

## 网络药理学与分子对接揭示姜黄素治疗糖尿病性脑病的作用机制

王 芳, 张 雷\*

昆山市中医医院, 江苏 昆山 215300

**摘要:** **目的** 采用网络药理学与分子对接方法探讨姜黄素治疗糖尿病性脑病的机制。**方法** 通过 SuperPred、TargetNet、SwissTargetPrediction 等数据库鉴定姜黄素干预糖尿病性脑病的潜在靶点, 利用 STRING 数据库构建了蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并通过 Cytoscape 3.7.2 软件进行拓扑分析, 识别出核心靶点, 并利用 DAVID 数据库进行潜在靶点的基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。对核心靶点和活性成分进行分子对接活性验证。**结果** 识别出姜黄素治疗糖尿病性脑病的 144 个潜在靶点, 得到 13 个核心靶点, 包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、Src 激酶 (SRC)、热休克蛋白 HSP90- $\alpha$  (HSP90AA1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、淀粉样前体蛋白 (APP)、糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK3B)、雌激素受体  $\alpha$  (ESR1)、核因子  $\kappa$ B p65 (RELA)、E1A 结合蛋白 p300 (EP300)、前列腺素内过氧化物合酶-2 (PTGS2)、细胞间黏附分子-1 (ICAM1)、肿瘤坏死因子 (TNF)。GO 分析表明, 姜黄素抗糖尿病性脑病作用涉及多种生物过程、细胞组分和分子功能, 包括对凋亡过程负调控的响应、炎症反应和蛋白激酶活性。KEGG 通路分析确定了糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、内分泌抵抗、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B1 (Akt) 等作用途径。分子对接结果显示, 8 个核心靶点均与姜黄素有较强的结合。**结论** 姜黄素能够穿过血脑屏障, 其良好的生物利用度使其成为一种有前途的口服候选药物。

**关键词:** 姜黄素; 糖尿病性脑病; 突触基因本体; 蛋白激酶 B1; 信号转导和转录激活因子 3; Src 激酶; 热休克蛋白 HSP90- $\alpha$ ; 表皮生长因子受体

中图分类号: R285; R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2026)06 - 1553 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.004

## Mechanism of curcumin in treatment of diabetic encephalopathy by network pharmacology and molecular docking

WANG Fang, ZHANG Lei

Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of curcumin in treatment of diabetic encephalopathy by using network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** Potential targets of curcumin intervention in diabetic encephalopathy were identified through databases such as SuperPred, TargetNet, and SwissTargetPrediction, a protein interaction network was constructed using the STRING database, and topological analysis was carried out through Cytoscape3.7.2 software to identify core targets. The DAVID database was used for GO and KEGG enrichment analysis of potential targets. The core target and active ingredients were verified for molecular docking activity. **Results** 144 Potential targets for curcumin treatment of diabetic encephalopathy were identified, and 13 core targets were obtained, including Akt1, STAT3, SRC, HSP90AA1, EGFR, APP, GSK3B, ESR1, RELA, EP300, PTGS2, ICAM1, TNF. GO analysis showed that the anti-diabetic encephalopathy effect of curcumin involves multiple biological processes, cellular components and molecular functions, including responses to negative regulation of the apoptosis process, inflammatory responses and protein kinase activity. KEGG pathway analysis identified the AGE-RAGE signaling pathway, fluid shear stress and atherosclerosis, endocrine resistance, and PI3K/Akt signaling pathways. Molecular docking results showed that all eight core targets had strong binding to curcumin. **Conclusion** Curcumin can cross the blood-brain barrier and its excellent bioavailability makes it a promising candidate for oral medication.

**Key words:** curcumin; diabetic encephalopathy; synaptic gene ontology; Akt1; STAT3; SRC; HSP90AA1; EGFR

收稿日期: 2025-12-30

作者简介: 王 芳 E-mail: wf15995694119@163.com

\*通信作者: 张 雷, 男, 主任中药师。E-mail: zh10320@163.com

糖尿病脑病涉及糖尿病导致的认知能力下降和大脑变化,如皮质萎缩和突触可塑性降低。随着糖尿病发病率和寿命的增加,糖尿病脑病正在成为一个重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。1型和2型糖尿病患者都经常面临认知功能障碍<sup>[2]</sup>。虽然抗氧化剂和醋酸胆碱酯酶在缓解认知问题方面表现出潜力,但治疗选择仍然有限<sup>[3]</sup>。有证据表明,姜黄素可以通过减少氧化应激和炎症来保护大脑,特别是通过下调 NOD 样受体家族吡啶结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症体和增强标记物(如超氧化物标记物),同时降低线粒体损伤<sup>[4-5]</sup>。姜黄素可穿过血脑屏障,与淀粉样斑块结合,并减少其形成,从而缓解阿尔茨海默病<sup>[6]</sup>。姜黄素还能降低血糖并提高胰岛素敏感性<sup>[7-8]</sup>。多项研究也表明,姜黄素在治疗阿尔茨海默病、糖尿病脑病等神经退行性疾病方面具有潜力<sup>[9-11]</sup>。网络药理学成为中医研究中了解药物与疾病的相互作用和各种成分、靶点和途径的药物特征的关键<sup>[12-13]</sup>。本研究利用网络药理学来识别姜黄素相关的目标靶点,研究其治疗糖尿病脑病的机制,并分析大脑区域的关键基因表达。分子对接证实姜黄素与关键抗糖尿病脑病靶点之间的相互作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物相似性分析

使用 Lipinski 五原则评估姜黄素的可用性。分析的关键性质包括疏水参数计算参考值、拓学极表面积、相对分子质量、氢键供体、氢键受体、可旋转键的数量<sup>[14-15]</sup>。同时检查了药动学和生物利用度。姜黄素的 SMILES 格式来自 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)<sup>[16]</sup>, SwissADTE 用于评估其生物利用度和药物相似性。

### 1.2 姜黄素靶点的预测

将姜黄素的 SMILES 结构输入 SwissTarget Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、Target Net (<http://targetnet.scbdd.com/>)、SuperPred (<https://prediction.charity.de/>) 数据库以预测其潜在目标。然后使用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)<sup>[17]</sup>将识别的目标转换为基因名称。删除重复条目后,确定了姜黄素的潜在目标。

### 1.3 姜黄素治疗糖尿病脑病的目标靶点获取

使用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、比较毒理基因组学数据库 (CTD, <https://ctdbase.org/>) 和在线人类孟德尔遗传 (OMIM, <https://www.omim.org/>) 数据库筛选与糖尿病脑病相关的蛋白

质,并进行合并和去重。利用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.cs.es/tools/venny/index.html>) 软件绘制姜黄素和糖尿病脑病共同靶点韦恩图。

### 1.4 蛋白质相互作用 (PPI) 网络的建立及核心靶标的筛选

在 STRING 12.0 数据库中选择 “Multipleproteins”, 导入交集靶点,将物种设置为 “智人”, 并获得 PPI 网络,以 TSV 格式保存<sup>[18]</sup>。然后在 Cytoscape 3.7.2 中可视化该文件,使用 “CytoNCA” 插件根据节点度中心性 (DC) 筛选核心目标。

### 1.5 聚类分析

MCODE 插件用于识别 PPI 网络中的高密度区域。功能模块由最大的功能相关蛋白质组定义,通过聚类分析确定特定的连接区域。标准设置包括节点得分截止值 0.2, K-core 为 2, 度截止值为 2。

### 1.6 基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 途径的富集分析

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库高通量筛选和集成的基因功能注释,分析差异基因的表达<sup>[19]</sup>。 $P < 0.01$  的功能和途径使用微生信在线平台 ([www.bioinformatics.com.cn](http://www.bioinformatics.com.cn)) 进行可视化。

### 1.7 突触基因本体 (SynGO) 分析

突触稳态可塑性对突触和神经稳定性至关重要,基因失调与大脑可塑性和疾病有关<sup>[20-22]</sup>。SynGO 是一个基于证据的在线平台,有助于注释突触基因和过程,实现大规模数据分析<sup>[23]</sup>。本研究将抗糖尿病脑病靶点输入 SynGO,以探索突触基因的功能、位置和多样性<sup>[24]</sup>。

### 1.8 表型和基因型之间的联系分析

VarElect (<http://ve.genecards.org>) 是一个在线数据库,它促进了基于表型特征的基因 - 疾病关联的快速筛选,有助于有效地识别致病突变。“抗糖尿病脑病靶点”和“糖尿病脑病”之间相关性研究利用 VarElect 的自由文本布尔搜索和评分系统,该系统将带有突变的基因与提交的疾病或症状关键词进行匹配,并根据与患者病情的相关性进行排序<sup>[25]</sup>。

### 1.9 分子对接验证

首先从 PubChem 下载姜黄素的分子构型,然后从 RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶标的蛋白质受体结构,去除结合的小分子和水。接下来用 AutodockTools 1.5.6 进行格式处理,用 Autodock Vina 1.1.2 进行分子对接,用 PyMol 可视

化结果。

## 2 结果

### 2.1 姜黄素的分子特性

姜黄素的相对分子质量为 368.38, 符合限制标准, 有 8 个可旋转键, 6 个氢键受体, 2 个氢键供体, 疏水参数计算参考值为 3.03, 拓扑极性表面积为 93.06, 表明姜黄素极性较低, 有穿过血脑屏障的潜力。其生物利用度得分为 0.55, 表明姜黄素是一种有前途的口服药物候选物。

### 2.2 姜黄素靶点和糖尿病脑病相关靶蛋白的交集

使用 SwissTargetPrediction (probability>0)、TargetNet、SuperPred 识别姜黄素靶点, 共筛选得到 197 个靶点。从 GeneCards、CTD、OMIM 中筛选了 4 018 种糖尿病脑病相关靶点。利用 Venny 2.1.0 创建两者韦恩图, 共获得 144 个姜黄素和糖尿病脑病共同靶点, 见图 1。

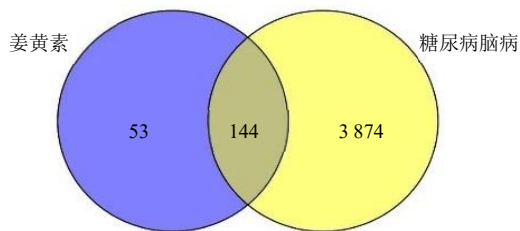


图 1 姜黄素和糖尿病脑病共同靶点的维恩图

Fig. 1 Venn diagram of the common targets of curcumin and diabetic encephalopathy

### 2.3 PPI 网络构建与核心靶点筛选

使用 STRING 数据库构建了 144 个交叉靶标的 PPI 网络, 最小相互作用得分为 0.7。在 Cytoscape 3.7.2 中进行分析 and 可视化, 去除游离节点后, 网络包括 114 个靶点和 840 个相互作用的边。去除不连接的节点后, 拓扑分析确定了 13 个中心靶点, 即蛋白激酶 B1 (Akt1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、Src 激酶 (SRC)、热休克蛋白 HSP90- $\alpha$  (HSP90AA1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、淀粉样前体蛋白 (APP)、糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK3B)、雌激素受体  $\alpha$  (ESR1)、核因子  $\kappa$ B p65 (RELA)、E1A 结合蛋白 p300 (EP300)、前列腺素内过氧化物合酶-2 (PTGS2)、细胞间黏附分子-1 (ICAM1)、肿瘤坏死因子 (TNF), 见图 2。

### 2.4 聚类分析结果

通过基于拓扑结构的 PPI 网络的 MCODE 分析, 共识别出了 6 个蛋白质簇, 见图 3。模块 1 得分最高, 包含 10 个节点和 42 条边, 以 EGFR 为枢纽, 包括 Akt1、SRC、HSP90AA1 等。模块 2 包含 4 个节点 [PTGS1、花生四烯酸 5-脂氧合酶 (ALOX5)、ALOX15、细胞色素 P450 2C19 蛋白 (CYP2C19)], 有 12 条边。模块 3 包含 13 个节点, 以 STAT3 为枢纽, 有 46 条边。模块 4 包含 12 个节点和 36 条边, 以 ESR1 为枢纽。模块 5 和模块 6 各自包含 3 个节点和 6 条边。

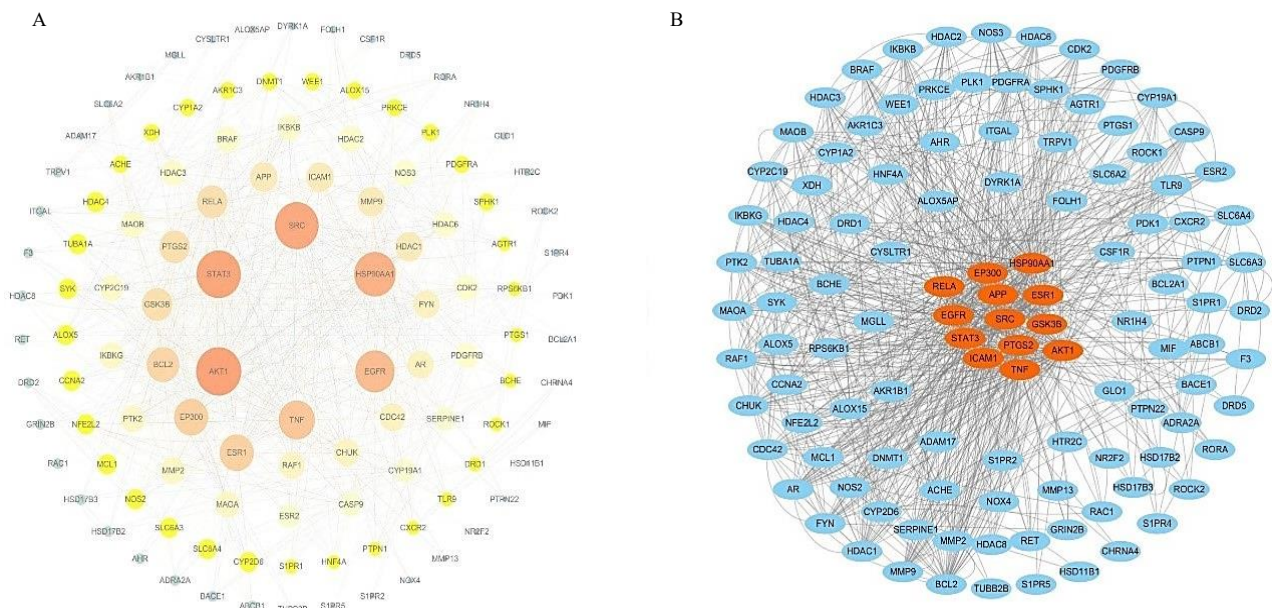


图 2 姜黄素与糖尿病脑病共同靶点 PPI 网络 (A)、核心靶点网络图 (B)

Fig. 2 Curcumin and the common target network of diabetic encephalopathy (A), core target network diagram (B)

2.5 GO 和 KEGG 富集分析结果

如图 4 所示, DAVID 数据库分析了糖尿病脑病

治疗中 144 个潜在姜黄素靶点的 GO 和 KEGG 富集 ( $P < 0.01$ ), 确定了 552 个 GO 项目, 包括 281 个生

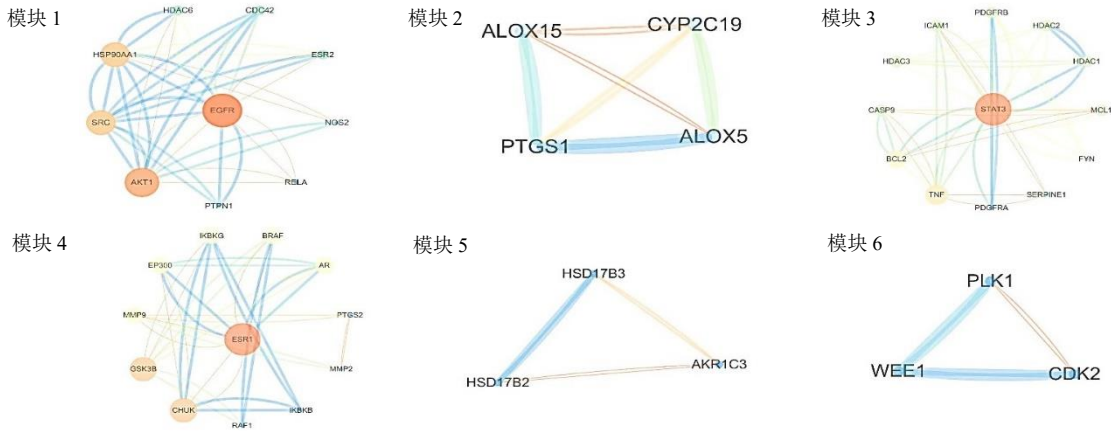


图 3 MCODE 插件分析的显著性模块

Fig. 3 Significant modules of the MCODE plugin analysis

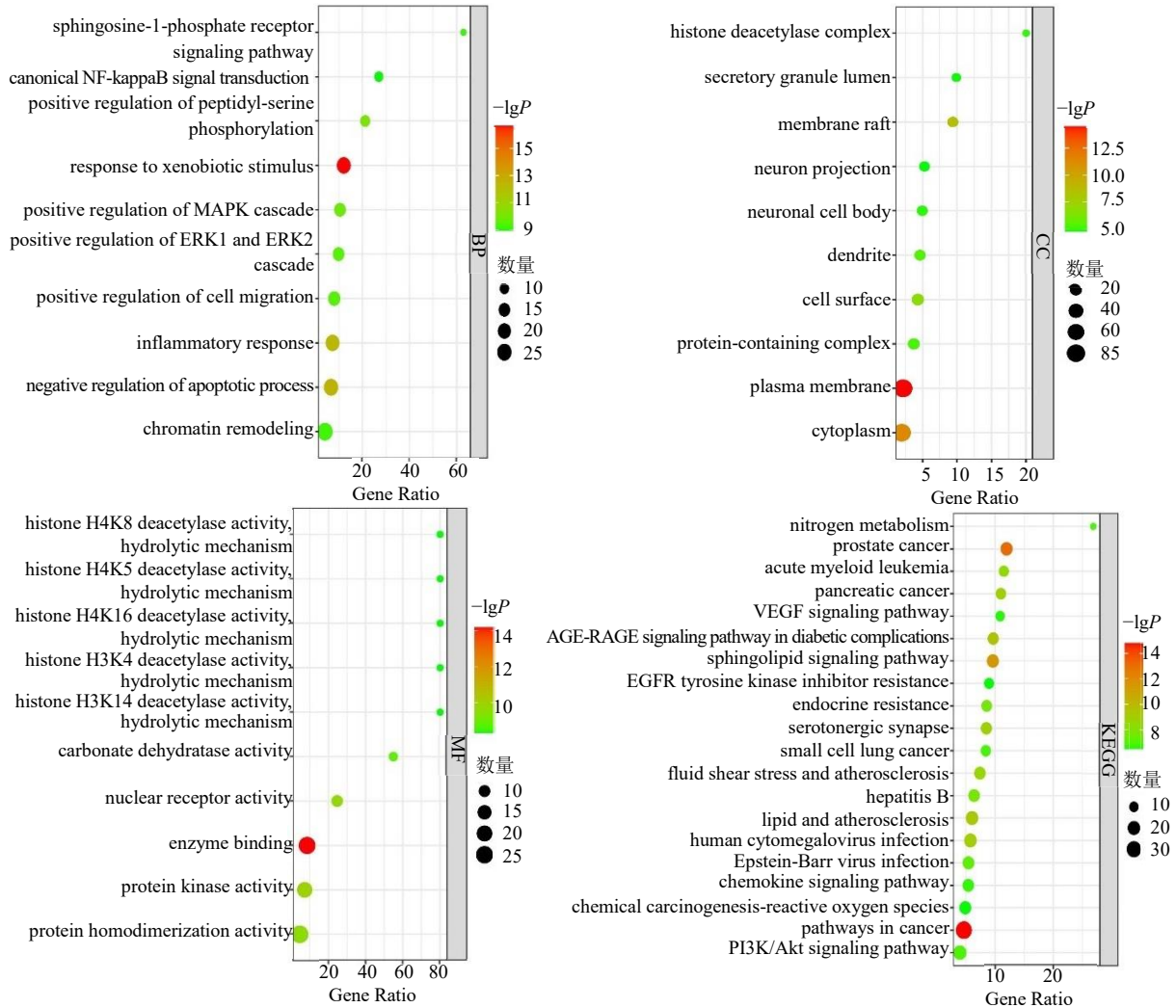


图 4 GO 和 KEGG 富集分析

Fig. 4 GO and KEGG enrichment analysis

物过程 (BP)、74 个细胞成分 (CC) 和 197 个分子功能 (MF)。可视化突出显示了每个类别的前 10 个项目, 显示姜黄素通过细胞死亡负调节、炎症反应、MEK 级联反应的正调节和典型的核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号传递等过程的抗糖尿病脑病作用。这些发生在细胞膜、膜笼、枝状突、神经元细胞体和神经元投射等区域, 具有关键的分子活性, 包括酶结合、蛋白质同工酶活性、核受体活性、蛋白质同二聚化、组蛋白脱乙酰化酶活性和分解机制。

KEGG 途径富集分析确定了 147 个途径, 其中

前 20 个途径基于 *P* 值在气泡图中可视化。这些途径主要包括癌症、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、线粒体膜突触、内分泌抵抗和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 等, 见图 4。

在 KEGG 网站 (<https://www.genome.jp/kegg/>) 上绘制了重要性的 AGE-RAGE 信号途径和线粒体膜突触途径, 见图 5, 其中关键靶点 Akt1、STAT3、TNF、RELA、ICAM1、APP、PTGS2 均在 2 种途径中表达。

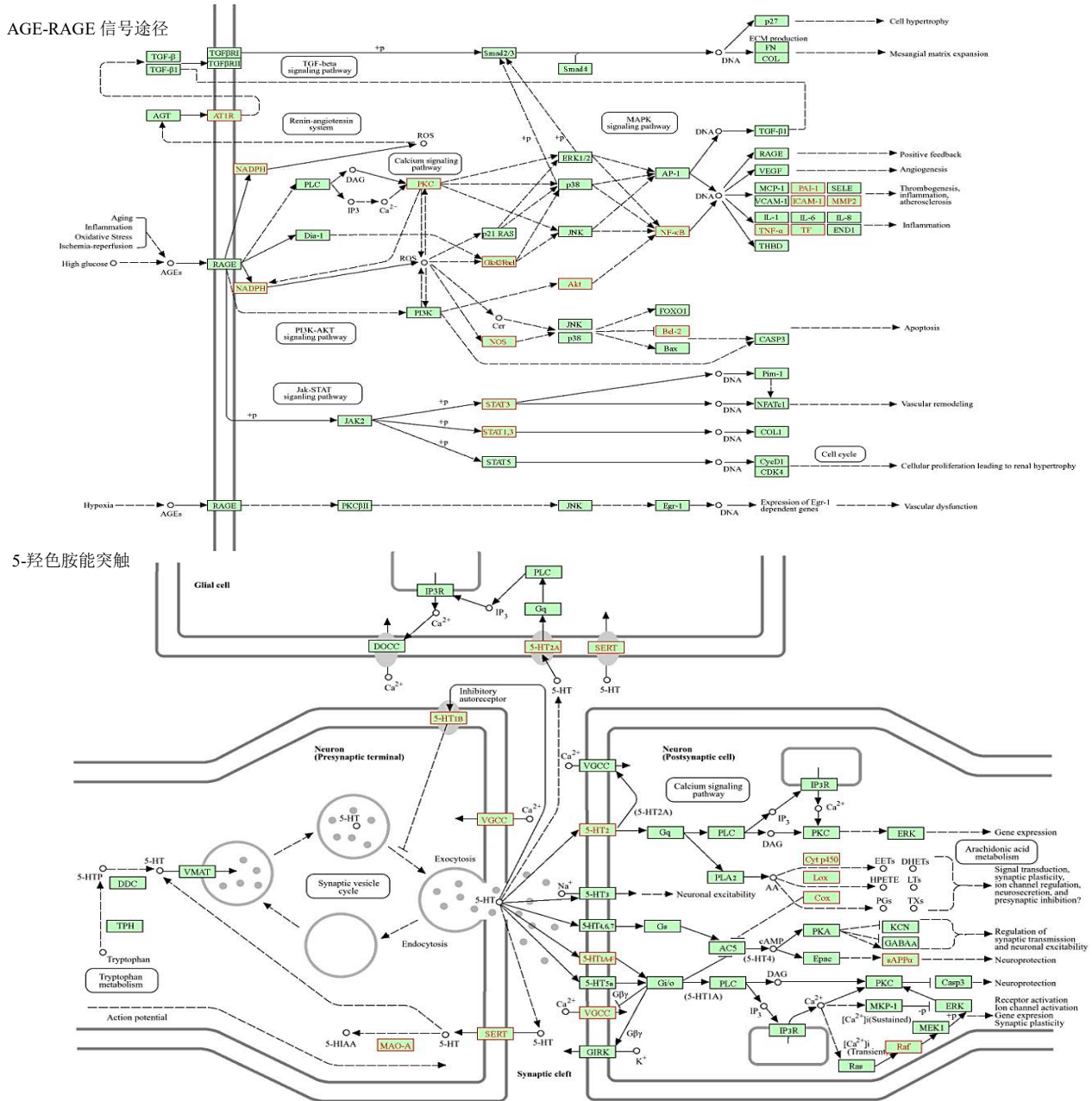


图 5 AGE-RAGE 信号途径、5-羟色胺能突触途径

Fig. 5 AGE-RAGE signaling pathway, 5-hydroxytryptamine synapse pathway

### 2.6 整合靶基因并分析脑表达基因

SynGO 分析显示,通过糖尿病脑病靶向基因识别出的神经元基因在突触信号传导和组织方面显著富集,见图 6A、B。

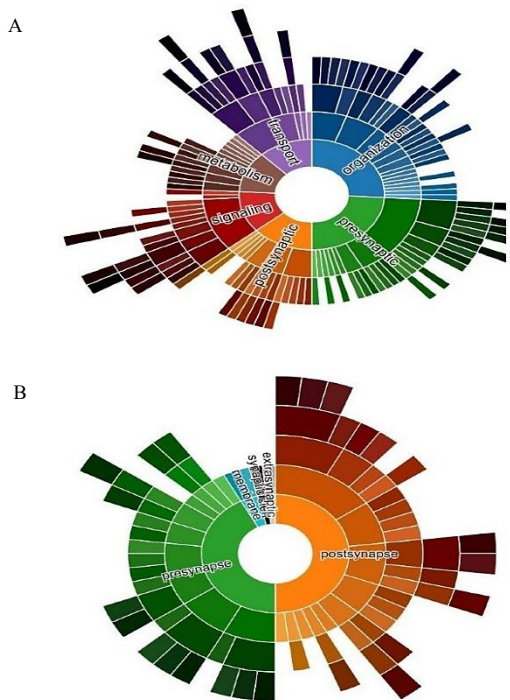


图 6 SynGO 分析中突触过程 (A)、突触位置 (B)  
Fig. 6 SynGO analysis of synaptic process (A) and synaptic position (B)

### 2.7 基因型 - 表型分析结果

使用 VarElect 算法分析了 144 个基因 - 表型相关性。其中有 5 个基因直接与差异表型 (糖尿病脑病表型) 相关,见表 1。

### 2.8 姜黄素与核心靶点的分子对接结果

结合 PPI 和 VarElect 分析结果,本研究验证了姜黄素与 8 个关键靶标蛋白之间的分子相互作用。结果发现姜黄素与 APP (-8.8 kcal/mol, 1 cal=4.2 J)、Akt1 (-8.4 kcal/mol)、EGFR (-7.7 kcal/mol)、

表 1 糖尿病脑病与姜黄素目标之间直接相关性的 VarElect 分析

Table 1 VarElect analysis of the direct correlation between diabetic encephalopathy and curcumin targets

| 类别    | 基因            | 得分   | 平均致病可能性/% |
|-------|---------------|------|-----------|
| 糖尿病脑病 | <i>Akt1</i>   | 1.61 | 90.77     |
|       | <i>Bcl-2</i>  | 1.61 | 48.59     |
|       | <i>GSK3B</i>  | 1.61 | 83.18     |
|       | <i>MMP-2</i>  | 0.22 | 71.78     |
|       | <i>NFE2L2</i> | 0.22 | 54.66     |

ESR1 (-7.6 kcal/mol)、SRC (-7.6 kcal/mol)、HSP90AA1(-7.5 kcal/mol)、GSK3β(-7.3 kcal/mol)、STAT3 (-5.7 kcal/mol) 与具有强结合作用,其结合自由能介于-8.8~-7.6 kcal/mol。这些相互作用涉及多种键合类型,并存在 π 供体氢键,这突显了姜黄素在调控关键靶标中的作用。对这些靶标进行的可视化分析,见图 7。

### 3 讨论

糖尿病与认知功能障碍及脑部病变相关<sup>[26-27]</sup>。氧化应激与 AGEs 通常导致糖尿病患者脑损伤及认知功能衰退<sup>[28]</sup>。现有药物主要集中于通过抗炎与抗氧化作用降低高血糖并改善认知功能,如 α-硫辛酸等<sup>[29]</sup>。姜黄素因其独特的 α-与 β-不饱和二酮结构,可有效抑制 NF-κB 与活性氧 (ROS),使其成为治疗糖尿病相关神经退行性疾病的潜在抗糖尿病药物<sup>[30-32]</sup>。

本研究采用网络药理学方法确定姜黄素在糖尿病脑病治疗中的潜在靶点和治疗作用。Lipinski 的 RO5 分析表明,姜黄素具有良好的药物特性,生物利用度得分为 0.55,表明其作为口服治疗的潜力。利用数据库确定了姜黄素靶标和糖尿病脑病相关靶点,创建了一个含有 144 个潜在靶标的 PPI 网络,APP、Akt1、EGFR、ESR1、SRC、HSP90AA1、GSK3β、STAT3 这些靶点由于其高度的中心性而至关重要,这表明姜黄素通过中心靶点连接多个模块化网络而协同作用。利用分子对接研究姜黄素与 8 个主要靶点的相互结合作用。研究表明,姜黄素与 APP、Akt1、EGFR、ESR1、SRC、HSP90AA1、GSK3β、STAT3 之间具有强亲和力。

SRC 家族成员对于调节糖异生、肝脏脂肪代谢和肌肉脂肪酸氧化至关重要<sup>[33]</sup>。SRC-1 和 SRC-2 增强大脑中雌激素和孕激素受体的转录,影响行为和生理功能<sup>[34]</sup>。内质网应激导致的神经元炎症和凋亡是糖尿病脑病的关键病因<sup>[35]</sup>。慢性高血糖导致过量的 ROS,损害脂质、蛋白质和 DNA,导致线粒体功能障碍和蛋白质错误折叠,从而损害神经元<sup>[36]</sup>。Nr2f2 调节葡萄糖稳态,其沉默通过激活 STAT 和 Akt 引起炎症、内皮-间质转化、增殖、凋亡抵抗和 ROS 增加,破坏内皮平衡<sup>[37-38]</sup>。Nr2f2 敲除通过抑制 PGC-1α 来减少睑下垂和线粒体功能障碍<sup>[39]</sup>。STAT3 可以升高 TNF-α,通过 ROS 增加神经元凋亡<sup>[40]</sup>。此外,以高血糖为特征的糖尿病会损害认知能力,扰乱脑血流,导致慢性脑灌注不足<sup>[41]</sup>,这导

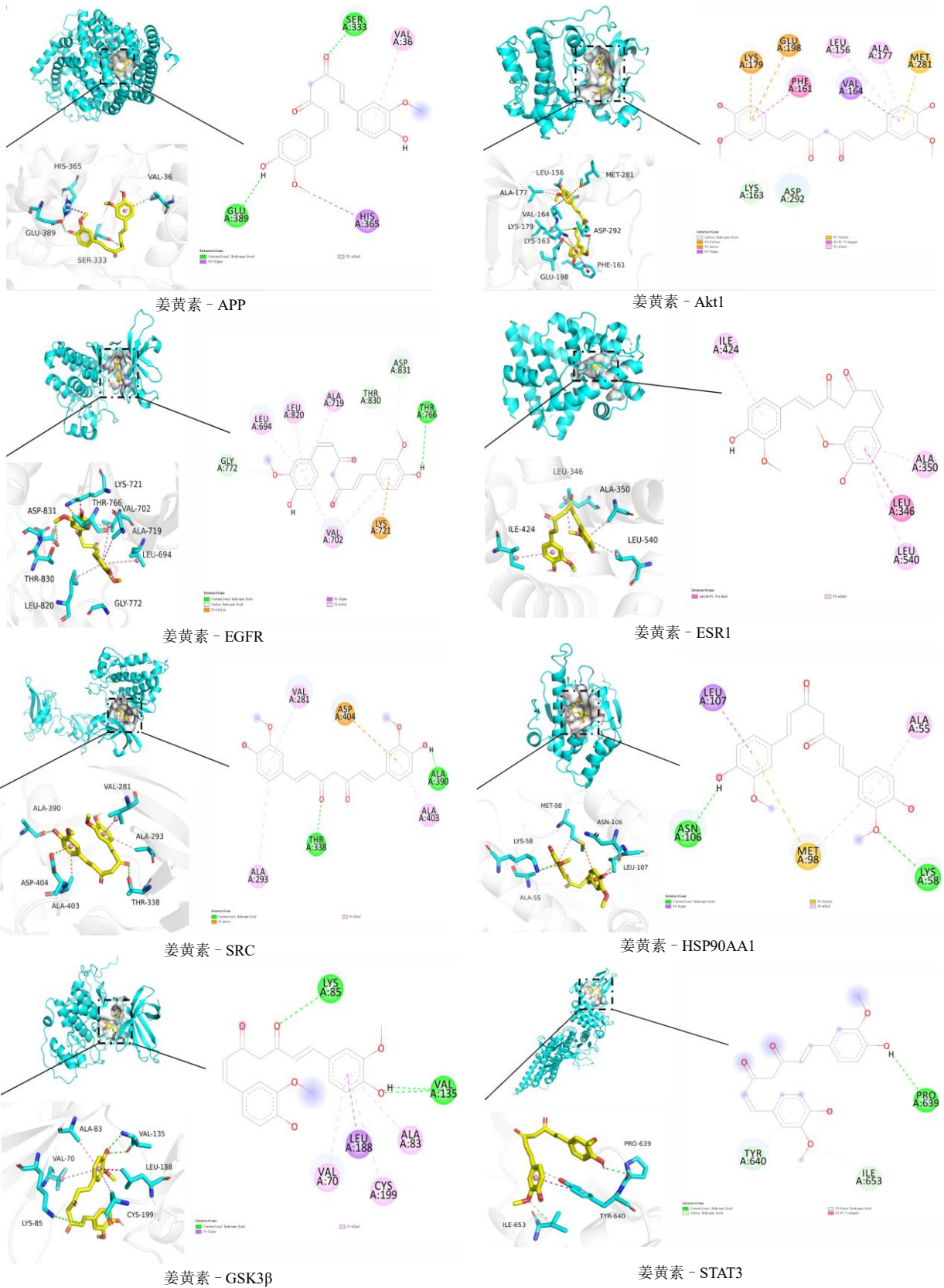


图 7 姜黄素与靶标蛋白相互作用示意图

Fig. 7 Schematic diagram of the interaction between curcumin and target proteins

致 APP 过度表达、神经元损失和淀粉样蛋白  $\beta$  代谢改变<sup>[42]</sup>。

使用 DAVID 对作用靶点进行了富集分析, 结果显示参与了与神经炎症、细胞死亡和酶结合相关的 GO 生物学过程。KEGG 途径分析强调了 AGE-RAGE 信号传递、脂质和动脉粥样硬化以及 PI3K/Akt 途径的重要性。新证据表明, 与受体  $\beta$  相互作用的 AGEs 会导致与糖尿病相关的神经炎症、抗氧化酶功能障碍和细胞死亡, 可能导致神经退行性疾病, 而 RAGE 与胰岛素抵抗有关<sup>[43-44]</sup>。糖尿病脑病是一种与脑胰岛素抵抗相关的并发症。这种疾病影响胰岛素 - 受体相互作用、受体自身磷酸化和细胞内信号传递, 导致蛋白质错误折叠和淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 形成, 常见的病理特征包括  $A\beta$  沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化。胰岛素抵抗会扰乱大脑的 PI3K/Akt 途径, 导致 2 型糖尿病并形成恶性循环<sup>[45]</sup>。糖尿病可引起内皮功能障碍, 其特征为血管舒张受损、氧化应激、炎症、白细胞黏附、渗透性增加和内皮细胞老化, 导致认知问题<sup>[46-47]</sup>。平衡神经炎症、细胞功能和抗氧化反应对于解决这些缺陷而不引起神经元损伤或凋亡至关重要。

突触可塑性通过影响海马体、杏仁核和前额叶皮质来支持认知功能, 如记忆、情感和行为<sup>[48]</sup>。这种突触适应性对于学习和记忆至关重要。SynGO 帮助识别与突触功能和疾病相关的基因和蛋白质。姜黄素已被证明可以通过减少线粒体功能障碍和神经元死亡来保护皮质细胞<sup>[49]</sup>。此外, 富集分析结果与目标和表型之间的 VarElect 分析相关性一致。

综上, 姜黄素能够穿过血脑屏障, 其良好的生物利用度使其成为一种有前途的口服候选药物。GO、KEGG、VarElect 和分子对接分析表明, 姜黄素可能会影响与神经退行性病理相关的蛋白质。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Liu Y, Li M C, Zhang Z, *et al.* Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 42:28-39.

[2] Vieira L L, de Lima Soares R G, da Silva Felipe S M, *et al.* Physiological targets for the treatment of diabetic encephalopathy [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2016, 28, Online ahead of print.

[3] Saleh D O, Sedik A A. Novel drugs affecting diabetic peripheral neuropathy [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024,

27(6): 657-670.

[4] Dhir A. Curcumin in epilepsy disorders [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 1865-1875.

[5] Hasanzadeh S, Read M I, Bland A R, *et al.* Curcumin: An inflammasome silencer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921.

[6] Chainoglou E, Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1975.

[7] El-Moselhy M A, Taye A, Sharkawi S S, *et al.* The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- $\alpha$  and free fatty acids [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(5): 1129-1140.

[8] 刘虎军, 贾菲, 贺钰梅. 姜黄素调控 NF- $\kappa$ B 信号通路对糖尿病模型大鼠胰岛细胞形态和功能的影响 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(4): 803-811.

[9] Kandezi N, Mohammadi M, Ghaffari M, *et al.* Novel insight to neuroprotective potential of curcumin: A mechanistic review of possible involvement of mitochondrial biogenesis and PI3/Akt/GSK3 or PI3/Akt/CREB/BDNF signaling pathways [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2020, 9(1): 1-32.

[10] Mandal M, Jaiswal P, Mishra A. Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(6): e22478.

[11] Subedi L, Gaire B P. Neuroprotective effects of curcumin in cerebral ischemia: Cellular and molecular mechanisms [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(14): 2562-2572.

[12] 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.

[13] Liu Y, Li X, Chen C, *et al.* Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 572-588.

[14] Möbitz H. Design principles for balancing lipophilicity and permeability in beyond rule of 5 space [J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(5): e202300395.

[15] Chen X X, Li H, Tian L C, *et al.* Analysis of the physicochemical properties of acaricides based on Lipinski's rule of five [J]. *J Comput Biol*, 2020, 27(9): 1397-1406.

[16] Kim S H, Chen J, Cheng T J, *et al.* PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.

[17] UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2025 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D609-D617.

- [18] Asadzadeh A, Ghorbani N, Dastan K. Identification of druggable hub genes and key pathways associated with cervical cancer by protein-protein interaction analysis: An in silico study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2023, 21(10): 809-818.
- [19] Huang D W, Sherman B T, Zheng X, et al. Extracting biological meaning from large gene lists with DAVID [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2009, 13: 13.11.
- [20] Kadiyala S, Bhamidipati P, Malla R R. Neuroplasticity: Pathophysiology and role in major depressive disorder [J]. *Crit Rev Oncog*, 2024, 29(4): 19-32.
- [21] Cai Y M, Cui T, Yin P Q, et al. Dysregulated glial genes in Alzheimer's disease are essential for homeostatic plasticity: Evidence from integrative epigenetic and single cell analyses [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(11): e13989.
- [22] Wang C, Li J, Zhao S D, et al. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice [J]. *Brain Res*, 2020, 1742: 146863.
- [23] Koopmans F, van Nierop P, Andres-Alonso M, et al. SynGO: An evidence-based, expert-curated knowledge base for the synapse [J]. *Neuron*, 2019, 103(2): 217-234.
- [24] Roig Adam A, Martínez-López J A, van der Spek S J F, et al. Transcriptional diversity in specific synaptic gene sets discriminates cortical neuronal identity [J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 22.
- [25] Stelzer G, Plaschkes I, Oz-Levi D, et al. VarElect: The phenotype-based variation prioritizer of the GeneCards suite [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17 Suppl 2(Suppl 2): 444.
- [26] van Sloten T T, Sedaghat S, Carnethon M R, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: Stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 325-336.
- [27] Liu Y J, Zhao J Y, Han W W, et al. Microvascular burden and long-term risk of stroke and dementia in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Affect Disord*, 2024, 354: 68-74.
- [28] Vlassara H, Palace M R. Glycooxidation: The menace of diabetes and aging [J]. *Mt Sinai J Med*, 2003, 70(4): 232-241.
- [29] Esin R G, Khairullin I K, Esin O R. Diabetic encephalopathy: Current insights and potential therapeutic strategies [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2021, 121(7): 49-54.
- [30] Peng Y M, Zheng J B, Zhou Y B, et al. Characterization of a novel curcumin analog P1 as potent inhibitor of the NF- $\kappa$ B signaling pathway with distinct mechanisms [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(7): 939-950.
- [31] Labbozzetta M, Baruchello R, Marchetti P, et al. Lack of nucleophilic addition in the isoxazole and pyrazole diketone modified analogs of curcumin; implications for their antitumor and chemosensitizing activities [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 181(1): 29-36.
- [32] Nabavi S F, Thiagarajan R, Rastrelli L, et al. Curcumin: A natural product for diabetes and its complications [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(23): 2445-2455.
- [33] York B, Sagen J V, Tsimelzon A, et al. Research resource: tissue- and pathway-specific metabolomic profiles of the steroid receptor coactivator (SRC) family [J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(2): 366-380.
- [34] Yore M A, Im D, Webb L K, et al. Steroid receptor coactivator-2 expression in brain and physical associations with steroid receptors [J]. *Neuroscience*, 2010, 169(3): 1017-1028.
- [35] Wang Z G, Huang Y, Cheng Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced neuronal inflammatory response and apoptosis likely plays a key role in the development of diabetic encephalopathy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78455-78472.
- [36] Powers E T, Morimoto R I, Dillin A, et al. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 959-991.
- [37] Boutant M, Ramos O H, Lecoecur C, et al. Glucose-dependent regulation of NR2F2 promoter and influence of SNP-rs3743462 on whole body insulin sensitivity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35810.
- [38] Dougherty E J, Chen L Y, Awad K S, et al. Inflammation and DKK1-induced AKT activation contribute to endothelial dysfunction following NR2F2 loss [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 324(6): L783-L798.
- [39] Miao W L, Chen M L, Chen M L, et al. Nr2f2 overexpression aggravates ferroptosis and mitochondrial dysfunction by regulating the PGC-1 $\alpha$  signaling in diabetes-induced heart failure mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 8373389.
- [40] Yun J H, Lee D H, Jeong H S, et al. STAT3 activation in microglia exacerbates hippocampal neuronal apoptosis in diabetic brains [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7058-7070.
- [41] Nowaczewska M, Kamińska A, Kukulska-Pawluczuk B, et al. Effect of hyperglycemia on cerebral blood flow in patients with diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 153: 1-5.
- [42] Yamada M, Ihara M, Okamoto Y, et al. The influence of chronic cerebral hypoperfusion on cognitive function and amyloid  $\beta$  metabolism in APP overexpressing mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16567.

- [43] Bhattacharya R, Alam M R, Kamal M A, *et al.* AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: A central road to neurodegeneration [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1155175.
- [44] Leuner B, Max M, Thamm K, *et al.* RAGE influences obesity in mice. Effects of the presence of RAGE on weight gain, AGE accumulation, and insulin levels in mice on a high fat diet [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2012, 45(2): 102-108.
- [45] Huang X J, Liu G H, Guo J, *et al.* The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [46] Zhao N, Yu X T, Zhu X X, *et al.* Diabetes mellitus to accelerated atherosclerosis: Shared cellular and molecular mechanisms in glucose and lipid metabolism [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(1): 133-152.
- [47] Xu S W, Ilyas I, Little P J, *et al.* Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [48] Higa G S V, Viana F J C, Francis-Oliveira J, *et al.* Serotonergic neuromodulation of synaptic plasticity [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 257: 110036.
- [49] Sun Q R, Jia N, Wang W X, *et al.* Activation of SIRT1 by curcumin blocks the neurotoxicity of amyloid- $\beta$ 25-35 in rat cortical neurons [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(1): 89-94.

[责任编辑 高源]