DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260109

·论　　著·

基于UHPLC-MS/MS结合网络药理学分析稀加松方的抗心律失常机制

陈红[1#]，许倩倩[2#]，陈家燕[3]，安娜[1]，李敏[4]，张玫[3]，卫晓红[1]*，商洪才[5]*

（1.北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室，北京 100700；
2.中国中医科学院中医基础理论研究所，北京 100700；
3.北京中医药大学中药学院，北京 102488；
4.北京中医药大学附属第三医院，北京 100029；
5.北京中医药大学东方医院，北京 100078）

【摘要】目的 明确稀加松方（XJS）的化学成分及入血原型成分，阐释其潜在的抗心律失常机制。**方法** 采用超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）技术，在正、负离子模式下鉴定XJS的化学成分与入血原型成分；通过多个中药及疾病数据库检索入血成分靶点与心律失常疾病靶点，获取二者交集靶点后，构建“成分—疾病—靶点”网络与蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络，筛选核心活性成分与核心Hub靶点；对交集靶点进行基因本体（GO）功能富集和京都基因与基因组百科全书（KEGG）信号通路富集分析。**结果** 从XJS中初步鉴定出132种化学成分，其中入血原型成分17种，主要为酚酸类、萜类、黄酮类、酯类及脂肪酸类；网络药理学分析结果显示丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT1（AKT1）、环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶催化亚基α（PRKACA）、肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-6（IL-6）、丝裂原活化蛋白激酶3（MAPK3）等是该方干预心律失常的核心Hub靶点；GO分析结果表明，其入血成分主要富集于调控心肌收缩、动作电位等生物学过程，电压门控离子通道复合体等细胞组分，及离子通道活性等分子功能；KEGG信号通路富集分析显示，该方主要通过调控心肌细胞肾上腺素能、环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷-蛋白激酶G（cAMP/cGMP-PKG）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）及钙信号等多条关键通路发挥抗心律失常的药理作用。**结论** 本研究初步明确了XJS的入血原型成分，筛选并阐释了该方发挥抗心律失常作用的潜在核心靶点与关键调控通路，为其后续临床合理应用及深层作用机制研究提供了实验依据与理论支撑。

【关键词】稀加松方；入血成分；心律失常；超高效液相色谱-串联三重四极杆质谱

中图分类号：R285　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2026）01-0078-10

Mechanism of anti-arrhythmic effects of Xijiasong Formula based on UHPLC-MS/MS combined with network pharmacology analysis

Chen Hong[1#], Xu Qianqian[2#], Chen Jiayan[3], An Na[1], Li Min[4], Zhang Mei[3], Wei Xiaohong[1]*, Shang Hongcai[5]*

(1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital,

收稿日期：2026-03-10；**修回日期：**2026-03-16

基金项目：2025北京学者计划（117）；中国博士后科学基金资助项目（2024M760285，2025T181070）；中国中医科学院研究生科技创新项目（KC2025029）

通信作者：卫晓红（1982-），女，山西运城人，副研究员，主要从事中西医结合基础理论和中药功效与机制研究，E-mail：wxh82@126.com
商洪才（1972-），男，天津人，研究员，主要从事中医临床评价方法的研究，E-mail：shanghongcai@126.com；
#为共同第一作者

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
3. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;
4. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China;
5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

【**Abstract**】**Objective** To identify the chemical constituents and blood-absorbed prototype components of Xijiasong Formula (XJS) and to elucidate its potential anti-arrhythmic mechanisms. **Methods** Ultra-high performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) was employed to identify the chemical constituents and blood-absorbed prototype components of XJS under both positive and negative ion modes. Targets of the blood-absorbed components and arrhythmia-related targets were retrieved from multiple traditional Chinese medicine and disease databases. The intersection targets were obtained to construct a “component-disease-target” network and a protein-protein interaction (PPI) network, from which key active components and core hub targets were screened. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were subsequently performed for the intersecting targets. **Results** A total of 132 chemical constituents were preliminarily identified from XJS, among which 17 were blood-absorbed prototype components, mainly including phenolic acids, terpenoids, flavonoids, esters, and fatty acids. Network pharmacology analysis showed that AKT serine / threonine kinase 1 (AKT1), protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha (PRKACA), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), and mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3) were the core hub targets involved in the anti-arrhythmic effects of the formula. GO enrichment analysis suggested that the blood-absorbed components were mainly enriched in biological processes such as regulation of myocardial contraction and action potential, in cellular components such as voltage-gated ion channel complexes, and in molecular functions including ion channel activity. KEGG pathway enrichment analysis indicated that XJS exerted anti-arrhythmic effects mainly by regulating multiple key signaling pathways, including adrenergic signaling in cardiomyocytes, cyclic adenosine monophosphate / cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G (cAMP / cGMP-PKG) signaling, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling, and calcium signaling pathways. **Conclusion** This study preliminarily identifies the blood-absorbed prototype components of XJS and clarifies the potential core targets and key regulatory pathways underlying its anti-arrhythmic effects. These findings provide experimental evidence and theoretical support for the rational clinical application of this formula and for further investigation into its underlying mechanisms.

【**Keywords**】Xijiasong Formula; Blood-absorbed components; Arrhythmia; Ultra-high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry (UHPLC-MS/MS)

心律失常是临床上常见的心血管系统疾病之一，轻者可引起心悸、胸闷，重者则可能导致血流动力学障碍，甚至引发心力衰竭、心源性猝死等严重心血管事件，严重威胁人类健康[1-3]。目前，现代医学治疗心律失常主要依赖于抗心律失常药物及射频消融等介入手术[4-5]。然而，现有抗心律失常药物长期应用易导致肝、肾功能损伤、新发心律失常等不良反应[6]。而射频消融术在复杂性、难治性心律失常中的临床应用存在一定局限，极大限制了其疗效和安全性[7-9]。近年来，中医药凭借其整体观念和辨证论治的特色，在通过多靶点、多环节、多途径干预心律失常方面展现出独特的临床优势与广阔的应用前景[10-12]。

豨加松方（Xijiasong Formula，XJS）是临床治疗心血管疾病的有效临床经验方，由豨莶草、香加皮、甘松三味中药配伍而成。方中豨莶草味苦性寒，长于通经活络、祛风除湿[13]；香加皮辛温，具有强心利尿、祛风湿之效，现代药理研究[14-15]表明其富含的强心苷类成分具有显著的正性肌力作用；甘松辛甘温，善理气止痛、开郁醒脾。多项研究[16-20]已证实，甘松提取物及其核心成分，具有确切的抗心律失常、改善心肌损伤和抑制心肌纤维化的作用。三药合用，标本兼顾，共奏通络行气、复脉定悸之功。然而，目前关于XJS抗心律失常的具

体药效物质基础及分子机制尚不明确，制约了其进一步的临床推广与应用。

在中药复方研究中，明确其在体内真正发挥药效的物质基础，是亟待突破的关键问题之一。传统中药化学成分研究多以体外提取物为分析对象，但中药经口服给药后，仅有能被机体吸收入血的成分及其代谢产物，才可能直接参与药效的发挥。因此，从入血成分角度解析复方的药效物质基础，对阐明中药复方的作用本质具有重要意义。超高效液相色谱—串联质谱（Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Triple Quadrupole Mass Spectrometry，UHPLC-MS/MS）技术具备高分辨率、高灵敏度的优势，是解析复杂中药体系化学成分及筛选其入血成分的有力工具。网络药理学则能够将微观的分子靶点与宏观的疾病表型联系起来，系统揭示药物干预疾病的复杂网络关系。基于此，本研究拟借助UHPLC-MS/MS技术探究XJS的化学成分，并鉴定大鼠口服给药后的入血成分；以入血成分为切入点，结合网络药理学方法，构建“中药—入血成分—疾病—靶点”网络，系统阐释XJS抗心律失常的分子机制，以期为抗心律失常药物的研发提供理论依据。

1 仪器与材料

1.1 实验动物

SPF级健康雄性SD大鼠共10只，体质量（220 ± 10）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物使用许可证号SCXK（京）2016-0006]。本研究中涉及的实验动物方案符合伦理学标准，经北京中医药大学东直门医院实验动物伦理委员会批准（批号：23-03）。动物饲养于北京中医药大学东直门医院SPF级动物房，动物房设定温度（24 ± 2）℃，相对湿度40%~70%。

1.2 实验仪器

Waters Synapt G2-Si Qtof质谱仪（美国Waters公司，Synapt G2-Si）；ACQUITY UPLC I Class System液相色谱（美国Waters公司，I Class）；涡旋混合器（美国Scientific Industries公司，Vortex-2 Genie）；低温离心机（德国Eppendorf公司，5810R）；超声波清洗器（中国北京市六一仪器厂，WD-9415C）；色谱柱（美国Waters公司，ACQUITY UPLC HSS T3，2.1 mm×100.0 mm，1.8 μm）。

1.3 药物与实验材料

XJS草药购自北京中医药大学东直门医院。豨莶草（货号C5171131），香加皮（货号1812028），甘松（货号22032401）。乙腈（美国Thermo Fisher公司，F24N3L204，纯度：质谱纯）；甲醇（美国Thermo Fisher公司，F24N59205，纯度：质谱纯）；甲酸（美国Thermo Fisher公司，247052，纯度：质谱纯）。去离子水：制备自MilliQ Advantage A10超纯水机；1.5 mL离心管、15 mL离心管及进样小瓶均购自美国Axygen公司。

2 方法

2.1 分析条件

2.1.1 液相条件

使用ACQUITY UPLC HSS T3色谱柱（2.1 mm ×100.0 mm，1.8 μm）色谱柱分离XJS样品以及血浆样品中的化合物。流动相为0.1%甲酸溶液（A）和含0.1%甲酸的乙腈溶液（B）。洗脱梯度（0~15 min，100%~80% A；15~50 min，80%~0% A；50~60 min，0% A；60~70 min，0%~100% A；70~80 min，100% A）；进样量为10 μL，流速为0.25 mL/min，柱温35℃。

2.1.2 质谱条件

质谱系统：Synapt G2-Si；相对分子质量范围：50~1 500；扫描时间：0.1 s：扫描模式MSe，ESI- and ESI^+ in Resolution Mode；参比化合物：亮氨酸脑啡肽（Leucine Enkephalin，LE）1 ppm（扫描时间0.3 s，间隔时间15 s）；毛细管电压：3 kV（ESI^+）/2.5 kV（ESI^-）；锥孔电压：40 V；碰撞能：10~50 eV；离子源温度：125℃；脱溶剂温度：500℃；锥孔气流速：50 L/h；脱溶剂气流速：800 L/h；分析时间：70 min。

2.2 XJS样品制备

取200 mg XJS样品置于15 mL离心管内，加入10 mL50%甲醇苯溶液，混匀，取1 mL上清置于离心管中，14 000 r/min离心5 min，取上清液过0.22 μm微孔滤膜后，置入进样瓶中，待UHPLC-MS/MS分析。取200 mg空白样品置于15 mL离心管内，采用和XJS样品相同的制备方法进行处理。

2.3 动物分组及给药

将SD大鼠随机分为XJS给药组和空白组，每组5只。实验前将大鼠适应性饲养7 d。实验开始前12 h禁食不禁水。XJS按成人临床处方比例制备，由豨莶草10 g、香加皮2.5 g及甘松10 g组成，成人单次剂量22.5 g。根据《药理实验方法学》[21]体表面积换算原则，人体与大鼠换算系数为6.3，折算为大鼠等效剂量2.36 g/kg/d，连续灌胃7 d。空

白组大鼠灌胃相同体积的生理盐水。

2.4 血浆样品制备

末次给药后，XJS给药组按15 min、30 min、1 h、2 h、4 h 5个取血时间点分为5组，每组1只，分别于上述各时间点从对应组别大鼠的腹主动脉取血5 mL，各时间点血浆样品等体积混匀后，放置于EDTA抗凝管中，静置5 min，12 000 r/min离心15 min，取上清液，即得到含药血浆样本。空白血浆使用同样的方法制备。

2.5 血浆样品处理

取血浆样品100 μL，置于1.5 mL EP管内，加入500 μL乙腈沉淀蛋白，涡旋2 min，14 000 r/min离心5 min，取上清液500 μL，氮气吹干，用100 μL 50%乙腈溶液复溶，置入进样瓶中，待UHPLC-MS/ MS分析。空白血浆样品采用相同条件处理。

2.6 XJS化学成分及入血成分分析

采用UPLCI-Class和SynaptG2-SiQtof用于中药化学成分的色谱分离和质谱数据采集，结合Unifi软件中的天然产物的整体工作流程，包含6 400种天然产物的理论质谱数据库对中药化学成分进行数据处理。将空白血浆作为参比样品，将给药后血浆作为实验样品，同时采用Unifi软件中的天然产物整体工作流程进行化学物质基础分析。给药后血浆中存在，且在空白血浆中不存在或其丰度接近基线噪音的化合物是潜在入血成分。

2.7 网络药理学研究

2.7.1 XJS化学成分靶点及疾病靶点筛选

将分析确定的XJS入血化学成分输入中药系统药理学数据库与分析平台（http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php）、中医药百科全书数据库（http://www.tcmip.cn/ETCM/）、本草组鉴（http://47.92.70.12/）、中药分子机制生物信息学注释数据库（http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php）等数据库，初步确定化学成分潜在靶点。将所有获得的成分关联靶点合并后去除重复项，得到XJS入血化学成分靶点预测结果。通过通用蛋白质资源库（https://www.uniprot.org）对所获得靶点的来源和基因信息进行校正。疾病靶点通过人类基因数据库（https://genealacart.genecards.org/）、在线人类孟德尔遗传数据库（https:// www.omim.org/）、治疗靶点数据库（https://ttd.idrblab.cn/）、通用蛋白质资源库（https://go.drugbank.com/）数据库进行检索，检索词为“Arrhythmia”“Arrhythmias”“Arrhythmia syndrome”。检索相关靶基因后，汇总并剔除重复数据得到疾病潜在靶点。

2.7.2 蛋白质—蛋白质相互作用（Protein-Protein Interaction，PPI）网络构建

使用相互作用基因/蛋白质检索工具数据库（Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes，STRING，https://string-db.org/）探究XJS防治心律失常作用机制锁定在PPI网络层面，先将基因交集导入STRING 12.0平台，并将物种选定为“Homo sapiens”，设定置信分值≥0.9，剔除孤立的节点后构造PPI作用关系可视图，详细统计靶点之间的联系，最后将数据存储备份为TSV格式文件，随后导入Cytoscape 3.9.1软件系统搭建起PPI网络的框架模型，依托其Network Analyzer组件计算拓扑参数数据，挖掘重要的靶点，绘制更显直观化表现形式的PPI网络图，将结果可视化。

2.7.3 基因本体（Gene Ontology，GO）生物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

用注释、可视化及整合发现数据库（https://davidbioinformatics.nih.gov/）生物信息学平台输入潜在靶点symbol时，将“Identifier”设为“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”，物种选择“Homo sapiens”，列表类型定义为“Genelist”之后执行GO功能和KEGG通路富集分析，按*P*值升序排序后摘取靠前的条目，在微生信网上（http://www.bioinformatics.com.cn/）利用在线绘图工具完成气泡图和柱状图绘制，依据*P*值标准筛选出与作用靶点可能相关的生物学途径和通路。

3 实验结果

3.1 XJS化学成分鉴定结果及入血成分分析

从XJS中初步鉴定出132种化合物，其中酚酸类51种、萜类31种、黄酮类9种、甾体激素类12种、生物碱类9种、氨基酸类8种、酯类6种、糖类2种、酚醛醇类4种。XJS样品正离子模式和负离子模式下的总离子流色谱图（Total Ion Chromatogram，TIC）如图1~2。

基于XJS化学成分，进一步对含药血浆样品进行分析，初步检测出17种入血成分，其中包括15种原型成分及2种代谢产物。原型成分包括1种黄酮类成分（成分8）；4种萜类成分（成分3，9，11，18）；7种酚酸类成分（成分1，2，5，6，7，16，17）；1种酯类成分（成分4）和2种脂肪酸类成分（成分13，14）。XJS含药血浆和空白血浆在正离子模式和负离子模式下的TIC扫描图如图3~6，

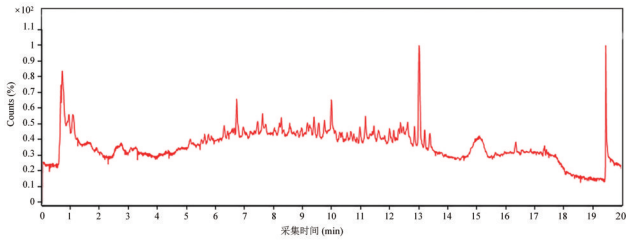


图1 XJS的正离子TIC图

Figure 1 TIC of Xijiasong Formula in positive ion mode

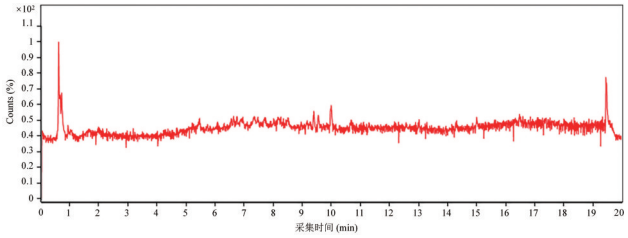


图2 XJS的负离子TIC图

Figure 2 TIC of Xijiasong Formula in negative ion mode

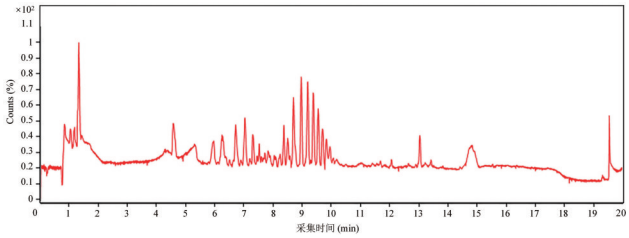


图3 空白血浆样品的正离子模式TIC图

Figure 3 TIC of blank plasma sample in positive ion mode

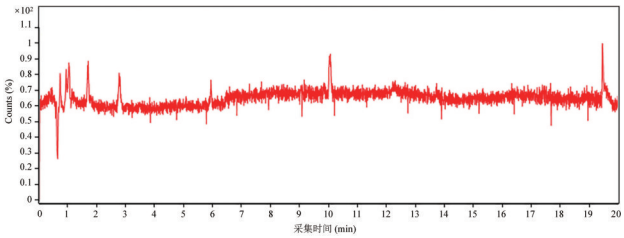


图4 空白血浆样品的负离子模式TIC图

Figure 4 TIC of blank plasma sample in negative ion mode

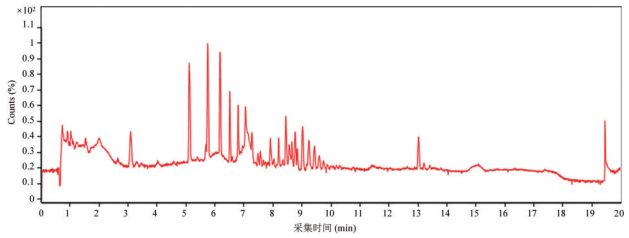


图5 含药血浆样品的正离子模式TIC图

Figure 5 TIC of drug-containing plasma sample in positive ion mode

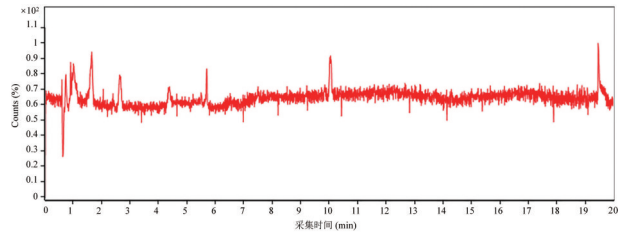


图6 含药血浆样品的负离子模式TIC图

Figure 6 TIC of drug-containing plasma sample in negative ion mode

入血成分鉴定结果见表1。

3.2 XJS入血成分与抗心律失常的“成分—靶点”网络构建

通过检索人类基因数据库、在线人类孟德尔遗传数据库、治疗靶点数据库、通用蛋白质资源库数据库获取心律失常疾病相关靶点，取其交集后确定了2 828个心律失常疾病相关的靶点。通过中药系统药理学数据库与分析平台、中医药百科全书数据

表1 XJS入血成分

Table 1 Blood-absorbed components of XJS Formula

编号	实测m/z	加合模式	分子式	中文名称	英文名称	质量偏差/ppm	来源
1	165.0547	M+H	$C_9H_8O_3$	对香豆酸	p-coumaric Acid	0.6	豨莶草
2	163.0389	M+H	$C_9H_6O_3$	伞形花内酯	Umbelliferone	3.7	甘松
3	251.1638	M+H	$C_{15}H_{22}O_3$	甘松新酮	Nardosinone	1.6	甘松
4	193.1228	M+H	$C_{12}H_{16}O_2$	香芹酚乙酸酯	Carvacryl Acetate	0	甘松
5	137.0245	M-H	$C_7H_6O_3$	水杨酸	Salicylic Acid	4.4	香加皮
6	179.0351	M-H	$C_9H_8O_4$	咖啡酸	Caffeic Acid	3.3	豨莶草、甘松
7	147.0455	M-H	$C_9H_8O_2$	肉桂酸	Cinnamic Acid	6.1	豨莶草
8	563.1393	M-H	$C_{27}H_{30}O_{14}$	野漆树苷	Rhoifolin	1.4	甘松
9	283.1553	M-H	$C_{20}H_{34}O_4$	奇壬醇	Kirenol	2.5	豨莶草
10	319.2277	M-H	$C_{20}H_{32}O_3$	20-羟花生四烯酸	20-hydroxyarachidonic Acid	1.2	香加皮
11	235.1695	M-H	$C_{15}H_{24}O_2$	莪术二酮	Curdione	1.3	豨莶草、甘松
12	275.2018	M-H	$C_{18}H_{28}O_2$	硬脂四烯酸	Stearidonic Acid	2.5	香加皮
13	227.2014	M-H	$C_{14}H_{28}O_2$	肉豆蔻酸	Myristic Acid	1.3	豨莶草、香加皮
14	199.1707	M-H	$C_{12}H_{24}O_2$	月桂酸	Lauric Acid	4.5	豨莶草、香加皮
15	153.0192	M-H	$C_7H_6O_4$	原儿茶酸	Protocatechuic Acid	2.6	豨莶草
16	167.0356	M-H	$C_8H_8O_4$	香草酸	Vanillic Acid	6.6	豨莶草、甘松
17	281.1392	M-H	$C_{20}H_{28}O_6$	穿心莲内酯	andrographolide	1.1	豨莶草

库、本草组鉴、中药分子机制生物信息学注释数据库等数据库检索XJS 17个入血成分相关靶点，汇总去重后获得917个XJS入血成分预测靶点。将XJS入血成分相关靶点与心律失常相关基因靶点取交集，最终筛选得到363个共有靶点（见图7）。

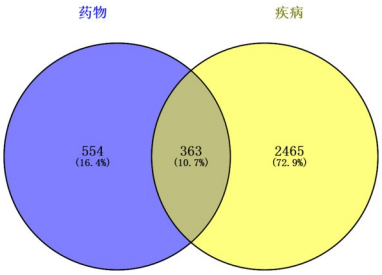


图7　XJS入血成分靶点与心律失常靶点Venn图
Figure 7　Venn diagram of targets of blood-absorbed components of Xijiasong Formula and arrhythmia-related targets

3.3　核心靶点筛选与PPI网络分析

将XJS入血成分和心律失常的363个交集基因导入STRING数据库，并通过Cytoscape 3.9.1软件构建“药物—入血成分—靶点—疾病”网络图并进行分析，如图8所示，共包含281个节点，832条边，平均节点度值为5.922；节点代表靶点，边代表蛋白间相互作用关系，线条越多表示关联度越大。其中度值排在前列的关键靶点有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1（AKT Serine/Threonine Kinase 1，AKT1）、环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶催化亚基α（Protein Kinase cAMP-Activated Catalytic Subunit Alpha，PRKACA）、肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）、胰岛素、白细胞介素-6（Interleukin 6，IL-6）、雌激素受体1、丝裂原活化蛋白激酶3、Toll样受体4、丝裂原活化蛋白激酶1、

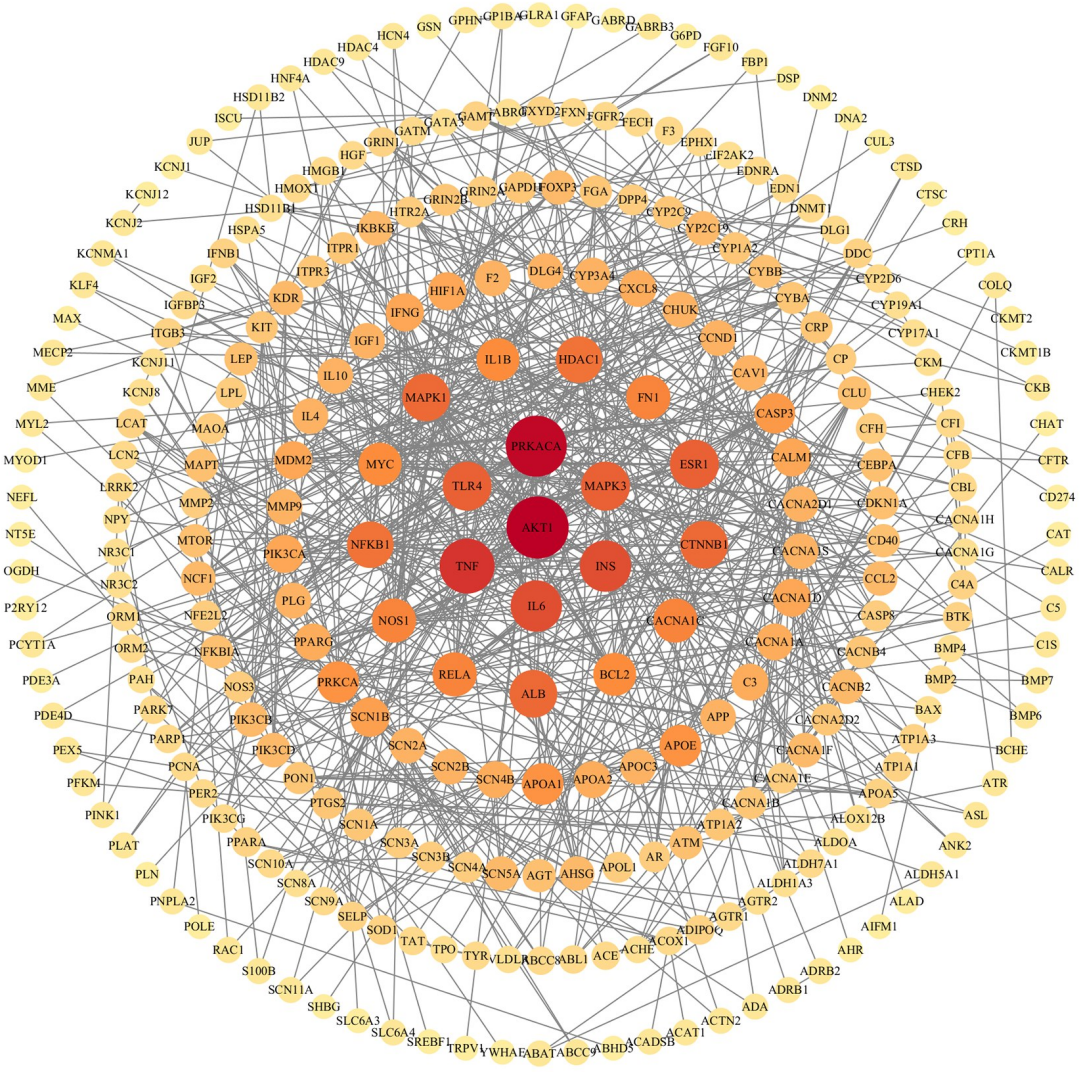


图8　XJS入血成分抗心律失常作用核心靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络
Figure 8　Protein-protein interaction network of core targets involved in anti-arrhythmic effects of blood-absorbed components of Xijiasong Formula

β-连环蛋白、白蛋白，提示它们可能是XJS治疗心律失常的关键靶点。

3.4 GO功能与KEGG通路富集分析

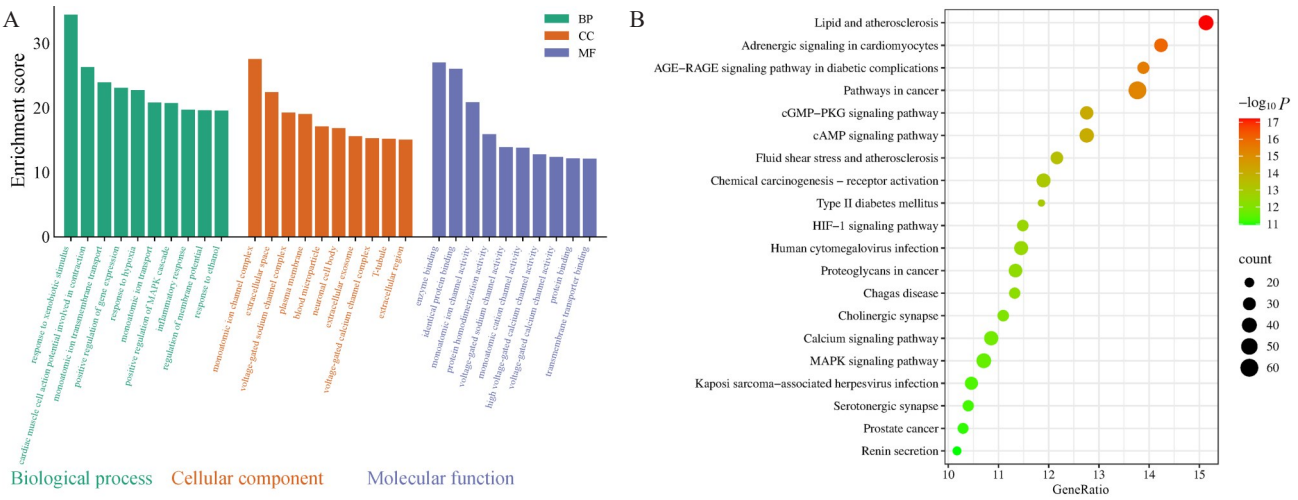
利用注释、可视化及整合发现数据库对363个靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析。其中GO功能富集分析共获得1 335个生物过程，173个细胞组成，260个分子功能，生物过程、细胞组成和分子功能中筛选出P<0.05排名前10的结果，绘制条形图（见图9A）。结果显示，生物过程主要集中在心肌收缩相关动作电位调控、单原子离子跨膜转运、缺氧响应及丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinas，MAPK）信号级联与炎症反应等应激通路；细胞组成聚焦于单原子离子通道复合体、质膜及胞外空间；分子功能则集中于离子通道活性（尤其是电压门控钠/钙通道）、酶结合及同源蛋白结合功能。

KEGG通路富集分析共获得215条通路，筛选出P<0.05的前20条通路并进行可视化展示（见图9B）。其中与心律失常高度相关的通路主要包括脂质与动脉粥样硬化、心肌细胞肾上腺素能信号及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体信号通路、癌症通路、化学致癌作用—受体激活等通路，表明其调控机制与心血管疾病病理生理过程及肿瘤发生发展相关信号转导相关。此外，环磷酸腺苷信号通路（cyclic Adenosine Monophosphate，cAMP）信号通路、环磷酸鸟苷–蛋白激酶G（cyclic Guanosine Monophosphate - Protein Kinase G，cGMP-PKG）信号通路、MAPK信号通路及钙信号通路等通路与心律失常发生密切相关。

4 讨论

本研究利用UHPLC-MS/MS技术对XJS的化学成分及体内入血成分进行系统分析，结合网络药理学方法探讨XJS抗心律失常的潜在作用机制。共鉴定出132种化学成分，于大鼠血浆中检测出17种成分，包括15种原型成分和2种代谢产物，涉及酚酸类、萜类、黄酮类及酯类等结构类型。入血成分中，酚酸类和萜类成分占比较高。研究[22-28]表明，酚酸类化合物具有抗氧化及抗炎作用，如对香豆酸、原儿茶酸等能够清除自由基并减轻氧化应激损伤，进而对心肌细胞产生保护作用，并可调节心肌细胞离子通道功能异常及电生理稳态失衡。萜类成分同样是多种抗心律失常中药的重要活性物质，例如甘松新酮等成分被报道能够调节心肌细胞离子通道电流并延长有效不应期，从而抑制折返性心律失常的发生[29-31]。此外，野漆树苷等黄酮类成分，香芹酚乙酸酯等酯类成分也具有抗炎和抗氧化作用，可在心律失常的多个病理环节发挥协同保护作用[32-35]。上述结果提示，XJS可能通过多种结构类型成分共同作用，对心律失常相关病理过程产生综合调控。

在明确入血成分的基础上，本研究通过利用网络药理学分析XJS抗心律失常的潜在作用靶点。结果显示，XJS入血成分与心律失常相关靶点存在363个交集靶点，并筛选出AKT1、PRKACA、TNF、IL-6和丝裂原活化蛋白激酶3等关键节点。这些靶点在心肌细胞信号转导、炎症反应及离子通道调控等过程中具有重要作用。AKT1是磷脂酰肌



A：基因本体生物（GO）功能富集分析条形图；B：京都基因与基因组百科全书通路（KEGG）富集分析气泡图

图9 XJS入血成分抗心律失常核心靶点的GO与KEGG富集分析图

Figure 9 GO and KEGG enrichment analysis of core targets involved in the anti-arrhythmic effects of blood-absorbed components of Xijiasong Formula

醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路的重要组成部分，该通路在调控心肌细胞存活、氧化应激及细胞代谢等方面发挥重要作用，其异常可能导致心肌细胞钙稳态紊乱并增加心律失常风险[36-43]。PRKACA作为cAMP依赖性蛋白激酶的催化亚基，是调节心肌兴奋–收缩偶联的重要分子，其通过磷酸化L型钙通道及多种离子通道蛋白，参与心肌动作电位形成和钙循环调控，调控心律失常[44-45]。同时，研究[46-51]也表明，TNF-α和IL-6等炎症因子可促进心肌结构及电生理重构，从而增加心律失常发生风险。MAPK信号通路则参与炎症反应、氧化应激及细胞凋亡等多种病理过程[52-56]。上述结果提示，XJS可能通过调节多种关键靶点，对心肌细胞炎症反应、氧化应激及电生理稳态产生综合影响。

为进一步阐明上述靶点在整体信号网络中的作用，本研究对交集靶点进行了GO与KEGG的富集分析。研究提示，上述靶点主要参与心肌动作电位调控、离子跨膜转运及缺氧反应等生物过程，并富集于电压门控离子通道复合体等细胞结构。相关信号通路主要包括肾上腺素能信号通路、cAMP信号通路、cGMP-PKG信号通路、MAPK信号通路及钙信号通路等，这与心律失常发生发展过程中离子通道功能异常及心肌电生理稳态紊乱密切相关。其中，肾上腺素能信号及cAMP/cGMP-PKG通路在调节心肌细胞电活动及兴奋—收缩偶联过程中具有重要作用[57-58]，而MAPK信号通路与炎症反应及氧化应激密切相关，钙信号通路则直接参与心肌动作电位形成及钙稳态调控[59]。综合分析表明，XJS可能通过多成分作用于多靶点，并在多条信号通路层面形成协同调控，从而发挥抗心律失常作用。

本研究以入血成分为研究对象，初步解析了XJS抗心律失常的潜在药效物质基础，并结合网络药理学方法探讨了其可能的作用靶点及信号通路，为进一步研究其抗心律失常作用机制提供了参考。但本研究仍存在一定局限，如入血成分主要为定性分析，尚缺乏定量研究；网络药理学结果亦需通过体内外实验进一步验证。后续研究可结合药代动力学及分子生物学实验，对关键成分及核心信号通路进行深入研究，以进一步明确其抗心律失常的分子机制。

参考文献

[1] WALDMANN V, BARRA S, MARIJON E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Knowledge gaps[J]. European Heart Journal, 2023, 44(8): 678-679.

[2] 余佳骏, 何江山, 黎桂玉, 等. 老年心律失常慢病管理指南[J]. 中西医结合研究, 2025, 17(5):316-331.

[3] ZIELER I, CURTIS M J, HESKETH L M. Antiarrhythmic drugs to prevent sudden cardiac death: Is there a way forward[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2026, 282: 109012.

[4] TFELT-HANSEN J, WINKEL B G, DE RIVA M, et al. The '10 commandments for the 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. European Heart Journal, 2023, 44(3): 176-177.

[5] JOGLAR J A, CHUNG M K, ARMBRUSTER A L, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2024, 149(1): e1-e156.

[6] MERINO J L, TAMARGO J, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, et al. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: A clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology[J]. Europace, 2025, 27(8): euaf076.

[7] DAS S K, HAWSON J, KOH Y, et al. Left ventricular summit arrhythmias: State-of-the-art review of anatomy, mapping, and ablation strategies[J]. JACC: Clinical Electrophysiology, 2024, 10(11): 2516-2539.

[8] ENRIQUEZ A, MUSER D, MARKMAN T M, et al. Mapping and ablation of premature ventricular complexes: State of the art[J]. JACC: Clinical Electrophysiology, 2024, 10(6): 1206-1222.

[9] ECKARDT L, DOLDI F, ANWAR O, et al. Major in-hospital complications after catheter ablation of cardiac arrhythmias: Individual case analysis of 43031 procedures [J]. Europace, 2023, 26(1): euad361.

[10] HUANG H, LIU Y, SHUAI W, et al. Atrial tachyarrhythmia prevention by shensong yangxin after catheter ablation for persistent atrial fibrillation: The SS-AFRF trial[J]. European Heart Journal, 2024, 45(40): 4305-4314.

[11] 兰真真, 千珂, 靳莉莉, 等. 稳心颗粒治疗慢性肺源性心脏病合并心律失常有效性与安全性的系统评价/Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(24): 7022-7028.

[12] 阮成梅. 炙甘草汤加味治疗心律失常临床研究[J]. 河南中医, 2023, 43(5): 665-669.

[13] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学[M]. 第5版, 北京: 中国中医药出版社, 2021: 166.

[14] 杨雪, 李梦雨, 颜昌钪,等. 香加皮的化学成分与药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2772-2783.

[15] 孙达, 张静, 陈金堂, 等. 香加皮中强心苷类对大鼠离体心脏的强心作用比较[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (12): 2633-2635.

[16] 邬宗鸿, 杨可, 吴红华, 等. 甘松甲醇提取物对野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠右心结构及心肌细胞凋亡的影响与机制[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2025, 46(4): 217-225.

[17] 王颖, 刘睿, 周亚滨. 甘松及其化合物治疗心血管系统疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(10): 1263-1266.

[18] YUN W, QIAN L, CHENG Y, et al. Periplocymarin plays an efficacious cardiotonic role via promoting calcium influx[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 1292.

[19] LI M, XU X, YANG X, et al. The cardioprotective and antiarrhythmic effects of Nardostachys chinensis in animal and cell experiments[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, 17(1): 398.

[20] ZHANG J, QIANG C C, LI W J, et al. Effects of Nardostachys chinensis on spontaneous ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2014, 64(2): 127-133.

[21] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1860.

[22] CHEN F, ZHANG X, WANG J, et al. P-coumaric acid: Advances in pharmacological research based on oxidative stress[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2024, 24 (5): 416-436.

[23] LI N, GUO X, LI R, et al. p-Coumaric acid regulates macrophage polarization in myocardial ischemia/reperfusion by promoting the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10971-10981.

[24] PONNIAN S M P, STANELY S P, ROY A J. Cardioprotective effects of p-coumaric acid on tachycardia, inflammation, ion pump dysfunction, and electrolyte imbalance in isoproterenol-induced experimental myocardial infarction [J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2024, 38(3): e23668.

[25] PANDA V, LADDHA A, NANDAVE M, et al. Dietary phenolic acids of Macrotyloma uniflorum (horse gram) protect the rat heart against isoproterenol-induced myocardial infarction: Gardioprotective activity of Macrotyloma uniflorum Seed[J]. Phytotherapy Research, 2016, 30(7): 1146-1155.

[26] JIN C, SHAO C, XU G, et al. Suppressing endothelial-mesenchymal transition through the histone deacetylase 1/GATA binding protein 4 pathway: The mechanism of protocatechuic acid against myocardial fibrosis revealed by an integrated study[J]. Biology. 2026, 15(2): 206.

[27] SHANMUGASUNDARAM B U, STANELY S P, PONNIAN S M P. Protocatechuic acid attenuates isoproterenol-induced heart failure by modulating cardiac oxidative stress, LDL-R/SREBP-2/PPAR-α, and Bax/Bcl-2/Bcl-xL/Cyt. c/Caspase-9 and Caspase-3 pathways[J]. European Journal of Pharmacology, 2025, 998: 177492.

[28] 郭慧琳, 韩雯, 王敏, 等. 原儿茶酸对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠及缺氧/复氧H9c2细胞的保护作用及机制研究[J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2776-2785.

[29] 李红艳, 梅显运, 杨慧雅, 等. 基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨甘松新酮对H9c2心肌细胞低氧损伤的保护作用[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 41-47.

[30] 毛婷, 张京春, 刘蓓, 等. 基于网络药理学探讨甘松-延胡索组方治疗房颤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 190-198.

[31] 钱薇, 邹丽, 王秀秀, 等. 甘松新酮对SD大鼠心室肌细胞钠离子通道电流的影响[J]. 当代医药论丛, 2019, 17 (16): 2-5.

[32] FANG J, CAO Z, SONG X, et al. Rhoifolin alleviates inflammation of acute inflammation animal models and LPS-induced RAW264.7 cells via IKKβ/NF-κB signaling pathway[J]. Inflammation, 2020, 43(6): 2191-2201.

[33] KHAZDAIR M R, MOSHTAGH M, ANAEIGOUDARI A, et al. Protective effects of carvacrol on lipid profiles, oxidative stress, hypertension, and cardiac dysfunction-a comprehensive review[J]. Food Science & Nutrition, 2024, 12(5): 3137-3149.

[34] DAMASCENO S R B, OLIVEIRA F R A M, CARVALHO N S, et al. Carvacryl acetate, a derivative of carvacrol, reduces nociceptive and inflammatory response in mice [J]. Life Sciences, 2014, 94(1): 58-66.

[35] WANG W, SHI Y, QIU S, et al. TFAM signaling molecule alleviates mitochondrial damage of cerebral ischemia-reperfusion[J]. Cell Death Discovery, 2026, 12 (1): 83.

[36] BRAZIL D P, YANG Z Z, HEMMINGS B A. Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2004, 29(5): 233-242.

[37] CHANG Z, ZHANG Q, FENG Q, et al. Deletion of Akt1 causes heart defects and abnormal cardiomyocyte proliferation[J]. Developmental Biology, 2010, 347(2): 384-391.

[38] CHEN B, CHEN X, LIU C, et al. Co-expression of Akt1 and Wnt11 promotes the proliferation and cardiac differentiation of mesenchymal stem cells and attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 108: 508-514.

[39] SHI Q, WANG J, MALIK H, et al. IRS2 signaling

protects against stress-induced arrhythmia by maintaining Ca^{2+} homeostasis[J]. Circulation, 2024, 150(24): 1966-1983.

[40] REINARTZ M, RAUPACH A, KAISERS W, et al. AKT1 and AKT2 induce distinct phosphorylation patterns in HL-1 cardiac myocytes[J]. Journal of Proteome Research, 2014, 13(10): 4232-4245.

[41] LU Z, BALLOU L M, JIANG Y P, et al. Restoration of defective L-type Ca^{2+} current in cardiac myocytes of type 2 diabetic db/db mice by Akt and PKC-ι[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2011, 58(4): 439-445.

[42] HU L F, LI Y, NEO K L, et al. Hydrogen sulfide regulates Na^{+}/H^{+} exchanger activity via stimulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt and protein kinase G pathways[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2011, 339(2): 726-735.

[43] YANG K C, TSENG Y T, NERBONNE J M. Exercise training and PI3Kα-induced electrical remodeling is independent of cellular hypertrophy and Akt signaling[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2012, 53 (4): 532-541.

[44] VINOGRADOVA T M, LYASHKOV A E, ZHU W, et al. High basal protein kinase A-dependent phosphorylation drives rhythmic internal Ca^{2+} store oscillations and spontaneous beating of cardiac pacemaker cells[J]. Circulation Research, 2006, 98(4): 505-514.

[45] JIAN D, CHENG X, QI D, et al. Nsun2 controls cardiac homeostasis and hypertrophic response by regulating PRKACA expression[J]. Theranostics, 2025, 15(6): 2393-2412.

[46] LAZZERINI P E, ABBATE A, BOUTJDIR M, et al. Fir (e)ing the rhythm: Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias[J]. JACC Basic to Translational Science, 2023, 8(6): 728-750.

[47] ZHANG H, DHALLA N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25 (2): 1082.

[48] LEE S H, CHEN Y C, CHEN Y J, et al. Tumor necrosis factor-alpha alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes[J]. Life Sciences, 2007, 80(19): 1806-1815.

[49] LIEW R, KHAIRUNNISA K, GU Y, et al. Role of tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate[J]. Circulation Journal, 2013, 77(5): 1171-1179.

[50] CEN W, CHEN Z, GU N, et al. Prevention of AMI induced ventricular remodeling: Inhibitory effects of heart-protecting musk pill on IL-6 and TNF-α[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017, 2017: 3217395.

[51] KEEFE J A, AGUILAR-SANCHEZ Y, NAVARRO-GARCIA J A, et al. Macrophage-mediated IL-6 signaling drives ryanodine receptor-2 calcium leak in postoperative atrial fibrillation[J]. Journal of Clinical Investigation. 2025, 135(9): e187711.

[52] XU B, XU Y, REN W, et al. S-Methyl-L-cysteine targeting MsrA attenuates ang II-induced oxidative stress and atrial remodeling via the p38 MAPK signaling pathway[J]. Food & Function, 2024, 15(18): 9165-9175.

[53] ZHAO J, YU L, XUE X, et al. Diminished α7 nicotinic acetylcholine receptor (α7nAChR) rescues amyloid-β induced atrial remodeling by oxi-CaMKII/MAPK/AP-1 axis-mediated mitochondrial oxidative stress[J]. Redox Biology, 2023, 59: 102594.

[54] GE C, ZHAO Y, LIANG Y, et al. Silencing of TLR4 inhibits atrial fibrosis and susceptibility to atrial fibrillation via downregulation of NLRP3-TGF-β in spontaneously hypertensive rats[J]. Disease Markers, 2022, 2022: 2466150.

[55] WANG Y, HU H, YIN J, et al. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity post-MI in the PVN by regulating NF-κB pathway and ROS production[J]. Redox Biology, 2019, 24: 101186.

[56] LOAIZA R, FATTAHI F, KALBITZ M, et al. The impact of extracellular histones and absence of toll-like receptors on cardiac functional and electrical disturbances in mouse hearts[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(16): 8653.

[57] SONG L S, WANG S Q, XIAO R P, et al. beta-Adrenergic stimulation synchronizes intracellular Ca^{2+} release during excitation-contraction coupling in cardiac myocytes[J]. Circulation Research. 2001, 88(8): 794-801.

[58] YANG L, LIU G, ZAKHAROV S I, et al. Protein kinase G phosphorylates Cav1.2 α1c and β2 subunits[J]. Circulation Research, 2007, 101(5): 465-474.

[59] WANG X, LIU R, LIU D. The role of the MAPK signaling pathway in cardiovascular disease: Pathophysiological mechanisms and clinical therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(6): 2667.