

基于网络药理及分子对接研究远志治疗认知功能障碍的作用机制

沈俏嫔¹, 何乐为^{2,3#}, 敖海清¹, 冯丽¹, 刘步平^{1*}, 方春平^{4*}

1. 广州中医药大学 公共卫生与管理学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510405

3. 广州中医药大学 中医证候全国重点实验室, 广东 广州 510405

4. 广州中医药大学 中药学院, 广东 广州 510405

摘要: **目的** 基于网络药理及分子对接探讨远志治疗认知功能障碍的成分与机制。**方法** 采用数据库 TCMSP、OMIM、Disgenet、GeneCards 检索远志的活性成分、作用靶点与认知功能障碍靶点; 获取远志活性成分靶点与认知功能障碍靶点的共同靶点, 采用 STRING 数据库、Cytoscape 3.9.1 软件构建远志活性成分-认知功能障碍共同靶点网络图、蛋白相互作用 (PPI) 网络图, 筛选关键化合物与关键靶点; 通过生物信息注释数据库 (DAVID) 进行基因本体 (GO)、基因组百科全书 (KEGG) 信号通路的富集分析, 运用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制成分-靶点-通路网络图, 预测关键成分与靶点作用; 分别从数据库 PubChem、PDB 获取活性成分、靶点蛋白结构, 导入 Autodock 4.2 软件进行对接验证。**结果** 共获远志活性成分 24 个、作用靶点 544 个、认知功能障碍相关基因 1904 个、远志活性成分与认知功能障碍疾病共同靶点 189 个、远志治疗认知功能障碍关键靶点 26 个, 蛋白激酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、V-Jun 肉瘤病毒癌基因同源物 (JUN)、表皮生长因子受体 (EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、糖原合酶激酶 3 β (GSK3B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (MTOR) 居前 10 位; GO 分析显示, 远志治疗认知功能障碍的作用机制涉及细胞对外源性刺激的增殖反应、磷酸化、炎症反应、蛋白质磷酸化等过程; KEGG 通路主要富集在癌症、内分泌、病毒感染 3 类疾病相关通路; 靶点 Akt1、JUN、PPARG 与成分胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基- β -咔啉、降赛法拉二酮 B 的结合能 ≤ -5.0 kcal/mol。**结论** 远志治疗认知功能障碍可能与胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基- β -咔啉、降赛法拉二酮 B 调控作用于 Akt1/PPARG/JUN 通路的多个靶点发生代谢/炎症/凋亡级联反应有关。

关键词: 远志; 认知功能障碍; 网络药理学; 分子对接; 胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基- β -咔啉、降赛法拉二酮 B

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)01-0055-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.008

Mechanisms of *Polygalae Radix* in treatment of cognitive dysfunction based on network pharmacology and molecular docking

SHEN Qiaopin¹, HE Lewei^{2,3}, AO Haiqing¹, FENG Li¹, LIU Buping¹, FANG Chunping⁴

1. School of Public Health and Management, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

4. Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: Objective To analyze the potential components and mechanism of action underlying the therapeutic action of *Polygalae Radix* against cognitive dysfunction. **Methods** Using the database of TCMSP, OMIM, Disgenet, and GeneCards, we identified the main active components of *Polygalae Radix*, and the targets of *Polygalae Radix* and cognitive dysfunction were obtained. Then, Venn

收稿日期: 2024-10-15

基金项目: 国家中医药管理局创新团队和人才培养计划项目 (国中医药人教函<2022>222 号); 广东省重点领域研发计划 (第五批) 项目 (163-2018-XMZC-0001-165-0272)

作者简介: 沈俏嫔, 硕士, 研究方向为中医心理学。E-mail: shenqiaopin118@163.com

#共同第一作者: 何乐为, 硕士, 研究方向为中医内科学。E-mail: leweih@163.com

***通信作者:** 刘步平, 教授, 研究员, 博士生导师。E-mail: lbp76@gzucm.edu.cn

方春平, 副教授。E-mail: fcp2004@gzucm.edu.cn

diagrams were used to obtain the common targets of both *Polygalae Radix* and cognitive dysfunction. The database of STRING and Cytoscape 3.9.1 was used to construct “component – target” network diagrams of the targets. The protein-protein interaction (PPI) network diagrams, gene ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathways of the targets were analyzed. Using Cytoscape 3.9.1 software to draw a “component – target – pathway” network diagram. The molecular docking of key components and targets was performed using AutoDock 4.2, and the docking results were visualized using Pymol. **Results** Twenty-four main active components of *Polygalae Radix* were predicted. A total of 544 action targets, 1 904 cognitive dysfunction - related genes, 189 common targets of both *Polygalae Radix* and cognitive dysfunction, including 26 key targets related to cognitive dysfunction treatment. The grade values of Akt1, ALB, STAT3, ESR1, CASP3, JUN, EGFR, PPARG, GSK3B, and MTOR are in the top 10. GO analysis showed that the mechanism of action of *Polygalae Radix* in treatment of cognitive dysfunction involved cell proliferation response, phosphorylation, inflammatory response and protein phosphorylation to exogenous stimuli. The KEGG pathway is mainly concentrated in the pathways related to cancer, endocrine and viral infection. Molecular docking revealed that the three core components of *Polygalae Radix*, including piperolactam A, 1-carboethoxy-beta-carboline, and norcepharadione B, exhibited strong binding (≤ -5.0 kcal/mol) with the core targets of Akt1, JUN, and PPARG. **Conclusion** *Polygalae Radix* is likely to exert its therapeutic effect on cognitive dysfunction by regulating the metabolic/inflammatory/apoptotic cascade reactions that occur at multiple targets of the Akt1/PPARG/JUN pathway via piperonolactam A, 1-methoxy- β -carboline, and norfaradione B.

Key words: *Polygalae Radix*; cognitive dysfunction; network pharmacology; molecular docking; piperonolactam A; 1-methoxy- β -carboline; norfaradione B

认知功能障碍包括各种认知功能下降,患病率在我国 ≥ 45 岁人群达 33.59%且呈上升趋势,常见健忘等症,影响生活质量,尚无根治方案,中医干预优势明显^[1-2]。远志使用历史悠久,《神农本草经》言其“益智慧,耳目聪明,不忘,强志倍力”,多本古籍载其能治“健忘”,研究显示远志提取物能改善老年大鼠记忆功能^[3]、远志皂苷能改善小鼠认知功能损伤^[4],推测其干预认知功能障碍有效。网络药理学前瞻性探求药物的作用机制,并予分子对接检验其与靶点的亲和力,为后续研究提供理论指引。故本研究通过网络药理及分子对接对远志治疗认知功能障碍的可能机制进行了研究。

1 材料与方法

1.1 远志活性成分筛选与作用靶点预测

从数据库 HERB (<http://herb.ac.cn/>)、ITCM (<http://itcm.biotcm.net/index.html>)、PubChem Compound (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>)及文献报道^[5-7]获取远志的化学成分,导入 Discovery studio 4.1 的药物代谢动力学 (ADMET) 描述符,设置血脑屏障透过性 (BBB) ≤ 2 、不具有肝毒性、吸收度 ≤ 2 、溶解性: $-8.0 < \lg(Sw) < -2.0$, 纳入活性成分的作用靶点,转 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 进行规范和剔除重复。

1.2 认知功能障碍靶点筛选

选数据库 OMIM (<https://www.omim.org/>)、Disgenet (<https://www.disgenet.org/>)、GeneCard (<https://www.genecards.org/>), 输入 “cognitive

impairment”, 设置物种为 “homo sapiens” 且 Disgenet 数据库 Score-gda ≥ 0.015 (中位值)、GeneCards 数据库 Relevance score ≥ 6.90 (3 次中位值), 纳入认知功能障碍靶点, 剔除重复, 获得远志治疗认知功能障碍作用靶点, 与 1.1 项下纳入的作用靶点导入 Venny 2.1 软件 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>), 预测远志治疗认知功能障碍的作用靶点。

1.3 远志成分 - 治疗作用靶点网络图构建

将 1.2 项下纳入的活性成分与治疗作用靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 根据 degree 显著变化确定核心成分, 绘制远志关键成分/核心成分 - 治疗作用靶点网络图。

1.4 靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络图构建与关键靶点、核心靶点筛选

将治疗作用靶点导入 String 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>), 设置物种为 “homo sapiens”、最低相互作用阈值为 “medium confidence”、其余默认, 生成文件导入 Cytoscape 3.10.2 软件, 运用 Centiscape 2.2 选择接近中心度、中介中心度、degree 值 $>$ 平均值为关键靶点, degree 值显著变化确定核心靶点, 绘制靶点 PPI 图。

1.5 基因本体 (GO) 与基因组百科全书 (KEGG) 信号通路富集分析

将治疗作用靶点导入生物信息注释数据库 (DAVID), 选择 “Official-gene-symbol”, 设置物种为 “homo sapiens”, 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析, 分别从小到大取矫正 P 值 (FDR)。

1.6 成分 - 靶点 - 通路网络图构建

根据 KEGG 富集结果, 将核心成分、关键靶点及其通路导入 Cystoscape 3.9.1 软件, 绘制远志治疗认知功能障碍成分 - 靶点 - 通路 PPI 网络图。

1.7 核心成分 - 核心靶点分子对接验证

选择 1.3 项下的核心成分与 1.4 项下的核心靶点, 分别从 PubChem 数据库 (<http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、PDB 蛋白质数据库 (<http://www.pdb.org/AQ>) 获取活性成分、靶点蛋白的 3D 结构,

用 Pymol 去除靶点蛋白中的水分子和原始配体, 导入 Autodock 4.2 软件进行验证。

2 结果

2.1 远志活性成分筛选与作用靶点预测

共收集到远志活性成分 105 个, 经 ADMET 筛选剩余有效成分 24 个, 作用靶点 544 个, 见表 1。

2.2 疾病靶点的筛选

分别从 OMIM、Disgenet、GeneCard 数据库检索到 5、815、1 499 个疾病靶点, 剔除重复后获认

表 1 远志有效成分

Table 1 Active ingredients of *Polygalae Radix*

编号	有效成分	化学式	血脑屏障透过性	是否具有肝毒性	吸收度	溶解度
1	麝香草酚	C ₁₀ H ₁₄ O	1	否	0	3
2	氧杂蒽酮 I	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	2	否	0	3
3	罗勒烯	C ₁₀ H ₁₆	0	否	0	3
4	诺哈尔曼	C ₁₁ H ₈ N ₂	1	否	0	3
5	芳樟醇	C ₁₀ H ₁₈ O	1	否	0	3
6	柠烯	C ₁₀ H ₁₆	0	否	0	3
7	月桂醛	C ₁₂ H ₂₄ O	0	否	0	3
8	香茅醛	C ₁₀ H ₁₈ O	1	否	0	3
9	柠檬醛	C ₁₀ H ₁₆ O	1	否	0	3
10	香芹酚	C ₁₀ H ₁₄ O	1	否	0	3
11	β-咔啉-1-丙酸	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	2	否	0	3
12	α-蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	0	否	0	3
13	5,6,7-三甲氧基香豆素	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	2	否	0	3
14	3,4-二甲氧基肉桂酸	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	2	否	0	3
15	1-羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	2	否	0	3
16	1-羟基-3,6,7-三甲氧基咕吨酮	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	2	否	0	3
17	1,2,3,6,7-五甲氧基咕吨酮	C ₁₈ H ₁₈ O ₇	2	否	0	2
18	胡椒内酰胺 A	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	2	否	0	2
19	降赛法拉二酮 B	C ₁₈ H ₁₃ NO ₄	2	否	0	2
20	去氢骆驼蓬碱	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	1	否	0	2
21	哈尔满碱	C ₁₂ H ₁ ON ₂	1	否	0	2
22	1-甲乙氧基-β-咔啉	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	2	否	0	2
23	1,7-二甲氧基咕吨酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	1	否	0	2
24	叶醇	C ₆ H ₁₂ O	2	否	0	4

知功能障碍靶点 1 904 个, 远志治疗认知功能障碍的共同靶点 189 个。

2.3 远志成分 - 治疗作用靶点网络图

共获得远志治疗认知功能障碍的关键成分 24 个、治疗作用靶点 189 个, 形成节点 189 个、2 929 条线, 节点越大代表关联性越强, 见图 1。获认知功能障碍的远志治疗核心成分 10 个, 颜色越深代表关联性越强, 见图 2。

2.4 治疗作用靶点 PPI 网络

筛选出远志治疗认知功能障碍的关键靶点 26 个, 核心靶点 10 个, 见图 3, 颜色越深代表关联度越强。其中核心靶点依次为核心靶点依次为蛋白激

酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、V-Jun 肉瘤病毒癌基因同源物 (JUN)、表皮生长因子受体 (EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、糖原合酶激酶 3β (GSK3B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (MTOR)。

2.5 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

GO 富集到生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 的相关条目依次为 712、99、183 条, 其中前 10 位见图 4, BP 主要涉及细胞对外源性刺激的增殖反应、磷酸化、炎症反应、蛋白质磷酸化, CC 主要涉及线粒体、胞外分泌体、质膜, MF

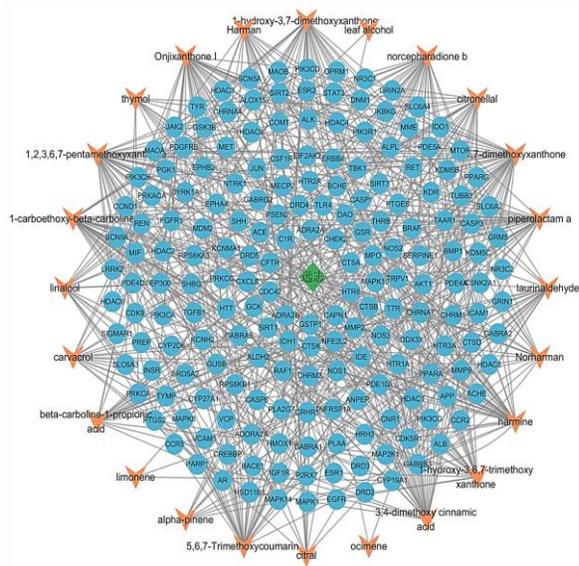


图 1 远志治疗认知功能障碍关键成分 - 作用靶点网络图

Fig. 1 *Polygalae Radix* in treatment of cognitive dysfunction - target network diagram

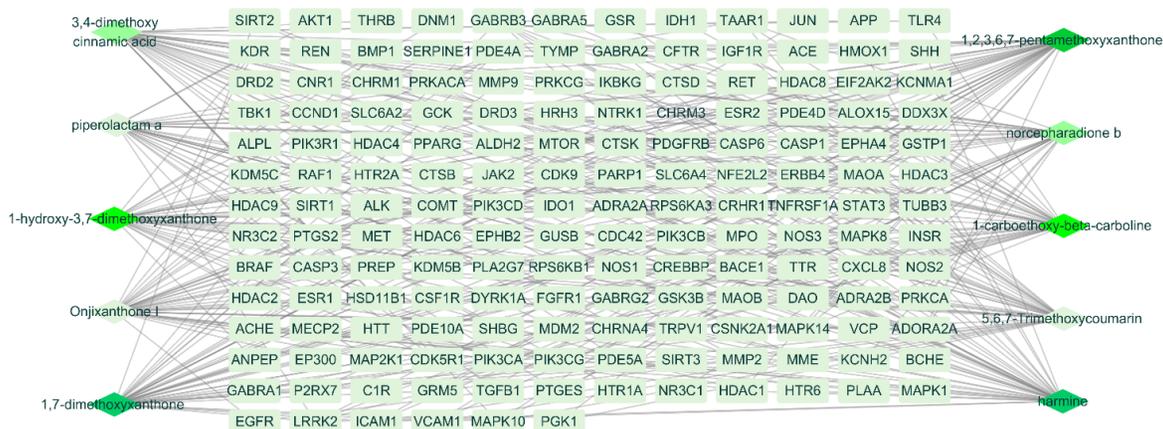


图 2 远志治疗认知功能障碍核心成分 - 治疗作用靶点网络图

Fig. 2 Core components of *Polygalae Radix* therapeutics for cognitive dysfunction - target network diagram of therapeutic action

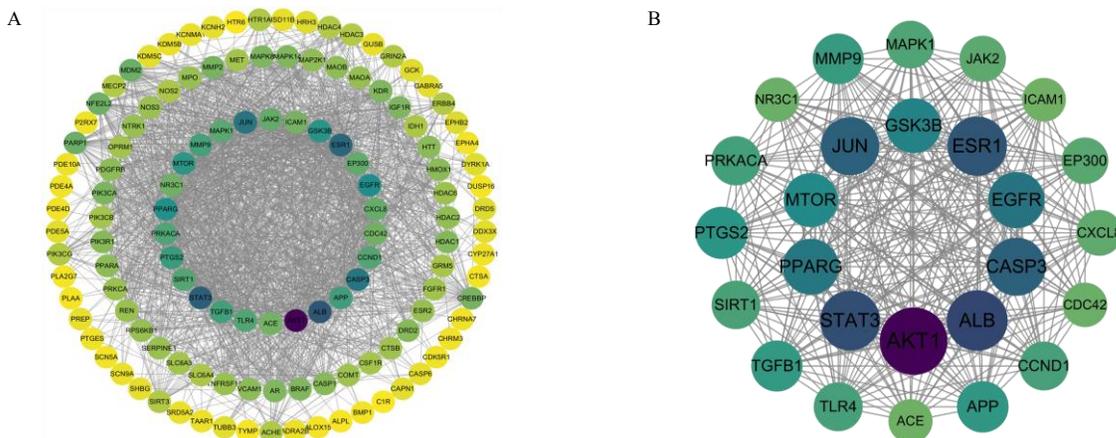


图 3 远志治疗认知功能障碍共同靶点 (A) 及核心靶点 (B) PPI 网络图

Fig. 3 PPI network map of common target (A) and core target (B) of *Polygalae Radix* for cognitive dysfunction

主要涉及激酶活性、蛋白激酶活性、酶结合。KEGG 通路富集到 180 条, 见图 5, 分别为癌症通路、内分泌抵抗通路、蛋白多糖在癌症中的作用通路等。

2.6 成分 - 靶点 - 通路网络图构建

将核心成分、关键靶点及其通路导入 Cystocape 3.9.1 软件, 绘制远志治疗认知功能障碍成分 - 靶点 - 通路 PPI 网络图, 见图 6。每种成分都与多个靶点、多条通路相连, 每个靶点都与多种成分、多条通路相连。

2.7 核心成分 - 核心靶点分子对接验证

共获结合能值 100 个, 其中 $-5 \sim -4.25$ kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 有 18 个 (18.00%); < -5.0 kcal/mol 有 4 个 (4.00%), 即核心靶点 Akt1、JUN、PPARG 与核心成分胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基-β-咔啉、降赛法拉二酮 B 的结合能较好, 见表 2、图 7。

3 讨论

认知功能障碍包括痴呆、阿尔茨海默病等多种

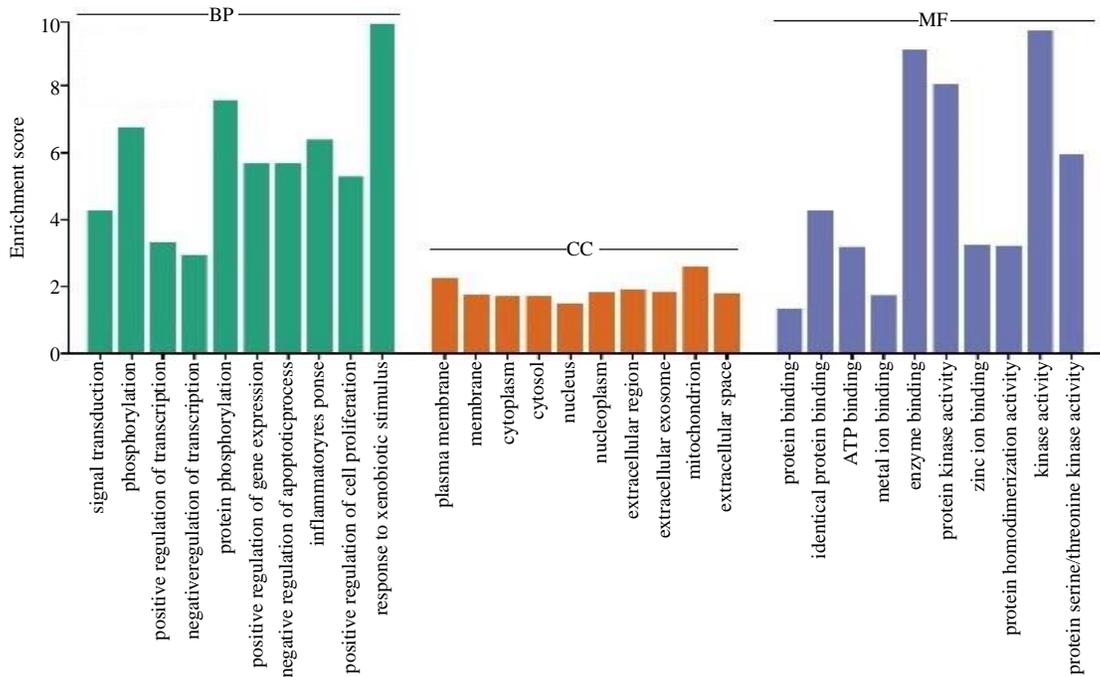


图 4 GO 功能富集

Fig. 4 GO functional enrichment

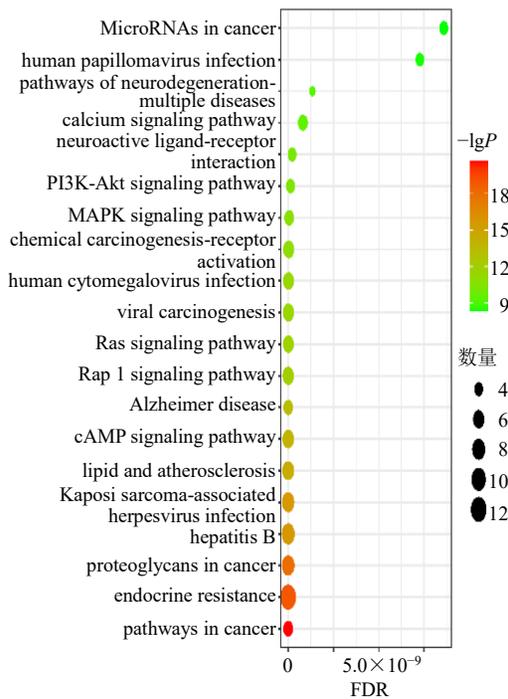


图 5 KEGG 通路富集

Fig. 5 Enrichment of KEGG pathway

病症，常见记忆功能减退，近年发病率快速增加，痴呆还升至全球死因第 5 位，已成世界难题^[8-9]。目前，学界普遍认为认知功能障碍是多种病理机制综合作用的结果，西药治疗针对单一靶点分别给予胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、钙拮抗剂，

能短暂改善部分症状，但不良反应突出，迫切需要研发确有疗效的新药。中药具有多成分、多靶点、多通路的特性，从中药中寻找先导化合物已是当前全球新药创制的主要方向。远志有安神益智、交通心肾、祛痰消肿之功，能改善认知和记忆功能^[10-15]。现有研究集中在远志复方或远志皂苷等干预痴呆和阿尔兹海默病方向^[16-17]。因此，对远志单体及其成分干预认知功能障碍进行研究，可能为认知功能障碍新药研发提供有益思路。

本研究通过网络药理学获取远志治疗认知障碍的关键成分 24 种、核心成分 10 种，分子对接显示，胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基-β-咪啉、降赛法拉二酮 B 与核心靶点 Akt1、JUN、PPARG 的结合较好，说明远志治疗认知功能障碍也具有多成分的特性。认知功能障碍发病特别是记忆功能减退主要与乙酰胆碱酯酶（AChE）活化导致乙酰胆碱（ACh）水平下降及氧化应激、炎症反应、血小板聚集、神经细胞凋亡等有关^[18]。胡椒内酰胺 A 能抑制 AChE 活性和血小板聚集^[19-20]，1-甲乙氧基-β-咪啉所属的 β-咪啉生物碱有增强记忆力等神经药理学活性^[21]，降赛法拉二酮 B 所属阿朴菲类生物碱能抗氧化、抑制 AChE 活性、保护神经细胞、抗血小板聚集^[22]，降赛法拉二酮 B 能抑制小胶质细胞释放而对抗神经炎症^[23]。综上推测，胡椒内酰胺 A、1-甲

酸化、炎症反应为主, KEGG 富集以癌症、内分泌、病毒感染相关通路为主, 分子对接良好的靶点为 Akt1、JUN、PPARG, 说明远志治疗认知功能障碍也具有多靶点、多通路、多作用的特性。报道显示, Akt1 能调节糖脂代谢平衡及抑制 JUN 磷酸化、促进 PPARG 磷酸化而减轻神经细胞损伤^[24], 党参远志散通过抑制 PI3K/AKT1/mTORC1 来改善记忆能力^[25]; JUN 影响大脑发育和功能, c-JUN 磷酸化能下调 PPARG 表达、促进神经细胞凋亡^[26]; PPARG 是调节糖脂代谢的关键因子, 对神经炎症、神经保护、细胞凋亡、认知功能均有重要作用^[27], 表达上调能减轻小胶质细胞炎症反应、促进 A β 降解、抑制 Tau 磷酸化、加速神经元修复、改善记忆和认知功能^[28-30]。可见, 远志治疗认知功能障碍与 Akt1/PPARG/JUN 通路及代谢/炎症/凋亡级联反应有关。

综上, 远志治疗可能与胡椒内酰胺 A、1-甲乙氧基- β -咔啉、降赛法拉二酮 B 作用于 Akt1/PPARG/JUN 通路的多个靶点发生代谢/炎症/凋亡级联反应有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺舒凝, 张佳豪, 杨若男, 等. 我国 45 岁及以上人群认知功能障碍的空间分布及其影响因素 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(4): 611-619.
- [2] 梁启放, 刘步平, 汪峰, 等. 针药联合治疗轻度认知功能障碍的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 3065-3069.
- [3] 任子顾, 许保海. 远志提取物改善老年大鼠记忆功能及对海马、皮质氧化自由基代谢的影响 [J]. 武警医学, 2019, 30(11): 960-963.
- [4] 李卉. 配伍人参皂苷对阿尔茨海默病的治疗作用及机制研究 [D]. 吉林化工学院, 2019.
- [5] 姚辛敏, 周晓洁, 周妍妍, 等. 远志化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(2): 103-107.
- [6] 李旭冉, 陈思邈, 陈伟燕, 等. 远志的化学成分及防治阿尔兹海默症的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(1): 15-23.
- [7] 王小雨, 刘传鑫, 周佳丽, 等. 中药远志的化学成分和药理作用研究进展及其潜在质量标志物预测分析 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(7): 483-495.
- [8] Sánchez-Alcalá M, Aibar-Almazán A, Afanador-Restrepo D F, et al. The impact of rhythmic physical activity on mental health and quality of life in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(22): 7084.
- [9] Wimo A, Guerchet M, Ali G C, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 1-7.
- [10] 马静遥, 刘新民, 金哲雄, 等. 改善认知功能障碍中药研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(9): 104-107.
- [11] 万洋. 古今文献健忘用药配伍规律研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [12] 张梦雪, 丁敏芮, 张彤, 等. 基于数据挖掘的中药治疗轻度认知障碍用药规律分析 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(9): 106-111.
- [13] 申伟, 樊雪鸣, 王柳丁, 等. 基于 Python 语言探析中药治疗卒中后认知障碍的用药规律 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3093-3102.
- [14] 郑玉霄, 杨晨, 张彬, 等. 远志 HPLC 指纹图谱及 rbcL 序列分子鉴定研究 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 588-595.
- [15] 净易尧, 罗瑶, 史嘉周, 等. 远志 bZIP 基因家族的鉴定及表达分析 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4140-4149.
- [16] 李斌, 谢沛俊, 向劲松, 等. 远志散对阿尔茨海默病大鼠空间认知能力的影响及其机制研究 [J]. 中药材, 2020, 43(9): 2238-2243.
- [17] 方昊. 远志皂苷对丙泊酚麻醉所致大鼠认知功能障碍的保护作用及机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1401-1407.
- [18] Easton A, Barros M, Lever C. Acetylcholine and spontaneous recognition memory in rodents and primates [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2020, 45: 29-45.
- [19] 刘晓. 傣药埋罕活性成分研究 [D]. 天津理工大学, 2021.
- [20] 曲玮, 吴斐华, 李娟, 等. 鱼腥草中生物碱类成分及其抗血小板聚集活性 [J]. 中国天然药物, 2011, 9(6): 425-428.
- [21] 陈亮. β -咔啉-3-位含氮杂环衍生物的合成与抗肿瘤活性研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2023.
- [22] 蒋坤. 傣药黑风藤化学成分研究 [D]. 天津: 天津理工大学, 2023.
- [23] 曹桂花, 李娟, 王晓明, 等. 鱼腥草提取物去甲头花千金藤二酮 B 对 H₂O₂ 诱导的海马神经元损伤的作用及可能机制 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(12): 928-934.
- [24] Chen W S, Xu P Z, Gottlob K, et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene [J]. *Genes Dev*, 2001, 15(17): 2203-2208.
- [25] 杨丽霞, 王婧瑞, 冯婷婷, 等. 党参远志散微乳调节 PI3K/Akt/mTOR 通路对皮质性痴呆小鼠神经元凋亡的影响 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(1): 63-71.
- [26] 赵严冬, 刘潘虹, 李学敏, 等. 远志皂苷元抗 H/R 诱导皮层神经元凋亡的机制初探 [J]. 中国病理生理杂志,

- 2014, 30(7): 1166-1171.
- [27] Bellver-Sanchis A, Ávila-López P A, Tic I, *et al.* Neuroprotective effects of G9a inhibition through modulation of peroxisome-proliferator activator receptor gamma-dependent pathways by miR-128 [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(11): 2532-2542.
- [28] Chen J H, Wang Y H, Li M C, *et al.* Netrin-1 alleviates early brain injury by regulating ferroptosis via the PPAR γ /Nrf2/GPX4 signaling pathway following subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2024, 15(1): 219-237.
- [29] 温小雨, 孙玉浩, 夏猛. 五脏温阳化痰汤含药血清干预阿尔茨海默症细胞模型磷酸化 tau 蛋白的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(7): 1068-1073.
- [30] Hsu C H, Pan Y J, Zheng Y T, *et al.* Ultrasound reduces inflammation by modulating M1/M2 polarization of microglia through STAT1/STAT6/PPAR γ signaling pathways [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12): 4113-4123.

[责任编辑 高源]