

# 基于数据挖掘、网络药理学和分子对接技术探讨国家专利中药复方治疗心房颤动的用药规律及作用机制



魏蒙召<sup>1</sup>, 丁健<sup>1</sup>, 葛岚<sup>1, 2, 3</sup>, 刘耶露<sup>4</sup>, 程晓昱<sup>1, 2, 3</sup>

1. 安徽中医药大学第一临床医学院 (合肥 230038)
2. 安徽中医药大学第一附属医院老年病中心心血管内科 (合肥 230031)
3. 安徽程氏内科流派工作室 (合肥 230031)
4. 安徽省第二人民医院康复科 (合肥 230041)

**【摘要】目的** 分析国家专利中药复方治疗心房颤动 (AF) 的用药规律, 并探讨核心药物组合的潜在作用机制。**方法** 检索国家知识产权局专利数据库搜集治疗 AF 的中药复方, 建立药物数据库, 采用频次统计、关联规则、聚类分析等方法总结组方规律, 筛选核心药物组合; 进一步运用网络药理学方法预测其活性成分、作用靶点及信号通路, 并通过分子对接验证其作用机制。**结果** 共纳入 188 首 AF 专利复方, 涉及 304 味中药。高频药物包括麦冬、丹参、地黄等, 药性药味以温、甘为主, 多归心经, 功效以补虚、活血化瘀、安神为主。关联规则分析获得 13 组药对, 聚类分析得到 5 类药物组合, 其中麦冬-炙甘草-地黄为核心药物组合。网络药理学筛选出其 11 个活性成分、72 个作用靶点, 核心靶点包括丝氨酸 / 苏氨酸激酶 1 (AKT1)、热休克蛋白 90  $\alpha$  家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 等, 主要涉及化学致癌-受体激活、脂质与动脉粥样硬化等通路。分子对接结果显示, 细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 19 (CYP2C19) 与薯蓣皂素、CYP2C19 与曼陀罗灵、AKT1 与丹参醇 A、磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (PIK3CA) 与二氢白屈菜红碱具有较强结合活性。**结论** 国家专利中药复方治疗 AF 以益气养阴复脉为主要治法, 辅以活血、清热、安神。核心药物组合麦冬-炙甘草-地黄可能通过丹参醇 A、二氢白屈菜红碱等成分, 作用于 AKT1、CYP2C19 等关键靶点, 调控化学致癌-受体激活、脂质与动脉粥样硬化等信号通路, 从而发挥治疗 AF 的作用。

**【关键词】** 心房颤动; 中药复方; 国家专利; 用药规律; 作用机制; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接

**【中图分类号】** R285 **【文献标识码】** A

Exploring the medication rules and mechanism of action of national patent traditional Chinese medicine compound in the treatment of atrial fibrillation based on data mining, network pharmacology and molecular docking technology

WEI Mengzhao<sup>1</sup>, DING Jian<sup>1</sup>, GE Lan<sup>1, 2, 3</sup>, LIU Yelu<sup>4</sup>, CHENG Xiaoyu<sup>1, 2, 3</sup>

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508093

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (国中医药人教函 [2023]85 号); 安徽省卫生健康省财政支持重点科研项目 (AHWJ2023A10087); 安徽省中医药传承创新科研项目 (2024CCX277); 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心慢病管理研究课题 (GWJMB202510021099)

通信作者: 程晓昱, 硕士, 教授, 博士研究生导师, Email: cxy478@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

1. The First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China
  2. Department of Cardiovascular Medicine, Geriatrics Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China
  3. Anhui Cheng's Internal Medicine School Workshop, Hefei 230031, China
  4. Department of Rehabilitation, The Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230041, China
- Corresponding author: CHENG Xiaoyu, Email: cxy478@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the medication rules of national patent traditional Chinese medicine (TCM) compound prescriptions for the treatment of atrial fibrillation (AF) and explore the potential mechanism of action of the core drug combinations. **Methods** Patent TCM compound prescriptions for AF were retrieved from China National Intellectual Property Administration patent database, and a drug database was established. Frequency statistics, association rules, and cluster analysis were used to summarize the prescription rules and screen out the core drug combinations. Network pharmacology was further applied to predict the active components, targets, and signaling pathways, and molecular docking was used to verify the mechanism of action. **Results** A total of 188 patent compound prescriptions for AF were included, involving 304 types of TCMs. High-frequency drugs included *Ophiopogon Radix*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, and *Rehmannia Radix*, with warm and sweet properties, mostly belonging to the heart meridian, and the main functions were tonifying deficiency, circulating blood and transforming stasis, and calming the mind. Association rules mining yielded 13 drug pairs, and cluster analysis identified 5 drug combinations, among which *Ophiopogon Radix-Glycyrrhizae Radix Preparata-Rehmannia Radix* was the core drug combination. Network pharmacology identified 11 active components and 72 target proteins, with key targets including AKT1, HSP90AA1, and MAPK1, mainly involving pathways such as chemical carcinogenesis-receptor activation and lipid metabolism-atherosclerosis. Molecular docking results showed that CYP2C19 with diosgenin, CYP2C19 with daturilin, AKT1 with danshenol A, and PIK3CA with dihydrochelerythrine all exhibited strong binding activity. **Conclusion** The treatment of AF with national patent TCM compound prescriptions mainly focuses on tonifying qi and nourishing yin to restore the pulse, supplemented by promoting blood circulation, clearing heat, and calming the mind. The core drug combination of *Ophiopogon Radix-Glycyrrhizae Radix Preparata-Rehmannia Radix* may exert therapeutic effects on AF through components such as danshenol A and dihydrochelerythrine, acting on key targets such as AKT1 and CYP2C19, and regulating pathways such as chemical carcinogenesis-receptor activation and lipid metabolism-atherosclerosis.

**【Keywords】** Atrial fibrillation; Traditional Chinese medicine compound; National patent; Medication rules; Mechanism of action; Data mining; Network pharmacology; Molecular docking

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床最常见的心律失常, 轻者仅表现为心悸、胸闷等, 重者可导致心力衰竭、中风、认知障碍和全因死亡<sup>[1-2]</sup>, 严重危害人类健康。流行病学数据<sup>[3-4]</sup>显示, 中国心房颤动患者人数已达 1 200 万, 且随年龄增长及基础疾病的增加, 其发病风险显著提高, 75 岁以上居民患病率已高达 2.4%。目前, 临床以抗凝、控制心室率及导管消融等方案为主的西医治疗虽取得一定疗效, 但仍无法避免 AF 反复发作以及诸多不良反应等难题<sup>[5]</sup>。中医药在

AF 诊治领域的独特优势愈发受到关注, 中药复方基于 AF “痰-瘀-风” 等病理因素被证实可通过多途径调控铁死亡及线粒体自噬、抑制氧化应激、减轻心肌损伤等方面恢复心功能<sup>[6-7]</sup>, 在缓解临床症状、提高生活质量、改善预后方面发挥了重要作用<sup>[8-9]</sup>, 但其机制研究多限于单一通路, 且缺乏对心房组织靶点选择性的验证。

国家专利中药复方是中医药领域技术创新、经验总结的主要成果, 挖掘中药复方对加快专利成果转化、新药开发具有重要意义。本研究

检索国家专利数据库搜集治疗 AF 的相关中药复方, 基于数据挖掘分析其用药规律, 根据挖掘结果进一步结合网络药理学和分子对接技术研究核心药组的有效成分及潜在作用机制, 以期更好地指导 AF 的临床诊疗实践。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据挖掘

#### 1.1.1 纳入标准及排除标准

纳入标准: ①专利名称中明确用于治疗 AF, 或虽名称未直接指明但摘要表明其主要功效为此的复方; ②给药途径限定为内服(如汤剂、丸剂、颗粒剂、胶囊等); ③专利组方药味数 $\geq 2$ 味; ④专利复方中明确说明药物组成、适应证等关键信息。

排除标准: ①复方中包含化学药物; ②药酒、食品、饮品及保健品专利; ③需配合针灸、理疗等其他疗法的专利; ④药味组成完全重复的专利(仅保留最早授权或公布的一项)。

#### 1.1.2 数据来源与检索策略

本研究数据来源于国家知识产权局的专利检索与分析网站(<https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn>)。在“高级查询”界面中同时限定“发明公布”与“发明授权”两种专利类型, 检索时间设置为自建库至 2024 年 12 月 31 日, 在文本名称字段中, 依次使用“心房颤动”“房颤”“心颤”“纤颤”“中医”“中药”进行检索。

#### 1.1.3 数据规范化处理

所有纳入的中药复方数据均使用 Microsoft Excel 2016 软件进行录入与初步整理。为确保中药名称及属性的准确性, 研究依据《中国药典》2020 年版<sup>[10]</sup>、《中药大辞典》<sup>[11]</sup>、《全国中草药汇编(第 2 版)》<sup>[12]</sup>及《中华本草(第 2 册)》<sup>[13]</sup>建立分级参考标准, 对录入的中药名称、功效分类、性味归经进行系统规范化处理, 其中优先采用《中国药典》2020 年版作为权威标准, 如“生甘草”规范为“甘草”。对于上述文献均未收录的中药(如大云、金佛草), 则保留其原名但不纳入相关研究分析。数据构建与标准化过程中, 由 2 名研究者分别独立完成检索、录入、筛选与规范化处理工作, 并由第 3 名研究者进行全程监督与复核, 采取双盲方式确保最终数据的可靠性。

#### 1.1.4 数据分析

完成数据初步整理后, 将各专利信息按公开号、专利名称、摘要、发明人及药物组成等逐一录入, 构建治疗 AF 的国家专利中药复方药物数据库。对复方中的药物进行频次、功效分类及性味归经的统计分析。将用药频次 $> 30$ 的药物定义为高频用药。基于所收集的处方数据, 利用 SPSS Modeler 18.0 软件, 采用 Apriori 算法, 设置最低支持度和置信度, 进行关联规则分析, 并统计支持度、置信度及增益, 深入挖掘不同药物之间的潜在关联性, 探讨其组方配伍规律<sup>[14]</sup>。筛选用药频次排序前 20 位的药物, 利用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行变量聚类分析, 以杰卡德距离为区间测度, 并勾选谱系图对聚类结果进行可视化呈现, 有效辨识出数据中隐含的药物聚集群<sup>[15]</sup>。基于数据挖掘结果, 并结合临床 AF 病因病机, 确定治疗 AF 的核心药物组合。

## 1.2 网络药理学研究

### 1.2.1 核心药物组合治疗 AF 潜在靶点筛选

基于 TCMSp (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 数据库, 以核心药物组合中各药物名称为关键词检索其活性成分, 设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 与类药性(drug likeness, DL) $\geq 0.18$ 为筛选条件, 经去重后得到核心药物组合的潜在活性成分。借助 Swiss Target 平台, 限定物种为“人(homo sapiens)”且“概率(probability)大于 0”, 预测上述成分的作用靶点并去除重复值。从 Genecards、OMIM 及 DrugBank 数据库中分别以“atrial fibrillation”和“AF”为关键词检索 AF 相关靶点; 为进一步提高靶点与疾病相关性, 计算 Genecards 数据库中所有靶点“Relevance Score”的中位数( $M$ ), 筛选得分高于  $2M$  的靶点, 并与另两个数据库所得结果合并、去重, 最终确立 AF 的疾病靶点集。将核心药物组合的活性成分靶点与疾病靶点取交集, 获得共有靶点作为核心药物组合治疗 AF 的潜在作用靶标; 最后运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建并可视化“药物-活性成分-靶点”网络, 获取核心药物组合治疗 AF 的作用靶点。

### 1.2.2 蛋白-蛋白相互作用网络图的构建及核心靶点的获取

将潜在作用靶点导入 STRING 数据库, 以“homo sapiens”为物种并设定置信度 $\geq 0.9$ 构建

蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 剔除游离节点后导入 Cytoscape 3.9.1 软件。进一步借助 Network Analyst 工具进行网络拓扑分析, 并依据度值 (degree) 排序筛选出核心靶点进行可视化。

### 1.2.3 GO和KEGG富集分析

利用 DAVID 数据库对筛选得到的潜在靶点进行了基因本体 (gene ontology, GO) 功能和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, 物种限定为 “homo sapiens”, 设定  $P \leq 0.01$  为显著性阈值; 所得富集结果进一步借助微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 完成可视化绘图。

### 1.2.4 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络的构建

基于上述富集分析所获得的通路结果, 将其与已确定的核心药物组合、活性成分及 AF 治疗靶点进行整合, 运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 “药物-成分-靶点-通路-疾病” 多维调控网络。进一步对该网络进行拓扑学分析, 并依据度值筛选出核心药物组合中治疗 AF 的主要活性成分。

### 1.2.5 分子对接研究

从 PubChem 数据库获取主要活性成分的 3D 结构 (SDF 格式), 并从 PDB 数据库下载对应靶点蛋白的晶体结构; 利用 AutoDockTools 1.5.7 软件对蛋白结构进行预处理, 包括去除水分子、加氢等, 同时对小分子进行配体与电荷计算; 在此基础上进行分子对接并计算结合能, 筛选出结合能最低的对接构象, 保存为 PDBQT 格式; 最后采用 PyMOL 3.0.0 软件对该最优构象进行结构可视化, 展示成分与靶点间的相互作用模式。

## 2 结果

### 2.1 数据挖掘分析

#### 2.1.1 高频用药

共纳入符合标准的专利 188 项, 筛选流程图见图 1。188 首中药复方涉及 304 味中药, 总用药频次 2 273 次, 其中用药最少的复方仅 2 味药 (专利公开号: CN118304374A), 用药最多的有 51 味药 (专利公开号: CN101991816A), 平均用药 12.09 味。用药频次 > 30 的高频用药共 20 味, 用药 782 次, 占总用药频次的 34.40%。见表 1。用药频次前 5 味的中药分别为麦冬、丹参、地黄、黄芪、炙甘草。

#### 2.1.2 药物功效

188 首中药复方涉及 18 类药物, 使用频次前 3 位分别为补虚药、活血化瘀药、安神药, 具体见表 2。

#### 2.1.3 性味归经

对复方中的药物进行性味归经分析, 结果药性累计 2 800 次, 前 3 位依次为温性药 (801 次, 28.61%)、寒性药 (674 次, 24.07%)、平性药 (651

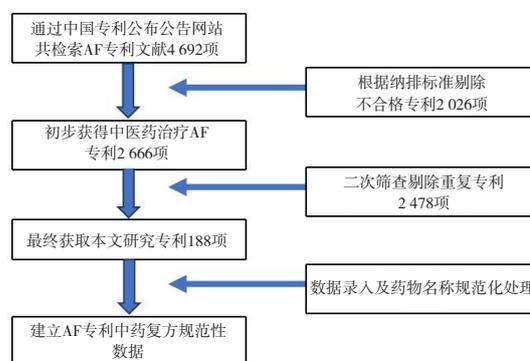


图1 治疗AF的国家专利中药复方的筛选流程图  
Figure 1. The screening flowchart of the national patented TCM compound for the treatment of AF

表1 治疗AF的国家专利中药复方中用药频次前20味药物

Table 1. The top 20 most frequently used drugs in the national patented TCM compound for treating AF

序号	药物	频次	频率 (%)	序号	药物	频次	频率 (%)
1	麦冬	60	2.64	11	人参	39	1.72
2	丹参	50	2.20	12	牡蛎	35	1.54
3	地黄	46	2.02	13	柴胡	34	1.50
4	黄芪	45	1.98	14	龙骨	34	1.50
5	炙甘草	44	1.94	15	陈皮	33	1.45
6	桂枝	42	1.85	16	茯苓	33	1.45
7	党参	41	1.80	17	白术	32	1.41
8	当归	40	1.76	18	黄连	32	1.41
9	酸枣仁	40	1.76	19	三七	32	1.41
10	甘草	39	1.72	20	黄芩	31	1.36

表2 治疗AF的国家专利中药复方中药物功效分类及频次统计

Table 2. Classification of drug efficacy and frequency statistics in the national patented TCM compound for the treatment of AF

序号	功效分类	频次	频率 (%)	序号	功效分类	频次	频率 (%)
1	补虚药	742	34.69	10	收涩药	41	1.92
2	活血化瘀药	400	18.70	11	祛风湿药	29	1.36
3	安神药	255	11.92	12	止咳平喘药	21	0.98
4	清热药	200	9.35	13	泻下药	19	0.89
5	理气药	124	5.80	14	化湿药	19	0.89
6	解表药	118	5.52	15	温里药	18	0.84
7	止血药	49	2.29	16	开窍药	9	0.42
8	利水渗湿药	44	2.06	17	消食药	6	0.28
9	化痰药	44	2.06	18	驱虫药	1	0.05

次, 23.25%); 药味累计 3 703 次, 前 3 位依次为甘味药 (1 291 次, 37.04%)、苦味药 (969 次, 27.80%)、辛味药 (661 次, 18.97%); 归经累计 5 735 次, 前 3 位依次是归心经 (1 122 次, 19.56%)、归肝经 (1 094 次, 19.08%)、归肺经 (860 次, 15.00%), 见图 2。

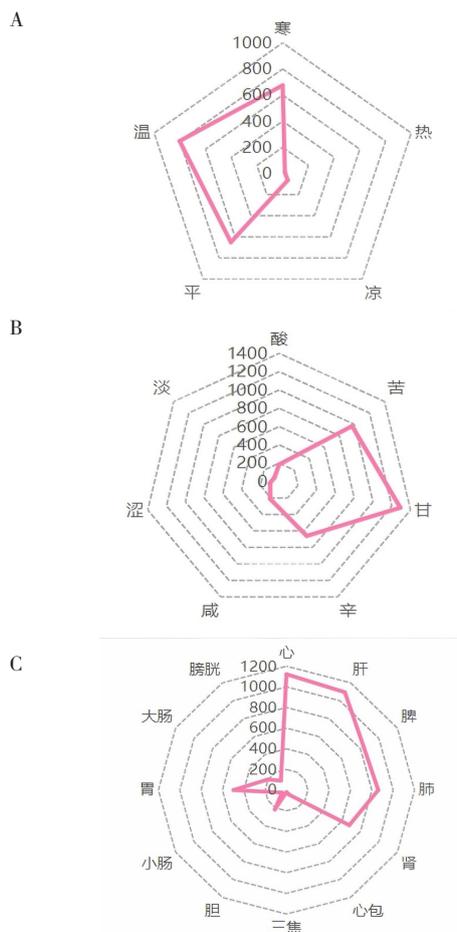


图2 治疗AF国家专利中药复方药物的性味归经分布  
Figure 2. Distribution of properties, flavors, meridian tropism in a national patented TCM compound for the treatment of AF

注: A. 药性; B. 药味; C. 归经。

### 2.1.4 高频用药的关联规则分析

对“1.1.1”项下的 20 味高频用药进行关联规则分析, 设定最低条件支持度为 20%, 最小规则置信度为 50%, 同时限定最大前项数为 2, 获取核心药物组合 13 种, 置信度较高的核心药物组合包括“麦冬-炙甘草”“麦冬-地黄”“地黄-炙甘草-麦冬”等。见图 3、表 3。

### 2.1.5 高频用药的系统聚类分析

对高频药物进行系统聚类, 设置区间距离为 20, 将高频药物分为以下 5 类: I 类包括牡蛎、龙骨、桂枝、柴胡、甘草 (温阳镇心安神类); II 类包括丹参、三七 (活血通脉类); III 类包括当归、陈皮、酸枣仁、黄连、茯苓、黄芩 (清心泻火祛痰类); IV 类包括黄芪、白术、人参 (益气养心类); V 类包括地黄、炙甘草、麦冬、党参 (滋阴养血通阳类)。见图 4。

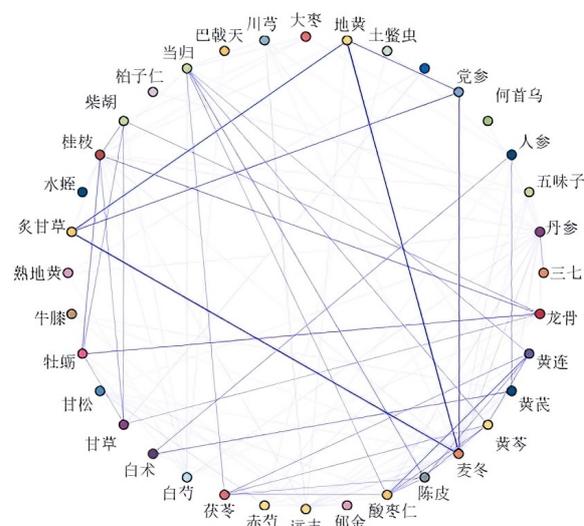


图3 治疗AF的国家专利中药复方中高频药物的关联网络  
Figure 3. The association network of high-frequency drugs in the national patented TCM compound for the treatment of AF

表3 治疗AF的国家专利中药复方中高频用药的关联规则分析结果

Table 3. Analysis results of association rules for high-frequency medications in the national patented TCM compound for the treatment of AF

序号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)	增益
1	麦冬	炙甘草	23.40	93.18	3.02
2	麦冬	地黄	24.47	89.13	2.89
3	地黄	炙甘草、麦冬	21.81	87.80	3.59
4	炙甘草	地黄、麦冬	21.81	87.80	3.75
5	麦冬	党参	21.81	85.37	2.77
6	地黄	炙甘草	23.40	84.09	3.44
7	炙甘草	党参	21.81	80.49	3.44
8	党参	炙甘草、麦冬	21.81	80.49	3.69
9	炙甘草	地黄	24.47	80.43	3.44
10	地黄	党参	21.81	78.05	3.19
11	黄连	酸枣仁	20.74	76.92	4.52
12	党参	地黄、麦冬	21.81	75.61	3.47
13	党参	炙甘草	23.40	75.00	3.44

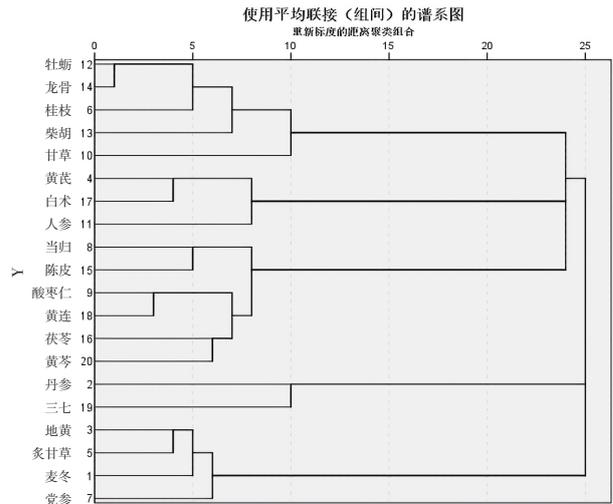


图4 治疗AF的国家专利中药复方中高频用药的系统聚类分析

Figure 4. Systematic cluster analysis of high-frequency medications in the national patented TCM compound for the treatment of AF

2.2 网络药理学分析

2.2.1 核心药物组合治疗AF潜在靶点的筛选

将“麦冬-炙甘草-地黄”确定为核⼼药物组合。通过 TCMS P 数据库筛选得到 11 个活性成分，并借助 SwissTarget 数据库获得 384 个潜在靶点。利用 Cytoscape 3.9.1 构建“核⼼药物组合-活性成

分-作用靶点”网络，该网络包含 397 个节点和 619 条边 (图 5)。进一步整合 Genecards、OMIM 与 DrugBank 数据库中 AF 相关靶点，经去重后得到疾病靶点 924 个。将核⼼药物组合的活性成分靶点与疾病靶点进行交集分析，最终得到 72 个核⼼药物组合治疗 AF 的潜在作用靶点 (图 6)。

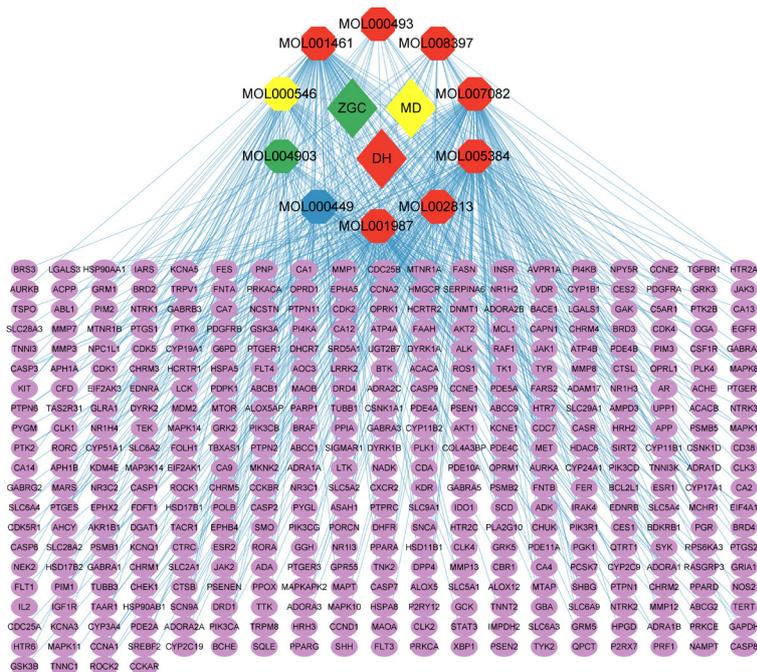


图5 治疗AF的“核⼼药物组合-活性成分-作用靶点”网络图

Figure 5. The network diagram of "core drug combination-active ingredients-target" for the treatment of AF

注：红色、黄色和绿色分别标示地黄 (DH)、麦冬 (MD) 及炙甘草 (ZGC) 与其活性成分；蓝色代表三者共有成分，紫色圆形为其作用靶点。

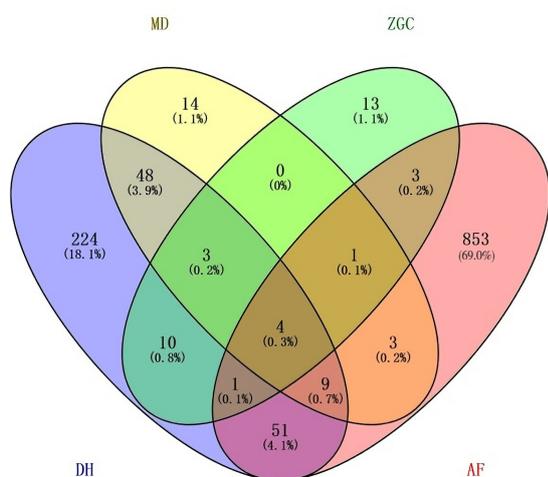


图6 核心药物组合与AF交集靶点韦恩图

Figure 6. Venn diagram of the intersection target between the core TCM combination and AF

注：图中紫色、黄色、绿色分别代表地黄（DH）、麦冬（MD）、炙甘草（ZGC）的活性成分靶点；粉色代表 AF 疾病靶点；数字表示靶点个数。

### 2.2.2 PPI 网络图的构建及核心靶点的获取

使用 Cytoscape 3.9.1 构建 PPI 网络图，共有 50 个节点，176 条边。以度值  $\geq 10$  为条件筛选出的 10 个靶点作为核心靶点，包括丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT1)、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)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1,

ESR1)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 19 (cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19, CYP2C19)、RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (RAF proto-oncogene, serine/threonine kinase 1, RAF-1)、热休克蛋白家族 A (HSP70) 成员 8 [heat shock protein family A (HSP70) member 8, HSPA8] 和细胞色素 P450 家族 3 亚家族 A 成员 4 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4, CYP3A4)。结果见图 7。

### 2.2.3 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 数据库进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析，得到 1 076 个 GO 功能条目，其中包含生物过程 (biological process, BP) 940 个，细胞成分 (cellular component, CC) 57 个，分子功能 (molecular function, MF) 79 个；共获取 150 个 KEGG 通路结果，其中前 10 个通路包括化学致癌-受体激活、脂质和动脉粥样硬化、催乳素信号通路、内分泌抵抗、羟色胺能突触、癌症中的蛋白聚糖、前列腺癌、胰腺癌、慢性粒细胞白血病、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路。结果见图 8。

### 2.2.4 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络的构建

将活性成分、疾病靶点、前 10 条信号通路导入 Cytoscape 3.9.1 软件，获取“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络。该网络图由 96 个节点和 316 条边组成，进一步网络拓扑学分析筛选出前

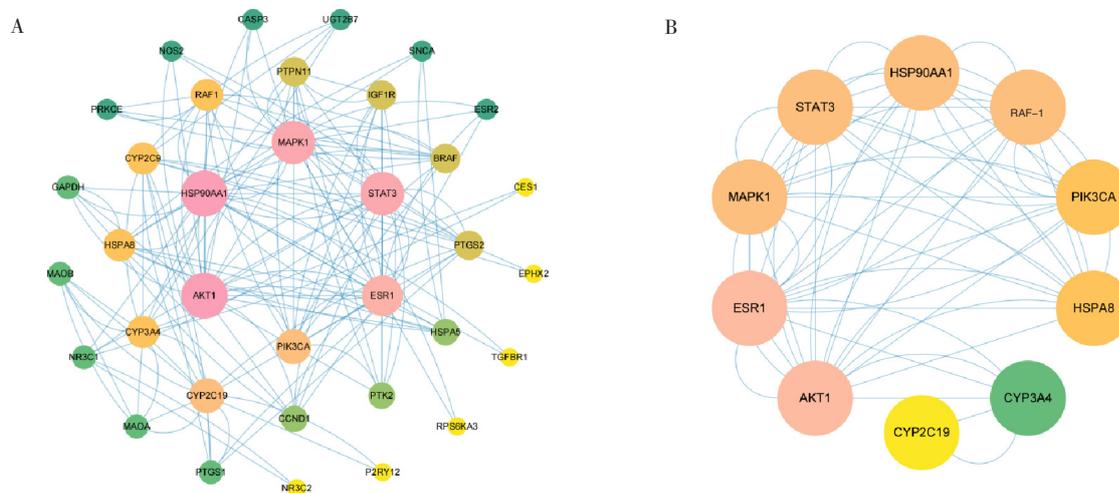


图7 治疗AF的核心药物组合PPI网络 (A) 与核心靶点 (B) 图

Figure 7. The PPI network (A) and core targets (B) of the core TCM combination for the treatment of AF

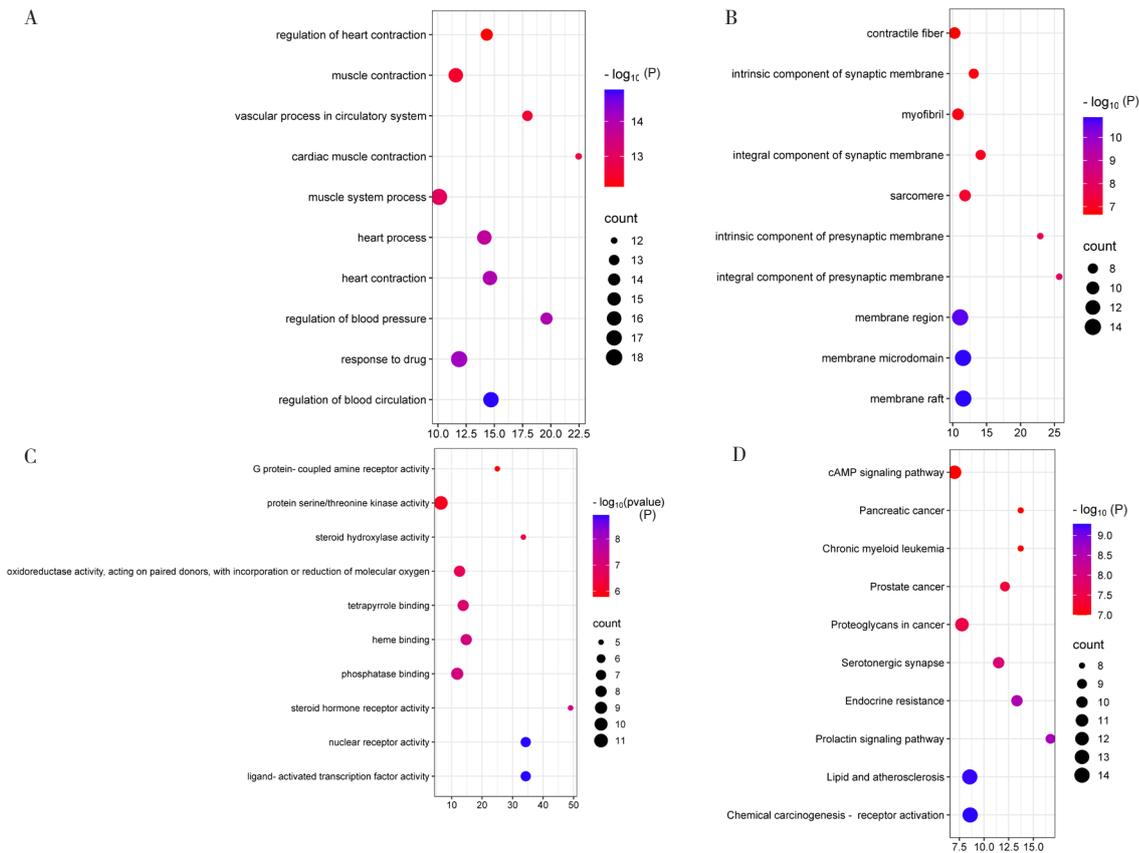


图8 治疗AF潜在靶点的GO和KEGG分析气泡图

Figure 8. GO and KEGG analysis bubble charts of potential targets for the treatment of AF

注：A. GO功能富集结果中BP前10条；B. GO功能富集结果中CC前10条；C. GO功能富集结果中MF前10条；D. KEGG通路富集结果前10条。

10位的主要活性成分，分别为丹参醇A、二氢白屈菜红碱、苏齐内酯、β-谷甾醇、豆甾醇、甘草苷、薯蓣皂素、桃叶珊瑚苷、曼陀罗灵、菜油甾醇。结果见图9、表4。

2.2.5 分子对接验证

对上述预测所得的10个核心靶点和10个活性成分进行分子对接验证。每一组合分别执行200次独立对接模拟，并从每组中筛选出结合

能最低的100个构象。共有77个组合的结合能低于-7.0 kcal·mol<sup>-1</sup>，表明其具有较强的结合活性，其中菜油甾醇的对接结果最差，二氢白屈菜红碱的对接结果最好。见图10。将结合能小于-9.0 kcal·mol<sup>-1</sup>的4个对接构象进行可视化展示，分别为CYP2C19与薯蓣皂素、CYP2C19与曼陀罗灵、AKT1与丹参醇A、PIK3CA与二氢白屈菜红碱。见图11。

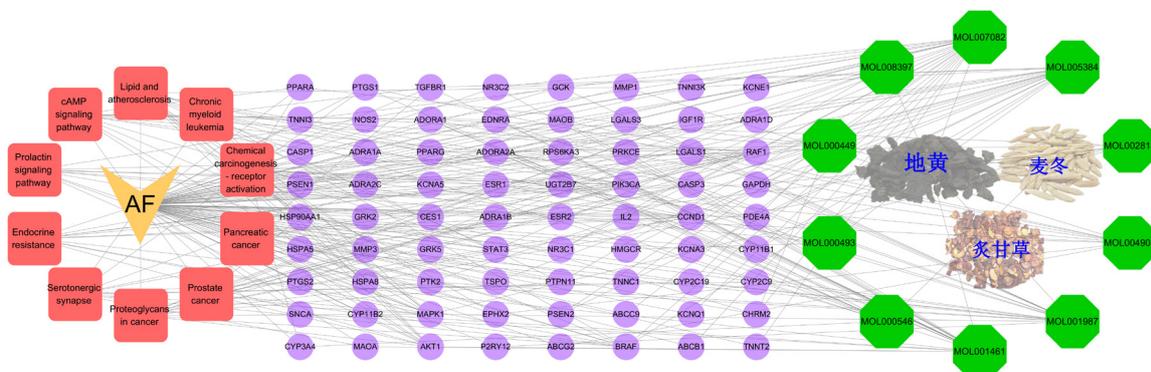


图9 治疗AF的“中药-成分-靶点-通路-疾病”网络图

Figure 9. The "TCM-component-target-pathway-disease" network diagram for the treatment of AF

注：绿色八边形表示药物成分；紫色圆形表示靶点；红色方形表示通路；黄色V型为AF。

表4 治疗AF的主要中药活性成分  
Table 4. The main active ingredients of TCM for the treatment of AF

序号	MOL ID号	化学名称	中文名称	度值	药物来源
1	MOL007082	danshenol A	丹参醇A	24	地黄
2	MOL001461	dihydrochalelythrine	二氢白屈菜红碱	20	地黄
3	MOL005384	jatrophan	苏齐内酯	20	地黄
4	MOL001987	$\beta$ -sitosterol	$\beta$ -谷甾醇	18	地黄
5	MOL000449	stigmasterol	豆甾醇	11	地黄、麦冬
6	MOL004903	liquiritin	甘草苷	10	炙甘草
7	MOL000546	diosgenin	薯蓣皂素	9	麦冬
8	MOL002813	aucubin	桃叶珊瑚苷	7	地黄
9	MOL008397	daturilin	曼陀罗灵	5	地黄
10	MOL000493	campesterol	菜油甾醇	4	地黄

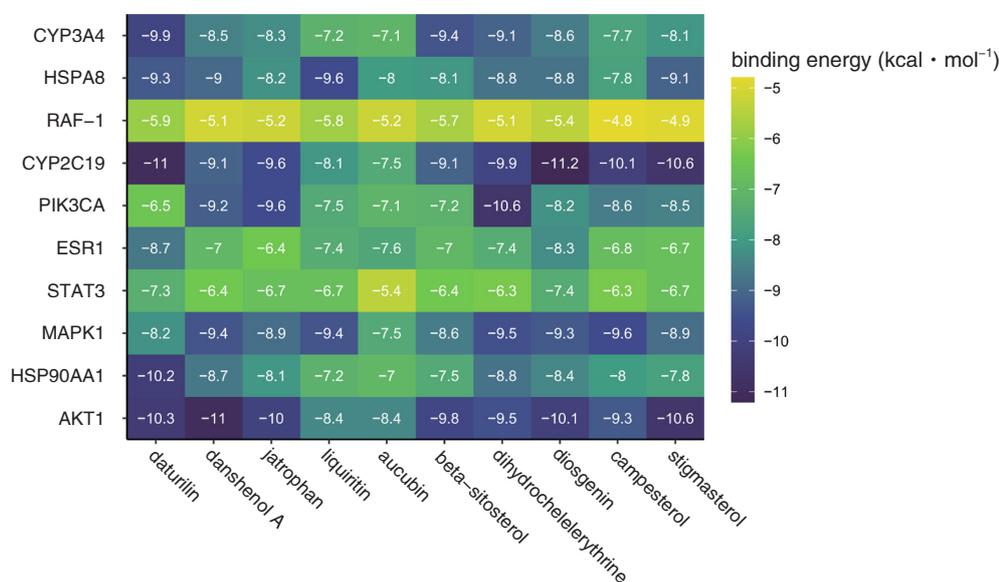


图10 治疗AF的中药活性成分与核心靶点分子对接结合能热图

Figure 10. Thermal map of the binding energy between the active ingredients of TCM for treating AF and the core target molecules

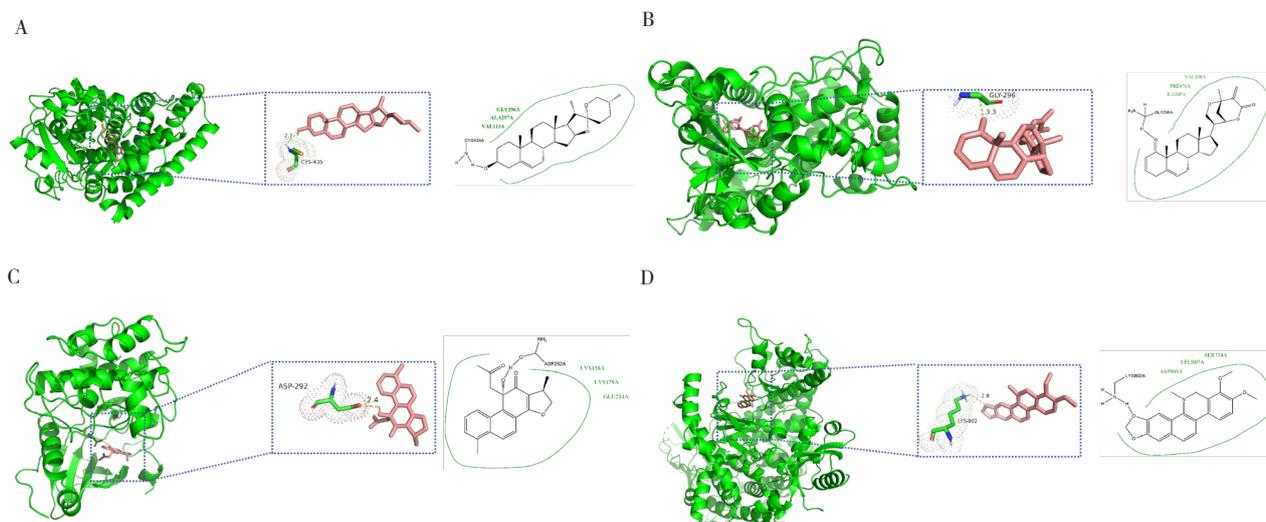


图11 治疗AF的中药活性成分与核心靶点对接构象

Figure 11. Docking conformations of TCM active ingredients for AF treatment with core targets

注：A. CYP2C19与薯蓣皂素；B. CYP2C19与曼陀罗灵；C. AKT1与丹参醇A；D. PIK3CA与二氢白屈菜红碱。

### 3 讨论

AF 属中医学“心悸”“促脉证”等范畴，其病机虚实夹杂，与体内外多种因素相关。国医大师严世芸辨治 AF 以“心阳虚、心神失养”立论，临证常以严氏优选方益气养心、温通心阳、活血化瘀<sup>[16]</sup>。近年来多项研究<sup>[17-19]</sup>结果表明，中医药在改善 AF 临床症状，减少复发率等方面具有显著优势。因此，本研究对治疗 AF 国家专利中药复方的用药规律及潜在作用机制进行深入研究。

#### 3.1 用药规律分析

数据挖掘频次分析结果显示，国家专利中药复方使用频次较高的药物有麦冬、丹参、地黄、黄芪、炙甘草等。既往研究显示 AF 用药多以活血类中药为主<sup>[20]</sup>，本文结果则提示麦冬等补虚药居高频用药首位，符合临床 AF 以虚为本的病机特点。其中麦冬专入心肺，具有养阴生津、清心润肺的功效；丹参有活血祛瘀、安神宁心的作用。地黄味甘性寒，具有清热凉血、养阴生津的功效，能够抗动脉粥样硬化，改善供血，恢复心律，常用于快速性心律失常的治疗<sup>[21]</sup>。黄芪气薄而味浓，为补阳之要药，有补气升阳、生津养血之功，为全国名中医丁书文教授临床诊治 AF 首位用药<sup>[22]</sup>。炙甘草具有补脾和胃、益气复脉之效。

在功效类别方面，用药以补虚药、活血化瘀药、安神药的使用较多，与高频药物功效基本一致，且符合临床 AF 证候分布规律<sup>[23]</sup>。中医理论认为，心气充足是心脏维持各种生理活动的必要条件，心气不充则心脉失养，因此基本治则为补气温阳，治以黄芪、炙甘草等补虚药；气虚则血行不力，瘀滞脉中，扰动心神，易兼见血瘀、阴虚、火蕴等<sup>[24]</sup>，故当辅以丹参、麦冬、地黄等活血化瘀、补阴、清热等药物。药物四气以温性、寒性为主，药味以甘、苦多见，归心、肝经者居多。甘温之品可益气助阳，苦寒之剂可清心泻火<sup>[25]</sup>。心主血脉、主神明，保障“双心”功能健康运行；肝主疏泄，通畅血脉，消瘀散滞。由此来看，国家专利中药复方治疗 AF 用药以温补心气为主，兼以化瘀、清热、养阴，具有高度临床辨证思维。

通过关联规则分析发现，药对麦冬-炙甘草、麦冬-地黄的置信度较高，而药物组合中地黄-炙甘草-麦冬的关联强度最高，三味药物以益气养

阴复脉为主，契合 AF 气虚为本的病机特点，提示临床遣方注重补气药的使用。聚类分析结果提示，高频药物可分为 5 类，I 类为温阳镇心安神药物组合，以桂枝甘草龙骨牡蛎汤合柴胡加龙骨牡蛎汤化裁而成，适用于心阳不振、心神不宁型 AF；II 类（丹参、三七）为活血化瘀类，药物以丹参饮精简而得，可用于心脉瘀阻型 AF 的治疗；III 类药物主要功效为清心泻火化痰，以黄连温胆汤合当归六黄汤加减而成，适用于痰火扰心型 AF；IV 类为益气养心之品，由归脾汤君臣药物组成，可治疗气血两虚型 AF；V 类为滋阴养血通阳药物的组合，以炙甘草汤加减而成，适用于阴血不足型 AF 的治疗。

#### 3.2 核心药物组合作用机制分析

综合高频用药、关联规则支持度与置信度及聚类分析药物组合功效类别，并结合临床 AF 患者以虚为主的病因病机，选定“麦冬-炙甘草-地黄”为治疗 AF 的核心药物组合，运用网络药理学方法构建 PPI 网络图和拓扑参数分析，发现 AKT1、HSP90AA1、MAPK1、STAT3、ESR1、PIK3CA、CYP2C19、RAF1、HSPA8 和 CYP3A4 为治疗 AF 的关键作用靶点。其中 AKT1 和 PIK3CA 属于磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt）信号通路的重要调控靶点，参与肾素-血管紧张素系统对心房生理过程的调控过程，血管紧张素 II（angiotensin II, Ang II）可导致 AKT1/PI3K 和下游信号介质失活，进而增强心房纤维化、炎症、活性氧的产生以及离子通道功能异常，从而导致 AF 的发生<sup>[26-27]</sup>。另外，AF 群体中男性患者偏多<sup>[4]</sup>，ESR1 基因被证实通过影响糖皮质激素等与男性孤立性 AF 的发病存在相关性<sup>[28]</sup>。CYP2C19 和 CYP3A4 靶点是细胞色素 P450 家族成员，参与调控药物代谢<sup>[29]</sup>，影响血药浓度。有研究<sup>[30]</sup>指出对于相同的口服抗凝药治疗方案，CYP2C19 基因的存在可导致非体外循环冠状动脉旁路移植术后 AF 发生率升高，且 CYP3A4 基因与使用非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药的 AF 患者出血率、全因死亡风险和卒中风险相关<sup>[31]</sup>，提示该药物组合与经同一酶系代谢的西药（如华法林等）联合使用时，可能存在药物相互作用的潜在风险。由此可见，本研究靶点预测结果可多途径调控 AF，切合临床 AF 发生的主要机制，具有

较高可靠性。

GO 分析结果显示,核心药物组合的交集靶点主要集中在与心肌收缩相关的生物过程、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的分子功能等,并富集在化学致癌-受体激活、脂质和动脉粥样硬化等相关通路以及 cAMP 信号通路作用于 AF。化学致病过程中,化学致癌-受体激活通路作用的核心环节在于外源性配体与特定细胞受体的特异性结合,进而调控下游信号转导与基因表达谱的改变,从而影响氧化应激、炎症反应等 AF 关键病理环节,如芳香烃受体信号失调可能通过促进心肌纤维化和离子通道改变,间接增加 AF 的易感性<sup>[32]</sup>。脂质和动脉粥样硬化通路涉及脂质异常驱动动脉粥样硬化斑块的形成与发展。病理状态下,动脉粥样硬化可导致心房扩大和压力增高,进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进心房纤维化并改变离子通道功能,影响心房电生理活动。

网络图的拓扑参数分析表明丹参醇 A、二氢白屈菜红碱、苏齐内酯、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、甘草苷、薯蓣皂素、桃叶珊瑚苷、曼陀罗灵、菜油甾醇是治疗 AF 的关键活性成分。上述活性成分主要通过抑制心房肌纤维化、延缓心房重构、抗炎、抗氧化等途径发挥作用,契合临床 AF 病理改变。其中丹参醇 A 可修复线粒体的结构和功能,减轻心肌氧化应激,并恢复 Ang II 诱导的心肌细胞凋亡,减轻高血压诱导的心脏重塑<sup>[33]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇和菜油甾醇均属于天然植物甾醇,可降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,以降低心血管疾病风险<sup>[34]</sup>。甘草苷是一种黄酮类化合物,能够通过调节免疫,缓解氧化应激和心肌组织损伤,发挥抗心律失常作用<sup>[35]</sup>。薯蓣皂素是一种天然甾体皂苷,可作用于 PI3K/Akt 信号通路减轻心肌损伤,改善肥厚型心肌病、心律失常<sup>[36-37]</sup>。桃叶珊瑚苷能够通过调节单磷酸腺苷活化蛋白激酶信号轴抑制成纤维细胞增殖、激活,减缓心肌纤维化进程<sup>[38]</sup>。

在分子对接中,结合能是评价活性物质与蛋白质结合能力的关键指标,通常以低于  $-7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  为阈值,其数值越低表明两者亲和力越强、构象稳定性越高,对接结果也越理想<sup>[39]</sup>。本研究结果显示,活性成分菜油甾醇的对接结果最差,二氢白屈菜红碱的对接结果最好。除了 RAF-1,其余 9 个靶点均展现出良好的活性结合

效果,尤其是 AKT1 和 CYP2C19,其中 CYP2C19 与薯蓣皂素、CYP2C19 与曼陀罗灵、AKT1 与丹参醇 A、PIK3CA 与二氢白屈菜红碱结合能力最佳,再次验证了本研究的可靠性。

### 3.3 局限性及展望

本研究亦存在局限性:①中药复方未依据辨证分型分类纳入,造成用药规律结果较为笼统;②研究仅在理论层面所得中药核心药物组合,缺乏临床疗效观察验证,后续可结合临床补充疗效观察;③未对相关通路加以实验验证等,后续还需要进一步结合体内外实验,重点验证薯蓣皂素、曼陀罗灵、丹参醇 A 作用于 AKT1 和 CYP2C19 等相关靶点,通过化学致癌-受体激活、脂质和动脉粥样硬化信号通路调控炎症反应、心肌纤维化、心房电生理等生物过程,从而完善研究结果。

综上所述,中药专利复方治疗 AF 多用麦冬、丹参、地黄、黄芪、炙甘草等,用药偏温性、甘味、心经,以补虚药、活血化瘀药、安神药为主。核心药物组合“麦冬-炙甘草-地黄”作用于化学致癌-受体激活、脂质和动脉粥样硬化等信号通路干预炎症反应、心房纤维化等进程,进而影响 AF 疾病进展。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6): 572-618. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Heart Rhythm Committee of Chinese Society of Biomedical Engineering. Chinese guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2023, 51(6): 572-618.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221.
- 2 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3314-3414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- 3 徐琦玥,孙伊人,钱永军.《2024 年 ESC 心房颤动管理指南》更新解读:心房颤动的外科诊治[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2025, 32(1): 24-30. [Xu QY, Sun YR, Qian YJ. Updated interpretation of the 2024 ESC guidelines for atrial fibrillation management: surgical diagnosis and treatment of atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular

- Surgery, 2025, 32(1): 24–30.] <https://link.cnki.net/urlid/51.1492.R.20241126.1509.012>.
- 4 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583–612. [The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: an updated summary[J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38(6): 583–612.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
  - 5 王一心, 刘鹏, 李彤, 等. 基于网络药理学和分子对接探究参麦注射液治疗心房纤颤的活性成分及作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4511–4521. [Wang YX, Liu P, Li T, et al. To explore the active components and mechanism of action of Shenmai injection in the treatment of atrial fibrillation based on network pharmacology and molecular docking[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(17): 4511–4521.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210609.704.
  - 6 孟宪悦, 宫丽鸿. 祛痰化痰中药复方调控铁死亡途径干预心房颤动大鼠的作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(20): 3838–3845. [Meng XY, Gong LH. The mechanism of action of expectorant and stasis-resolving traditional Chinese medicine compound regulating the ferroptosis pathway in rats with atrial fibrillation[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2020, 36(20): 3838–3845.] DOI: 10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-2006.
  - 7 周锦涵, 宫丽鸿, 彭亮, 等. 祛瘀化痰中药复方对心房颤动大鼠线粒体自噬 PINK1/Parkin 通路作用机制研究 [J]. 中国中医急症, 2025, 34(1): 28–32. [Zhou JH, Gong LH, Peng L, et al. Study on the mechanism of action of the traditional Chinese medicine compound for removing blood stasis and resolving phlegm on the PINK1/Parkin pathway of mitochondrial autophagy in rats with atrial fibrillation[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2020, 34(1): 28–32.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2025.01.006.
  - 8 孙聪, 董玉江, 高红梅, 等. 中医药治疗心房颤动的优势及临床研究要点分析 [J]. 中医杂志, 2025, 66(2): 133–138. [Sun C, Dong YJ, Gao HM, et al. Analysis of the advantages of traditional Chinese medicine in treating atrial fibrillation and key points of clinical research[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 66(2): 133–138.] DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2025.02.006.
  - 9 肖湘, 卢健棋, 毛美玲, 等. 中医药治疗心房颤动的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2025, 34(7): 1303–1307. [Xiao X, Lu JQ, Mao ML, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of atrial fibrillation[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2025, 34(7): 1303–1307.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2025.07.045.
  - 10 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 1–411.
  - 11 南京中医药大学. 中药大辞典, 第 2 版 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 1–3875.
  - 12 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 1–2029.
  - 13 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 1–9282.
  - 14 李贞, 黄夏瑾, 殷文静, 等. 基于数据挖掘中药复方专病治疗流行性感胃的用药规律 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(7): 731–742. [Li Z, Huang XJ, Yin WJ, et al. The medication patterns of traditional Chinese medicine compound patent treatment for influenza based on data mining[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(7): 731–742.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404043.
  - 15 朱晋如, 吴晴, 胡可心, 等. 基于数据挖掘及网络药理学分析新安医家治疗消渴的用药规律及作用机制 [J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(3): 260–272. [Zhu JR, Wu Q, Hu KX, et al. Based on data mining and network pharmacology analysis, the medication patterns and action mechanisms of Xin 'an physicians in treating Xiaoke were analyzed[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(3): 260–272.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411086.
  - 16 秦嫣. 基于数据挖掘的严世芸教授治疗房颤经验总结及严氏优选方对大鼠房颤模型的影响及作用机制初探 [D]. 上海中医药大学, 2020. DOI: 10.27320/d.cnki.gszyu.2020.000023.
  - 17 沈雁, 王立玉. 益心汤治疗心房颤动的临床疗效研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 120–123. [Shen Y, Wang LY. Clinical efficacy study of Yixin decoction in the treatment of atrial fibrillation[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 48(10): 120–123.] DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.10.033.
  - 18 刘珂珂, 李绵绵, 吴琼, 等. 复律宁颗粒治疗气阴两虚型房颤的临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(9): 2148–2151. [Liu KK, Li MM, Wu Q, et al. Clinical observation of Fuluning granules in the treatment of atrial fibrillation of Qi and Yin deficiency type[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2023, 34(9): 2148–2151.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2023.09.25.
  - 19 王新东, 孙雪梅, 方祝元. 稳律平悸颗粒对心房颤动心肌纤维化干预效应的 CMR T1 mapping 定量评估 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 307–312. [Wang XD, Sun XM, Fang ZY. Quantitative evaluation of the intervention effect of Wenlv Pingji granules on myocardial fibrosis in atrial fibrillation by CMR T1 mapping[J]. Journal of Nanjing University of Chinese Medicine, 2020, 36(3): 307–312.] DOI: 10.14148/ji.ssn.1672-0482.2020.0307.
  - 20 邓良英, 孙园园, 高磊, 等. 基于数据挖掘、网络药理学和分子对接探究中医药治疗房颤的核心中药及机制 [J]. 特产研究, 2023, 45(3): 103–113. [Deng LY, Sun YY, Gao L, et al. Based on data mining, network pharmacology and molecular docking, explore the core traditional Chinese medicines and mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of atrial fibrillation[J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2023, 45(3): 103–113.] DOI: 10.16720/j.cnki.tcyj.2023.085.
  - 21 张伟, 康梦娇, 丁齐义, 等. 重构本草——生地黄 [J]. 吉林中医药, 2024, 44(3): 342–345. [Zhang W, Kang MJ, Ding QY, et al. Reconstructing materia medica-Rehmannia glutinosa[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 44(3): 342–345.] DOI: 10.13463/j.cnki.jlzy.2024.03.023.

- 22 郇家铭, 王宁, 李运伦, 等. 全国名中医丁书文益气活血解毒法治疗心房颤动的处方用药规律挖掘 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2020, 22(12): 4094-4102. [Xun JM, Wang N, Li YL, et al. Exploration of the prescription and medication rules of the Qi-Tonifying, Blood-Activating and Detoxifying method for atrial fibrillation by national renowned traditional Chinese medicine expert Ding Shuwen—a national famous traditional Chinese medicine master[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2020, 22(12): 4094-4102.] DOI: [10.11842/wst.20200103006](https://doi.org/10.11842/wst.20200103006).
- 23 钟霞, 焦华琛, 杨梦琦, 等. 基于数据挖掘技术探讨心房颤动的中医证候分布规律 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 164-169. [Zhong X, Jiao HC, Yang MQ, et al. Discussion on the distribution law of TCM syndroms of atrial fibrillation based on data mining technology[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 24(6): 164-169.] DOI: [10.13194/j.issn.1673-842x.2022.06.036](https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2022.06.036).
- 24 王靖涵, 柴振豪, 姜枫, 等. 丁书文从“火扰心神”论治心房颤动 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2640-2643. [Wang JH, Chai ZH, Jiang F, et al. Ding Shuwen on the treatment of atrial fibrillation from the perspective of "fire disturbing the heart spirit"[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 38(6): 2640-2643.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2Rpb2RyY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDIwMjE0MTYxMhIpemd5eXhiMjAyMzA2MDMyGghieTF6azY2ZA%3D%3D>.
- 25 刘晓燕, 崔亚东, 田合禄. 中医四气五味理论与脏腑补泻关系的探讨 [J]. 世界中医药, 2021, 16(1): 121-124, 129. [Liu XY, Cui YD, Tian HL. Discussion on the relationship between the Theory of Four Natures and Five Flavors in traditional Chinese Medicine and the Tonification and Purgation of Zang-Fu Organs[J]. World Chinese Medicine, 2021, 16(1): 121-124, 129.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2021.01.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2021.01.018).
- 26 Han D, Zhang QY, Zhang YL, et al. Gallic acid ameliorates angiotensin II-induced atrial fibrillation by inhibiting immunoproteasome-mediated PTEN degradation in mice[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 594683. DOI: [10.3389/fcell.2020.594683](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.594683).
- 27 Wu YX, Han X, Chen C, et al. Time series gene expression profiling and temporal regulatory pathway analysis of angiotensin II induced atrial fibrillation in mice[J]. Front Physiol, 2019, 10: 597. DOI: [10.3389/fphys.2019.00597](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00597).
- 28 Golubić K, Šmalcelj A, Sertić J, et al. Estrogen receptor 1 gene (TA)n polymorphism is associated with lone atrial fibrillation in men[J]. Croat Med J, 2014, 55(1): 38-44. DOI: [10.3325/cmj.2014.55.38](https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.38).
- 29 左旭锐, 张晓雨, 吕春晓, 等. 丹参影响华法林抗凝作用的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1412-1415. [Zuo XR, Zhang XY, Lyu CX, et al. Research progress on the influence of *Salvia miltiorrhiza* on the anticoagulant effect of warfarin[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2021, 32(9): 1412-1415.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.025](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.025).
- 30 Jiang Q, Huang K, Han L, et al. Association of CYP2C19 genotypes with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(6): e13862. DOI: [10.1111/cts.13862](https://doi.org/10.1111/cts.13862).
- 31 Grymonprez M, Carnoy L, Capiou A, et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2023, 9(8): 722-730. DOI: [10.1093/ehjcvp/pvad070](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad070).
- 32 Tian X, Zheng S, Wang J, et al. Cardiac disorder-related adverse events for aryl hydrocarbon receptor agonists: a safety review[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(12): 1505-1510. DOI: [10.1080/14740338.2022.2078301](https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2078301).
- 33 Chen K, Guan Y, Ma Y, et al. Danshenol A alleviates hypertension-induced cardiac remodeling by ameliorating mitochondrial dysfunction and suppressing reactive oxygen species production[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 2580409. DOI: [10.1155/2019/2580409](https://doi.org/10.1155/2019/2580409).
- 34 Chen Z, Ding H, Zhu H, et al. Additional mechanism for selective absorption of cholesterol and phytosterols[J]. Food Chem, 2024, 458: 140300. DOI: [10.1016/j.foodchem.2024.140300](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140300).
- 35 Wang W, Yu Y, Chen H, et al. Anti-arrhythmia potential of honey-processed licorice in zebrafish model: antioxidant, histopathological and tissue distribution[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116724. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116724](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116724).
- 36 Chen MY, Tsai BC, Kuo WW, et al. Diosgenin attenuates myocardial cell apoptosis triggered by oxidative stress through estrogen receptor to activate the PI3K/Akt and ERK Axes[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(5): 1211-1232. DOI: [10.1142/S0192415X23500556](https://doi.org/10.1142/S0192415X23500556).
- 37 Li X, Liu S, Qu L, et al. Dioscin and diosgenin: insights into their potential protective effects in cardiac diseases[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274: 114018. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114018](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114018).
- 38 Xiao Y, Chang W, Wu QQ, et al. Aucubin Protects against TGFβ1-induced cardiac fibroblasts activation by mediating the AMPKα/mTOR signaling pathway[J]. Planta Med, 2018, 84(2): 91-99. DOI: [10.1055/s-0043-118663](https://doi.org/10.1055/s-0043-118663).
- 39 张蝶, 刘曾晶, 蒙秋霞, 等. 基于网络药理学和分子对接探究莪术-三棱药对治疗前列腺癌的作用机制 [J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(1): 22-33. [Zhang D, Liu ZJ, Meng QX, et al. Mechanism of the medicine pair of Ezhu-Sanleng in the treatment of prostate cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(1): 22-33.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202311132](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202311132).

收稿日期: 2025 年 08 月 21 日 修回日期: 2026 年 02 月 04 日  
本文编辑: 周璐敏 杨燕