点具有多于 3 个靶成分,则只列出排名前 3 的成分 ( $P < 0.05$ )。

表 1 苓桂术甘汤治疗心力衰竭对应靶点 (Score cut off = 20)

序号	类型	靶点
1	angiotensin converting enzyme	ACE
2	adrenoceptor alpha 2A	ADRA2A
3	adrenoceptor alpha 2B	ADRA2B
4	Beta-adrenergic receptor kinase 1	ADRBK1
5	angiotensin II receptor type 1	AGTR1
6	ATPase Na +/K + transporting subunit alpha 1	ATPIA1
7	ATPase Na +/K + transporting subunit alpha 2	ATPIA2
8	arginine vasopressin	AVP
9	arginine vasopressin receptor 1A	AVPR1A
10	arginine vasopressin receptor 2	AVPR2
11	calcium voltage-gated channel subunit alpha1	CACNA1G
12	calcium voltage-gated channel subunit alpha 1	CACNA1I
13	endothelin 1	EDN1
14	guanylate cyclase 1 ,soluble, beta 3	GUCY1B3
15	phosphatidylinositol-4,5 -bisphosphate 3 -kinase catalytic subunit gamma	PIK3CG
16	phospholamban	PLN
17	tumor necrosis factor	TNF
18	urotensin 2 receptor Homo sapiens	UTS2R

2.3 活性成分-作用靶点的网络模型的建立及解析

采用 Cytoscape 软件建立在衰竭方面,苓桂术甘汤中有效成分-作用靶点的网络结构示意图。在图 1 中我们可以看出,在治疗心力衰竭方面的 18 个潜在靶点分别对应 79 个活性成分,多种的有效的成分对应同一个的靶点,也可以对应不同的靶点,这全面展示出苓桂术甘汤在治疗心力衰竭种的多靶点、多成分的作用原理。

2.4 茯苓与甘草靶点解析 利用韦恩图 (Venny

2.1) 深入探索苓桂术甘汤中的君药茯苓与佐使药甘草在治疗心力衰竭的机制方面的关系。结果表明,在治疗心力衰竭上茯苓与甘草共有的靶点数量为 4,占 2 药全部靶点数的 23.5%;茯苓独有的靶点数为 0,(其全部靶点为充血性心力衰竭靶点);甘草独有的靶点数为 13(甘草的靶点中,心力衰竭靶点为

14 个,充血性心力衰竭靶点 6 个,ADRBK1;TNF 为共有靶点),占总数的 76.5%。

表 2 苓桂术甘汤治疗心力衰竭靶点对应成分 (Score cut off = 20)

序号	NCBI ID	靶点	化合物
1	1 636	ACE	5-Cinnamoyl-9-O-Acetylphototaxicin I O-Acetylpachymic Acid-25-Ol Beta-Amyrin Acetate
2	476	ADRA2A	Undecan-2-Ol Ergotamine Narwedine
3	151	ADRA2B	Ergotamine Narwedine Styrene
4	156	ADRBK1	Styrene 3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
5	185	AGTR1	Styrene Alpha-Trihydroxy Coprostanic Acid Trans-Cinnamic Acid
6	476	ATPIA1	Ruvoside Isoramanone Glycyrrhizic Acid
7	477	ATPIA2	3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
8	551	AVP	Ergotamine Styrene Tetrahydroharmine
9	552	AVPR1A	Ergotamine Tetrahydroharmine Urea
10	554	AVPR2	Ergotamine Styrene 3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
11	8 913	CACNA1G	18beta-Glycyrrhetic Acid
12	8 911	CACNA1I	18beta-Glycyrrhetic Acid
13	1 906	EDN1	Eburicol 3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
14	2 983	GUCY1B3	Eburicol
15	5 294	PIK3CG	3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
16	5 350	PLN	Ergotamine Urea 3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
17	7 124	TNF	Hinesol Coumarinic Acid Ergotamine
18	2837	UTS2R	Styrene 3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One Tetrahydropalmatine

表3 苓桂术甘汤治疗心力衰竭靶点单味药对应成分 (Score cut off = 20)

序号	靶点	茯苓	桂枝	白术	甘草
1	ACE	Beta-Amyrin Acetate	5-Cinnamoyl-9-O-Acetylphototaxicin I	12 ( Alpha-Methyl Butyryl)-14-Acetyl-2e, 8z, 10e-Atractylenetriol	Tetrahydropalmatine
		10-Hydroxyacetylbaecatin Vi	Acetic Acid		
		O-Acetylpachymic Acid-25-Ol	Trans-Cinnamic Acid		
2	ADRA2A	Ergotamine	Styrene		Narwedine
		Undecan-2-Ol			Tetrahydroharminine
					3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
3	ADRA2B	Ergotamine	Styrene		Narwedine
					Tetrahydroharminine
					Tetrahydropalmatine
4	ADRBK1		Styrene		3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
5	AGTR1		Trans-Cinnamic Acid		Alpha-Trihydroxy Coprostanic Acid
			Styrene		
6	ATP1A1			Atractylenolide Iii	Ruvoside
					Licoricesaponine F3
					Monoammonium Glycyrrhizinate
7	ATP1A2				3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
8	AVP	Ergotamine	Styrene		Tetrahydroharminine
					Urea
					3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
9	AVPR1A	Ergotamine			Tetrahydroharminine
					Urea
					Tetrahydropalmatine
10	AVPR2	Ergotamine	Styrene		3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
11	CACNA1G				18beta-Glycyrrhetic Acid
12	CACNA1I				18beta-Glycyrrhetic Acid
13	EDN1	Eburicol			3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
14	GUCY1B3	Eburicol			
15	PIK3CG				3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
16	PLN	Ergotamine			Urea
					-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
17	TNF	Hydrangeic Acid	Coumarinic Acid	Hinesol	Urea
		Ergotamine	Nerolidol	Jurubine	3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
			Trans-Cinnamic Acid	Beta-Eudesmol	
18	UTS2R		Styrene		3-Methyl-6, 7, 8-Trihydropyrrolo [ 1, 2-A ] Pyrimidin-2-One
					Tetrahydropalmatine

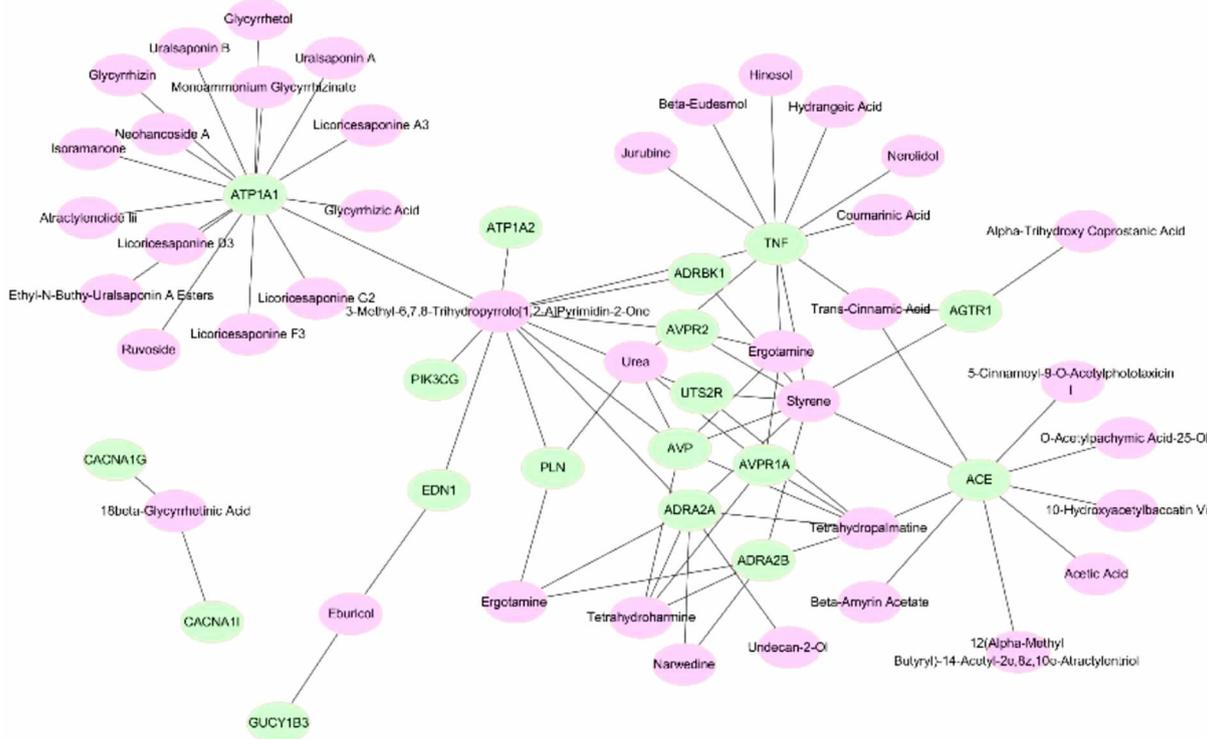


图1 苓桂术甘汤治疗心力衰竭的有效成分-作用靶点网络结构图

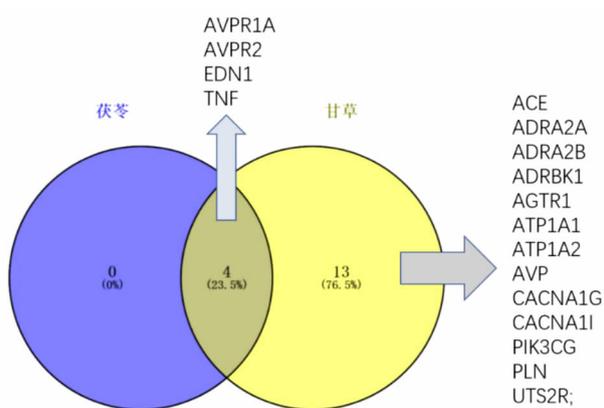


图2 治疗心力衰竭方面茯苓与甘草共同及独有的靶点分析图

### 3 讨论

现今研究中药方剂主要采用的是固有的分离提取法,例如水提醇沉法、溶剂提取法、超临界流体提取法、水蒸气蒸馏法通过将其内涵的有用部位及活性成分汲取出来,或者研究其内含的某些单体药物,以动物或细胞等实验方法用来测试,以期得到治疗疾病的活性成分组合,或研究某些活性部位的作用机理,再将其进行组合从而促进中药新药的再开发与利用<sup>[13]</sup>。通过大量的实验研究我们得到了一些研究成果,但因时间花费大,且研究的结果可能与临床实际有所出入,而中药方剂具有成分多靶点多的特征使其在单一种类的研究方面不能很好的展示出中药的优点,因此采用原来的方式得到的结果不能

很好的展现出中药方剂的疗效<sup>[14]</sup>。结合网络药理学来深入挖掘中药方剂的特征,根据中药里的化学成分是明了的,疾病中的靶点也是清楚的前提下,多角度全方位的利用现代科技带来的研究成果,并且使用在线工具绘制中药方剂里化学成分的多靶点、多路径的作用机制示意图,并使有效成分与相关靶标及疾病的复杂分子作用机制可以直截了当的展示在世人面前。这种方法对中药新药的再开发再利用给予新的可能<sup>[15]</sup>。

文中用苓桂术甘汤为代表,利用在线的中医药生物信息学分析网站探索苓桂术甘汤治疗心力衰竭的可能,并用得到的相关靶点进行深入挖掘,根据靶点与疾病可能存在的相关道路,推测苓桂术甘汤治疗心力衰竭的可能机理,并且筛选了苓桂术甘汤中君药茯苓与佐使药甘草的治疗心力衰竭的靶点。统计结果给我们展现出苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的作用机制靶点包括1型血管紧张素II受体、 $\alpha_2$ 型肾上腺素受体、血管紧张素转化酶等。众多实验表明,抑制肾素-血管紧张素系统活性、降低血管紧张素II、全面阻滞交感神经系统是治疗心力衰竭的关键的症结<sup>[16-18]</sup>。由表3显示,虽然检索桂枝与白术时没有显示其具有抗心力衰竭的作用,但其中某些成分对苓桂术甘汤整体治疗心力衰竭做出了贡献,体现出方剂中君臣佐使的特性。通过分析君药茯苓与佐使药甘草的靶点我们发现,甘草在苓桂术甘汤

治疗心力衰竭的过程中担任重要作用因素。有实验研究表明,甘草在治疗心力衰竭方面有特殊贡献,以炙甘草汤——以甘草为君药,联合曲美他嗪可明显提高慢性老年性心力衰竭合并窦性心动过缓患者的心脏舒缩功能,降低血浆 NT-proBNP 和 H-FABP 水平,改善心功能。而与麻黄附子细辛汤连用炙甘草汤可使窦性心动过缓的患者,更有效地活气血、养心脉,使心率趋于稳定,提高治疗总有效率<sup>[19-20]</sup>。体外实验研究表明在心肌细胞内甘草次酸和甘草酸可以发挥作用使活性氧的含量下降,而甘草次酸和甘草酸是甘草治疗心力衰竭的突出疗效组成部分<sup>[21]</sup>。与桂枝和茯苓配伍可以达到增加药理效果的疗的心血管疾病的功效,桂枝甘草汤可以有效保护采用冠脉结扎术造模的心力衰竭大鼠的心肌功能,其主要的的作用机理为消灭氧自由基,抗脂质氧化,及下调 TGF- $\beta$ 1、ICAM-1 表达;通过分析心率、治疗效果、中医症候积分、及心电图,加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤具有十分明显的减轻心悸体征的疗效,能大大减弱心悸症状,降低心肌缺血的情况;防己黄芪汤可增强心力衰竭所致水肿患者的心功能,提高 24 h 尿量,改善治疗效果,且安全性好;真武汤合防己黄芪汤加减可以使 CHF 患者的心功能分级提升、改善心功能和心室重构、中医证候方面产生显著疗效<sup>[22]</sup>。

通过对苓桂术甘汤相关靶点与化学成分的相互作用进行分析,或许可以发现中药方剂在分子水平上的繁杂的作用原理,从网络水平和分子水平研究经典方剂苓桂术甘汤治疗心力衰竭的具体机理,为经方治疗心力衰竭提供现代化的科学研究结果。通过网络药理学研究“药物-疾病-基因-靶点”的互相影响,可从多维度展现中药方剂的治疗情况,可能对苓桂术甘汤的药理作用靶点、筛选其中有效靶成分做出提示,结合文献分析可明显降低实验强度,加速中药科学化进程及对临床应用经方做出重要提示<sup>[23-24]</sup>。

#### 参考文献

[1] 张瑜,杜武勋,张少强,等. 苓桂术甘汤治疗心血管系统疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(2):222-224.

[2] 张雨田. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(6):661-662.

[3] 杨潮,李雪萍,魏蜀君,等. 苓桂术甘汤加减联合西医治疗对慢性心力衰竭患者炎症因子、T 淋巴细胞亚群及心功能的影响[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(7):1001-1005.

[4] 王少明,田新利. 苓桂术甘汤加减联合西药治疗慢性心力衰竭的疗效及对心功能的影响[J]. 中国急救医学,2016,36(s1):125-126.

[5] 刘荣华. 苓桂术甘汤加减联合西药改善慢性心力衰竭患者心功能临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2016,10(5):174-175.

[6] 裴国宪. 苓桂术甘汤加减治疗老年慢性心力衰竭 32 例[J]. 河南中医,2018,38(3):350-352.

[7] 陈少旭,梁小银,侯晓亮. 苓桂术甘汤配方颗粒加味治疗慢性射血分数降低心力衰竭的临床观察[J]. 光明中医,2018,33(8):1104-1107.

[8] 施慧,王靓,许闪,等. 苓桂术甘汤含药血清对脂多糖诱导大鼠心肌细胞 IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(10):1215-1219.

[9] 方海雁,黄金玲,桑方方,等. 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭大鼠 Ang II、ET-1、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2010,29(2):53-55.

[10] 谭劭杰,孟昭阳,彭兆龙. 温阳利水法治疗慢性心力衰竭并文献复习[J]. 中国医药,2016,11(4):485-488.

[11] 龙伟. “计算中药学”在中药药性及复方研究中的应用[D]. 北京:北京协和医学院,2011.

[12] Liu Z, Guo F, Wang Y, et al. BATMAN -TCM: a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. Scientific Reports,2016,6:21146.

[13] 换锦花,巴山冷杉及金山五味子的化学成分和生物活性研究[D]. 武汉:华中科技大学,2016.

[14] Hao P, Fan J, Jing C, et al. Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease, Evidence and Potential Mechanisms[J]. Journal of the American College of Cardiology,2017,69(24):2952.

[15] 吴钉红,丘小惠,朱伟,等. 网络药理学方法探讨清热中药治疗冠心病作用机制[J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1004-1008.

[16] Teerlink J R. Neurohumoral mechanisms in heart failure: a central role for the renin-angiotensin system[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology,1996,27 Suppl 2(6):S1.

[17] Wong C, Mahapatra N R, Chitbangonsyn S, et al. The angiotensin II receptor (Agt1a): functional regulatory polymorphisms in a locus genetically linked to blood pressure variation in the mouse[J]. Physiological Genomics,2003,14(1):83.

[18] Wasilewska A, Franciszek S, Czewski, Hudson A L, et al. Fluorinated analogues of marsanidine, a highly  $\alpha$ 2-AR/imidazoline II binding site-selective hypotensive agent. Synthesis and biological activities[J]. European Journal of Medicinal Chemistry,2014,87(87):386-397.

[19] 赵新华,周艺,王莹,等. 曲美他嗪联合炙甘草汤治疗老年慢性心力衰竭合并窦性心动过缓的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(16):2358-2360.

[20] 王文睿. 炙甘草汤合麻黄附子细辛汤对窦性心动过缓治疗的效果研究[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊),2017,4(49):9671-9671.

[21] 郑磊,付帮泽,解华,等. 甘草酸和甘草次酸对 H9c2 鼠心肌细胞活性氧水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):21-25.

[22] 万嘉洋,杨洁红,虞立,等. 甘草次酸、甘草昔配伍次乌头碱对慢性心衰大鼠细胞凋亡通路的影响[J]. 中成药,2017,39(10):2018-2023.

[23] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nature Chemical Biology,2008,4(11):682-690.

[24] 任郭珉. 基于文本挖掘的药用植物数据库的建立及网络药理学分析[D]. 北京:北京协和医学院,2014.