

基于网络药理学和分子对接探讨文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的作用机制

杨苗苗¹, 卢方晋², 牟萍^{1,3}, 朱琳^{1,3*}

1. 沈阳医学院 基础医学院, 辽宁 沈阳 110034

2. 沈阳医学院 药学院, 辽宁 沈阳 110034

3. 沈阳医学院 辽宁省人类族群特异性及重要疾病表型组学研究重点实验室, 辽宁 沈阳 110034

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的潜在靶点和作用机制。**方法** 通过对中英文数据库进行文献检索发现, 文冠果壳苷具有较好的抗阿尔茨海默病生物活性。利用药物、靶点网络分析、蛋白相互作用 (PPI) 分析、基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析确定文冠果壳苷在阿尔茨海默病中的潜在靶点和信号通路。通过 AutoDock Vina 进行药物与靶点蛋白的分子对接。**结果** 在对 220 个药物靶点和 1 724 个疾病靶点进行交叉筛选后, 得到 99 个核心靶点, 主要富集在磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B1 (Akt) 信号通路和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 耐药途径, 其中成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)、胰岛素样生长因子 1 (IGF1)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1) 蛋白与文冠果壳苷亲和力较好。**结论** 文冠果壳苷可能通过 FGF2、IGF1、HSP90 蛋白调节 PI3K/Akt 信号通路和 EGFR-TKI 耐药途径发挥神经保护作用, 为文冠果壳苷在防治阿尔茨海默病中的机制研究提供了新方向。

关键词: 文冠果壳苷; 网络药理学; 分子对接; 阿尔茨海默病; 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B1 信号通路

中图分类号: R285; R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)06 - 1547 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.003

Mechanism of xanthoceraside against Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking

YANG Miaomiao¹, LU Fangjin², MU Ping^{1,3}, ZHU Lin^{1,3}

1. School of Basic Medicine, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

2. School of Pharmacy, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China.

3. Key laboratory of Human Ethnic Specificity and Phenomics of Critical Illness in Liaoning Province, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effect of xanthoceraside and its potential targets and mechanisms in Alzheimer's disease. **Methods** Through literature search of both Chinese and English databases, it was found that the xanthoceraside had good biological activity against Alzheimer's disease. Using drug, target network analysis, PPI analysis, GO and KEGG enrichment analysis, the potential targets and signaling pathways of xanthoceraside in Alzheimer's disease were determined. Molecular docking between the drug and the target protein was conducted using AutoDock Vina. **Results** After cross-screening 220 drug targets and 1 724 disease targets, 99 core targets were obtained, mainly enriched in the PI3K/Akt signaling pathway and the EGFR-TKI resistance pathway. Among them, FGF2, IGF1, and HSP90AA1 proteins had good affinity with the xanthoceraside. **Conclusion** Xanthoceraside may exert its neuroprotective effects by regulating the PI3K/Akt and EGFR tyrosine kinase-related signaling pathways through FGF2, IGF1, and HSP90 proteins, which provides new directions for research into the mechanisms of xanthoceraside in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

Key words: xanthoceraside; network pharmacology; molecular docking; Alzheimer's disease; PI3K/Akt signaling pathways

收稿日期: 2026-01-14

基金项目: 沈阳医学院硕士研究生科技创新基金项目 (Y20240517)

作者简介: 杨苗苗, 女, 硕士研究生, 研究方向为病理与病理生理学。E-mail: 17663283188@163.com

*通信作者: 朱琳, 博士, 副教授, 主要从事神经退行性疾病及脑损伤的机制和药效学研究。E-mail: zhulin@symc.edu.cn

阿尔茨海默病是一种常见的神经退行性疾病，其主要临床表现包括情绪、性格及行为的变化。阿尔茨海默病主要病理学特征是由 tau 蛋白过度磷酸化引起的神经纤维缠结，以及由 β 淀粉样蛋白(A β) 聚集形成的老年斑沉积^[1]。文冠果壳苷是一种从中国特有植物文冠果壳中提取出的单帖皂苷类化合物^[2]。研究表明，文冠果壳苷可能通过调节氧化应激、肠道微生物群及炎症反应，改善阿尔茨海默病模型小鼠的学习和记忆障碍^[3-7]。文冠果壳苷还可通过减少 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化，改善阿尔茨海默病模型小鼠的学习和记忆损伤^[8-10]。网络药理学因能够构建中药及天然产物多成分、多靶点、多通路的整体调控特征，已被广泛应用于中药药效物质基础与作用机制研究，为阐明其分子机制提供了重要工具^[11]。本研究采用网络药理学和分子对接对文冠果壳苷干预阿尔茨海默病的潜在关键靶点与信号通路进行系统预测与筛选，旨在揭示其改善阿尔茨海默病神经损伤的可能分子机制，从而为文冠果壳苷在阿尔茨海默病防治提供理论依据。

1 方法

1.1 文冠果壳苷相关靶点筛选

以“xanthoceraside”为关键词在 SEA 数据库采用化合物结构相似性预测潜在靶点，检索物种限定为 homo sapiens，保留数据库默认输出结果。TargetNet 数据库采用概率评分评价药物-靶点关联可信度，同时为提高预测可靠性，筛选条件设定为 probability ≥ 0.10 进行文冠果壳苷潜在靶点筛选。在 PharmMapper 数据库中上传文冠果壳苷二维结构文件进行反向药效团匹配分析，选择“Human Protein Targets Only”，依据匹配结果保留 Z-score ≥ 0.10 的候选靶点，将所有靶点导入 UniProt 数据库，统一转换为标准基因名称（限定物种为 homo sapiens），删除重复及未注释靶点后得到潜在作用靶点。最后，合并 3 个药物数据库靶点，删除重复数据，整理得到文冠果壳苷的相关靶点。

1.2 阿尔茨海默病相关靶点筛选

通过 GeneCards、DisGeNET、PharmGkb 数据库，以“Alzheimer’s disease”为关键词，搜索阿尔茨海默病的相关靶点。整合并去除疾病重复靶点以获得阿尔茨海默病最终靶点。

1.3 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络图及筛选关键靶点

将文冠果壳苷与阿尔茨海默病的交集靶点输

入到 String 数据库中，物种选择“homo sapiens”，构建靶点间 PPI 网络，下载分析结果（其中需要隐藏无连接的节点并设置最高置信度参数评分大于 0.4），导入 Cytoscape 3.9.1 软件对其进行网络分析（中介中心性、节点度和紧密中心性）。节点表示靶点，其边线越粗表示靶点愈紧密联系。

1.4 基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 的分析

使用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 将交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

1.5 分子对接

从 PubChem 数据库获得文冠果壳苷的 2D 结构，通过 Chemdraw 软件转化成 3D 结构。通过 PDB 数据库获取靶点蛋白的 3D 结构，利用 PyMOL 软件对得到的蛋白进行去除水分子、配体等预处理。对度 (degree) 值排名前 10 位的蛋白进行加氢、计算电荷数等预处理，利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接模拟并通过 PyMOL 软件进行对接结果的可视化展示。

2 结果

2.1 文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的潜在靶点

以“xanthoceraside”为关键词，通过 SEA 数据库得到 21 个靶点。在 TargetNet 数据库共获得 623 个候选靶点，根据 probability ≥ 0.10 进行筛选并经 UniProt 标准化后获得 6 个有效靶点；PharmMapper 共获得 299 个候选结果，根据 Z-score ≥ 0.10 进行筛选后获得 199 个有效靶点。合并各个数据库靶点后，删除重复数据，整理得到 220 个文冠果壳苷靶点。

分别从 Gene Cards、DisGeNET、PharmGkb 数据库中检索到 13 564、1 848、63 个靶点。在 Gene Cards 数据库中按照相关性分数由大到小排序取中位数后筛选出 1 696 个靶点。在 DisGeNET 数据库中按照得分由大到小排序保留得分 ≥ 0.5 的靶点后筛选出 38 个靶点。剔除 3 个数据库中重复数据，共检索到 1 724 个阿尔茨海默病相关靶点。

将药物与疾病靶点经 Venny 2.1 软件取交集后，得到 99 个交集靶点，绘制 Venn 图（图 1）作为后续网络构建及通路富集分析的潜在靶点。

2.2 文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的核心靶点

将药物与疾病靶点取交后得到的 99 个靶点提交给 String 数据库进行 PPI 网络构建。网络中每个节点连接边的平均数 17.8，节点的平均聚集程度 0.5，表明靶点之间存在较强的相互作用（图 2A），

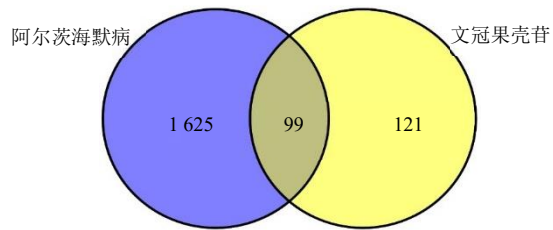


图 1 文冠果壳苷和阿尔茨海默病的靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of xanthoceraside and Alzheimer's disease targets

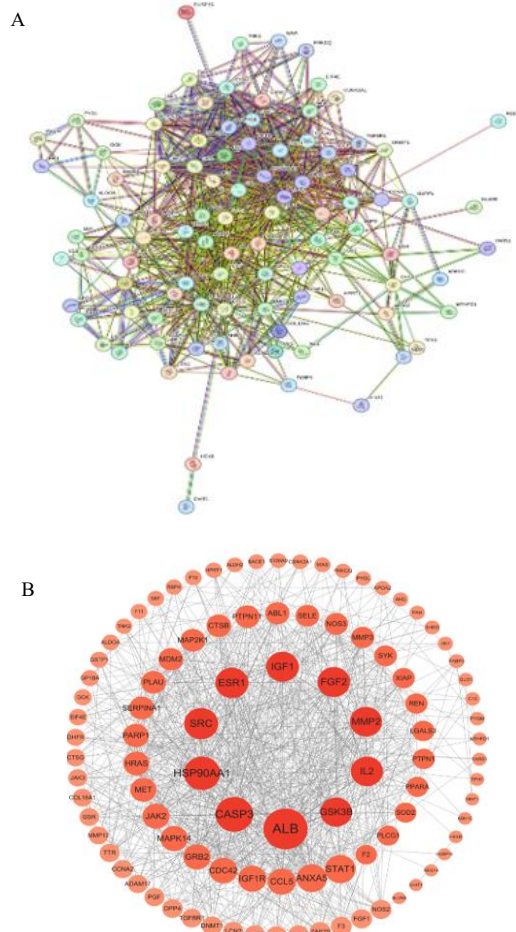


图 2 文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的 PPI 网络 (A)、核心靶点 PPI 网络 (B)

Fig. 2 PPI network of xanthoceraside in treatment of Alzheimer's disease (A), core target PPI network network (B)

并以 degree 值为基础进行进一步的可视化(图 2B)。利用 Cytoscape 3.9.1 软件中 CytoNCA 插件,选择中介中心性、节点度、紧密中心性 3 个常用拓扑参数作为运算的属性进行网络分析,筛选得到白蛋白 (ALB)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1) 等可能作为文冠果壳苷抗阿尔茨海默病的核心靶点,见表 1。

表 1 文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的网络靶点参数

Table 1 Network target parameters of xanthoceraside in treatment of Alzheimer's disease

靶点	中介中心性	度中心性	紧密中心性
ALB	1 571.648 40	67.0	0.751 938 00
CASP3	445.571 26	53.0	0.668 965 50
HSP90AA1	590.658 10	50.0	0.664 383 60
SRC	409.960 30	45.0	0.613 924 00
ESR1	248.894 93	43.0	0.610 062 90
IGF1	250.222 60	42.0	0.610 062 90
FGF2	292.974 03	42.0	0.591 463 40
MMP2	180.545 79	41.0	0.598 765 43
IL-2	268.669 30	41.0	0.606 250 00
GSK3 β	293.724 60	40.0	0.610 062 90

2.3 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

为了进一步阐明文冠果壳苷在抗阿尔茨海默病作用过程中的核心生物学功能,研究进行了 GO 分析。结果表明,共同靶点涉及多种生物过程包括细胞迁移、增殖和蛋白水解的正向调节等。分子功能主要集中于蛋白结合、蛋白激酶和丝氨酸内肽酶活性等。细胞组分主要涉及胞外区、间隙和外泌体。KEGG 通路富集分析共得到 126 条通路,以数量由大到小排序,根据 $P \leq 0.01$ 设定为基本的筛选条件,排在前 20 位的信号通路主要涉及肿瘤、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 耐药途径等,见图 3。

2.4 分子对接验证结果

利用分子对接进一步分析文冠果壳苷和核心靶点之间的结合能力。结果表明,文冠果壳苷与成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)、IGF-1、SRC、HSP90AA1 具有较强的结合能力,见图 4。

3 讨论

阿尔茨海默病是一种多因素参与的神经退行性疾病,其发生发展涉及 A β 沉积、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激、突触损伤和神经元凋亡等多个病理过程。由于单一靶点治疗难以全面干预阿尔茨海默病的复杂病理网络,从多靶点、多通路角度探讨天然活性成分的作用机制具有一定研究价值。文冠果壳苷已被报道具有神经保护作用,可改善阿尔茨海默病动物模型的学习记忆障碍,并可能通过调节肠道菌群、内源性代谢物及胰岛素信号发挥抗阿尔茨海默病作用^[12-13]。此外,有研究显

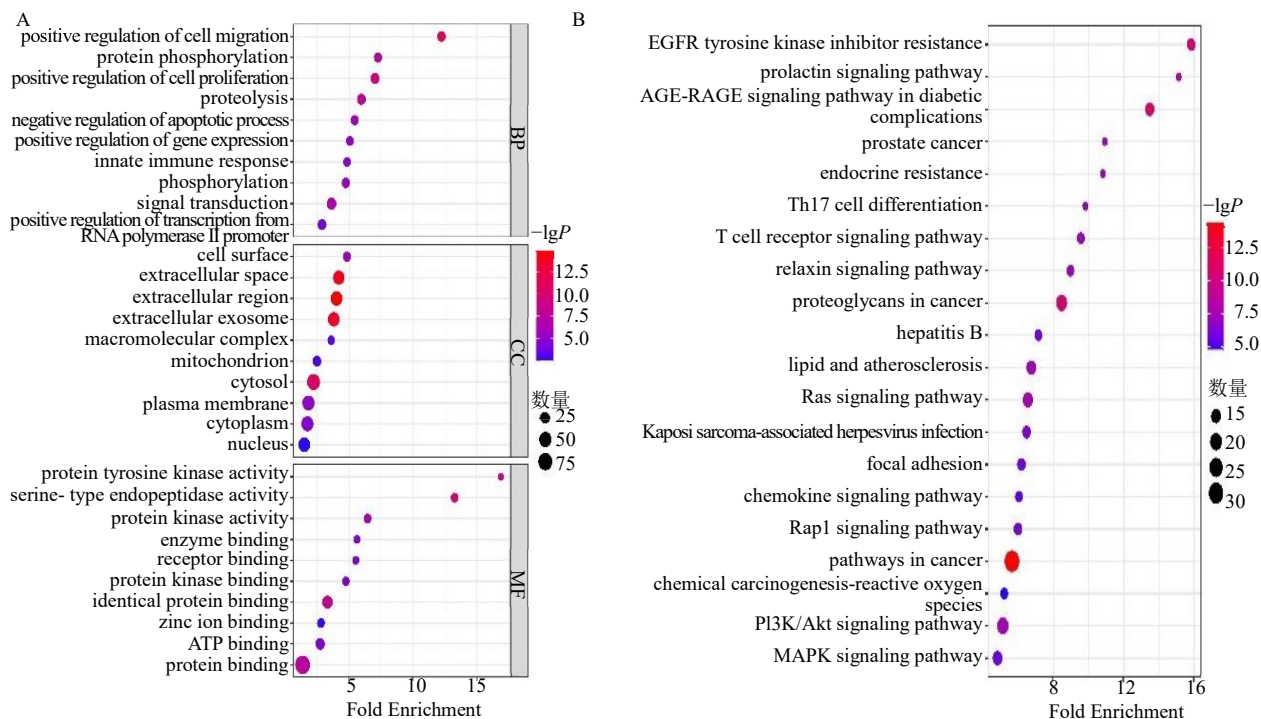


图 3 GO (A) 和 KEGG (B) 富集分析
Fig. 3 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis

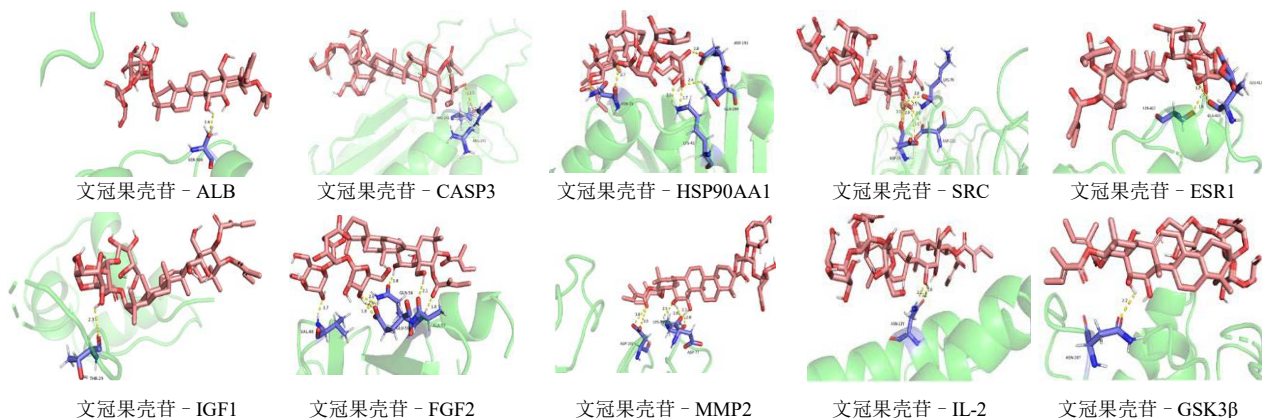


图 4 分子对接结果
Fig. 4 Molecular docking results

示文冠果壳苷可促进神经发生，从而改善 APP/PS1 转基因小鼠的认知损伤^[14]。因此，本研究基于网络药理学和分子对接方法，对文冠果壳苷治疗阿尔茨海默病的潜在靶点及作用通路进行了预测分析。

PI3K/Akt 信号通路在中枢神经系统中发挥着至关重要的作用，涉及神经元的增殖、分化、自噬以及突触可塑性^[15]。研究表明，激活 PI3K/Akt 通路能够有效保护神经元免受 $A\beta$ 诱导的神经毒性损伤，并延缓阿尔茨海默病的病程进展^[16]。研究发现，

文冠果壳苷改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习和记忆障碍的作用，伴随 PI3K/Akt 信号通路增强^[17]。此结果与本研究预测结果具有一致性。本研究中 FGF2、胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 等关键靶点均与 PI3K/Akt 信号调控密切相关，提示文冠果壳苷可能通过调节神经营养因子相关信号，激活 PI3K/Akt 介导的神经保护网络，从而减轻阿尔茨海默病相关神经元损伤。

在关键靶点方面，FGF2 与 IGF1 均属于重要神

经营养因子。FGF2 可促进神经发生、增强突触可塑性并改善学习记忆功能，其表达下降与阿尔茨海默病认知损伤密切相关^[18]。FGF2 相关信号通路的紊乱已被证实与神经退行性疾病、焦虑及抑郁密切相关^[19-20]。本研究的分子对接结果显示文冠果壳苷与 FGF2 具有较好的结合能力，提示其可能通过增强神经营养支持减轻神经退行性改变。IGF-1 作为脑内重要的代谢及神经保护因子，可与 IGF-1R 结合激活 IGF1R/PI3K/Akt 级联信号，促进神经元存活并减少氧化应激^[21]。本研究预测文冠果壳苷与 IGF1 存在结合潜力，提示 IGF1/PI3K/Akt 轴可能是文冠果壳苷发挥神经保护作用的重要分子通路之一。此外，HSP90 作为分子伴侣蛋白，可参与 tau 蛋白折叠、构象稳定、蛋白质质量控制和炎症反应调节。研究表明，HSP90 可与 tau 形成复合物，并参与 tau 构象识别及分子伴侣调控^[22]。本研究分子对接结果显示，文冠果壳苷与 HSP90AA1 具有较高结合潜力，提示文冠果壳苷可能通过影响 HSP90 相关分子伴侣网络，参与 tau 稳态维持、错误折叠蛋白清除及神经炎症调控，发挥潜在抗阿尔茨海默病作用。

值得注意的是，本研究 KEGG 富集结果还显示 EGFR-TKI 耐药途径显著富集。虽然该通路最初多见于肿瘤耐药研究，但其核心分子包括 EGFR、PI3K、Akt、SRC、HSP90 等，这些分子同样参与细胞存活、应激反应、炎症调节和蛋白稳态维持。结合本研究筛选出的 SRC、HSP90AA1 等靶点，提示文冠果壳苷可能通过多靶点协同调节细胞存活及应激反应相关网络，参与阿尔茨海默病神经保护过程。分子对接结果显示，文冠果壳苷与部分核心蛋白具有一定结合潜力，但结合评分并非均达到理想水平。结合文冠果壳苷分子体积较大及口服生物利用度较低等药代特征，推测文冠果壳苷的体内药效机制可能并不完全依赖原型药物与单一靶点的高亲和力直接结合，而更可能体现为多靶点弱相互作用、代谢产物介导作用或间接调控所形成的网络效应。因此，后续仍需结合细胞实验、动物实验及靶点干预实验，进一步验证 FGF2、IGF1、HSP90AA1 及 PI3K/Akt 信号通路在文冠果壳苷防治阿尔茨海默病中的作用。

本研究基于网络药理学和分子对接方法预测文冠果壳苷可能通过作用于 FGF2、IGF1、HSP90AA1、SRC 等关键靶点，调控 PI3K/Akt 信号通路、神经营养因子相关信号及蛋白稳态调节网

络，进而参与神经保护、抗氧化应激、抗炎及改善突触功能等过程，发挥改善阿尔茨海默病病理损伤的潜在作用。本研究为进一步阐明文冠果壳苷多靶点、多通路干预阿尔茨海默病的分子机制提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Polidori M C, Griffiths H R, Mariani E, *et al.* Hallmarks of protein oxidative damage in neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's disease [J]. *Amino Acids*, 2007, 32(4): 553-559.
- [2] Li Z L, Yang B Z, Li X, *et al.* Triterpenoids from the husks of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge [J]. *J Asian Nat Prod Res* 2006, 8(4):361-366.
- [3] Dubois R W, Chawla A J, Neslusan C A, *et al.* Explaining drug spending trends: Does perception match reality? [J]. *Health Aff*, 2000, 19(2): 231-239.
- [4] Zhou H X, Zhao J M, Liu C H, *et al.* Xanthoceraside exerts anti-Alzheimer's disease effect by remodeling gut microbiota and modulating microbial-derived metabolites level in rats [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153937.
- [5] Qi Y, Ji X F, Chi T Y, *et al.* Xanthoceraside attenuates amyloid β peptide₁₋₄₂-induced memory impairments by reducing neuroinflammatory responses in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820: 18-30.
- [6] Zhu L, Yang L, Zhao X M, *et al.* Xanthoceraside modulates NR2B-containing NMDA receptors at synapses and rescues learning-memory deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(1): 337-349.
- [7] Lu P, Mamiya T, Lu L, *et al.* Xanthoceraside attenuates amyloid β peptide₂₅₋₃₅-induced learning and memory impairments in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2012, 219(1): 181-190.
- [8] Jin G, Wang L H, Ji X F, *et al.* Xanthoceraside rescues learning and memory deficits through attenuating beta-amyloid deposition and tau hyperphosphorylation in APP mice [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573: 58-63.
- [9] 刘鹏. 文冠果壳苷对侧脑室注射链脲佐菌素致痴呆大鼠脑内 tau 蛋白磷酸化的调节作用及机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [10] 迟天燕, 王力华, 纪雪飞, 等. 文冠果壳苷对侧脑室注射 A β 1-42 致痴呆模型小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(4): 314-319.
- [11] 郭紫文, 王艳, 陶伟伟, 等. 基于网络药理学、分子对接及细胞实验验证探讨藏红花素改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4712-4723.

- [12] Zhou H X, Tai J J, Xu H Y, *et al.* Xanthoceraside could ameliorate Alzheimer's disease symptoms of rats by affecting the gut microbiota composition and modulating the endogenous metabolite levels [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1035.
- [13] Liu P, Zou L B, Jiao Q, *et al.* Xanthoceraside attenuates learning and memory deficits via improving insulin signaling in STZ-induced AD rats [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543: 115-120.
- [14] Zhu L, Chi T Y, Zhao X M, *et al.* Xanthoceraside modulates neurogenesis to ameliorate cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(5): 555-565.
- [15] Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, *et al.* Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses [J]. *Diseases*, 2019, 7(1): 22.
- [16] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [17] Liu P, Zou L B, Wang L H, *et al.* Xanthoceraside attenuates tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in intracerebroventricular-streptozotocin injected rats [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(2): 345-356.
- [18] Kiyota T, Ingraham K L, Jacobsen M T, *et al.* FGF2 gene transfer restores hippocampal functions in mouse models of Alzheimer's disease and has therapeutic implications for neurocognitive disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(49): E1339-E1348.
- [19] Turner C A, Watson S J, Akil H. The fibroblast growth factor family: Neuromodulation of affective behavior [J]. *Neuron*, 2012, 76(1): 160-174.
- [20] Elsayed M, Banasr M, Duric V, *et al.* Antidepressant effects of fibroblast growth factor-2 in behavioral and cellular models of depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 258-265.
- [21] Gong P, Zou Y C, Zhang W, *et al.* The neuroprotective effects of insulin-like growth factor 1 via the Hippo/YAP signaling pathway are mediated by the PI3K/AKT cascade following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 373-387.
- [22] Karagöz G E, Duarte A M S, Akoury E, *et al.* Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action [J]. *Cell*, 2014, 156(5): 963-974.

[责任编辑 高源]