

基于网络药理学与分子对接技术探究复智散治疗阿尔茨海默病的作用机制



陈福平, 田若施, 杨 燕, 何希瑞

遵义医科大学生物工程学院 (广东珠海 519041)

【摘要】目的 探究复智散治疗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的活性成分、靶点及作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 筛选复智散的有效成分, 并获取相关靶点蛋白; 利用 GeneCards 数据库预测影响 AD 的关键靶点; 通过 Venny 2.1.0 平台获取复智散和 AD 的交集靶点; 采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-成分-靶点网络。将交集靶点导入 STRING 数据库, 构建蛋白质互作网络, 并筛选关键靶点。利用 Metascape 数据库对药物与疾病的共同靶点进行富集分析。运用 AutoDock 4.2.6 软件对复智散主要有效成分与 AD 的关键靶点进行分子对接, 并通过 PyMOL 2.4.0 软件对结果进行可视化。**结果** 获得复智散组方中的有效活性成分 58 种, 以 Score ≥ 6.8 分为筛选标准, 得到 AD 相关靶点 3 652 个, 疾病与药物的交集靶点共 105 个。基因本体论 (Gene Ontology, GO) 富集分析结果显示, 生物过程、细胞组分和分子功能分别有 1 468、61 和 2 339 个条目; 京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析得到 184 条通路。分子对接结果显示, 复智散中的有效成分山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、 β -谷甾醇及豆甾醇与关键靶点 TP53、TNF、AKT1、IL-1 β 和 IL-6 具有良好的结合活性。**结论** 复智散可通过多种成分、多个靶点和多条通路发挥治疗 AD 的作用。

【关键词】 阿尔茨海默病; 复智散; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】 R 749.16 **【文献标识码】** A

The mechanism of Fuzhisan in the treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking technology

CHEN Fuping, TIAN Ruoshi, YANG Yan, HE Xirui

School of Bioengineering, Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, Guangdong Province, China

Corresponding author: HE Xirui, Email: xiruihe6105194@163.com

【Abstract】Objective To explore the active components, targets, and mechanisms of Fuzhisan in the treatment of Alzheimer's disease (AD). **Methods** The effective components of Fuzhisan were determined through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and the related target proteins were obtained. The key targets affecting AD were predicted using the GeneCards database. The intersection targets of Fuzhisan and AD were obtained using the Venny 2.1.0 platform. The drug-component-target network was constructed using

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202504035

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK [2021] 一般 550、黔科合平台人才 [2018] 5772-074、黔科合平台人才 [2019] -017)

通信作者: 何希瑞, 博士, 副教授, Email: xiruihe6105194@163.com

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

Cytoscape 3.9.1 software. The intersection targets were imported into the STRING database to construct a protein-protein interaction network and screen the key targets. The common targets of the drug and disease were analyzed for enrichment using the Metascape database. Molecular docking was performed with AutoDock 4.2.6 software for the main effective components of Fuzhisan and the key targets of AD, and the results were visualized using PyMOL 2.4.0 software. **Results** A total of 58 active components of Fuzhisan were obtained. A number of 3 652 AD related targets were obtained with a screening criterion of Score ≥ 6.8 , and there were 105 intersection targets between the disease and the drug. Gene Ontology (GO) enrichment analysis showed that there were 1 468, 61 and 2 339 entries for biological process, cellular component, and molecular function, respectively. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis yielded 184 pathways. Molecular docking results indicated that the effective components of Fuzhisan, such as kaempferol, wogonin, baicalein, β -sitosterol, and stigmasterol, had good binding activity with the key targets TP53, TNF, AKT1, IL-1 β , and IL-6. **Conclusion** Fuzhisan can exert therapeutic effects on AD through multiple components, multiple targets and multiple pathways.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Fuzhisan; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性进行性神经退行性疾病, 其发病隐匿且病情持续恶化, 主要病理表现为大脑逐渐空洞化、神经元死亡、脑内淀粉样纤维沉积等。根据患者的认知、行为、自我控制等方面的发展进程, 可将 AD 分为轻度、中度和严重三个阶段。AD 通常发生在 70 岁以上老年人群, 男性平均发病年龄为 73 岁, 女性为 75 岁。其临床表现包括智力衰退、记忆减退、情绪变化和行动迟缓等。随着患者的年龄增长, 症状会逐渐加重, 少数病例在受到躯体创伤或心理应激后, 病情会出现显著恶化。国际阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Disease International, ADI) 2021 年发布的报告显示, 全球有 75% 存在认知障碍的患者未能被及时发现与治疗, 而在一些中低收入国家, 这一比例甚至超过 90%^[1]。AD 目前尚无可以完全治愈的特效药物, 临床常通过药物和非药物干预缓解其症状。流行病学模型预测显示, 若 AD 疾病进展得不到有效遏制, 至 2050 年我国 AD 患病人数将达到 2015 年的 2.35 倍^[2]。

中医认为 AD 的病因主要包括肾精亏虚、心脾两虚、肝郁气滞、心肾失济、脉络瘀阻及阴阳亏虚等^[3]。随着对 AD 的研究逐渐深入, 中医在 AD 的病因病机、治疗方法和药物研发等方面取得了显著进展。天麻、石菖蒲、远志、三七和川芎等中药已被证实在 AD 的治疗中具有重要临床价值^[4]。复智散是由王德生教授组方, 由人参、当归、黄芩、节菖蒲按照 2:1:1:1 的比例组成^[5], 长期用于各类型 AD 及轻度认知功能障碍

的临床治疗。研究显示, 人参含有皂苷、多糖等化学成分, 具有调节中枢神经系统、增强记忆力、延缓衰老及增强免疫力等药理作用^[6]。当归含有多糖、有机酸等化学成分, 能增强免疫力、抗炎、促进造血功能^[7]。黄芩富含黄酮类、萜类、氨基酸类等成分, 具有抗炎、抗病毒、保护神经元的作用^[8]。人参皂苷可以通过多种机制治疗 AD, 作用于星形胶质细胞和小胶质细胞, 能够有效逆转神经退行性疾病相关记忆损伤和学习能力下降^[9]。当归中的藁本内酯能选择性抑制乙酰胆碱酯酶的催化活性, 延缓胆碱能神经递质降解, 进而改善突触可塑性, 减轻记忆功能障碍^[10]。黄芩中的黄酮类化合物对炎症反应具有显著的抑制作用, 有助于改善炎症对 AD 的影响。节菖蒲则具有化痰开窍、祛风除湿、消食醒脾及解毒的功效, 能改善 AD 相关症状。长期的临床应用证实, 复智散能显著改善 AD 患者的认知功能, 提高其日常生活能力^[11]。该方剂通过促进神经细胞存活, 调节海马内胆碱能系统, 增强记忆功能, 从而有效治疗老年认知功能障碍^[12-13]。然而, 目前复智散中的活性成分干预 AD 的作用机制尚未明确。本研究运用网络药理学和分子对接的方法探究复智散的活性成分与 AD 靶点之间的相互作用, 以期为该方剂的临床应用及进一步的开发利用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 复智散有效成分及靶点的筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台

(Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 检索其中药成分、靶点、化学成分、化学物质登录号 (CAS 号)、疾病等相关信息。在 TCMSP 搜索栏中选择 “Herb name”, 分别对复智散中的药材 (节菖蒲、黄芩、人参和当归) 进行检索, 按照口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 对所得到的结果进行筛选, 获得各药材的有效成分。利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 核对有效成分名称和 CAS 号。在 TCMSP 数据库中检索并收集各有效成分对应的蛋白质靶点信息, 并在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中转换为基因名, 设定条件物种为 “Homo Sapiens”, 同时剔除未验证的靶点。

1.2 阿尔茨海默病靶点的筛选

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索 AD 相关靶点, 以 “Alzheimer's disease” 为检索词。以 Score ≥ 6.8 分作为筛选标准, 获得符合要求的 AD 靶点。

1.3 药物有效成分与疾病的交集靶点获取

为探究药物成分与疾病靶点之间的相关性, 将各药材有效成分中获取的潜在靶点与疾病潜在靶点分别导入 Venny 2.1.0 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 获取两者的交集靶点。

1.4 构建药物-有效化合物-靶点网络

采用 Microsoft Excel 2013 软件分别制作网络文件和属性文件, 随后导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 绘制 “药物-活性化合物-靶点” 的网络图。利用软件中 Analyze Network 功能计算各成分的连接度 (degree), 利用 degree 值调整节点大小和颜色, 从而清晰展示药物与靶点之间存在的关联度。该方法可直观展示复智散治疗 AD 的关键成分和靶点。

1.5 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络和筛选关键靶点

将药物与疾病的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 设置分析模式为 “Multiple proteins”, 物种为 “Homo sapiens”, 以 “medium confidence=0.4” 为条件, 删除无联系的节点, 调整节点间的位置, 得到结果后保存

为图片文件, 并下载蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络关系相关数据, 将该数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 利用插件 Centiscape 筛选获取关键靶点。

1.6 基因本体论和京都基因与基因组百科全书富集分析

通过 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html>) 进行靶点的富集分析。将获得的交集靶点导入 Metascape 数据库, 设置分析参数如下: 物种限定为 “H.sapiens”, 显著性阈值设为 $P < 0.01$, 最小基因计数设置为 3, 富集因子阈值设定为 1.5。在此基础上, 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析。根据 P 值进行排序, 将 GO 和 KEGG 分析排名前 10 的结果分析导入微生物信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>), 绘制 GO 和 KEGG 富集分析图。

1.7 有效成分与关键靶点的分子对接

1.7.1 配体的选取与处理

基于构建 “药物-有效化合物-靶点” 网络过程所得数据, 选取排名前 5 位的药物有效成分作为配体。通过 Pubchem 数据库检索有效成分的分子结构, 得到 mol2 格式文件, 将其导入 AutoDock 4.2.6 软件中, 对配体进行加全氢、平衡电荷处理, 并保存为 pdbqt 文件。

1.7.2 受体的选取与处理

在构建的 PPI 网络中, 选取 Degree 值排名前 5 的核心靶点作为分子对接中的受体。参考 STRING 数据库中提供的蛋白结构信息, 在 RSCB PDB 数据库 (<https://www.pdbus.org/>) 中选择结构分辨率 (resolution) $< 2\text{\AA}$ 、口袋完整的晶体结构, 选择并下载合适的受体蛋白, 其中分辨率越小, 蛋白质量越可靠。使用 PyMOL 2.4.0 软件去除其中的水分子及蛋白质受体中原有小分子配体, 并保存相关结果。然后将其导入 AutoDock 4.2.6 软件, 对受体分子加氢、平衡电荷和添加原子类型等处理, 并将最终结果保存为 pdbqt 格式文件。

1.7.3 分子对接

选取配体与受体相结合后结合能最小的对接结果, 并将部分结果导入 PyMOL 2.4.0 软件进行可视化展示。

2 结果

2.1 复智散的有效成分及靶点

通过对 TCMS 数据库的检索，获得复智散中各药物的化学成分，其中节菖蒲、当归、黄芩和人参分别有 105、125、143 和 190 种化学成分。在 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的筛选标准下，共获得 58 种有效化学成分，见表 1。基于 TCMS 和 PubChem 数据库，获得当归、黄芩、

节菖蒲和人参对应的靶点蛋白分别为 69、507、103 和 210 个。利用 Uniprot 数据库将所有成分对应的靶点蛋白转换为对应的靶点基因，节菖蒲、当归、黄芩、人参得到的靶点基因分别为 92、65、439 和 188 个。删除重复靶基因后，最终确定 155 个靶点基因。

2.2 阿尔茨海默病相关靶点

通过 GeneCards 数据库筛选得到 3 652 个 AD 相关靶点。

表1 复智散治疗阿尔茨海默病的潜在有效成分
Table 1. Potential active ingredients of Fuzhisan in the treatment of Alzheimer's disease

Mol ID	成分		OB (%)	DL	来源
	英文名	中文名			
MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	8-异戊烯基山柰酚	38.04	0.39	节菖蒲
MOL003576	(1R,3aS,4R,6aS)-1,4-bis(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro [4,3-c]furan	桉脂素	52.35	0.62	节菖蒲
MOL003578	Cycloartenol	环阿屯醇	38.69	0.78	节菖蒲
MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮	55.23	0.20	黄芩
MOL002913	Dihydrobaicalin_qt	二氢黄芩苷	40.04	0.21	黄芩
MOL000525	Norwogonin	去甲汉黄芩素	39.40	0.21	黄芩
MOL002714	Baicalin	黄芩素	33.52	0.21	黄芩
MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone	2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查耳酮	69.04	0.22	黄芩
MOL010415	11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester	11,13-二十碳二烯酸甲酯	39.28	0.23	黄芩
MOL000173	Wogonin	汉黄芩素	30.68	0.23	黄芩
MOL002926	Dihydrooroxilin A	二氢木蝴蝶素A	38.72	0.23	黄芩
MOL002937	(2R)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-one	(2R)-5,7-二羟基丙酮-6-甲氧基-2-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-4-酮	66.06	0.23	黄芩
MOL002928	Oroxilin A	千层纸素A	41.37	0.23	黄芩
MOL001689	Acacetin	刺槐素	34.97	0.24	黄芩
MOL000073	ent-Epicatechin	(+)-表儿茶素	48.96	0.24	黄芩
MOL002910	Carthamidin	红花素	41.15	0.24	黄芩
MOL002914	Eriodictiol	圣草酚	41.35	0.24	黄芩
MOL002925	5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone	5,7,2',6'-四羟基黄烷酮	37.01	0.24	黄芩
MOL008206	Moslosooflavone	苏芥宁黄酮	44.09	0.25	黄芩
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基二氢黄酮	74.24	0.26	黄芩
MOL002908	5,8,2'-Trihydroxy-7-methoxyflavone	5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮	37.01	0.27	黄芩
MOL002933	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	36.56	0.27	黄芩
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	5,7,4'-三羟基-6-甲氧基二氢黄酮	36.63	0.27	黄芩
MOL002932	Panicolin	黄芩黄酮	76.26	0.29	黄芩
MOL002917	5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	粘毛黄芩素II	45.05	0.33	黄芩
MOL002915	Salvigenin	三裂鼠尾草素	49.07	0.33	黄芩
MOL001490	bis[(2S)-2-ethylhexyl] benzene-1,2-dicarboxylate	邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯	43.59	0.35	黄芩
MOL012266	Rivularin	河谷林酮	37.94	0.37	黄芩
MOL000552	5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	5,2-二羟基-6-7-8-三甲基黄酮	31.71	0.35	黄芩
MOL001506	Supraene	角鲨烯	33.55	0.42	黄芩
MOL002927	Skullcapflavone II	黄芩黄酮II	69.51	0.44	黄芩
MOL002934	Neobaicalin	黄芩新素	104.34	0.44	黄芩

续表1

Mol ID	成分		OB (%)	DL	来源
	英文名	中文名			
MOL002909	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	6—二甲氧基黄酮即粘毛黄芩素III	33.82	0.45	黄芩
MOL000359	Sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75	黄芩
MOL000358	beta-sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75	黄芩、人参、 当归
MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76	黄芩、人参、 当归
MOL002897	Epiberberine	表小檗碱	43.09	0.78	黄芩
MOL001458	Coptisine	黄连碱	30.67	0.86	黄芩
MOL002879	Diisooctyl phthalate	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39	人参、黄芩
MOL003648	Inermin	马卡因	65.83	0.54	人参
MOL000422	Kaempferol	山奈酚	41.88	0.24	人参、节菖蒲
MOL004492	Chrysanthemaxanthin	菊黄质	38.72	0.58	人参
MOL005308	Aposiopolamine	阿朴天仙子碱	66.65	0.22	人参
MOL005314	Celabenzine	苯代南蛇碱	101.88	0.49	人参
MOL005317	Deoxyharringtonine	脱氧三尖杉酯碱	39.27	0.81	人参
MOL005318	Dianthramine	石竹胺	40.45	0.20	人参
MOL005320	Arachidonate	花生四烯酸	45.57	0.20	人参
MOL005321	Frutinine A	灌木远志酮 A	65.90	0.34	人参
MOL005344	Ginsenoside rh2	人参皂苷Rh2	36.32	0.56	人参
MOL005348	Ginsenoside-Rh4_qt	人参皂苷元	31.11	0.78	人参
MOL005356	Girinimbin	吉利宁	61.22	0.31	人参
MOL005357	Gomisin B	五味子酯乙	31.99	0.83	人参
MOL005360	Malkangunin	马尔康宁	57.71	0.63	人参
MOL005376	Panaxadiol	人参三醇	33.09	0.79	人参
MOL005384	Suchilactone	苏齐内酯	57.52	0.56	人参
MOL005399	Alexandrin_qt	胡萝卜苷元	36.91	0.75	人参
MOL005401	Ginsenoside Rg5	人参皂苷Rg5	39.56	0.79	人参
MOL000787	Fumarine	原阿片碱	59.26	0.83	人参

注：OB, oralbioavail-ability, 口服生物利用度；DL, drug-likeness, 类药性。

2.3 药物有效成分与疾病的交集靶点

如图 1 所示，共获得 105 个复智散与 AD 的交集靶点，其中节菖蒲、人参、黄芩和当归中筛选出的有效成分与 AD 的相同靶点分别有 56、73、74、35 个。

2.4 药物-活性化合物-靶点网络

如图 2 所示，“药物-活性化合物-靶点”网络共包括 214 个节点和 643 条边。图中蓝色菱形表示疾病与药物的交集靶点，黄色圆形表示复智散中的单味药，每条连线代表药物与成分、成分与靶点之间的相互联系。图中 degree 值越大，直径越大，颜色越深，表示该节点在网络中越重要。由图 2 可知，复智散与多个 AD 相关靶点相互作用，由此实现相互调控，从而引发机体的反应，发挥治疗 AD 的作用。

2.5 蛋白质互作网络

将交集靶点导入 STRING 数据库，获得 153 个节点和 2 074 条边。其中节点代表蛋白，连线

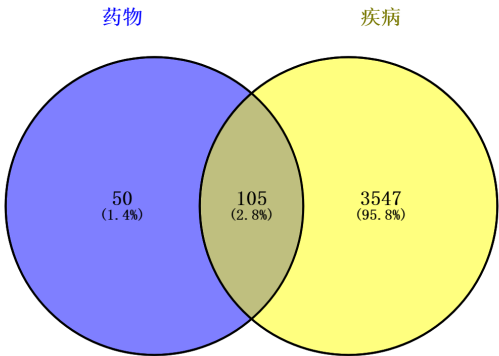


图1 复智散-阿尔茨海默病靶点韦恩图
Figure 1. Venn diagram of Fuzhisan-Alzheimer's disease targets

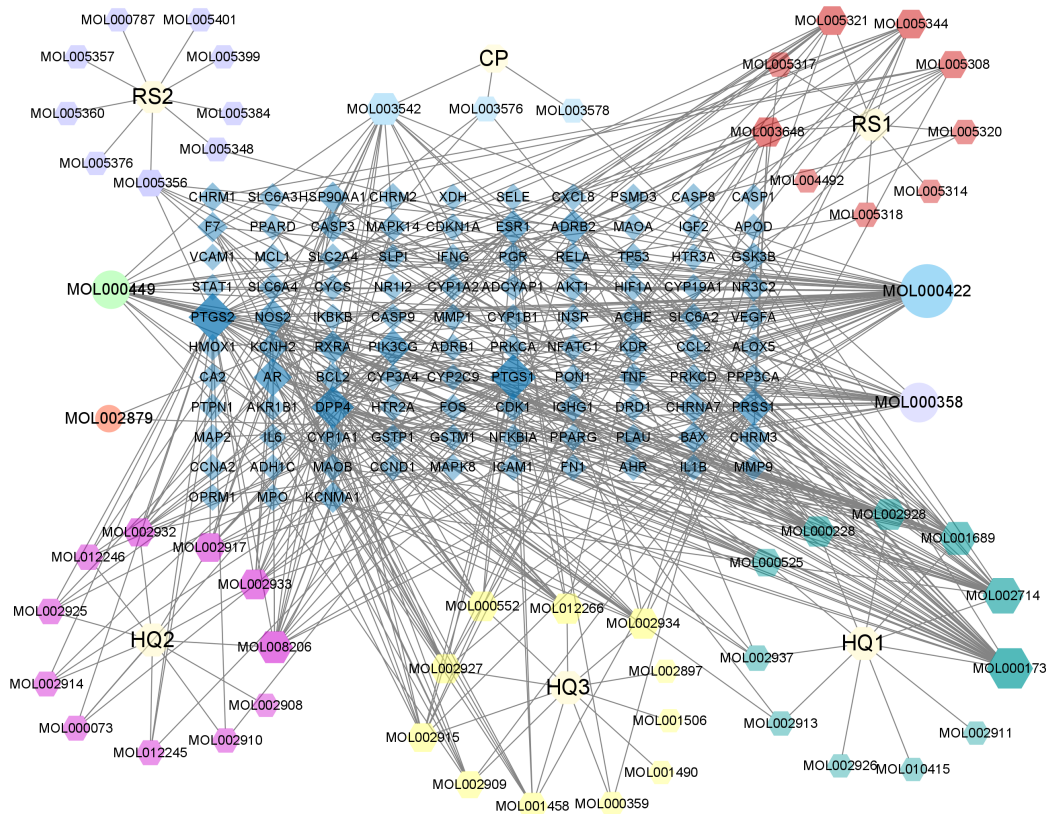


图2 药物-有效成分-靶点网络
Figure 2. Drug-active constituent-target network

注：RS，人参；CP，节菖蒲；HQ，黄芩。紫色及橙红色六边形表示人参的有效成分；蓝色六边形表示节菖蒲的有效成分；玫红色、黄色及蓝色六边形表示黄芩的有效成分；绿色圆形表示当归、黄芩和人参的共同有效成分；蓝色圆形表示节菖蒲和人参的共同有效成分；橙红色圆形表示黄芩和人参的共同有效成分；紫色圆形表示当归、黄芩和人参的共同有效成分。有效成分具体信息见表1。

表示蛋白间相互作用。删掉无联系的节点后，调整节点位置，最后导出靶点 PPI 网络图（图3）。筛选得到的关键靶点见图4，其中肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、丝氨酸/苏氨酸激酶1（serine/threonine kinase 1, AKT1）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、白细胞介素-1β（interleukin-1β, IL-1β）、肿瘤蛋白53（tumor protein 53, TP53）、前列腺素内过氧化物酶2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2）等潜在靶点在蛋白互作网络中的参与度较高，表明它们可能通过靶点作用进而达到治疗AD的目的。此外，过氧化物酶体增生激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG）、雌激素受体α（estrogen receptor alpha, ESR1）、基质金属蛋白酶9（matrix metalloprotein 9, MMP9）、胱天蛋白酶3（caspase-3, CASP3）、B细胞淋巴瘤-2基因（*B-cell lymphoma-2*, *BCL2*）、缺氧诱导因子-1α（hypoxia

inducible factor-1α, HIF1A）、糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β, GSK3B）、热休克蛋白90α家族A类成员1（heat shock protein 90 alpha family class a member 1, HSP90AA1）、转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1, TGFB1）、融合癌基因（*fusion oncogenes*, *FOS*）等也参与了相互作用调控。

2.6 基因本体论和京都基因与基因组百科全书富集分析结果

GO 富集分析结果见图5，共得到1468个生物过程（biological process, BP）条目，其中显著性排名前10的主要涉及细胞对有机氮化合物的反应（cellular response to organonitrogen compound）、对细胞对氮化合物的反应（cellular response to nitrogen compound）、对激素反应（response to hormone）、对无机物的响应（response to inorganic substance）、对异生素刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）、细

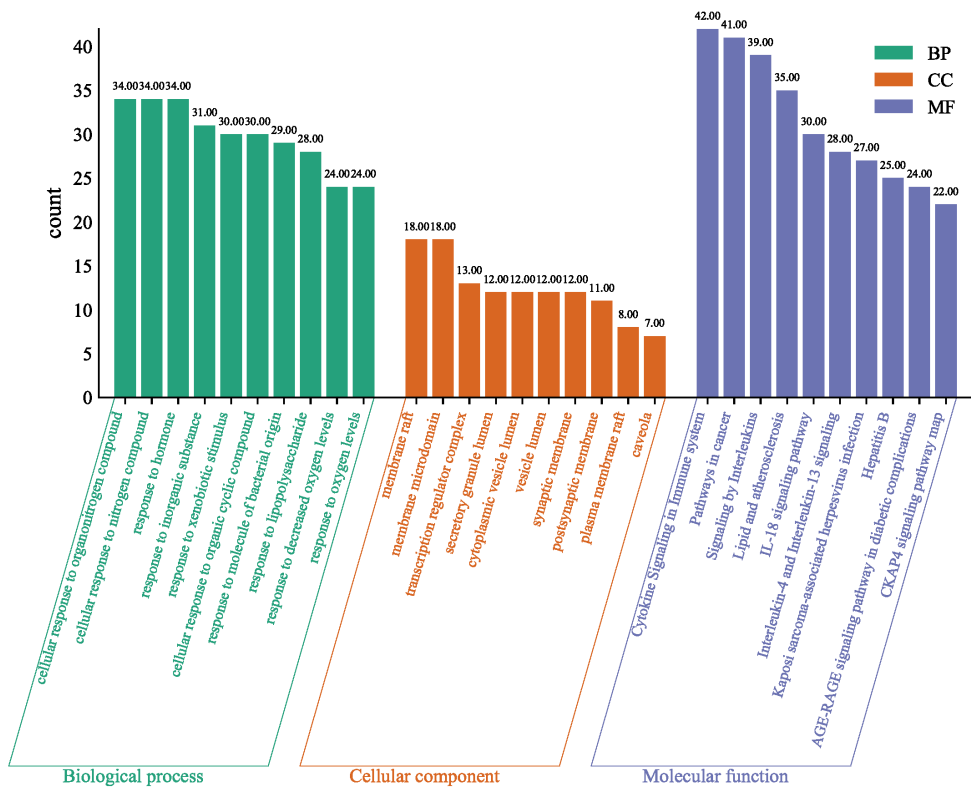


图5 基因本体论富集分析结果

Figure 5. Results of Gene Ontology enrichment analysis

注：BP, biological process, 生物过程；CC, cellular component, 细胞组成；MF, molecular function, 分子功能；x轴依次为BP、CC、MF的条目信息，y轴的“Count”表示所有注释基因中位于该通路条目的基因总数。

胞对有机环状化合物的反应 (cellular response to organic cyclic compound)、对细菌来源分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对氧气水平降低的反应 (response to decreased oxygen levels)、对氧气的反应 (response to oxygen levels)。细胞组成 (cellular component, CC) 包括 61 个条目，其中排名前 10 的条目包括膜筏 (membrane raft)、膜微结构域 (membrane microdomain)、转录调节因子复合物 (transcription regulator complex)、分泌颗粒管腔 (secretory granule lumen)、细胞质小泡管腔 (cytoplasmic vesicle lumen)、囊腔 (vesicle lumen)、突触膜 (synaptic membrane)、突触后膜 (postsynaptic membrane)、质膜筏 (plasma membrane raft)、陷窝 (caveola)。分子功能 (molecular function, MF) 包含 2 339 个条目，其中排名前 10 的条目主要参与以下通路及过程：免疫系统中的细胞因子信号转导 (cytokine signaling in immune system)、癌症通路 (pathways in cancer)、白细

胞介素信号传导 (signaling by interleukins)、脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、白介素 (interleukin, IL)-18 信号通路、IL-4 和 IL-13 炎症信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、乙型肝炎 (hepatitis B)、糖尿病并发症中的糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE)-晚期糖基化终产物 (receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 信号通路及细胞骨架相关蛋白 4 (cytoskeleton-associated protein 4, CKAP4) 介导的癌症信号通路。

将不同中药与 AD 的 105 个共同靶点导入 Metascape 数据库，并用微生信绘制气泡图，共得到 184 条 KEGG 通路条目。如图 6 所示，主要信号通路涉及 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway)、IL-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、流体剪切应力和动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis)、脂质与动脉粥样硬化 (Lipid and atherosclerosis)、乙

型肝炎（Hepatitis B）、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection）、EB病毒感染（Epstein-Barr virus infection）、人类巨细胞病毒感染（Human cytomegalovirus infection）、癌症信号通路（Pathways in cancer）。图中纵轴表示为通路名称，气泡直径反映 count 值大小，直径越大则 count 值越大，且表示通路所包含的基因数越多；气泡颜色代表富集分数 P 值大小，颜色越红则 P 值越

小，显著性就越高，说明本条通路与 AD 的相关性越强。

为清晰展示药物作用通路与疾病靶点间的关系，采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建交集靶点与信号通路的关系图（图 7）。结果显示，复智散能通过不同通路作用于不同靶点达到治疗 AD 的作用。图中绿色圆形代表靶点，橙色四边形代表 KEGG 富集通路，橙色四边形面积越大，表示对 AD 的影响越大。

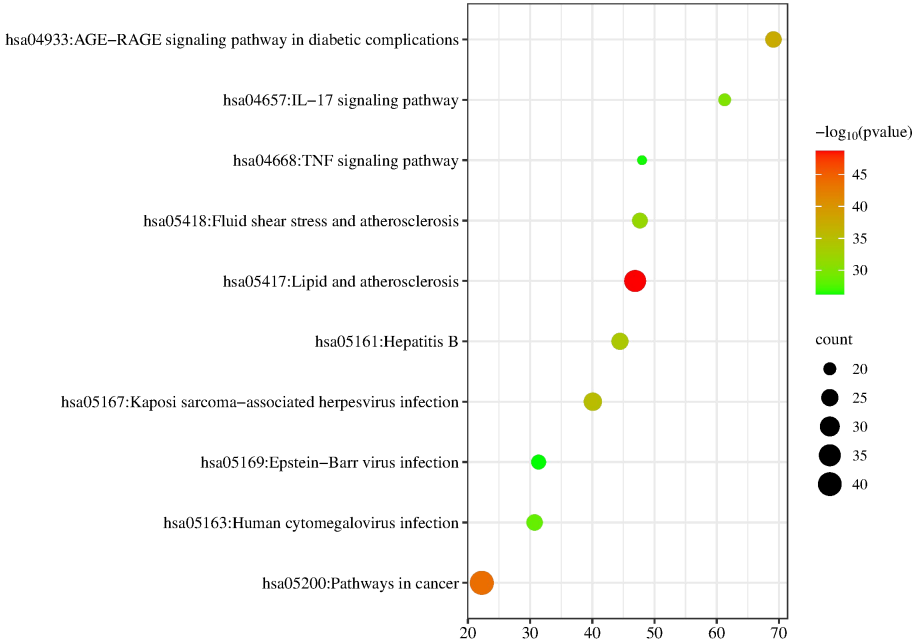


图6 京都基因与基因组百科全书通路富集分析气泡图

Figure 6. Bubble diagram of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis

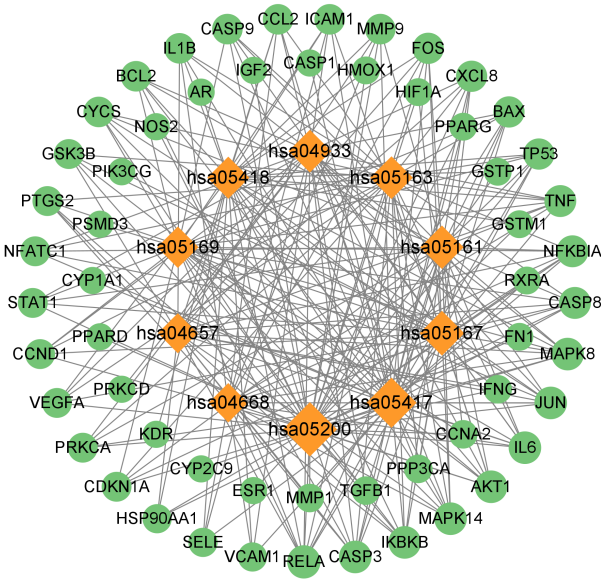


图7 交集靶点与信号通路的关系图

Figure 7. Diagram of the relationship between the intersection targets and the signaling pathways

2.7 有效成分和靶点的分子对接结果

从药物-成分-靶点网络图中选取复智散中治疗 AD 排名前 5 的有效成分（山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、β-谷甾醇、豆甾醇）与治疗 AD 排名前五的靶点（TNF、AKT1、IL-6、IL-1β、TP53）进行分子对接，结果见表 2。

表2 复智散有效成分-核心靶点分子对接结果

Table 2. Molecular docking of active ingredients and core targets of Fuzhisan

Mol ID	化合物	CAS号	与靶点的结合能（kcal/mol）				
			TNF	AKT1	IL-6	IL-1β	TP53
MOL000422	山奈酚	520-18-3	-5.3	-5.38	-6.21	-6.92	-5.66
MOL000173	汉黄芩素	632-85-9	-5.97	-5.75	-6.94	-6.44	-5.45
MOL002714	黄芩素	491-67-8	-5.48	-5.47	-6.72	-7.41	-5.69
MOL000358	β-谷甾醇	83-46-5	-6.46	-6.06	-6.02	-8.26	-7.28
MOL000449	豆甾醇	83-48-7	-6.75	-6.56	-6.69	-9.62	-9.06

3 讨论

本研究发现，复智散作用于 AD 排名前 5 的有效成分分别为山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、β-谷甾醇和豆甾醇。研究显示，山奈酚是一种具有自由基清除活性的天然类黄酮，具有广泛的药理活性，包括抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌和神经保护活性^[17]。山奈酚通过减弱氧化应激和炎症，降低 β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein, Aβ）所诱导的神经毒性和调节胆碱能系统，发挥改善 AD 的作用^[18]。汉黄芩素是一种黄酮类化合物，具有神经保护、抗肿瘤、抗病毒等生物活性，它通过改变细胞神经突长度和复杂性来激活 AD 细胞的神经突生长，并通过降低 β-分泌酶、淀粉样前体蛋白 β C-末端片段（amyloid precursor protein β C-terminal fragment, APP β-C）、Aβ 聚集和磷酸化 Tau 的蛋白水平来减弱淀粉样蛋白生成途径，增加线粒体膜电位，还能通过降低细胞凋亡调节因子（BCL-2-associated X protein, Bax）和裂解的聚（ADP-核糖基）转移酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）的表达来防止细胞凋亡^[19]。黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类物质，研究表明，它具有减少氧化应激、抗炎特性、抑制疾病特异性淀粉样蛋白聚集、抑制兴奋性毒性、刺激神经发生和分化，及抗细胞凋亡等作用^[20]。植物甾醇又称植物固醇，是一种甾体化合物，其中常见的有 β-谷甾醇和豆甾醇。它们具有突出的降脂、抗氧化、抗炎、抑制肿瘤细胞增殖和修复皮肤屏障等功效，β-谷甾醇对额叶皮层和海马体中胆碱

当结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 时，表明结合较稳固；当结合能 ≤ -7.0 kcal/mol 时，表明结合非常稳固^[14-16]。山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、β-谷甾醇、豆甾醇与靶点的结合能均小于 -5 kcal/mol，表明药物的有效成分与 AD 关键靶点具有较好的结合力。

酯酶和自由基具有体内抑制作用。研究显示，β-谷甾醇可改善小鼠的学习记忆障碍，并减少 Aβ 沉积^[21]。豆甾醇也能缓解认知缺陷，并降低 Aβ 在皮层和海马体中的聚集^[22]。通过食用富含豆甾醇的物质调节机体，摄入富含豆甾醇的植物甾醇可能有助于预防 AD^[23]。因此，复智散可通过多成分协同作用于 AD。

与 AD 治疗相关度较高的核心靶点有 TNF、AKT1、IL-6、IL-1β 及 TP53。TNF 是具有多功能作用的细胞因子，能够直接作用或刺激白细胞介素-1 分泌发生反应，与诱发恶病质有关，在某些条件下可以刺激细胞增殖并诱导细胞分化^[24]。IL-6 和 IL-1β 是白细胞介素的家族成员，IL-6 主要通过调节免疫和炎症反应，在宿主防御中发挥着重要作用；IL-1β 参与多种细胞活动，包括细胞增殖、分化和凋亡等。炎症反应长期兴奋会造成大脑受损^[25]。有研究显示，AD 模型小鼠血清 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平明显升高^[26]。研究表明，炎症在 AD 的发病机制中占据重要地位，尤其脑内的慢性炎症不仅影响 Aβ 产生和沉积、老年斑形成，也是 tau 高度磷酸化、神经原纤维缠结病变、神经元变性、突触损伤及乙酰胆碱含量显著减少的核心因素^[27]。AKT1 在细胞存活和凋亡过程中发挥着重要作用，其上承细胞生长因子受体 PI3K，下启哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，能够通过丝氨酸和苏氨酸磷酸化介导调节细胞代谢、存活等过程^[28]。AKT1 参与 AD 小鼠小胶质细胞焦亡活动，Akt 激动剂可以减轻细胞焦亡程度，抑制细胞氧化损伤，提高细胞存活率及细胞活

力, 并改善 AD 小鼠学习及记忆能力^[29]。此外, 磷酸肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) /Akt 信号通路的激活也有助于 AD 小鼠学习和记忆能力的改善^[30]。TP53 是重要的抑癌基因, 其编码的 p53 蛋白在调节细胞周期、细胞凋亡等方面发挥关键作用^[31]。研究显示, 关键细胞凋亡调节因子 p53 水平的显著降低, 可能归因于 Akt 相关信号通路的调控^[32]。上述研究也为复智散在 AD 治疗中潜在益处提供了支持。

复智散主要通过细胞对有机氮化合物的反应、激素反应等 BP 影响机体病理过程。CC 包括突触膜、突触后膜、质膜筏等。 β 淀粉样肽沉积会导致突触功能障碍, 而突触功能障碍和突触丢失是 AD 早期出现的病理表现。AD 与中枢神经系统突触数量减少和突触功能改变密切相关, 目前, 突触丧失已被明确是 AD 认知障碍的主要结构相关因素^[33]。MF 包括免疫系统中的细胞因子信号转导、癌症通路等。研究发现, 人参皂苷 Rg1 通过影响突触素的活性表达而发挥治疗 AD 的作用^[34]。认知功能受损可能与表层与海马内的突触结构、功能障碍或神经环路活动异常有关。

KEGG 富集分析结果显示, 复智散中主要有效成分可通过 184 条信号通路发挥治疗 AD 的作用, 其中脂质与动脉粥样硬化、癌症信号通路、AGE-RAGE 信号通路富集显著性较高。脂质与动脉粥样硬化是相关性最强的一条通路, 涉及 BAX、BCL2、CASP1、CASP3、CASP8、CASP9、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 14、FOS、GSK3B、HSP90AA1、细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、B-细胞 κ -轻链基因增强子抑制因子激酶 β (recombinant inhibitor of kappa-light polypeptide gene enhancer in b-cells kinase beta, IKKB)、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MMP1、MMP9、PPARG、TNF、TP53 等 35 个基因。研究发现, HSP90AA1 可激活血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路, 释放多种生长因子和细胞因子, 刺激血管内皮细胞的增殖和迁移, 促进血管生成, 改善组织缺血缺氧。该机制可能通过参与调控以上生物学基因对 AD 起抑制作用, 从而促进海马区新生血管生成并改善认知功能^[16, 34]。因此, 复智散可能通过作用于脂质与动脉粥样硬化通路控

制 AD 病情的发展。AGEs 可以抑制抗氧化反应, 具有糖化修饰作用和直接细胞毒性, 会引起神经毒性损伤并促进神经元凋亡, 与 AD 的形成有关。研究发现, AGEs 可直接或通过作用其受体 RAGE 激活小胶质细胞, RAGE 受体活化后可进一步激活活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 相关转录因子, 从而诱发炎症反应和氧化应激, 影响学习记忆功能^[35]。此外, IL-17 信号通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化等通路也与 AD 相关, IL-17 是炎症启动因子, 诱导分泌炎症介质 (如 IL-6、IL-1 β)。炎症介质水平升高会导致大脑神经炎症的发生, 使星形细胞和小胶质细胞激活, 导致神经元的损伤和死亡, 加重 AD 患者病情^[36]。流体剪切应力和动脉粥样硬化与血管功能有关。研究发现, 血脑屏障功能障碍与 AD 病情严重程度密切相关^[37-38]。

分子对接结果显示, 山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、 β -谷甾醇和豆甾醇与治疗 AD 的关键靶点 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 、TP53 的结合能均小于 -5 kcal/mol, 表明具有较强的结合活性, 可以形成较稳定结构。其中 IL-1 β 与黄芩素、 β -谷甾醇、豆甾醇, TP53 与 β -谷甾醇、豆甾醇的结合较为稳固。以上验证了复智散可能通过以上靶点发挥药理作用, 同时也表明这些活性成分对治疗 AD 具有重要的药理作用。刘卫红等的研究表明, 山奈酚可能通过激活反应结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) / 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 信号通路降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平, 从而改善 AD 模型大鼠的认知功能, 抑制炎症反应, 保护海马组织^[39]。研究表明, 黄芩素对 AD 具有潜在的治疗作用, 它能够改善 AD 大鼠的认知功能损伤, 其机制可能是通过调节神经传导相关蛋白的表达来发挥作用^[40]。黄芩素还显示出抗氧化、抗炎性、抗凋亡及改善学习记忆能力的功效^[41-42]。有研究表明, 黄芩素还能逆转 AD 模型小鼠的突触可塑性和认知损害^[43]。未来研究需要进一步探索黄芩素、 β -谷甾醇和豆甾醇的具体作用机制及其临床应用潜力。

综上所述, 本研究通过网络药理学方法探讨了复智散对 AD 的药理机制与临床疗效, 预测了其治疗 AD 的关键靶点和相关通路, 并通过分子对接验证了这些靶点的作用。复智散通过山奈酚、

汉黄芩素、黄芩素等有效成分作用于 IL-17 信号通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、AGE-RAGE 信号通路等多条途径,从而作用于 TNF、AKT1、IL-6 等靶点,发挥治疗 AD 的作用。本研究为复智散的临床应用提供了理论依据,未来需要通过开展相关实验进一步验证,以阐明复智散治疗 AD 的具体作用机制。

参考文献

- 1 Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2021[EB/OL]. (2021-09-21). <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
- 2 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等. 2020-2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298. [Wang YQ, Liang JH, Jia RX, et al. Alzheimer disease in China (2015-2050) estimated using the 1% population sampling survey in 2015[J]. Chinese Journal of Alzheimer's Disease and Related Disorders, 2019, 2(1): 289-298.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2019.01.012.
- 3 夏乐旋,谭爱华,王平,等. 老年痴呆历代治法演变考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(7): 1049-1051, 1055. [Xia LX, Tan AH, Wang P, et al. Research on evolution of treatment methods of senile dementia in past dynasties[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2022, 28(7): 1049-1051, 1055.] DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2022.07.035.
- 4 刘莉,王雪梅,韩宇博,等. 抗阿尔茨海默病的中药治疗及其作用机制研究概况[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2477-2480. [Liu L, Wang XM, Hang YB, et al. Research progress on traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease treatment and its underlying mechanisms[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2022, 33(10): 2477-2480.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.10.50.
- 5 张兆旭,王德生. 复智散通过细胞周期依赖性蛋白激酶 5 通路减轻皮层神经元 Tau 蛋白过度磷酸化[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(3): 422-426. [Zhang ZX, Wang DS. Role of Fuzhisan in reducing Tau protein hyperphosphorylation in cortical neurons through a cyclin-dependent kinase 5 pathway[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2016, 32(3): 422-426.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.03.024.
- 6 高健,吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130, 137. [Gao J, Lyu SW. Research progress in chemical constituents and pharmacological action of Renshen[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2021, 27(1): 127-130, 137.] DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.01.030.
- 7 马艳春,吴文轩,胡建辉,等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2022, 50(1): 111-114. [Ma YC, Wu WX, Hu JH, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Angelica sinensis[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2022, 50(1): 111-114.] DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220024.
- 8 刘晓龙,李春燕,陈奇剑,等. 黄芩主要活性成分和药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(10): 979-985, 990. [Liu XL, Li CY, Chen QJ, et al. Research progress on the main active ingredients and pharmacological effects of Scutellariae Radix[J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2023, 40(10): 979-985, 990.] DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.10.014.
- 9 韩文静,侯丽慧,王乐,等. 人参有效成分改善老年性记忆力减退和阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(11): 2811-2815. [Han WJ, Hou LH, Wang L, et al. Research progress on active components of Ginseng in ameliorating age-related memory decline and Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(11): 2811-2815.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.11.065.
- 10 荔淑楠,马骏,臧凯宏,等. 当归藁本内酯抗老年痴呆作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(5): 674-677. [Li SN, Ma J, Zang KH, et al. Advances in effect of Ligustilide of Radix Angelicae Sinensis on prevention and treatment of senile dementia[J]. Modern Chinese Medicine, 2016, 18(5): 674-677.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2016.5.030.
- 11 刚宝芝,王德生,王春利,等. 复智散治疗老年性痴呆的临床疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22(6): 527-529. [Gang BZ, Wang DS, Wang CL, et al. The efficacy of Fuzhisan in patients with Alzheimer's disease[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2005, 22(6): 527-529.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2005.06.015.
- 12 温世荣,王德生,张景艳,等. 复智散对 SH-SY5Y 细胞生存状态的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2003, 37(5): 383-385, 388. [Wen SR, Wang DS, Zhang JY, et al. Effect of Fuzhisan on the viability of SH-SY5Y cell[J]. Journal of Harbin Medical University, 2003, 37(5): 383-385, 388.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2003.05.004.
- 13 王德生,李绪领,汤颖,等. 复智散对自然老化大鼠胆碱能系统的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(3): 201-203, 208. [Wang DS, Li XL, Tang Y, et al. Effect of Fuzhisan (FZS) on cholinergic system of aged mice[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2008, 15(3): 201-203, 208.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2008.03.014.
- 14 Hsin KY, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922. DOI: 10.1371/journal.pone.0083922.
- 15 李莉,宋琳,安淑荣,等. 基于网络药理学探讨金钗石斛和霍山石斛治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8): 1919-1928. [Li L, Song L, Song SR, et al. Mechanism of Dendrobium nobile and Dendrobium huoshanense in treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology[J]. Drugs & Clinic, 2023, 38(8): 1919-1928.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.015.
- 16 徐洁,陈竞纬. 基于网络药理学与分子对接探讨山茱萸-菟丝子治疗认知障碍的作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(1): 83-90. [Xu J, Chen JW. Exploring on

- the mechanism of Corni Fructus-Cuscutae Semen on Cognitive impairment based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chinese Journal of Library and Information Science for Traditional Chinese Medicine, 2024, 48(1): 83–90.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-5707.202304138](#).
- 17 Chaubey S, Singh L. Deciphering the mechanisms underlying the neuroprotective potential of kaempferol: a comprehensive investigation[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2025, 398(3): 2275–2292. DOI: [10.1007/s00210-024-03515-8](#).
 - 18 Nejabati HR, Roshangar L. Kaempferol as a potential neuroprotector in Alzheimer's disease[J]. J Food Biochem, 2022, 46(12): e14375. DOI: [10.1111/jfbc.14375](#).
 - 19 Huang DS, Yu YC, Wu CH, et al. Protective effects of wogonin against Alzheimer's disease by inhibition of amyloidogenic pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 3545169. DOI: [10.1155/2017/3545169](#).
 - 20 Li Y, Zhao J, Hölscher C. Therapeutic potential of baicalein in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. CNS Drugs, 2017, 31(8): 639–652. DOI: [10.1007/s40263-017-0451-y](#).
 - 21 Ye JY, Li L, Hao QM, et al. β -Sitosterol treatment attenuates cognitive deficits and prevents amyloid plaque deposition in amyloid protein precursor/presenilin 1 mice[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2020, 24(1): 39–46. DOI: [10.4196/kjpp.2020.24.1.39](#).
 - 22 Jie F, Yang X, Yang B, et al. Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113317. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113317](#).
 - 23 Burg VK, Grimm HS, Rothhaar TL, et al. Plant sterols the better cholesterol in Alzheimer's disease? A mechanistical study[J]. J Neurosci, 2013, 33(41): 16072–16087. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1506-13.2013](#).
 - 24 邓华明, 肖飞, 杨丽, 等. 阿尔茨海默病炎症机制及相关药物的研究概况[J]. 广东医学, 2010, 31(16): 2170–2172. [Deng HM, Xiao F, Yang L, et al. Research progress on inflammatory mechanisms and related therapeutics in Alzheimer's disease[J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(16): 2170–2172.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-9448.2010.16.053](#).
 - 25 谢玉婷, 高雪峰, 董贵成, 等. 阿尔兹海默病致病机制及新型治疗药物研究进展[J]. 生物化工, 2018, 4(6): 116–119. [Xie YT, Gao XF, Dong GC, et al. Study on pathogenesis and new therapeutic drugs of Alzheimer disease[J]. Biological Chemical Engineering, 2018, 4(6): 116–119.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-0387.2018.06.033](#).
 - 26 Gao P, Wang Z, Lei M, et al. Daphnetin ameliorates A β pathogenesis via STAT3/GFAP signaling in an APP/PS1 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Pharmacol Res, 2022, 180: 106227. DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106227](#).
 - 27 Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(5): 321–352. DOI: [10.1038/s41577-024-01104-7](#).
 - 28 代文博, 曾亮. PI3K/Akt 信号通路阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014(10): 1499–1501. [Dai WB, Zeng L. Research progress on the PI3K/Akt signaling pathway in Alzheimer's disease[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2014(10): 1499–1501.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2014.10.026](#).
 - 29 刘立阳. Akt/FOXO1 信号通路参与阿尔茨海默病小胶质细胞细胞焦亡的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023. [Liu LY. The involvement of the Akt/FOXO1 signaling pathway in the mechanism of cellular pyroptosis of microglia in Alzheimer's disease[D]. Shenyang: China Medical University, 2023.] DOI: [10.27652/d.cnki.gzyku.2023.002082](#).
 - 30 廖旗荣, 杨红岩, 卢静, 等. 胰淀素对阿尔茨海默病小鼠学习和记忆能力以及 Akt 信号通路的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(21): 2467–2474. [Liao QR, Yang HY, Lu J, et al. Effect of amylin on learning and memory abilities and Akt signaling pathway in mice with Alzheimer's disease[J]. Journal of Army Medical University, 2024, 46(21): 2467–2474.] DOI: [10.16016/j.2097-0927.202404087](#).
 - 31 Pan H, Kepp O, Kroemer G. Mechanistic exploration of autophagy and aging by RNA interference[J]. Methods Cell Biol, 2024, 181: 213–226. DOI: [10.1016/bs.mcb.2023.03.003](#).
 - 32 Awad HH, Desouky MA, Zidan A, et al. Neuromodulatory effect of vardenafil on aluminium chloride/D-galactose induced Alzheimer's disease in rats: emphasis on amyloid- β , p-tau, PI3K/Akt/p53 pathway, endoplasmic reticulum stress, and cellular senescence[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(5): 2653–2673. DOI: [10.1007/s10787-023-01287-w](#).
 - 33 李明, 李玺, 权乾坤, 等. 老年痴呆模型中人参皂苷 Rg1 预处理对大鼠脑中突触素表达的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(4): 485–488. [Li M, Li X, Quan QK, et al. Effects of Gensenoside Rg1 on the expressions of SYN in Alzheimer's disease in rat brain slices[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(4): 485–488.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2018.04.004](#).
 - 34 Park YH, Seo JH, Park JH, et al. Hsp70 acetylation prevents caspase-dependent/independent apoptosis and autophagic cell death in cancer cells[J]. Int J Oncol, 2017, 51(2): 573–578. DOI: [10.3892/ijo.2017.4039](#).
 - 35 罗涵予. 晚期糖基化终末产物与阿尔茨海默病的关系研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(4): 543–547. [Luo HY, Li XF. Research advances in the role of advanced glycation end products in Alzheimer's disease[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2019, 35(4): 543–547.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2019.04.018](#).
 - 36 舒永伟, 曲扬, 张惊宇. 炎症与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(12): 1130–1133. [Shu YW, Qu Y, Zhang JY. Research progress on neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2018, 35(12): 1130–1133.] DOI: [10.7683/xxxyxb.2018.12.022](#).
 - 37 刘佳妮, 刘剑刚, 韦云, 等. 基于网络药理学和分子对接法的益智清心方治疗阿尔茨海默病作用机制探索[J]. 中国现代中药, 2022, 24(1): 76–85. [Zhang YW, Liu JG, Wei Y, et al. Mechanism of Yizhi Qingxin formula against Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking

- technologies[J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 24(1): 76–85.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20210118008](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20210118008).
- 38 Mastroeni D, Nolz J, Sekar S, et al. Laser-captured microglia in the Alzheimer's and Parkinson's brain reveal unique regional expression profiles and suggest a potential role for hepatitis B in the Alzheimer's brain[J]. Neurobiol Aging, 2018, 63: 12–21. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.019](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.019).
- 39 刘卫红, 赵伟光, 韩晓正. 山奈酚对阿尔茨海默病模型大鼠的治疗作用及 CREB/BDNF 信号通路的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(4): 333–337, 343. [Liu WH, Zhao WG, Han XZ. Therapeutic effects of kaempferol on rats with Alzheimer's disease and its effect on CREB/BDNF signaling pathway[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2023, 30(4): 333–337, 343.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-0478.2023.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-0478.2023.04.001).
- 40 王文潇, 卫东锋, 张占军, 等. 黄芩素对阿尔茨海默病大鼠早期脑组织蛋白表达谱的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 59–63. [Wang WX, Wei DF, Zhang ZJ, et al. Effects of baicalein on protein spots expression of early brain tissue of AD rats[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2016, 23(8): 59–63.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-5304.2016.08.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-5304.2016.08.016).
- 41 张瑶, 冯天骄, 张占军, 等. 黄芩素对抗阿尔采末病及改善学习记忆能力的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(3): 294–297. [Zhang Y, Feng TJ, Zhang ZJ, et al. Progress in research of Baicalein affecting Alzheimer's disease and improving learning and memory of brain[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2010, 26(3): 294–297.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChVQZXJpb2RpY2FsQ0hJMjAyNTA2MjI5SEHpneWx4dGlyMDEwMDMwMDQaCHYydzNINWdp>
- 42 刘晓明, 崔晓燕, 甄晓兰. 黄芩提取物对阿尔茨海默病模型小鼠的抗氧化作用 [J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2651–2653. [Liu XM, Cui XY, Zhen XL. Antioxidant effects of extracts from Scutellaria baicalensis on model mice with Alzheimer's disease[J]. China Pharmacy, 2015, 26(19): 2651–2653.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.18](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.18).
- 43 古训瑚. 黄芩素逆转阿尔茨海默病模型小鼠突触可塑性及认知损害 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015. [Gu XH. Baicalein reverses synaptic plasticity and cognitive impairments in Alzheimer's disease mouse models[D]. Nanchang: Nanchang University, 2015.] DOI: [10.7666/d.D692321](https://doi.org/10.7666/d.D692321).

收稿日期: 2025 年 04 月 09 日 修回日期: 2025 年 09 月 25 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 陈福平, 田若施, 杨燕, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探究复智散治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(11): 825–838. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202504035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202504035).

Chen FP, Tian RS, Yang Y, et al. The mechanism of Fuzhisan in the treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(11): 825–838. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202504035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202504035).